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

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

TRUNG TÂM DƯỢC ĐIỂN - DƯỢC THƯ VIỆT NAM
Địa chỉ: Số 48 phố Hai Bà Trưng, quận Hoàn Kiếm, TP. Hà Nội
Điện thoại: (84-4) 38256905
Fax: (84-4) 39343547
E-mail: hdddvn@vnn.vn

BỘ Y TẾ

DƯỢC THƯ QUỐC GIA VIỆT NAM

(Vietnamese National Drug Formulary)

Lần xuất bản thứ hai

(Tái bản lần thứ nhất có sửa chữa)

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2018

BỘ Y TẾ	CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
	Độc lập - Tự do - Hạnh phúc
Số: 2033/QĐ-BYT	

Hà Nội, ngày 29 tháng 5 năm 2015

QUYẾT ĐỊNH

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

BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ

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

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

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

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

Xét đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý Dược,

QUYẾT ĐỊNH:

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

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

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

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

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

BỘ TRƯỞNG

(Đã ký)

Nguyễn Thị Kim Tiến

LỜI NÓI ĐẦU

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

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

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

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

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

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

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

HỘI ĐỒNG DƯỢC THƯ QUỐC GIA VIỆT NAM

CHỦ TỊCH

TS. Nguyễn Quốc Triệu

NỘI DUNG

Quyết định Ban hành Dược thư quốc gia Việt Nam lần xuất bản thứ hai, 5
Lời nói đầu, 7
Hội đồng Dược thư quốc gia Việt Nam II, 9
Hội đồng nghiệm thu Dược thư quốc gia Việt Nam II, 12
Trung tâm Dược điển - Dược thư Việt Nam, 12
Danh mục các chuyên luận thuốc, 13
Ký hiệu chữ viết tắt, 33
Các chuyên luận chung, 37
Hướng dẫn sử dụng Dược thư quốc gia Việt Nam, 39
Kê đơn thuốc, 40
Sử dụng thuốc ở người cao tuổi, 41
Sử dụng thuốc ở người suy giảm chức năng gan, thận, 43
Sử dụng thuốc ở trẻ em, 45
Sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai và cho con bú, 47
Sử dụng an toàn thuốc giảm đau, 48
Sử dụng hợp lý các thuốc điều trị bệnh hen phế quản, 51
Sử dụng hợp lý thuốc kháng động kinh, 55
Sử dụng hợp lý thuốc kháng HIV cho người bệnh HIV/AIDS, 61
Sử dụng hợp lý thuốc kháng sinh, 70
Sử dụng hợp lý thuốc kháng sinh cephalosporin, 72
Thuốc chống loạn thần, xử trí các tác dụng không mong muốn, 75
Tình hình bệnh lao, lao kháng thuốc và sử dụng hợp lý thuốc chống lao, 77
Phòng bệnh viêm gan B và sử dụng hợp lý thuốc điều trị viêm gan B mạn tính, 80
Phòng ngừa và xử trí phản ứng có hại của thuốc, 83
Dị ứng thuốc, 85
Ngộ độc và thuốc giải độc, 90
Dược động học và các thông số chính, 93
Tương tác thuốc, 95
Các chuyên luận thuốc, 99
Các phụ lục, 1497
Phụ lục 1: Xác định diện tích bề mặt thân thể người từ chiều cao và cân nặng, 1499
Phụ lục 2: Pha thêm thuốc tiêm vào dịch truyền tĩnh mạch, 1500
Phụ lục 3: Phân loại thuốc theo mã giải phẫu - điều trị - hóa học (mã ATC), 1510
Mục lục tra cứu, 1529

HỘI ĐỒNG DƯỢC THƯ QUỐC GIA VIỆT NAM II

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

Chủ tịch:

TS. Nguyễn Quốc Triệu

Phó Chủ tịch:

TS. Cao Minh Quang

PGS.TS. Trịnh Văn Lẩu

TS. Nguyễn Văn Tựu

DS. Nguyễn Văn Thanh

PGS.TS. Lương Ngọc Khuê

PGS.TS. Trần Thị Oanh

ThS. Nguyễn Quang Ân

Thư ký:

ThS. Đặng Thị Minh Hằng

ThS. Cao Thị Mai Phương

BAN THƯỜNG TRỰC

Trưởng ban:

TS. Nguyễn Quốc Triệu

Phó trưởng ban:

TS. Cao Minh Quang

PGS.TS. Trịnh Văn Lẩu

TS. Nguyễn Văn Tựu

DS. Nguyễn Văn Thanh

TS. Nguyễn Xuân Trường

Ủy viên:

GS.TS. Ngô Quý Châu

GS.TS. Nguyễn Bá Đức

GS.TS. Lê Đức Hinh

GS.TS. Nguyễn Đức Hinh

PGS.TS. Nguyễn Đăng Hòa

PGS.TS. Lương Ngọc Khuê

PGS.TS. Nguyễn Văn Kính

GS.TS. Nguyễn Thanh Liêm

PGS.TS. Trần Thị Oanh

GS.TS. Đặng Vạn Phước

ThS. Cao Thị Mai Phương

PGS.TS. Trịnh Văn Quỳ

PGS.TS. Nguyễn Tiến Quyết

PGS.TS. Đinh Ngọc Sỹ

GS.TS. Nguyễn Viết Tiến

GS.TS. Nguyễn Anh Trí

PGS.TS. Lê Văn Truyền

CÁC BAN CHUYÊN MÔN

Ban Biên soạn

Trưởng ban: PGS.TS. Trịnh Văn Lẩu

Phó trưởng Ban: TS. Nguyễn Văn Tựu
PGS.TS. Lương Ngọc Khuê

Thư ký ban: ThS. Cao Thị Mai Phương
ThS. Nguyễn Thị Hương

Ủy viên:

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

Ban Thẩm định - Phản biện

Trưởng ban: GS.TSKH. Hoàng Tích Huyền

Phó trưởng ban: GS.TS. Ngô Quý Châu
GS.TS. Đặng Vạn Phước

Thư ký ban: ThS. Cao Thị Mai Phương
ThS. Nguyễn Thị Hương

Ủy viên:

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

GS.TS. Trần Hậu Khang
PGS. Chu Mạnh Khoa
PGS.TS. Lương Ngọc Khuê
PGS.TS. Nguyễn Thy Khuê
PGS. TS. Nguyễn Thị Ngọc Lan
PGS.TS. Nguyễn Văn Liệu
GS.TS. Đào Văn Long
GS.TS. Trần Thị Lợi
PGS.TS. Nguyễn Tuyết Mai
PGS.TS. Nguyễn Ngọc Minh
GS.TS. Võ Thành Nhân
PGS.TS. Trần Thị Oanh
ThS. Nguyễn Thị Đại Phong
GS.TS. Lê Văn Thành
PGS.TS. Nguyễn Tất Thắng
GS. Nguyễn Thụ
PGS.TS. Trần Văn Thuấn
PGS.TS. Lê Anh Thư
BSCKII. Nguyễn Văn Tiệp
TS. Vũ Thị Trâm
PGS.TS. Quan Văn Trí
GS.TS. Nguyễn Lân Việt
GS.TS. Phạm Quang Vinh

Ban Biên tập - Hiệu đính

Trưởng ban: TS. Nguyễn Văn Tựu
Phó trưởng ban: PGS.TSKH. Đỗ Trung Đàm
ThS. Cao Thị Mai Phương
Thư ký ban: ThS. Lục Thị Thu Hằng
ThS. Nguyễn Thị Hương
Ủy viên:

PGS.TS. Đào Kim Chi
DS. Trần Đức Chính
GS.TSKH. Lê Đăng Hà
ThS. Lê Thị Thu Hiền
GS.TS. Lê Đức Hinh
GS.TS. Hoàng Thị Kim Huyền
TS. Vũ Ngọc Kim
PGS.TS. Trịnh Văn Lẩu
ThS. Nguyễn Thị Phương Mai
GS. Đặng Hanh Phức
PGS.TS. Trịnh Văn Quỳ
PGS.TS. Vũ Thị Ngọc Thanh
BSCKII. Nguyễn Văn Tiệp
PGS.TS. Lê Văn Truyền

CỘNG TÁC VIÊN BIÊN SOẠN

TS. Nguyễn Quốc Bình
ThS. Hà Thị Minh Châu
DS. Đỗ Quý Diệm
PGS.TS. Phạm Duệ
PGS.TS. Phan Quang Đoàn
PGS.TS. Nguyễn Văn Đoàn
ThS. Phạm Thị Giảng
TS. Nguyễn Thành Hải
PGS.TS. Trần Đức Hậu
DS. Nguyễn Thị Thu Hiền
TS. Nguyễn Tiến Mạnh
ThS. Lê Thị Quỳnh Nga
GS. Đoàn Thị Nhu
TS. Nguyễn Trường Sơn
PGS.TS. Huỳnh Quang Thuận
TS. Nguyễn Thị Thuận
GS.TSKH. Vũ Thị Minh Thục
DS. Đinh Văn Trung
GS.TSKH. Nguyễn Thu Vân
TS. Phùng Thị Vinh

HỘI ĐỒNG NGHIỆM THU DƯỢC THƯ QUỐC GIA VIỆT NAM II

(Theo quyết định số 2688/QĐ-BYT ngày 22/07/2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Chủ tịch Hội đồng:

PGS.TS. Lê Văn Truyền

Ủy viên:

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

Thư ký:

ThS. Nguyễn Văn Quân

TRUNG TÂM DƯỢC ĐIỂN - DƯỢC THƯ VIỆT NAM

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

DANH MỤC CÁC CHUYÊN LUẬN THUỐC

Tên tiếng Việt	Tên tiếng Anh
Abacavir	Abacavir
Acarbose	Acarbose
Acebutolol*	Acebutolol*
Acenocoumarol	Acenocoumarol
Acetazolamid	Acetazolamide
Acetylcystein	Acetylcysteine
Aciclovir	Aciclovir
Acid acetylsalicylic	Acetylsalicylic acid
Acid aminocaproic	Aminocaproic acid
Acid ascorbic (Vitamin C)	Ascorbic acid (Vitamin C)
Acid boric	Boric acid
Acid chenodeoxycholic	Chenodeoxycholic acid
Acid ethacrynic	Ethacrynic acid
Acid folic	Folic acid
Acid fusidic	Fusidic acid
Acid iopanoic	Iopanoic acid
Acid ioxaglic	Ioxaglic acid
Acid nalidixic	Nalidixic acid
Acid pantothenic	Pantothenic acid
Acid para-aminobenzoic	Para-aminobenzoic acid
Acid salicylic	Salicylic acid
Acid tranexamic	Tranexamic acid
Acid valproic	Valproic acid
Acid zoledronic*	Zoledronic acid*
Acitretin	Acitretin
Adenosin	Adenosine
Adipiodon	Adipiodone
Albendazol	Albendazole
Albumin	Albumin
Alcuronium clorid	Alcuronium chloride
Aldesleukin	Aldesleukin
Alendronat natri	Alendronate sodium
Alfuzosin hydroclorid	Alfuzosin hydrochloride

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Polymyxin B	Polymyxin B
Povidon iod	Povidone iodine
Pralidoxim	Pralidoxime
Pravastatin	Pravastatin
Praziquantel	Praziquantel
Prazosin	Prazosin
Prednisolon	Prednisolone
Pregabalin*	Pregabaline*
Primaquin	Primaquine
Pristinamycin*	Pristinamycin*
Probenecid*	Probenecid*
Procain hydroclorid	Procaine hydrochloride
Procain penicilin G	Procaine benzylpenicillin
Procainamid hydroclorid	Procainamide hydrochloride
Procarbazin	Procarbazine
Progesteron	Progesterone
Proguanil	Proguanil
Promethazin hydroclorid	Promethazine hydrochloride
Propafenon	Propafenone
Propofol	Propofol
Propranolol	Propranolol
Propyliodon	Propyliodone
Propylthiouracil	Propylthiouracil
Protamin sulfat	Protamine sulfate
Pseudoephedrin*	Pseudoephedrine*
Pyrantel	Pyrantel
Pyrazinamid	Pyrazinamide
Pyridostigmin bromid	Pyridostigmine bromide
Pyridoxin hydroclorid (Vitamin B_6)	Pyridoxine hydrochloride
Pyrimethamin	Pyrimethamine
Quinapril	Quinapril
Quinin	Quinine
Rabeprazol*	Rabeprazole*
Ramipril*	Ramipril*
Ranitidin	Ranitidine
Repaglinid	Repaglinide

Reserpin	Reserpine
Retinol (Vitamin A)	Retinol (Vitamin A)
Ribavirin	Ribavirin
Riboflavin (Vitamin B_2)	Riboflavin (Vitamin B_2)
Rifampicin	Rifampicin
Ringer lactat	Ringer lactate
Risperidon	Risperidone
Ritonavir*	Ritonavir*
Rituximab*	Rituximab*
Rocuronium bromid	Rocuronium bromide
Rosiglitazon	Rosiglitazone
Roxithromycin	Roxithromycin
Salbutamol (Dùng trong hô hấp)	Salbutamol (used in pneumology)
Salbutamol (Dùng trong sản khoa)	Salbutamol (used in obstetrics)
Salmeterol*	Salmeterol*
Saquinavir	Saquinavir
Sắt dextran	Ferrous dextran
Sắt (II) sulfat	Ferrous sulfate
Saxagliptin*	Saxagliptin*
Secnidazol*	Secnidazole*
Selegilin	Selegiline
Selen sulfid	Selenium sulfide
Sertralin	Sertraline
Serum gonadotropin	Serum gonadotropin
Sevofluran*	Sevoflurane*
Sildenafil citrat*	Sildenafil citrate*
Simeticon*	Simeticone*
Simvastatin	Simvastatin
Sitagliptin*	Sitagliptin*
Sorbitol	Sorbitol
Sotalol	Sotalol
Spectinomycin	Spectinomycine
Spiramycin	Spiramycin
Spironolacton	Spironolactone
Stavudin	Stavudine
Streptokinase	Streptokinase

Streptomycin	Streptomycin
Sucralfat	Sucralfate
Sulfacetamid natri	Sulfacetamide sodium
Sulfasalazin	Sulfasalazine
Sulpirid	Sulpiride
Sumatriptan*	Sumatriptan*
Suxamethonium clorid	Suxamethonium chloride
Tacrolimus*	Tacrolimus*
Tamoxifen	Tamoxifen
Teicoplanin	Teicoplanin
Telmisartan	Telmisartan
Temozolomid*	Temozolomide*
Teniposid	Teniposide
Tenofovir*	Tenofovir*
Tenoxicam	Tenoxicam
Terazosin hydroclorid*	Terazosin hydrochloride*
Terbinafin hydroclorid*	Terbinafine hydrochloride*
Terbutalin sulfat	Terbutaline sulfate
Testosteron	Testosterone
Tetracain	Tetracaine
Tetracosactid	Tetracosactide
Tetracyclin	Tetracycline
Tetrazepam	Tetrazepam
Thalidomid*	Thalidomide*
Than hoạt	Activated charcoal
Theophylin	Theophylline
Thiamazol	Thiamazole
Thiamin (Vitamin B_1)	Thiamine (Vitamin B_1)
Thioguanin*	Thioguanine*
Thiopental	Thiopental
Thioridazin*	Thioridazine*
Thuốc phiện - opiat - opioid	Opium - opiate - opioid
Thuốc uống bù nước và điện giải	Oral rehydration salts (ORS)
Ticarcilin	Ticarcillin
Ticlopidin	Ticlopidine
Tím gentian	Gentian violet

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

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

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

KÝ HIỆU CHỮ VIẾT TẮT

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

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

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

OTC	Over-the-counter	Thuốc không kê đơn
PABA	Para-aminobenzoic acid	Acid para-aminobenzoic
PAE	Post antibiotic effect	Tác dụng hậu kháng sinh
PAF	Platelet activating factor	Yếu tố hoạt hóa tiểu cầu
PAS	Para aminosalicylic acid	Acid para aminosalicylic
PBP	Penicillin-binding protein	Protein gắn penicilin
PCO_2	Partial pressure of carbon dioxide	Phân áp khí carbonic
pg	Picogram	Picogam (10^{-12} g)
PG	Prostaglandin	Prostaglandin
PG A, B, C,	Prostaglandin A, B, C	Prostaglandin A, B, C
PGI_2	Prostacyclin	Prostacyclin
PHA	Phytohemagglutinin	Phytohemagglutinin
PO_2	Partial pressure of oxygen	Phân áp oxygen
PT	prothrombin time	Thời gian prothrombin
PTH	parathyroid hormone	Hormon cận giáp
PTT	Partial prothrombin time	Thời gian prothrombin một phần, thời gian cephalin
QT	Measure between Q wave and T wave in the heart's electrical cycle	Khoảng QT
SD	Standard deviation	Độ lệch chuẩn
SE	Standard error	Sai số chuẩn
SJS	Stevens-Johnson syndrome	Hội chứng Stevens-Johnson
SLE	Systemic lupus erythermatosus	Lupus ban đỏ hệ thống
spp.	Species	Các chủng
STH	Somatropin hormone	Hormon tăng trưởng
T_3	Triiodothyronine	Triiodothyronin
T_4	Thyroxine	Thyroxin
$t_{1/2}$	Half-life	Nửa đời
TEN	Toxic epidermal necrolysis	Hoại tử nhiễm độc biểu bì
TG	Triglyceride	Triglycerid
TKTW	Central nervous system	Thần kinh trung ương
TSH	Thyroid stimulating hormone	Hormon kích giáp
TT	Thrombin time	Thời gian thrombin
TX	Thromboxane	Thromboxan
TXA_2, TXB_2	Thromboxane A_2, thromboxane B_2	Thromboxan A_2, thromboxan B_2
vd	Example	Ví dụ
Vd	Volume of distribution	Thể tích phân bố
VLDL	Very low density lipoprotein	Lipoprotein tỷ trọng rất thấp
vđ		Vừa đủ

CÁC CHUYÊN LUẬN CHUNG

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG DƯỢC THƯ QUỐC GIA VIỆT NAM

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

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

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

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

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

1. Tên chuyên luận thuốc: Là tên viết theo tên thuốc gốc đã được Việt hóa theo nguyên tắc của Bộ Y tế.
2. Tên chung quốc tế: Viết theo quy định của danh pháp INN (International Nonproprietary Name).
3. Mã ATC (The Anatomical Therapeutic Chemical Code).
4. Loại thuốc: Phân loại theo nhóm tác dụng.
5. Dạng thuốc và hàm lượng: Dạng bào chế thông dụng hiện có trên thị trường và hàm lượng.
6. Dược lý và cơ chế tác dụng: Trình bày tác dụng dược học, dược động học và cơ chế tác dụng.
7. Chỉ định: Cung cấp thông tin để lựa chọn đúng thuốc và đúng chỉ định.
8. Chống chỉ định: Nêu các trường hợp cần tránh dùng thuốc.
9. Thận trọng: Các trường hợp cần thận trọng khi dùng thuốc, ví dụ đối với người cao tuổi, người có bệnh về gan, thận v.v...
10. Thời kỳ mang thai: Các thận trọng khi chỉ định thuốc cho người mang thai.
11. Thời kỳ cho con bú: Các thận trọng khi chỉ định thuốc cho người cho con bú sữa mẹ.
12. Tác dụng không mong muốn (Adverse drug reactions: ADR): Bao gồm những phản ứng phụ và các phản ứng đối nghịch có hại. Trong phần này các ADR được chia làm ba loại theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới: Loại thường gặp là ADR xảy ra trên 1 phần trăm số người dùng thuốc, loại ít gặp là ADR xảy ra dưới 1 phần trăm và lớn hơn 1 phần nghìn số người dùng thuốc, loại hiếm gặp là ADR xảy ra dưới 1 phần nghìn số người dùng thuốc.
13. Hướng dẫn cách xử trí ADR.
14. Liều lượng và cách dùng:

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

15. Tương tác thuốc: Khi sử dụng cùng một lúc hai hoặc nhiều thuốc thường dễ xảy ra tương tác thuốc dẫn đến hiện tượng đối kháng hoặc hiệp đồng. Tác dụng đối kháng là hiện tượng một thuốc có thể làm giảm (hoặc mất) tác dụng của thuốc khác khi dùng đồng thời; ngược lại là tác dụng hiệp đồng (có khi tác dụng tăng cường đến mức gây độc cho người bệnh). Vì vậy cần thận trọng và khi thật cần thiết mới dùng chung các thuốc đó với nhau.
16. Độ ổn định và bảo quản.
17. Tương kỵ: Thuốc không được trộn lẫn với thuốc khác vì xảy ra phản ứng ngoài cơ thể.
18. Quá liều và xử trí.
19. Thông tin quy chế.

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

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

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

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

KÊ ĐƠN THUỐC

Những quy định chung về kê đơn thuốc

Những quy định về trách nhiệm người được kê đơn thuốc

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

Yêu cầu của một đơn thuốc tốt

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

Chẩn đoán, xác định đúng bệnh:

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

Lựa chọn thuốc phù hợp với người bệnh:

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

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

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

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

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

Hạn chế tối đa kê nhiều thuốc trong một đơn thuốc để tránh tương tác thuốc. Khi lựa chọn thuốc, cần ưu tiên những thuốc chứa một thành phần và hạn chế kê những thuốc phối hợp nhiều thành phần. Trường hợp phải kê nhiều loại thuốc trong một đơn thuốc thì cần phải ghi theo thứ tự: Thuốc điều trị chính, thuốc hỗ trợ, thuốc điều trị triệu chứng và cuối cùng là thuốc giúp nâng cao thể trạng (nếu thật sự cần thiết).

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

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

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

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

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

Đối với kháng sinh

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

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

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

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

Đối với thuốc gây nghiện

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

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

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

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

Đối với bệnh mạn tính:

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

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

Quy chế kê đơn thuốc

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

1. Thuốc gây nghiện;
2. Thuốc hướng tâm thần và tiền chất dùng làm thuốc;
3. Thuốc gây mê;
4. Thuốc giảm đau, chống viêm không steroid trừ acid acetylsalicylic (aspirin) và paracetamol;
5. Thuốc điều trị bệnh gút;
6. Thuốc cấp cứu và chống độc;
7. Thuốc điều trị giun chỉ, sán lá;
8. Thuốc kháng sinh;
9. Thuốc điều trị virus;
10. Thuốc điều trị nấm;
11. Thuốc điều trị lao;
12. Thuốc điều trị sốt rét;
13. Thuốc điều trị đau nửa đầu (Migraine);
14. Thuốc điều trị ung thư và tác động vào hệ thống miễn dịch;
15. Thuốc điều trị Parkinson;
16. Thuốc tác động lên quá trình đông máu;
17. Máu, chế phẩm máu, dung dịch cao phân tử;
18. Nhóm thuốc tim mạch: Thuốc điều trị bệnh mạch vành, thuốc chống loạn nhịp, thuốc điều trị tăng huyết áp, thuốc điều trị hạ huyết áp, thuốc điều trị suy tim, thuốc chống huyết khối, thuốc hạ lipid máu;
19. Thuốc dùng cho chẩn đoán;
20. Thuốc lợi tiểu;
21. Thuốc chống loét dạ dày: Thuốc kháng histamin H_2, thuốc ức chế bơm proton;
22. Hormon (corticoid, insulin và nhóm hạ đường huyết,…) và nội tiết tố (trừ thuốc tránh thai);
23. Huyết thanh và globulin miễn dịch;
24. Thuốc giãn cơ và tăng trương lực cơ;
25. Thuốc làm co, giãn đồng tử và giảm nhãn áp;
26. Thuốc thúc đẻ, cầm máu sau đẻ và chống đẻ non;
27. Thuốc điều trị hen;
28. Sinh phẩm dùng chữa bệnh (trừ men tiêu hoá)
29. Thuốc điều trị rối loạn cương;
30. Dung dịch truyền tĩnh mạch.

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

SỬ DỤNG THUỐC Ở NGƯỜI CAO TUỔI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sự biến đổi đáp ứng của cơ quan đích

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

Sự biến đổi cơ chế kiểm soát thể dịch

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

Tình trạng đa bệnh lý

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

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

Dễ bị hạ huyết áp tư thế

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

Dễ bị ngã do mất thăng bằng tư thế

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

Giảm điều hòa thân nhiệt

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

Giảm chức năng nhận thức

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

Giảm chức năng các cơ quan nội tạng

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

Nguyên tắc kê đơn ở người cao tuổi

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

Về lựa chọn thuốc

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

Về dạng thuốc

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

Về liều lượng:

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

Theo dõi điều trị

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

Hướng dẫn sử dụng thuốc

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

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

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

Suy giảm chức năng gan

Đặc điểm của suy gan

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

Chức năng gan suy giảm ảnh hưởng chủ yếu đến khả năng chuyển hóa thuốc qua hệ enzym cytochrom P_{450} - hệ enzym chịu trách nhiệm bất hoạt thuốc (pha I), trong khi hoạt tính của các enzym liên hợp - hệ enzym chịu trách nhiệm chuyển thuốc và các chất đã chuyển hóa ở pha I thành các chất dễ tan trong nước để tiếp tục bài xuất qua mật hoặc thận (pha II) ít bị ảnh hưởng. Nguy cơ quá liều tăng thêm nếu gặp tương tác thuốc ở giai đoạn chuyển hóa khi phối hợp với một thuốc gây kìm hãm cytochrom P_{450}.

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

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

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

Đánh giá mức độ suy giảm chức năng gan

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

Bảng 1. Phân loại Child-Pugh

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

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

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

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

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

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

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

Lựa chọn thuốc khi điều trị cho người bệnh suy gan

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

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

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

Suy giảm chức năng thận

Đặc điểm của suy thận

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

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

Suy thận cũng gây giảm lượng protein huyết tương, dẫn đến tăng tỷ lệ thuốc ở dạng tự do, gây tăng độc tính. Nguyên nhân này ảnh hưởng đến các thuốc có tỷ lệ liên kết cao với protein huyết tương và đặc biệt nguy hiểm với các thuốc có phạm vi điều trị hẹp. Hậu quả sẽ nghiêm trọng hơn nếu gặp tương tác thuốc theo cơ chế phân bố.

Suy thận còn ảnh hưởng đến đào thải thuốc qua gan: Sự ứ trệ thuốc ở dạng còn hoạt tính có thể kéo theo tình trạng suy gan do thuốc.

Khả năng gây độc của thuốc ở người bệnh phụ thuộc tỷ lệ thuốc được bài xuất qua thận ở dạng còn hoạt tính và độc tính của thuốc đối với thận.

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

Đánh giá mức độ suy giảm chức năng thận

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

Dựa vào độ thanh thải creatinin của thận

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

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

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

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

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

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

Trong đó:

Tuổi người bệnh được tính theo năm,

Thể trọng tính theo kg,

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

Cl_{cr} có đơn vị là ml/phút.

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

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

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

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

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

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

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

Dựa vào tốc độ lọc của cầu thận

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

GFR được biểu thị bằng ml/phút ở người lớn (tính cho diện tích bề mặt cơ thể là 1,73 m^2) là số ml huyết tương được thanh lọc creatinin hoàn toàn trong 1 phút khi đi qua thận.

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

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

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

Trong đó:

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

Tuổi người bệnh được tính theo năm.

GFR có đơn vị là ml/phút/1,73 m^2

Ghi chú: Nếu nồng độ creatinin huyết thanh (C_{cr}) tính bằng µmol/lít thì:

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

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

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

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

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

Sử dụng thuốc ở người bệnh suy thận

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

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

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

kháng thuốc hoặc bùng phát cơn bệnh. Do đó nếu hệ số hiệu chỉnh quá lớn thì phương án phối hợp cả 2 cách làm trên là hợp lý.

Trong các tài liệu hướng dẫn sử dụng thuốc, liều cho người bệnh suy thận được tính sẵn theo độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}) ở từng chuyên luận riêng biệt hoặc trong phụ lục.

SỬ DỤNG THUỐC Ở TRẺ EM

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

Các khác biệt cơ bản ở trẻ em ảnh hưởng đến sử dụng thuốc

Về dược động học

Hấp thu thuốc:

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

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

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

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

Phân bố thuốc:

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

Tỷ lệ lipid/nước thay đổi rất nhiều từ lúc mới sinh đến trưởng thành. Tỷ lệ nước so với tổng trọng lượng cơ thể chiếm khoảng 80% lúc mới sinh, giảm xuống chỉ còn 65% khi trẻ được 12 tháng tuổi và 60% ở người lớn trưởng thành. Tỷ lệ chất béo chỉ 3% ở trẻ sơ sinh thiếu tháng, 12% ở trẻ sơ sinh đủ tháng, 30% ở trẻ 1 tuổi, trong khi đó tỷ lệ này ở tuổi trung niên là 18%. Do đó nếu tính liều lượng thuốc theo mg/kg cơ thể thì có sự khác biệt rõ rệt ở các lớp tuổi tùy theo bản chất của thuốc là thân lipid hay thân nước: với các thuốc tan nhiều trong nước, liều lượng cho trẻ sơ sinh và nhũ nhi cao hơn ở người trưởng thành nhằm đạt được cùng nồng độ thuốc trong huyết tương. Tuy nhiên một yếu tố khác cần phải tính đến là khả năng bài xuất thuốc của gan và thận ở trẻ em và vì vậy mức liều cuối cùng đưa ra phải dựa vào tổng thể của các quá trình dược động học ở trẻ em chứ không chỉ dựa vào một quá trình.

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

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

Chuyển hóa thuốc:

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

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

Thải trừ thuốc:

Chức năng thận ở trẻ sơ sinh (cả thiếu tháng và đủ tháng) yếu hơn so với trẻ em các lớp tuổi lớn hơn và người lớn. Tốc độ lọc của cầu thận (GFR) ở trẻ sơ sinh đủ tháng là 10 - 15 ml/phút/m^2 trong khi ở trẻ sơ sinh thiếu tháng chỉ bằng khoảng một nửa (5 - 10 ml/phút/m^2). Tốc độ lọc của cầu thận đạt đến bằng người lớn sau 3 đến 6 tháng tuổi nhưng chức năng của ống thận thì hoàn thiện muộn hơn. Chức năng thận liên quan đến khả năng thải trừ thuốc, đặc biệt với các thuốc tan nhiều trong nước, ví dụ với các kháng sinh nhóm beta-lactam, aminoglycosid, vancomycin. Chức năng thận kém đồng nghĩa với sự kéo dài nửa đời thải trừ và sự tích lũy thuốc. Tuy nhiên, cả 3 quá trình: Lọc qua cầu thận, tái hấp thu và bài xuất qua ống thận, được hoàn thiện khá nhanh ngay từ những tuần đầu sau sinh và đạt mức như ở người trưởng thành sau 1 năm tuổi.

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

Về dược lực học

Đáp ứng với thuốc:

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

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

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

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

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Do đặc điểm về sinh lý của trẻ em, ADR ở lớp tuổi này cũng có những khác biệt so với người lớn. Ví dụ, một số ADR chỉ gặp khi dùng cho trẻ em như: Chậm lớn khi dùng corticosteroid, tetracyclin; dậy thì sớm với androgen; vàng da với sulfonamid, vitamin K_3.

Những lưu ý về sử dụng thuốc cho trẻ em

Lựa chọn thuốc

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

Liều lượng thuốc

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

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

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

Với các thuốc có phạm vi điều trị hẹp, đặc biệt là các thuốc chống ung thư, cách tốt nhất là sử dụng việc tính liều lượng thuốc ở trẻ em theo diện tích bề mặt cơ thể (BSA = Body Surface Area) vì giữa kích thước và trọng lượng của người bệnh có mối quan hệ phụ thuộc tốt hơn nếu chỉ tính theo cân nặng. Cần lưu ý sử dụng toán đồ để tính BSA: Có loại dành cho trẻ em và loại dành cho người lớn. Đơn vị của BSA là m^2 và đơn vị liều là mg/m^2.

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

Kê đơn thuốc và hướng dẫn sử dụng thuốc

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

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

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

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

dùng ghi trên bao bì chưa hết. Cần lưu ý người nhà bệnh nhi không được tự ý thêm sữa, nước trái cây hoặc thuốc khác vào dạng thuốc lỏng đã pha để tránh tương tác bất lợi gây giảm liều dùng. Cũng cần nhắc nhở để không cho bất kỳ loại thuốc nào vào trong bình sữa hoặc thức ăn vì thuốc có thể tương tác với sữa và thức ăn; hơn nữa, làm như vậy có thể số lượng thuốc đưa vào cơ thể sẽ bị thiếu hụt nếu đứa trẻ không dùng hết sữa hoặc thức ăn chứa trong bình.

Cần lưu ý khi chọn giờ cho trẻ uống thuốc: Nên tránh đánh thức trẻ về đêm để trẻ ngủ được đủ giấc; với những trường hợp trẻ mắc bệnh mạn tính, nên tránh giờ trẻ phải uống thuốc ở trường vì khả năng tuân thủ dùng thuốc khó bảo đảm do trẻ quên hoặc mặc cảm với bạn bè không dám uống.

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

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

Thời kỳ mang thai

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

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

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

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

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

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

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

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

1. Hạn chế tối đa dùng thuốc, đặc biệt trong 3 tháng đầu thai kỳ.

2. Nếu phải dùng thì nên chọn thuốc theo phân loại độ an toàn của thuốc với thai nhi. Tránh dùng những thuốc chưa được sử dụng rộng rãi cho phụ nữ mang thai.

3. Dùng thuốc với liều thấp nhất có hiệu quả với thời gian ngắn nhất có thể.

Thời kỳ cho con bú

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

Gây suy giảm sự tiết sữa ở mẹ.

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

Các thuốc làm giảm khả năng tiết sữa ở phụ nữ cho con bú thường là các chất có ảnh hưởng tới sự tiết prolactin như estrogen, bromocriptin, thuốc lợi tiểu… Việc kê đơn lúc này tùy thuộc vào việc cân nhắc lợi ích điều trị cho mẹ và nguy cơ thiếu sữa cho bé.

Về ảnh hưởng của thuốc tới đứa trẻ: Tuy không có bằng chứng về tác hại của thuốc truyền từ mẹ sang con qua sữa nhưng có thể suy luận từ các thông tin sau:

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

Đặc tính dược động học ở đứa trẻ.

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

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

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

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

1. Hạn chế tối đa dùng thuốc cho người mẹ.

2. Nếu phải dùng thì nên chọn thuốc an toàn cho trẻ bú mẹ, thuốc có tỉ lệ nồng độ sữa/huyết tương thấp, thải trừ nhanh.

3. Tránh dùng thuốc liều cao, nên dùng trong thời gian ngắn nhất và ngừng ngay khi đạt hiệu quả.

4. Thời điểm dùng thuốc nên chọn ngay sau khi cho trẻ bú xong.

Kết luận

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

SỬ DỤNG AN TOÀN THUỐC GIẢM ĐAU

Đại cương

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

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

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

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

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

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

Đau xuất xứ thần kinh (neuropathic pain): Đau khởi phát hoặc bị gây ra do tổn thương tiên phát hoặc do rối loạn chức năng hệ thần kinh ngoại vi hay trung ương. Ở ngoại vi, ví dụ đau sau nhiễm virus *Herpes,* đau dây thần kinh mặt, do đái tháo đường, sau chấn thương thần kinh, sau phẫu thuật thần kinh; ở trung ương, ví dụ đau sau tai biến mạch não.

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

Thăm khám chẩn đoán đau

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

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

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

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

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

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

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

Các dấu hiệu và triệu chứng dương tính như:

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

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

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

Đau khi khêu gợi kích thích (stimulus-evoked pain) có ba dạng là: Nghịch cảm đau (allodynia): đau do kích thích không gây đau;

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

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

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

Điều trị bằng thuốc giảm đau

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

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

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

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

Thuốc giảm đau không thuộc dạng opi

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

Aspirin (acid acetylsalicylic)

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

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

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

Paracetamol

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

Thuốc giảm đau dạng opi

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

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

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

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

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

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

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

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

Codein thường được dùng điều trị khi đau không nặng lắm và hay được kết hợp với các thuốc giảm đau không thuộc dạng opi như aspirin, paracetamol hoặc các chất chống viêm không steroid khác.

Một số dẫn xuất khác như dextromethorphan hoặc pholcodin được dùng làm thuốc ho; còn diphenoxylat và loperamid được dùng điều trị tiêu chảy.

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

Thuốc chống viêm

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

Thuốc chống viêm loại steroid

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

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID)

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

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

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

Các prostaglandin được tạo nên do sự chuyển hóa của các phospholipid màng tế bào, là sản phẩm tổng hợp của các tế bào viêm. Các prostaglandin có khả năng gây viêm cấp tính và mạn tính.

Do đó hầu hết các thuốc chống viêm đều có hai tác dụng:

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

Ức chế quá trình tổng hợp prostaglandin từ các phospholipid màng.

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

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

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

Nhóm pyrazol: Ví dụ Phenylbutazon, oxyphenyl butazon…

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

Nhóm indol: Ví dụ: indomethacin.

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

Nhóm anthranilic: Ví dụ: acid niflumic.
Nhóm phenylpropionic: Ví dụ: ibuprofen, ketoprofen, acid tiaprofenic.
Các loại khác: Ví dụ: Diclofenac, piroxicam, tenoxicam...
Ở đây có thể xếp vào cả thuốc aspirin.
Hiện nay celecoxib là một thuốc chống viêm không steroid được sử dụng khá rộng rãi tại nhiều nước trên thế giới vì ít gây tác dụng không mong muốn.

Nguyên tắc chung khi sử dụng thuốc chống viêm

Dùng thuốc chống viêm nên thận trọng khi người bệnh có tiền sử đau vùng thượng vị, dị ứng, viêm thận, suy gan ở người già yếu và phụ nữ mang thai.
Khi dùng liều cao (liều tấn công) chỉ nên kéo dài từ 5 đến 7 ngày và nên dùng dạng thuốc tiêm. Ngoài đường tiêm và uống có thể dùng dạng thuốc đặt hậu môn hoặc thuốc bôi ngoài da ít gây các tai biến.
Những tác dụng không mong muốn hay gặp là:
Dạ dày: Đầy bụng khó tiêu, cơn đau dạ dày, chảy máu tiêu hóa, thủng dạ dày.
Thận: Viêm thận, phù, đái ra máu, suy thận.
Phản ứng ngoài da và dị ứng: Mẩn ngứa, viêm da nhiễm độc, hen phế quản.
Máu: Giảm bạch cầu, chảy máu, suy tủy.
Gan: Một vài loại thuốc có thể gây viêm gan và suy gan.
Nói chung không nên phối hợp nhiều loại thuốc chống viêm đồng thời vì có thể tăng thêm nguy cơ xảy ra tai biến.

Thuốc giảm đau giúp dinh dưỡng

Người ta đã biết từ lâu tác dụng chống đau của các vitamin nhóm B đặc biệt là:
Vitamin B_1 (thiamin).
Vitamin B_6 (pyridoxin).
Vitamin B_{12} (cyanocobalamin, hydroxocobalamin) và coenzym của vitamin B_{12} là cobamamid, deoxyadenosincobalamin, methylcobalamin.
Các vitamin nhóm B có thể dùng riêng hoặc phối hợp với nhau.

Một số thuốc khác có tác dụng hỗ trợ giảm đau

Ngoài các thuốc nói trên, trong một số trường hợp đặc biệt một số thuốc khác cũng có khả năng giải quyết triệu chứng đau như:
Thuốc an thần kinh, thuốc chống trầm cảm: Chống đau trong ung thư.
Thuốc chống co cứng cơ: Chống đau do co thắt các cơ vân;
Thuốc động kinh: Một số thuốc có thể dùng điều trị các chứng đau dây thần kinh (neuralgia).

Amitriptylin

Đây là một thuốc chống trầm cảm ba vòng. Ngoài tác dụng chủ yếu điều trị trầm cảm, thuốc còn có thể được sử dụng trong bệnh dây thần kinh do đái tháo đường, đau sau nhiễm virus Herpes, đau gáy, đau lưng, đau trong chi ma, đau xơ cơ, đau trong viêm khớp và dự phòng đau nửa đầu.
Tác dụng thứ phát cần chú ý là hạ huyết áp tư thế, nhịp tim nhanh, tăng nhãn áp, liệt ruột và sốt cao.

Carbamazepin

Ngoài tác dụng kháng động kinh, thuốc còn có tác dụng trong điều trị đau dây tam thoa, đau dây thiệt - hầu, đau xuất xứ thần kinh.
Các tác dụng thứ phát đáng chú ý là: Giảm bạch cầu, tăng men gan, hội chứng Stevens-Johnson, giảm chức năng giáp, hạ natri - huyết.

Oxcarbazepin

Thuốc được dùng chủ yếu điều trị động kinh nhưng có thể sử dụng làm giảm đau đối với đau dây tam thoa và đau xuất xứ thần kinh.
Các tác dụng thứ phát cũng giống như đối với carbamazepin.

Phenytoin

Thuốc có thể được sử dụng điều trị đau dây thần kinh tam thoa, đau dây thần kinh thiệt - hầu, đau xuất xứ thần kinh và dự phòng đau nửa đầu.
Cần cảnh giác đối với các tác dụng thứ phát như: Hạ huyết áp, rối loạn dẫn truyền tim, rối loạn máu, viêm gan nhiễm độc và dị ứng. Dùng thuốc lâu dài với liều cao có thể gây teo tiểu não.

Gabapentin

Thuốc được dùng điều trị đau thần kinh sau nhiễm virus *Herpes*, đau thần kinh mặt, đau xuất xứ thần kinh, đau xơ cơ và cả dự phòng đau nửa đầu.
Các tác dụng thứ phát bao gồm: Buồn ngủ, chóng mặt, mệt nhọc, loạng choạng, lợm giọng, khô miệng, táo bón, nhìn mờ, phù ngoại vi.

Pregabalin

Thuốc được dùng trong đau xuất xứ thần kinh kết hợp với bệnh dây thần kinh do đái tháo đường hoặc sau nhiễm virut *Herpes*, đau xơ cơ, đau thần kinh mặt và dự phòng đau nửa đầu.
Cần chú ý tới các tác dụng thứ phát như giảm tiểu cầu, tăng men gan, rối loạn tiêu hóa.

Baclofen

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

Lựa chọn thuốc giảm đau ở người lớn

Paracetamol và các thuốc chống viêm không steroid là các thuốc thường được lựa chọn đầu tiên để điều trị các chứng đau từ mức nhẹ tới mức nặng nhằm tăng cường tác dụng của các chất dạng opi. Các thuốc này thích hợp cho người bệnh bị đau cấp tính hoặc mạn tính. Sử dụng các thuốc giảm đau không opi không đáng ngại về tình trạng bị lệ thuộc tâm lý hoặc nhờn thuốc, nhưng khi tăng liều, hiệu quả của thuốc cũng không tăng thêm.
Aspirin và các thuốc chống viêm không steroid không chọn lọc thường ức chế chức năng tiểu cầu, ảnh hưởng tới đường tiêu hóa và có thể gây các phản ứng mẫn cảm kể cả hen. Các chất ức chế chọn lọc COX-2 tuy ít gây nguy cơ đối với đường tiêu hóa nhưng thường được dùng hạn chế vì e ngại các tác dụng phụ nặng về tim - mạch.
Paracetamol không có tác dụng phụ về huyết học hoặc tiêu hóa nhưng liều cao có thể gây nhiễm độc gan nặng dẫn tới tử vong. Paracetamol kết hợp với một thuốc chống viêm không steroid làm tăng cường giảm đau.
Codein thường được lựa chọn để điều trị các chứng đau từ mức vừa tới mức nặng; cũng có thể dùng dihydrocodein và tramadol. Trong đau cấp tính, phối hợp codein với paracetamol đủ liều có thể làm tăng giảm đau hơn so với dùng paracetamol đơn thuần; nhưng khi dùng nhắc lại sẽ gây tăng tỷ lệ tác dụng phụ. Nếu phối hợp dextropropoxyphen với paracetamol hoặc aspirin cũng không đạt hiệu quả hơn so với aspisin hoặc paracetamol đơn thuần.
Morphin chủ yếu được dùng điều trị đau cấp tính không do bệnh ác tính và đau do ung thư. Sử dụng morphin trong các chứng đau mạn tính không do ung thư còn đang gây tranh luận vì sợ gây nghiện và suy hô hấp. Các thuốc dạng opi có tác dụng ở một số trường hợp đau xuất xứ thần kinh.
Đôi khi có thể sử dụng các thuốc dạng opi khác như methadon hoặc oxycodon có tác dụng dài hơn morphin nhưng cần chú ý là không được cho dùng quá hai lần mỗi ngày khi điều trị dài ngày vì có nguy cơ ức chế dần hệ TKTW và quá liều. Alfentanyl và fentanyl có tác dụng nhanh nhưng pethidin không được khuyến cáo. Diamorphin hoặc hydromorphon có thể được ưa dùng hơn

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

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

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

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

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

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

Các corticoid có thể cải thiện đau xuất xứ thần kinh và cũng có thể làm giảm nhức đầu do tăng áp lực trong sọ và đau do di căn xương.

Một số thuốc gây mê hít được dùng với liều thấp hơn liều gây mê để điều trị đau cấp tính. Đặc biệt oxyd nitơ cho cùng với oxy để làm giảm đau trong thủ thuật sản khoa, nha khoa và một số thủ thuật khác và cả trong xử trí cấp cứu.

Lựa chọn thuốc giảm đau ở trẻ em

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

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

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

Kết luận

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

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

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

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

Bậc 3: Các thuốc giảm đau mạnh.

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

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

Đặc điểm cơ bản của bệnh hen phế quản

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

Cơ chế bệnh sinh của hen phế quản

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

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

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

Tiếp theo là vai trò của kháng thể IgE (KT IgE), các tế bào gây viêm. Sự kết hợp DN - KT IgE xảy ra trên dưỡng bào (mastocyt), bạch cầu ái kiềm (basophil) v.v… sẽ xảy ra phản ứng dị ứng, tóm tắt như sau: Khi DN xâm nhập vào cơ thể, DN bị các tế bào trình diện kháng nguyên tiếp nhận, các tế bào này truyền đặc điểm cấu trúc của DN đến tế bào Th_2. Th_2 dưới tác động của interleukin 4 và 13 làm tế bào lympho B biệt hóa thành plasmocyte. Tế bào này tổng hợp KT IgE. Các KT IgE gắn trên màng dưỡng bào nhờ các receptor đặc hiệu. Khi DN lần thứ hai vào cơ thể, DN sẽ kết hợp với KT IgE đã gắn sẵn trên màng dưỡng bào, sự kết hợp này làm dưỡng bào vỡ các hạt dự trữ (degranulation) giải phóng hàng loạt các chất trung gian hóa học như histamin, serotonin, bradykinin v.v… gây viêm niêm mạc phế quản, tăng xuất tiết, phù nề và co thắt phế quản, làm xuất hiện triệu chứng hen.

Quá trình viêm trong hen phế quản

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

gian hóa học gây viêm như histamin, serotonin, brandykinin, các prostaglandin (PG) như PGD_2, PGF_2, PGE_2… các leucotrien (LT) như LTC_4, LTD_4, LTE_4, kinin, yếu tố hoạt hóa tiểu cầu PAF (Platelet Activating Factor).

Nhiều cytokin gây viêm được giải phóng từ thromboxan A, đại thực bào, tế bào B như Interleukin (IL): IL_4, IL_5, IL_6 yếu tố kích thích dòng đại thực bào hạt GMCSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor) gây viêm dữ dội làm co thắt, phù nề, sung huyết phế quản.

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

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

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

Quá trình co thắt phế quản

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

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

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

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

Trong các chất trung gian hóa học gây viêm, vai trò của các leucotrien rất được chú ý, đây là sản phẩm chuyển hóa của acid arachidonic thông qua sự xúc tác của 5 - lypooxygenase hình thành hai typ leucotrien: Studio Peptid và LTB_4 có tác dụng co phế quản rất mạnh. Prostagladin, đặc biệt PGD_2, yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF) do dưỡng bào tiết ra thúc đẩy sự giải phóng histamin từ bạch cầu ái kiềm làm co thắt phế quản, bản thân PAF là chất trung gian hóa học thứ phát cũng làm co phế quản.

Gia tăng tính phản ứng phế quản

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

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

Các thuốc điều trị hen phế quản

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

Các thuốc điều trị cắt cơn và kiểm soát triệu chứng

Thuốc kích thích $beta_2$ tác dụng nhanh SABA (Short Acting β_2 *Agonist):*

Các thuốc nhóm này tác động trên thụ thể $beta_2$ ở màng tế bào cơ trơn phế quản thông qua hoạt hóa enzym adenylcyclase làm tăng chuyển hóa ATP thành AMPc làm giãn cơ trơn. Ngoài ra thuốc cường $beta_2$ còn có tác dụng giãn mạch, ức chế phóng thích các chất hóa học trung gian, tăng hoạt động bộ lông chuyển dẫn đến tác dụng tăng thải chất nhày, ngăn ngừa thoát mạch, tránh phù nề, ức chế co thắt phế quản do hệ thần kinh NANC (non-adrenergic non cholinergic) gây ra.

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

Các thuốc kích thích $beta_2$ nhanh: Salbutamol và terbutalin, gồm các dạng thuốc như: Salbutamol dạng viên, 2 mg, 4 mg; salbutamol 0,5 mg tiêm dưới da hoặc nhỏ giọt tĩnh mạch qua máy truyền dịch; salbutamol 5 mg: Dạng khí dung qua máy; salbutamol dạng xịt.

Các dạng thuốc khác: Terbutalin 5 mg (viên), terbutalin 0,5 mg (tiêm), terbutalin 5 mg khí dung, terbutalin dạng xịt.

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

Các thuốc kích thích $beta_2$ tác dụng chậm (LABA: Long Acting $beta_2$ Agonist) như formoterol, salmeterol dùng để kiểm soát triệu chứng.

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

Thuốc nhóm xanthin:

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

Do giới hạn an toàn giữa liều điều trị và liều độc của theophylin khá hẹp, nồng độ theophylin huyết tương cần thiết để có hiệu quả giãn phế quản tốt nhất là 10 - 20 mg/lít trong khi liều độc chỉ trên 20 mg/lít. Do tác dụng giãn phế quản của theophylin không bằng các thuốc kích thích β_2, trong khi nguy cơ xuất hiện tác dụng không mong muốn cao nên thuốc này ít được lựa chọn đầu tiên trong điều trị cắt cơn hen. Các chế phẩm hay dùng là theophylin dạng uống và dung dịch tiêm aminophylin. Liều lượng như sau:

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

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

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

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

Thuốc kháng cholinergic

Acetylcholin được giải phóng từ thần kinh phó giao cảm gây co thắt phế quản do hoạt hóa các receptor muscarinic M_3 có trong cơ trơn phế quản. Các thuốc kháng cholinergic có tác dụng kháng acetylcholin nên gây giãn phế quản.

Các thuốc này thường dùng phối hợp với các thuốc kích thích β_2 do tác dụng giãn phế quản không mạnh - thuốc được sử dụng là ipratropium bromid và oxitropium dùng dưới dạng hít và khí dung. ADR hay gặp là khô miệng, chán ăn.

Thuốc chống viêm corticosteroid

Corticosteroid là thuốc điều trị rất hiệu quả cho người bệnh hen bởi chúng làm giảm phản ứng viêm bằng cách làm giảm prostaglandin, làm tăng nồng độ một số phospholipid màng gây ức chế tổng hợp prostaglandin, corticosteroid làm giảm tính thấm mao mạch do ức chế hoạt tính của kinin và nội độc tố vi khuẩn, làm giảm lượng histamin do bạch cầu ưa bazơ tiết ra. Ngoài ra corticosteroid còn có tác dụng làm tăng đáp ứng của phế quản với các thuốc kích thích β_2 khởi phát tác dụng chậm 4 - 6 giờ. Có nhiều dạng bào chế corticosteroid khác nhau được sử dụng: Dạng thuốc viên, thuốc, tiêm, hít.

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

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

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

Các dạng thuốc, hàm lượng:

Fluticason propionat: 125 mg x 60 và 120 liều.

Fluticason propionat: 0,5 mg/2 ml x 5 ống/hộp.

Budesonid: 100 microgam/liều (bình xịt 200 liều).

Khí dung budesonid đơn liều 0,5 mg/ml: ống 1ml.

Bột hít qua miệng budesonid 100 microgam, 200 microgam, ống 200 liều.

Phun mù có định liều (metered dose inhale) budesonid 50 microgam, 200 microgam: Bình xịt 200 liều + đầu tra vào miệng.

Beclomethason dipropionat 50 microgam/liều, bình xịt 200 liều.

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

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

Thuốc giảm phản ứng phế quản

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

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

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

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

Nhóm thuốc kháng leucotrien: Montelukast; zafirlukast (làm mất tác dụng của LTD_4).

Các thuốc điều trị dự phòng kiểm soát hen

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

Các thuốc kích thích β_2 kéo dài LABA và corticosteroid đều có tác dụng điều trị dự phòng kiểm soát hen, tuy nhiên khi dùng riêng rẽ, hiệu quả điều trị không cao. Khi phối hợp thuốc corticosteroid hít (ICS) với thuốc kích thích β_2 tác dụng dài dạng hít (LABA): Salmeterol hoặc formoterol thì đem lại sự kiểm soát hen tốt hơn bằng việc giảm các triệu chứng, cải thiện chức năng phổi và giảm hẳn những đợt kịch phát ở người bệnh hen nhẹ, trung bình, nặng. Hai thành phần này cùng có trong một ống hít với liều cố định salmeterol/fluticason propionat và formoterol/budesonid đang được sử dụng ngày càng nhiều.

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

Các dạng thuốc:

Salmeterol/fluticason propionat dạng xịt có các hàm lượng 25/50 microgam, 25/125 microgam, 25/250 microgam, mỗi lần xịt 2 nhát, ngày xịt 2 lần sáng - tối.

Salmeterol/fluticason propionat dạng hít có các hàm lượng 50/100 microgam, 50/250 microgam, 50/500 microgam, mỗi lần 1 nhát hít, ngày hít 2 lần.

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

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

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

Các bước điều trị để đạt được kiểm soát hen

Bước 1: Thuốc cắt cơn khi cần.

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

Các thuốc hay dùng là thuốc kích thích β_2 tác dụng nhanh đường hít như salbutamol, hoặc các thuốc kháng cholinergic hít, thuốc kích thích β_2 tác dụng nhanh dùng uống hoặc theophylin cũng có thể được sử dụng.

Đối với người bệnh hen vẫn khó thở khi vận động mặc dù hen được kiểm soát tốt hoặc đối với người bệnh hen mà triệu chứng khó thở xuất hiện khi vận động thì có thể dùng thuốc kích thích β_2 tác dụng nhanh trước khi vận động hoặc để giảm triệu chứng xuất hiện sau vận động.

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

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

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

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

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

Thuốc này người ta thường kết hợp một thuốc corticoid hít liều thấp với thuốc kích thích β_2 tác dụng kéo dài vào trong một dụng cụ hít.
Các thuốc hay sử dụng là salmeterol + fluticason propionat hoặc formoterol + budesonid.
Các thuốc này làm giảm số lần kịch phát cơn hen và cải thiện kiểm soát hen ở liều điều trị thấp.
Có thể phối hợp corticoid hít liều thấp với thuốc kháng leucotrien hoặc dùng theophylin giải phóng chậm liều thấp.
Bước 4: Thuốc cắt cơn với 2 thuốc phòng cơn.
Điều trị được khuyến cáo sử dụng là kết hợp corticoid hít liều trung bình hay liều cao với thuốc kích thích β_2 tác dụng kéo dài. Tuy nhiên, tăng liều điều trị corticoid hít từ trung bình sang liều cao ít có hiệu quả và liều cao chỉ được sử dụng trên cơ sở từ 3 - 6 tháng dùng liều corticoid hít trung bình kết hợp với thuốc kích thích β_2 kéo dài. Dùng corticoid hít liều cao kéo dài cũng tăng nguy cơ tác dụng phụ.
Có thể dùng thuốc kháng leucotrien như là thuốc điều trị phối hợp với corticoid hít liều trung bình và cao hoặc kết hợp theophylin giải phóng chậm liều thấp với corticoid hít liều trung bình hoặc cao và thuốc kích thích β_2 tác dụng kéo dài cũng có kết quả tốt.
Bước 5: Thuốc cắt cơn và các lựa chọn phòng cơn kết hợp
Ngoài các thuốc cắt cơn thuộc nhóm kích thích β_2 kéo dài, kết hợp dùng corticoid tiêm hoặc uống. Cách dùng này thường có nhiều tác dụng phụ, do đó chỉ nên dùng phương pháp điều trị này nếu bệnh hen của người bệnh vẫn tiếp tục không kiểm soát được với các thuốc điều trị ở bước 4.

Điều trị giảm bước khi hen được kiểm soát

Khi đã đạt được kiểm soát hen thì việc tiếp tục theo dõi người bệnh hen là cần thiết để duy trì kiểm soát hen và tìm được bậc điều trị thấp nhất. Mặt khác, hen là bệnh hay biến đổi, vì vậy điều trị hen phải được điều chỉnh kịp thời khi mất kiểm soát hen.
Với thuốc dự phòng hen, tác dụng cải thiện triệu chứng bắt đầu có hiệu quả trong vài ngày sau khi dùng thuốc và chỉ cải thiện hoàn toàn phải sau 3 - 4 tháng. Đối với người bệnh nặng không được điều trị, thời gian có thể kéo dài hơn.
Khi hen được kiểm soát, liều lượng thuốc có thể giảm như sau:
Khi corticoid liều trung bình, liều cao dùng riêng lẻ có thể giảm liều 50% sau 3 tháng điều trị.
Khi liều thấp corticoid hít mà kiểm soát được hen có thể dùng 1 lần/ngày.
Khi người bệnh hen được kiểm soát bằng corticoid hít và thuốc kích thích β_2 kéo dài thì giảm liều corticoid hít 50% nhưng vẫn duy trì kích thích β_2 kéo dài. Nếu hen vẫn được kiểm soát tốt, tiếp tục giảm liều corticoid hít xuống liều thấp và không dùng thuốc kích thích β_2 kéo dài.
Điều trị phòng cơn hen có thể ngừng nếu bệnh hen vẫn được kiểm soát ở liều corticoid thấp nhất và không có triệu chứng hen trong vòng 1 năm.

Tăng bước điều trị khi hen không được kiểm soát

Điều trị hen phải được điều chỉnh thường xuyên khi hen không được kiểm soát 1 tháng sau khi đã tăng liều glucocorticoid gấp đôi thì tăng bậc điều trị. Các bước lựa chọn điều trị như sau:
Sử dụng thuốc kích thích β_2 tác dụng ngắn liều cao để cắt cơn hen.
Dùng corticoid đường tiêm tĩnh mạch hoặc uống, hoặc sử dụng corticoid hít và thuốc kích thích β_2 tác dụng nhanh, kéo dài để vừa cắt cơn, vừa phòng cơn.

Cấp cứu cơn hen nặng, nguy kịch

Các dấu hiệu biểu hiện cơn hen nặng, nguy kịch

Số lần thở > 30 lần/phút.
Mạch nhanh > 120 lần/phút.
Mạch nghịch đảo > 25 mmHg.
Nghe phổi im lặng.
Lưu lượng đỉnh PEF (Peak expiratory flow): < 60% so với lý thuyết.
Tím tái.
Nói: Từng từ.
Tri giác: Bị kích thích, thường xuyên co kéo cơ hô hấp và hõm ức.
PaO_2 > 60 mmHg.
$PaCO_2$ < 45 mmHg.
SaO_2 < 90%.
Chú ý: Chỉ cần một vài dấu hiệu (không cần thiết phải có tất cả) là có thể xếp loại hen nặng, nguy cơ.

Xử trí cơn hen nguy kịch (trong bệnh viện)

Thở oxy bóp bóng 10 lít/phút.
Đặt nội khí quản hoặc mở khí quản nếu người bệnh ngạt thở.
Adrenalin: Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp trong hen cấp hoặc nguy kịch, mỗi lần 0,3 mg, cứ 5 - 10 phút tiêm nhắc lại.
Thuốc giãn phế quản kích thích β_2 tác dụng nhanh. Tiêm tĩnh mạch salbutamol 0,5 mg/ống pha trong dung dịch glucose 5% tiêm bằng bơm tiêm điện hoặc máy truyền dịch với tốc độ truyền 0,3 mg/giờ, có thể tăng liều tùy diễn biến nặng của bệnh, terbutalin sulfat 0,5 mg/ống truyền tĩnh mạch với liều giống salbutamol hoặc tiêm dưới da 0,5 mg/lần trong 4 - 6 giờ.
Glucocorticosteroid: Tiêm tĩnh mạch methylprenisolon ống 40 mg x 2 ống hoặc hydrocortison ống 100 mg x 4 ống, cứ mỗi 4 - 6 giờ.
Thuốc nhóm xanthin: Aminophylin 4,8% truyền tĩnh mạch 0,5 mg/kg/giờ.
Magnesi sulfat: Được dùng trong cấp cứu hen. Có tác dụng làm giảm số lần phải nhập viện, tuy nhiên đây không phải là thuốc được sử dụng thường xuyên. Liều lượng tiêm tĩnh mạch 2 g trong 20 phút hoặc lâu hơn.

Thuốc điều trị

Thở oxy qua mặt nạ (3 - 5 lít/phút).
Thuốc giãn phế quản kích thích β_2 tác dụng nhanh (SABA). Đối với đợt cấp mức độ nhẹ đến vừa phải xịt họng 2 - 4 nhát cứ mỗi 20 phút trong giờ đầu tiên. Sau giờ đầu tiên, thuốc giãn phế quản kích thích β_2 phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của cơn hen cấp. Nếu là đợt cấp nhẹ xịt 2 - 4 nhát trong 3 - 4 giờ, nếu hen mức độ vừa phải xịt 10 nhát trong 1 - 2 giờ.
Các thuốc thường dùng: Salbutamol, terbutalin hoặc ipratropium + salbutamol xịt vào buồng đệm (spacer) để tăng hiệu quả của thuốc.
Nếu tình trạng khó thở không giảm phải chuyển đến cơ sở cấp cứu bệnh viện.
Glucocorticosteroid:
Uống prednisolon 0,5 mg - 1 mg/kg cân nặng.
Hoặc tiêm tĩnh mạch 40 - 80 mg methylprednisolon.
Thuốc nhóm xanthin:
Aminophylin 4,8% (5 ml) hoặc 2,4% (5 ml) pha với 10 ml dung dịch glucose 5% tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch 0,4 - 0,6 mg/kg/phút.

Điều trị hen trẻ em

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

Glucocorticoid dạng hít

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

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

Thuốc	Liều thấp (microgam)	Liều trung bình (microgam)	Liều cao** (microgam)
Beclomethason dipropionat	100 - 200	> 200 - 400	> 400
Budesonid***	100 - 200	> 200 - 400	> 400
Budesonid Neb Inhalation suspension	250 - 500	> 500 - 1 000	> 1 000
Ciclesonid***	80 - 160	> 160 - 320	> 320
Flunisolid	500 - 750	> 750 - 1 250	> 1 250
Fluticason	100 - 200	> 200 - 500	> 500
Mometason furoat*	100 - 200	> 200 - 400	> 400
Triamcinolon acetonid	400 - 800	> 800 - 1 200	> 1 200

Ghi chú:

* *So sánh dựa trên số liệu hiệu quả.*

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

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

Kháng leucotrien

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

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

Thuốc kích thích β_2 tác dụng nhanh (SABA)

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

Theophylin

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

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

Điều trị cơn hen kịch phát ở trẻ em

Đặc điểm lâm sàng

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

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

Co rút lồng ngực.

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

Kích thích, vật vã, quấy khóc.

Xử trí cấp cứu

Thở oxy qua mặt nạ (mask) để duy trì $SaO_2 \geq 95\%$.

Thuốc kích thích β_2 tác dụng nhanh

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

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

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

Thuốc kháng cholinergic

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

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

Thuốc nhóm xanthin

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

Glucocorticoid toàn thân

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

Những điều cần chú ý khi điều trị hen

Những thuốc không được dùng khi điều trị cơn hen cấp.

Các thuốc an thần.

Thuốc làm loãng đờm, giảm ho.

Kháng sinh.

Bù dịch số lượng lớn.

Đối với phụ nữ mang thai

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

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

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

SỬ DỤNG HỢP LÝ THUỐC KHÁNG ĐỘNG KINH

Đại cương

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

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

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

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

Phân loại

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

1. Cơn toàn bộ
Cơn vắng ý thức:
a. Điển hình (động kinh cơn nhỏ).
b. Không điển hình.
Cơn rung giật cơ.
Cơn giật (clonic).
Cơn co cứng/trương lực (tonic).
Cơn co cứng/co giật (tonico - clonic).
Cơn mất trương lực (atonic, astatic).

2. Cơn cục bộ
2.1. Cơn cục bộ đơn thuần (không biến đổi ý thức):
a. Với dấu hiệu vận động.
b. Với dấu hiệu cảm giác cơ thể hoặc giác quan.
c. Với dấu hiệu thực vật.
d. Với dấu hiệu tâm thần.
2.2. Cơn cục bộ phức hợp (kèm biến đổi ý thức):
a. Khởi phát cục bộ đơn thuần tiếp nối có rối loạn ý thức và/ hoặc động tác tự động.
b. Với rối loạn ý thức ngay lúc khởi phát cơn, có hoặc không kèm theo động tác tự động.
2.3. Cơn cục bộ toàn bộ hóa thứ phát:
a. Cơn cục bộ đơn thuần toàn bộ hóa thứ phát.
b. Cơn cục bộ phức hợp toàn bộ hóa thứ phát.
c. Cơn cục bộ đơn thuần tiến triển sang cơn cục bộ phức hợp rồi toàn bộ hóa thứ phát.

3. Cơn không phân loại được

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

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

1. Động kinh cục bộ:
1.1. Nguyên phát:
a. Động kinh lành tính tuổi thơ có kịch phát vùng đỉnh.
b. Động kinh lành tính tuổi thơ có kịch phát vùng chẩm.
c. Động kinh tiên phát khi đọc.
1.2. Triệu chứng:
a. Hội chứng Kojenikov hoặc động kinh cục bộ tiếp diễn.
b. Động kinh thùy não.
Động kinh thùy thái dương.
Động kinh thùy trán.
Động kinh thùy đỉnh.
Động kinh thùy chẩm.
1.3. Căn nguyên ẩn.

2. Động kinh toàn bộ:
2.1. Nguyên phát:
Co giật sơ sinh lành tính.
Co giật sơ sinh lành tính gia đình.
Động kinh rung giật cơ lành tính tuổi thơ.
Động kinh cơn vắng tuổi thơ.
Động kinh cơn vắng tuổi thiếu niên.
Động kinh rung giật cơ thiếu niên.
Động kinh có cơn lớn lúc thức giấc.
Động kinh có cơn xảy ra theo cách kích thích đặc hiệu.
Các động kinh toàn bộ nguyên phát khác.

2.2. Căn nguyên ẩn hoặc triệu chứng.
Co thắt trẻ thơ.
Hội chứng West.
Hội chứng Lennox-Gastaut.
Động kinh với cơn rung giật cơ - mất trương lực.
Động kinh với cơn vắng - rung giật cơ.

2.3. Triệu chứng:
Không có nguyên nhân đặc hiệu.
Bệnh não rung giật cơ sớm.
Bệnh não động kinh trẻ em (hội chứng Ohtahara).
Các hội chứng khác.
Hội chứng đặc hiệu.

3. Động kinh không xác định được cục bộ hay toàn bộ.
3.1. Kết hợp cơn cục bộ và toàn bộ:
Cơn động kinh sơ sinh.
Động kinh rung giật cơ nặng.
Động kinh có nhọn - sóng liên tục khi ngủ.
Động kinh có thất ngôn mắc phải (hội chứng Landau-Kleffner).
3.2. Các động kinh khác không rõ cục bộ hay toàn bộ.

4. Hội chứng đặc biệt
4.1. Cơn liên quan đến một tình trạng gây động kinh thoáng qua:
Co giật do sốt cao.
Cơn chỉ xảy ra do một yếu tố chuyển hóa hoặc nhiễm độc.
4.2. Cơn đơn độc, động kinh liên tục đơn độc.

Chẩn đoán

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

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

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

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

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

Cơn động kinh toàn bộ (Động kinh cơn lớn)

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

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

Cơn động kinh vắng ý thức (Động kinh cơn nhỏ)

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

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

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

Cơn động kinh cục bộ

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

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

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

Cơn động kinh liên tục (trạng thái động kinh)

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

Điều trị kháng động kinh

Nguyên tắc thiết yếu

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

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

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

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

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

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

Lựa chọn thuốc kháng động kinh

Một thuốc kháng động kinh có thể có nhiều tính chất sinh học thần kinh. Một số thuốc tác động theo một phương thức chủ yếu, một số khác có hoạt tính sinh học phức tạp hơn liên quan đến kích cỡ của phổ tác động điều trị. Một cách khái quát có thể nói rằng phương thức tác động ảnh hưởng tới các đặc tính của màng nội tại các tế bào thần kinh hoặc các yếu tố khớp thần kinh (sự truyền dẫn thần kinh). Hiện nay, chưa rõ cơ chế tác động của một số phân tử như acid valproic, gabapentin. Đối với các phân tử khác, các cơ chế đó bao gồm: ổn định màng tế bào chẹn các kênh natri phụ thuộc điện thế (phenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin, lamotrigin, topiramat); chẹn các kênh calci phụ thuộc điện thế (ethosuximid); tăng tác động ức chế của acid gammaaminobutyric (GABA) do tác động chủ vận thụ thể GABA-A (benzodiazepin, phenobarbital, topiramat), do ức chế hóa giáng (vigabatrin) hoặc ức chế tái nhập khớp thần kinh (tiagabin) của GABA; ức chế giải phóng các acid amin kích thích, glutamat và aspartat (lamotrigin); chẹn thụ thể NMDA (N-methyl-D-aspartat) như felbamat; chẹn các thụ thể nhận glutamat loại kainat/AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) như topiramat.

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

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

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

Xu hướng hiện nay là sau khi dùng một thuốc không đạt hiệu quả sẽ chuyển sang cho người bệnh dùng kết hợp hai loại thuốc phù hợp.

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

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

Các thuốc kháng động kinh chủ yếu (kinh điển)

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

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

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

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

Valproat

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

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

Carbamazepin

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

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

Phenytoin

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

Phenobarbital

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

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

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

Các thuốc kháng động kinh mới

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

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

Oxcarbazepin

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

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

Gabapentin

Gabapentin là một thuốc kháng động kinh có cấu trúc hóa học rất gần với acid gamma aminobutyric (GABA) nhưng thực tế thực nghiệm và lâm sàng cho thấy thuốc này không có tác động đến thụ thể GABA. Trong một chừng mực nào đó, gabapentin giống như valproat nhưng khác phenytoin và carbamazepin. Ngoài ra gabapentin không bị chuyển hóa và được thải trừ nguyên dạng.

Thuốc được chỉ định dùng đơn thuần hoặc kết hợp trong điều trị động kinh cục bộ ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi. Đối với bệnh nhi từ 2 đến 12 tuổi phải điều trị kết hợp. Thuốc không được chỉ định trong động kinh toàn bộ nguyên phát vì có thể làm cho loại cơn vắng ý thức trở nên nặng hơn.

Levetiracetam

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

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

Vigabatrin

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

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

Felbamat

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

Lamotrigin

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

Tiagabin

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

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

Topiramat

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

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

Fosphenytoin

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

Các thuốc hỗ trợ kháng động kinh

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

Benzodiazepin

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

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

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

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

Một số thuốc khác

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Một số vấn đề liên quan đến điều trị

Thời kỳ mang thai

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

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

Thời kỳ cho con bú

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

Giảm liều thuốc và ngừng điều trị

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

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

Kết luận

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

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

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

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

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

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

Khi nào bắt đầu liệu pháp ARV ở người lớn và thiếu niên: Sau khi được xác định chẩn đoán (theo Việt Nam): Mẫu huyết thanh dương tính cả 3 lần với 3 loại sinh phẩm khác nhau. Tổ chức Y tế thế giới (WHO) nhấn mạnh tầm quan trọng dùng các thông số lâm sàng để quyết định khi nào thì bắt đầu cho điều trị. Tuy vậy, phân loại lâm sàng để quyết định bắt đầu điều trị và giám sát liệu pháp ART được tốt hơn nếu có thêm thông tin về số lượng tế bào CD_4 lúc bắt đầu và sau này điều trị.

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

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

A. ĐIỀU TRỊ CHO NGƯỜI LỚN NHIỄM HIV

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

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

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

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

Nhóm ức chế enzym protease (PI).

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

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

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

Efavirenz (EFV)

Nevirapin (NVP)

1.3. Thuốc ức chế protease (PI)

Atazanavir + Ritonavir (ATV/r)

Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)

Ritonavir (RTV)

Các loại thuốc ARV không nên kết hợp với nhau

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

Khi dùng 3 loại thuốc ARV:

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

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

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

Không kết hợp nelfinavir với ritonavir.

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

2. Tiêu chuẩn bắt đầu điều trị ARV

Người nhiễm HIV có số lượng tế bào TCD4 ≤ 350 tế bào/mm^3 không phụ thuộc giai đoạn lâm sàng hoặc

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

3. Các phác đồ điều trị ARV bậc một

3.1. Phác đồ chính

TDF + 3TC + EFV hoặc TDF + 3TC + NVP

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

3.1.1. Phác đồ TDF + 3TC + EFV

Liều lượng và cách sử dụng:

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

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

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

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

Bảng 1. Độ thanh thải creatinin và liều TDF

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

3.1.2. Phác đồ TDF + 3TC + NVP

Liều lượng và cách sử dụng:

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

3TC: Liều lượng 300 mg 1 lần/ngày.

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

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

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

Thận trọng khi sử dụng NVP trên người bệnh có ATL > 2,5 lần trị số bình thường, người bệnh điều trị lao phác đồ có rifampicin, phụ nữ có CD4 > 250 tế bào/mm^3.

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

3.2. Phác đồ thay thế

AZT + 3TC + EFV hoặc AZT + 3TC + NVP

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

3.2.1. Phác đồ AZT + 3TC + EFV

Liều lượng và cách sử dụng:

AZT: Liều lượng 300 mg, 2 lần/ngày.

3TC: Liều lượng 150 mg, 2 lần/ngày.

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

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

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

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

3.2.2. Phác đồ AZT + 3TC + NVP

Liều lượng và cách sử dụng:

AZT: Liều lượng 300 mg 2 lần/ngày.

3TC: Liều lượng 150 mg 2 lần/ngày.

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

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

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

Thận trọng khi sử dụng NVP trên người bệnh có ATL > 2,5 lần trị số bình thường, người bệnh điều trị lao phác đồ có rifampicin, phụ nữ có CD4 > 250 tế bào/mm^3.

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

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

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

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

Xuất hiện sớm và có thể tự khỏi.

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

Các triệu chứng	Xử trí
Buồn nôn	Nên uống thuốc cùng với thức ăn.
Tiêu chảy	Bù nước và điện giải. Có thể sử dụng loperamid.
Đau đầu	Dùng paracetamol. Nếu liên tục trong 2 tuần cần khám lại.
Mệt mỏi	Thường chỉ kéo dài 4 - 6 tuần, nếu lâu hơn cần thăm khám lại.
Khó chịu ở bụng	Nếu xuất hiện liên tục cần khám lại.
Nổi mẩn nhẹ	Điều trị bằng thuốc kháng histamin. Nếu nặng, xem xét khả năng có phản ứng quá mẫn với thuốc.
Buồn ngủ	Uống thuốc trước khi đi ngủ.
Mất ngủ	Có thể dùng thuốc hỗ trợ. Nếu người bệnh mất ngủ nhiều do EFV, có thể chuyển EFV sang uống buổi sáng nhưng không nên sử dụng máy móc hoặc lái xe.
Ác mộng, chóng mặt	Thường xảy ra khi uống EFV và kéo dài không quá 3 tuần.

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

4.2.1. Thiếu máu do AZT

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

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

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

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

4.2.2. Phát ban do NVP

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

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

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

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

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

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

4.2.3. Nhiễm độc gan do NVP

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

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

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

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

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

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

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

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

Thuốc ARV	Độc tính, ADR hay gặp	Xử trí
TDF	Độc tính với thận Ảnh hưởng lên sự phát triển xương	Giảm liều khi có suy thận. Thay TDF bằng AZT hoặc ABC. Tránh sử dụng cho PNMT và trẻ em.
EFV	Nhiễm độc nặng dai dẳng hệ thần kinh trung ương. Có thể gặp chứng vú to ở nam	Thay EFV bằng NVP hoặc TDF hoặc LPV/r.
	Phát ban, ngộ độc gan	Tương tự như đối với NVP. Mức độ 3, 4: thay EFV bằng TDF hoặc LPV/r.
	Gây dị dạng thai ở phụ nữ mang thai	Không sử dụng EFV trong 3 tháng đầu. (xem phần sử dụng ARV cho phụ nữ mang thai).

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

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

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

5.2. Nhiễm độc sớm của liệu pháp ARV

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

5.3. Đánh giá thất bại điều trị

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

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

Tiêu chuẩn đánh giá thất bại điều trị:

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

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

Ghi chú:

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

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

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

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

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

5.4. Lựa chọn phác đồ bậc hai

Bảng 8. Lựa chọn phác đồ bậc 2

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

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

Tenofovir: 300 mg uống 1 lần /ngày.

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

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

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

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

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

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

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

Thuốc ARV	**Độc tính, ADR hay gặp**	**Xử trí**
TDF	Độc tính với thận. Ảnh hưởng lên sự phát triển xương.	Giảm liều khi có suy thận. Thay TDF bằng ABC. Tránh sử dụng cho PNMT và trẻ em.
LPV/r	Viêm gan.	Đánh giá mức độ tăng men gan. Tăng mức độ 1, 2: tiếp tục phác đồ và theo dõi; tăng mức độ 3: Thay NVP bằng EFV (nếu có); tăng mức độ 4: Ngừng ARV và theo dõi; khi hồi phục có thể bắt đầu lại ARV, thay LPV/r bằng một thuốc PI khác.
	Rối loạn chuyển hóa mỡ: Tích tụ mỡ (nội tạng, vú, cổ); tăng lipid máu; rối loạn chuyển hóa glucose (đái tháo đường kháng insulin, tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch, viêm tuỵ).	Tăng cholesterol và triglycerid mức độ 1 hoặc 2 - áp dụng chế độ ăn kiêng, tập luyện, theo dõi; tăng mức độ 3 hoặc 4 - cho dùng các thuốc fibrate (fenofibrat 600 mg, dùng 1 - 2 lần/ngày); điều trị tăng cholesterol bằng các thuốc statin (tránh dùng simvastatin và lovastatin do có tương tác thuốc).
ATV/r	Tăng bilirubin gián tiếp trong máu.	Thường không có triệu chứng, hoặc gây vàng mắt nhẹ mà không tăng ALT. Thay ATV bằng một PI khác.
	Rối loạn chuyển hóa mỡ: Tích tụ mỡ (nội tạng, vú, cổ); tăng lipid máu; rối loạn chuyển hóa glucose (đái tháo đường kháng insulin, tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch, viêm tuỵ).	Xử trí tương tự như đối với rối loạn chuyển hóa mỡ do LPV/r
	Blốc nhĩ thất độ 1 (PR kéo dài trên điện tim).	Sử dụng thận trọng ở người bệnh có rối loạn dẫn truyền tim tiềm tàng hoặc người bệnh sử dụng đồng thời các thuốc gây PR kéo dài.

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

Đảm bảo tuân thủ điều trị.

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

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

6. Điều trị ARV ở các đối tượng đặc biệt

6.1. Điều trị ARV cho người bệnh lao/HIV

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

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

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

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

a. Người bệnh đang điều trị lao phác đồ có rifampicin và bắt đầu điều trị ARV:

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

Phác đồ thay thế:

Khi không có EFV, hoặc phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu và CD4 < 250 tế bào/mm^3: AZT hoặc d4T + 3TC + NVP

Phụ nữ có thai 3 tháng đầu và CD4 > 250 tế bào/mm^3: AZT + 3TC + NVP và theo dõi chặt chẽ tác dụng không mong muốn NVP hoặc AZT + 3TC + ABC hoặc AZT + 3TC + LVP 400 mg/ RTV 400 mg.

Người bệnh không sử dụng được NVP và EFV: AZT + 3TC + TDF

Lưu ý: Tránh sử dụng phác đồ này cho phụ nữ có thai, nếu có thể

Liều lượng và cách dùng giống như người nhiễm HIV không mắc lao, trừ RTV tăng lên từ 100 mg lên 400 mg.

b. Người bệnh đang điều trị lao giai đoạn không có rifampicin: Lựa chọn phác đồ bậc 1 giống như người nhiễm HIV không mắc lao.

6.1.2. Người bệnh đang điều trị ARV mắc lao

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

6.1.2.1. Người bệnh đang điều trị ARV mắc lao

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

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

Phác đồ điều trị ARV hiện tại	Phác đồ điều trị ARV khi người bệnh mắc lao điều trị phác đồ có rifampicin
Phác đồ điều trị ARV bậc 1	
d4T hoặc AZT + 3TC + EFV	Tiếp tục phác đồ có EFV
d4T hoặc AZT + 3TC + NVP	- Thay NVP bằng EFV - Nếu không có EFV, hoặc người bệnh có thai, hoặc không dung nạp EFV, tiếp tục điều trị với phác đồ cũ có NVP liều thông thường nhưng khám lâm sàng và theo dõi men gan chặt chẽ định kỳ 2 tuần/1 lần, hoặc - Thay sang phác đồ: AZT + 3TC + TDF
Phác đồ điều trị ARV bậc 2	
2 NRTI + LPV/r	Chuyển sang hoặc tiếp tục (nếu đang sử dụng) phác đồ bậc 2 có LVP 400 mg/RTV 400 mg

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phác đồ điều trị: TDF + 3TC + EFV

Một số lưu ý:

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

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

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

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

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

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

Cần theo dõi chặt chẽ người bệnh đồng nhiễm HIV/VGB khi phải ngừng các thuốc ARV trong đó có 3TC, TDF.

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

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

Lưu ý khi sử dụng ARV trên người bệnh đồng nhiễm viêm gan C:

Các thuốc điều trị ARV không có tác dụng điều trị viêm gan C.

Điều trị viêm gan C nếu có điều kiện bằng interferon, ribavirin (RBV). Nồng độ AZT tăng khi sử dụng đồng thời AZT và RBV; theo dõi chặt chẽ độc tính AZT. Người bệnh đáp ứng tốt với điều trị viêm gan C khi số CD4 trên 200 tế bào/mm^3.

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

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

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

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

6.3. Điều trị ARV cho người nghiện chích ma túy

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

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

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

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

Lưu ý:

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

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

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

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

Nguyên tắc

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

PNMT nhiễm HIV cần được hội chẩn với cơ sở chăm sóc và điều trị HIV/AIDS để xem xét điều trị bằng ARV hay điều trị DPLTMC.

PNMT được ưu tiên điều trị ARV khi đủ tiêu chuẩn; quá trình chuẩn bị sẵn sàng điều trị có thể rút ngắn để việc dự phòng bằng ARV kịp thời và hiệu quả.

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

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

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

1.1. Bắt đầu điều trị ARV cho PNMT

1.1.1. Chỉ định điều trị ARV cho PNMT

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

1.1.2. Phác đồ điều trị ARV cho PNMT nhiễm HIV

Phác đồ ưu tiên: AZT + 3TC + NVP

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

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

Phác đồ thay thế:

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

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

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

AZT + 3TC + LPV/r hoặc

AZT + 3TC + ABC.

Lưu ý:

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

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

1.2. Phụ nữ đang điều trị ARV thì có thai

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

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

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

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

Nếu mẹ điều trị ARV trước sinh trên 4 tuần:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.1. Các đối tượng cần điều trị DPLTMC bằng ARV

Phụ nữ mang thai nhiễm HIV chưa đủ tiêu chuẩn điều trị ARV (giai đoạn lâm sàng 1 - 2 và CD4 > 350 tế bào/mm^3).

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

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

Trẻ em sinh ra từ những người mẹ nhiễm HIV.

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

2.2.1. Phác đồ ưu tiên AZT + liều đơn NVP

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

Mẹ	Khi mang thai	AZT 300 mg x 2 lần/ngày, uống hàng ngày từ tuần thai thứ 14 hoặc ngay khi phát hiện nhiễm HIV sau tuần thai thứ 14 cho đến khi chuyển dạ.
	Khi chuyển dạ	NVP 200 mg + AZT 600 mg + 3TC 150 mg. Sau đó 12 giờ một lần AZT 300 mg + 3TC 150 mg cho đến khi đẻ.
	Sau đẻ	AZT 300 mg + 3TC 150 mg ngày 2 lần trong 7 ngày.
Con	Ngay sau khi sinh	NVP liều đơn 6 mg, uống một lần ngay sau khi sinh + AZT 4 mg/kg uống ngày 2 lần.
	Sau sinh	Tiếp tục AZT 4 mg/kg uống 2 lần một ngày, trong 4 tuần

Bổ sung phác đồ: AZT + 3TC + LPV/r:

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

Liều lượng: AZT 300 mg/lần x 2 lần/ngày.
3TC 150 mg/lần x 2 lần/ngày.
LPV/r 400/100 mg/lần x 2 lần/ngày.

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

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

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

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

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

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

Lưu ý:

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

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

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

III. DỰ PHÒNG SAU PHƠI NHIỄM HIV

1. Dự phòng sau phơi nhiễm HIV do nghề nghiệp

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

1.1. Các dạng phơi nhiễm

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

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

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

Máu, chất dịch cơ thể của người bệnh bắn vào các vùng da bị tổn thương (chàm, bỏng, viêm loét từ trước) hoặc niêm mạc (mắt, mũi, họng).

Khác: Phơi nhiễm với máu có HIV do bị người khác dùng kim tiêm chứa máu đâm vào hoặc trong khi làm nhiệm vụ đuổi bắt tội phạm...

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

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

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

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

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

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

Điều trị dự phòng sau phơi nhiễm bằng thuốc ARV:

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

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

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

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

I. ĐIỀU TRỊ KHÁNG RETROVIRUS (điều trị ARV)

1. Tiêu chuẩn bắt đầu điều trị ARV

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

1.1. Trẻ có chẩn đoán xác định nhiễm HIV

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

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

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

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

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

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

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

2. Các phác đồ điều trị bậc 1

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

AZT + 3TC + LPV/r

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

AZT + 3TC + NVP

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

AZT/d4T + 3TC + NVP

d. Đối với trẻ trên 36 tháng tuổi:

AZT + 3TC + NVP/EFV

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

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

TDF + 3TC + EFV/NVP

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

3.1. Tác dụng không mong muốn của thuốc ARV

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

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

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

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

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

Lưu ý khi xử trí các tác dụng không mong muốn của thuốc ARV:

a. Xác định mức độ nặng của độc tính trên cơ sở lâm sàng và xét nghiệm cần thiết.

b. Xem xét các thuốc trẻ đang dùng, xác định độc tính do ARV hay thuốc khác.

c. Loại trừ các bệnh lý có thể là nguyên nhân gây tình trạng trẻ xấu đi.

d. Xử trí theo mức độ tác dụng không mong muốn.

e. Nhấn mạnh tầm quan trọng của tuân thủ điều trị.

3.2. Một số tác dụng không mong muốn hay gặp của các thuốc ARV và cách xử trí

Cần xác định mức độ nặng tác dụng không mong muốn của thuốc ARV dựa vào biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm để quyết định xử trí phù hợp.

4. Thất bại điều trị phác đồ bậc 1 và đổi phác đồ bậc 2

4.1. Đánh giá thất bại điều trị

4.1.1. Nguyên tắc

Chỉ xem xét thất bại điều trị khi trẻ đã điều trị ARV đúng phác đồ 3 thuốc trong ít nhất 6 tháng và đảm bảo tuân thủ tốt.

Cần loại trừ hội chứng viêm phục hồi miễn dịch, hoặc tác dụng không mong muốn của thuốc, hoặc các nguyên nhân gây hấp thu thuốc kém.

Bảng 15. Cách xử trí một số tác dụng không mong muốn hay gặp và tác dụng không mong muốn nặng của thuốc ARV ở trẻ em

Biểu hiện lâm sàng	Xét nghiệm	Xử trí
Phát ban /Hội chứng Stevens-Johnson (Nhóm NNRTI, đặc biệt là NVP, ít gặp hơn là EFV)		
Thường xảy ra trong vòng 6 - 8 tuần đầu điều trị. - *Phát ban mức độ 1, 2.* - *Phát ban mức độ 3.* - *Phát ban mức độ 4* đe dọa tính mạng (Hội chứng Stevens-Johnson hoặc hoại tử thượng bì nhiễm độc).	Tăng men gan các mức độ khác nhau (xem Phụ lục 7 của Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS của Bộ Y tế).	- Phát ban mức độ 1 hoặc 2, có thể tiếp tục điều trị ARV, điều trị triệu chứng, nhưng phải theo dõi sát. - Phát ban mức độ 3: Thay thuốc gây độc, điều trị triệu chứng. - Phát ban nặng đe dọa tính mạng phải ngừng tất cả thuốc ARV và điều trị triệu chứng. Khi các triệu chứng ổn định, bắt đầu lại ARV nhưng thay NVP bằng PI hoặc thay bằng phác đồ 3 NRTI. KHÔNG nên dùng lại NVP cho trẻ trong tương lai.
Thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính (AZT)		
Đánh giá tình trạng: - Da, niêm mạc - Nhịp tim - Khả năng hoạt động (mệt mỏi nhiều).	Hgb và bạch cầu trung tính giảm (xem Phụ lục 7 của Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS của Bộ Y tế).	Truyền máu khi có chỉ định. Ngừng AZT khi Hgb < 70 g/lít và thay thế bằng d4T hoặc ABC.
Ngộ độc hệ thống thần kinh trung ương nặng và kéo dài: Do EFV		
Rối loạn giấc ngủ, trầm cảm, thay đổi hành vi.	Kéo dài 2 - 4 tuần	Thay sang NVP.
Viêm gan cấp do nhóm NNRTI, đặc biệt là NVP, hiếm hơn là EFV; các NRTI hoặc nhóm PI		
Thường xảy ra trong vòng 6 - 8 tuần. - Vàng da - Gan to - Có triệu chứng tiêu hóa - Mệt mỏi.	Tăng men gan và bilirubin ở các mức độ.	- Tùy theo mức độ cụ thể: - Theo dõi và điều trị triệu chứng nếu mức độ 1 hoặc 2. - Thay thuốc gây độc nếu ở mức độ 3.
Có thể có các biểu hiện quá mẫn (phát ban, sốt, các triệu chứng hệ thống).		- Nếu mức độ 4 đe dọa tính mạng: Ngừng tất cả ARV và theo dõi; khi các triệu chứng ổn định: - Bắt đầu lại ART nhưng thay thuốc gây độc, ví dụ thay NVP bằng EFV, hoặc - Có thể bắt đầu lại phác đồ ARV hiện dùng nhưng theo dõi sát; nếu các triệu chứng xuất hiện lại, thay thuốc gây độc.
Viêm tuỵ cấp (Nhóm NRTI, đặc biệt là d4T, ddI; hiếm hơn là 3TC)		
Đánh giá tình trạng: - Buồn nôn và nôn - Đau bụng - Có thể kết hợp với nhiễm toan lactic.	Men amylase và lipase của tụy tăng theo các mức độ.	Nếu mức độ 4 đe dọa tính mạng: - Ngừng tất cả các thuốc ARV cho tới khi các triệu chứng ổn định. - Theo dõi amylase, lipase huyết thanh, nếu có thể. - Khi các triệu chứng ổn định, tiếp tục điều trị nhưng thay bằng thuốc NRTI khác không có độc tính với tụy.
Phản ứng quá mẫn (ABC hoặc NVP)		
ABC: Các triệu chứng tiến triển xấu đi ngay sau khi dùng ABC, thường xảy ra trong vòng 6 - 8 tuần. Trẻ có sốt, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, viêm họng, ho, khó thở; phát ban dị ứng (đỏ, ngứa); *NVP*: Triệu chứng toàn thân gồm sốt, đau cơ, đau khớp, viêm gan, phát ban hoặc không nhưng có ngứa.	Tăng các men gan, số lượng tế bào ái toan các mức độ khác nhau.	Mức độ 3: Thay thuốc gây độc và điều trị triệu chứng. Mức độ 4 đe dọa tính mạng: - Ngừng ngay tất cả các thuốc ARV và điều trị triệu chứng. - Khi các triệu chứng ổn định, tiếp tục điều trị nhưng thay thuốc gây tác dụng không mong muốn (ABC hoặc NVP) bằng thuốc ARV khác. KHÔNG nên dùng lại NVP hoặc ABC cho người bệnh trong tương lai.

Loạn dưỡng mỡ (d4T; các PI)		
Mất mỡ và/hoặc tích tụ mỡ ở các vùng riêng biệt trên thân mình: - Tăng mỡ quanh bụng, ụ mỡ sau lưng, phì đại tuyến vú. - Mất mỡ ở các chi, mông, mặt, xảy ra ở các mức độ khác nhau.	Thay đổi ở các mức độ khác nhau của: - Triglycerid máu; - Cholesterol máu; - Mức HDL thấp; - Đường máu.	Theo dõi lâm sàng chặt chẽ đặc biệt sau 6 - 12 tháng điều trị. Nếu có biểu hiện loạn dưỡng mỡ: Thay d4T bằng ABC hoặc AZT. Thay thế PI bằng NVP hoặc EFV.
Bệnh thần kinh ngoại vi nặng (d4T, ddI; hiếm hơn 3TC)		
- Đau, ngứa, tê cóng bàn tay hoặc bàn chân, không đi được. - Mất cảm giác ở phần xa của chi. - Yếu cơ nhẹ và mất phản xạ gân xương có thể xảy ra.	Không	Theo dõi lâm sàng chặt chẽ đặc biệt sau 6 - 12 tháng điều trị. Nếu có biểu hiện rối loạn thần kinh ngoại vi: Thay d4T bằng AZT hoặc ABC.
Nhiễm toan lactic (Nhóm NRTI, đặc biệt là d4T)		
- Mệt mỏi - Có biểu hiện: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, gan to, chán ăn, chậm lên cân hoặc sút cân đột ngột không giải thích được. - Có thể có biểu hiện viêm gan hoặc viêm tụy. - Các triệu chứng thần kinh (bao gồm yếu cơ).	- Tăng khoảng trống anion - Nhiễm toan lactic - Tăng các men gan - CPK, LDH	Mức độ nặng: Thay thuốc gây độc điều trị triệu chứng. Mức độ nặng đe dọa tính mạng: - Ngừng tất cả các thuốc ARV và điều trị triệu chứng. - Khi các triệu chứng ổn định, bắt đầu lại điều trị ARV nhưng thay d4T bằng ABC hoặc AZT).

4.1.2. Tiêu chuẩn thất bại điều trị

Bảng 16. Tiêu chuẩn thất bại điều trị

Lâm sàng	Trẻ ngừng tăng trưởng về chiều cao và cân nặng mặc dù trước đây đã có đáp ứng với điều trị. Mất các mốc phát triển về thần kinh hoặc xuất hiện bệnh lý não. Xuất hiện các nhiễm trùng cơ hội hoặc bệnh lý ác tính, hoặc tái phát các bệnh nhiễm trùng, nấm và không đáp ứng với điều trị.
Miễn dịch	CD4 giảm xuống dưới mức suy giảm miễn dịch nặng theo lứa tuổi sau khi có đáp ứng phục hồi ban đầu. Hoặc: CD4 bắt đầu giảm nhanh xuống dưới mức suy giảm miễn dịch nặng theo lứa tuổi, được khẳng định bằng ít nhất hai lần xét nghiệm CD4 liên tiếp. Hoặc: CD4 giảm xuống bằng hoặc dưới mức CD4 trước khi điều trị. Hoặc: CD4 giảm trên 50% so với mức CD4 đạt được cao nhất kể từ khi điều trị bằng ARV.

Lưu ý: Một số bệnh lý giai đoạn 3 như lao hạch, lao phổi, viêm phổi do vi khuẩn có thể không phải là chỉ điểm thất bại điều trị và không đòi hỏi phải thay đổi phác đồ.

4.2 Lựa chọn phác đồ bậc 2

Bảng 17. Cách thay phác đồ ARV bậc 1 sang phác đồ bậc 2

Cách thay phác đồ	
Phác đồ bậc 1 đang điều trị	Phác đồ bậc 2 thay thế
AZT/d4T + 3TC + NVP/EFV	ABC + 3TC/ddI + LPV/r
ABC + 3TC + NVP/EFV	AZT + 3TC/ddI + LPV/r
AZT/d4T + 3TC + ABC	ddI + EFV/NVP + LPV/r

Cách dùng các thuốc phác đồ bậc 2:

Didanosin (ddI): Uống 1 lần/ngày hoặc 2 lần/ngày. Uống thuốc lúc đói, trước khi ăn ít nhất 1 giờ, hoặc sau khi ăn sớm nhất 2 giờ.

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

Atazanavir/ritonavir (ATV/r): Uống 1 lần/ngày.

5. Điều trị ARV ở trẻ mắc lao

5.1. Trẻ được phát hiện lao trước khi điều trị ARV

Trẻ mắc lao cần phải được điều trị lao 2 - 8 tuần trước khi điều trị ARV.

Điều trị ARV ở trẻ đang điều trị lao có rifampicin:

Trẻ ≤ 3 tuổi và cân nặng < 10 kg: AZT hoặc d4T + 3TC + ABC hoặc xem xét dùng AZT+3TC+NVP (nếu không sẵn có ABC);

Trẻ > 3 tuổi và cân nặng > 10 kg: AZT hoặc d4T + 3TC + EFV.

Lưu ý: Có thể sử dụng lại phác đồ có NVP khi điều trị lao bằng phác đồ có rifampicin kết thúc.

5.2. Trẻ được phát hiện lao trong khi điều trị ARV

Cần xác định lao có phải là hội chứng phục hồi miễn dịch không. Nếu có cần đánh giá và điều trị như hội chứng phục hồi miễn dịch. Tiếp tục điều trị ARV đồng thời với điều trị lao.

Lựa chọn phác đồ:

Nếu trẻ đang dùng phác đồ bậc 1 không có NVP, tiếp tục phác đồ đã dùng.

Nếu trẻ đang dùng phác đồ bậc 1 có NVP:

Thay NVP bằng ABC nếu trẻ ≤ 3 tuổi hoặc cân nặng dưới 10 kg;

Thay NVP bằng EFV nếu trẻ > 3 tuổi và cân nặng trên 10 kg và quay về phác đồ chuẩn d4T + 3TC + NVP khi kết thúc điều trị lao. Nếu không có ABC hoặc EFV tiếp tục dùng NVP.

Nếu trẻ đang điều trị phác đồ có LPV/r: Tăng liều ritonavir bằng liều lopinavir.

5.3. Sử dụng các phác đồ sau:

5.3.1. Đối với trẻ ≤ 36 tháng tuổi mắc lao:

AZT + 3TC + NVP hoặc AZT + 3TC + ABC

5.3.2. Đối với trẻ trên 36 tháng tuổi mắc lao:

AZT + 3TC + EFV hoặc AZT + 3TC + ABC

Chỉ định dự phòng lao bằng INH cho trẻ nhiễm HIV khi:

Trẻ ≥ 12 tháng tuổi: Không có bằng chứng của lao tiến triển dựa vào sàng lọc lâm sàng và không tiếp xúc với người bệnh lao.

Trẻ < 12 tháng tuổi: Trẻ có tiếp xúc với người bị bệnh lao và được

loại trừ lao tiến triển. Nếu trẻ < 12 tháng tuổi không có lao tiến triển và không tiếp xúc với người bệnh lao thì không nên điều trị dự phòng lao.
Liều lượng: 10 mg/kg/ngày (tối đa 300 mg/ngày).
Thời gian dự phòng: 6 tháng.
Bổ sung vitamin B_6: 25 mg/ngày khi điều trị dự phòng bằng INH.

6. Điều trị ARV ở trẻ đồng nhiễm viêm gan
Nếu có điều kiện nên làm xét nghiệm xác định đồng nhiễm viêm gan virus B và C.
Tiêu chuẩn điều trị ARV cho trẻ có đồng nhiễm viêm gan B và C cũng như mọi trẻ khác.
Trước khi điều trị ARV, kiểm tra men gan theo quy định:
Nếu men gan tăng ≥ 2,5 lần bình thường:
Đối với trẻ trên 3 tuổi: Tốt nhất, sử dụng phác đồ AZT (hoặc d4T) + 3TC + EFV
Đối với trẻ dưới 3 tuổi hoặc không có EFV: Sử dụng phác đồ AZT (hoặc d4T) + 3TC + NVP; theo dõi sát xét nghiệm ALT.
Không điều trị bằng phác đồ có NVP khi ALT > 5 lần trị số bình thường.
Cần theo dõi chặt chẽ men gan trong giai đoạn viêm gan đang tiến triển:
Nếu ALT ≤ 5 lần chỉ số bình thường, vẫn tiếp tục điều trị.
Nếu ALT tăng từ 5 - 10 lần chỉ số bình thường, tiếp tục phác đồ điều trị nhưng phải theo dõi chặt chẽ, làm xét nghiệm men gan 1 - 2 tuần/lần;
Nếu ALT tăng > 10 lần, hoặc tăng gấp 5 lần kèm theo vàng da cần thay NVP bằng EFV hoặc bằng PI.
Phác đồ 3TC có tác dụng điều trị viêm gan B. Trong trường hợp cần thay đổi phác đồ điều trị nên tiếp tục 3TC trong phác đồ mới để tránh bùng phát viêm gan B.
Các thuốc điều trị ARV không có tác dụng điều trị viêm gan C.
Lưu ý:
Đợt bùng phát viêm gan B dễ xảy ra khi có đồng nhiễm HIV/VGB trong vài tháng đầu tiên điều trị ARV, có thể là biểu hiện của hội chứng viêm phục hồi miễn dịch, hoặc do ngừng ARV có tác dụng điều trị viêm gan B (3TC, TDF).
Biểu hiện: Men gan tăng cao và nhanh, kèm theo các triệu chứng của viêm gan cấp (mệt mỏi, đau bụng, vàng da). Đôi khi khó phân biệt với ngộ độc gan do ARV.
Cần theo dõi lâm sàng và xét nghiệm men gan chặt chẽ khi phải ngừng các thuốc ARV trong đó có 3TC, TDF.

SỬ DỤNG HỢP LÝ THUỐC KHÁNG SINH

Từ kháng sinh trong chuyên luận này được dùng để chỉ những chất có tác dụng trên vi khuẩn (Antibacterial drugs). Về nguồn gốc, nhóm này bao gồm không chỉ những chất có nguồn gốc từ vi khuẩn, nấm, xạ khuẩn (ví dụ: các penicilin, các cephalosporin, các aminoglycosid...) như định nghĩa trước kia mà cả những chất có nguồn gốc hoàn toàn do tổng hợp hóa dược (cotrimoxazol, fluoroquinolon...). Thuốc kháng sinh là nhóm thuốc có vai trò rất quan trọng trong chăm sóc sức khoẻ, đặc biệt là ở những nước có tỷ lệ bệnh nhiễm khuẩn cao như Việt Nam. Tuy nhiên đây lại là một nhóm thuốc bị lạm dụng nhiều nhất. Hậu quả làm gia tăng tỷ lệ kháng kháng sinh và mất đi những thuốc có chỉ số Hiệu quả/An toàn cao trong điều trị nhiễm khuẩn trong khi số kháng sinh mới được đưa thêm vào thị trường rất ít. Cách tốt nhất để giảm tỷ lệ kháng kháng sinh là tuân thủ các nguyên tắc sử dụng kháng sinh hợp lý.

Các nguyên tắc sử dụng kháng sinh hợp lý
Chỉ sử dụng kháng sinh khi có nhiễm khuẩn
Các tác nhân gây bệnh cho người có thể là virus, vi khuẩn, nấm, sinh vật đơn bào (protozoa) hoặc ký sinh trùng (giun, sán...). Các kháng sinh thông dụng chỉ có tác dụng với vi khuẩn, rất ít kháng sinh có tác dụng với virus, nấm gây bệnh, sinh vật đơn bào. Do đó việc chẩn đoán đúng trước khi kê đơn là bước quan trọng đầu tiên. Tuy nhiên trong thực tế khó có thể xác định chính xác ngay vi khuẩn gây bệnh để thiết lập phác đồ điều trị bằng kháng sinh vì xét nghiệm bệnh phẩm tìm vi khuẩn cần thời gian ít nhất vài ngày, điều này làm chậm tiến trình điều trị; hơn nữa kết quả xét nghiệm lại phụ thuộc nhiều vào năng lực của từng phòng xét nghiệm và không phải lúc nào cũng cho kết quả như mong đợi. Từ kinh nghiệm điều trị, các nhà lâm sàng học đã nhận thấy đa phần các bệnh nhiễm khuẩn đều có thể phát hiện thông qua dấu hiệu lâm sàng đặc trưng và xét nghiệm cận lâm sàng. Các phác đồ hướng dẫn điều trị (của Bộ Y tế hoặc của đơn vị điều trị) được sử dụng như những hướng dẫn ban đầu trong khi chờ đợi kết quả phân lập vi khuẩn và làm kháng sinh đồ. Tìm vi khuẩn gây bệnh là bắt buộc trong trường hợp nhiễm khuẩn rất nặng như nhiễm khuẩn máu, viêm màng não, thương hàn... khi mà thăm khám lâm sàng không tìm thấy dấu hiệu đặc trưng hoặc khi điều trị không hiệu quả do vi khuẩn kháng kháng sinh. Do đó nâng cao trình độ chuyên môn của bác sĩ sẽ góp phần vào việc chẩn đoán đúng, đó là bước đầu tiên bảo đảm kê đơn hợp lý kháng sinh.
Lựa chọn kháng sinh hợp lý
Lựa chọn kháng sinh hợp lý phải đạt được các tiêu chí sau:
Có phổ tác dụng phù hợp với vi khuẩn gây bệnh.
Có dược động học phù hợp để bảo đảm nồng độ tác dụng tại vị trí nhiễm khuẩn mà không gây hại cho người bệnh.
Phù hợp với cơ địa, sinh lý và bệnh lý mắc kèm ở người bệnh.
Lựa chọn kháng sinh có phổ tác dụng phù hợp với vi khuẩn gây bệnh:
Phổ tác dụng của kháng sinh liệt kê các vi khuẩn mà kháng sinh đó có tác dụng. Cần lưu ý phổ lúc kháng sinh mới ra đời và sau một thời gian lưu hành do có thể phát sinh hiện tượng kháng của vi khuẩn với kháng sinh khi sử dụng. Các hướng dẫn điều trị đưa ra các phác đồ lựa chọn kháng sinh phù hợp với những loại vi khuẩn có tỷ lệ gặp cao nhất trong từng bệnh căn cứ vào thống kê dịch tễ về vi khuẩn học. Do đó kiến thức về vi khuẩn phổ biến và tính nhạy cảm với kháng sinh tại địa phương sẽ giúp ích nhiều trong lựa chọn kháng sinh trước khi có kết quả xét nghiệm về vi khuẩn. Những trường hợp này thường dùng kháng sinh phổ hẹp trừ khi có triệu chứng và dấu hiệu nặng đe dọa tính mạng.
Lựa chọn kháng sinh tốt nhất là dựa vào độ nhạy cảm của vi khuẩn qua phân lập vi khuẩn và làm kháng sinh đồ. Tuy nhiên, thực tế phải mất ít nhất 3 ngày để làm việc này nên không thể thực hiện với mọi trường hợp. Với những trường hợp nhiễm khuẩn nặng hoặc khi điều trị > 3 ngày mà không thấy kết quả, lúc này phân lập vi khuẩn và làm kháng sinh đồ sẽ giúp điều chỉnh lại phác đồ điều trị theo kinh nghiệm ban đầu. Với những trường hợp có thể lấy được bệnh phẩm (máu, đờm, mủ tai, phết họng...), những phương pháp phát hiện nhanh vi khuẩn từ bệnh phẩm được khuyến khích như các phương pháp nhuộm Gram, phát hiện kháng nguyên bằng phản ứng miễn dịch (ELISA).
Có nhiều nguyên nhân dẫn đến sử dụng kháng sinh không có hiệu quả trong đó có nguyên nhân lựa chọn kháng sinh không phù hợp với loại vi khuẩn hoặc độ nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh. Khi điều trị không có kết quả, cần phân biệt kháng thật và kháng giả để xử trí. Kháng thật là do vi khuẩn tạo điều kiện thích nghi trong môi trường kháng sinh như tiết ra enzym phá hủy kháng sinh, thay đổi đích gắn của kháng sinh hoặc làm giảm tính thấm của kháng sinh vào trong tế bào. Những trường hợp này đòi hỏi phải tăng liều kháng sinh hoặc phối hợp kháng sinh. Kháng giả là chọn kháng

sinh có dược động học không phù hợp, khả năng phân bố vào ổ nhiễm khuẩn kém nên không đạt nồng độ điều trị (thường gặp khi nhiễm khuẩn ở các tổ chức khó thấm thuốc như màng não, thủy dịch ở mắt...) hoặc điều kiện tại ổ nhiễm khuẩn không thuận lợi cho tác dụng của kháng sinh như pH thấp, nồng độ protein cao (có mủ). Kháng giả cũng gặp khi điều trị cho người bệnh suy giảm miễn dịch. Những trường hợp này test *in vitro* có thể vẫn nhạy cảm nhưng điều trị không có hiệu quả. Cần lưu ý trường hợp ngược lại: Test *in vitro* có thể kháng nhưng điều trị lại có hiệu quả; đó là trường hợp nhiễm khuẩn tiết niệu, nơi nồng độ kháng sinh có thể đạt rất cao vì đây là đường thải trừ của kháng sinh. Trong các hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn, các phác đồ khuyến cáo lựa chọn kháng sinh điều trị khởi đầu sẽ là cơ sở tin cậy để thiết lập phác đồ. Tuy nhiên, cũng cần thường xuyên cập nhật tình hình kháng kháng sinh tại nơi điều trị để điều chỉnh cho phù hợp.

Lựa chọn kháng sinh có dược động học phù hợp để bảo đảm đủ nồng độ tác dụng tại vị trí nhiễm khuẩn mà không gây hại cho người bệnh:

Muốn điều trị thành công thì nồng độ kháng sinh tại vị trí nhiễm khuẩn phải đủ để ức chế hoặc tiêu diệt vi khuẩn mà không gây hại cho người bệnh. *Điều này phụ thuộc vào khả năng hấp thu và phân bố của kháng sinh.*

Mức độ hấp thu của kháng sinh theo đường uống rất khác nhau. Các kháng sinh nhóm penicilin hấp thu kém trong khi các kháng sinh nhóm fluoroquinolon lại hấp thu rất tốt (sinh khả dụng đường uống thường đạt trên 80%). Cũng cần lưu ý đến tương tác thuốc với thức ăn để tránh làm giảm sinh khả dụng; ví dụ: Các kháng sinh nhóm penicilin, các kháng sinh nhóm macrolid nên dùng xa bữa ăn, các kháng sinh nhóm quinolon không được dùng cùng các thực phẩm giàu calci, uống cùng với sữa hoặc các kháng acid (antacid). Tuy nhiên, khi điều trị nhiễm khuẩn, đặc biệt là nhiễm khuẩn nặng, không có kháng sinh nào dùng theo đường uống bảo đảm được đủ nồng độ điều trị, do đó những trường hợp này ưu tiên chọn đường tiêm.

Khả năng phân bố thuốc vào các tổ chức bị bệnh rất khác nhau trong đó có những tổ chức rất khó thấm thuốc như hàng rào máu - não. Ví dụ các tetracyclin, fluoroquinolon, cloramphenicol, metronidazol, rifampicin… khuếch tán được qua hàng rào máu - não kể cả khi màng não không bị viêm nhưng có những kháng sinh, ví dụ các cephalosporin thế hệ 1, 2, các aminoglycosid vẫn không đạt đủ nồng độ điều trị ngay cả khi màng não bị viêm. Khả năng thấm sẽ được cải thiện hơn khi bị viêm, ví dụ: Kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 (trừ cefoperazon) đạt đủ nồng độ điều trị trong dịch não tủy khi bị viêm.

Với các trường hợp tác nhân gây bệnh là vi khuẩn nội bào (intracellular) như *Salmonella, Brucella, Toxoplasma, Listeria*, *M. tuberculosis*… cần lựa chọn kháng sinh có khả năng thâm nhập tốt vào trong tế bào như các kháng sinh nhóm fluoroquinolon, nhóm macrolid, isoniazid, trimethoprim - sulfamethoxazol, rifampicin.

Với các kháng sinh đã được lựa chọn thì mức liều và nhịp đưa thuốc để bảo đảm được chỉ số Hiệu quả/An toàn cao lại phụ thuộc vào các đặc tính "Dược động học/Dược lực học" - PK/PD (Pharmacokinetics/Pharmacodynamics) của thuốc. Ví dụ các kháng sinh beta-lactam thuộc nhóm "kháng sinh phụ thuộc thời gian" và có tác dụng hậu kháng sinh (PAE) ngắn nên nhịp đưa thuốc thường được chia nhiều lần để bảo đảm thời gian thuốc có nồng độ trên MIC (nồng độ ức chế tối thiểu) khoảng 40 - 50% khoảng cách liều; trái lại các kháng sinh nhóm aminoglycosid thuộc nhóm "kháng sinh phụ thuộc nồng độ" và có tác dụng hậu kháng sinh (PAE) dài nên nhịp đưa thuốc thường chỉ một lần mỗi ngày để bảo đảm được tỷ lệ nồng độ đỉnh trên nồng độ ức chế tối thiểu (C_{peak}/MIC) cao (khoảng 8 - 10).

Đặc tính dược động học còn cho biết đường thải trừ chính của thuốc. Điều này được áp dụng trong điều trị; ví dụ: Ceftriaxon, cefoperazon, ampicilin thải trừ ở dạng còn hoạt tính qua mật nên được ưu tiên dùng trong điều trị nhiễm khuẩn đường mật. Mặt khác, đường thải trừ sẽ là điểm cần lưu ý khi tỷ lệ thuốc còn hoạt tính cao dẫn đến khả năng gây độc cho cơ quan bài xuất. Trường hợp này cần thận trọng hoặc phải giảm liều trên những người bệnh có chức năng gan thận còn yếu (trẻ nhỏ) hoặc bị suy giảm do tuổi tác (người cao tuổi) hoặc do bệnh lý (suy gan thận).

Lựa chọn kháng sinh phù hợp với cơ địa, sinh lý và bệnh mắc kèm ở người bệnh:

Có nhiều yếu tố thuộc về người bệnh cần xem xét trước khi kê đơn kháng sinh để bảo đảm điều trị thành công.

Cơ địa người bệnh:

Kháng sinh là một trong những nhóm thuốc có nguy cơ gây dị ứng rất cao, do đó trước khi kê đơn cần tìm hiểu tiền sử của người bệnh vì dị ứng với kháng sinh là chống chỉ định bắt buộc. Tuy nhiên, dị ứng thực sự với kháng sinh rất ít. Đa phần dị ứng liên quan đến độ tinh khiết của kháng sinh, vì vậy các kháng sinh có nguồn gốc tổng hợp và bán tổng hợp ít gặp dị ứng hơn các sản phẩm chiết xuất từ môi trường nuôi cấy vi sinh vật. Có nhiều khả năng gặp dị ứng chéo giữa các nhóm kháng sinh có cấu trúc hóa học tương tự. Ví dụ tỷ lệ dị ứng chéo giữa penicilin và cephalosporin từ 5 đến 15%; do đó nếu đã gặp dị ứng với một kháng sinh nào đó thì tốt nhất nên thay bằng một kháng sinh khác nhóm, còn nếu vẫn phải dùng thì phải có biện pháp giám sát chặt chẽ để xử lý tai biến kịp thời nếu xảy ra.

Đối tượng có khác biệt về sinh lý hoặc bệnh lý với người trưởng thành khoẻ mạnh:

Đối tượng người bệnh này bao gồm trẻ em (đặc biệt là trẻ sơ sinh) và người cao tuổi, người bệnh suy giảm chức năng gan và/hoặc thận. Ảnh hưởng của kháng sinh chủ yếu do chức năng gan thận chưa hoàn chỉnh hoặc bị suy giảm, dẫn đến tăng nồng độ kháng sinh với nguy cơ gây độc cho người bệnh. Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú cũng thuộc nhóm người bệnh đặc biệt do nguy cơ của thuốc trên đứa trẻ. Nhóm kháng sinh cần lưu ý khi sử dụng cho trẻ đẻ non và trẻ sơ sinh là aminosid (gentamicin, amikacin...), glycopeptid (vancomycin), polypeptid (colistin) vì đây là những kháng sinh có khả năng phân bố nhiều trong pha nước nên khuếch tán rất rộng ở các lứa tuổi này.

Một số đối tượng đặc biệt khác:

Các trạng thái bệnh lý khác như người bệnh bị bệnh nhược cơ, thiếu enzym G6PD... đều có thể làm nặng thêm các tai biến và tác dụng phụ của thuốc.

Phối hợp kháng sinh hợp lý

Việc sử dụng kháng sinh đơn độc được khuyến khích trong đa số trường hợp. Phối hợp kháng sinh chỉ cần với một số tình trạng bệnh lý như gặp vi khuẩn kháng kháng sinh, tổ chức nhiễm khuẩn khó thấm thuốc, điều trị kéo dài (lao), nhiễm đồng thời nhiều loại vi khuẩn (kỵ khí - hiếu khí - nội bào). Tuy nhiên, việc dùng đồng thời nhiều kháng sinh phải được tính toán nhằm tạo được tác dụng hiệp đồng có lợi, tránh những phối hợp làm giảm hiệu quả điều trị hoặc tăng tác dụng bất lợi và độc tính trên người bệnh.

Mục đích chỉ định phối hợp kháng sinh bao gồm

Hiệp đồng tác dụng lên các chủng đề kháng mạnh:

Trường hợp này được sử dụng cho điều trị nhiễm khuẩn mắc phải ở bệnh viện hoặc những trường hợp vi khuẩn kháng thuốc. Ví dụ: Khi điều trị nhiễm tụ cầu (*S. aureus*), vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc như trực khuẩn mủ xanh (*P. aeruginosa*). Ví dụ: Phối hợp

amikacin với ciprofloxacin trong điều trị *P. aeruginosa* đã kháng với gentamicin.

Phối hợp cũng cần khi sử dụng cho những người bệnh suy giảm miễn dịch, giảm bạch cầu trung tính, khi khả năng đề kháng của cơ thể suy giảm.

Nới rộng phổ tác dụng:

Việc nới rộng phổ chỉ cần thiết trong những trường hợp nguy cơ nhiễm kỵ khí Gram âm, đặc biệt là *B. fragilis* vì phần lớn các kháng sinh thông dụng không có tác dụng lên vi khuẩn này. Ngoài ra nới rộng phổ cũng cần thiết khi nghi ngờ nhiễm vi khuẩn nội bào (*Legionella*, *Brucella*…), trường hợp này thường gặp trong các trường hợp nhiễm khuẩn hô hấp. Lạm dụng việc nới rộng phổ thường không cần thiết vì đã có nhiều loại kháng sinh phổ rộng và các dạng chế phẩm phối hợp sẵn. Nếu tự ý phối hợp có thể gặp những tương tác bất lợi; ví dụ: Phối hợp erythromycin với lincomycin, erythromycin với cloramphenicol hoặc streptomycin với tetracyclin đều dẫn tới giảm tác dụng kháng khuẩn. Hơn nữa, khi phối hợp các kháng sinh tiêm, xu hướng chung hay trộn lẫn thuốc trong cùng một bơm tiêm, dễ dẫn tới tương kỵ; ví dụ: Trộn lẫn penicilin G hoặc ampicilin với gentamicin, trộn lẫn lincomycin với gentamicin đều gây tương kỵ.

Giảm khả năng kháng thuốc hoặc tránh tạo những chủng vi khuẩn đề kháng:

Phối hợp kháng sinh với mục đích này thường được áp dụng khi điều trị các nhiễm khuẩn kéo dài. Ví dụ: Phối hợp kháng sinh trong điều trị lao, viêm màng trong tim, viêm xương...

Những phối hợp kháng sinh cần tránh

Không được phối hợp kháng sinh trong cùng một nhóm dược lý vì có thể tạo tương tác đối kháng làm giảm tác dụng hoặc hiệp đồng tác dụng phụ làm tăng độc tính. Ví dụ: Phối hợp các kháng sinh nhóm macrolid với nhóm phenicol hoặc lincosamid; phối hợp tetracyclin với streptomycin… sẽ gây đối kháng tác dụng.

Phối hợp các kháng sinh cùng nhóm aminoglycosid với nhau hoặc với vancomycin gây tăng độc tính trên thận.

Liều lượng và thời gian của đợt điều trị hợp lý

Liều lượng kháng sinh phụ thuộc vào các yếu tố như: Tuổi, cân nặng, chức năng gan, thận và mức độ nặng của bệnh. Dùng liều "chuẩn" cho bệnh nặng có thể thất bại thậm chí tử vong. Do đó, cần kê đơn một liều thích hợp với tình trạng bệnh. Liều không thỏa đáng còn làm tăng tính kháng thuốc của vi khuẩn..

Thời gian đợt điều trị tùy thuộc loại nhiễm khuẩn, nhưng nếu lựa chọn được kháng sinh thích hợp thì tình trạng bệnh lý sẽ được cải thiện sau 48 - 72 giờ. Thời gian điều trị của kháng sinh dài hay ngắn phụ thuộc vào các yếu tố như độ nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh, vị trí nhiễm khuẩn, sức đề kháng của người bệnh. Ví dụ: Viêm màng trong tim do nhiễm khuẩn phải dùng kháng sinh kéo dài trên 40 ngày cho đến khi siêu âm hết các nốt loét sùi. Viêm màng não mủ phải dùng kháng sinh đến khi mẫu chọc dò dịch não tủy trở về bình thường mới được ngừng kháng sinh. Như vậy thường không có một quy định cứng nhắc về độ dài điều trị cho mọi loại nhiễm khuẩn mà phụ thuộc vào bản chất của nhiễm khuẩn và đáp ứng với điều trị. Quá trình điều trị không nên quá dài vì có thể làm vi khuẩn tăng kháng thuốc, tăng tác dụng không mong muốn và tăng chi phí. Trái lại, một liều duy nhất kháng sinh vẫn có thể điều trị hiệu quả nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng.

Đảm bảo chi phí thấp nhất có hiệu quả

Chi phí điều trị ở đây bao gồm tiền thuốc kháng sinh và các chi phí phụ trợ cho sử dụng kháng sinh đó. Đường uống là đường dùng được ưu tiên vì giá thành rẻ và không cần dụng cụ hỗ trợ đưa thuốc. Đường tiêm được dùng trong những trường hợp khả năng hấp thu bị ảnh hưởng (viêm ruột, nôn nhiều) hoặc nhiễm khuẩn nặng. Tuy nhiên cần xem xét chuyển ngay sang đường uống khi có thể. Trường hợp này nên chọn các kháng sinh có sinh khả dụng đường uống cao như các kháng sinh nhóm fluoroquinolon, metronidazol... Việc kê đơn thuốc generic cũng là biện pháp để giảm chi phí điều trị nhưng cần lựa chọn được các thuốc có tương đương sinh học để bảo đảm được chỉ số Hiệu quả/Chi phí tốt nhất.

Kết luận

Điều trị nhiễm khuẩn thành công phụ thuộc nhiều vào tính chính xác trong chẩn đoán ban đầu. Tuy nhiên khi áp dụng cần phải căn cứ vào tính kháng thuốc tại từng địa phương, từng bệnh viện để lựa chọn kháng sinh phù hợp. Nguyên tắc sử dụng kháng sinh có nhiều thay đổi so với trước kia dựa trên kết quả của các công trình nghiên cứu sau khi thuốc được đưa vào thị trường, do đó muốn bảo đảm sử dụng thuốc kháng sinh một cách hợp lý, an toàn và hiệu quả cần thường xuyên cập nhật kiến thức và bám sát các hướng dẫn điều trị mới.

SỬ DỤNG HỢP LÝ THUỐC KHÁNG SINH CEPHALOSPORIN

Các kháng sinh cephalosporin thuộc nhóm kháng sinh phổ rộng nên được sử dụng rộng rãi cả với mục đích điều trị và dự phòng. Đây là những kháng sinh có nhiều ưu điểm như có tác dụng diệt khuẩn mạnh, ít tác dụng phụ nghiêm trọng, dùng được cho mọi đối tượng, kể cả phụ nữ mang thai và trẻ sơ sinh; do đó việc định hướng sử dụng nhóm thuốc này là cần thiết nhằm tránh kháng thuốc và nhờ đó sẽ giữ được "một vũ khí quan trọng" cho điều trị. Để định hướng sử dụng cephalosporin tốt, cần nắm vững những đặc tính dược lý học và có cách sử dụng đúng.

Phân loại

Mặc dù các cephalosporin đã được phân loại dựa vào cấu trúc hóa học, đặc tính dược lý lâm sàng, khả năng kháng beta-lactamase hoặc phổ kháng khuẩn, nhưng phân loại theo thế hệ được coi là rất hữu ích và được sử dụng rộng rãi. Phân loại cephalosporin theo thế hệ dựa vào đặc tính kháng khuẩn của thuốc.

Bảng 1. Phân loại các cephalosporin theo thế hệ

Thế hệ	Tên kháng sinh	Phổ tác dụng
Thế hệ 1	Cefazolin Cefalotin Cephalexin[u] Cefadroxil[u] Cephradin[u]	Cầu khuẩn Gram dương: Sinh hay không sinh penicilinase: *S. aureus, S. epidermidis (*trừ các chủng kháng meticilin), *S. pyogenes* (nhóm A beta tan huyết), *Streptococcus agalactiae* (nhóm B), *Streptococcus viridans*. Kháng thuốc: *S. pneumoniae* kháng penicilin. Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *E. coli, Proteus mirabilis* và *Klebsiella pneumoniae*, nhưng độ nhạy cảm thay đổi. Với vi khuẩn kỵ khí: Các cầu khuẩn Gram dương thường nhạy cảm nhưng *B. fragilis* đề kháng với cephalosporin thế hệ 1.

Thế hệ	Tên kháng sinh	Phổ tác dụng
Thế hệ 2	Cefuroxim Cefuroxim acetil[u] Cefaclor[u] Cefoxitin Cefotetan Cefprozil[u] Ceforanid Loracarbef[u]	Cầu khuẩn Gram dương hiếu khí: Các cầu khuẩn nhạy cảm giống cephalosporin thế hệ 1. Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *H. influenzae* (bao gồm cả các chủng kháng ampicilin), *Moraxella catarrhalis, Neisseria meningitidis* và một số *Enterobacteriacae*. Cephalosporin thế hệ 2 thường có hoạt tính mạnh hơn *in vitro* đối với vi khuẩn Gram âm so với thế hệ 1, tuy phổ tác dụng đặc hiệu có thay đổi giữa các thuốc trong nhóm. Cefaclor ít tác dụng đối với vi khuẩn Gram âm hơn so với các cephalosporin thế hệ 2 khác. Vi khuẩn kỵ khí: Đa số vi khuẩn ở miệng và đại tràng nhạy cảm (ví dụ *Bacteroides sp*. bao gồm cả *B. fragilis*)
Thế hệ 3	Cefotaxim Ceftriaxon Cefdinir Ceftizoxim Cefpodoxim proxetil[u] Cefoperazon Ceftazidim Cefixim[u] Cefpodoxim[u]	Phổ tác dụng mở rộng đối với các vi khuẩn Gram âm so với các thế hệ 1, 2. Cầu khuẩn Gram dương hiếu khí: Thường ít tác dụng *in vitro* hơn so với cephalosporin thế hệ 1 và 2. Cefotaxim và ceftriaxon có hoạt tính mạnh hơn ceftizoxim đối với *Str. pneumoniae*. Cầu khuẩn Gram âm hiếu khí: Có phổ tác dụng mở rộng đối với các vi khuẩn Gram âm so với thế hệ 1 và 2. Tác dụng tốt với *H. influenzae, Moraxella catarrhalis, N. meningitidis* và *Enterobacteriaceae* (như *E. coli, Klebsiella sp., Proteus mirabilis, Providencia*) trong nhiễm khuẩn tại bệnh viện và cộng đồng. Một số chủng *Enterobacter* có khuynh hướng kháng với cephalosporin nên nhóm này thường không được chọn để điều trị nhiễm *Enterobacter.* Một nhóm phụ thế hệ 3 gồm ceftazidim, cefoperazon có tác dụng chống *P. aeruginosa,* nhưng ít có tác dụng chống cầu khuẩn Gram dương hơn các thuốc thế hệ 3 khác. Các cephalosporin thế hệ 3 đường uống không có tác dụng trên *P. aeruginosa* và *Enterobacter.* Các cephalosporin thế hệ 3 nói chung không có tác dụng trên *Enterococcus* và *Listeria monocytogenes.* Vi khuẩn kỵ khí: Cefotaxim, ceftriaxon và ceftizoxim có tác dụng đối với vi khuẩn kỵ khí như *B. fragilis*.
Thế hệ 4	Cefepim	Phổ kháng khuẩn rộng hơn so với thuốc thế hệ 3 và có độ bền vững cao đối với sự thủy phân bởi các beta-lactamase qua trung gian nhiễm sắc thể và plasmid. Ví dụ: Cầu khuẩn Gram dương sinh hay không sinh penicilinase: *S. aureus, S. epidermidis (*trừ các chủng kháng meticilin), *S. pyogenes* (nhóm A beta tan huyết), *Streptococcus agalactiae* (nhóm B), *Streptococcus viridans*
		Kháng thuốc: *S. pneumoniae* kháng penicilin, *Enterococcus, Listeria monocytogenes*. Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *P. aeruginosa*, *E. coli, Proteus mirabilis* và *Klebsiella pneumoniae*, nhưng độ nhạy cảm thay đổi. Cầu khuẩn Gram dương kỵ khí thường nhạy cảm nhưng *B. fragilis* đề kháng với cefepim.

Ghi chú: Ký hiệu ([u]) có ở dạng bào chế dùng đường uống.

Các đặc tính dược lý

Cơ chế tác dụng

Các cephalosporin cũng có cơ chế tác dụng ức chế sự tổng hợp peptidoglycan của thành tế bào vi khuẩn tương tự các penicilin. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn nên áp dụng được cho người bệnh suy giảm miễn dịch.

Cơ chế kháng cephalosporin của vi khuẩn

Vi khuẩn kháng cephalosporin có thể tự nhiên hoặc mắc phải do một hoặc nhiều yếu tố phối hợp. Khả năng kháng cephalosporin của vi khuẩn có thể do kháng sinh không tới được các vị trí tác dụng, do biến đổi các protein gắn penicilin (PBP)-đích của cephalosporin, hoặc do các enzym beta-lactamase của vi khuẩn phá hủy vòng beta-lactam làm mất tác dụng của cephalosporin. Cơ chế cuối cùng này là cơ chế kháng cephalosporin phổ biến nhất.

Các cephalosporin nhạy cảm với beta-lactamase ở mức độ khác nhau. Ví dụ, trong các cephalosporin thế hệ 1, cefazolin nhạy cảm với sự thủy phân bởi beta-lactamase do *S. aureus* tiết ra nhiều hơn so với cefalothin. Cefoxitin, cefuroxim và cephalosporin thế hệ 3 kháng lại sự thủy phân bởi beta-lactamase của vi khuẩn Gram âm hơn cephalosporin thế hệ 1. Cephalosporin thế hệ 3 nhạy cảm với sự thủy phân bởi beta-lactamase (typ I) cảm ứng được thể nhiễm sắc mã hóa. Sự cảm ứng các beta-lactamase typ I này xảy ra khi sử dụng các cephalosporin thế hệ 3 hoặc 2 và/hoặc imipenem để điều trị trực khuẩn Gram âm ưa khí (đặc biệt là *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii, Morganella, Serratia, Providencia* và *Pseudomonas aeruginosa*) có thể dẫn đến việc kháng tất cả các cephalosporin thế hệ 3. Tuy nhiên, cephalosporin thế hệ 4 như cefepim là những chất cảm ứng yếu của beta-lactamase typ I và ít bị thủy phân bởi beta lactamase typ I hơn so với thuốc thế hệ 3.

Một điểm quan trọng cần nhớ là không một cephalosporin nào có tác dụng đáng tin cậy đối với các vi khuẩn sau: *Streptococcus pneumoniae* kháng penicilin, *Staphylococcus aureus* kháng methicilin, *Staphylococcus epidermidis* kháng methicilin và *Staphylococcus coagulase* - âm tính khác, *Enterococcus*, *Listeria monocytogenes*, *Legionella pneumophila, Legionella micdadei, C. difficile, Pseudomonas maltophilia, P. putida, Campylobacter jejuni,* các loài *Acinetobacter*, và tất nhiên không có tác dụng chống nấm như *Candida albicans*.

Dược động học

Các cephalosporin có thể dùng ở dạng uống hoặc tiêm, thường dạng tiêm phổ biến hơn (Bảng 1). Tuy nhiên kháng sinh dạng uống hiện có đều không thể thay thế cho dạng tiêm trong điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn nặng.

Tỷ lệ liên kết của cephalosporin với protein huyết tương thường ở mức trung bình (50 - 80%) và yếu (< 50%). Những chất có tỷ lệ liên kết trên 90% bao gồm cefotetan, cefpiramid, cefonicid, ceftriaxon. Đây là những chất có nửa đời sinh học ($t_{1/2}$) dài hơn những chất có tỷ lệ liên kết với protein huyết tương dưới 90%; ví dụ $t_{1/2}$ của ceftriaxon tới 8 giờ trong khi $t_{1/2}$ của các cephalosporin khác thông thường chỉ từ 0,4 đến 2,6 giờ.

Các kháng sinh thế hệ 1 không qua hàng rào máu não, ngay cả khi bị viêm, trong khi các kháng sinh thế hệ 3 (trừ cefoperazon) qua được và đạt nồng độ điều trị khi viêm màng não. Cephalosporin cũng qua được nhau thai; đạt nồng độ cao trong hoạt dịch và dịch màng ngoài tim. Khả năng thấm của các cephalosporin thế hệ 3 vào trong thủy dịch mắt khá tốt nếu dùng đường toàn thân, nhưng thuốc thấm kém vào dịch thủy tinh thể. Thuốc đạt nồng độ đủ để điều trị nhiễm khuẩn mắt do vi khuẩn Gram dương và Gram âm khi dùng đường toàn thân. Hầu hết các cephalosporin không bị chuyển hóa qua gan mà bài xuất nguyên dạng qua nước tiểu; vì vậy cần phải hiệu chỉnh lại liều các thuốc này đối với người bệnh suy thận. Probenecid làm chậm sự tiết qua ống thận của phần lớn các cephalosporin. Cefoperazon và cefpiramid bị chuyển hóa qua gan qua phản ứng liên hợp và bài xuất qua mật rồi đổ vào ruột, do đó đây là 2 thuốc có nồng độ trong mật cao nhất.

Đặc tính dược động học/dược lực học (*Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics hay PK/PD)*

Chỉ số PK/PD biểu thị mối liên hệ giữa nồng độ thuốc trong máu và tác dụng diệt khuẩn *in vivo* của kháng sinh. Đặc tính PK/PD của beta-lactam là tác dụng diệt khuẩn phụ thuộc thời gian và có tác dụng hậu kháng sinh (PAE) ngắn; do đó chế độ liều khuyến khích là chia nhiều lần trong ngày hoặc truyền tĩnh mạch kéo dài (trừ các thuốc có $t_{1/2}$ dài). Thời gian truyền kháng sinh cần được cân nhắc dựa trên độ ổn định của kháng sinh khi đã pha loãng trong dung môi tương hợp. T>MIC là chỉ số có tương quan với hiệu quả điều trị của nhiều kháng sinh beta-lactam. Các nghiên cứu trên mô hình động vật cho thấy hiệu quả diệt khuẩn tốt khi nồng độ thuốc trong máu cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) từ 1 - 4 lần; khoảng thời gian T>MIC dao động tùy theo vi khuẩn: Với Streptococci và *Enterobacteriaceae*, T>MIC (khi thử trên động vật) phải bảo đảm 60 - 70% nhưng với *S. aureus* chỉ cần 40 - 50% khoảng liều.

Tác dụng không mong muốn

Do cấu trúc tương tự giữa penicilin và cephalosporin nên người bệnh đã bị dị ứng với penicilin có thể bị dị ứng chéo khi dùng cephalosporin. Các nghiên cứu về miễn dịch cho thấy phản ứng chéo vào khoảng 20% số bệnh nhân bị dị ứng với penicilin, nhưng nghiên cứu lâm sàng cho thấy tỷ lệ thấp hơn nhiều (khoảng 1%). Không có test da nào có thể dự đoán một cách tin cậy người bệnh sẽ có dị ứng với cephalosporin hay không.

Phản ứng quá mẫn đối với các cephalosporin là phản ứng không mong muốn thường gặp nhất và không có chứng cứ nào cho thấy cephalosporin này gây mẫn cảm ít hoặc nhiều hơn so với cephalosporin khác. Các phản ứng tức thời bao gồm phản vệ, co thắt phế quản, mày đay. Phản ứng da hay gặp là ban dát sần (thường xảy ra sau vài ngày điều trị). Dị ứng có thể kèm hoặc không kèm sốt, tăng bạch cầu ái toan.

Người bệnh có tiền sử dị ứng nhẹ hoặc đã có phản ứng từ lâu trước đây với penicilin thì ít có nguy cơ phát ban hoặc phản ứng dị ứng khác đối với cephalosporin. Tuy nhiên, người bệnh có phản ứng gần đây nặng và tức thời với penicilin thì khi dùng cephalosporin phải hết sức thận trọng hoặc tốt nhất nên tránh sử dụng.

Phản ứng Coombs dương tính thường gặp ở người dùng liều cao cephalosporin. Cephalosporin có thể gây ức chế tủy xương, đặc trưng là giảm bạch cầu hạt nhưng hiếm gặp.

Cephalosporin được coi là có tiềm năng độc với thận, mặc dù mức độ độc ít hơn aminoglycosid hoặc polymyxin. Hoại tử ống thận đã xảy ra khi dùng cephaloridin với liều trên 4 g mỗi ngày (hiện tại kháng sinh này đã bị rút khỏi thị trường). Những cephalosporin khác ít độc hơn nhiều, hiếm khi thấy dấu hiệu độc với thận khi dùng đơn độc và ở liều điều trị. Dùng liều cao cefalothin có thể gây hoại tử ống thận cấp trong một số trường hợp, liều thường dùng (8 - 12 g/ngày) đã gây độc với thận ở người đã mắc bệnh thận từ trước. Có bằng chứng cho thấy, khi sử dụng đồng thời cefalothin và gentamicin hoặc tobramycin, xuất hiện tác dụng hiệp đồng gây độc với thận, đặc biệt rõ ở người trên 60 tuổi. Tiêu chảy có thể xảy ra khi dùng cephalosporin và thường gặp hơn khi dùng cefoperazon, có thể do cefoperazon thải trừ chủ yếu qua mật. Tiêu chảy và viêm ruột kết giả mạc do *Clostridium difficile* đã được ghi nhận khi sử dụng kháng sinh, trong đó có các kháng sinh cephalosporin. Cần phải chú ý phản ứng không dung nạp rượu (phản ứng giống disulfiram) khi dùng cefamandol, cefotetan, moxalactam và cefoperazon.

Chảy máu nặng do giảm prothrombin huyết, giảm tiểu cầu và/ hoặc rối loạn chức năng tiểu cầu đã được thông báo ở nhiều kháng sinh cephalosporin, trong đó thường gặp hơn với các chất có chuỗi N-methylthiotetrazol như cefamandol, cefoperazon trên các người bệnh thiếu hụt vitamin K, suy thận, phẫu thuật cắt ống tiêu hóa.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử mẫn cảm với cephalosporin.

Riêng với ceftriaxon: Do nguy cơ ceftriaxon đẩy bilirubin ra khỏi liên kết với protein huyết tương, gây tăng bilirubin huyết dẫn đến hội chứng não - gan, do đó không được dùng cho trẻ sơ sinh, đặc biệt là trẻ sơ sinh thiếu tháng và trẻ sơ sinh có vàng da do tan máu, giảm albumin huyết. Không được trộn lẫn ceftriaxon với các dung dịch tiêm tĩnh mạch có calci (bao gồm cả dịch truyền nuôi dưỡng nhân tạo qua đường tĩnh mạch có chứa calci) do nguy cơ gặp tủa muối calci gây tắc mạch, đặc biệt dễ xảy ra ở trẻ sơ sinh và sơ sinh đẻ non tháng.

Tương tác thuốc cần lưu ý

Cần theo dõi chức năng thận khi phối hợp các cephalosporin với kháng sinh nhóm aminoglycosid, nhóm polypeptid, nhóm lợi tiểu quai.

Lựa chọn cephalosporin

Cephalosporin thế hệ 1: Như cefalotin và cefazolin, có tác dụng tốt chống vi khuẩn Gram dương nhưng ít có tác dụng chống vi khuẩn Gram âm. Phần lớn cầu khuẩn Gram dương nhạy cảm với thuốc (trừ *Enterococcus, S. aureus* kháng methicilin và *S. epidermidis)*. Đa số vi khuẩn kỵ khí ở miệng thường nhạy cảm, nhưng nhóm vi khuẩn *Bacteroides fragilis* thường kháng thuốc. Tác dụng chống *Moraxella catarrhalis, E. coli, K. pneumoniae* và *P. mirabilis* thường là tốt. Tuy vậy, ở Việt Nam các chủng vi khuẩn thường có mức kháng kháng sinh cao nên cần cân nhắc trước khi lựa chọn.

Các cephalosporin thế hệ 1 dùng đường uống được dùng để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng, nhiễm khuẩn da và các mô mềm thể nhẹ ở cộng đồng. Do tỷ lệ nhiễm *S. aureus* kháng meticilin tăng nên chỉ định này bị hạn chế. Thuốc thế hệ 1 dùng đường tiêm là thuốc thường được chọn để dự phòng trong đa số phẫu thuật sạch, tuy nhiên nếu tỷ lệ nhiễm tụ cầu kháng meticilin cao sau phẫu thuật thì phải dùng thuốc khác như vancomycin.

Cephalosporin thế hệ 2: Có tác dụng chống vi khuẩn Gram âm tốt hơn đôi chút so với thế hệ 1 nhưng kém hơn nhiều so với cephalosporin thế hệ 3. Một nhóm phụ thế hệ 2 (cefoxitin, cefotetan, cefmetazol) có tác dụng chống vi khuẩn kỵ khí, trong đó có *Bacteroides fragilis* và được dùng điều trị nhiễm khuẩn vùng bụng, viêm ruột thừa, nhiễm khuẩn trong sản khoa do vi khuẩn kỵ khí, đồng thời dùng trong dự phòng phẫu thuật với các phẫu thuật đại - trực tràng hoặc cắt bỏ tử cung.

Cephalosporin thế hệ 3: Nói chung ít có tác dụng chống cầu khuẩn Gram dương hơn thế hệ 1, nhưng có tác dụng tốt hơn nhiều đối với họ *Enterobacteriaceae*, kể cả các chủng tiết beta-lactamase.

Một nhóm phụ thế hệ 3 gồm ceftazidim, cefoperazon có tác dụng chống *Pseudomonas aeruginosa,* nhưng ít có tác dụng chống cầu khuẩn Gram dương hơn các thuốc thế hệ 3 khác. Tác dụng chống *Pseudomonas aeruginosa* phải được cân nhắc rất thận trọng vì có sự khác nhau lớn về tỷ lệ kháng thuốc, tùy thuộc vào việc sử dụng kháng sinh ở các bệnh viện và trong cộng đồng. Cephalosporin thế hệ 2 nhìn chung được chỉ định cho nhiễm khuẩn do các vi khuẩn đa kháng (*Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Haemophylus*). Các cephalosporin thế hệ 3 đường uống được chỉ định trong nhiễm khuẩn hô hấp và tiết niệu.

Ceftriaxon được chỉ định để điều trị bệnh lậu, hạ cam và bệnh Lyme nặng. Do thuốc vào được dịch não tủy nên cephalosporin thế hệ thứ 3 được dùng để điều trị viêm màng não do *S. pneumoniae*, *meningococcus, H. influenza*. Ở người già bị viêm màng não có khả năng gặp *Listeria monocytogenes* nên phối hợp cephalosporin thế hệ 3 với ampicilin hoặc trimethoprim-sulfamethoxazol cho tới khi *L. monocytogenes* bị loại. Ceftazidim được dùng để điều trị viêm màng não do *Pseudomonas*. Liều lượng dùng để điều trị viêm màng não phải ở cao hơn liều khuyến cáo vì nồng độ thuốc trong dịch não tuỷ chỉ bằng 10 - 20% nồng độ thuốc trong huyết thanh. Cefdinir và cefpodoxim là các thuốc uống tác dụng tốt với các trường hợp nhiễm *S. pneumoniae* và *S. aureus*.

Cephalosporin thế hệ 4: Như cefepim có phổ kháng khuẩn rộng hơn thế hệ 3 và có độ bền vững cao đối với sự thủy phân bởi các beta-lactamase qua trung gian nhiễm sắc thể và plasmid nên có tác dụng trên một số vi khuẩn họ *Enterobacteriaceae* đã kháng các cephalosporin khác; tác dụng mạnh hơn ceftazidim và ngang cefotaxim đối với *Streptococcus* và các chủng *S. aureus* nhạy cảm meticilin. Kháng sinh thế hệ 4 được dùng để điều trị nhiễm trực khuẩn Gram âm ưa khí đã kháng với cephalosporin thế hệ 3. Thuốc cũng thường được dùng theo kinh nghiệm để điều trị người bệnh sốt giảm bạch cầu trung tính.

Liều lượng và cách dùng

Đây là nhóm thuốc có phạm vi điều trị rộng và mức liều dao động lớn. Liều lượng tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh.

Độ dài điều trị phải bảo đảm cho đến khi hết triệu chứng hoặc có bằng chứng hết vi khuẩn và tiếp tục ít nhất 48 - 72 giờ sau đó. Nhiễm khuẩn do *Streptococci* beta tan huyết nên điều trị ít nhất 10 ngày. Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng như nhiễm khuẩn huyết, viêm nội tâm mạc hoặc viêm tủy xương, thời gian điều trị phải kéo dài ít nhất 4 đến 6 tuần.

Liều cho người bệnh suy thận cần được hiệu chỉnh theo chức năng thận qua độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}), trừ cefoperazon và ceftriazon.

Các cephalosporin ở những dạng bào chế phù hợp có thể sử dụng bằng đường uống hoặc đường tiêm. Tiêm bắp có thể gây đau nên phải tiêm sâu. Có những dạng bào chế tiêm bắp có pha thêm chất gây tê (lidocain) vào dung môi để giảm đau nhưng cần lưu ý không được đưa vào tĩnh mạch dạng này vì nguy cơ tụt huyết áp, loạn nhịp tim và có thể dẫn đến tử vong. Tiêm tĩnh mạch phải đưa chậm (3 - 7 phút). Truyền tĩnh mạch có thể truyền ngắt quãng hoặc truyền liên tục kéo dài. Tuy nhiên khi đưa theo đường tĩnh mạch cần lưu ý có thể gây viêm tắc tĩnh mạch, đặc biệt khi dùng liều cao kéo dài. Cần sử dụng kim nhỏ, đưa vào các tĩnh mạch lớn và luôn thay đổi vị trí tiêm.

Cephalosporin ở dạng dung dịch chỉ ổn định được một thời gian ngắn trừ trường hợp đông lạnh. Thuốc này cũng tương kỵ với hầu hết các thuốc tiêm khác, đặc biệt là kháng sinh nhóm aminoglycosid. Do đó không được trộn lẫn trong cùng bơm tiêm với thuốc tiêm khác; đặc biệt không được tiêm ở cùng một chỗ, cùng thời điểm với aminoglycosid.

Kết luận

Trong tất cả loại thuốc kháng sinh, cephalosporin được dùng nhiều nhất, nhưng cũng bị lạm dụng nhiều nhất, đặc biệt là các cephalosporin thế hệ 3 và thế hệ 4. Hậu quả không tránh khỏi của sử dụng tràn lan đã làm xuất hiện ngày càng nhiều các vi khuẩn kháng thuốc, đòi hỏi ngày càng tăng nhu cầu tìm thuốc mới. Tránh lạm dụng kháng sinh là cách tốt nhất để kiểm soát vi khuẩn kháng thuốc. Do đó, cần định hướng sử dụng cephalosporin để hạn chế vi khuẩn kháng thuốc. Các hướng dẫn và thông tin chính thức về cách sử dụng hợp lý, an toàn và hiệu quả các thuốc kháng sinh nhóm cephalosporin đã được biên soạn trong chuyên luận riêng. Tuân thủ hướng dẫn điều trị, quy định hội chẩn khi kê đơn với các cephalosporin thế hệ 3 và thế hệ 4, tăng cường cập nhật kiến thức trong sử dụng kháng sinh là những biện pháp góp phần giảm tỷ lệ kháng thuốc và bảo vệ được những nhóm kháng sinh quý, hiệu quả cao và độc tính thấp như các cephalosporin.

THUỐC CHỐNG LOẠN THẦN, XỬ TRÍ CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Đại cương

Loạn thần hay rối loạn tâm thần là thuật ngữ chỉ tình trạng các chức năng tâm lý - trí tuệ của một cá nhân bị suy giảm và/hoặc biến đổi gây ảnh hưởng tới các hành vi và cách ứng xử của người đó trong môi trường gia đình và xã hội. Rối loạn tâm thần xảy ra do nhiều yếu tố nguyên nhân khác nhau, từ bên ngoài hoặc bên trong, tác động trực tiếp hoặc gián tiếp tới cơ thể và hệ thần kinh. Hậu quả là các quá trình chức năng như cảm giác, tri giác, ý thức, trí nhớ, tư duy, ngôn ngữ và cả tính tình tác phong của người bệnh có thể bị sai lệch, không phù hợp với thực tại khách quan làm cho người bệnh khó hòa nhập với môi trường xã hội.

Có nhiều biểu hiện và bệnh cảnh lâm sàng khác nhau của các rối loạn tâm thần đã được nêu trong Phân loại bệnh quốc tế lần thứ X (ICD-X); các Tiêu chuẩn chẩn đoán trình bày trong sách Chẩn đoán và Thống kê các Rối loạn Tâm thần lần thứ IV của Hiệp hội Tâm thần học Mỹ (DSM-IV) cũng đang được áp dụng rộng rãi trên thế giới.

Việc sử dụng các chất tác động tâm trí để điều trị các rối loạn tâm thần đã được biết đến từ xa xưa. Với sự phát triển mạnh mẽ của khoa học kỹ thuật và sự ra đời của nhiều thuốc mới, Dược lý Tâm thần học ngày càng đóng vai trò quan trọng trong xử trí các biểu hiện bệnh lý tâm thần. Hiện nay bốn loại thuốc chủ yếu thường được sử dụng trong lâm sàng là: Thuốc chống trầm cảm, thuốc giải lo âu, thuốc điều hòa khí sắc và thuốc chống loạn thần. Nói chung, ngoài hiệu lực giải quyết được các biểu hiện phức tạp của các rối loạn tâm thần, các thuốc trên đều có một số tác dụng không mong muốn. Phạm vi nội dung của chuyên luận này đề cập đến việc xử trí các tác dụng không mong muốn của các thuốc chống loạn thần.

Phân loại thuốc chống loạn thần

Có hai loại thuốc chống loạn thần:

Thuốc chống loạn thần điển hình (thuốc chống loạn thần thế hệ thứ nhất).

Thuốc chống loạn thần không điển hình (thuốc chống loạn thần thế hệ thứ hai).

Các thuốc chống loạn thần thế hệ thứ nhất có tác dụng chủ yếu là chẹn các thụ thể dopamin D_2 và có tác dụng không chọn lọc đối với bất cứ bốn thụ thể D_1, D_3, D_4, D_5 và do đó có thể gây các tác dụng không mong muốn, đặc biệt là các triệu chứng ngoại tháp và làm

tăng prolactin máu.

Thuốc chống loạn thần thế hệ thứ nhất

Các thuốc chống loạn thần, điển hình là clorpromazin, dẫn xuất của phenothiazin còn được gọi là "các thuốc an thần kinh" (neuroleptics) hoặc "các thuốc bình thần chủ yếu" (major tranquillisers). Nói chung các thuốc này thường làm cho người bệnh trở nên bình tĩnh nhưng không làm suy giảm ý thức và không gây kích thích nghịch đảo. Trong lâm sàng các thuốc chống loạn thần được sử dụng để trấn tĩnh người bệnh kích động do bất kỳ bệnh lý tâm thần nào như tâm thần phân liệt, hưng cảm, tổn thương não, sảng nhiễm độc hoặc kích động trầm cảm.

Có thể chia ra ba nhóm chính:

Nhóm 1: Clorpromazin, levomepromazin và promazin có tác dụng an thần mạnh, còn các tác dụng thứ phát kháng muscarin và ngoại tháp vừa phải.

Nhóm 2: Pericyazin và pipotiazin có tác dụng an thần vừa phải, tác dụng kháng muscarin rõ, còn tác dụng ngoại tháp ít hơn nhóm 1 và 3.

Nhóm 3: Fluphenazin, perphenazin, proclorperazin và trifluoperazin có đặc tính chung là ít tác dụng an thần và kháng muscarin hơn nhưng tác dụng phụ ngoại tháp mạnh hơn nhóm 1 và 2.

Bên cạnh ba nhóm trên còn có các thuốc thuộc nhóm hóa học khác thường giống các phenothiazin nhóm 3 về tính chất tác động lâm sàng bao gồm: Các butyrophenon (benperidol và haloperidol), diphenylbutylpiperidin (pimozid), thioxanthen (flupentixol và zuclopenthixol) và benzamid (sulpirid).

Thuốc chống loạn thần thế hệ thứ hai

Các thuốc chống loạn thần thế hệ thứ hai tác động đến nhiều thụ thể hơn so với thế hệ thứ nhất và tác động lâm sàng có nét khác hơn, đặc biệt là các tác dụng không mong muốn.

Amisulpirid có tác dụng đối kháng chọn lọc đối với thụ thể D_2 và D_3.

Aripiprazol là một chủ vận một phần D_2, một phần yếu tố 5-HT1a và đối kháng thụ thể 5-HT_{2a}. Thuốc này có thể gây nôn và làm giảm prolactin máu.

Clozapin là một thuốc đối kháng thụ thể D_1, D_2, 5-HT_{2a}, alpha$_1$ và muscarin.

Olanzapin đối kháng thụ thể D_1, D_2, D_4, 5-HT_{2a}, histamin H_1 và muscarin.

Paliperidon là một chất chuyển hóa của risperidon.

Quetiapin là một thuốc đối kháng thụ thể D_1, D_2, 5-HT_{2a}, alpha$_1$ và histamin H_1.

Risperidon đối kháng thụ thể D_2, 5-HT_{2a}, alpha$_1$ và histamin H_1.

Các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn là những phản ứng xảy ra ở người bệnh trong quá trình được điều trị. Đây là những vấn đề thường gặp trong lâm sàng đặc biệt ở những người bệnh được sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc. Có nhiều yếu tố nguyên nhân khác nhau cũng như có thể liên quan đến nhiều cơ chế bệnh sinh cần được xem xét: Từ cấu trúc hóa học của dược chất, tác dụng và liều lượng thuốc đến tương tác của các thuốc; từ cơ địa, phản ứng đặc ứng đến vai trò của di truyền dị ứng ở từng người bệnh.

Đối với các thuốc chống loạn thần, các tác dụng không mong muốn có nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau bao gồm:

Toàn thân: Sốt quá cao.

Nội tiết: Tăng tiết sữa, mất kinh, vú to nam giới, rối loạn chức năng tuyến giáp, rối loạn tình dục, tăng prolactin huyết.

Chuyển hóa: Ăn nhiều.

Ngoài da: Trứng cá, hồng ban đa dạng hoặc hội chứng Stevens-Johnson, sẩn lichen, viêm da ánh sáng, nổi mày đay.

Huyết học: Mất bạch cầu đa nhân, thiếu máu tan huyết, tăng bạch cầu, sưng hạch.

Tim mạch: Rối loạn nhịp tim, bệnh cơ tim, hạ huyết áp, thuyên tắc tĩnh mạch.

Tiêu hóa: Vàng da, táo bón, tổn thương tế bào gan.

Thận - tiết niệu: Rối loạn chức năng bàng quang.

Thần kinh: Rối loạn ngoại tháp, nhức đầu, co giật, loạng choạng.

Mắt: Nhìn mờ, viêm thần kinh thị giác, bệnh võng mạc.

Trên các người bệnh đang được điều trị có thể gặp một hoặc nhiều biểu hiện khác nhau nói trên nhưng có hai nhóm bệnh cảnh cần được đặc biệt quan tâm là các biểu hiện ngoại tháp và hội chứng ác tính thuốc an thần kinh.

Dự phòng các tác dụng không mong muốn

Cũng như đối với nhiều loại thuốc khác được sử dụng trong lâm sàng, thường khó đoán trước sự xuất hiện các tác dụng không mong muốn ở một người bệnh được dùng thuốc chống loạn thần. Do đó, để góp phần vào việc dự phòng có một số điểm cần được chú ý như sau:

Trong quá trình hỏi bệnh và thăm khám, cần khai thác kỹ tiền sử bệnh tật, chú trọng tới các yếu tố gây dị ứng, các thuốc đã và đang dùng, thể trạng và cơ địa của người bệnh.

Xét nghiệm cận lâm sàng bao giờ cũng chú trọng tới các chức năng máu, gan, thận cũng như không bỏ qua các thăm dò chuyên khoa như ghi điện não, ghi điện tim và các kết quả hình ảnh học thần kinh.

Sau khi đã có chẩn đoán lâm sàng và được chỉ định điều trị, thầy thuốc chuyên khoa cần lựa chọn thuốc chống loạn thần phù hợp với bệnh cảnh lâm sàng, cho liều lượng thuốc cần thiết với bệnh trạng cũng như cân nhắc đường đưa thuốc vào cơ thể người bệnh. Luôn thận trọng khi phải kết hợp nhiều loại thuốc chống loạn thần khác nhau và khi cho sử dụng liều cao.

Ngoài việc theo dõi người bệnh hàng ngày trên lâm sàng, cần có kế hoạch định kỳ xét nghiệm kiểm tra các chức năng máu, gan, thận của người bệnh.

Đặc biệt cũng cần quan tâm tới các nhân viên y tế, y tá, điều dưỡng thường hay bị phơi nhiễm với các thuốc chống loạn thần vì thực tế cho thấy đôi khi có thể xảy ra dị ứng ngoài da.

Xử trí tác dụng không mong muốn

Khi nghi ngờ xảy ra tác dụng không mong muốn, người bệnh cần được thăm khám kiểm tra toàn trạng và xem xét hồ sơ bệnh án phản ánh quá trình điều trị. Các xét nghiệm cận lâm sàng và thăm dò chức năng cần thiết được tiến hành nhanh chóng, chú ý tới các chức năng tim - mạch, tiêu hóa, thận - tiết niệu, máu,... Cần cân nhắc việc giảm liều hoặc ngừng thuốc ngay, đồng thời hội chẩn với các chuyên khoa liên quan.

Người bệnh cần được tăng cường nghỉ ngơi, tránh ra nắng, bù đủ nước và thức ăn dinh dưỡng, được theo dõi thân nhiệt, mạch, huyết áp đều hàng ngày. Luôn đề phòng người bệnh bị vấp ngã do rối loạn vận động, rối loạn thị giác, hạ huyết áp tư thế.

Ngoài ra khi có chỉ định điều trị bằng một loại thuốc mới, cần thận trọng thăm dò liều lượng và theo dõi người bệnh trong suốt quá trình dùng thuốc.

Xử trí các biểu hiện ngoại tháp

Các biểu hiện ngoại tháp là những triệu chứng khá phổ biến đối với các thuốc nhóm phenothiazin - piperazin (như fluphenazin, perphenazin, proclorperazin, trifluoperazin) và butyrophenon (như benperidol, haloperidol). Các triệu chứng lâm sàng thường phụ thuộc vào liều lượng thuốc, loại thuốc và độ nhạy cảm của từng người bệnh.

Hội chứng Parkinson do thuốc an thần kinh

Người bệnh có các triệu chứng giống như trong bệnh Parkinson là run khi nghỉ, tăng trương lực cơ, vận động chậm chạp, tăng tiết nhiều dãi, v.v… Các dấu hiệu và triệu chứng thường xuất hiện một thời gian sau khi người bệnh được dùng các thuốc an thần kinh là các chất chẹn thụ thể dopamin cũng như các chất làm giảm dopamin. Tỷ lệ mắc có thể từ 15 đến 61% các trường hợp với đặc điểm ở người cao tuổi và phụ nữ thường mắc cao hơn nam giới. Nói chung biểu hiện bệnh hay xảy ra với liều điều trị, ngoại trừ clozapin. Khi giảm hoặc ngừng thuốc, hội chứng này có thể tiến triển tốt nhưng cũng có khi kéo dài tới 18 tháng.

Có thể sử dụng các chất kháng cholin và amantadin trong xử trí hội chứng Parkinson; còn levodopa chỉ có tác dụng khi lượng dopamin bị suy giảm nặng.

Loạn trương lực cơ cấp tính

Đây là một biến chứng cấp xảy ra khi điều trị bằng các thuốc có tác dụng đối vận thụ thể dopamin, thường gặp khi cần xử trí nhanh một người bệnh tâm thần kích động. Người ta nhận thấy phản ứng diễn ra trong vòng 48 giờ ở phần lớn các trường hợp. Biểu hiện lâm sàng là trạng thái các cơ luôn bị co gây ra các động tác co vặn tái diễn và các tư thế bất thường, có thể thấy rõ ở các cơ mắt, mặt, hàm, lưỡi, gáy, thân mình nhưng ít khi ở các chi. Hai yếu tố nguy cơ đang chú ý là tuổi người bệnh thường trẻ và các thuốc ức chế thụ thể D_2 như risperidon, bupropion, ziprasidon và clozapin.

Khi xử trí cơn loạn trương lực cơ có thể sử dụng các chất kháng cholin và kháng histamin như diphenhydramin, benztropin mesylat hoặc biperiden. Đôi khi có thể dùng diazepam đường tĩnh mạch. Ngoài ra cũng có thể dùng chất kháng cholin để dự phòng khi sử dụng các thuốc có tác dụng đối vận thụ thể dopamin.

Đứng ngồi không yên (akathisia)

Đứng ngồi không yên là tình trạng người bệnh luôn vận động quá mức kết hợp với nhu cầu cấp thiết phải di động cơ thể, có thể gặp ở người mắc bệnh Parkinson đã lâu, nhưng hiện nay thường do tác dụng không mong muốn của thuốc an thần kinh, người bệnh có thể luôn luôn đi tại chỗ, quằn quại, luôn xoay trở mình trên giường hoặc có các động tác định hình lắc lư hay đung đưa cơ thể. Bản thân người bệnh cảm thấy bị căng thẳng, khó chịu không rõ rệt, bứt rứt nên thường xuyên có các biểu hiện vận động không kiểm chế được. Đứng ngồi không yên xảy ra khoảng từ 5 - 60 ngày sau khi dùng thuốc an thần kinh, phần lớn do tác dụng ức chế dopamin của thuốc. Tuy nhiên các loại thuốc mới thế hệ thứ hai dường như ít gây ra triệu chứng này.

Khi ngừng thuốc hoặc thay thuốc thường thấy tình trạng đứng ngồi không yên giảm nhưng có thể vẫn cần sử dụng các chất kháng cholin để điều trị. Amantadin, propanolol hoặc clonidin có tác dụng tốt. Một số nghiên cứu đề cập tới vai trò của miếng dán nicotin, cyproheptadin, mianserin và trazodon.

Loạn động muộn (tardive dyskinesia)

Đặc điểm của loạn động muộn do thuốc an thần kinh là tình trạng các cơ bắp luôn bị co hoặc vặn gây cho toàn cơ thể có một tư thế bất thường không ổn định. Loạn động muộn thường xảy ra khi người bệnh loạn thần được dùng thuốc điều trị với liều cao và trong thời gian dài. Các triệu chứng phổ biến là những động tác bất thường, không hữu ý, xuất hiện một cách tự động và thành nhịp ở mặt, hàm, lưỡi, đầu, cổ, gáy. Bệnh cảnh này đặc biệt hay xuất hiện ở người cao tuổi nhưng cũng có khi xảy ra với liều thuốc an thần kinh thấp và khi ngừng thuốc.

Xử trí loạn động muộn có thể dùng chất kháng cholin như trihexyphenidyl, ethopropazin hoặc các chất ức chế dopamin như benzodiazepin, baclofen, valproat.

Xử trí hội chứng ác tính thuốc an thần kinh

Hội chứng ác tính thuốc an thần kinh là một phản ứng đặc ứng đôi khi có thể ảnh hưởng tới sinh mạng của người bệnh. Có ba triệu chứng chủ yếu là:

Sốt quá cao, thường kèm theo các rối loạn thực vật như nhịp tim nhanh, toát nhiều mồ hôi và huyết áp không ổn định.

Dấu hiệu ngoại tháp, thường thấy tăng trương lực cơ hoặc loạn trương lực đi kèm với tăng các men cơ.

Biến đổi trạng thái tâm trí như lú lẫn, kích động.

Bệnh cảnh này diễn ra đột ngột trong khi người bệnh đang được dùng thuốc chống loạn thần không phải với liều độc. Tình trạng sốt quá cao kéo dài và co thắt cơ toàn thể có thể dẫn đến tiêu cơ vân và suy thận.

Hội chứng bệnh lý này có thể xuất hiện sớm sau khi người bệnh được dùng liều thuốc đầu tiên hoặc bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị nhưng phần lớn xảy ra khi người bệnh dùng thuốc kéo dài. Mọi triệu chứng đều biểu hiện rõ trong vòng 24 giờ, tối đa trong vòng 72 giờ. Khi được xử trí đúng, người bệnh có thể phục hồi sức khỏe dần trong vài tuần; tuy nhiên đây là tình trạng rất nguy hiểm và tỷ lệ tử vong có thể lên tới 20% các trường hợp.

Tất cả các chất ức chế thụ thể D_2 đều có thể kích hoạt hội chứng ác tính thuốc an thần kinh, kể cả clozapin và tetrabenazin, haloperidol. Hiện nay vẫn chưa rõ cơ chế sinh bệnh lý của hội chứng ác tính thuốc an thần kinh nhưng đã có trường hợp xảy ra bệnh cảnh tương tự khi ngừng đột ngột thuốc levodopa cho thấy có thể do cơ chế thiếu hụt cấp tính dopamin.

Hội chứng ác tính thuốc an thần kinh yêu cầu phải được xử trí cấp cứu, trước hết là ngừng ngay mọi thuốc chống loạn thần đồng thời triển khai các kỹ thuật và biện pháp điều trị tích cực. Người bệnh cần được bảo đảm thông khí, chống kiệt nước, ổn định chức năng tim - mạch, hô hấp, tiết niệu, tiêu hóa, đề phòng loét do tỳ đè, đảm bảo dinh dưỡng, bình ổn tâm lý,... Cần cân nhắc việc sử dụng các thuốc điều trị triệu chứng như dantrolen, bromocriptin, levodopa hoặc carbamazepin. Sau điều trị có khi còn thấy trạng thái căng trương lực tâm thần (catatonia) kéo dài từ vài tuần đến vài tháng.

Kết luận

Sự ra đời của các thuốc điều trị bệnh tâm thần đã làm thay đổi bộ mặt của Tâm thần học nói chung, giúp giải quyết tốt các trường hợp rối loạn tâm thần trong các cơ sở chuyên khoa. Với nhiều phương thức khác nhau, đặc biệt là sử dụng các thuốc chống loạn thần trong điều trị đã mang lại kết quả khả quan trong thực hành lâm sàng. Tuy nhiên việc chỉ định hợp lý và sử dụng an toàn các thuốc chống loạn thần, luôn cảnh giác đề phòng và kịp thời phát hiện xử trí các tác dụng không mong muốn là điều kiện tiên quyết để bảo đảm mục đích tối cao của điều trị là bảo đảm chất lượng cuộc sống cho mọi người bệnh.

TÌNH HÌNH BỆNH LAO, LAO KHÁNG THUỐC VÀ SỬ DỤNG HỢP LÝ THUỐC CHỐNG LAO

Bệnh lao là một bệnh lây truyền từ người sang người (hoặc động vật có vú) bằng đường hô hấp. Mặc dù nguyên nhân gây bệnh lao đã biết từ năm 1882, song mãi tới những năm cuối của thế kỉ 20, một số thuốc chống lao mới được tìm ra. Sau nhiều năm sử dụng, vi khuẩn lao đã dần kháng lại các thuốc chống lao hiện nay, hình thành một tình trạng lao kháng thuốc đang đe dọa loài người.

Tổ chức Y tế thế giới (WHO) thông báo hiện nay có khoảng một phần ba dân số thế giới đã nhiễm lao. Bệnh lao là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ hai trong các bệnh nhiễm trùng với khoảng 1,2 - 1,5 triệu người tử vong mỗi năm. Tình hình lao kháng thuốc

đang xảy ra ở hầu hết các quốc gia. Riêng năm 2010 trên toàn cầu có 12 triệu người mắc lao, trong đó mắc lao mới là 8,8 triệu người và gần nửa triệu người bệnh lao đa kháng thuốc.

Ở nước ta, theo số liệu điều tra dịch tễ lao toàn quốc năm 2007, tỷ lệ hiện mắc lao phổi của Việt nam là 145/100 000 dân. Tỷ lệ lao kháng đa thuốc trong số người bệnh lao mới phát hiện là 2,3% và trong số người bệnh lao điều trị lại là 19,7%. Do vậy, WHO đã xếp Việt Nam đứng thứ 12 trong 22 nước có số người bệnh lao cao nhất thế giới và 14 trong 27 nước có tỷ lệ lao đa kháng thuốc cao trên toàn cầu.

Chẩn đoán lao phổi

Bệnh lao có 2 thời kì:

a. Thời kỳ nhiễm trùng lao tiềm tàng (latent infection): Khi cơ thể bị nhiễm vi khuẩn lao, nhưng không có triệu chứng lâm sàng. Những người có bằng chứng là nhiễm lao tiềm tàng cần được điều trị một liệu trình thuốc đơn giản (ví dụ isoniazid) để đề phòng phát triển thành lao bệnh.

b. Thời kỳ lao bệnh, là cơ thể có các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh lao hoạt động. Những người bệnh này phải được điều trị bằng các phác đồ nhiều thuốc kết hợp, mà không được điều trị bằng một thuốc đơn lẻ.

Vi khuẩn lao có thể gây bệnh tại tất cả các cơ quan của cơ thể. Hay gặp nhất và nguy hiểm nhất là bệnh lao phổi, chiếm tới 85% trong tổng số các thể bệnh lao. Những người bị lao phổi thường biểu hiện bằng: Ho khạc đờm trên 2 tuần hoặc có ho ra máu; kèm theo là các biểu hiện toàn thân như: Sốt nhẹ về chiều, ra mồ hôi trộm, gầy sút cân, mệt mỏi, kém ăn. Đặc biệt các biểu hiện này xảy ra ở những người có nguy cơ cao như có kèm thêm bệnh đái tháo đường, các bệnh mạn tính khác hoặc tiếp xúc với nguồn lây (làm việc trong môi trường có vi khuẩn lao như chăm sóc người bệnh lao phổi, phòng xét nghiệm vi khuẩn lao...).

Tiêu chuẩn để xác định bệnh lao phổi

Tìm thấy vi khuẩn kháng cồn - kháng toan trong đờm (AFB) bằng soi kính hiển vi (phương pháp nhuộm Ziehl - Neelsen), nuôi cấy vi khuẩn lao (MTB) trên các môi trường đặc biệt theo phương pháp kinh điển (môi trường Loeweinstein - Jensen) hoặc môi trường lỏng MGIT (mycobacteria growth indicator tube), hoặc ứng dụng các phương pháp sinh học phân tử (PCR - polymerase chain reaction)… tại các phòng xét nghiệm.

Hình ảnh tổn thương trên chụp X-quang phổi, phản ứng mạnh với tuberculin sẽ gợi ý cho chẩn đoán bệnh.

Bệnh lao kháng thuốc

Bệnh lao kháng thuốc là do đột biến kháng thuốc tại gen của vi khuẩn lao và có một phần tác động của con người gây nên. Trên phương diện vi sinh, kháng thuốc là do sự đột biến gen trong nhân tế bào vi khuẩn làm cho một loại thuốc nào đó bị mất hiệu lực điều trị đối với vi khuẩn đó. Tỷ lệ đột biến kháng của vi khuẩn với từng loại thuốc có khác nhau. Ví dụ với rifampicin, tỷ lệ đột biến kháng là $1/10^8$. Có nghĩa là trong 10^8 vi khuẩn sẽ có 1 con vi khuẩn có khả năng kháng rifampicin. Như vậy, nếu trong tổn thương lao phổi có càng nhiều vi khuẩn lao (các thể lao có hang, lao phát hiện muộn...) thì càng có khả năng tỷ lệ đột biến kháng cao.

Một trong các yếu tố tác động của con người làm tăng khả năng gây kháng thuốc là cách điều trị lao không đúng. Quản lý điều trị tốt người bệnh mắc lao khi vi khuẩn còn nhạy cảm thuốc là cách tốt nhất để ngăn chặn sự xuất hiện kháng đa thuốc.

Xác định sớm bệnh lao kháng đa thuốc và điều trị kịp thời, đầy đủ ngay giai đoạn đầu của bệnh là rất cần thiết để ngăn chặn việc lây truyền vi khuẩn kháng đa thuốc.

Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới, hiện nay có thể dựa vào nuôi cấy vi khuẩn lao trong môi trường có thuốc chống lao (phương pháp xác định tỷ lệ) hoặc phương pháp nhân gen (polymerase chain reaction - PCR) hoặc giải trình tự gen (spoligotyping) để xác định có kháng thuốc hay không.

Các loại kháng thuốc:

Kháng thuốc tiên phát: Là kháng thuốc ở người bệnh chưa từng điều trị thuốc chống lao, nay mắc bệnh lao kháng thuốc do lây nhiễm vi trùng lao kháng thuốc từ người bệnh bị lao kháng thuốc.

Kháng thuốc mắc phải (Accquired Drug Resistance): Là kháng thuốc xuất hiện ở người bệnh đã được điều trị lao ít nhất trên 1 tháng. Nhưng do điều trị không đúng gây ra các chủng lao kháng thuốc.

Kháng thuốc ban đầu (Primary Drug Resistance): Là những chủng trực khuẩn lao kháng thuốc ở những người bệnh không có tiền sử điều trị lao trước đó, hoặc dùng thuốc lao dưới 4 tuần.

Kháng đa thuốc (MDR-TB: Multi Drug Resistant TB): Trực khuẩn lao kháng đồng thời với cả rifampicin và isoniazid.

Siêu kháng thuốc (XDR-TB: Extensively Drug Resistant TB): Là bệnh lao ngoài kháng đa thuốc còn kháng thêm với bất cứ thuốc nào trong nhóm fluoroquinolon và kháng với ít nhất một loại thuốc chống lao hàng 2 dạng tiêm là capreomycin, kanamycin và amikacin.

Siêu siêu kháng thuốc (XXDR-TB: Extremely Drug Resistant): Kháng toàn bộ các thuốc chống lao (TDR-TB: Total Drug Resistant).

Nguyên tắc sử dụng thuốc chống lao

Thuốc chống lao hiện nay được phân loại thành 2 nhóm:

Các thuốc chống lao hàng 1: Bao gồm isoniazid, rifampicin, ethambutol và pyrazinamid.

Các thuốc chống lao hàng 2: Bao gồm acid aminosalicylic, capreomycin, cycloserin, ethionamid, một số aminoglycosid (streptomycin, amikacin, kanamycin) và một số loại thuộc dòng fluoroquinolon (như gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin). Thuốc chống lao hàng 2 thường độc hơn và kém hiệu quả hơn thuốc hàng 1, chỉ dùng khi chống chỉ định hoặc vi khuẩn kháng với thuốc hàng 1.

Nguyên tắc điều trị

Phối hợp các thuốc chống lao: Mỗi loại thuốc chống lao có cơ chế tác dụng khác nhau trên vi khuẩn lao (diệt khuẩn, kìm khuẩn) và vi khuẩn có tỷ lệ đột biến kháng với mỗi thuốc khác nhau, do vậy phải phối hợp ít nhất 3 loại thuốc chống lao trong giai đoạn ban đầu và ít nhất 2 loại trong giai đoạn duy trì để tăng tác dụng diệt khuẩn và giảm tỷ lệ đột biến kháng đồng thời với các thuốc sử dụng. Ví dụ dùng đồng thời 2 loại thuốc rifampicin và isoniazid thì tỷ lệ đột biến kháng với 2 loại thuốc sẽ là $1/10^6 \times 1/10^8 = 1/10^{14}$ (thấp hơn rất nhiều so với dùng đơn lẻ 1 thuốc).

Phải dùng thuốc đúng liều: Các thuốc chống lao tác dụng hợp đồng, mỗi thuốc có một nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) khác nhau. Nếu dùng liều thấp hơn liều ức chế tối thiểu sẽ không hiệu quả và dễ tạo ra các chủng vi khuẩn kháng thuốc, nếu dùng liều cao dễ gây tai biến.

Phải dùng thuốc đều đặn: Các thuốc chống lao phải được uống cùng một lần vào thời gian nhất định trong ngày và xa bữa ăn để đạt hấp thu thuốc tối đa (đạt được nồng độ cao trong máu).

Phải dùng thuốc đủ thời gian, theo 2 giai đoạn tấn công (ban đầu) và duy trì: Giai đoạn tấn công kéo dài 2, 3 tháng nhằm tiêu diệt nhanh số lượng lớn vi khuẩn có trong các vùng tổn thương để ngăn chặn các đột biến kháng thuốc. Giai đoạn duy trì kéo dài 4 đến 6 tháng nhằm tiêu diệt triệt để các vi khuẩn lao trong vùng tổn thương để tránh tái phát.

Thời gian điều trị: Việc điều trị dựa trên cụ thể từng người bệnh, nhất là khi sử dụng nhiều thuốc chống lao trong một phác đồ điều trị cần phải đặt ra một cách nghiêm túc. Bởi lẽ sẽ liên quan đến việc có khả năng kéo dài thời gian điều trị hoặc có những người bệnh kèm theo những bệnh lí như HIV, đái tháo đường, bệnh máu hoặc bệnh của hệ võng - nội mô ác tính, điều trị các thuốc ức chế miễn dịch, suy

thận mạn, suy dinh dưỡng... hoặc người đó bị các thể bệnh lao nặng như lao màng não, biến chứng của lao phổi (mủ màng phổi...). Nhìn chung thời gian điều trị cho hầu hết các ca lao phổi (trừ lao toàn thể, lao màng não và các thể lao ngoài phổi khác) là từ 6 - 9 tháng. Tuy nhiên Hội lồng ngực Hoa Kỳ (ATS) và Trung tâm kiểm soát bệnh Hoa Kỳ (CDC) khuyến cáo rằng quan trọng hơn là phải dựa vào tổng liều thuốc dùng chứ không chỉ đơn thuần căn cứ vào thời gian.

Nguyên tắc quản lý

Điều trị sớm ngay sau khi được chẩn đoán.

Điều trị phải được theo dõi và kiểm soát trực tiếp: Kiểm soát việc tuân thủ điều trị của người bệnh, theo dõi kết quả xét nghiệm đờm, theo dõi diễn biến lâm sàng, xử trí kịp thời các biến chứng của bệnh và tác dụng không mong muốn của thuốc. Sự tuân thủ của người bệnh là yếu tố quyết định sự thành công của điều trị. Người bệnh cần phải được biết lợi ích của việc tuân thủ suốt cả quá trình điều trị. Việc thực hiện chế độ điều trị có giám sát trực tiếp (DOT-Directly Observed Therapy) bất kì khi nào có thể sẽ đảm bảo việc tuân thủ điều trị của người bệnh được tốt hơn. Khuyến cáo sử dụng các viên thuốc kết hợp 2 hoặc 3 loại thuốc, đảm bảo cho việc tuân thủ điều trị được thuận lợi, đặc biệt trong điều kiện không có thể triển khai được chế độ DOT.

Thầy thuốc cần tư vấn đầy đủ cho người bệnh trước, trong và sau khi điều trị để người bệnh thực hiện tốt liệu trình theo quy định.

Chỉ định và phác đồ điều trị

Các thuốc chống lao thiết yếu:

Bộ Y tế Việt Nam quy định 5 thuốc chống lao thiết yếu là: Isoniazid (H), Rifampicin (R), Pyrazinamid (Z), Streptomycin (S) và Ethambutol (E).

Liều lượng các thuốc chống lao theo cân nặng, khuyến cáo theo Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1: Liều lượng các thuốc chống lao theo cân nặng

Loại thuốc	Liều lượng (mg/kg)
Isoniazid (H)	5 (4 - 6)
Rifampicin (R)	10 (8 - 12)
Pyrazinamid (Z)	25 (20 - 30)
Ethambutol (E)	Trẻ em: 20 (15 - 25) Người lớn: 15 (15 - 20)
Streptomycin (S)	15 (12 - 18)

Chỉ định và phác đồ điều trị:

Với lao phổi:

Phác đồ I:

Phác đồ IA: 2S(E)HRZ/4RHE hoặc phác đồ IB: 2S(E)RHZ/4RH hoặc 2S(E)RHZ/6HE.

Chỉ định: Cho các trường hợp người bệnh lao mới (chưa điều trị lao bao giờ hoặc đã từng điều trị lao nhưng dưới 1 tháng).

Hướng dẫn:

Giai đoạn tấn công kéo dài 2 tháng, gồm 4 loại thuốc dùng hàng ngày, E có thể thay thế cho S.

Giai đoạn duy trì kéo dài 4 tháng gồm 2 loại thuốc là H và R dùng hàng ngày hoặc 4 tháng gồm 3 loại thuốc R, H, E dùng hàng ngày.

Phác đồ II: 2HRZE/4HR hoặc 2HRZ/4HR

Chỉ định: Cho tất cả các thể lao ở trẻ em. Trong trường hợp lao ở trẻ em thể nặng có thể cân nhắc dùng phối hợp với S.

Hướng dẫn:

Giai đoạn tấn công kéo dài 2 tháng, gồm 4 loại thuốc (HRZE) hoặc 3 loại thuốc (HRZ) dùng hàng ngày.

Giai đoạn duy trì kéo dài 4 tháng gồm 2 loại thuốc là H và R dùng hàng ngày.

Với lao ngoài phổi:

Các phác đồ như lao phổi, nhưng cần kéo dài giai đoạn củng cố cho đủ 9 tháng, hoặc căn cứ vào tình trạng người bệnh để bác sĩ chuyên khoa quyết định thêm thuốc hay ngừng thuốc.

Điều trị lao cho những trường hợp đặc biệt

Các trường hợp lao nặng: Đối với lao màng não, lao kê, lao màng tim, màng bụng, màng phổi 2 bên, cột sống, lao ruột và lao sinh dục - tiết niệu cần hội chẩn với thầy thuốc chuyên khoa lao để quyết định điều trị ngay bằng phác đồ II. Thời gian dùng thuốc có thể kéo dài, tùy thuộc vào tiến triển và mức độ bệnh.

Điều trị lao ở phụ nữ có thai hoặc cho con bú: Sử dụng phác đồ điều trị 2RHZE/4RHE, không dùng streptomycin vì thuốc này có thể gây điếc cho trẻ, pyrazinamid (PZA) vì có thể gây quái thai, mặc dù chưa có bằng chứng.

Đang dùng thuốc tránh thai: Rifampicin tương tác với thuốc tránh thai, làm giảm tác dụng của thuốc tránh thai. Vì vậy nên khuyên phụ nữ khi đang sử dụng rifampicin hãy chọn phương pháp tránh thai khác.

Người bệnh có rối loạn chức năng gan:

Nếu người bệnh có tổn thương gan nặng từ trước:

Phải được điều trị tại bệnh viện và theo dõi chức năng gan trước và trong quá trình điều trị.

Phác đồ điều trị sẽ do bác sĩ chuyên khoa quyết định tùy khả năng dung nạp của người bệnh.

Sau khi người bệnh dung nạp tốt, men gan không tăng và có đáp ứng tốt về lâm sàng, có thể chuyển điều trị ngoại trú và theo dõi sát.

Những trường hợp tổn thương gan do thuốc chống lao:

Ngừng sử dụng thuốc lao, điều trị hỗ trợ chức năng gan cho đến khi enzym gan về bình thường, hết vàng da. Cần theo dõi lâm sàng và enzym gan.

Nếu không đáp ứng hoặc có biểu hiện viêm gan do thuốc, chuyển đến cơ sở chuyên khoa để điều trị.

Trường hợp người bệnh lao nặng: Có tổn thương gan, có thể tử vong nếu không điều trị thuốc lao thì dùng 2 loại thuốc ít độc với gan là S, E hoặc kết hợp với ofloxacin. Khi hết các biểu hiện của tổn thương gan thì trở lại điều trị bằng các thuốc đã dùng.

Người bệnh có suy thận:

Phác đồ 2RHZ/4RH là tốt nhất để điều trị lao cho người bệnh suy thận. Thuốc H, R, Z có thể dùng liều bình thường ở người bệnh suy thận.

Người bệnh lao nhiễm HIV/AIDS:

Các thuốc chống lao có tác dụng tốt với bệnh lao ở người bệnh lao/HIV. Điều trị lao cho người bệnh HIV/AIDS nói chung không khác biệt so với người bệnh không nhiễm HIV/AIDS. Khi điều trị cần lưu ý một số điểm sau:

Tiến hành điều trị lao sớm ở người HIV có chẩn đoán lao và điều trị thuốc kháng virus (ARV) sớm nhất có thể cho người bệnh lao có nhiễm HIV.

Phối hợp điều trị thuốc chống lao với điều trị dự phòng nhiễm trùng cơ hội khác bằng cotrimoxazol.

Quản lý điều trị

Sau khi có chẩn đoán xác định, người bệnh cần được đăng ký điều trị ngay, càng sớm càng tốt.

Thực hiện theo đúng chiến lược DOT *(Directly Observed Treatment):* Giám sát trực tiếp việc dùng từng liều thuốc của người bệnh, đảm bảo người bệnh dùng đúng loại thuốc, đúng liều, đều đặn và đủ thời gian.

Thầy thuốc chỉ định điều trị, người theo dõi cần hướng dẫn, tư vấn cho người bệnh và người nhà kiến thức về bệnh lao.

Người giám sát trực tiếp có thể là cán bộ y tế, người tình nguyện viên cộng đồng, người nhà người bệnh đã được tư vấn đầy đủ về giám sát trực tiếp trong điều trị lao.

Khi chuyển người bệnh đi nơi khác điều trị phải kèm theo phiếu chuyển và các hồ sơ người bệnh theo quy định. Nơi nhận người bệnh phải có phiếu phản hồi cho cơ sở chuyển sau khi nhận và đăng ký điều trị tiếp và phiếu phản hồi kết quả điều trị khi kết thúc điều trị.

Đánh giá kết quả điều trị

Rất cần thiết phải tìm vi khuẩn lao trong đờm bằng soi và nuôi cấy trong giai đoạn điều trị đầu tiên. Trong quá trình điều trị lao phổi soi và cấy đờm phải được thực hiện ít nhất 1 lần /tháng cho đến khi có liên tiếp 2 lần âm tính. Hầu hết (85%) các trường hợp vi khuẩn lao sẽ âm tính trong đờm sau 2 tháng điều trị đầu tiên. Những người có vi khuẩn lao và tổn thương hang trên X-quang thường phải sử dụng liệu trình ít nhất là 9 tháng.

Khỏi: Người bệnh điều trị đủ thời gian và có kết quả xét nghiệm đờm âm tính ít nhất 02 lần liên tiếp trước khi kết thúc liệu trình.

Hoàn thành điều trị: Người bệnh điều trị đủ thời gian nhưng không xét nghiệm đờm hoặc chỉ có xét nghiệm đờm 01 lần có kết quả âm tính.

Thất bại điều trị: Người bệnh xét nghiệm đờm còn AFB(+) hoặc AFB(+) trở lại từ tháng thứ 5 trở đi.

Bỏ điều trị: Người bệnh bỏ thuốc chống lao liên tục trên 02 tháng trong quá trình điều trị.

Chuyển đi: Người bệnh được chuyển đi nơi khác điều trị và có phiếu phản hồi. Nếu không có phiếu phản hồi coi như người bệnh bỏ điều trị.

Chết: Người bệnh chết vì bất cứ căn nguyên gì trong quá trình điều trị lao.

Không đánh giá: Những người bệnh đã đăng ký điều trị lao nhưng vì lý do nào đó không tiếp tục điều trị cho đến khi kết thúc phác đồ điều trị (ví dụ: Thay đổi chẩn đoán khác).

Phòng bệnh lao

Biện pháp dự phòng quan trọng nhất là "cắt đứt nguồn lây", có nghĩa là phát hiện sớm những người có lao phổi có vi khuẩn lao trong đờm và điều trị khỏi cho họ. Tuy nhiên bệnh lao là bệnh xã hội, nên các biện pháp dự phòng mang tính cộng đồng là rất quan trọng.

Làm tốt công tác truyền thông giáo dục sức khỏe cho mọi người để ai cũng biết bệnh lao là bệnh lây qua đường hô hấp, có thể phòng và chữa được hoàn toàn. Qua đó có ý thức phòng bệnh bằng cách tăng cường sức khỏe, làm sạch và thông thoáng môi trường sống.

Tiêm vắc xin BCG cho tất cả trẻ sơ sinh.

Kiểm soát phòng chống lây nhiễm ở tại các cơ sở y tế hoặc nơi có nguồn bệnh (bệnh viện, trại giam...) bằng cách:

Người bệnh phải đeo khẩu trang khi tiếp xúc với người khác. Khi ho, hắt hơi phải che miệng, khạc đờm vào chỗ qui định và được hủy theo đúng phương pháp (đốt).

Tận dụng ánh sáng mặt trời càng nhiều càng tốt cho nơi ở và các vật dụng của người bệnh.

Tạo điều kiện thông thoáng tốt các phòng ở, nơi sinh hoạt để giảm tập trung mật độ các hạt bụi chứa vi khuẩn lao.

Bệnh lao là một bệnh có tính xã hội, cho nên cần phải được phòng bệnh, quản lý rộng rãi từ xã hội.

PHÒNG BỆNH VIÊM GAN B VÀ SỬ DỤNG HỢP LÝ THUỐC ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B MẠN TÍNH

Phòng bệnh nhiễm virus viêm gan B (HBV)

Phòng chống nhiễm virus viêm gan B là vấn đề mang tính toàn cầu. Người là ổ chứa duy nhất virus viêm gan B. Nhiễm virus viêm gan B gây tác hại quan trọng là viêm gan B mạn tính, xơ gan và ung thư tế bào gan.

Trên thế giới có khoảng 2 tỷ người nhiễm virus viêm gan B, trong đó có 350 triệu người nhiễm HBV mạn tính và khoảng 25% người nhiễm HBV mạn tính tiến triển thành viêm gan mạn, xơ gan và ung thư tế bào gan. Tỷ lệ nhiễm HBV thay đổi theo từng khu vực, từng vùng và từng nước có liên quan đến các biện pháp phòng bệnh và tiêm phòng vắc xin viêm gan B.

Tình hình nhiễm HBV ở Việt Nam rất cao. Tỷ lệ người mang kháng nguyên bề mặt của HBV (HBsAg) ở người khỏe mạnh từ 11% đến 25%, tùy theo từng vùng địa lý. Theo ước tính của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) thì Việt Nam có khoảng 8 triệu người nhiễm HBV và ung thư gan nguyên phát là nguyên nhân thứ hai gây tử vong ở nam giới.

Theo thông báo của Bộ Y tế Việt Nam, tính từ 1978 đến 1990, số người mắc viêm gan trong 1 năm có khoảng 20 000 người, tỷ lệ tử vong từ 0,7 - 0,8%. Tỷ lệ HBsAg dương tính trong số người bệnh viêm gan từ 45 - 50%. Như vậy Việt Nam là nước có dịch tễ nhiễm virus viêm gan B lưu hành cao (từ 11 - 25%).

Những nguy cơ lây nhiễm virus viêm gan B

Virus viêm gan B chủ yếu lây theo đường máu. Những nguy cơ lây nhiễm HBV cao, bao gồm:

Người bệnh được truyền máu nhiều lần hoặc các sản phẩm của máu có nhiễm HBV (các sản phẩm của máu như fibrinogen, thrombin, huyết tương đông lạnh, các yếu tố VIII, IX..). Thời gian nung bệnh viêm gan B sau truyền máu khoảng 50 - 150 ngày.

Lây theo đường tiêm mà dụng cụ bơm kim tiêm có HBV (ví dụ tiêm chích ma túy do dùng chung với kim tiêm…)

Lây trong gia đình. Trong gia đình có người mang HBsAg mạn tính rồi dùng chung dao cạo râu, bàn chải đánh răng, dùng chung bơm kim tiêm không sát trùng kỹ.

Lây theo đường tình dục. Bạn tình có HBsAg dương tính có thể làm lây truyền viêm gan B, lây theo đồng tính luyến ái hoặc tình dục khác giới (như gái mại dâm nhiễm HBV làm lây cho bạn tình). Tinh dịch của nam giới hoặc dịch tiết âm đạo của những người viêm gan B có chứa virus viêm gan B rất cao. Áp dụng giao hợp có dùng bao cao su sẽ làm giảm nguy cơ lây truyền virus viêm gan B. Đối với gia đình có người nhiễm virus viêm gan B thì tất cả những người trong gia đình phải được tiêm phòng vắc xin viêm gan B sẽ giảm nguy cơ lây truyền trong gia đình.

Lây truyền HBV từ mẹ mang thai nhiễm HBV cho trẻ sơ sinh. Bà mẹ có thai mà trong máu có HBsAg dương tính, kháng nguyên e của virus (HBeAg) dương tính thì tỷ lệ truyền HBV cho thai nhi tới 85 - 90%. Bà mẹ có thai nhiễm virus viêm gan B mà trong máu có HBsAg dương tính và HBeAg âm tính thì tỷ lệ truyền HBV cho thai nhi khoảng 15 - 20%. Do đó cần có biện pháp phòng lây nhiễm HBV từ bà mẹ truyền sang cho con từ lúc sơ sinh.

Lây truyền trong bệnh viện. Lây truyền HBV trong bệnh viện là do các dụng cụ y tế để tiêm, dụng cụ để làm thủ thuật, dụng cụ chữa răng, thận nhân tạo v..v không được vô khuẩn tuyệt đối, vẫn còn HBV làm lây truyền HBV trong bệnh viện. Mặt khác, một số cán bộ y tế phục vụ trong khoa viêm gan vô tình để kim tiêm lấy máu người bệnh đâm vào tay, các nhân viên phòng xét nghiệm các bệnh phẩm của người bệnh viêm gan có thể bị lây truyền HBV.

Đồng nhiễm HBV với các loại virus khác, như là HIV, HCV thường hay gặp nhất ở những người tiêm chích ma túy hoặc gái mại dâm.

Nhiễm HBV tồn tại kéo dài. Những người mang kháng nguyên bề mặt của HBV (HBsAg) kéo dài trên 6 tháng là những người nhiễm HBV mạn tính và những người nhiễm HBV từ lúc sơ sinh do bà mẹ nhiễm HBV truyền sang sẽ mang virus viêm gan B kéo dài và là nguồn lây HBV trong cộng đồng.

Các biện pháp phòng bệnh viêm gan B

Kiểm soát nguồn lây bệnh và ngăn chặn lây nhiễm virus viêm gan B (HBV)

Bơm kim tiêm chỉ sử dụng 1 lần, dùng xong phải hủy, không dùng chung 1 bơm kim tiêm cho nhiều người.

Những dụng cụ đã dùng cho người bệnh (ví dụ dụng cụ nhổ răng, dao kéo, kim châm cứu, kim xăm da người, v.v...) nếu dùng lại thì

cần rửa sạch, sát trùng và đun sôi hoặc hấp ở nhiệt độ cao: Đun sôi 100 ^{o}C ít nhất trong vòng 20 phút; hoặc hấp khô ở nhiệt độ 160 ^{o}C trong 2 giờ; hoặc hấp ướt ở nhiệt độ 121 ^{o}C trong 20 phút.

Tránh dùng chung những dụng cụ có thể làm tổn thương da và niêm mạc, có thể làm lây nhiễm HBV như là dao cạo râu, bàn chải đánh răng, kim châm cứu, kim xăm da v.v…

Khi tiếp xúc với máu, dịch tiết, các bệnh phẩm để xét nghiệm của người bệnh viêm gan, phải đeo găng tay. Sau khi thăm khám người bệnh viêm gan cần phải rửa tay bằng xà phòng và sau đó ngâm tay vào dung dịch cloramin 1%.

Tất cả nhân viên y tế phục vụ người bệnh viêm gan hoặc tiếp xúc xét nghiệm máu của người bệnh, cần phải được tiêm phòng viêm gan B.

Trong gia đình có người mang HBsAg mãn tính thì tất cả mọi người trong gia đình phải được tiêm phòng vắc xin viêm gan B.

Tất cả những người cho máu phải được xét nghiệm trước kháng nguyên HBsAg và kháng thể anti-HBs trong máu. Nếu xét nghiệm dương tính thì không được lấy máu truyền cho người khác.

Những dụng cụ đã dùng cho người bệnh viêm gan B mà không thể đun sôi hoặc không thể hấp được thì cần sát trùng bằng cách ngâm vào hóa chất để sát trùng như là: Dung dịch formalin 40%, ngâm trong 12 giờ, hoặc dung dịch natri hypoclorid 0,5 - 1%, ngâm trong 30 phút.

Tạo miễn dịch thụ động bằng tiêm globulin miễn dịch viêm gan B (HBIG)

HBIG được bào chế từ huyết tương người có nồng độ kháng thể anti-HBs cao, có tác dụng miễn dịch tạm thời trong vòng 4 - 5 tuần. Sau khi bị phơi nhiễm HBV thì tiêm ngay HBIG trong vòng 12 giờ đến 24 giờ mới có tác dụng. Liều lượng từ 200 - 500 IU. Dùng cho những người phơi nhiễm HBV do bơm kim tiêm có HBV, dụng cụ nhổ răng, gái mại dâm v.v...

Bà mẹ mang thai mà có HBsAg dương tính trong máu, cần phòng lây HBV từ mẹ sang cho con bằng cách tiêm HBIG cho con trong 12 - 24 giờ sau khi sinh và sau đó tiêm vắc xin viêm gan B. Liều thường dùng HBIG là 0,06 ml/kg, tiêm bắp.

Tạo miễn dịch chủ động bằng tiêm phòng vắc xin viêm gan B

Nhờ có vắc xin phòng viêm gan B mà tỷ lệ nhiễm HBV trong cộng đồng giảm xuống rõ rệt, đồng thời giảm tỷ lệ viêm gan B mạn tính, giảm xơ gan và ung thư gan nguyên phát.

Trong vòng 10 năm qua, Việt Nam đã áp dụng tiêm phòng viêm gan B cho trẻ sơ sinh trong chương trình tiêm chủng mở rộng. Vắc xin viêm gan B có hiệu lực sau khi tiêm phải tạo ra nhanh chóng kháng thể anti-HBs trong huyết thanh. Kháng thể ít nhất phải đạt trên 10 mUI/ml (> 10 UI/l) trong huyết thanh mới có hiệu lực bảo vệ. Nếu nồng độ kháng thể giảm xuống cần phải tiêm nhắc lại 1 mũi sau 2 năm đến 5 năm.

Các loại vắc xin phòng viêm gan B

Vắc xin huyết tương, vắc xin thế hệ 1: Vắc xin này được bào chế từ huyết tương người mang kháng nguyên bề mặt HBsAg mạn tính mà không có tổn thương gan. Vắc xin gồm có các kháng nguyên S, tiền S_1 và tiền S_2. Vắc xin có thể hỗn hợp nhiều loại phân typ HBsAg khác nhau đang lưu hành. Vắc xin có tính sinh miễn dịch cao, có tới trên 95% số người tiêm vắc xin, tạo được kháng thể anti-HBs có hiệu lực bảo vệ phòng lây nhiễm HBV.

Vắc xin tái tổ hợp, vắc xin thế hệ 2:

Loại vắc xin tái tổ hợp sản xuất từ nấm men (*Saccharomyces, Cerevisiae, Pastoris*), có chứa kháng nguyên tiền S và kháng nguyên S. Vắc xin này có đáp ứng sinh miễn dịch cao, kể cả đáp ứng cho những người trước đây ít có đáp ứng miễn dịch sau khi tiêm, hiệu giá miễn dịch tương đối cao, có tới 95% kháng thể tiền S sau tiêm liều thứ 3.

Vắc xin tái tổ hợp sản xuất trên tế bào trứng chuột đất vàng Trung Quốc, Vắc xin Genhevac B chứa 20% protein tiền S_2. Tỷ lệ đáp ứng miễn dịch rất cao, 100% có anti-HBs và kháng thể tiền S_2 sau mũi tiêm thứ 3.

Một số vắc xin viêm gan B lưu hành ở Việt Nam: Engerix - B (của Bỉ), HBV vắc xin (Việt Nam), recomB vax (Việt Nam), rHBvax (Việt Nam), HBvax II (Mỹ), HBvax Pro (Mỹ), Sci-B-vac (Israel), Hepa-B-vac (Trung Quốc), Tritanrix - HB (Bỉ), Hepavax-Gene (Hàn Quốc), H-B-vaxII (Mỹ).

Vắc xin tái tổ hợp thế hệ 3: Vắc xin này chứa 3 kháng nguyên là kháng nguyên S, tiền S_1, tiền S_2. Vắc xin này tạo miễn dịch cao. Ngoài tác dụng phòng bệnh, vắc xin này còn có thể áp dụng điều trị viêm gan B mãn tính, nhất là chủng HBV kháng thuốc sẽ sinh kháng thể anti-HBs nồng độ cao, đáp ứng kháng thể trực tiếp tiền S_1, kích thích đáp ứng lympho T đặc hiệu.

Liều lượng một số vắc xin viêm gan B

Liều lượng dùng để tiêm tùy thuộc vào từng loại vắc xin được sử dụng và lứa tuổi.

Bảng 1. Liều lượng đối với một số vắc xin viêm gan

Đối tượng dùng	Vắc xin EngerixB	Vắcxin Recombivax-B	Vắc xin huyết tương thế hệ 1 của Việt nam
Tiêm cho trẻ sơ sinh (mẹ có HBsAg âm tính)	10 microgam/ 1 liều	2,5 microgam/ 1 liều	2,5 microgam/ 1 liều
Trẻ sơ sinh (mẹ có HBsAg dương tính	10 microgam/ 1 liều	5 microgam/ 1 liều	2,5 microgam/ 1 liều
Trẻ em < 11 tuổi	10 microgam/ 1 liều	2,5 microgam/ 1 liều	10 microgam/ 1 liều
Trẻ em và vị thành niên (11 - 19 tuổi)	20 microgam/ 1 liều	5 microgam/ 1 liều	20 microgam/ 1 liều
Người lớn	20 microgam/ 1 liều	10 microgam/ 1 liều	20 microgam/ 1 liều
Người bị suy giảm miễn dịch	40 microgam/ 1 liều	40 microgam/ 1 liều	

Các đối tượng cần tiêm phòng vắc xin viêm gan B

Tiêm vắc xin viêm gan B cho tất cả trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 1 tuổi. Ở Việt Nam, trong vòng 10 năm nay, đã tiêm vắc xin viêm gan B cho tất cả trẻ sơ sinh theo chương trình tiêm chủng mở rộng.

Tiêm vắc xin viêm gan B cho tất cả những người có nguy cơ lây nhiễm cao trong nghề nghiệp (ví dụ: Nhân viên y tế làm xét nghiệm và phục vụ người bệnh viêm gan B, nha sĩ, người được truyền máu nhiều lần, chạy thận nhân tạo, ghép gan v..v..)

Tiêm vắc xin viêm gan B cho tất cả mọi người trong gia đình mà có người mang HBsAg trong máu.

Tiêm vắc xin viêm gan B cho những người tiêm chích ma túy, những người có quan hệ tình dục bừa bãi, đồng tính luyến ái…

Tiêm vắc xin viêm gan B cho tất cả tân binh, những sinh viên học ngành y.

Tiêm vắc xin viêm gan B cho tất cả những nhân viên phục vụ tại trung tâm săn sóc, những người khuyết tật về tâm thần.

Phòng lây truyền HBV từ mẹ có thai nhiễm HBV sang cho trẻ sơ sinh

Phụ nữ mang thai có HBsAg dương tính và nồng độ AND-HBV cao trong máu cần uống thuốc chống HBV là lamivudin (uống 100 mg/ngày) hoặc thuốc tenofovir (300 mg/ngày), uống 3 tháng cuối

của thai kỳ.

Không uống thuốc kháng HBV vào 3 tháng đầu và 3 tháng giữa của thai kỳ để tránh tai biến thuốc có thể gây các dị tật bẩm sinh cho thai nhi.

Trẻ sơ sinh sinh ra trong 12 giờ đến 24 giờ đầu được tiêm ngay globulin miễn dịch viêm gan B (HBIG) với liều lượng 200 đơn vị quốc tế, tiêm bắp đùi ở một vị trí, đồng thời tiêm bắp vắc xin viêm gan B ở một vị trí khác (vắc xin mũi 1), đùi bên cạnh.

Sau 1 tháng (30 ngày sau tiêm vắc xin mũi 1) thì tiêm vắc xin viêm gan B lần 2 (mũi 2), đồng thời tiêm HBIG liều lượng 200 UI ở một vị trí khác.

1 tháng sau nữa tiêm bắp vắc xin viêm gan B lần 3 (mũi 3).

12 tháng sau khi sinh, tiêm nhắc lại 1 liều vắc xin viêm gan B (mũi thứ 4).

Đồng thời xét nghiệm HBsAg và anti-HBs để đánh giá kết quả.

Vị trí tiêm vắc xin

Vị trí để tiêm thích hợp nhất đối với trẻ em là tiêm bắp, mặt ngoài cơ đùi và đối với người lớn thì tiêm vào cơ delta ở cánh tay. Không được tiêm vào cơ mông vì có nhiều mô mỡ. Khi tiêm vắc xin ứ đọng ở mô mỡ nên không thấm vào máu do đó làm giảm sinh kháng thể kháng virus viêm gan B.

Lịch tiêm chủng

Lịch tiêm vắc xin viêm gan B phổ biến là tiêm 3 mũi vào các tháng 0 - 1 - 6 tháng sẽ sinh kháng thể làm bảo vệ cơ thể kéo dài chống virus.

Có loại lịch tiêm vào tháng 0 - 1 - 2 tháng sẽ sinh miễn dịch nhanh, nhưng đáp ứng miễn dịch kém hơn loại lịch tiêm 0 - 1 - 6 tháng.

Có loại lịch tiêm vào tháng 0 - 1 - 2 - 12 tháng. Để có miễn dịch bền vững lâu dài, có thể tiêm nhắc lại 1 mũi sau 2 năm hoặc sau 5 năm.

Các tác dụng không mong muốn khi tiêm vắc xin

Nói chung, khi tiêm vắc xin viêm gan B ít có tác dụng độc hại quan trọng.

Sưng tấy nơi tiêm, đau, người khó chịu, nhức đầu, đôi khi sốt nhẹ 38 ^{o}C. Những tác dụng phụ thường xuất hiện sau khi tiêm 1 ngày và khỏi sau 1 - 2 ngày.

Tác dụng phụ nặng hơn như phát ban, nổi mề đay, phản ứng quá mẫn, sốc (tỷ lệ khoảng 1 phần trong 600 000 trường hợp), đôi khi liệt mềm ngoại biên. Tác dụng phụ nặng rất hiếm gặp. Không nên tiêm vắc xin cho trẻ đang sốt, viêm họng hoặc phát ban.

Cách bảo quản vắc xin

Bảo quản vắc xin ở nhiệt độ từ 2 - 8 ^{o}C.

Không được để vắc xin ở những nhiệt độ quá cao và không được để vắc xin đông lạnh.

Phương hướng điều trị và sử dụng hợp lý thuốc điều trị viêm gan B

Bệnh viêm gan B mạn tính

Nhiễm HBV thường gây 2 bệnh cảnh lâm sàng chủ yếu là viêm gan B cấp và viêm gan B mạn tính. Khoảng 90 - 95% số người bệnh viêm gan B cấp tính đều khỏi bệnh trong vòng 1 - 4 tháng, mất HBsAg, xuất hiện kháng thể anti-HBs và có miễn dịch tránh tái nhiễm mà không cần điều trị thuốc kháng HBV. Chỉ có khoảng 5 - 10% số người bệnh viêm gan B cấp chuyển thành viêm gan B mạn tính, HBsAg tồn tại kéo dài trên 6 tháng, chức năng gan alanin-aminotransferase (ALT) tồn tại kéo dài trên 6 tháng. Viêm gan B mạn tính cần phải được điều trị bằng các thuốc kháng HBV để ức chế phát triển HBV, tránh biến chứng xơ gan và ung thư tế bào gan nguyên phát.

Các xét nghiệm làm trước khi điều trị thuốc và sau khi điều trị

Trước khi điều trị cần làm các xét nghiệm trong huyết thanh như là: Chức năng gan ALT, AST, các dấu ấn của HBV bao gồm: HBsAg, anti-HBs, HBeAg, kháng thể anti-HBe, đo nồng độ ADN-HBV huyết thanh. Trường hợp cần thiết có thể sinh thiết gan để theo dõi biến đổi về mô học ở gan.

Sau điều trị thuốc, cứ 3 tháng đến 6 tháng làm lại các xét nghiệm trên để đánh giá kết quả điều trị và phát hiện tình trạng kháng thuốc.

Các thuốc kháng virus điều trị viêm gan B mạn tính hiện nay

Mục tiêu điều trị các thuốc kháng HBV

Ức chế sự phát triển HBV, ngăn ngừa sự tiến triển của viêm gan B mạn tính chuyển thành xơ gan và ung thư tế bào gan.

Làm chức năng gan, ALT trở về bình thường.

Làm giảm nồng độ ADN-HBV huyết thanh trở về âm tính (dưới ngưỡng phát hiện), ức chế lâu dài sự sao chép của HBV.

Cải thiện tổn thương mô học ở gan.

Lý tưởng nhất là làm mất kháng nguyên bề mặt của HBV (HBsAg) tương đương với mất ADN-HBV trong tế bào gan (mất CCCDNA) để tránh tái phát.

Tiêu chuẩn và chỉ định điều trị viêm gan B mạn tính bằng các thuốc kháng HBV

Viêm gan B mạn tính có HBeAg dương tính và HBeAg âm tính, khi nồng độ ADN-HBV huyết thanh $\geq 1 \times 10^5$ sao chép/ml và nồng độ ALT ≥ 2 lần so với trị số bình thường. Nếu làm được sinh thiết gan, có tổn thương về mô học ở trong gan.

Viêm gan B mạn tính bị xơ gan có bù trừ.

Phòng viêm gan tái nhiễm sau khi ghép gan do biến chứng của virus viêm gan B.

Các thuốc kháng HBV hiện nay để điều trị viêm gan B mạn tính

Hiện nay có 2 nhóm thuốc chủ yếu để điều trị viêm gan B mạn tính, bao gồm:

Nhóm thứ 1 là Interferon alpha và thuốc mới là pegylated interferon alpha (peg-interferon alpha).

Nhóm thứ 2 là các thuốc tương tự nucleos(t)id, bao gồm: Lamivudin, adefovir, dipivoxil, entecavir, tenofovir và telbivudin.

Nội dung chi tiết về thuốc điều trị viêm gam B mạn tính xin xem hướng dẫn tại các chuyên luận riêng. Dưới đây xin giới thiệu tóm tắt về một số thuốc dùng để điều trị viêm gan B mạn tính.

Interferon alpha

Có 2 loại interferon alpha là interferon alpha - 2a và interferon alpha - 2b. Liều dùng từ 3 triệu đơn vị đến 10 triệu đơn vị, 1 tuần tiêm 3 mũi, tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, tiêm trong vòng 24 tuần hoặc 48 tuần. Interferon có tác dụng điều hòa miễn dịch, chống tăng sinh và kháng virus. Trong điều trị viêm gan mạn tính, 50 - 80% số người bệnh đáp ứng điều trị làm chuyển đảo huyết thanh HBeAg (mất HBeAg và xuất hiện kháng thể anti-HBe). Giảm nồng độ ADN-HBV huyết thanh và ALT trở về bình thường cải thiện mô học ở gan.

Peg-interferon alpha

Khi gắn interferon alpha với phân tử polyethylen glycol tạo thành thuốc mới là pegylated interferon alpha (peg-interferon alpha). Có 2 loại peg-interferon alpha để điều trị viêm gan B mạn, bao gồm:

peg-interferon alpha - 2a là gắn polyethylen glycol với Interferon alpha - 2a liều lượng dùng điều trị là 180 microgram/1 lần. Tuần tiêm 1 lần, trong thời gian 24 tuần hoặc 48 tuần. Sau khi tiêm dưới da 180 microgram, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương vào khoảng 45 - 60 giờ. Nửa đời khoảng 65 giờ. Phân bố của thuốc cao nhất là ở gan. Thải trừ qua gan, thận.

Peg-interferon alpha - 2b là gắn polyethylen glycol với interferon alpha - 2b. Sau khi tiêm 0,5 microgram/kg dưới da, nồng độ đỉnh trong huyết tương vào khoảng 45 giờ. Nửa đời khoảng 40 - 58 giờ. 30% số thuốc được thải trừ qua thận còn 70% thuốc dị hóa ở gan. Thể tích phân bố của thuốc vào thể dịch của cơ thể phụ thuộc vào trọng lượng cơ thể. Do đó khi dùng liều lượng thuốc để điều trị cần

phải dựa vào cân nặng của cơ thể (kg).
Liều lượng thuốc:
Peg-interferon alpha - 2a tiêm 180 microgram/1 lần, 1 tuần tiêm 1 lần trong 24 tuần hoặc 48 tuần, tiêm dưới da.
Peg-interferon alpha - 2b tiêm 0,5 microgram/kg/1 lần, 1 tuần tiêm 1 lần hoặc 1 microgram/kg/1 lần, tiêm dưới da 24 tuần hoặc 48 tuần.
Chống chỉ định:
Mẫn cảm với interferon.
Có tiền sử hoặc đang bị bệnh tâm thần, trầm cảm.
Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.
Người bệnh đang bị suy tim, nhồi máu cơ tim, suy thận nặng, xơ gan bị suy gan nặng, động kinh, đái tháo đường, bệnh tuyến giáp do rối loạn miễn dịch suy giáp.
Bạch cầu dưới 2 000/mm^3.
Tiểu cầu dưới 80 000/mm^3.
Hematocrit < 30%
Tác dụng không mong muốn (ADR):
ADR > 30 % (rất thường gặp): Triệu chứng giống cúm, sốt cao, đau cơ, nhức đầu, rét run, mệt mỏi, hạ bạch cầu, hạ tiểu cầu, xuất hiện tự kháng thể.
ADR: 1 - 30% (thường gặp): Chán ăn, mất ngủ, tiêu chảy, phát ban, dị ứng, rụng tóc, hói đầu, buồn rầu, lo âu, thiếu tập trung tư tưởng, trầm cảm, thay đổi vị giác, thay đổi mùi vị, viêm kết mạc, da khô, ngứa, tăng tiết mồ hôi.
ADR < 1% (ít gặp): Hoang tưởng, có ý muốn tự sát, viêm đa rễ thần kinh, viêm thần kinh thị giác, viêm võng mạc, nghễnh ngãng, nghe kém, giảm thính lực, co giật, rối loạn nhịp tim, giảm tình dục, đái tháo đường.
Tác dụng và kết quả điều trị:
Điều trị viêm gan B mạn tính bằng peg-interferon alpha tạo nên sự đáp ứng miễn dịch mạnh thông qua tế bào T giúp đỡ đặc hiệu để diệt virus. Mặt khác, peg-interferon alpha có tác dụng kích hoạt 2'-5' oligoadenylat synthetase (OAS) tham gia vào ức chế hoạt động của virus qua trung gian interferon.
Dùng peg-interferon alpha điều trị viêm gan B mạn tính trong 6 tháng, nhận thấy kết quả làm nồng độ ADN-HBV trong huyết thanh trở nên âm tính (dưới ngưỡng phát hiện) vào khoảng 44 - 60% số người bệnh, chuyển đảo huyết thanh HBsAg khoảng 39 - 50%. ALT trở về bình thường là 52 - 55% và cải thiện về mô học ở gan. Đặc biệt dùng peg-interferon alpha để điều trị, tỷ lệ mất HBsAg trong máu khoảng 15 - 20%. Nếu điều trị trong 6 tháng mà không làm giảm nồng độ ADN-HBV trong máu thì cần phải ngừng điều trị. Nếu điều trị peg-interferon kéo dài 12 tháng thì đáp ứng điều trị cao hơn có tới 29% số người bệnh mất HBsAg và xuất hiện kháng thể anti-HBs.
Tái phát sau khi điều trị bằng interferon hoặc peg-interferon alpha
Khi điều trị bằng interferon alpha hoặc peg-interferon alpha thì không có hiện tượng virus kháng thuốc. Sự tái phát hoặc bùng phát viêm gan B mạn tính sau điều trị là do có sự tái hoạt động của virus viêm gan B, mặc dù peg-interferon alpha đã làm giảm nồng độ ADN-HBV huyết thanh dưới ngưỡng phát hiện, ALT đã trở về bình thường, nhưng một số người bệnh vẫn còn ADN-HBV ở trong tế bào gan (CCCADN) gây nên tái hoạt động HBV và làm bệnh tái phát sau điều trị. Sự tái hoạt động HBV thường xuất hiện 12 tháng sau kết thúc điều trị chiếm vào khoảng 15 - 20% số người bệnh, làm tăng nồng độ ADN-HBV, tăng ALT trong huyết thanh.
Các thuốc tương tự nucleos(t) id
Trong hơn 20 năm nay, điều trị viêm gan B mạn tính có nhiều tiến bộ, phát hiện các chất tương tự nucleos(t)id làm ức chế mạnh sao chép HBV, làm giảm nhanh nồng độ ADN-HBV huyết thanh, làm mất HBeAg. Tuy nhiên, thuốc có bất lợi là không xác định rõ được thời gian điều trị (có thể 1 năm, 2 năm hoặc 3 năm) và làm xuất hiện các chủng đột biến HBV kháng thuốc làm bệnh tái phát sau khi ngừng điều trị.

PHÒNG NGỪA VÀ XỬ TRÍ PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

Bất kỳ thuốc nào cũng có thể tạo ra các phản ứng không mong muốn, có hại khi sử dụng. Hiện nay cụm từ này thường được viết tắt là ADR (Adverse Drug Reactions).

Định nghĩa
Theo tổ chức Y tế thế giới (WHO), ADR là các phản ứng không định trước, gây tác hại cho cơ thể khi sử dụng thuốc ở liều bình thường để điều trị, dự phòng hoặc chẩn đoán.

Phân loại
Có thể phân loại ADR theo nhiều cách nhưng 2 cách sau đây hay được sử dụng nhất:
Theo tần suất gặp
Theo cách phân loại này, một phản ứng có hại có thể xếp vào một trong các mục sau:
Rất thường gặp: ADR >1/10
Thường gặp: ADR > 1/100
Ít gặp: 1/1 000 < ADR < 1/100
Hiếm gặp: ADR < 1/1 000
Rất hiếm gặp: *ADR <1/10 000*
Theo typ
Có 2 typ chính là A và B (có thể có các typ phụ khác nhưng ít được đề cập).
Typ A: Typ A có đặc tính phụ thuộc liều dùng, thường gặp đối với các thuốc có phạm vi điều trị hẹp và các biểu hiện của ADR có liên quan đến tác dụng dược lý của thuốc nhưng cường độ vượt quá mức cần thiết, ví dụ hạ đường huyết quá mức khi sử dụng thuốc điều trị đái tháo đường.
Typ B: Typ B có đặc tính không phụ thuộc liều, không liên quan đến các đặc tính dược lý đã biết của thuốc mà liên quan tới các yếu tố di truyền hoặc miễn dịch, có tính chất đặc ứng và thường không tiên đoán được. Ví dụ về phản ứng typ B gồm thiếu máu bất sản do cloramphenicol hoặc phát ban do kháng sinh nhóm beta-lactam.

Báo cáo ADR
Việc báo cáo ADR là bắt buộc trong các thử nghiệm lâm sàng; tuy nhiên do số lượng người tham gia thử nghiệm ít nên khả năng phát hiện các phản ứng nghiêm trọng bị hạn chế. Vì vậy việc báo cáo tự nguyện về ADR là rất quan trọng sau khi thuốc được bán rộng rãi trên thị trường, điều này đã trở thành nguyên tắc bắt buộc đối với các thuốc mới. Phải báo cáo tất cả những triệu chứng và phản ứng không mong muốn khi phát hiện được và nghi ngờ là ADR. Cần nhận thức được là những ADR này đôi khi rất nghiêm trọng, có khi có nguy cơ gây cho người bệnh những bệnh mới, gây tàn tật, thậm chí tử vong. Do đó điều quan trọng là phải tìm cách hạn chế tối đa việc xuất hiện ADR.
Khi thay đổi cách sử dụng một thuốc cũ, khi phối hợp với một thuốc khác theo cách mới, hoặc khi sử dụng cho mục đích mới, đều có thể gây những phản ứng không mong muốn mới hoặc tăng tần suất gặp phản ứng. Vì vậy, báo cáo ADR phải nêu những mối liên quan nghi ngờ giữa thuốc và triệu chứng không mong muốn vì chỉ bằng cách này mới có thể phát hiện được những vấn đề mới và như vậy mới có hướng xử trí đúng. Vai trò của người thầy thuốc rất quan trọng trong quá trình này; đưa ra chẩn đoán đúng và kê đơn phù hợp căn cứ vào những hướng dẫn điều trị hợp lý và an toàn.

Cách báo cáo ADR

Phải dựa trên cơ sở những tác dụng có hại và tác dụng phụ nghi vấn. Không cần thiết phải xác nhận những triệu chứng nhận xét thấy có thật sự là ADR hay không. Ý tưởng tổng quát của việc báo cáo là thu thập dấu hiệu, dựa trên những quan sát nghề nghiệp từ những tình huống mà người bệnh dùng thuốc, thấy có phản ứng và triệu chứng không mong muốn.

Khi những phản ứng này xảy ra, điều quan trọng là phải mô tả kỹ các triệu chứng, thời gian triệu chứng xuất hiện, kết thúc và ghi chép tất cả những thuốc mà người bệnh đã dùng. Cũng cần hỏi người bệnh về tự dùng thuốc, kể cả thuốc cổ truyền. Cần thông tin về diễn biến bệnh của người bệnh và thông tin về thời gian của tất cả các thuốc mà người bệnh được cho dùng hoặc đã tự dùng. Cần tuân thủ nguyên tắc: Mọi phản ứng nghiêm trọng và đặc biệt là tất cả những phản ứng có hại gây chết người hoặc đe dọa tính mạng đều phải được báo cáo. Khi điều trị với thuốc mới, theo quy định Quốc tế mà tất cả các Quốc gia đều phải tuân theo là phải báo cáo ngay mọi phản ứng và triệu chứng không mong muốn phát hiện được.

Trách nhiệm theo dõi ADR

Mỗi bác sĩ, cán bộ y tế hoặc dược sĩ có trách nhiệm nghề nghiệp với người bệnh của mình, hướng dẫn cách theo dõi và cho lời khuyên nhằm mục đích hạn chế nguy cơ. Mọi cán bộ y tế sau đó có trách nhiệm phải báo cáo về nghi vấn tác dụng không mong muốn nếu triệu chứng xảy ra có biểu hiện là một tác dụng không mong muốn có hại. Người bệnh hoặc người chăm sóc người bệnh cũng có thể báo cáo cho thầy thuốc bất cứ phản ứng bất thường nào gặp trong quá trình điều trị.

Phòng ngừa ADR

Nhiều phản ứng có hại của thuốc có thể phòng ngừa, nếu tuân thủ những nguyên tắc sau đây:

1. Không bao giờ kê đơn bất kỳ thuốc nào mà không có chứng cứ phù hợp với tình trạng bệnh lý của người bệnh.
2. Nếu người bệnh mang thai, cần rất hạn chế dùng thuốc.
3. Hỏi người bệnh về tiền sử dị ứng và các phản ứng có hại khác. Dị ứng mắc trước đó là một yếu tố dự đoán tin cậy về nguy cơ dị ứng với thuốc.
4. Hỏi người bệnh xem trước đó đã dùng thuốc nào chưa, kể cả những thuốc tự dùng. Các thuốc sử dụng trước đó cũng có thể gây tương tác thuốc nghiêm trọng và bất ngờ.
5. Tránh phối hợp thuốc không cần thiết. Hãy dùng càng ít thuốc nếu có thể.
6. Tuổi tác, các bệnh gan hoặc thận có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa và khả năng đào thải thuốc. Ở những người bệnh này, cần phải dùng liều thấp hơn bình thường.
7. Cung cấp những chỉ dẫn thật rõ ràng cả về bệnh và về cách sử dụng đúng thuốc đã kê đơn cho người bệnh, nhất là đối với người cao tuổi.
8. Khi có nguy cơ là các thuốc được kê đơn có thể gây phản ứng có hại, phải chỉ dẫn cho người bệnh về cách nhận biết các triệu chứng sớm, như vậy vấn đề phản ứng có hại có thể được điều trị sớm ở mức có thể.

Nhận biết và xử trí một số ADR

Nhận biết và xử trí một số ADR ngoài da và niêm mạc quan trọng: Các phản ứng ngoài da và niêm mạc do thuốc gây ra rất quan trọng do khả năng cảnh báo sớm cũng như do tính chất nghiêm trọng của chúng. Sau đây là những phản ứng thường gặp:

Ban đỏ dát sần: Gây ngứa và tróc vảy, có thể tự hết nếu ngừng thuốc, chiếm một tỷ lệ lớn trong tất cả những phản ứng ngoài da do thuốc.

Mày đay/phù mạch: Mày đay là một cảnh báo quan trọng vì có mối liên quan rất chặt chẽ với phản ứng phản vệ đầy đủ và hen nặng. Mày đay xuất hiện đột ngột, cùng với ban đỏ ngứa rải rác ở nhiều nơi, thường dịu đi trong vòng 24 giờ. Ban da bọng nước được tạo thành là do hậu quả giải phóng histamin, có thể do nhiều quá trình gây ra. Điều quan trọng cần nhớ: Phản ứng phản vệ là do sự hoạt hóa của các chất trung gian rất giống nhau. Phù mạch khác về cơ chế hóa sinh, tuy nhiên cũng có thể rất nặng khi liên quan đến niêm mạc đường hô hấp trên, có thể đe dọa tính mạng bằng cách trực tiếp gây tắc nghẽn đường thở. Phù mạch có thể do các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Các penicilin và aspirin cũng có thể gây ra phù mạch thông qua sự hoạt hóa bổ thể qua trung gian IgE hoặc IgG. Mày đay cũng có thể xuất hiện do kết quả của bệnh huyết thanh. Trong trường hợp này, mày đay tồn tại lâu hơn bình thường và xuất hiện cùng các triệu chứng toàn thân. Điều trị bằng adrenalin, glucocorticoid và kháng histamin. Ngừng các thuốc nghi vấn và cần thận tránh dùng lại những thuốc đó. Hen được điều trị theo những hướng dẫn chuẩn Quốc tế.

Ban cố định do thuốc: Ban dạng này có những ranh giới rõ rệt; tổn thương ban đỏ gây đau ở bàn tay, mặt, cẳng tay và bộ phận sinh dục. Tăng sắc tố cục bộ thường tồn tại sau khi hồi phục. Tiếp xúc lại với thuốc nghi vấn lại gây các ban mới ở cùng nơi. Các thuốc gây phản ứng này bao gồm cotrimoxazol, tetracyclin, barbiturat, salicylat, dapson…

Phản ứng nhạy cảm ánh sáng: Phản ứng này giới hạn ở những vị trí tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và có thể do một phản ứng dị ứng ánh sáng qua trung gian miễn dịch, ví dụ sau khi dùng clorpromazin, cotrimoxazol, amiodaron. Phản ứng cũng có thể trực tiếp độc do ánh sáng và không liên quan đến miễn dịch, ví dụ sau khi dùng tetracyclin, cotrimoxazol, griseofulvin, naproxen, furosemid liều cao. Viêm da do ánh sáng cũng có thể hình thành sau liệu pháp tia X, có thể tăng lên nhiều do một số thuốc. Biện pháp hạn chế là tránh tiếp xúc với ánh sáng mặt trời nếu vẫn phải tiếp tục điều trị với thuốc.

Hồng ban đa dạng và hội chứng Stevens-Johnsons: Hồng ban đa dạng và hội chứng Stevens-Johnsons còn gọi là hội chứng da và niêm mạc cấp tính do thuốc; một số tác giả xếp vào thể hồng ban đa dạng. Các triệu chứng gồm: Ban đỏ khắp người và mụn nước và bọng nước xuất hiện sau khi dùng thuốc vài giờ đến một tuần. Những bọng nước to vỡ ra nhưng sau đó không để lại sẹo. Có thể gặp loét các hốc tự nhiên như mắt, miệng, các lỗ sinh dục. Phản ứng này thường phối hợp với sốt, khó chịu. Các thuốc được biết có thể gây phản ứng này bao gồm thuốc kháng sinh (đặc biệt nhóm betalactam), thuốc kháng retrovirus (ARV), các sulfonamid, các thuốc chống co giật, các salicylat, các barbiturat.

Điều trị: Ngừng các thuốc nghi vấn, điều trị glucocorticoid và adrenalin và để kiềm chế phá hủy mô nếu cần thì có thể dùng các thuốc ức chế miễn dịch khác.

Hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN): Hoại tử thượng bì nhiễm độc còn gọi là hội chứng Lyell. Các triệu chứng gồm: Trên da xuất hiện nhiều mảng đỏ với mụn nước hoại tử rộng khắp, bong da từng mảng lớn. Cùng với tổn thương da rộng là tình trạng hoại tử niêm mạc các hốc tự nhiên (miệng, mắt, lỗ sinh dục, hậu môn..). Nhiều cơ quan như phổi, gan, thận cũng bị tổn thương. Triệu chứng kèm theo là sốt cao, rét run, ngứa khắp người, hốt hoảng, mất ngủ… Các thuốc có thể gây ra hội chứng này là các penicilin, streptomycin, carbamazepin, alopurinol, paracetamol, cotrimoxazol.

Điều trị: Hỗ trợ cân bằng dịch và điện giải. Dùng kháng sinh chống nguy cơ nhiễm khuẩn. Điều trị hỗ trợ chống tác dụng của chảy máu, bao gồm cả chảy máu đường tiêu hóa. Quan sát nguy cơ phù

phổi và hội chứng suy hô hấp cấp ở người lớn. Điều trị chống đông dự phòng với heparin tiêm dưới da 5000 đvqt, 3 lần/24 giờ. Giảm đau và thuốc an thần. Điều trị sốt cao.

Hội chứng Stevens-Johnson và hội chứng Lyell có nhiều triệu chứng tương đồng. Cả hai hội chứng đều là thể lâm sàng dị ứng thuốc rất nặng, diễn biến phức tạp và có tỷ lệ tử vong cao.

***Các phản ứng penicilin thông thường**:* Các phản ứng với penicilin gặp ở 1 - 10% số người bệnh điều trị nhưng chỉ có 0,04% của số này, tức là khoảng 1/50 000 người điều trị với penicilin bị phản ứng dị ứng nặng. 10% số người bệnh dị ứng với penicilin cũng dị ứng chéo với cephalosporin. Các phản ứng dị ứng đe dọa tính mạng (typ I) thông qua trung gian IgE, hoặc trong một số trường hợp hiếm gặp qua trung gian IgG có liên quan đến bệnh huyết thanh. Những phản ứng này dẫn tới các phản ứng phản vệ, mày đay và nguy cơ sốc; hay gặp nhất là phản vệ với penicilin tiêm tĩnh mạch. Yếu tố di truyền dị ứng bẩm sinh, dị ứng khác, atopi là những yếu tố nguy cơ để dự đoán phản ứng.

Điều trị: Ngoại ban kèm hoặc không kèm theo ngứa nhẹ: Tiếp tục dùng thuốc nhưng phải theo dõi người bệnh. Nếu người bệnh đã có phản ứng ngoại ban không kèm ngứa trong lần điều trị trước với penicilin: Điều trị liều đầu tiên phải tiến hành nội trú tại bệnh viện, giữ người bệnh để theo dõi và chuẩn bị tốt để xử trí nếu có phản ứng dị ứng. Mày đay vừa phải hoặc ngoại ban kèm ngứa: Ngừng điều trị, tiêm adrenalin, dùng thuốc kháng histamin và glucocorticoid. Không bao giờ được điều trị lại với penicilin, trừ khi được giải mẫn cảm đặc hiệu. Mày đay nặng hoặc mày đay kèm với sưng khớp và mặt: Ngừng thuốc gây phản ứng. Xử trí với adrenalin, glucocorticoid và kháng histamin. Không bao giờ điều trị lại bằng penicilin. Phản ứng da và niêm mạc hoặc các phản ứng da nặng khác: Ngừng và không bao giờ điều trị lại bằng penicilin.

***Loét niêm mạc miệng**:* Niêm mạc miệng có thể bị tổn thương do tác dụng trực tiếp hoặc toàn thân của thuốc. Các thuốc gây tổn thương có thể là các chất gây độc tế bào như methotrexat, thuốc chống viêm không steroid (NSAID), pancreatin, penicilamin, proguanil, thuốc điều trị HIV (ARV) nhóm ức chế protease. Trong hội chứng Stevens-Johnsons do thuốc (như đã nêu trên) có thể gặp loét các hốc tự nhiên trong đó có niêm mạc miệng. Nhiễm nấm Candida miệng khi dùng các thuốc kháng khuẩn hoặc thuốc ức chế miễn dịch, các corticoid cũng hay gặp.

Xử trí: Ngừng thuốc gây phản ứng. Điều trị tại chỗ bằng thuốc phù hợp (chống nấm, làm dịu). Xử trí theo nguyên tắc giống như khi gặp các ADR khác.

DỊ ỨNG THUỐC

Dị ứng thuốc (drug allergy) là phản ứng quá mức, bất thường, có hại cho người bệnh khi dùng hoặc tiếp xúc với thuốc, do đã có giai đoạn mẫn cảm và gây ra những phản ứng tại chỗ hoặc toàn thân. Dị ứng thuốc có tính mẫn cảm chéo, biểu hiện bằng một số triệu chứng, hội chứng lâm sàng đặc trưng và thường có biểu hiện trên da. Nếu dùng hoặc tiếp xúc lại với thuốc đã gây dị ứng thì phản ứng dị ứng sẽ nặng hơn và có thể gây tử vong.

Những phản ứng dị ứng thuốc chiếm khoảng 1/6 các phản ứng có hại do thuốc. Các phản ứng dị ứng thuốc gồm những phản ứng dị ứng và phản ứng giả dị ứng. Phản ứng giả dị ứng bao gồm những yếu tố kích thích trực tiếp tới đáp ứng miễn dịch tế bào, vì vậy nó giống như phản ứng dị ứng, nhưng không xác định được mối liên hệ với hệ miễn dịch.

Dị ứng thuốc có thể biểu hiện lâm sàng ở nhiều mức độ khác nhau. Một số trường hợp khá nghiêm trọng và thậm chí có thể dẫn đến tử vong. Phần lớn những phản ứng dị ứng thông thường xuất hiện ở trên da và được quan sát thấy trên khoảng 2 - 3% số người bệnh được nằm viện. Mọi loại thuốc đều có thể gây ra những phản ứng dị ứng, tuy nhiên dị ứng thuốc kháng sinh và thuốc chống động kinh gặp nhiều hơn. Yếu tố nguy cơ của phản ứng dị ứng và mức độ nghiêm trọng của triệu chứng lâm sàng phụ thuộc vào tình trạng đáp ứng miễn dịch của mỗi người bệnh, liều lượng thuốc, thời gian điều trị và yếu tố miễn dịch di truyền bẩm sinh (đặc biệt là hệ HLA-B-alen), trong khi nguyên nhân do yếu tố dược di truyền học hiếm khi được xác định.

Những loại thuốc dùng trên da có nguy cơ nhạy cảm cao hơn so với những thuốc dùng đường uống hoặc tiêm. Atopy - được định nghĩa như cơ địa di truyền làm tăng đáp ứng IgE với dị nguyên.

Hệ thống miễn dịch nhận diện cấu trúc của thuốc

Khái niệm về hapten và prohapten

Sự nhận diện các phân tử có kích thước nhỏ như thuốc bởi tế bào lympho B và lympho T thường được giải thích bằng khái niệm hapten. Hapten (bán kháng nguyên) là những phân tử có kích thước nhỏ (thường nhỏ hơn 1kDa), có khả năng phản ứng hóa học, có thể tồn tại dưới dạng bền vững hoặc liên kết với protein, peptid có kích thước lớn hơn. Các hapten chỉ tồn tại dưới dạng liên kết với protein hoặc peptid mới có đặc tính của một kháng nguyên. Các hapten có thể kích thích hệ miễn dịch bẩm sinh bằng cách liên kết với cấu trúc bề mặt của tế bào, những liên kết mới này có thể gây bộc lộ dấu ấn màng CD40 trên tế bào tua.

Nhiều loại thuốc không xảy ra phản ứng hóa học nhưng cũng có thể gây những tác dụng phụ gián tiếp của hệ miễn dịch. Giả thuyết pro-hapten giải thích hiện tượng này thông qua việc các thuốc có tính chất hóa học trơ có thể gây đáp ứng miễn dịch sau khi chuyển hóa. Sulfamethoxazol là một prohapten điển hình. Với cấu trúc hóa học ban đầu chất này không gây ra phản ứng hóa học nhưng có thể trở thành chất gây phản ứng miễn dịch thông qua cơ chế chuyển hóa nội bào. Sulfamethoxazol chuyển hóa qua hệ thống Cytochrom P_{450} tạo thành sulfamethoxazol-hydroxylamin; sau đó sulfamethoxazol-hydroxylamin phản ứng hóa học mạnh và liên kết cộng hóa trị với những protein hoặc peptid, hình thành những kháng nguyên mới.

Khái niệm P-I (Pharmacological interaction with immune receptors - tác động dược lý học lên receptor miễn dịch)

Gần đây các nhà khoa học đã đưa ra khái niệm tương tác dược lý của thuốc với các thụ thể miễn dịch (khái niệm P-I). Theo khái niệm này, những thuốc có tính chất hóa học trơ, không có khả năng liên kết cộng hóa trị với những peptid hoặc protein. Tuy nhiên những thuốc này lại có thể trực tiếp làm hoạt động những tế bào T, nếu chúng có thể tương thích với một trong rất nhiều các thụ thể khác nhau của tế bào lympho T (TCRs). Khái niệm P-I nhanh chóng làm thay đổi hiểu biết về phản ứng dị ứng thuốc, một số trường hợp không điển hình của phản ứng quá mẫn thuốc có thể giải thích được bằng khái niệm này mà không giải thích được bằng khái niệm hapten. Theo khái niệm P-I, các biểu hiện trên lâm sàng là kết quả của đáp ứng miễn dịch do tương tác giữa thuốc với các tế bào miễn dịch có thẩm quyền và không phải là đáp ứng miễn dịch đặc hiệu.

Phân loại phản ứng quá mẫn thuốc

Những phản ứng quá mẫn thuốc có thể là nguyên nhân của nhiều bệnh khác nhau. Để dễ dàng đánh giá sự không đồng nhất này và giải thích các hình ảnh lâm sàng khác nhau, Gell và Coombs đã phân loại phản ứng quá mẫn thuốc cũng như những phản ứng miễn dịch khác từ loại I đến loại IV. Sự phân loại này đã được sửa đổi dựa trên sự phát hiện ra các vai trò khác nhau của tế bào T và sự tác động qua lại giữa các phản ứng này, ví dụ: Sự trưởng thành

của những tế bào B tiết ra IgE hoặc IgG phụ thuộc vào tế bào T trợ giúp. Do đó, phản ứng dị ứng loại I và loại IVb, thường xuất hiện đồng thời, cũng như phản ứng dị ứng loại II, loại III với loại IVa và hình ảnh lâm sàng chắc chắn sẽ bị chi phối bởi một phản ứng miễn dịch chiếm ưu thế.

Phản ứng dị ứng thuốc nhanh qua trung gian kháng thể

Phản ứng dị ứng thuốc loại I (Phản ứng qua trung gian IgE)

Các kháng thể IgE được tạo ra do phản ứng của hệ miễn dịch với một lượng rất nhỏ kháng nguyên, sự phản ứng mạnh mẽ này là do thông qua các thụ thể Fcε có ái lực cao (Fcε-RI) gắn trên các dưỡng bào (mastocyt), nơi mà dị nguyên hoặc thuốc-kháng thể IgE đặc hiệu được gắn vào. Một lượng nhỏ thuốc dường như đủ để tương tác và kích thích những thụ thể gắn trên phân tử IgE, do đó đôi khi ngay cả những xét nghiệm với thuốc ở trên da cũng có thể gây ra những phản ứng toàn thân. Nhờ vào liên kết chéo của Fcε-RI, những chất trung gian hóa học histamin, tryptase, leukotrien, prostaglandin, yếu tố hoại tử u α (TNF-α) được giải phóng là nguyên nhân của các triệu chứng dị ứng trên lâm sàng.

Giai đoạn mẫn cảm không xuất hiện triệu chứng và nó có thể đã xảy ra trong lần dùng thuốc trước đó. Sự tiếp xúc lại với thuốc lần tiếp theo, phức hợp gắn hapten được hình thành lại, sau đó phức hợp này liên kết chéo với kháng thể IgE đặc hiệu với thuốc trên những dưỡng bào. Thuốc thường có trọng lượng phân tử quá nhỏ để qua liên kết hai phân tử kế cận IgE do đó cần phức hợp mang hapten, vì vậy một lượng nhỏ thuốc cũng gây nên những phản ứng nghiêm trọng. Tuy nhiên trong quá trình giảm mẫn cảm với thuốc đã chứng minh tính mẫn cảm còn phụ thuộc liều một cách rõ ràng.

Phản ứng dị ứng loại I trên người bệnh có cơ địa nhạy cảm có thể xuất hiện một vài giây sau khi tiêm thuốc và một vài phút sau khi uống thuốc. Sốc phản vệ có thể xuất hiện trong vòng 15 phút, người bệnh có thể ngạt thở do phù nề thanh quản trong khoảng 15 đến 60 phút. Các triệu chứng ban đầu có thể là ngứa ở gan bàn tay, chân, bộ phận sinh dục, hoặc nách, các triệu chứng này nên được xem xét như dấu hiệu báo trước của sốc. Ban đỏ da thường là dấu hiệu đầu tiên xuất hiện ở thân, sau đó lan ra toàn bộ cơ thể trong khoảng từ 30 đến 60 phút, mày đay có thể xuất hiện, kèm theo phù vùng quanh hốc mắt, xung quanh miệng, đôi khi ở bộ phận sinh dục. Sốc phản vệ có thể gây tử vong chiếm khoảng 1% các trường hợp. Những yếu tố làm cho các phản ứng thuốc nặng hơn như hen phế quản, tuổi già, nhồi máu cơ tim hoặc tổn thương tế bào não...

Phản ứng dị ứng loại II (Độc tế bào - phản ứng qua trung gian IgG)

Trong những phản ứng loại II, hoặc là kháng thể được gắn trực tiếp trên màng tế bào (hiếm gặp) hoặc hoạt hóa phức hợp miễn dịch phản ứng xảy ra trên bề mặt tế bào. Cả hai hiện tượng này đều có thể dẫn tới phá hủy hoặc cô lập tế bào. Các tế bào đích bị tác động bao gồm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và các tế bào non sinh máu trong tủy xương.

Những trường hợp lâm sàng rõ nhất được báo cáo là do quinin, quinidin, hoặc sulfonamid. Những tế bào được gắn kháng thể sẽ bị giữ lại tại hệ thống lưới nội mô tại gan và lách do gắn với thụ thể Fc hoặc thụ thể bổ thể. Sự phá hủy nội mạch có thể xuất hiện do ly giải qua trung gian bổ thể nhưng hiếm gặp hơn.

Thiếu máu huyết tán đã được cho là do penicilin và các dẫn xuất của chúng, cephalosporin, levodopa, methyldopa, quinidin, một số thuốc chống viêm.

Giảm tiểu cầu là một tai biến dị ứng tương đối phổ biến do thuốc. Đôi khi giảm tiểu cầu cấp tính có thể đe dọa tới tính mạng người bệnh đã được thừa nhận do điều trị bằng quinin, các kháng sinh nhóm sulfonamid và một vài loại thuốc khác. Giảm tiểu cầu miễn dịch do thuốc thường tiến triển sau 5 đến 8 ngày sau khi tiếp xúc với những thuốc nhạy cảm hoặc sau khi tiếp xúc với cùng một loại thuốc lần thứ hai. Người bệnh có triệu chứng xuất huyết lan rộng dưới da và niêm mạc miệng, đôi khi kèm theo xuất huyết đường tiết niệu và đường tiêu hóa, xuất huyết não hiếm gặp. Sau khi ngừng thuốc, tiểu cầu thường trở về bình thường trong vòng 3 tới 5 ngày.

Đặc biệt có một hình thức trung gian giữa phản ứng dị ứng loại II và loại III là giảm tiểu cầu do heparin: Những tiểu cầu có ái lực yếu với các thụ thể Fc (Fcγ-RIIa) có thể gắn với phức hợp miễn dịch và kích hoạt các tiểu cầu.

Phản ứng dị ứng loại III (lắng đọng phức hợp miễn dịch - Phản ứng qua trung gian IgG)

Phức hợp miễn dịch cũng có thể được hình thành trong quá trình dùng thuốc hoặc thuốc hình thành một phức hợp mang hapten, do đó làm tăng một đáp ứng miễn dịch hoặc nếu thuốc là một protein lạ thì chính nó có thể gây ra đáp ứng miễn dịch. Kháng thể thường được tạo ra trong vòng 4 ngày đến 10 ngày, sau khi tiếp xúc với dị nguyên, tạo thành phức hợp miễn dịch hòa tan lưu hành. Các mạch máu nhỏ bị phức hợp miễn dịch chứa bổ thể (C1q) lắng đọng và thu hút các bạch cầu bằng cách tương tác với thụ thể Fcγ-RIII, sau đó giải phóng các enzym phân hủy protein gây tổn thương thành mạch. Phản ứng dị ứng loại III được thể hiện qua tổn thương viêm các mạch nhỏ hoặc bệnh huyết thanh dị loài hoặc huyết thanh đồng loài. Gần đây bệnh huyết thanh chủ yếu do các thuốc gây ra. Viêm mạch dị ứng thường do cefaclor, trimethoprim-sulfamethoxazol, cephalexin, amoxicilin, thuốc chống viêm không steroid (NSAID) và thuốc lợi tiểu.

Các triệu chứng chính của bệnh phức hợp miễn dịch là đau khớp, đau cơ, sốt và viêm mạch. Các biểu hiện chủ yếu trên da dưới dạng ban xuất huyết, các nốt tím, đỏ thường xuất hiện ở chân. Ở trẻ em thường được chẩn đoán là ban xuất huyết Henoch-Schönlein, thường kèm theo viêm khớp. Những tổn thương có thể liên kết lại để tạo thành mảng và đôi khi bị loét. Các cơ quan nội tạng thường ảnh hưởng nhiều nhất là đường tiêu hóa, thận và khớp. Tiên lượng tốt nếu không kèm theo tổn thương các cơ quan nội tạng. Mô bệnh học có thể thấy phức hợp miễn dịch chứa IgA và các tổn thương mô bệnh học của tổn thương thận trong thực tế giống với bệnh thận IgA.

Phản ứng dị ứng loại IV (trung gian tế bào T)

Phân loại ban đầu của Gell và Coombs về các phản ứng dị ứng thuốc đã được công bố trước khi thế giới có bản phân tích chi tiết về các chức năng của các loại tế bào lympho T khác nhau sau này. Gần đây nhiều tác giả đã đưa ra ba loại phản ứng dị ứng phụ thuộc kháng thể đòi hỏi sự tham gia của các tế bào T trợ giúp, những tế bào T có vai trò điều khiển các hình thức khác nhau của quá trình viêm. Do đó những phản ứng dị ứng loại IV qua trung gian tế bào T đã được phân loại nhỏ hơn nữa, từ IVa đến IVd.

Phản ứng dị ứng loại IVa:

Phản ứng dị ứng loại IVa tương ứng với những đáp ứng miễn dịch loại Th1: Những tế bào Th1 kích thích các đại thực bào bằng cách tiết ra số lượng lớn interferon-γ (IFN-γ), điều tiết việc sản xuất các nhóm kháng thể cố định bổ thể trong những phản ứng dị ứng loại II và III (IgG 1, IgG 3), là đồng yếu tố cho những đáp ứng tiền viêm (TNF, IL-12) và những đáp ứng của tế bào T CD8. Các tế bào T thúc đẩy những phản ứng này bằng cách tiết IFN-γ và có thể là các cytokin khác (TNF-α, IL-18).

Phản ứng dị ứng loại IVb:

Phản ứng dị ứng loại IVb tương ứng với những đáp ứng miễn dịch loại Th2. Những tế bào Th2 tiết ra các cytokin IL-4, IL13 và IL-5, các cytokin này thúc đẩy tế bào B sản xuất IgE và IgG4, điều hòa hoạt động của đại thực bào, dưỡng bào và bạch cầu ái toan. Việc

tăng tiết các cytokin IL-5 của tế bào Th2 dẫn đến tăng phản ứng viêm do bạch cầu ái toan, đây loại tế bào viêm đặc trưng trong nhiều phản ứng quá mẫn thuốc. Ngoài ra, có một mối liên kết với phản ứng dị ứng loại I, do những tế bào Th2 hỗ trợ sản xuất IgE thông qua tiết IL-4 hoặc IL-13.

Phản ứng dị ứng loại IVc:

Những phản ứng này xảy ra ở hầu hết các phản ứng quá mẫn thuốc chậm, chủ yếu kết hợp cùng với các phản ứng dị ứng loại IV khác (bạch cầu mono, ái toan, hoặc thu hút và kích hoạt các bạch cầu hạt đa nhân). Các tế bào lympho T độc do đó đóng vai trò trong các bệnh ban sẩn hoặc những bệnh da bọng nước như viêm da do bạch cầu trung tính, AGEP, viêm da tiếp xúc. Phản ứng dị ứng loại IVc đóng vai trò chủ yếu trong cơ chế bệnh sinh của các bệnh da bọng nước như hội chứng SJS và TEN, nó cũng có thể chiếm ưu thế trong viêm gan hoặc viêm thận do thuốc.

Phản ứng dị ứng loại IVd:

Khác với phản ứng dị ứng loại IVc, trong phản ứng dị ứng này các tế bào T có thể phối hợp với bạch cầu trung tính gây viêm vô khuẩn. Một ví dụ điển hình là AGEP. Trong bệnh này CXCL8 và yếu tố kích thích đơn dòng đại thực bào - bạch cầu hạt (GM - CSF) được sản xuất từ các tế bào lympho T, đã thu hút các bạch cầu trung tính thông qua việc giải phóng CXCL 8 và ngăn ngừa quá trình chết theo chương trình của chúng thông qua việc giải phóng GM - CSF. Ngoài bệnh AGEP, những phản ứng dị ứng do tế bào T cũng được phát hiện ở người bệnh bị bệnh vẩy nến và bệnh Behçet.

Cơ chế dung nạp

Hầu hết người bệnh dùng thuốc mà không gây ra các đáp ứng miễn dịch. Điều này có thể do những người này thiếu các tế bào tiền thân có thể tương tác với thuốc. Những đáp ứng miễn dịch rất khác nhau với thuốc, một người bệnh có nhiều các tế bào non nhạy cảm với thuốc chiếm khoảng 2 - 4% trong quần thể người bình thường, nhưng gặp tỷ lệ cao ở những người nhiễm HIV (30% đến trên 50%); phản ứng dị ứng với sulfamethoxazol có thể gợi ý rằng nó không chỉ thiếu các tế bào tiền thân mà còn phụ thuộc các yếu tố khác như tình trạng hệ miễn dịch cơ bản (những tiền tế bào Lympho nhớ) và cơ chế điều hòa của các tế bào T có thể đóng vai trò quan trọng. Do đó, vai trò điều hòa có thể ở các mức độ khác nhau và có thể phụ thuộc các thuốc khác nhau sẽ kích thích hệ miễn dịch khác nhau, theo cơ chế hapten, prohapten hoặc khái niệm P-I.

Ngoại ban dạng sần (MPE)

MPE là loại phản ứng quá mẫn thuốc thường gặp nhất, ảnh hưởng tới 2 - 8% người bệnh nằm viện, đặc biệt là sau khi điều trị bằng các beta-lactam, sulfamethoxazol, quinolon, thuốc lợi tiểu và nhiều thuốc khác. Hầu hết trường hợp bệnh xuất hiện từ 8 - 11 ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc, đôi khi xuất hiện từ 1 - 2 ngày sau khi ngừng dùng thuốc. Ở những người bệnh đã có giai đoạn nhạy cảm trước với thuốc, MPE có thể xuất hiện vào ngày đầu tiên dùng thuốc. MPE rõ ràng phụ thuộc vào liều thuốc. Hầu hết các MPE (đặc biệt nguyên nhân gây ra do beta-lactam hoặc gemifloxacin) có biểu hiện lâm sàng khá nhẹ và có thể chỉ cần điều trị bằng kem có chất làm mềm da, có thể dùng corticoid bôi tại chỗ, hoặc kháng histamin. Ngoại ban có thể lui bệnh với dấu hiệu bong vảy trong vòng 2 tới 10 ngày sau khi ngừng thuốc. Các trường hợp MPE ít khi tiến triển thành SJS hoặc TEN.

Ban dạng mụn mủ cấp tính (AGEP)

AGEP là một bệnh hiếm gặp (xấp xỉ 1:100 000 người bệnh dùng thuốc) nó được đánh giá tương đương với hội chứng SJS và TEN. Nguyên nhân do thuốc gặp ở 90% người bệnh. Dấu hiệu lâm sàng quan trọng của bệnh là xuất hiện nhanh rất nhiều các mụn mủ vô khuẩn rải rác trên da, thường 3 đến 5 ngày sau dùng thuốc, người bệnh có biểu hiện sốt, tăng bạch cầu trong máu, đôi khi có tăng bạch cầu ái toan, nhưng không tổn thương các niêm mạc. Tỷ lệ tử vong khoảng 2 - 4%, đặc biệt ở người cao tuổi. Các tổn thương bình phục trong khoảng 5 ngày sau ngừng thuốc. AGEP và những phản ứng của tế bào T dường như là mô hình cho cơ chế viêm vô khuẩn do bạch cầu trung tính (phản ứng dị ứng loại IVd) giống như bệnh vẩy nến và bệnh Behçet.

Ban bọng nước, hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN, Lyell)

Đa số các phản ứng dị ứng thuốc có tổn thương trên da nghiêm trọng đều hình thành những bọng nước như SJS và TEN. Tỷ lệ bệnh TEN và SJS là hiếm gặp (xấp xỉ 1 : 1 000 000 đối với TEN, 1 : 100 000 đối với SJS). Ngày nay, hai bệnh này được xem như là hình thức của một bệnh với hai mức độ nặng và nhẹ của cùng một bệnh (SJS có diện tích trợt da < 10%, TEN có diện tích trợt da > 30%). Chúng được phân loại theo bảng điểm, tuổi, tình trạng của bệnh và diện tích trợt da, đây là những yếu tố tiên lượng bệnh quan trọng. Theo các nghiên cứu ở châu Âu, SJS có tỉ lệ chết khoảng 13% và bệnh TEN khoảng 39%, các hình thức trung gian giữa SJS và TEN có tỉ lệ chết khoảng 21%.

SJS và TEN khác hẳn với biểu hiện hồng ban đa dạng trên da (hồng ban đa dạng có nguyên nhân chính là do nhiễm virus, hay tái phát và thường xảy ra ở người trẻ tuổi. Khoảng gần 6% những người bệnh SJS và TEN không dùng thuốc trong vòng 1 tuần trước khi biểu hiện bệnh và được nghi ngờ là nhiễm khuẩn. Nó cũng có thể do bệnh thải ghép chống chủ. Đa số những phản ứng này bắt đầu trong khoảng 8 tuần đầu tiên dùng thuốc (khởi phát triệu chứng trung bình khoảng 17 ngày), với những nguyên nhân khác nhau (có thể muộn hơn như kháng sinh nhóm sulfonamid). Tiến triển SJS và TEN khá nhanh. Đầu tiên là các ban đỏ, sau đó có thể là chấm tím đỏ trên nền ban, đau nhức. Trong vòng từ 12 - 24 giờ, bọng nước có thể xuất hiện và dấu hiệu Nikolsky dương tính. Việc dừng thuốc gây dị ứng tại thời điểm này có thể không ngăn chặn được sự tiến triển của hội chứng SJS, nhưng có thể ngăn chặn SJS thành TEN. Niêm mạc miệng, bộ phận sinh dục, mắt...có thể bị loét, mắt có thể bị tổn thương vĩnh viễn.

Nguyên nhân chính của SJS và TEN là do thuốc, tần suất gặp có thể khác nhau ở những vùng khác nhau do yếu tố di truyền và dân tộc. Các yếu tố nguy cơ quan trọng là nhiễm HIV (giảm CD4, tăng CD8), bệnh thận, bệnh tự miễn như lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Still, bệnh Sjögren và viêm khớp dạng thấp.

Có ba yếu tố đóng vai trò trong bệnh này là: (1) loại thuốc; (2) loại phản ứng dị ứng và (3) có thể vai trò của chủng tộc, như một số phản ứng được mô tả ở người Hán Trung Quốc. Các allen HLA-B, mà phần lớn là các đa allen HLA đóng vai trò liên quan. Hội chứng SJS và TEN do carbamazepin là HLA-B*1502, với phenytoin là HLA-B*5601; abacavir là HLA-B*5701 cùng với hsp70.

Các phản ứng thuốc toàn thân - Hội chứng dị ứng thuốc nặng

Một số thuốc là nguyên nhân của những phản ứng dị ứng nặng, với biểu hiện sốt, hạch to, viêm gan, nhiều biểu hiện ban đỏ trên da khác nhau, có thể bị viêm ruột, viêm tụy và bệnh phổi kẽ... Trên 70% người bệnh có tăng bạch cầu ưa acid và lympho kích thích trong máu. Hội chứng quá mẫn thuốc (DHS hoặc DiHS) hoặc ban đỏ trên kèm theo tăng bạch cầu ưa acid và những triệu chứng toàn thân (DRESS). Những triệu chứng dị ứng có thể bắt đầu gần 12 tuần sau khi dùng thuốc, hay sau khi tăng liều thuốc, cũng có khi sau khi ngừng dùng thuốc. Do có những triệu chứng lâm sàng ban đầu giống nhau, nên cần phân biệt với nhiễm virus và nhiễm Epstein-Barr cấp hay các nguyên nhân của tăng bạch cầu ưa acid. Thuốc chống động kinh thường gây các hội chứng dị ứng thuốc nặng (khoảng 1:3 000 ở người bệnh dùng thuốc đó và tỷ lệ tử vong khoảng 10%). Một điểm cần quan tâm ở các hội chứng này các triệu chứng kéo dài mặc dù đã ngừng thuốc. Người

bệnh có thể tăng nhạy cảm kéo dài với các thuốc khác, dẫn tới các phản ứng quá mẫn cấp tính với những thuốc thường ít gây dị ứng (acetaminophen). Bệnh thường được điều trị bằng liều cao corticosteroid, đặc biệt là những người bệnh bị viêm gan nặng.

Nhiều loại thuốc có thể gây ra viêm gan và một số thuốc (penicilin, thuốc ức chế bơm proton, quinolon, disulfiram) có thể gây viêm thận. Ít gặp hơn là gây bệnh phổi kẽ (furadantin), viêm tụy, sốt đơn thuần hoặc tăng bạch cầu ái toan là triệu chứng duy nhất của một loại thuốc gây dị ứng. Viêm thận kẽ xâm lấn bạch cầu ái toan do thuốc đôi khi được xác định qua nước tiểu (ngay cả khi không thấy bạch cầu ái toan trong máu).

Hội chứng dị ứng nhiều loại thuốc

Thuật ngữ "quá mẫn với nhiều loại thuốc" được sử dụng để mô tả nhiều dạng tác dụng phụ khác nhau do nhiều loại thuốc. Một số thầy thuốc dùng thuật ngữ này cho người bệnh không dung nạp với nhiều loại thuốc (phản ứng giả dị ứng do NSAID). Theo các tài liệu khoa học đã công bố, có khoảng 10% người bệnh quá mẫn với thuốc cũng dị ứng với nhiều loại thuốc khác. Ví dụ những người bệnh dị ứng với lidocain, nhiều năm sau đó có thể bị dị ứng khi tiếp xúc với corticosteroid. Ngoài ra, người bệnh dị ứng với amoxicilin, phenytoin và sulfamethoxazol trong một vài tháng với những triệu chứng lâm sàng khác nhau. Phần lớn những người bệnh này đã có phản ứng khá nghiêm trọng ít nhất một loại thuốc.

Cơ chế giảm mẫn cảm với thuốc có thể được giải thích do kích thước quá nhỏ của các phân tử thuốc. Một đáp ứng miễn dịch với thuốc có thể theo cơ chế hapten hoặc cơ chế P-I, có thể là do sai sót của sự dung nạp, cùng người bệnh có thể dị ứng không chỉ với các thuốc khác nhau mà còn có yếu tố tự miễn. Cần phân biệt với người bệnh có phản ứng dị ứng toàn thân, các tế bào lympho T của hệ miễn dịch được kích thích quá mức, giống như một nhiễm virus cấp. Do đó mà các người bệnh này thường có xu hướng tăng phản ứng với những thuốc mới và có thể biểu hiện những ban đỏ cấp tính với những kháng sinh mới, nhưng xét nghiệm da với loại thuốc lần sau thì âm tính và sau đó nó sẽ dung nạp tốt nếu những yếu tố đồng kích thích không còn.

Chẩn đoán dị ứng thuốc

Để chẩn đoán dị ứng thuốc cần phải trả lời ba câu hỏi sau: (1) Đó có phải là một phản ứng quá mẫn không? (2) Phản ứng quá mẫn theo cơ chế nào? và (3) Thuốc nào gây nên phản ứng quá mẫn?

Chẩn đoán dị ứng thuốc

Phản ứng dị ứng thuốc được nghĩ đến nếu thấy xuất hiện những ban đỏ trên da ở người bệnh đang dùng thuốc hoặc có tiền sử dùng thuốc. Triệu chứng ngứa, tăng bạch cầu ưa acid trong máu và khi dùng thêm loại thuốc mới thường là những biểu hiện của phản ứng dị ứng. Triệu chứng đau ở trên da và dấu hiệu Nikolsky dương tính là những dấu hiệu nguy hiểm và rất quan trọng của hội chứng SJS, TEN và DRESS. Một số người bệnh không có biểu hiện trên da mà chỉ có viêm gan hoặc viêm thận kẽ cũng cần nghĩ đến dị ứng thuốc. Việc phối hợp triệu chứng lâm sàng và thời gian xuất hiện bệnh giúp định hướng loại phản ứng dị ứng. Phản ứng quá mẫn nhanh thường xuất hiện các triệu chứng sau 1 giờ dùng thuốc. Phản ứng quá mẫn thuốc muộn thường xuất hiện khoảng sau 12 giờ dùng thuốc thường là phản ứng quá mẫn qua trung gian tế bào T hoặc là phản ứng quá mẫn miễn dịch trung gian IgG, số lượng tế bào tiền lympho đặc hiệu với thuốc càng nhiều thì triệu chứng xuất hiện càng nhanh.

Xét nghiệm nồng độ tryptase cần được thực hiện trong khoảng 2 đến 4 giờ ở những phản ứng dị ứng thuốc nghiêm trọng. Nó đặc biệt quan trọng nếu nghi ngờ sốc phản vệ trong quá trình gây mê, khi người bệnh bị ngừng tim và không có các triệu chứng ở da.

Ở những phản ứng quá mẫn thuốc muộn, cần tiến hành xét nghiệm: Công thức máu có thể thấy bạch cầu lympho kích thích, tăng bạch cầu ưa acid hoặc giảm bạch cầu hạt. Cần có xét nghiệm enzym của gan (ALT, AST, ALP và GGT). Một số xét nghiệm cơ bản có thể được chỉ định: Creatinin, phân tích nước tiểu, PCR...

Xác định nguyên nhân thuốc gây dị ứng

Những câu hỏi quan trọng như: Người bệnh đã được dùng thuốc nào, dùng từ khi nào? Có tăng liều không? Số loại thuốc đã dùng? Điều gì có thể làm cản trở chuyển hóa của thuốc? Những thuốc đã sử dụng trước đây gây ra triệu chứng tương tự? Người bệnh đang bị bệnh gì? Đã có những phản ứng tương tự khi không hoặc có sử dụng thuốc trước đó?

Trên *in vivo* (test da) và các xét nghiệm *in vitro* để chẩn đoán dị ứng thuốc khó chuẩn hóa. Test kích thích với thuốc nghi ngờ là nguyên nhân đang được tiến hành ở nhiều trung tâm lâm sàng nhưng không thường xuyên. Các xét nghiệm được làm theo nhóm, với hai nguyên tắc quan trọng là: (1) xét nghiệm chỉ có thể bổ sung cho tiền sử và (2) độ nhạy của xét nghiệm thường thấp, do đó xét nghiệm dương tính có giá trị chẩn đoán, còn xét nghiệm âm tính không có giá trị chẩn đoán loại trừ. Đối với những phản ứng dị ứng nhanh, cả test lẩy da và test trong da đều có thể thực hiện. Test penicilin đã được sử dụng rộng rãi. Các chất tinh khiết (ví dụ, amoxicilin) cũng có thể được đánh giá tốt, vì test trên da luôn cho kết quả dương tính. Tại châu Âu người ta thường dùng test áp da cho các phản ứng quá mẫn thuốc muộn (viêm da tiếp xúc) với độ nhạy tổng thể là gần 50% nhưng nó rất hữu ích cho MPE, DiHS/DRESS, AGEP. Đây cũng là test đáng tin cậy để chẩn đoán dị ứng abacavir, thậm chí nếu chỉ xảy ra viêm gan.

Những xét nghiệm *in vitro* đối với phản ứng thuốc loại quá mẫn nhanh như định lượng kháng thể IgE đặc hiệu nhưng độ nhạy khá thấp, một số trường hợp có giá trị trong chẩn đoán và phân biệt với những phản ứng giả dị ứng. Nhiều xét nghiệm đánh giá quá trình giải phóng hạt hoặc đánh giá sự hoạt động của bạch cầu ưa base đã được đề cập để chẩn đoán dị ứng thuốc. Xét nghiệm chuyển dạng tế bào lympho (LTT) là một xét nghiệm phức tạp, nhưng có giá trị chẩn đoán cao với độ nhạy đến 90% đối với DiHS hoặc DRESS, nhưng lại thấp hơn đối với SJS hoặc TEN.

Các test kích thích với thuốc gây dị ứng được xem như tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán. Chúng hữu ích cho những phản ứng quá mẫn thuốc nhanh, nhưng kém hiệu quả với phản ứng quá mẫn thuốc chậm. Sự vắng mặt của các đồng yếu tố trong test kích thích và liều thuốc không gây ra triệu chứng lâm sàng. Xét nghiệm này có thể loại trừ được những phản ứng quá mẫn thuốc nhanh đối với liều được sử dụng cho test kích thích, nhưng dùng với liều cao hơn có thể vẫn gây nên các triệu chứng lâm sàng.

Điều trị dị ứng thuốc

Phương pháp điều trị giảm mẫn cảm

Một số trường hợp, thuốc là nguyên nhân gây dị ứng, nhưng không còn lựa chọn khác vẫn phải dùng để điều trị bệnh, ví dụ penicilin để điều trị giang mai khi mang thai hoặc thuốc cytostatic trong điều trị ung thư. Hầu hết các hướng dẫn giảm mẫn cảm thuốc được dùng cho những phản ứng quá mẫn liên quan đến sự mất hạt của dưỡng bào và là phương pháp tốt nhất cho penicilin và thuốc chống viêm không steroid (NSAID).

Liều khởi đầu để giảm mẫn cảm được xác định bằng liều người bệnh dung nạp tốt ở test lẩy da, thường bằng 1:10 000 liều điều trị. Tăng liều gấp đôi sau mỗi 15 phút cho tới khi đạt tới liều điều trị. Sau quá trình giảm mẫn cảm hoàn tất, người bệnh có thể nhận được đủ liều penicilin theo thiết kế của hướng dẫn ban đầu. Nếu việc điều trị bị gián đoạn trên 48 giờ, người bệnh sẽ tăng nguy cơ bị sốc phản vệ và hướng dẫn giảm mẫn cảm đầy đủ cần được nhắc lại.

Điều trị một số hội chứng dị ứng thuốc

Điều trị sốc phản vệ

Theo NIAID/FAAN (National institute of allergy and infectious disease/Food allergy and anaphylaxis network 2006) và tài liệu của "Viện quốc gia Hoa Kỳ về Dị ứng và Bệnh nhiễm trùng năm 2006", điều trị sốc phản vệ gồm các bước cơ bản sau:

1. Ngừng tiếp xúc với thuốc ngay lập tức.
2. Khẩn trương đánh giá ban đầu về tình trạng hô hấp và tim mạch. Đặt nội khí quản ngay nếu có thở khò khè và ngừng thở. Trong trường hợp phù nề nặng đường hô hấp trên (khó thở thanh quản), nếu đặt nội khí quản khó khăn thì cần mở khí quản ngay.
3. Thiết lập ngay đường truyền tĩnh mạch để cho dịch truyền và thuốc.
4. Cho người bệnh nằm ngửa và thở oxy.
5. Điều trị thuốc: Tùy theo mức độ nặng hay nhẹ để sử dụng các thuốc hợp lý (adrenalin, dịch truyền, kháng histamin, giãn phế quản, các corticoid...)

Epinephrin (adrenalin): Adrenalin là thuốc được chọn đầu tiên và không có chống chỉ định tuyệt đối ở người bệnh sốc phản vệ.

Tiêm bắp ngay ở trước bên đùi 0,3 - 0,5 ml dung dịch adrenalin 1/1 000 (trẻ em: 0,01 mg/kg cân nặng), lặp lại mỗi 5 - 15 phút, có thể ngắn hơn 3 - 5 phút.

Nếu không đáp ứng với liều tiêm bắp thứ nhất hoặc liều tiêm bắp adrenalin thứ hai, thì truyền dịch ngay adrenalin đường tĩnh mạch. Khi tụt huyết áp nặng (huyết áp tối đa < 70 mmHg), liều adrenalin tĩnh mạch: 0,1 - 0,5 mg (1 - 5 ml adrenalin 1:10 000).

Trên người bệnh dùng thuốc ức chế β thì sử dụng glucagon: 1 - 5 mg tĩnh mạch trong 5 phút (20 - 30 microgam/kg ở trẻ em), sau đó liều cao tĩnh mạch glucagon: 5 - 15 microgam/phút.

Truyền dịch: Dung dịch tiêm natri clorid 0,9% là dịch truyền thích hợp. Nếu tụt huyết áp, hạ huyết áp tư thế: 1 - 2 lít dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, với tốc độ 5 - 10 ml/kg cân nặng trong vòng 5 - 10 phút. Trẻ em, liều cao (bolus): 20 ml/kg mỗi 5 - 10 phút.

Kháng histamin: Kháng histamin được sử dụng cho tất cả người bệnh sốc phản vệ.

Phối hợp cả hai kháng histamin H_1 và kháng histamin H_2 tốt hơn sử dụng đơn độc.

Diphenhydramin (kháng histamin H_1): 25 - 50 mg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch mỗi 4 giờ; không vượt quá 400 mg/ngày (tốc độ tiêm tĩnh mạch không vượt quá 25 mg/phút). Liều uống: 25 - 50 mg, mỗi 6 - 8 giờ.

Ranitidin (kháng histamin H_2): 1 mg/kg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch mỗi 6 - 8 giờ. Liều uống: 150 mg x 2 lần/ngày.

Điều trị co thắt phế quản:

Albuterol phun khí dung hoặc dùng bình xịt định liều:

+ Phun khí dung: 2,5 - 5 mg/4 - 6 giờ.

+ Xịt định liều: 1 - 2 nhát bóp/4 - 6 giờ đến khi triệu chứng cải thiện hoàn toàn.

Methylprednisolon (Corticoid):

Liều tĩnh mạch ban đầu: 125 - 250 mg. Liều tĩnh mạch duy trì: 0,25 - 1 mg/kg mỗi 6 giờ, trong 4 - 5 ngày.

Hydrocortison hoặc dexamethason cũng có thể sử dụng.

Theo dõi sốc phản vệ:

1. Theo NIAID/ FAAN khuyến cáo: Thời gian theo dõi tuỳ theo từng người bệnh, dựa vào độ nặng của phản ứng, khả năng dễ dàng tiếp cận với chăm sóc y tế.
2. Tất cả người bệnh cần biết những triệu chứng tái phát có thể xảy ra 72 giờ sau biểu hiện ban đầu và được cung cấp dụng cụ tự tiêm có adrenalin (epinephrin autoinjectors).

Điều trị một số thể lâm sàng dị ứng thuốc (mày đay, phù Quincke, bệnh huyết thanh, đỏ da toàn thân, các loại hồng ban...).

Ngừng ngay việc tiếp xúc với thuốc (tiêm, uống, bôi, nhỏ mắt và nhỏ, xịt mũi...). Hai loại thuốc chính điều trị các hội chứng này là glucocorticoid và kháng histamin H_1.

Glucocorticoid: Liều dùng phụ thuộc vào thể lâm sàng và loại thuốc glucocorticoid: Liều ban đầu 1 - 2 mg/kg/24 giờ.

Kháng histamin H_1: Đa số kháng histamin H_1 đường uống, dùng một lần vào buổi tối.

Điều trị hội chứng Stevens-Johnson và Lyell

Ngừng ngay việc tiếp xúc với thuốc (tiêm, uống, bôi, nhỏ mắt và nhỏ, xịt mũi...)

Điều trị hội chứng Stevens-Johnson và Lyell như điều trị 2 hội chứng: Bỏng và dị ứng thuốc.

Điều trị bỏng: Bồi phụ nước, điện giải, dinh dưỡng và chống nhiễm khuẩn.

Bồi phụ nước: Cần cung cấp dung dịch glucose 5%, dung dịch Ringer lactate hoặc dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9% từ 500 - 2 000 ml/ngày.

Bồi phụ các chất điện giải: Dựa vào điện giải đồ.

Dinh dưỡng: Ăn súp đủ số lượng và chất lượng (giàu protein) qua miệng hoặc qua ống thông mũi - thực quản - dạ dày. Nếu có loét trợt đường tiêu hóa: Cung cấp năng lượng qua dịch truyền, có thể truyền plasma tươi, albumin, lipovenos (đạm, mỡ).

Chống nhiễm khuẩn*:*

Chống nhiễm khuẩn tại chỗ: Tránh làm tuột da người bệnh, các thuốc sát khuẩn tại chỗ (bạc nitrat 0,5% hoặc clorhexidin 0,05%) hoặc băng bó cho người bệnh bằng gạc với mỡ, bạc citrat, Polyvidon iod, hoặc các hydrogel. Chăm sóc mắt người bệnh có nghĩa là phòng di chứng, biến chứng, tra nước mắt nhân tạo hoặc dung dịch natri clorid 0,9%. Vệ sinh các hốc tự nhiên hàng ngày bằng dung dịch natri clorid 0,9%. Glycerin borat bôi môi chống căng gây chảy máu.

Chống nhiễm khuẩn toàn thân: Có thể dùng thuốc kháng sinh khác nhóm hoặc họ xa với thuốc đã gây dị ứng.

Điều trị dị ứng thuốc:

Glucocorticoid*:* Việc sử dụng các corticoid còn có ý kiến khác nhau. Tuy nhiên đa số tác giả trong và ngoài nước vẫn coi corticoid là thuốc cơ bản trong điều trị hai hội chứng SJS và Lyell.

Cách dùng: Glucocorticoid liều ban đầu: 1 - 2 mg/kg/24 giờ. Nếu có tổn thương não, tim mạch, suy đa phủ tạng... có thể dùng glucocorticoid theo phương pháp "pulse therapy" hay "bolus":

Tiêm tĩnh mạch liều cao methylprednisolon 500 - 1 000 mg/ngày, 3 ngày liền, sau đó giảm về liều bình thường.

Kháng histamin H_1: Dùng đường tiêm khi tổn thương niêm mạc miệng và đường tiêu hóa, sau đó chuyển sang thuốc uống.

Một số quan điểm khác trong điều trị hai hội chứng Stevens-Johnson và Lyell

Truyền hoặc tiêm vitamin C tĩnh mạch.

Globulin miễn dịch tiêm truyền tĩnh mạch (IVIG).

Điều chỉnh miễn dịch: Lọc máu trong điều trị hội chứng Stevens-Johnson hoặc Lyell.

Cyclophosphamid cũng đã được đề nghị sử dụng ở người bệnh Lyell.

N-acetylcystein (NAC) làm tăng độ thanh thải của một vài thuốc và chất chuyển hóa và ức chế *in vitro* sự sản xuất TNF-OC và IL-IP.

Các thuốc khác: Sử dụng yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt, heparin, các kháng thể đơn dòng chống lại các cytokines và pentoxifylin...

Tiên lượng dị ứng thuốc

Tiên lượng chung các dạng dị ứng thuốc: Dị ứng thuốc lần sau lại nặng hơn lần trước nếu tiếp xúc lại với thuốc đã gây dị ứng. Tuy nhiên, 90% kháng thể IgE còn hiện diện ở người bệnh sau một năm xảy ra phản ứng dị ứng thuốc và sau 10 năm kháng thể IgE chỉ còn lại 20 - 30% trong huyết thanh người bệnh đã bị dị ứng thuốc.

Sốc phản vệ là một phản ứng thực sự nghiêm trọng, dường như kháng thể được giữ lại lâu hơn trong huyết thanh người bệnh, nhưng khi người bệnh đã sống sót thường không bị suy giảm nhận thức hoặc trí tuệ.

Hội chứng Stevens-Johnson: Thường tiến triển nặng. Người bệnh có thể có các biến chứng như mất nước, protein, điện giải qua da và dễ có nguy cơ nhiễm khuẩn. Ngoài ra, có thể để lại sẹo ở mắt gây dính mống mắt, đường tiêu hoá, khí quản và cơ quan sinh dục.

Hội chứng Lyell: Tiên lượng nặng nề do tổn thương da và nội tạng rất nặng. Khoảng 20% người bệnh bị hội chứng Lyell có hoại tử tế bào biểu mô phế quản, có thể tiến triển nhanh thành suy hô hấp, tiên lượng rất xấu. Nhiều người bệnh có biến chứng ở mắt như loét giác mạc, dính mi, xơ cứng cùng đồ, dính kết mạc, lộn mi và mù loà.

Một số biện pháp phòng và hạn chế dị ứng thuốc

Với người bệnh

Không tự điều trị, chỉ dùng thuốc theo đơn của thầy thuốc.

Không dùng thuốc theo sự mách bảo của người khác, không dùng đơn thuốc của người khác hoặc đưa đơn thuốc của mình cho người khác sử dụng.

Không dùng thuốc mất nhãn, chuyển màu, có vật lạ, kết tủa, quá thời hạn sử dụng…

Tránh mua thuốc ở những nơi không đáng tin cậy.

Phải đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng thuốc, phải giữ cẩn thận tờ hướng dẫn sử dụng vì có khi phải đọc lại nhiều lần.

Để thuốc xa tầm tay, tầm nhìn của trẻ em

Thận trọng khi đang mang thai, thời kỳ cho con bú và trạng thái bệnh lý khác và thông báo những vấn đề này cho thầy thuốc trước khi kê đơn.

Khi có những dấu hiệu bất thường sau khi dùng thuốc: Sốt, mệt mỏi khác thường, choáng váng, chóng mặt, buồn nôn, ngứa nổi mẩn trên da… cần đến ngay thầy thuốc, bệnh viện hoặc cơ sở y tế gần nhất để được khám, điều trị.

Cần mang theo thẻ theo dõi dị ứng thuốc hoặc nếu có thể đeo vòng cảnh báo dị ứng thuốc.

Với bác sĩ và dược sỹ

Chỉ dùng thuốc cho người bệnh khi cần thiết.

Dùng thuốc đúng người, đúng bệnh.

Cân nhắc trước khi cho một loại thuốc có nguy cơ cao gây ra những tác dụng không mong muốn.

Không điều trị bao vây.

Có kiến thức về an toàn thuốc và có hiểu biết về những tai biến do thuốc.

Phải khai thác tiền sử dị ứng trước khi kê đơn.

Hướng dẫn chu đáo người bệnh nhận biết tai biến do thuốc, cách dùng thuốc và bảo quản thuốc mỗi khi kê đơn hoặc cấp phát thuốc.

Với người quản lý

Giáo dục cho người dân sử dụng thuốc an toàn, hợp lý.

Quản lý tốt các nguồn xuất, nhập khẩu thuốc.

Quản lý chặt chẽ các cơ sở sản xuất thuốc.

Giúp các thầy thuốc và dược sỹ cập nhật nhanh chóng thông tin về những tai biến do thuốc.

NGỘ ĐỘC VÀ THUỐC GIẢI ĐỘC

Ngộ độc thực phẩm, hóa chất nói chung và ngộ độc thuốc và kim loại nói riêng có thể do thầy thuốc hoặc người bệnh vô tình gây nhầm lẫn nhưng cũng có thể do cố ý tự tử hoặc bị đầu độc. Trong trường hợp ngộ độc do vô tình nhầm lẫn bệnh cảnh lâm sàng thường không nặng và có thể chẩn đoán đúng nguyên nhân gây ngộ độc và có biện pháp xử trí nhanh, đúng nên thường ít để lại hậu quả nghiêm trọng. Những người bệnh ngộ độc do tự tử hoặc do bị đầu độc thường ở trong tình trạng rất nặng vì các chất gây độc được dùng với liều rất cao, người bệnh thường cố ý che dấu, ít khi phát hiện được ngộ độc sớm và thường khó phát hiện các dấu hiệu đặc hiệu nên việc chẩn đoán và xử trí gặp nhiều khó khăn. Căn cứ trên thời gian tiếp xúc với chất gây ngộ độc và tiến triển của các dấu hiệu lâm sàng, ngộ độc được phân loại thành ngộ độc cấp tính và ngộ độc mạn tính. Trên thực tế có rất ít chất độc gây triệu chứng ngộ độc đặc hiệu mà thường là các triệu chứng có tính gợi ý và cũng không có nhiều thuốc đối kháng đặc hiệu nên việc điều trị đặc hiệu sẽ gặp nhiều khó khăn. Một số triệu chứng gợi ý để giúp chẩn đoán ngộ độc các chất được tóm tắt trong Bảng 1. Do vậy, việc xử trí ngộ độc nói chung và thuốc nói riêng cần phải thực hiện theo 3 nhóm nguyên tắc chung như sau:

1. Hồi sức tích cực và điều trị triệu chứng

Hồi sức tích cực và điều trị triệu chứng nhằm phục hồi hai chức năng sống quan trọng là hô hấp và tuần hoàn, điều trị các triệu chứng xuất hiện như co giật, hạ thân nhiệt, tăng thân nhiệt v.v. và chăm sóc toàn diện cả tinh thần, thể chất cho người bệnh.

Hô hấp

Suy hô hấp thường xuất hiện khi ngộ độc. Để phục hồi chức năng hô hấp trong ngộ độc, trước tiên cần để người bệnh nơi thoáng khí, làm các biện pháp để thông khí đường thở như nâng cằm hoặc đẩy hàm ra phía trước, tháo hàm giả nếu có, sau đó tùy mức độ suy hô hấp và điều kiện cụ thể nơi cấp cứu mà thực hiện: Thở oxy, hà hơi thổi ngạt, bóp bóng, dùng thuốc kích thích hô hấp hoặc cho người bệnh thở máy.

Huyết áp

Cũng như hệ thống hô hấp, hệ tim mạch rất dễ bị thay đổi khi bị ngộ độc các chất. Tụt huyết áp là dấu hiệu rất hay gặp khi ngộ độc, đặc biệt là khi ngộ độc các thuốc ức chế TKTW. Khi huyết áp tâm thu dưới 70 mmHg có thể dẫn đến tổn thương não không hồi phục và hoại tử ống thận. Do vậy, cần phải để người bệnh nằm đầu thấp, truyền dịch và dùng các thuốc kích thích co bóp tim, gây co mạch để làm tăng huyết áp. Rối loạn dẫn truyền thần kinh tim và loạn nhịp cũng rất hay gặp khi ngộ độc các glycosid tim, chống trầm cảm loại 3 vòng, một số thuốc chống tâm thần, một số kháng histamin H_1. Tùy mức độ rối loạn mà có biện pháp xử lý khác nhau.

Thân nhiệt

Hạ thân nhiệt có thể xảy ra khi ngộ độc các thuốc nhóm barbiturat hoặc dẫn xuất phenothiazin. Khi gặp hiện tượng hạ thân nhiệt cần phải xử trí hạn chế sự mất nhiệt thêm bằng cách để người bệnh trong phòng ổn định nhiệt độ và ủ ấm cho người bệnh.

Sốt cao cũng có thể gặp khi ngộ độc một số thuốc kích thích TKTW hoặc thuốc kháng cholinergic. Khi gặp triệu chứng sốt cao cần phải nới rộng hoặc bỏ bớt quần áo hoặc chườm khăn ướt ấm hoặc dùng các thuốc hạ sốt thích hợp.

Co giật

Khi ngộ độc các thuốc đặc biệt là các thuốc kích thích TKTW, có thể xuất hiện co giật. Tùy theo loại thuốc gây ngộ độc mà cơn co giật xuất hiện có tính chất khác nhau ví dụ khi ngộ độc strychnin hoặc mã tiền sẽ gây nên co giật có tính chất phản xạ, ngộ độc do nikethamid, cardiazol sẽ xuất hiện co giật qua 3 giai đoạn: Giật cứng, giật rung và giật hỗn hợp. Trong trường hợp xuất hiện co giật cần để người bệnh nơi yên tĩnh, hạn chế tối đa các kích thích và có biện pháp hạn chế cắn phải lưỡi. Nếu cơn co giật ngắn, không lặp lại thì không cần phải điều trị. Khi cơn co giật kéo dài, lặp lại nhiều lần có nguy cơ ảnh hưởng đến chức năng hô hấp thì cần phải dùng các thuốc chống co giật phù hợp như phenobarbital, diazepam, midazolam.

2. Loại trừ các chất gây độc ra khỏi cơ thể

Tùy theo đường vào và đường thải trừ của chất gây độc mà chọn các biện pháp loại các chất gây độc ra khỏi cơ thể khác nhau.

Loại chất gây độc qua đường tiêu hóa

Để hạn chế sự hấp thu, tăng thải trừ chất gây độc qua đường tiêu

hóa có thể sử dụng các biện pháp khác nhau. Nếu ngộ độc các chất qua đường tiêu hóa hoặc bài tiết qua tiêu hóa (morphin), chưa hôn mê cần phải gây nôn bằng biện pháp ngoáy họng, hoặc dùng sirô ipeca. Ngoài biện pháp gây nôn có thể rửa dạ dày bằng nước muối sinh lý ấm, hoặc dung dịch thuốc tím 0,1%. Không gây nôn và rửa dạ dày khi ngộ độc các chất có tính ăn mòn và gây hoại tử mạnh như acid, kiềm và các chất bay hơi. Gây nôn và rửa dạ dày chỉ có hiệu quả trong vòng 6 giờ đầu (tốt nhất trong vòng 1 giờ) bị ngộ độc đối với những hóa chất hoặc thuốc hấp thu nhanh như aspirin, cloroquin, dẫn xuất barbituric, thuốc chống loạn nhịp tim. Những thuốc làm chậm sự tháo rỗng dạ dày, hấp thu chậm, hoặc được bài tiết qua dạ dày hoặc ngộ độc nhiều chất cùng một lúc, hoặc không rõ các chất gây độc thì có thể rửa dạ dày trong vòng 24 giờ. Những cơ sở y tế có khả năng đặt nội khí quản có thể dùng biện pháp rửa dạ dày ở những người bệnh hôn mê.

Bên cạnh gây nôn và rửa dạ dày có thể dùng than hoạt tính, than hoạt tính kết hợp với sorbitol và các thuốc tẩy muối để làm tăng thải các chất gây ngộ độc qua phân. Than hoạt tính có diện tích bề mặt lớn nên hấp phụ mạnh các chất lên bề mặt, làm hạn chế sự tiếp xúc giữa chất gây độc với niêm mạc đường tiêu hóa, giảm hấp thu. Liều uống than hoạt: Liều khởi đầu 50 g, sau đó cách 4 giờ uống 50 g. Trẻ em uống 1 g/kg, cách 4 giờ uống một lần. Thuốc có thể dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với sorbitol giúp thải chất gây độc ra khỏi tiêu hóa nhanh hơn.

Khi ngộ độc các chất có cấu trúc alcaloid như morphin, benladon, quinin, quinidin… có thể cho người bệnh uống dung dịch tanin hoặc các dung dịch chứa nhiều tanin (nước chè, cafe, nước búp sim…) để gây kết tủa các chất, hạn chế hấp thu và tăng thải trừ qua phân.

Để tránh tăng độ tan làm tăng hấp thu các chất gây độc không nên dùng các thuốc tẩy dầu.

Loại chất gây độc qua đường tiết niệu

Vì hầu hết các thuốc và các chất gây độc đều được thải trừ qua thận với tỷ lệ khác nhau. Tùy tình trạng người bệnh, đặc biệt là mức độ suy thận và tính chất lý hóa của các chất gây độc mà sử dụng thuốc lợi tiểu như furosemid, manitol hoặc glucose ưu trương hoặc toan hóa hoặc kiềm hóa nước tiểu để gây tăng thải trừ chất gây độc qua thận. Đối với các chất gây độc có tính acid như phenobarbital, salicylat… cần phải kiềm hóa máu và nước tiểu bằng natri carbonat hoặc trihydroxymethylaminmetan (T.H.A.M). Những chất gây độc có tính kiềm cần phải toan hóa máu và nước tiểu. Tuy nhiên, việc gây toan hóa máu và nước tiểu khó thực hiện trong thực tế vì sự chịu đựng của người bệnh kém hơn nhiễm kiềm và toan hóa sẽ làm nặng thêm tổn thương thận do tiêu cơ vân rất hay gặp trong ngộ độc.

Loại chất gây độc qua lọc máu

Khi người bệnh bị ngộ độc ở trong tình trạng nặng hoặc các chất gây độc có thể tích phân bố thấp (nồng độ trong máu cao) sử dụng phương pháp thẩm phân màng bụng hoặc chạy thận nhân tạo sẽ mang lại hiệu quả. Một số chất khi ngộ độc được chỉ định lọc máu có hiệu quả là acid valproic, carbamazepin, ethylen glycol, lithi, methanol, metformin, phenobarbital, salicylat, theophylin. Tuy nhiên, khi ngộ độc một số chất không được chỉ định lọc máu hoặc lọc máu không hiệu quả như amphetamin, các thuốc chống trầm cảm, các thuốc điều trị rối loạn tâm thần, dẫn xuất benzodiazepin, nhóm thuốc chẹn kênh calci, digoxin, metoprolol, propranolol, các chất nhóm thuốc phiện.

Loại chất gây độc qua các đường khác

Khi ngộ độc các chất qua da cần loại bỏ nhanh quần áo và rửa vùng da bị nhiễm độc bằng xà phòng và nước. Những chất có tính bay hơi thải trừ qua đường hô hấp, khi ngộ độc trước tiên cần để người bệnh nơi có sự thông khí tốt, kích thích hô hấp giúp tăng thải trừ nhanh chất gây độc.

3. Trung hòa chất gây độc

Dựa vào tính chất lý hóa, tính đặc hiệu trên các receptor giữa các chất gây độc và chất đối kháng có thể dùng biện pháp tương kỵ hóa học hoặc các chất đối kháng đặc hiệu hoặc đối kháng sinh lý để trung hòa một phần chất gây độc.

Gây tương kỵ hóa học toàn thân hoặc đối kháng đặc hiệu

Vì có tính cạnh tranh đặc hiệu giữa chất gây độc và chất đối kháng trên cùng một receptor nên sẽ không có chất đối kháng chung cho mọi chất ngộ độc. Ngoài việc dùng các chất đối kháng đặc hiệu hoặc đối kháng sinh lý để trung hòa chất độc, còn có thể dùng các chất khác ví dụ như chất càng cua (hợp chất chelat) tạo ra hiện tượng tương kỵ hóa học toàn thân để điều trị ngộ độc các kim loại nặng. Một số chất đối kháng và chất gây tương kỵ thường dùng trong điều trị ngộ độc trình bày trong Bảng 2.

Bảng 1: Một số triệu chứng lâm sàng thường gặp khi ngộ độc một số chất

Triệu chứng lâm sàng gợi ý	Chất nghi ngờ gây ngộ độc
Hôn mê	Dẫn xuất barbiturat, benzodiazepin, opiat, methanol, các thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng, tricloroethanol.
Co giật	Amphetamin, metamphetamin, theophylin, chống trầm cảm loại 3 vòng, mã tiền (strychnin).
Tăng huyết áp và tăng nhịp tim	Amphetamin, cocain, kháng cholinergic.
Tụt huyết áp và chậm nhịp tim	Các thuốc chẹn kênh calci, chẹn beta-adrenergic, clonidin, thuốc an thần gây ngủ.
Tụt huyết áp và tăng nhịp tim	Các thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng, trazodon, quetiaquin, các thuốc giãn mạch.
Thở nhanh	Salicylat, carbon monoxid.
Sốt cao	Các thuốc giống giao cảm, salicylat, thuốc kháng cholinergic, metamphetamin, các chất ức chế MAO.
Co đồng tử	Các opioid, clonidin, dẫn xuất phenothiazin, các chất ức chế cholinesterase bao gồm cả các chất phospho hữu cơ, carbamat, pilocarpin.
Giãn đồng tử	Amphetamin, cocain, LSD (acid lysergic diethylamid), atropin và các thuốc kháng cholinergic khác, các chất ức chế MAO, dẫn xuất phenothiazin, quinin, kháng histamin thế hệ I, các thuốc giống giao cảm, các thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng.
Phù phổi cấp	Aspirin, ethylenglycol, chống trầm cảm loại 3 vòng, paraquat, các opiat, các phospho hữu cơ.
Toan lactic huyết	Cyanid, Co, ibuprofen, isoniazid, metformin, salicylat, acid valproic, thuốc gây co giật.
Hạ kali huyết	Bari, cafein, theophylin, lợi niệu thiazid và lợi niệu quai.

Bảng 2: Một số chất đối kháng thường dùng trong điều trị ngộ độc

Chất đối kháng	Chất gây độc	Một số khuyến cáo khi dùng
Acetylcystein	Paracetamol	Sử dụng sớm, hiệu quả giải độc cao trong vòng 8 - 10 giờ. Kiểm tra chức năng gan và nồng độ paracetamol trong máu để quyết định liều dùng truyền tĩnh mạch và đường uống.

Atropin	Các chất kháng cholinesterase, phospho hữu cơ, các carbamat	Khởi đầu tiêm tĩnh mạch 1 - 2 mg (0,05 mg/kg đối với trẻ em). Nếu không có đáp ứng dùng liều gấp đôi, cách 15 phút 1 lần. Kết thúc điều trị khi giảm thở khò khè và giảm tiết dịch hô hấp.
Calci	Fluorid, thuốc chẹn kênh calci	Khởi đầu tiêm tĩnh mạch 15 mg/kg và có thể tăng liều khi cần, đặc biệt khi ngộ độc các thuốc chẹn kênh calci.
Deferoxamin	Ion sắt	100 mg deferoxamin có thể gắn được 8,5 mg ion sắt. Khi ngộ độc nặng tiêm tĩnh mạch 15 mg/kg.
Esmolol	Theophylin, cafein, metaproterenol	Truyền tĩnh mạch 25 - 50 microgam/kg/phút.
Flumazenil	Dẫn xuất benzodiazepin	Tiêm tĩnh mạch 0,2 mg đối với người lớn và có thể tiêm nhắc lại khi cần nhưng không vượt quá 3 mg. Không dùng khi có co giật hoặc ngộ độc thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng và lệ thuộc benzodiazepin.
Fomepizol	Methanol, ethylenglycol	Truyền tĩnh mạch chậm trong 30 phút liều 15 mg/kg, cách 12 giờ một lần.
Glucagon	Các thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic	Tiêm tĩnh mạch cả liều 5 - 10 mg.
Hydroxoco-balamin	Cyanid	Tiêm tĩnh mạch chậm trong 15 phút, liều 5 g đối với người lớn.
Kháng thể kháng digoxin	Digoxin và các glycosid tim	1 lọ kháng thể có thể gắn kết được 0,5 mg digoxin.
Methionin	Paracetamol	Trẻ em trên 6 tuổi và người lớn khởi đầu uống 2,5 g, sau đó uống 3 lần, mỗi lần cách nhau 4 giờ. Trẻ em dưới 6 tuổi uống liều 1 g/lần. Cứ 4 giờ uống 1 lần, uống đủ 4 lần.
Nalorphin	Các dẫn xuất opiat	Tiêm bắp, dưới da hoặc tĩnh mạch, liều khởi đầu 5 - 10 mg, cứ 15 phút tiêm một lần, có thể tăng liều khi cần thiết và tối đa không quá 40 mg.
Naloxon	Các dẫn xuất opiat	Tiêm bắp, dưới da hoặc tĩnh mạch, liều khởi đầu 0,4 - 2 mg, cứ 2 - 4 phút tiêm một lần, có thể tăng liều khi cần thiết và tối đa không quá 4 mg.
Natri bicarbonat	Chống trầm cảm 3 vòng, quinidin	Tiêm tĩnh mạch 1 - 2 mEq/kg khi có tụt huyết áp và phức hợp QRS giãn rộng.
Natri nitrit	Cyanid	Dùng kết hợp với natri thiosulfat, tiêm chậm tĩnh mạch 5 - 20 phút với liều 300 mg. Trẻ em 10 mg/kg, tối đa không vượt quá 300 mg.
Natri thiosulfat	Cyanid	Tiêm tĩnh mạch chậm 12,5 g trong 10 phút. Trẻ em 400 mg/kg (tối đa không vượt quá 12,5 g).
Neostigmin	Thuốc giãn cơ: galamin, pancuronium, rocuronium, tubocurarin, vecuronium	Tiêm tĩnh mạch mỗi lần 0,5 mg, tối đa không vượt quá 3 mg. Cần kết hợp tiêm atropin 1 - 1,2 mg để tăng tác dụng.
Penicilamin	Chì, thủy ngân, đồng	Uống lúc đói liều 0,5 - 1,5 g/ngày trong 1 - 2 tháng, trẻ em 30 - 40 mg/kg cân nặng.
Physostigmin	Các thuốc kháng cholinergic	Tiêm chậm tĩnh mạch ở người lớn 0,5 - 1 mg và có thể tiêm nhắc lại liều thấp khi dấu hiệu ngộ độc xuất hiện trở lại. Không dùng khi quá liều các thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng.
Pilocarpin	Belladon, atropin	Tiêm dưới da 10 mg/lần cho đến khi có nước bọt.
Pralidoxim (2-PAM)	Các phospho hữu cơ, các chất ức chế cholinesterase	Tiêm tĩnh mạch 1 g đối với người lớn, trẻ em 250 mg và cách 3 - 4 giờ có thể tiêm nhắc lại khi cần thiết. Có thể truyền tĩnh mạch 250 - 400 mg/giờ, hoặc truyền tĩnh mạch chậm trên 20 phút liều 30 mg/kg, sau đó truyền liều 8 mg/kg, tối đa không quá 12 g/ngày.
Protamin sulfat	Heparin	Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền nhỏ giọt tĩnh mạch liều 5 mg/phút, tối đa không quá 50 mg/10 phút. Cần chỉnh liều theo kết quả TCA, aPTT và liều heparin (mỗi 1 mg protamin sulfat trung hòa được 100 đơn vị heparin).
Than hoạt	Ngộ độc các chất qua đường tiêu hóa hoặc bài tiết qua tiêu hóa	Uống liều khởi đầu 50 g, sau đó cách 4 giờ uống 50 g. Trẻ em uống 1 g/kg, cách 4 giờ uống một lần.
Vitamin B_6	Isoniazid (INH)	Liều dùng bằng liều INH đã dùng, thường khởi đầu tiêm tĩnh mạch 1- 4 g, sau đó cách 30 phút tiêm bắp 1 g cho đến hết liều.
Vitamin K	Dẫn xuất coumarin	Truyền tĩnh mạch chậm 10 - 20 mg, ngày không quá 40 mg, sau đó uống 5 - 10 mg.
Dimercaprol (BAL)	Arsen, thủy ngân, chì, muối vàng	Tiêm bắp sâu và cần phải thay đổi vị trí tiêm. Khởi đầu 50 mg. Đối với ngộ độc cấp cách 4 giờ tiêm 4 mg/kg, trong 2 ngày, sau đó giảm xuống 3 mg/kg × 2 lần/ngày, liên tục trong 8 ngày. Đối với ngộ độc mạn tính: Khởi đầu cách 4 giờ tiêm 2,5 mg/kg, trong 2 ngày, sau đó tiêm 2,5 mg/kg mỗi ngày, liên tục trong 10 - 15 ngày.
Dinatri EDTA	Chì	Truyền tĩnh mạch 30 - 50 mg/kg/ngày. Đợt điều trị không nên quá 5 ngày.

Prussian blue	Muối thali, Cs^{137}	Người lớn: Uống mỗi lần 3 g, ngày 3 lần. Trẻ em 2 - 12 tuổi: Uống mỗi lần 1 g, ngày 3 lần.
Succimer (acid dimercapto-sucinic)	Chì, thủy ngân.	Khi nồng độ chì trong máu trẻ em trên 45 microgam/dl, uống mỗi lần 10 mg/kg, ngày 3 lần. Có thể dùng điều trị ngộ độc chì ở người lớn.

DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ CÁC THÔNG SỐ CHÍNH

Dược động học (Pharmacokinetics) nghiên cứu các quá trình từ khi thuốc hấp thu vào cơ thể cho đến khi được thải trừ khỏi cơ thể. Các quá trình chính gồm hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ.

Hấp thu thuốc

Hấp thu (Absorption) là quá trình vận chuyển thuốc từ nơi dùng đến khi thuốc vào vòng tuần hoàn chung. Thuốc được dùng qua nhiều đường khác nhau: Uống, đặt dưới lưỡi, đặt trực tràng, bôi hoặc dán tại chỗ, hít, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da... Thuốc hấp thu theo các đường dùng khác nhau chịu ảnh hưởng nhiều hoặc ít bởi các yếu tố sinh học của người dùng, yếu tố lý hóa của hoạt chất và do cách bào chế dạng thuốc. Đường tiêm tĩnh mạch ít hao hụt hơn so với đường dùng khác.

Chuyển hóa lần đầu qua gan

Thuốc sau khi hấp thu qua ống tiêu hóa được đổ vào tĩnh mạch cửa của gan, qua gan rồi vào tuần hoàn chung. Khi qua gan lần đầu này, thuốc bị chuyển hóa một phần gọi là *chuyển hóa lần đầu qua gan* (hepatic first pass metabolism) làm lượng thuốc bị hao hụt trước khi vào được vòng tuần hoàn chung.

Một số thông số quan trọng đối với sự hấp thu thuốc

C_{max}, T_{max} và AUC

Khi tiêm thuốc vào tĩnh mạch (IV), nồng độ thuốc trong máu đạt mức tối đa ngay; sau đó, giảm dần do thuốc bị thải trừ cho đến khi không còn trong máu (thuốc ở trong máu, nhưng khi định lượng, thường định lượng trong huyết thanh hoặc huyết tương).

Khi uống (PO: per oral), tiêm dưới da (SC) hoặc một đường dùng nào khác không phải tiêm IV, thì khi bắt đầu dùng, thuốc chưa vào đến máu, nên nồng độ thuốc trong máu bằng không. Sau đó, thuốc được hấp thu vào tuần hoàn chung. Từ khi thuốc có ở tuần hoàn chung, đã diễn ra sự thải trừ thuốc; nhưng lúc đầu, hấp thu lớn hơn thải trừ, nên nồng độ thuốc trong máu tăng dần. Đến một lúc nào đó, lượng thuốc hấp thu bằng lượng thuốc thải trừ, thì nồng độ thuốc trong máu đạt mức cao nhất. Sau đó, hấp thu ít hơn thải trừ, nên nồng độ thuốc trong máu giảm dần cho đến khi không còn. Nồng độ thuốc đạt mức cao nhất đó gọi là *nồng độ đỉnh* và được ký hiệu là C_{max}. Thời gian từ khi bắt đầu dùng thuốc đến khi đạt được nồng độ đỉnh gọi là *thời gian đỉnh* và được ký hiệu là T_{max}.

Nếu biểu diễn nồng độ thuốc (*mg/lít* hoặc microgam/ml) trong huyết tương trên trục tung theo thời gian (*h* hoặc *min*) trên trục hoành, sẽ được đường biểu diễn nồng độ - thời gian và diện tích phía dưới đường cong này đến trục hoành gọi là *diện tích dưới đường cong* (*AUC*: Area Under the Curve). *AUC* là diện tích kể từ thời gian bằng 0 (bắt đầu dùng thuốc) đến khi không còn thuốc trong cơ thể nên có tài liệu ghi AUC_0^∞ .

AUC được tính theo $mg.L^{-1}.h$ hoặc $\mu g.ml^{-1}.h$ biểu thị lượng thuốc được hấp thu vào vòng tuần hoàn và quyết định tác dụng của thuốc.

Cũng là uống, nhưng *AUC* khác nhau do:

Liều thuốc dùng;

Tính chất của hoạt chất như kích thước tiểu phân, dạng kết tinh hay vô định hình, ngậm nước hay không ngậm nước;

Dạng bào chế, loại và tỷ lệ tá dược, kỹ thuật bào chế;

Cơ thể như uống lúc no hay đói, tình trạng nhu động ruột, độ pH ở dạ dày, ruột và bản chất của thành ruột.

Sinh khả dụng

Sinh khả dụng (Bioavailability: BA) biểu thị mức độ hấp thu hoạt chất từ một dạng thuốc để có tại nơi hoạt chất tác động.

Đó là định nghĩa lý thuyết của sinh khả dụng. Trong thực hành, rất hiếm khi có thể định lượng được hoạt chất ở nơi hoạt chất tác động là thụ thể (receptor). Đó là chưa kể đến có rất nhiều trường hợp không biết nơi hoạt chất tác động ở đâu.

Tuy nhiên, có mối liên quan giữa nồng độ hoạt chất trong tuần hoàn chung với nồng độ hoạt chất ở nơi tác động và dựa vào khái niệm dược động học và lâm sàng, ta chấp nhận là ở cùng một đối tượng người bệnh, diễn biến nồng độ hoạt chất theo thời gian ở huyết tương cũng giống hệt diễn biến nồng độ theo thời gian ở nơi hoạt chất tác động (diễn biến nồng độ giống hệt nhau, còn trị số nồng độ thì có thể khác nhau), trong khi đó, nồng độ hoạt chất trong huyết tương có thể định lượng được. Do đó, định nghĩa *thực hành* của sinh khả dụng là:

Sinh khả dụng (Bioavailability) biểu thị mức độ hấp thu hoạt chất từ một dạng thuốc vào được tuần hoàn chung.

Định nghĩa này chỉ đúng khi thuốc vào tuần hoàn chung rồi mới thâm nhập vào nơi tác động (ví dụ uống, hoặc tiêm không phải trực tiếp vào nơi tác động). Trường hợp đưa thuốc trực tiếp vào nơi tác động như: Đặt thuốc tại chỗ, hoặc tiêm thuốc trực tiếp vào chỗ hoạt chất tác động (ví dụ tiêm trực tiếp vào khớp) thì phải hiểu sinh khả dụng theo định nghĩa lý thuyết.

Theo định nghĩa trên, sinh khả dụng biểu thị mức độ hấp thu hoạt chất vào được tuần hoàn chung, do đó, nếu tiêm IV, thì toàn bộ thuốc đều vào vòng tuần hoàn chung nên $BA = 1$. Trường hợp thuốc được dùng theo đường khác (đường uống, tiêm dưới da...) thì luôn có một lượng thuốc bị hao hụt trong quá trình hấp thu vào tuần hoàn chung, nên $BA < 1$.

Sinh khả dụng tuyệt đối

Sinh khả dụng tuyệt đối (F) là tỷ lệ AUC của thuốc được dùng không phải theo đường tiêm tĩnh mạch (như đường uống, tiêm dưới da...) so với AUC khi tiêm tĩnh mạch với cùng một liều:

$$F = \frac{AUC_{\text{uống, tiêm dưới da}}}{AUC_{\text{tĩnh mạch}}}$$

F luôn luôn < 1 và phản ánh tỷ lệ thuốc bị hao hụt trong quá trình hấp thu.

Nếu dùng liều khác nhau, ví dụ liều tiêm tĩnh mạch là $D_{tĩnh\ mạch}$ được $AUC_{tĩnh\ mạch}$ và liều uống $D_{uống}$ được $AUC_{uống}$, ta phải quy ra *AUC* của cùng một đơn vị liều dùng, khi đó *F* sẽ là:

$$F = \frac{AUC_{\text{uống}} / D_{\text{uống}}}{AUC_{\text{tĩnh mạch}} / D_{\text{tĩnh mạch}}} = \frac{AUC_{\text{uống}}}{AUC_{\text{tĩnh mạch}}} \times \frac{D_{\text{tĩnh mạch}}}{D_{\text{uống}}}$$

Sinh khả dụng tương đối

Sinh khả dụng tương đối (F') là tỷ lệ giữa 2 giá trị AUC của cùng một thuốc, cùng đường dùng với cùng một liều, nhưng do cách bào chế khác nhau như viên nén và viên sủi hoặc có thể cùng bào chế ra viên nén, nhưng do 2 nhà sản xuất khác nhau bào chế theo 2 kỹ

thuật khác nhau nên *AUC* khác nhau. Ví dụ, viên nén của nhà sản xuất A cho AUC_A và nhà sản xuất B cho AUC_B, thì sinh khả dụng tương đối *F'* của thuốc do 2 nhà sản xuất là:

$$F' = \frac{AUC_A}{AUC_B}$$

Trong trường hợp này nếu $AUC_A > AUC_B$ thì $F' > 1$ hoặc > 100%; nếu $AUC_A < AUC_B$ thì $F' < 1$ hoặc < 100%.

Tương đương sinh học

Hai thuốc là tương đương sinh học nếu chúng là các thuốc tương đương dược học hoặc là các thế phẩm dược học có mức độ và tốc độ hấp thu hoạt chất của chúng (AUC, C_{max} và T_{max}) tương đương nhau ở vị trí tác động, nên hiệu quả điều trị của chúng được coi là như nhau.

Trên đây là định nghĩa *lý thuyết* của tương đương sinh học và cũng như trường hợp "Sinh khả dụng", trong thực hành, rất hiếm khi có thể định lượng được hoạt chất ở vị trí tác động, nên trong những trường hợp hoạt chất hấp thu vào tuần hoàn rồi mới vào vị trí tác động, ta có định nghĩa *thực hành* của "Tương đương sinh học" như sau:

Hai thuốc gọi là tương đương sinh học nếu chúng là các thuốc tương đương dược học hoặc là các thế phẩm dược học có mức độ và tốc độ hấp thu hoạt chất của chúng (AUC, C_{max} và T_{max}) tương đương nhau trong tuần hoàn chung, nên hiệu quả điều trị của chúng được coi là như nhau.

Ghi chú:

Thế phẩm dược học: Những thuốc được coi là thế phẩm dược học nếu chúng chứa cùng loại dược chất nhưng khác nhau về dạng hóa học của dược chất (base, muối hay ester...) hay khác nhau về hàm lượng hoặc dạng bào chế.

Như vậy, muốn đánh giá hai thuốc có tương đương sinh học không thì trước hết chúng phải là các thuốc tương đương dược học (pharmacetical equivalents). Hai thuốc là tương đương dược học khi có 4 tiêu chí sau:

Cùng chứa một loại hoạt chất;

Cùng có một hàm lượng hoặc nồng độ;

Cùng là một dạng thuốc (viên nén, dung dịch ...);

Cùng một đường dùng (uống, tiêm dưới da...).

Sau đó, phải chứng minh mức độ và tốc độ hấp thu của chúng (*AUC*, C_{max} và T_{max}) có tương đương nhau không. Nếu *AUC*, C_{max} và T_{max} tương đương nhau thì 2 thuốc được coi là tương đương sinh học.

Phân bố thuốc

Sau khi hấp thu vào tuần hoàn, một phần thuốc liên kết với protein huyết tương (các protein trong tế bào cũng liên kết với thuốc). Tỷ lệ thuốc liên kết với protein huyết tương tùy theo ái lực của từng thuốc. Có thuốc không liên kết như carboplatin, nhưng clorambucil lại liên kết đến 99%. Thuốc tự do (T) đã liên kết với protein (P) luôn có cân bằng động. Một mặt T + P thành TP, nhưng khi T tự do trong huyết tương giảm thì TP lại giải phóng ra T.

Phần thuốc tự do của T không liên kết với protein đi qua được thành mạch để chuyển vào các mô, gắn với các protein đặc hiệu là các thụ thể để gây ra tác dụng dược lý, hoặc vào các mô dự trữ như mô mỡ, da, cơ, gân, xương.

Sự phân bố vào các mô phụ thuộc vào 2 yếu tố là thuốc và cơ thể. Yếu tố thuốc như khối lượng phân tử, tỷ lệ tan trong nước và lipid, độ pH, độ ion hóa và ái lực của thuốc với thụ thể. Yếu tố cơ thể như tính chất của màng tế bào, màng mao mạch, số lượng thụ thể, pH môi trường. Những mô được tưới máu nhiều thì thuốc cũng đến nhiều như gan, thận, phổi; những mô được tưới máu ít thì thuốc cũng đến ít như gân, xương, da. Sự thâm nhập thuốc còn phụ thuộc vào các hàng rào sinh học như hàng rào máu - não, máu - dịch não tuỷ, máu - thủy dịch ở mắt.

Thể tích phân bố

Thể tích phân bố (Volume of distribution, viết tắt là V_d) biểu thị một thể tích biểu kiến (không có thực) chứa toàn bộ lượng thuốc đã được đưa vào cơ thể để đạt được nồng độ bằng nồng độ thuốc trong huyết tương.

Thể tích phân bố V_d (lít) được tính theo công thức sau:

$$V_d = \frac{A}{C_p}$$

Trong đó: *A* là lượng thuốc đưa vào cơ thể (mg);

C_p là nồng độ thuốc trong huyết tương (mg/lít).

Nếu người đó nặng *W*(kg), thì thể tích phân bố cho 1 kg cân nặng v_d là:

$$v_d = V_d / W$$

v_d được tính theo lít/kg. Biết v_d của một thuốc, có thể tính thể tích phân bố cho người có cân nặng bất kỳ.

Nếu thuốc chỉ ở huyết tương (3 lít cho người 70 kg) thì v_d = 3/70 = 0,043 lít/kg. Nhưng thực ra thì không có thuốc nào chỉ phân bố ở huyết tương. Heparin là thuốc phân bố vào các mô rất ít có v_d = 0,058 lít/kg. Nếu thuốc phân bố nhiều vào các mô thì v_d rất lớn như propranolol có v_d là 4 lít/kg, clorpromazin là 15 lít/kg.

Khi biết thể tích phân bố của một thuốc, có thể tính được liều cần dùng (*D*) để có nồng độ mong muốn trong huyết tương C_p theo công thức sau:

$$D = V_d.C_p = v_d.C_p.W$$

Đó là trường hợp khi tiêm tĩnh mạch, thuốc vào máu hoàn toàn và *F* = 1. Nếu uống hoặc đưa vào theo đường dùng khác thì *F* < 1, nên liều cần dùng phải lớn hơn.

$$D = V_d.C_p/F = v_d.C_p.W/F$$

Chuyển hóa thuốc

Thuốc là chất lạ đối với cơ thể, vì vậy, cơ thể luôn muốn loại bỏ thuốc ra khỏi cơ thể. Nhưng thuốc thường là những phân tử tan được trong lipid, không hoặc ít ion hóa, dễ gắn vào protein huyết tương, dễ thấm qua màng tế bào và giữ lại trong cơ thể.

Muốn thải trừ, ngoài bài xuất thuốc ra khỏi cơ thể dưới dạng không thay đổi, cơ thể phải chuyển hóa thuốc thành các phức hợp có cực, dễ ion hóa, ít tan trong lipid, khó thấm vào tế bào, tan nhiều hơn trong nước để thải trừ qua thận. Ví dụ, pentothal là thuốc dễ tan trong lipid, nếu không bị chuyển hóa, có thể bị giữ lại trong cơ thể hàng trăm năm.

Đa số các chất chuyển hóa không còn hoạt tính hoặc hoạt tính kém so với thuốc mẹ, nhưng cũng có chất chuyển hóa vẫn còn tác dụng và có thể gây độc; thậm chí có thuốc bản thân không có tác dụng dược lý (gọi là tiền chất) mà chỉ sau khi chuyển hóa thành một dạng khác mới có tác dụng.

Rất nhiều cơ quan tham gia vào quá trình chuyển hóa thuốc, nhưng gan là cơ quan chính chứa hầu hết các enzym tham gia các phản ứng chuyển hóa thuốc thông qua 2 pha:

Pha I: Diễn ra phản ứng oxy hóa thuốc, chủ yếu nhờ hệ enzym cytochrom P_{450} (quan trọng nhất), rồi đến phản ứng khử nhờ các enzym reductase, dehydrogenase và phản ứng thủy phân nhờ

enzym esterase, amidase. Một thuốc có thể bị chuyển hóa qua nhiều phản ứng xảy ra cùng một lúc hoặc nối tiếp nhau thành các chất trung gian có các nhóm chức đặc trưng cần thiết cho phản ứng ở pha II.

Pha II: Diễn ra phản ứng liên hợp giữa các chất trung gian đã bị chuyển hóa có các nhóm chức đặc trưng với phân tử có sẵn trong cơ thể như acid glucuronic, glutathion, glycin, các gốc sulfat, acetyl để thành các phức hợp tan trong nước, nên dễ dàng bị thải ra ngoài theo nước tiểu hoặc qua mật rồi ra ngoài theo phân.

Thải trừ thuốc

Thải trừ (elimination) biểu thị sự hao hụt không phục hồi của thuốc trong cơ thể. Sự thải trừ xảy ra là do thuốc bị bài xuất (excretion) khỏi cơ thể dưới dạng không thay đổi (chất mẹ) và dưới dạng chuyển hóa.

Sự bài xuất thuốc dạng thuốc mẹ có thể theo nhiều đường khác nhau như thận, mật (rồi đổ ra ngoài theo phân), phổi, sữa, mồ hôi, tuyến nước bọt, tuyến lệ, nhưng quan trọng nhất là qua thận và qua mật.

Độ thanh thải

Độ thanh thải (Clearance, viết tắt là Cl) là một thể tích giả thuyết (không có thực) của máu (huyết tương hoặc huyết thanh) được một cơ quan (thận, gan) loại bỏ hoàn toàn thuốc trong một đơn vị thời gian.

Gọi là giả thuyết vì khi máu qua một cơ quan (thận, gan), không có thể tích máu nào lại không còn thuốc. Nhưng độ thanh thải có thể được xác định theo nhiều cách:

Xác định Cl theo tỷ số chiết xuất E

Gọi thể tích máu đi qua cơ quan (thận, gan) trong *a* giờ là V_{CQ} lít (L) thì lượng thuốc *m* (mg) bị thải trừ sau khi qua cơ quan là:

$$m = V_{CQ} \times (C_a - C_v)$$

Trong đó:

C_a là nồng độ thuốc trong máu động mạch khi vào cơ quan (mg/lít).

C_v là nồng độ máu tĩnh mạch khi ra khỏi cơ quan (mg/lít).

m (mg) thuốc bị thải trừ này cần một thể tích *V* (thể tích bằng khối lượng chia nồng độ) là:

$$V = m/C_a = V_{CQ} \times (C_a - C_v)/C_a$$

Gọi *Q* là tốc độ lưu lượng máu (tức là thể tích máu qua cơ quan trong 1 giờ (h)) thì $Q = V_{CQ}/a$, nên:

$$V = \frac{V_{CQ}}{a} \times \frac{C_a - C_v}{C_a} = Q \times E$$

E gọi là tỷ số chiết xuất (extraction ratio). Tất cả các giá trị V_{CQ}, *a*, C_a và C_v đều có thể đo được, nên ta tính được *V*. *V* chính là thể tích được loại bỏ hoàn toàn thuốc trong một đơn vị thời gian và theo định nghĩa độ thanh thải ở trên, thì đó chính là độ thanh thải *Cl*. Ta có:

$$Cl = Q \times E = Q \times \frac{C_a - C_v}{C_a}$$

Q được tính theo L/h; C_a và C_b tính theo mg/lít thì *Cl* tính theo L/h hoặc $L.h^{-1}$. Để có thể áp dụng cho một người bất kỳ có cân nặng là *W* kg, người ta tính *Cl* theo $L.h^{-1}.kg^{-1}$. Nhưng tính theo $L.h^{-1}.kg^{-1}$ thì đa số trị số của *Cl* <1 (ví dụ 0,156) nên để cho gọn, người ta dùng một đơn vị khác là $ml.min^{-1}.kg^{-1}$ và 1 $L.h^{-1}.kg^{-1}$ = 16,7 $ml.min^{-1}.kg^{-1}$.

Trên đây là độ thanh thải của một cơ quan. Độ thanh thải toàn phần (Cl_{TP}) bằng tổng độ thanh thải của thận (Cl_T), của gan (Cl_G) và các cơ quan khác ($Cl_{khác}$). Ta có:

$$Cl_{TP} = Cl_T + Cl_G + Cl_{khác}$$

Tuy nhiên, độ thanh thải của các cơ quan khác rất nhỏ, nên trong thực tế, có thể coi như:

$$Cl_{TP} = Cl_T + Cl_G$$

Xác định độ thanh thải theo liều dùng và AUC

Khi tiêm tĩnh mạch thuốc với liều *D*, rồi xác định *AUC* thì Cl_{TP} được tính theo công thức sau:

$$Cl_{TP} = \frac{D}{AUC}$$

D tính bằng mg, *AUC* tính bằng $mg.L^{-1}.h$ thì Cl_{TP} tính bằng $L.h^{-1}$. Nếu liều *D* tính cho 1 kg cân nặng thì Cl_{TP} tính theo $L.h^{-1}.kg^{-1}$ hoặc $ml.min^{-1}.kg^{-1}$ (xem trên).

Trường hợp không tiêm tĩnh mạch mà dùng theo đường khác, ví dụ uống, thì phải xét đến cả sinh khả dụng tuyệt đối *F*, ta có công thức:

$$Cl_{TP} = \frac{F \times D}{AUC}$$

Nửa đời thải trừ

Nửa đời thải trừ (elimination half-life) là khoảng thời gian (tính bằng giờ (h) hoặc phút (min)) cần thiết để lượng thuốc trong cơ thể giảm đi còn một nửa; còn gọi là nửa đời trong huyết tương (plasma half-life hoặc plasmatic half-life).

Trong thực tế, do ta định lượng nồng độ thuốc trong huyết tương, nên có thể định nghĩa:

Nửa đời thải trừ là khoảng thời gian (h, min) cần thiết để nồng độ thuốc trong huyết tương giảm đi còn một nửa. Nửa đời thải trừ được ký hiệu là $t_{1/2}$.

Nghiên cứu động học đã chứng minh rằng, nếu ban đầu, nồng độ của thuốc là C_0, sau một thời gian *t* thuốc bị thải trừ còn lại là C_t thì:

$$C_t = C_0.e^{-Kt}$$

trong đó *K* là hằng số thải trừ.

Theo định nghĩa ở trên, sau một thời gian bằng nửa đời thải trừ ($t_{1/2}$) thì nồng độ $C_t = 1/2C_0$ nên:

$$1/2C_0 = C_0.e^{-K.t/2}$$
$$1/2 = 0,5 = e^{-Kt/2}$$

Lấy logarit tự nhiên cả 2 vế, ta có:

$$\ln 0,5 = -Kt_{1/2}.\ln e = -Kt_{1/2}$$

Vì ln0,5 = -0,693, nên: $-0,693 = -Kt_{1/2}$

và hằng số tốc độ thải trừ $K = Cl/V_d$ nên:

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K} = \frac{0,693 \times V_d}{Cl}$$

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác thuốc là hiện tượng một thuốc bị thay đổi tác dụng hoặc trở thành độc trên người bệnh khi được sử dụng đồng thời với thuốc khác. Tương tác giữa thuốc với thức ăn và đồ uống cũng được coi là một loại tương tác thuốc. Tương tác thuốc có thể được lợi dụng để xây dựng các phác đồ điều trị nhằm mục đích tăng hiệu quả điều trị hoặc để giải độc. Tuy nhiên trong thực hành lâm sàng, mặt trái của tương tác thuốc là giảm hiệu quả điều trị, tăng tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn hoặc độc tính được lưu ý nhiều hơn bởi đây là những hậu quả không định trước có thể dẫn đến thất

bại điều trị và làm tăng tỷ lệ tai biến do thuốc gây ra. Chính vì vậy những hiểu biết về cơ chế tương tác thuốc là cơ sở để bảo đảm sử dụng thuốc hiệu quả, an toàn.

Các tương tác thuốc được chia làm 2 loại theo cơ chế xảy ra tương tác:

Tương tác dược lực học

Đây là loại tương tác thể hiện tại receptor hoặc trên cùng hướng tác dụng của một hệ thống sinh lý. Kết quả của phối hợp thuốc có thể dẫn đến tăng hiệu quả hoặc độc tính (hiệp đồng) hoặc ngược lại, giảm tác dụng (đối kháng).

Tương tác hiệp đồng gặp khi phối hợp các thuốc có tác dụng trên cùng một hệ thống sinh lý. Ví dụ: Phối hợp các thuốc giảm đau - chống viêm không steroid (NSAID) với thuốc giảm đau opiod để tăng hiệu quả giảm đau; phối hợp các kháng sinh với chất chẹn bơm proton để tăng hiệu quả diệt trừ *Helicobacter pylori* trong điều trị viêm loét dạ dày - tá tràng… Các phối hợp kiểu này thường được lợi dụng để xây dựng các phác đồ điều trị. Cần lưu ý tránh tác dụng hiệp đồng xảy ra gây tăng tác dụng không mong muốn hoặc độc tính khi phối hợp các chất trong cùng một nhóm dược lý. Ví dụ: Việc phối hợp các thuốc cùng nhóm NSAID với nhau gây tăng tỷ lệ và mức độ trầm trọng của loét dạ dày tá tràng, xuất huyết và suy thận; phối hợp các kháng sinh aminoglycosid gây tăng độc tính trên thận và thính giác.

Tương tác đối kháng là loại tương tác xảy ra khi dùng đồng thời hai thuốc gắn trên cùng một thụ thể (receptor) hoặc các thuốc có tác dụng sinh lý đối lập nhau. Hậu quả dẫn đến giảm hoặc mất tác dụng của thuốc. Ứng dụng của loại tương tác này là để giải độc khi ngộ độc thuốc. Ví dụ: dùng naloxon để giải độc morphin. Việc sử dụng các thuốc có cùng điểm gắn trên receptor như kháng sinh nhóm macrolid, lincosamid, phenicol cùng gắn lên 50S-ribosom của vi khuẩn sẽ dẫn đến đối kháng, làm giảm tác dụng kháng khuẩn. Phối hợp các thuốc có tác dụng sinh lý đối lập nhau gây mất tác dụng điều trị thường do vô tình gây ra khi kê đơn điều trị các bệnh khác nhau; ví dụ: các thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic để điều trị tăng huyết áp, loạn nhịp tim (propranolol) có thể làm mất tác dụng giãn phế quản của các thuốc điều trị hen nhóm kích thích thụ thể beta 2-adrenergic (salbutamol).

Tương tác dược động học

Đây là tương tác xảy ra trong quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ của thuốc; hậu quả làm tăng hoặc giảm nồng độ thuốc trong máu dẫn đến quá liều hoặc ngược lại giảm hiệu quả điều trị. Nguy hiểm thường xảy ra khi phối hợp những thuốc có độc tính cao hoặc có chỉ số điều trị hẹp, vì nồng độ thuốc chỉ thay đổi ít có thể đã dẫn đến những hậu quả có hại rõ rệt trên lâm sàng. Tương tác loại này khó đoán trước vì không liên quan đến tác dụng dược lý. Tương tác theo cơ chế dược động học có thể xảy ra ở cả 4 giai đoạn trong vòng tuần hoàn của thuốc.

Tương tác ở giai đoạn hấp thu: Đây là tương tác làm thay đổi tốc độ và/hoặc tổng lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn; trong đó sự thay đổi tổng lượng thuốc dẫn đến thay đổi nồng độ gây hậu quả lâm sàng nghiêm trọng hơn việc thay đổi tốc độ hấp thu. Tương tác loại này thường gặp với các thuốc dùng theo đường uống. Điều lưu ý là tương tác không chỉ xảy ra giữa thuốc - thuốc mà cả thuốc - thức ăn và thuốc - đồ uống. Do vị trí xảy ra tương tác tại dạ dày, nơi thuốc hầu như chưa kịp hấp thu nên để tránh hậu quả, có thể giải quyết bằng cách uống các thuốc cách nhau tối thiểu 2 giờ.

Tương tác ở giai đoạn phân bố: Đây là tương tác đẩy nhau ra khỏi vị trí liên kết tại protein huyết tương, dẫn đến tăng nồng độ thuốc ở dạng tự do, kéo theo tăng tác dụng dược lý và/hoặc độc tính của thuốc. Tương tác chỉ có ý nghĩa lâm sàng khi phối hợp các thuốc có tỷ lệ liên kết protein huyết tương cao (> 90%) và có phạm vi điều trị hẹp; ví dụ tương tác giữa các salicylat với methotrexat, gây tăng tỷ lệ methotrexat ở dạng tự do, tăng độc tính trên hệ tạo máu.

Tương tác ở giai đoạn chuyển hóa: Với các thuốc chuyển hóa khi qua gan, sự tăng hoặc giảm chuyển hóa của một thuốc do thuốc phối hợp gây ra dẫn đến sự thay đổi nồng độ chất hoạt tính có trong máu, hậu quả làm thay đổi tác dụng dược lý hoặc độc tính. Enzym chịu trách nhiệm chính cho chuyển hóa thuốc là hệ cytochrom P_{450}, chủ yếu ở microsom gan và tham gia vào chuyển hóa ở pha I.

Có 2 cơ chế tương tác thuốc ở giai đoạn chuyển hóa là cảm ứng và ức chế.

Theo cơ chế cảm ứng thì một thuốc có thể gây cảm ứng đối với hệ enzym cytocrom P_{450}, dẫn đến tăng tốc độ chuyển hóa của thuốc phối hợp và làm giảm nồng độ thuốc trong máu. Với tương tác thuốc theo cơ chế này, cần lưu ý không chỉ gây giảm hiệu quả của thuốc phối hợp mà còn gây giảm hiệu quả của chính thuốc đó (hiện tượng tự cảm ứng, thường gặp khi sử dụng barbiturat), đặc biệt là hiện tượng tăng nồng độ trở lại khi ngừng thuốc gây cảm ứng dẫn đến tăng độc tính. Các barbiturat, griseofulvin, một số thuốc chống động kinh, rifampicin là những chất gây cảm ứng quan trọng nhất. Thuốc bị ảnh hưởng bao gồm warfarin, các thuốc tránh thai dạng uống…

Theo cơ chế ức chế (kìm hãm) thì một thuốc có thể ức chế hoạt tính của một enzym microsom gan nào đó dẫn đến giảm chuyển hóa của thuốc bị phá hủy bởi enzym này, gây tăng nồng độ và độc tính ở liều thường dùng. Tương tác loại này có tính đặc hiệu, chỉ xảy ra khi 2 thuốc cùng bị chuyển hóa trên một enzym. Ví dụ erythromycin và terfenadin cùng chuyển hóa qua CYP3A4, tác động gây ức chế của erythromycin lên CYP3A4 đã làm tăng nồng độ terfenadin và tăng nguy cơ loạn nhịp thất, chủ yếu gây xoắn đỉnh. Chính do nguy cơ này mà hiện tại terfenadin đã bị rút khỏi thị trường. Một thuốc có thể là cơ chất, chất cảm ứng hoặc chất ức chế của các isoenzym khác nhau.

Tương tác ở giai đoạn thải trừ: Thải trừ qua thận là giai đoạn cuối cùng trong vòng đời của thuốc trong cơ thể. Tại đây thuốc được lọc qua cầu thận rồi tái hấp thu trở lại một phần và tiếp tục được thải trừ ra ngoài. Tương tác thuốc xảy ra tại thận là do ảnh hưởng đến quá trình tái hấp thu và thải trừ. Khuếch tán thụ động là cơ chế của quá trình tái hấp thu thuốc trở lại máu còn vận chuyển tích cực là cơ thể thải trừ. Những chất làm thay đổi pH nước tiểu (amoni clorid, acid ascorbic, các antacid, các chất chẹn bơm proton…) có thể làm thay đổi tỷ lệ thuốc được tái hấp thu đối với các thuốc có bản chất acid yếu hoặc base yếu (các barbiturat, quinin…) dẫn đến tăng nồng độ, kéo dài thời gian tồn tại của thuốc trong cơ thể, gây nguy cơ ngộ độc. Với tương tác qua hệ thống thải trừ nhờ chất mang (carrier), sự cạnh tranh chất mang cũng dẫn đến kết quả tương tự. Hậu quả của tương tác sẽ nguy hiểm nếu chất bị ứ đọng có độc tính cao, ví dụ tương tác giữa probenecid và methotrexat gây tăng kéo dài nồng độ methotrexat, làm tăng độc tính trên hệ tạo máu. Vì bài tiết qua ống thận là con đường thải trừ chính với nhiều thuốc, do đó tương tác loại này có thể gây tăng nguy cơ tai biến do thuốc gây ra.

Một số điểm cần lưu ý

Một cặp phối hợp thuốc có thể gây tương tác không chỉ ở một giai đoạn mà có thể ở các giai đoạn khác nhau trong vòng đời dược động học, hơn nữa có thể đồng thời gặp cả tương tác dược lực học và dược động học.

Tương tác giữa thuốc với thức ăn và đồ uống phần lớn là tương tác xảy ra ở giai đoạn hấp thu. Các thông tin về tương tác loại này là cơ sở để hướng dẫn thời gian uống thuốc so với bữa ăn và các chỉ dẫn về các đồ uống cần tránh khi sử dụng thuốc.

Các tài liệu hướng dẫn sử dụng thuốc chỉ đề cập đến tương tác bất lợi. Các sách tra cứu hoặc phần mềm duyệt tương tác thuốc được chia theo các mức độ nghiêm trọng trên lâm sàng: nguy hiểm (chống chỉ định) → nghiêm trọng (cân nhắc nguy cơ/lợi ích khi phối hợp) → thận trọng hoặc chưa rõ hậu quả; trong đó 2 mức có ý nghĩa lâm sàng là mức nguy hiểm (chống chỉ định) và mức nghiêm trọng. Việc phân độ chỉ có tính tương đối vì hậu quả xảy ra khác nhau rất nhiều giữa các người bệnh do ảnh hưởng của lứa tuổi, cơ địa, bệnh mắc kèm, đặc biệt là chức năng của cơ quan bài xuất thuốc là gan và thận.

Cần lưu ý rằng tương tác thuốc công bố trên các tài liệu chỉ đánh giá từng cặp 2 thuốc, kết quả có thể sẽ khác đi nhiều khi sử dụng đồng thời nhiều thuốc. Do đó các thông tin về tương tác thuốc chỉ có giá trị tham khảo; quyết định cuối cùng phải căn cứ vào diễn biến lâm sàng và kết quả xét nghiệm khi điều trị ở người bệnh cụ thể. Các cảnh báo về tương tác thuốc đặc biệt quan trọng với các thuốc có phạm vi điều trị hẹp và các thuốc cần theo dõi chặt chẽ khi sử dụng (ví dụ thuốc chống đông máu, thuốc chống tăng huyết áp, điều trị đái tháo đường…). Những người bệnh có nguy cơ cao khi gặp tương tác thuốc là các người bệnh cao tuổi, người bệnh có sự suy giảm chức năng gan và/hoặc thận.

Tương tác thuốc - thuốc chỉ là một trong nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến đáp ứng của người bệnh với điều trị. Nhiệm vụ chủ yếu của người thầy thuốc là xác định tương tác có xảy ra hay không và mức độ ảnh hưởng của nó. Khi thấy có những tác dụng không mong muốn, phải nghĩ đến khả năng gặp tương tác bất lợi. Đánh giá cẩn thận toàn bộ tiền sử dùng thuốc của người bệnh là quan trọng vì khả năng tương tác không chỉ xảy ra với các thuốc có trong đơn mà còn có thể xảy ra do người bệnh dùng các thuốc không kê đơn, dùng thuốc do nhiều thầy thuốc chỉ định.

CÁC CHUYÊN LUẬN THUỐC

ABACAVIR

Tên chung quốc tế: Abacavir.

Mã ATC: J05AF06.

Loại thuốc: Thuốc kháng virus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc nước uống abacavir 20 mg/ml, lọ 240 ml.
Viên nén abacavir 300 mg.
Viên nén kết hợp 2 thuốc: Abacavir 600 mg, lamivudin 300 mg.
Viên nén kết hợp 3 thuốc: Abacavir 300 mg, lamivudin 150 mg và zidovudin 300 mg.
Abacavir thường dùng dưới dạng muối sulfat và succinat, hàm lượng thuốc tính theo abacavir base.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Abacavir là một thuốc thuộc nhóm nucleosid có tác dụng như một chất ức chế enzym phiên mã ngược (NRTI), có tác dụng kháng chọn lọc retrovirus HIV-1 và HIV-2, kể cả các chủng HIV-1 kém nhạy cảm với zidovudin, lamivudin, zalcitabin, didanosin hoặc nevirapin. Khi vào cơ thể, abacavir được phosphoryl hóa bởi adenosin phosphotransferase và chuyển đổi thành carbovir triphosphat, một chất chuyển hóa có hoạt tính nhờ các enzym có trong tế bào. Do vậy, sự chuyển hóa của abacavir xảy ra trong cả các tế bào bị nhiễm virus và tế bào lành. Chất chuyển hóa carbovir triphosphat có cấu trúc tương tự dGTP (deoxyguanosin-5'-triphosphat) nên đã cạnh tranh với dGTP - một cơ chất của enzym phiên mã ngược của virus, và được gắn vào DNA của virus. Do cấu trúc của chất chuyển hóa thiếu nhóm 3'-OH nên không thể tạo liên kết 3',5'-phosphodiester, làm mất khả năng kéo dài chuỗi DNA nên gây gián đoạn sự tăng trưởng của virus.

Abacavir có phổ tác dụng chống virus hạn chế. *In vitro*, chất chuyển hóa có hoạt tính 5'-triphosphat có tác dụng trên các retrovirus của người và động vật, bao gồm HIV-1, HIV-2 và FIV (*feline immunodeficiency virus*). Thuốc cũng có tác dụng với virus viêm gan B (HBV) và cytomegalovirus (CMV), nhưng không có tác dụng với các virus *Herpes simplex* loại 1 và 2 (gây bệnh mụn rộp), virus *Varicella zoster* (bệnh Zona) và virus cúm A.

In vitro thuốc có tác dụng hiệp đồng với nevirapin và zidovudin, tác dụng cộng khi kết hợp với didanosin, zalcitabin, lamivudin và stavudin.

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy abacavir nói chung không gây độc trên một số tế bào nuôi cấy (bạch cầu, tế bào gan), và không ảnh hưởng tới sự sao chép, sinh sản của tế bào.

Đã có thông báo xuất hiện các chủng virus HIV-1 giảm nhạy cảm với abacavir khi tăng nồng độ thuốc trong môi trường nuôi cấy *in vitro*. Bên cạnh đó, một số chủng HIV-1 kháng *in vitro* cũng đã tìm thấy khi điều trị với abacavir. Cho đến nay, cơ chế kháng thuốc chưa được xác định rõ, nhưng đột biến gen của enzym phiên mã ngược của HIV được cho là nguyên nhân chính gây kháng thuốc. Đột biến đơn có thể gây giảm nhạy cảm với abacavir, đa đột biến gây kháng thuốc ở mức độ cao hơn. Một số chủng đột biến của HIV kháng thuốc abacavir bao gồm K65R, L74V, Y115F, M184 V/I. Tuy nhiên, sự kháng thuốc không tăng nhanh. Đã có thông báo có hiện tượng kháng chéo giữa abacavir với các NRTI khác. Các chủng HIV phân lập được (có đột biến Q151M) kháng cao với nhiều nucleosid cũng giảm nhạy cảm với abacavir. Kháng thuốc tăng nhanh khi dùng riêng abacavir, do vậy phác đồ phối hợp abacavir với các thuốc kháng retrovirus luôn được sử dụng trong điều trị.

Abacavir chỉ có tác dụng ức chế mà không diệt virus HIV nên trong thời gian điều trị, người bệnh vẫn cần phải triệt để áp dụng các biện pháp an toàn (tình dục an toàn, không dùng bơm, kim tiêm chung v.v…) để tránh lây nhiễm.

Dược động học:

Thuốc hấp thu nhanh và tốt sau khi uống. Sinh khả dụng ở người lớn sau khi uống đạt khoảng 80%. Thời gian đạt nồng độ thuốc tối đa trung bình khoảng 1,5 giờ (với thuốc viên) và khoảng 1 giờ (với thuốc nước). Thức ăn làm chậm nhưng không ảnh hưởng tới mức độ hấp thu. Trên bệnh nhân nhiễm HIV với liều 300 mg hai lần mỗi ngày, nồng độ thuốc tối đa trong máu ở trạng thái cân bằng đạt khoảng 3 microgam/ml. Nghiên cứu trong khoảng liều 300 - 1 200 mg cho thấy dược động học của thuốc không tăng tỷ lệ theo liều dùng. Khi dùng thuốc theo đường tĩnh mạch, thể tích phân bố vào khoảng 0,8 lít/kg, cho thấy thuốc có thể vào các mô. Abacavir qua được nhau thai và qua được hàng rào máu não của bệnh nhân nhiễm HIV đạt nồng độ khoảng 0,13 microgam/ml, bằng khoảng 30% nồng độ thuốc trong huyết tương. Vào cơ thể, thuốc được chuyển hóa ở gan bởi các enzym alcohol-dehydrogenase và glucuronosyl-transferase thành các chất chuyển hóa không có tác dụng trên virus. Các enzym cytochrom P_{450} gây chuyển hóa thuốc không đáng kể. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 50% và không phụ thuộc vào nồng độ. Khoảng 82% liều được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa, phần còn lại được thải trừ theo phân. Nửa đời thải trừ huyết tương khoảng 1,5 giờ, trong dịch não tủy khoảng 2,5 giờ.

Abacavir có dưới hai dạng muối sulfat và succinat, muối sulfat được dùng nhiều hơn cho các thuốc dùng đường uống.

Chỉ định

Điều trị nhiễm HIV ở người lớn, trẻ vị thành niên và trẻ em trên 3 tháng tuổi. Phác đồ điều trị thường phải kết hợp với ít nhất 2 thuốc kháng virus khác.

Phòng bệnh do phơi nhiễm: Trước đây, abacavir đã được dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để phòng nhiễm HIV cho những cán bộ y tế làm việc trong môi trường dễ lây nhiễm, nhưng nay ít dùng. Hiện nay phác đồ kết hợp abacavir với các thuốc kháng retrovirus khác vẫn còn được một số nơi sử dụng để phòng cho những người có nguy cơ phơi nhiễm với máu, mô, các dịch cơ thể của người đã biết có nhiễm HIV, có nhiều nguy cơ lây truyền virus mà không phải do nghề nghiệp (Việt Nam chưa áp dụng). Các thuốc retrovirus phối hợp có thể là efavirenz, lamivudin/emtricitabin.

Chống chỉ định

Dị ứng với abacavir hoặc với một trong các thành phần của thuốc.
Suy gan vừa và nặng.
Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Phải rất thận trọng khi dùng abacavir, nhất là trong 6 tuần đầu, vì nguy cơ phản ứng quá mẫn (4%), đôi khi gây tử vong. Phát hiện phản ứng quá mẫn thường rất khó vì dễ lẫn với một bệnh toàn thân. Phải ngừng ngay abacavir nếu có các triệu chứng quá mẫn và không bao giờ được dùng lại. Người bệnh phải được theo dõi cẩn thận trong 2 tháng đầu điều trị, vì phản ứng quá mẫn có thể xảy ra bất cứ lúc nào. Người bệnh bắt đầu điều trị lại sau khi ngừng thuốc cũng có nguy cơ, kể cả trước đó không có triệu chứng quá mẫn. Do đó, cần khuyên người bệnh phải uống thuốc đều, không được ngắt quãng.

Không được dùng abacavir cho người bị bệnh gan nặng và phải rất thận trọng đối với người có nhiều nguy cơ mắc bệnh gan (phụ nữ béo phì, gan to, viêm gan mạn tính B, C và điều trị kết hợp thuốc kháng virus). Phải ngừng thuốc ngay nếu chức năng gan thay đổi

theo hướng xấu đi nhanh hoặc nếu gan to hoặc nhiễm toan chuyển hóa mà không rõ nguyên nhân.

Thận trọng dùng abacavir ở người bị suy thận giai đoạn cuối.

An toàn và hiệu quả của abacavir dạng viên nén và dung dịch chưa được xác định trên trẻ sơ sinh và trẻ dưới 3 tháng. Không nên dùng các dạng phối hợp 2 thuốc (abacavir và lamivudin) cho trẻ dưới 18 tuổi, hoặc phối hợp 3 thuốc (abacavir, lamivudin và zidovudin) cho trẻ cân nặng dưới 40 kg vì không thể điều chỉnh được liều cho từng trường hợp.

Thời kỳ mang thai

Không dùng cho phụ nữ mang thai. Trên chuột thí nghiệm, thuốc qua nhau thai và gây độc cho phôi và thai.

Thời kỳ cho con bú

Không dùng cho phụ nữ đang cho con bú. Thuốc và các chất chuyển hóa của thuốc có bài tiết qua sữa động vật thí nghiệm và rất có thể cũng có trong sữa mẹ. Người bệnh dùng abacavir không được cho con bú. Nói chung, phụ nữ nhiễm HIV không nên cho con bú vì có thể truyền HIV sang con qua sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường gặp nhất là mẫn cảm (tới 9%), nặng và có thể gây tử vong. Phản ứng quá mẫn hay xảy ra nhất trong 6 tuần đầu điều trị hoặc khi điều trị gián đoạn và có thể biểu hiện ở nhiều cơ quan. Các triệu chứng quá mẫn bao gồm triệu chứng ở da (nổi sần, phỏng, mày đay); tiêu hóa (buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, loét miệng); hô hấp (khó thở, ho, đau họng, thâm nhiễm phổi trên X quang), toàn thân (sốt, ngủ lịm, khó chịu, phù, sưng hạch, hạ huyết áp, viêm kết mạc, phản vệ); thần kinh (nhức đầu, giảm cảm giác); huyết học (giảm bạch cầu); gan - tụy (rối loạn chức năng gan, viêm gan, suy gan); cơ - xương (đau cơ, tiêu cơ, đau khớp, tăng creatin phosphokinase); tiết niệu (tăng creatinin, suy thận). Các triệu chứng hay gặp ở trẻ em là nổi mẩn da, rối loạn tiêu hóa. Các triệu chứng mẫn cảm rất dễ bị chẩn đoán nhầm với các bệnh khác như cúm, bệnh đường hô hấp hoặc tiêu hóa, triệu chứng sẽ mất đi nếu ngừng abacavir nhưng nặng lên nhiều nếu tiếp tục dùng thuốc. Chẩn đoán dựa vào có nổi mẩn hoặc có hai trong số các triệu chứng sau: sốt, rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy), mệt mỏi, khó chịu, chán ăn, triệu chứng hô hấp (viêm họng, ho, thở nông, khó thở).

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn.

Toàn thân: Nhức đầu, chán ăn, mệt mỏi, rối loạn giấc ngủ hoặc ngủ ít.

Ngoài da: Phát ban, mề đay.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Sốt, đau khớp, phù.

Máu: Sưng hạch, giảm bạch cầu lympho, tăng triglycerid trong máu.

Khác: Viêm kết mạc, rối loạn phân bố mỡ (giảm mỡ ở tay, chân, mặt; tăng mỡ ở cổ, ngực, thân).

Tiêu hóa: Chán ăn, loét miệng, đau bụng, viêm tụy.

Hô hấp: Khó thở, đau họng, ho.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp.

Thần kinh: Dị cảm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Viêm tụy.

Nhiễm acid lactic huyết có thể nguy hiểm đến tính mạng, thường xảy ra ở người bị gan rất to, gan xơ hóa mỡ đã thấy thông báo với bệnh nhân dùng các thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược. Các dấu hiệu sớm bao gồm rối loạn tiêu hóa thông thường (buồn nôn, nôn, đau bụng), cảm giác mệt xỉu, ăn không ngon, sụt cân, các dấu hiệu hô hấp (thở nhanh và/hoặc thở sâu), hoặc dấu hiệu thần kinh, kể cả liệt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Quá mẫn với thuốc: Do phản ứng quá mẫn có thể xảy ra bất kỳ lúc nào, cần theo dõi và thăm khám 2 tuần một lần trong 2 tháng đầu. Ngừng thuốc ngay nếu có triệu chứng quá mẫn hoặc nghi ngờ có quá mẫn và *không được dùng lại* nếu đã phải ngừng thuốc do quá mẫn (vì lần sau phản ứng quá mẫn sẽ nặng hơn). Cần chú ý đến triệu chứng hay gặp là da nổi mẩn. Nếu bắt buộc phải dùng lại abacavir sau khi ngừng thuốc mà chắc chắn không phải do quá mẫn thì người bệnh phải được điều trị và theo dõi tại bệnh viện có đủ phương tiện cấp cứu hồi sức. Phải thận trọng khi dùng đồng thời các thuốc độc với da. Hướng dẫn bệnh nhân uống thuốc đều, nhận biết các triệu chứng quá mẫn và thông báo cho thầy thuốc ngay khi bắt đầu dùng lại thuốc hoặc khi có triệu chứng.

Bị nhiễm acid lactic huyết: Tạm ngừng hoặc ngừng hẳn dùng abacavir nếu thấy men gan tăng nhanh, gan to, toan huyết không rõ nguyên nhân. Chú ý đến các triệu chứng tiêu hóa tưởng như không quan trọng (nôn, buồn nôn, đau bụng, các triệu chứng hô hấp và thần kinh) chức năng gan bị giảm, gan bị nhiễm mỡ, gan to dần hoặc bị nhiễm acid lactic.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc được dùng dưới dạng uống. Uống thuốc với nhiều nước và không phụ thuộc vào bữa ăn.

Nếu uống dạng thuốc nước, phải dùng dụng cụ đong bán theo thuốc để bảo đảm liều chính xác, không dùng thìa ăn thông thường. Cần uống thuốc đúng giờ. Nếu quên thì phải uống ngay khi nhớ. Nếu nhớ ra vào lúc sắp đến giờ uống liều thuốc tiếp theo thì bỏ qua liều thuốc bị quên và uống liều tiếp vào giờ đã định. Không tự ý uống gấp đôi liều nếu không có chỉ định của bác sĩ.

Người lớn thường dùng dạng thuốc viên, trẻ em nên dùng dạng thuốc nước uống.

Không dùng các dạng hỗn hợp 2 hoặc 3 thuốc cho trẻ em, người có thể trọng < 40 kg, người suy giảm chức năng thận (Cl_{cr} < 50 ml/phút), suy giảm chức năng gan hoặc những trường hợp phải điều chỉnh liều. Khi đã dùng dạng hỗn hợp, không được dùng thêm các thuốc khác cùng dược chất có chứa trong chế phẩm hỗn hợp.

Liều dùng:

Liều lượng được tính theo abacavir base.

Người lớn: Điều trị nhiễm HIV: Liều thường dùng là 600 mg, dùng một lần mỗi ngày, hoặc 300 mg/lần, hai lần mỗi ngày.

Dạng kết hợp 2 thuốc: 1 viên mỗi ngày (abacavir 600 mg và lamivudin 300 mg).

Dạng kết hợp 3 thuốc: 1 viên/lần (abacavir 300 mg, lamivudin 150 mg và zidovudin 300mg), 2 lần mỗi ngày.

Dự phòng sau khi phơi nhiễm (không phải do nghề nghiệp): 600 mg abacavir một lần mỗi ngày, hoặc 300 mg abacavir/lần, hai lần mỗi ngày, kết hợp với ít nhất 2 thuốc kháng retrovirus khác.

Trẻ em (điều trị nhiễm HIV): Trẻ trên 3 tháng tuổi đến 12 tuổi là 8 mg/kg/lần, 2 lần mỗi ngày cách nhau 12 giờ, tối đa là 600 mg/ngày.

Với trẻ cân nặng ≥ 14 kg - 21 kg: Có thể dùng dạng viên nén, mỗi lần uống 150 mg (nửa viên 300 mg), 2 lần mỗi ngày.

Với trẻ cân nặng > 21 kg - dưới 30 kg: Uống 150 mg (nửa viên 300 mg) vào buổi sáng và 300 mg (1 viên) vào buổi tối.

Với trẻ cân nặng ≥ 30 kg: Uống 300 mg/lần, 2 lần mỗi ngày.

Trẻ > 16 tuổi có thể dùng liều như người lớn.

Bệnh nhân suy thận: Không cần phải điều chỉnh liều cho trường hợp suy thận nhẹ. Không nên dùng cho các trường hợp suy thận giai đoạn cuối, Cl_{cr} < 50 ml/phút.

Tương tác thuốc

Với các thuốc bị chuyển hóa bởi hệ men gan: Do các enzym cytochrom P_{450} gây chuyển hóa abacavir không đáng kể, nên ít có tương tác với các thuốc chuyển hóa bởi hệ men này.

Với alcohol (rượu): Không có tương tác lâm sàng giữa rượu và abacavir, nhưng rượu làm chậm thải trừ abacavir và do đó làm tăng nồng độ thuốc trong máu. Không thấy có phản ứng kiểu disulfiram.

Với các thuốc kháng virus: Tác dụng kháng virus HIV-1 *in vitro*, abacavir có tác dụng cộng hoặc hiệp đồng với các thuốc ức chế integrase và protease của HIV (như raltegravir, amprenavir, nelfinavir, tipranavir); Tác dụng cộng hoặc hiệp đồng với các thuốc ức chế phiên mã ngược không thuộc nhóm nucleosid (efavirenz, nevirapin) cũng như với các thuốc ức chế phiên mã ngược nucleosid và nucleotid (didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir và zidovudin)

Với methadon: Khi dùng đồng thời, abacavir làm tăng tốc độ thanh thải của methadon nhưng dược động học của abacavir không bị ảnh hưởng. Theo dõi bệnh nhân, có thể điều chỉnh liều methadon ở một số bệnh nhân nếu cần.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, không quá 30 °C, tránh ẩm.

Lọ đã mở không được để quá 2 tháng.

Có thể bảo quản thuốc nước trong tủ lạnh nhưng không được làm đóng băng.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông báo về triệu chứng ngộ độc do quá liều. Không có thuốc giải độc đặc hiệu, nên điều trị chủ yếu theo triệu chứng, nếu có. Chưa biết thuốc có thể thải loại bằng thẩm tách màng bụng hay lọc máu không.

Thông tin quy chế

Abacavir có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh được quỹ bảo hiểm y tế thanh toán, ban hành năm 2015.

Tên thương mại

Ziagen.

ACARBOSE

Tên chung quốc tế: Acarbose.

Mã ATC: A10BF01.

Loại thuốc: Thuốc hạ glucose máu - chống đái tháo đường (ức chế alpha-glucosidase).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acarbose là một tetrasaccharid có tác dụng làm hạ glucose máu. Acarbose ức chế có tính chất cạnh tranh và hồi phục với các enzym alpha-amylase ở tụy và enzym alpha-glucosidase ở tế bào bàn chải của ruột đặc biệt là sucrase, làm chậm tiêu hóa và hấp thu carbohydrat. Kết quả là glucose máu tăng chậm hơn sau khi ăn, giảm nguy cơ tăng glucose máu sau ăn, và nồng độ glucose máu ban ngày dao động ít hơn. Khi dùng acarbose duy nhất để điều trị đái tháo đường typ 2 cùng chế độ ăn, acarbose làm giảm nồng độ trung bình của hemoglobin glycosylat (vào khoảng 0,6 đến 1%). Giảm hemoglobin glycosylat tương quan với giảm nguy cơ biến chứng vi mạch ở người đái tháo đường. Acarbose không ức chế lactase và không gây mất dung nạp lactose.

Trái với các thuốc hạ glucose máu nhóm sulfonylurê, acarbose không làm tăng tiết insulin. Acarbose cũng không gây giảm glucose máu lúc đói khi dùng đơn trị liệu ở người. Vì cơ chế tác dụng của acarbose và của thuốc hạ glucose máu thuộc nhóm sulfonylurê, nhóm biguanid khác nhau, chúng có tác dụng cộng hợp khi dùng phối hợp. Tuy nhiên, vì acarbose chủ yếu làm chậm hơn là ngăn cản hấp thu glucose, thuốc không làm mất nhiều calo trong lâm sàng và không gây sụt cân ở cả người bình thường và người đái tháo đường. Acarbose có thể thêm vào để giúp cải thiện kiểm soát glucose máu ở người bệnh điều trị ít kết quả bằng các liệu pháp thông thường.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, phần lớn acarbose lưu lại trong ống tiêu hóa để được các enzym tiêu hóa và chủ yếu vi khuẩn chí ở ruột chuyển hóa để acarbose phát huy tác dụng dược lý. Dưới 2% liều uống được hấp thu dưới dạng thuốc có hoạt tính; trong khi đó, khoảng 35% liều uống được hấp thu chậm dưới dạng chất chuyển hóa được tạo thành trong đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh của acarbose trong huyết tương: Khoảng 1 giờ. Nồng độ đỉnh các chất chuyển hóa trong huyết tương: Từ 14 - 24 giờ sau khi uống.

Chuyển hóa: Acarbose được chuyển hóa hoàn toàn ở đường tiêu hóa, chủ yếu do vi khuẩn chí đường ruột và một lượng ít hơn do enzym tiêu hóa. Ít nhất 13 chất chuyển hóa đã được xác định.

Đào thải: Nửa đời thải trừ acarbose hoạt tính trong huyết tương khoảng 2 giờ, như vậy, không có hiện tượng tích lũy thuốc khi uống 3 lần mỗi ngày. Khoảng 51% liều uống đào thải qua phân dưới dạng acarbose không hấp thu, trong vòng 96 giờ. Khoảng 34% liều uống đào thải qua thận dưới dạng các chất chuyển hóa hấp thu. Dưới 2% liều uống đào thải qua nước tiểu dưới dạng acarbose và chất chuyển hóa hoạt động.

Chỉ định

Đơn trị liệu: Như một thuốc phụ trợ chế độ ăn và tập luyện để điều trị đái tháo đường typ 2 (không phụ thuộc insulin) ở người tăng glucose máu (đặc biệt tăng glucose máu sau khi ăn) không kiểm soát được chỉ bằng chế độ ăn và tập luyện.

Thuốc có thể phối hợp với các nhóm thuốc khác (sulfonylurê hoặc biguanid hoặc insulin) với chế độ ăn và tập luyện để đạt được mục tiêu điều trị đái tháo đường typ 2.

Chống chỉ định

Quá mẫn với acarbose.

Viêm nhiễm đường ruột, đặc biệt kết hợp với loét. Do thuốc có khả năng tạo hơi trong ruột, không nên dùng cho những người dễ bị bệnh lý do tăng áp lực ổ bụng (thoát vị).

Những trường hợp suy gan, tăng enzym gan. Người mang thai hoặc đang cho con bú; người đái tháo đường typ 2 dưới 18 tuổi.

Hạ đường huyết.

Đái tháo đường nhiễm toan thể ceton.

Thận trọng

Vì có những trường hợp tăng enzym gan nên cần theo dõi transaminase gan trong quá trình điều trị bằng acarbose.

Có thể xảy ra hạ glucose máu khi dùng acarbose đồng thời với một thuốc chống đái tháo đường sulfonylurê và/hoặc insulin. Khi điều trị hạ glucose máu, phải dùng glucose uống (dextrose) mà không dùng sucrose (đường trắng) vì hấp thu glucose không bị ức chế bởi acarbose.

Acarbose không có tác dụng khi dùng đơn độc ở những người bệnh đái tháo đường có biến chứng nhiễm toan, tăng ceton hoặc hôn mê; hoặc khi bị một stress (như sốt cao, chấn thương, phẫu thuật...), ở những trường hợp này, phải dùng insulin.

Thời kỳ mang thai
Chưa xác định được độ an toàn ở người mang thai. Nên dùng insulin trong thời kỳ mang thai để duy trì glucose máu càng gần bình thường càng tốt.

Thời kỳ cho con bú
Acarbose nên tránh dùng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Đa số các tác dụng không mong muốn là về tiêu hóa như ỉa chảy, đau bụng, đầy hơi, tăng enzym gan, viêm gan. Đã có báo cáo về tác dụng phụ gây phù, ban đỏ, vàng da, ngứa, mày đay.
Thường gặp, ADR > 1/100
Tiêu hóa: Đầy bụng, phân nát, ỉa chảy, buồn nôn, bụng trướng và đau.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Gan: Test chức năng gan bất thường. Da: Ngứa, ngoại ban.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Gan: Vàng da, viêm gan

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Tác dụng không mong muốn về tiêu hóa có thể giảm khi vẫn tiếp tục điều trị và chỉ cần giảm lượng đường ăn (đường mía). Để giảm thiểu các tác dụng phụ về tiêu hóa, nên bắt đầu điều trị bằng liều thấp nhất và tăng dần cho tới khi đạt được kết quả mong muốn.
Không dùng các thuốc kháng acid để điều trị các tác dụng phụ về tiêu hóa, do thuốc có thể ít có hiệu quả điều trị.
Tổn thương gan, kèm vàng da, tăng aminotransferase huyết thanh thường hết sau khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng
Uống acarbose vào đầu bữa ăn để giảm nồng độ glucose máu sau ăn. Liều phải do thầy thuốc điều chỉnh cho phù hợp từng trường hợp, vì hiệu quả và dung nạp thay đổi tùy từng người bệnh. Viên thuốc phải nhai cùng với miếng ăn đầu tiên hoặc nuốt cả viên cùng với ít nước ngay trước khi ăn. Mục tiêu điều trị là giảm glucose máu sau khi ăn và hemoglobin glycosylat về mức bình thường hoặc gần bình thường. Trong quá trình điều trị ban đầu và điều chỉnh liều phải định lượng glucose một giờ sau khi ăn để xác định sự đáp ứng điều trị và liều tối thiểu có tác dụng của acarbose. Sau đó, theo dõi hemoglobin glycosylat khoảng 3 tháng một lần (thời gian sống của hồng cầu) để đánh giá kiểm soát glucose máu dài hạn.
Liều lượng:
Liều ban đầu thường dùng cho người lớn: 25 mg/lần, 3 lần/ngày cùng với miếng ăn đầu tiên của mỗi bữa chính. Nhưng để giảm bớt các triệu chứng về tiêu hóa, có thể bắt đầu 25 mg uống một lần mỗi ngày, rồi tăng dần liều cho tới 25 mg/lần, uống 3 lần/ngày, nếu dung nạp được.
Liều duy trì: Khi đã đạt được liều 25 mg/lần, ngày uống 3 lần, thì cứ cách 4 - 8 tuần lại điều chỉnh liều, dựa theo nồng độ glucose huyết 1 giờ sau bữa ăn và khả năng dung nạp thuốc. Liều lượng có thể tăng từ 25 mg/lần, ngày uống 3 lần cho tới 50 mg/lần, ngày uống 3 lần. Liều duy trì thường dao động từ 50 -100 mg/lần, ngày uống 3 lần.
Liều tối đa: Nếu cân nặng người bệnh là 60 kg hoặc nhẹ hơn: 50 mg/lần, ngày uống 3 lần. Nếu người bệnh có cân nặng trên 60 kg: 100 mg/lần, ngày uống 3 lần. Có người đã dùng tới liều 200 mg/lần, ngày uống 3 lần.
Vì người có cân nặng thấp có nguy cơ bị tăng transaminase huyết thanh, nên chỉ những người bệnh trên 60 kg mới nên dùng liều cao trên 50 mg/lần, ngày uống 3 lần.
Khi glucose huyết sau ăn hoặc hemoglobin glycosylat không giảm thêm nữa, khi đã dùng liều 200 mg/lần, ngày uống 3 lần, nên tính đến giảm liều. Phải duy trì liều có hiệu quả và dung nạp được. Điều chỉnh liều trong suy thận:
Cl_{cr} < 25 ml/phút: Nồng độ đỉnh trong huyết tương cao hơn gấp 5 lần, và AUC rộng gấp 6 lần so với người có chức năng thận bình thường.
Creatinin huyết thanh > 2 mg/dl: Không nên dùng acarbose.

Tương tác thuốc
Trong khi điều trị bằng acarbose, thức ăn chứa đường saccharose (đường trắng) thường gây khó chịu ở bụng hoặc có khi ỉa chảy, vì hydrat carbon tăng lên men ở đại tràng.
Acarbose có thể cản trở hấp thu hoặc chuyển hóa sắt.
Vì cơ chế tác dụng của acarbose và của các thuốc chống đái tháo đường nhóm sulfonylurê hoặc biguanid khác nhau, nên tác dụng của chúng đối với kiểm soát glucose máu có tính chất cộng khi dùng phối hợp.
Cần tránh dùng đồng thời với các thuốc kháng acid, cholestyramin, các chất hấp phụ ở ruột và các enzym tiêu hóa, vì có thể làm giảm tác dụng của acarbose.
Neomycin làm tăng tác dụng giảm glucose huyết của acarbose.
Acarbose làm giảm tác dụng của digoxin do ức chế hấp thu digoxin.

Quá liều và xử trí
Không giống như sulfonylurê hoặc insulin, quá liều acarbose không gây hạ glucose huyết. Quá liều acarbose có thể gây tăng trướng bụng, ỉa chảy, đau bụng, nhưng các triệu chứng thường hết nhanh chóng. Trong trường hợp quá liều, không nên cho người bệnh dùng đồ uống hoặc thức ăn chứa nhiều hydrat carbon (polysaccharid, oligosaccharid, và disaccharid) trong 4 - 6 giờ.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản thuốc dưới 25 ºC, tránh ẩm mốc.

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

Tên thương mại
Abrose; Acarfar; Arcalab; Aucabos; Diabeat; Dorobay; Eusystine; Glucarbose; Glucobay; Glumeca; Hi-Glucose 50; Medbose; Robsel; SaVi Acarbose 25.

ACEBUTOLOL

Tên chung quốc tế: Acebutolol.

Mã ATC: C07AB04.

Loại thuốc: Chẹn beta giao cảm (chẹn beta-adrenergic).

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén, viên nang: 100 mg, 200 mg, 400 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Acebutolol là thuốc chẹn chọn lọc thụ thể $beta_1$ adrenergic và có tác dụng dược lý tương tự các thuốc chẹn beta giao cảm khác. Ở liều thấp, acebutolol có tác dụng ức chế chọn lọc do cơ chế cạnh tranh với các chất dẫn truyền thần kinh giao cảm trên thụ thể $beta_1$ ở tim, trong khi có rất ít tác dụng trên thụ thể $beta_2$ ở phế quản và cơ trơn mạch máu. Ở liều cao (trên 800 mg/ngày), thuốc mất tác dụng chọn lọc và ức chế cạnh tranh cả trên thụ thể $beta_1$ và $beta_2$.
Bên cạnh đó, acebutolol còn thể hiện hoạt tính giao cảm nội tại yếu (hoạt tính chủ vận một phần trên thụ thể beta). Thuốc cũng có tác dụng ổn định màng tế bào trên tim, tương tự như quinidin, nhưng

chỉ xuất hiện khi dùng liều cao và thường không rõ ràng ở liều thường dùng trong lâm sàng.

Tác dụng dược lý của thuốc là do tác dụng của cả acebutolol chưa chuyển hóa và chất chuyển hóa chính (diacetolol). Diacetolol có hoạt tính mạnh tương đương acebutolol, và có hoạt tính chọn lọc $beta_1$ cao hơn so với acebutolol trên động vật thí nghiệm. Diacetolol cũng có hoạt tính giao cảm nội tại yếu, nhưng không có tác dụng ổn định màng tế bào.

Do cơ chế tác dụng trên, acebutolol và chất chuyển hóa diacetolol làm giảm tần số tim, đặc biệt tim đập nhanh do gắng sức, và làm giảm co bóp cơ tim; cả hai tác dụng này bị đảo lộn một phần do thuốc có hoạt tính giao cảm nội tại (Intrinsic Sympathomimetic Activity, viết tắt là ISA), nên tần số tim lúc nghỉ giảm do thuốc thường ít hơn (khoảng 3 nhát đập/phút) so với các thuốc chẹn beta khác không có ISA. Cung lượng tim lúc nghỉ cũng như khi gắng sức bị giảm hoặc không thay đổi trong khi điều trị acebutolol. Giảm co bóp cơ tim và tần số tim do acebutolol dẫn đến giảm tiêu thụ oxy của cơ tim, điều này giải thích tính hiệu quả của acebutolol trong cơn đau thắt ngực ổn định mạn tính. Acebutolol làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương lúc nghỉ và khi gắng sức. Chưa xác định chính xác được cơ chế tác dụng giảm huyết áp của acebutolol. Thuốc làm giảm huyết áp ở người tăng huyết áp có renin thấp và cả ở người tăng huyết áp có renin bình thường hoặc cao.

Acebutolol còn có tác dụng chống loạn nhịp tim, thuộc loại thuốc chống loạn nhịp nhóm II. Tác dụng chống loạn nhịp và điện sinh của acebutolol qua trung gian chủ yếu do hoạt tính chẹn beta của thuốc. Acebutolol làm chậm dẫn truyền trong nút nhĩ thất và làm tăng tính trơ của nút nhĩ thất, mà không tác động nhiều đến thời gian hồi phục nút xoang, thời kỳ trơ hữu hiệu của nhĩ hoặc thất, hoặc thời gian dẫn truyền HV (dẫn truyền thất).

Dược động học

Acebutolol được hấp thu tốt ở đường tiêu hóa, nhưng phần lớn bị chuyển hóa lần đầu ở gan. Mặc dù vậy sinh khả dụng đường uống của acebutolol được ghi nhận khoảng 40%. Chất chuyển hóa chính qua gan của acebutolol là diacetolol.

Sau khi uống, nồng độ đỉnh của acebutolol và diacetolol tương ứng đạt được sau 2 và 4 giờ. Thức ăn không ảnh hưởng đáng kể đến hấp thu thuốc. Ở người bình thường hoặc tăng huyết áp, acebutolol bắt đầu tác dụng trong vòng 1 - 1,5 giờ đối với tần số tim lúc nghỉ, do phản xạ hoặc do gắng sức và huyết áp tâm thu, tác dụng tối đa sau 2 - 8 giờ và có thể kéo dài tới 24 giờ hoặc lâu hơn. Sau khi uống một liều đơn 300 mg ở người bị ngoại tâm thu thất, acebutolol làm hết ngoại tâm thu thất trong khoảng 1 giờ, tối đa lúc 4 - 6 giờ và có thể kéo dài tới 10 giờ.

Acebutolol và diacetolol phân bố rộng trong cơ thể, nhưng cả hai chất ít tan trong lipid và ít vào được thần kinh trung ương. Cả hai chất qua được nhau thai và phân bố trong sữa mẹ với nồng độ còn cao hơn cả nồng độ trong huyết tương mẹ. Acebutolol liên kết protein huyết tương với tỷ lệ 26%, và khoảng 50% liên kết với hồng cầu.

Nửa đời thải trừ huyết tương của acebutolol là 3 đến 4 giờ và của diacetolol là 8 đến 13 giờ. Nửa đời thải trừ của cả hai chất sẽ dài hơn khi sử dụng thuốc cho người cao tuổi. Trên bệnh nhân suy thận nặng, nửa đời của diacetolol có thể kéo dài đến 32 giờ. Acebutolol và diacetolol thải trừ qua nước tiểu và qua mật, và có thể trải qua chu trình ruột gan. Acebutolol có thể bị thải trừ trực tiếp từ thành ruột non và trên 50% liều uống có thể tìm lại trong phân.

Acebutolol và diacetolol có thể loại bỏ khỏi cơ thể bằng thẩm tách máu.

Chỉ định

Tăng huyết áp: Dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp nhóm khác. Acebutolol là một trong một số các thuốc chống tăng huyết áp được ưa dùng để điều trị ban đầu tăng huyết áp ở người suy tim, sau nhồi máu cơ tim, bệnh mạch vành có nguy cơ cao và/hoặc đái tháo đường, suy thận mạn.

Loạn nhịp thất: Điều trị và dự phòng tái phát các ngoại tâm thu thất bao gồm các loại ngoại tâm thu đơn dạng và đa dạng, và/hoặc ngoại tâm thu ghép và các phức hợp R-trên-T. Ở người bị loạn nhịp tim tiên phát hoặc thứ phát sau các bệnh tim như bệnh động mạch vành, nhồi máu cơ tim, bệnh van tim.

Loạn nhịp trên thất: Cũng đã được chỉ định, nhưng chưa được đánh giá đầy đủ.

Đau thắt ngực mạn tính ổn định: Cũng đã được chỉ định và có thể làm giảm tần suất cơn đau thắt ngực, giảm liều dùng nitroglycerin và tăng dung nạp gắng sức. Chỉ định này chưa được chấp nhận ở một số nước (Mỹ).

Chống chỉ định

Sốc tim, suy tim chưa kiểm soát được, nhịp tim chậm (dưới 45 - 50 nhịp/phút), huyết áp thấp, hội chứng suy nút xoang, blốc nhĩ thất độ 2 - 3, toan chuyển hóa, rối loạn tuần hoàn ngoại vi nặng, u tủy thượng thận chưa điều trị.

Mẫn cảm với acebutolol hoặc với các thuốc chẹn beta.

Thận trọng

Đau thắt ngực kiểu Prinzmetal: Dùng rất thận trọng

Suy thận: Không có chống chỉ định dùng acebutolol trên bệnh nhân suy thận do thuốc vừa thải trừ qua thận vừa thải trừ qua đường tiêu hóa. Cần thận trọng khi sử dụng liều cao trên bệnh nhân suy thận nặng để tránh tích lũy thuốc (xem thêm phần liều lượng cho bệnh nhân suy thận).

Suy gan: Acebutolol cũng cần được dùng thận trọng trên bệnh nhân suy gan.

Bệnh lý co thắt phế quản: Nói chung không nên sử dụng các thuốc chẹn beta giao cảm cho người có bệnh lý co thắt phế quản. Tuy nhiên do acebutolol là thuốc chẹn chọn lọc $beta_1$ nên có thể sử dụng liều thấp trong trường hợp bệnh nhân không đáp ứng hoặc không dung nạp với các trị liệu thay thế. Lưu ý do tác dụng chẹn chọn lọc $beta_1$ không hoàn toàn và phụ thuộc liều, nếu bắt buộc phải sử dụng acebutolol trên bệnh nhân có bệnh lý co thắt phế quản, cần bắt đầu với liều thấp, chia nhỏ liều và chuẩn bị sẵn các thuốc giãn phế quản để xử trí khi cần thiết.

Suy tim: Các thuốc chẹn beta giao cảm có thể làm nặng thêm suy tim, vì vậy không dùng acebutolol nếu suy tim chưa kiểm soát được (xem chống chỉ định), nhưng có thể dùng cho các trường hợp suy tim đã kiểm soát được bằng các thuốc digitalis và/hoặc lợi tiểu. Lưu ý là cả digitalis và chẹn beta đều làm giảm dẫn truyền nhĩ thất. Nếu suy tim không cải thiện, cần dừng acebutolol.

Ngừng thuốc: Khi ngừng thuốc, phải giảm liều từ từ trong vòng 2 tuần. Dừng thuốc đột ngột có thể làm tăng nặng bệnh, điều này đặc biệt quan trọng đối với bệnh nhân có bệnh động mạch vành hoặc suy tim.

Bệnh mạch ngoại vi: Các thuốc chẹn beta làm giảm cung lượng tim, thúc đẩy hoặc làm nặng thêm triệu chứng của bệnh động mạch ngoại vi. Không dùng trong bệnh động mạch ngoại vi nặng (xem chống chỉ định), cần phải chú ý với các bệnh nhân này và theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu tiến triển tắc nghẽn động mạch trên bệnh nhân.

Vảy nến: Cần cân nhắc kỹ lưỡng trước khi quyết định dùng thuốc chẹn beta cho bệnh nhân vảy nến.

Dùng các thuốc gây mê và phẫu thuật lớn: Phải dùng thận trọng acebutolol cho người phải phẫu thuật lớn cần phải gây mê. Cần thiết phải ngừng liệu pháp chẹn beta trước khi đại phẫu thuật còn tranh cãi. Khi đã quyết định ngừng chẹn beta trước khi phẫu thuật,

phải ngừng thuốc ít nhất 24 giờ. Nếu tiếp tục dùng thuốc chẹn beta, giảm nguy cơ loạn nhịp nhưng tăng nguy cơ tụt huyết áp và khó duy trì hoặc khởi động lại tim đập trong khi phẫu thuật ở người đã dùng thuốc chẹn beta. Tác dụng của acebutolol có thể đảo ngược bằng cách cho dùng các thuốc chủ vận beta (như dobutamin, isoproterenol). Nếu người bệnh tiếp tục dùng acebutolol trước khi phẫu thuật, phải đặc biệt chú ý khi dùng các thuốc gây mê ức chế cơ tim (như cyclopropan, ether, triclorethylen) và phải giảm liều thấp nhất có thể acebutolol. Có thể bảo vệ người bệnh chống lại các phản ứng đối giao cảm bằng cách tiêm tĩnh mạch atropin.

Đái tháo đường: Các thuốc chẹn beta có khả năng làm tăng insulin gây hạ đường huyết và che lấp các dấu hiệu của hạ đường huyết như nhịp tim nhanh, tuy nhiên thường không ảnh hưởng đến các dấu hiệu khác như chóng mặt hay đổ mồ hôi. Bệnh nhân đái tháo đường cần được cảnh báo về khả năng che lấp các dấu hiệu của hạ đường huyết.

Nhiễm độc giáp: Các thuốc chẹn beta có thể che lấp các dấu hiệu lâm sàng của nhiễm độc giáp (dấu hiệu nhịp tim nhanh). Ngừng đột ngột các thuốc chẹn beta có thể thúc đẩy cơn bão giáp trạng, vì vậy với những bệnh nhân nghi ngờ có nhiễm độc giáp nếu cần dừng acebutolol cần phải được theo dõi chặt chẽ.

Cần dùng thận trọng thuốc chẹn beta cho những người có *tiền sử phản ứng phản vệ* với các loại dị ứng nguyên vì thuốc chẹn beta có thể làm tăng tính mẫn cảm với dị ứng nguyên và làm phản ứng phản vệ nặng thêm, có thể không đáp ứng với liều thông thường epinephrin dùng để điều trị phản ứng phản vệ.

Thời kỳ mang thai

Không nên dùng acebutolol trong 3 tháng đầu thai kỳ trừ khi thật cần thiết và phải sử dụng với liều thấp nhất có thể.

Sử dụng acebutolol trong giai đoạn cuối của thai kỳ có thể dẫn đến hiện tượng trẻ sinh ra nhẹ cân, hạ đường huyết, nhịp chậm, hạ huyết áp và các biến chứng tim hoặc phổi.

Do chưa có các nghiên cứu có kiểm soát đầy đủ về việc sử dụng acebutolol trên phụ nữ mang thai, chỉ dùng thuốc khi đã cân nhắc kỹ giữa lợi ích chữa bệnh và nguy cơ đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Acebutolol và diacetolol bài tiết ra sữa với tỷ lệ nồng độ trong sữa/nồng độ trong huyết tương tương ứng là 7,1 và 12,2. Không khuyến cáo sử dụng acebutolol cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR thường gặp và các ADR nghiêm trọng của acebutolol chủ yếu liên quan đến hoạt tính chẹn beta giao cảm. ADR thường được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng là mệt mỏi và rối loạn tiêu hóa, ADR nghiêm trọng bao gồm suy tim, blốc nhĩ thất và co thắt phế quản.

Dưới đây liệt kê các ADR được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng, sắp xếp theo hệ cơ quan và theo tần suất gặp, ADR có đánh dấu * là không được báo cáo tần suất chính xác.

Đồng thời dưới đây cũng liệt kê các ADR được tổng hợp từ các báo cáo tự nguyện trong giai đoạn sau khi thuốc ra thị trường - trong những trường hợp này, tần suất gặp không ước đoán được và sẽ được ghi là "không rõ tần suất".

Rất thường gặp, ADR ≥ 1/10

Hệ miễn dịch: Kháng thể kháng nhân.

Hệ thần kinh: Mệt mỏi.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa.

Thường gặp, 1/100 ≤ ADR < 1/10

Tâm thần: Trầm cảm, ác mộng.

Hệ thần kinh: Đau đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: Buồn nôn, tiêu chảy.

Thị giác: Giảm thị lực.

Hô hấp: Khó thở.

Da: Ban da

Ít gặp, 1/1 000 ≤ ADR < 1/100

Hệ miễn dịch: Hội chứng giống Lupus.

Không rõ tần suất

Tâm thần: Rối loạn tâm thần, ảo giác, lú lẫn, mất ham muốn tình dục*, rối loạn giấc ngủ.

Thần kinh: Dị cảm*, các rối loạn hệ thần kinh trung ương.

Thị giác: Khô mắt*.

Tim: Suy tim*, nghẽn nhĩ thất độ 1, tăng nặng nghẽn nhĩ thất, chậm nhịp*.

Mạch: Chứng khập khiễng cách hồi, hội chứng Raynaud, tím tái ngoại vi và lạnh ngoại vi, tụt huyết áp*.

Hô hấp: Viêm phổi, thâm nhiễm phổi, co thắt phế quản.

Tiêu hóa: Nôn*.

Rối loạn chung: Hội chứng dừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Tăng huyết áp: Liều uống khởi đầu thông thường là 400 mg một lần trong ngày hoặc 200 mg/lần, 2 lần/ngày. Nếu chưa kiểm soát được huyết áp sau 2 tuần điều trị, tăng liều thành 400 mg/lần, 2 lần/ngày có thể đạt tác dụng tối ưu. Trong trường hợp tăng huyết áp nặng, có thể tăng liều đến tối đa 1,2 g/ngày, chia thành nhiều liều nhỏ.

Đau thắt ngực: Liều uống khởi đầu thông thường là 400 mg một lần trong ngày (hoặc 200 mg/lần, 2 lần/ngày). Trong trường hợp nặng, có thể dùng liều 300 mg/lần, 3 lần/ngày. Tổng liều có thể tăng đến 1,2 g/ngày nếu cần thiết. Khi giảm liều phải giảm dần như khi tăng liều.

Loạn nhịp: Liều uống khởi đầu là 200 mg/lần, 2 lần/ngày. Liều có thể được hiệu chỉnh tăng dần theo đáp ứng, lên đến 1,2 g/ngày. Chia liều nhỏ sẽ kiểm soát bệnh tốt hơn dùng đơn liều trong ngày.

Người cao tuổi: Người cao tuổi có sinh khả dụng đường uống cao gấp 2 lần so với người bình thường, vì vậy thường cần liều duy trì thấp hơn. Không dùng liều cao quá 800 mg/ngày ở người cao tuổi. Lưu ý đánh giá chức năng thận, giảm liều nếu có suy thận từ trung bình đến nặng.

Suy thận: Liều acebutolol cần giảm 50% khi mức lọc cầu thận từ 25 - 50 ml/phút và giảm 75% khi mức lọc cầu thận dưới 25 ml/phút. Số lần chia liều không được vượt quá 1 lần/ngày.

Trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả của thuốc trên trẻ em chưa được thiết lập.

Tương tác thuốc

Acebutolol có thể có tác dụng cộng hưởng khi dùng phối hợp với các thuốc hủy catecholamin như reserpin gây ra nhịp chậm đáng kể hoặc tụt huyết áp.

Không nên sử dụng acebutolol đồng thời với verapamil hoặc trong vòng vài ngày điều trị verapamil (và ngược lại). Thận trọng đặc biệt khi dùng cùng với bất kỳ thuốc nào trong nhóm chẹn kênh calci, đặc biệt là diltiazem.

Thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I (như disopyramid) và amiodaron có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ và gây ra tác dụng ức chế co cơ khi dùng đồng thời với thuốc chẹn beta.

Ở những bệnh nhân đái tháo đường không ổn định và phụ thuộc insulin, có thể cần phải giảm liều các thuốc điều trị đái tháo đường. Tuy nhiên thuốc chẹn beta cũng có thể làm giảm hiệu quả của glibenclamid. Các thuốc chẹn beta làm mờ dấu hiệu của tụt đường huyết (xem thêm phần thận trọng).

Ít có khả năng gặp tương tác thuốc do đẩy nhau khỏi vị trí gắn kết với protein huyết tương vì cả acebutolol và diacetolol đều ít liên kết với protein huyết tương.

Nếu thuốc chẹn beta được sử dụng đồng thời với clonidin, không nên dừng clonidin trong vòng một vài ngày sau khi dừng thuốc chẹn beta.
Acebutolol có thể đối kháng tác dụng với các thuốc giống giao cảm và các thuốc giãn phế quản nhóm xanthin.
Phối hợp thuốc chẹn beta với digoxin có thể gây ra chậm nhịp nghiêm trọng.
Tác dụng hạ huyết áp của các thuốc chẹn beta có thể bị giảm khi sử dụng đồng thời với các thuốc chống viêm không steroid.
Phối hợp với thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc nhóm barbiturat và phenothiazin cũng như phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc chẹn beta.
Thận trọng khi sử dụng cùng các thuốc gây mê (xem thêm phần Thận trọng).

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nơi khô, mát.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Nhịp quá chậm, nghẽn nhĩ thất, blốc dẫn truyền trong thất, tụt huyết áp, suy tim tăng nặng, động kinh và có thể co thắt phế quản, hạ đường huyết.
Xử trí: Rửa dạ dày.
Nhịp chậm: Atropin 1 - 3 mg tiêm tĩnh mạch, chia 3 lần. Nếu chưa có đáp ứng cho thêm isoproterenol tĩnh mạch (5 microgam/phút), theo dõi liên tục cho tới khi có đáp ứng. Đặt máy tạo nhịp khi rối loạn nhịp nặng.
Tụt huyết áp dai dẳng: Cần cho các thuốc kích thích giao cảm như epinephrin, dopamin hoặc dobutamin.
Co thắt phế quản: Cần cho các thuốc nhóm theophylin như aminophylin hoặc kích thích $beta_2$ giao cảm như terbutalin.
Thẩm tách máu có thể loại được acebutolol.

Thông tin qui chế
Acebutolol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Sectral.

ACENOCOUMAROL

Tên chung quốc tế: Acenocoumarol.

Mã ATC: B01AA07.

Loại thuốc: Thuốc uống chống đông máu. Thuốc kháng vitamin K.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 1 mg và 4 mg (viên nén 4 mg có thể bẻ thành 4 phần).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Acenocoumarol là một dẫn chất coumarin kháng vitamin K. Những thuốc này ức chế enzym vitamin K epoxid reductase, dẫn tới ngăn cản quá trình chuyển acid glutamic thành acid gamma-carboxyglutamic của các protein tiền thân của các yếu tố đông máu II, VII, IX, X.
Như vậy là các dẫn chất coumarin kháng vitamin K có tác dụng chống đông máu gián tiếp bằng cách ngăn cản sự tổng hợp các dạng hoạt động của các yếu tố đông máu trên (II, VII, IX, X).
Sau khi uống acenocoumarol, tác dụng đối với thời gian prothrombin kéo dài thường đạt tối đa trong vòng từ 24 đến 48 giờ, tùy thuộc liều dùng. Sau khi ngừng thuốc 48 giờ, thời gian prothrombin trở về mức trước khi dùng thuốc.
Sau khi uống, nói chung, các dẫn chất coumarin kháng vitamin K gây hạ prothrombin máu trong vòng 36 đến 72 giờ. Cân bằng điều trị bằng thuốc kháng vitamin K đòi hỏi nhiều ngày. Sau khi ngừng thuốc, tác dụng chống đông máu còn có thể kéo dài thêm 2 - 3 ngày. Thuốc có thể hạn chế được sự phát triển của các cục huyết khối đã có trước và ngăn ngừa được các triệu chứng huyết khối tắc mạch thứ phát, tuy không có tác dụng tiêu huyết khối trực tiếp vì không đảo ngược được thương tổn của mô bị thiếu máu cục bộ.
So với warfarin và phenprocoumon, acenocoumarol có lợi thế là thời gian tác dụng ngắn hơn.
Dược động học
Acenocoumarol được hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá. Sinh khả dụng đường uống đạt 60%. Một phần đáng kể đồng phân S(-)-acenocoumarol qua chuyển hóa bước đầu tại gan, trong khi sinh khả dụng của đồng phân R(+)-acenocoumarol là 100%. Thuốc gắn mạnh với protein huyết tương (99%). Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt trong vòng 1 - 3 giờ. Thể tích phân bố 0,16 - 0,34 lít/kg. Acenocoumarol qua nhau thai và một phần nhỏ được phát hiện trong sữa mẹ.
Acenocoumarol bị chuyển hoá ở gan bởi hệ enzym cytochrom P_{450} (isoenzym CYP2C9 chuyển hóa đồng phân *S*, đồng phân *R* bị chuyển hóa bởi một số isoenzym khác) thành các chất chuyển hóa amin và acetamid không có hoạt tính. Một vài chất chuyển hóa khác như diastereoisometric alcohol và chất chuyển hóa hydroxyl có thể có hoạt tính. Các nhà lâm sàng cần biết khả năng một số người bệnh nhạy cảm cao với acenocoumarol do tính đa hình của ty lạp thể ở gan, và có thể phải giảm liều ở người bệnh đó.
Nửa đời thải trừ của acenocoumarol khoảng 8 - 11 giờ.
Thuốc đào thải chủ yếu qua nước tiểu (60% trong khoảng 1 tuần) ở dưới dạng chuyển hóa và một phần qua phân (29% trong khoảng 1 tuần).

Chỉ định
Bệnh tim gây tắc mạch: Dự phòng biến chứng huyết khối tắc mạch do rung nhĩ, bệnh van hai lá, van nhân tạo.
Nhồi máu cơ tim: Dự phòng biến chứng huyết khối tắc mạch trong nhồi máu cơ tim biến chứng như huyết khối trên thành tim, rối loạn chức năng thất trái nặng, loạn động thất trái gây tắc mạch khi điều trị tiếp thay cho heparin. Dự phòng tái phát nhồi máu cơ tim khi không dùng được aspirin.
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và nghẽn mạch phổi và dự phòng tái phát khi thay thế tiếp cho heparin.
Dự phòng huyết khối tĩnh mạch, nghẽn mạch phổi trong phẫu thuật khớp háng.
Dự phòng huyết khối trong ống thông.

Chống chỉ định
Mẫn cảm đã biết với các dẫn chất coumarin hay thành phần có trong thuốc.
Thiếu hụt vitamin C, viêm màng trong tim do vi khuẩn, loạn sản máu hoặc bất kỳ rối loạn máu nào có tăng nguy cơ xuất huyết.
Tăng huyết áp (nặng).
Suy gan nặng, đặc biệt khi thời gian prothrombin đã bị kéo dài.
Nguy cơ chảy máu, mới can thiệp ngoại khoa về thần kinh và mắt hay khả năng phải mổ lại.
Tai biến mạch máu não (trừ trường hợp nghẽn mạch ở nơi khác).
Suy thận nặng (Cl_{cr} < 20 ml/phút).
Giãn tĩnh mạch thực quản.
Loét dạ dày - tá tràng đang tiến triển.
Không được phối hợp với aspirin liều cao, thuốc chống viêm không steroid nhân pyrazol, miconazol dùng đường toàn thân, âm đạo; phenylbutazon, cloramphenicol, diflunisal.
Không dùng acenocoumarol trong vòng 48 giờ sau khi sinh.

Thận trọng

Phải lưu ý đến khả năng nhận thức của người bệnh trong quá trình điều trị (nguy cơ uống thuốc nhầm). Hướng dẫn cẩn thận để họ tuân thủ chỉ định chính xác, hiểu rõ nguy cơ và thái độ xử lý, nhất là với người cao tuổi.

Phải nhấn mạnh việc uống thuốc đều hàng ngày vào cùng một thời điểm.

Phải xét nghiệm kiểm tra tỷ số chuẩn hóa quốc tế (INR) định kỳ và tại cùng một nơi.

Trường hợp can thiệp ngoại khoa, phải xem xét từng trường hợp để điều chỉnh hoặc tạm ngừng dùng thuốc chống đông máu, căn cứ vào nguy cơ huyết khối của người bệnh và nguy cơ chảy máu liên quan đến từng loại phẫu thuật.

Theo dõi cẩn thận và điều chỉnh liều cho phù hợp ở người suy thận vừa và nhẹ hoặc hạ protein máu.

Tai biến xuất huyết dễ xảy ra trong những tháng đầu điều trị, nên cần theo dõi chặt chẽ, đặc biệt khi người bệnh ra viện trở về nhà.

Không nên dừng thuốc đột ngột.

Thời kỳ mang thai

Đã có thống kê khoảng 4% dị dạng thai nhi khi người mẹ dùng thuốc này trong quý đầu thai kỳ. Vào các quý sau, vẫn thấy có nguy cơ (cả sảy thai). Vì vậy tránh dùng cho phụ nữ có thai, đặc biệt là trong 3 tháng đầu và 3 tháng cuối thai kỳ. Chỉ dùng thuốc khi không thể cho heparin.

Thời kỳ cho con bú

Tránh cho con bú. Nếu phải cho bú thì nên bù vitamin K cho đứa trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các biểu hiện chảy máu là biến chứng hay gặp nhất, có thể xảy ra trên khắp cơ thể: Hệ TKTƯ, các chi, các phủ tạng, trong ổ bụng, trong nhãn cầu,…

Đôi khi xảy ra ỉa chảy (có thể kèm theo phân nhiễm mỡ), đau khớp riêng lẻ.

Hiếm khi xảy ra: Rụng tóc; hoại tử da khu trú, có thể do di truyền thiếu protein C hay đồng yếu tố là protein S; mẩn da dị ứng.

Rất hiếm thấy bị viêm mạch máu, tổn thương gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Xem mục Quá liều và xử trí.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng phải được điều chỉnh nhằm đạt mục đích ngăn cản cơ chế đông máu tới mức không xảy ra huyết khối nhưng tránh được chảy máu tự phát. Liều dùng tuỳ thuộc vào đáp ứng điều trị của từng người.

Liều uống thông thường: Trong ngày đầu là 4 mg/ngày, ngày thứ 2 là 4 - 8 mg/ngày. Liều duy trì từ 1 - 8 mg/ngày tùy theo đáp ứng sinh học. Việc điều chỉnh thường tiến hành từng nấc 1 mg.

Acenocoumarol thường được uống một lần vào cùng một thời điểm mỗi ngày.

Theo dõi sinh học và điều chỉnh liều

Xét nghiệm sinh học thích hợp là đo thời gian prothrombin (PT) biểu thị bằng tỷ số chuẩn hóa quốc tế INR. Thời gian prothrombin cho phép thăm dò các yếu tố II, VII, X là những yếu tố bị giảm bởi thuốc kháng vitamin K. Yếu tố IX cũng bị giảm bởi thuốc kháng vitamin K, nhưng không được thăm dò bởi thời gian prothrombin. INR là một cách biểu thị thời gian Quick có tính đến độ nhạy của thuốc thử (thromboplastin) dùng để làm xét nghiệm, nên giảm được những thay đổi thất thường giữa các labo.

Khi không dùng thuốc kháng vitamin K, INR ở người bình thường là 1. Khi dùng thuốc trong những tình huống dưới đây, trong đa số trường hợp đích INR cần đạt là 2,5, dao động trong khoảng 2 và 3. INR dưới 2 phản ánh dùng thuốc chống đông máu chưa đủ. INR trên 3 là dùng thừa thuốc. INR trên 5 là có nguy cơ chảy máu.

Nhịp độ kiểm tra sinh học: Lần kiểm tra đầu tiên tiến hành 48 giờ ± 12 giờ sau lần uống thuốc kháng vitamin K đầu tiên để phát hiện sự tăng nhạy cảm của cá nhân. Nếu INR trên 2, báo hiệu sẽ quá liều khi cân bằng, vì vậy phải giảm bớt liều. Những lần kiểm tra sau tiến hành hàng ngày hoặc cách nhật cho tới khi INR ổn định, sau đó cách xa dần tùy theo đáp ứng, dài nhất là 12 tuần một lần.

Cân bằng điều trị đôi khi chỉ đạt sau nhiều tuần. Sau mỗi lần thay đổi liều, phải kiểm tra INR 1 - 2 ngày sau đó và nhắc lại cho tới khi đạt ổn định.

Nhìn chung, INR từ 2 - 3 được khuyến cáo để phòng hoặc điều trị huyết khối tắc tĩnh mạch, bao gồm nghẽn mạch phổi, rung nhĩ, bệnh van tim, hoặc van sinh học. INR từ 2,5 đến 3,5 được khuyến cáo sau nhồi máu cơ tim, người bệnh van tim cơ học, hoặc ở một số người bệnh có huyết khối hoặc hội chứng kháng phospholipid. INR cao hơn có thể được khuyến cáo cho tắc mạch tái phát.

Liều ở người cao tuổi: Liều khởi đầu phải thấp hơn liều người lớn. Liều trung bình cân bằng trong điều trị thường chỉ bằng 1/2 tới 3/4 liều người lớn.

Điều trị nối tiếp heparin - liệu pháp: Do tác dụng chống đông máu chậm của các thuốc kháng vitamin K, nên heparin phải được duy trì với liều không đổi trong suốt thời gian cần thiết, nghĩa là cho tới khi INR nằm trong trị số mong muốn 2 ngày liên tiếp. Trong trường hợp có giảm tiểu cầu do heparin, không nên cho kháng vitamin K sớm ngay sau khi ngừng heparin vì có nguy cơ tăng đông máu do protein S (chống đông máu) bị giảm sớm. Chỉ cho kháng vitamin K sau khi đã cho các thuốc kháng thrombin (danaparoid hoặc hirudin).

Cần dừng thuốc chống đông máu 5 ngày trước khi phẫu thuật. Nếu ngày trước khi phẫu thuật INR ≥ 1,5 thì cần cho uống vitamin K dạng tiêm 1 - 5 mg. Nếu cầm máu tốt thì có thể cho dùng lại thuốc (acenocoumarol) với liều duy trì bình thường vào tối ngày phẫu thuật hoặc sáng hôm sau.

Bệnh nhân dừng thuốc trước khi phẫu thuật được coi là có nguy cơ huyết khối cao nên có thể cần hỗ trợ bằng một loại heparin phân tử lượng thấp (dùng với liều điều trị). Cần dừng heparin phân tử lượng thấp ít nhất 24 giờ trước khi phẫu thuật. Nếu phẫu thuật có nguy cơ chảy máu cao, không được dùng lại heparin phân tử lượng thấp trong vòng ít nhất 48 giờ sau phẫu thuật.

Bệnh nhân đang dùng thuốc (acenocoumarol) cần phẫu thuật gấp mà có thể chậm lại khoảng 6 - 12 giờ thì có thể cho tiêm tĩnh mạch 5 mg vitamin K để đảo ngược tác dụng chống đông. Nếu không thể trì hoãn thì phải cho dùng cả vitamin K tiêm và hỗn hợp prothrombin khô (ví dụ 25 đơn vị/kg) và phải xét nghiệm xác định INR trước khi phẫu thuật.

Tương tác thuốc

Rất nhiều thuốc có thể tương tác với thuốc kháng vitamin K nên cần theo dõi người bệnh 3 - 4 ngày sau khi thêm hay bớt thuốc phối hợp.

Chống chỉ định phối hợp

Aspirin (nhất là với liều cao trên 3 g/ngày) làm tăng tác dụng chống đông máu và nguy cơ chảy máu do ức chế ngưng tập tiểu cầu và chuyển dịch thuốc uống chống đông máu ra khỏi liên kết với protein huyết tương.

Miconazol: Xuất huyết bất ngờ có thể nặng do tăng dạng tự do trong máu và ức chế chuyển hóa của thuốc kháng vitamin K.

Phenylbutazon làm tăng tác dụng chống đông máu kết hợp với kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa.

Thuốc chống viêm không steroid nhóm pyrazol: Tăng nguy cơ chảy máu do ức chế tiểu cầu và kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa.

Không nên phối hợp:

Aspirin với liều dưới 3 g/ngày.

Các thuốc chống viêm không steroid, kể cả loại ức chế chọn lọc COX-2.

Cloramphenicol: Tăng tác dụng của thuốc uống chống đông máu do làm giảm chuyển hóa thuốc này tại gan. Nếu không thể tránh phối hợp thì phải kiểm tra INR thường xuyên hơn, hiệu chỉnh liều trong và sau 8 ngày ngừng cloramphenicol.

Diflunisal: Tăng tác dụng của thuốc uống chống đông máu do cạnh tranh liên kết với protein huyết tương. Nên dùng thuốc giảm đau khác, thí dụ paracetamol.

Thận trọng khi phối hợp:

Alopurinol, aminoglutethimid, amiodaron, androgen, thuốc chống trầm cảm cường serotonin, benzbromaron, bosentan, carbamazepin, cephalosporin, cimetidin (trên 800 mg/ngày), cisaprid, cholestyramin, corticoid (trừ hydrocortison dùng điều trị thay thế trong bệnh Addison), cyclin, thuốc gây độc tế bào, fibrat, các azol trị nấm, fluoroquinolon, các loại heparin, nội tiết tố tuyến giáp, thuốc gây cảm ứng enzym, các statin, macrolid (trừ spiramycin), neviparin, efavirenz, nhóm imidazol, orlistat, pentoxifylin, phenytoin, propafenon, ritonavir, lopinavir, một số sulfamid (sulfamethoxazol, sulfafurazol, sulfamethizol), sucralfat, thuốc trị ung thư (tamoxifen, raloxifen), tibolon, vitamin E trên 500 mg/ngày, rượu, thuốc chống tập kết tiểu cầu, thuốc tiêu huyết khối,…cũng làm thay đổi tác dụng chống đông máu.

Quá liều và xử trí

Xử trí quá liều thường căn cứ vào INR và các dấu hiệu chảy máu, các biện pháp điều chỉnh phải tuần tự để không gây nguy cơ huyết khối. Nếu đã dừng thuốc chống đông nhưng không dùng vitamin K, cần xét nghiệm lại INR 2 - 3 ngày sau để đảm bảo rằng INR đã xuống.

INR < 5, ở mức điều trị, người bệnh không có biểu hiện chảy máu hoặc không cần hiệu chỉnh nhanh đông máu trước phẫu thuật: Bỏ 1 lần uống thuốc, rồi lại tiếp tục điều trị với liều thấp hơn khi đã đạt INR mong muốn. Nếu INR rất gần với INR mong muốn, thì giảm liều mà không cần phải bỏ lần uống thuốc.

5 < INR < 8, không có biểu hiện chảy máu khác ngoài chảy máu lợi hoặc chảy máu cam: Bỏ 1 hoặc 2 lần uống thuốc, đo INR thường xuyên hơn rồi khi đã đạt INR mong muốn, uống lại thuốc với liều thấp hơn.

5 < INR < 8, có chảy máu nhẹ: Ngừng thuốc, cho dùng vitamin K từ 1 - 3 mg theo đường truyền tĩnh mạch chậm. Chỉ dùng lại acenocoumarol khi INR < 5,0.

INR > 8, không có chảy máu: Ngừng acenocoumarol, cho uống 1 - 5 mg phytomenadiol (vitamin K1) (sử dụng dạng thuốc tiêm thay cho đường uống). Sau 24 giờ, nếu INR vẫn cao thì lặp lại điều trị với vitamin K. Chỉ dùng lại acenocoumarol khi INR < 5,0.

INR > 8, chảy máu nhẹ: Ngừng thuốc, cho dùng vitamin K từ 1 - 3 mg theo đường tiêm tĩnh mạch chậm. Sau 24 giờ nếu INR vẫn cao thì lặp lại liều vitamin K. Chỉ dùng lại acenocoumarol khi INR < 5,0.

Trong trường hợp có biểu hiện chảy máu nặng hoặc quá liều nặng (thí dụ INR > 20): Ngừng thuốc, tiêm tĩnh mạch chậm 5 mg vitamin K, cho dùng hỗn hợp prothrombin khô (yếu tố II, VII, IX và X) 25 - 50 đơn vị/kg (nếu không có hỗn hợp prothrombin khô thì thay thế bằng huyết tương tươi đông lạnh 15 ml/kg nhưng hiệu quả sẽ kém hơn). Không nên dùng kèm yếu tố VIIa trong trường hợp cấp cứu đảo ngược tác dụng chống đông.

Trường hợp ngộ độc do tai nạn thì cũng phải đánh giá theo INR và biểu hiện biến chứng chảy máu. Phải đo INR nhiều ngày sau đó (2 - 5 ngày), có tính đến nửa đời kéo dài của thuốc chống đông máu. Dùng vitamin K để hiệu chỉnh tác dụng của thuốc chống đông máu.

Độ ổn định và bảo quản

Để nơi khô, mát, tránh nắng trực tiếp.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Darius.

ACETAZOLAMID

Tên chung quốc tế: Acetazolamide.

Mã ATC: S01EC01.

Loại thuốc: Thuốc chống glôcôm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm acetazolamid natri 500 mg/5 ml;
Viên nén acetazolamid 125 mg, 250 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acetazolamid là chất ức chế không cạnh tranh, có phục hồi enzym carbonic anhydrase. Ức chế enzym này làm giảm tạo thành ion hydrogen và bicarbonat từ carbon dioxyd và nước, làm giảm khả năng sẵn có những ion này dùng cho quá trình vận chuyển tích cực vào các dịch tiết. Acetazolamid làm hạ nhãn áp bằng cách làm giảm sản xuất thủy dịch tới 50 - 60%. Cơ chế chưa được hoàn toàn biết rõ nhưng có lẽ liên quan đến giảm nồng độ ion bicarbonat trong các dịch ở mắt. Tác dụng trên mắt của acetazolamid độc lập với tác dụng lợi tiểu và vẫn được duy trì khi xuất hiện toan chuyển hóa. Tác dụng điều trị động kinh về mặt lý thuyết được cho rằng do toan chuyển hóa mang lại. Tuy nhiên, tác dụng trực tiếp của acetazolamid lên enzym carbonic anhydrase trong não có thể dẫn đến làm tăng áp lực CO_2, giảm dẫn truyền nơron thần kinh và cơ chế giải phóng adrenalin có thể có liên quan đến tác dụng này.

Trước đây acetazolamid được dùng làm thuốc lợi niệu do tăng cường thải trừ ion bicarbonat và các cation, chủ yếu là natri và kali. Tuy nhiên, tác dụng lợi tiểu yếu hơn các thiazid và khi sử dụng thuốc liên tục, hiệu lực bị giảm dần do toan chuyển hóa nên phần lớn đã được thay thế bằng các thuốc khác như thiazid hoặc furosemid.

Dược động học

Acetazolamid được hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa, đạt nồng độ đỉnh 12 - 27 microgam/ml trong máu sau khi uống liều 500 mg dạng viên nén. Nửa đời trong huyết tương khoảng 3 - 6 giờ. Thuốc liên kết mạnh với enzym carbonic anhydrase và đạt nồng độ cao ở mô có chứa enzym này, đặc biệt trong hồng cầu, vỏ thận. Liên kết với protein huyết tương cao, khoảng 95%. Thuốc được tìm thấy trong thủy dịch của mắt và trong sữa mẹ. Thuốc đào thải qua thận dưới dạng không đổi. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch, 70 - 100% (trung bình 90% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 24 giờ; sau khi uống viên nang giải phóng kéo dài, 47% liều thải trừ trong vòng 24 giờ. Thời gian bắt đầu có tác dụng, thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương và thời gian tác dụng làm giảm nhãn áp sau khi uống liều đơn acetazolamid như sau:

Dạng thuốc	Thời gian bắt đầu có tác dụng (giờ)	Thời gian đạt đỉnh (giờ)	Thời gian tác dụng (giờ)
Viên nén	1	1 - 4	8 - 12
Viên nang tác dụng kéo dài	2	3 - 6	18 - 24
Tiêm bắp	Chưa biết	Chưa biết	Chưa biết
Tiêm tĩnh mạch	2 phút	0,25	4 - 5

Chỉ định

Glôcôm góc mở (không sung huyết, đơn thuần mạn tính) điều trị ngắn ngày cùng các thuốc co đồng tử trước khi phẫu thuật; glôcôm góc đóng cấp (góc hẹp, tắc); glôcôm trẻ em hoặc glôcôm thứ phát do đục thủy tinh thể hoặc tiêu thể thủy tinh. Kết hợp với các thuốc khác để điều trị động kinh cơn nhỏ chủ yếu ở trẻ em và người trẻ tuổi.

Điều trị phù do suy tim sung huyết hoặc do dùng thuốc.

Phòng và làm thuyên giảm các triệu chứng (đau đầu, mệt mỏi, mất ngủ, buồn nôn, lơ mơ) đi kèm với chứng say núi (say độ cao).

Chống chỉ định

Nhiễm acid do thận, tăng clor máu vô căn. Bệnh Addison.

Suy gan, suy thận nặng, xơ gan.

Giảm kali huyết, giảm natri huyết, mất cân bằng điện giải khác.

Quá mẫn với các sulfonamid.

Điều trị dài ngày glôcôm góc đóng mạn tính hoặc sung huyết (vì acetazolamid có thể che lấp hiện tượng dính góc do giảm nhãn áp).

Thận trọng

Bệnh phổi tắc nghẽn, giãn phế nang. Người bệnh dễ bị nhiễm acid chuyển hóa, hoặc đái tháo đường. Người cao tuổi.

Các công việc cần tỉnh táo về thần kinh như vận hành máy móc tàu xe có thể bị ảnh hưởng.

Bệnh nhân cần được khuyến cáo phải thông báo ngay cho bác sỹ khi có bất kỳ hiện tượng phát ban nào trên da khi đang dùng thuốc.

Theo dõi công thức máu và cân bằng điện giải khi dùng thuốc trong thời gian dài.

Thời kỳ mang thai

Thuốc lợi tiểu thiazid và dẫn chất có thể đi qua hàng rào nhau thai, gây rối loạn điện giải đối với thai nhi. Một vài trường hợp gây giảm tiểu cầu sơ sinh. Vì vậy, acetazolamid không được sử dụng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Vì acetazolamid bài tiết vào sữa mẹ và có thể gây phản ứng có hại cho trẻ, nên cân nhắc ngừng cho con bú trong thời gian mẹ dùng acetazolamid hoặc không dùng thuốc này trong thời gian cho con bú, tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tiêm bắp gây đau do pH kiềm của dung dịch tiêm, có thể gây thoát mạch, dẫn đến loét nặng phải xử lý bằng phẫu thuật để tránh khuyết tật da.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, hoa mắt, chán ăn.

Tiêu hóa: Thay đổi vị giác.

Chuyển hóa: Nhiễm acid chuyển hóa.

Ít gặp, 1/100 > ADR >1/1 000

Toàn thân: Sốt, ngứa.

Thần kinh: Dị cảm, trầm cảm.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Chuyển hóa: Bài tiết acid uric trong nước tiểu giảm, bệnh gút có thể nặng lên; giảm kali máu tạm thời.

Tiết niệu - sinh dục: Đái ra tinh thể, sỏi thận, giảm tình dục.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Thiếu máu không tái tạo, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt, loạn tạo máu.

Da: Ngoại ban, hoại tử biểu bì, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, rậm lông.

Mắt: Cận thị.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hầu hết các phản ứng có hại đều liên quan đến liều dùng và có thể giảm bằng cách giảm liều hoặc ngừng thuốc. Tác dụng không mong muốn hiếm gặp nhưng nguy hiểm, có thể gây chết do loạn tạo máu, đặc biệt là suy tủy thiếu máu không tái tạo. Khi điều trị dài ngày cần kiểm tra công thức máu. Nhiễm acid chuyển hóa nặng thường gặp ở người già, người suy thận, người bị bệnh phổi tắc nghẽn hoặc giãn phế nang. Cần kiểm tra cân bằng điện giải trước và trong điều trị. Điều trị nhiễm acid chuyển hóa bằng natri bicarbonat hoặc kali carbonat.

Khi tiêm bắp xảy ra thoát mạch, tiêm 1 - 2 ml dung dịch natri citrat 3,8% dưới da gần vùng bị thoát mạch để trung hòa tính kiềm.

Liều lượng và cách dùng

Uống thuốc cùng thức ăn để giảm các kích ứng đường tiêu hóa, viên nén có thể được bẻ hoặc nghiền trong sirô sôcôla hoặc dâu để che dấu vị đắng của thuốc.

Bột pha tiêm được pha với ít nhất 5 ml nước cất pha tiêm để được dung dịch có nồng độ tối đa 100 mg/ml, tốc độ tiêm truyền tối đa 500 mg/phút. Chủ yếu tiêm tĩnh mạch vì tiêm bắp gây đau do pH kiềm.

Glôcôm góc mở: Người lớn:

Lần đầu tiên uống 250 mg/lần, ngày uống từ 1 - 4 lần. Liều duy trì tùy theo đáp ứng của người bệnh, thường liều thấp hơn là đủ.

Khi không uống được, tiêm tương đương với liều uống được khuyến cáo.

Trẻ em:

Uống 8 - 30 mg/kg/ngày hoặc 300 - 900 mg/m^2 diện tích bề mặt cơ thể/ngày, chia làm 3 lần.

Khi bị glôcôm cấp, tiêm tĩnh mạch 5 - 10 mg/kg mỗi 6 giờ.

Glôcôm thứ phát và trước phẫu thuật glôcôm góc đóng thứ phát ở người lớn:

Uống hoặc tiêm tĩnh mạch 250 mg/lần, 4 giờ/lần. Có thể dùng liệu pháp ngắn ngày 250 mg/lần, 2 lần/ngày.

Một số trường hợp glôcôm cấp, liều đơn khởi đầu 500 mg, sau đó duy trì bằng liều 125 - 250 mg/lần, 4 giờ/lần.

Co giật (động kinh): Người lớn:

Uống hoặc tiêm tĩnh mạch 8 - 30 mg/kg/ngày chia làm nhiều lần, có thể tới 4 lần/ngày, liều tối ưu từ 375 mg đến 1 000 mg/ngày, có thể thấp hơn ở một số bệnh nhân.

Khi acetazolamid dùng đồng thời với các thuốc chống động kinh khác, liều ban đầu 250 mg/ngày, sau đó tăng dần.

Trẻ em:

Giống liều người lớn. Tổng liều không vượt quá 750 mg.

Chú ý: Việc dùng thêm loại thuốc nào hoặc ngừng thuốc hoặc thay thế thuốc chống động kinh này bằng thuốc chống động kinh khác phải được thực hiện từ từ.

Phù do suy tim sung huyết hoặc do thuốc:

Người lớn:

Liều khởi đầu thông thường: Uống hoặc tiêm tĩnh mạch 250 - 375 mg/ngày (5 mg/kg) vào buổi sáng.

Trẻ em:
Uống hoặc tiêm tĩnh mạch 5 mg/kg/ngày hoặc 150 mg/m^2 diện tích bề mặt cơ thể vào buổi sáng.
Chú ý: Tăng liều không làm tăng tác dụng lợi tiểu mà làm tăng tác dụng phụ như mệt mỏi hoặc dị cảm.
Nếu ban đầu có đáp ứng giảm phù nhưng sau đó mất đáp ứng, cần ngừng thuốc 1 ngày để thận phục hồi. Nên dùng thuốc cách quãng (cách nhật hoặc dùng thuốc 2 ngày, nghỉ 1 ngày).
Chứng say núi
Uống 500 - 1 000 mg/ngày chia nhiều liều nhỏ, 24 - 48 giờ trước và trong quá trình leo núi. Khi đã đạt đến độ cao, sau 48 giờ, tiếp tục uống thuốc, có thể uống duy trì khi ở độ cao để kiểm soát triệu chứng.
Uống 125 mg trước khi đi ngủ để phòng rối loạn giấc ngủ do độ cao.
Liệt chu kỳ (do hạ kali trong bệnh Westphal)
Uống 250 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày. Một số trường hợp có thể tăng đến 1 500 mg/ngày.
Với bệnh nhân suy thận (cả người lớn và trẻ em):
Cl_{cr}: 10 - 50 ml/phút: Dùng thuốc mỗi 12 giờ.
Cl_{cr} < 10 ml/phút: Tránh sử dụng.

Tương tác thuốc
Sử dụng đồng thời acetazolamid với các thuốc lợi tiểu, corticosteroid (glucocorticoid, mineralocorticoid), corticotrophin và amphotericin B làm tăng thải trừ kali, từ đó có thể gây hạ kali huyết nặng. Tác dụng điều trị và/hoặc tác dụng không mong muốn của amphetamin, chất kháng tiết acetyl cholin, mecamylamin, quinidin, thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể tăng lên hoặc kéo dài khi sử dụng đồng thời với acetazolamid do acetazolamid gây kiềm hóa nước tiểu làm giảm thải trừ các thuốc trên. Ngược lại, nước tiểu kiềm làm tăng tốc độ thải trừ các acid yếu (phenobarbital và salicylat) làm hiệu quả các thuốc này giảm đi.
Methenamin và các hợp chất như methenamin hippurat và mandelat cần nước tiểu acid để có tác dụng nên có thể bị mất hoạt tính khi dùng cùng với acetazolamid.
Acetazolamid làm tăng thải trừ lithi nên cần theo dõi đáp ứng khi sử dụng phối hợp.
Toan chuyển hóa gây ra tăng tính thấm vào mô từ đó tăng độc tính salicylat còn salicylat lại làm giảm bài tiết acetazolamid nên độc tính quan sát được trên các bệnh nhân có thể từ acetazolamid hoặc từ salicylat hoặc cả hai.
Đáp ứng hạ glucose huyết của insulin và các thuốc chống đái tháo đường dùng đường uống có thể bị giảm khi sử dụng đồng thời acetazolamid.
Các barbiturat, carbamazepin, phenytoin, primidon dùng cùng với acetazolamid có thể gây nhuyễn xương.
Dùng đồng thời glycosid digitalis với acetazolamid làm tăng độc tính của digitalis do hạ kali huyết, có thể gây tử vong do loạn nhịp tim.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản viên nén và bột acetazolamid natri tiệt trùng ở 15 - 30 ºC. Sau khi pha thành dung dịch, dung dịch thuốc tiêm vẫn ổn định trong vòng 3 ngày nếu bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 ºC và ổn định trong 12 giờ nếu bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ºC. Tuy nhiên, vì thuốc không có chất bảo quản, nên phải sử dụng trong vòng 24 giờ. Dung dịch acetazolamid natri trong glucose 5% và trong natri clorid 0,9% bền vững trong 5 ngày ở 25 ºC, bị giảm hoạt lực dưới 7,2%. Ở 5 ºC mức giảm hoạt lực dưới 6% sau khi bảo quản 44 ngày. pH của dung dịch giảm nhẹ có thể do sự tạo thành acid acetic khi acetazolamid bị phân hủy. Ở -10 ºC, cả 2 dung dịch bị giảm hoạt lực dưới 3% sau khi bảo quản 44 ngày. Rã đông dưới vòi nước và trong lò vi sóng cho kết quả tương tự nhau.
Hỗn dịch uống chứa acetazolamid 25 mg/ml được pha từ viên nén với sự hỗ trợ của sorbitol 70% ổn định ít nhất 79 ngày ở 5 ºC, 22 ºC và 30 ºC. Dung dịch tạo thành được khuyến cáo bảo quản trong lọ thủy tinh sẫm màu ở pH 4 - 5.

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

ACETYLCYSTEIN

Tên chung quốc tế: Acetylcysteine.

Mã ATC: R05CB01, S01XA08, V03AB23.

Loại thuốc: Thuốc tiêu chất nhày; thuốc giải độc (quá liều paracetamol).

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 200 mg.
Gói thuốc bột: 200 mg.
Dung dịch thuốc hít qua miệng, thuốc nhỏ vào khí quản và thuốc uống: 100 mg/ml, 200 mg/ml.
Dung dịch tiêm đậm đặc: 200 mg/ml để pha dịch truyền.
Thuốc nhỏ mắt: Acetylcystein 5%, hypromelose 0,35%.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Acetylcystein (N-acetylcystein) là dẫn chất N-acetyl của L-cystein, một acid amin tự nhiên. Acetylcystein có tác dụng tiêu chất nhày do sulhydryl tự do làm giảm độ quánh của đờm ở phổi có mủ hoặc không bằng cách tách đôi cầu nối disulfua trong mucoprotein và tạo thuận lợi để tống đờm ra ngoài bằng ho, dẫn lưu tư thế hoặc bằng phương pháp cơ học. Tác dụng này mạnh nhất ở pH 7 - 9 và không bị tác động do DNA.
Acetylcystein được dùng làm thuốc giải độc khi quá liều paracetamol và cơ chế chính xác của tác dụng bảo vệ cho gan chưa được biết đầy đủ. Nghiên cứu *in vitro* và trên động vật cho thấy rằng một lượng paracetamol bị chuyển hoá bởi enzym cytochrom P_{450} tạo thành chất chuyển hóa trung gian có độc tính (N-acetyl-p-benzoquinoneimin, N-acetylimidoquinon, NAPQI) gây hoại tử tế bào gan, các chất này được tiếp tục chuyển hoá bằng liên hợp với glutathion để được thải trừ qua nước tiểu. Trong quá liều paracetamol có thể gây ra thiếu hụt glutathion và vì vậy giảm sự bất hoạt các chất chuyển hóa trung gian có độc tính này, đồng thời đường chuyển hóa bằng liên hợp acid glucuronic và acid sulfuric trở thành bão hòa. Acetylcystein có tác dụng bảo vệ gan bởi đã duy trì hoặc khôi phục nồng độ glutathion của gan là chất cần thiết để làm bất hoạt chất chuyển hóa trung gian của paracetamol gây độc cho gan hoặc như một chất nền đối với sự liên hợp của các chất chuyển hoá trung gian có độc tính. Acetylcystein có tác dụng bảo vệ gan tốt nhất nếu dùng trong vòng 8 giờ sau khi bị quá liều paracetamol và có thể có tác dụng sau 24 giờ. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy rằng, khi uống acetylcystein thì nồng độ thuốc ở gan cao hơn so với khi tiêm tĩnh mạch nhưng hay gây nôn. Có thể phải dùng thuốc chống nôn. Tiêm tĩnh mạch cho nồng độ huyết tương cao hơn uống và có thể có tác dụng ích lợi ngoài gan, nhưng có thể gây phản ứng phản vệ.
Cơ chế chính xác acetylcystein có thể ngăn được nhiễm độc thận do thuốc cản quang còn chưa biết rõ. Có thể nhiễm độc thận do thuốc cản quang liên quan đến tạo thành loại oxygen có hoạt

tính hoặc liên quan đến giảm hoạt tính của chất kháng oxy hóa; acetylcystein là một chất kháng oxy hóa chứa thiol nên có thể làm giảm khả năng gây hại tế bào của các gốc oxygen tự do phát sinh. Thêm vào đó, thuốc làm tăng tác dụng sinh học của nitrogen oxyd bằng cách kết hợp với oxyd tạo thành S-nitrosothiol là một chất có tác dụng giãn mạch mạnh. Tương tác giữa acetylcystein với nitrogen oxyd có thể hạn chế sản xuất gốc peroxinitrat gây tổn hại vì acetylcystein cạnh tranh với gốc superoxid để chiếm nitrogen oxyd. Tuy nhiên, các số liệu nghiên cứu đã có chưa đủ để đưa ra kết luận chính xác về hiệu quả của acetylcystein trong chỉ định phòng suy giảm chức năng thận do sử dụng chất cản quang.

Dược động học

Sau khi hít qua miệng hoặc nhỏ thuốc vào khí quản, phần lớn thuốc tham gia vào phản ứng sulfhydryl-disulfid, số còn lại được biểu mô phổi hấp thu. Sau khi uống, acetylcystein được hấp thu nhanh ở đường tiêu hóa và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 0,5 - 1 giờ sau khi uống liều 200 - 600 mg, bị gan khử acetyl thành cystein và sau đó được chuyển hóa. Sinh khả dụng khi uống thấp và có thể do chuyển hóa trong thành ruột và chuyển hóa bước đầu trong gan. 83% thuốc gắn với protein huyết tương. Độ thanh thải thận có thể chiếm 30% độ thanh thải toàn thân.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, nửa đời thải trừ là 5,6 giờ ở người lớn và 11 giờ ở trẻ sơ sinh; nửa đời thải trừ tăng trung bình khoảng 80% ở người bị suy gan nặng.

Thể tích phân bố là 0,47 lít/kg; tỷ lệ gắn protein huyết tương 83%.

Chỉ định

Tiêu chất nhầy trong bệnh nhày nhớt (mucoviscidosis) (xơ nang tuyến tụy), bệnh lý hô hấp có đờm nhày quánh như trong viêm phế quản cấp và mạn và làm sạch thường quy trong mở khí quản.

Giải độc trong quá liều paracetamol.

Được dùng tại chỗ trong điều trị hội chứng khô mắt (viêm kết giác mạc khô, hội chứng Sjogren) kết hợp với tiết bất thường chất nhày.

Chống chỉ định

Tiền sử hen (nguy cơ phản ứng co thắt phế quản với tất cả các dạng thuốc chứa acetylcystein).

Quá mẫn với acetylcystein hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Trẻ em < 2 tuổi với chỉ định tiêu chất nhày.

Thận trọng

Phải giám sát chặt chẽ người bệnh có nguy cơ phát hen nếu dùng acetylcystein cho người có tiền sử dị ứng; nếu có co thắt phế quản, phải dùng thuốc phun mù giãn phế quản như salbutamol (thuốc $beta_2$ adrenergic chọn lọc, tác dụng ngắn) hoặc ipratropium (thuốc kháng muscarin) và phải ngừng acetylcystein ngay.

Khi điều trị với acetylcystein, có thể xuất hiện nhiều đờm loãng ở phế quản, cần phải hút để lấy ra nếu người bệnh giảm khả năng ho.

Sốc phản vệ dẫn đến tử vong khi dùng aceylcystein đã được báo cáo, thường xảy ra trong thời gian 30 - 60 phút, cần theo dõi và ngừng thuốc nếu phản ứng xảy ra và xử trí kịp thời.

Phải hết sức chú ý điều chỉnh lượng dịch truyền khi điều trị quá liều paracetamol để tránh truyền dịch quá tải gây ra triệu chứng hạ natri huyết, co giật, tử vong. Kiểm soát chặt chẽ hơn đối với trẻ em, người bệnh có thể trọng dưới 40 kg.

Nếu có nôn dữ dội khi uống thuốc thì cần theo dõi chảy máu dạ dày hoặc giãn thực quản, loét dạ dày.

Thời kỳ mang thai

Điều trị quá liều paracetamol bằng acetylcystein ở người mang thai có khả năng ngăn chặn được độc tính cho gan ở thai nhi cũng như ở người mẹ.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc dùng an toàn cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Acetylcystein có giới hạn an toàn rộng. Tuy hiếm gặp co thắt phế quản rõ ràng trong lâm sàng do acetylcystein, nhưng vẫn có thể xảy ra với tất cả các dạng thuốc chứa acetylcystein.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn (đường uống); phản ứng quá mẫn (truyền tĩnh mạch).

Tim mạch: Đỏ bừng, phù, tim đập nhanh.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Buồn ngủ, nhức đầu, ù tai.

Hô hấp: Viêm miệng, chảy nước mũi nhiều, ran ngáy.

Da: Phát ban, mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Co thắt phế quản kèm phản ứng dạng phản vệ toàn thân, sốt, rét run.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Dùng dung dịch acetylcystein pha loãng có thể giảm khả năng gây nôn nhiều do thuốc.

Phải điều trị ngay phản ứng phản vệ bằng tiêm dưới da adrenalin (0,3 - 0,5 ml dung dịch 1/1 000), thở oxy 100%, đặt nội khí quản nếu cần, truyền dịch tĩnh mạch để tăng thể tích huyết tương, hít thuốc chủ vận beta-adrenergic nếu co thắt phế quản, tiêm tĩnh mạch 500 mg hydrocortison hoặc 125 mg methylprednisolon.

Có thể ức chế phản ứng quá mẫn với acetylcystein bao gồm phát hồng ban toàn thân, ngứa, buồn nôn, nôn, chóng mặt, bằng dùng kháng histamin trước. Có ý kiến cho rằng quá mẫn là do cơ chế giả dị ứng trên cơ sở giải phóng histamin hơn là do nguyên nhân miễn dịch. Vì phản ứng quá mẫn đã xảy ra tới 3% số người tiêm tĩnh mạch acetylcystein để điều trị quá liều paracetamol, nên các thầy thuốc cần chú ý dùng kháng histamin để phòng phản ứng đó.

Liều lượng và cách dùng

Nếu dùng làm thuốc tiêu chất nhày, có thể phun mù, cho trực tiếp hoặc nhỏ vào khí quản dung dịch acetylcystein 10 - 20%. Thuốc tác dụng tốt nhất ở pH từ 7 đến 9, và pH của các chế phẩm bán trên thị trường có thể đã được điều chỉnh bằng natri hydroxyd.

Nếu dùng làm thuốc giải độc trong quá liều paracetamol, có thể cho uống dung dịch acetylcystein 5% hoặc tiêm tĩnh mạch nhỏ giọt. Dùng đường tiêm nhỏ giọt tĩnh mạch có thể gây phản ứng quá mẫn và cần theo dõi chặt chẽ lượng dịch truyền để tránh truyền dịch quá tải gây hạ natri huyết, co giật và tử vong. Nếu không thể tiêm tĩnh mạch acetylcystein thì phải dùng đường uống. Khi không có acetylcystein thì thay bằng methionin uống.

Acetylcystein được báo cáo là rất hiệu quả khi dùng trong vòng 8 giờ sau khi bị quá liều paracetamol, hiệu quả bảo vệ giảm đi sau thời gian đó, nhưng vẫn còn có ích sau 24 giờ. Chỉ sử dụng acetylcystein khi biết đã uống quá liều paracetamol hoặc khi nồng độ paracetamol trong máu (xác định sau 4 h từ khi uống) nằm trên đường có "khả năng" nhiễm độc của biểu đồ biểu diễn sự liên quan giữa nồng độ paracetamol và thời gian dùng thuốc (treatment line).

Điều trị cũng được chỉ định cho các người bệnh nghi nhiễm độc paracetmol khi uống tổng liều trên 150 mg/kg ở trẻ em và thiếu niên hoặc trên 7,5 g (ở thiếu niên và người lớn), khi không đo được nồng độ paracetamol trong huyết tương trong 8 - 10 giờ sau khi uống hoặc có nồng độ paracetamol trong huyết tương sau khi uống trên 24 giờ.

Giải độc quá liều paracetamol (tiêm truyền tĩnh mạch hoặc uống).

Tiêm truyền tĩnh mạch:

Dùng dung dịch tiêm truyền glucose 5% để chuẩn bị dịch truyền acetylcystein. Dùng dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9% để thay thế trong trường hợp không dùng được dung dịch tiêm truyền glucose 5%.

Liều dùng cho người lớn và trẻ em có cân nặng từ 40 kg trở lên:

Tổng liều dùng được truyền 3 giai đoạn (3 lần truyền), trong 21 giờ.

Giai đoạn 1 (lần truyền thứ 1): Liều dùng acetylcystein khoảng 150 mg/kg thể trọng. Thêm thể tích cần thiết dung dịch acetylcystein tiêm truyền đậm đặc nồng độ 200 mg/ml trong bảng 1 vào 200 ml dung dịch tiêm truyền glucose 5%, truyền trong 1 giờ.

Bảng 1:

Thể trọng	Thể tích acetylcystein đậm đặc nồng độ 200 mg/ml cần thiết để chuẩn bị dịch truyền tĩnh mạch giai đoạn 1
40 - 49 kg	34 ml
50 - 59 kg	42 ml
60 - 69 kg	49 ml
70 - 79 kg	57 ml
80 - 89 kg	64 ml
90 - 99 kg	72 ml
100 - 109 kg	79 ml
≥ 110 kg	83 ml (liều tối đa)

Giai đoạn 2 (lần truyền thứ 2): Bắt đầu ngay sau khi kết thúc giai đoạn 1. Liều dùng khoảng 50 mg/kg thể trọng. Thêm thể tích acetylcystein đậm đặc nồng độ 200 mg/ml cần thiết trong bảng 2 vào 500 ml dung dịch tiêm truyền glucose 5%, truyền trong 4 giờ.

Bảng 2:

Thể trọng	Thể tích acetylcystein đậm đặc nồng độ 200 mg/ml cần thiết để chuẩn bị dịch truyền tĩnh mạch giai đoạn 2
40 - 49 kg	12 ml
50 - 59 kg	14 ml
60 - 69 kg	17 ml
70 - 79 kg	19 ml
80 - 89 kg	22 ml
90 - 99 kg	24 ml
100 - 109 kg	27 ml
≥ 110 kg	28 ml (liều tối đa)

Giai đoạn 3 (lần truyền thứ 3): Bắt đầu ngay sau khi kết thúc giai đoạn 2. Liều dùng khoảng 100 mg/kg thể trọng. Thêm thể tích acetylcystein đậm đặc nồng độ 200 mg/ml cần thiết trong bảng 3 vào 1 000 ml dung dịch truyền glucose 5%, truyền trong 16 giờ.

Bảng 3:

Thể trọng	Thể tích acetylcystein đậm đặc nồng độ 200 mg/ml để chuẩn bị dịch tiêm truyền tĩnh mạch giai đoạn 3
40 - 49 kg	23 ml
50 - 59 kg	28 ml
60 - 69 kg	33 ml
70 - 79 kg	38 ml
80 - 89 kg	43 ml
90 - 99 kg	48 ml
100 - 109 kg	53 ml
≥ 110 kg	55 ml (liều tối đa)

Liều dùng cho trẻ em:

Sơ sinh: Bắt đầu liều 150 mg/kg trong 3 ml/kg dịch truyền glucose 5%, truyền trong 1 giờ; tiếp theo cho liều 50 mg/kg trong 7 ml/kg dịch truyền glucose 5% và truyền trong 4 giờ; tiếp tục truyền tiếp liều 100 mg/kg trong 14 ml/kg dịch truyền glucose 5% trong 16 giờ.

Trẻ từ 1 - 18 tuổi:

Cân nặng dưới 20 kg: Liều dùng giống như trẻ sơ sinh.

Cân nặng từ 20 - 40 kg: Bắt đầu liều 150 mg/kg trong 100 ml dịch truyền glucose 5%, truyền trong 1 giờ; tiếp theo cho liều 50 mg/kg trong 250 ml dịch truyền glucose 5% và truyền trong 4 giờ; truyền tiếp liều 100 mg/kg trong 500 ml dịch truyền glucose 5% trong 16 giờ.

Uống:

Dung dịch acetylcystein 5% được chuẩn bị bằng cách pha loãng dung dịch 20% với nước uống cola không có cồn và đường theo tỷ lệ 1 : 3. Dung dịch đã pha loãng nên dùng trong vòng 1 giờ sau khi pha. Nếu bệnh nhân bị nôn trong vòng 1 giờ sau khi uống thì phải uống lại liều vừa dùng, có thể dùng thuốc chống nôn hoặc đường đưa thuốc thích hợp khác như đưa thuốc vào đường dạ dày, tá tràng.

Người lớn và trẻ em, uống liều nạp đầu tiên 140 mg/kg; tiếp theo uống liều 70 mg/kg thể trọng, mỗi 4 giờ uống 1 lần và uống tổng cộng 17 lần sau liều đầu tiên.

Tiêu chất nhày:

Phun mù hoặc nhỏ trực tiếp vào khí quản:

Người lớn và trẻ em: Phun mù 3 - 5 ml dung dịch 20% hoặc 6 - 10 ml dung dịch 10% qua một mặt nạ hoặc đầu vòi phun, 3 - 4 lần/ngày. Nếu cần, có thể phun mù 1 - 10 ml dung dịch 20% hoặc 2 - 20 ml dung dịch 10%, cách 2 đến 6 giờ 1 lần.

Hoặc nhỏ trực tiếp vào khí quản người lớn và trẻ em từ 1 - 2 ml dung dịch 10 - 20%, mỗi giờ 1 lần. Có thể phải hút đờm loãng bằng máy hút. Không được sử dụng các đầu phun mù có chứa sắt, đồng, hoặc cao su.

Uống:

Người lớn: Uống một liều đơn 600 mg/ngày hoặc uống 200 mg/lần x 3 lần/ngày, dạng viên nén, cốm hoặc viên sủi hòa tan.

Trẻ em: 2 - 7 tuổi: 200 mg/lần, 2 lần/ngày; ≥ 7 tuổi: 200 mg/lần, 3 lần/ngày (liều như người lớn).

Điều trị khô mắt có tiết chất nhày bất thường:

Người lớn và trẻ em, dùng dung dịch acetylcystein 5% cùng với hypromellose, nhỏ 1 - 2 giọt/lần, mỗi ngày 3 - 4 lần.

Dự phòng giảm chức năng thận do thuốc cản quang:

Uống 600 mg, 2 lần/ngày. Dùng trong 2 ngày (Bắt đầu dùng 1 ngày trước và trong ngày dùng thuốc cản quang), tổng cộng 4 liều.

Tương tác thuốc

Acetylcystein là một chất khử nên tương kỵ hóa học với các chất oxy hóa.

Không được dùng đồng thời các thuốc ho khác hoặc bất cứ thuốc nào làm giảm bài tiết phế quản trong thời gian điều trị bằng acetylcystein.

Độ ổn định và bảo quản

Phải bảo quản lọ dung dịch natri acetylcystein ở 15 - 30 °C.

Sau khi mở tiếp xúc với không khí, dung dịch phải bảo quản ở 2 - 8 °C để làm chậm oxy hóa và phải dùng trong vòng 96 giờ.

Acetylcystein đậm đặc dùng để pha thuốc tiêm nên bảo quản ở 20 - 25 °C. Khi pha loãng với dung dịch dextrose 5%, dung dịch thu được bền ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ.

Tương kỵ

Acetylcystein phản ứng với một số kim loại, đặc biệt sắt, niken, đồng và với cao su. Cần tránh thuốc tiếp xúc với các chất đó. Không được dùng các máy phun mù có các thành phần bằng kim loại hoặc cao su.

Dung dịch natri acetylcystein tương kỵ về lý và/hoặc hóa học với các dung dịch chứa penicilin, oxacilin, oleandomycin, amphotericin B, tetracyclin, erythromycin lactobionat, hoặc ampicilin natri. Khi định dùng một trong các kháng sinh đó ở dạng khí dung, thuốc đó phải được phun mù riêng.
Dung dịch acetylcystein cũng tương kỵ về lý học với dầu iod, trypsin và hydrogen peroxyd.

Quá liều và xử trí
Quá liều acetylcystein có triệu chứng tương tự như triệu chứng của phản vệ, nhưng nặng hơn nhiều: Đặc biệt là giảm huyết áp. Các triệu chứng khác bao gồm suy hô hấp, tan máu, đông máu rải rác nội mạch và suy thận. Tử vong đã xảy ra ở người bệnh bị quá liều acetylcystein trong khi đang điều trị nhiễm độc paracetamol. Quá liều acetylcystein xảy ra khi tiêm truyền quá nhanh và với liều quá cao. Điều trị quá liều theo triệu chứng.

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

Tên thương mại
ACC; Aceblue; Ace-Cold; Acecyst; Acehasan; Acemuc; Acenews; Acetydona; Acinmuxi; Acitys; AC-lyte; Andonmuc; Atazeny Caps; Atazeny Sachet; Becocystein; Beemecin; Besamux; Bivicetyl; BromystSaVi; Broncemuc; Cadimusol; Coducystin 200; Esomez; Euxamus; Exomuc; Flemex-AC; Fluidasa; Gargalex; Glotamuc; Hacimux; Imecystine; Intes; Kacystein; Mecemuc; Mechomuk; Mekomucosol; Mitux; Mitux E; Mucobrima Granule; Mucocet; Mucokapp; Mucorid Granules; Mucoserine; Multuc 200; Mutastyl; Muxco; Muxenon; Muxystine; Mycomucc; Myercough; Mysoven Granules; Opebroncho; Oribier; Paratriam; Picymuc; Promid; SaVi Acetylcystein 200; SaViBromyst; Snelcough Cap.; Solmucol; Spalung; Stenac Effervescent; Suresh; Travimuc; Tufsine; Tylcyst; Uscmusol; Vacomuc; Vincystin; Xumocolat; Zentomyst 100.

ACICLOVIR

Tên chung quốc tế: Aciclovir (Acyclovir).

Mã ATC: D06BB03, J05AB01, S01AD03.

Loại thuốc: Thuốc chống virus.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 200 mg, 400 mg, 800 mg; Nang 200 mg;
Bột pha tiêm 1 g, 500 mg, 250 mg dưới dạng muối natri;
Hỗn dịch uống: Lọ 200 mg/5 ml, 5 g/125 ml, 4 g/50 ml;
Thuốc mỡ dùng ngoài 5%, tuýp 3 g, 15 g; Thuốc mỡ tra mắt 3%, tuýp 4,5 g;
Kem dùng ngoài 5%, tuýp 2 g, 10 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Aciclovir (acycloguanosin) là một purin nucleosid tổng hợp, có tác dụng chống virus *Herpes simplex* và *Varicella zoster*. Để có tác dụng, aciclovir phải được phosphoryl hóa thành dạng có hoạt tính là aciclovir triphosphat. Đầu tiên, aciclovir được chuyển thành aciclovir monophosphat nhờ enzym của virus là thymidin kinase, sau đó chuyển tiếp thành aciclovir diphosphat nhờ enzym của tế bào là guanylat kinase và cuối cùng thành aciclovir triphosphat bởi một số enzym khác của tế bào (như phosphoglycerat kinase, pyruvat kinase, phospho-enolpyruvat carboxykinase). Aciclovir triphosphat ức chế sự tổng hợp ADN và sự nhân lên của virus bằng cách ức chế enzym ADN polymerase cũng như sự gắn kết vào ADN của virus, mà không ảnh hưởng gì đến chuyển hóa của tế bào bình thường. Trong tế bào không nhiễm virus *Herpes*, *in vitro*, aciclovir chỉ được các enzym tế bào (vật chủ) phosphoryl hóa với lượng tối thiểu. Aciclovir cũng được chuyển đổi thành aciclovir triphosphat bằng một số cơ chế khác vì thuốc có tác dụng đối với một số virus không có thymidin kinase (thí dụ virus *Epstein-Barr*, *Cytomegalovirus*). Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy aciclovir triphosphat được sản xuất ra ở nồng độ thấp thông qua các enzym phosphoryl hóa chưa được xác định của tế bào bị nhiễm *Epstein-Barr* và *Cytomegalovirus*.
Hoạt tính kháng virus *Epstein-Barr* của acyclovir có thể do ADN polymerase của virus tăng nhạy cảm bị ức chế với nồng độ thấp của aciclovir triphosphat (được tạo ra do enzym tế bào phosphoryl hóa). Hoạt tính kháng *Cytomegalovirus* ở người có thể do ức chế tổng hợp polypeptid đặc hiệu của virus; ức chế này đòi hỏi nồng độ cao aciclovir hoặc aciclovir triphosphat *in vitro*.
Cơ chế tác dụng chống lại các virus nhạy cảm khác như *Epstein-Barr* và *Cytomegalovirus* vẫn chưa được rõ, cần nghiên cứu thêm.
Tác dụng của aciclovir mạnh nhất trên virus *Herpes simplex* typ 1 (HSV-1) và kém hơn ở virus *Herpes simplex* typ 2 (HSV-2), virus *Varicella zoster* (VZV), tác dụng yếu nhất trên *Epstein Barr* và *Cytomegalovirus* (CMV). Aciclovir không có tác dụng chống lại các virus tiềm ẩn, nhưng có một vài bằng chứng cho thấy thuốc ức chế virus *Herpes simplex* tiềm ẩn ở giai đoạn đầu tái hoạt động. Kháng thuốc: *In vitro* và *in vivo*, virus *Herpes simplex* kháng aciclovir tăng lên, do xuất hiện thể đột biến thiếu hụt thymidin kinase của virus, là enzym cần thiết để aciclovir chuyển thành dạng có hoạt tính. Cũng có cơ chế kháng thuốc khác là do sự thay đổi đặc tính của thymidin kinase hay giảm nhạy cảm với ADN polymerase của virus. Kháng aciclovir do thiếu hụt thymidin kinase có thể gây kháng chéo với các thuốc kháng virus khác cũng được phosphoryl hóa bởi enzym này, như brivudin, idoxuridin và ganciclovir.
Virus kháng thuốc trở thành một vấn đề đối với người bệnh suy giảm miễn dịch. Đặc biệt người bệnh AIDS hay bị nhiễm virus *Herpes simplex* kháng aciclovir ở da, niêm mạc.
Dược động học
Aciclovir hấp thu kém qua đường uống. Sinh khả dụng đường uống khoảng 10 - 20%. Thức ăn không làm ảnh hưởng đến hấp thu của thuốc. Aciclovir phân bố rộng trong dịch cơ thể và các cơ quan như: Não, thận, phổi, ruột, gan, lách, cơ, tử cung, niêm mạc và dịch âm đạo, nước mắt, thủy dịch, tinh dịch, dịch não tủy. Sau khi tiêm tĩnh mạch dạng muối natri của aciclovir, nồng độ thuốc trong dịch não tủy đạt được khoảng 50% nồng độ thuốc trong huyết tương. Liên kết với protein thấp (9 - 33%). Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh sau khi uống từ 1,5 - 2 giờ.
Ở người bệnh chức năng thận bình thường, nửa đời thải trừ khoảng 2 - 3 giờ; ở người bệnh suy thận mạn trị số này tăng và có thể đạt tới 19,5 giờ ở bệnh nhân vô niệu. Trong thời gian thẩm phân máu, nửa đời thải trừ giảm xuống còn 5,7 giờ và khoảng 60% liều aciclovir được đào thải trong quá trình thẩm phân.
Probenecid làm tăng nửa đời và AUC của aciclovir.
Aciclovir qua được hàng rào nhau thai và phân bố được vào sữa mẹ với nồng độ gấp 3 lần trong huyết thanh mẹ. Thuốc cũng được chuyển hóa một phần qua gan thành 9-carboxymethoxymethylguanin (CMMG) và một lượng nhỏ 8-hydroxy-9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanin.
Aciclovir được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không đổi qua lọc cầu thận và bài tiết ống thận. Khoảng 2% tổng liều thải trừ

qua phân. Phần lớn liều tĩnh mạch đơn được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi trong vòng 24 giờ. Ở người lớn có chức năng thận bình thường, khoảng 30 - 90% liều tĩnh mạch đơn thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi trong vòng 72 giờ, xấp xỉ 8 - 14% và dưới 0,2% thải trừ qua nước tiểu ở dạng CMMG và 8-hydroxy-9-(2-hydroxy- ethoxymethyl)guanin (tương ứng). Aciclovir được thải khi thẩm phân máu.

Aciclovir thường được hấp thu rất ít khi bôi trên da lành, nhưng có thể tăng lên khi thay đổi công thức bào chế. Aciclovir dùng dưới dạng thuốc mỡ tra mắt 3% đạt được nồng độ tương đối cao trong thủy dịch nhưng lượng hấp thu vào máu không đáng kể.

Chỉ định

Điều trị nhiễm virus *Herpes simplex* (typ 1 và 2) lần đầu và tái phát ở niêm mạc - da (viêm miệng - lợi, viêm bộ phận sinh dục), viêm não - màng não, ở mắt (viêm giác mạc).

Dự phòng nhiễm HSV ở niêm mạc - da bị tái phát ít nhất 6 lần/năm, ở mắt (viêm giác mạc tái phát sau 2 lần/năm) hoặc trường hợp phải phẫu thuật ở mắt.

Nhiễm virus *Varicella Zoster*:

Zona, dự phòng biến chứng mắt do Zona mắt. Thủy đậu ở người mang thai: Bệnh xuất hiện 8 - 10 ngày trước khi đẻ.

Thủy đậu sơ sinh.

Sơ sinh trước khi phát bệnh: Khi mẹ bị thủy đậu 5 ngày trước và 2 ngày sau khi đẻ.

Thủy đậu nặng ở trẻ dưới 1 tuổi.

Thủy đậu có biến chứng, đặc biệt viêm phổi do thủy đậu.

Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng aciclovir cho người bệnh mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Thận trọng với người suy thận, liều dùng phải điều chỉnh theo độ thanh thải creatinin. Tiêm truyền tĩnh mạch chậm, với thời gian ít nhất 1 giờ để tránh kết tủa aciclovir trong thận. Tránh tiêm nhanh hoặc tiêm với một lượng lớn. Cần cho đủ nước. Nguy cơ suy thận tăng lên, nếu dùng đồng thời với các thuốc độc với thận.

Điều trị tiêm truyền tĩnh mạch liều cao có thể gây tăng creatinin huyết thanh có hồi phục, đặc biệt với người bệnh mất nước, dễ làm tăng kết tủa aciclovir trong ống thận.

Tiêm tĩnh mạch aciclovir có thể gây các biểu hiện bệnh não. Phải thận trọng khi tiêm cho người có bệnh về hệ thần kinh, gan, thận, rối loạn điện giải, trạng thái thiếu oxygen. Phải thận trọng khi dùng cho người đã có phản ứng thần kinh khi dùng các thuốc độc cho tế bào hoặc đã tiêm methotrexat vào ống tủy hoặc interferon.

Thời kỳ mang thai

Chỉ nên dùng aciclovir cho người mang thai khi lợi ích điều trị hơn hẳn rủi ro có thể xảy ra với bào thai.

Thời kỳ cho con bú

Aciclovir được bài tiết qua sữa mẹ khi dùng đường uống, tuy nhiên chưa có ghi nhận về tác dụng có hại cho trẻ bú mẹ khi người mẹ đang dùng aciclovir. Nên thận trọng khi dùng thuốc đối với người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR thường hiếm gặp sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch aciclovir.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tại chỗ tiêm: Thường do thuốc tiêm ra ngoài tĩnh mạch, gây viêm và hoại tử mô.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, chán ăn, rối loạn tiêu hóa (khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch).

Huyết học: Thiếu máu, giảm bạch cầu, viêm hạch bạch huyết, giảm tiểu cầu. Ban xuất huyết giảm tiểu cầu, hội chứng tan huyết tăng urê máu, đôi khi dẫn đến tử vong đã từng xảy ra ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch dùng liều cao aciclovir.

Thần kinh trung ương: Đau đầu, chóng mặt, hành vi kích động. Ít gặp là các phản ứng thần kinh hoặc tâm thần (ngủ lịm, run, lẫn, ảo giác, cơn động kinh).

Da: Phát ban, ngứa, mày đay.

Các phản ứng khác: Sốt, đau, test gan tăng, viêm gan, vàng da, đau cơ, phù mạch, rụng tóc. Thuốc có thể kết tủa ở ống thận khi tiêm tĩnh mạch, dẫn đến suy thận cấp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường hiếm xảy ra và nhẹ, tự hết. Nếu các triệu chứng nặng (lú lẫn, hôn mê ở người suy thận), phải ngừng thuốc ngay. Diễn biến thường tốt sau khi ngừng thuốc, ít khi phải thẩm phân máu.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị bằng aciclovir phải được bắt đầu càng sớm càng tốt khi có dấu hiệu và triệu chứng của bệnh.

Uống: Liều uống thay đổi tùy theo chỉ định:

Điều trị nhiễm *Herpes simplex* tiên phát bao gồm cả *Herpes* sinh dục: Liều thông thường uống 200 mg/lần ngày uống 5 lần, cách nhau 4 giờ. Uống trong 5 - 10 ngày.

Nếu suy giảm miễn dịch nặng hoặc hấp thu kém: 400 mg/lần ngày 5 lần, dùng trong 5 ngày.

Loại bỏ tái phát ở người có khả năng miễn dịch (ít nhất có 6 lần tái phát/năm): Uống 800 mg/ngày chia làm 2 hoặc 4 lần. Liệu pháp điều trị phải ngừng sau 6 - 12 tháng để đánh giá kết quả.

Nếu tái phát thưa (< 6 lần/năm), chỉ nên điều trị đợt tái phát: 200 mg/lần, ngày uống 5 lần, uống trong 5 ngày. Bắt đầu uống khi có triệu chứng tiến triển.

Dự phòng HSV ở người suy giảm miễn dịch: 200 - 400 mg/lần, uống 4 lần mỗi ngày.

Nhiễm HSV ở mắt:

Điều trị viêm giác mạc: 400 mg/lần ngày uống 5 lần, uống trong 10 ngày.

Dự phòng tái phát, viêm giác mạc: (sau 3 lần tái phát/năm): 800 mg/ngày chia làm 2 lần. Đánh giá lại sau 6 - 12 tháng điều trị.

Trường hợp phải phẫu thuật mắt: 800 mg/ngày, chia làm 2 lần.

Thủy đậu: 800 mg/lần, 4 hoặc 5 lần/ngày. Uống trong 5 - 7 ngày.

Zona: Người lớn, 800 mg/lần, 5 lần/ngày, uống trong 5 - 10 ngày.

Trẻ em: 2 tuổi hoặc trên 2 tuổi: Liều như người lớn. Dưới 2 tuổi: dùng 1/2 liều người lớn.

Thủy đậu: Trên 2 tuổi: 20 mg/kg, tối đa 800 mg/lần, uống 4 lần/ngày. Uống trong 5 ngày.

Hoặc dưới 2 tuổi: 200 mg/lần, 4 lần mỗi ngày.

2 - 5 tuổi: 400 mg/lần, 4 lần/ngày.

6 tuổi và trên 6 tuổi: 800 mg/lần, 4 lần mỗi ngày.

Tiêm truyền tĩnh mạch: Dưới dạng muối natri trong 1 giờ.

Liều được tính theo dạng base. 1,1 g aciclovir natri tương đương khoảng 1 g aciclovir. Dung dịch để truyền thường được pha để có nồng độ khoảng 5 mg/ml (0,5%).

Ở người béo phì, liều phải tính theo cân nặng lý tưởng để tránh quá liều.

Người lớn:

Nhiễm HSV ở người suy giảm miễn dịch, herpes sinh dục khởi đầu nặng hoặc dự phòng nhiễm HSV ở người suy giảm miễn dịch: 5 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần. Điều trị từ 5 - 7 ngày.

Viêm não do HSV: 10 mg/kg/lần, cách 8 giờ /lần. Điều trị trong 10 ngày.

Nhiễm VZV: Ở người có khả năng miễn dịch: 5 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần; Ở người suy giảm miễn dịch: 10 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần; Ở phụ nữ mang thai: 15 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần.

Trẻ em:

3 tháng - 12 tuổi: Liều thường tính theo diện tích cơ thể. Một liệu trình thường kéo dài từ 5 - 10 ngày.

Nhiễm HSV (trừ viêm não - màng não) và VZV ở người có khả năng miễn dịch: 250 mg/m^2, cách 8 giờ/lần (khoảng 10 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần). Viêm não - màng não HSV hoặc nhiễm VZV nặng ở trẻ suy giảm miễn dịch: 500 mg/m^2, cách 8 giờ/lần (khoảng 20 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần).

Trẻ sơ sinh cho tới 3 tháng tuổi:

Nhiễm HSV: 10 mg/kg/lần cách 8 giờ/lần. Điều trị trong 7 - 10 ngày.

Nhiễm HSV lan tỏa: 20 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần, cho trong 14 ngày. Nếu có tổn thương thần kinh, kéo dài tới 21 ngày.

Nhiễm VZV: 20 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần. Điều trị ít nhất 7 ngày.

Thuốc mỡ aciclovir:

Điều trị nhiễm *Herpes simplex* môi và sinh dục khởi phát và tái phát. Cần điều trị càng sớm càng tốt. Nhiễm ở miệng hoặc âm đạo, cần thiết phải dùng điều trị toàn thân (uống). Với *Herpes zoster* cũng cần phải điều trị toàn thân.

Cách dùng thuốc mỡ: Bôi lên vị trí tổn thương cách 4 giờ một lần (5 đến 6 lần mỗi ngày) trong 5 đến 7 ngày, bắt đầu ngay từ khi xuất hiện triệu chứng.

Thuốc mỡ tra mắt: Ngày bôi 5 lần (tiếp tục ít nhất 3 ngày sau khi đã dùng liều điều trị).

Với người bệnh suy thận:

Liều thông thường	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều điều chỉnh
200 mg, cách nhau 4 giờ/lần, 5 lần/ngày	> 10 0 - 10	Không cần điều chỉnh 200 mg, cách nhau 12 giờ
400 mg, cách nhau 12 giờ/lần	> 10 0 - 10	Không cần điều chỉnh 200 mg, cách nhau 12 giờ
800 mg, cách nhau 4 giờ/lần, 5 lần/ngày	> 25 10 - 25 0 - 10	Không cần điều chỉnh liều 800 mg, cách nhau 8 giờ/lần 800 mg, cách nhau 12 giờ/lần

Uống: Liều và số lần uống phải thay đổi tùy theo mức độ tổn thương thận.

Điều chỉnh liều uống ở người suy thận:

Thẩm phân máu: Bổ sung 1 liều ngay sau mỗi lần thẩm phân máu.

Liều uống với người bệnh suy thận kèm nhiễm HIV như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Cách dùng
> 80	Không điều chỉnh liều
50 - 80	200 - 800 mg, cách nhau 6 - 8 giờ
25 - 50	200 - 800 mg, cách nhau 8 - 12 giờ
10 - 25	200 - 800 mg, cách nhau 12 - 24 giờ
< 10	200 - 400 mg, cách nhau 24 giờ

Tiêm truyền tĩnh mạch:

Liều tiêm truyền tĩnh mạch ở người suy thận như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Cách dùng
25 - 50	5 - 10 mg/kg, cách nhau 12 giờ
10 - 25	5 - 10 mg/kg, cách nhau 24 giờ
< 10	2,5 - 5 mg/kg, cách nhau 24 giờ

Liều tiêm truyền tĩnh mạch ở người suy thận kèm nhiễm HIV như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Cách dùng
> 50	Không điều chỉnh liều
10 - 50	5 mg/kg, cách nhau 12 - 24 giờ
< 10	2,5 mg/kg, cách nhau 24 giờ

Thẩm phân máu: Liều 2,5 - 5 mg/kg thể trọng, 24 giờ một lần, sau khi thẩm phân.

Siêu lọc máu động - tĩnh mạch hoặc tĩnh - tĩnh mạch liên tục: Liều như đối với trường hợp độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút.

Thời gian tiêm truyền: Phải tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất 1 giờ để tránh kết tủa aciclovir trong thận.

Pha dung dịch tiêm truyền:

Bột pha tiêm aciclovir natri được hòa tan trong nước cất pha tiêm hoặc dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9% để được dung dịch chứa 25 mg/ml hoặc 50 mg/ml. Pha loãng thêm để được dung dịch có nồng độ aciclovir không lớn hơn 7 mg/ml (0,5%) để truyền. Nếu nồng độ aciclovir > 10 mg/ml sẽ tăng nguy cơ viêm tĩnh mạch.

Theo liều lượng cần dùng, chọn số lượng và lọ thuốc có hàm lượng thích hợp. Pha thuốc trong thể tích dịch truyền cần thiết và lắc nhẹ cho đến khi tan hoàn toàn.

Trong quá trình chuẩn bị và hòa tan dung dịch, cần phải tiến hành trong điều kiện hoàn toàn vô khuẩn, và chỉ pha trước khi sử dụng và không sử dụng phần dung dịch đã pha không dùng hết.

Nếu thấy có vẩn hoặc tủa trong dung dịch trước hoặc trong khi tiêm truyền thì phải hủy bỏ.

Tương tác thuốc

Probenecid làm tăng nửa đời trong huyết tương và AUC của aciclovir, làm giảm thải trừ qua nước tiểu và độ thanh thải của aciclovir.

Dùng đồng thời zidovudin và aciclovir có thể gây trạng thái ngủ lịm và lơ mơ. Cần theo dõi sát người bệnh khi phối hợp.

Interferon làm tăng tác dụng chống virus HSV-1 *in vitro* của aciclovir. Tuy nhiên tương tác trên lâm sàng vẫn chưa rõ.

Amphotericin B và ketoconazol làm tăng hiệu lực chống virus của aciclovir.

Dùng aciclovir tiêm phải thận trọng với người bệnh đã dùng methotrexat vào ống tủy sống.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 15 - 25 °C, tránh ẩm và ánh sáng.

Tương kỵ

Tương kỵ với các chế phẩm của máu và dung dịch chứa protein.

Aciclovir tương kỵ với foscarnet.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ở người suy thận khi dùng aciclovir tiêm tĩnh mạch liều quá cao đã thấy ý thức thay đổi từ lú lẫn, ảo giác đến hôn mê. Tiến triển thường tốt sau khi ngừng thuốc và làm thẩm tách máu.

Tiêm tĩnh mạch liều duy nhất 80 mg/kg chưa gây ra triệu chứng quá liều.
Xử trí: Thẩm phân máu người bệnh cho đến khi chức năng thận phục hồi, ngừng thuốc, cho truyền nước và điện giải.

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

Tên thương mại
Aciherpin; Acirax; Aclocivis; Aclovia; Acrovy; Acyacy 800; Acymess; Acytomaxi; Acyvir; Agiclovir; Amclovir; Avir; Avircrem; Avirtab; Azalovir; Azein; Azooba; Beevirutal; Bondaxil; Cadirovib; Clovir; Cloviracinob; Cream Ikovir; Cyclolife; Daehwa Acyclovir; Declovir; Dovirex; Ficyc; Herperax; Herpevir; Hutevir; Ikovir; Ilpobio; Kem Zonaarme; Kemivir; Kukje Axyvax Tab.; Lacovir; Lovir; Mediclovir; Mediplex; Medskin acyclovir; Medskin Clovir; Mibeviru; NDC-Aciclovir 200; Newgenacyclovir; Op. Viran; Opelovax; Osafovir; Protoflam 200; Raneasin Tab.; Santovir; Vaxcilora ointment; Virless; Virupos; Wooridul Acyclovir; Y.P.Acyclovir Tab; Zovirax; Zovitit; Zoylin.

ACID ACETYLSALICYLIC
(Aspirin)

Tên chung quốc tế: Acetylsalicylic acid.

Mã ATC: A01AD05, B01AC06, N02BA01.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau salicylat; thuốc hạ sốt; thuốc chống viêm không steroid; thuốc ức chế kết tập tiểu cầu.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 325 mg, 500 mg, 650 mg.
Viên nén nhai được: 75 mg, 81 mg.
Viên nén giải phóng chậm (viên bao tan trong ruột): 81 mg, 162 mg, 165 mg, 325 mg, 500 mg, 650 mg, 975 mg.
Viên nén bao phim: 325 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Acid acetylsalicylic (aspirin) có tác dụng giảm đau, hạ nhiệt và chống viêm. Nói chung, cơ chế tác dụng của aspirin cũng tương tự như các thuốc chống viêm không steroid khác. Thuốc ức chế enzym cyclooxygenase (COX), dẫn đến ức chế tổng hợp prostaglandin, thromboxan và các sản phẩm khác như prostacyclin của cyclooxygenase. Có hai loại enzym COX: COX-1 thường được tìm thấy trong các mô tế bào bình thường của cơ thể (COX-1 duy trì bình thường niêm mạc dạ dày; chức năng thận và tiểu cầu) trong khi COX-2 chủ yếu thấy ở vị trí viêm, bị kích thích tăng tạo prostaglandin do các cytokin và trung gian hóa học của quá trình viêm. Cơ chế ức chế enzym COX của aspirin khác biệt hẳn so với các thuốc chống viêm không steroid khác. Aspirin gắn cộng trị với cả hai loại COX dẫn đến ức chế không đảo ngược hoạt tính của enzym này, do đó thời gian tác dụng của aspirin liên quan đến tốc độ vòng chuyển hóa của cyclooxygenase. Còn với các thuốc chống viêm không steroid khác, do chỉ ức chế cạnh tranh tại vị trí tác dụng của COX, thời gian tác dụng sẽ liên quan trực tiếp đến thời gian thuốc tồn tại trong cơ thể.
Aspirin có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Cơ chế do ức chế COX của tiểu cầu dẫn đến ức chế tổng hợp thromboxan A_2 là chất gây kết tập tiểu cầu. Tiểu cầu là tế bào không có nhân, không có khả năng tổng hợp COX mới, do đó không giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, aspirin ức chế không thuận nghịch kết tập tiểu cầu, tác dụng này kéo dài suốt đời sống của tiểu cầu (8 - 11 ngày). Tác dụng ức chế thromboxan A_2 xảy ra nhanh và không liên quan đến nồng độ aspirin trong huyết thanh có thể vì COX trong tiểu cầu đã bị bất hoạt trước khi vào tuần hoàn toàn thân. Tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu có tính chất tích lũy khi sử dụng các liều lặp lại. Liều aspirin 20 - 50 mg/ngày có thể hầu như ức chế hoàn toàn sự tổng hợp thromboxan của tiểu cầu trong vài ngày. Liều cao 100 - 300 mg có thể ngay tức thì cho tác dụng ức chế tối đa.
Aspirin còn ức chế sản sinh prostaglandin ở thận. Sự sản sinh prostaglandin ở thận ít quan trọng về mặt sinh lý với người bệnh có thận bình thường, nhưng có vai trò rất quan trọng trong duy trì lưu thông máu qua thận ở người suy thận mạn tính, suy tim, suy gan, hoặc có rối loạn về thể tích huyết tương. Ở những người bệnh này, tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận của aspirin có thể dẫn đến suy thận cấp tính, giữ nước và suy tim cấp tính.
Dược động học
Khi uống, aspirin được hấp thu nhanh từ đường tiêu hóa. Một phần aspirin được thủy phân thành salicylat trong thành ruột. Sau khi vào tuần hoàn, phần aspirin còn lại cũng nhanh chóng chuyển thành salicylat, tuy nhiên trong 20 phút đầu sau khi uống, aspirin vẫn giữ nguyên dạng trong huyết tương. Cả aspirin và salicylat đều có hoạt tính nhưng chỉ aspirin có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu.
Aspirin gắn protein huyết tương với tỷ lệ từ 80 - 90% và được phân bố rộng, với thể tích phân bố ở người lớn là 170 ml/kg. Khi nồng độ thuốc trong huyết tương tăng, có hiện tượng bão hòa vị trí gắn protein huyết tương và tăng thể tích phân bố. Salicylat cũng gắn nhiều với protein huyết tương và phân bố rộng trong cơ thể, vào được trong sữa mẹ và qua được hàng rào nhau thai.
Salicylat được thanh thải chủ yếu ở gan, với các chất chuyển hóa là acid salicyluric, salicyl phenolic glucuronid, salicylic acyl glucuronid, acid gentisuric. Các chất chuyển hóa chính là acid salicyluric và salicyl phenolic glucuronid dễ bị bão hòa và được động theo phương trình Michaelis Menten, các chất chuyển hóa còn lại theo động học bậc 1, dẫn đến kết quả tại trạng thái cân bằng, nồng độ salicylat trong huyết tương tăng không tuyến tính với liều. Sau liều 325 mg aspirin, thải trừ tuân theo động học bậc 1 và nửa đời của salicylat trong huyết tương là khoảng 2 - 3 giờ; với liều cao aspirin, nửa đời có thể tăng đến 15 - 30 giờ. Salicylat cũng được thải trừ dưới dạng không thay đổi qua nước tiểu, lượng thải trừ tăng theo liều dùng và phụ thuộc pH nước tiểu; khoảng 30% liều dùng thải trừ qua nước tiểu kiềm hóa so với chỉ 2% thải trừ qua nước tiểu acid hóa. Thải trừ qua thận liên quan đến các quá trình lọc cầu thận, thải trừ tích cực qua ống thận và tái hấp thu thụ động qua ống thận. Salicylat có thể được thải qua thẩm tách máu.

Chỉ định
Aspirin được chỉ định để giảm các cơn đau nhẹ và vừa, đồng thời giảm sốt. Vì có tỷ lệ cao về tác dụng phụ đến đường tiêu hóa, nên aspirin hay được thay thế bằng paracetamol, dung nạp tốt hơn.
Aspirin cũng được sử dụng trong chứng viêm cấp và mạn như viêm khớp dạng thấp, viêm khớp dạng thấp thiếu niên, viêm (thoái hóa) xương khớp và viêm đốt sống dạng thấp.
Nhờ tác dụng chống kết tập tiểu cầu, aspirin được sử dụng trong một số bệnh lý tim mạch như đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim và dự phòng biến chứng tim mạch ở các bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao. Thuốc cũng được sử dụng trong điều trị và dự phòng một số bệnh lý mạch não như đột quỵ. Aspirin được chỉ định trong điều trị hội chứng Kawasaki vì có tác dụng chống viêm, hạ sốt và chống huyết khối.

Chống chỉ định

Do nguy cơ dị ứng chéo, không dùng aspirin cho người đã có triệu chứng hen, viêm mũi hoặc mày đay khi dùng aspirin hoặc những thuốc chống viêm không steroid khác trước đây. Người có tiền sử bệnh hen không được dùng aspirin, do nguy cơ gây hen thông qua tương tác với cân bằng prostaglandin và thromboxan. Những người không được dùng aspirin còn gồm người có bệnh ưa chảy máu, giảm tiểu cầu, loét dạ dày hoặc tá tràng đang hoạt động, suy tim vừa và nặng, suy gan, suy thận, đặc biệt người có tốc độ lọc cầu thận dưới 30 ml/phút và xơ gan.

Thận trọng

Cần thận trọng khi điều trị đồng thời với thuốc chống đông máu hoặc khi có nguy cơ chảy máu khác. Không kết hợp aspirin với các thuốc kháng viêm không steroid và các glucocorticoid. Khi điều trị cho người bị suy tim nhẹ, bệnh thận hoặc bệnh gan, đặc biệt khi dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu, cần quan tâm xem xét cẩn thận nguy cơ giữ nước và nguy cơ giảm chức năng thận.

Ở trẻ em, khi dùng aspirin đã gây ra 1 số trường hợp hội chứng Reye, vì vậy cần hạn chế hoàn toàn chỉ định aspirin cho trẻ em dưới 16 tuổi chỉ trừ một số trường hợp như bệnh Kawasaki, viêm khớp dạng thấp thiếu niên, bệnh Still.

Người cao tuổi có thể dễ bị nhiễm độc aspirin, có khả năng do giảm chức năng thận. Cần phải dùng liều thấp hơn liều thông thường dùng cho người lớn.

Thời kỳ mang thai

Aspirin ức chế cyclooxygenase và sự sản sinh prostaglandin; điều này quan trọng với sự đóng ống động mạch. Aspirin còn ức chế co bóp tử cung, do đó gây trì hoãn chuyển dạ. Tác dụng ức chế sản sinh prostaglandin có thể dẫn đến đóng sớm ống động mạch trong tử cung, với nguy cơ nghiêm trọng tăng huyết áp động mạch phổi và suy hô hấp sơ sinh. Nguy cơ chảy máu tăng lên ở cả mẹ và thai nhi, vì aspirin ức chế kết tập tiểu cầu ở mẹ và thai nhi. Do đó, không được dùng aspirin trong 3 tháng cuối cùng của thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Aspirin vào trong sữa mẹ, nhưng với liều điều trị bình thường có rất ít nguy cơ xảy ra tác dụng có hại ở trẻ bú sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR phổ biến nhất liên quan đến hệ tiêu hóa, thần kinh và cầm máu.

Tần số ADR phụ thuộc vào liều. Có tới 5% tổng số người được điều trị có ADR. Thường gặp nhất là triệu chứng tiêu hóa (4%) và ở liều cao (trên 3 g một ngày), tỷ lệ người có ADR là trên 50% tổng số người được điều trị.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, khó tiêu, khó chịu ở thượng vị, ợ nóng, đau dạ dày, loét dạ dày - ruột.

TKTW: Mệt mỏi.

Da: Ban, mày đay.

Huyết học: Thiếu máu tan máu.

Thần kinh - cơ và xương: Yếu cơ. Hô hấp: Khó thở.

Khác: Sốc phản vệ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

TKTW: Mất ngủ, bồn chồn, cáu gắt.

Nội tiết và chuyển hóa: Thiếu sắt.

Huyết học: Chảy máu ẩn, thời gian chảy máu kéo dài, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Gan: Độc hại gan.

Thận: Suy giảm chức năng thận.

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR trên hệ thần kinh trung ương có thể hồi phục hoàn toàn trong vòng 2 - 3 ngày sau khi ngừng thuốc. Nếu có các triệu chứng chóng mặt, ù tai, giảm thính lực hoặc thương tổn gan, phải ngừng thuốc. Ở người cao tuổi, nên điều trị với liều aspirin thấp nhất có hiệu lực và trong thời gian ngắn nhất có thể được. Điều trị sốc phản vệ do aspirin với liệu pháp giống như khi điều trị các phản ứng phản vệ cấp tính. Adrenalin là thuốc chọn lọc và thường kiểm soát dễ dàng chứng phù mạch và mày đay.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn

Giảm đau/giảm sốt: Uống 300 - 900 mg, lặp lại sau mỗi 4 - 6 giờ nếu cần, tối đa là 4 g/ngày.

Chống viêm (viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp): Trong trường hợp viêm cấp có thể dùng liều 4 - 8 g/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ. Nồng độ salicylat trong huyết tương tối ưu để chống viêm là 150 - 300 microgam/ml, tuy nhiên ngay từ mức nồng độ này, đã có bệnh nhân gặp biểu hiện của độc tính như ù tai. Trong trường hợp mạn tính, liều đến 5,4 g/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ là đủ hiệu lực điều trị.

Ức chế kết tập tiểu cầu: Trong trường hợp dự phòng dài hạn biến chứng tim mạch trên bệnh nhân nguy cơ cao, dùng liều 75 - 150 mg/ngày. Trong trường hợp cấp tính, cần sử dụng ngay trong phác đồ trị liệu ban đầu như nhồi máu cơ tim, nhồi máu não, cơn đau thắt ngực không ổn định, dùng liều nạp 150 - 300 mg.

Trẻ em:

Chỉ định rất hạn chế vì nguy cơ hội chứng Reye.

Chống viêm khớp dạng thấp thiếu niên: Trẻ cân nặng dưới 25 kg uống liều ban đầu 60 - 130 mg/kg/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ (5 - 6 lần); trẻ nặng hơn có thể bắt đầu bằng liều 2,4 - 3,6 g/ngày. Liều duy trì thường dùng là 80 -100 mg/kg/ngày, một số trẻ có thể cần đến liều 130 mg/kg/ngày. Tuy nhiên, do nguy cơ độc tính, trẻ cân nặng trên 25 kg không nên dùng liều quá 100 mg/kg/ngày.

Bệnh Kawasaki:

Trong giai đoạn đầu có sốt: Theo phác đồ của Mỹ, uống aspirin trung bình 100 mg/kg/ngày (80 - 120 mg/kg/ngày), chia làm 4 lần, trong 14 ngày hoặc cho tới khi hết viêm. Cần điều chỉnh liều để đạt và duy trì nồng độ salicylat từ 20 - 30 mg/100 ml huyết tương. Theo phác đồ của Anh, liều ban đầu thấp hơn (30 - 50 mg/kg/ngày chia làm 4 lần đối với trẻ trên 1 tháng, và 32 mg/kg/ngày chia làm 4 lần đối với trẻ sơ sinh).

Trong giai đoạn dưỡng bệnh: Uống 3 - 5 mg/kg/ngày (uống 1 lần). Nếu không có bất thường ở động mạch vành thì thường phải tiếp tục điều trị tối thiểu 8 tuần. Nếu có bất thường tại động mạch vành, phải tiếp tục điều trị ít nhất 1 năm, kể cả khi bất thường đó đã thoái lui. Trái lại nếu bất thường tồn tại dai dẳng, thì phải điều trị lâu hơn nữa.

Tương tác thuốc

Nói chung nồng độ salicylat trong huyết tương ít bị ảnh hưởng bởi các thuốc khác, nhưng việc dùng đồng thời với aspirin làm giảm nồng độ của indomethacin, naproxen, và fenoprofen. Tương tác của aspirin với warfarin làm tăng nguy cơ chảy máu, và với methotrexat, thuốc hạ glucose máu sulphonylurê, phenytoin, acid valproic làm tăng nồng độ thuốc này trong huyết thanh và tăng độc tính. Tương tác khác của aspirin gồm sự đối kháng với natri niệu do spironolacton và sự phong bế vận chuyển tích cực của penicilin từ dịch não - tủy vào máu. Aspirin làm giảm tác dụng các thuốc acid uric niệu như probenecid và sulphinpyrazol.

Độ ổn định và bảo quản

Cần bảo quản aspirin ở nơi khô và mát. Trong không khí ẩm, thuốc thủy phân dần dần thành acid salicylic và acetic và có mùi giống như

giấm; nhiệt làm tăng tốc độ thủy phân. Bảo quản thuốc đạn trong tủ lạnh, không để đóng băng. Không dùng nếu thuốc có mùi giống như giấm mạnh.

Tương kỵ
Trong dung dịch nước hoặc nước ethanol, aspirin thủy phân thành acid salicylic và acetic, tốc độ thủy phân tăng lên ở nhiệt độ cao và phụ thuộc vào pH.

Quá liều và xử trí
Điều trị quá liều salicylat gồm:
Làm sạch dạ dày bằng cách gây nôn (chú ý cẩn thận để không hít vào) hoặc rửa dạ dày, cho uống than hoạt tính. Theo dõi và nâng đỡ các chức năng cần thiết cho sự sống. Điều trị sốt cao; truyền dịch, chất điện giải, hiệu chỉnh mất cân bằng acid-base; điều trị chứng tích ceton; giữ nồng độ glucose huyết thích hợp.
Theo dõi nồng độ salicylat huyết thanh cho tới khi thấy rõ nồng độ đang giảm tới mức không độc. Khi đã uống một liều lớn dạng thuốc giải phóng nhanh, nồng độ salicylat 500 microgam/ml (50 mg trong 100 ml) 2 giờ sau khi uống cho thấy ngộ độc nghiêm trọng, nồng độ salicylat trên 800 microgam/ml (80 mg trong 100 ml) 2 giờ sau khi uống cho thấy có thể gây chết. Ngoài ra, cần theo dõi trong thời gian dài nếu uống quá liều mức độ lớn, vì sự hấp thu có thể kéo dài; nếu xét nghiệm thực hiện từ khi uống đến trước 6 giờ không cho thấy nồng độ độc salicylat, cần làm xét nghiệm nhắc lại.
Gây bài niệu bằng kiềm hóa nước tiểu để tăng thải trừ salicylat. Tuy vậy, không nên dùng bicarbonat uống, vì có thể làm tăng hấp thu salicylat. Nếu dùng acetazolamid, cần xem xét kỹ tăng nguy cơ nhiễm acid chuyển hóa nghiêm trọng và ngộ độc salicylat (gây nên do tăng thâm nhập salicylat vào não vì nhiễm acid chuyển hóa).
Thực hiện truyền thay máu, thẩm tách máu, thẩm tách màng bụng, nếu cần khi quá liều nghiêm trọng.
Theo dõi phù phổi và co giật và thực hiện liệu pháp thích hợp nếu cần.
Truyền máu hoặc dùng vitamin K nếu cần để điều trị chảy máu.

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

Tên thương mại
Ascard-75; Aspegic; Aspilets EC; Aspirin; Aspirin MKP 81; Aspirin pH8; Opeasprin.

ACID AMINOCAPROIC

Tên chung quốc tế: Aminocaproic acid.

Mã ATC: B02AA01.

Loại thuốc: Thuốc kháng tiêu fibrin (Thuốc cầm máu).

Dạng thuốc và hàm lượng
Sirô: 1,25 g/5 ml.
Dung dịch uống: 1,25 g/5 ml.
Viên nén: 500 mg.
Thuốc tiêm để pha truyền tĩnh mạch: 250 mg/ml, lọ 20 ml (5 g).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Acid aminocaproic là một acid monoamino carboxylic tổng hợp, có tác dụng ức chế tiêu cục máu đông (tiêu fibrin), chủ yếu thông qua ức chế các hoạt chất của plasminogen và cũng ức chế tác dụng của plasmin. Khi dùng liều thấp, thuốc ức chế các chất hoạt hóa plasminogen nên làm giảm chuyển đổi plasminogen thành plasmin (fibrinolysin); chất này là một enzym phân giải các cục fibrin đông và các protein khác của huyết tương bao gồm một số các yếu tố đông máu như yếu tố V, VIII. Khi dùng liều cao, thuốc có tác dụng trực tiếp kháng plasmin, nên đã hủy plasmin gây tiêu cục máu còn dư thừa. *In vitro*, hiệu lực tiêu fibrin của acid aminocaproic bằng khoảng 1/5 đến 1/10 của acid tranexamic.
Dược động học
Hấp thu: Acid aminocaproic hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 2 giờ. Uống 5 g, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt trong vòng 1 giờ khoảng 164 microgam/ml. Tiêm tĩnh mạch 1 liều đơn 10 g acid aminocaproic, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt nhất thời 600 microgam/ml. Để duy trì ức chế tăng tiêu fibrin, cần thiết phải có nồng độ thuốc trong huyết tương khoảng 130 microgam/ml. Muốn vậy phải tiêm tĩnh mạch một liều 5 g, sau đó cho truyền tĩnh mạch liên tục 1 - 1,25 g/giờ. Nồng độ thuốc trong huyết tương ở người suy thận nặng cao hơn so với người bình thường.
Phân bố: Sau khi dùng thuốc kéo dài, acid aminocaproic phân bố khắp cơ thể. Thể tích phân bố sau khi uống khoảng 23 lít và sau khi tiêm tĩnh mạch khoảng 30 lít. Thuốc hình như không gắn với protein huyết tương. Không biết thuốc có vào sữa hay không. Thuốc phần lớn không chuyển hoá.
Thải trừ: Acid aminocaproic có nửa đời thải trừ cuối khoảng 2 giờ. Thải trừ chủ yếu là qua nước tiểu. Trong một nghiên cứu số lượng nhỏ bệnh nhân cho thấy thuốc thải trừ 40 đến 65% dưới dạng không biến đổi, 11% là chất chuyển hóa acid adipic.
Thuốc có thể loại bỏ bằng thẩm phân máu và màng bụng.

Chỉ định
Phòng và điều trị chảy máu kết hợp với tiêu fibrin quá mức, thường gặp trong phẫu thuật tim, cắt bỏ tuyến tiền liệt, thận hoặc trong một số bệnh về máu (thiếu máu bất sản); bong rau non, xơ gan, bệnh ung thư, tiêu hủy fibrin niệu.
Điều trị và dự phòng chảy máu nặng ở người bị bệnh ưa chảy máu (hemophilia) khi làm các thủ thuật ở miệng hoặc răng.
Dự phòng chảy máu dưới màng nhện tái phát. Trong các tình huống nặng, đe dọa tính mạng, có thể cần phải truyền máu tươi toàn phần, truyền fibrinogen và các biện pháp cấp cứu khác.
Phòng chảy máu trong phù mạch di truyền (tác dụng khiêm tốn).

Chống chỉ định
Đông máu rải rác trong nội mạch.
Mẫn cảm với acid aminocaproic và các thành phần có trong thuốc.
Nguy cơ huyết khối nếu không có liệu pháp heparin.
Dùng thuốc tiêm cho trẻ đẻ non (sản phẩm chứa rượu benzyl).

Thận trọng
Chỉ được dùng acid aminocaproic trong những trường hợp tình trạng lâm sàng cấp tính, đe dọa tính mạng khi chảy máu do tăng hoạt động của hệ thống tiêu fibrin. Chỉ dùng thuốc sau khi kết quả xét nghiệm đã xác định có sự tăng tiêu fibrin. Dùng thuốc này phải kèm với xét nghiệm để xác định mức độ tiêu fibrin hiện có.
Khi không biết chắc chắn nguyên nhân chảy máu là do tiêu fibrin nguyên phát hay là do đông máu nội mạch rải rác thì cần phân biệt rõ trước khi dùng acid aminocaproic. Không được dùng acid aminocaproic trong trường hợp đông máu nội mạch rải rác nếu không kèm liệu pháp heparin.
Dùng thận trọng ở người có bệnh thận, tim và gan, tăng urê huyết. Liệu pháp acid aminocaproic đã từng gây tắc thận do huyết khối trong mao mạch cầu thận hoặc do cục máu đông trong bể thận và niệu quản ở người bệnh bị chảy máu đường tiết niệu trên, vì vậy không dùng thuốc này cho người đái ra máu có

nguồn gốc từ đường tiết niệu trên, trừ khi đã cân nhắc lợi ích lớn hơn thiệt hại có thể gặp.
Nếu có bệnh lý cơ - xương như yếu cơ, đau cơ, mệt nhọc xảy ra ở người bệnh đang dùng acid aminocaproic thì phải xem xét khả năng cơ tim cũng có thể bị thương tổn. Phải theo dõi nồng độ enzym creatin phosphokinase trong huyết thanh của người bệnh đang điều trị dài ngày với thuốc này, nếu thấy tăng rõ, phải ngừng thuốc.
Tránh tiêm tĩnh mạch nhanh do thuốc có thể gây ra hạ huyết áp, chậm nhịp tim hay loạn nhịp tim.
Có thể bị viêm tĩnh mạch huyết khối do tiêm không đúng kỹ thuật.
Tuy acid aminocaproic thường được dùng phối hợp cùng với yếu tố đông máu thay thế trong điều trị phẫu thuật ở người bị bệnh ưa chảy máu, nhưng dùng đồng thời như vậy làm tăng nguy cơ huyết khối. Súc miệng bằng acid aminocaproic có thể giảm thiểu biến chứng này khi làm các thủ thuật trong miệng hoặc nhổ răng. Một số nhà huyết học khuyên nên dùng acid aminocaproic 8 giờ sau khi dùng các yếu tố đông máu.
Không dùng đồng thời với phức hợp yếu tố IX hoặc phức hợp kháng ức chế đông máu vì tăng nguy cơ huyết khối.

Thời kỳ mang thai
Acid aminocaproic đã gây quái thai ở chuột. Chưa có số liệu hay nghiên cứu chứng minh tác hại lên thai nhi hay khả năng sinh sản khi dùng thuốc cho phụ nữ mang thai, chỉ dùng thuốc khi đã cân nhắc lợi ích hơn hẳn rủi ro cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú
Chưa biết thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không, cần sử dụng thận trọng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thuốc thường dung nạp tốt, hiếm khi xảy ra ADR nhưng cũng đã thấy ADR do dùng liều cao trên 16 g/ngày và kéo dài.
Toàn thân: Phù, nhức đầu, khó ở.
Phản ứng mẫn cảm: Dị ứng và choáng phản vệ.
Tại chỗ tiêm: Đau và viêm tĩnh mạch.
Tim mạch: Nhịp chậm, hạ huyết áp, huyết khối.
Hệ tiết niệu: Tắc bàng quang do cục máu đông, tăng urê, hiếm thấy bị suy thận.
Tiêu hoá: Đau bụng, ỉa chảy, buồn nôn, nôn.
Huyết học: Mất bạch cầu hạt, rối loạn đông máu, giảm tiểu cầu.
Cơ - xương: Tăng creatinin phosphokinase, yếu cơ, bệnh lý cơ, tiêu cơ vân, viêm cơ.
Thần kinh: Lú lẫn, co giật, ảo giác, tăng áp lực nội sọ, đột quỵ, chóng mặt, ngất.
Hô hấp: Khó thở, ngạt mũi.
Da: Ngứa, ban.
Giác quan: Ù tai, giảm thính lực.
Khi dùng trên 24 g/ngày, thời gian chảy máu bị kéo dài dù không thấy thay đổi đáng kể về chức năng của tiểu cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Các ADR thường nhẹ, rất hiếm khi phải ngừng thuốc.
Ngừng thuốc rồi điều trị triệu chứng nếu cần. Các ADR thường mất đi sau 1 - 2 ngày ngừng thuốc.
Có thể tránh được các ADR khi điều chỉnh liều. Nếu thấy đau cơ, yếu cơ, cần làm xét nghiệm CPK, nếu thấy tăng cao, có thể phải ngừng thuốc.
Acid aminocaproic có thể loại ra khỏi cơ thể bằng thẩm phân phúc mạc.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Acid aminocaproic được dùng theo đường uống hoặc truyền tĩnh mạch. Không được tiêm tĩnh mạch nhanh dung dịch thuốc chưa pha loãng. Khi truyền, thuốc được pha loãng bằng cách lấy 10 - 20 ml (4 - 5 g) pha trong 250 ml dịch truyền natri clorid 0,9%, glucose 5% hoặc Ringer. Phải kiểm tra bằng mắt, dung dịch phải không được có các hạt nhỏ hoặc biến màu.
Liều lượng:
Hội chứng chảy máu cấp tính do tăng tiêu fibrin:
Truyền tĩnh mạch: Người lớn truyền 4 - 5 g trong giờ đầu, sau đó tiếp tục truyền 1 - 1,25 g/giờ (4 - 5 ml thuốc pha loãng thành 50 ml) trong khoảng 8 giờ hoặc cho đến khi kiểm soát được tình hình chảy máu. Liều quá 30 g/ngày không được khuyến cáo. Mặc dù độ an toàn và hiệu quả của acid aminocaproic ở trẻ em chưa được xác định, thuốc đã được tiêm truyền cho trẻ em với liều 100 mg/kg hoặc 3 g/m^2 diện tích cơ thể trong giờ đầu, sau đó tiếp tục truyền 33,3 mg/kg mỗi giờ hoặc 1 g/m^2 mỗi giờ. Tổng liều không vượt quá 18 g/m^2 trong 24 giờ.
Uống: Uống viên nén hoặc sirô acid aminocaproic liều giống như đường truyền tĩnh mạch. Giờ đầu cho uống 10 viên hoặc 4 thìa cà phê sirô (5 g) acid aminocaproic, sau đó tiếp tục uống mỗi giờ 2 viên (1 g) hoặc 1 thìa cà phê sirô (1,25 g) trong khoảng 8 giờ hoặc cho đến khi kiểm soát được chảy máu.
Dự phòng và điều trị chảy máu sau phẫu thuật ở răng với người bị bệnh ưa chảy máu: Uống 75 mg/kg (tới 6 g) ngay sau khi phẫu thuật, sau đó cứ 6 giờ một lần, trong 7 - 10 ngày.
Hoặc: Súc miệng với 5 ml siro (1,25 g) trong 30 giây, sau đó nhổ đi, 4 lần mỗi ngày trong 7 - 10 ngày. Có thể nuốt một lượng nhỏ thuốc, ngoại trừ trường hợp dùng ở ba tháng đầu và giữa thai kỳ.
Phòng chảy máu mắt thứ phát ở bệnh nhân xuất huyết tiền phòng do chấn thương: Uống 100 mg/kg (tới 5 g/liều), cứ 4 giờ 1 lần, tối đa 30 g/ngày, trong 5 ngày.
Phòng chảy máu trong phù mạch di truyền: Uống 1 g, 3 - 4 lần/ngày.
Chảy máu dưới màng nhện tái phát: Truyền tĩnh mạch hoặc uống 36 g/ngày trong 10 ngày. Có thể tiếp tục điều trị bằng đường uống.
Người suy thận: Cần giảm liều (giảm 15 - 25% liều ở người bình thường).

Tương tác thuốc
Có tác dụng đối kháng khi dùng acid aminocaproic cùng các thuốc làm tiêu huyết khối (alteplase, anistreplase, streptokinase, urokinase) nhưng lại có tác dụng cộng hợp với các thuốc thúc đẩy quá trình đông máu nên cần thận trọng.
Estrogen và thuốc tránh thai chứa estrogen dùng cùng với acid aminocaproic có thể làm tăng khả năng tạo huyết khối.
Với liều trên 24 g/ngày, thuốc có ảnh hưởng đến xét nghiệm về thời gian chảy máu.
Thận trọng khi dùng đồng thời với tretinoin đường uống vì có thể gây huyết khối trong vi mạch.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ 15 tới 30 °C, nơi khô mát, tránh ánh sáng trực tiếp.
Không được để đông lạnh thuốc tiêm hoặc dung dịch uống.

Quá liều và xử trí
Thông tin nhiễm độc cấp ở người dùng acid aminocaproic còn hạn chế. Không rõ liều nào hoặc nồng độ nào của thuốc trong các dịch cơ thể gây nhiễm độc hoặc quá liều. Trong khi một người bệnh có thể dung nạp được acid aminocaproic với liều cao tới 100 g thì suy thận cấp đã từng xảy ra sau một liều 12 g. Biểu hiện quá liều có thể từ không có phản ứng gì cho đến hạ huyết áp nhất thời hoặc suy thận cấp nặng dẫn đến tử vong. Co giật đã xảy ra ở một người bệnh có tiền sử u não và co giật khi dùng cả liều 8 g tiêm ngay 1 lần. Nhà sản xuất thông báo, chưa biết có thuốc nào giải độc quá

liều acid aminocaproic. Tuy nhiên, thuốc có thể loại bằng thẩm phân lọc máu.

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

Tên thương mại
Plaslloid.

ACID ASCORBIC
(Vitamin C)

Tên chung quốc tế: Ascorbic acid.

Mã ATC: A11GA01, G01AD03, S01XA15.

Loại thuốc: Vitamin tan trong nước.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nang giải phóng kéo dài: 250 mg; 500 mg.
Viên hình thoi 60 mg.
Dung dịch uống: 25 mg/giọt; 100 mg/ml; 500 mg/5 ml.
Viên nén: 50 mg; 100 mg; 250 mg; 500 mg; 1 g. Viên nén nhai: 100 mg; 250 mg; 500 mg; 1 g.
Viên nén tác dụng kéo dài: 500 mg; 1 g; 1,5 g.
Viên sủi bọt: 1 g.
Thuốc tiêm: 100 mg/ml; 222 mg/ml; 250 mg/ml; 500 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Acid ascorbic và các muối calci ascorbat, natri ascorbat là các dạng chủ yếu của vitamin C. Cơ thể người không tạo ra được vitamin C cho bản thân, mà phải lấy từ nguồn thức ăn. Nhu cầu hàng ngày qua chế độ ăn cần khoảng 30 - 100 mg vitamin C đối với người lớn. Tuy nhiên, nhu cầu này thay đổi tuỳ theo từng người. Các loại quả (cam, chanh, bưởi, nho đen, ổi, hồng,...) và rau (cà chua, khoai tây, rau xanh,...) chứa nhiều vitamin C. Sữa, thịt có ít vitamin C. Acid ascorbic rất dễ bị phá hủy khi nấu nướng, dự trữ. Vitamin C là một vitamin hòa tan trong nước, cần thiết để tổng hợp colagen và các thành phần của mô liên kết.
Thiếu hụt vitamin C xảy ra khi thức ăn cung cấp không đầy đủ lượng vitamin C cần thiết, dẫn đến bệnh scorbut. Thiếu hụt vitamin C rất hiếm xảy ra ở người lớn, nhưng có thể thấy ở trẻ nhỏ, người nghiện rượu hoặc người cao tuổi. Thiếu hụt biểu hiện ở triệu chứng dễ chảy máu (mạch máu nhỏ, chân răng, lợi), thành mao mạch dễ vỡ, thiếu máu, tổn thương sụn và xương, chậm liền vết thương. Dùng vitamin C làm mất hoàn toàn các triệu chứng trên.
Acid ascorbic có khả năng khử trong nhiều phản ứng sinh học oxy hoá - khử. Có một số chức năng sinh học của acid ascorbic đã được xác định rõ ràng, gồm có sinh tổng hợp colagen, carnitin, catecholamin, tyrosin, corticosteroid và aldosteron. Acid ascorbic cũng đã tham gia như một chất khử trong hệ thống enzym chuyển hoá thuốc cùng với cytochrom P_{450}. Hoạt tính của hệ thống enzym chuyển hoá thuốc này sẽ bị giảm nếu thiếu acid ascorbic. Acid ascorbic còn điều hoà hấp thu, vận chuyển và dự trữ sắt.
Acid ascorbic là một chất bảo vệ chống oxy hoá hữu hiệu. Acid ascorbic loại bỏ ngay các loại oxy, nitơ phản ứng (các ROS = Reactive oxygen species và các RNS = Reactive nitrogen species) như các gốc hydroxyl, peroxyl, superoxid, peroxynitrit và nitroxid), các oxy tự do và các hypoclorid, là những gốc tự do gây độc hại cho cơ thể. Có rất nhiều chứng cứ sinh học chứng tỏ các gốc tự do ở nồng độ cao có thể gây tổn hại cho tế bào. Một số bệnh mãn tính có liên quan đến tổn thương do stress oxy hoá gồm có ung thư, bệnh tim mạch (xơ vữa động mạch vành...), đục thuỷ tinh thể, hen và bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn. Tuy nhiên, hiện nay chưa xác định được rõ ràng mối liên quan về nguyên nhân.
Một vài tác dụng của vitamin C như chống thoái hoá hoàng điểm, phòng cúm, chóng liền vết thương, phòng ung thư còn đang nghiên cứu, chưa được chứng minh rõ ràng. Một số thầy thuốc khuyến cáo để giảm nguy cơ cao thoái hoá hoàng điểm nặng ở người cao tuổi đã dùng: Vitamin C 500 mg/ngày kết hợp với beta caroten 15 mg/ngày, vitamin E 400 mg/ngày và kẽm (dạng kẽm oxyd) 80 mg/ngày và đồng (dưới dạng oxyd đồng) 2 mg/ngày (đề phòng thiếu máu).
In vitro, acid ascorbic đã chứng tỏ ngăn chặn được oxy hoá LDL bằng cách loại bỏ ROS và RNS có trong môi trường nước. LDL oxy hóa được cho là gây xơ vữa động mạch.
Acid ascorbic trong bạch cầu đặc biệt quan trọng vì có ROS phát sinh ra trong khi bạch cầu thực bào hoặc bạch cầu hoạt hoá do bị viêm nhiễm. Nồng độ ascorbat cao trong bạch cầu bảo vệ bạch cầu chống lại tổn thương oxy hóa mà không ức chế hoạt tính diệt khuẩn của tiểu thể thực bào. Hoạt tính chống oxy hóa của acid ascorbic cũng bảo vệ chống lại tổn thương phân hủy protein ở các vị trí viêm như ở khớp (viêm dạng thấp), ở phổi (hội chứng suy hô hấp ở người lớn, hút thuốc, ozon).
Riêng đối với cảm lạnh, cho đến nay số liệu chưa đồng nhất để khuyến cáo. Ngoài ra, có một vài chứng cứ acid ascorbic có thể điều hoà tổng hợp prostaglandin cho tác dụng giãn phế quản, giãn mạch và chống đông vón máu, khả năng chuyển acid folic thành acid folinic, chuyển hoá carbohydrat, tổng hợp lipid, protein, kháng nhiễm khuẩn và hô hấp tế bào.
Dược động học
Hấp thu: Vitamin C được hấp thu dễ dàng sau khi uống; tuy vậy, hấp thu là một quá trình tích cực và có thể bị hạn chế sau những liều rất lớn. Cung cấp thường xuyên lượng vitamin C qua chế độ ăn từ 30 - 180 mg hàng ngày, khoảng 70 - 90% được hấp thụ. Ở liều trên 1 g hàng ngày, sự hấp thụ giảm xuống còn khoảng 50% hoặc ít hơn. Trong nghiên cứu trên người bình thường, chỉ có 50% của một liều uống 1,5 g vitamin C được hấp thu. Hấp thu vitamin C ở dạ dày - ruột có thể giảm ở người ỉa chảy hoặc có bệnh về dạ dày - ruột.
Nồng độ vitamin C bình thường trong huyết tương khoảng 10 - 20 microgam/ml. Nồng độ trong huyết tương dưới 1 - 1,5 microgam/ml khi bị bệnh scorbut. Tổng lượng vitamin C dự trữ trong cơ thể ước tính khoảng 1,5 g với khoảng 30 - 45 mg được luân chuyển hàng ngày. Dấu hiệu lâm sàng của bệnh scorbut thường trở nên rõ ràng sau 3 - 5 tháng thiếu hụt vitamin C.
Phân bố: Vitamin C phân bố rộng rãi trong các mô cơ thể. Nồng độ vitamin C cao được tìm thấy ở gan, bạch cầu, tiểu cầu, mô tuyến và thuỷ tinh thể của mắt. Khoảng 25% vitamin C trong huyết tương kết hợp với protein.
Acid ascorbic đi qua được nhau thai và phân bố trong sữa mẹ.
Thải trừ: Acid ascorbic oxy hóa thuận nghịch thành acid dehydroascorbic. Một ít vitamin C chuyển hóa thành những hợp chất không có hoạt tính gồm ascorbic acid-2-sulfat và acid oxalic được bài tiết trong nước tiểu. Có một ngưỡng đào thải acid ascorbic qua thận khoảng 14 microgam/ml, ngưỡng này có thể thay đổi tuỳ theo từng người. Khi cơ thể bão hoà acid ascorbic và nồng độ máu vượt quá ngưỡng, acid ascorbic không biến đổi được và đào thải vào nước tiểu. Đây là cơ sở để làm test bão hòa acid ascorbic cho tình trạng dinh dưỡng vitamin C. Khi bão hòa ở mô và nồng độ acid ascorbic ở máu thấp, acid ascorbic đào thải ít hoặc không đào thải vào nước tiểu. Acid ascorbic có thể loại bỏ được bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Chỉ định chính:

Phòng và điều trị bệnh scorbut.

Bổ sung vào khẩu phần ăn cho người ăn kiêng.

Chỉ định phụ:

Phối hợp với desferrioxamin để làm tăng thêm đào thải sắt trong điều trị bệnh thalassemia.

Methemoglobin huyết vô căn.

Acid hoá nước tiểu.

Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng vitamin C liều cao cho người bị thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase (G_6PD) (nguy cơ thiếu máu huyết tán).

Thận trọng

Dùng vitamin C liều cao kéo dài có thể dẫn đến hiện tượng nhờn thuốc, do đó khi giảm liều sẽ dẫn đến thiếu hụt vitamin C. Uống liều lớn vitamin C trong khi mang thai đã dẫn đến bệnh scorbut ở trẻ sơ sinh.

Tăng oxalat niệu và sự hình thành sỏi calci oxalat trong thận có thể xảy ra sau khi dùng liều cao vitamin C, nên tránh dùng vitamin C liều cao cho bệnh nhân bị sỏi calci oxalat ở thận, nếu cần thiết phải dùng nên theo dõi chặt chẽ oxalat niệu. Vitamin C có thể gây acid hóa nước tiểu, đôi khi dẫn đến kết tủa urat hoặc cystin, hoặc sỏi oxalat, hoặc thuốc trong đường tiết niệu.

Vitamin C liều cao tiêm tĩnh mạch đã gây tử vong, do đó dùng thuốc tiêm tĩnh mạch là cách dùng không hợp lý và không an toàn.

Người bệnh thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase dùng liều cao vitamin C tiêm tĩnh mạch hoặc uống có thể bị chứng tan máu. Huyết khối tĩnh mạch sâu cũng đã xảy ra sau khi dùng liều cao vitamin C.

Sử dụng quá mức và kéo dài các chế phẩm chứa vitamin C uống có thể gây nên sự ăn mòn men răng.

Dùng vitamin C có thể làm sai lệch đến các kết quả xét nghiệm glucose trong nước tiểu (dương tính giả khi dùng thuốc thử sulfat đồng hoặc âm tính giả khi dùng phương pháp glucose oxidase).

Uống vitamin C liều cao trong thời gian dài có thể gây bệnh cơ tim nguy hiểm ở người có lượng sắt dự trữ cao hoặc người bị nhiễm sắc tố sắt mô.

Có thể gây tan máu ở trẻ sơ sinh thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase.

Cần cân nhắc cho bệnh nhân đang phải ăn hạn chế muối khi sử dụng vitamin C ở dạng muối natri ascorbat. Mỗi gam natri ascorbat chứa khoảng 5 mEq natri.

Một số chế phẩm có chứa tá dược aspartam là chất được chuyển hoá thành phenylalanin, không được dùng ở bệnh nhân bị phenylketon niệu. Một số chế phẩm có chứa tá dược sulfit có thể gây dị ứng.

Dùng thận trọng với người có tiền sử sỏi thận, tăng oxalat niệu và rối loạn chuyển hóa oxalat (tăng nguy cơ sỏi thận), bị bệnh thalassemia (tăng nguy cơ hấp thu sắt).

Dùng liều cao, kéo dài cho phụ nữ có thai.

Thời kỳ mang thai

Acid ascorbic đi qua được nhau thai, nồng độ máu trong dây rốn gấp 2 - 4 lần nồng độ trong máu mẹ. Nếu dùng vitamin C theo nhu cầu bình thường hàng ngày thì chưa thấy xảy ra vấn đề gì trên người. Tuy nhiên, uống những lượng lớn vitamin C trong khi mang thai có thể làm tăng nhu cầu về vitamin C và dẫn đến bệnh scorbut ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Acid ascorbic phân bố trong sữa mẹ. Sữa của người mẹ có chế độ ăn bình thường chứa 40 - 70 microgam vitamin C/ml, chưa thấy có vấn đề gì xảy ra đối với trẻ sơ sinh.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tăng oxalat niệu, buồn nôn, nôn, ợ nóng, co cứng cơ bụng, mệt mỏi, đỏ bừng, nhức đầu, mất ngủ, và tình trạng buồn ngủ đã xảy ra. Sau khi uống liều 1 g hàng ngày hoặc lớn hơn, có thể xảy ra ỉa chảy.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thận: Tăng oxalat niệu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Thiếu máu tan máu.

Tim mạch: Bừng đỏ, suy tim.

Thần kinh trung ương: Xỉu, chóng mặt, nhức đầu, mệt mỏi.

Dạ dày - ruột: Buồn nôn, nôn, ợ nóng, đau bụng, co thắt cơ bụng, đầy bụng, ỉa chảy.

Thần kinh - cơ và xương: Đau cạnh sườn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Không nên ngừng đột ngột sau khi sử dụng vitamin C liều cao trong thời gian dài để phòng ngừa bệnh scorbut hồi ứng do có sự cảm ứng quá trình chuyển hóa vitamin C; vì đó là một đáp ứng sinh lý và là hậu quả của dùng liều cao vitamin C trước đó.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thường uống vitamin C. Khi không thể uống được hoặc khi nghi kém hấp thu, và chỉ trong những trường hợp rất đặc biệt, mới dùng đường tiêm. Có thể tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da. Khi dùng đường tiêm, tốt nhất là nên tiêm bắp mặc dù thuốc gây đau tại nơi tiêm.

Liều lượng:

Trẻ em:

Bệnh thiếu vitamin C (scorbut): 100 - 300 mg/ngày, chia làm nhiều lần.

Toan hóa nước tiểu: 500 mg cách 6 - 8 giờ/lần.

Bổ sung vào chế độ ăn: Thay đổi từ 35 - 100 mg/ngày.

Người lớn:

Bệnh thiếu vitamin C (scorbut): 100 - 250 mg/lần, 1 - 2 lần/ngày.

Toan hóa nước tiểu: 4 - 12 g/ngày chia 3 - 4 lần.

Bổ sung vào chế độ ăn: Thay đổi từ 50 - 200 mg/ngày.

Methemoglobin huyết vô căn: 300 - 600 mg/ngày, chia thành nhiều liều nhỏ.

Tăng bài tiết sắt khi dùng deferoxamin: Uống acid ascorbic 100 - 200 mg/ngày, thường cho trong thời gian sử dụng liệu pháp deferoxamin, nhưng có nhà lâm sàng khuyên chỉ nên dùng acid ascorbic 1 tháng sau khi dùng deferoxamin, và dùng liều thấp nhất có hiệu quả, vì có một số chứng cứ cho thấy liều tương đối cao (như liều 500 mg hoặc > 500 mg/ngày) có thể có tác hại xấu đến đến chức năng tim trong khi dùng deferoxamin.

Test bão hòa trạng thái dinh dưỡng vitamin C: Uống acid ascorbic 11 mg/kg. Lấy nước tiểu sau 24 giờ để định lượng ascorbat. Nếu bài tiết < 20% liều trong 24 giờ được cho là thiếu vitamin C; người bình thường bài tiết > 50% liều.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời theo tỷ lệ trên 200 mg vitamin C với 30 mg sắt nguyên tố làm tăng hấp thu sắt qua đường dạ dày - ruột; tuy vậy, đa số người bệnh đều có khả năng hấp thu sắt uống vào một cách đầy đủ mà không phải dùng đồng thời vitamin C.

Dùng đồng thời vitamin C với aspirin làm tăng bài tiết vitamin C và giảm bài tiết aspirin trong nước tiểu. Salicylat ức chế bạch cầu và tiểu cầu hấp thu acid ascorbic. Do đó, nồng độ acid ascorbic ở bạch cầu và ở huyết tương bị giảm, chỉ cao hơn chút ít so với nồng độ của người bị thiếu hụt acid ascorbic ở mô. Tuy vậy, cho đến nay chưa có chứng cứ nào cho thấy liệu pháp salicylat thúc đẩy tình trạng thiếu acid ascorbic. Tuy bổ sung vitamin C cho người đang dùng salicylat, nồng độ acid ascorbic trong huyết tương tăng, nhưng nồng độ acid ascorbic trong bạch cầu không tăng và dự trữ

vitamin C ở các mô cơ thể không tăng. Do đó, bổ sung vitamin C cho người đang dùng salicylat là không bảo đảm. Tuy vậy, người bệnh dùng liều cao salicylat mà không có bất cứ triệu chứng nào của thiếu vitamin C thì cũng cần phải đánh giá tình trạng thiếu hụt.
Dùng đồng thời vitamin C và fluphenazin dẫn đến giảm nồng độ fluphenazin huyết tương.
Sự acid hóa nước tiểu sau khi dùng vitamin C có thể làm thay đổi sự bài tiết của các thuốc khác.
Vitamin C liều cao có thể phá hủy vitamin B_{12}; cần khuyên người bệnh tránh uống vitamin C liều cao
trong vòng một giờ trước hoặc sau khi uống vitamin B_{12}.
Vitamin C có thể làm giảm hấp thụ selen (uống cách nhau ít nhất 4 giờ).
Vitamin C có thể làm tăng tác dụng của nhôm hydroxyd và làm giảm tác dụng của amphetamin.
Vì vitamin C là một chất khử mạnh, nên ảnh hưởng đến nhiều xét nghiệm dựa trên phản ứng oxy hóa - khử. Sự có mặt vitamin C trong nước tiểu làm tăng giả tạo lượng glucose nếu định lượng bằng thuốc thử đồng (II) sulfat và giảm giả tạo lượng glucose nếu định lượng bằng phương pháp glucose oxydase. Với các xét nghiệm khác, cần phải tham khảo tài liệu chuyên biệt về ảnh hưởng của vitamin C.
Có một vài báo cáo vitamin C làm giảm tác dụng chống đông máu của warfarin, nhưng không chắc chắn.

Độ ổn định và bảo quản
Vitamin C sẫm màu dần khi tiếp xúc với ánh sáng; tuy vậy, sự hơi ngả màu không làm giảm hiệu lực điều trị của thuốc tiêm vitamin C.
Dung dịch vitamin C nhanh chóng bị oxy hóa trong không khí và trong môi trường kiềm; phải bảo quản thuốc tránh không khí và ánh sáng. Ở nồng độ lớn hơn 100 mg/ml, vitamin C có thể bị phân hủy kèm sinh carbon dioxyd. Vì áp suất có thể tăng lên sau khi bảo quản kéo dài, mở ống tiêm vitamin C phải cẩn thận.
Bảo quản ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất là từ 15 - 30 °C. Tránh để đông lạnh.

Tương kỵ
Thuốc tiêm vitamin C tương kỵ về mặt vật lý với thuốc tiêm penicilin G kali.

Quá liều và xử trí
Những triệu chứng quá liều gồm sỏi thận, buồn nôn, viêm dạ dày và ỉa chảy. Gây lợi tiểu bằng truyền dịch có thể có tác dụng sau khi uống liều lớn.

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

Tên thương mại
Ascorneo Inj.; C 500 Glomed; Cixtor; Codu-vitamin C 250; Euro-Cee; Star lemon; UPSA-C; Vitamin C Kabi; Vitamin C Larjan; VitCfort.

ACID BORIC

Tên chung quốc tế: Boric acid.

Mã ATC: S02AA03.

Loại thuốc: Sát khuẩn tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc mỡ tra mắt: 5%, 10%.
Thuốc mỡ dùng ngoài da: 5%, 10%.
Dung dịch nhỏ mắt 1%, 1,3%.
Dung dịch rửa mắt 0,1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Acid boric là thuốc sát khuẩn tại chỗ có tác dụng kìm khuẩn và kìm nấm yếu. Thuốc thường được thay thế bằng những thuốc khử khuẩn khác có hiệu lực và ít độc hơn. Thuốc cũng được dùng làm chất diệt kiến và gián, chất đệm (kết hợp với natri borat), dung dịch rửa, chất bảo quản mẫu nước tiểu.
Dược động học
Acid boric được hấp thu qua đường tiêu hóa, qua da bị tổn thương, vết thương và niêm mạc. Thuốc không thấm dễ dàng qua da nguyên vẹn. Khoảng 50% lượng thuốc hấp thu được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 24 giờ, hầu hết phần còn lại thải trừ trong vòng 96 giờ.

Chỉ định
Mắt: Sát khuẩn nhẹ trong viêm mi mắt.
Dung dịch acid boric trong nước được dùng làm dịu mắt bị kích ứng, và loại bỏ dị vật (như bụi) trong mắt. Rửa mắt trong các bỏng mắt do kiềm.
Tại chỗ: Dùng làm chất bảo vệ da để giảm đau, giảm khó chịu trong trường hợp da bị nứt nẻ, nổi ban, da khô, những chỗ da bị cọ sát, cháy nắng, rát do gió, côn trùng đốt hoặc các kích ứng da khác.
Thuốc cũng được dùng tại chỗ để điều trị nhiễm nấm trên bề mặt, tuy nhiên hiệu quả tác dụng chưa được rõ lắm.
Ngày nay acid boric ít được dùng trong điều trị tại chỗ bệnh da.
Acid boric và natri borat dùng làm chất đệm trong các thuốc nhỏ mắt và thuốc dùng ngoài da.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với acid boric.
Không bôi lên chỗ da bị viêm hoặc bị tổn thương.
Không được uống acid boric và borat (natri tetraborat).

Thận trọng
Không bôi nhiều lần trên một diện tích da rộng. Không bôi lượng lớn thuốc lên các vết thương, vết bỏng, da bị mài mòn, da bị lột. Đã có trường hợp bị ngộ độc nặng, thậm chí tử vong sau khi dùng tại chỗ một lượng lớn acid boric (dạng bột, thuốc mỡ, dung dịch).
Nguy cơ nhiễm độc toàn thân do bôi tại chỗ tùy thuộc nồng độ, thời gian dùng thuốc và tuổi người bệnh. Thận trọng với trẻ em, vì dễ nhạy cảm hơn người lớn. Không nên dùng mỡ acid boric cho trẻ dưới 2 tuổi.
Chế phẩm để dùng ngoài da thì không được bôi lên mắt.
Không nên tự dùng thuốc mỡ acid boric để điều trị bệnh nấm da chân hoặc nấm da lâu quá 4 tuần hoặc ngứa quá 2 tuần. Nếu không khỏi hoặc tái phát thì đến bác sĩ khám.

Thời kỳ mang thai
Tránh dùng cho người mang thai. Chưa có thông tin nào nói về khả năng gây độc cho bào thai và người mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Không có thông tin nào nói về độc tính của thuốc khi dùng trong thời kỳ cho con bú. Không nên bôi thuốc vùng quanh vú khi cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Tác dụng có hại không đáng kể khi bôi thuốc có nồng độ 5% hoặc ít hơn lên các vùng da nguyên vẹn.
Tác dụng không mong muốn liên quan đến nhiễm độc acid boric cấp như: Rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, nôn, ỉa chảy. Ban đỏ, ngứa, kích

ứng, rụng lông tóc. Kích thích hoặc ức chế thần kinh trung ương, có thể co giật, sốt. Rối loạn chức năng gan hay vàng da hiếm thấy.
Acid boric thải trừ chậm nên có thể gây độc tính mạn (tích lũy) như: Chán ăn, rối loạn tiêu hóa, suy nhược, lú lẫn, viêm da, rối loạn kinh nguyệt, thiếu máu, co giật, rụng tóc.
Tính mạng có thể bị đe dọa với trường hợp uống acid boric hoặc sau khi trẻ em bôi lên vùng da bị trầy.
Hít acid boric và borat có thể kích ứng phổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Ngừng bôi thuốc mỡ acid boric lên da khi có kích ứng tại chỗ bôi. Ngừng thuốc khi có các tác dụng không mong muốn (ADR).

Liều lượng và cách dùng
Dùng cho mắt: Bôi vào mi mắt không quá 1 - 2 lần/ngày.
Có dung dịch acid boric dùng để rửa mắt: Dùng một cốc rửa mắt để đưa dung dịch vào mắt. Chú ý tránh để nhiễm bẩn vành và mặt trong của cốc. Để rửa mắt bị kích ứng và để loại bỏ vật lạ trong mắt, đổ dung dịch đầy thể tích cốc, rồi áp chặt vào mắt. Đầu hơi nghiêng về bên mắt rửa, mắt mở rộng, đảo nhãn cầu để đảm bảo cho mắt được ngâm kỹ với dung dịch rửa. Cốc rửa mắt phải tráng với nước sạch ngay trước và sau khi sử dụng. Có thể dùng bơm tiêm 20 ml với kim đầu tù hút dung dịch acid boric rửa mắt trong các trường hợp bị bỏng do kiềm. Nếu dung dịch acid boric rửa mắt bị biến màu hoặc vẩn đục, phải loại bỏ. Cần nhắc nhở người bệnh để dung dịch acid boric rửa mắt xa tầm với của trẻ em.
Dùng ngoài da: Bôi lên da thuốc mỡ 5%, 3 - 4 lần/ngày.
Điều trị nhiễm nấm bề mặt: Bôi một lớp mỏng thuốc mỡ 0,5 - 5%, ngày 2 lần vào buổi sáng và tối hoặc theo chỉ dẫn của thầy thuốc.

Độ ổn định và bảo quản
Acid boric bền ngoài không khí. Dung dịch acid boric cần để trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng. Để xa tầm với của trẻ em.

Tương kỵ
Acid boric là một acid yếu, tương kỵ với các carbonat và hydroxyd kiềm. Ở nồng độ gần bão hòa, dung dịch acid boric tương kỵ với benzalkonium clorid. Khi phối hợp acid boric với acid salicylic, dung dịch acid boric tạo tủa borosalicylat.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Khởi đầu buồn nôn, nôn, đau thượng vị, ỉa chảy rồi nổi ban da và tróc vảy sau 1 - 2 ngày. Sau đó là triệu chứng thần kinh trung ương như đau đầu, lú lẫn tiếp theo là co giật. Hoại tử ống thận cấp có thể xảy ra với triệu chứng vô niệu hoặc thiểu niệu, tăng natri máu, tăng clor và kali máu. Cuối cùng là sốt cao, giảm huyết áp, nhịp tim nhanh và sốc.
Điều trị: Chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ tăng cường. Nếu ngộ độc do uống và nếu người bệnh tỉnh, cần rửa dạ dày ngay bằng nước ấm. Thuốc tẩy xổ muối cũng có ích. Rửa sạch thuốc nếu có ở niêm mạc hoặc trên da.
Dùng các dịch điện giải thích hợp.
Có thể điều trị cơn co giật bằng benzodiazepin hoặc một barbiturat tác dụng ngắn.
Có thể tăng thải trừ borat bằng thẩm tách máu, thẩm tách màng bụng và truyền máu thay thế.

Thông tin qui chế
Acid boric có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Maiicaphami; Optamedic.

ACID CHENODEOXYCHOLIC (Chenodiol)

Tên chung quốc tế: Chenodeoxycholic acid.

Mã ATC: A05AA01.

Loại thuốc: Thuốc chống sỏi mật.

Dạng thuốc và hàm lượng
Nang 250 mg.
Viên nén bao phim 250 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Acid chenodeoxycholic là acid mật chủ yếu có trong mật người và phần lớn động vật có xương sống. Khi uống với liều điều trị, thuốc làm giảm tổng hợp cả cholesterol và acid cholic ở gan và cung cấp thêm muối mật cho kho dự trữ chung của cơ thể để hòa tan cholesterol và lipid. Thuốc được dùng để làm tan các sỏi giàu cholesterol không cản quang ở người bệnh có túi mật vẫn còn hoạt động. Thuốc không có tác dụng đối với sỏi vôi hóa (cản quang) và sỏi sắc tố mật không cản quang. Sỏi túi mật phải gồm có các tinh thể cholesterol monohydrat để dễ hòa tan. Các sỏi có đường kính trên 15 mm thường không phù hợp với liệu pháp duy nhất dùng acid mật (do tỷ lệ không thuận lợi bề mặt/kích thước). Vì lý do đó, toàn bộ hiệu quả của hòa tan sỏi mật bằng acid mật chưa được chú ý. Kết quả điều trị tốt hơn nếu phối hợp với ursodiol.
Dược động học
Chenodiol được hấp thu từ đường tiêu hóa, qua chuyển hóa ban đầu và vào chu trình gan ruột. Chenodiol được gan giữ lại, liên hợp rồi bài tiết vào mật. Vì độ thanh thải khi qua gan lần đầu chiếm khoảng 60% đến 80% lượng thuốc, nên dự trữ chenodiol của cơ thể chủ yếu khu trú trong tuần hoàn ruột - gan; hàm lượng acid mật trong huyết thanh và nước tiểu không bị ảnh hưởng đáng kể trong quá trình điều trị chenodiol. Ở trạng thái ổn định một phần thuốc đến đại tràng, chuyển thành acid lithocholic nhờ tác dụng của vi khuẩn. Khoảng 80% acid lithocholic bài xuất vào phân, phần còn lại tái hấp thu và liên hợp ở gan thành sulfolithocholyl ít hấp thu. Một lượng chenodiol cũng được epime hóa để thành acid ursodeoxycholic.
Chenodiol độc cho gan ở nhiều loài động vật. Về lý thuyết, nguyên nhân là do chất chuyển hóa của nó, acid lithocholic, nhưng ở người có cơ chế hữu hiệu để sulfat hóa và đào thải chất này. Acid lithocholic có độc tính cho gan như một chất gây ứ mật. Độc tính cho gan một phần cũng do bản thân chenodiol. Người nào có tăng aminotransferase huyết thanh khi dùng chenodiol là những người có khả năng kém sulfat hóa acid lithocholic.

Chỉ định
Chenodiol được chỉ định để làm tan sỏi mật cholesterol không cản quang, có túi mật hoạt động bình thường, ở người khi phẫu thuật có nhiều nguy cơ do bệnh hay cao tuổi. Liệu pháp chenodiol có hiệu quả hơn nếu sỏi nhỏ và sỏi thuộc loại nổi trong nước. Thời gian điều trị có thể tới 2 năm.
Chenodiol được dùng để bổ sung chế độ ăn cho trẻ sơ sinh và trẻ em có rối loạn bẩm sinh tổng hợp acid mật; đã được dùng trong điều trị bệnh u vàng não gân cơ tủy; cùng với acid cholic để điều trị khiếm khuyết về tổng hợp acid mật; cùng với cholesterol để điều trị hội chứng Smith-Lemli-Opitz.

Chống chỉ định
Rối loạn chức năng gan hoặc bất thường đường dẫn mật (ứ mật trong gan), xơ gan mật tiên phát. Túi mật không hiện hình được khi chụp đường mật, có uống thuốc cản quang.
Sỏi cản tia X (chứa calci).

Sỏi mật có biến chứng hoặc có chỉ định phải phẫu thuật.
Bệnh viêm ruột hoặc loét dạ dày - tá tràng đang hoạt động.
Thời kỳ mang thai.

Thận trọng
Người bệnh mẫn cảm với các chế phẩm acid mật khác cũng có thể mẫn cảm với chenodiol.
Chenodiol độc với gan trên súc vật thực nghiệm bao gồm cả linh trưởng gần với người. Phải ngừng dùng chenodiol nếu aminotransferase vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường. Ở những bệnh nhân đã điều trị được xác nhận tan sỏi hoàn toàn, số ca mắc trở lại trong vòng 5 năm là 50%. Mặc dù điều trị lại với chenodiol cho thấy có kết quả làm tan một số sỏi mới hình thành, nhưng chưa xác định được tính an toàn của việc điều trị lại.

Thời kỳ mang thai
Các nghiên cứu trên súc vật cho thấy chenodiol, khi dùng với liều gấp 6 - 10 lần liều tối đa cho người, gây tổn thương gan, thận và thượng thận của bào thai. Chống chỉ định chenodiol trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Chưa biết chenodiol có bài tiết vào sữa hay không. Cần thận trọng khi dùng chenodiol.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Tác dụng phụ có thể xảy ra là ỉa chảy, nôn, ngứa.
Thường gặp, ADR > 1/100
Tiêu hóa: Ỉa chảy (nhẹ), đau vùng túi mật.
Khác: Tăng aminotransferase.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Nội tiết và chuyển hóa: Tăng cholesterol và cholesterol trong lipoprotein tỷ trọng thấp.
Tiêu hóa: Khó tiêu.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Tiêu hóa: Ỉa chảy (nặng), co cứng cơ, buồn nôn, nôn, đầy hơi, táo bón.
Huyết học: Giảm bạch cầu.
Gan: Ứ mật trong gan.

Liều lượng và cách dùng
Liều thường dùng của người lớn:
Uống: 13 - 16 mg/kg thể trọng/ngày, chia làm 2 lần, cùng với thức ăn hoặc sữa vào buổi sáng và tối. Liều hàng ngày có thể chia không đều và liều lớn hơn cho vào trước giờ đi ngủ để trung hòa sự tăng nồng độ cholesterol mật qua đêm.
Nên uống liều ban đầu 250 mg, mỗi ngày 2 lần, trong 2 tuần đầu điều trị; sau đó mỗi tuần tăng thêm 250 mg/ngày cho tới liều khuyến cáo hoặc đạt tới liều tối đa dung nạp được.
Nếu ỉa chảy xuất hiện trong khi đang tăng liều hoặc cuối thời kỳ điều trị, điều chỉnh lại liều cho tới khi hết ỉa chảy; sau đó liều cũ thường lại được dung nạp. Liều dưới 10 mg/kg thường không hiệu quả nên không khuyến cáo: có nguy cơ gia tăng phải cắt túi mật.
Người bệnh béo (nặng cân) có thể cần tới liều 20 mg/kg thể trọng/ngày.
Liều thường dùng cho trẻ em chưa được xác định.
Chú ý:
Tùy theo kích cỡ và thành phần của sỏi mật có cholesterol, có thể phải điều trị kéo dài 3 tháng đến 2 năm. Cứ cách từ 3 đến 9 tháng lại chụp X-quang túi mật hoặc siêu âm để theo dõi đáp ứng với thuốc. Việc điều trị có thể cần tới 2 năm, phụ thuộc vào kích cỡ của sỏi. Nên tiếp tục điều trị khoảng 3 tháng sau khi chụp X-quang không còn sỏi. Chenodiol sẽ không hòa tan sỏi vôi hóa (cản tia X) và sỏi sắc tố mật không cản quang. Phải giám sát aminotransferase huyết thanh hàng tháng trong 3 tháng đầu điều trị và sau đó cách 3 tháng làm xét nghiệm một lần. Nếu thấy aminotransferase huyết thanh tăng trên 3 lần bình thường, phải ngừng thuốc ngay.

Tương tác thuốc
Các thuốc kháng acid chứa nhôm, cholestyramin hay colestipol dùng cùng với chenodiol, có thể liên kết với chenodiol, do đó làm giảm hấp thu thuốc này.
Các thuốc chống tăng lipid máu, đặc biệt là clofibrat, hoặc các estrogen, neomycin, các progestin dùng cùng với chenodiol có thể làm giảm tác dụng của chenodiol, vì làm tăng bão hòa cholesterol ở mật.
Do độc tính với gan, chenodiol có thể tác động đến dược động học của coumarin và các dẫn chất, nên có thể gây kéo dài thời gian prothrombin và xuất huyết. Phải giám sát chặt khi phối hợp. Nếu thời gian prothrombin kéo dài phải điều chỉnh liều coumarin, hoặc nếu cần, ngừng chenodiol.
Giảm liều chenodiol khi dùng với acid ursodeoxycholic.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản dưới 40 °C, tốt nhất từ 15 - 30 °C, trong lọ kín.

Quá liều và xử trí
Các triệu chứng quá liều gồm ỉa chảy và rối loạn chức năng gan. Không có thuốc giải độc đặc hiệu, chỉ điều trị hỗ trợ bằng rửa dạ dày với ít nhất một lít hỗn dịch cholestyramin hoặc than hoạt (nồng độ 2 g trong 100 ml nước) và uống 50 ml hỗn dịch nhôm hydroxyd.

ACID ETHACRYNIC

Tên chung quốc tế: Ethacrynic acid.

Mã ATC: C03CC01.

Loại thuốc: Lợi tiểu quai.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 25 mg.
Dạng thuốc tiêm: Lọ bột natri ethacrynat tương đương 50 mg acid ethacrynic, chỉ dùng đường tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Acid ethacrynic là thuốc lợi tiểu quai có tác dụng dược lý giống như furosemid, dùng để điều trị phù và tăng huyết áp.
Acid ethacrynic ức chế vận chuyển tích cực clorid trong lòng ống thận ở nhánh lên của quai Henle, do đó làm giảm tái hấp thu natri và clorid. Thuốc cũng làm tăng thải trừ kali ở ống lượn xa và có tác dụng trực tiếp trên sự vận chuyển các chất điện giải ở ống lượn gần. Acid ethacrynic không ức chế carbonic anhydrase và không đối kháng với aldosteron. Bài tiết aldosteron có thể tăng trong thời gian điều trị bằng acid ethacrynic và có thể góp phần vào tác dụng làm hạ kali máu của thuốc. Kết quả acid ethacrynic làm tăng thải trừ nước và các ion Na^+, Cl^-, K^+, H^+, Ca^{2+} và Mg^{2+}. Ban đầu lượng Cl^- thải tương đương với tổng lượng Na^+ và K^+, nhưng khi dùng kéo dài thì thải trừ Na^+ và Cl^- giảm dần, còn thải trừ K^+ và H^+ tăng lên. Thải trừ bicarbonat không thay đổi. Do làm mất quá nhiều K^+, H^+ và Cl^- nên có thể dẫn đến nhiễm kiềm chuyển hóa. Thuốc cũng làm giảm nồng độ ammoni trong nước tiểu và làm giảm pH nước tiểu. Acid ethacrynic làm tăng bài tiết nước và các chất điện giải mạnh hơn thiazid vài lần, do đó có hiệu quả trên nhiều người bệnh suy thận.
Acid ethacrynic ít hoặc không tác dụng trực tiếp tới tốc độ lọc ở cầu thận hoặc lượng máu qua thận, nhưng nếu bài niệu xảy ra nhanh hoặc quá nhiều sẽ làm giảm rõ rệt tốc độ lọc ở cầu thận, làm giảm thể

tích huyết tương. Cũng như với các thuốc lợi tiểu khác, tác dụng hạ huyết áp có thể do giảm thể tích huyết tương ở người bệnh dùng acid ethacrynic. Liều thấp acid ethacrynic giữ lại acid uric, nhưng uống liều cao hoặc tiêm tĩnh mạch có thể gây tăng acid uric niệu tạm thời. Giống như các thuốc lợi tiểu thiazid và furosemid, hiệu lực của acid ethacrynic không phụ thuộc vào cân bằng acid-base của người bệnh.

Acid ethacrynic ít ảnh hưởng tới chuyển hóa hydrat carbon và nồng độ glucose trong máu hơn các thuốc lợi tiểu thiazid; tuy nhiên thuốc làm giảm nồng độ insulin khi đói, giảm sự tăng insulin sau khi uống glucose, gây tăng glucose máu và glucose niệu nếu liều dùng hàng ngày vượt quá 200 mg. Những tác dụng này có thể do giảm kali máu.

Dược động học

Sau khi uống, acid ethacrynic hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, có tác dụng lợi tiểu trong vòng 30 phút và đạt tác dụng tối đa sau khoảng 2 giờ. Thời gian tác dụng thường kéo dài 6 - 8 giờ, nhưng có thể tiếp tục tới 12 giờ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, tác dụng lợi tiểu thường xảy ra trong vòng 5 phút, đạt tác dụng tối đa sau khoảng 15 đến 30 phút và kéo dài khoảng 2 giờ. Thuốc gắn nhiều vào protein huyết tương. Nửa đời trong huyết tương là 30 - 60 phút.

Thuốc được tích lũy chủ yếu ở gan, không vào được dịch não tủy. Acid ethacrynic chuyển hóa qua gan dưới dạng liên hợp với cystein (dạng này có thể góp phần vào tác dụng dược lý của thuốc) và một hợp chất không ổn định, chưa xác định được. Xấp xỉ 30 - 65% liều thuốc tiêm tĩnh mạch thải qua nước tiểu và 35 - 40% thải qua mật, một phần dưới dạng liên hợp cystein và một phần dưới dạng không đổi.

Tốc độ thải trừ qua nước tiểu của acid ethacrynic tăng lên khi pH nước tiểu tăng và giảm khi dùng cùng với probenecid.

Chỉ định

Điều trị phù: Do suy tim sung huyết, xơ gan hoặc do bệnh thận (bao gồm hội chứng thận hư). Điều trị hỗ trợ trong phù phổi cấp (tiêm tĩnh mạch). Điều trị trong thời gian ngắn cổ trướng do bệnh ác tính, phù tự phát và phù bạch huyết.

Tăng huyết áp: Dùng riêng hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Do gây nhiều tác dụng không mong muốn, chỉ nên dùng acid ethacrynic cho người dị ứng với sulfonamid (bao gồm các thuốc lợi tiểu quai khác và thiazid). Acid ethacrynic không phải là thuốc được lựa chọn để điều trị khởi đầu cho người bệnh tăng huyết áp không biến chứng (thường dùng thiazid), nhưng acid ethacrynic và một số thuốc lợi tiểu khác (như furosemid, bumetanid, metolazon) có thể thích hợp hơn thiazid ở người bệnh suy thận hoặc suy tim sung huyết.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc hoặc bất kỳ thành phần nào của dạng bào chế.

Hạ huyết áp, mất nước với nồng độ natri huyết thanh thấp, nhiễm kiềm chuyển hóa kèm hạ kali huyết, vô niệu.

Ngừng dùng thuốc nếu tăng urê huyết và/hoặc giảm niệu, mất cân bằng điện giải hoặc tiêu chảy mất nước nặng xảy ra.

Trẻ em dưới 2 tuổi (do chưa có đủ thông tin đánh giá hiệu quả và độ an toàn).

Thận trọng

Phải theo dõi cẩn thận các biểu hiện của hạ thể tích máu, hạ natri và hạ kali máu. Hướng dẫn cho người bệnh các dấu hiệu và triệu chứng của mất cân bằng điện giải để báo cho thầy thuốc biết. Điều trị khởi đầu với liều thấp, điều chỉnh liều thận trọng, dùng cách quãng nếu có thể và theo dõi trọng lượng của người bệnh để có thể hạn chế thấp nhất mất dịch và các chất điện giải quá mức. Hầu hết người bệnh cần bổ sung muối và kali clorid trong quá trình điều trị; tuy nhiên người bệnh xơ gan thường yêu cầu phải hạn chế natri khi dùng thuốc lợi tiểu.

Người bệnh nên nằm viện khi bắt đầu điều trị, nhất là bệnh xơ gan cổ trướng hoặc suy thận mạn.

Bài niệu quá nhiều có thể gây hạ huyết áp thế đứng hoặc hạ huyết áp cấp, phải theo dõi chặt chẽ huyết áp của người bệnh. Giảm thể tích máu làm máu bị cô đặc, có thể dẫn tới suy tuần hoàn hoặc huyết khối tắc mạch. Nếu bài niệu quá mức xảy ra, ngừng dùng thuốc cho tới khi cân bằng nội môi được phục hồi trở lại.

Hạ kali huyết xảy ra nhiều hơn ở người tăng aldosteron thứ phát, thường đi kèm với xơ gan hoặc hư thận. Acid ethacrynic phải được dùng thận trọng ở người bệnh xơ gan tiến triển, đặc biệt những người có tiền sử mất cân bằng điện giải. Mất cân bằng acid - base và điện giải ở người xơ gan có thể dẫn đến hội chứng não gan. Acid ethacrynic cũng gây các tác dụng có hại nặng đối với gan và máu, vì vậy khi điều trị kéo dài phải theo dõi số lượng các tế bào máu và chức năng gan.

Dùng thận trọng ở người đái tháo đường vì acid ethacrynic có thể làm thay đổi chuyển hóa hydrat carbom.

Acid ethacrynic làm tăng thải trừ calci và magnesi, hiếm gây tetany nhưng có thể gây hạ magnesi huyết. Cho người bệnh ăn chế độ giàu kali và magnesi.

Thời kỳ mang thai

Chưa biết thuốc có qua được nhau thai hay không. Chưa có đầy đủ các nghiên cứu về hiệu quả và độ an toàn của thuốc ở phụ nữ mang thai, vì vậy chỉ dùng thuốc trong thời kỳ mang thai khi thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có vào sữa mẹ hay không. Acid ethacrynic chống chỉ định dùng cho người cho con bú. Phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Acid ethacrynic là thuốc lợi tiểu quai có nhiều tác dụng không mong muốn hơn các thuốc lợi tiểu quai khác.

Thần kinh trung ương: Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, khó chịu, e sợ, sốt, rét run, lú lẫn, bệnh não gan.

Da: Phát ban, nhạy cảm ánh sáng. Ban xuất huyết Henoch-Schonlein (hiếm gặp).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy, chán ăn, khó nuốt, chảy máu đường tiêu hóa. Viêm tụy cấp (hiếm gặp).

Tim mạch: Hạ huyết áp.

Nội tiết và chuyển hóa: Mất nước, hạ natri huyết, hạ kali huyết, hạ calci huyết, hạ magnesi huyết, nhiễm kiềm chuyển hóa, tăng glucose huyết, thay đổi phospho, nồng độ CO_2, bicarbonat và calci, tăng acid uric máu có hồi phục, gút cấp. Giảm bài tiết cortisol.

Gan: Vàng da, hủy hoại tế bào gan, tăng nồng độ enzym gan (hiếm gặp).

Thận: Tổn thương thận, đái ra máu, tăng creatinin huyết thanh, tăng BUN.

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính nặng, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu (hiếm gặp).

Mắt: Nhìn mờ, rung giật nhãn cầu.

Tai: Ù tai, điếc tạm thời hoặc vĩnh viễn.

Tại chỗ tiêm: Kích ứng, nóng, đau, viêm tĩnh mạch huyết khối

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều chỉnh sự thiếu hụt điện giải.

Trường hợp xảy ra mất cân bằng điện giải và/hoặc lợi tiểu quá mức, nên ngừng thuốc hoặc giảm liều cho tới khi cân bằng nội môi được

thiết lập trở lại. Ngừng dùng thuốc nếu tiêu chảy nặng và không dùng lại thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng bắt buộc phải điều chỉnh theo yêu cầu và đáp ứng của người bệnh.

Vì thuốc gây nguy cơ mất nước và điện giải cao, điều chỉnh liều lượng phải dựa vào cân nặng của người bệnh. Nên dùng liều nhỏ nhất đủ để làm giảm trọng lượng từ từ mỗi ngày 0,45 - 0,9 kg. Acid ethacrynic dùng đường uống. Natri ethacrynat dùng đường tĩnh mạch khi cần tác dụng lợi tiểu nhanh hoặc người bệnh không thể dùng bằng đường uống. Không được tiêm bắp hoặc tiêm dưới da vì kích ứng và gây đau nơi tiêm.

Người lớn: Điều trị phù:

Đường uống: Liều khởi đầu thông thường uống một lần 50 mg sau bữa ăn trong ngày đầu tiên, nên uống vào buổi sáng. Ngày thứ hai, có thể uống mỗi lần 50 mg, ngày 2 lần sau bữa ăn, nếu cần thiết. Ngày thứ ba, có thể dùng 100 mg vào buổi sáng và 50 - 100 mg sau bữa ăn trưa hoặc tối, phụ thuộc vào đáp ứng với liều uống buổi sáng.

Để đảm bảo an toàn hơn, có thể uống mỗi ngày 50 mg trong vài ngày, sau đó chỉ tăng liều khi cần thiết. Thông thường điều chỉnh liều tăng dần từng bước 25 - 50 mg/ngày. Ở một số người bệnh (thường những người phù nặng, kháng thuốc) có thể cần đến liều mỗi lần 200 mg, ngày 2 lần. Khi dùng thêm acid ethacrynic ở người đang dùng thuốc lợi tiểu khác, liều khởi đầu 25 mg, tăng thêm mỗi lần 25 mg.

Điều trị duy trì: Dùng liều có tác dụng thấp nhất, mỗi ngày một hoặc hai lần. Liều và số lần dùng có thể giảm sau khi đạt được hiệu quả bài niệu (thường với liều 50 - 100 mg), sau đó có thể dùng cách quãng (ví dụ dùng cách ngày, giảm số lần). Đường tĩnh mạch: Dung dịch natri ethacrynat có thể tiêm tĩnh mạch trực tiếp trong vài phút hoặc truyền tĩnh mạch chậm trong 20 - 30 phút. Liều thường dùng là 0,5 - 1,0 mg/kg hoặc 50 mg cho người lớn có trọng lượng cơ thể trung bình. Liều một lần không quá 100 mg. Thường chỉ cần dùng một liều; nếu cần dùng liều thứ hai, phải tiêm vào vị trí khác để tránh viêm tĩnh mạch huyết khối có thể xảy ra.

Tăng huyết áp (nhiều quốc gia không còn dùng cho chỉ định này): Liều khởi đầu uống 25 mg/ngày, có thể tăng dần từng bước để đạt tới đáp ứng điều trị mong muốn hoặc liều tối đa thường là 100 mg/ngày, chia làm 2 - 3 lần.

Tăng huyết áp kèm suy thận hoặc suy tim sung huyết ở người lớn có thể dùng liều cao hơn, gợi ý liều tối đa uống 200 mg/ngày, chia làm nhiều lần. Tránh dùng cho người bệnh suy thận có độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút.

Trẻ em trên 2 tuổi: Để giảm phù ở trẻ đang nằm bệnh viện bị suy tim sung huyết hoặc hội chứng thận hư, liều khởi đầu uống 25 mg/ngày. Có thể tăng liều một cách thận trọng 25 mg mỗi ngày đến khi đạt được tác dụng mong muốn. Khi đã đạt đáp ứng mong muốn, có thể giảm tới liều tối thiểu để duy trì. Hoặc uống mỗi ngày một lần 1 mg/kg, tăng liều sau mỗi 2 - 3 ngày đến tối đa 3 mg/kg/ngày. Liều dùng đường tĩnh mạch: Mặc dù các nhà sản xuất không khuyến cáo dùng cho trẻ em, nhưng một số thầy thuốc cho rằng liều 1 mg/kg là an toàn và hiệu quả. Thường chỉ dùng một liều, nhưng nếu cần thiết có thể nhắc lại sau mỗi 8 - 12 giờ.

Cách pha dung dịch dùng đường tĩnh mạch:

Pha ống bột natri ethacrynat 50 mg với 50 ml dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch natri clorid tiêm 0,9%, được dung dịch có hàm lượng 1 mg acid ethacrynic trong 1 ml.

Natri ethacrynat tương hợp với các dung dịch: Natri clorid 0,9%, glucose 5%, glucose 5% trong natri clorid 0,9%, dung dịch tiêm Ringer, dung dịch tiêm Ringer lactat, dung dịch 6% dextran 75 trong natri clorid 0,9%, Normosol-R (pH 7,4) và nước cất pha tiêm.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều, trừ khi có suy thận. Người cao tuổi thường có suy giảm chức năng thận, vì vậy phải chú ý khi chọn liều dùng và theo dõi chức năng thận khi dùng thuốc.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc có thể xảy ra khi dùng đồng thời acid ethacrynic với một số thuốc sau:

Thuốc lợi tiểu khác: Làm tăng tác dụng lợi tiểu, phải giảm liều acid ethacrynic. Tránh dùng đồng thời với furosemid. Phối hợp với spironolacton hoặc triamteren có thể làm giảm sự mất kali do acid ethacrynic gây ra.

Các thuốc bị ảnh hưởng bởi giảm kali huyết do acid ethacrynic: Glycosid tim (tăng độc tính của glycosid; kiểm tra điện giải định kỳ khi dùng đồng thời hai thuốc này để điều chỉnh kịp thời); thuốc phong tỏa thần kinh - cơ không khử cực như tubocurarin clorid, galamin triethiodid (gây phong tỏa thần kinh cơ kéo dài); một số thuốc như corticoid, corticotropin, amphotericin B cũng gây giảm kali huyết, khi dùng cùng acid ethacrynic có thể gây giảm kali huyết nghiêm trọng.

Acid ethacrynic có thể làm tăng nguy cơ chảy máu dạ dày khi dùng cùng corticosteroid.

Lithi: Giảm độ thanh thải qua thận của lithi, có thể làm tăng độc tính của lithi. Không nên dùng đồng thời hai thuốc này. Nếu buộc phải dùng thì người bệnh phải ở trong bệnh viện, theo dõi nồng độ lithi trong máu để điều chỉnh liều.

Thuốc chống đái tháo đường: Acid ethacrynic có thể ảnh hưởng đến tác dụng hạ glucose huyết của insulin và các thuốc chống đái tháo đường dùng đường uống, có thể do hạ kali huyết. Nếu đã điều chỉnh lượng kali thiếu hụt nhưng vẫn không phục hồi được, có thể cần điều chỉnh liều thuốc chống đái tháo đường.

Thuốc hạ huyết áp: Tăng tác dụng hạ huyết áp, có thể xảy ra hạ huyết áp thế đứng. Giảm liều của thuốc chống tăng huyết áp hoặc cả thuốc chống tăng huyết áp và acid ethacrynic.

Probenecid: Acid ethacrynic làm tăng nồng độ acid uric trong huyết thanh, có thể ảnh hưởng tới tác dụng của probenecid. Kiểm tra nồng độ acid uric trong huyết thanh nếu dùng đồng thời hai thuốc để điều chỉnh liều phù hợp.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs): có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu và tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc lợi tiểu. Acid ethacrynic có thể làm tăng nguy cơ suy thận thứ phát khi dùng cùng NSAIDs, do NSAIDs ức chế tổng hợp prostaglandin, nên làm giảm lượng máu qua thận. Kháng sinh aminoglycosid và một số cephalosporin hoặc các thuốc có độc tính trên thính giác dùng đồng thời với acid ethacrynic, nhất là khi tiêm tĩnh mạch, có thể làm tăng tỷ lệ bị điếc tạm thời hoặc vĩnh viễn. Tránh dùng đồng thời các thuốc này.

Thuốc chống đông máu: Acid ethacrynic chiếm vị trí gắn với protein huyết tương của warfarin, có thể làm tăng tiềm lực chống đông máu của warfarin. Giảm liều warfarin nếu cần thiết.

Acid ethacrynic có thể làm tăng tác dụng/độc tính của thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, alopurinol, amifostin, dofetilid, rituximab, salicylat. Tác dụng của acid ethacrynic có thể được tăng lên do diazoxid, chất ức chế MAO, pentoxifylin, các chất ức chế 5-phosphodiesterase, các chất tương tự prostacyclin.

Tác dụng của acid ethacrynic có thể bị giảm do các chất gắn acid mật, methylphenidat, phenytoin, salicylat, yohimbin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dạng viên nén và dạng bột pha tiêm ở nhiệt độ 15 - 30 ºC. Dạng viên nén phải để trong lọ nút chặt. Dung dịch tiêm natri

ethacrynat chỉ bền vững trong thời gian ngắn ở khoảng pH 7, ở nhiệt độ phòng và phải dùng trong vòng 24 giờ sau khi pha. Dung dịch kém bền hơn khi nhiệt độ và pH tăng lên.

Tương kỵ

Dung dịch natri ethacrynat tương kỵ với Normosol-M và với các dung dịch hydralazin hydroclorid, procainamid hydroclorid, reserpin, tolazolin hydroclorid trong natri clorid tiêm. Dung dịch natri ethacrynat không trộn lẫn hoặc truyền đồng thời với máu toàn phần và các chế phẩm của máu.

Quá liều và xử trí

Quá liều có thể dẫn đến bài niệu quá mức, mất điện giải và mất nước. Điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Gây nôn hoặc rửa dạ dày. Điều trị các triệu chứng mất nước, mất cân bằng điện giải, hôn mê gan, hạ huyết áp. Nếu bị suy hô hấp có thể cần thở oxygen và hô hấp nhân tạo.

ACID FOLIC

Tên chung quốc tế: Folic acid.

Mã ATC: B03BB01.

Loại thuốc: Vitamin nhóm B, chất dinh dưỡng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc nang, viên nén 0,4 mg; 0,8 mg; 1 mg; 5 mg.

Chế phẩm phối hợp đa vitamin khác nhau với hàm lượng khác nhau để uống, chế phẩm phối hợp với sắt.

Dung dịch, thuốc tiêm: 5 mg/ml (dưới dạng muối natri folat).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid folic là một vitamin hòa tan trong nước thuộc nhóm B. Đối với người, acid folic trong thức ăn cần thiết để tổng hợp nucleoprotein và duy trì tạo hồng cầu bình thường. Trong cơ thể, acid folic bị khử thành tetrahydrofolat hoạt động như một coenzym trong nhiều quá trình chuyển hóa, bao gồm tổng hợp purin và thymidylat của acid nucleic. Tổn hại đến tổng hợp thymidylat ở người thiếu hụt acid folic tác động xấu đến tổng hợp DNA, dẫn đến hình thành nguyên hồng cầu khổng lồ và thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ và hồng cầu to. Acid folic cũng tham gia vào hoán chuyển các acid amin (nghĩa là dị hóa histidin thành acid glutamic, hoán chuyển giữa serin và glycin, chuyển homocystein thành methionin) và sản sinh format. Acid folic làm tăng đào thải acid formic, là một chất chuyển hóa trong nhiễm độc methanol.

Dược động học:

Hấp thu: Acid folic được hấp thu nhanh ở đường tiêu hóa, chủ yếu ở đoạn đầu (tá tràng, hỗng tràng). Polyglutamat folat trong thiên nhiên được thủy phân do enzym ở đường tiêu hóa thành các dạng monoglutamat của acid folic, trước khi được hấp thu. Sau khi uống, hoạt tính cao nhất của thuốc đạt được trong vòng 30 - 60 phút. Acid folic tổng hợp có sinh khả dụng là 100% khi uống lúc đói, còn sinh khả dụng của folat có trong thiên nhiên ở thức ăn chỉ bằng khoảng 50%. Sinh khả dụng acid folic tổng hợp khi uống cùng với bữa ăn dao động từ 85 - 100%.

Nồng độ bình thường folat trong huyết thanh dao động từ 0,005 - 0,015 microgam/ml. Thông thường, nồng độ folat huyết thanh dưới 0,005 microgam/ml được coi là thiếu hụt acid folic và nồng độ dưới 0,002 microgam/ml thường gây thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.

Phân bố: Acid tetrahydrofolic và các dẫn chất được phân bố vào tất cả các mô cơ thể. Gan chứa khoảng 50% dự trữ folat của toàn cơ thể. Folat được tập trung một cách chủ động ở dịch não tủy và nồng độ bình thường ở dịch não tủy khoảng 0,016 - 0,021 microgam/ml. Nồng độ bình thường trong hồng cầu dao động từ 0,175 - 0,316 microgam/ml. Acid folic phân bố vào sữa.

Thải trừ: Sau khi uống khoảng 1 mg, acid folic bị khử và methyl hóa nhiều ở gan thành acid N^5-methyltetrahydrofolic, chất này là dạng vận chuyển chính của folat trong cơ thể. Liều cao acid folic có thể thoát khỏi chuyển hóa ở gan và xuất hiện trong máu chủ yếu dưới dạng acid folic. Ở người khỏe, sau khi uống một liều duy nhất từ 0,1 - 0,2 mg acid folic, chỉ có vết acid folic xuất hiện trong nước tiểu. Nếu dùng liều cao, tái hấp thu tối đa của ống thận bị vượt quá, và folat còn dư bài tiết dưới dạng không đổi vào nước tiểu. Sau liều khoảng 2,5 - 5 mg, khoảng 50% liều bài tiết vào nước tiểu. Sau liều 15 mg, tới 90% liều có thể thấy trong nước tiểu. Sau khi uống acid folic đã thấy một lượng nhỏ trong phân. Khoảng 0,05 mg/ngày của dự trữ bình thường folat trong cơ thể bị mất đi do bài tiết vào nước tiểu và phân và phân tử thuốc bị phân cắt do oxy hóa.

Đối với đa số trường hợp, không cần thiết phải bổ sung dự phòng acid folic, trừ trường hợp tăng nhu cầu như mang thai, nuôi con bú hoặc thiếu máu huyết tán mạn tính. Dự trữ folat trong cơ thể người khỏe mạnh khoảng 5 - 10 mg, có thể cao hơn. Ở Mỹ, khẩu phần ăn được khuyến cáo (RDA: recommended dietary allowance) là 400 microgam tương đương folat thực phẩm (DFE: dietary folate equivalent) cho nam và nữ. Folat có nhiều trong rau xanh, đặc biệt có trong gan, thận. Vitamin này dễ bị oxy hóa và dễ bị phá hủy khi đun nấu. 1 microgam DFE tương đương với 1 microgam folat trong thức ăn tự nhiên, với 0,5 microgam acid folic bổ sung khi uống lúc đói, hoặc với 0,6 microgam acid folic từ các thực phẩm làm giàu acid folic.

Acid folic dùng trước khi mang thai có thể làm giảm nguy cơ khuyết tật ở ống thần kinh của thai nhi. Có mối liên quan giữa nồng độ homocystein với nguy cơ bệnh thiếu máu cơ tim và đột quỵ. Folat là một chất điều hòa quan trọng trong chuyển hóa homocystein; nồng độ homocystein trong máu liên quan nghịch với nồng độ folat trong máu. Nhưng bổ sung acid folic chưa thấy có lợi hoặc hại quan trọng nào đối với nguy cơ bệnh tim mạch, bệnh mạch vành, đột quỵ hoặc tử vong do tất cả các nguyên nhân.

Acid folic và sinh ung thư: Ý kiến còn chưa rõ ràng. Nghiên cứu trên động vật gợi ý acid folic có thể có 2 tác dụng điều tiết đối với sinh ung thư, phụ thuộc vào liều và thời gian bổ sung. Thiếu folat có thể ức chế tiến triển của ung thư đã hình thành, trong khi đó bổ sung acid folic có thể thúc đẩy tiến triển của ung thư. Tuy nhiên, ở mô bình thường, thiếu folat có thể tạo điều kiện thuận lợi cho mô chuyển thành ung thư và bổ sung folat một lượng nhỏ có thể làm mất u phát triển.

Liều cao hơn liều sinh lý có thể làm tăng tiến triển của ung thư. Như vậy dùng folat trước khi có u có thể ngăn phát triển u, nhưng một khi đã có tổn thương sớm của u thì lại làm tăng phát triển u. Do người bị ung thư tiêu thụ nhiều acid folic hơn người bình thường, cho nên phải luôn luôn chú ý đến tác dụng phụ của acid folic đối với tiến triển, tái phát và di căn của u và cần phải nghiên cứu về bổ sung folat cho người bị ung thư.

Chỉ định

Trạng thái thiếu acid folic: Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ và hồng cầu to do thiếu folat.

Người mang thai: Dự phòng dị dạng ống thần kinh ở bào thai 4 tuần trước khi mang thai và tiếp tục 8 tuần sau khi mang thai.

Trạng thái thiếu acid folic: Do dinh dưỡng (suy dinh dưỡng), kém hấp thu (bệnh sprue nhiệt đới), tăng nhu cầu (mang thai, thiếu máu huyết tán mạn tính), tăng mất (thẩm phân máu) hoặc dùng các thuốc đối kháng folat.

Không dùng cho thiếu hụt folat do các chất ức chế dihydrofolat reductase. Phải dùng calci folinat.

Chống chỉ định
Không được dùng acid folic riêng biệt hay dùng phối hợp với vitamin B_{12} với liều không đủ để điều trị thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ chưa chẩn đoán được chắc chắn.
Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng
Phải rất thận trọng khi dùng acid folic để điều trị thiếu máu chưa rõ nguyên nhân vì acid folic có thể làm giảm các biểu hiện thiếu máu do thiếu vitamin B_{12} nhưng không ngăn chặn được các triệu chứng thần kinh, dẫn đến tổn thương thần kinh rất nặng

Thời kỳ mang thai
Nhu cầu acid folic tăng cao khi mang thai. Thiếu acid folic có thể gây tổn hại cho thai nhi. Nên bổ sung acid folic cho người mang thai 1 tháng trước và 2 - 3 tháng đầu mang thai để dự phòng dị dạng ống thần kinh cho thai nhi, nhất là những người đang được điều trị động kinh hay sốt rét, vì các thuốc điều trị các bệnh này có thể gây thiếu hụt acid folic.

Thời kỳ cho con bú
Acid folic bài tiết nhiều vào sữa mẹ. Mẹ cho con bú dùng được acid folic và dùng suốt trong thời gian cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Ngứa, nổi ban, mày đay. Có thể có rối loạn tiêu hóa.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Thường dùng đường uống. Khi kém hấp thu, có thể tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Liều lượng khi tiêm (natri folat) được tính theo acid folic.
Người bệnh thiếu acid folic thường đáp ứng nhanh với điều trị. Trong vòng 24 giờ đầu điều trị, người bệnh cảm thấy dễ chịu, sảng khoái và trong vòng 48 giờ, tủy xương đã bắt đầu sản xuất nguyên hồng cầu. Tăng hồng cầu lưới bắt đầu trong vòng 2 - 5 ngày sau khi điều trị.
Liều dùng:
Dự phòng và điều trị thiếu acid folic:
Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ do thiếu folat: Người lớn: Acid folic uống 5 mg/ngày trong 4 tháng, có thể tới 15 mg/ngày khi có kém hấp thu. Trẻ em: Cho tới 1 tuổi: 500 microgam/kg/ngày uống 1 lần. Trẻ lớn hơn: Liều giống người lớn (như ở Anh) hoặc liều thấp hơn (ở Mỹ): Acid folic uống 0,25 - 1 mg/ngày cho tới khi có đáp ứng tạo máu, một số trường hợp cần liều cao hơn, đặc biệt khi có kém hấp thu. Liều duy trì thông thường: 400 microgam/ngày.
Dự phòng thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ ở phụ nữ mang thai: Liều thông thường: 200 - 500 microgam/ngày.
Thiếu máu huyết tán mạn tính (bệnh thalassemia, thiếu máu hồng cầu liềm), dự phòng thiếu acid folic cho bệnh nhân chạy thận nhân tạo: Uống liên tục acid folic 5 mg cách 1 hoặc 7 ngày/lần tùy theo chế độ ăn và tốc độ huyết tán.
Dự phòng thiếu acid folic cho trẻ em chạy thận nhân tạo: 250 microgam/kg/ngày 1 lần cho trẻ từ 1 - 12 tháng tuổi; và 5 - 10 mg/ngày cho trẻ lớn hơn.
Dự phòng cho phụ nữ ở tuổi mang thai có nguy cơ cao có dị dạng ống thần kinh cho thai nhi khi mang thai: Acid folic 4 hoặc 5 mg/ngày trước khi mang thai 4 tuần và tiếp tục suốt 3 tháng đầu thai kỳ. Đối với phụ nữ ở tuổi mang thai: 400 microgam/ngày.

Tương tác thuốc
Folat và sulfasalazin: Hấp thu folat có thể bị giảm.
Folat và thuốc tránh thai uống: Các thuốc tránh thai uống làm giảm chuyển hóa của folat và gây giảm folat và vitamin B_{12} ở một mức độ nhất định.
Acid folic và các thuốc chống co giật: Nếu dùng acid folic để nhằm bổ sung thiếu folat có thể do thuốc chống co giật gây ra thì nồng độ thuốc chống co giật trong huyết thanh có thể bị giảm.
Acid folic và cotrimoxazol: Cotrimoxazol làm giảm tác dụng điều trị thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ của acid folic.

Độ ổn định và bảo quản
Viên nén và viên nang phải bảo quản trong bao gói kín, để ở nhiệt độ thường và tránh ánh sáng. Đặc biệt dung dịch nước acid folic rất nhạy cảm với nhiệt và dễ bị phân hủy nhanh khi có ánh sáng và/hoặc riboflavin.

Tương kỵ
Acid folic tương kỵ với các tác nhân oxy hóa, tác nhân khử và các ion kim loại nặng.

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

Tên thương mại
Appeton Essentials Folic Acid.

ACID FUSIDIC

Tên chung quốc tế: Fusidic acid.

Mã ATC: D06AX01, D09AA02, J01XC01, S01AA13.

Loại thuốc: Kháng sinh cấu trúc steroid, hoạt phổ hẹp.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén natri fusidat 250 mg.
Hỗn dịch uống acid fusidic 100 mg/2 ml, 250 mg/5 ml.
Lọ bột pha dịch truyền tĩnh mạch natri fusidat 500 mg (tương đương 490 mg acid fusidic), có 10 ml dung môi kèm theo.
Kem (acid fusidic), mỡ (natri fusidat) bôi ngoài 2%, tuýp 15 g, 30 g.
Gel nhỏ mắt acid fusidic 1%, tuýp 3 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Acid fusidic và dạng muối natri fusidat là một kháng sinh có cấu trúc steroid, thuộc nhóm fusidanin, có tác dụng kìm khuẩn và diệt khuẩn, chủ yếu tác dụng lên vi khuẩn Gram dương.
Acid fusidic ức chế vi khuẩn tổng hợp protein thông qua ức chế một yếu tố cần thiết cho sự chuyển đoạn của các đơn vị phụ peptid và sự kéo dài chuỗi peptid. Mặc dù acid fusidic có khả năng ức chế tổng hợp protein trong tế bào động vật có vú, nhưng do khả năng thâm nhập rất kém vào tế bào chủ nên thuốc có tác dụng chọn lọc chống các chủng vi khuẩn nhạy cảm.
Phổ kháng khuẩn:
Acid fusidic tác dụng tốt trên các chủng *Staphylococcus*, đặc biệt là *S. aureus* và *S. epidermidis* (bao gồm cả những chủng kháng meticilin). *Nocardia asteroides* và nhiều chủng *Clostridium* cũng rất nhạy cảm với thuốc. Các chủng *Streptococcus* và *Enterococcus* ít nhạy cảm hơn.
Hầu hết các chủng Gram âm đều không nhạy cảm với acid fusidic, tuy nhiên thuốc tác dụng tốt đối với *Neisseria* spp., *Bacteroides fragilis, Mycobacterium leprae*, và một phần trên *M. tuberculosis*.
Thuốc có tác dụng trên một số động vật nguyên sinh bao gồm *Giardia lamblia, Plasmodium falciparum*. Ở nồng độ cao, *in vitro*, thuốc có tác dụng ức chế virus phát triển, kể cả HIV, tuy nhiên chưa rõ đó thực sự là tác dụng kháng virus của thuốc hay là tác dụng diệt hoạt hoặc tác dụng độc hại tế bào nói chung. Thuốc không có tác dụng đối với nấm.

Kháng thuốc có thể thấy xuất hiện ở các chủng thông thường nhạy cảm với acid fusidic thuộc typ nhiễm sắc thể. Tỷ lệ đột biến kháng thuốc cao *in vitro*. Cho tới nay, chưa thấy kháng chéo với các kháng sinh khác. Acid fusidic rất dễ bị kháng thuốc nên cần kết hợp với các kháng sinh khác.

Dược động học

Natri fusidat được hấp thu tốt sau khi uống. Nồng độ trung bình trong huyết tương khoảng 30 microgam/ml, đạt được 2 - 4 giờ sau khi uống liều đơn 500 mg, tuy có biến động lớn giữa từng người bệnh. Hỗn dịch uống acid fusidic hấp thu kém hơn, nồng độ tối đa trong huyết tương sau khi uống 500 mg hỗn dịch là 23 microgam/ml. Thức ăn làm chậm hấp thu, hấp thu thuốc ở trẻ em nhanh hơn ở người lớn. Có một lượng thuốc tích lũy khi uống nhắc lại và nồng độ thuốc trong huyết tương đã đạt 100 microgam/ml hoặc hơn sau khi dùng natri fusidat 500 mg/lần, ngày 3 lần, trong 4 ngày. Sau khi truyền tĩnh mạch liều 500 mg trong 2 giờ, nồng độ tối đa của thuốc trong huyết thanh khoảng 39 microgam/ml.

Natri fusidat phân bố rộng rãi trong các mô và dịch của cơ thể, kể cả những tổ chức kém tưới máu, bao gồm da, xương, mủ, hoạt dịch, kết mạc, mắt; thuốc thấm được vào tổ chức áp xe ở não, nhưng lượng thuốc vào được dịch não tủy không đáng kể. Thuốc được tìm thấy trong tuần hoàn thai nhi và sữa mẹ. Tỉ lệ liên kết protein huyết tương khoảng hơn 95%. Nửa đời trong huyết tương của thuốc thay đổi tuỳ theo dạng thuốc. Nếu uống hỗn dịch, nửa đời từ 2 - 3 giờ; nếu dùng thuốc viên, nửa đời là 16 ± 3 giờ, nếu tiêm tĩnh mạch, nửa đời là 11,4 ± 1,1 giờ. Thanh thải thuốc tăng khi giảm albumin huyết, giảm khi có ứ mật nặng và không thay đổi khi suy thận.

Thuốc thải trừ qua mật, chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hoá, vài chất trong số đó có hoạt tính kháng khuẩn yếu. Khoảng 2% liều dùng thuốc ở dạng không đổi được tìm thấy trong phân. Lượng thuốc thải trừ qua nước tiểu và bằng thẩm phân máu rất nhỏ.

Khi bôi ngoài, thuốc thấm tốt qua da và được thấy trong tất cả các lớp cấu trúc da và dưới da.

Dùng dạng thuốc nhỏ mắt, thuốc thấm tốt vào thủy dịch và tác dụng kéo dài trong 12 giờ.

Chỉ định

Các trường hợp nhiễm *Staphylococcus* kháng penicilin như áp xe, kể cả áp xe não; nhiễm khuẩn xương, khớp; nhiễm *Staphylococcus* ở người bệnh bị xơ nang tụy; viêm màng trong tim do *Staphylococcus.* Thường dùng phối hợp với các kháng sinh khác.

Dùng ngoài, thuốc được chỉ định cho các trường hợp nhiễm khuẩn mắt và da do *Staphylococcus* như hăm kẽ, chốc.

Chống chỉ định

Nhiễm khuẩn *Staphylococcus* đường niệu (trừ khi do áp xe nhu mô thận) (acid fusidic phân bố trong nhu mô thận nhưng thải trừ qua nước tiểu rất ít).

Suy gan.

Bệnh nhân dị ứng với acid fusidic.

Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng cho người bị bệnh gan, có bệnh đường mật hoặc tắc mật do tính chất chuyển hóa của thuốc. Cần kiểm tra chức năng gan định kỳ cho những người bệnh dùng thuốc với liều cao hoặc kéo dài hoặc chức năng gan bị suy giảm. Theo dõi chức năng gan trẻ sinh thiếu tháng và trẻ sơ sinh dùng thuốc do chức năng gan chưa hoàn thiện.

Để giảm nguy cơ gặp tác dụng bất lợi khi tiêm truyền tĩnh mạch như co thắt tĩnh mạch, viêm tắc tĩnh mạch và tan máu, dung dịch tiêm phải được đệm và thuốc phải được truyền chậm vào tĩnh mạch lớn lưu thông máu tốt. Giảm calci huyết gặp khi truyền thuốc với liều cao hơn khuyến cáo, nguyên nhân là do đệm phosphat-citrat có trong chế phẩm. Chống chỉ định tiêm bắp và tiêm dưới da vì gây hoại tử.

Acid fusidic cạnh tranh liên kết albumin với bilirubin *in vitro*, vì vậy cần thận trọng khi dùng cho trẻ sinh thiếu tháng, vàng da, nhiễm acid, hoặc trẻ sơ sinh ốm nặng do nguy cơ vàng da nhân.

Cần tính tới lượng natri có trong các chế phẩm natri fusidat (1 viên nén natri fusidat 250 mg chứa 10 mg natri; 1 ml dung dịch sau khi pha chứa 7,26 mg natri).

Không cần giảm liều khi dùng thuốc cho người bệnh suy thận.

Dùng tại chỗ, thuốc có thể hấp thu vào tuần hoàn toàn thân trong trường hợp tổn thương da diện rộng hoặc loét ở chân. Các chế phẩm kem và mỡ bôi ngoài không được bôi vào mắt.

Dùng kháng sinh tại chỗ cần giới hạn thời gian điều trị vì có thể tạo chủng vi khuẩn kháng thuốc và gây bội nhiễm những vi khuẩn không nhạy cảm.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù chưa có tác dụng gây quái thai trên người, nhưng do thuốc qua được nhau thai, nên tránh dùng acid fusidic cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc bài tiết một lượng nhỏ qua sữa. Cần cân nhắc lợi ích/nguy cơ khi dùng thuốc ở phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ngoài các rối loạn tiêu hóa nhẹ, thuốc nói chung được dung nạp tốt khi uống.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hoá: Đau thượng vị, buồn nôn, nôn.

Mạch: Co thắt tĩnh mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối (tiêm truyền tĩnh mạch) khi không theo đúng chỉ dẫn.

Ít gặp, 1/1000 < ADR <1/100

Vàng da, kích ứng da (bôi ngoài), chức năng gan bất thường.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Dị ứng: Nổi ban (toàn thân).

Máu: Giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu thiếu sắt, giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt và giảm toàn bộ huyết cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc khi người bệnh có biểu hiện dị ứng toàn thân hoặc tại chỗ, khi có những xét nghiệm chức năng gan bất thường.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc dùng đường uống, dùng ngoài (dưới dạng acid fusidic hoặc natri fusidat) hoặc đường tĩnh mạch (dạng natri fusidat). 1 g natri fusidat tương đương với 0,98 g acid fusidic. Do acid fusidic hấp thu kém hơn natri fusidat, trong điều trị, 250 mg acid fusidic chỉ tương đương với 175 mg natri fusidat. Vì thế liều của hỗn dịch acid fusidic (thường dùng cho trẻ em) tương đối cao hơn.

Liều thông thường cho người lớn là một viên nén natri fusidat 500 mg, cứ mỗi 8 giờ một lần. Có thể tăng liều gấp đôi trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Để điều trị nhiễm khuẩn *Staphylococcus* ở da, có thể dùng liều 250 mg/lần, 2 lần/ngày.

Liều uống của hỗn dịch acid fusidic: Trẻ dưới 1 tuổi: 50 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần. Trẻ từ 1 đến 5 tuổi: 250 mg/lần, 3 lần/ngày. Trẻ từ 5 đến 12 tuổi: 500 mg/lần, 3 lần/ngày. Trẻ trên 12 tuổi và người lớn: 750 mg/lần, 3 lần/ngày.

Trường hợp nhiễm khuẩn nặng có thể dùng natri fusidat truyền tĩnh mạch chậm. Người lớn cân nặng trên 50 kg dùng liều 500 mg/lần, 3 lần/ngày. Trẻ em và người lớn cân nặng dưới 50 kg, dùng liều 6 - 7 mg/kg/lần, 3 lần/ngày. Hòa tan lọ bột tiêm 500 mg với 10 ml dung môi. Sau đó pha vào 250 - 500 ml dịch truyền natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% và truyền trong ít nhất 2 giờ. Không được

tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch. Bột pha tiêm sau khi hòa tan vào dung môi có thể bảo quản ở nhiệt độ dưới 25 °C trong vòng 48 giờ. Thuốc bị kết tủa nếu pha với các dịch truyền có pH dưới 7,4.
Kem và mỡ bôi ngoài da 2%: Bôi một lớp mỏng thuốc 1 hoặc 2 lần mỗi ngày lên vùng da bị nhiễm khuẩn sau khi đã rửa sạch, có thể băng lại nếu cần. Tránh bôi thuốc thành lớp dày. Giới hạn đợt điều trị trong 1 tuần.
Gel nhỏ mắt 1%: Nhỏ mắt 2 lần/ngày, vào buổi sáng và buổi tối, mỗi lần 1 giọt vào túi kết mạc dưới.

Tương tác thuốc
Mặc dù con đường chuyển hóa chính xác của acid fusidic chưa được xác định, nhưng thuốc có thể tương tác với các thuốc chuyển hóa bằng hệ enzym cytochrom P_{450} ở gan, isoenzym CYP3A4. Vì vậy tránh dùng đồng thời các thuốc này với acid fusidic.
Với các thuốc kháng khuẩn khác: *In vitro* không thấy có tác dụng hiệp đồng giữa acid fusidic và rifampicin hoặc vancomycin. Đối kháng tác dụng của ciprofloxacin đã được thông báo. Tương tác với các penicilin khá phức tạp, hoặc đối kháng tác dụng của một hoặc cả hai thuốc hoặc không có tương tác. Tuy nhiên sử dụng một penicilin kháng tụ cầu cùng với acid fusidic có thể ngăn ngừa sự xuất hiện các thể đột biến của tụ cầu kháng acid fusidic và sự phối hợp này có thể có hiệu quả trên lâm sàng.
Thuốc kháng virus ức chế protease (saquinavir, ritonavir): Có thể có ức chế chuyển hóa lẫn nhau giữa các thuốc ức chế protease và acid fusidic, làm nồng độ các thuốc này đều tăng cao trong huyết tương, dễ gây ngộ độc. Tránh phối hợp với các thuốc này.

Tương kỵ
Bột pha tiêm sau khi hòa tan vào dung môi, tương kỵ với dung dịch tiêm truyền chứa glucose 20% hoặc cao hơn, các dịch truyền lipid, các dịch thẩm tách màng bụng và có thể kết tủa ở các dung dịch có pH dưới 7,4. Không được pha bất cứ thuốc nào vào cùng chai truyền có acid fusidic.

Độ ổn định và bảo quản
Thuốc bảo quản ở nhiệt độ 15 - 25 °C, tránh ẩm, tránh ánh sáng.

Thông tin qui chế
Acid fusidic có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Axcel Fusidic; Fendexi; Flusterix; Foban; Fucidin; Fusidic; Germacid; Lafusidex; Nopetigo.

ACID IOPANOIC

Tên chung quốc tế: Iopanoic acid.

Mã ATC: V08AC06.

Loại thuốc: Thuốc chụp X - quang đường mật.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 500 mg có chứa 66,7% iod.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Acid iopanoic là chất cản quang chứa iod hữu cơ, dùng để chụp X-quang kiểm tra túi mật và đường dẫn mật. Thuốc gây tăng hấp thụ tia X khi chiếu qua cơ thể, do đó hiện rõ cấu trúc của cơ quan cần xem. Mức độ cản quang tỷ lệ thuận với nồng độ iod. Acid iopanoic tập trung trong túi mật và khi túi mật co bóp có thể nhìn thấy cả đường mật ngoài gan.

Dược động học
Acid iopanoic hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Sự hấp thu này bị giảm nếu ở ruột không có muối mật. Thuốc liên kết mạnh với hầu hết các protein huyết tương (ít nhất 97%). Ở gan, thuốc liên hợp với glucuronid và giải phóng iod vô cơ trong quá trình chuyển hóa. 65% được bài tiết theo đường mật, số còn lại qua nước tiểu. Acid iopanoic xuất hiện trong túi mật khoảng 4 giờ sau khi uống và đạt nồng độ đỉnh sau khoảng 17 giờ. Khoảng 50% liều dùng bài xuất trong vòng 24 giờ và bài xuất hoàn toàn sau 5 ngày. Tuy nhiên, nồng độ iod gắn protein vẫn có thể tồn tại trong vài tháng.

Chỉ định
Dùng acid iopanoic theo đường uống để chụp X-quang đường mật. Song phương pháp này không còn là xét nghiệm chủ yếu để đánh giá bệnh về túi mật nữa. Hiện nay, chụp siêu âm là phương pháp được lựa chọn cho phần lớn người bị nghi ngờ mắc bệnh túi mật. Phương pháp uống chất cản quang để chụp X-quang đường mật chỉ được chỉ định trong những trường hợp chẩn đoán không chắc chắn sau khi đã siêu âm, đặc biệt là trong viêm đường mật mạn tính hoặc khi cần đếm số lượng hoặc đo kích thước của sỏi mật để tiến hành kỹ thuật nghiền sỏi bằng sóng sốc ngoài cơ thể (ESWL: extracorporeal shock wave lithotripsy) hay để dùng thuốc làm tan sỏi.
Cũng chỉ định uống acid iopanoic để chụp X-quang đường mật nhằm quan sát các ống dẫn mật. Tuy nhiên, chụp lấp lánh đường mật sau khi tiêm tĩnh mạch các chất ghi dấu phóng xạ có khả năng bài tiết nhanh theo đường mật vẫn là cách được ưa chuộng hơn, nhất là ở những người bị nghi ngờ viêm túi mật cấp.
Có thể dùng acid iopanoic là thuốc thay thế để điều trị bệnh cường giáp Graves khi có chống chỉ định với các thuốc điều trị thông thường hoặc khi cần xử trí nhanh hiện tượng nhiễm độc tuyến giáp, do thuốc có tác dụng làm giảm quá trình chuyển hóa thyroxin thành triiodothyronin và ức chế quá trình giải phóng các hormone tuyến giáp. Về hiệu quả điều trị đối với các thể cường giáp khác như bướu đa nhân độc (toxic multinodular goiter) vẫn chưa được nghiên cứu.

Chống chỉ định
Với người có bệnh gan thận tiến triển hay suy thận nặng, người mẫn cảm với các hợp chất chứa iod.
Không nên dùng cho người bị rối loạn tiêu hóa, vì thuốc hấp thu kém, do đó hình ảnh chụp X-quang sẽ không rõ.

Thận trọng
Nên dùng thận trọng acid iopanoic đối với người bị viêm đường mật, cường giáp trạng rõ rệt, tăng acid uric máu.
Thuốc có tác dụng tăng thải trừ acid uric qua thận gần tương đương với probenecid. Tuy tác dụng này không được xác định là có liên quan đến nhiễm độc thận, nhưng cho người bệnh uống đủ nước vẫn là biện pháp nhằm giảm bớt nguy cơ gây biến chứng thận. Nếu dùng nhiều liều chất cản quang, thì cần phải theo dõi chức năng thận.
Không nên dùng gấp đôi liều chất cản quang cho người có tiền sử bệnh thận vì sự kích ứng thận ở những người mẫn cảm có thể gây phản xạ co thắt mạch dẫn đến tắc nghẽn mạch từng phần hay hoàn toàn. Vì vậy, đối với người bị bệnh thận cần phải thăm dò đánh giá chức năng thận trước khi dùng thuốc và vài ngày sau khi dùng thuốc.
Ở người vừa mới có biểu hiện bệnh động mạch vành, biện pháp dự phòng hợp lý là dùng atropin để tránh bị kích thích do tác dụng tiết acetylcholin của chất chụp X - quang đường mật.
Sử dụng chất cản quang chứa iod có thể ảnh hưởng đến các xét nghiệm chức năng tuyến giáp và cả một số xét nghiệm máu và nước tiểu.

Thời kỳ mang thai
Cần tránh chụp X-quang vùng bụng trong thời gian mang thai. Chất cản quang có thể truyền qua nhau thai và người ta chưa biết acid iopanoic có thể gây hại cho bào thai hay không khi dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Acid iopanoic bài tiết vào sữa, nhưng chưa có tài liệu nào ghi nhận những tai biến xảy ra ở người. Tuy nhiên, cần phải cân nhắc lợi - hại khi dùng thuốc cho người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
Tiêu hóa: Tiêu chảy nhẹ, buồn nôn và nôn (từ nhẹ đến trung bình).
Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100
Tiêu hóa: Co thắt hay co cứng bụng hay dạ dày, tiêu chảy nặng, buồn nôn và nôn (nặng hay liên tục).
Tiết niệu: Đi tiểu khó hoặc đau, mót tiểu thường xuyên.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Phản ứng quá mẫn: Ngứa, nổi mẩn hoặc phát ban và phù nề ở da.
Tiết niệu: Suy thận cấp.
Huyết học: Giảm tiểu cầu tạm thời kèm với chấm xuất huyết, chảy máu hoặc thâm tím ở da.
Phản ứng khác: Đau đầu, ợ nóng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Điều trị triệu chứng nếu thấy cần thiết.

Liều lượng và cách dùng
Chụp X-quang đường mật:
Acid iopanoic được dùng đường uống. Liều thường dùng là 3 g uống với nước khoảng 14 giờ trước khi chụp. Kết quả của một nghiên cứu lớn cho thấy, uống mỗi giờ 500 mg acid iopanoic tổng cộng 6 liều bắt đầu từ 18 giờ trước khi chụp cho kết quả cản quang của túi mật tốt hơn. Không được dùng quá 6 g acid iopanoic trong vòng 24 giờ. Các thủ thuật cho uống thuốc với nhiều liều nhắc lại trong nhiều ngày không được tiến hành trên người cao tuổi.
Để chụp X-quang đường mật ở trẻ em, các liều acid iopanoic từ 50 - 150 mg/kg với nước khoảng 3 - 5 giờ trước khi chụp cho kết quả tốt. Vì nhìn thấy hình túi mật ở trẻ em sớm hơn ở người lớn; cản quang tối đa 4 - 9 giờ sau khi uống acid iopanoic. Một hay nhiều ngày trước khi chụp, người bệnh cần ăn một chế độ có mỡ để kích thích túi mật trở nên rỗng không. Từ khi uống thuốc đến khi chụp, không được ăn uống gì khác ngoài nước.
Nếu chụp X-quang túi mật không thành công, có thể uống một liều thứ hai 3 g vào buổi tối hôm chụp lần đầu, rồi chụp tiếp vào lúc 14 giờ sau. Một cách khác là uống 6 g sau lần chụp thứ nhất ít nhất 5 - 7 ngày, rồi lại chụp lại.
Chống cường tuyến giáp (bệnh Graves): Uống 500 - 1 000 mg một lần mỗi ngày.

Tương tác thuốc
Dùng kết hợp với cholestyramin có thể có ảnh hưởng đến tác dụng của acid iopanoic, vì vậy nếu cần thiết nên tiến hành chụp X - quang với acid iopanoic ít nhất một tuần sau khi ngừng cholestyramin.
Dùng liều cao các hợp chất iod thơm như các chất dùng để chụp đường tiết niệu và hệ mạch máu đồng thời hoặc sau một thời gian ngắn dùng chất cản quang đường mật, rất có thể làm tăng thêm các phản ứng độc.
Có thể làm giảm sự hấp thu các thuốc điều trị đường tiêu hóa khi sử dụng cùng với acid iopanoic.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ dưới 40 ^{o}C. Tốt nhất nên bảo quản trong khoảng 15 - 30 ^{o}C, trừ khi có quy định đặc biệt của nơi sản xuất. Để trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Tiêu chảy nặng, buồn nôn và nôn nhiều, rối loạn tiểu tiện.
Xử trí: Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với các thuốc chụp X-quang đường mật nên có thể điều trị triệu chứng bằng cách:
Rửa dạ dày.
Thụt tháo.
Uống nhiều nước để tránh bị cô đặc và có thể bị tủa hay kết tinh thuốc, hoặc acid uric ở thận.
Kiềm hóa nước tiểu để hòa tan phức glucuronid được hình thành và acid uric.
Dùng cholestyramin để làm giảm hấp thu thuốc chụp X - quang đường mật.
Theo dõi huyết áp.

ACID IOXAGLIC

Tên chung quốc tế: Ioxaglic acid.

Mã ATC: V08AB03.

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

Dạng thuốc và hàm lượng
Lọ 10, 50, 100 ml để tiêm, có các hàm lượng:
39,3% meglumin ioxaglat và 19,6% natri ioxaglat, tương ứng với 320 mg iod/ml;
24,6% meglumin ioxaglat và 12,3% natri ioxaglat, tương ứng với 200 mg iod/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Acid ioxaglic là thuốc cản quang loại dime có 6 nguyên tử iod trong phân tử, ở dạng ion, có nồng độ osmol/kg thấp, tan trong nước. So với loại monome, loại dime này có cùng mật độ cản quang, nhưng nồng độ osmol/kg thấp hơn nên độ nhớt nhỏ hơn và ít gây phản ứng có hại hơn. Thuốc này có khả năng làm giảm nguy cơ tạo cục máu đông trong ống thông hay ống dẫn trong tái tạo mạch máu.
Acid ioxaglic thường được dùng dưới dạng dung dịch chứa một hỗn hợp các muối natri và meglumin ioxalat. Các dung dịch thường dùng chứa 39,1% meglumin ioxalat và 19,6% natri ioxalat (tương đương với 320 mg/ml iod) hoặc 24,6% meglumin và 12,3% natri ioxalat (tương đương với 200 mg/ml iod). Liều lượng và nồng độ dùng phụ thuộc vào thủ thuật và đường dùng.
Dược động học:
Khi tiêm vào mạch máu, thuốc phân bố trong hệ mạch và khu vực gian bào, không làm tăng đáng kể thể tích máu lưu chuyển và không gây rối loạn cân bằng huyết động. Thuốc cũng có thể được bơm tại chỗ. Thuốc rất ít liên kết với protein huyết tương (< 2%). Ở nam giới, nửa đời thải trừ là 1,5 giờ và thể tích phân bố toàn bộ trung bình là 245 ml/kg.
Khoảng 90% liều tiêm thải trừ ở dạng không đổi vào nước tiểu trong vòng 24 giờ. Trong trường hợp suy thận, thuốc cũng thải trừ qua mật, mồ hôi và nước bọt.
Nửa đời thải trừ khoảng 90 phút và kéo dài hơn ở người suy thận.
Thuốc qua được hàng rào nhau thai và vào sữa mẹ.
Thuốc có thể thải trừ bằng thẩm phân máu hay màng bụng.

Chỉ định
Dùng cho trẻ em và người lớn.
Loại 320 mg iod/ml:
Chụp X quang đường niệu qua tĩnh mạch, chụp mạch các vùng (kể

cả ở não và mạch vành), chụp khớp, chụp đường tiêu hóa, chụp tử cung - vòi trứng, chụp tuyến nước bọt.
Loại 200 mg iod/ml:
Chụp X quang tĩnh mạch.
Chụp mạch kỹ thuật số.
Chụp cắt lớp vi tính (xem hướng dẫn của nhà sản xuất để tuân thủ).

Chống chỉ định
Người mẫn cảm với acid ioxaglic hoặc các thành phần của thuốc.
Người có tiền sử sốc phản vệ hoặc phản ứng muộn ngoài da với thuốc tiêm iobitridol.
Người có tiền sử dị ứng.
Nhiễm độc tuyến giáp rõ.
Chụp tử cung - vòi trứng ở người mang thai.
Tiêm dưới màng nhện (hoặc ngoài màng cứng) vì có thể gây co giật dẫn đến tử vong.

Thận trọng
Như mọi thuốc cản quang chứa iod, acid ioxaglic có thể gây phản ứng từ nhẹ đến nặng thậm chí gây tử vong. Do đó, phải thận trọng khi dùng các thuốc này và luôn có sẵn sàng các phương tiện hồi sức cấp cứu ngay. Những phản ứng này xảy ra ngay (dưới 60 phút) hoặc chậm (tới 7 ngày), không dự báo trước được và thường gặp nhiều hơn ở những người bệnh có tiền sử dị ứng, tình trạng lo âu, hoặc có mẫn cảm ở lần xét nghiệm trước khi dùng sản phẩm có iod. Không thể phát hiện được phản ứng bằng test dùng iod.
Thận trọng khi dùng sản phẩm cản quang có iod với tuyến giáp, khi dùng cho người không dung nạp các sản phẩm cản quang có iod, người suy thận, người phải lọc máu, rối loạn chức năng tuyến giáp, rối loạn về TKTW (xem trong chuyên luận Iobitridol).
Trẻ sơ sinh: Khi dùng thuốc cho trẻ sơ sinh, nhất là trẻ đẻ thiếu tháng, do nguy cơ bị giảm năng tuyến giáp tạm thời do thừa iod, nên cần định lượng TSH và có thể cả T_4 tự do 7 - 10 ngày và 1 tháng sau khi dùng thuốc.
Cần tránh mất nước trước khi xét nghiệm và duy trì bài niệu nhiều ở người suy thận, đái tháo đường, u tủy xương, tăng acid uric máu và cả ở trẻ nhỏ và người cao tuổi vữa xơ động mạch.

Thời kỳ mang thai
Acid ioxaglic qua nhau thai nên có thể làm suy tuyến giáp trạng của thai nhi khi dùng cho người mẹ đã có thai trên 14 tuần.
Giống như các thủ thuật X quang khác, hết sức thận trọng trên phụ nữ mang thai.
Chống chỉ định chụp tử cung - vòi trứng ở người mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Tuy chưa có thông tin về tác hại, nhưng thuốc này có vào sữa mẹ, nên cần sử dụng rất thận trọng cho người đang cho con bú.
Nên ngừng cho con bú ít nhất 24 giờ sau khi mẹ phải dùng thuốc này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Như mọi thuốc cản quang chứa iod khác, thuốc này có thể dẫn đến các phản ứng không dung nạp ở mức độ khác nhau, từ nhẹ đến nặng hoặc gây tử vong và không dự đoán trước được. Thường xảy ra nhiều hơn ở những người bệnh có tiền sử dị ứng, trạng thái lo âu hoặc nhạy cảm đặc biệt ở lần thử nghiệm trước với sản phẩm có iod.
Thường gặp, 1/100 ≤ ADR < 10/100
Tại chỗ: Đau và phù nhẹ, nhất thời, có thể xuất hiện ở nơi tiêm khi thuốc không tràn qua mạch máu. Khi tiêm động mạch, cảm giác đau vùng tiêm phụ thuộc vào áp lực thẩm thấu của thuốc. Khi thuốc tràn ra ngoài (< 0,01%) gây phản ứng viêm tại chỗ, hoại tử mô.
Đau khớp khi chụp khớp.
Đau vùng tiểu khung khi chụp tử cung - vòi trứng.
Ít gặp, 1/1 000 ≤ ADR < 1/100
Thận: Tăng nhất thời creatinin huyết, suy thận cấp kèm vô niệu rất hiếm.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Da, niêm mạc: Ngay lập tức: Ngứa, hồng ban, mày đay khu trú hoặc lan rộng, phù mặt, phù Quinck. Muộn hơn: Eczema, phát ban, đám sần, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell.
Hô hấp: Cơn hắt hơi, ho, cảm giác co thắt cổ họng, khó thở, co thắt phế quản, phù thanh quản, ngừng thở.
Tim mạch: Hạ huyết áp, chóng mặt, khó chịu, tim đập nhanh, ngừng tim. Rối loạn thần kinh đối giao cảm, rối loạn nhịp, co thắt động mạch vành, nhồi máu cơ tim. Trụy tim mạch.
Thần kinh giác quan: Tiêm toàn thân: Cảm giác nóng, nhức đầu. Khi các xét nghiệm sử dụng thuốc cản quang có iod nồng độ cao trong máu động mạch não: Kích thích, vật vã, lú lẫn, quên, rối loạn thị giác (sợ ánh sáng, mù tạm thời), rối loạn thính giác, run, dị cảm, co giật, buồn ngủ, hôn mê.
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng.
Hô hấp: Phù phổi cấp.
Tuyến giáp: Xem mục Thận trọng, Tương tác thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Đa số các ADR phụ thuộc vào đường dùng, tốc độ tiêm, khối lượng và nồng độ thuốc. Đa số ADR xảy ra trong vòng 5 - 10 phút nhưng cũng có thể muộn.
Các ADR thường nhẹ và không cần phải điều trị. Nhưng nguy hiểm nhất là sốc thường xuất hiện ngay, hầu như không liên quan đến số lượng thuốc, tốc độ tiêm. Sốc biểu hiện bằng huyết áp tụt và các biểu hiện về tiêu hoá, thần kinh, hô hấp, tim mạch ... Không thể dự đoán trước được, làm test với iod cũng không cho biết trước được sốc. Mức độ nặng rất thay đổi, từ nhẹ, vừa, đến rất nặng, tử vong. Do đó, luôn luôn phải sẵn sàng phương tiện cấp cứu.

Liều lượng và cách dùng
Liều lượng tùy theo thủ thuật và khu vực cần tạo cản quang, thể trọng và chức năng thận của người bệnh, đặc biệt ở trẻ em.
Loại 320 mg iod/ml:
Liều trung bình đường vào trong mạch hoặc vào khoang được khuyến cáo:

Chỉ định	Liều trung bình	Tổng thể tích (tối thiểu - tối đa)(ml)
Chụp đường tiết niệu qua đường tĩnh mạch (phải nhịn ăn nhưng không hạn chế uống). Liều phụ thuộc vào cân nặng và chức năng thận	1 mg/kg	50 - 150
Chụp mạch: Tiêm vào mạch máu	Liều tổng cộng không được quá 4 - 5 ml/kg; tiêm làm nhiều lần, không vượt quá 100 ml mỗi lần tiêm, tốc độ tiêm tuỳ thuộc từng thủ thuật.	75 - 400
Chụp khớp: Tiêm trong khớp	Liều phụ thuộc từng khớp	5 - 20
Thăm khám đường tiêu hóa: Bơm trực tiếp vào ống tiêu hóa		

- Người lớn: Uống	200 ml thuốc, thêm 250 ml nước	< 500
Đường trực tràng	400 ml thuốc, thêm 400 nước	< 1 500
- Trẻ em: Uống	40 ml thuốc, thêm 10 ml nước	< 100
Đường trực tràng	30 ml đến 150 ml thuốc không pha	< 200
Chụp cắt lớp vi tính toàn thân ở người lớn	50 ml thuốc, thêm 950 ml nước	< 1 300
Chụp tử cung - vòi trứng: Tiêm vào trong tử cung bằng đường dưới	Phụ thuộc vào thể tích tử cung	5 - 20
Chụp tuyến nước bọt: Tiêm vào ống tiết	3 ml	1 - 6

Loại 200 mg iod/ml:

Chụp X quang tĩnh mạch: Liều thường dùng từ 100 - 200 ml.

Chụp mạch kỹ thuật số: Liều dùng tùy theo vùng và kỹ thuật thực hiện.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc - thuốc:

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

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

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

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

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

Tương tác khác:

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

Tương kỵ

Acid ioxaglic tương kỵ với với nhiều loại thuốc. Vì vậy, không trộn thuốc khác vào chung bơm tiêm với acid ioxaglic.

Quá liều và xử trí

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

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 25 ^{o}C, tránh ánh sáng.

Thông tin qui chế

Muối natri của acid ioxaglic và meglumin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

ACID NALIDIXIC

Tên chung quốc tế: Nalidixic acid.

Mã ATC: J01MB02.

Loại thuốc: Quinolon kháng khuẩn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 0,25 g, 0,5 g, 1,0 g acid nalidixic.

Hỗn dịch uống 5 ml có chứa 0,25 g acid nalidixic.

Dược lý học và cơ chế tác dụng

Acid nalidixic là một 4-quinolon có phổ kháng khuẩn rộng, tác dụng với hầu hết các vi khuẩn hiếu khí Gram âm như *E. coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Salmonella và Shigella*, thường nhạy cảm với thuốc. Tuy nhiên, *Pseudomonas aeruginosa*, vi khuẩn Gram dương (*Enterococcus* và *Staphylococcus*), vi khuẩn kỵ khí không nhạy cảm với acid nalidixic. Phần lớn các nhiễm khuẩn đường tiết niệu cấp và mạn tính do vi khuẩn đường ruột Gram âm. Vì vậy, acid nalidixic thường được dùng để trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Các cầu khuẩn đường ruột (*Enterococcus*) và *Staphylococcus saprophyticus* là nguyên nhân chủ yếu gây viêm đường tiết niệu và kháng lại acid nalidixic.

Acid nalidixic không ảnh hưởng đến vi khuẩn kỵ khí đường ruột, đây là điều quan trọng để giữ cân bằng sinh thái vi khuẩn đường ruột.

Acid nalidixic cản trở quá trình sao chép của DNA vi khuẩn bằng cách ức chế hoạt tính DNA gyrase (topoisomerase).

Kháng thuốc: Vi khuẩn kháng thuốc xảy ra nhanh, đôi khi trong vòng một vài ngày đầu điều trị, nhưng không lan truyền hay qua trung gian R-plasmid. Kháng chéo xảy ra với acid oxolinic và cinoxacin. Trực khuẩn lỵ và thương hàn kháng cloramphenicol/ sulfamethoxazol/ ampicilin vẫn nhạy cảm với acid nalidixic.

Dược động học

Acid nalidixic hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn từ đường tiêu hóa và đạt nồng độ đỉnh 20 - 40 microgam/ml, sau khi uống 1 - 2 giờ liều 1 g. Nửa đời huyết tương khoảng 1 - 2,5 giờ.

Acid nalidixic chuyển hóa một phần thành acid hydroxynalidixic, có tác dụng kháng khuẩn giống acid nalidixic và ứng với khoảng 30% tác dụng của thuốc ở trong máu. Khoảng 93% acid nalidixic và 63% acid hydroxy nalidixic liên kết với protein huyết tương. Cả acid nalidixic và acid hydroxynalidixic chuyển hóa nhanh thành dẫn chất glucuronid và acid dicarboxylic không có hoạt tính. Chất chuyển hóa không hoạt tính chính là acid 7-carboxynalidixic thường chỉ phát hiện được trong nước tiểu.

Acid nalidixic và các chất chuyển hóa được đào thải nhanh qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Trên 80% thuốc đào thải qua nước tiểu là những chất chuyển hóa không có tác dụng, nhưng nồng độ đỉnh trong nước tiểu của thuốc không biến đổi và của chất chuyển hóa có tác dụng ở khoảng từ 150 - 200 microgam/ml, đạt được sau khi uống 3 - 4 giờ liều 1 g (hầu hết các vi khuẩn nhạy cảm bị ức chế ở nồng độ ≤ 16 microgam/ml). Acid hydroxynalidixic chiếm khoảng 80 - 85% tác dụng trong nước tiểu. Probenecid làm giảm

bài tiết thuốc qua nước tiểu. Khoảng 4% liều đào thải qua phân. Acid nalidixic qua nhau thai và vào sữa mẹ rất ít (ở dạng vết).

Chỉ định

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới chưa có biến chứng do vi khuẩn Gram âm, trừ *Pseudomonas*. Acid nalidixic trước đây đã được dùng trong điều trị nhiễm khuẩn đường tiêu hóa do các chủng nhạy cảm *Shigella sonnei*, nhưng hiện nay có những thuốc kháng khuẩn khác (như các fluoroquinolon, cotrimoxazol, ampicilin, ceftriaxon) được ưa dùng hơn để điều trị nhiễm khuẩn do *Shigella.*

Chống chỉ định

Suy thận nặng, loạn tạo máu (thiếu máu), động kinh, tăng áp lực nội sọ, trẻ em dưới 3 tháng tuổi, mẫn cảm với acid nalidixic hoặc các quinolon khác.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng trong trường hợp giảm chức năng gan, giảm chức năng thận ở mức độ vừa và thiếu enzym G_6PD. Kiểm tra công thức máu, chức năng gan và thận nếu dùng thuốc liên tục trên 2 tuần. Acid nalidixic và các thuốc liên quan gây thoái hóa các khớp mang trọng lượng cơ thể ở động vật chưa trưởng thành, cân nhắc khi sử dụng với người bệnh dưới 18 tuổi, phụ nữ mang thai và cho con bú. Dừng thuốc khi xuất hiện triệu chứng đau dây thần kinh ngoại biên, đau khớp. Tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng mặt trời hoặc đèn cực tím trong khi điều trị.

Thời kỳ mang thai

Acid nalidixic đi qua hàng rào nhau thai. Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và được kiểm tra chặt chẽ trên người. Tuy nhiên, acid nalidixic và các hợp chất liên quan đã gây bệnh khớp ở động vật còn non, vì vậy không nên dùng acid nalidixic trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Acid nalidixic bài tiết vào sữa mẹ ở dạng vết. Đã có thông báo về một trẻ bú sữa mẹ bị thiếu máu tan máu (mà không có bằng chứng gây thiếu hụt G_6PD) trong thời gian bà mẹ có uống acid nalidixic. Tuy nhiên, hầu hết trường hợp không có vấn đề gì xảy ra, nên acid nalidixic vẫn có thể dùng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Không có tỷ lệ chính xác về các phản ứng có hại của thuốc dựa trên những thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, acid nalidixic thường dung nạp tốt và phản ứng có hại thường nhẹ.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng.

Mắt: Nhìn mờ, nhìn đôi, nhìn màu không chuẩn.

Da: Phản ứng mẫn cảm ánh sáng với các mụn nước trong trường hợp phơi nắng khi điều trị hoặc sau điều trị.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Tăng áp lực nội sọ đặc biệt ở trẻ nhỏ.

Da: Mày đay, ngứa, cản quang.

Hiếm gặp, ADR< 1/1 000

Thần kinh trung ương: Lú lẫn, ảo giác, ác mộng.

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Máu: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, thiếu máu tan máu nhất là ở người thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase.

Khác: Phù mạch, đau khớp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc nếu người bệnh có biểu hiện dị ứng, lo lắng, ảo giác, co giật. Dùng adrenalin, glucocorticoid, oxy khi người bệnh mẫn cảm với thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn: 4 g/ngày, chia 4 lần, dùng ít nhất 7 ngày, nếu tiếp tục điều trị kéo dài trên 2 tuần, phải giảm liều xuống một nửa.

Trẻ em từ 3 tháng đến 12 tuổi: 55 - 60 mg/kg/ngày, chia làm 4 lần. Nếu điều trị kéo dài, nên dùng liều 30 - 33 mg/kg/ngày.

Nếu độ thanh thải creatinin trên 20 ml/phút, có thể dùng liều bình thường.

Nếu độ thanh thải creatinin dưới 20 ml/phút (creatinin huyết thanh trên 360 micromol/lít), liều trong 24 giờ phải cân nhắc giảm xuống còn 2 g. Mặc dù tác dụng kháng khuẩn của acid nalidixic không bị ảnh hưởng bởi pH nước tiểu, sử dụng đồng thời với natri bicarbonat hoặc natri citrat có thể làm tăng nồng độ của thuốc có hoạt tính trong nước tiểu. Khi phối hợp acid nalidixic và natri citrat, liều dùng cho người lớn là 660 mg/lần, 3 lần/ngày, trong 3 ngày.

Vì kháng thuốc có thể xảy ra nhanh, nếu điều trị bằng acid nalidixic mà không đem lại kết quả âm tính khi nuôi cấy vi khuẩn ở nước tiểu trong vòng 48 giờ, thì nên dùng một thuốc kháng khuẩn khác.

Tương tác thuốc

Nồng độ theophylin trong huyết tương tăng lên khi dùng đồng thời với acid nalidixic. Acid nalidixic có thể làm tăng nồng độ cafein do ảnh hưởng đến chuyển hóa của cafein. Acid nalidixic làm tăng tác dụng của thuốc chống đông dạng uống như warfarin, một phần có thể do có sự chuyển dịch của chất chống đông ra khỏi vị trí gắn của nó trong huyết tương, có thể phải giảm liều thuốc chống đông.

Có thể có nguy cơ tăng độc tính thận khi acid nalidixic được dùng cùng với ciclosporin.

Các thuốc kháng acid dạ dày có chứa magnesi, nhôm, calci, sucralfat và các cation hóa trị 2 hoặc 3 như kẽm, sắt có thể làm giảm hấp thu acid nalidixic, dẫn đến làm giảm nồng độ acid nalidixic trong nước tiểu rất nhiều do vậy nên uống thuốc trước hoặc sau các thuốc trên 2 giờ.

Probenecid làm giảm bài xuất nên tăng nồng độ acid nalidixic trong huyết tương.

Cloramphenicol, nitrofurantoin, tetracyclin làm giảm tác dụng điều trị của acid nalidixic.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén và nhũ dịch acid nalidixic uống trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ 15 - 30 ºC. Không được để đóng băng nhũ dịch acid nalidixic.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Loạn tâm thần nhiễm độc, co giật, tăng áp lực nội sọ, toan chuyển hóa, buồn nôn, nôn, và ngủ lịm có thể xảy ra.

Điều trị: Rửa dạ dày khi mới dùng thuốc. Nếu thuốc đã được hấp thu, nên truyền dịch và dùng biện pháp hỗ trợ như thở oxy và hô hấp nhân tạo. Liệu pháp chống co giật có thể được chỉ định trong trường hợp rất nặng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Aginalxic; Axodic-500; Becodixic; Glomelid; Graxidcure; Intermedic Nalidixic Acid; Itadixic; Nadixlife; Nalibigra 500; Nalicid; Nalidixic; Naligram; Napain; Negradixid; Negrative; Nergamdicin; Nivirxone; pms-Nalox 500; Quinoneg 500; Roxnic; Squalid Dry Syrup; Uroneg; Winonyn.

ACID PANTOTHENIC

Tên chung quốc tế: Pantothenic acid.

Mã ATC: Dexpanthenol: A11HA30; D03AX03, S01XA12.
Calci pantothenat: A11HA31; D03AX04.

Loại thuốc: Vitamin tan trong nước, vitamin nhóm B (vitamin B_5).

Dạng thuốc và hàm lượng
Acid pantothenic
Viên nén: 50 mg; 100 mg; 200 mg; 250 mg; 500 mg.
Viên nén giải phóng chậm: 500 mg, 1 000 mg.
Calci pantothenat
Viên nén: 10 mg; 25 mg; 50 mg; 100 mg; 218 mg; 500 mg; 545 mg.
Dexpanthenol (dẫn chất alcol của acid D-pantothenic):
Viên nén: 100 mg.
Thuốc tiêm: 250 mg/ml (ống tiêm 2 ml).
Kem bôi tại chỗ: 2%.
Thuốc phun bọt.
Dịch truyền tĩnh mạch: Phối hợp với các vitamin khác, chất điện giải.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Acid pantothenic còn gọi là vitamin B_5 là một chất chống oxy hóa hòa tan trong nước, cần thiết cho chuyển hóa trung gian của hydrat carbon, protein và lipid. Acid pantothenic là tiền chất của coenzym A cần cho phản ứng acetyl hóa (hoạt hóa nhóm acyl) trong tân tạo glucose, giải phóng năng lượng từ hydrat carbon, tổng hợp và giáng hóa acid béo, tổng hợp sterol và nội tiết tố steroid, porphyrin, acetylcholin và những hợp chất khác. Acid pantothenic cũng cần thiết cho chức năng bình thường của biểu mô.
Ở người, acid pantothenic cần thiết phải lấy từ thức ăn. Nguồn thực phẩm giàu acid pantothenic gồm có thịt, rau quả, hạt ngũ cốc, trứng và sữa. Lượng thích hợp cho người lớn khoảng 5 mg/ngày, tăng tới 6 mg ở người mang thai và 7 mg ở người nuôi con bú (Viện Hàn lâm khoa học quốc gia Hoa Kỳ khuyến cáo). Thiếu hụt acid pantothenic ở người rất hiếm xảy ra vì acid này phân bố rộng khắp trong thực phẩm, trừ trường hợp có kết hợp với bệnh pellagra hoặc thiếu hụt các vitamin nhóm B khác. Thiếu acid pantothenic thực nghiệm (bằng cách dùng acid omega methylpantothenic, một chất đối kháng chuyển hóa, hoặc bằng chế độ ăn không có acid pantothenic), cho thấy các triệu chứng như ngủ gà, mỏi mệt, nhức đầu, dị cảm ở chân và tay kèm theo tăng phản xạ và yếu cơ chi dưới, rối loạn tim mạch, tiêu hóa, thay đổi tính khí, và tăng nhạy cảm với nhiễm khuẩn.
Acid pantothenic không có tác dụng dược lý nổi bật khi dùng cho động vật thí nghiệm hoặc cho người, ngay cả khi dùng liều cao. Khi tiêm liều cao dexpanthenol đã được báo cáo là làm tăng nhu động ruột dạ dày do kích thích acetyl hóa cholin thành acetylcholin; tuy vậy, hiệu quả của thuốc không được chứng minh.
Dược động học
Hấp thu: Sau khi uống, acid pantothenic dễ được hấp thu qua đường tiêu hóa. Nồng độ pantothenat bình thường trong huyết thanh là 100 microgam/ml hoặc hơn.
Phân bố: Dexpanthenol dễ dàng chuyển hóa thành acid pantothenic, chất này phân bố rộng rãi trong mô cơ thể, chủ yếu dưới dạng coenzym A. Nồng độ cao nhất của dexpanthenol có trong gan, tuyến thượng thận, tim và thận. Sữa người mẹ cho con bú, ăn chế độ bình thường, chứa khoảng 2 microgam acid pantothenic trong 1 ml.
Đào thải: Khoảng 70% liều acid pantothenic uống thải trừ ở dạng không đổi trong nước tiểu và khoảng 30% trong phân.

Chỉ định
Khi thiếu hụt acid pantothenic (có kết hợp pellagra hoặc thiếu hụt các vitamin nhóm B khác), khi đó nên dùng sản phẩm đa vitamin có chứa acid pantothenic.
Trong một số trường hợp viêm dây thần kinh ngoại biên, chuột rút cơ chân ở người mang thai và nghiện rượu, hội chứng nóng rát ở chân, và viêm lưỡi không khỏi khi điều trị bằng những vitamin khác.
Sử dụng tại chỗ để chữa ngứa và những bệnh da nhẹ khác.
Thuốc phun bọt dexpanthenol còn được chỉ định chữa bỏng da.
Liệt ruột sau mổ, đẻ.

Chống chỉ định
Không có chống chỉ định.

Thận trọng
Không được tiêm dexpanthenol để điều trị tắc ruột cơ học. Đối với liệt ruột, cần chú ý đến bồi phụ nước và điện giải, chống thiếu máu, giảm protein huyết, chống nhiễm khuẩn, tránh dùng thuốc làm giảm nhu động ruột. Nếu bụng căng hơi nhiều, đặt ống thông hơi.
Dexpanthenol có thể kéo dài thời gian chảy máu nên phải sử dụng rất thận trọng ở người có bệnh ưa chảy máu hoặc có nguy cơ chảy máu khác.

Thời kỳ mang thai
Không có tư liệu về tác dụng có hại với thai khi dùng acid pantothenic với liều bình thường cần thiết hàng ngày trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Không có tư liệu về tác dụng có hại với trẻ bú sữa, khi mẹ dùng acid pantothenic với liều bình thường cần thiết hàng ngày trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Acid pantothenic nói chung không gây độc. Dexpanthenol có thể gây phản ứng dị ứng nhẹ như ngứa, ỉa chảy, nhưng hiếm gặp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Phải ngừng dùng dexpanthenol nếu có phản ứng dị ứng.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Acid pantothenic và calci pantothenat được dùng đường uống. Dexpanthenol thường được tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch chậm, và cũng được dùng tại chỗ dưới dạng kem bôi, dạng phun bọt. Khi truyền tĩnh mạch chậm, dexpanthenol được pha với một lượng lớn dung dịch tiêm truyền dextrose 5% hoặc dung dịch Ringer lactat.
Liều lượng:
10 mg calci pantothenat tương đương với 9,2 mg acid pantothenic.
Uống: 5 - 10 mg acid pantothenic/ngày như một lượng bổ sung dinh dưỡng cho người bệnh có hấp thu đường tiêu hóa bình thường.
Tiêm hoặc tiêm truyền:
Điều trị tăng kích thích nhu động ruột: Người lớn, tiêm bắp, liều bắt đầu 250 mg - 500 mg dexpanthenol, nhắc lại sau 2 giờ, sau đó cứ 4 - 12 giờ dùng một liều, khi cần. Trẻ em: 11 mg - 12,5 mg dexpanthenol/kg tiêm bắp theo phác đồ trên; Hoặc truyền tĩnh mạch chậm, người lớn: 500 mg dexpanthenol. Nếu không thấy đỡ trướng bụng hoặc liệt ruột nhanh, phải chuyển sang các phương pháp điều trị khác.
Dùng tại chỗ:
Khi sử dụng tại chỗ để chữa ngứa và bệnh da, bôi thuốc kem chứa 2% dexpanthenol vào vùng bị tổn thương, ngày 1 hoặc 2 lần, hoặc nhiều hơn nếu cần.

Tương tác thuốc
Không dùng dexpanthenol cùng với neostigmin hoặc trong vòng 12 giờ sau khi dùng neostigmin hoặc những thuốc tác dụng giống thần kinh đối giao cảm khác.
Tuy không quan trọng về lâm sàng, nhưng tác dụng co đồng tử của các chế phẩm kháng cholinesterase dùng cho mắt (ví dụ: ecothiophat iodid, isoflurophat) có thể tăng lên khi phối hợp với acid pantothenic.
Không dùng dexpanthenol trong vòng 1 giờ sau khi dùng sucinylcholin, vì dexpanthenol có thể kéo dài tác dụng gây giãn cơ của sucinylcholin.
Một số hiếm trường hợp dị ứng chưa rõ nguyên nhân đã gặp khi sử dụng đồng thời thuốc tiêm dexpanthenol với thuốc kháng sinh, các thuốc opiat hoặc với barbiturat.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản viên nén, bột acid pantothenic và calci pantothenat trong lọ kín ở 15 ^{o}C đến 30 ^{o}C.
Bảo quản thuốc tiêm dexpanthenol ở nơi mát tránh nhiệt độ cao và tránh đông băng.

Tương kỵ
Dexpanthenol tương kỵ với các chất kiềm và acid mạnh.

Thông tin qui chế
Vitamin B_5 có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

ACID PARA-AMINOBENZOIC

Tên chung quốc tế: Para-aminobenzoic acid.

Mã ATC: D02BA01.

Loại thuốc: Thuốc chống nắng.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dung dịch 5% trong ethanol.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Acid para-aminobenzoic dùng dưới dạng bôi ngoài da làm thuốc chống nắng. Khi bôi ngoài da thuốc hấp thụ tốt các bức xạ suốt dải cực tím UVB (280 - 310 nm) nhưng không hấp thụ hoặc hấp thụ rất ít bức xạ cực tím UVA (310 - 400 nm). Các bức xạ bước sóng trung bình UVB gây cháy nắng và góp phần vào những biến đổi lâu dài gây ung thư và lão hóa da. Các bức xạ bước sóng dài UVA gây rám nắng trực tiếp và ít ban đỏ nhưng lại gây tác hại lâu dài như lão hóa da hoặc ung thư da. Như vậy các thuốc chống nắng chứa aminobenzoat có thể dùng để ngăn ngừa cháy nắng nhưng có lẽ không ngăn ngừa được các phản ứng ở da do thuốc hay mẫn cảm với bức xạ UVA; tuy nhiên nếu phối hợp với một benzophenon cũng có thể phần nào bảo vệ chống những phản ứng cảm quang này.
Dược động học
Acid para-aminobenzoic được hấp thu qua da và khuếch tán vào lớp sừng, dự trữ ở đó và phát huy tác dụng chống nắng. Thuốc rất ít hấp thu toàn thân.

Chỉ định
Ngăn ngừa cháy nắng.

Chống chỉ định
Người bệnh quá mẫn với acid para-aminobenzoic. Người bệnh đã từng mẫn cảm với ánh sáng. Người bệnh có tiền sử mẫn cảm với các thuốc tương tự về mặt hóa học như: Sulphonamid, các thuốc lợi niệu thiazid, một số thuốc gây tê nhất là benzocain, các chất bảo quản và các thuốc nhuộm.

Thận trọng
Acid para-aminobenzoic không có tác dụng phòng ngừa các phản ứng liên quan đến thuốc hoặc các phản ứng cảm quang khác do ánh sáng UVA gây ra.
Acid para-aminobenzoic có thể gây vết ố trên vải.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Bôi thuốc tại chỗ có thể gây viêm da do tiếp xúc hay viêm da do ánh sáng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Ngừng bôi thuốc.

Liều lượng và cách dùng
Ngăn ngừa cháy nắng: Bôi ngoài, trên vùng da cần ngăn ngừa cháy nắng. Để phát huy tối đa hiệu quả, nên bôi thuốc trước khi ra nắng khoảng 1 - 2 giờ.

Tương tác thuốc
Dùng phối hợp với benzophenon có thể làm tăng tác dụng bảo vệ của thuốc đối với các phản ứng cảm quang.

Độ ổn định và bảo quản
Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Tương kỵ
Tác dụng của acid para-aminobenzoic trong dung dịch ethanol mạnh hơn so với tác dụng của nhiều thuốc chống nắng khác, và có tác dụng bảo vệ ngay cả khi có mồ hôi; nhưng nếu ngâm nước thì tác dụng bảo vệ bị giảm đi rất nhiều.
Acid para-aminobenzoic tan trong ethanol theo tỷ lệ 1 : 8.

Thông tin qui chế
Acid para-aminobenzoic có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

ACID SALICYLIC

Tên chung quốc tế: Salicylic acid.

Mã ATC: D01AE12, S01BC08.

Loại thuốc: Thuốc tróc lớp sừng da, chống tiết bã nhờn, trị vảy nến; chất ăn da.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc mỡ 1%, 2%, 3%, 5%, 25%, 40%, 60%.
Kem 2%, 3%, 10%, 25%, 60%.
Gel 0,5%, 2%, 5%, 6%, 12%, 17%, 26%.
Thuốc dán 15%, 21%, 40%, 50%.
Thuốc xức 1%, 2%.
Dung dịch 0,5%, 1,8%, 2%, 16,7%, 17%, 17,6%.
Nước gội đầu hoặc xà phòng 2%, 4%.
Các chế phẩm phối hợp với các chất khác (lưu huỳnh, hắc ín...).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Acid salicylic có tác dụng làm tróc mạnh lớp sừng da và sát khuẩn nhẹ khi bôi trên da nên đã được dùng để điều trị tại chỗ một số bệnh da tăng sừng hóa và bong da như viêm da tiết bã nhờn, bệnh vảy nến, gàu, trứng cá, hột cơm, chai gan bàn chân…tùy theo nồng độ thuốc. Ở nồng độ thấp, thuốc có tác dụng tạo sừng (điều chỉnh quá trình sừng hóa bất thường); ở nồng độ cao (≥ 1%), thuốc có tác dụng làm tróc lớp sừng. Acid salicylic làm mềm và phá hủy lớp sừng bằng cách tăng hydrat hóa nội sinh (tăng nồng độ của nước), có thể do làm giảm pH, làm cho lớp biểu mô bị sừng hóa phồng lên,

sau đó bong tróc ra. Khi bôi quá nhiều, thuốc có thể gây hoại tử da bình thường. Ở nồng độ cao (ví dụ 20%), acid salicylic có tác dụng ăn mòn da nên thường được dùng để điều trị chai gan bàn chân. Môi trường ẩm là cần thiết để acid salicylic có tác dụng làm lợt và làm bong tróc mô biểu bì. Thuốc có tác dụng chống nấm yếu, nhờ làm bong lớp sừng ngăn chặn nấm phát triển và giúp cho các thuốc chống nấm thấm vào da, do đó cũng được dùng để điều trị một số bệnh nấm ngoài da. Khi phối hợp, acid salicylic và lưu huỳnh có tác dụng hiệp lực làm tróc lớp sừng.

Không dùng acid salicylic đường toàn thân, vì tác dụng kích ứng rất mạnh trên niêm mạc tiêu hóa và các mô khác.

Dược động học

Acid salicylic được hấp thu dễ dàng qua da và bài tiết chậm qua nước tiểu, do vậy đã có trường hợp bị ngộ độc cấp salicylat sau khi dùng quá nhiều acid salicylic trên diện rộng của cơ thể.

Chỉ định

Acid salicylic được dùng tại chỗ dưới dạng đơn thuần hoặc kết hợp với thuốc khác (resorcinol, lưu huỳnh) để điều trị:

Viêm da tiết bã nhờn, vảy nến ở mình hoặc da đầu; vảy da đầu và các trường hợp bệnh da tróc vảy khác.

Loại bỏ các hạt mụn cơm (trừ ở bộ phận sinh dục), chai ở gan bàn chân.

Chứng tăng sừng khu trú ở gan bàn tay và gan bàn chân.

Trứng cá thường.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc hay bất kỳ thành phần nào trong chế phẩm.

Người dễ bị mẫn cảm với salicylat.

Không dùng trên diện da rộng, da bị nứt nẻ, dễ nhạy cảm hoặc trên niêm mạc.

Thận trọng

Các chế phẩm của acid salicylic chỉ được dùng ngoài.

Mặc dù salicylat dùng tại chỗ ít hấp thu hơn nhiều so với đường uống nhưng vẫn có thể xảy ra phản ứng phụ.

Để hạn chế sự hấp thu của acid salicylic, cần: Tránh bôi vào niêm mạc, miệng, mắt, tránh bôi trên diện rộng hay trên vùng da bị viêm hoặc nứt nẻ. Không nên dùng thời gian dài, nồng độ cao, không nên bôi thuốc lên mặt, vùng hậu môn sinh dục. Có thể gây tác dụng toàn thân khi dùng quá nhiều.

Cũng cần thận trọng khi bôi lên đầu chi của người bị bệnh suy giảm tuần hoàn ngoại vi và đái tháo đường.

Thận trọng khi dùng chế phẩm ăn mòn da cho những bệnh nhân bị bệnh đa dây thần kinh ngoại vi rõ.

Thời kỳ mang thai

Acid salicylic có thể được hấp thu toàn thân, nhưng rất ít (nếu dùng thận trọng). Có thể dùng thuốc này cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Có thể dùng thuốc này cho người cho con bú. Tuy nhiên, không bôi thuốc vào vùng quanh vú để tránh trẻ nuốt phải thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng dài ngày acid salicylic trên diện rộng có thể bị ngộ độc salicylat (với các triệu chứng: Lú lẫn, chóng mặt, đau đầu nặng hoặc liên tục, thở nhanh, tiếng rung hoặc tiếng vo vo trong tai liên tục).

Thường gặp, ADR > 1/100

Kích ứng da nhẹ, cảm giác bị châm đốt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Kích ứng da, trung bình đến nặng. Loét hoặc ăn mòn da, đặc biệt khi dùng chế phẩm acid salicylic có nồng độ cao.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để giảm thiểu hấp thu thuốc qua da, cần tránh dùng thuốc kéo dài, dùng liều cao, bôi trên diện rộng, không bôi lên vùng da bị viêm hoặc bị tổn thương. Nếu bị dính thuốc ở mắt, mũi, niêm mạc, phải rửa ngay với nước sạch 15 phút. Rửa tay ngay sau khi bôi thuốc, trừ khi phải bôi thuốc ở tay. Có thể bôi dầu parafin lên vùng da lành để bảo vệ vùng da lành tránh bị kích ứng hoặc ăn da.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc có nhiều nồng độ khác nhau, cần tham khảo hướng dẫn của nhà sản xuất. Nói chung, nên dùng nồng độ thấp, 1 lần/ngày, sau đó tăng dần nồng độ thuốc và số lần bôi trong ngày, tùy theo đáp ứng của người bệnh.

Cụ thể: bôi acid salicylic tại chỗ trên da, 1 lần/ngày, có thể tăng tới 3 lần/ngày. Khởi đầu nên dùng dạng 2%, sau đó tăng lên 6% nếu thấy cần thiết, có thể kết hợp với các thuốc khác đặc biệt là hắc ín than đá.

Acid salicylic nồng độ cao, tới 60% đã từng được dùng như một chất ăn mòn da để điều trị hột cơm hoặc chai ở gan bàn chân.

Dạng thuốc mỡ, thuốc nước hoặc kem bôi: Bôi lượng vừa đủ lên vùng da cần điều trị, xoa nhẹ.

Dạng thuốc gel: Trước khi bôi dạng gel, làm ẩm vùng da cần điều trị trong ít nhất 5 phút để tăng tác dụng của thuốc.

Dạng thuốc dán: Rửa sạch và lau khô vùng da. Ngâm tẩm các mụn cơm trong nước ấm 5 phút, lau khô. Cắt miếng thuốc dán vừa với mụn cơm, vết chai hoặc sẹo.

Các vết chai hoặc sẹo: Cần thay miếng thuốc dán cách 48 giờ một lần, và điều trị trong 14 ngày cho đến khi hết các vết chai hoặc sẹo. Có thể ngâm tẩm các vết chai hoặc sẹo trong nước ấm ít nhất 5 phút để giúp các vết chai dễ tróc ra.

Các hạt mụn cơm: Tùy thuộc vào chế phẩm, dán thuốc 2 ngày một lần hoặc dán khi đi ngủ, để ít nhất 8 giờ, bỏ thuốc dán ra vào buổi sáng và dán thuốc mới sau 24 giờ. Trong cả hai trường hợp, cần tiếp tục dùng thuốc có thể tới 12 tuần, cho đến khi tẩy được hạt cơm.

Dạng nước gội hoặc xà phòng tắm: Làm ướt tóc và da đầu bằng nước ấm, xoa đủ lượng nước gội hoặc xà phòng tắm để làm sủi bọt và cọ kỹ trong 2 - 3 phút, xối rửa, xoa và bôi lại, sau đó xối nước sạch.

Không dùng các chế phẩm có nồng độ acid salicylic trên 10% cho các mụn cơm vùng da bị nhiễm khuẩn, viêm, kích ứng, ở mặt, bộ phận sinh dục, mũi, miệng, các mụn cơm có lông mọc, nốt ruồi hoặc vết chàm. Cũng không dùng các chế phẩm này cho những người bệnh bị đái tháo đường hoặc suy tuần hoàn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ thích hợp từ 15 - 30 ^{o}C. Nếu là collodion acid salicylic, phải tránh lửa và hơi nóng vì collodion dễ cháy.

Quá liều và xử trí

Khi uống phải acid salicylic, triệu chứng ngộ độc thường biểu hiện khác nhau tùy từng người như thở sâu, nhanh, ù tai, điếc, giãn mạch, ra mồ hôi. Phải rửa dạ dày và theo dõi pH huyết tương, nồng độ salicylat trong huyết tương và các chất điện giải. Có thể phải kiềm hóa nước tiểu bắt buộc để tăng bài niệu, nếu nồng độ salicylat trong huyết tương trên 500 mg/lít ở người lớn hoặc 300 mg/lít ở trẻ em.

Thông tin qui chế

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

ACID TRANEXAMIC

Tên chung quốc tế: Tranexamic acid.

Mã ATC: B02AA02.

Loại thuốc: Thuốc chống tiêu fibrin.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén, viên nén bao phim: 250 mg, 500 mg, 1 000 mg.
Viên nang: 250 mg, 500 mg.
Ống tiêm: 50 mg/ml, 100 mg/ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml, 1 000 mg/10 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Acid tranexamic là một dẫn chất tổng hợp của acid amin lysin có tác dụng chống tiêu fibrin, ức chế sự phân hủy fibrin trong cục máu đông. Cơ chế tác dụng chủ yếu của acid tranexamic là ngăn cản plasminogen và plasmin gắn vào fibrin, do đó ngăn ngừa sự hòa tan của nút cầm máu; ức chế trực tiếp của plasmin chỉ xảy ra ở mức độ thấp. Thuốc ức chế sự giáng hóa tự nhiên của fibrin, làm ổn định cục máu đông.
Nồng độ cần thiết của acid tranexamic trong huyết tương là 5 - 10 microgam/ml để có tác dụng ức chế tiêu fibrin. *In vitro*: Acid tranexamic tác dụng tương tự acid aminocaproic nhưng mạnh hơn gấp 10 lần, acid tranexamic ở nồng độ 1 mg/ml không làm tiểu cầu kết tập. Ở nồng độ tới 10 mg/ml máu cũng chưa gây ảnh hưởng đến số lượng tiểu cầu, thời gian máu đông hoặc các yếu tố đông máu trong máu toàn phần hoặc máu có citrat ở người bình thường. Nhưng acid tranexamic ở nồng độ 10 mg và 1 mg/ml máu kéo dài thời gian thrombin.
Dược động học:
Acid tranexamic được hấp thu từ đường tiêu hóa, đạt nồng độ cao nhất trong huyết tương sau khoảng 3 giờ (tiêm bắp là 1 giờ, tiêm tĩnh mạch là 3 phút). Sinh khả dụng của thuốc khoảng 30 - 50%. Thuốc phân bố rộng trong cơ thể, gắn rất ít vào protein huyết tương (3%). Thể tích phân bố ở người lớn là 9 - 12 lít. Thuốc qua được nhau thai và vào sữa mẹ (1% so với trong huyết thanh), vào được dịch não tủy (10% so với trong huyết tương). Thuốc phân bố nhanh vào dịch khớp và màng hoạt dịch trong dịch khớp, nồng độ thuốc tương tự như trong huyết thanh. Nửa đời sinh học của acid tranexamic trong dịch khớp khoảng 3 giờ. Nồng độ acid tranexamic trong một số các mô khác thấp hơn so với nồng độ trong máu. Thuốc cũng vào thủy dịch, thuốc cũng thấy ở tinh dịch vẫn còn hoạt tính ức chế tiêu fibrin nhưng không ảnh hưởng đến di chuyển tinh trùng.
Nửa đời thải trừ trong huyết tương khoảng 2 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch, 95% liều thuốc bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu, nhưng sau khi uống, tỷ lệ này chỉ là 39%.

Chỉ định
Acid tranexamic dùng để phòng ngừa và điều trị chảy máu kết hợp với tiêu fibrin quá mức: Dùng trong thời gian ngắn (2 - 8 ngày) trong và sau khi nhổ răng ở người bị bệnh ưa chảy máu, phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt, cắt bỏ phần cổ tử cung, phẫu thuật bàng quang.
Chảy máu miệng ở người rối loạn đông máu bẩm sinh hay mắc phải.
Phòng ngừa chảy máu đường tiêu hóa và chảy máu sau chấn thương mắt, chảy máu mũi tái phát.
Làm giảm mất máu trong phẫu thuật (đặc biệt trong phẫu thuật tim, thay khớp, ghép gan).
Rong kinh nguyên phát.
Phù mạch di truyền.
Chảy máu do dùng quá liều thuốc làm tiêu huyết khối.

Chống chỉ định
Quá mẫn với acid tranexamic hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.
Có tiền sử bệnh huyết khối tắc mạch hoặc đang có nguy cơ huyết khối (nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não…).
Chảy máu dưới màng nhện, rối loạn thị giác kiểu loạn màu sắc mắc phải (do không theo dõi được độc tính của thuốc).
Suy thận nặng.

Thận trọng
Điều chỉnh liều ở người suy thận. Thận trọng khi dùng ở người bị bệnh tim mạch, bệnh thận, bệnh mạch máu não hoặc phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo.
Người bệnh dùng acid tranexamic có thể ức chế sự phân giải các cục máu đông tồn tại ngoài mạch. Các cục máu đông trong hệ thống thận có thể dẫn đến tắc nghẽn trong thận. Phải thận trọng ở người đái ra máu (tránh dùng nếu có nguy cơ tắc nghẽn niệu quản).
Chảy máu do đông máu rải rác nội mạch không được điều trị bằng thuốc chống tiêu fibrin trừ khi bệnh chủ yếu do rối loạn cơ chế tiêu fibrin. Trong một số trường hợp phù hợp, acid tranexamic có thể được dùng sau đó, nhưng phải theo dõi cẩn thận và dùng thuốc chống đông máu.
Thận trọng ở phụ nữ kinh nguyệt không đều, phụ nữ mang thai.
Kiểm tra chức năng gan và thị giác thường xuyên khi điều trị dài ngày.
Không dùng đồng thời với phức hợp yếu tố IX hoặc chất gây đông máu vì tăng nguy cơ huyết khối.
Dùng acid tranexamic sau chảy máu dưới màng nhện có thể làm tăng tỷ lệ biến chứng thiếu máu cục bộ ở não.

Thời kỳ mang thai
Thuốc qua được nhau thai. Không có bằng chứng về tác dụng gây quái thai trên động vật thí nghiệm. Tài liệu về dùng acid tranexamic cho người mang thai có rất ít, do đó chỉ dùng thuốc trong thời kỳ mang thai khi lợi ích lớn vượt nguy cơ thuốc có thể gây ra.

Thời kỳ cho con bú
Acid tranexamic tiết vào sữa mẹ nhưng nồng độ chỉ bằng 1% trong máu mẹ. Thận trọng khi dùng thuốc ở phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Tác dụng không mong muốn của acid tranexamic thường hiếm gặp và chủ yếu giới hạn ở buồn nôn, tiêu chảy hoặc đau bụng. Các triệu chứng này thường gặp khi dùng liều cao, giảm xuống khi giảm liều. Phải giảm liều acid tranexamic ở người suy thận để tránh tích lũy thuốc và tránh tăng tác dụng không mong muốn. Hạ huyết áp đôi khi xảy ra, nhất là sau khi truyền tĩnh mạch nhanh. Đã gặp ban ngoài da, bao gồm ban cố định do thuốc và ban bọng nước.
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy.
Tim mạch: Hạ huyết áp, huyết khối tắc mạch (huyết khối tĩnh mạch sâu ở chân, nghẽn mạch phổi, huyết khối ở mạc treo ruột, động mạch chủ, tắc động mạch võng mạc, huyết khối ở động mạch trong sọ).
Thần kinh trung ương: Thiếu máu cục bộ và nhồi máu não (khi dùng điều trị chảy máu dưới màng nhện), đau đầu, tràn dịch não, chóng mặt.
Huyết học: Giảm tiểu cầu, rối loạn đông máu, thời gian chảy máu bất thường.
Thị giác: Bất thường về thị giác kiểu loạn màu sắc, giảm thị giác, bệnh võng mạc tĩnh mạch trung tâm. Tiết niệu: Hoại tử vỏ thận cấp ở người bị bệnh ưa chảy máu A. Suy thận kết hợp với hoại tử vỏ thận cấp hiếm gặp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều khi có các rối loạn tiêu hóa.

Ngừng dùng thuốc khi có các rối loạn về thị giác.

Liều lượng và cách dùng

Acid tranexamic dùng bằng đường uống, tiêm tĩnh mạch chậm (tối đa 100 mg/phút hay 1 ml/phút) hoặc truyền tĩnh mạch liên tục. Dùng đường tĩnh mạch sau vài ngày thường chuyển sang đường uống. Cũng có thể điều trị khởi đầu bằng tiêm tĩnh mạch, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục.

Người lớn:

Điều trị trong thời gian ngắn tình trạng chảy máu do tiêu fibrin quá mức: Mỗi lần uống 1,0 - 1,5 g (hoặc 15 - 25 mg/kg), ngày 2 - 4 lần. Khi tiêm tĩnh mạch chậm, liều dùng mỗi lần 0,5 - 1,0 g (hoặc 10 mg/kg), ngày 3 lần. Sau điều trị ban đầu bằng tiêm tĩnh mạch, tiếp theo truyền tĩnh mạch liên tục, liều 25 - 50 mg/kg/ngày.

Phẫu thuật răng cho những người bị bệnh ưa chảy máu:

Uống mỗi lần 25 mg/kg, ngày 3 - 4 lần, bắt đầu 1 ngày trước khi phẫu thuật, ở những người không thể uống được: tiêm tĩnh mạch mỗi lần 10 mg/kg, ngày 3 - 4 lần.

Hoặc tiêm tĩnh mạch 10 mg/kg ngay trước khi phẫu thuật, sau đó tiêm mỗi lần 10 mg/kg hoặc uống mỗi lần 25 mg/kg, ngày 3 - 4 lần, trong 2 - 8 ngày.

Rong kinh: (khởi đầu khi bắt đầu kỳ kinh nguyệt) uống mỗi lần 1,0 g, ngày 3 lần, tới 4 ngày. Liều tối đa mỗi ngày 4,0 g.

Phù mạch di truyền: Uống mỗi lần 1,0 - 1,5 g, ngày 2 - 3 lần.

Chảy máu mũi: Uống mỗi lần 1,0 g, ngày 3 lần trong 7 ngày.

Trẻ em: Thông thường mỗi lần uống 25 mg/kg hoặc dùng đường tĩnh mạch 10 mg/kg, ngày 2 - 3 lần, tùy theo chỉ định.

Người suy thận: Điều chỉnh liều dùng và khoảng cách dùng dựa trên nồng độ creatinin huyết thanh (SCC) hoặc độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}).

Điều chỉnh theo nồng độ creatinin huyết thanh (SCC):

SCC: 120 - 250 micromol/lít: Uống mỗi lần 15 mg/kg, ngày 2 lần, hoặc dùng đường tĩnh mạch mỗi lần 10 mg/kg, ngày 2 lần.

SCC: 250 - 500 micromol/lít: Uống mỗi ngày một lần 15 mg/kg, hoặc dùng đường tĩnh mạch mỗi ngày một lần 10 mg/kg.

SCC > 500 micromol/ lít: Uống mỗi ngày một lần 7,5 mg/kg hoặc 15 mg/kg cách mỗi 48 giờ; hoặc dùng đường tĩnh mạch mỗi ngày một lần 5 mg/kg hoặc 10 mg/kg cách mỗi 48 giờ (một số chế phẩm chống chỉ định ở người suy thận nặng).

Điều chỉnh theo độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}): Cl_{cr}**:** 50 - 80 ml/phút: Dùng 50% liều bình thường hoặc dùng đường tĩnh mạch mỗi lần 10 mg/kg, ngày 2 lần hoặc uống mỗi lần 15 mg/kg, ngày 2 lần.

Cl_{cr}**:** 10 - 50 ml/phút: Dùng 25% liều bình thường hoặc dùng đường tĩnh mạch 10 mg/kg/ngày hoặc uống 15 mg/kg/ngày.

Cl_{cr}**:** <10 ml/phút: Dùng 10% liều bình thường hoặc dùng đường tĩnh mạch liều 10 mg/kg mỗi 48 giờ hoặc uống liều 15 mg/kg mỗi 48 giờ.

Dung dịch acid tranexamic còn được dùng tại chỗ để rửa bàng quang hoặc súc miệng.

Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời acid tranexamic với estrogen vì có thể gây huyết khối nhiều hơn.

Thận trọng khi dùng đồng thời acid tranexamic với các thuốc cầm máu khác.

Tác dụng chống tiêu fibrin của thuốc bị đối kháng bởi các thuốc làm tan huyết khối.

Dùng đồng thời acid tranexamic với tretinoin đường uống có thể gây huyết khối trong các vi mạch.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản acid tranexamic trong đồ đựng kín, để nơi khô ráo, mát và tránh ánh sáng mạnh.

Để truyền tĩnh mạch, có thể trộn dung dịch tiêm acid tranexamic với các dung dịch dùng để tiêm như: natri clorid 0,9%, glucose hoặc dung dịch điện giải, acid amin. Có thể cho acid tranexamic và heparin vào cùng một dung dịch tiêm truyền. Chuẩn bị dịch truyền trong ngày truyền.

Tương kỵ

Dung dịch acid tranexamic tương kỵ với dung dịch có chứa penicilin.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông báo về trường hợp quá liều acid tranexamic. Những triệu chứng quá liều có thể là: Buồn nôn, nôn, các triệu chứng và/ hoặc hạ huyết áp tư thế đứng. Không có biện pháp đặc biệt để điều trị nhiễm độc acid tranexamic. Nếu nhiễm độc do uống quá liều, gây nôn, rửa dạ dày và dùng than hoạt. Trong cả 2 trường hợp nhiễm độc do uống và do tiêm truyền, nên duy trì bổ sung dịch để thúc đẩy bài tiết thuốc qua thận và dùng các biện pháp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Bru-Dolo; Cammic; Cetecrin inj; Dezendin Inj; Examin; Exirol; Haemostop; Herxam Cap.; Hubic inj.; Hutocin; Macnexa 250; Medisamin; Medsamic; Nesamid inj.; Pauzin-500; Proklot; Selk-C Inj; Taxamic; Teretect A; Thexamix; Toxaxine Inj; Tranex; Tranexamic; Tranmix; Tranoxel; Transamin; Tranzil; Ventran; Xuronic inj.

ACID VALPROIC

Tên chung quốc tế: Valproic acid.

Mã ATC: N03AG01.

Loại thuốc: Thuốc chống động kinh; thuốc chống loạn thần, thuốc chống đau nửa đầu, chất ức chế histon deacetylase.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc có thể dùng dưới dạng acid valproic, natri valproat hoặc natri valproat phối hợp với acid valproic. Hàm lượng và liều lượng tính theo acid valproic.

Natri valproat:

Dung dịch uống, siro 250 mg/5ml (5 ml, 10 ml, 480 ml); dung dịch tiêm tĩnh mạch 100 mg/ml (5 ml, chứa natri edetat).

Acid valproic:

Viên nang mềm 250 mg; nang mềm giải phóng chậm: 125 mg, 250 mg, 500 mg.

Natri divalproex (acid valproic và natri valproat với tỷ lệ 1 : 1):

Viên nang cứng chứa các hạt bao 125 mg;

Viên nén giải phóng chậm 125 mg, 250 mg, 500 mg;

Viên nén giải phóng kéo dài 250 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid valproic hoặc natri valproat là thuốc chống động kinh, bị phân ly thành ion valproat ở đường tiêu hóa. Tác dụng chống động kinh của valproat có lẽ thông qua chất ức chế dẫn truyền thần kinh là acid gama-aminobutyric (GABA). Valproat có thể làm tăng nồng độ GABA do ức chế chuyển hóa GABA hoặc tăng hoạt tính của

GABA ở sau sinap. Do vậy, valproat có thể dùng trong nhiều loại cơn động kinh (xem phần chỉ định).

Acid valproic ức chế histon deacetylase 1 (HDAC1), một enzym giúp virus HIV tiềm tàng và tăng biểu hiện trong các tế bào T CD4. Do đó, acid valproic có thể có tác dụng ức chế sự lây nhiễm tiềm ẩn trong các tế bào T CD4 ở bệnh nhân nhiễm HIV. Tác dụng này đã được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng quy mô nhỏ với 4 bệnh nhân HIV. Sau 16 - 18 tuần điều trị phối hợp giữa acid valproic và enfuvirtid, có sự giảm đáng kể tỷ lệ HIV còn khả năng sao chép trong các tế bào T CD4. Tuy nhiên, cần có những nghiên cứu quy mô lớn hơn để đánh giá tác dụng của acid valproic trên bệnh nhân nhiễm HIV.

Dược động học

Acid valproic (hoặc natri valproat) hấp thu nhanh sau khi uống. Nồng độ đỉnh của acid valproic trong huyết tương đạt vào 1 - 4 giờ sau khi uống liều duy nhất acid valproic hoặc dạng muối natri valproat, 3 - 5 giờ sau khi uống liều duy nhất natri divalproex. Hiệu quả điều trị bắt đầu xuất hiện sau từ vài ngày đến hơn một tuần kể từ khi bắt đầu dùng thuốc. Khi dùng cùng với thức ăn, thuốc được hấp thu chậm hơn, nhưng không ảnh hưởng đến tổng lượng hấp thu. Sinh khả dụng của valproat từ dạng viên giải phóng kéo dài và viên nang chứa các hạt bao tương đương với viên nang bình thường chứa acid valproic.

Khi dùng viên nén giải phóng chậm chứa natri divalproat hoặc dạng tiêm tĩnh mạch chứa natri valproat (truyền tĩnh mạch trong vòng 1 giờ) với liều 250 mg acid valproic, 6 giờ một lần trong vòng 4 ngày, diện tích dưới đường cong (AUC), nồng độ đỉnh và nồng độ đáy của thuốc trong huyết tương với hai dạng bào chế là tương đương nhau ở tại trạng thái ổn định cũng như sau khi dùng liều khởi đầu. Tuy nhiên, thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương vào khoảng 4 giờ sau khi uống đối với viên nén và 1 giờ sau khi truyền tĩnh mạch.

Nửa đời của acid valproic trong huyết tương nằm trong phạm vi 5 - 20 giờ (trung bình là 10,6 giờ). Thuốc thường có nửa đời nằm trong phạm vi thấp ở người bệnh dùng thêm thuốc chống động kinh khác có khả năng gây cảm ứng enzym.

Valproat liên kết nhiều (90%) với protein huyết tương ở liều điều trị, tuy nhiên sự liên kết phụ thuộc vào nồng độ và giảm khi nồng độ valproat cao. Sự liên kết này thay đổi tùy theo người bệnh và có thể bị ảnh hưởng bởi các acid béo hoặc các thuốc liên kết mạnh như salicylat. Một số thầy thuốc ưa theo dõi nồng độ valproat tự do vì là yếu tố có thể phản ánh đúng hơn sự thâm nhập valproat vào hệ thần kinh trung ương.

Valproat chuyển hóa chủ yếu ở gan. Các đường chuyển hóa chính là glucuronid hóa, beta oxy hóa ở ty thể và oxy hóa ở microsom. Các chất chuyển hóa chính được tạo thành là chất liên hợp glucuronid, acid 2-propyl-3-ceto-pentanoic và các acid 2-propyl-hydroxypentanoic. Đường thải trừ chính của các chất chuyển hóa này qua nước tiểu. Bệnh lý ở gan làm ảnh hưởng đến khả năng thải trừ acid valproic. Trong một nghiên cứu, độ thanh thải của acid valproic tự do giảm 50% ở một số bệnh nhân xơ gan và giảm 16% ở một số bệnh nhân viêm gan cấp. Trong những trường hợp đó, nửa đời của acid valproic tăng từ 12 đến 18 giờ.

Với cùng một liều, nếu người bệnh dùng valproat đơn độc, nói chung thuốc có nửa đời dài hơn và nồng độ cao hơn so với người bệnh dùng đa liệu pháp. Đó chủ yếu là do thuốc chống động kinh khác gây cảm ứng enzym làm tăng thanh thải valproat bằng cách glucuronid hóa và oxy hóa ở microsom. Vì những thay đổi trong thanh thải valproat này, cần tăng cường theo dõi nồng độ thuốc chống động kinh, khi dùng thêm hoặc rút bớt thuốc chống động kinh nào đó.

Trẻ em từ 3 tháng đến 10 tuổi có độ thanh thải thuốc tính theo cân nặng tăng 50%, đối với trẻ trên 10 tuổi, các thông số dược động học của acid valproic xấp xỉ như ở người lớn. Trẻ sơ sinh (dưới 2 tháng tuổi) có độ thanh thải giảm rõ rệt so với trẻ lớn hơn và người lớn, có thể do hệ enzym chuyển hóa chưa phát triển và sự gia tăng thể tích phân bố.

Chưa xác định được mối tương quan rõ rệt giữa liều dùng hàng ngày, nồng độ thuốc trong huyết thanh và tác dụng điều trị. Tuy nhiên thường coi phạm vi điều trị ở khoảng nồng độ 50 - 100 mg/lít valproat toàn phần trong huyết tương, mặc dù một số người bệnh thấy có tác dụng ở nồng độ trong huyết tương thấp hơn hoặc cao hơn.

Chỉ định

Động kinh. Dùng đơn độc hoặc phụ trợ trong một số loại cơn sau: Cơn vắng ý thức, cơn động kinh rung giật cơ, cơn động kinh toàn thể (động kinh lớn), cơn mất trương lực và cơn phức hợp.

Điều trị phụ trợ cho người bệnh có nhiều loại cơn, toàn thân.

Valproat và ethosuximid có hiệu quả ngang nhau để điều trị cơn vắng ý thức, mặc dù ethosuximid đôi khi được chọn là thuốc hàng đầu vì có độc tính thấp hơn. Valproat được ưa dùng hơn đối với người bệnh vừa có cơn vắng ý thức vừa có cơn co giật toàn thân.

Nhiều thầy thuốc dùng valproat là thuốc hàng hai (sau phenytoin hoặc carbamazepin) để điều trị cơn cục bộ. Valproat cũng có hiệu lực như phenytoin và carbamazepin để điều trị cơn co giật (động kinh lớn) và là thuốc được chọn ưu tiên trị các cơn mất trương lực và các cơn động kinh rung giật cơ.

Chú ý: Semisodium valproat còn được dùng để điều trị cơn hưng cảm và để điều trị dự phòng cơn đau nhức nửa đầu.

Chống chỉ định

Viêm gan cấp, viêm gan mạn, có tiền sử bản thân hoặc gia đình bị viêm gan nặng, suy gan nặng, rối loạn chu trình urê, loạn chuyển hóa porphyrin, quá mẫn với valproat.

Thận trọng

Người bệnh có tiền sử mắc bệnh gan. Người bệnh dùng nhiều thuốc chống co giật, trẻ em bị rối loạn chuyển hóa bẩm sinh, bị các cơn động kinh nặng kèm chậm phát triển trí tuệ, và bị bệnh não thực thể, thường có thể có nguy cơ cao. Trẻ dưới 2 tuổi và những người có nguy cơ độc tính trên gan cao chỉ nên dùng valproat đơn độc.

Nên tiến hành xét nghiệm đánh giá chức năng gan khi bắt đầu điều trị và định kỳ kiểm tra lại, đặc biệt trong vòng 6 tháng đầu tiên kể từ khi dùng thuốc. Cần ngừng thuốc ngay khi có thay đổi chức năng gan dù nghi ngờ hoặc có biểu hiện rõ. Độc tính trên gan thường được báo cáo trong vòng 6 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị. Trong một số trường hợp, rối loạn chức năng gan vẫn tiến triển mặc dù đã ngừng thuốc.

Một số trường hợp viêm tụy đe dọa tính mạng xuất hiện khi bắt đầu điều trị hoặc sau khi dùng thuốc nhiều năm đã được ghi nhận ở cả người lớn và trẻ em. Nếu có chẩn đoán viêm tụy, cần ngưng dùng thuốc.

Thuốc có thể gây giảm tiểu cầu nghiêm trọng, ức chế kết tập tiểu cầu và gây xuất huyết.

Tăng amoniac máu và/hoặc bệnh lý não, đôi khi ảnh hưởng đến tính mạng đã được báo cáo sau khi bắt đầu điều trị bằng valproic và có thể đi kèm với nồng độ transaminase bình thường trong huyết thanh. Cần định lượng amoniac máu ở những bệnh nhân hôn mê và nôn mửa không rõ nguyên nhân, thay đổi trạng thái tâm trí hoặc những người bị hạ thân nhiệt (< 35 ^{o}C). Nếu phát hiện tăng amoniac máu và nghi ngờ rối loạn chu trình urê, cần ngưng dùng thuốc.

Tình trạng hạ thân nhiệt đã được báo cáo ở một số trường hợp dùng valproic, có thể liên quan đến sự tăng amoniac máu hoặc không, đặc biệt khi dùng phối hợp với topiramat.
FDA đã ghi nhận có sự gia tăng đáng kể nguy cơ tự sát khi dùng valproic, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân động kinh.
Valproat thải trừ một phần trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa cetonic, nên khi xét nghiệm chất ceton trong nước tiểu, có thể nhận định sai.
Valproat có thể gây ức chế hệ thần kinh trung ương, đặc biệt khi phối hợp với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác (như rượu), vì vậy người bệnh không nên tham gia các hoạt động có thể gây nguy hiểm như lái xe hoặc vận hành máy.

Thời kỳ mang thai
Thuốc có thể gây quái thai. Nguy cơ cho trẻ bị tật nứt đốt sống xấp xỉ 1 - 2%, những dị dạng bẩm sinh khác là khuyết tật sọ - mặt, dị tật tim - mạch, hoặc bất thường về đông máu như fibrinogen thấp ở mẹ, giảm fibrinogen huyết ở trẻ nhỏ. Đã có thông báo về suy gan dẫn đến tử vong ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ khi người mẹ dùng valproat trong lúc mang thai. Vì vậy phải tránh dùng valproat cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Valproat có tiết vào sữa. Nồng độ ở sữa bằng 1% đến 10% nồng độ trong huyết thanh. Chưa biết có tác hại gì xảy ra cho trẻ bú. Tuy nhiên, nên ngừng cho bú khi mẹ dùng valproat.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Rất thường gặp, ADR > 10/100
TKTW: đau đầu, ảo giác, chóng mặt, mất ngủ, căng thẳng thần kinh, đau.
Da: Rụng tóc.
Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng, chậm tiêu, chán ăn.
Huyết học: Giảm tiểu cầu.
Thận kinh cơ xương: Run, yếu cơ.
Mắt: Chứng nhìn một thành hai, giảm thị lực.
Khác: Nhiễm khuẩn, hội chứng giống cúm.
Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100
Tim mạch: Phù ngoại vi, đau ngực, phù, phù mặt, tăng huyết áp, hạ huyết áp, đánh trống ngực, hạ huyết áp thế đứng, loạn nhịp, giãn mạch.
Hệ thần kinh trung ương: Mất điều phối vận động, chứng quên, tâm trí bất ổn, sốt, tư duy bất thường, trầm cảm, rối loạn giấc ngủ, lo âu, căng thẳng, ớn lạnh, lú lẫn, rối loạn điều phối, ảo giác, rối loạn nhân cách, rối loạn phát âm, hưng cảm.
Da: Ban, thâm tím, lupus ban đỏ, khô da, nhọt đinh, đốm xuất huyết, ngứa, tăng tiết bã nhờn.
Nội tiết và chuyển hóa: Mất kinh, xuất huyết tử cung, giảm protein máu.
Tiêu hóa: Tăng cân, sụt cân, tăng cảm giác thèm ăn, táo bón, nôn, đại tiện mất tự chủ, đầy hơi, viêm dạ dày ruột, viêm lưỡi, viêm tụy, áp-xe quanh răng, thay đổi vị giác, chảy máu lợi, viêm miệng.
Tiết niệu sinh dục: Viêm bàng quang, bí tiểu, tiểu nhiều, tiểu tiện mất tự chủ, xuất huyết âm đạo, viêm âm đạo.
Gan: Tăng ALT, AST.
Phản ứng tại chỗ: Đau tại chỗ tiêm, phản ứng tại chỗ tiêm, viêm quanh chỗ tiêm
Thần kinh - cơ: Đau lưng, dáng đi không bình thường, đau khớp, viêm khớp, tăng trương lực cơ, chuột rút chân, đau cơ, đau gáy, cứng gáy, dị cảm, tăng phản xạ.
Mắt: Rung giật nhãn cầu, khô mắt, đau mắt, rối loạn thị lực.
Tai: Ù tai, đau tai, điếc, viêm tai giữa.
Hô hấp: Viêm hầu - họng, viêm phế quản, viêm mũi, khó thở, ho, chảy máu cam, viêm phổi, viêm xoang.
Khác: Toát mồ hôi.
Ít gặp và hiếm gặp, ADR < 1/100
Hung hăng, giảm bạch cầu hạt, dị ứng, quá mẫn, thiếu máu, rối loạn hành vi, tăng bilirubin, rối loạn thời gian chảy máu, suy tủy xương, đau lưng, loạn nhịp, sưng vú, viêm mao mạch dưới da, giảm carnitin, phì đại não (có hồi phục), hôn mê, mất trí, đái dầm, tăng bạch cầu ưa eosin, hội chứng giống Falconi, hình thành cục huyết khối, xuất huyết, suy gan, độc tính trên gan, tăng amoniac máu, tăng glycin máu, giảm fibrinogen, hạ natri máu, hạ thân nhiệt, rối loạn kinh nguyệt, ức chế kết tập tiểu cầu, nhiễm khuẩn tiết niệu...

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Độc tính gan nặng hoặc gây tử vong có thể có trước các triệu chứng không đặc hiệu, như không khống chế được cơn co giật, người khó chịu, yếu cơ, ngủ lịm, phù mặt, chán ăn và nôn. Cần theo dõi chặt chẽ người bệnh khi thấy xuất hiện các triệu chứng này. Cần xét nghiệm chức năng gan trước khi điều trị, và định kỳ sau đó, đặc biệt trong 6 tháng đầu.
Cần tiến hành các xét nghiệm: Chức năng gan, thời gian đông máu, kết tập tiểu cầu và hàm lượng fibrinogen trước khi điều trị, sau đó 2 tháng một lần và trước khi tăng liều.
Không được bắt đầu dùng hoặc phải ngừng valproat nếu xảy ra các bất thường sau: Giảm fibrinogen huyết, rối loạn đông máu, trị số transaminase tăng gấp ba lần, tăng phosphatase kiềm và bilirubin trong huyết thanh kèm theo các triệu chứng lâm sàng về nhiễm độc gan. Nếu chỉ thấy transaminase tăng ít, cần giảm liều và theo dõi chức năng gan và xét nghiệm đông máu. Nếu xảy ra đau bụng nặng và nôn, cần xác định amylase trong huyết thanh, nếu thấy kết quả bệnh lý, cần ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Acid valproic uống, viên nang acid valproic phải nuốt, không nhai, để tránh kích ứng tại chỗ ở miệng, họng. Nếu kích ứng đường tiêu hóa, thuốc có thể uống cùng thức ăn. Những bệnh nhân không dung nạp được thuốc do các tác dụng phụ trên đường tiêu hóa có thể chuyển sang dùng natri divalproex.
Dung dịch uống natri valproat không nên dùng cùng nước soda vì có thể giải phóng acid valproic gây kích ứng tại chỗ ở miệng, họng và có vị khó chịu.
Đối với dạng tiêm tĩnh mạch: Nên pha thuốc bằng dung dịch tiêm tĩnh mạch tương hợp (ví dụ: dung dịch dextrose 5%, natri clorid 0,9%, dung dịch Ringer lactat…). Tiêm truyền tĩnh mạch với tốc độ nhanh có thể làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn.
Liều lượng:
Dạng uống
Động kinh (co giật): Phạm vi điều trị (định lượng huyết thanh): 50 - 100 microgam/ml. Dùng liều 250 mg/ngày chia làm nhiều lần.
Động kinh cục bộ phức hợp: Đối với người lớn và trẻ em ≥ 10 tuổi, 10 - 15 mg/kg/ngày, sau mỗi tuần có thể tăng thêm 5 - 10 mg/kg/ngày cho đến khi đạt tới liều điều trị thích hợp. Liều tối đa là 60 mg/kg/ngày. Đối với trẻ nhỏ hơn có thể cần liều duy trì lớn hơn.
Cơn vắng ý thức đơn giản hoặc phức hợp: Liều ban đầu thông thường 15 mg/kg/ngày. Liều lượng có thể tăng 5 - 10 mg/kg/ngày cách nhau 1 tuần cho tới khi kiểm soát được cơn co giật hoặc các tác dụng phụ ngăn cản tăng liều thêm.
Liều tối đa khuyến cáo: 60 mg/kg/ngày.
Thuốc phải uống làm 2 lần hoặc hơn khi liều vượt quá 250 mg hàng ngày. Điều trị trạng thái động kinh kháng thuốc bằng diazepam tĩnh mạch: 400 - 600 mg acid valproic thụt hậu môn hoặc thuốc đạn, cách 6 giờ/1 lần.

Dạng tiêm tĩnh mạch:
Trong trường hợp không dùng được đường uống, có thể dùng dạng natri valproat tiêm tĩnh mạch nhưng nên chuyển sang dạng uống ngay khi có thể.
Truyền tĩnh mạch chậm trong vòng 60 phút (< 20 miligam/phút) với khoảng cách liều tương tự như dạng uống.
Liều thông thường ở trẻ em:
Chống co giật: Trẻ từ 1 đến 12 tuổi.
Đơn trị liệu: Ban đầu uống: 15 - 45 mg/kg/ngày, liều tăng cách nhau 1 tuần từ 5 - 10 mg/kg một ngày khi cần và dung nạp được thuốc.
Đa trị liệu: Uống 30 - 100 mg/kg/ngày.
Điều chỉnh liều dựa theo đáp ứng lâm sàng và nồng độ chống co giật trong huyết thanh.
Chú ý:
Điều trị cơn hưng cảm: Uống, người lớn, ngày đầu 750 mg/ngày, chia làm 2 - 3 lần, rồi nhanh chóng nếu có thể, tăng liều dần đến liều thấp nhất có hiệu quả, mức liều tối đa là 60 mg/kg/ngày.
Dự phòng cơn đau nhức nửa đầu:
Trẻ từ 12 tuổi: Uống natri divalproex mỗi lần 250 mg, ngày uống 2 lần, điều chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân, mức tối đa là 1 g/ngày.
Trẻ từ 16 tuổi trở lên và người lớn: Uống viên nén 250 mg, ngày 2 lần, điều chỉnh liều dựa trên đáp ứng của bệnh nhân, tối đa là 1 000 mg/ngày. Hoặc 500 mg, ngày 1 lần trong 7 ngày, sau đó tăng lên 1 000 mg, ngày 1 lần, điều chỉnh liều dựa trên đáp ứng của bệnh nhân, liều thường dùng là 500 - 1 000 mg/ngày.
Liều thông thường ở người cao tuổi: Cần dùng liều thấp hơn so với liều người lớn. Liều khởi đầu thấp hơn, tăng liều từ từ, thận trọng theo dõi tình trạng dinh dưỡng và nguy cơ mất nước.
Điều chỉnh liều ở người suy thận: Ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút, độ thanh thải của valproat tự do giảm 27%. Lọc máu có thể làm giảm 20% nồng độ valproat, do vậy, không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.
Điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan: Giảm liều. Độ thanh thải thuốc giảm khi gan suy giảm chức năng. Bệnh gan cũng làm giảm nồng độ albumin và tăng lượng thuốc tự do lên 2 đến 2,6 lần. Nồng độ thuốc tự do có thể tăng lên trong khi tổng lượng thuốc không đổi. Chống chỉ định trong trường hợp suy gan nặng.
Người đang dùng các thuốc gây cảm ứng enzym ở gan có thể phải dùng liều cao hơn phụ thuộc vào nồng độ huyết thanh của liều thuốc trước.

Tương tác thuốc
Ảnh hưởng trên chuyển hóa/vận chuyển thuốc: acid valproic là cơ chất của CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2E1, ức chế CYP2C9, 2C19, 2D6, 3A4 (yếu), cảm ứng CYP2A6 (yếu).
Tăng tác dụng/ độc tính:
Acid valproic và dẫn chất có thể làm tăng nồng độ và tác dụng của barbiturat, ethosuximid, primidon, risperidon, rufinamid, thuốc chống trầm cảm ba vòng, vorinostat, zidovudin.
Nồng độ, tác dụng của acid valproic và dẫn chất có thể tăng lên do: Chlorpromazin, felbamat, salicylat, topiramat.
Giảm tác dụng:
Acid valproic và dẫn chất có thể làm giảm nồng độ và tác dụng của: Aminocamptothecin, carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin.
Nồng độ và tác dụng của acid valproic và dẫn chất có thể tăng lên do: carbapenem, ethosuximid, methylfolat, phenytoin, primidon, chất ức chế protease, rifampicin.
Tương tác với rượu, thức ăn, thảo dược:
Rượu (ethanol): Tránh dùng cùng rượu (có thể làm tăng ức chế thần kinh trung ương).
Thức ăn: Thức ăn có thể làm chậm nhưng không làm giảm mức độ hấp thu thuốc. Sữa không ảnh hưởng đến hấp thu thuốc.
Thảo dược/thực phẩm chức năng: Tránh dùng đồng thời với evening primrose (giảm ngưỡng động kinh)

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản nang và viên nén ở 15 - 25 ^{o}C, nơi khô ráo. Bảo quản sirô ở nhiệt độ dưới 30 ^{o}C.
Dung dịch tiêm natri valproat sau khi pha với dung môi thích hợp có thể giữ ổn định trong vòng ít nhất 24 giờ.

Quá liều và xử trí
Quá liều valproat có thể gây ngủ gà, blốc tim và hôn mê sâu. Đã có trường hợp tử vong. Vì valproat được hấp thu rất nhanh, nên lợi ích của rửa dạ dày hoặc gây nôn phụ thuộc vào thời gian kể từ khi uống thuốc. Cần áp dụng các biện pháp hỗ trợ chung, đặc biệt cần duy trì lượng nước tiểu bài xuất.
Naloxon làm mất tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của valproat dùng quá liều. Nhưng naloxon cũng có thể làm mất tác dụng chống động kinh của valproat, vì thế cần thận trọng khi dùng naloxon.

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

Tên thương mại
Alpovic; Isoin.

ACID ZOLEDRONIC

Tên chung quốc tế: Zoledronic acid.

Mã ATC: M05BA08.

Loại thuốc: Thuốc ức chế hủy xương.

Dạng thuốc và hàm lượng
Lọ 4 mg/5 ml để pha truyền tĩnh mạch; 5 mg/100 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Acid zoledronic là một bisphosphonat tổng hợp, thuộc dẫn xuất imidazol. Acid zoledronic có cấu trúc và tác dụng tương tự các bisphosphonat khác như alendronat, risedronat, và pamidronat. Các bisphosphonat đều là các chất tương tự pyrophosphat, có ái lực cao với hydroxyapatit của xương và ức chế hoạt động của các tế bào hủy xương. Các bisphosphonat cũng ức chế sự tạo thành và hòa tan các tinh thể hydroxyapatit, do đó có tiềm năng ức chế quá trình khoáng hóa xương.
Acid zoledronic ức chế hoạt tính của các tế bào hủy xương và sự giải phóng calci từ các khối u, do đó làm giảm calci máu. Trên những bệnh nhân tăng calci máu do khối u ác tính, acid zoledronic làm giảm nồng độ calci và phospho huyết, đồng thời tăng bài tiết các chất này ra nước tiểu.
Nghiên cứu lâu dài trên động vật cho thấy acid zoledronic ức chế tiêu xương nhưng không có tác dụng xấu đến tạo xương, khoáng hóa hoặc độc tính cơ học của xương. Ngoài tác dụng ức chế mạnh trên xương, acid zoledronic còn có nhiều đặc tính kháng u, góp phần mang lại hiệu quả toàn bộ trong điều trị di căn vào xương. Các đặc tính sau đây đã được chứng minh trong các nghiên cứu tiền lâm sàng:
In vivo, ức chế tiêu xương do hủy cốt bào làm thay đổi vi môi trường tủy xương gây bất lợi cho sự phát triển các tế bào u, làm giảm hoạt tính sinh mạch máu và có tác dụng chống đau.
In vitro, ức chế tăng sinh nguyên cốt bào, có hoạt tính kìm tế bào trực tiếp và làm chết các tế bào u, hiệp đồng tác dụng kìm tế bào

kết hợp với các thuốc chống ung thư khác, tác dụng chống bám dính, xâm lấn tế bào.

Dược động học

Nồng độ acid zoledronic trong huyết tương tăng lên nhanh chóng ngay sau khi truyền tĩnh mạch. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương thấp và rất khác nhau giữa các nghiên cứu, khoảng từ 22% đến 56%. Acid zoledronic không bị chuyển hóa, khoảng 23 - 55% liều dùng được thải qua thận dưới dạng không đổi trong vòng 24 giờ, phần còn lại chủ yếu lưu giữ ở xương và đào thải rất chậm. Nửa đời thải trừ cuối cùng khoảng 146 giờ. Tốc độ thải trừ acid zoledronic qua thận giảm xuống ở những bệnh nhân suy thận nặng.

Chỉ định

Điều trị tăng calci máu do khối u ác tính.

Di căn xương do ung thư hay tổn thương xương do bệnh đa u tủy xương.

Bệnh Paget xương.

Phòng và điều trị loãng xương (ở phụ nữ sau mãn kinh, nam giới lớn tuổi, loãng xương do sử dụng corticoid).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với acid zoledronic, hoặc các bisphosphonat khác, hoặc mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Giảm calci máu.

Phụ nữ mang thai, cho con bú.

Cl_{cr}< 30 ml/phút, hoặc bệnh nhân có suy thận cấp.

Không dùng khi bệnh nhân đang điều trị bằng một bisphosphonat khác.

Thận trọng

Trước và sau khi dùng acid zoledronic, phải bảo đảm cơ thể có đủ nước vì thiếu nước trong cơ thể dễ làm tổn thương thận.

Acid zoledronic ảnh hưởng đến calci nhiều hơn các bisphosphonat khác, do đó có thể gây giảm calci nặng dẫn đến tetany hay dị cảm. Cần điều trị tình trạng giảm calci máu và điều chỉnh các yếu tố ảnh hưởng đến chuyển hóa xương hoặc muối khoáng (như suy tuyến cận giáp, phẫu thuật tuyến giáp, phẫu thuật tuyến cận giáp, rối loạn hấp thu, cắt đoạn ruột non...) trước khi bắt đầu liệu pháp acid zoledronic đối với bệnh Paget xương, loãng xương ở phụ nữ mãn kinh và cả bệnh tăng calci máu do khối u ác tính. Cần kiểm soát nồng độ các chất điện giải, calci, phosphat và magnesi máu trên những bệnh nhân này. Nếu có giảm nồng độ các chất trên, cần bổ sung trước khi điều trị bằng acid zoledronic. Thiếu hụt vitamin D phải được điều trị trước khi bắt đầu cho acid zoledronic.

Các bisphosphonat có thể gây hoại tử xương hàm, đặc biệt trên bệnh nhân ung thư. Tuy nhiên, loãng xương ở phụ nữ mãn kinh hay các bệnh lý khác cũng có thể gặp. Cần khám răng và có kế hoạch phòng ngừa về răng trước khi điều trị bằng acid zoledronic, đặc biệt trên bệnh nhân có yếu tố nguy cơ (như bệnh nhân ung thư, đang dùng hóa trị liệu, tia xạ, corticoid, vệ sinh răng miệng kém). Tránh các thủ thuật xâm lấn ở răng trong quá trình điều trị bằng acid zoledronic.

Mặc dù không thường xuyên, song các biểu hiện đau xương nghiêm trọng (có thể dẫn đến yếu xương), đau cơ và đau khớp cũng đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị bằng bisphosphonat. Triệu chứng đau có thể kéo dài từ 1 ngày đến vài tháng và sẽ hết khi ngừng điều trị. Bệnh nhân khi gặp các triệu chứng này cần báo cho bác sĩ biết. Không nên dùng cho bệnh nhân có tiền sử đau tương tự khi đã điều trị bằng một bisphosphonat khác.

Thận trọng trong trường hợp suy gan nặng.

Các bisphosphonat có thể gây co thắt khí quản ở bệnh nhân hen nhạy cảm với aspirin, cần dùng thận trọng acid zoledronic ở những bệnh nhân này.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù chưa có nghiên cứu trên người về nguy cơ đối với thai khi mẹ sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai, song những nghiên cứu trên động vật cho thấy các bisphosphonat vào xương thai nhi nhiều hơn vào xương của mẹ, do đó có giả thuyết cho rằng nguy cơ gây hại cho thai (như bất thường hệ xương hoặc các bất thường khác) có thể xảy ra ngay cả khi người mẹ có thai sau khi đã hoàn tất liệu trình điều trị bằng bisphosphonat. Những yếu tố ảnh hưởng tới sự phát triển của thai như: Thời gian từ khi ngừng bisphosphonat đến khi thụ thai, loại bisphosphonat được dùng và đường dùng bisphosphonat còn đang được nghiên cứu. Do vậy, không nên dùng acid zoledronic cho phụ nữ có thai. Với phụ nữ đang trong độ tuổi sinh đẻ, nên dùng thuốc tránh thai trong khi điều trị bằng acid zoledronic.

Thời kỳ cho con bú

Không biết acid zoledronic có qua sữa mẹ hay không, hơn nữa, acid zoledronic được lưu giữ ở xương trong một thời gian dài nên không dùng cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Giảm phosphat máu, thiếu máu, hội chứng giả cúm (đau xương, đau cơ, đau khớp, sốt, cứng cơ), rối loạn tiêu hóa, rung nhĩ, đau đầu, chóng mặt, viêm kết mạc, suy thận (hiếm khi suy thận cấp).

Ít gặp,1/1000 < ADR < 1/100

Chán ăn, rối loạn vị giác, khô miệng, viêm miệng, đau ngực, tăng huyết áp, giảm huyết áp, khó thở, ho, thay đổi cảm giác, run cơ, lo lắng, rối loạn giấc ngủ, nhìn mờ, tăng cân, ngứa, ban đỏ, đổ mồ hôi, chuột rút, huyết niệu, protein niệu, phản ứng quá mẫn (bao gồm phù mạch), suy nhược, phù ngoại vi, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm magnesi huyết, giảm kali huyết, phản ứng tại chỗ tiêm

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Chậm nhịp tim, lú lẫn, tăng K^+, tăng Na^+ máu, giảm toàn thể huyết cầu, hoại tử xương hàm, gãy xương đùi không điển hình, viêm màng mạch và viêm củng mạc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giám sát chặt chẽ nồng độ calci, phosphat và magnesi máu trước và trong quá trình điều trị bằng acid zoledronic. Bổ sung calci và vitamin D là rất quan trọng để duy trì nồng độ calci máu ở bệnh nhân Paget xương, đa u tủy, các khối u di căn tới xương và cả bệnh loãng xương. Khuyên bệnh nhân nên báo cho bác sĩ ngay khi có các dấu hiệu của giảm calci máu như: cảm giác tê hoặc đau nhói dây thần kinh (đặc biệt trong hoặc quanh miệng) hoặc co giật cơ xuất hiện.

Suy thận có thể gặp trong khi điều trị bằng acid zoledronic, do đó cần đánh giá chức năng thận trước điều trị và đảm bảo bù nước đầy đủ trước, trong và sau khi truyền acid zoledronic (có thể tới 4 lít trong 24 giờ). Tuy nhiên, cũng không nên bù quá nhiều nước có thể gây suy tim. Tiếp tục đánh giá chức năng thận trên những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như: đã có suy thận trước đó, bệnh nhân tuổi cao, đang dùng thuốc có độc với thận, thuốc lợi tiểu hoặc đang trong tình trạng mất nước.

Liều lượng và cách dùng

Tăng calci máu do khối u ác tính:

Dùng một liều đơn 4 mg, hòa tan trong 100 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%, truyền tĩnh mạch trong ít nhất 15 phút, có thể lặp lại sau ít nhất 7 ngày (nếu thấy cần thiết) cũng với liều trên. Mỗi lần dùng không nên quá 4 mg vì sẽ làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn trên thận.

Di căn xương do ung thư: Một liều đơn 4 mg, phải pha loãng như trên, truyền tĩnh mạch 3 - 4 tuần một lần.

Đau tủy xương: 4 mg, truyền tĩnh mạch không dưới 15 phút, cách 3 - 4 tuần/lần. Bổ sung calci 500 mg (uống) và polyvitamin chứa 400 đvqt vitamin D.
Bệnh Paget xương: Truyền tĩnh mạch một liều đơn 5 mg. Để làm giảm nguy cơ giảm calci máu do acid zoledronic, mỗi bệnh nhân phải được bổ sung 1,5 g calci/ngày (750 mg, 2 lần/ngày hoặc 500 mg, 3 lần/ngày) và 800 đvqt vitamin D/ngày, đặc biệt trong 2 tuần đầu tiên sau khi dùng acid zoledronic.
Điều trị loãng xương (sau mãn kinh, do corticoid): một liều đơn 5 mg, truyền tĩnh mạch 1 lần/1 năm.
Dự phòng loãng xương sau mãn kinh: 5 mg, truyền tĩnh mạch không dưới 15 phút, cách 2 năm/lần.
Điều chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận:
Cl_{cr} > 60 ml/phút: 4 mg (không cần chỉnh liều).
Cl_{cr} 50 - 60 ml/phút: 3,5 mg.
Cl_{cr} 40 - 49 ml/phút: 3,3 mg.
Cl_{cr} 30 - 39 ml/phút: 3 mg.
Cl_{cr} < 30 ml/phút: Không khuyến cáo sử dụng.

Tương tác thuốc
Các thuốc lợi niệu quai, kháng sinh nhóm aminoglycosid có thể hiệp đồng tác dụng làm tăng nguy cơ giảm Ca^{++} máu của acid zoledronic.
Các thuốc có độc tính với thận, các thuốc chống viêm không steroid, thalidomid làm tăng nguy cơ ADR trên thận của acid zoledronic.
Không được trộn lẫn với dung dịch calci hoặc các dung dịch tiêm truyền có cation hóa trị 2 như dung dịch Ringer lactat.

Độ ổn định và bảo quản
Dung dịch tiêm có chứa acid zoledronic được bảo quản ở nhiệt độ phòng 25 °C, hoặc trong phạm vi từ 15 - 30 °C. Dung dịch truyền đã pha thành 100 ml trong natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% ổn định trong 24 giờ ở 4 - 8 °C.

Quá liều và xử trí
Quá liều acid zoledronic có thể gây ra các biểu hiện của tình trạng giảm calci máu. Để khắc phục, có thể truyền calci qua đường tĩnh mạch. Cần chú ý chức năng thận vì acid zoledronic có thể gây suy thận.

Thông tin qui chế
Acid zoledronic có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Aclasta; Simpla; Zoldria; Zolenate; Zometa.

ACITRETIN

Tên chung quốc tế: Acitretin.

Mã ATC: D05BB02.

Loại thuốc: Thuốc điều trị vảy nến (toàn thân).

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nang 10 mg, 25 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Acitretin là một retinoid và là một chất chuyển hóa của etretinat. Cơ chế tác dụng chính xác của thuốc chưa được biết.
Đối với bệnh vảy nến, các nghiên cứu gợi ý rằng acitretin ảnh hưởng tới tăng sinh tế bào biểu bì và quá trình tổng hợp glycoprotein của da. Đặc biệt, acitretin giúp bình thường hóa quá trình biệt hóa tế bào, làm mỏng lớp sừng ở biểu bì do làm giảm tốc độ tăng sinh của tế bào sừng. Tác dụng chống viêm và chống tăng sinh của acitretin giúp làm giảm viêm ở da và biểu bì, giảm bong biểu bì, ban đỏ và độ dày của các tổn thương vẩy nến.
Tác dụng toàn thân làm tróc lớp sừng da của acitretin được cho là do thuốc ngăn cản sự biệt hóa sau cùng của các tế bào sừng.
Dược động học
Hấp thu: Sau khi uống, nồng độ thuốc tối đa trong máu đạt được sau 1 - 5 giờ. Sinh khả dụng đạt từ 60 - 70%, nhưng thay đổi nhiều giữa các cá nhân (36 - 95%), sinh khả dụng của acitretin tăng khi uống cùng bữa ăn (72%). Sau khi uống hàng ngày trong 2 tháng với liều 50 mg/ngày, trạng thái ổn định đạt được trong vòng 7 ngày đối với acitretin và 10 ngày đối với chất chuyển hóa trực tiếp, isome 13-cis-acitretin.
Phân bố: Acitretin rất ưa mỡ và dễ dàng vào các mô. Acitretin gắn vào protein huyết tương trên 99%, chủ yếu vào albumin, một tỷ lệ thấp là lipoprotein. Acitretin qua nhau thai và vào sữa mẹ.
Chuyển hóa: Thuốc chuyển hóa thành các chất có hoạt tính là 13-cis-acitretin và một ít là etretinat, tuy nhiên etretinat chỉ được phát hiện thấy trong huyết thanh của một số người bệnh dùng acitretin. Nếu uống rượu sẽ làm tăng tỉ lệ chuyển hóa acitretin thành etretinat, kể cả sau khi người bệnh đã ngừng thuốc.
Thải trừ: Nửa đời thải trừ của acitretin khoảng 49 giờ, của 13-cis-acitretin là 63 giờ, etretinat có nửa đời thải trừ 120 ngày, lúc đó có thể dự trữ trong các tế bào mỡ trong nhiều tháng và cả trong vài năm. Cả acitretin và chất chuyển hóa 13-cis-acitretin thải trừ qua mật và nước tiểu dưới dạng liên hợp.

Chỉ định
Bệnh vảy nến nặng trên diện rộng không đỡ sau khi đã dùng các liệu pháp điều trị khác; bệnh vảy nến mụn mủ gan bàn chân bàn tay; các bệnh ngoài da có rối loạn điều hoà chất sừng như bệnh vảy cá bẩm sinh; bệnh Darier (chứng dị sừng nang lông).

Chống chỉ định
Quá mẫn với acitretin hoặc các dẫn chất retinoid khác hoặc các thành phần khác của thuốc.
Suy gan hoặc suy thận nặng. Tăng lipid huyết.
Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.
Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ mà không sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả.
Uống rượu trong thời gian dùng thuốc và 2 tháng sau khi đã ngừng thuốc: Điều này áp dụng cho người bệnh nữ trong độ tuổi sinh đẻ vì nguy cơ gây dị tật đối với thai nhi.
Không phối hợp với tetracyclin và methotrexat.

Thận trọng
Acitretin gây quái thai mạnh. Với phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, việc kê đơn acitretin chỉ có thể đặt ra nếu người bệnh có đủ những điều kiện sau đây:
Mắc bệnh nặng và nhất thiết phải dùng acitretin;
Có khả năng nhận thức được tầm quan trọng của nguy cơ gây quái thai của thuốc và tuân thủ các thận trọng trong sử dụng thuốc;
Có kết quả thử thai âm tính trong vòng 1 tuần trước khi bắt đầu điều trị, bắt đầu điều trị vào ngày thứ 2 hoặc thứ 3 của chu kỳ kinh nguyệt tiếp theo. Hàng tháng phải làm lại xét nghiệm thử thai;
Sử dụng phương pháp tránh thai hiệu quả liên tục ít nhất 1 tháng trước khi bắt đầu, trong khi điều trị và suốt 3 năm sau khi ngừng điều trị bằng acitretin;
Tự nguyện không uống rượu trong suốt thời gian dùng thuốc và 2 tháng sau khi đã ngừng thuốc.
Triệu chứng của bệnh vảy nến đôi khi có thể nặng hơn lúc bắt đầu điều trị. Có thể phải sau 2 - 3 tháng dùng thuốc mới có hiệu quả tối đa.

Cần cân nhắc lợi ích/nguy cơ khi sử dụng acitretin cho người bệnh đái tháo đường, người bệnh có tiền sử viêm tụy, đặc biệt đang viêm tụy, người bệnh suy thận hoặc suy gan.
Người bệnh không được hiến máu trong khi điều trị và 3 năm sau khi ngừng điều trị bằng acitretin, nhất là cho phụ nữ mang thai và phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ vì nguy cơ quái thai.
Cần theo dõi chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị, 2 - 4 tuần một lần trong 2 tháng đầu, sau đó 3 tháng 1 lần. Nếu kết quả cao hơn 2 lần giá trị bình thường, cần kiểm tra lại transaminase sau 8 ngày. Nếu kết quả xét nghiệm chức năng gan vẫn không trở về bình thường, cần ngừng acitretin. Cần tìm nguyên nhân và theo dõi chức năng gan trong 3 tháng.
Cần theo dõi đều đặn cholesterol toàn phần và triglycerid khi điều trị thời gian dài và ở người có nguy cơ cao (nghiện rượu, béo phì, đái tháo đường, rối loạn chuyển hóa mỡ). Với người đang điều trị bằng acitretin, cứ mỗi một đến hai tuần trong 2 tháng đầu, sau đó cứ mỗi 3 tháng một lần theo dõi nồng độ lipid huyết tương. Nếu các chỉ số này tăng, cần điều chỉnh chế độ ăn, dùng thuốc hạ lipid huyết và giảm liều acitretin.
Thuốc ảnh hưởng khả năng dung nạp glucose (dung nạp tốt hoặc xấu glucose) nên cần định kỳ kiểm tra glucose huyết của người bệnh, nhất là ở người đái tháo đường đang dùng sulfamid hạ glucose huyết.
Nếu điều trị kéo dài với acitretin, cần theo dõi định kỳ rối loạn cốt hóa xương.
Thuốc có thể gây đóng sớm đầu xương, do vậy với trẻ em không khuyến cáo dùng acitretin, chỉ dùng cho trẻ em khi các thuốc khác không hiệu quả và phải định kỳ kiểm tra X quang xương, bao gồm cả đầu gối.
Tránh ra nắng nhiều và tránh sử dụng đèn chiếu mạnh trong khi dùng acitretin vì các dẫn chất retinoid làm tăng tác dụng của tia tử ngoại.
Thuốc làm giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc do có thể gây chóng mặt, giảm khả năng nhìn nhất là về chiều tối.
Tránh dùng đồng thời với các kháng sinh nhóm cyclin, liều cao vitamin A (trên 4000 - 5000 đơn vị mỗi ngày) và các thuốc tiêu sừng.
Acitretin chỉ được dùng như một biện pháp điều trị cuối cùng, khi các thuốc khác không có tác dụng.

Thời kỳ mang thai

Acitretin gây quái thai ở người, do vậy là một thuốc chống chỉ định tuyệt đối cho phụ nữ mang thai. Cần đảm bảo chắc chắn người bệnh không mang thai trước khi bắt đầu điều trị bằng acitretin (làm xét nghiệm có thai trong vòng 2 tuần trước khi dùng thuốc và định kỳ hàng tháng trong quá trình điều trị, người bệnh bắt đầu điều trị vào ngày thứ 2 hoặc 3 của chu kỳ kinh nguyệt). Những phụ nữ điều trị bằng acitretin (kể cả những người có tiền sử vô sinh) cần tránh mang thai ít nhất 1 tháng trước khi điều trị, trong khi điều trị và 3 năm sau khi ngừng thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Vì thuốc vào được sữa mẹ, acitretin không được khuyên dùng ở phụ nữ cho con bú. Không cho trẻ bú mẹ ít nhất trong thời gian 3 năm sau khi đã ngừng thuốc vì acitretin có thể gây tác dụng bất lợi ở trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong các nghiên cứu lâm sàng với acitretin, tỉ lệ người bệnh gặp các ADR là 98%.
Rất hay gặp, ADR > 10/100
TKTW: Tăng cảm giác.
Da: Viêm môi, rụng tóc, bong tróc da, khô da, rối loạn móng, ngứa, ban đỏ, teo da, da dính nhớp, viêm quanh móng.
Nội tiết và chuyển hóa: Tăng cholesterol huyết, tăng triglycerid huyết, giảm HDL, tăng phospho, tăng kali huyết, tăng natri huyết, tăng/giảm magnesi huyết, tăng glucose huyết nhanh, giảm glucose huyết nhanh.
Tiêu hóa: Khô miệng.
Huyết học: Tăng hồng cầu lưới, giảm hematocrit, giảm hemoglobin, tăng/giảm bạch cầu, tăng haptoglobin, tăng bạch cầu trung tính.
Gan: Tăng các xét nghiệm chức năng gan, tăng phosphatase kiềm, tăng bilirubin.
Thần kinh cơ - xương: Dị cảm, chứng đau khớp, rùng mình, tăng creatin phosphokinase, dày xương sống tiến triển.
Mắt: Khô mắt.
Thận: Tăng acid uric, aceton niệu, huyết niệu, hồng cầu niệu.
Hô hấp: Viêm mũi, chảy máu cam.
Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100
Tim mạch: Đỏ mặt, phù.
TKTW: Đau đầu, đau, trầm cảm, mất ngủ, ngủ gà, mệt mỏi.
Da - niêm mạc: Có mùi khó chịu, thay đổi thớ tóc, viêm da, ban dạng vảy nến, tăng tiết mồ hôi, ban xuất huyết, u hạt sinh mủ, tăng tiết chất nhờn, loét, nứt da, sạm da, chảy máu cam, chảy máu mũi, rụng tóc.
Nội tiết và chuyển hóa: Giảm kali, phospho, natri; tăng/giảm calci, clorid.
Tiêu hóa: Chảy máu chân răng, viêm lợi, tăng tiết nước bọt, viêm miệng, khát nước, loét miệng, đau bụng, ỉa chảy, nôn, rối loạn vị giác, chán ăn, tăng thèm ăn, rối loạn chức năng lưỡi.
Gan: Tăng bilirubin toàn phần.
Thần kinh cơ - xương: Viêm khớp, đau lưng, tăng trương lực, đau cơ, đau xương, dày xương khớp ngoại vi, chứng liệt Bell.
Mắt: Nhìn mờ, viêm mí mắt, viêm kết mạc, quáng gà, sợ ánh sáng, đau mắt, rụng lông mày hoặc lông mi, nhìn đôi, đục thủy tinh thể, khô giác mạc, viêm màng kết hợp.
Tai: Đau tai, ù tai.
Thận: Tăng BUN (nitrogen ure máu), tăng creatinin, đái tháo đường, protein niệu.
Hô hấp: Viêm xoang.
Ít gặp, ADR < 1/100
Lo âu, tăng thời gian chảy máu, đau ngực, xơ gan, chảy máu kết mạc, chứng xanh tím, điếc, nhìn đôi, hoa mắt chóng mặt, đái khó, eczema, viêm thực quản, sốt, viêm dạ dày, viêm lưỡi, tăng sản răng, đổi màu tóc, rối loạn chức năng gan, chảy máu, viêm gan, chứng tăng sừng, rậm lông, giảm cảm giác, ngứa mắt, vàng da, chứng khí hư, người khó chịu, bệnh do nhiễm *Candida*, bệnh cơ, nóng nảy, viêm dây thần kinh, viêm tụy, phù gai thị, thiếu máu cục bộ ngoại vi, nhạy cảm với ánh sáng, giả u não, bệnh cứng da, mỏng da, dày xương sống, đột quỵ, mất vị giác, huyết khối tắc mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR phổ biến do tác dụng rộng và hồi phục được của thuốc đối với biểu mô (như khô môi, nứt nẻ mép ...) thường hết.
Phải làm xét nghiệm chức năng gan của người bệnh hàng tuần nếu kết quả bất thường. Ngừng thuốc nếu tình trạng trở nên xấu hơn.
Ăn kiêng chất béo, không uống rượu, giảm cân có thể giúp giải quyết chứng tăng lipid và HDL huyết. Ngừng thuốc nếu nồng độ lipid hoặc lipoprotein bất thường kéo dài.
Cần ngừng thuốc và kiểm tra mắt nếu người bệnh bị giảm thị lực.
Nếu người bệnh xuất hiện những triệu chứng sớm của giả u não (đau đầu nặng kéo dài, nôn và buồn nôn, nhìn mờ, giảm thị lực) cần ngừng thuốc ngay và kiểm tra ở chuyên khoa thần kinh.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc được uống vào bữa ăn hoặc uống cùng với sữa.

Liều dùng:

Bệnh vảy nến nặng: Liều khởi đầu thông thường là 25 - 30 mg (có thể cho phép tới 50 mg), 1 lần/ngày, dùng trong 2 - 4 tuần. Liều hàng ngày sau đó được điều chỉnh tuỳ vào đáp ứng lâm sàng của người bệnh và tác dụng không mong muốn gặp phải. Kết quả tối ưu thường đạt được với liều 25 - 50 mg/ngày, dùng thêm 6 - 8 tuần. Một vài người bệnh cần phải tăng tới tối đa 75 mg/ngày.

Bệnh Darier và bệnh vảy cá: Liều khởi đầu thường là 10 mg, sau đó điều chỉnh tuỳ theo đáp ứng của người bệnh nhưng không được vượt quá 50 mg/ngày. Đợt điều trị có thể kéo dài trên 3 tháng.

Với bất cứ chỉ định nào, không dùng thuốc kéo dài quá 6 tháng.

Trường hợp tái phát, điều trị như lần đầu.

Trẻ em:

Không nên sử dụng acitretin cho trẻ em. Tuy nhiên, trong trường hợp thật cần thiết có thể dùng acitretin nhưng phải có sự theo dõi chặt chẽ của thầy thuốc chuyên khoa.

Từ 1 tháng tuổi - 12 tuổi: 500 microgam/kg/ngày, đôi khi có thể dùng liều tới 1 mg/kg/ngày, nhưng không được vượt quá 35 mg/ngày. Phải có sự theo dõi chặt chẽ sự phát triển của cơ xương.

Từ 12 tuổi - 18 tuổi: Liều khởi đầu 25 - 30 mg/ngày (bệnh Darier là 10 mg/ngày), trong 2 - 4 tuần, sau đó điều chỉnh liều tùy theo sự đáp ứng của người bệnh, liều tiếp theo thường là 25 - 50 mg/ngày, tối đa 75 mg/ngày trong thời gian ngắn khi điều trị bệnh vảy nến hoặc bệnh vẩy cá.

Người cao tuổi: Như liều thông thường của người lớn.

Tương tác thuốc

Đồ uống chứa cồn (ethanol): Làm tăng tỉ lệ chuyển hóa acitretin thành etretinat là một chất có hoạt tính, tích luỹ kéo dài trong cơ thể, làm tăng nguy cơ sinh quái thai ở phụ nữ sử dụng acitretin.

Cyclosporin: Etretinat làm giảm chuyển hóa cyclosporin và các chất chuyển hóa của thuốc này qua hệ thống cytochrom P_{450}, acitretin có thể có tác dụng tương tự vì vậy có thể cần giảm liều cyclosporin.

Glyburid: Acitretin có thể làm tăng thải trừ glucose, có thể cần điều chỉnh liều của glyburid.

Các thuốc gây độc với gan, đặc biệt là methotrexat: Làm tăng độc tính với gan, không dùng đồng thời.

Hydantoin: Acitretin có thể đẩy hydantoin ra khỏi liên kết protein huyết tương làm tăng tỷ lệ thuốc ở dạng tự do, cần hiệu chỉnh liều hydantoin.

Thuốc tránh thai có progestin: Acitretin làm giảm hiệu quả tránh thai. Tránh không phối hợp.

Thuốc tránh thai đường uống chứa estrogen: Acitretin làm giảm hiệu quả tránh thai.

Các dẫn chất retinoid khác dùng đường toàn thân (etretinat, isotretionin, tretionin) hoặc ngoài da (adapalen, tretionin), vitamin A: Gây các triệu chứng quá liều vitamin A.

Tetracyclin dùng đường uống: Tăng áp lực nội sọ. Chống chỉ định dùng đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc bảo quản ở nhiệt độ 15 - 25 ^{o}C, tránh ẩm, tránh ánh sáng và nhiệt độ cao.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Giống như ngộ độc vitamin A: Ngủ gà, tăng áp lực nội sọ (đau đầu nặng kéo dài, buồn nôn, nôn), kích thích, ngứa.

Xử trí: Sử dụng các biện pháp thông thường để loại bỏ phần thuốc còn chưa được hấp thu ở ống tiêu hóa trong vòng 2 giờ sau khi người bệnh uống thuốc trong trường hợp quá liều cấp. Ngừng thuốc ở những người bệnh đang dùng thuốc với liều điều trị nhưng có triệu chứng quá liều. Theo dõi tăng áp lực sọ não.

Thông tin qui chế

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

ADENOSIN

Tên chung quốc tế: Adenosine.

Mã ATC: C01EB10.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp tim.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 6 mg/2 ml, 12 mg/4 ml để tiêm tĩnh mạch.

Lọ 30 ml (3 mg/ml) để truyền tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Adenosin là chất chủ vận purin, kích thích chủ yếu trên receptor P1 (trong đó bao gồm receptor adenosin A_1 và A_2 trên màng tế bào). Tác dụng chống loạn nhịp của adenosin do kích thích thụ thể adenosin A_1, làm chậm dẫn truyền thông qua nút nhĩ thất. Tác dụng giãn mạch vành và giãn mạch ngoại vi do kích thích thụ thể adenosin A_2. Tiêm tĩnh mạch nhanh adenosin làm chậm sự dẫn truyền qua nút nhĩ thất và làm mất nhịp nhanh kịch phát trên thất do cắt hiện tượng vào lại ở nút nhĩ thất (một khi hiện tượng vào lại đã mất, nhịp nhanh ngừng và nhịp xoang bình thường sẽ phục hồi). Thuốc cũng có ích trong nghiên cứu điện sinh lý học để xác định vị trí của blốc nhĩ thất. Do tác dụng đặc hiệu trên nút nhĩ - thất, adenosin cũng có ích trong chẩn đoán phân biệt nhịp nhanh trên thất có phức bộ QRS giãn rộng hay hẹp.

Thuốc làm tăng đáng kể lưu lượng mạch vành bình thường trong khi hầu như rất ít hoặc không làm tăng ở động mạch hẹp nên có ích trong kỹ thuật xạ hình tưới máu cơ tim.

Adenosin không có hiệu quả đối với cuồng động nhĩ, rung nhĩ, hoặc nhịp nhanh thất.

Dược động học

Adenosin khi tiêm tĩnh mạch bị mất nhanh khỏi tuần hoàn do thuốc xâm nhập vào tế bào, chủ yếu vào hồng cầu và tế bào nội mô mạch máu. Adenosin trong tế bào chuyển hóa nhanh do phosphoryl hóa thành adenosin monophosphat nhờ adenosinkinase hoặc do khử amin thành inosin nhờ adenosin desaminase trong bào tương. Adenosin ngoài tế bào bị mất nhanh do xâm nhập vào tế bào với nửa đời dưới 10 giây trong máu toàn phần. Vì adenosin không cần có sự tham gia của chức năng gan hoặc thận để hoạt hóa hoặc bất hoạt, cho nên suy gan hoặc suy thận không có ảnh hưởng đến tính hiệu quả hoặc tính dung nạp của thuốc.

Chỉ định

Nhịp nhanh kịch phát trên thất, bao gồm cả hội chứng Wolff - Parkinson - White để chuyển nhanh về nhịp xoang.

Thuốc hỗ trợ trong kỹ thuật xạ hình tưới máu cơ tim trên những bệnh nhân không thể thực hiện được gắng sức thể lực thích hợp: Adenosin dùng để làm giãn động mạch vành cùng với chụp hiện hình tưới máu cơ tim hoặc siêu âm gắng sức để phát hiện các khiếm khuyết trong tưới máu hoặc co bóp bất thường cục bộ do bệnh động mạch vành.

Chẩn đoán phân biệt nhịp nhanh trên thất.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với adenosin.

Người đã có từ trước hội chứng suy nút xoang hay blốc nhĩ thất độ hai hoặc ba mà không cấy máy tạo nhịp, do nguy cơ ngừng xoang kéo dài hoặc blốc nhĩ thất hoàn toàn. Người có hội chứng QT dài, hạ huyết áp nặng, suy tim mất bù.

Bệnh hen và bệnh phế quản phổi tắc nghẽn, vì có thể gây thêm co thắt phế quản.

Thận trọng

Adenosin làm giảm dẫn truyền qua nút nhĩ thất nên có thể gây ra blốc tim độ 1, độ 2 và độ 3. Vì vậy, cần thận trọng đối với bệnh nhân blốc nhĩ thất độ 1 và blốc bó nhánh. Nên ngưng dùng thuốc trên bệnh nhân có xuất hiện blốc ở độ cao.

Sau khi tiêm tĩnh mạch adenosin, loạn nhịp mới thường xuất hiện trong thời gian chờ trở về nhịp xoang bình thường. Đã có báo cáo về việc xuất hiện rung nhĩ hoặc cuồng động nhĩ ở bệnh nhân nhịp nhanh kịch phát trên thất dùng adenosin. Thuốc cũng có thể gây rung thất trên người bệnh có bệnh mạch vành nặng.

Do có khả năng làm tăng nhất thời rối loạn dẫn truyền hoặc loạn nhịp tim trong cơn tim nhanh kịch phát trên thất, nên khi dùng adenosin cần có bác sĩ theo dõi điện tim và có phương tiện hồi sức tim và hô hấp.

Truyền nhỏ giọt tĩnh mạch adenosin phải thận trọng đối với người dễ bị hạ huyết áp như có rối loạn thần kinh thực vật, viêm màng ngoài tim, hẹp van tim, hẹp động mạch cảnh có kèm theo thiếu máu não, mới có nhồi máu cơ tim, suy tim. Nên ngưng truyền thuốc trên bệnh nhân xuất hiện hạ huyết áp kéo dài hoặc có triệu chứng hạ huyết áp.

Người bệnh mới ghép tim có thể gia tăng nhạy cảm với tác dụng trên tim của adenosin.

Sử dụng thận trọng đối với người cao tuổi vì người cao tuổi có thể bị giảm chức năng tim, rối loạn nút tự động hoặc có các bệnh mắc kèm, sử dụng nhiều thuốc đồng thời do đó có thể thay đổi huyết động học và dẫn đến chậm nhịp tim hoặc blốc nhĩ thất.

Thời kỳ mang thai

Adenosin là chất có sẵn ở một dạng nào đó trong tất cả các tế bào của cơ thể, do đó không có tác hại trên thai. Dù sao, chỉ nên dùng khi có thai nếu thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Không biết adenosin có phân bố vào sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, có thể dùng thuốc trong thời kì cho con bú vì adenosin chỉ được dùng tiêm tĩnh mạch trong tình huống cấp tính và nửa đời trong huyết thanh rất ngắn.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi tiêm adenosin, trước khi về hẳn nhịp xoang bình thường ổn định, loạn nhịp tim cũng có thể xảy ra nhưng nhất thời, như ngoại tâm thu thất, nhịp chậm xoang, blốc nhĩ thất, rung nhĩ và nhịp nhanh trên thất trở lại, thậm chí có cả ngừng tim ngắn.

Các tác dụng không mong muốn thường có tính nhất thời (dưới 1 phút), vì nửa đời của adenosin rất ngắn (dưới 10 giây).

Tần suất xuất hiện tác dụng không mong muốn của thuốc rất khác nhau liên quan đến cách dùng adenosin. Tần suất gặp tác dụng không mong muốn cao hơn khi dùng adenosin truyền tĩnh mạch liên tục.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Nóng bừng mặt (18 - 44%), hạ huyết áp (<1 - 2%), blốc nhĩ thất (6%).

Hô hấp: Khó thở (12 - 28%), cảm giác ngực bị ép (7 - 40%).

Tiêu hóa: Buồn nôn (3%).

Thần kinh trung ương: Nhức đầu (2 - 18%), hơi choáng váng (2 - 12%), hoa mắt chóng mặt (1 - 2%), tê cóng (1 - 2%).

Thần kinh cơ và xương: Khó chịu ở cổ, họng, hàm (<1 - 15%), khó chịu ở chi trên (đến 4%), dị cảm (đến 2%).

Ít gặp, ADR < 1/100

Các tác dụng không mong muốn quan trọng hoặc đe dọa tính mạng bao gồm: Suy tâm thu (kéo dài), rung nhĩ, chậm nhịp, co thắt phế quản, nhìn mờ, cảm giác rát bỏng, tăng huyết áp (tạm thời), phản ứng tại chỗ tiêm, tăng áp lực nội sọ, có vị kim loại, ngừng thở, động kinh, xoắn đỉnh, rung tâm thất, chậm nhịp thất.

Liều lượng và cách dùng

Dùng adenosin phải có bác sĩ theo dõi và có sẵn phương tiện hồi sức tim và hô hấp.

Điều trị loạn nhịp nhanh kịch phát trên thất:

Tiêm nhanh thẳng vào tĩnh mạch trong 1 - 2 giây hoặc vào dây truyền tĩnh mạch tại vị trí gần với bệnh nhân nhất có thể, sau đó truyền nhanh nước muối sinh lý (20 ml đối với người lớn, 5 ml hoặc hơn đối với trẻ em).

Trẻ em < 50 kg: Liều khởi đầu là 0,05 - 0,1 mg/kg tiêm tĩnh mạch, nếu không chuyển biến sau 1 - 2 phút, lại tăng liều tiếp 0,05 - 0,1 mg/kg đến khi nhịp nút xoang được thiết lập hoặc liều đơn tối đa 0,3 mg/kg (liều đơn không quá 12 mg).

Trẻ em ≥ 50 kg: Liều khởi đầu 6 mg. Nếu không có kết quả trong 1 - 2 phút, có thể dùng liều 12 mg và lặp lại 1 lần, nếu cần. Liều đơn tối đa 12 mg.

Cấp cứu tim mạch hiện nay trong nhi khoa: Liều khởi đầu 0,1 mg/kg (liều đơn tối đa 6 mg) tiêm nhanh tĩnh mạch để điều trị loạn nhịp nhanh trên thất. Nếu cần, 1 liều thứ hai 0,2 mg/kg (liều đơn tối đa 12 mg).

Người lớn: Liều khởi đầu là 6 mg tiêm nhanh tĩnh mạch trong 1 - 3 giây cả liều (3 mg nếu tiêm vào tĩnh mạch trung tâm). Nếu không có hiệu quả trong vòng 1 - 2 phút, lại tiêm tĩnh mạch nhanh 12 mg và lặp lại 1 lần nếu cần. Liều dùng một lần cao hơn 12 mg không được khuyến cáo.

Khi cần phải dùng đồng thời với dipyridamol, giảm liều adenosin xuống một phần tư so với liều dùng thông thường.

Bệnh nhân ghép tim thường rất nhạy cảm với tác dụng của adenosin, nên đưa liều khởi đầu là 3 mg trong 2 giây, nếu cần, đưa tiếp 6 mg sau 1 - 2 phút và từ đó có thể dùng 12 mg sau 1 - 2 phút.

Để chẩn đoán phân biệt nhịp nhanh trên thất: Dùng chế độ liều tương tự như trên. Bắt đầu với liều 3 mg, tiếp theo dùng liều 6 mg và sau đó dùng liều 12 mg sau mỗi 1 - 2 phút nếu cần.

Trong kĩ thuật xạ hình cơ tim: Truyền tĩnh mạch liên tục với liều 140 microgam/kg/phút trong 6 phút, tổng liều là 0,84 mg/kg. Dược chất phóng xạ (thali clorid TI 201) sẽ được tiêm vào thời điểm giữa quá trình truyền adenosin, ví dụ, sau khi bắt đầu truyền 3 phút.

Công thức tính tốc độ truyền tĩnh mạch adenosin dựa vào trọng lượng cơ thể:

Tốc độ truyền dịch (ml/phút) = 0,140 (mg/kg/phút) × trọng lượng cơ thể (kg)

Nồng độ adenosin (3 mg/ml).

Ví dụ:

Trọng lượng cơ thể (kg)	Tốc độ dịch truyền (ml/phút)
45 kg	2,1 ml/phút
50 kg	2,3 ml/phút
55 kg	2,6 ml/phút
60 kg	2,8 ml/phút
65 kg	3,0 ml/phút

70 kg	3,3 ml/phút
75 kg	3,5 ml/phút
80 kg	3,8 ml/phút
85 kg	4,0 ml/phút
90 kg	4,2 ml/phút

Tương tác thuốc

Thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc cũng có tác động làm chậm dẫn truyền nhĩ thất như digoxin hay verapamil vì có thể gây suy tâm thu hoặc rung thất, tuy hiếm gặp. Các thuốc khác cũng có tác động trên tim như chẹn beta-adrenergic, chẹn kênh calci, ức chế men chuyển dạng angiotensin, quinidin nên được lưu ý khi dùng đồng thời với adenosin vì có tác dụng hiệp đồng trên nút xoang và nút nhĩ thất.

Đã có báo cáo carbamazepin làm tăng độ blốc tim gây ra bởi thuốc khác.

Dipyridamol phong bế adenosin vào tế bào, nên làm tăng tác dụng của adenosin. Nếu cần phối hợp phải giảm liều adenosin.

Nicotin có thể tăng tác dụng tuần hoàn của adenosin.

Các methylxanthin như theophylin và cafein là những chất ức chế mạnh adenosin. Khi cần phối hợp, phải tăng liều adenosin. Tránh dùng thức ăn hay đồ uống có chứa cafein 12 đến 24 giờ trước khi dùng adenosin trong kĩ thuật xạ hình cơ tim.

Độ ổn định và bảo quản

Để thuốc nơi mát 15 - 30 ^{o}C. Tránh ánh sáng. Không để đông lạnh. Cần kiểm tra thuốc bằng mắt xem có vẩn đục hoặc biến màu trước khi dùng.

Quá liều và xử trí

Vì nửa đời của adenosin trong máu rất ngắn, nên tai biến nếu có do quá liều cũng hạn chế. Nếu tai biến kéo dài, nên dùng methylxanthin như cafein hoặc theophylin là những chất đối kháng cạnh tranh với adenosin.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

A.T.P; Adecard; Ampecyclal; Atepadene; ATP; ATPDNA; Denosin; DHNPATP Tab.; Etexatri; Vincosine.

ADIPIODON

Tên chung quốc tế: Adipiodone.

Mã ATC: V08AC04.

Loại thuốc: Thuốc cản quang có iod hướng gan mật, tan trong nước.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thường dùng dạng meglumin adipiodon.

Dung dịch tiêm tĩnh mạch: 52%, lọ 20 ml.

Dung dịch truyền tĩnh mạch: 10,3%, lọ 100 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Adipiodon là thuốc cản quang loại dime dạng ion chứa iod hữu cơ, mỗi phân tử có 6 nguyên tử iod với tỷ lệ iod chiếm 66,8%. Trong y dược thường dùng loại adipiodon meglumin có hàm lượng iod 49,8%.

Adipiodon được dùng để chụp X quang kiểm tra túi mật và đường dẫn mật. Thuốc làm tăng hấp thụ tia X khi chiếu qua cơ thể, do đó hiện rõ cấu trúc của túi mật và đường dẫn mật. Mức độ cản quang tỷ lệ thuận với nồng độ iod.

Dược động học

Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố nhanh vào dịch ngoài tế bào. Thuốc liên kết với protein huyết tương theo tỷ lệ rất cao. Sau khi tiêm 10 - 15 phút, thuốc xuất hiện trong đường mật, rồi đạt mức cản quang tối đa sau 20 tới 30 phút. Thuốc ngấm vào túi mật sau khoảng 1 giờ và đạt đỉnh về cản quang sau 2 giờ.

Thuốc được thải trừ dạng không biến đổi qua phân 80 - 95%. Một lượng nhỏ được thải qua nước tiểu. Nửa đời thải trừ cuối cùng khoảng 2 giờ.

Chỉ định

Adipiodon được dùng làm thuốc cản quang để chiếu chụp X quang túi mật và đường dẫn mật.

Chống chỉ định

Người mẫn cảm với các chế phẩm có iod và các thành phần có trong thuốc.

Thận trọng

Cần thận khi dùng cho người bệnh bị suy gan, suy thận (nhất là người bị mất cân bằng nước và điện giải).

Những người có nguy cơ: Tăng huyết áp, bệnh về tim, cường tuyến giáp, người già yếu hay trẻ em, hen phế quản và có tiền sử dị ứng. Xem thêm trong chuyên luận iobitridol.

Thời kỳ mang thai

Như mọi thủ thuật X quang khác, cần rất thận trọng khi dùng nhất là sau tháng thứ 3.

Thời kỳ cho con bú

Mẹ không nên cho con bú trong ít nhất 24 giờ sau khi dùng adipiodon.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các thuốc cản quang có iod có thể gây ra một số tác dụng không mong muốn như: Buồn nôn, miệng có vị kim loại, nôn, chóng mặt, nhức đầu. Có thể xảy ra những phản ứng nặng hơn như: Thay đổi về tim - mạch, thần kinh, phù phổi, nhiễm độc thần kinh. Đã có trường hợp thuốc làm tăng enzym AST và gây độc với gan.

Tác dụng không mong muốn trên thận hay gặp và đáng lưu ý nhất, thường xảy ra muộn và tự mất đi trong 10 ngày. Hiếm thấy và cần điều trị tích cực nếu bị tắc ống thận, nghẽn động mạch thận. Những tai biến này dễ xảy ra hơn ở người bị đái tháo đường.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thường chữa triệu chứng. Cần có phương tiện hồi sức cấp cứu thích hợp tại nơi làm thủ thuật X quang. Để phòng ngừa phản ứng quá mẫn, có thể dùng thuốc kháng histamin hoặc corticoid, nhưng không được trộn chung với adipiodon. Tuy nhiên, biện pháp này cũng không có tác dụng chắc chắn.

Bù nước đầy đủ. Thẩm phân máu ít có tác dụng vì thuốc liên kết mạnh với protein huyết tương.

Liều lượng và cách dùng

Theo hướng dẫn của hãng sản xuất cho từng loại chế phẩm. Thường tiêm tĩnh mạch chậm 20 ml trong 10 phút dung dịch 52% (chứa tương đương 260 mg I/ml) hoặc truyền tĩnh mạch chậm trong 30 - 45 phút 100 ml dung dịch 10,3% (chứa tương đương 51 mg I/ml).

Liều trẻ em: Chụp đường mật và túi mật:

Tiêm tĩnh mạch: 0,3 - 0,6 ml/kg dung dịch chứa tương đương

260 mg iod/ml (dung dịch 52%) tiêm chậm (trong 10 phút), không được vượt quá 20 ml.

Tương tác thuốc
Thuốc chẹn beta không được dùng đồng thời với thuốc cản quang iod. Nếu cần làm thủ thuật X quang thì phải ngừng thuốc chẹn beta 24 giờ trước và phải có sẵn phương tiện cấp cứu thích hợp.
Thuốc lợi tiểu làm mất nước nên dễ bị suy thận cấp nếu không cho bù nước đủ.
Metformin có nguy cơ gây toan huyết nên phải ngừng 2 ngày trước và sau thủ thuật X quang.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ khoảng 25 ^{o}C.

Tương kỵ
Adipiodon tương kỵ với một số thuốc kháng histamin và nhiều thuốc khác. Vì vậy, không được trộn chung thuốc khác với adipiodon trong một bơm tiêm hoặc bộ tiêm truyền.

Thông tin quy chế
Adipiodon meglumin có trong Danh mục tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

ALBENDAZOL

Tên chung quốc tế: Albendazole.

Mã ATC: P02CA03.

Loại thuốc: Thuốc trị giun sán.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 200 mg, 400 mg.
Lọ 10 ml hỗn dịch 20 mg/ml (2%) và 40 mg/ml (4%).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Albendazol là một dẫn chất benzimidazol carbamat, có cấu trúc liên quan với thiabendazol và mebendazol. Thuốc được dùng để điều trị bệnh ấu trùng sán lợn do *Cysticercus cellulosae* ở nhu mô thần kinh và bệnh nang sán do ấu trùng sán chó *Echinococcus granulosus* gây ra. Các thuốc chống giun sán khác (thường là praziquantel hoặc nitazoxanid) được dùng để điều trị các sán dây trưởng thành.
Albendazol cũng có phổ tác dụng rộng trên các giun đường ruột như giun đũa (*Ascaris lumbricoides*), giun móc (*Ancylostoma duodenal* và *Necator americanus)*, giun tóc (*Trichuris trichiura*), giun lươn (*Strongyloides stercoralis*), giun kim (*Enterobius vermicularis*), giun *Capillaria (Capillaria philippinensis)* và giun xoắn (*Trichinella spiralis*). Albendazol cũng có tác dụng đối với thể ấu trùng di trú ở da.
Albendazol cũng có tác dụng điều trị bệnh sán lá gan (*Clonorchis sinensis)*.
Albendazol còn có hiệu quả trong điều trị các bệnh do *Giardia* gây ra, có thể dùng một mình hoặc kết hợp với metronidazol để điều trị nhiễm *Giardia duodenalis* (còn gọi là *G. lamblia* hay *G. intestinalis)*. Albendazol có hiệu quả tương tự metronidazol trong điều trị nhiễm *Giardia* ở trẻ em mà lại ít tác dụng không mong muốn hơn.
Cơ chế tác dụng của albendazol chưa được biết đầy đủ. Thuốc có ái lực mạnh, đặc hiệu gắn vào beta-tubulin (một loại protein tự do) trong tế bào của ký sinh trùng, qua đó ức chế sự trùng hợp thành các vi tiểu quản của bào tương là những bào quan cần thiết cho hoạt động bình thường của tế bào ký sinh trùng, đồng thời ức chế sự hấp thu glucose của ký sinh trùng ở các giai đoạn ấu trùng và trưởng thành, dẫn đến cạn kiệt glycogen, làm ký sinh trùng bất động và chết. Albendazol có tác dụng diệt ấu trùng của giun móc *Necator americanus* và diệt trứng giun đũa, giun móc, giun tóc.
Dược động học
Albendazol được hấp thu rất kém qua đường tiêu hóa, nhưng sự hấp thu sẽ tăng lên đáng kể khi dùng cùng thức ăn có chất béo. Thuốc được phân bố rộng khắp trong các dịch của cơ thể, vào dịch não tủy, nang sán, gan, huyết thanh, nước tiểu. Liên kết với protein huyết tương cao (70%). Chuyển hóa nhanh và mạnh qua gan bước một để tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính là albendazol sulfoxid, là chất có nồng độ đủ để phát hiện trong huyết tương. Albendazol cũng được chuyển hóa thành 6-hydroxy sulfoxid và sulfon, nhưng nồng độ không đủ để phát hiện trong huyết tương. Sau khi uống một liều duy nhất 400 mg albendazol, nồng độ đỉnh của chất chuyển hóa có hoạt tính là albendazol sulfoxid đạt được trong huyết tương khoảng 0,46 - 1,58 microgam/ml sau 2 đến 5 giờ, nửa đời thải trừ là 8 - 12 giờ. Tương tự, nếu uống một liều là 15 mg/kg thì nồng độ đỉnh của albendazol sulfoxid trong huyết tương khoảng 0,45 - 2,96 microgam/ml sau 4 giờ, nửa đời thải trừ là 10 - 15 giờ.
Khoảng 1% được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng albendazol sulfoxid trong vòng 24 giờ, các chất chuyển hóa khác cũng được thải trừ qua thận. Một lượng không đáng kể chất chuyển hóa sulfoxid được thải trừ qua mật.

Chỉ định
Bệnh ấu trùng sán lợn (*Taenia solium*) ở hệ thần kinh (trong hoặc ngoài nhu mô thần kinh).
Bệnh nang sán chó (*Echinococcus granulosus*) ở gan, phổi và màng bụng trước khi phẫu thuật hoặc khi không thể phẫu thuật được.
Nhiễm một hoặc nhiều loại ký sinh trùng đường ruột như giun đũa (*Ascaris lumbricoides*), giun móc (*Ancylostoma duodenal* và *Necator americanus)*, giun tóc (*Trichuris trichiura*), giun lươn (*Strongyloides stercoralis*), giun kim (*Enterobius vermicularis*) và giun chỉ *(Mansonella perstants, Wuchereria bancrofti, Loa loa)*.
Ấu trùng di trú ở da hoặc di trú nội tạng do *Toxocara canis* hoặc *T. cati.*
Bệnh do *Giardia* gây ra.
Bệnh sán lá gan *(Clonorchis sinensis)*.

Chống chỉ định
Có tiền sử quá mẫn cảm với các hợp chất loại benzimidazol hoặc các thành phần nào đó của thuốc. Người mang thai.

Thận trọng
Trước khi điều trị bệnh ấu trùng sán lợn ở mô thần kinh, người bệnh cần phải được khám cẩn thận về mắt để loại trừ tổn thương võng mạc. Cần hết sức thận trọng khi dùng bất cứ một thuốc diệt ấu trùng sán lợn nào (albendazol), ngay cả khi đã dùng corticosteroid cũng có thể gây tổn thương không hồi phục khi điều trị các nang ở mắt hoặc tủy sống. Do đó, cần phải khám mắt để loại trừ nang ở võng mạc trước khi điều trị bệnh ấu trùng sán lợn thần kinh. Albendazol chuyển hóa mạnh ở gan nên khi xơ gan, tốc độ thanh thải thuốc qua gan sẽ giảm, qua đó sẽ làm tăng tích lũy thuốc và tăng tác dụng không mong muốn của albendazol. Vì thế, cần thận trọng khi dùng albendazol cho những người có rối loạn chức năng gan.
Cần thận trọng theo dõi chức năng gan và đếm huyết cầu 2 lần trong mỗi chu trình điều trị, khi điều trị liều cao và lâu dài trong bệnh ấu trùng sán lợn hoặc bệnh nang sán chó *Echinococcus*.
Phải loại trừ mang thai 1 tháng trước khi bắt đầu điều trị liều cao và dài ngày (bằng phương pháp tránh thai không dùng thuốc nội tiết trong và sau khi dùng thuốc 1 tháng).

Thời kỳ mang thai

Mặc dù chưa được nghiên cứu trên người song albendazol không được khuyến cáo cho phụ nữ mang thai do những thử nghiệm trên động vật thấy khả năng gây quái thai của albendazol.

Với những phụ nữ đang trong độ tuổi sinh đẻ, nên dùng albendazol trong vòng 7 ngày đầu của chu kỳ kinh nguyệt. Khi điều trị bằng albendazol, cần phải dùng các biện pháp tránh thai cần thiết trong và sau khi ngừng thuốc 1 tháng.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa biết thuốc tiết vào sữa ở mức nào. Do đó cần hết sức thận trọng khi dùng albendazol cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi điều trị thời gian ngắn (không quá 3 ngày) có thể thấy vài trường hợp bị khó chịu ở đường tiêu hóa (đau vùng thượng vị, ỉa chảy) và nhức đầu. Trong điều trị bệnh nang sán chó *Echinococcus* hoặc bệnh ấu trùng sán lợn có tổn thương não (neurocysticercosis) là những trường hợp phải dùng liều cao và dài ngày, tác dụng có hại thường gặp nhiều hơn và nặng hơn.

Thông thường các tác dụng không mong muốn không nặng và hồi phục được mà không cần điều trị. Chỉ phải ngừng điều trị khi bị giảm bạch cầu (0,7%) hoặc có sự bất thường về gan (3,8% trong bệnh nang sán).

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Sốt.

Thần kinh trung ương: Nhức đầu, chóng mặt, tăng áp suất trong não.

Gan: Chức năng gan bất thường.

Dạ dày - ruột: Đau bụng, buồn nôn, nôn.

Da: Rụng tóc (phục hồi được).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Phản ứng dị ứng.

Máu: Giảm bạch cầu.

Da: Ban da, mày đay.

Thận: Suy thận cấp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Giảm bạch cầu hạt, giảm huyết cầu nói chung, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Albendazol có thể gây giảm bạch cầu (dưới 1%) và phục hồi lại được. Hiếm gặp các phản ứng nặng hơn, kể cả giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt, hoặc giảm các loại huyết cầu. Phải xét nghiệm công thức máu khi bắt đầu chu kỳ điều trị 28 ngày và 2 tuần một lần trong khi điều trị. Vẫn tiếp tục điều trị được bằng albendazol nếu lượng bạch cầu giảm ít và không giảm nặng thêm.

Albendazol có thể làm tăng enzym gan từ nhẹ đến mức vừa phải ở 16% người bệnh, nhưng lại trở về bình thường khi ngừng điều trị. Kiểm tra chức năng gan (các transaminase) phải được tiến hành trước khi bắt đầu mỗi chu kỳ điều trị và ít nhất 2 tuần một lần trong khi điều trị. Nếu enzym gan tăng nhiều, nên ngừng dùng albendazol. Sau đó lại có thể điều trị bằng albendazol khi enzym gan trở về mức trước điều trị, nhưng cần xét nghiệm nhiều lần hơn khi tái điều trị.

Người bệnh được điều trị bệnh ấu trùng sán lợn có tổn thương não, nên dùng thêm corticosteroid và thuốc chống co giật. Uống hoặc tiêm tĩnh mạch corticosteroid sẽ ngăn cản được những cơn tăng áp suất nội sọ trong tuần đầu tiên khi điều trị bệnh ấu trùng sán này.

Bệnh ấu trùng sán lợn có tổn thương não (neurocysticercosis), có thể có ảnh hưởng đến võng mạc tuy rất hiếm. Vì vậy, trước khi điều trị, nên xét nghiệm những tổn thương võng mạc của người bệnh. Ngay cả khi dùng cùng với corticosteroid, bất cứ thuốc nào diệt ấu trùng sán lợn dùng để điều trị nang ấu trùng ở mắt hoặc tủy sống cũng có thể gây ra tác hại không hồi phục nên trước khi điều trị, phải khám mắt để loại trừ nang trong mắt.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Viên có thể nhai, nuốt hoặc nghiền và trộn với thức ăn. Không cần phải nhịn đói hoặc tẩy.

Liều lượng:

Bệnh ấu trùng sán lợn *Cysticercus cellulosae* ở mô thần kinh:

Người lớn và trẻ em trên 6 tuổi, cân nặng ≥ 60 kg: 400 mg/lần, 2 lần/ngày uống cùng với thức ăn trong 8 - 30 ngày.

Đối với những người cân nặng dưới 60 kg: 15 mg/kg/ngày (không quá 800 mg/ngày), chia 2 lần, uống cùng thức ăn, trong 8 - 30 ngày. Có thể nhắc lại nếu cần thiết.

Chưa có liều cho trẻ dưới 6 tuổi.

*Bệnh nang sán chó Echinococcus: (*điều trị xen kẽ với phẫu thuật):

Liều dùng như trên, nhưng một đợt điều trị kéo dài 28 ngày, nhắc lại sau 14 ngày nghỉ thuốc. Cứ thế điều trị 3 đợt liên tiếp.

Giun đũa, giun móc hoặc giun tóc, giun kim.

Người lớn và trẻ em trên 2 tuổi: 400 mg uống 1 liều duy nhất trong 1 ngày. Có thể nhắc lại sau 3 tuần.

Trẻ em cho tới 2 tuổi: 200 mg 1 liều duy nhất uống trong 1 ngày. Có thể nhắc lại sau 3 tuần.

Giun lươn (Strongyloides)

Người lớn và trẻ em trên 2 tuổi: 400 mg/lần/ngày, uống trong 3 ngày. Có thể nhắc lại sau 3 tuần.

Trẻ em cho tới 2 tuổi: 200 mg/lần/ngày, uống trong 3 ngày. Có thể nhắc lại sau 3 tuần.

Giun *Capillaria*:

Người lớn và trẻ em: 200 mg/lần, 2 lần/ngày trong 10 ngày.

Ấu trùng di trú ở da:

Người lớn: 400 mg/lần/ngày, uống trong 3 ngày. Có thể tăng lên 5 - 7 ngày mà không thêm tác dụng không mong muốn.

Trẻ em: 5 mg/kg/ngày, uống trong 3 ngày.

Bệnh do *Giardia*: 400 mg/lần/ngày, uống trong 5 ngày.

Bệnh sán lá gan do *Clonorchis sinensis*: Trẻ em và người lớn: 10 mg/kg/ngày, uống trong 7 ngày.

Bệnh giun chỉ bạch huyết *Wuchereria bancrofti, Brugia melafi),* nhiễm giun chỉ tiềm ẩn (bệnh phổi nhiệt đới tăng bạch cầu ưa eosin): diethylcarbamazin là thuốc được lựa chọn để diệt giun chỉ cả ấu trùng lẫn trưởng thành. Ở các vùng có bệnh giun chỉ lưu hành, hàng năm cho 1 liều đơn albendazol 400 mg với diethylcarbamazin 6 mg/kg hoặc ivermectin (200 microgam/kg) có tác dụng ngăn chặn bệnh lây truyền. Điều trị như vậy tiếp tục ít nhất trong 5 năm.

Nhiễm *Toxocara* (ấu trùng di trú nội tạng): Người lớn hoặc trẻ em dùng liều như nhau 400 mg/lần, 2 lần/ngày trong 5 ngày.

Tương tác thuốc

Dexamethason: Nồng độ của chất có hoạt tính albendazol sulfoxid trong huyết tương tăng hơn khoảng 50% khi dùng phối hợp thêm dexamethason.

Praziquantel: Praziquantel (40 mg/kg) làm tăng nồng độ trung bình trong huyết tương và diện tích dưới đường cong của albendazol sulfoxid khoảng 50% so với dùng albendazol đơn độc (400 mg).

Cimetidin: Nồng độ albendazol sulfoxid trong mật và trong dịch nang sán tăng lên khoảng 2 lần ở người bị bệnh nang sán khi dùng phối hợp với cimetidin (10 mg/kg/ngày) so với dùng albendazol đơn độc (20 mg/kg/ngày).

Theophylin: Dược động học của theophylin không thay đổi sau khi uống 1 liều albendazol 400 mg.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ 20 - 30 ºC. Tránh ánh sáng trực tiếp.

Quá liều và xử trí
Khi bị quá liều cần điều trị triệu chứng (rửa dạ dày, dùng than hoạt tính) và các biện pháp cấp cứu hồi sức chung.

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

Tên thương mại
Albefar; Alben; Albenca 200; Albenzee; Albet 400; Albex- 400; Alobixe; Alzed; Askaben 200; Askaben 400; Azole; BABIchoco; Bueno; Cbizentrax Tab; Daehwa Albendazole; Didalbendazole; Ebnax 400; Etomol; Euroalba; Farica 400; Fucaris; Hatalbena; Helmzole Chewalbe; Hyaron 400; Korus Albendazole Tab; Larzole 400; Londu 100; Mekozetel; Miten-400; Pentinox; SaVi Albendazol 200; Sosworm; SP-Zentab; Unaben; Verben; Vermexin; Vidoca; Vinfuca; Zenbendal 400; Zumtil.

ALBUMIN

Tên chung quốc tế: Albumin.

Mã ATC: B05AA01.

Loại thuốc: Thuốc tăng thể tích máu, thuốc chống tăng bilirubin huyết.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dung dịch albumin được điều chế từ huyết tương: Dung dịch đậm đặc 20% (lọ 50, 100 ml); 25% (lọ 20, 50 và 100 ml).
Dung dịch đẳng trương 4,5% (lọ 50, 100, 250 và 400 ml); 5% (lọ 100, 250 và 500 ml).
Hàm lượng Na^+ không vượt quá 160 mmol/lít. Dung dịch được tiệt khuẩn bằng lọc.
Albumin lấy từ máu của người tình nguyện khỏe mạnh chứa 4, 5, 20 hay 25% albumin huyết thanh. Hàm lượng Na^+ có từ 130 - 160 mmol/lít. Chế phẩm không chứa các yếu tố đông máu hay kháng thể nhóm máu.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Dung dịch albumin điều chế từ máu toàn phần chứa các protein hòa tan và các chất điện giải nhưng không có các yếu tố đông máu, kháng thể nhóm máu hoặc các cholinesterase huyết tương, nên có thể truyền mà không cần chú ý đến nhóm máu của người nhận.
Albumin là protein quan trọng nhất của huyết thanh tham gia vào 2 chức năng chính là: Duy trì áp lực thẩm thấu keo trong huyết tương; liên kết và vận chuyển một số chất nội sinh hoặc ngoại sinh như bilirubin, hormon steroid, và thuốc có trong máu.
Tác dụng điều trị của albumin có liên quan đến tác dụng trên áp lực thẩm thấu keo của huyết tương; nó có thể đảm nhiệm tới 60 - 80% áp lực thẩm thấu keo đó, trong trường hợp nồng độ albumin huyết thanh bình thường (40 - 50 g/lít). Truyền 1 g albumin vào máu có thể làm tăng thể tích huyết tương tuần hoàn lên khoảng 18 ml. Lượng dịch thêm này làm giảm hematocrit và độ nhớt của máu. Các chế phẩm albumin không chứa các yếu tố đông máu và không gây ảnh hưởng đến cơ chế đông máu bình thường hay làm tăng hiện tượng đông vón máu.
Albumin được phân bố trong dịch ngoài tế bào, trên 60% nằm ở khoang ngoài lòng mạch.
Thời gian tác dụng: Chỉ 15 phút sau khi tiêm albumin 25% đã làm tăng thể tích máu cho người bệnh được tiếp nước đầy đủ. Thời gian tác dụng của albumin phụ thuộc vào thể tích máu ban đầu của người bệnh. Nếu lượng máu giảm thì thời gian làm tăng thể tích máu sẽ kéo dài trong nhiều giờ, nếu lượng máu bình thường thì thời gian tác dụng sẽ ngắn hơn.
Thời gian thải trừ khoảng 15 - 20 ngày.

Chỉ định
Giảm thể tích huyết tương cấp hoặc bán cấp do bỏng, viêm tụy, chấn thương, phẫu thuật.
Giảm albumin huyết nặng kèm theo giảm thể tích huyết tương và phù toàn thân trong điều kiện phải hạn chế đưa nước và điện giải và không được tăng thể tích huyết tương.
Điều trị bổ trợ cho tăng bilirubin - máu trong bệnh tan huyết sơ sinh.
Điều trị bổ trợ trong hội chứng suy thở người lớn (ARDS).
Để làm loãng máu trong nối tắt tuần hoàn tim - phổi.
Dùng dung dịch albumin để điều trị mất máu hoặc huyết tương cấp có thể gây lãng phí, các dung dịch thay thế huyết tương thích hợp hơn.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với albumin người. Thiếu máu nặng. Suy tim. Tăng thể tích máu, phù phổi.

Thận trọng
Cần thận trọng khi dùng albumin 25% cho trẻ đẻ thiếu tháng vì có nguy cơ gây xuất huyết trong não thất.
Không khuyến cáo dùng albumin người làm nguồn bổ sung protein calo cho người bệnh cần hỗ trợ dinh dưỡng.
Khi dùng các chế phẩm albumin 25% có độ thẩm thấu cao, có thể gây tăng thể tích máu, nếu không được pha loãng một cách thích hợp.
Khi dùng một lượng lớn các dung dịch albumin đối với người bệnh có lưu lượng tim thấp, vì tăng thể tích huyết tương nhanh sẽ gây rối loạn tuần hoàn (quá tải, loãng máu) hoặc phù phổi.
Phải theo dõi cẩn thận người bệnh bị thương hoặc sau mổ có dùng chế phẩm albumin vì huyết áp có thể tăng, gây chảy máu ở những nơi chưa được phát hiện từ trước.
Trường hợp bị mất nước, người bệnh cần được đồng thời truyền thêm dịch và chất điện giải.
Cần chú ý trong trường hợp phải ăn hạn chế muối vì các chế phẩm albumin có chứa hàm lượng Na^+ từ 130 - 160 mmol/lít.
Dùng một lượng lớn albumin cho người bệnh bị rối loạn chức năng thận sẽ dẫn đến mất cân bằng điện giải gây nhiễm kiềm chuyển hóa.
Ngoài ra khi dùng lượng lớn albumin, có thể phải bổ sung hồng cầu để đề phòng thiếu máu.
Không được dùng khi dung dịch đã đục hay có tủa.

Thời kỳ mang thai
Albumin an toàn cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Chưa thấy có nguy cơ gây hại do truyền albumin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Ít xảy ra những phản ứng phụ khi dùng albumin như: Dị ứng, nổi mày đay, phản vệ, buồn nôn và nôn.
Một số phản ứng phản vệ có thể do các phân tử bị đông vón trong các chế phẩm protein hoặc sự có mặt của các kháng thể kháng protein di truyền của albumin người.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Trường hợp xuất hiện phản ứng phản vệ, phải ngừng truyền albumin và xử lý bằng các biện pháp thích hợp (dùng kháng histamin hay điều trị hỗ trợ đặc hiệu).

Liều lượng và cách dùng
Liều dùng albumin phụ thuộc vào tình trạng lâm sàng và đáp ứng của người bệnh và được xác định bằng cách theo dõi huyết áp động mạch, huyết áp tĩnh mạch trung tâm trong khi dùng để tránh tăng quá mức thể tích máu.
Tốc độ truyền albumin là 1 - 2 ml/phút (dung dịch 5%) hoặc 1 ml/phút (dung dịch 25%), có thể tăng tốc độ truyền trong điều trị sốc. Không nên truyền quá 250 g/48 giờ. Nếu cần dùng quá liều này, phải thay thế bằng huyết tương.
Sốc do giảm thể tích máu cấp: Liều ban đầu cho người lớn là 25 g albumin (500 ml dung dịch 5% hoặc 100 ml dung dịch 25%) và cho trẻ em khoảng 1 g/kg. Nếu cần thiết, nhắc lại một liều sau 15 - 30 phút. Khi có xuất huyết, có thể phải truyền máu toàn phần.
Giảm protein huyết: Liều tối đa trong 1 ngày là 2 g/kg thể trọng.
Bị bỏng: Liều dùng và thời gian tùy thuộc vào diện tích bỏng, liều dùng cần đủ để hồi phục thể tích huyết tương và giảm hiện tượng cô đặc máu: Truyền 500 ml dung dịch 5% hay 100 ml dung dịch 25% cùng với các dung dịch điện giải. Để điều trị bỏng không khẩn cấp ở trẻ em, dùng từ 6,25 - 12,5 g.
Tăng bilirubin huyết ở trẻ sơ sinh: Dùng 1 g/kg thể trọng trước khi truyền thay máu (albumin với liều 1,5 - 2,5 g/100 ml máu cũng có thể được thêm vào dịch thay máu được truyền).

Tương tác thuốc
Yếu tố hoạt hóa đông máu (prekallikrein) có trong một số lô chế phẩm có thể kích thích biến đổi kininogen trong máu người thành kinin gây hạ huyết áp.
Dung dịch albumin nhiễm nhôm có thể gây độc cho những người suy thận đã được truyền lượng lớn albumin, dẫn đến loạn dưỡng xương và bệnh lý về não.

Độ ổn định và bảo quản
Các chế phẩm albumin người chưa mở có thể bảo quản được tới 3 năm ở nhiệt độ không quá 37 ^{o}C và tới 5 năm ở 2 - 8 ^{o}C. Tránh để đông lạnh vì lọ có thể nứt gây nhiễm tạp. Khi đã mở chỉ dùng trong vòng 4 giờ và vứt bỏ phần còn lại.
Tránh ánh sáng.

Tương kỵ
Khi truyền insulin, thường có vấn đề insulin hấp phụ vào thành bình thủy tinh và dây truyền. Nếu cho thêm albumin 5% vào dung dịch natri clorid có chứa insulin để truyền sẽ tránh được tình trạng này và đỡ mất insulin.
Có thể trộn lẫn albumin với các dung dịch natri clorid đẳng trương, Ringer, glucose đẳng trương, đường invertose 10%; nhưng không được trộn lẫn với các dung dịch thủy phân protein, hỗn hợp acid amin hay dung dịch chứa alcol.

Quá liều và xử trí
Khi dùng một lượng lớn albumin cần phải bổ sung hồng cầu hoặc thay thế bằng máu toàn phần để chống hiện tượng thiếu máu xảy ra sau khi dùng. Nếu có rối loạn tuần hoàn hay phù phổi phải ngừng truyền ngay và có biện pháp xử trí đặc hiệu.

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

Tên thương mại
Albumin Inj.-GCC; Albuminar 25; Albutein; Human Albumin Biotest; Human Albumin Baxter; Human Albumin Behring; Human Albumin Grifols; Human Albumin Octapharma; Relab; SK Albumin; Vabiotech-Albumin; Zenalb 20.

ALCURONIUM CLORID

Tên chung quốc tế: Alcuronium chloride.

Mã ATC: M03AA01.

Loại thuốc: Phong bế thần kinh - cơ.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dung dịch tiêm alcuronium clorid 5 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Alcuronium clorid là một chất bán tổng hợp benzylisoquinolinium thuộc nhóm thuốc phong bế thần kinh cơ cạnh tranh (còn gọi là nhóm thuốc giãn cơ không khử cực).
Tác dụng của alcuronium tương tự d-tubocurarin (một alkaloid tự nhiên), gây giãn cơ cạnh tranh (không khử cực), được dùng để đặt nội khí quản và làm giãn cơ trong khi gây mê để làm phẫu thuật. Thuốc phong bế thần kinh - cơ bằng cách cạnh tranh với acetylcholin ở các thụ thể tại bản vận động. Khi tiêm tĩnh mạch một liều thích hợp, cơ yếu chuyển sang liệt mềm hoàn toàn. Đầu tiên các cơ nhỏ, vận động nhanh như cơ mắt, hàm, và thanh quản giãn trước rồi đến các cơ ở các chi, thân, cơ liên sườn, và sau cùng là cơ hoành. Lúc đó hô hấp ngừng. Các cơ phục hồi lại thường theo thứ tự ngược lại, và như vậy cơ hoành thường là cơ đầu tiên trở lại hoạt động. Chức năng thần kinh - cơ trở lại bình thường nếu dùng chất kháng cholinesterase như neostigmin. Thuốc có thể gây giải phóng histamin ở một mức độ nào đó và phản ứng dạng quá mẫn đã xảy ra khi dùng alcuronium. Thuốc cũng có một số tác dụng làm liệt giây thần kinh đối giao cảm và có thể gây tim đập nhanh, giảm huyết áp. Với liều thường dùng, sự giãn cơ bắt đầu sau 2 phút và kéo dài 20 - 30 phút. Khi dùng đường tĩnh mạch, alcuronium phân bố rộng rãi khắp các mô. Thuốc không bị chuyển hóa và được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (khoảng 80 - 85%), phần còn lại (15 - 20%) bài xuất vào mật rồi thải qua phân. Nửa đời thải trừ của alcuronium khoảng 3 giờ.

Chỉ định
Dùng trong gây mê để làm giãn cơ tạo điều kiện đặt nội khí quản và trong quá trình phẫu thuật. Dùng trong chăm sóc tăng cường để tạo điều kiện hỗ trợ hô hấp cho người bệnh không đáp ứng với thuốc an thần đơn độc (phải chắc chắn là người bệnh đã được an thần đầy đủ và tương đối bớt đau).

Chống chỉ định
Suy thận nặng.
Bệnh nhược cơ.

Thận trọng
Người bệnh bị suy hô hấp, hoặc mắc các bệnh về phổi hoặc suy yếu và mất nước. Phải hết sức thận trọng khi dùng thuốc phong bế thần kinh cơ cho những người bệnh này vì không thể lường trước đáp ứng với thuốc.
Người bệnh có tiền sử hen hoặc quá mẫn với các thuốc phong bế thần kinh - cơ khác.
Sự kháng thuốc có thể xảy ra ở người suy gan. Người bệnh suy thận, do thuốc chủ yếu thải qua nước tiểu.
Tác dụng của thuốc tăng lên khi có nhiễm acid hô hấp, kali huyết giảm, thân nhiệt cao và tác dụng giảm khi hạ thân nhiệt.

Thận trọng khi dùng alcuronium cho người bị rối loạn chuyển hoá porphyrin vì đã chứng tỏ được là thuốc đã tạo ra porphyrin ở động vật.

Thời kỳ mang thai
Người bệnh phẫu thuật mổ cắt tử cung đã dùng alcuronium với liều 15 - 30 mg, tiêm tĩnh mạch trước chuyển dạ 5 - 10 phút không thấy ảnh hưởng đến trẻ sơ sinh.
Như các thuốc khác, người mang thai chỉ nên dùng nếu thật cần.

Thời kỳ cho con bú
Chỉ dùng nếu thật cần.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
Alcuronium giải phóng histamin và gây phản ứng dạng phản vệ, gây ban đỏ, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh và co thắt phế quản.
Giảm nhu động và trương lực của dạ dày - ruột.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Sốt cao ác tính.
Ngừng thở kéo dài do liệt cơ liên sườn.
Giãn đồng tử nếu truyền thuốc lượng lớn. Trong vòng 6 - 24 giờ sau khi ngừng truyền, đồng tử trở lại bình thường. Điều này rất quan trọng vì rất dễ nhầm với hiện tượng chết não ở người bệnh hôn mê nếu không thăm khám kỹ về thần kinh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Nhất thiết phải duy trì hô hấp cho người bệnh cho tới khi tự thở hồi phục hoàn toàn; ngoài ra, thường cho neostigmin tiêm tĩnh mạch cùng với atropin để thúc đẩy hồi phục nhanh. Phải giám sát chặt chẽ để chắc chắn giãn cơ không trở lại. Khi giảm huyết áp nặng cần phải truyền dịch và phải thận trọng khi dùng thuốc nâng huyết áp. Đặt người bệnh ở tư thế để máu tĩnh mạch từ các cơ trở về tim dễ dàng. Có thể cho một thuốc kháng histamin trước khi cho thuốc phong bế thần kinh - cơ, như vậy có thể ngăn chặn các ADR do giải phóng histamin ở người bị hen hoặc dễ bị co thắt phế quản (xem thêm mục "Quá liều").

Liều lượng và cách dùng
Liều lượng phụ thuộc vào từng người bệnh, tuỳ theo đáp ứng và có thể thay đổi tuỳ theo thủ thuật, các thuốc đã dùng cho người bệnh và tình trạng người bệnh. Cần phải giám sát mức độ liệt của các cơ để giảm nguy cơ quá liều.
Ban đầu dùng liều 150 - 250 microgam/kg, tiêm tĩnh mạch. Liều bổ sung: 1/6 đến 1/4 liều ban đầu để đảm bảo tác dụng giãn cơ kéo dài thêm tương tự như lần đầu (khoảng 20 - 30 phút).
Trẻ em: 125 - 200 microgam/kg thể trọng.
Trẻ em và trẻ mới sinh cần giảm liều vì có sự tăng nhạy cảm với thuốc.
Người bệnh bị 2 phẫu thuật trong vòng 24 giờ cần dùng liều thấp hơn.
Người bệnh bị bỏng, liều tương ứng với độ rộng của vết bỏng và thời gian sau tổn thương. Nếu bỏng trên 40% diện tích cơ thể, liều cần tăng lên 5 lần so với người bình thường.
Người bệnh có phẫu thuật với tuần hoàn ngoài cơ thể, nồng độ thuốc ở huyết tương tăng đáng kể, xấp xỉ 4 lần bình thường, cần giảm liều trong các trường hợp này.
Với người bệnh suy thận: Phải giảm liều vì thuốc thải trừ chủ yếu qua thận. Tuy nhiên, đã dùng liều 160 microgam/kg thể trọng cho người ghép thận mà không thấy sự cố. Thời gian tác dụng trung bình của liều này kéo dài 37 phút. Cuối cùng có thể hồi phục chức năng thần kinh - cơ bằng atropin và neostigmin.

Tương tác thuốc
Dùng phối hợp với kháng sinh: Tác dụng của alcuronium được kéo dài bởi clindamycin, colistin, kanamycin, neomycin, polymyxin, streptomycin, tetracyclin, tobramycin, framycetin, lincomycin, amikacin, gentamicin và những kháng sinh aminoglycosid khác.
Dùng phối hợp với thuốc mê: Ether, cyclopropan, halothan, ketamin, methoxyfluran, enfluran, isofluran, thiopental, etomidat kéo dài tác dụng của alcuronium.

Độ ổn định và bảo quản
Dung dịch 1% trong nước có pH từ 4,0 - 6,0. Bảo quản trong lọ kín, nơi thoáng mát.

Tương kỵ
Tương kỵ với các dung dịch kiềm, thí dụ các dung dịch barbiturat như natri thiopental. Không dùng chung bơm tiêm hoặc chung kim tiêm với các thuốc trên.

Quá liều và xử trí
Ngừng thở kéo dài do liệt cơ liên sườn, cơ hoành gây trụy tim mạch, và những tác động do giải phóng histamin, nếu dùng quá liều.
Cần hỗ trợ hô hấp cho đến khi tự thở được, mặt khác, dùng neostigmin metylsulfat 2 - 3 mg hoặc edrophonium clorid 10 mg tiêm tĩnh mạch phối hợp với atropin sulfat 0,6 - 1,2 mg.
Nếu huyết áp giảm mạnh nên truyền dịch thay thế và dùng thận trọng thuốc gây tăng huyết áp.
Nên dùng thuốc kháng histamin trước khi phong bế thần kinh - cơ để ngăn chặn tác dụng phụ do histamin gây ra ở người bệnh hen hay dễ bị co thắt phế quản.

Thông tin qui chế
Alcuronium clorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

ALDESLEUKIN
(interleukin-2 tái tổ hợp)

Tên chung quốc tế: Aldesleukin.

Mã ATC: L03AC01.

Loại thuốc: Chất điều biến đáp ứng sinh học, thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc tiêm: Bột màu trắng, vô khuẩn, có chứa 18×10^6 đvqt/mg aldesleukin, đóng trong các lọ thủy tinh (5 ml).
Khi pha với 1,2 ml nước cất pha tiêm, mỗi ml dung dịch có chứa 18×10^6 đvqt (1 mg) aldesleukin, 50 mg manitol, 0,2 mg natri dodecylsulfat và đệm natri phosphat để có pH 7,5 (trong khoảng 7,2 - 7,8).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Interleukin-2 (IL-2) là một cytokin được sản xuất bởi các lympho bào T hoạt hóa. Nó gắn vào các thụ thể tế bào T để gây đáp ứng tăng sinh và biệt hóa thành các tế bào diệt, được hoạt hóa bởi lymphokin (LAK) trong máu và các lympho bào thâm nhiễm vào khối u (tế bào TIL) tại các u đặc hiệu. Aldesleukin (interleukin-2 tái tổ hợp; rIL-2) là các phân tử không glycosyl hóa, được tạo ra bằng các kỹ thuật tái tổ hợp DNA ở vi khuẩn *Escherichia coli*. Loại IL-2 người tái tổ hợp này khác với IL-2 tự nhiên ở các đặc điểm sau:
Phân tử không bị glycosyl hóa, vì do *E. coli* tạo ra. Phân tử không có alanin N tận cùng.

Trong phân tử có sự thay thế serin cho cystein tại vị trí acid amin 125. Sự thay đổi của 2 acid amin này đã tạo ra một sản phẩm IL-2 đồng nhất hơn. Các hoạt tính sinh học của aldesleukin và IL-2 tự nhiên của người (một lymphokin tạo ra một cách tự nhiên) tương tự nhau; cả 2 đều điều hòa đáp ứng miễn dịch. Sử dụng aldesleukin cho thấy làm giảm sự phát triển và lan rộng của khối u. Cơ chế chính xác của sự kích thích miễn dịch thông qua aldesleukin để có hoạt tính chống khối u hiện vẫn còn chưa được biết rõ.

Dược động học

Hấp thu: Thuốc không hấp thu theo đường uống. Sau khi tiêm hoặc truyền vào tĩnh mạch, khoảng 30% liều được tìm thấy trong huyết tương. Thuốc nhanh chóng được phân bố vào khu vực ngoài mạch, đi vào phổi, gan, thận và lách.

Phân bố: Hoạt tính sau khi tiêm tĩnh mạch: có thể đo được interleukin-2 trong dịch não tủy của người bệnh.

Chuyển hóa: Hơn 80% tổng số aldesleukin phân bố vào huyết tương, thanh thải ra khỏi tuần hoàn và có ở thận được chuyển hóa thành acid amin ở các tế bào của ống lượn gần.

Nửa đời phân bố là 13 phút; nửa đời thải trừ là 85 phút.

Thời gian tác dụng: Sự thoái triển khối u có thể còn tiếp tục cho đến tận 12 tháng sau khi bắt đầu điều trị.

Thải trừ: Thuốc được thanh thải ra khỏi tuần hoàn bằng cách lọc qua tiểu cầu thận và được bài tiết theo nước tiểu. Tốc độ thanh thải trung bình ở người bệnh ung thư là 268 ml/phút.

Chỉ định

Ung thư biểu mô tế bào thận giai đoạn di căn. Ung thư hắc tố.

Bạch cầu cấp thể tuỷ.

U lympho ác tính không Hodgkin. Nhiễm HIV.

Sarcom Kaposi.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử quá mẫn với interleukin-2 hoặc bất cứ thành phần nào trong chế phẩm aldesleukin.

Người bệnh có xét nghiệm stress với thali bất thường hoặc các xét nghiệm chức năng phổi bất thường. Người bệnh có cơ quan dị ghép.

Không được điều trị lại bằng aldesleukin ở các người bệnh có biểu hiện nhiễm độc trong đợt điều trị trước như:

Nhịp nhanh thất duy trì (≥ 5 nhát bóp).

Rối loạn nhịp tim không kiểm soát được hoặc không đáp ứng với điều trị.

Đau ngực tái phát kèm theo thay đổi điện tâm đồ, phù hợp với đau thắt ngực hoặc nhồi máu cơ tim, đặt nội khí quản trên 72 giờ.

Chèn ép màng ngoài tim.

Rối loạn chức năng thận đang phải lọc thận trên 72 giờ.

Hôn mê hoặc loạn thần do nhiễm độc kéo dài trên 48 giờ, co giật tái phát hoặc khó kiểm soát.

Thiếu máu cục bộ ở ruột hoặc thủng ruột.

Chảy máu đường tiêu hóa đòi hỏi phải phẫu thuật.

Thận trọng

Aldesleukin có độc tính rất cao. Độc tính của IL-2 có thể là do làm giải phóng các cytokin như TNF-α, IFN-γ, IL-1, IL-6 và IL-8. Các tác dụng phụ của aldesleukin hay xảy ra thường là nặng và đôi khi gây chết người. Tỷ lệ tử vong do độc tính của thuốc ở bệnh nhân là 4% do nhồi máu cơ tim, suy hô hấp, nhiễm độc ở bộ máy tiêu hóa hoặc nhiễm khuẩn huyết. Độc tính của IL-2 tỷ lệ với liều dùng và phác đồ điều trị. Dùng liều thấp và truyền liên tục hoặc tiêm dưới da được nhiều người ưa chuộng hơn là dùng liều cao hoặc dùng một lần vì có hiệu quả và an toàn, nhất là với bệnh nhân ngoại trú.

Các triệu chứng gặp ở mọi bệnh nhân dùng IL-2 liều cao là mệt mỏi toàn thân, sốt, rét run, nhược cơ. Tuy có thể làm giảm các triệu chứng này bằng acetaminophen, indomethacin, meperidin nhưng chúng vẫn là những nguyên nhân khiến phải ngừng dùng thuốc.

Người bệnh cần có chức năng tim, phổi, gan và thần kinh trung ương bình thường khi bắt đầu điều trị. Người bệnh đã cắt thận vẫn có thể được chọn để điều trị nếu nồng độ creatinin huyết thanh ≤ 1,5 mg/decilít.

Tác dụng không mong muốn hay gặp và thường nặng, đôi khi gây tử vong.

Hội chứng thoát mao mạch xuất hiện ngay sau khi bắt đầu dùng aldesleukin, do tăng sự thoát mạch của protein và dịch, giảm trương lực mạch máu. Ở đa số người bệnh, điều này dẫn đến giảm đồng thời huyết áp động mạch trung bình trong vòng 2 đến 12 giờ sau khi bắt đầu điều trị. Nếu tiếp tục dùng thuốc thì sẽ xảy ra huyết áp hạ một cách đáng kể trên lâm sàng (được xác định khi huyết áp tâm thu thấp hơn 90 mmHg hoặc giảm 20 mmHg so với huyết áp tâm thu cơ bản của người bệnh) và hiện tượng giảm tưới máu sẽ xảy ra. Thêm vào đó, sự thoát mạch của protein và dịch vào khoảng ngoài mạch sẽ dẫn đến phù và tràn dịch.

Phải đặc biệt thận trọng khi dùng thuốc cho người có vấn đề về tim và phổi.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu trên người mang thai.

Sự nguy hiểm cho thai bao gồm cả các phản ứng không mong muốn thấy ở người lớn dùng thuốc. Được khuyến cáo nên sử dụng thuốc ngừa thai trong thời kỳ điều trị chống khối u nói chung.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết aldesleukin có được phân bố vào sữa hay không, vì đa số thuốc được bài tiết qua sữa mẹ và vì aldesleukin có tiềm năng gây ADR cho trẻ bú sữa mẹ dùng thuốc, nên cần cân nhắc phải ngừng thuốc hay ngừng cho trẻ bú, có tính đến mức độ quan trọng của dùng thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Loạn nhịp, nhịp nhanh xoang, phù bao gồm cả phù ngoại vi có triệu chứng chèn ép dây thần kinh hoặc mạch máu, hạ huyết áp, hội chứng thoát mao mạch.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, đau, sốt, ớn lạnh, khó chịu, yếu ớt.

Da: Khô da, ban đỏ dạng dát, ngứa.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tăng cân, ỉa chảy, viêm miệng, ăn kém ngon miệng.

Huyết học: Thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu lympho, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa acid.

Hô hấp: Phù phổi, sung huyết phổi, tràn dịch màng phổi, khó thở.

Thận: Thiểu niệu, vô niệu.

Gan: Vàng da.

Nội tiết và chuyển hóa: Thiểu năng giáp trạng.

Khác: Nhiễm khuẩn, thay đổi trạng thái tâm thần.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Thiếu máu cục bộ cơ tim hoặc nhồi máu cơ tim.

Thần kinh trung ương: Đau đầu.

Da: Rụng tóc, viêm da tróc vẩy.

Tiêu hóa: Cổ trướng, chảy máu đường tiêu hóa, viêm lưỡi, hoại tử ruột hoặc thủng ruột do thiếu máu cục bộ, táo bón.

Hô hấp: Suy hô hấp, thở nhanh, thở khò khè.

Cơ xương: Đau khớp hoặc đau cơ.

Thị giác: Nhìn mờ hoặc nhìn đôi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Suy tim sung huyết, viêm nội tâm mạc, viêm cơ tim, bệnh lý cơ tim, tràn dịch màng tim.

Huyết học: Huyết khối.

Thần kinh: Hôn mê, động kinh, đột quỵ
Khác: Hoại tử, đau hoặc tấy đỏ nơi tiêm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Điều trị hội chứng thoát mao mạch trước hết phải theo dõi lượng dịch của người bệnh và tình trạng tưới máu cơ quan. Điều này được thực hiện bằng cách thường xuyên đo huyết áp, mạch và theo dõi chức năng các cơ quan bao gồm đánh giá trạng thái thần kinh và lượng nước tiểu. Đặt catheter và theo dõi áp lực tĩnh mạch trung tâm để đánh giá sự giảm thể tích máu.
Cần phải linh hoạt trong việc sử dụng dịch và thuốc tăng áp để duy trì sự tưới máu cơ quan và huyết áp. Do vậy, phải thật thận trọng trong việc điều trị người bệnh có yêu cầu bắt buộc phải sử dụng một lượng dịch lớn (ví dụ người có tăng calci máu).
Người bệnh bị giảm thể tích máu được điều trị bằng cách truyền tĩnh mạch dịch dưới dạng dung dịch hoặc dịch keo. Thường truyền dịch tĩnh mạch khi áp suất tĩnh mạch trung tâm dưới 3 - 4 cm H_2O (đo ở tĩnh mạch chủ trên), dưới 8 cm H_2O (đo ở tĩnh mạch chủ dưới). Để hiệu chỉnh giảm thể tích máu phải truyền nhiều dịch theo đường tĩnh mạch, nhưng cần thận trọng vì nếu dùng nhiều dịch mà không kiểm soát có thể dẫn đến phù nề và tràn dịch.
Điều trị phù, cổ trướng hoặc tràn dịch màng phổi phụ thuộc vào truyền dịch, để hoặc không gây ra giảm thể tích máu (ví dụ tưới máu cơ quan bị thiếu) hoặc không gây ứ dịch (ví dụ phù phổi). Khi theo dõi chức năng phổi nếu thấy áp suất oxygen động mạch (P_aO_2) giảm phải cho người bệnh thở oxygen.
Dùng aldesleukin có thể gây thiếu máu và/hoặc giảm tiểu cầu. Cần truyền hồng cầu để giảm bớt thiếu máu, đồng thời đảm bảo khả năng vận chuyển tối đa oxygen. Truyền tiểu cầu để giải quyết việc giảm số lượng tiểu cầu tuyệt đối và giảm được nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa.
Hội chứng giả cúm: Điều trị bằng paracetamol hoặc một thuốc chống viêm không steroid (như ibuprofen, indomethacin), dùng ngay trước khi bắt đầu liệu pháp aldesleukin và tiếp tục cho đến 12 giờ sau liều thuốc cuối cùng. Nhờ đó có thể giảm thiểu nguy cơ gây ra sốt và/hoặc mức độ nặng của sốt, cũng như một số các triệu chứng giả cúm hoặc các tác động phụ khác. Trong các thử nghiệm lâm sàng, người ta còn dùng meperidin để kiểm soát triệu chứng rét run liên quan tới sốt.
Ảnh hưởng đối với gan: Những tác dụng không mong muốn đối với gan nói chung có thể giảm trong vòng 5 - 7 ngày sau khi ngừng sử dụng aldesleukin.
Có thể dùng các thuốc chống nôn và chống ỉa chảy để điều trị các tác dụng phụ đối với hệ tiêu hóa. Các tác dụng này cũng có thể hết sau 12 giờ khi dùng liều aldesleukin cuối cùng.
Những điều đặc biệt quan trọng khi theo dõi người bệnh:
Trọng lượng cơ thể;
Điện giải đồ huyết thanh;
Các dấu hiệu sống: Nhiệt độ, mạch, huyết áp và tần số thở;
Chức năng tim, kể cả test với thali;
Hematocrit hoặc hemoglobin, số lượng bạch cầu (tổng số và công thức bạch cầu); số lượng tiểu cầu; Chức năng gan;
Chức năng thận;
Chức năng phổi bao gồm khí máu động mạch;
Chức năng tuyến giáp.

Liều lượng và cách dùng
Cách pha thuốc tiêm:
Aldesleukin tiêm được pha để dùng theo đường tĩnh mạch hoặc dưới da bằng cách thêm 1,2 ml nước cất vô khuẩn tiêm vào lọ (bơm trực tiếp dịch pha thuốc vào thành lọ và xoay nhẹ để tránh làm nổi nhiều bọt) nhằm tạo ra được một dung dịch trong, không màu có chứa 18 triệu đơn vị cho mỗi ml. Không được lắc lọ thuốc.
Để truyền tĩnh mạch nhanh, cần phải pha loãng thêm dung dịch đã pha này vào 50 ml dung dịch tiêm dextrose 5%.
Để hạn chế các tác dụng phụ, trước khi tiêm aldesleukin cần dùng các thuốc sau: 1) thuốc kháng H_2; 2) thuốc chống nôn; 3) thuốc chống ỉa chảy; 4) kháng sinh phòng bội nhiễm. Nên dùng thêm các thuốc trên tới 12 giờ sau khi dùng liều aldesleukin cuối cùng.
Ung thư biểu mô thận:
Mỗi đợt điều trị gồm có 2 chu kỳ 5 ngày, cách nhau 9 ngày. Cứ 8 giờ truyền tĩnh mạch trong 15 phút, liều 600 000 đơn vị/kg (0,037 mg/kg) với tổng cộng tối đa là 14 liều. Sau đợt nghỉ 9 ngày, lặp lại phác đồ trên. Một đợt điều trị tối đa là 28 liều. Nếu khối u thuyên giảm và không có chống chỉ định thì có thể dùng lại một đợt nữa sau 7 tuần.
Hoặc: Liều 720 000 đơn vị/kg cứ 8 giờ một liều × 12 liều. Sau 10 - 15 ngày có thể lặp lại đợt 2.
U hắc tố:
Đơn trị liệu: Liều 600 000 đơn vị/kg cứ mỗi 8 giờ dùng 1 liều x 14 liều (tối đa). Sau 9 ngày lặp lại đợt 2 (tổng cộng 2 đợt là 28 liều). Nếu tổn thương thuyên giảm và không có chống chỉ định thì sau 7 tuần có thể dùng thêm 1 đợt nữa.
Hoặc: liều 720 000 đơn vị/kg cứ mỗi 8 giờ dùng 1 liều x 12 - 15 liều. Sau 14 ngày có thể lặp lại đợt thứ 2.
Kết hợp với hoá trị liệu: 1) 9 triệu đơn vị/m^2 diện tích da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ trong 4 ngày. Nghỉ 3 tuần rồi lặp lại đợt 2. Điều trị 4 đợt; hoặc 2) 9 triệu đơn vị/m^2 diện tích da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ từ ngày 5 đến ngày 8, từ ngày 17 đến ngày 20 và từ ngày 26 đến ngày 29; mỗi chu kỳ 42 ngày x 5 chu kỳ; hoặc 3) 9 triệu đơn vị/m^2 diện tích da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ trong 4 ngày; lặp lại sau 3 tuần; điều trị làm 6 đợt (chu kỳ).
Bạch cầu cấp thể tuỷ ở trẻ em:
9 triệu đơn vị/m^2 diện tích da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ trong 4 ngày. Sau đợt nghỉ dài 4 ngày truyền 1,6 triệu đơn vị/m^2 diện tích da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ trong 10 ngày liên tục.

Tương tác thuốc
Giảm độc tính: Corticosteroid làm giảm độc tính của aldesleukin nhưng không nên dùng vì có thể giảm hiệu lực của lymphokin.
Tăng độc tính: Aldesleukin có thể ảnh hưởng đến thần kinh trung ương; bởi vậy, tương tác thuốc có thể xảy ra nếu sử dụng đồng thời với các thuốc hướng thần (ví dụ thuốc ngủ, thuốc giảm đau, chống nôn, thuốc an thần).
Các thuốc chẹn beta và các thuốc chống tăng huyết áp có thể làm hạ huyết áp trầm trọng thêm khi dùng cùng với aldesleukin.
Tương tác muộn với thuốc cản quang có iod: Các phản ứng cấp: sốt, rét run, buồn nôn, nôn, ngứa, nổi ban, ỉa chảy, hạ huyết áp, phù, thiểu niệu có thể gặp trong vòng 1 - 4 giờ sau khi dùng thuốc cản quang có iod, nhưng đa số những phản ứng này được thông báo xảy ra khi dùng thuốc cản quang có iod trong vòng 4 tuần hoặc nhiều tháng sau liều dùng aldesleukin cuối cùng.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản: Giữ ở nhiệt độ 2 - 8 ºC, trừ khi có hướng dẫn đặc biệt khác của nhà sản xuất. Tránh để đông lạnh.
Độ ổn định: Dung dịch đã pha và hòa loãng phải để tủ lạnh vì thuốc không chứa chất bảo quản. Dung dịch đã pha cần được sử dụng trong vòng 48 giờ. Thuốc dùng còn thừa phải loại bỏ.

Tương kỵ
Không sử dụng nước cất tiêm có chất kìm khuẩn hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để pha thuốc vì sẽ làm tăng kết tủa thuốc.

Quá liều và xử trí

Các tác dụng phụ xảy ra khi dùng aldesleukin thường liên quan với liều. Sử dụng nhiều hơn liều khuyến cáo thường làm xuất hiện các độc tính nhanh hơn. Các tác dụng phụ nói chung sẽ hết khi ngừng thuốc vì nửa đời của thuốc ngắn.

Cần điều trị hỗ trợ đối với bất cứ triệu chứng nào vẫn còn kéo dài. Các độc tính đe dọa tính mạng được cải thiện bằng cách tiêm tĩnh mạch dexamethason, tuy nhiên thuốc này có thể làm giảm hiệu quả điều trị của aldesleukin.

ALENDRONAT NATRI
(Muối natri của acid alendronic)

Tên chung quốc tế: Alendronate sodium.

Mã ATC: M05BA04.

Loại thuốc: Chất ức chế tiêu xương.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng tính theo alendronat natri trihydrat (alendronat).

Viên nén: 5 mg, 10 mg, 40 mg, 70 mg;

Dung dịch uống: 70 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Alendronat là một aminobisphosphonat tổng hợp, một chất đồng đẳng của pyrophosphat, có tác dụng đặc hiệu ức chế tiêu xương. Khác với pyrophosphat nhưng giống etidronat và pamidronat, alendronat không bị các phosphatase thủy phân. Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy alendronat tích tụ chọn lọc ở các vị trí tiêu xương đang hoạt động, nơi mà alendronat ức chế sự hoạt động của các hủy cốt bào. Alendronat gắn vào xương và có nửa đời đào thải cuối cùng kéo dài tới trên 10 năm; tuy nhiên alendronat vẫn có hoạt tính dược lý khi gắn vào khung xương. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy điều trị bằng alendronat có thể làm tăng đáng kể khối lượng xương ở xương cột sống, cổ xương đùi và mấu chuyển. Trong các nghiên cứu lâm sàng ở phụ nữ mãn kinh từ 40 đến 85 tuổi bị loãng xương (được xác định là có khối lượng xương thấp, ít nhất là 2 độ lệch chuẩn dưới trung bình của thời kỳ trước mãn kinh), điều trị bằng alendronat làm giảm đáng kể số lần gãy đốt sống sau 3 năm dùng thuốc. Mật độ chất khoáng ở xương tăng rõ sau 3 tháng điều trị bằng alendronat và còn tiếp tục trong suốt quá trình dùng thuốc. Tuy nhiên sau 1 - 2 năm điều trị, nếu ngừng liệu pháp alendronat thì không duy trì được sự tăng khối lượng xương. Điều đó chứng tỏ phải liên tục điều trị hàng ngày mới duy trì được hiệu quả chữa bệnh.

Dược động học

Alendronat được hấp thu ít theo đường uống. Hấp thu thuốc giảm bởi thức ăn, bởi các chất chứa calci hay các cation đa hóa trị. Khả dụng sinh học đường uống khoảng 0,4% nếu uống 30 phút trước khi ăn; và hầu như không đáng kể nếu uống trong vòng 2 giờ sau khi ăn. Khoảng 78% thuốc được hấp thu gắn với protein huyết tương. Thuốc không bị chuyển hóa; khoảng một nửa thuốc được hấp thu được đào thải qua nước tiểu; nửa còn lại được giữ lại ở xương trong một thời gian dài.

Chỉ định

Điều trị và dự phòng loãng xương ở phụ nữ mãn kinh, điều trị loãng xương ở đàn ông. Trong điều trị loãng xương, alendronat làm tăng khối lượng xương và ngăn ngừa gãy xương, kể cả khớp háng, cổ tay và đốt sống (gãy do nén đốt sống).

Dự phòng loãng xương cho phụ nữ có nguy cơ mắc loãng xương hoặc cho người mong muốn duy trì khối lượng xương và giảm nguy cơ gãy xương sau này.

Dự phòng và điều trị loãng xương do dùng corticosteroid.

Điều trị bệnh xương Paget: cho người bị bệnh Paget có phosphatase kiềm cao hơn ít nhất hai lần giới hạn trên của bình thường, hoặc người có triệu chứng bệnh, hoặc người có nguy cơ mắc biến chứng sau này do bệnh đó.

Chống chỉ định

Dị dạng thực quản (ví dụ hẹp hoặc không giãn tâm vị) làm chậm tháo sạch thực quản.

Không có khả năng đứng hoặc ngồi thẳng trong ít nhất 30 phút; người có nguy cơ sặc khi uống.

Mắc bệnh ở đường tiêu hóa trên (khó nuốt; bệnh thực quản; viêm loét dạ dày tá tràng).

Quá mẫn với bisphosphonat hoặc với bất kỳ thành phần nào trong chế phẩm.

Giảm calci huyết.

Suy thận nặng.

Thận trọng

Đã có báo cáo về các biến cố ở thực quản, viêm thực quản, loét thực quản, trợt thực quản, đôi khi kèm chảy máu, ở người bệnh đang điều trị bằng alendronat. Trong một số trường hợp, những tai biến này nặng, phải nằm viện. Vì vậy, thầy thuốc và bệnh nhân phải cảnh giác trước mọi dấu hiệu hoặc triệu chứng báo hiệu phản ứng của thực quản (khó nuốt, nuốt đau hoặc thấy bỏng rát sau xương ức); bệnh nhân cần báo ngay cho thầy thuốc và ngừng uống alendronat. Nguy cơ mắc tai biến nặng về thực quản gặp nhiều hơn ở những người bệnh nằm ngay sau khi uống alendronat và/hoặc không nuốt viên thuốc với một cốc nước đầy (180 - 240 ml) và/hoặc vẫn tiếp tục uống alendronat sau khi đã thấy những triệu chứng của kích ứng thực quản. Vì vậy việc cung cấp những chỉ dẫn đầy đủ về dùng thuốc cho người bệnh hiểu được là rất quan trọng.

Vì alendronat có thể kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa trên và khả năng làm cho bệnh xấu đi, cần thận trọng khi dùng alendronat ở người bệnh có bệnh lý đang hoạt động về đường tiêu hóa trên (thí dụ khó nuốt, các bệnh thực quản, viêm dạ dày, viêm tá tràng hoặc loét).

Phải điều trị chứng giảm calci huyết trước khi bắt đầu điều trị bằng alendronat. Cũng phải điều trị một cách hiệu quả các rối loạn khác về chuyển hóa vô cơ (thí dụ thiếu hụt vitamin D).

Phải chỉ dẫn người bệnh bổ sung calci và vitamin D, nếu lượng hàng ngày trong khẩu phần ăn không đủ.

Thời kỳ mang thai

Thông qua tác dụng trên cân bằng calci nội môi và chuyển hóa xương, alendronat có thể gây tổn hại cho bào thai hoặc cho trẻ mới sinh. Đã thấy những trường hợp đẻ khó và tạo xương không hoàn chỉnh trong những nghiên cứu trên động vật. Không loại trừ điều đó cũng có thể liên quan đến người, nên không được dùng alendronat trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết alendronat có bài xuất vào sữa mẹ hay không. Vì nhiều thuốc bài xuất vào sữa mẹ, cần thận trọng khi dùng alendronat cho phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong các nghiên cứu lâm sàng, các phản ứng có hại do dùng alendronat thường nhẹ và nói chung không cần phải ngừng thuốc. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn tăng đáng kể ở người điều trị bệnh xương Paget với liều 40 mg/ngày, chủ yếu là tác dụng không mong muốn ở đường tiêu hóa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ thần kinh trung ương: Nhức đầu (2,6%); đau (4,1%).

Tiêu hóa: Đầy hơi (2,6%); trào ngược acid (2%); viêm loét thực quản (1,5%); nuốt khó, chướng bụng (1%), ỉa chảy.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Da: Ban, ban đỏ (hiếm).
Tiêu hóa: Viêm dạ dày (0,5%).
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Dị ứng với alendronat nói riêng và bisphosphonat nói chung.
Ảo thính giác, rối loạn thị giác. Hoại tử xương hàm, hư khớp hàm. Có thể gãy xương đùi khi dùng thuốc kéo dài.

Liều lượng và cách dùng
Alendronat dùng theo đường uống. Để dễ hấp thu alendronat, phải uống thuốc vào buổi sáng; uống với nhiều nước (khoảng 180 - 240 ml; không dùng nước khoáng). Uống thuốc xong phải đợi ít nhất 30 phút rồi mới ăn, uống, hoặc dùng một thuốc khác; như thế sẽ làm alendronat được hấp thu tốt hơn. Ngay cả khi uống thuốc với nước cam hoặc cà phê thì sự hấp thu của alendronat cũng bị giảm rõ rệt. Phải hướng dẫn người bệnh không mút hoặc nhai viên nén alendronat. Phải hướng dẫn người bệnh không được nằm trong ít nhất 30 phút sau khi uống alendronat để thuốc vào dạ dày dễ dàng và giảm nguy cơ kích ứng và gây tổn thương thực quản (viêm, loét, trợt, thủng). Ngoài ra, phải hướng dẫn người bệnh không uống alendronat vào lúc đi ngủ hoặc trước khi dậy trong ngày.
Trước khi bắt đầu dùng alendronat, phải điều trị chứng giảm calci huyết và những rối loạn ảnh hưởng đến chuyển hóa chất khoáng như thiếu vitamin D, suy tuyến giáp. Cần theo dõi calci huyết trong quá trình điều trị bằng alendronat. Có thể dùng kết hợp với vitamin D trong trị liệu.
Điều trị loãng xương cho phụ nữ mãn kinh và cho đàn ông, liều khuyến cáo là 10 mg một lần mỗi ngày. Hoặc 70 mg uống 1 lần, mỗi tuần 1 lần; nếu quên uống thì uống bù ngay sáng ngày hôm sau khi nhớ; không uống 2 liều trong một ngày.
Tính an toàn và hiệu quả của alendronat ở nam giới loãng xương hoặc ở trẻ em chưa được xác định.
Để dự phòng loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh, liều khuyến cáo là 5 mg một lần mỗi ngày. Tính an toàn của điều trị hoặc dự phòng loãng xương bằng alendronat dùng kéo dài trên 4 năm chưa được nghiên cứu; các nghiên cứu kéo dài đang được tiến hành.
Để dự phòng và điều trị loãng xương do dùng corticosteroid: Liều khuyến cáo là 5 mg mỗi ngày với phụ nữ sau mãn kinh có dùng liệu pháp thay thế hormon; liều 10 mg mỗi ngày với phụ nữ sau mãn kinh không dùng liệu pháp thay thế hormon.
Để điều trị bệnh xương Paget, liều alendronat thường dùng cho người lớn là 40 mg một lần mỗi ngày trong 6 tháng. Có thể điều trị lại bệnh xương Paget bằng alendronat cho những người bệnh bị tái phát qua đánh giá sau điều trị 6 tháng, dựa vào sự tăng phosphatase kiềm trong huyết thanh (một chỉ số cần định kỳ xét nghiệm).
Chú ý: Không cần thiết phải điều chỉnh liều cho người cao tuổi hoặc cho những người bị suy thận từ nhẹ đến vừa (độ thanh thải creatinin từ 35 tới 60 ml/phút).
Không khuyến cáo dùng alendronat cho người bị suy thận nặng hơn (độ thanh thải creatinin < 35 ml/phút) do còn thiếu kinh nghiệm.
Vì đã có bằng chứng là alendronat không chuyển hóa hoặc bài xuất vào mật, nên không có nghiên cứu nào được tiến hành ở người bệnh suy gan. Điều chỉnh liều dùng là không cần thiết trong trường hợp này.

Tương tác thuốc
Estrogen: An toàn và hiệu quả của việc sử dụng đồng thời liệu pháp thay thế hormon và alendronat cho phụ nữ sau mãn kinh chưa được xác định, vì vậy khuyến cáo không nên dùng đồng thời.
Sữa, các chất bổ sung calci, magnesi hoặc các thuốc chứa nhôm (chống acid): Có thể làm giảm hấp thu alendronat. Vì vậy người bệnh phải chờ ít nhất nửa giờ sau khi uống alendronat mới dùng bất kỳ thuốc nào khác.
Ranitidin tiêm tĩnh mạch làm tăng sinh khả dụng alendronat đường uống.
Thuốc chống viêm không steroid (NSAID): Dùng phối hợp với alendronat có thể tăng nguy cơ loét dạ dày, nên phải thận trọng khi phối hợp.
Sắt: Thuốc uống có sắt làm giảm hấp thu alendronat.
Kháng sinh aminoglycosid: Tăng nguy cơ giảm calci huyết nếu được dùng đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong đồ đựng kín ở nhiệt độ phòng (15 - 30 °C).

Quá liều và xử trí
Không có thông tin riêng biệt về điều trị quá liều alendronat. Giảm calci huyết, giảm phosphat huyết, và các phản ứng không mong muốn ở đường tiêu hóa trên như rối loạn tiêu hóa ở dạ dày, ợ nóng, viêm thực quản, viêm hoặc loét dạ dày có thể do uống quá liều alendronat. Nên cho dùng sữa và các chất kháng acid để liên kết alendronat. Do nguy cơ kích ứng thực quản, không được gây nôn và người bệnh vẫn phải ngồi thẳng đứng. Thẩm tách không có hiệu quả.

Thông tin quy chế
Alendronat natri có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Acid Alendronic Farmoz; Afolmax Tab; Aldren 70; Aldromax; Alenax; Alenbe; Alenbone; Alendor; Alendrate; Alenfosa; Alenroste-10; Alenta; Alentop; Aronatboston; Bonlife; Brek 70; Cendos-10; Doxemac; Drate; Drolenic; Ducpro; Fosaden; Fosamax; Fosamax; Fossapower; Graceftil; Maxlen-70; Mebathon; Messi; Nepar-10; Novotec; Ortigan; Oss; Ossomaxe Tab; Ossoneo; Ostemax 70 comfort; Osteopor 70; Osteotis; Ostomir; Pharmadronate; Redsamax; Risenate; Ronadium; Sagafosa; Savi Alendronate; Sona-Tium Tab; Spitro; Suhanir; Syncake; Tibon Weekly Tablets; Troyfos 10; Vicalen; Vonland; Yunic Tab.

ALFUZOSIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Alfuzosin hydrochloride.

Mã ATC: G04CA01.

Loại thuốc: Thuốc đối kháng alpha-adrenergic, dùng trong phì đại tuyến tiền liệt lành tính, thuốc chẹn alpha$_1$.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén bao phim: 2,5 mg.
Viên nén tác dụng kéo dài: 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Alfuzosin là một dẫn chất của quinazolin dùng đường uống, có tác dụng đối kháng chọn lọc các thụ thể alpha$_1$-adrenergic. Alfuzosin có cấu trúc và dược học liên quan đến prazosin, doxazosin và terazosin và liên quan dược học với tamsulosin. Alfuzosin có tác dụng chọn lọc với các thụ thể alpha$_1$-adrenergic ở đường tiết niệu dưới, tuyến tiền liệt, vỏ tuyến tiền liệt, vùng đáy, cổ bàng quang và niệu đạo. Thuốc tác động trực tiếp trên cơ trơn tuyến tiền liệt, làm giảm tắc nghẽn ở cổ bàng quang và giảm áp lực niệu đạo,

nhờ vậy thuốc làm giảm cản trở dòng nước tiểu. Nghiên cứu *in vivo* cho thấy alfuzosin có tác dụng chọn lọc hơn prazosin hoặc terazosin đối với thụ thể alpha$_1$ ở đường tiết niệu dưới so với hệ mạch. Không giống prazosin hoặc terazosin, alfuzosin có thể làm giảm hiệu quả sức cản của niệu đạo với liều không ảnh hưởng đến huyết áp. Trên mô người phân lập, alfuzosin so với tamsulosin, doxazosin và terazosin có tỷ lệ chọn lọc cao nhất đối với mô tuyến tiền liệt trên mô mạch máu. Trong lâm sàng, tính chất chọn lọc đối với đường tiết niệu dưới của alfuzosin không bị ảnh hưởng do tuổi của người bệnh. Tác động làm giảm áp lực niệu đạo của thuốc lớn hơn nhiều so với làm giảm huyết áp.

Ở người bệnh phì đại lành tính tuyến tiền liệt có lưu lượng nước tiểu dưới 15 ml/giây, alfuzosin làm tăng lưu lượng khoảng 30%. Tác dụng này xuất hiện ngay sau khi dùng liều đầu tiên; làm giảm đáng kể áp lực co bóp của cơ chỏm bàng quang và làm tăng thể tích nước tiểu gây cảm giác mót tiểu, cũng như làm giảm thể tích nước tiểu tồn đọng trong bàng quang sau khi đi tiểu. Các tác dụng này làm giảm bớt các triệu chứng kích thích và tắc nghẽn đường niệu.

Đối với tim mạch, thuốc làm hạ huyết áp, nhưng nhà sản xuất cho rằng không được dùng alfuzosin để điều trị tăng huyết áp. Alfuzosin có tác dụng làm giảm huyết áp thấp nhất so với doxazosin, terazosin và tamsulosin.

Alfuzosin cũng đã được sử dụng làm thông tắc sỏi niệu quản khi dùng liều 10 mg/lần/ngày (ngừng thuốc sau khi đã thông), dùng trong khoảng 1 - 2 tuần (những bệnh nhân có sỏi > 10 mm đã loại ra khỏi nghiên cứu). Tuy nhiên chỉ định này vẫn còn nghiên cứu, chưa được cấp phép sử dụng.

Dược động học

Đặc tính dược động học của alfuzosin khác nhau đối với người dùng. Thuốc được hấp thu tốt sau khi uống, nồng độ đỉnh trong máu đạt được sau khoảng 1,5 giờ (0,5 - 3 giờ). Sinh khả dụng của thuốc khoảng 64%. Nửa đời thải trừ của alfuzosin khoảng 3 - 5 giờ. Dạng viên tác dụng kéo dài được hấp thu tốt hơn nếu dùng cùng thức ăn hoặc sau khi ăn. Sinh khả dụng giảm khoảng 15% so với dạng thuốc bình thường, vì vậy liều dùng mỗi ngày phải nhiều hơn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống khoảng 9 giờ, nửa đời thải trừ là 9,1 giờ.

Alfuzosin liên kết khoảng 90% với protein huyết tương. Thuốc chuyển hóa nhiều qua gan bởi cytochrom P_{450} isoenzym CYP3A4 thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính, thải trừ chủ yếu qua phân (75 - 90%) do bài tiết qua mật. Khoảng 11% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi.

Tuy không có sự khác biệt về hiệu quả và độ an toàn giữa người cao tuổi và người trẻ và không có bằng chứng nào về sự khác nhau liên quan đến tuổi, không loại trừ có thể có một vài người cao tuổi có thể nhạy cảm hơn với thuốc.

Ở người suy gan nặng, nửa đời thải trừ kéo dài hơn, sinh khả dụng của thuốc cũng tăng so với ở người tình nguyện khỏe mạnh.

Ở người suy thận, cần làm thẩm phân hoặc không, thể tích phân bố và độ thanh thải của thuốc tăng do tăng phần thuốc dạng tự do. Không làm cho suy thận mạn nặng lên.

Ở người bệnh suy tim mạn tính, đặc tính dược động học của thuốc không thay đổi.

Chỉ định

Điều trị các triệu chứng chức năng do phì đại u tuyến tiền liệt lành tính.

Chống chỉ định

Quá mẫn với alfuzosin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Suy gan nặng.

Khi suy thận nặng (Cl_{cr}< 30 ml/phút) không dùng viên tác dụng kéo dài 10 mg.

Không phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp nhóm chẹn alpha, các thuốc ức chế hoạt tính của cytochrom P_{450} isoenzym CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol, ritonavir.

Thận trọng

Cũng giống như các thuốc chẹn alpha khác, alfuzosin có thể gây hạ huyết áp thế đứng có hoặc không có triệu chứng (như chóng mặt). Dùng thuốc phải thận trọng cho người có triệu chứng hạ huyết áp hoặc đã có hạ huyết áp khi dùng các thuốc khác. Cần đề phòng bị ngã. Đặc biệt, sau khi dùng liều khởi đầu, người bệnh có thể bị hạ huyết áp nặng dẫn tới ngất xỉu, được báo trước bằng nhịp tim nhanh. Nếu bị ngất, phải đặt người bệnh nằm đầu thấp và điều trị hỗ trợ nếu cần. Tác dụng hạ huyết áp của thuốc tăng lên khi người bệnh hoạt động thể lực, uống rượu hoặc bị nóng. Tuy nhiên, các triệu chứng huyết áp hạ này thường qua nhanh, không nhất thiết phải ngừng điều trị.

Vì các triệu chứng của ung thư và phì đại lành tính tuyến tiền liệt giống nhau, nên phải loại trừ ung thư trước khi bắt đầu điều trị.

Hội chứng đồng tử mềm trong khi phẫu thuật (IFIS: Intraoperative floppy iris syndrome) đã gặp trong khi phẫu thuật đục thủy tinh thể bằng nhũ hóa thủy tinh thể (phakoemulsification) ở một số người bệnh hiện đang dùng hoặc trước đó dùng thuốc chẹn alpha. Nam giới trước khi mổ đục thủy tinh thể cần thông báo cho thầy thuốc nhãn khoa biết hiện nay hoặc trước đó có điều trị thuốc chẹn alpha, kể cả alfuzosin. Nếu người bệnh đã dùng thuốc này, thầy thuốc nhãn khoa cần thay kỹ thuật khác.

Khi dùng alfuzosin liều cao hơn liều khuyến cáo, khoảng QT có thể kéo dài. Tuy nhiên, cho đến nay chưa thấy xuất hiện xoắn đỉnh ở người đang dùng alfuzosin. Nhà sản xuất cho rằng khoảng QT kéo dài ở người dùng liều alfuzosin cao hơn liều khuyến cáo, cần phải cân nhắc khi dùng alfuzosin cho người đã biết có QT kéo dài hoặc người đang dùng thuốc đã biết gây QT kéo dài.

Thận trọng và nên giảm liều ở người bị bệnh gan nhẹ và vừa, bệnh thận và người cao tuổi.

Không nên dùng alfuzosin đơn độc ở người có bệnh mạch vành. Cần tiếp tục điều trị đặc hiệu bệnh suy mạch vành cho bệnh nhân. Nếu cơn đau thắt ngực xảy ra hoặc nặng hơn, cần ngừng alfuzosin.

Người vận hành máy móc, lái xe cần được báo trước là có thể bị chóng mặt, hoa mắt, choáng váng do hạ huyết áp, đặc biệt là trong thời gian đầu dùng thuốc.

Thời kỳ mang thai

Chỉ định điều trị của alfuzosin không liên quan đến phụ nữ. Ảnh hưởng của alfuzosin trong thời kỳ mang thai hay không chưa được biết.

Thời kỳ cho con bú

Chỉ định điều trị của alfuzosin không liên quan đến phụ nữ. Ảnh hưởng của alfuzosin trong việc thuốc có được bài tiết vào sữa hay không chưa được biết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Rối loạn tiêu hoá: Buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy.

Thần kinh: Xỉu, hoa mắt, chóng mặt, choáng váng, nhức đầu.

Sinh dục - tiết niệu: Bất lực.

Hô hấp: Viêm mũi, viêm phế quản, viêm xoang, viêm hầu họng và viêm đường hô hấp trên.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Khô miệng, suy nhược, buồn ngủ.

Tim mạch: Nhịp tim nhanh, cơn đau thắt ngực có thể xuất hiện ở người bệnh có tiền sử thiếu máu cục bộ ở tim.
Gan: Tổn thương gan, vàng da.
Da: Ngứa.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Hạ huyết áp tư thế đứng, ngất, đánh trống ngực, phù, ngứa, thường chỉ xảy ra ở người tăng huyết áp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Các ADR của thuốc như hoa mắt, chóng mặt, đau đầu, suy nhược, buồn nôn, đánh trống ngực có thể hết khi tiếp tục điều trị hoặc giảm liều.
Để giảm nguy cơ bị ngất, xỉu sau khi dùng liều đầu tiên, nên dùng thuốc vào buổi tối trước khi đi ngủ. Người già nên giảm liều đầu tiên.

Liều lượng và cách dùng
Dùng theo đường uống. Liều lượng được tính theo dạng alfuzosin hydroclorid.
Liều thông thường là 2,5 mg, ngày 3 lần, có thể tăng tới 10 mg mỗi ngày nếu cần. Có thể dùng viên tác dụng kéo dài với liều 10 mg ngày/1 lần. Liều đầu tiên phải uống vào buổi tối trước khi đi ngủ. Viên tác dụng kéo dài phải nuốt cả viên, không được nhai, uống sau bữa ăn.
Ở người bệnh trên 65 tuổi phì đại lành tính tuyến tiền liệt có đặt catheter để chống bí tiểu cấp, có thể dùng viên tác dụng kéo dài với liều 10 mg, ngày 1 lần, trong 3 - 4 ngày.
Người bệnh cao tuổi hoặc đang dùng các thuốc chống tăng huyết áp, liều khởi đầu là 2,5 mg, ngày 2 lần, tăng liều tùy theo đáp ứng của người bệnh.
Với người bệnh suy gan nhẹ và vừa, liều khởi đầu là 2,5 mg, ngày 1 lần, có thể tăng liều tùy theo đáp ứng của người bệnh nhưng không dùng quá 2,5 mg, ngày 2 lần và không được dùng dạng viên tác dụng kéo dài.
Với người bệnh suy thận, liều khởi đầu là 2,5 mg, ngày 2 lần, tăng liều tùy theo đáp ứng của người bệnh. Chống chỉ định dùng viên tác dụng kéo dài 10 mg cho người bệnh suy thận nặng (Cl_{cr}< 30 ml/phút).

Tương tác thuốc
Không phối hợp alfuzosin với các thuốc chống tăng huyết áp nhóm chẹn thụ thể alpha khác như prazosin, terazosin vì có thể gây hạ huyết áp tư thế đứng rất nặng.
Thận trọng khi phối hợp alfuzosin với các thuốc chống tăng huyết áp khác vì làm tăng nguy cơ hạ huyết áp quá mức.
Các thuốc ức chế hoạt tính của cytochrom P_{450} isoenzym CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol, ritonavir có thể làm tăng nồng độ của alfuzosin trong máu.
Atenolol khi dùng đồng thời với alfuzosin có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của cả hai thuốc.
Diltiazem khi dùng đồng thời với alfuzosin có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của cả hai thuốc.
Cimetidin có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của alfuzosin.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản thuốc trong lọ kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí
Trường hợp quá liều, người bệnh bị tụt huyết áp nặng.
Xử trí: Có thể cho người bệnh uống than hoạt nếu mới uống alfuzosin trong vòng 1 giờ. Áp dụng các biện pháp điều trị tụt huyết áp như cho nằm đầu thấp, truyền dịch bổ sung thể tích tuần hoàn. Nếu cần thiết, có thể truyền tĩnh mạch các thuốc co mạch một cách cẩn trọng.
Alfuzosin liên kết nhiều với protein nên không thể loại bỏ thuốc bằng cách thẩm phân máu.

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

Tên thương mại
Alsiful S.R.; Chimal; Flotral; Gomzat; Xatral SR; Xatral XL.

ALIMEMAZIN
(Trimeprazine, Methylpromazin)

Tên chung quốc tế: Alimemazine.

Mã ATC: R06AD01.

Loại thuốc: Đối kháng thụ thể histamin H_1, thuốc an thần.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 5 mg, 10 mg.
Sirô: 7,5 mg/5 ml, 30 mg/5 ml.
Thuốc tiêm (tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp): 25 mg/5 ml, tính theo alimemazin tartrat.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Alimemazin là dẫn chất phenothiazin, có tác dụng kháng histamin và kháng serotonin mạnh, thuốc còn có tác dụng an thần, giảm ho, chống nôn.
Alimemazin cạnh tranh với histamin tại các thụ thể histamin H_1, do đó có tác dụng kháng histamin H_1. Thuốc đối kháng với phần lớn các tác dụng dược lý của histamin, bao gồm các chứng mày đay, ngứa. Một số nghiên cứu cho rằng tác dụng chống ngứa của alimemazin do tác dụng an thần của thuốc gây ra nhiều hơn do chẹn các thụ thể H_1 ngoại vi. Alimemazin có tác dụng mạnh hơn terfenadin trong điều trị ngứa về đêm ở bệnh nhân chàm và vảy nến nhưng kém hiệu quả hơn nitrazepam, một chất an thần không có tác dụng kháng histamin.
Tác dụng kháng cholinergic ngoại vi của thuốc tương đối yếu, tuy nhiên đã thấy biểu hiện ở một số người bệnh đã dùng alimemazin (thí dụ: khô mồm, nhìn mờ, bí tiểu tiện, táo bón).
Alimemazin có tác dụng an thần do ức chế enzym histamin N-methyltransferase và do chẹn các thụ thể trung tâm tiết histamin đồng thời với tác dụng trên các thụ thể khác, đặc biệt thụ thể serotoninergic. Tác dụng này cũng là cơ sở để dùng alimemazin làm thuốc tiền mê.
Dược động học
Alimemazin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sau khi uống 15 - 20 phút, thuốc có tác dụng và kéo dài 6 - 8 giờ. Nồng độ alimemazin trong huyết tương đạt tối đa sau 3,5 giờ với dạng siro và 4,5 giờ với dạng viên nén. Nửa đời thải trừ là 5 - 8 giờ; liên kết với protein huyết tương là 20 - 30%. Sinh khả dụng tương đối trung bình của viên nén so với siro đạt khoảng 70%. Alimemazin chuyển hóa chủ yếu qua gan thành các chất chuyển hóa N-desalkyl chưa rõ hoạt tính và thải trừ qua thận dưới dạng các chất chuyển hóa sulfoxyd (70 - 80%, sau 48 giờ).

Chỉ định
Tiền mê trước phẫu thuật.
Dị ứng hô hấp (viêm mũi, hắt hơi, sổ mũi) và ngoài da (mày đay, ngứa).
Mất ngủ của trẻ em và người lớn.

Chống chỉ định

Người rối loạn chức năng gan hoặc thận, động kinh, bệnh Parkinson, suy giáp, u tủy thượng thận, bệnh nhược cơ, phì đại tuyến tiền liệt. Mẫn cảm với phenothiazin hoặc có tiền sử mắc bệnh glôcôm góc hẹp. Quá liều do barbituric, opiat và rượu.

Bệnh nhân bị hôn mê hoặc bệnh nhân đã dùng một lượng lớn các thuốc an thần TKTW.

Không dùng khi giảm bạch cầu, khi đã có đợt mất bạch cầu hạt.

Trẻ em dưới 2 tuổi, trẻ bị mất nước.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng cho người cao tuổi, đặc biệt khi thời tiết rất nóng hoặc rất lạnh (gây nguy cơ tăng hoặc hạ nhiệt). Người cao tuổi rất dễ bị giảm huyết áp thế đứng, ngất, lú lẫn và triệu chứng ngoại tháp.

Cần báo cho người bệnh biết hiện tượng buồn ngủ trong những ngày đầu điều trị và khuyên họ không nên điều khiển xe và máy móc trong những ngày dùng thuốc.

Alimemazin có thể ảnh hưởng đến các thử nghiệm da với các dị nguyên. Tránh dùng rượu hoặc các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác.

Thận trọng với các bệnh nhân bị bệnh tim mạch, động kinh, hen, loét dạ dày hoặc viêm môn vị - tá tràng; tiền sử gia đình có hội chứng tử vong đột ngột ở trẻ sơ sinh.

Thận trọng khi dùng cho trẻ em có tiền sử ngừng thở khi ngủ.

Thời kỳ mang thai

Có thông báo alimemazin gây vàng da, và các triệu chứng ngoại tháp ở trẻ nhỏ mà người mẹ đã dùng thuốc này khi mang thai. Phải tránh dùng alimemazin cho người mang thai, trừ khi thầy thuốc xét thấy cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Alimemazin có thể bài tiết vào sữa mẹ, vì vậy không nên dùng thuốc cho người mẹ cho con bú hoặc phải ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tần suất xảy ra tác dụng không mong muốn phụ thuộc vào liều và thời gian sử dụng, vào chỉ định điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

Mệt mỏi, uể oải, đau đầu, chóng mặt nhẹ.

Khô miệng, đờm đặc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Táo bón.

Bí tiểu.

Rối loạn điều tiết mắt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu. Mất bạch cầu hạt thường xảy ra ở người bệnh nữ, giữa tuần thứ 4 và thứ 10 của đợt điều trị.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, tăng nhịp tim.

Gan: Viêm gan vàng da do ứ mật.

Thần kinh: Triệu chứng ngoại tháp, bệnh Parkinson, bồn chồn, rối loạn trương lực cơ cấp, loạn động muộn; khô miệng có thể gây hại răng và men răng; các phenothiazin có thể làm giảm ngưỡng co giật trong bệnh động kinh.

Hô hấp: Nguy cơ ngừng hô hấp, thậm chí gây tử vong đột ngột đã gặp ở trẻ nhỏ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng ngoại tháp

Các phản ứng ngoại tháp do các phenothiazin gây ra thường chia ba loại chính: Tăng trương lực cơ, chứng đứng ngồi không yên và các dấu hiệu, triệu chứng Parkinson.

Hầu hết người bệnh bị rối loạn trương lực cơ đáp ứng nhanh với điều trị bằng thuốc chống Parkinson kháng cholinergic (ví dụ benzotropin, trihexyphenidyl) hoặc với diphenhydramin.

Các dấu hiệu và triệu chứng của chứng đứng ngồi không yên thường tự động thuyên giảm. Tuy nhiên nếu chứng này gây khó chịu, thường có thể kiểm soát chứng này bằng giảm liều thuốc hoặc dùng đồng thời một thuốc chống Parkinson kháng cholinergic, một benzodiazepin hoặc propranolol.

Triệu chứng Parkinson thường được kiểm soát bằng cách sử dụng phối hợp thuốc chống Parkinson kháng cholinergic. Tuy nhiên, các thuốc chống Parkinson chỉ được dùng khi thật cần thiết.

Hội chứng ác tính do thuốc an thần có thể xảy ra ở người bệnh sử dụng các dẫn chất phenothiazin hoặc các thuốc tâm thần khác. Hội chứng này có đặc trưng là tăng thân nhiệt, rối loạn ngoại tháp nặng (gồm cả tăng trương lực cơ xương), rối loạn nhận thức ở mức độ khác nhau (gồm trạng thái lờ đờ và hôn mê) trạng thái tâm trí thay đổi (bao gồm các phản ứng giảm trương lực) và thần kinh tự trị không ổn định (gồm các tác dụng trên tim mạch).

Điều trị hội chứng an thần ác tính là cần ngừng ngay phenothiazin, điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ, điều chỉnh cân bằng nước và điện giải, giữ mát cho người bệnh và duy trì chức năng thận, điều chỉnh những rối loạn tim mạch (ổn định huyết áp), ngăn chặn biến chứng hô hấp. Hiện nay chưa có thuốc đặc trị hội chứng này, mặc dù có sử dụng các loại thuốc sau đây: Dantrolen, bromocriptin, amantadin, levodopa, carbidopa, các tác nhân chẹn dẫn truyền thần kinh - cơ không khử cực (ví dụ pancuronium) ở một số người bệnh.

Các tác dụng huyết học:

Mất bạch cầu hạt là tác dụng có hại hay gặp nhất khi dùng các dẫn chất phenothiazin.

Mặc dù tỉ lệ tác dụng không mong muốn xảy ra ở hệ máu thấp, nhưng tỉ lệ tử vong lại cao, do vậy, cần đánh giá định kỳ về huyết học cho những người bệnh dùng phenothiazin dài ngày. Nếu có dấu hiệu hoặc triệu chứng rối loạn tạo máu như đau họng, sốt, mệt mỏi, nên ngừng dùng thuốc ngay.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Không dùng cho trẻ em dưới 2 tuổi. Liều được tính theo lượng alimemazin tartrat; nếu có quy đổi ra lượng alimemazin.

1,25 mg alimemazin tartrat tương đương với khoảng 1,0 mg alimemazin.

Liều lượng:

Chữa mày đay, sẩn ngứa:

Người lớn: 10 mg/lần, 2 hoặc 3 lần một ngày; thậm chí tới 100 mg một ngày trong những trường hợp dai dẳng khó chữa.

Người cao tuổi nên giảm liều: 10 mg/lần, ngày dùng 1 - 2 lần.

Trẻ em trên 2 tuổi: 2,5 - 5 mg/lần, ngày 3 - 4 lần.

Tuy thuốc chống chỉ định cho trẻ em dưới 2 tuổi nhưng mức liều 250 microgam/kg/lần (tối đa 2,5 mg), 3 - 4 lần/ngày được Dược thư Anh (BNFC) khuyến cáo dùng cho trẻ từ 6 tháng đến 2 tuổi, nhưng phải do bác sĩ chuyên khoa chỉ định và điều trị.

Trước đây ở Hoa Kỳ liều dùng thấp hơn và được tính theo alimemazin base. Người lớn dùng 2,5 mg/lần, 4 lần/ngày. Trẻ em trên 3 tuổi dùng liều 2,5 mg vào ban đêm hoặc 3 lần/ngày. Tuy nhiên, hiện nay chế phẩm này không còn được lưu hành ở Hoa Kỳ.

Dùng trước khi gây mê:

Người lớn tiêm 25 - 50 mg (1 - 2 ống tiêm), một lần trước khi phẫu thuật 1 - 2 giờ .

Trẻ em 2 - 7 tuổi: Uống liều cao nhất là 2 mg/kg thể trọng, một lần trước khi gây mê 1 - 2 giờ.

Dùng với tác dụng kháng histamin, kháng ho:

Người lớn uống 5 - 40 mg/ngày, chia nhiều lần.

Trẻ em uống 0,5 - 1 mg/kg thể trọng/ngày, chia nhiều lần.
Dùng để gây ngủ:
Người lớn 5 - 20 mg, uống trước khi đi ngủ.
Trẻ em 0,25 - 0,5 mg/kg thể trọng/ngày, uống trước khi đi ngủ. Có thể dùng liều 30 đến 60 mg (6 mg/kg thể trọng) để điều trị chứng tỉnh giấc giữa đêm nghiêm trọng ở trẻ.
Điều chỉnh liều cho người cao tuổi
Mặc dù không có hướng dẫn cụ thể cho việc điều chỉnh liều cho người cao tuổi nhưng cần thận trọng khi sử dụng do người cao tuổi có nguy cơ gặp các tác dụng phụ cao hơn. Nên bắt đầu điều trị với mức liều thấp hơn.

Tương tác thuốc
Tác dụng ức chế thần kinh trung ương của thuốc này sẽ mạnh lên do rượu, thuốc ngủ barbituric và các thuốc an thần khác. Ức chế hô hấp cũng đã xảy ra khi dùng phối hợp các thuốc này. Tác dụng hạ huyết áp của các thuốc chống tăng huyết áp, đặc biệt là các thuốc chẹn thụ thể alpha - adrenergic tăng lên khi dùng phối hợp với các dẫn chất phenothiazin.
Tác dụng kháng cholinergic của các phenothiazin tăng lên khi phối hợp với các thuốc kháng cholinergic khác, dẫn tới táo bón, say nóng...
Các thuốc kháng cholinergic có thể làm giảm tác dụng chống loạn thần của các phenothiazin.
Các phenothiazin đối kháng với tác dụng trị liệu của amphetamin, levodopa, clonidin, guanethidin, epinephrin.
Một số thuốc ngăn cản sự hấp thu của phenothiazin là các antacid, các thuốc chữa Parkinson, lithi.
Liều cao alimemazin làm giảm đáp ứng với các tác nhân hạ đường huyết. Không được dùng epinephrin cho trường hợp dùng quá liều alimemazin.
Tăng độc tính trên tim khi dùng cùng cisaprid, grepafloxacin, isradipin, levomethadyl, moxifloxacin, octreotid, pentamidin.
Hầu hết các tương tác thuốc ở trên là lý thuyết và thường không gây nguy hiểm.
Mặc dù hầu hết người bệnh dùng lithi phối hợp với phenothiazin không thấy tác dụng có hại, nhưng có trường hợp loạn động, tăng triệu chứng ngoại tháp, hội chứng não cấp đã xảy ra, đặc biệt khi dùng liều cao lithi. Những người bệnh dùng thuốc phối hợp như vậy cần được theo dõi các tác dụng có hại về thần kinh. Phải ngừng điều trị ngay nếu xuất hiện các triệu chứng như trên.
Khi dùng các phenothiazin phối hợp với levodopa, tác dụng chống Parkinson của levodopa có thể bị ức chế do chẹn thụ thể dopamin ở não. Levodopa không có hiệu quả trong các hội chứng Parkinson do phenothiazin.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản tốt nhất là trong khoảng 15 đến 30 °C, trừ khi có chỉ dẫn đặc biệt của nhà sản xuất. Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Không để các sirô ở chỗ đông lạnh.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng quá liều các dẫn chất phenothiazin là: Buồn ngủ hoặc rối loạn ý thức, hạ huyết áp, tăng nhịp tim, biến đổi điện tâm đồ, loạn nhịp thất và hạ thân nhiệt. Các phản ứng ngoại tháp trầm trọng có thể xảy ra.
Nếu phát hiện được sớm (trước 6 giờ, sau khi uống quá liều), tốt nhất nên rửa dạ dày. Phương pháp gây nôn hầu như không được sử dụng. Có thể cho dùng than hoạt. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Cần điều trị hỗ trợ. Giãn mạch toàn thể có thể dẫn đến trụy tim mạch; nâng cao chân người bệnh có thể có hiệu quả, trong trường hợp nặng, làm tăng thể tích tuần hoàn bằng tiêm tĩnh mạch dịch truyền là cần thiết; các dịch truyền cần được làm ấm trước khi dùng để tránh chứng hạ thân nhiệt trầm trọng thêm.
Các tác nhân gây tăng co cơ như dopamin có thể dùng trong trường hợp không giải quyết được trụy tim - mạch bằng dịch truyền. Thường không dùng các thuốc gây co mạch ngoại vi, tránh dùng epinephrin.
Loạn nhịp nhanh thất hoặc trên thất thường đáp ứng khi thân nhiệt trở lại bình thường và rối loạn tuần hoàn hoặc chuyển hóa được điều chỉnh. Nếu vẫn tiếp diễn hoặc đe dọa tính mạng, có thể dùng thuốc chống loạn nhịp. Tránh dùng lignocain hoặc thuốc chống loạn nhịp có tác dụng kéo dài.
Khi bị ức chế thần kinh trung ương nặng, cần phải hỗ trợ hô hấp. Các phản ứng loạn trương lực cơ nặng thường đáp ứng với procyclidin (5 - 10 mg) hoặc orphenadrin (20 - 40 mg) tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Tình trạng co giật cần điều trị bằng tiêm tĩnh mạch diazepam.
Hội chứng ác tính do thuốc an thần cần được điều trị bằng giữ mát cho người bệnh và có thể dùng dantrolen natri.

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

Tên thương mại
Acezin DHG; Aginmezin; Aligic; Atheren; Euvilen; Meyeralene; Pemazin; Spidextan; Tamerlane; Tanasolene; Teremazin; Thegalin; Thelargen; Thelergil; Thelizin; Thémaxtene; Themogene; Thenadin; Theralene; Theratussine; Tusalene; Tuxsinal.

ALOPURINOL

Tên chung quốc tế: Allopurinol.

Mã ATC: M04AA01.

Loại thuốc: Thuốc chống gút.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 100 mg, 300 mg.
Lọ bột alopurinol natri 500 mg (để pha dung dịch truyền tĩnh mạch).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Alopurinol và chất chuyển hóa oxipurinol làm giảm sản xuất acid uric do ức chế xanthin oxidase là enzym chuyển hypoxanthin thành xanthin và chuyển xanthin thành acid uric. Do đó alopurinol làm giảm nồng độ acid uric cả trong huyết thanh và trong nước tiểu. Nồng độ xanthin oxidase không thay đổi khi dùng alopurinol kéo dài. Alopurinol cũng làm tăng tái sử dụng hypoxanthin và xanthin để tổng hợp acid nucleic và nucleotid, kết quả làm tăng nồng độ nucleotid dẫn tới ức chế ngược lần nữa tổng hợp purin. Nồng độ acid uric trong huyết thanh thường giảm có ý nghĩa trong vòng 2 - 3 ngày sau khi dùng thuốc, đạt nồng độ thấp nhất sau 1 - 3 tuần điều trị và trở lại giá trị như trước khi điều trị sau khi ngừng thuốc 1 - 2 tuần. Lượng purin nước tiểu bình thường hầu như hoàn toàn là acid uric, nhưng sau khi điều trị bằng alopurinol, nước tiểu thải ra acid uric, xanthin và hypoxanthin, mỗi chất này có độ tan riêng rẽ. Như vậy nguy cơ bài niệu tinh thể giảm, nguy cơ này càng giảm nếu kiềm hoá nước tiểu.
Do làm giảm nồng độ của acid uric cả trong huyết thanh và nước tiểu ở dưới giới hạn độ tan, alopurinol ngăn ngừa hoặc làm giảm sự lắng đọng urat, do đó ngăn ngừa sự xảy ra hoặc tiến triển của cả viêm khớp trong bệnh gút và bệnh thận do urat. Ở bệnh nhân bị gút mạn tính, alopurinol có thể ngăn ngừa hoặc làm giảm sự hình

thành sạn urat (hạt tophi) và các thay đổi mạn tính ở khớp. Sau vài tháng điều trị, làm giảm tần suất của các cơn gút cấp, làm giảm nồng độ urat trong nước tiểu, ngăn ngừa hoặc giảm sự hình thành của sỏi acid uric hoặc calci oxalat ở thận.

Alopurinol không có tác dụng giảm đau và chống viêm nên không dùng trong điều trị các đợt gút cấp. Thuốc có thể làm viêm kéo dài và nặng lên trong đợt cấp. Alopurinol có thể làm tăng tần suất các đợt cấp trong 6 - 12 tháng đầu điều trị, ngay cả khi đã duy trì được nồng độ urat huyết thanh bình thường hoặc gần bình thường. Do đó, cần phải cho colchinin liều dự phòng đồng thời trong 3 - 6 tháng đầu liệu pháp alopurinol. Mặc dù vậy, cơn cấp vẫn có thể xảy ra, nhưng cơn ngắn hơn và nhẹ hơn. Vẫn phải tiếp tục điều trị alopurinol, không thay đổi liều. Alopurinol không được dùng trong tăng acid uric máu không có triệu chứng.

Gần đây, alopurinol được dùng để ngăn chặn sự phát triển của các gốc tự do superoxid (stress oxy hoá) trong một số phẫu thuật về tim, đã có một số kết quả. Alopurinol liều thấp cũng đã được đưa vào một số phác đồ ức chế miễn dịch trong ghép thận hoặc là thành phần của dung dịch bảo quản thận. Alopurinol được phối hợp với pentavalent antimony để điều trị bệnh leishmania nội tạng. Alopurinol có tác dụng chống đơn bào và được dùng trong bệnh Leishmania và bệnh do trypanosoma châu Mỹ.

Dược động học

Sau khi uống, khoảng 80 - 90% liều uống được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2 - 6 giờ ở liều thường dùng. Khoảng 70 - 76% alopurinol được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành oxipurinol. Alopurinol và oxipurinol không gắn với protein huyết tương.

Sau khi uống một liều 300 mg, nồng độ cao nhất trong huyết tương của alopurinol khoảng 2 - 3 microgam/ml và của oxipurinol khoảng 5 - 6,5 microgam/ml, có thể tăng lên đến 30 - 50 microgam/ml ở bệnh nhân suy thận.

Nửa đời trong huyết tương của alopurinol khoảng 1 - 3 giờ, của oxipurinol khoảng 12 - 30 giờ, kéo dài rõ rệt ở bệnh nhân suy thận. Cả alopurinol và oxipurinol được liên hợp thành dạng ribonucleosid tương ứng của chúng.

Thải trừ chủ yếu qua thận nhưng thải chậm do oxipurinol được tái hấp thu ở ống thận. Khoảng 70% liều dùng hàng ngày được thải trừ trong nước tiểu là oxipurinol và tới 10% là alopurinol. Dùng kéo dài có thể thay đổi tỉ lệ này, vì alopurinol ức chế chuyển hóa của chính nó. Phần còn lại của liều dùng được thải trừ qua phân. Cả alopurinol và oxipurinol được tìm thấy trong sữa mẹ.

Chỉ định

Điều trị lâu dài tăng acid uric máu do viêm khớp gút mạn tính.

Bệnh sỏi thận do acid uric (kèm theo hoặc không kèm theo viêm khớp do gút).

Điều trị sỏi calci oxalat tái phát ở nam có bài tiết urat trong nước tiểu trên 800 mg/ngày và 750 mg/ngày.

Tăng acid uric máu khi dùng hóa trị liệu điều trị ung thư trong bệnh bạch cầu, lympho, u ác tính đặc.

Chống chỉ định

Gút cấp (nếu có đợt gút cấp xảy ra trong khi đang dùng alopurinol, vẫn tiếp tục dùng alopurinol và điều trị đợt cấp riêng rẽ).

Tăng acid uric huyết đơn thuần không có triệu chứng.

Mẫn cảm với alopurinol.

Thận trọng

Điều trị nên ngừng ngay lập tức nếu có bất kỳ phản ứng nào ở da hoặc các dấu hiệu khác của sự mẫn cảm. Không dùng lại thuốc ở những bệnh nhân đã mẫn cảm với thuốc.

Theo dõi thường xuyên chức năng gan, thận, máu. Giảm liều ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Lưu ý những bệnh nhân đang điều trị bệnh tăng huyết áp, suy tim hoặc đái tháo đường, người cao tuổi vì cũng có thể có suy thận.

Để giảm nguy cơ lắng đọng xanthin ở thận, phải đảm bảo uống mỗi ngày 2 - 3 lít nước.

Thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc vì thuốc có thể gây buồn ngủ.

Lúc đầu nồng độ urat và acid uric trong huyết tương có thể tăng do hòa tan các tinh thể lắng đọng, điều này có thể gây ra hoặc làm nặng thêm đợt gút cấp, do đó không bắt đầu dùng alopurinol cho đến khi đợt gút cấp đã giảm hoàn toàn. Điều trị nên bắt đầu với liều thấp, tăng từ từ. Dùng colchicin hoặc thuốc chống viêm không steroid (nhưng không dùng aspirin hoặc salicylat) từ khi bắt đầu dùng alopurinol và tiếp tục cho đến ít nhất 1 tháng sau khi tình trạng tăng acid uric máu đã được điều chỉnh về bình thường, thường là trong 3 tháng.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù không có những nghiên cứu có kiểm chứng và đầy đủ về sử dụng alopurinol ở phụ nữ có thai nhưng đã thấy quái thai trên chuột khi dùng alopurinol tiêm màng bụng liều 50 mg/kg hoặc 100 mg/kg vào các ngày 10 hoặc 13 của thời kì có thai. Alopurinol chỉ nên dùng trong thời kì có thai khi thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Alopurinol và oxipurinol được phân bố vào trong sữa mẹ, phải dùng thận trọng ở phụ nữ cho con bú. Mặc dù oxipurinol được tìm thấy trong huyết tương của trẻ bú mẹ, nhưng không có tác dụng không mong muốn nào được ghi nhận ở trẻ bú mẹ mà người mẹ đã được điều trị bằng alopurinol trong 6 tuần. Alopurinol được xem như dùng được ở những người mẹ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thông thường nhất của alopurinol là nổi ban trên da. Các ban thường là dát sần hoặc ngứa, thỉnh thoảng là ban xuất huyết. Các phản ứng mẫn cảm trầm trọng hơn có thể xảy ra bao gồm ban tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc. Vì vậy, phải ngừng alopurinol ngay lập tức nếu ban xảy ra. Phản ứng quá mẫn có thể nặng, thậm chí gây tử vong, đặc biệt có nguy cơ cao ở những bệnh nhân suy gan hoặc thận.

Bệnh nhân gút có thể bị tăng các đợt gút cấp khi bắt đầu điều trị bằng alopurinol, thường giảm sau vài tháng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Các phản ứng ngoài da: Ban, dát sần, ngứa, viêm da tróc vảy, mày đay, ban đỏ, eczema, xuất huyết.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Gan: Tăng phosphatase kiềm, AST, ALT, gan to có hồi phục, phá hủy tế bào gan, viêm gan, suy gan, tăng bilirubin máu, vàng da.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng quá mẫn nặng, sốt, ớn lạnh, toát mồ hôi, khó chịu, bong móng, liken phẳng, phù mặt, phù da, rụng tóc, chảy máu cam.

Máu: Giảm bạch cầu hoặc tăng bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, chứng mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, xuất huyết, ức chế tủy xương, đông máu trong mạch rải rác, bệnh hạch bạch huyết, thiếu máu không tái tạo, thiếu máu tan máu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, táo bón, đầy hơi, tắc nghẽn ruột, viêm trực tràng, rối loạn vị giác, viêm miệng, khó tiêu, chán ăn, viêm dạ dày, chảy máu đường tiêu hóa, viêm tụy xuất huyết, sưng tuyến nước bọt, phù lưỡi.

Xương khớp: Đau khớp.

Mắt: Đục thủy tinh thể, viêm dây thần kinh thị giác, rối loạn thị giác.
Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại biên, viêm dây thần kinh, dị cảm, đau đầu, cơn co giật, động kinh, giật cơ, giảm trương lực, kích động, thay đổi tình trạng tâm thần, nhồi máu não, hôn mê, loạn trương lực cơ, liệt, run, ngủ gà, chóng mặt, trầm cảm, lẫn lộn, mất ngủ, suy nhược.
Nội tiết: Chứng vú to ở nam.
Tim mạch: Tăng huyết áp.
Tiết niệu: Suy thận.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng ngay alopurinol khi thấy xuất hiện ban ở da, kèm theo các triệu chứng dị ứng nặng hơn, nhất là ở người có tổn thương thận hoặc đang dùng thuốc lợi tiểu thiazid. Khi dùng alopurinol lâu dài phải chú ý đến tương tác thuốc.
Điều trị phản ứng quá mẫn bằng glucocorticoid, các phản ứng nặng phải dùng kéo dài. Ở một số bệnh nhân, nếu bị phản ứng da nhẹ có thể dùng lại thuốc một cách thận trọng với liều thấp, nhưng phải ngừng ngay lập tức và vĩnh viễn nếu phản ứng xuất hiện lại.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Alopurinol dùng đường uống hoặc đường truyền tĩnh mạch. Đường truyền tĩnh mạch chỉ dùng khi không dung nạp được bằng đường uống. Liều dùng của alopurinol khác nhau tùy theo mức độ bệnh và phải điều chỉnh theo đáp ứng và dung nạp của người bệnh.

Liều lượng:

Bệnh gút: Liều khởi đầu mỗi ngày 100 mg, uống ngay sau khi ăn, tăng dần sau mỗi tuần thêm 100 mg, đến khi nồng độ urat trong huyết thanh giảm xuống 0,36 mmol/lít (6 mg/100 ml) hoặc thấp hơn hoặc cho tới khi đạt tới liều tối đa khuyến cáo 800 mg. Liều thường dùng mỗi ngày ở người lớn trong trường hợp bệnh nhẹ là 200 - 300 mg/ngày, gút có sạn urat (tophi) trung bình là 400 - 600 mg/ngày. Liều đến 300 mg uống một lần trong ngày, liều trên 300 mg phải chia nhiều lần để giảm nguy cơ kích ứng dạ dày. Duy trì uống đủ nước để phòng ngừa lắng đọng xanthin ở thận. Sau khi nồng độ urat huyết thanh đã được kiểm soát, có thể giảm liều. Liều duy trì trung bình ở người lớn là 300 mg/ngày và liều tối thiểu có tác dụng là 100 - 200 mg/ngày. Phải dùng alopurinol liên tục, ngừng thuốc có thể dẫn đến tăng nồng độ urat huyết thanh.
Khi alopurinol được thêm vào phác đồ điều trị có colchicin, thuốc bài acid uric niệu, và/hoặc thuốc chống viêm, cần phải có một thời gian chuyển tiếp vài tháng trước khi các thuốc đó có thể ngừng. Trong thời gian này các thuốc phải cho đồng thời, và liều lượng alopurinol được điều chỉnh cho tới khi nồng độ urat trong huyết thanh bình thường và không còn cơn gút cấp trong vài tháng. Khi ngừng các thuốc bài acid uric niệu, phải giảm dần liều trong vài tuần.
Tăng acid uric máu do hóa trị liệu ung thư: Phòng bệnh thận cấp do acid uric khi dùng hóa trị liệu điều trị một số bệnh ung thư, người lớn dùng alopurinol mỗi ngày 600 - 800 mg, trong 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị ung thư. Trong tăng acid uric máu thứ phát do ung thư hoặc hóa trị liệu ung thư, liều duy trì của alopurinol tương tự liều dùng trong bệnh gút và được điều chỉnh theo đáp ứng của người bệnh.
Trẻ em: Sử dụng alopurinol ở trẻ em chủ yếu là trong tăng acid uric máu do hóa trị liệu ung thư hoặc rối loạn enzym, hội chứng Lesch - Nyhan (hội chứng rối loạn chuyển hoá purin). Trẻ em dưới 15 tuổi: Mỗi ngày uống 10 - 20 mg/kg, tối đa 400 mg/ngày. Sau 48 giờ điều trị, phải điều chỉnh liều theo đáp ứng của người bệnh.
Truyền tĩnh mạch: Alopurinol natri pha trong natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%. Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: 200 - 400 mg/m^2/ngày, tối đa 600 mg/m^2/ngày (liều cao hơn 600 mg cũng không có tác dụng hơn). Trẻ em từ 10 tuổi trở xuống: 200 mg/m^2/ngày.
Cách pha dung dịch truyền tĩnh mạch: Lọ bột alopurinol natri 500 mg pha trong 25 ml nước cất pha tiêm, thành dung dịch chứa 20 mg alopurinol/ml. Hòa loãng tiếp với dung dịch pha tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để đạt nồng độ cuối cùng không quá 6 mg alopurinol/ml.
Sỏi thận calci oxalat tái phát: Ở bệnh nhân có tăng acid uric niệu: liều khởi đầu mỗi ngày 200 - 300 mg, điều chỉnh liều tăng hoặc giảm dựa vào sự kiểm soát acid uric niệu/24 giờ.
Người suy thận: Phải giảm liều alopurinol theo độ thanh thải creatinin (creatinin clearance)
Đường uống: Liều khởi đầu: Cl_{cr}: 10 - 20 ml/phút: 200 mg mỗi ngày; Cl_{cr} < 10 ml/phút: không quá 100 mg mỗi ngày. Bệnh nhân suy thận nặng: 100 mg mỗi ngày hoặc mỗi lần 300 mg, hai lần mỗi tuần (có thể dùng liều thấp hơn và/ hoặc khoảng cách liều dài hơn).
Liều duy trì:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
0	100 mg mỗi 3 ngày
10	100 mg mỗi 2 ngày
20	100 mg mỗi ngày
40	150 mg mỗi ngày
60	200 mg mỗi ngày
80	250 mg mỗi ngày

Đường truyền tĩnh mạch:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
10 - 20	200 mg mỗi ngày
3 - 10	100 mg mỗi ngày
< 3	100 mg, khoảng cách liều dài hơn (cách 2 - 3 ngày/lần).

Tương tác thuốc

Các thuốc có thể làm tăng nồng độ acid uric như aspirin và các salicylat, có thể làm giảm tác dụng của alopurinol, tránh dùng khi có tăng acid uric máu và gút.
Dùng alopurinol cùng các thuốc làm tăng nồng độ urat trong huyết thanh như một số thuốc lợi niệu, pyrazinamid, diazoxid, rượu và mecamylamin có thể phải tăng liều alopurinol.
Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ức chế ACE): Tăng phản ứng quá mẫn và có thể cả các tác dụng không mong muốn khác khi dùng cùng alopurinol, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận.
Thuốc chống ung thư: Alopurinol ức chế chuyển hóa của azathioprin và mercaptopurin, làm tăng độc tính của những thuốc này, đặc biệt ức chế tủy xương. Liều khởi đầu của các thuốc chống ung thư phải giảm từ 25 - 33% so với liều dùng thông thường, sau đó điều chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân và độc tính của thuốc.
Dùng đồng thời alopurinol với cyclophosphamid có thể làm tăng độc tính ức chế tủy xương của cyclophosphamid.
Dùng đồng thời alopurinol với tamoxifen có thể tăng độc với gan.
Khi dùng alopurinol với pentostatin, có thể gây viêm mạch dị ứng, dẫn đến tử vong, vì vậy không dùng phối hợp 2 thuốc này.

Dùng đồng thời alopurinol và cyclosporin gây tăng nồng độ cyclosporin trong máu. Phải theo dõi nồng độ cyclosporin trong máu và điều chỉnh liều cyclosporin.
Các thuốc chống đông máu: Alopurinol ức chế chuyển hóa qua gan của dicumarol, làm tăng thời gian bán thải của thuốc này. Phải theo dõi tác dụng chống đông máu và thời gian prothrombin ở những bệnh nhân dùng đồng thời alopurinol và dicumarol.
Ampicilin hoặc amoxicilin dùng đồng thời với alopurinol làm tăng tỉ lệ ban ngoài da.
Các thuốc chống gút: Benzbromaron khi dùng với alopurinol làm giảm khoảng 40% nồng độ oxipurinol trong huyết tương, có thể do tăng thải trừ oxipurinol qua thận, mặc dù nồng độ của alopurinol không bị ảnh hưởng. Phối hợp 2 thuốc trên sẽ làm giảm nồng độ acid uric trong huyết thanh tốt hơn khi dùng alopurinol riêng rẽ.
Probenecid làm giảm thanh thải của alopurinol ribosid đường uống. Sự phối hợp 2 thuốc này có tác dụng làm hạ acid uric máu tốt hơn dùng các thuốc riêng rẽ.
Thuốc lợi niệu: Thiazid và acid ethacrynic dùng cùng alopurinol có thể làm tăng nồng độ oxipurinol trong huyết thanh, do đó làm tăng nguy cơ độc tính nghiêm trọng của alopurinol, bao gồm các phản ứng quá mẫn (đặc biệt ở bệnh nhân giảm chức năng thận). Tuy nhiên alopurinol được dùng an toàn với thiazid để làm giảm sự tăng acid uric máu gây ra do thuốc lợi niệu. Theo dõi chức năng thận và điều chỉnh liều alopurinol ở bệnh nhân dùng đồng thời alopurinol và thiazid.
Clopropamid: Alopurinol và clopropamid gây ra tác dụng không mong muốn ở gan - thận, lưu ý khi dùng đồng thời 2 thuốc này. Alopurinol hoặc các chất chuyển hóa của nó có thể cạnh tranh bài tiết ở ống thận với clopropamid, phải quan sát các dấu hiệu của hạ glucose huyết quá mức (đặc biệt ở bệnh nhân suy thận).
Dùng đồng thời cotrimoxazol với alopurinol có thể gây giảm số lượng tiểu cầu.

Độ ổn định và bảo quản
Dạng viên bảo quản trong lọ kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C, chỗ khô, tránh ánh sáng.
Bột alopurinol natri để pha dung dịch truyền tĩnh mạch: Sau khi pha xong bảo quản ở nhiệt độ 20 - 25 °C, tránh đông lạnh, dùng trong vòng 10 giờ sau khi pha.

Tương kỵ
Alopurinol natri dung dịch 3 mg/ml trong natri clorid 0,9% tương kỵ với amikacin sulfat, amphotericin B, carmustin, cefotaxim natri, clormethin hydroclorid, clorpromazin hydroclorid, cimetidin hydroclorid, clindamycin phosphat, cytarabin, dacarbazin, daunorubicin hydroclorid, diphenhydramin hydroclorid, doxorubicin hydroclorid, doxycyclin hyclat, droperidol, floxuridin, gentamicin sulfat, haloperidol lactat, hydroxyzin hydroclorid, idarubicin hydroclorid, imipenem và cilastatin natri, methylprednisolon, natri sucinat, metoclopramid hydroclorid, minocyclin hydroclorid, nalbuphin hydroclorid, netilmicin sulfat, ondansetron hydroclorid, pethidin hydroclorid, proclorperazin edisilat, promethazin hydroclorid, natri bicarbonat, streptozocin, tobramycin sulfat và vinorelbin tartrat.

Quá liều và xử trí
Ngừng thuốc ngay lập tức. Rửa dạ dày nếu uống lượng thuốc lớn. Có thể thẩm phân máu hoặc thẩm phân màng bụng.
Theo dõi chức năng thận và xét nghiệm nước tiểu nếu nghi ngờ ngộ độc mạn (hình thành sỏi). Chỉ điều trị triệu chứng khi có phản ứng có hại của thuốc. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.
Chăm sóc hỗ trợ, duy trì đủ nước.

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

Tên thương mại
Alloflam; Allopsel; Allorin; Alurinol; Apuric; Darinol 300; Deuric; Hypolluric; Korea united allopurinol; Menston; Milurit; NDC-Allopurinol 300; Osarinol; Sadapron; Zalrinol; Zuryk.

ALPHA TOCOPHEROL
(Vitamin E)

Tên chung quốc tế: Alpha tocopherol.

Mã ATC: A11HA03.

Loại thuốc: Vitamin.

Dạng thuốc và hàm lượng
Đơn vị: 1 đvqt là hoạt tính của 1 mg chế phẩm chuẩn của dl-alpha tocopheryl acetat. Theo đó, d-alpha tocopherol có hiệu lực là 1,49 đvqt/mg; dl-alpha tocopherol là 1,1 đvqt/mg; d-alpha tocopheryl acetat là 1,36 đvqt/mg; d-alpha tocopheryl sucinat là 1,21 đvqt/mg; dl-alpha tocopheryl sucinat là 0,89 đvqt/mg.
Đối với mục đích dinh dưỡng, hoạt tính vitamin E hiện nay được tính theo đương lượng alpha tocopherol (α-TE: α-tocopherol equivalent). Một α-TE là hoạt tính của: 1 mg d-alpha tocopherol (alpha tocopherol tự nhiên); 1,4 mg dl-alpha tocopherol;
1,1 mg d-alpha tocopheryl acetat; 1,5 mg dl-alpha tocopheryl acetat; 1,2 mg d-alpha tocopheryl sucinat; 1,7 mg dl-alpha tocopheryl sucinat.
Dạng dùng:
Viên nén 100 đvqt; 200 đvqt; 400 đvqt; 500 đvqt; 600 đvqt; 1 000 đvqt.
Viên nang 100 đvqt; 200 đvqt; 400 đvqt; 500 đvqt; 600 đvqt; 1 000 đvqt.
Viên nang dạng phân tán trong nước: 100 đvqt, 200 đvqt; 400 đvqt.
Viên nén hoặc viên bao đường 10, 50, 100 và 200 mg dl-alpha tocopheryl acetat.
Nang 200 mg, 400 mg, 600 mg.
Thuốc mỡ 5 mg/1 g.
Thuốc tiêm dung dịch dầu 30, 50, 100 hoặc 300 mg/ml, tiêm bắp.
Thuốc tiêm dung dịch dầu 50 đvqt/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Vitamin E là một thuật ngữ chung để chỉ một số các hợp chất thiên nhiên và tổng hợp. Nhóm chất quan trọng nhất là tocopherol, trong đó alpha tocopherol có hoạt tính mạnh nhất, được phân bố rộng rãi trong tự nhiên và chủ yếu được sử dụng trong điều trị; các chất khác của nhóm tocopherol gồm beta, gamma và delta tocopherol, nhưng những chất này không dùng trong điều trị. Nhóm hợp chất khác có hoạt tính vitamin E là các tocotrienol.
Alpha tocopherol có trong tự nhiên dưới dạng đồng phân d (d-alpha tocopherol) có hoạt tính mạnh hơn dạng đồng phân dl (dl-alpha tocopherol) của alpha tocopherol tổng hợp.
Vitamin E là một vitamin tan trong dầu mỡ, phân bố rộng rãi trong thức ăn. Nguồn vitamin E giàu nhất là dầu thực vật, đặc biệt là dầu mầm lúa mì, dầu hướng dương, dầu hạt bông; ngũ cốc và trứng cũng là nguồn giàu vitamin E. Lượng vitamin E trong thức ăn bị mất đi là do quá trình bảo quản và nấu nướng. Nhu cầu hàng ngày về vitamin E khoảng 4 - 15 mg.
Thiếu vitamin E rất hiếm, chỉ xảy ra ở những người không có khả năng hấp thu vitamin E hoặc mắc 1 số bệnh di truyền ngăn cản duy trì nồng độ bình thường vitamin E trong máu.

Chức năng sinh học chính xác của vitamin E chưa được biết đầy đủ ở người. Vitamin E được coi là một chất chống oxy hoá. Vitamin E ngăn chặn sự oxy hoá các acid béo cao phân tử chưa bão hoà (các acid này là thành phần của màng tế bào, phospholipid và lipoprotein huyết tương) cũng như các chất nhạy cảm với oxy khác như vitamin A và acid ascorbic (vitamin C). Các gốc tự do sinh ra do nhiều quá trình phản ứng trong tế bào có khả năng gây tác hại cho màng tế bào, protein và acid nucleic, dẫn đến rối loạn chức năng và gây bệnh cho tế bào. Vitamin E phản ứng với các gốc tự do, làm mất các gốc peroxyl (gốc peroxyl phản ứng với vitamin E nhanh gấp 1000 lần so với các acid béo cao phân tử chưa bão hoà). Trong quá trình phản ứng, vitamin E không tạo thêm gốc tự do khác.

Do tính chất chống oxy hoá của vitamin E, đã có nhiều công trình nghiên cứu dùng vitamin E để làm làm giảm nhẹ chứng mất trí nhớ của bệnh Alzheimer sớm hoặc do lão hoá, bệnh thoái hoá hoàng điểm liên quan đến tuổi tác, ung thư, xơ cứng động mạch, bệnh mạch vành, đục thuỷ tinh thể… nhưng đến nay chưa được chứng minh hiệu quả rõ ràng. Một số nhà lâm sàng đã điều trị để làm giảm nguy cơ thoái hoá hoàng điểm liên quan đến tuổi tác như sau: Liều vitamin C 500 mg/ngày kết hợp với beta caroten 15 mg/ngày, vitamin E 400 mg/ngày và kẽm (dạng kẽm oxyd) 80 mg/ngày. Bệnh Alzheimer và bệnh động mạch vành: Liều từ 200 - 800 đvqt/ngày. Tuy nhiên hiện tại vẫn chưa đủ dữ liệu chứng minh hiệu quả điều trị của thuốc đối với các bệnh này và cần lưu ý liều 400 mg/ngày trở lên có thể làm tăng tỷ lệ tử vong. *In vitro,* vitamin E còn có tác dụng ngăn chống tan hồng cầu do các chất oxy hoá và làm tăng đáp ứng miễn dịch ở người cao tuổi khoẻ mạnh, làm giảm kết tụ tiểu cầu.

Dược động học

Hấp thu: Để vitamin E hấp thu qua đường tiêu hóa, mật và tuyến tụy phải hoạt động bình thường. Lượng vitamin E hấp thu giảm khi liều dùng tăng lên. Khoảng 20 - 60% vitamin được hấp thu từ nguồn thức ăn. Ở người bệnh bị hội chứng hấp thu kém và trẻ đẻ non nhẹ cân, hấp thu vitamin E có thể giảm đi rất nhiều. Chế phẩm dạng phân tán trong nước có thể hấp thu qua ruột tốt hơn so với chế phẩm dạng dầu.

Phân bố: Thuốc vào máu qua vi thể dưỡng chấp trong bạch huyết rồi được vận chuyển tới gan. Vitamin E được tiết ra từ gan dưới dạng lipoprotein tỷ trọng thấp (VLDL) và nồng độ vitamin E trong huyết tương phụ thuộc vào sự tiết này. Chỉ 1 dạng đồng phân lập thể R-α-tocopherol được gan tái xuất tiết nhờ vào ái lực của alpha tocopherol đối với protein vận chuyển α-tocopherol của gan (α- TTP: α-tocopherol transfer protein). Vitamin E sau đó được phân bố rộng rãi vào tất cả các mô và dự trữ ở mô mỡ. Nồng độ bình thường của tocoferol trong huyết tương là 6 - 14 microgam/ml. Nồng độ vitamin E trong huyết tương dưới 5 microgam/ml hoặc dưới 800 microgam vitamin E/g lipid trong huyết tương trong vài tháng được xem như là phản ánh sự thiếu hụt vitamin E. Sau khi uống vitamin E liều cao, nồng độ tocopherol trong huyết tương có thể bị cao lên trong 1 - 2 ngày. Tổng dự trữ vitamin E trong cơ thể ước lượng 3 - 8 g và có thể đáp ứng được nhu cầu cơ thể trong 4 năm hoặc hơn khi chế độ ăn nghèo vitamin. Alpha tocopherol phân bố vào mắt, đạt được nồng độ cao hơn ở vùng giác mạc so với màng mạch hoặc thủy tinh thể. Nồng độ này có thể tăng lên khi bổ sung vitamin. Vitamin E vào sữa, nhưng rất ít qua nhau thai. Nồng độ tocopherol trong huyết tương trẻ sơ sinh bằng 20 - 30% nồng độ ở người mẹ, trẻ sơ sinh nhẹ cân có nồng độ thấp hơn.

Thải trừ: Vitamin E chuyển hóa ở gan thành các glucuronid của acid tocopheronic và gamma-lacton của acid này, hầu hết liều dùng thải trừ chậm vào mật. Một số thải trừ qua nước tiểu.

Chỉ định

Điều trị và phòng thiếu vitamin E (chủ yếu là do bệnh lý: Trẻ em bị xơ nang tuyến tụy hoặc kém hấp thu mỡ do teo đường dẫn mật hoặc thiếu betalipoprotein huyết, trẻ sơ sinh thiếu tháng rất nhẹ cân khi đẻ hoặc do chế độ ăn thiếu vitamin E).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với vitamin E hoặc với các thành phần khác của thuốc.

Thận trọng

Tỷ lệ viêm ruột hoại tử cần được chú ý khi điều trị vitamin E cho trẻ sơ sinh thiếu tháng có cân nặng dưới 1,5 kg.

Liều cao vitamin E được báo cáo là có khuynh hướng gây chảy máu ở bệnh nhân thiếu hụt vitamin K hoặc đang sử dụng thuốc chống đông máu. Hội chứng giảm tiểu cầu, chứng gan to, lách to, cổ chướng và gây độc cho gan, thận, phổi xuất hiện ở một số trẻ sơ sinh thiếu tháng khi tiêm tĩnh mạch thuốc tiêm dl-alpha tocopheryl acetat trong dung dịch polysorbat 20 và 80, nguyên nhân chưa được xác định rõ ràng, cũng có thể do sự tích lũy chất độc từ một hoặc nhiều thành phần trong thuốc tiêm.

Ảnh hưởng của vitamin E phần lớn chỉ được nghiên cứu trong vài tuần hoặc vài tháng, vì thế những ảnh hưởng mãn tính suốt đời khi dùng liều cao, kéo dài vẫn còn chưa rõ ràng. Tuy vậy, cần thận trọng khi điều trị và cần lưu ý liều cao vitamin E trên 400 đvqt/ngày hoặc cao hơn ở những người bị bệnh mãn tính có liên quan đến sự tăng lên của tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân.

Thời kỳ mang thai

Trong thời kỳ mang thai, thiếu hoặc thừa vitamin E đều không gây biến chứng cho mẹ hoặc thai nhi. Nhu cầu vitamin E ở phụ nữ có thai và phụ nữ bình thường không khác nhau. Ở người mẹ được dinh dưỡng tốt, lượng vitamin E có trong thức ăn là đủ và không cần bổ sung. Nếu chế độ ăn kém, nên bổ sung cho đủ nhu cầu hàng ngày khi có thai.

Thời kỳ cho con bú

Vitamin E vào sữa. Sữa người có lượng vitamin E cao gấp 5 lần sữa bò và có hiệu quả hơn trong việc duy trì đủ lượng vitamin E trong huyết thanh cho trẻ đến 1 năm tuổi.

Nhu cầu vitamin E hàng ngày trong khi cho con bú là 19 mg. Chỉ cần bổ sung cho mẹ khi thực đơn không cung cấp đủ lượng vitamin E cần cho nhu cầu hàng ngày.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Vitamin E thường dung nạp tốt. ADR có thể xảy ra khi dùng liều cao, kéo dài, tiêm tĩnh mạch, nhất là khi dùng cho trẻ đẻ non, nhẹ cân lúc mới sinh.

Thần kinh trung ương: Đau đầu, chóng mặt.

Mắt: Mờ mắt.

Tiêu hoá: Buồn nôn, ỉa chảy, đau bụng, rối loạn tiêu hóa, viêm ruột hoại tử.

Nội tiết và chuyển hoá: Bất thường ở tuyến sinh dục, đau nhức vú, tăng cholesterol và triglycerid huyết thanh, giảm thyroxin và triiodothyronin huyết thanh.

Thận: Creatin niệu, tăng creatin kinase huyết thanh, tăng estrogen và androgen trong nước tiểu.

Khác: Phát ban, viêm da, mệt mỏi, viêm tĩnh mạch huyết khối.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vitamin E nên dùng qua đường uống. Nếu không uống được, hoặc nghi ngờ hấp thu kém, có thể tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Liều lượng:

Điều trị thiếu hụt vitamin E:

Ở trẻ sơ sinh thiếu tháng nhẹ cân: 25 - 50 đvqt/ngày, đạt được nồng độ bình thường trong vòng 1 tuần.
Ở trẻ em thiếu hụt vitamin E do hội chứng kém hấp thu: Uống vitamin E dạng phân tán trong nước với liều 1 đvqt/kg hàng ngày đến khi nồng độ tocopherol huyết tương tăng lên đến giới hạn bình thường và duy trì nồng độ bình thường trong vòng 2 tháng.
Người lớn: 60 - 70 đvqt/ngày.
Phòng thiếu hụt vitamin E:
Ở trẻ sơ sinh nhẹ cân: Liều vitamin E là 5 đvqt/ngày trong vài tuần đầu sau khi sinh. Nồng độ tocopherol huyết tương nên được kiểm soát.
Người lớn: 30 đvqt/ngày.
Dự phòng bệnh võng mạc mắt ở trẻ sơ sinh thiếu tháng hoặc loạn sản phế quản phổi thứ phát sau liệu pháp oxy: 15 - 30 đvqt/kg (10 - 20 mg alphatocopherol/kg) mỗi ngày để duy trì nồng độ tocopherol huyết tương giữa 1,5 - 2 microgam/ml (không khuyến cáo).
Xơ nang tuyến tụy: 100 - 200 mg dl-alpha tocopheryl acetat hoặc khoảng 67 - 135 mg d-alpha tocopherol.
Bệnh thiếu betalipoprotein - máu: 50 - 100 mg dl-alpha tocopheryl acetat/kg hoặc 33 - 67 mg d-alpha tocopherol/kg.
Bệnh thiếu máu beta-thalassemia: Uống: 750 đvqt/ngày.
Bệnh tế bào hồng cầu hình liềm: Uống: 450 đvqt/ngày.

Tương tác thuốc
Vitamin E hoặc dạng chuyển hoá làm giảm hiệu quả của vitamin K và làm tăng hiệu quả của thuốc chống đông máu.
Dùng đồng thời vitamin E và acid acetylsalicylic có nguy cơ gây chảy máu.
Vitamin E có thể làm tăng hấp thu, sử dụng và dự trữ vitamin A. Vitamin E bảo vệ vitamin A khỏi bị thoái hóa do oxy hóa làm cho nồng độ vitamin A trong tế bào tăng lên; vitamin E cũng bảo vệ chống lại tác dụng của chứng thừa vitamin A. Tuy nhiên, các tác dụng này còn đang tranh luận.
Vitamin E liều trên 10 đvqt/kg có thể làm chậm đáp ứng của việc điều trị sắt ở trẻ em thiếu máu do thiếu sắt. Trẻ sơ sinh nhẹ cân được bổ sung sắt có thể làm tăng thiếu máu tan máu do thiếu hụt vitamin E.
Sử dụng quá thừa dầu khoáng có thể làm giảm hấp thu vitamin E.
Colestyramin, colestipol, orlistat có thể cản trở hấp thu vitamin E. Sử dụng cách nhau ít nhất 2 giờ.

Độ ổn định và bảo quản
Để trong chai lọ nút kín, tránh ánh sáng.
Dạng acetat và sucinat không ổn định với kiềm.

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

Tên thương mại
Austen-S; Auvinat; Biorich E; E-Care 400 Natural; Enat; E-NIC 400; E-OPC 400 Vitamin E thiên nhiên; E-Tot; Etovit - 400; Eurovita - E400; Ezavit; Fine life Natural E 400; Fine Life Vit-E 400; Fonat E; Hanobaek; Homtamin Beauty; Kensivit; Metid; Natopherol; Natural Vitamin E400 TR-G; Nicee; pms-vitamin E 400 IU; Procaps Vitamin E; Queenlife E; Rob Vitamin E; Usatonic-Natural Vitamin E; Uscpherol 400; Veronco; Vietra.

ALPRAZOLAM

Tên chung quốc tế: Alprazolam.

Mã ATC: N05BA12.

Loại thuốc: Chống lo âu, chống hoảng sợ.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg.
Dung dịch uống: 0,1 mg/ml, 1 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Alprazolam là một triazolobenzodiazepin có tác dụng ngắn chống lo âu, chống trầm cảm và được kê đơn rộng rãi trong điều trị các tình trạng lo âu, hoảng sợ. Alprazolam tan trong lipid do đó thấm được vào hệ thần kinh trung ương.
Alprazolam làm tăng dẫn truyền acid gamma aminobutyric (GABA) là chất dẫn truyền thần kinh gây ức chế trong não do gắn vào các thụ thể benzodiazepin đặc hiệu. Trong cơ thể, GABA ức chế đáng kể sự dẫn truyền của nhiều chất dẫn truyền trung gian quan trọng như noradrenalin, serotonin, dopamin và acetylcholin.
Các benzodiazepin chỉ có tác dụng điều trị triệu chứng, không chữa được nguyên nhân gây bệnh. Dùng thuốc kéo dài sẽ làm tăng nguy cơ phụ thuộc thuốc, do đó thuốc này chỉ được dùng điều trị trong thời gian ngắn.
Dược động học
Sau khi uống liều duy nhất, thuốc được hấp thu tốt ở đường tiêu hóa; nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng từ 1 đến 2 giờ. Nửa đời trung bình huyết tương là 11 đến 15 giờ. 70 đến 80% alprazolam được gắn vào protein huyết tương, chủ yếu là albumin.
Alprazolam được chuyển hóa chủ yếu qua quá trình oxy hóa ở gan được xúc tác bởi cytochrom P_{450} 3A4 và P_{450} 2D6 để tạo ra các chất chuyển hóa ban đầu là alpha-hydroxyalprazolam và 4-hydroxyalprazolam. Cả hai chất này đều có ái lực với thụ thể benzodiazepin thấp hơn alprazolam và nồng độ trong huyết tương cũng thấp hơn alprazolam 10%. Trong huyết tương, nồng độ của chất chuyển hóa
4-hydroxyalprazolam lớn hơn nồng độ của alpha-hydroxyalprazolam, nhưng trong nước tiểu dẫn chất alpha-hydroxyalprazolam có nồng độ cao hơn nhiều so với 4-hydroxyalprazolam. Điều này có thể do tính chất không ổn định *in vitro* của dẫn chất 4-hydroxyalprazolam. Các thuốc ức chế P_{450} làm giảm chuyển hóa và giảm thanh thải alprazolam nên làm tăng nồng độ huyết tương của thuốc. Cần chú ý khi dùng đồng thời alprazolam với các thuốc ức chế coenzym CYP3A (ví dụ; fluoxetin, diltiazem, kháng sinh nhóm macrolid, isoniazid, sertralin, paroxetin, nước ép bưởi, amiodaron).
Sinh khả dụng đường uống của thuốc là 88% ± 16%. Thải trừ qua thận bình thường là 20% liều dùng. Độ thanh thải trung bình là 0,74 ± 0,14 ml/phút/kg. Thể tích phân bố trung bình là 0,72 ± 0,12 lít/kg thể trọng. Độ thanh thải chuyển hóa giảm, nửa đời thải trừ tăng ở người bị béo phì, xơ gan, ở người cao tuổi. Để cắt ngay các cơn hoảng sợ, có thể cần đạt nồng độ trong huyết tương cao hơn.

Chỉ định
Các hội chứng hoảng sợ, có hoặc không kèm theo chứng sợ khoảng trống; các trạng thái lo âu liên quan đến chứng trầm cảm, có hoặc không có các yếu tố tâm - thể.

Chống chỉ định
Suy hô hấp mạn tính hoặc cấp tính, yếu cơ hô hấp, hội chứng ngừng thở khi ngủ.

Nhược cơ.
Suy gan nặng.
Rối loạn tâm thần mạn tính.
Quá mẫn với các benzodiazepin.
Glôcôm góc hẹp cấp tính.

Thận trọng
Phải giảm liều đối với người cao tuổi, người suy gan và thận, nhược cơ, suy hô hấp (như hen, viêm phế quản mạn, bệnh phổi tắc nghẽn hoặc giảm thông khí). Việc điều trị kết hợp với các thuốc khác có tác dụng ở thần kinh trung ương sẽ làm tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ; không được uống rượu trong thời gian điều trị. Giống các benzodiazepin khác, dùng thường xuyên alprazolam có thể gây phụ thuộc thuốc.
Thận trọng khi dùng đồng thời alprazolam với ketoconazol, itraconazol và các thuốc chống nấm khác thuộc nhóm azol, vì các thuốc này làm giảm đáng kể sự chuyển hóa qua quá trình oxy hóa nhờ cytochrom P_{450} 3A ở gan.
Không dùng thuốc đơn thuần đối với bệnh nhân bị lo âu có trầm cảm.
Không dùng thuốc tiêm có chứa benzyl alcol cho trẻ sơ sinh.
Thuốc gây buồn ngủ, ảnh hưởng đến vận hành máy móc, xe cộ.

Thời kỳ mang thai
Alprazolam qua được nhau thai, nếu điều trị kéo dài có thể gây hạ huyết áp, hạ calci huyết, giảm chức năng hô hấp và hạ thân nhiệt ở trẻ mới sinh. Thận trọng khi dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Chuyển hóa của các thuốc benzodiazepin ở trẻ sơ sinh chậm hơn ở người lớn nên có thể gây tích lũy các thuốc benzodiazepin và các chất chuyển hóa của chúng; do đó người mẹ đang cho con bú nếu sử dụng các thuốc nhóm này có thể gây tình trạng an thần, bỏ bú và sút cân ở trẻ. Theo nguyên tắc chung, người mẹ đang điều trị với alprazolam không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Các tác dụng không mong muốn liên quan đến alprazolam (buồn ngủ, an thần...) là tác dụng chủ vận chủ yếu của benzodiazepin và thường gia tăng khi nồng độ thuốc ở trạng thái cân bằng cao.
Buồn ngủ và giảm khả năng phản ứng trước những bất trắc xảy ra khi đi đường hoặc trong công việc là những triệu chứng đã gặp ở ít nhất 30 - 40% người bệnh dùng thuốc, nhưng thường sẽ giảm sau ít ngày điều trị.
Thường gặp, ADR > 1/100
Thần kinh trung ương: Ngủ gà.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Thần kinh trung ương: Chóng mặt, nhức đầu, run đầu chi, rối loạn đồng vận.
Tiêu hóa: Đau dạ dày - ruột.
Mắt: Nhìn mờ.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Thần kinh trung ương: Phản ứng nghịch thường (thí dụ dễ kích động), gây gổ, ảo giác, mất trí nhớ, lú lẫn (ở người cao tuổi).
Tiêu hóa: Khô miệng.
Tiết niệu - sinh dục: Bí tiểu tiện, giảm ham muốn tình dục.
Khác: Kích ứng da, đau khớp, rối loạn thông số huyết học.

Liều lượng và cách dùng
Thuốc được dùng theo đường uống. Uống các thuốc nhóm benzodiazepin (trong đó có alprazolam) cùng với nước ép bưởi sẽ làm tăng sinh khả dụng của thuốc; vì vậy cần thận trọng khi dùng đồng thời hai loại này. Dùng thuốc nước đậm đặc cần phải pha loãng trong ít nhất 30 ml dung môi (nước, nước hoa quả, soda) hoặc với thức ăn mềm lỏng (cháo, sốt táo) ngay trước khi uống. Viên thuốc tan trong miệng phải được dùng ngay sau khi lấy ra khỏi lọ đựng. Nếu chỉ uống nửa viên thì phải bỏ đi nửa còn lại vì không ổn định. Phải lấy viên thuốc bằng tay thật khô rồi đặt vào lưỡi.
Thuốc tan nhanh trong nước bọt; sau đó có thể nuốt (với nước hoặc không). Khi mở lọ thuốc lần đầu thì hãy bỏ miếng bông đậy; sau khi lấy thuốc phải đậy kín lọ thuốc để tránh ẩm.
Nếu dùng viên thuốc giải phóng chậm, nên uống ngày một lần, vào buổi sáng. Nếu uống vào buổi tối, nồng độ đỉnh trong huyết tương sẽ cao hơn 30% và xuất hiện sớm hơn 1 giờ. Phải nuốt cả viên, không được nhai, cắn vỡ. Sinh khả dụng trong trường hợp này hoàn toàn bằng sinh khả dụng của viên thuốc thông thường nhưng tốc độ hấp thu ở ống tiêu hóa chậm hơn. Điều này khiến cho nồng độ thuốc trong huyết tương tương đối ổn định và được duy trì trong khoảng 5 đến 11 giờ sau khi uống. Thức ăn chỉ ảnh hưởng tới tốc độ hấp thu, không ảnh hưởng tới mức độ hấp thu khi dùng viên giải phóng chậm: Nồng độ đỉnh huyết tương tăng 25% khi uống viên giải phóng chậm 2 giờ sau bữa ăn nhiều mỡ; thời gian đạt tới nồng độ đỉnh rút ngắn 1/3 so với uống thuốc ngay sau khi ăn nhưng có thể dài hơn 1/3 nếu uống trước khi ăn 1 giờ hoặc hơn.
Liều dùng tùy theo từng trường hợp và bao giờ cũng phải dùng liều nhỏ nhất có tác dụng (nhất là ở người cao tuổi, người sa sút trí tuệ, người mắc bệnh gan, béo phì hay có albumin huyết thấp) để tránh hiện tượng an thần quá mức. Nếu lo âu xuất hiện lúc sáng sớm hoặc các triệu chứng xuất hiện giữa các lần uống thuốc giải phóng nhanh ở bệnh nhân trước đó đã ổn định thì cần phải điều chỉnh liều hoặc duy trì liều hàng ngày nhưng chia thành nhiều liều nhỏ hơn để uống nhiều lần hơn. Các liều dùng để điều trị lo âu dưới đây được áp dụng với dạng thuốc giải phóng nhanh. Hiện nay, thuốc dạng giải phóng chậm chưa được dùng để điều trị lo âu.
Điều trị các trạng thái lo âu: Uống 0,25 - 0,50 mg/lần; 3 lần/ngày; khi cần thiết cứ cách 3 - 4 ngày có thể tăng tới liều tối đa 3 hoặc 4 mg/ngày. Người cao tuổi hoặc người bệnh thể trạng yếu nên bắt đầu với liều 0,25 mg/lần; 2 - 3 lần/ngày. Có thể tăng dần liều này, nếu xét cần thiết và nếu dung nạp được thuốc.
Điều trị các trạng thái hoảng sợ: Nên dùng liều bắt đầu là 0,5 mg/lần, uống 3 lần/ngày; nhiều người bệnh cần tới 5 - 6 mg/ngày và đôi khi tới 10 mg/ngày mới đủ để đáp ứng. Tăng liều khi cần thiết, cách 3 hoặc 4 ngày có thể tăng nhưng lượng gia tăng không được quá 1 mg/ngày. Thời gian điều trị tối ưu chưa rõ, nhưng sau một thời gian dài hết cơn hoảng sợ, có thể giảm liều dần có theo dõi cẩn thận.
Với dạng thuốc giải phóng chậm: Liều tùy từng trường hợp; liều thường dùng ở người lớn là 3 - 6 mg/ngày, uống một lần. Nếu cần liều cao hơn nên tăng liều thận trọng để tránh tác dụng phụ. Liều ban đầu là 0,5 - 1 mg/ngày uống một lần; sau đó nếu cần thì cứ mỗi 3 - 4 ngày lại tăng, mỗi lần tăng không quá 1 mg/ngày. Tăng liều cho đến khi có tác dụng, đến khi xuất hiện không dung nạp thuốc, liều tối đa là 10 mg ngày một lần.
Điều trị duy trì và giảm liều: Việc giảm liều phải từ từ và bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ. Nếu các triệu chứng không mong muốn của thuốc xuất hiện, phải trở về liều trước đó và sau khi đã ổn định lại việc giảm liều phải từ từ hơn. Cần chia làm nhiều liều nhỏ, uống 3 - 4 lần/ngày vào lúc tỉnh thức trong ngày (với thuốc giải phóng nhanh), uống một lần vào buổi sáng (với thuốc giải phóng chậm). Nếu chuyển từ dùng thuốc giải phóng nhanh sang thuốc giải phóng chậm vẫn dùng tổng liều trong một ngày như trước nhưng uống liều đó làm một lần chứ không chia nhiều lần. Với bệnh nhân dùng liều trên 4 mg/ngày, cần đánh giá định kỳ và phải xem xét việc giảm liều.
Khi ngừng điều trị phải giảm liều từ từ trước khi ngừng hẳn, mỗi lần giảm 0,5 mg, cách 3 ngày giảm một lần, cho tới lúc còn 2 mg/ngày sẽ giảm mỗi lần 0,25 mg, cách 3 ngày giảm một lần cho đến hết.

Liều dùng điều trị chống lo âu cho trẻ em tới 18 tuổi, chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả.
Ở người lớn, có thể dùng thuốc theo đường thụt hoặc đặt thuốc (dạng viên đạn) vào hậu môn trong trường hợp không uống được.
Chỉ tiêm bắp khi không thể dùng thuốc theo đường uống hoặc đường tiêm tĩnh mạch.

Tương tác thuốc
Tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương sẽ tăng lên khi dùng các benzodiazepin (kể cả alprazolam) đồng thời với các thuốc hướng thần, các thuốc chống co giật, các thuốc kháng histamin, rượu và các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác. Alprazolam làm tăng tác dụng của rượu.
Các thuốc ức chế chuyển hóa alprazolam qua cytochrom P_{450} 3A làm giảm mạnh chuyển hóa và độ thanh thải của alprazolam; do đó không dùng alprazolam cho người bệnh đang điều trị với những thuốc này (thí dụ các thuốc chống nấm nhóm azol như itraconazol, ketoconazol). Những thuốc dưới đây là những chất ức chế cytochrom P_{450} 3A có thể có ý nghĩa lâm sàng, nên cần phải thận trọng khi dùng phối hợp với alprazolam: Cimetidin, fluoxetin, fluvoxamin, nefazodon, propoxyphen, các thuốc tránh thai uống.
Những thuốc sau có khả năng làm giảm chuyển hóa và thanh thải alprazolam nên cần tránh dùng đồng thời hoặc phải rất thận trọng khi dùng đồng thời với alprazolam: diltiazem, isoniazid, các kháng sinh macrolid (erythromycin, clarithromycin), sertralin, paroxetin, ergotamin, cyclosporin, amiodaron, nicardipin và nifedipin, delavirdin.

Độ ổn định và bảo quản
Đựng trong bao bì kín, tránh ánh sáng và giữ ở nhiệt độ trong khoảng từ 15 đến 30 ºC.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Ngủ gà, lú lẫn, rối loạn điều phối động tác, ức chế hô hấp, giảm phản xạ và hôn mê. Tử vong do quá liều alprazolam cũng đã xảy ra. Những trường hợp tử vong vì quá liều do dùng phối hợp một benzodiazepin (kể cả alprazolam) và rượu cũng đã được thông báo.
Xử trí: Theo dõi hô hấp, mạch và huyết áp cho người bệnh. Cùng với những chỉ định điều trị hỗ trợ chung phải tiến hành rửa dạ dày ngay. Phải bảo đảm thông khí đường thở, truyền dịch. Nếu huyết áp hạ có thể dùng các thuốc làm tăng huyết áp. Việc thẩm phân chỉ có giá trị hạn chế. Khi xử trí dùng thuốc quá liều do cố ý, phải nhớ là người bệnh có thể đã uống nhiều thuốc khác nhau. Flumazenil là chất đối kháng đặc hiệu thụ thể benzodiazepin, được chỉ định để xử trí một phần hoặc toàn bộ các tác dụng an thần của các benzodiazepin và có thể dùng trong các trường hợp đã biết hoặc nghi ngờ quá liều của một benzodiazepin. Flumazenil chỉ được dùng như một thuốc phụ trợ trong điều trị quá liều các benzodiazepin. Sau khi điều trị với flumazenil người bệnh phải được tiếp tục theo dõi thêm về các tác dụng an thần trở lại, suy giảm hô hấp và các tác dụng tồn dư khác của benzodiazepin trong một thời gian thích hợp. Thầy thuốc phải chú ý đến nguy cơ xảy ra co giật khi điều trị bằng flumazenil, đặc biệt ở những người sử dụng benzodiazepin dài ngày.

Thông tin qui chế
Thuốc hướng tâm thần.

Tên thương mại
Frixitas; Toranax 0.25; Zypraz.

ALTEPLASE

Tên chung quốc tế: Alteplase.

Mã ATC: B01AD02, S01XA13.

Loại thuốc: Thuốc tan huyết khối.

Dạng thuốc và hàm lượng
Lọ 50 mg bột đông khô (29 triệu đvqt), chân không, có chứa polysorbat 80, kèm lọ 50 ml dung môi (nước cất pha tiêm) để pha tiêm.
Lọ 100 mg bột đông khô (58 triệu đvqt), không chân không, có chứa polysorbat 80, kèm lọ 100 ml dung môi (nước cất pha tiêm) để pha tiêm và một dụng cụ chuyển.
Lọ 2 mg bột đông khô, có chứa polysorbat 80, để pha dung dịch, dùng catheter (ống thông) tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Alteplase, một chất hoạt hóa plasminogen mô của người (t-PA) sản xuất bằng công nghệ DNA tái tổ hợp, là thuốc tan huyết khối. Alteplase làm tan cục huyết khối bằng cách gắn vào fibrin và làm tăng tốc độ chuyển plasminogen thành plasmin. Plasmin là một serin protease tương đối không đặc hiệu có khả năng thoái biến fibrin, fibrinogen và các protein đồng yếu tố đông máu khác, ví dụ các yếu tố V, VIII và XII. Alteplase có ái lực cao với fibrin, nhưng rất ít tác dụng đến các giai đoạn khác trong hệ đông máu. Thuốc không có tính chất kháng nguyên.
Trong nhồi máu cơ tim cấp, điều trị bằng chất hoạt hóa plasminogen mô nhằm tăng tái tưới máu của động mạch vành, giảm được kích cỡ nhồi máu, giảm được nguy cơ suy tim sau nhồi máu và giảm tử vong. Cần phải bắt đầu điều trị càng sớm càng tốt trong vòng 6 giờ, chậm nhất là 12 giờ sau khi xuất hiện triệu chứng.
Chất hoạt hóa plasminogen mô cũng được dùng trong điều trị nghẽn động mạch phổi. Trước khi điều trị, phải xác minh chẩn đoán bằng chụp X-quang mạch và/hoặc bằng các kỹ thuật không xâm nhập hoặc xâm hại, thí dụ chụp cắt lớp phổi.
Chất hoạt hóa plasminogen mô cũng được dùng trong điều trị đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp và chỉ điều trị theo chỉ dẫn của bác sĩ chuyên khoa thần kinh.
Thuốc còn được dùng để làm thông ống thông bị tắc, khôi phục chức năng thông tĩnh mạch trung tâm.
Dược động học
Alteplase dùng tiêm tĩnh mạch. Thuốc không hấp thu qua đường tiêu hóa. Alteplase nội sinh tồn tại trong huyết tương dưới dạng tự do và dưới dạng phức hợp trong tuần hoàn với các chất ức chế protease trong huyết tương.
Tác dụng gây tan cục máu và hủy fibrin của alteplase phụ thuộc vào liều. Ở người bệnh dùng liều duy trì truyền tĩnh mạch alteplase, nồng độ ổn định ở mức 0,45 microgam/ml alteplase trong huyết tương có thể ngăn ngừa tái phát tắc động mạch vành sau khi làm tan hoàn toàn cục máu; nhưng với nồng độ ổn định 0,34 microgam/ml thì không thể ngăn ngừa được. Mặc dù mức độ hủy fibrinogen ở người bệnh dùng alteplase có thể phụ thuộc vào liều, nhưng các chỉ số xét nghiệm chức năng cầm máu thường không dùng được để dự đoán tỉ lệ biến chứng chảy máu ở người bệnh dùng thuốc này.
Thuốc đào thải nhanh ra khỏi máu chủ yếu qua gan với độ thanh thải khoảng 550 - 650 ml/phút. Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm theo 2 pha. Ở người nhồi máu cơ tim, nửa đời của alteplase trong pha phân bố ban đầu ($t_{1/2}$ alpha) khoảng 3,6 - 4,6 phút và trong pha thải trừ cuối ($t_{1/2}$ beta) khoảng 39 - 53 phút. Năm phút sau khi ngừng tiêm truyền, thuốc còn lại dưới 50% lượng thuốc ban đầu trong huyết tương, mười

phút sau khi ngừng tiêm truyền thuốc còn lại dưới 20% và hai mươi phút sau khi ngừng tiêm truyền, chỉ còn lại dưới 10%. Vì vậy có thể tiến hành sớm các phẫu thuật cần thiết sau khi đã ngừng tiêm truyền.

Chỉ định

Nhồi máu cơ tim cấp;
Nghẽn mạch phổi cấp, nặng;
Đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp (chỉ điều trị theo chỉ dẫn của bác sĩ chuyên khoa thần kinh);
Khôi phục chức năng thông tĩnh mạch trung tâm.

Chống chỉ định

Quá mẫn với alteplase hoặc bất cứ thành phần nào trong công thức.
Chống chỉ định dùng liệu pháp alteplase trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp vì làm tăng nguy cơ chảy máu trong những trường hợp sau: Cơ địa chảy máu, nguy cơ chảy máu và đang điều trị chống đông uống. Có tiền sử đột quỵ chảy máu, tiền sử tai biến mạch máu não; chảy máu nội tạng nhiều (đường tiêu hóa hoặc tiết niệu - sinh dục), mới qua phẫu thuật trong não hoặc trong cột sống trong vòng 2 tháng trở lại, phình động mạch - tĩnh mạch hoặc biến dạng động mạch - tĩnh mạch; u ác tính trong sọ; tăng huyết áp nặng không kiểm soát.
Chống chỉ định dùng liệu pháp alteplase trong điều trị đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp vì làm tăng nguy cơ chảy máu có thể dẫn tới bất lực đáng kể hoặc tử vong trong những trường hợp sau:
Đột quỵ kèm theo co giật; đột quỵ nặng; tiền sử đột quỵ ở người đái tháo đường; đột quỵ hoặc tổn thương nặng ở đầu trong vòng 3 tháng; giảm glucose huyết (< 50 mg/100 ml); tăng glucose huyết (> 400 mg/100 ml); có bằng chứng chảy máu nội sọ hoặc nghi chảy máu dưới nhện (đánh giá trước điều trị); mới qua phẫu thuật nội sọ hoặc nội cột sống (trong vòng 3 tháng); xoa bóp tim ngoài lồng ngực kéo dài; nghi có mổ xẻ động mạch chủ; phẫu thuật lớn hoặc chấn thương nặng ở đầu trong vòng 2 tuần; tiền sử xuất huyết nội sọ; tăng huyết áp không kiểm soát ở thời điểm điều trị (tâm thu > 185 mm Hg hoặc tâm trương > 110 mm Hg); tăng huyết áp phải điều trị ngay lúc bắt đầu đột quỵ; chảy máu nội tạng nhiều (trong vòng 3 tuần); u ác tính nội sọ; biến dạng hoặc phình động mạch - tĩnh mạch; cơ địa chảy máu bao gồm mà không giới hạn vào người bệnh hiện đang sử dụng thuốc chống đông, đang có thời gian prothrombin > 15 giây hoặc có INR (tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế) > 1,7; sử dụng heparin trong vòng 48 giờ trước khi bắt đầu có đột quỵ và có thời gian hoạt hóa từng phần thromboplastin (aPTT) tăng (đánh giá trước điều trị); có số lượng tiểu cầu < 100 000/mm^3.
Những tiêu chuẩn loại bỏ khác: Điều trị tấn công bắt buộc để hạ thấp huyết áp; chọc động mạch tại vị trí không ép được; mới qua chọc đốt sống thắt lưng trong vòng 1 tuần; đánh giá lâm sàng gợi ý có viêm ngoại tâm mạc sau nhồi máu cơ tim.

Thận trọng

Xử trí nhồi máu cơ tim hoặc tắc động mạch phổi phải được thực hiện đồng thời với điều trị alteplase. Chống đông máu đồng thời với heparin, có thể góp phần gây chảy máu. Theo dõi các vị trí có khả năng chảy máu. Liều > 150 mg đi kèm tăng nguy cơ chảy máu nội sọ. Tránh tiêm bắp và xử trí không cơ bản đối với người bệnh. Phải giảm thiểu chọc động mạch và tĩnh mạch, tiến hành chọc cẩn thận vào tĩnh mạch và chỉ khi cần thiết, tránh chọc tĩnh mạch cảnh trong và dưới đòn để giảm thiểu chảy máu ở những vị trí không ép được. Phải tránh chọc động mạch không ép được, nếu cần phải dùng động mạch trên và xa nhất có thể ép được bằng tay. Khi có sự cố chảy máu nghiêm trọng, phải ngừng ngay alteplase và heparin. Có thể hủy tác dụng của heparin bằng protamin sulfat. Tránh dùng aspirin trong 24 giờ sau dùng alteplase, dùng trong vòng 24 giờ sẽ làm tăng nguy cơ biến đổi xuất huyết.
Tăng nguy cơ chảy máu khi dùng chất gây tan cục huyết và nên cân nhắc với lợi ích của điều trị cho những bệnh sau: Mới qua phẫu thuật lớn (ghép động mạch có tim nhân tạo, sinh đẻ của sản phụ, sinh thiết một cơ quan của cơ thể, trước đây đã chọc vào mạch máu không ép được); bệnh mạch não; mới bị chảy máu đường tiêu hóa hoặc đường sinh dục - tiết niệu; mới bị chấn thương; tăng huyết áp (tâm thu > 175 mmHg và/hoặc tâm trương > 110 mmHg); có nhiều khả năng có cục đông máu ở tim trái (thí dụ, hẹp van 2 lá có rung tâm nhĩ); viêm ngoại tâm mạc cấp; viêm nội tâm mạc bán cấp do vi khuẩn; các khuyết tật cầm máu bao gồm những khuyết tật do rối loạn nghiêm trọng gan và thận; rối loạn gan đáng kể; bệnh võng mạc xuất huyết do đái tháo đường hoặc những bệnh mắt khác bị xuất huyết; viêm tĩnh mạch huyết khối nhiễm khuẩn huyết hoặc ống thông nhĩ thất bị tắc tại vị trí bị nhiễm khuẩn nghiêm trọng; tuổi cao (trên 75 tuổi); người bệnh đang dùng thuốc uống chống đông, bất cứ bệnh nào trong đó chảy máu gây nguy hiểm đáng kể hoặc do vị trí chảy máu khiến phải xử trí đặc biệt khó khăn.
Alteplase nhỏ giọt cathete: Khi dùng để khôi phục chức năng cathete, nên dùng thận trọng ở những người đã biết hoặc nghi có nhiễm khuẩn cathete. Trước khi dùng, đánh giá cathete đối với những nguyên nhân khác gây chức năng cathete yếu kém. Tránh dùng sức ép quá nhiều khi nhỏ giọt vào cathete.

Thời kỳ mang thai

Chất hoạt hóa plasminogen mô làm tăng nguy cơ chảy máu, vì vậy chỉ được phép dùng thuốc này cho những chỉ định khẩn cấp trong điều kiện và cơ sở có sẵn thiết bị và cán bộ có khả năng xử trí được chảy máu.

Thời kỳ cho con bú

Không có dữ liệu về tích tụ alteplase trong sữa mẹ, nhưng không chắc là glucopeptid này có thể hấp thu nguyên vẹn qua đường tiêu hóa của đứa trẻ. Cần thận trọng khi dùng alteplase trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất của alteplase trong tất cả các ca đã được chỉ định là chảy máu.
Thường gặp, ADR > 1/100
Tim mạch: Hạ huyết áp, nhịp tim chậm.
Thần kinh trung ương: Sốt.
Da: Bầm máu (1%).
Tiêu hóa: Chảy máu đường tiêu hóa (5%), buồn nôn, nôn.
Tiết niệu - sinh dục: Chảy máu đường tiết niệu - sinh dục (4%).
Huyết học: Chảy máu (chảy máu lớn 0,5%, chảy máu nhỏ 7%).
Tại chỗ: Chảy máu tại vị trí chọc cathete (dùng phác đồ nhanh, 15,3%).
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
(Giới hạn ở những tác dụng không mong muốn quan trọng hoặc đe dọa tính mạng).
Thần kinh trung ương: Chảy máu trong sọ (0,4 - 0,87% khi dùng liều ≤ 100 mg).
Khác: Chảy máu mũi, chảy máu lợi, chảy máu ngoại tâm mạc, chảy máu sau phúc mạc. Sự tiêu nhanh các cục huyết khối có thể gây loạn nhịp nhĩ và/hoặc thất do tái tưới máu.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Chung: Dị ứng, phản ứng phản vệ, phát ban và mày đay (0,02%), co thắt phế quản, phù thanh quản.
Tuần hoàn: Nghẽn mạch do tinh thể cholesterol sau huyết khối ngoại vi.

Bổ sung những tác dụng không mong muốn đi kèm sử dụng trong nhồi máu cơ tim: Chẹn nhĩ thất, sốc do tim, suy tim, ngừng tim, tái phát nhồi máu/thiếu máu cục bộ, thoát vị cơ tim, phân ly điện cơ, tràn dịch ngoại tâm mạc, viêm ngoại tâm mạc, phun ngược ở van hai lá, chèn ép tim, nghẽn mạch huyết khối, phù nề phổi, nhịp tim nhanh thất, nhịp tim chậm, biến dạng nhĩ thất nội sọ do thoát vị, viêm túi thanh mạc xuất huyết.

Bổ sung những tác dụng không mong muốn đi kèm với sử dụng trong nghẽn mạch phổi: Tái phát nghẽn mạch phổi, phù phổi, tràn dịch màng phổi, nghẽn mạch huyết khối.

Bổ sung những tác dụng không mong muốn đi kèm với sử dụng trong đột quỵ: Phù não, làm thoát vị não cơn tai biến ngập máu, cơn đột quỵ thiếu máu cục bộ mới.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chảy máu nhẹ: Áp dụng các biện pháp tại chỗ, thí dụ băng ép nơi chảy máu. Bôi thuốc chống tiêu fibrin, thí dụ acid aminocaproic có thể giúp làm ngừng chảy máu nhẹ dai dẳng. Không cần thiết phải ngừng liệu pháp tiêu huyết khối trừ khi những biện pháp nói trên không có kết quả và đã xác định là nguy cơ đối với người bệnh vượt trội so với lợi ích khi tiếp tục điều trị.

Chảy máu không kiểm soát được hoặc chảy máu nội tạng: Ngừng liệu pháp tiêu huyết khối. Nếu cần, thay thế máu đã mất và cầm máu bằng cách dùng máu tươi toàn phần, hồng cầu khối, chất kết tủa lạnh hoặc huyết tương đông lạnh tươi, tiểu cầu và/hoặc desmopressin. Có thể dùng các dung dịch làm tăng thể tích huyết tương, nhưng không được dùng dextran vì chất này có tác dụng ức chế kết tụ tiểu cầu. Nếu đang dùng heparin phải ngừng và xem xét dùng protamin là chất đối kháng heparin.

Nhịp tim chậm: Nếu cần, dùng atropin.

Loạn nhịp do tái tưới máu: Dùng thuốc chống loạn nhịp thích hợp, thí dụ lidocain hoặc procainamid. Sốc điện trong trường hợp có nhịp nhanh thất hoặc rung thất.

Phản ứng quá mẫn nhẹ: Dùng thuốc kháng histamin và nếu cần glucocorticoid.

Phản ứng quá mẫn nặng hoặc phản vệ: Ngừng liệu pháp tiêu huyết khối và dùng adrenalin, glucocorticoid liều cao theo yêu cầu.

Hạ huyết áp đột ngột: Nếu hạ huyết áp đột ngột xảy ra trong khi đang tiêm truyền liều cao, nhanh, phải giảm tốc độ truyền. Nếu hạ huyết áp đột ngột xảy ra trong những hoàn cảnh khác hoặc không đáp ứng với sự giảm tốc độ truyền, thì đặt người bệnh ở tư thế Trendelenburg và/hoặc tiêm các dung dịch làm tăng thể tích huyết tương (ngoài dextran), atropin, và/hoặc dùng thuốc tăng huyết áp, thí dụ dopamin, tùy theo diễn biến lâm sàng.

Sốt trên 39 ^{o}C: Dùng paracetamol. Không nên hạ sốt bằng aspirin nếu đã có biến chứng chảy máu do alteplase.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Alteplase chỉ dùng để tiêm tĩnh mạch. Thoát mạch khi tiêm truyền alteplase có thể gây bầm máu và/hoặc viêm.

Pha thành dung dịch: Lọ 50 mg, dùng lọ dung môi kèm theo (50 ml nước cất pha tiêm) để pha; không được lắc; nồng độ cuối cùng là 1 mg/ml. Lọ 100 mg, dùng dụng cụ chuyển với lọ dung môi kèm theo (lọ 100 ml nước cất pha tiêm) để pha, lọ 100 mg không có chân không; nồng độ cuối cùng là 1 mg/ml. Có thể pha loãng dung dịch tiêm với dung dịch tiêm natri clorid 0,9% để có nồng độ 0,5 mg/ml. Tránh lắc nhiều trong khi pha loãng; khi trộn phải xoay nhẹ nhàng và/hoặc lắc chậm. Không dùng các dung dịch tiêm truyền khác kể cả nước vô khuẩn pha tiêm để pha loãng thêm dung dịch đã pha.

Liều dùng:

Nhồi máu cơ tim cấp: Alteplase tiêm tĩnh mạch càng sớm càng tốt sau khi có triệu chứng đầu tiên với tổng liều là 100 mg; tổng liều không được quá 1,5 mg/kg cho người bệnh cân nặng dưới 65 kg. Tổng liều 100 mg có thể cho trong 1 giờ 30 phút (phác đồ nhanh) hoặc trong 3 giờ. Nên dùng phác đồ nhanh khi điều trị nhồi máu cơ tim trong vòng 6 giờ; còn phác đồ 3 giờ nên dùng khi nhồi máu cơ tim quá 6 giờ.

Tiêm trong 1 giờ 30 phút (phác đồ nhanh): Tiêm ngay cả liều 15 mg vào tĩnh mạch, sau đó truyền tĩnh mạch 0,75 mg/kg trong 30 phút, tối đa không quá 50 mg, số còn lại truyền tiếp trong 60 phút sau.

Tiêm trong 3 giờ: Tiêm ngay cả liều 10 mg vào tĩnh mạch, sau đó tiêm truyền tĩnh mạch 50 mg trong 1 giờ, tiếp theo truyền 40 mg còn lại trong 2 giờ tiếp sau.

Lưu ý: Tất cả người bệnh đều phải dùng càng sớm càng tốt 162 - 325 mg viên nhai aspirin không tan trong ruột, sau đó tiếp tục dùng hàng ngày. Dùng kết hợp heparin tiêm tĩnh mạch với điều trị thuốc hoạt hóa plasminogen mô. Ở người bệnh nhồi máu cơ tim cấp, phải bắt đầu điều trị heparin trong giờ đầu và tiếp tục trong 24 - 48 giờ. Liều thích hợp là 60 đvqt/kg (tối đa 4 000 đvqt) tiêm cả liều một lúc, sau đó truyền liên tục 12 đvqt/kg/giờ (tối đa 1 000 đvqt/giờ). Cần điều chỉnh liều để đạt aPTT ấn định (thời gian hoạt hóa từng phần thromboplastin) trong 50 - 70 giây (hoặc ở trong khoảng 1,5 - 2 lần giới hạn trên của đối chứng).

Nghẽn mạch phổi nặng, cấp: Cho tổng liều 100 mg; tổng liều không được quá 1,5 mg/kg cho người bệnh có thể trọng dưới 65 kg. Khởi đầu tiêm tĩnh mạch cả liều 10 mg trong 1 - 2 phút. Lượng thuốc còn lại tiêm truyền tĩnh mạch trong 2 giờ. Dùng kết hợp heparin tiêm tĩnh mạch với điều trị thuốc hoạt hóa plasminogen mô. Phải bắt đầu điều trị heparin trong giờ đầu và tiếp tục trong 24 - 48 giờ. Liều thích hợp là 60 đvqt/kg (tối đa 4 000 đvqt) tiêm cả liều một lúc, sau đó truyền liên tục 12 đvqt/kg/giờ (tối đa 1 000 đvqt/giờ). Cần điều chỉnh liều để đạt aPTT ấn định (thời gian hoạt hóa từng phần thromboplastin) ở trong khoảng 1,5 - 2 giá trị bình thường.

Đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp: Cho liều trong vòng 3 giờ đầu từ khi có triệu chứng đầu tiên. *Lưu ý:* Không nên bắt đầu dùng chất chống đông (như heparin) hoặc tác nhân kháng tiểu cầu (như aspirin) trong vòng 24 giờ sau khi bắt đầu dùng alteplase; mà nên bắt đầu dùng aspirin giữa khoảng thời gian từ 24 - 48 giờ sau khi bắt đầu đột quỵ.

Tổng liều: 0,9 mg/kg (tối đa 90 mg) trong 60 phút.

Người bệnh ≤ 100 kg: Tiêm ngay cả liều 0,09 mg/kg (10% liều 0,9 mg/kg) vào tĩnh mạch trong 1 phút, tiếp tục truyền tĩnh mạch liên tục 0,81 mg/kg (90% liều 0,9 mg/kg) trong 60 phút.

Người bệnh > 100 kg: Tiêm ngay cả liều 9 mg (10% liều 90 mg) vào tĩnh mạch trong 1 phút, tiếp tục truyền tĩnh mạch liên tục 81 mg (90% liều 90 mg) trong 60 phút.

Không nên dùng cho người già ngoài 80 tuổi.

Khôi phục chức năng thông tĩnh mạch trung tâm: Nhỏ giọt alteplase nồng độ 1 mg/ml vào cathete. Liều dùng cho một xoang; đối với catheter đa xoang, xử lý mỗi lần một xoang. Liều thường dùng là 2 mg, sau 2 giờ nhắc lại liều nếu cần thiết. Tổng liều không quá 4 mg.

Người bệnh < 30 kg: Liều dùng là 110% thể tích bên trong của cathete, không được quá 2 mg/2 ml, giữ trong cathete từ 0,5 đến 2 giờ. Sau 2 giờ có thể nhắc lại liều nếu cathete vẫn còn bị tắc.

Người bệnh ≥ 30 kg: Liều dùng là 2 mg (2 ml), giữ trong cathete từ 0,5 đến 2 giờ. Sau 2 giờ có thể nhắc lại liều nếu cathete vẫn còn bị tắc.

Liều cho trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và trẻ em:
Trẻ ≤ 10 kg: Pha loãng 0,5 mg trong dung dịch natri clorid 0,9% để có một thể tích bằng thể tích bên trong của xoang; nhỏ giọt vào xoang trong 1 - 2 phút, để giữ trong xoang trong 1 - 2 giờ, sau đó hút ra khỏi cathete, không truyền vào người bệnh; xối rửa cathete bằng dung dịch natri clorid 0,9%.
Trẻ > 10 kg: Pha 1 mg trong 1 ml dung dịch natri clorid 0,9%; dùng một thể tích bằng thể tích bên trong của xoang; tối đa 2 mg trong 2 ml cho một xoang; nhỏ giọt vào mỗi xoang trong 1 - 2 phút; để giữ trong xoang trong 1 - 2 giờ; sau đó hút ra khỏi cathete, không truyền vào người bệnh; rửa cathete bằng dung dịch natri clorid 0,9%.
[Lưu ý: Một số cơ sở dùng liều thấp hơn (thí dụ, 0,25 mg/0,5 ml) cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ < 3 tháng tuổi].

Tương tác thuốc
Aspirin và heparin đã được dùng cùng và sau khi tiêm truyền alteplase trong xử trí nhồi máu cơ tim cấp và nhồi máu phổi. Vì heparin, aspirin hoặc alteplase có thể gây biến chứng chảy máu, nên cần theo dõi cẩn thận về chảy máu, đặc biệt ở vị trí chọc động mạch.
Cefamandol, cefoperazon, cefotetan, acid valproic: Những thuốc này có thể gây hạ prothrombin huyết, ngoài ra acid valproic có thể ức chế kết tụ tiểu cầu. Dùng đồng thời với thuốc tiêu huyết khối có thể làm tăng nguy cơ chảy máu nặng, vì vậy không nên dùng.
Corticosteroid, acid ethacrynic hoặc salicylat: Có thể xảy ra loét hoặc chảy máu dạ dày trong khi điều trị bằng những thuốc này và gây tăng nguy cơ chảy máu nặng ở những người bệnh dùng liệu pháp tiêu huyết khối.
Tăng tác dụng/độc tính: Alteplase có thể làm tăng mức độ/tác dụng của các chất chống đông, của drotrecogin alfa.
Mức độ/tác dụng của alteplase có thể tăng lên bởi các tác nhân kháng tiểu cầu, các dược thảo (có tính chất chống đông, kháng tiểu cầu), các chất chống viêm không steroid, các salicylat.
Giảm tác dụng: Mức độ/tác dụng của alteplase có thể giảm bởi aprotinin, nitroglycerin.

Độ ổn định và bảo quản
Cần phải bảo quản bột alteplase pha tiêm tránh ánh sáng và để ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C hoặc để tủ lạnh ở 2 - 8 °C. Bột alteplase pha tiêm không chứa chất bảo quản, khi pha với nước cất pha tiêm, phải bảo quản dung dịch này ở 2 - 30 °C và sử dụng trong vòng 8 giờ.
Cần phải bảo quản bột alteplase dùng nhỏ giọt cathete trong tủ lạnh, ở 2 - 8 °C. Pha thành dung dịch: Thêm 2,2 ml nước cất pha tiêm vào lọ; không được lắc; nồng độ cuối cùng là 1 mg/ml. Khi đã pha thành dung dịch, phải bảo quản dung dịch này ở 2 - 30 °C và sử dụng trong vòng 8 giờ. Không trộn các thuốc khác vào dung dịch truyền.

Tương kỵ
Không trộn bất kỳ thuốc khác trong lọ chứa dung dịch alteplase hoặc không dùng các thuốc khác trong cùng dây truyền tĩnh mạch.

Quá liều và xử trí
Thông tin về ngộ độc cấp alteplase còn giới hạn. Nhìn chung, alteplase ở người với liều quy định vẫn có thể gây tăng quá mức các tác dụng dược lý và ngoại ý, chủ yếu là tác dụng trên cầm máu. Vì vậy phải thận trọng khi sử dụng thuốc này.

Thông tin qui chế
Alteplase có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Actilyse

ALVERIN CITRAT

Tên chung quốc tế: Alverine citrate.

Mã ATC: A03AX08.

Loại thuốc: Chống co thắt cơ trơn.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 40 mg; nang: 60 mg, 120 mg.
Viên đạn đặt hậu môn: 80 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Alverin citrat có tác dụng trực tiếp đặc hiệu chống co thắt cơ trơn ở đường tiêu hóa và tử cung, nhưng không ảnh hưởng đến tim, mạch máu và cơ khí quản ở liều điều trị.
Gần đây tác dụng của alverin citrat trên đường tiêu hóa được xác định do 3 cơ chế: Chẹn kênh calci; làm giảm tính nhạy cảm của ruột; ức chế thụ thể serotonin $5HT_1A$.
Dược động học
Sau khi được hấp thu từ đường tiêu hóa, alverin citrat chuyển hóa nhanh chóng thành chất chuyển hóa có hoạt tính, nồng độ cao nhất trong huyết tương đạt được sau khi uống 1 - 1,5 giờ. Sau đó thuốc được chuyển hóa tiếp thành các chất không còn hoạt tính và được thải trừ ra nước tiểu bằng bài tiết tích cực ở thận.

Chỉ định
Chống đau do co thắt cơ trơn ở đường tiêu hóa như hội chứng ruột kích thích, bệnh đau túi thừa của ruột kết, đau do co thắt đường mật, cơn đau quặn thận.
Thống kinh nguyên phát.

Chống chỉ định
Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
Tắc ruột hoặc liệt ruột.
Tắc ruột do phân.
Mất trương lực đại tràng.

Thận trọng
Phải đến khám thầy thuốc nếu xuất hiện các triệu chứng mới hoặc các triệu chứng còn dai dẳng, xấu hơn, không cải thiện sau 2 ngày điều trị.
Viên đạn đặt hậu môn có thể gây phản ứng dương tính khi kiểm tra chống doping. Các vận động viên cần lưu ý.

Thời kỳ mang thai
Mặc dù không gây quái thai nhưng không nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai vì bằng chứng về độ an toàn trong các nghiên cứu tiền lâm sàng còn giới hạn.

Thời kỳ cho con bú
Không nên dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú vì bằng chứng về độ an toàn còn giới hạn.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Buồn nôn, đau đầu, chóng mặt, ngứa, phát ban, phản ứng dị ứng (kể cả phản vệ).

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Các ADR thường nhẹ, không cần phải xử trí. Nếu thấy ngứa, phát ban, cần ngừng thuốc, theo dõi phản ứng phản vệ tuy rất hiếm xảy ra.

Liều lượng và cách dùng
Dùng đường uống hoặc đặt hậu môn.
Uống: Người lớn (kể cả người cao tuổi) mỗi lần 60 - 120 mg dưới dạng citrat, ngày 1 - 3 lần.

Đặt hậu môn: Mỗi lần 80 mg, ngày 2 - 3 lần.
Trẻ em dưới 12 tuổi không nên dùng.

Độ ổn định và bảo quản
Để ở nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 25 °C.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Hạ huyết áp và triệu chứng nhiễm độc giống atropin.
Xử trí: Như khi ngộ độc atropin: Nếu do uống quá liều thì phải rửa dạ dày, nên cho uống than hoạt tính trước khi rửa dạ dày và cần có biện pháp hỗ trợ điều trị hạ huyết áp.

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

Tên thương mại
Akavic; Averinal; Beclorax; Cadispasmin; Dofopam; Dospasmin; Eftispasmin; Gloverin; Harine; Kasparin; Medilspas; Motalv; NDC-Alverin; Nicspa; NIC-SPA; pms-Sparenil; Qbipharine; Quinospastyl; Savisang; Spacmarizine; Spalaxin; Spas-Agi; Spas-Meyer; Spasdipyrin; Spasmaboston; Spasmapyline; Spasmavidi; Spasmcil; Spasmebi; Spasmedil; Spasovanin; Spaspyzin; Spasrincaps; Spasvina; Vacoverin.

AMANTADIN

Tên chung quốc tế: Amantadine.

Mã ATC: N04BB01.

Loại thuốc: Thuốc kháng virus cúm A; thuốc điều trị bệnh Parkinson.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dùng dưới dạng amantadin hydroclorid hoặc amantadin sulfat.
Viên nén 100 mg.
Viên nang 100 mg.
Sirô 10 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Amantadin là một dẫn chất tổng hợp từ adamantan (1 amin ba vòng đối xứng). Thuốc có hai tác dụng khác nhau và không liên quan đến nhau: Tác dụng kháng virus cúm A (chủng nhạy cảm) và tác dụng chống hội chứng Parkinson.
Tác dụng kháng virus cúm typ A chủng nhạy cảm, nhưng không hoặc có rất ít hoạt tính đối với virus cúm B. Cơ chế tác dụng chưa được biết đầy đủ. Khi uống, amantadin ức chế virus sao chép do ngăn chặn hoạt tính của protein M_2 của virus cúm A. Protein M_2 là một protein của toàn bộ màng virus, có chức năng như một kênh ion cần thiết để hạt virus (virion) mất lớp vỏ bọc, nên khi protein M_2 bị ức chế, amantadin làm hạt virus không mất màng bao vỏ bọc nên không giải phóng được acid nucleic vào trong tế bào túc chủ, do đó làm giảm tạo thành các hạt virus (virion) mới, như vậy làm giảm lây nhiễm sang các tế bào mới.
Trong giai đoạn cuối của chu trình sao chép, amantadin cũng ngăn chặn sự trưởng thành của virus ở một vài chủng cúm A (thí dụ chủng H_7). Amantadin không tác động đến sự bám dính và xâm nhập của virus cúm A vào tế bào, cũng như không cản trở tổng hợp các phần tử của virus, chức năng tế bào bình thường, tạo miễn dịch do vắc xin virus cúm bất hoạt.
Amantadin được dùng để điều trị triệu chứng nhiễm đường hô hấp không có biến chứng và dự phòng nhiễm cúm do virus cúm A nhạy cảm với thuốc. Trước khi dùng thuốc, phải tham khảo các khuyến cáo dịch cúm của địa phương, vì các chủng virus cúm lưu hành và tính nhạy cảm với thuốc liên tục thay đổi, và khả năng xuất hiện virus cúm kháng amantadin có thể làm giảm hiệu quả của thuốc.
Khi dùng amantadin trong vòng 24 - 48 giờ sau khi bắt đầu có triệu chứng cúm typ A ở người lớn và trẻ em khỏe mạnh, thuốc đã làm giảm sinh sản virus và làm giảm sốt (cường độ và thời gian), đau đầu, các triệu chứng hô hấp, và người bệnh trở lại bình thường nhanh. Chưa rõ kết quả khi điều trị muộn sau 48 giờ. Hiệu quả điều trị amantadin để phòng ngừa các biến chứng nặng của cúm A chưa rõ, số liệu còn ít.
Biện pháp dự phòng cúm mùa và biến chứng nặng của cúm chủ yếu là hàng năm dùng vắc xin cúm mùa bất hoạt. Amantadin dùng để phòng nhiễm cúm mùa virus A có hiệu quả khoảng 60 - 90% đối với nhiễm cúm A nhạy cảm. Nhưng amantadin chỉ có hiệu quả dự phòng cúm virus A, còn oseltamivir và zanamivir có hiệu quả dự phòng đối với cả 2 cúm A và B khi các chủng nhạy cảm với thuốc. Tác dụng bảo vệ của amantadin và của vắc xin phòng cúm có tác dụng cộng lực.
Nhiễm cúm gia cầm virus A: Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo nên dùng một thuốc ức chế neuraminidase (như oseltamivir) để điều trị cúm gia cầm. Không nên dùng amantadin đơn độc khi đã có sẵn oseltamivir. Tuy nhiên có thể điều trị viêm phổi nặng hoặc diễn biến nặng bằng một thuốc ức chế neuraminidase và một adamantan nếu biết virus H_5N_1 nhạy cảm với adamantan.
Ngoài ra, amantadin còn được dùng để điều trị zona.
Tác dụng chống hội chứng Parkinson: Amantadin tác dụng nhanh trong vòng 48 giờ sau khi uống. Hiệu quả nhằm vào tam chứng của bệnh Parkinson (run, cứng cơ, mất vận động), nhưng chứng mất vận động được cải thiện nhiều. Amantadin cũng có tác dụng đối với các biến chứng ngoại tháp do các thuốc an thần kinh, hiệu quả tương đương các thuốc kháng acetylcholin tổng hợp. Amantadin được dùng trong các hình thái nhẹ và mới bắt đầu gây khó chịu trong sinh hoạt, hoặc người bệnh không dung nạp được liều tối ưu của levodopa do có các tai biến phụ; ở những người bệnh này, cho phụ thêm amantadin có thể cho kết quả tốt. Hiệu quả điều trị cuối cùng của amantadin kém hơn levodopa.
Cơ chế tác dụng hiện nay chưa biết đầy đủ: Các triệu chứng của bệnh Parkinson được coi là do thiếu hụt dopamin ở các thể vân của não. Amantadin làm tăng giải phóng dopamin ở tiền sinap, chẹn tái hấp thu dopamin vào các nơron tiền sinap, đồng thời có một số tác dụng kháng acetylcholin. Amantadin cũng có khả năng làm giảm loạn vận động (dyskinesia) gây ra do levodopa ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson, có thể là do thuốc tác động như một thuốc đối kháng thụ thể N-methyl-D-aspartat.
Dược động học
Hấp thu: Amantadin hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Sau khi uống duy nhất một nang 100 mg, C_{max} trong huyết tương đạt được 0,22 microgam/ml trong vòng 3,3 giờ. Nếu uống dung dịch 100 mg, C_{max} khoảng 0,24 microgam/ml trong vòng 2 - 4 giờ. Nếu uống dung dịch 100 mg ngày 2 lần trong 15 ngày, C_{max} khoảng 0,47 microgam/ml. Nếu uống viên 200 mg lúc đói ở người trưởng thành 19 - 27 tuổi hoặc ở người 60 - 70 tuổi, C_{max} tương ứng khoảng 0,51 hoặc 0,8 microgam/ml. Nồng độ amantadin trong huyết thanh ở người cao tuổi uống liều 100 mg hàng ngày xấp xỉ nồng độ đạt được ở người trẻ tuổi uống liều 200 mg hàng ngày; chưa rõ như vậy là do suy giảm chức năng thận ở người cao tuổi hay do các yếu tố khác liên quan đến tuổi. Sau khi uống 200 mg hàng ngày, 3 người bệnh bị suy thận nặng có biểu hiện nhiễm độc, nồng độ ổn định cao trong máu (2,5 - 4,4 microgam/ml). Dưới 50% người uống 1 liều duy nhất 200 mg amantadin đã phát hiện được một chất chuyển hóa

của amantadin, chất acetylamantadin trong huyết tương. Ở những người phát hiện được trong huyết tương chất chuyển hóa đó, nồng độ của chất chuyển hóa này biểu hiện tới 80% nồng độ amantadin hiện có.
Sinh khả dụng là 86 - 90%.
Phân bố: Thuốc phân bố vào các mô và dịch cơ thể chưa được biết đầy đủ. Ở động vật, thuốc phân bố vào tim, phổi, gan, thận và lách. Sau khi uống amantadin, thuốc phân bố vào nước mũi, nồng độ thuốc thấp hơn nồng độ huyết tương. Thuốc phân bố một tỷ lệ lớn vào hồng cầu; tỷ lệ thuốc trong hồng cầu/thuốc trong huyết tương là 2,7 ở nam có chức năng thận bình thường và 1,4 ở nam có chức năng thận bị tổn thương nặng. Ở một bệnh nhân, nồng độ amantadin trong dịch não tủy xấp xỉ bằng ½ nồng độ trong máu. Amantadin phân bố vào sữa mẹ. Thể tích phân bố sau khi tiêm tĩnh mạch amantadin: 3 - 8 lít/kg ở người khỏe mạnh. Amantadin gắn vào protein huyết thanh khoảng 67% trong phạm vi nồng độ 0,1 - 2 microgam/ml.
Thải trừ: Nửa đời thải trừ của amantadin thay đổi từ 9 - 37 giờ, trung bình 24 giờ hoặc thấp hơn. Hệ số thanh thải của amantadin giảm, nồng độ thuốc tăng trong huyết tương và nửa đời thải trừ có thể kéo dài ở người cao tuổi khỏe mạnh so với người trưởng thành ít tuổi hơn. Ở nam, cao tuổi (60 - 76 tuổi), amantadin có nửa đời khoảng 29 giờ (trong khoảng 20 - 41 giờ).
Ngoài ra, nửa đời amantadin kéo dài ít nhất gấp 2 -3 lần ở người có chức năng thận suy giảm (thí dụ Cl_{cr} < 40 ml/phút/1,73m^2). Nửa đời dao động từ 18,5 - 81,3 giờ ở người bệnh có hệ số thanh thải creatinin 13,7 - 43,1 ml/phút/1,73m^2 và trung bình là 8,3 ngày (trong khoảng 7 - 10,3 ngày) ở người bệnh đang thẩm phân máu nhiều ngày.
Thuốc bài tiết qua nước tiểu (80 - 90% ở dạng không đổi) qua cầu thận và ống thận. Tuy nhiên đã xác định được ít nhất 8 chất chuyển hóa. Amantadin bị N-acetyl hóa và khoảng 5 - 15% liều hấp thu được bài tiết ra nước tiểu dưới dạng acetylamantadin.
Acid hóa nước tiểu làm tăng tốc độ bài tiết thuốc. Amantadin đào thải rất ít qua thẩm phân máu. Ở người suy thận uống 1 liều 300 mg, chỉ 5% liều hoặc ít hơn được thải trừ vào dịch thẩm phân sau 4 giờ thẩm phân máu.

Chỉ định
Hội chứng Parkinson.
Hội chứng ngoại tháp do các thuốc an thần kinh.
Phòng và điều trị cúm A (khi biết chắc hoặc nghi ngờ do virus cúm A nhạy cảm với thuốc).

Chống chỉ định
Mẫn cảm với adamantan (amantadin, rimantadin) hoặc với một thành phần của thuốc.
Có tiền sử loạn tâm thần.
Phụ nữ đang mang thai.
Phụ nữ đang cho con bú.

Thận trọng
Phải thông báo cho người bệnh là thuốc ảnh hưởng xấu lên khả năng tập trung và khả năng phối hợp vận động, ở người cần có phản xạ nhanh, ví dụ người vận hành máy móc hoặc lái xe có động cơ. Phải giảm liều và theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu ngộ độc amantadin ở các đối tượng sau:
Suy thận, hoặc mắc bệnh gan.
Suy tim ứ máu, phù ngoại vi, hạ huyết áp thế đứng.
Loạn tâm thần, co giật.
Đang dùng thuốc có tác dụng kích thích hệ thần kinh trung ương.
Quá 65 tuổi.
Có tiền sử viêm da dạng eczema.
Ngừng dùng thuốc đột ngột ở người bệnh Parkinson sẽ làm bệnh tiến triển xấu đi nhanh chóng.
Do amantadin có thể làm dãn đồng tử, thuốc không được dùng cho người bị glôcôm góc đóng chưa được điều trị.
Phải theo dõi cẩn thận khi giảm liều amantadin hoặc ngừng thuốc, đặc biệt ở người đang dùng thuốc an thần kinh, vì có thể xuất hiện hội chứng ác tính an thần kinh.
Phải chú ý đến chủng virus A kháng thuốc trước khi điều trị. Phải tham khảo thông báo dịch tễ địa phương.
Người mắc bệnh Parkinson không được uống nhiều rượu trong thời gian dùng thuốc.
Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú.
Động kinh hay loét dạ dày.

Thời kỳ mang thai
Chống chỉ định dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Chống chỉ định trong thời kỳ cho con bú. Amantadin làm tăng hoạt tính dopamin, ảnh hưởng lên sự bài tiết prolactin của tuyến yên, có thể dẫn đến ngừng bài tiết sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
Da: Mạng lưới xanh tím: Rối loạn vận mạch ở da làm cho da bị đổi màu, có các vân (xảy ra khi uống thuốc dài ngày, chủ yếu ở chi dưới, không có rối loạn chức năng thận hay tim mạch, mà là do co thắt tiểu động mạch và tiểu tĩnh mạch ở da; triệu chứng này giảm khi để chân cao. Thường xuất hiện trong vòng 1 tháng đến 1 năm sau khi bắt đầu uống amantadin).
Tâm thần: Chóng mặt, mất ngủ, trầm cảm, lo âu, dễ bị kích thích, lú lẫn, nhức đầu.
Tim mạch: Hạ huyết áp thế đứng, phù ngoại biên.
Tiêu hóa: Chán ăn, táo bón, ỉa chảy, buồn nôn, khô miệng.
Hô hấp: Khô mũi.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Hô hấp: Khó thở.
Hệ thần kinh trung ương: Mất phối hợp động tác, khó phát âm.
Tâm thần: Loạn tâm thần, khó tập trung, ảo giác, hình thành ý tưởng tự tử.
Tiết niệu - sinh dục: Bí đái, đái rắt.
Mắt: Rối loạn thị giác, phù giác mạc, liệt dây thần kinh thị giác.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Máu: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính.
Da: Nổi mẩn, viêm da dạng eczema.
Thần kinh: Động kinh. Hội chứng ác tính an thần kinh (khi giảm liều hoặc ngừng thuốc)
Mắt: Cơn đảo nhãn cầu.
Tiết niệu - sinh dục: Giảm tình dục, rối loạn xuất tinh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Theo dõi thường xuyên chức năng thận và các triệu chứng rối loạn thần kinh.
Ngừng thuốc nếu cần.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Uống amantadin 1 lần hoặc tốt nhất chia làm 2 lần để giảm thiểu tác dụng phụ. Nếu mất ngủ, uống liều cuối cách xa giờ ngủ.
Liều dùng:
Điều trị bệnh Parkinson:
Liệu pháp dùng 1 thuốc: Liều thông thường là 100 mg/lần, ngày uống 2 lần. Liều tối đa là 400 mg/ngày, chia làm nhiều lần. Cần

theo dõi chặt chẽ người dùng amantadin liều cao. Phải dùng liều thấp nhất có hiệu quả đối với người bệnh trên 65 tuổi vì có tiềm năng hệ số thanh thải thận bị giảm ở lứa tuổi này. Khi ngừng điều trị amantadin, phải giảm liều dần dần để tránh bệnh nặng lên. Cách 1 tuần, giảm nửa liều.

Dùng kết hợp với levodopa: Liều duy trì của amantadin là 100 - 200 mg/ngày; còn liều levodopa thì được tăng dần lên, như vậy làm giảm bớt được dao động tác dụng đôi khi xảy ra do dùng liệu pháp dopamin đơn độc, nhưng amantadin cũng rất hữu ích đối với người bệnh không thể tăng liều levodopa do tác dụng không mong muốn. Đối với người mắc bệnh nặng kết hợp hoặc người đang uống liều cao các thuốc chống Parkinson khác: liều ban đầu là 100 mg/ngày. Sau 7 - 14 ngày dùng liều 100 mg/ngày, liều có thể tăng lên 100 mg/lần, 2 lần mỗi ngày nếu cần.

Không được ngừng amantadin đột ngột ở người bệnh Parkinson.

Điều trị các hội chứng ngoại tháp: 100 mg/lần, ngày uống hai lần; liều tối đa là 300 mg/ngày chia làm 3 lần.

Điều trị và phòng bệnh cúm A nhạy cảm với thuốc không biến chứng:

Người lớn (thiếu niên và người trưởng thành < 65 tuổi): Liều thông thường: 200 mg/ngày, có thể uống 1 lần, hoặc tốt hơn chia làm 2 lần. Liều này cần giảm ở người bị suy tim sung huyết, phù ngoại biên, hạ huyết áp thế đứng hoặc suy thận. Nhà sản xuất cho rằng liều 100 mg/ngày được khuyến cáo dùng cho người có biểu hiện nhiễm độc hệ thần kinh trung ương hoặc ở bộ phận khác khi dùng liều 200 mg.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi): 100 mg/ngày uống 1 lần (liều tối đa). Liều này có thể giảm đối với một số người cao tuổi.

Trẻ em: 1 - 9 tuổi: 5 mg/kg/ngày chia làm 2 lần (Nhà sản xuất khuyến cáo: 4,4 - 8,8 mg/kg/ngày). Tối đa 150 mg/ngày; ≥ 10 tuổi và < 40 kg: 5 mg/kg/ngày. Tối đa 150 mg/ngày; ≥ 10 tuổi và > 40 kg: 100 mg/lần ngày uống 2 lần.

Thời gian điều trị: Khi điều trị, amantadin phải cho uống càng sớm càng tốt, nên trong vòng 24 - 48 giờ sau khi có triệu chứng hô hấp do cúm A. Điều trị kéo dài có thể cho tới 5 ngày hoặc 24 - 48 giờ sau khi hết các triệu chứng. Khi dự phòng, amantadin thường cho trong 2 - 4 tuần sau khi tiêm vắc xin phòng virus cúm (dùng để bổ trợ cho tiêm vắc xin). Thời gian dự phòng bằng thuốc kháng virus phụ thuộc vào từng người bệnh. Để có hiệu quả tối đa, phải uống thuốc kháng virus hàng ngày trong thời gian hoạt động của cúm trong cộng đồng.

Liều trong suy thận:

Liều amantadin phải được điều chỉnh cẩn thận khi dùng cho người suy thận. Một số nhà lâm sàng khuyến cáo phải lấy máu thường xuyên để định lượng nồng độ thuốc.

Một số nhà sản xuất đã khuyến cáo như sau: Cl_{cr}: 15 - 50 ml/phút/1,73m^2: Ngày đầu 200 mg, tiếp theo liều duy trì 100 mg/lần/ngày cho người bệnh có Cl_{cr}: 30 - 50 ml/phút/1,73m^2 hoặc 1 lần cách nhau 2 ngày cho người bệnh có Cl_{cr}: 15 - 29 ml/phút/1,73m^2. Người bệnh có Cl_{cr}< 15 ml/phút/1,73m^2 và thẩm phân máu uống 200 mg cách nhau 7 ngày/lần.

Vì điều chỉnh liều dựa vào độ thanh thải creatinin có thể chỉ ước lượng liều tối ưu cho từng người bệnh, nên phải theo dõi cẩn thận các bệnh nhân để phát hiện sớm các tai biến phụ và liều có thể phải giảm thêm hoặc ngừng thuốc nếu cần.

Thẩm phân máu rất ít có tác dụng đào thải amantadin.

Tương tác thuốc

Thuốc kháng acetylcholin: Amantadin có thể làm tăng tác dụng thần kinh và tác dụng kháng acetylcholin ở người đang dùng thuốc có hoạt tính kháng acetylcholin. Nếu dùng amantadin cho người bệnh đã dùng tới gần ngưỡng dung nạp của thuốc kháng acetylcholin, có thể xảy ra nhiễm độc atropin gây bị lẫn về đêm và hoang tưởng. Liều của thuốc kháng acetylcholin phải giảm trước khi bắt đầu liệu pháp amantadin hoặc phải giảm liều của cả 2 thuốc trước khi xuất hiện tác dụng phụ giống atropin.

Vắc xin virus cúm: Amantadin hydroclorid không cản trở đáp ứng miễn dịch của vắc xin cúm bất hoạt và thuốc có thể cho đồng thời với vắc xin.

Tính an toàn và hiệu quả của dùng đồng thời vắc xin virus cúm sống vào mũi và thuốc kháng virus cúm (như amantadin, oseltamivir, rimantadin, zanamivir) chưa được nghiên cứu. Vì các thuốc kháng virus cúm làm giảm sao chép của virus cúm, nên không được dùng vắc xin virus cúm sống vào mũi cho tới khi ít nhất 48 giờ sau khi ngừng amantadin và không được cho amantadin ít nhất 2 tuần sau khi dùng vắc xin virus sống nhỏ mũi.

Thuốc kích thích hệ thần kinh trung ương: Để tránh khả năng tăng kích thích hệ TKTW do tác dụng cộng lực, cần thận trọng khi dùng amantadin cho người đang dùng các thuốc kích thích TKTW.

Cotrimoxazol: Mê sảng nhiễm độc đã xảy ra ở một người bệnh dùng ổn định amantadin, khi bắt đầu dùng cotrimoxazol. Khi ngừng dùng thuốc, hết mê sảng.

Thuốc chống loạn nhịp: Quinin và quinidin làm giảm thanh thải amantadin qua thận.

Thuốc lợi tiểu: Bệnh nhân Parkinson đã ổn định với amantadin liều 300 mg/ngày đã phát triển các triệu chứng nhiễm độc của amantadin như mất phối hợp động tác khi đi, giật cơ và lú lẫn 7 ngày sau khi bắt đầu điều trị triamteren và hydroclorothiazid. Tác dụng này được cho là do ống thận giảm tiết amantadin.

Thuốc kháng histamin có tác động đến hệ thần kinh trung ương (thuốc có tác dụng kháng acetylcholin) dùng đồng thời với amantadin có thể làm tăng các tác dụng phụ lên hệ thần kinh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản amantadin trong lọ kín, để nơi khô ráo, nhiệt độ 15 - 30 ºC. Tránh để đông lạnh dung dịch amantadin.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với quá liều amantadin. Nếu quá liều mới xảy ra, thì cần rửa ngay dạ dày hoặc gây nôn. Cần phải điều trị hỗ trợ toàn thân (đảm bảo thông khí, giữ đường thở thông, cung cấp oxy, hô hấp hỗ trợ) và phải theo dõi tình trạng tim mạch, huyết áp, mạch, hô hấp, thân nhiệt, điện giải, lưu lượng nước tiểu, pH nước tiểu. Cần cho người bệnh nhiều nước và nếu cần thì truyền dịch tĩnh mạch. Có thể dùng chất làm toan nước tiểu để làm tăng tốc độ đào thải amantadin. Cần theo dõi người bệnh xem có dấu hiệu bị kích thích hoặc động kinh không; nếu có thì phải dùng thuốc an thần và thuốc chống co giật. Truyền chậm vào tĩnh mạch physostigmin 1 - 2 mg mỗi lần, cách nhau 1 - 2 giờ cho người lớn và 0,5 mg mỗi lần, cách nhau 5 - 10 phút (tối đa là 2 mg/giờ) cho trẻ em sẽ có tác dụng tốt trong trường hợp hệ thần kinh trung ương bị ngộ độc amantadin. Phải theo dõi xem người bệnh có bị loạn nhịp tim và hạ huyết áp hay không; nếu cần thì phải điều trị loạn nhịp và hạ huyết áp. Phải cẩn thận khi dùng các thuốc cường giao cảm nhằm duy trì tần số tim và huyết áp, vì các thuốc này có thể làm cho người bệnh dễ bị nhịp nhanh thất nghiêm trọng.

AMBROXOL

Tên chung quốc tế: Ambroxol.

Mã ATC: R05CB06.

Loại thuốc: Thuốc long đờm.

Dạng thuốc và hàm lượng
Ambroxol chủ yếu được dùng dưới dạng muối hydroclorid.
Viên nén 30 mg.
Dung dịch uống, lọ 50 ml: 30 mg/5 ml.
Thuốc tiêm: 15 mg/2 ml.
Khí dung: 15 mg/2 ml.
Sirô: 15 mg/5 ml, 30 mg/5 ml.
Nang giải phóng chậm 75 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Ambroxol là một chất chuyển hóa của bromhexin, có tác dụng và công dụng tương tự như bromhexin. Ambroxol có tác dụng làm đờm lỏng hơn, ít quánh hơn nên dễ bị tống ra ngoài, vì vậy thuốc có tác dụng long đờm. Một vài tài liệu có nêu ambroxol cải thiện được triệu chứng và làm giảm số đợt cấp tính trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng.
Kết quả nghiên cứu gần đây cho thấy ambroxol có tính chất kháng viêm và có hoạt tính của chất chống oxy hóa. Ngoài ra, ambroxol còn có tác dụng gây tê tại chỗ thông qua chẹn kênh natri ở màng tế bào. Ambroxol có thể kích thích tổng hợp và bài tiết chất diện hoạt phế nang. Thuốc đã được coi là một chất hoạt hóa chất diện hoạt phế nang. Tuy vậy, thuốc không có hiệu quả khi dùng cho người mẹ để phòng hội chứng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh, nhưng thuốc có hiệu quả khiêm tốn khi điều trị sớm cho trẻ nhỏ phát bệnh.
Khí dung ambroxol có tác dụng đối với người bệnh ứ protein phế nang, mà không chịu rửa phế quản. Ambroxol cũng có tác dụng bài tiết acid uric qua nước tiểu, tác dụng này phụ thuộc vào liều. Liều tối thiểu có hiệu quả làm giảm acid uric huyết tương khoảng 250 - 500 mg/ngày chia làm 2 lần. Liều cao tới 1 g vẫn dung nạp tốt.
Dược động học:
Ambroxol hấp thu nhanh sau khi uống, thuốc khuếch tán nhanh từ máu đến mô với nồng độ thuốc cao nhất trong phổi. Sinh khả dụng khoảng 70%. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 0,5 - 3 giờ sau khi dùng thuốc. Với liều điều trị, thuốc liên kết với protein huyết tương xấp xỉ 90%. Nửa đời trong huyết tương từ 7 - 12 giờ. Ambroxol được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Thuốc bài tiết qua thận khoảng 83%.

Chỉ định
Các bệnh cấp và mạn tính ở đường hô hấp có kèm tăng tiết dịch phế quản không bình thường, đặc biệt trong đợt cấp của viêm phế quản mạn, hen phế quản.

Chống chỉ định
Người bệnh đã biết quá mẫn với ambroxol hoặc các thành phần của thuốc.
Loét dạ dày tá tràng tiến triển.

Thận trọng
Cần chú ý với người bị loét đường tiêu hóa và các trường hợp ho ra máu, vì ambroxol có thể làm tan các cục đông fibrin và làm xuất huyết trở lại. Chỉ điều trị ambroxol một đợt ngắn, không đỡ phải thăm khám lại.

Thời kỳ mang thai
Chưa có tài liệu nói đến tác dụng xấu khi dùng thuốc trong lúc mang thai. Dù sao cũng cần thận trọng khi dùng thuốc này trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú
Chưa có thông tin về nồng độ của bromhexin cũng như ambroxol trong sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
Tiêu hóa: Tai biến nhẹ, chủ yếu sau khi tiêm như ợ nóng, khó tiêu, đôi khi buồn nôn, nôn.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Dị ứng, chủ yếu phát ban.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Phản ứng kiểu phản vệ cấp tính, nặng, nhưng chưa chắc chắn là có liên quan đến ambroxol, miệng khô và tăng các transaminase.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Ngừng điều trị nếu cần thiết.

Liều lượng và cách dùng
Uống: uống với nước sau khi ăn.
Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: 30 - 60 mg/lần, 2 lần/ngày.
Trẻ em 5 - 10 tuổi: 15 - 30 mg/lần, ngày 2 lần.
Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch
Người lớn và trẻ trên 10 tuổi: 15 mg/lần, ngày 2 - 3 lần.
Trẻ em 5 - 10 tuổi: 7,5 mg/lần, ngày 2 - 3 lần.
Khí dung:
Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: 15 mg/lần, ngày 1 - 2 lần.
Trẻ em 5 - 10 tuổi: 7,5 mg/lần, ngày 2 - 3 lần.

Tương tác thuốc
Dùng ambroxol với kháng sinh (amoxicilin, cefuroxim, erythromycin, doxycyclin) làm tăng nồng độ kháng sinh trong nhu mô phổi.
Không phối hợp ambroxol với một thuốc chống ho (thí dụ codein) hoặc một thuốc làm khô đờm (thí dụ atropin): Phối hợp không hợp lý.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ phòng.

Quá liều và xử trí
Chưa có báo cáo về dấu hiệu quá liều. Nếu xảy ra, cần ngừng thuốc và điều trị triệu chứng.

Thông tin qui chế
Ambroxol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Abrocto; Adiovir; Ambrocap; Ambroco; Ambroflam; Ambron; Ambrotor; Ammuson; Amsolyn YY; Amucap; Ancolator; Axomus; Babysolvan; Becobrol 30; Befabrol; Cadiroxol; Clobunil; Cozz Expec; Halixol; Latoxol; Legomux; Lobonxol; Lucyxone; Meyerbroxol; Mucosolvan; Mussan; Muxol; Nabro; Naroxol; Olesom; Ovenka; Qamasol; Ramol syrup; SAVIBroxol 30; Shinoxol; SP Ambroxol; Unibraxol Tab; Vinka; Xolibrox.

AMIKACIN

Tên chung quốc tế: Amikacin.

Mã ATC: J01GB06, D06AX12; S01AA21.

Loại thuốc: Kháng sinh họ aminoglycosid.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dung dịch tiêm amikacin sulfat (có sulfit để ổn định): 50 mg/1 ml (dùng cho trẻ em) và 250 mg/ml (2 ml, 4 ml).
Bột amikacin sulfat để pha tiêm (không có sulfit): Lọ 250 mg hoặc 500 mg bột, kèm theo tương ứng 2 ml hoặc 4 ml dung môi để pha thuốc tiêm.
Biểu thị liều lượng và hàm lượng của amikacin sulfat dưới dạng amikacin. 1,3 mg amikacin sulfat tương ứng với 1,0 mg amikacin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amikacin sulfat là kháng sinh bán tổng hợp họ aminoglycosid. Thuốc diệt khuẩn nhanh do gắn hẳn vào tiểu đơn vị 30S của ribosom vi khuẩn và ngăn chặn sự tổng hợp protein của vi khuẩn. Aminoglycosid bị thu giữ và xâm nhập qua màng tế bào là một quá trình phụ thuộc năng lượng ưa khí. Như vậy, hoạt tính aminoglycosid bị giảm nhiều trong môi trường kỵ khí. Aminoglycosid có đặc điểm là có tác dụng hậu kháng sinh, nghĩa là hoạt tính diệt khuẩn vẫn còn sau khi nồng độ thuốc trong huyết thanh đã xuống dưới nồng độ ức chế tối thiểu. Đặc tính này có thể giải thích hiệu quả của thuốc dùng một lần trong ngày.

Hoạt tính kháng khuẩn của amikacin chủ yếu chống các trực khuẩn Gram âm ưa khí. Amikacin được dùng để điều trị nhiễm khuẩn nặng, kể cả nhiễm khuẩn trong ổ bụng, viêm phúc mạc do các vi khuẩn gram âm nhạy cảm, bao gồm: *Acinetobacter, E. coli, Enterobacter, Klebsiella, Proteus, Providencia, Pseudomonas.* Amikacin thường dùng đầu tiên để điều trị nhiễm khuẩn Gram âm bệnh viện, nhất là ở những vùng vi khuẩn kháng gentamicin và tobramycin.

Thuốc không có tác dụng chống các vi khuẩn kỵ khí và không tác dụng trong môi trường acid hoặc có áp suất oxygen thấp. Thuốc tác dụng hạn chế đối với đa số vi khuẩn Gram dương. *Strept. pneumoniae* và *Strept. pyogenes* kháng thuốc mạnh. Amikacin tác dụng hiệp đồng với penicilin để ức chế *Strept. faecalis* hoặc *alpha Streptococcus,* với các penicilin chống *Pseudomonas* (aztreonam, imipenem, ceftazidim...) để ức chế *Pseudomonas*, và với metronidazol hoặc các thuốc chống vi khuẩn kỵ khí khác để ức chế các vi khuẩn kỵ khí. Thuốc cũng tác động hiệp đồng với nafcilin hoặc oxacilin để chống *Staphylococcus aureus*.

Amikacin là một aminoglycosid kháng lại phần lớn các enzym làm bất hoạt thuốc do cả 2 loại vi khuẩn Gram âm và Gram dương tiết ra. Do đó, thuốc có thể tác dụng trên các vi khuẩn kháng các aminoglycosid khác.

Theo thông báo của Ban giám sát quốc gia về tính kháng thuốc của vi khuẩn (ASTS) của Bộ Y tế Việt Nam năm 2002: Mức độ kháng amikacin của *Escherichia coli* là 7,5%, mức độ kháng của loài *Enterobacter* là 24,4%, của loài *Krebsiella* là 18,1%, của loài *Citrobacter* là 19,2%, của loài *Proteus,* là 10,7%, của *Staphylococcus aureus* là 20,8%, của *Moraxella catarrhalis* là 0%. *Pseudomonas aeruginosa* kháng amikacin là 33%, loài *Acinetobacter* là 46,7%, *Staphylococcus viridans* là 85,4%, *Staphylococcus pyogenes* là 67,2%.

Dược động học

Amikacin hấp thu kém qua đường tiêu hóa. Sau khi tiêm bắp 1 liều đơn 7,5 mg/kg amikacin cho người lớn có chức năng thận bình thường nồng độ đỉnh huyết tương 17 - 25 microgam/ml đạt được trong 45 phút đến 2 giờ. Khi truyền tĩnh mạch với liều 7,5 mg/kg trong 30 phút, nồng độ đỉnh của thuốc trung bình 38 microgam/ml đạt ngay sau khi truyền, giảm xuống 18 microgam/ml 1 giờ sau và và 0,75 microgam/ml 10 giờ sau.

Sau khi tiêm 10 giờ, amikacin khuếch tán nhanh vào cơ thể (xương, tim, túi mật, mô phổi, mật, đờm, chất tiết phế quản, dịch màng phổi và hoạt dịch).

Nửa đời trong huyết thanh là 2 - 3 giờ ở người có chức năng thận bình thường và 30 - 86 giờ ở người có suy chức năng thận nặng. Nửa đời trong huyết thanh là 4 - 5 giờ ở trẻ nhỏ 7 hoặc trên 7 ngày tuổi đẻ đủ tháng, 7 - 8 giờ ở trẻ đẻ nhẹ cân 1 - 3 ngày tuổi.

Ở người lớn có chức năng thận bình thường, 94 - 98% liều đơn, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, đào thải không biến đổi qua cầu thận trong vòng 24 giờ.

Amikacin thấm qua nhau thai và khuếch tán vào dịch nước ối. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh của thai nhi bằng 16% nồng độ đỉnh trong huyết thanh của bà mẹ.

Ở trẻ sơ sinh, tiêm bắp liều 7,5 mg/kg amikacin thì sau 30 phút nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 17 - 20 microgam/ml. Ở trẻ em 3,5 tháng tuổi, sau 30 - 60 phút nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 11,8 - 23 microgam/ml và sau 12 giờ không phát hiện được thuốc ở trong huyết thanh. Trẻ em đến 6 tuổi với liều tiêm bắp 7,5 mg/kg thuốc amikacin, sau 30 phút đến 60 phút nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 9 - 29 microgam/ml và sau 12 giờ không phát hiện được thuốc ở trong huyết thanh.

Nồng độ amikacin thấm rất thấp vào dịch não tủy sau khi tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Ở trẻ nhỏ, nồng độ thuốc trong dịch não tủy bằng 10 - 20% nồng độ thuốc trong huyết thanh đồng thời, nhưng khi màng não bị viêm, nồng độ thuốc trong dịch não tủy có thể bằng 50% nồng độ thuốc trong huyết thanh đồng thời.

Thẩm phân máu và màng bụng loại bỏ được amikacin.

Chỉ định

Điều trị nhiễm khuẩn ổ bụng nặng (kể cả viêm phúc mạc) do các vi khuẩn Gram âm, cần kết hợp với các kháng sinh khác.

Amikacin kết hợp với ampicilin hoặc cephalosporin thế hệ 3 điều trị viêm màng não do vi khuẩn gram âm.

Điều trị nhiễm khuẩn nặng, đe dọa tính mạng, đặc biệt chưa biết nguyên nhân hoặc nhiễm khuẩn máu nghi do trực khuẩn Gram âm.

Thuốc dùng phối hợp với cephalosporin, penicilin và các kháng sinh khác, phụ thuộc vào loại nhiễm khuẩn.

Điều trị phải dựa vào kết quả nuôi cấy vi khuẩn.

Thông thường, nên phối hợp với một kháng sinh beta-lactam.

Khi nhiễm khuẩn toàn thân do *P. aeruginosa*, phối hợp với piperacilin.

Nếu viêm nội tâm mạc do *S. faecalis* hoặc *alpha Streptococcus*, phối hợp với ampicilin hoặc benzylpenicilin tương ứng.

Để điều trị vi khuẩn kỵ khí, phối hợp với metronidazol hoặc một thuốc chống vi khuẩn kỵ khí khác.

Gentamicin vẫn là thuốc hàng đầu để điều trị nhiễm khuẩn Gram âm, đặc biệt vì rẻ. Amikacin chỉ được dùng đặc biệt trong các trường hợp có thể có kháng gentamicin hoặc tobramycin.

Chống chỉ định

Quá mẫn với các aminoglycosid, bệnh nhược cơ.

Thận trọng

Phải dùng amikacin thận trọng, đặc biệt đối với người cao tuổi và trẻ nhỏ, vì có nguy cơ cao độc cho tai và cho thận. Phải giám sát chức năng thính giác và chức năng thận. Tránh dùng thuốc kéo dài và/hoặc lặp lại. Cần phải tránh dùng đồng thời hoặc nối tiếp với các thuốc khác có độc tính cho thính giác hoặc thận (cả dùng toàn thân và tại chỗ).

Không dùng quá liều khuyến cáo.

Nhất thiết phải định lượng nồng độ thuốc trong huyết thanh khi dùng cho người bị tổn thương thận.

Khi người bệnh uống nhiều nước và có chức năng thận bình thường thì ít nguy cơ nhiễm độc thận, nếu không vượt quá liều khuyến cáo.

Việc kiểm tra chức năng thận trong quá trình điều trị bằng aminoglycosid ở người bệnh cao tuổi có suy giảm chức năng thận là đặc biệt quan trọng.

Phải dùng thận trọng amikacin với các người bệnh rối loạn hoạt động cơ, như nhược cơ hoặc Parkinson, vì thuốc này làm yếu cơ trầm trọng, do tác dụng kiểu cura của thuốc lên liên kết thần kinh cơ.

Giống các kháng sinh khác, dùng amikacin có thể gây tăng sinh các vi sinh vật không nhạy cảm. Nếu xuất hiện điều đó, phải tiến hành điều trị thích hợp.

Thời kỳ mang thai

Aminoglycosid có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho người mang thai.

Nếu dùng amikacin trong khi mang thai hoặc bắt đầu có thai trong khi đang dùng thuốc, người bệnh phải được thông báo là có khả năng nguy hiểm cho thai nhi, kể cả hội chứng nhược cơ. Vì vậy, việc dùng thuốc an toàn cho người mang thai chưa được xác định.

Thời kỳ cho con bú

Amikacin khuếch tán rất ít vào sữa mẹ. Không biết rõ amikacin có đào thải vào trong sữa hay không. Theo nguyên tắc chung, không cho con bú khi dùng thuốc, vì nhiều thuốc được tiết vào sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR phụ thuộc vào liều dùng.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Chóng mặt.

Tiết niệu: Protein niệu, tăng creatinin và tăng urê máu.

Thính giác: Giảm khả năng nghe, độc với hệ tiền đình như buồn nôn và mất thăng bằng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Toàn thân: Sốt.

Máu: Tăng bạch cầu ái toan.

Da: Ngoại ban.

Gan: Tăng transaminase.

Tiết niệu: Tăng creatinin máu, albumin niệu, nước tiểu có hồng cầu, bạch cầu và đái ít.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Nhức đầu.

Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Tuần hoàn: Tăng huyết áp.

Thần kinh: Dị cảm, run, nhược cơ, liệt.

Các cơ quan khác: Đau khớp.

Tai: Điếc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các thuốc lợi tiểu tác dụng nhanh như furosemid tăng nguy cơ độc với thính giác và thận.

Nếu người bệnh trước đó đã điều trị với các thuốc có nguy cơ độc với tai hoặc thận như các aminoglycosid khác thì phải chú ý đến sự nguy hiểm do tích lũy thuốc.

Một số chế phẩm có chứa natri sulfit (chất ổn định) có thể gây dị ứng mạnh, đặc biệt với người có tiền sử hen.

Khi suy thận, chỉ dùng amikacin khi thật cần và điều chỉnh liều theo sự thay đổi nồng độ creatinin máu hoặc độ thanh thải creatinin. Phải giám sát chức năng thận và thính giác. Cần phải kiểm tra nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Amikacin sulfat dùng tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch. Để tiêm bắp, dùng dung dịch sẵn có, có nồng độ thích hợp 50 hoặc 250 mg/ml, không được pha loãng. Để truyền tĩnh mạch, đối với người lớn, pha 500 mg amikacin vào 100 - 200 ml dịch truyền thông thường như dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5%. Liều thích hợp amikacin phải truyền trong 30 - 60 phút.

Đối với trẻ em, thể tích dịch truyền phụ thuộc vào nhu cầu người bệnh, nhưng phải đủ để có thể truyền trong 1 - 2 giờ ở trẻ nhỏ, hoặc 30 - 60 phút ở trẻ lớn.

Liều lượng:

Liều amikacin sulfat được tính theo amikacin và giống nhau khi tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Liều lượng phải dựa vào cân nặng lý tưởng tính theo chiều cao.

Liều thông thường đối với người lớn và trẻ lớn tuổi, có chức năng thận bình thường là 15 mg/kg/ngày, chia làm các liều bằng nhau để tiêm cách 8 hoặc 12 giờ/lần.

Liều hàng ngày không được vượt quá 15 mg/kg hoặc 1,5 g. Điều trị không nên kéo dài quá 7 - 10 ngày và tổng liều ở người lớn không được vượt quá 15 g. Cần tránh nồng độ đỉnh trong huyết tương lớn hơn 30 - 35 microgam/ml và nồng độ đáy trong huyết tương lớn hơn 5 - 10 microgam/ml.

Trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non: Liều nạp đầu tiên 10 mg/kg, tiếp theo là 7,5 mg/kg cách nhau 12 giờ/lần.

Hiện nay có chứng cứ là tiêm kháng sinh nhóm aminoglycosid 1 lần/ngày, ít nhất cũng tác dụng bằng và có thể ít độc hơn khi liều được tiêm làm nhiều lần trong ngày. Tiêm amikacin ngày 1 lần thuận tiện hơn, cho nồng độ thuốc thỏa đáng trong huyết thanh, và trong nhiều trường hợp đã thay thế hẳn phác đồ tiêm nhiều lần hàng ngày (tiêm làm 2 - 3 lần trong 24 giờ). Phải tham khảo hướng dẫn của địa phương nếu có về liều lượng và nồng độ thuốc trong huyết thanh. Phải tránh dùng phác đồ liều cao, tiêm 1 lần/ngày amikacin cho người bị viêm nội tâm mạc do vi khuẩn Gram dương, viêm nội tâm mạc HACEK *(Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella),* bỏng trên 20% diện tích cơ thể, sốt giảm bạch cầu trung tính, viêm màng não hoặc Cl_{cr}< 20 ml/phút. Hiện nay chưa có đủ chứng cứ để khuyến cáo dùng liều cao, tiêm 1 lần/ngày cho người mang thai.

Ở người có tổn thương thận, nhất thiết phải định lượng nồng độ amikacin huyết thanh, phải theo dõi kỹ chức năng thận và phải điều chỉnh liều.

Căn cứ vào nồng độ thuốc trong huyết thanh và mức độ suy giảm của thận, đối với người suy thận, có thể dùng các liều 7,5 mg/kg thể trọng, theo các khoảng cách thời gian ghi trong bảng dưới đây, tùy thuộc vào nồng độ creatinin huyết thanh hoặc vào độ thanh thải creatinin.

Creatinin trong huyết thanh (micromol/l)	**Độ thanh thải creatinin** (ml/phút/1,73 m^2)	**Khoảng cách liều dùng** (giờ)
≤ 110	> 100	12
111 - 150	100 - 55	15
151 - 200	54 - 40	18
201 - 255	39 - 30	24
256 - 335	29 - 22	30
≥ 336	< 22	≥ 36

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời hoặc nối tiếp amikacin với các tác nhân gây độc với thận hoặc thính giác khác có thể làm tăng độc tính nguy hiểm của aminoglycosid. Dùng amikacin với các thuốc phong bế thần kinh cơ, có thể tăng nguy cơ gây chẹn thần kinh cơ dẫn đến liệt hô hấp. Amikacin có thể làm tăng tác dụng thuốc giãn cơ cura và thuốc gây mê. Amikacin còn có thể tương tác với một số thuốc khác như các penicilin hoạt phổ rộng, furosemid, bumetanid, hoặc indomethacin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản amikacin sulfat tiêm ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh đông lạnh. Nếu giữ ở nhiệt độ phòng, bảo quản được ít nhất 2 năm kể từ ngày sản xuất. Tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Không được trộn lẫn amikacin với các thuốc khác, đặc biệt là với kháng sinh nhóm beta-lactam.

Quá liều và xử trí
Khi gặp quá liều hoặc có phản ứng độc, có thể chạy thận nhân tạo hoặc thẩm phân màng bụng để đẩy nhanh quá trình thải trừ amikacin. Ở trẻ sơ sinh, có thể thay máu.

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

Tên thương mại
Abicin 250; Akicin inj.; Amikabiotic; Amikacina; Amikaye; Amiktale; Amisine; Amkey; Biodacyna; Chemacin; Daehandakacin; Inakin; Itamekacin; Kacina; Kiaso Inj.; Koprixacin Inj; Kupramickin; Likacin; Midakacin; Mikacin; Mikalogis; Psudon; Risabin; Sanmica; Scomik; Selemycin; Siam-Amikacin; Solmiran; Thekacin; Unidikan; Uzix; Vinphacine.

AMILORID HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Amiloride hydrochloride.

Mã ATC: C03DB01.

Loại thuốc: Thuốc lợi tiểu giữ kali.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén không bao: 5 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Amilorid là một thuốc lợi tiểu giữ kali.
Amilorid có tác dụng giữ kali thông qua ức chế tái hấp thu natri ở ống lượn xa, ống góp nhỏ phần vỏ và ống góp, điều này làm giảm điện thế âm của lòng ống và làm giảm tiết cả kali và hydro, hậu quả là làm giảm bài xuất kali và hydro. Cơ chế này giải thích phần lớn tác dụng giữ kali của amilorid. Không giống spironolacton, amilorid tác dụng ngay cả khi không có cường aldosteron.
Dược động học
Amilorid hấp thu không hoàn toàn ở đường tiêu hóa. Amilorid hydroclorid thường bắt đầu tác dụng trong vòng 2 giờ sau khi uống 1 liều, tác dụng lợi tiểu đạt tối đa sau 6 đến 8 giờ, kéo dài khoảng 24 giờ, sinh khả dụng khoảng 50%.
Amilorid hydroclorid không bị chuyển hóa ở gan, được đào thải qua thận ở dạng không biến đổi. Uống 20 mg amilorid hydroclorid, khoảng 50% thải trừ qua nước tiểu và 40% qua phân trong vòng 72 giờ. Amilorid hydroclorid ít tác động đến tốc độ lọc cầu thận hoặc lưu lượng máu qua thận. Nửa đời trong huyết thanh từ 6 đến 9 giờ. Nửa đời cuối cùng là 20 giờ. Bệnh nhân suy thận, nửa đời cuối cùng đến 100 giờ.

Chỉ định
Phù (có liên quan đến suy tim ứ huyết, xơ gan và cường aldosreton, trong tăng huyết áp): Amilorid có thể dùng một mình hoặc phối hợp với các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid, clorthalidon hoặc lợi tiểu quai và các thuốc chống tăng huyết áp khác, nhằm tránh mất kali và amilorid được chỉ định cho người cần phải duy trì nồng độ kali huyết bình thường. Đây là một chỉ định quan trọng về mặt lâm sàng, ví dụ với người đang dùng digitalin hoặc có rối loạn nhịp tim nặng.
Tăng huyết áp: Amilorid dùng phối hợp với các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid và các thuốc chống tăng huyết áp khác để hạn chế hạ kali huyết.
Xơ gan cổ trướng: Amilorid dùng liều đơn cũng có thể đủ đảm bảo lợi tiểu, hạn chế mất kali và giảm nguy cơ nhiễm kiềm chuyển hóa, nhưng cũng có thể dùng kết hợp với các thuốc lợi tiểu mạnh hơn khi cần mà vẫn duy trì được cân bằng điện giải trong huyết thanh. Điều trị các loại phù thường kết hợp với các loại lợi niệu có tác dụng nhanh và mạnh như thiazid, furosemid ...

Chống chỉ định
Tăng kali máu khi nồng độ kali trên 5,5 milimol/lít (mmol/lít).
Dùng đồng thời với các thuốc giữ kali khác hoặc bổ sung kali.
Vô niệu, suy thận cấp hoặc mạn, có bệnh thận do đái tháo đường.
Quá mẫn với amilorid.

Thận trọng
Người bệnh có nguy cơ tăng kali máu như khi nhiễm toan hô hấp hoặc toan chuyển hóa, đái tháo đường hoặc chức năng thận bị giảm. Khi creatinin máu tăng quá 130 micromol/lít, urê máu tăng trên 10 mmol/lít hoặc người bệnh cao tuổi.
Thận trọng ở người bệnh có suy gan.

Thời kỳ mang thai
Khi nghiên cứu trên động vật, không thấy có nguy cơ đáng kể nào. Tuy nhiên, đối với phụ nữ có thai, chỉ dùng thuốc này khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Chưa biết rõ amilorid có phân bố trong sữa mẹ hay không. Do tiềm năng phản ứng có hại cho trẻ đang bú, cần quyết định hoặc ngừng cho bú hoặc ngừng thuốc, tùy theo tính quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
Toàn thân: Ăn không ngon, mệt mỏi, đau đầu, chóng mặt.
Hệ tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, táo bón, chán ăn, bụng trướng.
Chuyển hóa: Tăng kali máu, hạ clor máu.
Cơ - xương: Chuột rút.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Toàn thân: Ngủ gà.
Tim mạch: Hạ huyết áp thế đứng.
Thần kinh trung ương: Dị cảm, lú lẫn, trầm cảm.
Da: Rụng tóc, rụng lông.
Chuyển hóa: Giảm natri huyết, toan chuyển hóa.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Toàn thân: Liệt dương.
Tim mạch: Đau thắt ngực, loạn nhịp tim, đánh trống ngực.
Thần kinh trung ương: Run chân tay, bồn chồn, mất ngủ, giảm tình dục.
Tiêu hóa: Khát nước, đầy hơi, khô miệng, khó tiêu, vàng da (1%), xuất huyết tiêu hóa.
Da: Phát ban, ngứa.
Hô hấp: Ho, khó thở, ngạt mũi.
Cơ: Đau ở ngực, lưng, cổ, tay chân và vai.
Tiết niệu - sinh dục: Đa niệu, khó tiểu tiện, co thắt bàng quang, tăng tạm thời urê, creatinin máu.
Mắt: Rối loạn thị giác.
Tai: Ù tai.

Liều lượng và cách dùng
Nên uống amilorid trong bữa ăn hoặc vừa ăn xong để giảm tác dụng không mong muốn ở đường tiêu hóa.
Amilorid hydroclorid dùng liều đơn: Lúc đầu thường uống 10 mg, 1 lần hoặc 5 mg, 2 lần trong một ngày. Tổng liều trong một ngày không được quá 20 mg amilorid (tương đương 4 viên 5 mg). Sau khi đạt được tác dụng lợi tiểu, có thể giảm liều, mỗi lần giảm 5 mg, cho đến khi đạt liều thấp nhất vẫn có hiệu quả.

Amilorid dùng kết hợp với thuốc lợi tiểu khác:

Khi thuốc lợi tiểu khác được dùng cách quãng, thì phải uống amilorid cùng thời gian với thuốc lợi tiểu đó.

Tăng huyết áp: Mỗi ngày dùng 5 đến 10 mg, đồng thời cùng với liều thông thường trong điều trị cao huyết áp của các thiazid. Thường một ngày không cần thiết dùng quá 10 mg amilorid hydroclorid. Trong bất kỳ trường hợp nào, một ngày cũng không được dùng quá 20 mg vì tác dụng hạ huyết áp không tăng mà lại gây mất cân bằng chất điện giải.

Suy tim sung huyết: Lúc đầu, dùng 5 đến 10 mg/ngày cùng với liều thường dùng của thuốc lợi tiểu khác. Nếu chưa đạt được lợi tiểu với liều thấp nhất của cả hai thuốc, có thể tăng từ từ liều của cả hai thuốc, song liều amilorid hydroclorid không được vượt quá 20 mg/ngày. Ngay khi đạt được tác dụng lợi tiểu, thử giảm liều của cả hai thuốc để điều trị duy trì. Liều lượng của cả hai thuốc được xác định bởi sự bài niệu và mức kali máu.

Xơ gan cổ trướng: Nên bắt đầu với liều thấp amilorid (5 mg), cộng với 1 liều thấp của một thuốc lợi tiểu khác. Nếu cần, có thể tăng liều của cả hai thuốc một cách từ từ, song liều amilorid hydroclorid cũng không được vượt quá 20 mg/ngày.

Người cao tuổi: Bắt đầu 5 mg một lần ngày đầu, sau đó dùng cách nhật.

Người bệnh suy thận: Nếu độ thanh lọc creatinin của thận là 10 - 15 ml/phút, dùng 50% liều bình thường và nếu độ thanh lọc creatinin < 10 ml/phút, không nên dùng.

Ở trẻ em: Chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả của thuốc đối với trẻ em. Một số chuyên gia giới thiệu liều dùng 0,4 - 0,625 mg/kg/ngày cho trẻ em tăng huyết áp, đối với trẻ em cân nặng từ 6 - 20 kg.

Tương tác thuốc

Khi dùng amilorid cùng với thuốc ức chế men chuyển dạng angotensin (ACE), nguy cơ tăng kali máu có thể tăng. Vì vậy, nếu các thuốc này được chỉ định dùng đồng thời do đã xác định kali máu giảm thì phải dùng chúng một cách thận trọng và thường xuyên kiểm tra kali máu.

Không nên dùng lithi cùng amilorid vì nó làm giảm sự thanh thải lithi ở thận và tăng nguy cơ ngộ độc lithi.

Việc dùng đồng thời amilorid hydroclorid với các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) cũng có thể gây tăng kali máu và suy thận, đặc biệt với người bệnh cao tuổi. Vì vậy, khi dùng đồng thời amilorid với các thuốc chống viêm không steroid, cần phải kiểm tra chức năng thận và mức kali máu một cách thận trọng.

Khi dùng kết hợp với các thuốc lợi tiểu thiazid, amilorid có thể tác dụng hợp lực với thiazid, clorpropamid để làm tăng nguy cơ giảm natri máu.

Tránh ăn nhiều thực phẩm chứa nhiều kali như chuối, cam, chanh, dưa hấu, mận, lê, khoai tây, sữa...

Độ ổn định và bảo quản

Để trong chai lọ kín, ở chỗ mát, tránh ánh sáng và ẩm.

Quá liều và xử trí

Chưa có số liệu và cũng chưa biết thuốc này có thể thẩm tách được hay không.

Những dấu hiệu và triệu chứng chung nhất là mất nước, mất cân bằng chất điện giải. Phải ngừng dùng thuốc và theo dõi người bệnh chặt chẽ. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Nếu mới uống amilorid, phải gây nôn hoặc rửa dạ dày. Nếu kali máu tăng, phải dùng các biện pháp hữu hiệu để giảm kali máu.

AMIODARON

Tên chung quốc tế: Amiodarone.

Mã ATC: C01BD01.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp tim.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 100 mg, 200 mg, 400 mg.

Ống tiêm: 150 mg/3 ml.

Chú ý: Iod chiếm 37,3% (khối lượng/khối lượng) trong phân tử amiodaron hydroclorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amiodaron là một thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III (theo phân loại Vaughan Williams). Tác dụng chống loạn nhịp và điện sinh lý của amiodaron phức tạp và khác với tác dụng của các thuốc chống loạn nhịp tim khác hiện có. Nghiên cứu trên động vật cho thấy amiodaron có tác dụng ngăn chặn và/hoặc loại bỏ được các loạn nhịp tim gây ra trong thực nghiệm.

Cơ chế tác dụng chưa được biết đầy đủ. Amiodaron chủ yếu là một thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III nhưng cũng có tác dụng giống các nhóm khác, bao gồm một số tác dụng chống loạn nhịp tim của nhóm I. Tác dụng cơ bản của amiodaron trên cơ tim là kéo dài thời gian điện thế hoạt động và thời kỳ trơ có hiệu quả dẫn tới chậm quá trình tái cực. Amiodaron ngăn cản ion natri ngoài tế bào đi vào tế bào thông qua kênh natri nhanh, như vậy làm giảm tốc độ khử cực tối đa của pha 0 của điện thế hoạt động. Giống các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I, amiodaron được cho là phối hợp với kênh natri nhanh ở trạng thái bất hoạt và ức chế phục hồi sau tái cực một thời gian và tác dụng chính phụ thuộc điện thế bị phân tách tiếp theo ra khỏi kênh Na. Amiodaron ít có ái lực đối với kênh natri nhanh hoạt hóa.

Tác dụng trên dẫn truyền tim và thời kỳ trơ: Amiodaron kéo dài thời kỳ trơ cơ tim, bao gồm nhĩ, thất, hệ thống His-Purkinje, nút xoang, nút N-T cũng như các đường phụ. Tác dụng của amiodaron đến dẫn truyền cơ tim chưa được rõ lắm, nhưng thuốc tỏ ra làm giảm dẫn truyền nhĩ - thất sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều hoặc sau khi uống lâu ngày. Sự giảm này phụ thuộc vào tần số tim. Giảm dẫn truyền nhĩ - thất càng lớn khi tần số tim càng nhanh.

Tác dụng của amiodaron trên tính trơ và dẫn truyền trong tim biểu hiện bằng tăng khoảng PR và QT. Sau khi uống thuốc lâu ngày, PR và QT điều chỉnh theo tần số tim (QTc) tăng trung bình khoảng 10 - 17% và 10 - 23%, tương ứng. QT kéo dài do amiodaron hiếm khi gây loạn nhịp.

Tác dụng chống loạn nhịp và điện sinh lý của amiodaron khi tiêm tĩnh mạch và khi uống lâu ngày khác nhau. Sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều, tác dụng chủ yếu của thuốc là ở trên nút nhĩ - thất với kéo dài thời kỳ trơ hữu hiệu và kéo dài thời gian dẫn truyền trong nút, còn khi uống lâu ngày, thời gian điện thế hoạt động và thời kỳ trơ ở nhĩ, thất và nút nhĩ - thất đều kéo dài.

Tác dụng đối với nút xoang: Amiodaron thường làm suy giảm chức năng nút xoang. Khi uống lâu ngày, tần số xoang giảm khoảng 10 - 20%; nhưng sau tiêm tĩnh mạch 1 liều, thay đổi của nhịp xoang không rõ ràng. Nhịp xoang chậm hoặc ngừng xoang hoặc blốc tim có thể xảy ra ở 1 số người bệnh. Amiodaron làm giảm tính tự động nút xoang: Amiodaron có thể làm giảm một phần tính tự động do làm tăng thời gian điện thế hoạt động và làm giảm độ dốc khử cực tâm trương ở nút xoang.

Amiodaron tác dụng lên hệ thống His-Purkinje và cả các đường phụ dẫn truyền của nút nhĩ - thất và cơ chế vòng vào lại. Tác dụng điện sinh lý của amiodaron lên các đường dẫn truyền phụ, nút nhĩ - thất, hệ thống His-Purkinje và/hoặc cơ nhĩ và thất, có thể góp phần

ngăn chặn và làm hết cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất do vòng vào lại.

Tác dụng kháng adrenalin: Amiodaron ức chế không cạnh tranh với đáp ứng alpha và beta adrenergic khi có kích thích giao cảm và dùng catecholamin. *In vitro* và *in vivo*, các số liệu cho thấy thuốc đối kháng không cạnh tranh với tác dụng tim mạch (như nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, tăng tiêu thụ oxy cơ tim) gây ra do epinephrin, norepinephrin, và/hoặc isoproterenol. Cơ chế chính xác ức chế adrenalin còn chưa rõ. Tuy vậy, hoạt tính kháng adrenalin của amiodaron có thể góp phần làm thuốc có hiệu quả chống loạn nhịp và chống đau thắt ngực.

Tác dụng sinh loạn nhịp: Giống như các thuốc chống loạn nhịp khác, amiodaron có thể làm loạn nhịp nặng lên hoặc gây ra các loạn nhịp mới. Thuốc có thể gây rung thất, loạn nhịp nhanh thất kéo dài, tăng kháng với sốc điện, và nhịp nhanh thất không điển hình (xoắn đỉnh).

Tác dụng tim mạch: Amiodaron thường làm thư giãn cơ tim và cơ trơn mạch máu, do đó làm giãn mạch toàn thân và mạch vành. Sau khi tiêm tĩnh mạch 5 mg/kg amiodaron, huyết áp động mạch, sức cản mạch ngoại vi và mạch vành, áp lực cuối tâm trương thất trái (LVEDP) thường giảm, trong khi đó, lưu lượng vành có thể tăng nhất thời và chỉ số tim có thể tăng nhẹ. Giãn mạch một phần có thể do tác dụng giãn mạch của chất polysorbat 80 có trong dung dịch tiêm. Amiodaron làm giảm tiêu thụ oxy của cơ tim nên có tác dụng bảo vệ cơ tim thiếu máu. Tiêu thụ oxy cơ tim giảm có thể do giảm tần số tim, sức cản mạch ngoại vi và có thể do cả giảm co bóp cơ tim.

Tác dụng đối với tuyến giáp: Amiodaron ức chế men khử iod ngoài giáp, dẫn đến giảm chuyển đổi ở ngoại vi thyroxin (T_4) thành triiodothyronin (T_3). Nồng độ thuyết thanh của thyrotropin (TSH, hormon kích thích giáp) thường tăng lúc đầu nhưng trở lại mức ban đầu hoặc thấp hơn trị số ban đầu trong vòng vài tháng cho đến 1 năm mặc dù vẫn tiếp tục điều trị. Bất kể có thay đổi nồng độ hormon giáp trong huyết thanh, đa số người bệnh dùng amiodaron vẫn có tuyến giáp hoạt động bình thường. Tuy nhiên giảm năng hoặc tăng năng giáp vẫn có thể xảy ra.

Các tác dụng khác: Amiodaron ức chế hoạt tính của phospholipase (như phospholipase A_1, A_2, và C) *in vitro*. Tuy nhiên, sản sinh các phức hợp amiodaron-phospholipid trong một số cơ quan có thể gây ra các tác dụng phụ.

Amiodaron về lý thuyết ức chế hoạt tính của α-galactosidase trong tế bào.

Do tác dụng phụ của amiodaron có tiềm năng gây tử vong và khó khăn trong xử trí khi dùng amiodaron, nên trước đây amiodaron không được coi là thuốc hàng đầu để điều trị loạn nhịp thất đe dọa tính mạng mà thường chỉ dùng khi các thuốc chống loạn nhịp khác được coi là vô hiệu quả hoặc không dung nạp được. Tuy vậy, hiện nay amiodaron được coi là thuốc được ưa thích để điều trị các loại loạn nhịp thất đe dọa tính mạng, một phần vì hiệu quả tương đương hoặc hơn và ít có nguy cơ gây loạn nhịp hơn. Ngoài ra, amiodaron là một trong một số ít thuốc chống loạn nhịp nhanh thất được coi là có thể chấp nhận được đối với người cao tuổi và đối với người có chức năng tim suy giảm dần. Thuốc chỉ được dùng trong bệnh viện và do thầy thuốc có kinh nghiệm.

Dược động học:

Hấp thu: Sau khi uống, amiodaron hấp thu chậm và thay đổi ở đường tiêu hóa; sinh khả dụng tuyệt đối trung bình 50% (phạm vi: 22 - 86%). Nồng độ trong huyết tương khi dùng 1 liều thay đổi nhiều giữa các cá nhân. Sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương thường đạt được trong vòng 3 - 7 giờ. Thời gian thuốc bắt đầu tác dụng chống loạn nhịp thay đổi nhiều, đáp ứng điều trị thường không rõ cho tới 1 - 3 tuần sau khi điều trị, ngay cả khi dùng liều tấn công. Thời gian tác dụng chống loạn nhịp thường kéo dài 10 - 150 ngày sau khi ngừng liệu pháp dài ngày. Thức ăn làm tăng tốc độ và mức độ hấp thu.

Phân bố: Sau khi uống dài ngày, amiodaron và N-desethylamiodaron phân bố vào nhiều mô và dịch cơ thể, nhưng qua nhau thai ít, có vào sữa mẹ. Nồng độ thuốc ở mô thường vượt quá nồng độ thuốc trong huyết tương cùng lúc. Sau liệu pháp dài ngày, nồng độ của chất chuyển hóa thường cao hơn nhiều so với nồng độ thuốc không chuyển hóa ở hầu hết các mô, trừ mô mỡ. Thuốc gắn vào protein khoảng 96%.

Thải trừ:

Thuốc chuyển hóa mạnh, có thể ở gan và ruột và/hoặc niêm mạc đường tiêu hóa thành ít nhất 1 chất chuyển hóa chính, N-desethylamiodaron, chất chuyển hóa này có hoạt tính điện sinh lý và chống loạn nhịp tương tự như amiodaron. Thuốc và chất chuyển hóa N-desethylamiodaron thải trừ hầu như hoàn toàn vào phân qua đường mật.

Nửa đời của amiodaron dài hơn nhiều khi dùng nhiều liều so với liều đơn. Sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều duy nhất, nửa đời thải trừ trung bình là 25 ngày (9 - 47 ngày); nửa đời thải trừ của N-desethylamiodaron lớn hơn hoặc bằng của amiodaron. Sau khi uống nhiều ngày, nửa đời thải trừ trung bình là 53 ngày, của N-desethylamiodaron trung bình 57 - 61 ngày. Độ thanh thải có thể nhanh hơn ở trẻ em và giảm ở người cao tuổi (> 65 tuổi). Thuốc không thẩm phân được (cả chất chuyển hóa).

Chỉ định

Loạn nhịp thất:

Điều trị hoặc phòng tái phát các loạn nhịp thất đe dọa tính mạng đã được chẩn đoán chắc chắn (như rung thất tái phát, nhịp nhanh thất có rối loạn huyết động, tái phát) và không đáp ứng hoặc không dung nạp với các thuốc chống loạn nhịp khác.

Điều trị hỗ trợ cho điều trị rung thất hoặc nhịp nhanh thất trơ với hồi sức tim - phổi, kháng khử rung điện (như sau 2 - 3 lần sốc điện không đỡ), và 1 thuốc co mạch (thí dụ epinephrin, vasopressin).

Điều trị nhịp nhanh thất đơn dạng và đa dạng không kèm theo đau thắt ngực, phù phổi hoặc giảm huyết áp (dưới 90 mm Hg) hoặc điều trị nhịp nhanh thất có huyết động ổn định.

Kiểm soát nhịp nhanh thất đa dạng có khoảng QT bình thường.

Dự phòng loạn nhịp thất và đột tử do ngừng tim:

Dự phòng thứ phát với loạn nhịp thất nguy hiểm tính mạng (rung thất tái phát, nhịp nhanh thất có rối loạn huyết động) không đáp ứng với các liều đầy đủ của các thuốc chống loạn nhịp đã sử dụng trước đó hoặc không dung nạp với các thuốc chống loạn nhịp đã lựa chọn.

Dự phòng tiên phát nhịp nhanh thất kéo dài (thí dụ nhịp nhanh thất kéo dài > 30 giây và/hoặc có kết hợp với huyết động không ổn định), rung thất hoặc ngừng tim đột ngột ở người bệnh nhồi máu cơ tim bị loạn nhịp thất không kéo dài.

Loạn nhịp nhanh trên thất:

Chuyển nhịp từ rung nhĩ sang nhịp xoang bình thường ở bệnh nhân bị rung nhĩ kéo dài ≤ 48 giờ. Mặc dù sốc điện thường được lựa chọn, nhưng nếu dùng thuốc, amiodaron tiêm tĩnh mạch thường là thuốc được chọn ưu tiên trong một số thuốc được chọn để chuyển rung nhĩ sang nhịp xoang ở người có chức năng thất trái bảo tồn hoặc suy. Ở bệnh nhân hội chứng Wolff-Parkinson-White có suy tim mạn hoặc rung nhĩ hoặc cuồng động nhĩ do hội chứng tiền kích thích thuốc cũng được lựa chọn ban đầu để chuyển nhịp.

Kiểm soát tần số tim ở người bệnh bị rung nhĩ và suy tim (không có đường phụ).

Dự phòng rung nhĩ sau phẫu thuật trong phẫu thuật tim - lồng ngực.
Nhịp nhanh có phức hợp QRS rộng cơ chế chưa rõ:
Amiodaron có thể dùng khi có bệnh mạch vành và/hoặc có suy giảm chức năng thất trái.
Điều trị loạn nhịp thất và trên thất trong bệnh cơ tim phì đại.

Chống chỉ định
Sốc tim.
Loạn năng nút xoang nặng dẫn đến nhịp chậm xoang nặng (trừ khi đặt máy tạo nhịp tạm thời).
Blốc nhĩ - thất độ 2 và độ 3 (trừ khi đặt máy tạo nhịp tạm thời).
Nhịp chậm đã gây ngất (trừ khi đặt máy tạo nhịp tạm thời).
Loạn năng giáp; mẫn cảm với iod.
Tránh tiêm tĩnh mạch trong suy hô hấp nặng, trụy mạch hoặc giảm huyết áp nặng.
Tránh tiêm cả liều một lúc (bolus) trong suy tim sung huyết hoặc bệnh phì đại cơ tim.
Thuốc có thể gây xoắn đỉnh: Thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidin, hydroquinidin, disopyramid), thuốc chống loạn nhịp nhóm III (sotalol, dofetilid, ibutilid), các thuốc khác như: Bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin tĩnh mạch, mizolastin, moxifloxacin, spiramycin tĩnh mạch, vincamin tĩnh mạch, sultoprid (xem mục Tương tác thuốc).
Mẫn cảm đã biết với amiodaron hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc

Thận trọng
Amiodaron là một thuốc có độc tính cao, có tiềm năng gây độc tử vong, đặc biệt nhiễm độc phổi, nên thuốc phải được dùng ở bệnh viện, dưới sự giám sát của thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm.
Amiodaron không được dùng cho người có nhịp tim chậm, blốc xoang - nhĩ, blốc nhĩ - thất hoặc cả rối loạn dẫn truyền nặng khác, trừ khi có máy tạo nhịp.
Khi dùng amiodaron, cần tránh phơi nắng.
Hàng năm phải khám mắt.
Tiêm truyền tĩnh mạch phải chậm: Nếu truyền lâu hoặc lặp lại nhiều lần, cần phải dùng ống cathete để tiêm tĩnh mạch trung tâm.
Thận trọng với người suy tim sung huyết, suy gan, hạ kali huyết, rối loạn chức năng tuyến giáp, giảm thị lực hoặc người bệnh phải can thiệp phẫu thuật. Liều cao có thể gây nhịp tim chậm và rối loạn dẫn truyền với nhịp tự thất, đặc biệt ở người bệnh cao tuổi đang dùng digitalis. Thận trọng khi dùng kết hợp với các chất chẹn beta hoặc các thuốc chẹn kênh calci, vì nguy cơ gây chậm nhịp và blốc nhĩ thất. Dùng amiodaron tĩnh mạch có thể làm nặng thêm tình trạng suy tim. Rối loạn điện giải, đặc biệt hạ kali huyết, có thể xảy ra khi dùng phối hợp với digitalis hoặc với các thuốc chống loạn nhịp khác, việc phối hợp này có thể có tác dụng gây loạn nhịp. Cũng cần thận trọng với người quá mẫn với iod.

Thời kỳ mang thai
Amiodaron và desethylamiodaron qua hàng rào nhau thai. Tác dụng có hại tiềm tàng gồm chậm nhịp tim và tác dụng lên tuyến giáp ở trẻ sơ sinh. Amiodaron có thể tác dụng lên chức năng tuyến giáp của thai nhi, gây nhiễm độc và làm chậm phát triển thai nhi. Thuốc có thể gây bướu giáp trạng bẩm sinh (thiểu năng hoặc cường giáp trạng). Vì vậy không dùng amiodaron cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Amiodaron và chất chuyển hóa của thuốc bài tiết nhiều vào sữa mẹ. Do thuốc có thể làm giảm phát triển của trẻ bú sữa mẹ, mặt khác do thuốc chứa một hàm lượng cao iod nên không dùng thuốc cho người cho con bú hoặc phải ngừng cho con bú nếu buộc phải sử dụng amiodaron. Cũng cần quan tâm đến việc thuốc đào thải chậm khỏi cơ thể sau khi đã ngừng dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Khi dùng đường uống, trong giai đoạn đầu tiên (vài ngày, tuần hoặc năm), các tác dụng không mong muốn có thể chưa xuất hiện và thường phụ thuộc vào liều dùng và thời gian điều trị (điều trị liên tục trên 6 tháng). Các tác dụng phụ này có thể kéo dài vài tháng sau khi ngừng thuốc và có thể hồi phục khi giảm liều.
Amiodaron tích lũy ở nhiều mô nên có thể gây nhiều tác dụng có hại ở những người bệnh điều trị loạn nhịp thất với liều cao (trên 400 mg/ngày). Các phản ứng có hại nguy hiểm nhất là nhiễm độc phổi, bệnh thần kinh, loạn nhịp nặng, xơ hóa tuyến giáp và tổn thương gan. Ngừng dùng thuốc khi nghi ngờ xuất hiện phản ứng có hại nguy hiểm. Tuy nhiên các phản ứng có hại không phải bao giờ cũng được hồi phục sau khi ngừng thuốc. Tỷ lệ và mức độ phản ứng có hại tăng theo liều và thời gian điều trị. Vì vậy chỉ nên dùng liều thấp nhất có thể.
Thường gặp, ADR > 1/100
Thần kinh: Run, khó chịu, mệt mỏi, tê cóng hoặc đau nhói ngón chân, ngón tay, mất điều hòa, hoa mắt và dị cảm.
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn và táo bón.
Tuần hoàn: Hạ huyết áp (sau tiêm), tác dụng gây loạn nhịp, nhịp tim chậm, blốc nhĩ thất và suy tim.
Hô hấp: Viêm phế nang lan tỏa hoặc xơ phổi hoặc viêm phổi kẽ.
Da: Mẫn cảm ánh nắng gây ban đỏ, nhiễm sắc tố da.
Mắt: Rối loạn thị giác.
Nội tiết: Suy giáp trạng, cường giáp trạng.
Các phản ứng khác: Nóng bừng, thay đổi vị giác và khứu giác, rối loạn đông máu.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100
Toàn thân: Đau đầu, rối loạn giấc ngủ.
Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại vi hoặc bệnh cơ.
Tim mạch: Loạn nhịp (nhanh hoặc không đều), nhịp chậm xoang, và suy tim ứ huyết.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Máu: Giảm tiểu cầu.
Thần kinh: Tăng áp lực nội sọ.
Da: Ban da, một số trường hợp viêm da tróc vảy, rụng tóc, lông và ban đỏ sau chụp X - quang.
Gan: Viêm gan, xơ gan.
Mắt: Viêm thần kinh thị giác.
Các phản ứng khác: Phản ứng quá mẫn gồm cả phản vệ sau tiêm tĩnh mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ và điều trị các phản ứng có hại. Hạ huyết áp chỉ xuất hiện sau truyền tĩnh mạch, xử trí bằng cách giảm tốc độ truyền. Phải điều trị hạ kali huyết và suy tim trước khi dùng amiodaron. Nhịp tim chậm thường phụ thuộc vào liều dùng. Một số người bệnh cao tuổi (người bị suy nút xoang) đã bị nhịp chậm nặng, thậm chí ngừng xoang. Có thể xảy ra rối loạn dẫn truyền như blốc xoang nhĩ và các mức độ blốc nhĩ thất khác nhau. Tác dụng gây loạn nhịp xuất hiện chủ yếu khi dùng phối hợp amiodaron với digoxin, các thuốc chống loạn nhịp khác và với người bệnh hạ kali huyết. Cần ngừng thuốc khi xảy ra loạn nhịp nặng.
Các phản ứng có hại lên hệ thần kinh và hệ tiêu hóa xảy ra ở khoảng 20 - 40% số ca điều trị khi mới dùng thuốc và mất đi trong vòng 1 - 2 tháng điều trị. Bệnh dây thần kinh ngoại vi và bệnh về cơ ít gặp nhưng nặng và không phải luôn luôn có khả năng hồi phục.
Cả suy giáp lẫn cường giáp đã xảy ra khi điều trị với amiodaron. Iod chiếm 37,3% (khối lượng/khối lượng) trong phân tử amiodaron hydroclorid, vì vậy cần đánh giá chức năng tuyến giáp trong và sau

điều trị (trong vòng 2 - 3 tháng). Suy giáp có thể xảy ra nhanh, xử trí bằng cách giảm liều từ từ và điều trị cẩn thận bằng L-thyroxin. Chức năng tuyến giáp sẽ hồi phục trong vòng 3 tháng sau khi ngừng dùng thuốc. Cường giáp cũng có thể xảy ra nhanh, cần phải ngừng dùng amiodaron. Các thuốc kháng giáp trạng đôi khi không có tác dụng, xử trí bằng glucocorticoid liều cao (prednisolon 1 mg/kg) trong vài tuần.

Mẫn cảm ánh sáng có thể xảy ra, cần phải giảm liều và hiếm khi phải ngừng dùng thuốc.

Cần kiểm tra thường xuyên các phản ứng có hại đối với gan. Transaminase thường tăng khi mới dùng thuốc, nếu transaminase tăng từ 1,5 - 3 lần trên mức bình thường, cần phải giảm liều hoặc ngừng thuốc. Xơ gan và vàng da có thể xảy ra. Nếu có nghi ngờ về nhiễm độc gan nghiêm trọng phải ngừng thuốc.

Vi lắng đọng giác mạc không triệu chứng gặp ở hầu hết các người bệnh, thường có thể phát hiện bằng khám mắt bằng đèn khe. Vi lắng đọng giác mạc và rối loạn thị giác có thể phục hồi sau khi giảm liều hoặc ngừng thuốc. Dùng thuốc nhỏ mắt methylcelulose để làm giảm độ nặng của vi lắng đọng.

Viêm phế nang lan tỏa và xơ phổi là phản ứng có hại thường gặp và có thể gây tử vong ở một vài người bệnh. Có hai dạng nhiễm độc phổi: một dạng có thể phát hiện sớm với liều thấp và có cơ chế miễn dịch, dạng thứ hai liên quan đến thời gian điều trị và liều, phụ thuộc vào độc tính trực tiếp của thuốc. Triệu chứng là khó thở (có hoặc không có bệnh cảnh toàn thân). Người bệnh khó thở cần được kiểm tra kỹ lưỡng khi có nghi ngờ viêm phế nang. Cần ngừng thuốc ngay và có thể sử dụng corticosteroid.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Amiodaron có thể uống, tiêm truyền tĩnh mạch (tốt nhất là vào tĩnh mạch trung tâm); có thể tiêm tĩnh mạch ngoại biên và vào trong xương. Thuốc uống thường được uống 1 lần/ngày. Nếu liều cao ≥ 1 g hoặc không dung nạp được do uống thì có thể uống làm 2 lần, cùng với thức ăn. Đối với trẻ nhỏ, thuốc viên có thể nghiền, phân tán trong nước. Không được cho uống dung dịch tiêm (gây kích ứng).

Thuốc tiêm: Có thể dùng trong liệu pháp chống loạn nhịp cấp cho tới khi nhịp ổn định và chuyển sang uống. Có thể tiêm trong 48 - 96 giờ; nhưng có thể vẫn an toàn khi dùng dài hơn. Rất ít khi dùng đến 3 tuần.

Dung dịch amiodaron pha loãng được cho làm 3 pha: Pha tấn công nhanh, pha tấn công chậm và pha duy trì.

Dung dịch amiodaron có nồng độ ≥ 2 mg/ml phải tiêm qua ống cathete tĩnh mạch trung tâm. Nếu truyền lâu quá 2 giờ phải dùng chai bằng thủy tinh hoặc bằng polyolefin. Nhà sản xuất khuyến cáo dùng ống truyền bằng PVC (ống được dùng trong nghiên cứu lâm sàng).

Pha loãng: Truyền tấn công nhanh hoặc truyền bổ sung: Thêm 3 ml amiodaron đậm đặc vào 100 ml dung dịch dextrose 5%. Nồng độ cuối cùng 1,5 mg/ml.

Truyền tấn công chậm và truyền duy trì: Thêm 18 ml amiodaron đậm đặc vào 500 ml dung dịch dextrose 5%, nồng độ cuối cùng 1,8 mg/ml. Truyền duy trì tiếp theo có thể dùng nồng độ 1 - 6 mg/ml.

Đối với ngừng tim thứ phát do nhịp nhanh thất không có mạch hoặc rung thất, liều tấn công đầu tiên có thể pha với 20 - 30 ml dung dịch phù hợp.

Tốc độ truyền:

Loạn nhịp thất ở người lớn: 15 mg/phút trong 10 phút (pha tấn công nhanh), sau đó 1 mg/phút trong 6 giờ (pha tấn công chậm), sau đó 0,5 mg/phút (pha duy trì ban đầu) trong 18 giờ; truyền liều bổ sung 150 mg trong 10 phút (với tốc độ 15 mg/phút). Truyền tấn công (nhanh) ban đầu, tốc độ truyền không được vượt quá 30 mg/phút. Phải giám sát chặt tốc độ truyền ban đầu; không được vượt quá tốc độ khuyến cáo. Dùng bơm truyền thể tích, không dùng bơm đếm giọt vì có thể bị dưới liều.

Liều lượng:

Trẻ em:

Loạn nhịp trên thất và loạn nhịp thất (bắt đầu điều trị tại bệnh viện dưới sự giám sát của thầy thuốc chuyên khoa):

Uống: Sơ sinh: bắt đầu 5 - 10 mg/kg ngày uống 2 lần, trong 7 - 10 ngày, sau đó giảm liều để duy trì 5 - 10 mg/kg/ngày; 1 tháng tuổi - 12 tuổi: Bắt đầu 5 - 10 mg/kg (tối đa 200 mg) 2 lần/ngày trong 7 - 10 ngày, sau đó giảm liều, duy trì 5 - 10 mg/kg ngày uống 1 lần (tối đa 200 mg/ngày); 12 - 18 tuổi: 200 mg/lần, 3 lần/ngày trong 1 tuần, sau đó 200 mg/lần, 2 lần/ngày trong 1 tuần, sau đó thường 200 mg/ngày, điều chỉnh theo đáp ứng.

Tiêm truyền:

Sơ sinh: Bắt đầu 5 mg/kg trong 30 phút, sau 5 mg/kg trong 30 phút cho cách nhau 12 - 24 giờ/lần; 1 tháng tuổi - 18 tuổi: Bắt đầu 5 - 10 mg/kg trong 20 phút đến 2 giờ, sau truyền liên tục 300 microgam/kg/giờ, tăng lên tùy theo đáp ứng, tối đa 1,5 mg/kg/giờ; không được vượt quá 1,2 g trong 24 giờ.

Rung thất và nhịp nhanh thất không có mạch kém đáp ứng với sốc điện:

Tiêm tĩnh mạch: Sơ sinh: 5 mg/kg trong ít nhất 3 phút; 1 tháng tuổi - 18 tuổi: 5 mg/kg (tối đa 300 mg) trong ít nhất 3 phút.

Người lớn:

Nhịp nhanh kịch phát trên thất, nhịp nhanh thất, rung nhĩ và flutter nhĩ (bắt đầu điều trị tại bệnh viện dưới sự giám sát của bác sỹ chuyên khoa):

Uống: Bắt đầu 200 mg/lần, 3 lần mỗi ngày trong 1 tuần, sau đó 200 mg/lần, 2 lần mỗi ngày trong 1 tuần, sau đó liều duy trì thông thường 200 mg hoặc ít hơn mỗi ngày, tùy theo đáp ứng. Liều tấn công cao tới 1,6 g/ngày trong 1 - 3 tuần, tiếp theo 600 - 800 mg/ngày và liều duy trì tới 400 mg/ngày được dùng ở Mỹ. Phải cân nhắc đến tiềm năng tác dụng phụ nặng, nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả.

Tiêm truyền khi có đầy đủ điều kiện theo dõi và cấp cứu: Bắt đầu 5 mg/kg trong 20 - 120 phút, kèm theo giám sát điện tâm đồ, sau đó truyền nếu cần, tùy theo đáp ứng tới tối đa 1,2 g trong 24 giờ.

Rung thất hoặc nhịp nhanh thất không mạch kháng khử rung: Tiêm tĩnh mạch 300 mg hoặc 5 mg/kg (dùng bơm tiêm có sẵn thuốc hoặc pha loãng trong 20 ml dung dịch dextrose 5%), nếu cần, có thể cho thêm 1 liều 150 mg (hoặc 2,5 mg/kg) tiêm tĩnh mạch, tiếp theo là truyền amiodaron 900 mg trong 24 giờ.

Loạn nhịp thất đe dọa tính mạng:

Uống: Liều tấn công: 800 - 1600 mg/ngày trong 1 - 3 tuần hoặc cho tới khi có đáp ứng điều trị ban đầu. Điều chỉnh liều khi đã kiểm soát được loạn nhịp hoặc tai biến phụ xuất hiện, giảm liều tới 600 - 800 mg/ngày, cho trong khoảng 1 tháng. Liều duy trì 400 - 600 mg/ngày; nếu có thể, thận trọng giảm liều tới 200 mg/ngày.

Tiêm truyền tĩnh mạch: Liều trong 24 giờ đầu khoảng 1000 mg, phải tính riêng cho từng người bệnh.

Pha tấn công: Liều tấn công nhanh ban đầu: 150 mg cho với tốc độ truyền 15 mg/phút (nghĩa là trong vòng 10 phút). Sau đó, liều tấn công chậm: 360 mg cho với tốc độ 1 mg/phút (nghĩa là trong 6 giờ). Liều truyền trong pha duy trì đầu tiên: 540 mg cho với tốc độ 0,5 mg/phút (nghĩa là trong 18 giờ). Sau 24 giờ đầu:

Truyền duy trì: 0,5 mg/phút (tức là 720 mg trong 24 giờ) có thể thận trọng cho trong 2 - 3 tuần, không cần chú ý đến tuổi, chức năng thận, hoặc chức năng thất trái của người bệnh.

Phát hiện đợt rung thất hoặc nhịp nhanh thất có huyết động không ổn định: Truyền bổ sung 150 mg với tốc độ 15 mg/phút (tức là trong 10 phút).

Ngừng tim do nhịp nhanh thất mất mạch hoặc rung thất: Liều tấn công đầu tiên: 300 mg duy nhất (pha loãng vào 20 - 30 ml dung dịch tiêm dextrose 5%) tiêm nhanh tĩnh mạch hoặc trong tủy xương. Có thể tiêm tĩnh mạch nhanh thêm một liều đơn 150 mg.

Chuyển liều tiêm tĩnh mạch sang uống: Liều tối ưu uống phụ thuộc vào liều lượng và thời gian liệu pháp tĩnh mạch, cũng như sinh khả dụng của thuốc uống.

Thời gian liệu pháp tĩnh mạch Liều 720 mg/ngày (0,5 mg/phút)	Liều uống hàng ngày ban đầu
< 1 tuần	800 - 1600 mg
1 - 3 tuần	600 - 800 mg
> 3 tuần	400 mg

Trường hợp đặc biệt:

Suy gan: Khuyến cáo giảm liều.

Suy thận: Không cần giảm liều.

Người cao tuổi: Thận trọng, tuy liều tương tự người trẻ. Liều cao dễ gây nhịp tim chậm và rối loạn dẫn truyền.

Tương tác thuốc

Đa số thuốc nghiên cứu cho tới nay cho thấy có tương tác với amiodaron uống, có ít số liệu về amiodaron tiêm. Tương tác có thể xảy ra không những khi phối hợp mà còn có thể xảy ra sau khi ngừng amiodaron vì nửa đời thải trừ của amiodaron dài và thay đổi.

Tránh phối hợp: Với các thuốc gây xoắn đỉnh: thuốc chống loạn nhịp tim nhóm IA (quinidin, hydroquinidin, disopyramid), nhóm III (dofetilid, ibutilid, sotalol), bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin tiêm tĩnh mạch, loratadin, pimozid, mizolastin, vincamin tiêm tĩnh mạch, moxifloxacin, spiramycin tiêm tĩnh mạch, sultoprid: Tăng nguy cơ loạn nhịp thất, xoắn đỉnh.

Artemether, everolimus, lumefantrin, nilotinib, các thuốc ức chế protease, rivaroxaban, silodosin, tetrabenazin, thioridazin, tolvaplan, ziprasidon.

Amiodaron có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của: Các thuốc chẹn beta, glycosid trợ tim, cyclosporin, các cơ chất CYP 2A6; CYP 2C9 (nguy cơ cao), CYP 2D6, CYP 3A4, dabigatran, etexilat, eplerenon, everolimus, fentanyl, fesoterodin, flecainid, các thuốc ức chế HMG-CoA reductase, lidocain, maraviroc, các cơ chất P-Glycoprotein, phenytoin, pimecrolimus, các thuốc kéo dài QT_c: quinidin, rivaroxaban, salmeterol, silodosin, tamoxifen, tetrabenazin, thioridazin, tolvaptan, thuốc đối kháng vitamin K, ziprasidon.

Nồng độ/tác dụng của amiodaron có thể tăng do: Alfuzosin, thuốc chống loạn nhịp nhóm IA, artemether, azithromycin, các thuốc chẹn calci (không dihydropyridin), cimetidin, ciprofloxacin, các thuốc ức chế CYP 2C8 (trung bình), CYP 2C8 (mạnh), CYP 3A4 (trung bình), CYP 3A4 (mạnh), gabudotrol, lumefantril, nilotinib, các chất ức chế P-glycoprotein, các thuốc ức chế protease, quinin.

Amiodaron có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của: Các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA, codein, dung dịch iod, tramadol.

Nồng độ/tác dụng của amiodaron có thể bị giảm do: Các thuốc gắn với acid mật, thuốc cảm ứng CYP 2C8 (hiệu quả cao), CYP 3A4 (mạnh), deferasirox, orlistat, peginterferon alpha-2b, các thuốc cảm ứng P-glycoprotein, phenytoin, các dẫn chất của rifamycin.

Nước ép bưởi: Ức chế chuyển hóa amiodaron dạng uống ở niêm mạc ruột thông qua CYP 3A4, nên làm tăng nồng độ amiodaron trong huyết tương. Ở người khỏe mạnh, uống nước ép bưởi đồng thời với amiodaron dạng uống, AUC và nồng độ đỉnh amiodaron trong huyết tương tăng khoảng 50 và 84%, theo thứ tự, và nồng độ desethylamiodaron huyết tương giảm xuống dưới mức phát hiện được. Do đó, không được uống nước ép bưởi trong khi điều trị bằng amiodaron uống.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén amiodaron hydroclorid tránh ánh sáng và để trong đồ bao gói kín ở nhiệt độ phòng khoảng 25 °C. Bảo quản amiodaron hydroclorid tiêm ở nhiệt độ phòng (15 - 25 °C), tránh ánh sáng và nhiệt độ cao. Các ống tiêm dung dịch đậm đặc phải để trong hộp giấy để tránh ánh sáng cho tới khi sử dụng, nhưng dung dịch amiodaron pha loãng không cần phải tránh ánh sáng khi dùng.

Tuy amiodaron hydroclorid hấp phụ vào ống dây truyền PVC, liều thuốc và thời gian tiêm nghiên cứu trong thực nghiệm lâm sàng đã được nhà sản xuất tính đến. Do đó, nhà sản xuất khuyến cáo dùng bộ dây truyền bằng PVC và phải theo sát chế độ truyền đã được gợi ý trong khi truyền tĩnh mạch.

Sau khi pha loãng dung dịch đậm đặc amiodaron hydroclorid với dung dịch dextrose 5% tới nồng độ 1 - 6 mg/ml trong túi PVC, thuốc mất tác dụng dưới 10% sau 2 giờ ở nhiệt độ phòng, nhưng nếu dùng bình chứa bằng thủy tinh hoặc polyolefin thì thuốc không mất tác dụng sau 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Do đó, nhà sản xuất khuyến cáo nếu truyền amiodaron quá 2 giờ thì phải dùng bình chứa bằng thủy tinh hay polyolefin.

Tương kỵ

Thuốc tiêm amiodaron pha loãng với dung dịch dextrose 5% tương kỵ với aminophylin, cefamandol nafat, cefazolin natri, mezlocilin natri, heparin natri, natri clorid, natri bicarbonat.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hạ huyết áp, nhịp xoang chậm và/hoặc blốc tim và kéo dài khoảng QT, sốc do tim, nhiễm độc gan. Đôi khi gây tử vong.

Xử trí:

Nếu mới uống thuốc, gây nôn, rửa dạ dày, sau đó dùng than hoạt.

Nếu hôn mê, co giật, phải đặt nội khí quản trước khi rửa dạ dày.

Theo dõi điện tâm đồ vài ngày sau khi quá liều, nhịp tim, huyết áp.

Nhịp tim chậm: Có thể tiêm thuốc chủ vận beta-adrenergic (như isoproterenol) hoặc máy tạo nhịp tim qua tĩnh mạch. Nhịp tim chậm do amiodaron thường ít đáp ứng với atropin.

Blốc nhĩ - thất: Đặt máy tạo nhịp tim qua tĩnh mạch. Truyền dịch tĩnh mạch và đặt người bệnh ở tư thế Trendelenburg được khuyến cáo để điều trị ban đầu giảm huyết áp.

Hạ huyết áp: Dùng thuốc hướng cơ dương tính và/hoặc thuốc co mạch như dopamin truyền tĩnh mạch hoặc norepinephrin truyền tĩnh mạch.

Phải giám sát enzym gan. Thẩm phân máu hoặc màng bụng không làm tăng đào thải amiodaron hoặc N-desethylamiodaron.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Adatot-200; Aldarone; Amidorol; Biodaron; Cordarone; Cordomine; Cormiron; Miradone; Syndaron; Zydarone.

AMITRIPTYLIN

Tên chung quốc tế: Amitriptyline.

Mã ATC: N06AA09.

Loại thuốc: Thuốc chống trầm cảm ba vòng có tác dụng an thần.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: Amitriptylin hydroclorid 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg.

Thuốc tiêm: Amitriptylin 10 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amitriptylin là thuốc chống trầm cảm ba vòng, làm giảm lo âu và có tác dụng an thần. Cơ chế tác dụng của amitriptylin là ức chế tái nhập các monoamin (amin đơn), serotonin và noradrenalin ở các nơron monoaminergic (tế bào thần kinh amin đơn). Tác dụng ức chế tái nhập noradrenalin và serotonin được coi là có liên quan đến tác dụng chống trầm cảm của thuốc. Amitriptylin cũng có tác dụng kháng cholinergic ở cả thần kinh trung ương và ngoại vi.

Dược động học

Amitriptylin được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn qua đường tiêm và đường uống (sau khi tiêm bắp 5 - 10 phút và sau khi uống 30 - 60 phút). Nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện 2 - 12 giờ sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Amitriptylin phân bố rộng khắp cơ thể và liên kết nhiều với protein huyết tương và mô. Với liều thông thường, 30 - 50% thuốc đào thải trong vòng 24 giờ. Amitriptylin chuyển hóa bằng cách khử N-methyl và hydroxyl hóa. Trên thực tế hầu hết liều thuốc được đào thải dưới dạng các chất chuyển hóa liên hợp glucuronid hoặc sulfat. Có rất ít amitriptylin ở dạng không chuyển hóa được đào thải qua nước tiểu, qua mật và theo phân. Có sự khác nhau nhiều về nồng độ thuốc trong huyết tương giữa các cá thể sau khi uống một liều thông thường nên nửa đời trong huyết tương và nửa đời thải trừ của thuốc thay đổi nhiều (từ 9 đến 50 giờ) giữa các cá thể. Amitriptylin không gây nghiện.

Chỉ định

Điều trị trầm cảm, đặc biệt trầm cảm nội sinh (loạn thần hưng trầm cảm). Thuốc ít tác dụng đối với trầm cảm phản ứng.

Điều trị chọn lọc một số trường hợp đái dầm ban đêm ở trẻ em lớn (sau khi đã loại bỏ biến chứng thực thể đường tiết niệu bằng các trắc nghiệm thích hợp).

Đau dây thần kinh.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với amitriptylin.

Không được dùng đồng thời với các chất ức chế monoaminoxydase.

Không dùng trong giai đoạn hồi phục ngay sau nhồi máu cơ tim.

Không dùng cho người bị suy gan nặng.

Không dùng cho trẻ dưới 12 tuổi vì tác dụng và độ an toàn chưa được xác định.

Thận trọng

Có tiền sử động kinh; bí tiểu tiện và phì đại tuyến tiền liệt; suy giảm chức năng gan; tăng nhãn áp góc hẹp; bệnh tim mạch (loạn nhịp, blốc); bệnh cường giáp hoặc đang điều trị với các thuốc tuyến giáp, u tế bào ưa crom, suy gan.

Người bệnh đã điều trị với các chất ức chế monoamin oxydase, phải ngừng dùng thuốc này ít nhất 14 ngày mới được bắt đầu điều trị bằng amitriptylin.

Dùng các thuốc chống trầm cảm ba vòng cùng với các thuốc kháng cholinergic có thể làm tăng tác dụng kháng cholinergic.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc chống trầm cảm ba vòng qua được nhau thai. Amitriptylin, nortriptylin gây an thần và bí tiểu tiện ở trẻ sơ sinh. Tốc độ giảm các triệu chứng từ vài ngày đến vài tuần phụ thuộc vào tốc độ giảm nồng độ thuốc ở trẻ sơ sinh. Vì vậy trong ba tháng cuối thai kỳ, amitriptylin chỉ được dùng với chỉ định nghiêm ngặt, cần cân nhắc lợi ích của người mẹ và nguy cơ cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Amitriptylin và các chất chuyển hóa có hoạt tính được bài tiết vào sữa mẹ với lượng có thể ảnh hưởng đáng kể cho trẻ em ở liều điều trị. Cần phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, có cân nhắc tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng có hại chủ yếu biểu hiện tác dụng kháng cholinergic của thuốc. Các tác dụng này thường được kiểm soát bằng giảm liều. Phản ứng có hại hay gặp nhất là an thần quá mức (20%) và rối loạn điều tiết (10%).

Phản ứng có hại và phản ứng phụ nguy hiểm nhất liên quan đến hệ tim mạch và nguy cơ co giật. Tác dụng gây loạn nhịp tim giống kiểu quinidin, làm chậm dẫn truyền và gây co bóp. Phản ứng quá mẫn cũng có thể xảy ra.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: An thần quá mức, mất định hướng, ra mồ hôi, tăng thèm ăn, chóng mặt, nhức đầu.

Tuần hoàn: Nhịp nhanh, hồi hộp, thay đổi điện tâm đồ (sóng T dẹt hoặc đảo ngược), blốc nhĩ - thất, hạ huyết áp thế đứng.

Nội tiết: Giảm tình dục, liệt dương.

Tiêu hóa: Buồn nôn, táo bón, khô miệng, thay đổi vị giác.

Thần kinh: Mất điều phối.

Mắt: Khó điều tiết, mờ mắt, giãn đồng tử.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Tăng huyết áp. Tiêu hóa: Nôn.

Da: Ngoại ban, phù mặt, phù lưỡi.

Thần kinh: Dị cảm, run.

Tâm thần: Hưng cảm, hưng cảm nhẹ, khó tập trung, lo âu, mất ngủ, ác mộng.

Tiết niệu: Bí tiểu tiện.

Mắt: Tăng nhãn áp. Tai: Ù tai.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Ngất, sốt, phù, chán ăn.

Máu: Mất bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Nội tiết: To vú ở đàn ông, sưng tinh hoàn, tăng tiết sữa, giảm bài tiết ADH.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, liệt ruột, viêm tuyến mang tai.

Da: Rụng tóc, mày đay, ban xuất huyết, mẫn cảm với ánh sáng.

Gan: Vàng da, tăng transaminase.

Thần kinh: Cơn động kinh, rối loạn vận ngôn, triệu chứng ngoại tháp.

Tâm thần: Ảo giác (người bệnh tâm thần phân liệt), tình trạng hoang tưởng (người bệnh cao tuổi).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hiếm gặp tăng mệt mỏi, buồn ngủ vào buổi sáng, và cả hạ huyết áp thế đứng vào buổi sáng nếu người bệnh dùng một liều duy nhất vào lúc đi ngủ. Sốt cao đã xảy ra khi sử dụng thuốc chống trầm cảm ba vòng cùng với các thuốc kháng cholinergic hoặc các thuốc an thần kinh, đặc biệt khi thời tiết nóng.

Người bệnh cao tuổi bị sa sút trí tuệ và tổn thương não có khuynh hướng phản ứng kháng cholinergic hơn người bệnh trung niên. Các người bệnh đó cần dùng liều thấp hơn. Bệnh thần kinh ngoại vi, hôn mê và đột quỵ (tai biến mạch não) là những phản ứng phụ hiếm xảy ra. Tuy nhiên không thể xác định được mối liên quan nhân - quả với điều trị bằng amitriptylin.

Theo dõi khi ngừng thuốc: Ngừng thuốc đột ngột sau khi điều trị kéo dài có thể gây nhức đầu, buồn nôn, khó chịu toàn thân. Giảm

liều từ từ có thể gây ra các triệu chứng thoảng qua như kích thích, kích động, rối loạn giấc ngủ và mơ; các triệu chứng này thường hết trong vòng 2 tuần.

Một số rất ít trường hợp hưng cảm xảy ra từ 2 đến 7 ngày sau khi ngừng điều trị dài ngày với các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng tùy theo từng trường hợp cụ thể.

Nếu lúc bắt đầu trị liệu không dùng được thuốc theo đường uống, có thể dùng theo đường tiêm bắp nhưng phải chuyển sang dùng đường uống ngay khi có thể được; liều dùng vẫn như trước.

Vị thành niên và người cao tuổi dung nạp thuốc kém.

Phải theo dõi chặt chẽ, phát hiện sớm tình trạng trầm cảm tăng lên, xuất hiện ý đồ tự sát, có thay đổi bất thường về hành vi, nhất là vào lúc bắt đầu trị liệu hoặc mỗi khi thay đổi liều.

Nên bắt đầu với liều thấp và tăng liều từ từ.

Liều ban đầu cho người bệnh ngoại trú: 75 mg/ngày, chia ba lần. Nếu cần có thể tăng tới 150 mg/ngày. Cũng có thể uống làm một lần vào lúc đi ngủ (có thể đỡ buồn ngủ lúc ban ngày). Liều tăng được ưu tiên dùng buổi chiều hoặc buổi tối. Tác dụng giải lo và an thần xuất hiện rất sớm, còn tác dụng chống trầm cảm có thể trong vòng 3 - 4 tuần điều trị, thậm chí nhiều tuần sau mới thấy được.

Điều quan trọng là phải tiếp tục điều trị thời gian dài để có thể đánh giá kết quả. Thường ít nhất là 3 tuần. Nếu tình trạng của người bệnh không cải thiện trong vòng 1 tháng, cần đi khám thầy thuốc chuyên khoa.

Liều duy trì ngoại trú: 50 - 100 mg/ngày. Với người bệnh thể trạng tốt, dưới 60 tuổi, liều có thể tăng lên đến 150 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối. Tuy nhiên, liều 25 - 40 mg mỗi ngày có thể đủ cho một số người bệnh. Khi đã đạt tác dụng đầy đủ và tình trạng bệnh đã được cải thiện, nên giảm liều xuống đến liều thấp nhất có thể được để duy trì tác dụng. Tiếp tục điều trị duy trì 3 tháng hoặc lâu hơn để giảm khả năng tái phát. Ngừng điều trị cần thực hiện dần từng bước và theo dõi chặt chẽ vì có nguy cơ tái phát.

Đối với người bệnh điều trị tại bệnh viện: Liều ban đầu lên đến 100 mg/ngày, cần thiết có thể tăng dần đến 200 mg/ngày, một số người cần tới 300 mg. Người bệnh cao tuổi và người bệnh trẻ tuổi (thiếu niên) dùng liều thấp hơn, 50 mg/ngày, chia thành liều nhỏ.

Phối hợp thuốc tiêm và thuốc viên: Một số trường hợp có thể bắt đầu điều trị bằng thuốc tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch trong khoảng 1 tuần, liều ban đầu: 20 - 30 mg/lần, 4 lần/ngày. Tác dụng do tiêm tỏ ra nhanh hơn uống. Sau đó chuyển sang thuốc uống, càng sớm càng tốt.

Hướng dẫn điều trị cho trẻ em:

Tình trạng trầm cảm: Không nên dùng thuốc cho trẻ em dưới 12 tuổi (do thiếu kinh nghiệm).

Thiếu niên: Liều ban đầu: 10 mg/lần, 3 lần/ngày và 20 mg lúc đi ngủ. Cần thiết có thể tăng dần liều, tuy nhiên liều thường không vượt quá 100 mg/ngày.

Đái dầm ban đêm ở trẻ lớn: Liều gợi ý cho trẻ 6 - 10 tuổi: 10 - 20 mg uống lúc đi ngủ; trẻ trên 11 tuổi: 25 - 50 mg uống trước khi đi ngủ. Điều trị không được kéo dài quá 3 tháng.

Nhận xét:

Nguy cơ tự tử vẫn còn trong quá trình điều trị cho đến khi bệnh đã thuyên giảm.

Việc điều trị trầm cảm kèm theo tâm thần phân liệt phải luôn phối hợp với các thuốc an thần kinh vì các thuốc chống trầm cảm 3 vòng có thể làm cho các triệu chứng loạn thần nặng hơn.

Ở người bệnh hưng - trầm cảm, tăng nguy cơ xảy ra và kéo dài giai đoạn hưng cảm. Đối với người động kinh, cần điều trị chống động kinh một cách phù hợp để bù trừ cho nguy cơ tăng cơn trong quá trình điều trị.

Nguy cơ gây ngủ có thể gây ra tai nạn trong khi lao động, lái xe... Nhạy cảm rượu có thể gia tăng trong khi điều trị. Nguy cơ tăng nhãn áp cấp tính có thể xảy ra. Nguy cơ sâu răng là biến chứng thông thường khi điều trị thời gian dài.

Điều trị đau dây thần kinh:

Uống, người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi: Đầu tiên uống 10 mg buổi tối, tăng dần nếu cần tới khoảng 75 mg hàng ngày.

Tương tác thuốc

Tương tác giữa các thuốc chống trầm cảm ba vòng với chất ức chế monoamin oxidase là tương tác có tiềm năng gây nguy cơ tử vong.

Phối hợp với phenothiazin gây tăng nguy cơ lên cơn động kinh.

Các thuốc chống trầm cảm ba vòng ức chế enzym gan, nếu phối hợp với các thuốc chống đông, có nguy cơ tăng tác dụng chống đông lên hơn 300%.

Các hormon sinh dục, thuốc chống thụ thai uống làm tăng khả dụng sinh học của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Khi dùng physostigmin để đảo ngược tác dụng của các thuốc chống trầm cảm 3 vòng trên hệ thần kinh trung ương (điều trị lú lẫn, hoang tưởng, hôn mê) có thể gây blốc tim, rối loạn dẫn truyền xung động, gây loạn nhịp.

Với levodopa, tác dụng kháng cholinergic của các thuốc chống trầm cảm có thể làm dạ dày đẩy thức ăn chậm, do đó làm giảm sinh khả dụng của levodopa.

Cimetidin ức chế chuyển hóa các thuốc chống trầm cảm ba vòng, làm tăng nồng độ các thuốc này trong máu có thể dẫn đến ngộ độc.

Clonidin, guanethidin hoặc guanadrel bị giảm tác dụng hạ huyết áp khi sử dụng đồng thời với các thuốc chống trầm cảm 3 vòng.

Sử dụng đồng thời với các thuốc chống trầm cảm ba vòng và các thuốc cường giao cảm làm tăng tác dụng trên tim mạch có thể dẫn đến loạn nhịp, nhịp nhanh, tăng huyết áp nặng, hoặc sốt cao.

Amitriptylin làm tăng tác dụng tụt huyết áp thế đứng của các thuốc hạ huyết áp: Acetazolamid, amilorid, ether, furosemid, halothan, hydralazin, hydroclorothiazid, ketamin, methyldopa, natri nitroprusiat, nitơ oxyd, reserpin, spironolacton, thiopental.

Các thuốc làm tăng nguy cơ gây loạn nhịp của amitriptylin: Artemether phối hợp với lumefantrin, clorphenamin, epinephrin, ether, haloperidol, halothan, ketamin, nitơ oxyd, procainamid, quinidin, thiopenthal.

Các thuốc làm tăng tác dụng phụ của amitriptylin: Các thuốc kháng muscarin (atropin, biperiden), các thuốc ức chế thần kinh trung ương (clorpheniramin, clorpromazin, fluphenazin).

Các thuốc làm tăng tác dụng an thần của amitriptylin: Clonazepam, cloral hydrat, clorpheniramin, codein, diazepam, morphin, pethidin, rượu.

Các thuốc làm tăng nồng độ amitriptylin trong huyết tương, làm tăng độc tính của amitriptylin: Clorpromazin, cimetidin, fluphenazin, haloperidol, ritonavir, thuốc tránh thai dạng uống, verapamil.

Các thuốc làm giảm nồng độ amitriptylin trong huyết tương, do đó làm giảm tác dụng chống trầm cảm: Carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin.

Các thuốc bị giảm tác dụng khi dùng đồng thời với amitriptylin: Glycerin trinitrat, isosorbid dinitrat.

Amitriptylin làm giảm tác dụng của các thuốc chống động kinh (do làm giảm ngưỡng co giật) như acid valproic, carbamazepin, ethosuxinid, phenobarbital, phenytoin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc tiêm amitriptylin hydroclorid phải bảo quản ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất là 15 - 30 °C; tránh để đông lạnh, tránh ánh sáng vì có thể tạo thành ceton và tủa nếu để tiếp xúc với ánh sáng. Dạng viên nén amitriptylin hydroclorid phải bảo quản trong đồ đựng kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Tránh tiếp xúc với nhiệt độ trên 30 °C.

Tương kỵ
Không được pha loãng thuốc với nước ép bưởi hoặc đồ uống có chứa carbonat.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Ngủ gà, lú lẫn, co giật (động kinh), mất tập trung, giãn đồng tử, rối loạn nhịp tim, ảo giác, kích động, thở nông, khó thở, yếu mệt, nôn, khô miệng.
Xử trí: Chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ, bao gồm:
Rửa dạ dày: Dùng than hoạt tính dưới dạng bùn nhiều lần;
Duy trì chức năng hô hấp, tuần hoàn và thân nhiệt;
Theo dõi chức năng tim mạch, ghi điện tâm đồ, theo dõi chặt chẽ nhịp tim (ít nhất 5 ngày);
Điều trị loạn nhịp: Dùng lidocain, kiềm hóa máu tới pH 7,4 - 7,5 bằng natri hydrocarbonat tiêm tĩnh mạch.
Xử trí co giật bằng cách dùng diazepam, lorazepam theo đường tĩnh mạch. Không dùng phenytoin vì làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim. Thẩm phân màng bụng, lọc máu, lợi niệu, không có tác dụng trong xử trí ngộ độc thuốc chống trầm cảm ba vòng.
Vài ngày sau khi có vẻ hồi phục có thể xuất hiện các hội chứng nặng: Mê sảng, lú lẫn, giãy giụa, hoang tưởng, mất ý thức, co giật, rung giật cơ, tăng phản xạ, giảm thân nhiệt, huyết áp thấp, suy hô hấp và tim mạch, loạn nhịp tim nặng có thể nguy hiểm đến tính mạng. Cần theo dõi và xử trí kịp thời.

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

Tên thương mại
Amilavil.

AMLODIPIN

Tên chung quốc tế: Amlodipine.

Mã ATC: C08CA01.

Loại thuốc: Chống đau thắt ngực, chống tăng huyết áp, chất đối kháng kênh calci.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg amlodipin.
Nang: 5 mg, 10 mg amlodipin.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Amlodipin là dẫn chất của dihydropyridin có tác dụng chẹn dòng vào calci qua màng tế bào. Amlodipin ngăn chặn kênh calci loại L phụ thuộc điện thế, tác động trên các cơ trơn mạch máu và tim. Amlodipin có tác dụng chống tăng huyết áp bằng cách trực tiếp làm giãn cơ trơn quanh động mạch ngoại biên và ít có tác dụng hơn trên kênh calci cơ tim. Vì vậy thuốc không làm dẫn truyền nhĩ thất ở tim kém đi và cũng không ảnh hưởng xấu đến lực co cơ tim. Amlodipin cũng có tác dụng tốt là giảm sức cản mạch máu thận, do đó làm tăng lưu lượng máu ở thận và cải thiện chức năng thận. Vì vậy thuốc cũng có thể dùng để điều trị người bệnh suy tim còn bù. Amlodipin không có ảnh hưởng xấu đến nồng độ lipid trong huyết tương hoặc chuyển hóa glucose, do đó có thể dùng amlodipin để điều trị tăng huyết áp ở người bệnh đái tháo đường. Amlodipin có tác dụng tốt cả khi đứng, nằm cũng như ngồi và trong khi làm việc. Vì amlodipin tác dụng chậm, nên ít có nguy cơ hạ huyết áp cấp hoặc nhịp nhanh phản xạ.
Tác dụng chống đau thắt ngực: Amlodipin làm giãn các tiểu động mạch ngoại biên, do đó làm giảm toàn bộ lực cản ở mạch ngoại biên (hậu gánh giảm). Vì tần số tim không bị tác động, hậu gánh giảm làm công của tim giảm, cùng với giảm nhu cầu cung cấp oxy và năng lượng cho cơ tim. Điều này làm giảm nguy cơ đau thắt ngực. Ngoài ra, amlodipin cũng gây giãn động mạch vành cả trong khu vực thiếu máu cục bộ và khu vực được cung cấp máu bình thường. Sự giãn mạch này làm tăng cung cấp oxy cho người bệnh đau thắt ngực thể co thắt (đau thắt ngực kiểu Prinzmetal). Điều này làm giảm nhu cầu nitroglycerin và bằng cách này, nguy cơ kháng nitroglycerin có thể giảm. Thời gian tác dụng chống đau thắt ngực kéo dài 24 giờ. Người bệnh đau thắt ngực có thể dùng amlodipin phối hợp với thuốc chẹn beta và bao giờ cũng dùng cùng với nitrat (điều trị cơ bản đau thắt ngực).
Dược động học
Sinh khả dụng của amlodipin khi uống khoảng 60 - 80% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống liều khuyến cáo 6 đến 12 giờ. Nửa đời trong huyết tương từ 30 - 40 giờ. Nồng độ ổn định trong huyết tương đạt được 7 đến 8 ngày sau khi uống thuốc mỗi ngày một lần. Thể tích phân bố xấp xỉ 21 lít/kg thể trọng và thuốc liên kết với protein huyết tương cao (trên 98%). Độ thanh thải trong huyết tương tới mức bình thường vào khoảng 7 ml/phút/kg thể trọng do bài tiết chủ yếu thông qua chuyển hóa trong gan. Các chất chuyển hóa mất hoạt tính và bài tiết qua nước tiểu.
Ở người suy gan, nửa đời của amlodipin tăng, vì vậy có thể cần phải giảm liều hoặc kéo dài thời gian giữa các liều dùng.

Chỉ định
Điều trị tăng huyết áp.
Điều trị đau thắt ngực.

Chống chỉ định
Quá mẫn với dihydropyridin.

Thận trọng
Với người giảm chức năng gan, hẹp động mạch chủ, suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp, suy tim chưa được điều trị ổn định, loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Thời kỳ mang thai
Các thuốc chẹn kênh calci có thể ức chế cơn co tử cung sớm. Tuy nhiên, thuốc không có tác dụng bất lợi cho quá trình sinh đẻ. Phải tính đến nguy cơ thiếu oxy cho thai nhi nếu gây hạ huyết áp ở người mẹ, vì có nguy cơ làm giảm tưới máu nhau thai. Đây là nguy cơ chung khi dùng các thuốc điều trị tăng huyết áp, thuốc có thể làm thay đổi lưu lượng máu do giãn mạch ngoại biên.
Ở động vật thực nghiệm, thuốc chẹn kênh calci có thể gây quái thai, dị tật xương. Vì vậy, tránh dùng amlodipin cho người mang thai, đặc biệt trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú
Chưa có thông báo nào đánh giá sự tích lũy của amlodipin trong sữa mẹ, không nên sử dụng thuốc trên phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Phản ứng phụ thường gặp nhất của amlodipin là phù cổ chân, từ nhẹ đến trung bình, liên quan đến liều dùng. Trong thử nghiệm lâm sàng, có đối chứng placebo, tác dụng này gặp khoảng 3% trong số người bệnh điều trị với liều 5 mg/ngày và khoảng 11% khi dùng 10 mg/ngày.
Thường gặp, ADR > 1/100
Toàn thân: Phù cổ chân, nhức đầu, chóng mặt, đỏ bừng mặt và có cảm giác nóng, mệt mỏi, suy nhược.

Tuần hoàn: Đánh trống ngực.
Thần kinh trung ương: Chuột rút.
Tiêu hóa: Buồn nôn, đau bụng, khó tiêu.
Hô hấp: Khó thở.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100
Tuần hoàn: Hạ huyết áp quá mức, nhịp tim nhanh, đau ngực.
Da: Ngoại ban, ngứa.
Cơ, xương: Đau cơ, đau khớp.
Tâm thần: Rối loạn giấc ngủ.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Tuần hoàn: Ngoại tâm thu.
Tiêu hóa: Tăng sản lợi.
Da: Nổi mày đay.
Gan: Tăng enzym gan (transaminase, phosphatase kiềm, lactat dehydrogenase).
Chuyển hóa: Tăng glucose huyết.
Tâm thần: Lú lẫn.
Miễn dịch: Hồng ban đa dạng.

Liều lượng và cách dùng
Để điều trị tăng huyết áp và đau thắt ngực, liều phải phù hợp cho từng người bệnh. Nói chung, khởi đầu với liều bình thường là 2,5 - 5 mg/lần/ngày. Liều có thể tăng dần, cách nhau từ 7 - 14 ngày cho đến 10 mg/lần/ngày.
Trên bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân suy giảm chức năng gan: Nên dùng liều khởi đầu thấp hơn (2,5 mg/lần/ngày).
Trẻ em ≥ 6 tuổi: Liều thông thường có hiệu quả là 2,5 - 5 mg/lần/ngày. Chưa xác định được an toàn và hiệu quả với liều vượt quá 5 mg/ngày.

Tương tác thuốc
Các thuốc gây mê làm tăng tác dụng chống tăng huyết áp của amlodipin và có thể làm huyết áp giảm mạnh hơn.
Lithi: Khi dùng cùng với amlodipin, có thể gây độc thần kinh, buồn nôn, nôn, ỉa chảy.
Thuốc chống viêm không steroid, đặc biệt là indomethacin có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của amlodipin do ức chế tổng hợp prostaglandin và/hoặc giữ natri và dịch.
Các thuốc liên kết cao với protein (như dẫn chất coumarin, hydantoin...) phải dùng thận trọng với amlodipin, vì amlodipin cũng liên kết cao với protein nên nồng độ của các thuốc nói trên ở dạng tự do (không liên kết), có thể thay đổi trong huyết thanh.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất từ 15 - 30 °C trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Nhiễm độc amlodipin rất hiếm.
Dùng 30 mg amlodipin cho trẻ em 1 tuổi rưỡi chỉ gây nhiễm độc "trung bình".
Trong trường hợp quá liều với thuốc chẹn calci, cách xử trí chung như sau:
Theo dõi tim mạch bằng điện tâm đồ và điều trị triệu chứng các tác dụng lên tim mạch cùng với rửa dạ dày và cho uống than hoạt. Nếu cần, phải điều chỉnh các chất điện giải. Trường hợp nhịp tim chậm và blốc tim, phải tiêm atropin 0,5 - 1 mg vào tĩnh mạch cho người lớn (với trẻ em, tiêm tĩnh mạch 20 - 50 microgram/kg thể trọng). Nếu cần, tiêm nhắc lại. Tiêm nhỏ giọt tĩnh mạch 20 ml dung dịch calci gluconat (9 mg/ml) trong 5 phút cho người lớn; thêm isoprenalin 0,05 - 0,1 microgam/kg/phút hoặc adrenalin 0,05 - 0,3 microgam/kg/phút hoặc dopamin 4 - 5 microgam/kg/phút.
Với người bệnh giảm thể tích tuần hoàn cần truyền dung dịch natri clorid 0,9%. Khi cần, phải đặt máy tạo nhịp tim.
Trong trường hợp bị hạ huyết áp nghiêm trọng, phải tiêm tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%, adrenalin. Nếu không tác dụng thì dùng isoprenalin phối hợp với amrinon. Điều trị triệu chứng.

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

Tên thương mại
Acipta; Adipin; Agindopin; Aldan Tablets; Alodip 5; Ambelin; Amcardia-5; Amdepin 5; Amdicopin; Amdicor 5; Amdipress; Amdirel; Amidile-G; Amip; Amlaxopin; Amlibon; Amlobest; Amloboston 5; Amlocor; Amloda; Amlodac 5; Amlo-Denk; Amloefti; Amloget; Amlomarksans 5; Amlong; Amlopin; Amlor; Amlorus; Amlosin; Amlostar; Amlosun; Amlotens; Amlothepam; Amlothope; Amlotino; Amlovas; Amnorpyn; Ampdiline; Amsyn-5; Amtas-in 5; Amtim; Apitim 5; Arcadia 5; Aropme; Ausdipine; Bebloc-5; Becamlodin; Belod-5; Bluepine; Cardidose-5; Cardilopin; Cardivasor; Cetaju Tab.; Ceteco Amlocen; Citidipin; Dalopin; Diezar; Diplin 5; Dipsope; Dorodipin; Emlip-5; Emlocin 5; Enlopin 5; Eroamlo; Flamodip; Foloup; Frandipin; Hasanlor 5; Imedipin; Lodimax; Lodipine-C; Lordivas; Madodipin; Meyerdipin 5; Mildotab; Monovas; Motamse; NDC-Amlodipin 5; Normodipine; Pamlonor; Pleamod; Primodil-5; Pyme Am5 caps; PymeAlong 5; Ramilo-5; Remedipin; Resines; Samlo-5; Sampine; SAVI Amlod; Savi Amlod 5; Shadipine; Sodip; Stadovas; Stamlo; Telopin Tab.; Tenox; Timol Neo; Tipharmlor; TV. Amlodipin; TV-Amlodipin; Umecard-5; Varosc Tab.; Vascam; Woorieverdin; Xynopine; Xynopine; Zoamco-A; Zolpidon 5.

AMOXICILIN

Tên chung quốc tế: Amoxicillin.

Mã ATC: J01CA04.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm beta-lactam, aminopenicilin.

Dạng thuốc và hàm lượng
Các dạng thuốc uống dùng amoxicilin dạng trihydrat. Thuốc tiêm dùng dạng muối natri của amoxicilin. Hàm lượng thuốc được tính theo amoxicilin khan.
Viên nang 250 mg, 500 mg amoxicilin.
Viên nén: 125 mg, 250 mg, 500 mg và 1 g amoxicilin.
Bột để pha hỗn dịch uống: Gói 125 mg, 250 mg amoxicilin để pha 5 ml hỗn dịch.
Bột pha tiêm: Lọ 500 mg và 1 g amoxicilin.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Amoxicilin là aminopenicilin, bền trong môi trường acid, có phổ tác dụng rộng hơn benzylpenicilin, đặc biệt có tác dụng chống trực khuẩn Gram âm. Tương tự các penicilin khác, amoxicilin có tác dụng diệt khuẩn, do thuốc gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicilin của vi khuẩn (PBP) để ức chế sinh tổng hợp peptidoglycan, là một thành phần quan trọng của thành tế bào vi khuẩn. Cuối cùng vi khuẩn tự phân hủy do các enzym tự hủy của thành tế bào vi khuẩn (autolysin và murein hydrolase).
Amoxicilin có tác dụng *in vitro* mạnh hơn ampicilin đối với *Enterococcus faecalis, Helicobacter pylori* và *Salmonella* spp., nhưng kém tác dụng hơn đối với *Shigella* spp. và *Enterobacter*. Amoxicilin dạng uống được ưa dùng hơn ampicilin dạng uống, đặc

biệt trong điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp, do được hấp thu hoàn toàn hơn từ đường tiêu hóa, nồng độ trong huyết thanh, mô và dịch cao hơn, tần suất uống ít hơn và ít xảy ra tác dụng phụ (tiêu chảy) hơn.

Phổ tác dụng: Amoxicilin cũng như các aminopenicilin khác, có hoạt tính *in vitro* chống đa số cầu khuẩn ưa khí Gram dương và Gram âm (trừ các chủng tạo penicilinase), một số trực khuẩn ưa khí và kỵ khí Gram dương và một số xoắn khuẩn. Thuốc cũng có hoạt tính *in vitro* chống một vài trực khuẩn ưa khí và kỵ khí Gram âm, thuốc có tác dụng chống *Mycoplasma*, *Rickettsia*, nấm và virut. Vi khuẩn nhạy cảm khi nồng độ thuốc ức chế tối thiểu (MIC) ≤ 4 microgam/ml và kháng thuốc khi MIC > 16 microgam/ml. Đối với *S. pneumoniae* nhạy cảm khi MIC ≤ 0,5 microgam/ml và kháng thuốc nếu MIC > 2 microgam/ml. Tỷ lệ kháng thuốc mắc phải có thể thay đổi tùy theo địa điểm và thời gian; đối với một số chủng cần có thông tin tham khảo tỷ lệ kháng thuốc tại chỗ, nhất là đối với bệnh nặng.

Vi khuẩn nhạy cảm:

Ưa khí Gram dương: *S. aureus*, *S. epidermidis* (không tạo penicilinase), *Streptococci* nhóm A, B, C và G; *Streptococcus pneumoniae*, *viridans Streptococci* và một vài chủng *Enterococci*, *Corynebacterium diptheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, một vài chủng *Nocardia* (mặc dù đa số đã kháng).

Ưa khí Gram âm: *Neisseria meningitidis* và *N. gonorrhoeae* (không tạo penicilinase), *Haemophilus influenzae* và một vài chủng *H. parainfluenzae* và *H. ducreyi,* một số chủng *Enterobacteriaceae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* và *Shigella*, *P. vulgaris*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii, Vibrio cholerae, Helicobacter pylori, Bordetella pertussis, Actinobacillus, Pasteurella multocida, Gardnerella vaginalis (*tên trước đây *Haemophilus vaginalis*), *Moraxella catarrhalis* (tên trước đây *Branhamella catarrhalis*) không tạo beta-lactamase.

Kỵ khí: *Actinomyces*, *Arachnia*, *Bifidobacterium*, *Clostridium tetani*, *C. perfringens*, *Eubacterium, Lactobacillus, Peptococcus, Peptostreptococcus* và *Propionibacterium*, *Fusobacterium.*

Xoắn khuẩn: *Treponema pallidum*, *Borelia burgdoferi* gây bệnh Lyme.

Vi khuẩn nhạy cảm vừa: Vi khuẩn ưa khí Gram dương *Enterococcus faecium.*

Vi khuẩn kháng thuốc:

Vi khuẩn ưa khí Gram dương: Tụ cầu (*Staphylococcus aureus*).

Vi khuẩn ưa khí Gram âm: *Acinetobacter alcaligenes, Moraxella catarhhalis* tạo ra beta-lactamase, *Campylobacter, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Enterobacter, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Legionella, Morganella morganii, Proteus rettgeri, Proteus valgaris, Providencia, Pseudomonas, Seratia, Yersinia enterocolitica.*

Kỵ khí: *Bacteroides fragilis.*

Vi khuẩn khác: *Mycobacterium, Mycoplasma, Rickettsia.*

Kháng chéo hoàn toàn thường xảy ra giữa amoxicilin và ampicilin. Theo thông báo của Chương trình giám sát quốc gia về tình hình kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh thường gặp (ASTS, năm 1998) thì mức độ kháng ampicilin của *E. coli* là 66,7%, *Salmonella typhi* là 50%, *Shigella* là 57,7%, *Acinetobacter* spp. là 70,7%, các vi khuẩn đường ruột khác (*Citrobacter*, *Enterobacter, Klebsiella, Morganella, Proteus, Serratia...*) là 84,1%, *Streptococcus* spp. là 15,4%, của các chủng *Enterococcus* spp. là 13,1% và các chủng trực khuẩn Gram âm khác (*Achromobacter, Chriseomonas, Flavobacterium, Pasteurella...*) là 66,7%. Các chủng *Haemophilus influenzae* và *Haemophilus parainfluenzae* đã kháng ngày càng nhiều.

Dược động học

Amoxicilin bền vững trong môi trường acid dịch vị. Hấp thu amoxicilin không bị ảnh hưởng bởi thức ăn (tuy làm giảm tốc độ hấp thu nhưng không làm thay đổi tổng lượng hấp thu), amoxicilin hấp thu nhanh và nhiều hơn qua đường tiêu hóa so với ampicilin, khoảng 74 - 92% liều đơn sau khi uống được hấp thu. Khi uống cùng liều lượng như ampicilin, nồng độ đỉnh amoxicilin trong huyết tương cao hơn từ 2 - 2,5 lần. Sau khi uống liều 250 mg hoặc 500mg amoxicilin 1 - 2 giờ, nồng độ đỉnh amoxicilin trong máu đạt lần lượt khoảng 3,5 - 5 microgam/ml hoặc 5,5 - 11 microgam/ml và nồng độ thuốc trong huyết thanh giảm thấp hoặc không phát hiện được sau 6 - 8 giờ. Amoxicilin uống hay tiêm đều cho những nồng độ thuốc như nhau trong huyết tương. Nồng độ thuốc tối đa trong máu và diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) tăng tuyến tính với mức tăng liều dùng. Nghiên cứu sơ bộ cho thấy uống nang amoxicilin với nhiều nước (250 ml) có thể ảnh hưởng đến mức hấp thu của thuốc, điều này này không gặp ở ampicilin, có thể do ampicilin hòa tan trong nước nhiều hơn amoxicilin. Amoxicilin phân bố nhanh vào hầu hết các mô và dịch trong cơ thể, trừ mô não và dịch não tủy, nhưng khi màng não bị viêm thì amoxicilin lại khuếch tán vào dễ dàng. Thuốc đi qua hàng rào nhau thai và lượng nhỏ phân bố trong sữa mẹ. Amoxicilin liên kết protein huyết tương với tỷ lệ 17 - 20%. Nửa đời của amoxicilin khoảng 1 - 1,5 giờ, dài hơn ở trẻ sơ sinh (3,7 giờ) và ở người cao tuổi. Ở người suy thận nặng với hệ số thanh thải creatinin < 10 ml/phút, nửa đời của thuốc dài khoảng 7 - 21 giờ.

Chuyển hóa: Amoxicilin được chuyển hóa một phần thành acid penicilloic không có hoạt tính chống vi khuẩn.

Ở người lớn với chức năng thận bình thường, hệ số thanh thải amoxicilin huyết thanh là 283 ml/phút. Khoảng 43 - 80% liều uống amoxicilin thải nguyên dạng ra nước tiểu trong vòng 6 - 8 giờ, với 5 - 10% liều uống phân bố vào trong mật. Nồng độ amoxicilin trong nước tiểu khoảng 300 microgam/ml sau khi uống liều 250 mg. Probenecid kéo dài thời gian thải của amoxicilin qua đường thận. Amoxicilin có nồng độ cao trong dịch mật và một phần thải qua phân.

Amoxicilin bị loại bỏ khi thẩm phân máu, thông thường quá trình thẩm phân từ 4 - 6 giờ sẽ loại bỏ 30 - 40% liều uống hoặc liều tiêm nếu dùng thuốc ngay trước khi thẩm phân.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm:

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm xoang, viêm tai giữa.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới do liên cầu khuẩn, phế cầu khuẩn, tụ cầu khuẩn không tiết penicilinase và *H. influenzae*.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng.

Bệnh lậu.

Nhiễm khuẩn đường mật.

Nhiễm khuẩn da, cơ do liên cầu khuẩn, tụ cầu khuẩn, *E. coli* nhạy cảm với amoxicilin.

Bệnh Lyme ở trẻ em hoặc phụ nữ có thai, cho con bú.

Nhiễm *Chlamydia trachomatis* đường tiết niệu sinh dục ở người mang thai không dung nạp được erythromycin (kinh nghiệm còn ít).

Bệnh than.

Viêm dạ dày - ruột (bao gồm viêm ruột do *Salmonella*, không do lỵ trực khuẩn), viêm màng trong tim (đặc biệt để dự phòng ở bệnh nhân phẫu thuật hoặc nhổ răng), sốt thương hàn và sốt phó thương hàn.

Phối hợp với các thuốc khác trong điều trị nhiễm *H. pylori* ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng.

Chống chỉ định
Người bệnh có tiền sử dị ứng với bất kỳ loại penicilin nào.

Thận trọng
Phải định kỳ kiểm tra chỉ số huyết học, chức năng gan, thận trong suốt quá trình điều trị dài ngày.
Có thể xảy ra phản ứng quá mẫn trầm trọng ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với penicilin hoặc các dị nguyên khác, nên trước khi bắt đầu điều trị bằng amoxicilin cần phải điều tra kỹ tiền sử dị ứng với penicilin, cephalosporin và các dị nguyên khác.
Dùng liều cao amoxicilin cho người suy thận hoặc người có tiền sử co giật, động kinh có thể gây co giật, tuy hiếm gặp.
Trong trường hợp suy thận, phải điều chỉnh liều theo hệ số thanh thải creatinin hoặc creatinin huyết.
Đái ít là một nguy cơ để thuốc kết tinh, phải uống nhiều nước khi dùng thuốc.
Trong điều trị bệnh Lyme, cần chú ý có thể xảy ra phản ứng Jarisch-Herxheimer.
Có nguy cơ phát ban cao ở bệnh nhân tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn.
Bệnh nhân bị phenylketon niệu và bệnh nhân cần kiểm soát lượng phenylalanin phải thận trọng khi uống viên hoặc bột để pha hỗn dịch uống có chứa aspartam do aspartam chuyển hóa trong đường tiêu hóa thành phenylalanin.

Thời kỳ mang thai
Sử dụng an toàn amoxicilin trong thời kỳ mang thai chưa được xác định rõ ràng. Vì vậy, chỉ sử dụng thuốc này khi thật cần thiết trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên, chưa có bằng chứng nào về tác dụng có hại cho thai nhi khi dùng amoxicilin cho người mang thai. Amoxicilin là thuốc được lựa chọn để điều trị nhiễm *Chlamydia* và điều trị bệnh than ngoài da hoặc đề phòng sau khi tiếp xúc với bào tử *Bacillus anthracis* ở phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Amoxicilin bài tiết vào sữa mẹ, tuy nhiên lượng thuốc trong sữa rất ít và an toàn cho trẻ sơ sinh ở liều thường dùng, nên có thể dùng amoxicilin cho phụ nữ thời kỳ cho con bú, theo dõi chặt chẽ trẻ nhỏ khi dùng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Những tác dụng không mong muốn sau đây có thể xảy ra liên quan đến việc dùng amoxicilin.
Thường gặp, ADR > 1/100
Ngoại ban (1,4 - 10%), thường xuất hiện chậm, sau 7 ngày điều trị.
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau thượng vị (2%), tiêu chảy (0,5 - 5%) ở người lớn, tỷ lệ cao hơn ở trẻ em và người cao tuổi (phân lỏng ở 42% trẻ em dưới 8 tháng, 20% ở trẻ em từ 8 - 16 tháng và 8,5% ở trẻ em 24 - 36 tháng).
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Phản ứng quá mẫn: Ban đỏ, ban dát sần và mày đay, đặc biệt là hội chứng Stevens - Johnson.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Gan: Tăng nhẹ SGOT (AST).
Thần kinh trung ương: Kích động, vật vã, lo lắng, mất ngủ, lú lẫn, thay đổi ứng xử và/hoặc chóng mặt.
Tiêu hóa: Viêm đại tràng có màng giả do *Clostridium difficile*; viêm tiểu - đại tràng cấp với triệu chứng đau bụng và đi ngoài ra máu, không liên quan đến *Clostridium difficile*.
Máu: Thiếu máu, giảm tiểu cầu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Những phản ứng không mong muốn của amoxicilin ở đường tiêu hóa, ở máu thường mất đi khi ngừng điều trị. Khi viêm đại tràng có màng giả nặng, cần bồi phụ nước, điện giải và protein; điều trị bằng metronidazol và vancomycin đường uống. Mày đay, các dạng ban khác và những phản ứng giống bệnh huyết thanh có thể điều trị bằng kháng histamin, và nếu cần, dùng liệu pháp corticosteroid toàn thân. Tuy nhiên khi phản ứng như vậy xảy ra, phải ngừng dùng amoxicilin, trừ khi có ý kiến của thầy thuốc trong những trường hợp đặc biệt, nguy hiểm đến tính mạng mà chỉ có amoxicilin mới giải quyết được.
Nếu phản ứng dị ứng xảy ra như ban đỏ, phù Quincke, sốc phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson, phải ngừng liệu pháp amoxicilin và ngay lập tức điều trị cấp cứu bằng adrenalin, thở oxy, liệu pháp corticoid tiêm tĩnh mạch và thông khí, kể cả đặt nội khí quản và không bao giờ được điều trị bằng penicilin hoặc cephalosporin nữa.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Amoxicilin dạng trihydrat chỉ dùng đường uống, amoxicilin dạng muối natri chỉ dùng đường tiêm. Hấp thu amoxicilin không bị ảnh hưởng bởi thức ăn trong dạ dày, do đó có thể uống trước hoặc sau bữa ăn. Bột pha hỗn dịch khi dùng có thể trộn với sữa, nước quả, nước và uống ngay lập tức sau khi trộn.
Có thể pha loãng dung dịch tiêm amoxicilin trong dung dịch natri clorid 0,9% ở 23 ^{o}C, và phải dùng trong vòng 6 giờ; hoặc pha loãng bằng dung dịch dextrose, dùng trong vòng 1 giờ; pha trong dung dịch natri lactat, dùng trong vòng 3 giờ.
Tiêm bắp*:* Không dùng để tiêm tĩnh mạch dung dịch pha để tiêm bắp.
Người lớn: Không tiêm vượt quá 1 g amoxicilin một lần.
Trẻ em: Không tiêm vượt quá 25 mg/kg một lần. Dung dịch pha để tiêm bắp có alcol benzylic làm tiêm bắp không đau.
Trẻ nhỏ và trẻ dưới 3 tuổi: Pha vào 5 ml nước cất để tiêm (không dùng ống tiêm chứa dung dịch pha có alcol benzylic).
Tiêm tĩnh mạch: Tiêm chậm trực tiếp tĩnh mạch trong 3 - 4 phút.
Người lớn: Không tiêm vượt quá 1 g amoxicilin một lần.
Trẻ em: Không tiêm vượt quá 25 mg/kg một lần. Truyền nhanh tĩnh mạch gián đoạn trong 30 - 60 phút.
Người lớn: Không truyền quá 2 g amoxicilin một lần.
Trẻ em: Không truyền quá 50 mg/kg một lần. Truyền tĩnh mạch liên tục
Liều lượng:
Liều uống cho người có chức năng thận bình thường:
Nhiễm vi khuẩn nhạy cảm ở tai, mũi, họng, da, đường tiết niệu:
Người lớn:
Nhiễm khuẩn nhẹ, vừa: 250 mg cách 8 giờ/lần hoặc 500 mg cách 12 giờ/lần.
Nhiễm khuẩn nặng: 500 mg cách 8 giờ/lần hoặc 875 mg cách 12 giờ/lần.
Trẻ em:
Nhiễm khuẩn nhẹ, vừa: 20 mg/kg/ngày cách 8 giờ/lần hoặc 25 mg/kg/ngày cách 12 giờ/lần.
Nhiễm khuẩn nặng: 40 mg/kg/ngày cách 8 giờ/lần hoặc 45 mg/kg/ngày cách 8 giờ/lần.
Nhiễm *Helicobacter pylori:*
Người lớn: 1 g amoxicilin ngày uống 2 lần, phối hợp với clarithromycin 500 mg uống 2 lần mỗi ngày và omeprazol 20 mg uống 2 lần mỗi ngày (hoặc lansoprazol 30 mg uống 2 lần mỗi ngày) trong 7 ngày. Sau đó, uống 20 mg omeprazol (hoặc 30 mg lansoprazol) mỗi ngày trong 3 tuần nữa nếu bị loét tá tràng tiến triển, hoặc 3 - 5 tuần nữa nếu bị loét dạ dày tiến triển.
Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn:

Người lớn: Một liều duy nhất 2 g, uống 1 giờ trước khi làm thủ thuật.
Trẻ em: Một liều duy nhất 50 mg/kg (không được vượt liều người lớn), uống 1 giờ trước khi làm thủ thuật.
Bệnh Lyme:
Viêm tim nhẹ (blốc nhĩ thất độ 1 hoặc 2):
Người lớn: 500 mg/lần, 3 lần/ngày trong 14 - 21 ngày.
Trẻ em dưới 8 tuổi: 50 mg/kg/ngày chia làm 3 lần (liều tối đa 1,5 g/ngày).
Viêm khớp, không kèm theo rối loạn thần kinh do bệnh Lyme:
Người lớn: 500 mg/lần, 3 lần/ngày trong 28 ngày.
Trẻ em: 50 mg/kg/ngày chia làm 3 lần (liều tối đa 1,5 g/ngày).
Dự phòng hậu phơi nhiễm sau khi tiếp xúc với bào tử bệnh than (chiến tranh sinh học):
Người dưới 40 kg: 45 mg/kg/ngày chia làm 3 lần. Người lớn ≥ 40 kg: 500 mg cách 8 giờ/lần.
Liều tiêm cho người có chức năng thận bình thường:
Tiêm bắp: Người lớn: 2 g/ngày chia 2 lần, trẻ em: 50 mg/kg/ngày.
Tiêm tĩnh mạch:
Người lớn: 2 - 12 g/ngày.
Trẻ em (từ 1 tháng - 15 tuổi): 100 - 200 mg/kg/ngày. Sơ sinh thiếu tháng (0 - 7 ngày): 100 mg/kg/ngày; (7 - 30 ngày): 100 - 150 mg/kg/ngày.
Sơ sinh đủ tháng (0 - 7 ngày): 100 - 150 mg/kg/ngày; (7 - 30 ngày): 100 - 200 mg/kg/ngày.
Bệnh Lyme tùy theo tình trạng bệnh nặng hay nhẹ:
Người lớn: 4 - 6 g/ngày.
Trẻ em: 50 - 100 mg/kg/ngày.
Thời gian điều trị: 15 - 21 ngày.
Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn:
Người lớn: Truyền tĩnh mạch 2 g trong vòng 30 phút, một giờ trước khi làm thủ thuật.
Trẻ em: Tiêm tĩnh mạch 50 mg/kg, một giờ trước khi làm thủ thuật.
Đối với người suy thận, phải giảm liều theo hệ số thanh thải creatinin:
Cl_{cr} < 10 ml/phút: 250 - 500 mg/24 giờ phụ thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn.
Cl_{cr}: 10 - 30 ml/phút: 250 - 500 mg/12 giờ phụ thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn.
Bệnh nhân suy thận nặng với Cl_{cr} < 30 ml/phút không được dùng viên nén chứa 875 mg amoxicilin.
Bệnh nhân thẩm phân máu: 250 - 500 mg/24 giờ phụ thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn và một liều bổ sung trong và sau mỗi giai đoạn thẩm phân.
Thời gian dùng thuốc:
Thời gian điều trị bằng amoxicilin tùy thuộc vào loại và mức độ nhiễm khuẩn và được xác định bởi đáp ứng lâm sàng và xét nghiệm vi khuẩn của bệnh nhân. Trong phần lớn các trường hợp nhiễm khuẩn, cần tiếp tục điều trị ít nhất 48 - 72 giờ sau khi bệnh nhân không còn triệu chứng hoặc có bằng chứng đã hết nhiễm khuẩn. Nếu nhiễm khuẩn dai dẳng, cần quá trình điều trị vài tuần. Trong điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi liên cầu khuẩn tan máu beta nhóm A, cần tiếp tục điều trị ít nhất 10 ngày để giảm nguy cơ sốt thấp khớp và viêm cầu thận. Với nhiễm khuẩn đường niệu mạn tính, cần đánh giá lâm sàng và xét nghiệm vi khuẩn thường xuyên trong và có thể vài tháng sau khi điều trị. Dự phòng hậu phơi nhiễm và điều trị bệnh than trong chiến tranh sinh học, dùng amoxicillin kéo dài trong 60 ngày.

Tương tác thuốc

Nifedipin làm tăng hấp thu amoxicilin.
Bệnh nhân tăng acid uric máu khi dùng alopurinol cùng với amoxicilin sẽ làm tăng khả năng phát ban của amoxicilin.
Có thể có đối kháng giữa chất diệt khuẩn amoxicilin và các chất kìm khuẩn như acid fusidic, cloramphenicol, tetracyclin.
Methotrexat: Amoxicilin làm giảm bài tiết methotrexat, tăng độc tính trên đường tiêu hóa và hệ tạo máu.
Thuốc tránh thai dạng uống: Amoxicilin có khả năng làm giảm tác dụng tránh thai.
Vắc xin thương hàn: Amoxicilin làm giảm tác dụng của vắc xin.
Warfarin: Các nghiên cứu không chứng minh được có tương tác nhưng kinh nghiệm cho thấy tác dụng chống đông có ảnh hưởng khi dùng đồng thời warfarin với amoxicilin.
Probenecid khi uống ngay trước hoặc đồng thời với amoxicilin làm giảm thải trừ amoxicilin, từ đó làm tăng nồng độ C_{max} và thời gian bán thải lên 30 - 60%, tăng diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian (AUC) lên 60%, đồng thời probenecid làm giảm thể tích phân bố khoảng 20% khi tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch amoxicilin, từ đó làm tăng nồng độ thuốc trong máu.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nang, viên nhai và bột pha hỗn dịch uống amoxicilin trong lọ nút kín, ở nhiệt độ dưới 20 °C; bảo quản viên nén bao phim trong lọ nút kín ở nhiệt độ dưới 25 °C. Nên bảo quản hỗn dịch uống amoxicilin sau khi pha ở tủ lạnh (2 - 8 °C), hỗn dịch này có thể bền vững trong 14 ngày ở nhiệt độ phòng hoặc nhiệt độ 2 - 8 °C.
Dung dịch thuốc tiêm phải được dùng ngay sau khi pha.

Tương kỵ

Không được trộn chung dung dịch tiêm amoxicilin với bất kỳ một thuốc nào trong cùng một bơm tiêm.
Dung dịch tiêm amoxicilin pha loãng trong dung dịch natri clorid 0,9% ở 23 °C bền trong 6 giờ; pha loãng bằng dung dịch dextrose bền trong 1 giờ và pha trong dung dịch natri lactat bền trong 3 giờ.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện quá liều như các triệu chứng tâm thần kinh, thận (đái ra tinh thể) và rối loạn tiêu hóa.
Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu, có thể loại bỏ amoxicilin bằng thẩm phân máu. Điều trị triệu chứng, đặc biệt chú ý đến cân bằng nước - điện giải.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

AmoDHG; Amomid; Amoxclo; Amoxfap; Amoxico-500; Amoxipen; Amoxividi 250; Amoxmarksans; Amoxy; Amoxybiotic; Ardimox 250; Asiamox; Auclanityl; Aumoxtine; Ausmoxy; Axomox; Bididufamox; Bidimoxy 500; Bimoxine; Buclar 250; Cefucom 250; Cepmox; Clamoxyl; Clatexyl; Codamox; Dharoxin; Doromox; Droplie; Etonxy; Eumoxin; Fabamox; Franmoxy; Hadikramox; Hadomox; Haetamox; Hagimox; Halacimox; Hanpromox; Hanproxy; Healmoxy; Helcrosin; Hiconcil; Hipen 500; Intasmox; Interamox; Kamox DS Amoxicillin; Lupimox; Lykamox; Mekomoxin; Midamox; Mocecil; Moxacin; Moxilen; Nesmox; Newcimax; Novoxim-500; Osavix; Ospamox; Ozirmox 500; Penfortin 1000; Penmoxy 250; Pharmox SA; pms-Pharmox; Polyclox; Praverix; Pulmoxy; Quafamox; Servamox; Tarimox forte; Tiamoxicilin 250; Tranfaximox; Trozal; Upanmox 500; Uparomax; Vantamox 500; Vidaloxin; Viduximox; Vifamox; Zentomoxy CPC; Zentomoxy CPC1.

AMOXICILIN VÀ KALI CLAVULANAT

Tên chung quốc tế: Amoxicillin and potassium clavulanate.

Mã ATC: J01CR02.

Loại thuốc: Kháng sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Các dạng thuốc uống dùng amoxicilin trihydrat và kali clavulanat. Dạng thuốc tiêm dùng amoxicilin natri và kali clavulanat. Hàm lượng và liều lượng thuốc được tính theo amoxicilin khan (Amox.) và acid clavulanic (Clav.).

Viên nén: Phối hợp amoxicilin với kali clavulanat theo tỷ lệ 2:1, 4:1 hoặc 7:1 (250 mg/125 mg hoặc 500 mg/125 mg hoặc 875 mg/125 mg).

Viên phân tán: Phối hợp amoxicilin với kali clavulanat theo tỷ lệ 2:1 (250 mg/125 mg).

Viên nhai được: Phối hợp amoxicilin với kali clavulanat theo tỷ lệ 4:1 hoặc 7:1 (125 mg/31,25 mg hoặc 200 mg/28,5 mg hoặc 250 mg/62,5 mg hoặc 400 mg/57 mg).

Bột pha hỗn dịch để uống (chai, gói): Phối hợp amoxicilin với kali clavulanat theo tỷ lệ 4:1 hoặc 7:1 (125 mg/31,25 mg hoặc 200 mg/28,5 mg hoặc 250 mg/62,5 mg; hòa vào nước cho 5 ml hỗn dịch).

Bột pha tiêm hoặc truyền tĩnh mạch: Phối hợp amoxicilin (dạng muối natri) với kali clavulanat theo tỷ lệ 5:1 (500 mg/100 mg - dùng cho trẻ em và 1 000 mg/200 mg).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amoxicilin và kali clavulanat là một phối hợp có tác dụng diệt khuẩn. Sự phối hợp này không làm thay đổi cơ chế tác dụng của amoxicilin (ức chế tổng hợp peptidoglycan màng tế bào vi khuẩn) mà còn có tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn, mở rộng phổ tác dụng của amoxicillin chống lại nhiều vi khuẩn tạo ra beta-lactamase trước đây kháng lại amoxicilin đơn độc, do acid clavulanic có ái lực cao và gắn vào beta-lactamase của vi khuẩn để ức chế.

Acid clavulanic thu được từ sự lên men của *Streptomyces clavuligerus*, có cấu trúc beta-lactam gần giống nhân penicilin, bản thân có tác dụng kháng khuẩn rất yếu đồng thời có khả năng ức chế beta-lactamase do phần lớn các vi khuẩn Gram âm và *Staphylococcus* sinh ra, nhưng *Staphylococcus* kháng methicilin/oxacilin phải coi là đã kháng amoxicilin và acid clavulanic. *In vitro*, acid clavulanic thường ức chế penicilinase tụ cầu, betalactamase tạo ra do *Bacteroides fragilis, Moraxella catarrhalis* (tên trước đây là *Branhamella catarrhalis*), và các beta-lactamase phân loại theo Richmond và Sykes typ II, III, IV và V. Acid clavulanic có thể ức chế một vài loại cephalosporinase tạo ra do *Proteus vulgaris, Bacteroides fragilis* và *Burkholderia cepacia* (tên trước đây là *Pseudomonas cepacia*) nhưng thường không ức chế cephalosporinase truyền qua nhiễm sắc thể Richmond-Sykes typ I; do đó nhiều chủng *Citrobacter, Enterobacter, Morganella, Serratia* spp., và *Pseudomonas aeruginosa* vẫn kháng thuốc. Một số beta-lactamase phổ rộng truyền qua plasmid của *Klebsiella pneumoniae*, một số *Enterobacteriaceae* khác và *Pseudomonas aeruginosa* cũng không bị acid clavulanic ức chế.

Acid clavulanic có thể thấm qua thành tế bào vi khuẩn, do đó có thể ức chế enzym ở ngoài tế bào và enzym gắn vào tế bào. Cách tác dụng thay đổi tùy theo enzym bị ức chế, nhưng acid clavulanic thường tác dụng như một chất ức chế có tính tranh chấp và không thuận nghịch.

Phổ diệt khuẩn của thuốc bao gồm:

Vi khuẩn Gram dương:

Loại ưa khí: *Streptococcus faecalis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus, Corynebacterium,. Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes*.

Loại kỵ khí: Các loài *Clostridium, Peptococcus, Peptostreptococcus*.

Vi khuẩn Gram âm:

Loại ưa khí: *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris,* các loài *Klebsiella, Salmonella, Shigella, Bordetella, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Vibrio cholerae, Pasteurella multocida*.

Loại kỵ khí: Các loài *Bacteroides* kể cả *B. fragilis.* Như vậy amoxicilin và kali clavulanat có tác dụng đối với cả hai loại vi khuẩn tạo và không tạo beta-lactamase nhạy cảm với thuốc, nhưng nhiều nhà lâm sàng cho rằng để điều trị vi khuẩn không tạo beta-lactamase thì nên ưu tiên dùng amoxicilin đơn độc, dành thuốc phối hợp cho các loại tạo beta-lactamase nhạy cảm. Do thuốc có nguy cơ gây vàng da ứ mật, nên không được dùng thuốc quá 14 ngày. Trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc phối hợp, phải xác định vi khuẩn gây bệnh và làm kháng sinh đồ. Trong khi chờ kết quả, cho điều trị bằng thuốc phối hợp nếu nghi ngờ do vi khuẩn tạo beta-lactamase. Nếu kết quả xét nghiệm cho thấy kháng thuốc, phải ngừng ngay. Nếu thấy do vi khuẩn không tạo beta-lactamase nhạy cảm với aminopenicilin, một số thầy thuốc khuyên nên chuyển sang dùng aminopenicilin nhưng thực tế khó thực hiện.

Dược động học

Amoxicilin và kali clavulanat đều hấp thu dễ dàng qua đường uống và cùng bền vững với dịch acid của dạ dày. Nồng độ của amoxicilin và acid clavulanic trong huyết thanh đạt tối đa sau 1 - 2,5 giờ uống liều đơn dạng thuốc viên thông thường.

Kali clavulanat không làm ảnh hưởng tới dược động học của amoxicilin, tuy nhiên amoxicilin có thể làm tăng hấp thu qua đường tiêu hóa và thải trừ qua đường niệu đối với kali clavulanat so với khi dùng kali clavulanat đơn độc. Sau khi uống thuốc viên liều 250 mg amoxicilin và 125 mg acid clavulanic, nồng độ trong huyết thanh đạt 3,7 - 4,8 microgam/ml đối với amoxicilin và 2,2 - 3,5 microgam/ml đối với acid clavulanic. Sau khi uống thuốc viên liều 500 mg amoxicilin và 125 mg acid clavulanic, nồng độ trong huyết thanh đạt 6,5 - 9,7 microgam/ml với amoxicilin và 2,1 - 3,9 microgam/ml đối với acid clavulanic. Với liều đơn hỗn dịch dùng đường uống chứa 250 mg amoxicilin và 62,5 mg acid clavulanic, nồng độ amoxicilin đạt trung bình 6,9 microgam/ml và acid clavulanic đạt 1,6 microgam/ml. Sau 1 giờ uống 20 mg/kg amoxicilin + 5 mg/kg acid clavulanic, sẽ có trung bình 8,7 microgam/ml amoxicillin và 3,0 microgam/ml acid clavulanic trong huyết thanh. Sự hấp thu của thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn với dạng chế phẩm phối hợp thông thường. Tuy nhiên, dạng viên giải phóng kéo dài cho hấp thu tốt nhất khi uống thuốc ngay trước bữa ăn. Đồng thời không nên uống dạng viên giải phóng kéo dài với bữa ăn có nhiều chất béo do hấp thu clavulanat bị giảm và cũng không nên uống dạng thuốc này trong khi đói do hấp thu amoxicilin bị giảm.

Sau khi uống, cả amoxicilin và acid clavulanic đều phân bố vào phổi, dịch màng phổi và dịch màng bụng, đi qua nhau thai. Một lượng thuốc nhỏ được tìm thấy trong đờm, nước bọt cũng như trong sữa mẹ. Khi màng não không bị viêm, nồng độ thuốc trong dịch não tủy rất thấp, tuy nhiên lượng thuốc lớn hơn đạt được khi màng não bị viêm. Amoxicilin liên kết với protein huyết thanh khoảng 17 - 20% và acid clavulanic được thông báo liên kết với protein khoảng 22 - 30%.

Khả dụng sinh học đường uống của amoxicilin là 90% và của acid clavulanic là 75%. Nửa đời sinh học của amoxicilin là 1 - 2 giờ và của acid clavulanic là khoảng 1 giờ.
Sau khi uống liều đơn amoxicilin và kali clavulanat ở người lớn có chức năng thận bình thường, 50 - 73% amoxicilin và 25 - 45% acid clavulanic được thải qua nước tiểu dưới dạng không đổi trong vòng 6 đến 8 giờ. Ở người suy thận, nồng độ huyết thanh của cả amoxicilin và acid clavulanic đều cao hơn cũng như nửa đời thải trừ cũng kéo dài hơn. Ở bệnh nhân với thanh thải creatinin 9 ml/phút, nửa đời của amoxicilin và acid clavulanic lần lượt là 7,5 và 4,3 giờ.
Cả amoxicilin và acid clavulanic đều bị loại bỏ khi thẩm phân máu. Khi thẩm phân màng bụng, acid clavulanic cũng bị loại bỏ trong khi chỉ một lượng rất nhỏ amoxicilin bị loại bỏ.
Probenecid kéo dài thời gian đào thải của amoxicilin nhưng không ảnh hưởng đến sự đào thải của acid clavulanic.

Chỉ định
Các chế phẩm amoxicilin và kali clavulanat được dùng để điều trị trong thời gian ngắn (dưới 14 ngày) các trường hợp nhiễm khuẩn gây ra bởi các chủng sản sinh ra beta-lactamase không đáp ứng với điều trị bằng các aminopenicilin đơn độc:
Nhiễm khuẩn nặng đường hô hấp trên: Viêm amidan, viêm xoang, viêm tai giữa đã được điều trị bằng các kháng sinh thông thường nhưng không đỡ.
Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới bởi các chủng *H. influenzae* và *Moraxella catarrhalis* (tên trước đây: *Branhamella catarrhalis)* sản sinh beta-lactamase: Viêm phế quản cấp và mạn, viêm phổi - phế quản.
Nhiễm khuẩn nặng đường tiết niệu - sinh dục bởi các chủng *E. coli, Klebsiella* và *Enterobacter* sản sinh beta-lactamase nhạy cảm: Viêm bàng quang, viêm niệu đạo, viêm bể thận (nhiễm khuẩn đường sinh dục nữ).
Nhiễm khuẩn da và mô mềm: Mụn nhọt, côn trùng đốt, áp xe, nhiễm khuẩn vết thương, viêm mô tế bào.
Nhiễm khuẩn xương và khớp: Viêm tủy xương.
Nhiễm khuẩn nha khoa: Áp xe ổ răng.
Nhiễm khuẩn khác: Nhiễm khuẩn do sẩy thai, nhiễm khuẩn sản, nhiễm khuẩn trong ổ bụng.

Chống chỉ định
Dị ứng với nhóm beta-lactam (các penicilin và cephalosporin).
Cần chú ý đến khả năng dị ứng chéo với các kháng sinh beta-lactam như các cephalosporin.

Thận trọng
Chú ý đến người già, người bệnh có tiền sử vàng da/rối loạn chức năng gan do dùng amoxicilin và kali clavulanat vì acid clavulanic gây tăng nguy cơ ứ mật trong gan.
Các dấu hiệu và triệu chứng vàng da ứ mật tuy ít xảy ra khi dùng thuốc nhưng có thể nặng. Tuy nhiên những triệu chứng đó thường hồi phục được và sẽ hết sau 6 tuần ngừng điều trị.
Có thể xảy ra phản ứng quá mẫn trầm trọng ở những người bệnh có tiền sử dị ứng với penicilin hoặc các dị nguyên khác, nên trước khi bắt đầu điều trị bằng amoxicilin cần phải điều tra kỹ tiền sử dị ứng với penicilin, cephalosporin và các dị nguyên khác.
Người suy thận trung bình hay nặng cần chú ý điều chỉnh liều dùng (xem phần liều dùng).
Người dùng amoxicilin bị mẩn đỏ kèm sốt nổi hạch.
Dùng thuốc kéo dài đôi khi làm phát triển các vi khuẩn kháng thuốc.
Phải định kỳ kiểm tra chỉ số huyết học, chức năng gan, thận trong suốt quá trình điều trị. Cần có chẩn đoán phân biệt để phát hiện các trường hợp tiêu chảy do *C. difficile* và viêm đại tràng có màng giả. Có nguy cơ phát ban cao ở bệnh nhân tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn.
Bệnh nhân bị phenylketon niệu và bệnh nhân cần kiểm soát lượng phenylalanin phải thận trọng khi dùng viên nhai hoặc bột pha hỗn dịch có chứa aspartam do aspartam chuyển hóa trong đường tiêu hóa thành phenylalanin.
Khi tiêm tĩnh mạch liều cao cần duy trì cân bằng lượng dịch xuất nhập để giảm thiểu hiện tượng sỏi - niệu. Phải kiểm tra thường xuyên các ống thông bàng quang để tránh hiện tượng kết tủa gây tắc khi có nồng độ chế phẩm cao trong nước tiểu ở nhiệt độ thường.

Thời kỳ mang thai
Nghiên cứu thực nghiệm trên quá trình sinh sản của chuột đã chứng minh khi dùng chế phẩm theo đường uống và tiêm với liều lớn hơn 10 lần liều dùng cho người đều không gây dị dạng. Tuy nhiên, vì còn ít kinh nghiệm về dùng chế phẩm cho người mang thai, nên cần tránh sử dụng thuốc ở người mang thai nhất là trong 3 tháng đầu, trừ trường hợp cần thiết do thầy thuốc chỉ định.

Thời kỳ cho con bú
Trong thời kỳ cho con bú có thể dùng chế phẩm. Thuốc không gây hại cho trẻ đang bú mẹ trừ khi có nguy cơ bị mẫn cảm do có một lượng rất nhỏ thuốc trong sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Các tác dụng không mong muốn thường có liên quan đến liều dùng. Khi dùng hỗn hợp amoxicilin và kali clavulanat, trừ tác dụng phụ trên đường tiêu hóa thường gặp với tần suất nhiều hơn, các tác dụng phụ khác nói chung xuất hiện với tần suất và mức độ tương tự như khi chỉ dùng đơn chất amoxicilin. Các tác dụng không mong muốn khi dùng hỗn hợp amoxicilin và kali clavulanat đường uống thường nhẹ và thoáng qua, chỉ dưới 3% người bệnh phải ngừng dùng thuốc.
Thường gặp, ADR > 1/100
Tiêu hóa: Tiêu chảy (9%), buồn nôn, nôn (1 - 5%). Buồn nôn và nôn có liên quan đến liều dùng acid clavulanic (dùng liều 250 mg acid clavulanic tăng nguy cơ lên 40% so với dùng liều 125 mg). Da: Ngoại ban, ngứa (3%).
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin.
Gan: Viêm gan và vàng da ứ mật, tăng transaminase. Có thể nặng và kéo dài trong vài tháng.
Khác: Viêm âm đạo do *Candida*, nhức đầu, sốt, mệt mỏi.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Toàn thân: Phản ứng phản vệ, phù Quincke.
Máu: Giảm nhẹ tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu tan máu.
Tiêu hóa: Viêm đại tràng có màng giả.
Da: Hội chứng Stevens-Johnson, ban đỏ đa dạng, viêm da bong, hoại tử biểu bì do ngộ độc.
Thận: Viêm thận kẽ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Nếu phản ứng dị ứng xảy ra như ban đỏ, phù Quincke, sốc phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson, phải ngừng liệu pháp amoxicilin và ngay lập tức điều trị cấp cứu bằng adrenalin, thở oxygen, liệu pháp corticoid tiêm tĩnh mạch và thông khí, kể cả đặt nội khí quản và không bao giờ được điều trị bằng penicilin hoặc cephalosporin nữa.
Viêm đại tràng có màng giả: Nếu nhẹ: Ngừng thuốc; nếu nặng (khả năng do *Clostridium difficile*): Bồi phụ nước và điện giải, dùng kháng sinh chống *Clostridium* (metronidazol, vancomycin).

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng:

Dạng uống:

Liều lượng thường được biểu thị dưới dạng amoxicilin trong phối hợp. Vì chế phẩm dạng viên và bột pha hỗn dịch chứa amoxicilin và acid clavulanic với các tỷ lệ phối hợp khác nhau (2:1, 4:1 hoặc 7:1) nên không thể thay thế nhau được (thí dụ 2 viên 250 mg/125 mg không tương đương với 1 viên 500 mg/125 mg vì cùng chứa một lượng acid clavulanic; 1 viên nén 250 mg/125 mg không tương đương với 1 viên nhai 250 mg/62,5 mg).

Liều người lớn và trẻ em trên 40 kg:

1 viên 250 mg (250 mg/125 mg) cách 8 giờ/lần hoặc 1 viên 500 mg (500 mg/125 mg) cách 12 giờ/lần.

Đối với nhiễm khuẩn nặng và nhiễm khuẩn đường hô hấp: 1 viên 500 mg (500 mg/125 mg) cách 8 giờ/lần hoặc 1 viên 875 mg (875 mg/125 mg) cách 12 giờ/lần. Nếu khó nuốt, có thể dùng hỗn dịch uống chứa 125 mg hoặc 250 mg amoxicilin/5 ml thay cho viên 500 mg hoặc hỗn dịch uống chứa 200 mg amoxicilin/5 ml thay cho viên 875 mg.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều trừ khi độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút.

Liều trẻ em dưới 40 kg cân nặng:

Trẻ em dưới 40 kg cân nặng không được dùng viên bao phim 250 mg do chứa liều cao acid clavulanic.

Trẻ sơ sinh và dưới 12 tuần tuổi:

30 mg/kg amoxicilin/ngày, chia 2 lần cách nhau 12 giờ (dùng dạng hỗn dịch 125 mg/5 ml).

Trẻ trên 12 tuần tuổi:

Viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, các nhiễm khuẩn nặng: 45 mg/kg amoxicilin/ngày, chia 2 lần cách nhau 12 giờ (dùng dạng hỗn dịch 200 mg/5 ml hoặc viên nhai 200 mg, 400 mg) hoặc 40 mg/kg amoxicilin/ngày, chia 3 lần cách nhau 8 giờ (dùng dạng hỗn dịch 125 mg/5ml, 250 mg/5ml hoặc viên nhai 125 mg, 250 mg).

Các nhiễm khuẩn nhẹ hơn: 25 mg/kg amoxicilin/ngày, chia 2 lần cách nhau 12 giờ (dùng dạng hỗn dịch 200 mg/5ml hoặc viên nhai 200 mg, 400 mg) hoặc 20 mg/kg amoxicilin/ngày, chia 3 lần cách nhau 8 giờ (dùng dạng hỗn dịch 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml hoặc viên nhai 125 mg, 250 mg).

Viêm tai giữa cấp: 90 mg/kg amoxicilin/ngày, 6,4 mg/kg acid clavulanic/ngày, chia 2 lần, uống trong 10 ngày với trẻ dưới 6 tuổi bị viêm tai giữa nặng hoặc trong 5 - 7 ngày với trẻ trên 6 tuổi bị viêm nhẹ hoặc vừa.

Dạng tiêm:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm hoặc tiêm truyền nhanh 1 g/lần, cứ 8 giờ tiêm 1 lần. Trường hợp nhiễm khuẩn nặng hơn, có thể hoặc tăng liều tiêm (cứ 6 giờ tiêm 1 lần) hoặc tăng liều lên tới 6 g/ngày. Không bao giờ vượt quá 200 mg acid clavulanic cho mỗi lần tiêm và 1 200 mg acid clavulanic trong 24 giờ.

Dự phòng nhiễm khuẩn khi phẫu thuật: Tiêm tĩnh mạch 1 liều duy nhất 2 g/200 mg (hoặc 1 g/200 mg + 1 g amoxicilin) vào lúc gây tiền mê. Nếu phẫu thuật kéo dài trên 4 giờ, tiêm tiếp theo 1 liều 1 g/200 mg. Trong phẫu thuật tiêu hóa, thời gian dự phòng bằng kháng sinh không được vượt quá thời gian can thiệp. Trong mổ dạ dày bằng nội soi qua da, thời gian can thiệp không quá 2 giờ, nên không cần tiêm thêm liều 1 g/ 200 mg.

Trẻ em, trẻ đang bú, trẻ sơ sinh: Dùng loại lọ tiêm 500 mg. Không vượt quá 5 mg/kg thể trọng đối với acid clavulanic cho mỗi lần tiêm.

Trẻ em từ ba tháng đến 12 tuổi: 100 mg/kg/ngày, chia làm 4 lần, tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm hoặc tiêm truyền. Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng, có thể dùng tới 200 mg/kg/ngày, chia làm 4 lần tiêm truyền. Liều tối đa của acid clavulanic là 20 mg/ngày.

Trẻ sơ sinh trên 8 ngày tuổi và trẻ em dưới 3 tháng tuổi: Từ 100 mg đến 150 mg/kg/ngày chia làm 3 lần tiêm truyền. Liều tối đa của acid clavulanic là 15 mg/kg/ngày.

Trẻ đẻ thiếu tháng và trẻ sơ sinh dưới 8 ngày tuổi: 100 mg/kg/ngày, chia làm hai lần tiêm truyền. Liều tối đa của acid clavulanic là 10 mg/kg/ngày.

Suy thận:

Khi có tổn thương thận, phải thay đổi liều và/hoặc số lần cho thuốc để đáp ứng với tổn thương thận.

Liều người lớn trong suy thận (tính theo hàm lượng amoxicilin):

Độ thanh thải creatinin	Liều uống	Liều tiêm
> 30 ml/phút	Không cần điều chỉnh liều	Không cần điều chỉnh liều
Từ 10 đến 30 ml/phút	250 - 500 mg cách 12 giờ/lần	Liều ban đầu 1g, sau đó cứ 12 giờ tiêm 500 mg
< 10 ml/phút	250 - 500 mg cách 24 giờ/lần	Liều ban đầu 1 g, sau đó tiêm 500 mg/ngày
Thẩm phân máu	250 – 500 mg cách 24 giờ/lần, cho uống trong và sau khi thẩm phân	Liều ban đầu 1 g, sau đó tiêm 500 mg/ngày, thêm 1 liều bổ sung 500 mg sau khi thẩm phân

Liều trẻ em trong suy thận (tính theo hàm lượng amoxicilin):

Độ thanh thải creatinin	Liều uống (cho trẻ trên 30 tháng tuổi)	Liều tiêm
> 30 ml/phút	Không cần điều chỉnh liều	Không cần điều chỉnh liều
Từ 10 đến 30 ml/phút	Tối đa 15 mg/kg/lần, 2 lần/ngày	25 mg/kg/lần, 2 lần/ngày
< 10 ml/phút	Tối đa 15 mg/kg/ngày	25 mg/kg/ngày
Thẩm phân máu	15 mg/kg/ngày và 15 mg/kg bổ sung trong và sau khi thẩm phân	25 mg/kg/24 giờ, thêm 1 liều bổ sung 12,5 mg/kg sau khi thẩm phân, tiếp theo là 25 mg/kg/ngày.

Cách dùng:

Không dùng thuốc quá 14 ngày mà không kiểm tra xem xét lại cách điều trị.

Uống thuốc vào lúc bắt đầu ăn để giảm thiểu hiện tượng không dung nạp thuốc ở dạ dày - ruột. Viên phân tán được khuấy trong một ít nước trước khi uống.

Thuốc chỉ tiêm hoặc truyền tĩnh mạch, không tiêm bắp. Tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm trong 3 phút, tiêm truyền khoảng 30 phút. Chỉ pha dung dịch trước khi tiêm. Khi pha có thể thấy dung dịch có màu hơi hồng nhất thời rồi chuyển sang vàng nhạt hoặc hơi có ánh trắng sữa: Phải pha với nước cất pha tiêm hoặc dung dịch natri clorid pha tiêm 0,9%. Để tiêm truyền, có thể dùng dung dịch natri lactat (M/6), dung dịch Ringer hoặc Hartmann. Không được pha với các dung dịch chứa glucose, natri bicarbonat hoặc dextran. Nói chung, không nên trộn thuốc trong cùng bơm tiêm

hoặc bình tiêm truyền với 1 thuốc khác, nhất là corticoid hoặc aminoglycosid. Thuốc tương kỵ với hydrocortison succinat, dung dịch acid amin, dịch thủy phân protein, nhũ dịch lipid, neosynephrin hydroclorid, dung dịch manitol.

Độ bền của dung dịch chế phẩm phụ thuộc theo nồng độ. Vì vậy sau khi pha, phải dùng ngay. Phải tuân thủ thể tích pha, cách pha và thời hạn dùng như trong bảng "Cách dùng thuốc tiêm".

Bảng: Cách dùng thuốc tiêm

Lọ	Cách dùng	Thể tích pha (ml)	Thời gian tối đa từ sau khi pha cho tới khi tiêm xong (phút)
Người lớn: 1 g/200 mg	Tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm: 3 phút.	20	15
	Tiêm truyền 30 phút.	50	60
Trẻ em: 500 mg/50 mg (cho trẻ em và trẻ nhỏ)	Tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm: 3 phút.	10	15
	Tiêm truyền 30 phút.	25	60

Tuổi	Cách dùng	Số lần tiêm	Liều dùng 1 lần (mg/kg tính theo amoxicilin) và khoảng cách dùng thuốc
Trẻ thiếu tháng và trẻ sơ sinh dưới 8 ngày	Tiêm truyền: 30 phút	2	50 mg/kg, cứ 12 giờ một lần
Trẻ sơ sinh trên 8 ngày và trẻ nhỏ dưới 3 tháng tuổi	Tiêm truyền: 30 phút	3	30 - 50 mg/kg, cứ 8 giờ một lần
Trẻ từ 3 tháng tới 12 năm	Tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm 3 phút	4	25 mg/kg, cứ 6 giờ một lần
	Tiêm truyền: 30 phút	4	25 - 50 mg/kg, cứ 6 giờ một lần

Tương tác thuốc

Thuốc có thể gây kéo dài thời gian chảy máu và đông máu. Vì vậy cần phải cẩn thận đối với những người bệnh đang điều trị bằng thuốc chống đông máu (warfarin).

Giống như các kháng sinh có phổ tác dụng rộng, thuốc có thể làm giảm hiệu quả của các thuốc tránh thai uống, do đó cần phải báo trước cho người bệnh.

Nifedipin làm tăng hấp thu amoxicilin.

Bệnh nhân tăng acid uric máu khi dùng alopurinol cùng với amoxicilin sẽ làm tăng khả năng phát ban của amoxicilin.

Có thể có sự đối kháng giữa chất diệt khuẩn amoxicilin và các chất kìm khuẩn như acid fusidic, cloramphenicol, tetracyclin.

Amoxicillin làm giảm bài tiết methotrexat, tăng độc tính trên đường tiêu hóa và hệ tạo máu. Probenecid khi uống ngay trước hoặc đồng thời với amoxicilin làm giảm thải trừ amoxicilin, từ đó làm tăng nồng độ amoxicilin trong máu. Tuy nhiên, probenecid không ảnh hưởng đến thời gian bán thải, nồng độ thuốc tối đa trong máu (C_{max}) và diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc theo thời gian trong máu (AUC) của acid clavulanic.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc viên và bột pha tiêm ở nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 25 °C.

Khi tạo thành hỗn dịch, thuốc giữ được trong 7 ngày nếu được bảo quản trong tủ lạnh (không để đóng băng).

Khi pha thành thuốc tiêm, thuốc chỉ được dùng trong khoảng thời gian tối đa từ sau khi pha cho tới khi tiêm xong như quy định trong bảng "Cách dùng thuốc tiêm".

Tương kỵ

Xem phần *Cách dùng* ở trên.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đau bụng, nôn và tiêu chảy. Một số ít người bệnh bị phát ban, tăng kích động hoặc ngủ lơ mơ.

Xử trí: Cần ngừng thuốc ngay. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ nếu cần. Nếu quá liều xảy ra sớm và không có chống chỉ định, có thể gây nôn hoặc rửa dạ dày. Quá liều dưới 250 mg/kg không gây triệu chứng gì đặc biệt và không cần làm sạch dạ dày. Viêm thận kẽ dẫn đến suy thận thiểu niệu đã xảy ra ở một số ít người bệnh dùng quá liều amoxicilin. Đái ra tinh thể trong một số trường hợp dẫn đến suy thận đã được báo cáo sau quá liều amoxicilin ở người lớn và trẻ em. Cần cung cấp đủ nước và điện giải cho cơ thể để duy trì bài niệu và giảm nguy cơ đái ra tinh thể.

Tổn thương thận thường phục hồi sau khi ngừng thuốc. Tăng huyết áp có thể xảy ra ngay ở người có chức năng thận tổn thương do giảm đào thải cả amoxicilin và acid clavulanic. Có thể dùng phương pháp thẩm phân máu để loại bỏ cả amoxicilin và acid clavulanic ra khỏi tuần hoàn.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Acle; Alclav; Amclav; AMK 625; Amocat; Amoclal Winthrop; Amoksiklav Quick Tabs; Amolic; Amonalic duo syrup; Amonalic Syrup; Amoxsam tab; Ardineclav 500/125; Auclanityl; Augbactam; Augbest; Augbidil; Augdim For I.V.; Augentax; Auglist; Augmentin; Augmentin SR; Augmex; Augmex Duo; Augtipha; Augxicine; Aumakin; Bifoxit; Bimoclav 625; Biomentbid; Camoxxy; Clamax 1000; Clasanvyl sachet; Clavatrox; Clavmarksans; Clavophynamox; Clavsun; Clavurol; Clavutin; Clavuxel; Claxivon; Cledomox; Curam; Duomoxyl 625; Duonasa 500; Enhancin; Euvi-Mentin; Fleming; Fugentin; G5 Damamox 625; Getimox; Iba-mentin; Imarex; Indclav 375; Intasclamo; Jenimax; Kamcilin; Klamentin; Klamex; Klatrimox; Klavunamox; Kmoxilin; Koact; Kuniclav; Medoclav; Mexid 625; MGP Moxinase-625; Midagentin; Midantin; Mioxen 625; Miraclav; Moxicle; Moxicle Duo; Nacova DT; Nacova-625; Noramoxical; Ofmantine; Osavix; Oxnas; Oxnas duo; Pencimox 625; Penfortin; Peptimedi; pms-Claminat; Promoxy; Rapiclav; Reclav; Rezoclav; Riclapen; Sanbeclaneksi; Shinacin; Skyclamos; Soonmelt; Synergex; Tasmoxil inj.; Viamomentin; Xiclav; Xivumic; Zentomentin CPC1.

AMPHOTERICIN B

Tên chung quốc tế: Amphotericin B.

Mã ATC: A01AB04, A07AA07, G01AA03, J02AA01.

Loại thuốc: Kháng sinh chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm:

Chế phẩm thông thường phức hợp với muối mật deoxycholat: Bột để pha tiêm 50 mg (50 000 đơn vị)/lọ.

Chế phẩm phức hợp với natri cholesteryl sulfat: Bột để pha tiêm: 50 mg/lọ - 100 mg/lọ.

Chế phẩm phức hợp với L-alpha dimyristoylphosphatidylglycerol: Hỗn dịch 5 mg/ml, 10 ml/lọ, 20 ml/lọ.

Chế phẩm dạng liposom: Bột để pha tiêm 50 mg/lọ.

Thuốc uống, ngậm:

Viên nén 100 mg.

Hỗn dịch 100 mg/ml, 12 ml/lọ.

Viên ngậm 10 mg.

Thuốc bôi ngoài:

Lotion 3%, 3 g/100 ml, 30 ml/1 tuýp.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amphotericin B là một kháng sinh chống nấm nhờ gắn vào sterol (chủ yếu là ergosterol) ở màng tế bào nấm làm biến đổi tính thấm của màng. Amphotericin B cũng gắn vào sterol bào chất của người (chủ yếu cholesterol) nên giải thích được một phần độc tính của thuốc đối với người. Thuốc không hoà tan trong nước nhưng lại được bào chế để tiêm truyền tĩnh mạch bằng cách phức hợp với muối mật deoxycholat, hoặc phức hợp với lipid để giảm độc tính. Amphotericin B có tác dụng kìm nấm đối với một số nấm như: *Absidia* spp., *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Basidiobolus* spp., *Blastomyces dermatitis* spp., *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus* spp., *Cryptococcus neoformans Histoplasma capsulatum*, *Mucor* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Rhizopus* spp., *Rhodotorula* spp. và *Sporothrix schenckii.* Mức độ nhạy cảm của nấm với amphotericin B liên quan đến nồng độ ergosterol có trong màng bào tương của nấm. *In vitro,* nồng độ trong khoảng từ 0,03 - 1 microgram/ml có thể ức chế hoàn toàn đa số các loài nấm này. *In vivo*, với liều dùng trong lâm sàng thuốc chỉ kìm nấm. Nếu muốn diệt nấm, phải có nồng độ thuốc trong huyết thanh gây độc. Đối với các chế phẩm hiện có trên thị trường, chưa xác định được mối tương quan giữa nồng độ thuốc trong huyết thanh với tác dụng điều trị và gây độc của thuốc. Những loài khác như: *Prototheta* spp, và *Leishmania* và *Naegleria fowleri* cũng được thông báo có nhạy cảm với amphotericin B. Thuốc không có tác dụng với vi khuẩn và virus.

Kháng thuốc: Dường như không có kháng thuốc *in vivo*. Chưa thấy có chủng *Candida* nào kháng amphotericin B trên lâm sàng mặc dù có một số ít chủng kháng *in vitro*, nhưng chỉ thấy ở các chủng thứ cấp sau nhiều lần cấy.

Dược động học

Dược động học của amphotericin B thay đổi nhiều tuỳ theo các chế phẩm dùng. Thông thường liều của amphotericin B phức hợp với cholesteryl sulfat hoặc amphotericin B lipid complex cho nồng độ amphotericin B trong huyết thanh thấp hơn và cho thể tích phân bố lớn hơn so với nồng độ huyết thanh và thể tích phân bố khi dùng chế phẩm thông thường. Nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi dùng amphotericin dạng liposom thường cao hơn và thể tích phân bố thấp hơn so với khi dùng amphotericin B thông thường với liều tương tự. Tầm quan trọng về lâm sàng của sự khác nhau về các chế phẩm chưa được làm sáng tỏ.

Amphotericin B hấp thu rất kém qua đường tiêu hoá, do vậy thuốc chủ yếu được tiêm truyền tĩnh mạch để điều trị các nhiễm nấm nặng toàn thân và chỉ dùng đường uống để điều trị tại chỗ (nhiễm nấm đường tiêu hoá và niêm mạc miệng). Khi tiêm truyền tĩnh mạch thuốc dưới dạng dung dịch keo với liều thông thường tăng dần, nồng độ đỉnh trong huyết tương là 0,5 tới 4 microgam/ml. Nồng độ thuốc trong huyết tương trung bình là 0,5 microgam/ml với liều duy trì 400 - 600 microgam/kg thể trọng/ngày. Amphotericin B liên kết với protein huyết tương ở mức độ cao. Thuốc phân bố rộng rãi trong cơ thể nhưng chỉ một lượng nhỏ vào trong dịch não tuỷ. Nửa đời của thuốc trong huyết tương khoảng 24 giờ, khi dùng thời gian dài, nửa đời cuối cùng có thể tới 15 ngày.

Amphotericin B bài tiết rất chậm qua thận, 2 - 5% liều dùng bài tiết dưới dạng hoạt tính sinh học. Sau khi ngừng điều trị, vẫn có thể tìm thấy thuốc trong nước tiểu ít nhất sau 7 tuần. Lượng thuốc tích luỹ trong nước tiểu sau 7 ngày xấp xỉ 40% lượng thuốc đã được truyền. Có thể như vậy mà amphotericin B có nguy cơ gây độc cao với thận. Không loại được amphotericin B ra khỏi cơ thể bằng thẩm tách máu. Chi tiết về sự phân bố trong các mô và cách chuyển hoá vẫn chưa được biết.

Amphotericin B dạng liposom hoặc phức hợp với lipid làm tăng hoạt tính chống nấm và làm giảm độc tính của thuốc.

Thuốc uống hấp thu kém qua đường tiêu hoá (liều 100 mg/lần, 4 - 6 lần/ngày) nồng độ thuốc trung bình trong huyết thanh ít nhất sau 14 ngày điều trị là 0,05 microgam/ml. Sau 2 tuần không có bằng chứng thuốc tích luỹ trong huyết thanh.

Chỉ định

Thuốc uống được dùng tại chỗ để điều trị nấm *Candida ở miệng,* đường tiêu hoá.

Amphoterricin B thông thường tiêm truyền tĩnh mạch được chỉ định để điều trị:

Nhiễm nấm nặng nhạy cảm với thuốc đe dọa tính mạng (*Aspergillus, Blastomyces, Candida, Coccidioides immitis, Cryptocccus, Histoplasma, Mucor, Paracoccidioides* và *Sporotrichum*).

Phòng nhiễm nấm cho những người bệnh có sốt và giảm bạch cầu trung tính và đã được điều trị lâu bằng kháng sinh phổ rộng, bao gồm cả người bị ung thư, ghép tuỷ, hoặc ghép nội tạng đặc.

Điều trị lâu dài, duy trì (dự phòng thứ phát) để ngăn nhiễm nấm tái phát ở người bị nhiễm HIV (sau khi nhiễm nấm ban đầu đã được điều trị thoả đáng). Chỉ định dự phòng tiên phát còn đang tranh luận đối với người bị suy giảm miễn dịch do ung thư, ghép cơ quan nội tạng đặc, lo ngại phát sinh nấm kháng thuốc.

Điều trị viêm não - màng não tiên phát do *Naegleria fowleri* và để điều trị bệnh *Leishmania* nội tạng và *Leishmani*a da - niêm mạc.

Amphotericin B dạng liposom và dạng phức hợp với lipid: Do kinh nghiệm lâm sàng còn ít đối với các chế phẩm mới này, hơn nữa các chế phẩm này rất đắt, nên chỉ được chỉ định cho những trường hợp đã được điều trị bằng amphotericin thông thường mà bị thất bại hoặc những trường hợp mà amphotericin thông thường có thể gây độc cho thận và suy thận.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với amphotericin B hoặc với bất cứ một thành phần nào trong chế phẩm.

Thận trọng

Bệnh nhân cần phải được theo dõi tại bệnh viện vì thuốc tiêm truyền có nhiều tai biến trong quá trình điều trị, đa số bệnh nhân ít nhiều có tai biến phụ, đặc biệt liều đầu tiên, thường xảy ra từ 1 - 3 giờ sau khi bắt đầu truyền.

Phải giám sát chức năng thận, gan, huyết học. Phải kiểm tra chức năng thận ít nhất 2 - 3 lần/tuần; chức năng gan và huyết học mỗi tuần

1 - 2 lần trong thời gian điều trị ban đầu. Vì thuốc có tiềm năng gây độc cho thận nên phải thận trọng khi dùng amphotericin B thông thường cho người có chức năng thận suy giảm. Phải giám sát chặt chẽ khi dùng phối hợp bất cứ một chế phẩm amphotericin B nào với một thuốc có tiềm năng gây độc cho thận.

Phải tránh truyền nhanh dưới 60 phút vì dễ gây sốc, loạn nhịp tim.

Truyền amphotercin B cách xa truyền bạch cầu trung tính ít nhất 6 giờ. Truyền xong amphotericin B ít nhất 2 giờ trước khi truyền tiểu cầu.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được độ an toàn khi dùng cho người mang thai, nên chỉ dùng thuốc khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có số liệu về nồng độ thuốc trong sữa mẹ, khi dùng cần thận trọng.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp, ADR > 1/100

Phản ứng chung: Rét run, sốt, đau đầu, đau cơ hoặc khớp.

Máu: Thiếu máu đẳng sắc, kích thước hồng cầu bình thường và hồi phục được.

Tiêu hoá: Rối loạn tiêu hoá, đau bụng ỉa chảy, buồn nôn, nôn, chán ăn.

Chuyển hoá: Rối loạn điện giải giảm kali huyết, giảm magnesi huyết.

Tiết niệu: Giảm chức năng thận kèm theo tăng creatinin và urê huyết.

Phản ứng khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối, đau vùng tiêm.

Bôi tại chỗ: Da bị kích ứng, ngứa, phát ban.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thận: Tổn thương vĩnh viễn, đặc biệt ở người tiêm truyền trên 5 g amphotericin B bị vô niệu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản ứng chung: Phản ứng phản vệ.

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, rối loạn đông máu.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, ngừng tim, rung thất, loạn nhịp.

Da: Nổi dát sần.

Gan: Tăng transaminase. Tiêu hoá: Dạ dày xuất huyết.

Thính lực: Ù tai, mất thính lực, chóng mặt. Mắt: Nhìn mờ, song thị.

Thần kinh: Bệnh não trắng (đặc biệt ở người chiếu tia xạ toàn thân), co giật, viêm dây thần kinh ngoại biên, bí đái sau khi tiêm thuốc vào tuỷ sống.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR hay gặp bao gồm các phản ứng do tiêm truyền, nhiễm độc, thiếu máu đẳng sắc và viêm tĩnh mạch. Các triệu chứng này thường xảy trong vòng 60 - 90 phút sau khi truyền xong. Meperidin 25 - 50 mg tiêm tĩnh mạch làm giảm thời gian và cường độ rét run. Acetaminophen 325 - 650 mg uống làm giảm sốt cao và thường cho uống trước. Diphenhydramin 25 - 50 mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch thường được cho trước khi truyền amphotericin B. Chỉ dùng hydrocortison khi các thuốc trên không hiệu quả. Tuy ibuprofen cho uống trước có thể làm giảm cơn rét run, nhưng không nên dùng vì đa số người tiêm truyền amphotericin B dạng thông thường có nguy cơ bị tác dụng phụ do tác dụng nhiễm độc thận và kháng tiểu cầu của thuốc chống viêm không steroid. Tỷ lệ phản ứng do tiêm truyền amphotericin thông thường hoặc amphotericin B cholesteryl sulfat cao hơn so với khi dùng chế phẩm phức hợp lipid hoặc dạng liposom. Amphotericin B cholesteryl sulfat dạng phức hợp lipid và dạng liposom đều ít gây độc thận hơn so với chế phẩm thông thường, tuy nhiên vẫn gây độc cho thận và thường hồi phục. Tổn thương vĩnh viễn có thể xảy ra với chế phẩm thông thường với liều trên 1 mg/kg/ngày hoặc đã có tổn thương thận từ trước, điều trị kéo dài, cơ thể mất natri hoặc dùng đồng thời thuốc có tiềm năng gây độc cho thận. Các dấu hiệu nhiễm độc thận bao gồm tăng urê huyết, tăng creatinin huyết thanh, giảm kali, magnesi huyết và nhiễm acid ống thận. Có thể làm giảm nhiễm độc thận bằng cách tiêm truyền dung dịch natri clorid 0,9%, 250 - 1 000 ml trong vòng 30 - 45 phút ngay trước khi dùng amphotericin B. Có thể tiêm truyền lại ngay dung dịch natri clorid 0,9% sau khi tiêm truyền amphotericin B. Thể tích và tốc độ truyền dung dịch natri clorid 0,9% phụ thuộc vào cân nặng và tình trạng tim mạch của người bệnh.

Thiếu máu đẳng sắc, kích thước hồng cầu bình thường thứ phát do nhiễm độc thận vì tiêm truyền amphotericin B thường nhẹ và nhất thời và rất ít khi phải điều trị. Viêm tĩnh mạch thứ phát do tiêm truyền lâu ngày, có thể làm bớt viêm bằng cách cho thêm heparin 1 đvqt/ml vào dung dịch truyền amphotericin B.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Trước khi dùng phải đọc kỹ hướng dẫn của nhà sản xuất.

Hoàn nguyên và cách dùng: Amphotericin thông thường (deoxycholat natri) phải tiêm truyền tĩnh mạch. Thuốc cũng đã từng được tiêm trong khớp, trong màng phổi, trong ống tuỷ sống hoặc tưới rửa (bàng quang).

Hoàn nguyên: Thêm 10 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ bột chứa 50 mg amphotericin B thông thường, lắc ngay để dung dịch trong và được nồng độ 5 mg/ml. Pha loãng thêm với dung dịch tiêm dextrose 5%, pH > 4,2 để có nồng độ 0,1 mg/ml. Có thể dùng màng lọc khi truyền với điều kiện lỗ trên màng lọc có đường kính không dưới 1 micromét. Dung dịch tiêm truyền phải truyền chậm trong khoảng 2 - 6 giờ phụ thuộc vào liều dùng.

Amphotericin B cholesteryl sulfat complex *(Amphotec*): Cho 10 ml hoặc 20 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ chứa bột đông khô chứa 50 mg hoặc 100 mg chế phẩm tương ứng để có nồng độ 5 mg/ml. Lắc nhẹ lọ để hoà tan bột, sau đó pha loãng bằng dung dịch tiêm dextrose 5% để có nồng độ cuối cùng khoảng 0,6 mg/ml. Bột đông khô không được hoàn nguyên bằng các dung dịch chứa natri clorid hoặc dextrose và thuốc khi đã hoàn nguyên không được trộn với bất cứ một thuốc nào khác chứa natri clorid hoặc các chất điện giải. Dung dịch truyền không được lọc trước khi truyền, phải dùng bộ dây truyền riêng, nếu dùng dây truyền đang dùng thì phải tráng sạch dây truyền đó bằng dung dịch dextrose 5% trước khi truyền chế phẩm này.

Amphotericin B lipid complex (*Abelcet*): Phải pha loãng hỗn dịch này với dung dịch tiêm dextrose 5% để có nồng độ 1 mg/ml; nồng độ 2 mg/ml có thể thích hợp với trẻ em và người mắc bệnh tim mạch. Không được dùng dung dịch natri clorid hoặc chứa các chất kìm khuẩn để pha loãng và cũng không được trộn các thuốc khác hoặc các chất điện giải. Trước khi hoàn nguyên, lọ chứa 5 mg/ml phải lắc nhẹ cho tới khi hết cặn màu vàng ở đáy lọ. Phải pha loãng amphotericin B lipid complex bằng dung dịch tiêm dextrose 5% và nếu có vẩn không được dùng. Phải dùng bộ dây truyền riêng và không có bộ lọc. Phải truyền với tốc độ 2,5 mg/kg/giờ. Trước khi truyền phải lắc lọ truyền cho tới khi thuốc hoà tan hết và cứ 2 giờ lại phải lắc lọ truyền nếu truyền quá 2 giờ.

Amphotericin B dạng liposom (*Ambisome):* Cho 12 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ bột amphotericin B dạng liposom 50 mg để có nồng độ 4 mg/ml. Không được dùng các dung dịch natri clorid hoặc một chất kìm khuẩn để hoàn nguyên. Dung dịch hoàn nguyên được bơm qua một bộ lọc do nhà sản xuất cung cấp vào dung dịch

tiêm dextrose 5% để được nồng độ 1 - 2 mg/ml. Các nồng thấp hơn (0,2 - 0,5 mg/ml) có thể thích hợp với trẻ nhỏ. Amphotericin B dạng liposom có thể truyền qua bộ lọc miễn là đường kính trung bình của lỗ màng lọc không dưới 1 micromét. Có thể truyền qua dây truyền đang dùng với điều kiện là phải tráng sạch trước bằng dung dịch tiêm dextrose 5%. Phải truyền trong khoảng 2 giờ. Nếu thuốc được dung nạp tốt, thời gian truyền có thể rút xuống khoảng 1 giờ.

Liều lượng:

Phụ thuộc vào các chế phẩm.

Amphotericin B thông thường *(Fungizone)*: Liều lượng thay đổi tuỳ theo từng người bệnh và được điều chỉnh theo mức độ dung nạp thuốc và tình trạng lâm sàng (vị trí, mức độ nhiễm nấm nặng, loại nấm và tình trạng tim mạch, thận của người bệnh). Nhà sản xuất đã khuyến cáo trong bất cứ trường hợp nào tổng liều hàng ngày cũng không được vượt quá 1,5 mg/kg.

Trước khi truyền phải làm một liều test: 1 mg trong 20 ml dung dịch tiêm dextrose 5%, tiêm tĩnh mạch trong 20 - 30 phút và phải giám sát chặt chẽ người bệnh (tần số mạch và thở, nhiệt độ, huyết áp) cách 30 phút một lần trong 2 giờ. Nếu người bệnh có chức năng tim mạch tốt, dung nạp được liều test, nhà sản xuất khuyến cáo bắt đầu điều trị bằng một liều hàng ngày nhỏ (5 - 10 mg). Tuỳ theo tình trạng tim mạch của người bệnh, liều lượng có thể tăng dần hàng ngày 5 - 10 mg cho tới liều hàng ngày cuối cùng 0,5 - 0,7 mg/kg.

Khi cho cách một ngày, liều khuyến cáo từ 1 - 1,5 mg/kg. Khi chuyển liều hàng ngày truyền tĩnh mạch sang liệu pháp cách một ngày/1 lần, liều lượng phải tăng dần cách 2 ngày 1 lần, tăng cho tới khi liều gấp đôi liều hàng ngày trước kia. Nếu nghỉ thuốc trên 1 tuần và bắt đầu điều trị lại, liều khởi đầu thông thường là 0,25 mg/kg/ngày và sau đó liều sẽ tăng dần.

Đối với nhiễm nấm hệ thần kinh trung ương (như viêm màng não do *Candida* spp., *Coccidioides* spp., *Cryptococcus neoformans)* tiêm trong bể lớn, trong não thất hoặc trong ống sống amphotericin thông thường có thể phối hợp với tiêm truyền tĩnh mạch. Để tiêm trong ống sống, amphotericin B được hoàn nguyên với nước vô khuẩn để tiêm với nồng độ 0,25 mg/ml. Liều khởi đầu thông thường là 0,025 mg (0,1 ml dung dịch hoàn nguyên pha với 10 - 20 ml dịch não tuỷ bằng cách vừa rút nước não tuỷ vừa bơm vào) 2 - 3 tuần một lần. Liều tăng dần cho tới khi đạt được liều tối đa mà không gây khó chịu. Liều này thông thường là 0,5 - 1 mg tuy liều 0,2 - 0,3 mg có thể có hiệu quả đối với một số nhiễm nấm (do *Coccidioides)* nhưng có thể phải dùng tới 1,5 mg. Thường dùng thêm ở người lớn corticosteroid (10 - 15 mg hydrocortison) để giảm nhức đầu.

Dự phòng nhiễm nấm thứ phát ở người nhiễm HIV thuộc mọi lứa tuổi sau khi đã được điều trị nấm đầy đủ (*Coccidioides, histoplasma capsulatum)*:

Liều 1 mg/kg/tuần; nấm *Cryptoccocus* spp.: Ở người lớn và thiếu niên, liều 0,6 - 1 mg/kg, 1 - 3 lần mỗi tuần; trẻ nhỏ và trẻ em: 0,5 - 1 mg/kg, 1 - 3 lần/tuần.

Dự phòng nhiễm nấm ở người bị ung thư hoặc ghép tuỷ có bạch cầu trung tính giảm: 0,1 mg/kg/ngày.

Điều trị bệnh Leishmania nội tạng và Leishmania da - niêm mạc: Người lớn và trẻ em liều khởi đầu: 0,25 - 0,5 mg/kg/ngày, sau đó tăng dần cho tới 0,5 - 1 mg/kg/ngày, khi đạt được liều 1 mg/kg/ngày, liều thường cho cách một ngày một lần. Thời gian điều trị phụ thuộc vào mức độ nặng và đáp ứng với thuốc, nhưng thường là 3 - 12 tuần với tổng liều 1 - 3 g. Leishmania nội tạng ở trẻ em và người lớn đã từng được điều trị với 0,5 - 1 mg/kg/liều cho cách 1 ngày 1 lần với 14 - 20 liều.

Điều trị viêm màng não do *Naegleria fowleri:* Người lớn và trẻ em 1 mg/kg/ngày. Chưa xác định được thời gian điều trị.

Amphotericin B cholesteryl sulfat complex (*Amphocil, Amphotec)*: Người lớn và trẻ em (nấm *Aspergillus):* 3 - 4 mg/kg/ngày 1 lần. Nấm *Candida* hoặc *Cryptococcus* lan rộng: 3 - 6 mg/kg/ngày. Bệnh Leishmania nội tạng: 2 mg/kg/ngày 1 lần trong 7 - 10 ngày.

Amphotericin B lipid complex (*Abelcet):* Người lớn và trẻ em 5 mg/kg/ngày. Thời gian trung bình điều trị nấm *Aspergillus* là 25 ngày. Người nhiễm HIV bị viêm màng não do *Cryptococcus* 5 mg/kg/ngày 1 lần trong 6 tuần, tiếp theo 12 tuần uống fluconazol. Bệnh Leishmania nội tạng 1 - 3 mg/kg/ngày 1 lần trong 5 ngày.

Amphotericin B dạng liposom *(AmBisome)*: Người lớn và trẻ em 1 tháng tuổi (*Aspergillus*, *Candida* hoặc *Cryptococcus)*, liều thông thường 5 mg/kg/ngày 1 lần. Thời gian điều trị 15 - 29 ngày, thời gian điều trị trung bình 5 - 7 ngày. Viêm màng não do *Cryptococcus* ở người nhiễm HIV: 6 mg/kg/ngày 1 lần. Điều trị theo kinh nghiệm khi nghi ngờ có nhiễm nấm ở người bệnh có sốt và giảm bạch cầu trung tính: 3 mg/kg/ngày 1 lần. Thời gian điều trị trung bình khoảng 10,8 ngày. Có thể ngừng điều trị nếu sau 2 tuần không phát hiện được tổn thương rõ ràng (lâm sàng, X-quang phổi, CT các cơ quan ổ bụng). Bệnh Leishmania nội tạng ở người lớn và trẻ em 1 tuổi đáp ứng miễn dịch tốt: 3 mg/kg/ngày 1 lần vào các ngày 1 và 5 và các ngày 14 và 21. Một liệu trình thứ hai có thể có ích nếu nhiễm nấm chưa hết sau đợt điều trị duy nhất. Người suy giảm miễn dịch: 4 mg/kg/ngày 1 lần vào các ngày 1 và 5 và các ngày 10, 17, 24, 31 và 38. Tuy vậy, nếu bệnh Leishmania không hoàn toàn dứt điểm hoặc tái phát lại, có thể tham khảo ý kiến chuyên gia để điều trị thêm.

Tương tác thuốc

Thuốc gây độc thận (aminoglycosid, capreomycin, colistin, cisplatin, cyclosporin, methoxyfluran, pentamidin, polymyxin B, vancomycin) phải tránh dùng đồng thời với amphotericin B.

Thuốc làm giảm kali máu (glycosid trợ tim, tubocurarin…) dùng đồng thời với amphotericin B làm tăng độc tim do glycosid trợ tim và làm tăng tác dụng giãn cơ của các thuốc giãn cơ.

Thuốc chống nấm: Flucytosin và amphotericin B có tác dụng hiệp đồng ức chế một số nấm, nhưng có thể làm tăng độc tính của flucytosin do tăng hấp thụ tại chỗ của tế bào và/hoặc làm giảm bài tiết thuốc qua thận. Nếu dùng đồng thời 2 thuốc đó ở người nhiễm HIV, phải đo nồng độ flucytosin huyết thanh và đếm tế bào máu. Ngoài ra, liều khởi đầu flucytosin phải thấp (75 - 100 mg/kg/ngày), và điều chỉnh liều về sau dựa theo nồng độ huyết thanh flucytosin. Imidazol và triazol về lý thuyết có tác dụng đối kháng với amphotericin B khi dùng đồng thời, tuy nhiên chưa rõ *in vivo* có đối kháng không. Phải thận trọng khi dùng đồng thời, nhất là ở người bị suy giảm miễn dịch.

Quinolon: Norfloxacin có thể làm tăng tác dụng chống nấm của amphotericin B. Tuy nhiên cần phải nghiên cứu thêm.

Rifabutin: *In vitro*, rifabutin không có tác dụng chống nấm *Aspergillus* hoặc *Furasium* nhưng khi phối hợp với amphotericin B, tác dụng chống nấm rõ rệt.

Zidovudin: Dùng phối hợp 2 thuốc này trên chó trong 30 ngày thấy tăng độc tính đối với tuỷ và thận. Tuy chưa rõ trên người, khi phối hợp 2 thuốc này phải thận trọng, giám sát chặt chẽ chức năng thận và huyết học.

Thuốc chống ung thư (như meclorethamin) có thể làm tăng độc tính cho thận, co thắt phế quản và hạ huyết áp ở người bệnh dùng đồng thời 2 thuốc đó.

Corticosteroid có thể làm tăng mất kali trong cơ thể do amphotericin B thông thường nên không được phối hợp, trừ khi cần thiết để điều trị các phản ứng phụ của amphotericin B. Nếu phải phối hợp corticosteroid với bất cứ chế phẩm nào của amphotericin B, phải theo dõi sát chức năng tim và điện giải huyết thanh.

Truyền bạch cầu: Phản ứng phổi (khó thở cấp, thở gấp, giảm oxy máu, ho ra máu và thâm nhiễm tổ chức kẽ lan toả) đã được báo cáo khi dùng amphotericin B trong vòng 4 giờ đầu sau khi truyền bạch cầu, đặc biệt ở người nhiễm khuẩn huyết vi khuẩn Gram âm.

Tương kỵ

Không pha thuốc bột đông khô với dung dịch tiêm dextrose 5% hoặc dung dịch tiêm natri clorid 0,9%. Dung dịch đã hoàn nguyên phải pha loãng với dung dịch tiêm dextrose 5%, không được pha với dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc thêm các thuốc khác, các chất kìm khuẩn.

Độ ổn định và bảo quản

Amphotericin B thông thường: Thuốc bột bảo quản ở 2 - 8 ºC. Dung dịch keo đã hoàn nguyên phải tránh ánh sáng và ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 1 tuần khi để ở 2 - 8 ºC. Tuy nhà sản xuất khuyến cáo thuốc đã pha phải tránh ánh sáng khi truyền, tác dụng của thuốc không bị ảnh hưởng khi để ra ánh sáng trong thời gian dưới 8 - 24 giờ.

Amphotericin B cholesteryl sulfat complex, bột đông khô: Phải bảo quản ở 15 - 30 ºC. Sau khi hoàn nguyên bằng nước vô khuẩn để tiêm, dung dịch keo phải để ở 2 - 8 ºC và dùng trong 24 giờ. Chế phẩm này khi đã hoàn nguyên không được để đông lạnh. Sau khi pha với dung dịch tiêm dextrose 5% phải để ở 2 - 8 ºC và phải dùng trong 24 giờ; bất cứ lọ thuốc nào đã dùng một phần đều phải loại bỏ.

Amphotericin B lipid complex: Hỗn dịch phải để ở 2 - 8 ºC và tránh ánh sáng. Sau khi pha với dung dịch tiêm dextrose 5%, dung dịch ổn định tới 48 giờ ở 2 - 8 ºC và thêm 6 giờ ở nhiệt độ phòng. Chế phẩm này không được làm đông lạnh, dung dịch thuốc còn lại phải loại bỏ.

Amphotericin B dạng liposom: Bột đông khô phải để ở 2 - 8 ºC, sau khi đã hoàn nguyên, dung dịch thuốc có nồng độ 4 mg/ml có thể bảo quản đến 24 giờ ở 2 - 8 ºC và không được làm đông lạnh. Phải bắt đầu truyền tĩnh mạch trong vòng 6 giờ sau khi pha vào dung dịch tiêm dextrose 5%. Phải loại bỏ thuốc dùng thừa.

Quá liều và cách xử trí

Quá liều amphotericin B thông thường có thể gây ngừng tim, hô hấp. Một số trẻ em dùng quá liều thường có những tai biến về tim mạch như hạ huyết áp, nhịp tim chậm và ngừng tim. Một trẻ em đã dùng liều 4,6 mg/kg, amphotericin B thông thường truyền tĩnh mạch trong 2 giờ đã bị nôn, co giật và ngừng tim ngay sau khi truyền xong. Phải theo dõi chặt chẽ người bệnh để ngừng thuốc, điều trị hỗ trợ triệu chứng, amphotericin B không thẩm tách máu được. Tình trạng bệnh nhân phải được ổn định bao gồm cả điều chỉnh điện giải huyết thanh trước khi cho điều trị lại.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

*Ampholip; Amphot; Amphotre*t.

AMPICILIN

Tên chung quốc tế: Ampicillin.

Mã ATC: J01CA01, S01AA19.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm beta-lactam, phân nhóm penicilin A.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, chứa ampicilin trihydrat tương đương 250 mg hoặc 500 mg ampicilin.

Hỗn dịch uống chứa 125 mg, 250 mg ampicilin.

Lọ bột pha tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền với hàm lượng 125 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g, 10 g ampicilin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tương tự penicilin, ampicilin tác động vào quá trình nhân lên của vi khuẩn, ức chế sự tổng hợp peptidoglycan của thành tế bào vi khuẩn.

Phổ kháng khuẩn:

Ampicilin là một kháng sinh phổ rộng có tác dụng trên cả cầu khuẩn Gram dương và Gram âm: *Streptoccoccus, Pneumococcus* và *Staphylococcus* không sinh penicilinase. Tuy nhiên, hiệu quả trên *Streptococcus beta* tan huyết và *Pneumococcus* thấp hơn benzyl penicilin.

Ampicilin cũng tác dụng trên *Meningococcus* và *Gonococcus*. Ampicilin có tác dụng tốt trên một số vi khuẩn Gram âm đường ruột như *E. coli, Proteusmirabilis, Shigella, Salmonella, H. influenzae*.

Với phổ kháng khuẩn và đặc tính dược động học, ampicilin thường được chọn là thuốc điều trị viêm nhiễm đường tiết niệu, viêm túi mật và viêm đường mật, viêm nội tâm mạc, viêm dạ dày ruột, lậu, viêm màng não.

Ampicilin không tác dụng trên một số chủng vi khuẩn Gram âm như: *Pseudomonas, Klebsiella, Proteus*. Ampicilin cũng không tác dụng trên những vi khuẩn kỵ khí (*Bacteroides)* gây áp xe và các vết thương nhiễm khuẩn trong khoang bụng. Trong các nhiễm khuẩn nặng xuất phát từ ruột hoặc âm đạo, ampicilin được thay thế bằng phối hợp clindamycin + aminoglycosid hoặc metronidazol + aminoglycosid hoặc metronidazol + cephalosporin.

Sau đây là độ nhạy cảm của một vài loại vi khuẩn đối với ampicilin (theo Viện Y học lâm sàng các bệnh nhiệt đới, 2000 - 2003).

Vi khuẩn	Số mẫu	Mức độ kháng (%)		
		Nhạy (S)	Trung gian (I)	Kháng (R)
Salmonella typhi	378	10,6	0,0	89,4
Shigella flexneri	120	41,6	0,8	57,7
Shigella sonnei	38	60,6	2,6	36
Escherichia coli	443	11,8	2,2	86,0
Hemophilus influenzae	100	45,0	6,0	49,0
Moraxella catarrhalis	55	81,8	9,1	9,1
Streptococcus suis	130	100,0	0,0	0,0
Loài Pseudomonas	42	23,3	0,0	76,2

Dược động học

Sau khi tiêm bắp 1 liều 500 mg ampicilin, sau 1 giờ đạt được nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 8 - 10 mg/lít, với nửa đời thải trừ là 80 phút. Uống liều 0,5 g, sau 2 giờ sẽ có nồng độ đỉnh trong huyết thanh khoảng 3 mg/lít. Sinh khả dụng đường uống là 30 - 55%, bị giảm bởi thức ăn. Ở người tình nguyện, bình thường sau khi tiêm truyền tĩnh mạch ampicilin với liều 2,5 g/1,73 m^2 da cơ thể thì nồng độ trung bình thuốc trong huyết tương là 197 mg/lít, nửa đời là 1,68 giờ và độ thanh thải của thuốc là 210 ml/phút. Thuốc xuất hiện với nồng độ điều trị trong dịch phúc mạc, dịch màng phổi và dịch khớp. Ở trẻ sơ sinh 2 - 7 ngày, nửa đời là 4 giờ; 8 - 14 ngày, nửa đời là 2,8 giờ; 15 - 30 ngày, nửa đời là 1,7 giờ. Ở người suy thận nặng, nửa đời là 7 - 20 giờ.

Ở người mang thai, nồng độ thuốc trong huyết thanh chỉ bằng 50% so với phụ nữ không mang thai, do ở người mang thai, ampicilin có thể tích phân bố lớn hơn nhiều và ampicilin khuếch tán qua nhau thai vào tuần hoàn của thai nhi và vào nước ối.

Ampicilin không qua được hàng rào máu - não. Trong viêm màng não mủ, do hàng rào máu - não bị viêm và thay đổi độ thấm, nên thông thường ampicilin thâm nhập vào hệ thần kinh trung ương đủ để có tác dụng và trung bình nồng độ thuốc trong dịch não tủy đạt tới 10 - 35% nồng độ thuốc trong huyết thanh. Thuốc qua được hàng rào nhau thai. Ampicilin thải trừ nhanh xấp xỉ như benzyl penicilin, chủ yếu qua ống thận (80%) và ống mật. Sau khi tiêm tĩnh mạch cả liều 2 g, nồng độ thuốc trong huyết thanh đạt xấp xỉ 1 mg/lít sau 6 giờ. Thường cách nhau 6 - 8 giờ, cho thêm liều mới để duy trì nồng độ.

Các bệnh nhiễm khuẩn nặng và viêm màng não mủ, đòi hỏi phải tiêm tĩnh mạch ampicilin và điều trị trong 7 - 10 ngày. Đối với bệnh lậu, có thể uống 1 liều duy nhất ampicilin cùng với probenecid, thuốc này giảm đào thải ampicilin qua ống thận.

Khoảng 20% ampicilin liên kết với protein huyết tương.

Ampicilin bài tiết một lượng nhỏ qua sữa. Ampicilin bị loại 40% khi thẩm phân máu.

Chỉ định

Viêm đường hô hấp trên do *Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae.* Ampicilin điều trị có hiệu quả các bệnh viêm xoang, viêm tai giữa, viêm phế quản mạn tính bột phát và viêm nắp thanh quản do các chủng vi khuẩn nhạy cảm gây ra.

Điều trị lậu do *Gonococcus* chưa kháng các penicilin, thường dùng ampicilin hoặc ampicilin + probenecid (lợi dụng tương tác làm giảm đào thải các penicilin).

Viêm màng não do *Meningococcus, Pneumococcus* và *Haemophilus influenzae,* phác đồ điều trị hiện nay được khuyến cáo là kết hợp ampicilin hoặc benzylpenicilin với cloramphenicol, tiêm tĩnh mạch, (tiêm các penicilin trước): Cứ 6 giờ, tiêm ampicilin 1 - 2 g và cloramphenicol 12,5 mg/kg, (với trẻ sơ sinh, thay cloramphenicol bằng gentamycin). Hiện nay, các cephalosporin mới như cefuroxim và cefotaxim được khuyến cáo dùng điều trị viêm màng não do *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với methicilin, còn vancomyxin dùng cho viêm màng não do *S. aureus* kháng methicilin.

Các chủng *Shigella* ở nhiều nước thường kháng các loại kháng sinh trong đó có ampicilin. Trong những trường hợp này có thể thay ampicilin bằng cotrimoxazol hoặc ciprofloxacin.

Điều trị thương hàn: Ampicilin thường kém hiệu quả hơn so với phổ kháng khuẩn trên *in vitro*. Trong loại nhiễm khuẩn này các quinolon và cephalosporin thế hệ 3 thường có hiệu quả và an toàn hơn so với ampicilin. Hiện nay tình trạng *Salmonella typhi* kháng ampicilin, cloramphenicol và cotrimoxazol xảy ra nhiều hơn cho nên các cephalosporin và các quinolon thường là thuốc được lựa chọn để điều trị sốt thương hàn. Không nên điều trị viêm ruột non cấp thông thường do *Salmonella.*

Điều trị bệnh nhiễm *Listeria:* Vi khuẩn *Listeria monocytogenes* rất nhạy cảm với ampicilin, nên ampicilin được dùng để điều trị bệnh nhiễm *Listeria.*

Do có hiệu quả tốt trên một số vi khuẩn khác, bao gồm cả liên cầu nên ampicilin dùng rất tốt trong điều trị nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, thường được kết hợp với aminoglycosid.

Chống chỉ định

Người bệnh mẫn cảm với penicilin.

Thận trọng

Dị ứng chéo với penicilin hoặc cephalosporin. Không được dùng hoặc tuyệt đối thận trọng dùng ampicilin cho người đã bị mẫn cảm với cephalosporin.

Thời gian điều trị dài (hơn 2 - 3 tuần) cần kiểm tra chức năng gan, thận và máu. Tránh dùng với người nhiễm virus Epstein-Barr và HIV do có thể gây xuất hiện ban đỏ.

Thời kỳ mang thai

Không có những phản ứng có hại đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Ampicilin vào sữa nhưng không gây những phản ứng có hại cho trẻ bú mẹ nếu sử dụng với liều điều trị bình thường.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Da: Mẩn đỏ (ngoại ban).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu và mất bạch cầu hạt.

Đường tiêu hóa: Viêm lưỡi, viêm miệng, buồn nôn, nôn, viêm đại tràng, viêm đại tràng giả mạc, ỉa chảy.

Da: Mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, viêm da tróc vảy và ban đỏ đa dạng. Phản ứng dị ứng ở da kiểu "ban muộn" thường gặp trong khi điều trị bằng ampicilin hơn là khi điều trị bằng các penicilin khác (2 - 3%). Nếu người bị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn được điều trị bằng ampicilin thì 7 - 12 ngày sau khi bắt đầu điều trị, hầu như 100% người bệnh thường bị phát ban đỏ rất mạnh. Các phản ứng này cũng gặp ở các người bệnh bị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân do *Cytomegalovirus* và bệnh bạch cầu lympho bào. Các người bệnh tăng bạch cầu đơn nhân đã có phản ứng lại dung nạp tốt các penicilin khác (trừ các ester của ampicilin như pivampicilin, bacampicilin).

Viêm thận kẽ, tăng AST.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu thời gian điều trị lâu dài, phải định kỳ kiểm tra gan, thận.

Phải điều tra kỹ lưỡng xem trước đây người bệnh có dị ứng với penicilin, cephalosporin và các tác nhân dị ứng khác không. Nếu phản ứng dị ứng xảy ra như: Mày đay, sốc phản vệ, hội chứng Stevens Johnson thì phải ngừng ngay liệu pháp ampicilin và chỉ định điều trị lập tức bằng epinephrin (adrenalin) và không bao giờ được điều trị lại bằng penicilin và cephalosporin nữa.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng ampicilin phụ thuộc vào loại bệnh, mức độ nặng nhẹ, tuổi và chức năng thận của người bệnh. Liều được giảm ở người suy thận nặng.

Ampicilin thường được uống dưới dạng trihydrat và tiêm dưới dạng muối natri. Thức ăn ảnh hưởng đến hiệu quả của ampicilin. Tránh uống thuốc vào bữa ăn.

Người lớn: Liều uống thường 0,25 g - 1 g ampicilin/lần, cứ 6 giờ một lần, phải uống trước bữa ăn 30 phút hoặc sau bữa ăn 2 giờ. Với bệnh nặng, có thể uống 6 - 12 g/ngày.

Để điều trị lậu không biến chứng do những chủng nhạy cảm với ampicilin, thường dùng liều 2,0 - 3,5 g, kết hợp với 1 g probenecid, uống 1 liều duy nhất. Với phụ nữ có thể dùng nhắc lại 1 lần nếu cần.

Đường tiêm: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch gián đoạn thật chậm từ 3 - 6 phút, 0,5 - 2 g/lần, cứ 4 - 6 giờ/lần, hoặc truyền tĩnh mạch.

Điều trị nhiễm khuẩn huyết hoặc viêm màng não nhiễm khuẩn: 8 - 14 g hoặc 150 - 200 mg/kg, tiêm làm nhiều lần cách nhau 3 - 4 giờ/lần.

Đối với điều trị khởi đầu trong nhiễm khuẩn huyết hoặc viêm màng não nhiễm khuẩn phải tiêm tĩnh mạch ít nhất 3 ngày và sau đó có thể tiêm bắp.

Trẻ em:
Nhiễm khuẩn đường hô hấp hoặc ngoài da: trẻ cân nặng dưới hoặc bằng 40 kg: 25 - 50 mg/kg/ngày chia đều nhau, cách 6 giờ/lần.
Viêm đường tiết niệu: 50 - 100 mg/kg/ngày, cách 6 giờ/lần.
Nhiễm khuẩn huyết hoặc viêm màng não nhiễm khuẩn: 100 - 200 mg/kg/ngày chia thành nhiều liều nhỏ cách 3 - 4 giờ/lần, bắt đầu bằng tiêm tĩnh mạch trong 3 ngày và tiếp tục bằng tiêm bắp.
Trẻ sơ sinh nhỏ hơn hay bằng 1 tuần tuổi: 25 mg/kg tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch cách 12 giờ/lần (đối với trẻ cân nặng dưới hay bằng 2 kg thể trọng) hoặc 8 giờ/lần (đối với trẻ trên 2 kg thể trọng).
Trẻ sơ sinh trên 1 tuần tuổi: 25 mg/kg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, cách 8 giờ/lần (đối với trẻ cân nặng dưới hay bằng 2 kg thể trọng) hoặc 6 giờ/lần (đối với trẻ trên 2 kg thể trọng) để điều trị nhiễm khuẩn ngoài viêm màng não.
Đối với viêm màng não ở trẻ dưới 2 tháng tuổi, liều tĩnh mạch: 100 - 300 mg/kg/ngày chia làm nhiều lần phối hợp với gentamicin tiêm bắp.
Thời gian điều trị: Phụ thuộc vào loại và mức độ nặng của nhiễm khuẩn. Đối với đa số nhiễm khuẩn, trừ lậu, tiếp tục điều trị ít nhất 48 - 72 giờ sau khi người bệnh hết triệu chứng.
Người suy thận: Độ thanh thải creatinin 30 ml/phút hoặc cao hơn: không cần thay đổi liều thông thường ở người lớn. Độ thanh thải creatinin 10 ml/phút hoặc dưới: cho liều thông thường cách 8 giờ/lần. Người bệnh chạy thận nhân tạo phải dùng thêm 1 liều ampicilin sau mỗi thời gian thẩm tích.

Tương tác thuốc
Thức ăn làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu ampicilin. Các penicilin đều tương tác với methotrexat và probenecid. Ampicilin tương tác với alopurinol. Ở những người bệnh dùng ampicilin hoặc amoxicilin cùng với alopurinol, khả năng mẩn đỏ da tăng cao.
Các kháng sinh kìm khuẩn như cloramphenicol, các tetracyclin, erythromycin làm giảm khả năng diệt khuẩn của ampicilin và amoxicilin.
Ampicilin có thể làm sai lệch kết quả test glucose niệu sử dụng đồng sulphat (như thuốc thử Benedict, Clinitest)

Độ ổn định và bảo quản
Độ ổn định của dung dịch ampicilin phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: Nồng độ, pH, nhiệt độ và dung môi. Ampicilin kém bền trong dung dịch glucose, fructose, đường nghịch đảo, dextran, lactat. Dung dịch tiêm ampicilin phải tiêm ngay lập tức sau khi pha, và không được để đóng băng; không được trộn chung cùng bơm tiêm với aminosid.

Tương kỵ
Ampicilin natri tương kỵ với aminosid, các tetracylin, các loại kháng sinh khác bao gồm amphotericin, clindamycin phosphat, erythromycin lactobionat, lincomycin hydroclorid, metronidazol và polymyxin B sulfat.
Ampicilin tương kỵ hoặc bị mất hoạt tính do các thuốc sau: Acetylcystein, clorpromazin hydroclorid, dopamin hydroclorid, heparin calci hoặc natri, hydralazin hydroclorid, hydrocortison sucinat, metoclopramid, proclorperazin edisylat, proclorperazin mesylat và natri bicarbonat.

Quá liều và xử trí
Chưa có thông báo nào về quá liều. Nếu xảy ra, phải ngừng dùng thuốc và dùng các biện pháp hỗ trợ điều trị triệu chứng.

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

Tên thương mại
Ampica; Franpicin 500; Midampi; Rainbrucin; Servicillin; Standacillin; Zentopicil CPC1.

AMPICILIN VÀ SULBACTAM

Tên chung quốc tế: Ampicillin and sulbactam.

Mã ATC: J01CR01.

Loại thuốc: Kháng khuẩn (toàn thân).

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 375 mg.
Bột pha hỗn dịch để uống (dạng sultamicilin) 250 mg/ml.
Bột pha tiêm (tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch) 1,5 g hoặc 3 g.
Mỗi dạng thuốc đều chứa ampicilin và sulbactam. Trong dạng uống, ampicilin và sulbactam liên kết với nhau bằng cầu nối methylen, tạo ra sultamicilin. Sultamicilin là một ester oxymethylpenicilinat sulfon của ampicilin. Mỗi viên có chứa dạng muối tosylat tương đương với 375 mg sultamicilin (147 mg sulbactam và 220 mg ampicilin). Dạng tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chứa sulbactam và ampicilin tương ứng là 500 mg và 1 000 mg (cho ống tiêm 1,5 g) hoặc 1 g và 2 g (cho ống tiêm 3 g).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Natri ampicilin và natri sulbactam (ampicilin/sulbactam) là một thuốc phối hợp cố định (tỷ lệ 2 : 1).
Ampicilin là kháng sinh bán tổng hợp có phổ tác dụng rộng với hoạt tính kháng khuẩn tác dụng trên nhiều vi khuẩn Gram dương và Gram âm do khả năng ức chế sinh tổng hợp peptidoglycan của thành tế bào vi khuẩn. Tuy vậy, ampicilin bị beta-lactamase phá vỡ vòng beta-lactam, nên bình thường phổ tác dụng không bao gồm các vi khuẩn tạo ra enzym này.
Sulbactam là một acid sulfon penicilamic, chất ức chế không thuận nghịch beta-lactamase. Sulbactam chỉ có hoạt tính kháng khuẩn yếu khi sử dụng đơn độc. Sulbactam có hoạt tính ức chế tốt cả 2 loại beta-lactamase qua trung gian plasmid và nhiễm sắc thể.
Do sulbactam có ái lực cao và gắn với một số beta-lactamase là những enzym làm bất hoạt ampicilin bằng cách thủy phân vòng beta-lactam, nên phối hợp sulbactam với ampicilin tạo ra một tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn, giúp mở rộng phổ kháng khuẩn của ampicilin đối với nhiều loại vi khuẩn sinh beta-lactamase đã kháng lại ampicilin dùng đơn độc.
Phổ tác dụng:
Vi khuẩn Gram dương: *Staphylococcus aureus* (cả loại sinh beta-lactamase và không sinh beta-lactamase), *Staphylococcus epidermidis* (cả loại sinh beta-lactamase và không sinh beta-lactamase), *Streptococcus faecalis* (*Enterococcus*), *Streptococcuspneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans*.
Vi khuẩn Gram âm: *Haemophilus influenzae* (cả loài sinh beta-lactamase và không sinh beta-lactamase), *Moraxella catarrhalis* (cả loài sinh beta-lactamase và không sinh beta-lactamase), *Klebsiella sp* (tất cả các loài này đều sinh beta-lactamase), *Proteus mirabilis* (cả loài sinh beta-lactamase và không sinh beta-lactamase), *Proteus vulgaris, Providencia rettgeri* và *Neisseria gonorrhoeae* (cả loài sinh beta-lactamase và không sinh beta-lactamase), *Enterobacteriacae* (ví dụ một số chủng *E.coli, Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella*).
Vi khuẩn kỵ khí:Các loài *Clostridium,* các loài *Peptococcus*, các loài *Bacteroides* bao gồm cả *Bacteroides fragilis*, *Bifido bacterium, Peptococcus, Fusobacterium, Prevotella*...

Vi khuẩn kháng thuốc: Tụ cầu kháng methicilin, oxacilin hoặc nafcilin phải coi là cũng kháng lại cả ampicilin/sulbactam.
Trực khuẩn ưa khí Gram âm sinh beta-lactamase typ I (thí dụ *Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter...*) thường kháng lại ampicilin/sulbactam, vì sulbactam không ức chế phần lớn beta-lactamase typ I.
Một số chủng *Klebsiella, E. coli,* và *Acinetobacter* và một số hiếm chủng *Neisseria gonorrhoeae* kháng lại thuốc. *Enterococcus faecium* thường kháng ampicilin/sulbactam.
Dược động học
Dược động học của cả hai thành phần trong công thức đều tương tự nhau và không thay đổi khi dùng kết hợp. Natri sulbactam không hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa nên được dùng bằng đường tiêm truyền. Dạng uống là sultamicilin, một ester của ampicilin.
Nồng độ đỉnh của ampicilin và sulbactam đạt được ngay khoảng 15 phút sau khi truyền tĩnh mạch ampicilin/sulbactam. Ở người lớn có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh của ampicilin đạt được dao động trong khoảng 40 - 71 microgam/ml sau khi tiêm 1 g ampicilin và 0,5 g sulbactam hoặc 109 - 150 microgam/ml sau khi tiêm 1 liều 3 g (2 g ampicilin và 1 g sulbactam); nồng độ đỉnh sulbactam trong huyết thanh sau các liều đó tương ứng là 21 - 40 hoặc 48 - 88 microgam/ml. Nửa đời thải trừ trung bình trong huyết tương của cả hai thuốc xấp xỉ 1 giờ, ở người tình nguyện khỏe mạnh.
Sau khi uống, sultamicilin bị thủy phân trong khi hấp thu để cho ampicilin và sulbactam với tỷ lệ 1:1 trong tuần hoàn chung. Sinh khả dụng của dạng uống là 80%. Thức ăn không ảnh hưởng đến khả dụng sinh học toàn thân của thuốc.
Sau khi tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch, cả hai thuốc được phân bố tốt đến các mô và dịch của cơ thể. Nồng độ hai thuốc ở tất cả các mô và dịch cơ thể đạt khoảng 53 - 100% nồng độ trong huyết tương. Ở người trưởng thành có chức năng thận bình thường, thể tích phân bố (V_d) của ampicilin khoảng 0,28 - 0,33 lít/kg và của sulbactam là 0,24 - 0,4 lít/kg. Sau khi tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch cả ampicilin và sulbactam phân bố vào dịch não tủy với nồng độ thấp, trừ khi màng não bị viêm. Cả hai thuốc đều qua được nhau thai với nồng độ tương tự nồng độ trong huyết tương. Chúng cũng phân bố vào sữa với nồng độ thấp. Ampicilin liên kết với protein huyết tương khoảng 15 - 28%, còn sulbactam khoảng 38%.
Ampicilin và sulbactam qua được hàng rào nhau thai và nồng độ của chúng trong máu cuống rốn nhau thai tương tự như trong huyết thanh. Phụ nữ cho con bú khi truyền tĩnh mạch 500 mg hoặc 1 g sulbactam mỗi 6 giờ thì nồng độ thuốc trong sữa là 0,52 microgam/ml.
Với những người có chức năng thận bình thường, khoảng 75 - 85% cả hai thuốc thải trừ qua thận dưới dạng nguyên vẹn trong vòng 8 giờ đầu sau khi tiêm thuốc và khoảng 50 - 75% sau khi uống thuốc. Nồng độ của ampicilin và sulbactam trong huyết tương cao hơn và kéo dài hơn khi dùng cùng với probenecid uống. Ở người suy thận, nồng độ trong huyết tương của cả 2 thuốc cao hơn và nửa đời kéo dài hơn.
Ở người lớn khỏe mạnh với chức năng thận bình thường, độ thanh thải của ampicilin là 203 - 319 ml/phút và của sulbactam là 169 - 204 ml/phút.
Ampicilin và sulbactam đều bị loại ra một phần khi thẩm phân máu.
Người lớn, chức năng thận bình thường, nửa đời phân bố ampicilin và sulbactam khoảng 15 phút, nửa đời thải trừ khoảng 1 - 1,4 giờ.
Trẻ em dưới 12 tuổi, nửa đời thải trừ của sulbactam khoảng 0,92 - 1,9 giờ.
Ở người cao tuổi (65 - 85 tuổi) với chức năng thận bình thường, nửa đời thải trừ trung bình của ampicilin là 1,4 giờ và của sulbactam là 1,6 giờ.
Ở trẻ sơ sinh, nửa đời của ampicilin/sulbactam thay đổi ngược với tuổi, khi chức năng ống thận trưởng thành, thuốc thải trừ nhanh hơn.

Chỉ định
Ampicilin/sulbactam phải dành để điều trị các nhiễm khuẩn do, hoặc nghi do các vi khuẩn sinh beta-lactamase gây ra, khi mà một aminopenicilin dùng đơn độc không có tác dụng.
Thuốc được chỉ định để điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới, bao gồm viêm xoang, viêm tai giữa và viêm nắp thanh quản, viêm phổi vi khuẩn; nhiễm khuẩn đường tiết niệu và viêm thận - bể thận; nhiễm khuẩn trong ổ bụng hoặc bệnh phụ khoa nghi do vi khuẩn kỵ khí; viêm màng não; nhiễm khuẩn da, cơ, xương, khớp; và lậu không biến chứng.

Chống chỉ định
Chống chỉ định dùng cho người quá mẫn với bất kỳ penicilin nào và với sulbactam. Cần thận trọng về khả năng dị ứng chéo với các kháng sinh beta-lactam khác (ví dụ cephalosporin).

Thận trọng
Ampicilin/sulbactam cũng như penicilin có thể gây ra sốc quá mẫn của thuốc nên các thận trọng thông thường với liệu pháp penicilin cần được thực hiện. Trước khi khởi đầu điều trị nên thận trọng tìm hiểu tiền sử dị ứng với penicilin, cephalosporin và các thuốc khác.
Do các kháng sinh, kể cả ampicilin/sulbactam, có khả năng gây viêm đại tràng màng giả, nên cần phải chẩn đoán phân biệt khi người bệnh bị ỉa chảy trong quá trình điều trị. Do người bệnh tăng bạch cầu đơn nhân có tỷ lệ cao phát ban đỏ da trong quá trình điều trị bằng aminopenicilin, cần tránh sử dụng ampicilin/sulbactam cho những người bệnh này.
Cũng như các kháng sinh khác, sử dụng ampicilin/sulbactam có thể gây ra hiện tượng một số vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc, đặc biệt *Pseudomonas* và *Candida*, nên cần theo dõi thận trọng người bệnh. Nếu thấy biểu hiện bội nhiễm, cần ngừng thuốc và sử dụng các biện pháp điều trị thích hợp.
Cần giảm liều ở bệnh nhân bị suy thận. Tránh dùng thuốc trên người nhiễm virus Epstein-Barr và HIV.

Thời kỳ mang thai
Tính an toàn của ampicilin/sulbactam trong thời kỳ thai nghén còn chưa được xác lập đầy đủ. Nghiên cứu trên quá trình sinh sản ở chuột nhắt, chuột cống và thỏ sử dụng liều cao gấp 10 lần liều sử dụng trên người, không thấy một bằng chứng nào về sự thụ tinh bất thường cũng như độc tính trên bào thai. Dùng ampicilin/sulbactam ở phụ nữ có thai có thể làm giảm tạm thời trong huyết tương các chất estradiol và estron kết hợp, glucuronid estriol, estriol kết hợp.

Thời kỳ cho con bú
Một lượng nhỏ ampicilin và sulbactam được bài tiết qua sữa, do đó cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho người cho con bú. Có 3 vấn đề tiềm tàng đối với trẻ bú mẹ: Biến đổi vi khuẩn chí ở ruột; tác dụng trực tiếp (thí dụ dị ứng...) cản trở phân tích kết quả nuôi cấy khi trẻ sốt cần làm xét nghiệm.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Ampicilin/sulbactam nhìn chung được dung nạp tốt. Các phản ứng có hại sau đây đã được thông báo:
Thường gặp, ADR > 1/100
Tiêu hóa: Ỉa chảy (3%).
Da: Phát ban (2%).
Khoảng 1% tăng urê, creatinin huyết thanh; khoảng 11% tăng transaminase, creatinin kinase.
Tại chỗ: Đau tại vị trí tiêm: 16 % (tiêm bắp) và 3% (tiêm tĩnh mạch).

Tim mạch: Viêm tĩnh mạch huyết khối (3%).
Tiết niệu: Đái khó, đái máu (1%).
Ít gặp, 1/1 000 <ADR <1/100
Toàn thân: Mẩn ngứa, buồn nôn, nôn, nhiễm *Candida*, mệt mỏi, đau đầu, đau ngực, phù.
Tiêu hóa: Viêm dạ dày, viêm đại tràng màng giả.
Quá mẫn: Mày đay, hồng ban đa dạng, sốc phản vệ.
Huyết học: Giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm hemoglobin, hematocrit.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR phổ biến nhất được thông báo là những phản ứng quá mẫn bao gồm ỉa chảy, ngứa, phát ban... Phải ngừng thuốc và có thể điều trị các phản ứng này bằng thuốc kháng histamin và nếu cần, corticosteroid tác dụng toàn thân.
Phản ứng nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong (sốc phản vệ) có thể xảy ra và cần phải điều trị cấp cứu bằng adrenalin, oxygen, tiêm tĩnh mạch corticosteroid, truyền dịch tĩnh mạch và dùng thuốc tăng huyết áp nếu cần, giữ thông đường hô hấp kể cả việc đặt nội khí quản.
Viêm đại tràng màng giả nhẹ thường khỏi khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Uống: Viên nén và bột để pha hỗn dịch
Người lớn và trẻ em trên 30 kg: Uống 375 - 750 mg/lần, hai lần/ngày.
Trẻ em dưới 30 kg: Uống 25 - 50 mg/kg/ngày, chia làm hai lần.
Trị lậu không biến chứng: Uống liều duy nhất 2,25 g (6 viên 375 mg) cùng với 1 g probenecid.
Tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch: Liều dùng có thể được tiêm tĩnh mạch chậm trong ít nhất 10 - 15 phút hoặc có thể được pha loãng với 50 - 100 ml dịch pha loãng tương hợp để truyền tĩnh mạch trong vòng 15 - 30 phút.
Thuốc có thể được tiêm bắp sâu sau khi hòa tan với 3,2 ml (đối với lọ 1,5 g) hoặc 6,4 ml (đối với lọ 3 g) nước cất để tiêm hoặc dung dịch lidocain hydroclorid 0,5% hay 2%.
Liều cho người lớn là 1,5 g (1 g ampicilin và 0,5 g sulbactam dưới dạng muối natri) đến 3 g (2 g ampicilin và 1 g sulbactam dưới dạng muối natri) cứ 6 giờ một lần.
Tổng liều của sulbactam không vượt quá 4 g/ngày.
Liều sử dụng tùy thuộc vào mức độ nhiễm khuẩn như sau:

Mức độ nhiễm khuẩn	Liều ampicilin/sulbactam hàng ngày
Nhẹ Vừa Nặng	1,5 - 3 g (1 + 0,5 tới 2 + 1) cho tới 6 g (4 + 2) cho tới 12 g (8 + 4)

Trị lậu không biến chứng: Tiêm bắp 1 liều duy nhất 1,5 g hoặc 3 g hoặc phối hợp với uống 1 g probenecid.
Liều tiêm cho trẻ em:
Mặc dù độ an toàn và tính hiệu quả của ampicilin/sulbactam ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác lập, có thể tiêm 100 mg ampicilin + 50 mg sulbactam/ngày cho trẻ, chia thành các liều nhỏ, tiêm cách nhau 6 - 8 giờ. Trẻ sơ sinh 7 ngày tuổi trở xuống có thể sử dụng liều hàng ngày tương tự, nhưng chia thành liều nhỏ, tiêm cách nhau 12 giờ. Theo đề nghị của Hội nhi khoa Viện hàn lâm Mỹ, liều dùng cho trẻ 1 tháng tuổi hoặc lớn hơn là 100 - 150mg/kg/ngày chia đều làm 4 phần cho trẻ nhiễm khuẩn nhẹ và vừa; dùng liều ampicilin/sulbactam là 200 - 300 mg/kg/ngày chia đều làm 4 phần điều trị nhiễm khuẩn nặng.
Ở cả người lớn và trẻ em, điều trị uống hoặc tiêm thường tiếp tục cho tới khi hết sốt 48 giờ. Thời gian điều trị thường từ 5 - 14 ngày, nhưng có thể kéo dài nếu cần.

Liều dùng ở người bệnh suy thận: Liều dùng và khoảng cách liều cần được điều chỉnh theo mức độ suy thận, độ trầm trọng của nhiễm khuẩn và chủng gây bệnh. Liều khuyến cáo ở người bệnh suy thận và khoảng cách liều dựa trên độ thanh thải creatinin, có thể tính từ creatinin huyết thanh theo công thức sau:
Với nam giới:

$$Cl_{cr}\ (ml/phút) = \frac{\text{Thể trọng (kg) x (140 - số tuổi)}}{72 \times \text{creatinin huyết thanh (mg/dl)}}$$

Với nữ giới: 0,85 x giá trị trên.

Liều khuyên dùng ampicilin/sulbactam đối với người bệnh suy thận		
Độ thanh thải creatinin (ml/phút/1,73 m^2)	Nửa đời ampicilin/ sulbactam (giờ)	Liều ampicilin/sulbactam
≥ 30	1	1,5 - 3,0 g trong 6 - 8 giờ
15 - 29	5	1,5 - 3,0 g trong 12 giờ
5 - 14	9	1,5 - 3,0 g trong 24 giờ

Tương tác thuốc

Probenecid uống ức chế cạnh tranh sự thải trừ của cả ampicilin và sulbactam qua ống thận, do đó kéo dài và làm tăng nồng độ của cả hai thuốc trong huyết thanh.
Sự gia tăng tần suất phát ban trên người bệnh có acid uric máu cao đang được điều trị đồng thời bằng alopurinol và ampicilin đã được thông báo.
Ampicilin được thông báo là có ảnh hưởng đến xét nghiệm tìm glucose trong nước tiểu bằng phương pháp đồng sulfat (Clinitest), nhưng không ảnh hưởng đến xét nghiệm bằng phương pháp glucose oxydase (Clinistix).
Trên bệnh nhân tăng acid uric máu đang được điều trị bằng alopurinol, ampicilin làm tăng nguy cơ phát ban.
Ampicilin và sulbactam có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của methotrexat và làm giảm nồng độ/tác dụng của atenolol, vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản lọ nguyên vẹn chứa bột thuốc để pha tiêm, màu trắng hoặc trắng ngà ở 30 °C hoặc thấp hơn. Dung dịch để tiêm bắp nên được sử dụng trong vòng 1 giờ sau khi pha. Thời gian sử dụng các dung dịch đã pha loãng khác nhau để truyền tĩnh mạch như sau:

Dung môi pha loãng	Nồng độ ampicilin + sulbactam (mg/ml)	Thời gian dùng (giờ)	
		25 °C	4 °C
Nước để pha thuốc tiêm	45 45 30	8	 48 72
Natri clorid đẳng trương	45 45 30	8	 48 72
Dịch truyền Ringer lactat	45 45	8	 24
Dextrose 5% trong nước	15 - 30 3 30	2 4	 4
Dextrose 5% trong NaCl 0,45%	3 15	4	 4

Phải bảo quản hỗn dịch để uống sau khi pha ở 2 - 8 ^{o}C và loại bỏ sau 14 ngày.

Tương kỵ
Sulbactam natri tương hợp với tất cả các dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch, nhưng ampicilin thì kém bền vững hơn trong các dung dịch chứa dextrose hoặc các carbohydrat khác. Không nên pha trộn dung dịch có ampicilin với các chế phẩm của máu hoặc dịch đạm thủy phân. Ampicilin tương kỵ với các aminoglycosid, nên không được trộn chung trong cùng một bơm tiêm hoặc bình chứa.

Quá liều và xử trí
Các phản ứng thần kinh, kể cả co giật có thể xuất hiện khi nồng độ beta-lactam cao trong dịch não tủy. Ampicilin và sulbactam có thể được loại bỏ ra khỏi tuần hoàn chung bằng thẩm phân máu, quá trình này có thể làm gia tăng sự thải trừ của thuốc trong trường hợp quá liều ở những người bệnh suy thận.

Thông tin qui chế
Ampicilin và sulbactam có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Aupisin; Auropennz; Bipisyn; Midactam; Pentacillin; Senitram; Shinbac; Sulacilin; Sulamcin; Sulbaci; Sultacil; Sultampi; Sultasin; Ukcin; Unasyn; Visulin.

ANASTROZOL

Tên chung quốc tế: Anastrozole.

Mã ATC: L02BG03.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, thuốc ức chế aromatase.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén bao phim: 1 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Anastrozol là dẫn chất benzyltriazol, không phải steroid, có tác dụng ức chế mạnh và chọn lọc enzym aromatase (estrogen synthetase) là enzym chuyển các androgen (chủ yếu là androstenedion và testosteron) của tuyến thượng thận thành estron và estradiol ở mô ngoại vi (mô mỡ, cơ, gan). Anastrozol gắn vào hem của cytochrom P_{450} của enzym, ức chế sự tổng hợp estrogen ở mọi mô nên làm giảm nồng độ huyết thanh của các estrogen (estron, estradiol và estron sulphat). Anastrozol và aminoglutethimid có tác dụng dược lý giống nhau nhưng anastrozol có tác dụng mạnh hơn và chọn lọc hơn nếu tính theo mol. Anastrozol không ảnh hưởng lên sự tổng hợp các corticoid thượng thận, aldosteron và hormon giáp do đó không cần kết hợp với trị liệu bằng corticosteroid. Vì estrogen tác động như một yếu tố tăng trưởng đối với tế bào ung thư vú phụ thuộc hormon estrogen nên làm giảm nồng độ estrogen ở huyết thanh và u bằng anastrozol có thể ức chế u phát triển và làm chậm tiến trình bệnh. Anastrozol không có bất cứ hoạt tính progesteron, androgen hoặc estrogen nào.

Dược động học
Sau khi uống, anastrozol được hấp thu rất nhanh và hầu như hoàn toàn ở ống tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt trong vòng 2 giờ. Nồng độ thuốc trong huyết tương ổn định sau khoảng 7 ngày nếu uống ngày 1 lần và nồng độ ở giai đoạn ổn định cao hơn 3 - 4 lần nồng độ đạt được sau khi uống liều 1 lần. Thức ăn không ảnh hưởng lên hấp thu thuốc. Khoảng 40% thuốc gắn vào protein huyết tương. Anastrozol được khử alkyl, hydroxyl hóa và liên hợp glucuronic mạnh ở gan (85%); ở thận chỉ vào khoảng 11%. 83 - 85% thuốc được đào thải qua nước tiểu và phân. Sau 72 giờ, khoảng 10% liều uống vào được đào thải qua nước tiểu dưới dạng không thay đổi, 60% là dưới dạng các chất chuyển hóa. Chất chuyển hóa chính có trong huyết tương và nước tiểu là triazol không có tác dụng ức chế aromatase. Nửa đời đào thải cuối cùng vào khoảng 40 - 50 giờ.
Với liều 1 - 20 mg, dược động học của anastrozol là tuyến tính và không bị thay đổi khi dùng lặp đi lặp lại. Dược động học của thuốc không khác nhau ở người phụ nữ mãn kinh bị ung thư và ở người không bị ung thư, ở người dưới 50 tuổi và ở người trên 80 tuổi.
Anastrozol được sử dụng để điều trị ung thư vú tiến triển hoặc phát triển tại chỗ ở phụ nữ đã mãn kinh. Thuốc còn được dùng để bổ trợ phẫu thuật (có kèm hoặc không kèm xạ trị và/hoặc hóa trị liệu) ung thư vú giai đoạn sớm ở phụ nữ đã mãn kinh (liều 1mg/ngày).Các nghiên cứu cho thấy bệnh nhân bị ung thư vú được điều trị bằng anastrozol có khả năng sống sót không bị tái phát cao hơn, thời gian xuất hiện tái phát lâu hơn, ung thư sang vú bên kia ít hơn so với bệnh nhân được điều trị bằng tamoxifen.
Anastrozol chỉ được dùng dưới sự kiểm soát của thầy thuốc có kinh nghiệm sử dụng thuốc chống ung thư.

Chỉ định
Ung thư vú có thụ cảm thể với hormon dương tính ở phụ nữ đã mãn kinh: Để điều trị bổ trợ giai đoạn sớm cùng phẫu thuật (có kèm hoặc không kèm xạ trị và/hoặc hóa trị liệu) hoặc để điều trị giai đoạn muộn.

Chống chỉ định
Mang thai.
Đang cho con bú.
Phụ nữ tiền mãn kinh vì chưa rõ an toàn và hiệu quả ở những người này.
Quá mẫn với anastrozol hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng
Người bị suy gan, suy thận: Nhà sản xuất khuyến cáo không cần phải điều chỉnh liều ở người bị suy gan nhẹ tới vừa; tuy vậy, khoảng 85% anastrozol thải trừ qua chuyển hóa ở gan nên phải giám sát cẩn thận các ADR ở các bệnh nhân này. Tuy chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân bị suy gan nặng, ở Vương quốc Anh chống chỉ định dùng cho người bị suy gan vừa tới nặng. Với người bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 20 ml/phút): ở châu Âu, chống chỉ định dùng anastrozol; ở Hoa kỳ thì không điều chỉnh liều ở bệnh nhân bị suy thận.
Người có có lipid huyết cao (thuốc làm tăng nồng độ cholesterol toàn phần và LDL). Tác dụng của anastrozol lên chuyển hóa lipid chưa được xác định. Tuy nhiên, phải giám sát nồng độ lipoprotein huyết thanh ở bệnh nhân dùng anastrozol lâu dài, nhất là khi người bệnh mắc bệnh mạch vành hoặc có nhiều nguy cơ mắc bệnh tim mạch.
Người có tiền sử mắc thiếu máu cơ tim.
Người bị loãng xương. Vì anastrozol làm giảm nồng độ estrogen trong máu nên có thể làm giảm mật độ chất khoáng ở xương. Do đó, trước và trong khi điều trị kéo dài phải giám sát mật độ khoáng của xương và khuyên bệnh nhân thay đổi lối sống (xem phần hướng dẫn xử trí ADR).

Thời kỳ mang thai
Chưa rõ thuốc có qua nhau thai hay không. Anastrozol có thể gây độc cho thai; tuy nhiên trong một số trường hợp cụ thể (tính mạng bị đe dọa, không dùng được các thuốc khác hoặc thuốc khác không có tác dụng) có thể phải dùng mặc dù có nguy cơ cho thai. Phải thông báo cho bệnh nhân mang thai hoặc mang thai trong thời gian trị liệu biết các nguy cơ đối với thai do thuốc.

Thời kỳ cho con bú
Chưa rõ thuốc có được bài tiết qua sữa hay không. Cần thận trọng khi dùng ở người cho con bú. Ở châu Âu chống chỉ định dùng anastrozol cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 10/100
Tim - mạch: Giãn mạch, huyết áp hạ, cơn đau thắt ngực (ở người mắc thiếu máu cơ tim trước đó), thiếu máu cơ tim (ở người mắc thiếu máu cơ tim trước đó).
Thần kinh: Thay đổi tính khí, mệt mỏi, đau, nhức đầu, trầm cảm.
Da: Nổi mẩn.
Nội tiết - chuyển hóa: Cơn bốc hỏa.
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.
Cơ - xương: Nhược cơ, viêm khớp, đau khớp, đau lưng, nhức xương, loãng xương.
Hô hấp: Viêm họng, ho tăng.
Ít gặp, 1/100 < ADR < 10/100
Tuần hoàn: Phù ngoại biên, đau ngực, thiếu máu cơ tim, tắc tĩnh mạch, thiếu máu não, đau thắt ngực.
TKTW: Mất ngủ, chóng mặt, lo âu, lú lẫn, bồn chồn, mất ngủ, ngủ gà, ngủ vùi.
Da: Rụng tóc, ngứa.
Nội tiết - chuyển hóa: Táo bón, đau bụng, ỉa chảy, chán ăn, khô miệng, khó tiêu, tăng cân, giảm cân.
Tiết niệu - sinh dục: Nhiễm khuẩn đường niệu, viêm âm hộ âm đạo, đau vùng chậu, chảy máu âm đạo, tăng tiết dịch âm đạo, khô âm đạo, khí hư.
Huyết học: Thiếu máu, giảm bạch cầu.
Gan: Tăng enzym gan, tăng phosphatase kiềm, tăng gamma GT.
Tại chỗ: Viêm tắc tĩnh mạch.
Cơ - xương: Gãy xương, thoái khớp, loạn cảm, đau khớp, đau cơ, tăng trương lực.
Mắt: Đục nhân mắt.
Hô hấp: Khó thở, viêm xoang, viêm phế quản, viêm mũi.
Khác: Phù bạch huyết, nhiễm khuẩn, hội chứng cúm, tăng tiết mồ hôi, phản ứng ở khối u (khối u to lên đột ngột và gây đau, nổi mẩn, đau nhức xương, calci huyết tăng, nồng độ các chất chỉ điểm khối u tăng).
Hiếm gặp ADR <1%:
Phản vệ, phù mạch, tai biến mạch máu não, thiếu mãu não, nhồi máu não, ung thư nội mạc tử cung, hồng ban đa dạng, đau khớp, cứng khớp, thiếu máu cơ tim, tắc động mạch phổi, tắc tĩnh mạch võng mạc, hội chứng Stevens Johnson, mày đay.
Chú ý: Dùng anastrozol có nguy cơ bị những tác dụng phụ về xương - khớp (viêm khớp, thoái khớp, đau khớp, gãy xương) nhiều hơn dùng tamoxifen.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Các ADR của anastrozol thường nhẹ nên ít khi phải ngừng thuốc. Để phòng và giảm thiểu tác dụng phụ, bệnh nhân dùng anastrozol cần thay đổi lối sống (ví dụ; vận động, nâng tạ, không hút thuốc lá, kiêng rượu...); bổ sung calci, vitamin D trong khẩu phần hàng ngày. Trước và trong quá trình điều trị bằng anastrozol cần đo mật độ xương và nếu có loãng xương thì cần điều trị.
Điều trị loãng xương bằng bisphosphonat uống.
Điều trị sớm các ADR của thuốc nếu có biểu hiện.

Liều lượng và cách dùng
Có thể uống thuốc lúc đói hoặc lúc no. Uống vào một giờ nhất định trong ngày.
Điều trị ung thư vú giai đoạn sớm:
Điều trị hỗ trợ: Anastrozol được sử dụng một mình hoặc như biện pháp hỗ trợ cho phẫu thuật (có hoặc không xạ trị liệu và/hoặc hóa trị liệu). Anastrozol có thể dùng ngay từ đầu hoặc thay thế cho tamoxifen trong trường hợp bệnh nhân không dùng được tamoxifen do nguy cơ bị độc tính của tamoxifen (ví dụ: bị tắc mạch, chảy máu âm đạo kéo dài...). Thử nghiệm lâm sàng cho thấy anastrozol có thể có tác dụng tốt hơn tamoxifen. Liều thường dùng là 1 mg/lần, ngày 1 lần. Thời gian dùng thuốc hỗ trợ (căn cứ trên thử nghiệm lâm sàng) là 5 năm.
Điều trị hỗ trợ kéo dài: Người ta cũng khuyên rằng sau 5 năm dùng tamoxifen làm thuốc điều trị hỗ trợ nên tiếp tục dùng anastrozol trong 2,5 năm nữa. Liều thường dùng là 1 mg/lần; ngày 1 lần.
Điều trị ung thư vú giai đoạn muộn:
Điều trị hàng đầu: Anastrozol được lựa chọn điều trị hàng đầu ung thư vú tiến triển còn khu trú hoặc có di căn có thụ cảm thể hormon dương tính hoặc thụ cảm thể hormon chưa biết rõ ở phụ nữ đã mãn kinh. Liều thường dùng là 1 mg/lần, ngày 1 lần.
Điều trị hàng 2: Anastrozol được sử dụng để điều trị ung thư vú vẫn tiến triển ở phụ nữ đã mãn kinh sau khi dùng tamoxifen. Mục đích của trị liệu này là kéo dài và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ở giai đoạn cuối. Liều thường dùng là 1 mg/lần, ngày 1 lần.
Suy gan nhẹ và vừa: Không cần thiết phải điều chỉnh liều nhưng cần theo dõi các tác dụng phụ. Chưa có dữ liệu trên người bị suy gan nặng.
Suy thận: Không cần thiết phải điều chỉnh liều.

Tương tác thuốc
Không dùng đồng thời anastrozol và các thuốc tác động chọn lọc lên thụ thể estrogen (tamoxifen, raloxifen).
Không dùng đồng thời anastrozol và estrogen vì làm giảm tác dụng của anastrozol.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 20 - 25 °C

Quá liều và xử trí
Còn ít dữ liệu về quá liều anastrozol. Không có thuốc đặc trị quá liều anastrozol.
Nếu quá liều cần điều trị triệu chứng, chăm sóc nâng cao thể trạng, theo dõi thường xuyên các dấu hiệu sinh tồn. Có thể gây nôn nếu bệnh nhân tỉnh táo. Vì thuốc ít gắn vào protein huyết tương nên lọc máu có thể có tác dụng.

Thông tin qui chế
Anastrozol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Anastrol; Anazo; Arezol; Arimidex; Femizet; Victans.

ARGININ

Tên chung quốc tế: Arginine.

Mã ATC: Arginin glutamat: A05BA01
Arginin hydroclorid: B05XB01

Loại thuốc: Thuốc chẩn đoán chức năng tuyến yên - Thuốc chuyển hoá nội tiết - Bổ sung acid amin.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc tiêm arginin hydroclorid 10% (dung dịch 1 g/10 ml), lọ 300 ml.
Viên nang, viên nén: 500 mg, 700 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Arginin, như các acid amin dibasic khác, kích thích tuyến yên giải phóng hormon tăng trưởng và prolactin, tuyến tuỵ giải phóng glucagon và insulin.

Arginin là một acid amin chủ yếu trong chu trình urê ở bệnh nhân bị thiếu hụt enzym N-acetylglutamat synthase (NAGS), carbamyl phosphat synthetase (CPS), ornithin transcarbamylase (OTC), argininosuccinat synthetase (ASS), hoặc argininosuccinat lyase (ASL).

Dùng arginin hydroclorid ở bệnh nhân có các rối loạn này làm hồi phục nồng độ arginin huyết, giúp ngăn chặn sự dị hoá protein. Truyền tĩnh mạch một lượng lớn cho bệnh nhân bị thiếu hụt ASS hoặc ASL có tác dụng đẩy mạnh sự hợp nhất amoniac vào citrullin và argininosuccinat. Các sản phẩm trung gian này của chu trình urê ít độc và dễ bài tiết trong nước tiểu hơn amoniac và cung cấp một chuỗi các phản ứng hoá sinh để thải trừ chất thải nitơ.

Arginin làm tăng nồng độ glucose huyết. Tác dụng này có thể là trực tiếp. Sự phân huỷ glycogen và sự tân tạo glucose cũng có thể qua trung gian arginin kích thích giải phóng glucagon.

Nồng độ gastrin trong huyết thanh được nâng cao bởi arginin. Thuốc ức chế cạnh tranh sự hấp thu lại của ống thận và vì thế làm tăng sự bài tiết protein trong nước tiểu gồm albunin, chuỗi nhẹ immunoglobulin và beta$_2$ microglobulin.

Cơ chế tác dụng

Tác dụng của arginin kích thích giải phóng hormon tăng trưởng, prolactin, glucagon và insulin không phụ thuộc vào sự kiểm soát giải phóng adrenalin và thay đổi nồng độ glucose huyết. Arginin kích thích giải phóng hormon tăng trưởng và prolactin của tuyến yên có thể do tác dụng lên vùng dưới đồi. Ở bệnh nhân có chức năng tuyến yên bình thường, nồng độ hormon tăng trưởng trong huyết tương tăng sau khi dùng arginin, còn ở bệnh nhân có chức năng tuyến yên suy giảm, hormon tăng trưởng tăng rất ít hoặc không tăng.

Dược động học

Arginin hydroclorid hấp thu tốt qua đường tiêu hoá. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng 2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối 70%.

Sau khi truyền tĩnh mạch, nồng độ đỉnh trong huyết tương của arginin đạt được ở 20 - 30 phút sau khi bắt đầu truyền.

Arginin hydroclorid được kết hợp với nhiều quá trình phản ứng sinh hoá. Thuốc chuyển hoá mạnh ở gan, tạo thành ornithin và urê qua sự thuỷ phân nhóm guanidin dưới sự xúc tác của arginase. Arginin được lọc ở ống thận và được hấp thu lại gần như hoàn toàn ở ống thận.

Nửa đời thải trừ: 1,2 - 2 giờ.

Chỉ định

Dùng làm test đánh giá dự trữ hormon tăng trưởng tuyến yên ở người nghi ngờ hoặc đã biết bị thiếu hormon tăng trưởng trong các bệnh như suy toàn bộ tuyến yên, lùn do tuyến yên, adenom tuyến yên tế bào kỵ sắc, u sọ - hầu sau phẫu thuật, cắt bỏ tuyến yên, chấn thương tuyến yên, và các vấn đề liên quan đến tăng trưởng và tầm vóc.

Điều trị tăng amoniac huyết cấp do rối loạn chu trình urê

Điều trị nhiễm kiềm chuyển hoá.

Bổ sung dinh dưỡng.

Chống chỉ định

Tăng amoniac huyết do nhiễm acid hữu cơ trong máu.

Người bệnh có rối loạn chu trình urê do thiếu hụt arginase.

Thận trọng

Không dùng arginin hydroclorid đối với bệnh nhân có cơ địa dị ứng. Thuốc kháng histamin được dùng nếu phản ứng dị ứng xảy ra.

Arginin hydroclorid gây tăng kali huyết đe doạ sự sống đối với bệnh nhân suy thận vì sự thải trừ kali giảm đi ở các bệnh nhân này. Nên dùng arginin thận trọng đối với bệnh nhân có bệnh về thận hoặc vô niệu.

Đối với chứng tăng amoniac huyết cấp tính, dùng liều cao arginin có thể gây nhiễm acid chuyển hoá tăng clorid huyết, do đó cần theo dõi nồng độ clorid và bicarbonat trong huyết tương và có thể dùng đồng thời một lượng thích hợp bicarbonat.

Vì arginin chứa hàm lượng cao nitơ có thể chuyển hoá, nên trước khi dùng thuốc phải đánh giá tác dụng nhất thời đối với thận của lượng nitơ cao.

Không dùng arginin cho bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim.

Thời kì mang thai

Không có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm chứng tốt về việc dùng arginin ở phụ nữ mang thai nên không dùng thuốc này cho phụ nữ trong thời kì mang thai.

Thời kì cho con bú

Không biết rõ arginin có được tiết với lượng đáng kể trong sữa người hay không. Cần cân nhắc giữa lợi ích của việc điều trị với thuốc và nguy cơ đối với thai để quyết định việc dùng thuốc và ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ thần kinh trung ương: Tê cóng, đau đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Nội tiết - chuyển hóa: Tăng thân nhiệt.

Khác: Đỏ bừng, kích thích tĩnh mạch cục bộ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da: Phù nề, đỏ, đau.

Huyết học: Giảm lượng tiểu cầu.

Miễn dịch: Phản ứng phản vệ.

Tần suất không xác định

Tim mạch: Giảm huyết áp, viêm tĩnh mạch.

Hô hấp: Ho nặng (khi xông arginin cho trẻ em có xơ nang); tăng hơi thở ra oxyd nitric và giảm FEV1 (thể tích thở ra gắng sức trong 1 phút) ở bệnh nhân hen.

Tiêu hóa: Co cứng cơ bụng và trướng bụng ở bệnh nhân có xơ nang.

Nội tiết - chuyển hóa: Gây giải phóng hormon tăng trưởng, insulin, glucagon, prolactin. Tăng kali huyết ở người có bệnh gan, thận, đái tháo đường. Giảm phospho huyết ở bệnh nhân đái tháo đường.

Tiết niệu: Tăng mức nitơ urê huyết và creatinin huyết thanh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng dị ứng thuốc, ban đỏ và sưng ở tay và mặt giảm nhanh sau khi ngừng thuốc và dùng diphenhydramin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc tiêm arginin hydroclorid được dùng truyền tĩnh mạch. Vì có tính ưu trương, thuốc tiêm arginin chỉ dùng đường tĩnh mạch.

Liều lượng:

Test đánh giá dự trữ hormon tăng trưởng:

Thử nghiệm được thực hiện vào buổi sáng, sau một đêm ngủ và nhịn đói qua đêm; phải tiếp tục nhịn đói và nằm nghỉ trong khi làm thử nghiệm. Tránh căng thẳng và gắng sức vì làm thay đổi nồng độ hormon tăng trưởng. Lấy mẫu máu tĩnh mạch ở cánh tay đối diện 30 phút trước, và ngay trước khi bắt đầu truyền arginin và cách nhau 30 phút lấy máu 1 lần trong 2,5 giờ sau đó. Phải ly tâm ngay mẫu máu và bảo quản ở -20 ^{o}C cho tới khi thử nghiệm.

Người lớn: Dung dịch 100 mg/ml arginin hydroclorid truyền tĩnh mạch với tốc độ không đổi (nên dùng máy bơm truyền) trong 30

phút. Người lớn: 30 g. Trẻ em: 1 liều 500 mg/kg. Dùng liều không thích hợp hoặc kéo dài thời gian tiêm truyền có thể làm giảm kích thích tuyến yên và làm hỏng thử nghiệm. Do đó, arginin uống không hiệu quả.

Kết quả: Chức năng tuyến yên bình thường: Nồng độ hormon tăng trưởng trong huyết tương 10 - 30 nanogam/ml thường 60 phút sau khi bắt đầu truyền arginin. Đối với một số nhà lâm sàng, tiêu chuẩn dự trữ hormon tăng trưởng trong huyết tương phải đạt được từ 7 nanogam/ml trở lên, với nồng độ hormon huyết tương do arginin gây ra phải ít nhất 5 nanogam/ml. Bệnh khổng lồ và to đầu cực có thể phản ánh qua mất khả năng đáp ứng với kích thích do arginin. Khi nồng độ hormon tăng trưởng huyết tương bằng 4 nanogam/ml hoặc ít hơn thì chứng tỏ sự thiếu hụt hormon tăng trưởng tuyến yên. Nồng độ hormon tăng trưởng tăng do arginin có thể cao ở nữ hơn ở nam và cao ở phụ nữ mang thai hơn phụ nữ không mang thai. Đáp ứng với arginin có thể không rõ nét ở người béo phì và người suy tuyến giáp. Kết quả dương tính giả và âm tính giả tương đối phổ biến, do đó, không thể chỉ dựa vào một test duy nhất. Một test thứ hai với arginin hoặc insulin có thể làm sau 24 giờ.

Tăng amoniac huyết cấp tính do rối loạn chu trình urê:

Điều trị cơ bản là hạn chế protein trong chế độ ăn, để làm giảm nhu cầu tổng hợp nitơ thải, và dùng thuốc để kích thích con đường khác bài tiết nitơ thải. Các loại thuốc này gồm có arginin, citrullin, natri benzoat, natri phenylacetat, và natri phenylbutyrat. Nếu tăng amoniac huyết nặng, xử trí ban đầu là thẩm phân máu hơn là thẩm phân màng bụng vì hiệu quả hơn.

Để điều trị chứng tăng amoniac huyết cấp tính ở bệnh nhân rối loạn chu trình urê, arginin hydroclorid cho đồng thời với natri phenylacetat và natri benzoat. Liều arginin hydroclorid phụ thuộc vào sự thiếu hụt enzym đặc trưng. Ở trẻ em hoặc người lớn bị thiếu hụt CPS hoặc OTC, liều arginin hydroclorid (không chú ý tới thể trọng) là 200 mg/kg truyền tĩnh mạch trong 90 - 120 phút là liều nạp, tiếp theo truyền duy trì 200 mg/kg mỗi 24 giờ. Trẻ em hoặc người lớn bị thiếu hụt ASS hoặc ASL được truyền tĩnh mạch arginin hydroclorid liều nạp là 600 mg/kg trong 90 - 120 phút và truyền duy trì 600 mg/kg mỗi 24 giờ (không chú ý tới thể trọng).

Trong khi chờ chẩn đoán đặc hiệu, trẻ em bị nghi ngờ rối loạn chu trình urê được truyền tĩnh mạch arginin hydroclorid liều nạp 600 mg/kg trong 90 phút, sau đó truyền duy trì 600 mg/kg mỗi 24 giờ. Nếu thiếu hụt ASS và ASL được loại trừ, liều arginin hydroclorid được giảm xuống 200 mg/kg mỗi 24 giờ. Bệnh nhân nghi ngờ bị thiếu ASS được truyền liều nạp ban đầu arginin hydroclorid (600 mg/kg) và natri phenylacetat và natri benzoat với tốc độ truyền giảm (trong 6 giờ). Nếu chẩn đoán thiếu hụt ASS được xác nhận, liều nạp được truyền trong 90 phút.

Đối với trẻ sơ sinh và trẻ em tới 18 tuổi, liều dùng được gợi ý như sau và dùng dưới sự giám sát của chuyên khoa:

Tăng amoniac huyết cấp do thiếu CPS hoặc OTC, truyền tĩnh mạch ban đầu 200 mg/kg trong 90 phút, tiếp theo là truyền liên tục 8 mg/giờ; để duy trì, cho uống liều 100 mg/kg hàng ngày chia làm 3 - 4 liều nhỏ.

Tăng amoniac huyết cấp có citrullin huyết hoặc acid arginosuccinic niệu, cho truyền tĩnh mạch ban đầu 600 mg/kg trong 90 phút, tiếp theo là truyền liên tục 25 mg/kg/giờ; để duy trì, cho uống liều 100 - 175 mg/kg 3 hoặc 4 lần hàng ngày cùng thức ăn, và điều chỉnh tuỳ theo đáp ứng.

Nhiễm kiềm chuyển hóa:

Arginin hydroclorid được truyền tĩnh mạch để điều trị nhiễm kiềm chuyển hoá. Liều tiêm truyền được tính theo công thức:

Liều tiêm truyền (gam) = nồng độ bicarbonat mong muốn giảm trong huyết tương (mEq hoặc mmol/lít) × [thể trọng bệnh nhân (kg)/9,6]

Bổ sung dinh dưỡng:

Arginin được dùng để bổ sung dinh dưỡng, để điều trị hoặc dự phòng thiếu hụt, hoặc để giúp phục hồi sức khoẻ trong thời kì dưỡng bệnh. Arginin được dùng uống dưới dạng aspartat, glutamat hoặc hydroclorid. Liều uống thường dùng biểu thị theo arginin aspartat, là 2 - 5 g mỗi ngày, uống cùng với thức ăn hoặc sau khi ăn; 1 g arginin tương đương với khoảng 1,76 g arginin aspartat.

Tương tác thuốc

Thuốc tránh thụ thai uống kết hợp estrogen và progestogen có thể làm tăng đáp ứng của hormon tăng trưởng và làm giảm đáp ứng của glucagon và insulin với arginin.

Nồng độ insulin trong huyết tương sau sự kích thích của arginin có thể được tăng lên bởi thuốc lợi tiểu thiazid, xylitol và aminophylin. Hai thuốc sau cũng làm giảm đáp ứng của glucagon với arginin. Dùng thời gian dài sulfonylurê, thuốc chữa bệnh đái tháo đường uống, có thể ngăn cản đáp ứng của glucagon trong huyết tương với arginin. Phenytoin làm giảm đáp ứng của insulin trong huyết tương với arginin, khi bệnh nhân không dung nạp glucose được nạp glucose.

Tăng kali huyết nặng xảy ra sau liệu pháp arginin điều trị nhiễm kiềm chuyển hoá ở vài bệnh nhân bị bệnh gan nặng vừa mới dùng spironolacton. Bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu giảm tiêu hao kali có nguy cơ cao bị tăng kali huyết gây bởi arginin, và vì thế tránh kết hợp các thuốc này.

Độ ổn định và bảo quản

Không dùng dung dịch arginin hydroclorid nếu không trong suốt hoặc đựng trong lọ thiếu chân không.

Thuốc được bảo quản ở nhiệt độ phòng (25 ^{o}C) và tránh tiếp xúc với nhiệt độ cao. Phải bỏ dung dịch bị đóng băng.

Tương kỵ

Arginin glutamat 25 g/lít tương kỵ với thiopental natri 2,5 g/lít, có thể nhìn thấy tương kỵ trong dung dịch dextrose 5% trong nước.

Quá liều và xử trí

Quá liều có thể do nhiễm acid chuyển hoá nhất thời với chứng thở quá nhanh. Nhiễm acid sẽ được bù chỉnh và sự thiếu hụt cơ bản sẽ trở lại bình thường sau khi hoàn thành việc truyền. Nếu tình thế kéo dài, nên xác định lại sự thiếu hụt và hiệu chỉnh đúng bởi liều được tính toán của tác nhân kiềm hóa.

Có báo cáo về quá liều xảy ra ở trẻ em. Phải hết sức thận trọng khi truyền tĩnh mạch dung dịch arginin hydroclorid cho trẻ em. Quá liều thuốc này ở trẻ em có thể dẫn đến nhiễm acid chuyển hoá tiểu quản thận, phù não hoặc có thể chết. Một thuốc kháng histamin thích hợp nên có sẵn để dùng trong trường hợp phản ứng dị ứng xảy ra.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Adigi; Agine-B; Amp-Ginine; Apharmincap; Arbitol; Arfosdin; Argide; Argimisan; Armeginin; Arpalgine; Ataganin; Atigimin; Atticmin; Auliral-A; Bavotin; Beco-Arginine; Bishepa; Blesta; Btogaron; Daganine; Daspa; Diasolic; Doginine; Eganeen ; Eganin; Elcocef Fort; Euformin; Fudhexa; Fudophar; Ganinhepa; Ganpotec; Gazore; Gelganin; Germarginin; Heparma; Hepasyzin; Inopantine; Jonghepa; Kahepa; Libefid; Lionel; Liverese; Macpower; Morganin; Nodizine; Orgrinin; Pevitax; Recohepa Soft Cap.; Rigaton; Rigaton-S; Rofizin; Superhepa; Tanagimax; Targinos; Toganin; Verniking; Viasarginin; Visganin; Ziegler; Zinxime.

ARSENIC TRIOXYD

Tên chung quốc tế: Arsenic trioxide.

Mã ATC: L01XX27

Loại thuốc: Thuốc điều trị ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc tiêm: 1 mg/ml, lọ 5 ml, 10 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Arsenic trioxyd là một thuốc chống ung thư. Cơ chế tác dụng của arsenic trioxyd hiện vẫn chưa rõ ràng. *In vitro*, arsenic trioxyd gây ra thay đổi hình thái và đặc tính phân đoạn DNA của sự chết theo chương trình của các tế bào bệnh bạch cầu tiền tủy bào NB4 ở người. Thuốc cũng có thể gây hư tổn hoặc làm giáng hóa gen dung hợp PML/RAR-alpha. Gen này là do dung hợp giữa gen bệnh bạch cầu tiền tủy bào (PML) trên thể nhiễm sắc 15 với gen alpha của thụ thể acid retinoid (RAR-alpha) trên thể nhiễm sắc 17. Gen này là đặc trưng của bệnh bạch cầu tiền tủy bào cấp.
Dược động học
Arsenic trioxyd dạng đông khô, khi chuyển vào trong dung dịch sẽ chuyển dạng ngay thành sản phẩm thủy phân acid arseniơ (As^{III}). As^{III} chính là dạng có hoạt tính dược lý của arsenic trioxyd.
Khi dùng đơn liều với tổng liều dao động từ 7 - 32 mg (tương ứng với liều điều trị 0,15 mg/kg), AUC thu được tuyến tính với liều. Nồng độ đỉnh của As^{III} giảm theo 2 pha, đặc trưng bởi sự giảm nhanh ban đầu của pha phân bố và sau đó là giảm chậm hơn của pha thanh thải. Sau khi dùng liều 0,15 mg/kg với chế độ liều hàng ngày (n = 6) hoặc hai lần mỗi tuần (n = 3), As^{III} tích lũy gấp hai lần so với dùng đơn liều.
Phân bố: As^{III} có thể tích phân bố lớn (> 400 lít), thể hiện sự phân bố rộng khắp vào mô và rất ít gắn với protein huyết tương. V_d của thuốc tăng theo trọng lượng cơ thể. Toàn bộ arsenic tích lũy chủ yếu ở gan, thận, tim và với mức độ ít hơn ở phổi, tóc và móng.
Chuyển hóa: Chuyển hóa arsenic trioxid liên quan đến quá trình oxy hóa của acid arseniơ (As^{III})-chất có hoạt tính của arsenic trioxyd thành acid arsenic (As^{V}), cũng như quá trình methyl oxy hóa thành acid monomethylarsonic (MMA^{V}) và acid dimethylarsinic (DMA^{V}), xảy ra ở gan. Các chất chuyển hóa có hóa trị V (MMA^{V} và DMA^{V}) xuất hiện chậm trong huyết tương (khoảng 10 - 24 giờ sau lần đầu tiên sử dụng arsenic trioxyd), nhưng do nửa đời dài hơn nên tích lũy nhiều hơn so với As^{III} khi sử dụng đa liều. Mức độ tích lũy phụ thuộc vào chế độ liều sử dụng, và dao động từ 1,4 - 8 lần sau khi dùng đa liều so với dùng đơn liều. As^{V} chỉ tồn tại trong huyết tương với nồng độ khá thấp.
Các nghiên cứu *in vitro* trên hệ microsom gan người cho thấy arsenic trioxid không có tác dụng ức chế hoạt tính các enzym chính của cytochrom P_{450} như 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Các thuốc là cơ chất của những enzym thuộc hệ của cytochrom P_{450} này được coi như không có tương tác với arsenic trioxid.
Thải trừ: Khoảng 15% liều điều trị của arsenic trioxyd được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng As^{III}. Các chất chuyển hóa của As^{III} (MMA^{V}, DMA^{V}) cũng chủ yếu thải trừ qua nước tiểu. Nồng độ As^{III} trong huyết tương giảm theo hai pha với nửa đời thải trừ pha cuối dao động từ 10 - 14 giờ. Độ thanh thải toàn phần của As^{III} sau khi dùng liều đơn từ 7 - 32 mg (tương ứng với liều điều trị 0,15 mg/kg) là 49 lít/giờ và độ thanh thải qua thận là 9 lít/giờ. Độ thanh thải không phụ thuộc vào khối lượng cơ thể người bệnh, cũng như không phụ thuộc vào liều nếu thuộc khoảng liều nghiên cứu. Nửa đời thải trừ pha cuối trung bình ước tính của các chất chuyển hóa MMA^{V} và DMA^{V} tương ứng là 32 và 70 giờ.
Suy thận:
Độ thanh thải huyết tương của As^{III} không thay đổi trên các bệnh nhân suy thận nhẹ (Cl_{cr} 50 - 80 ml/phút) hoặc trên các bệnh nhân suy thận trung bình (Cl_{cr} 30 - 49 ml/phút). Trên bệnh nhân suy thận nặng (Cl_{cr}< 30 ml/phút), độ thanh thải của As^{III} thấp hơn khoảng 40% so với trên người có chức năng thận bình thường.
AUC của MMA^{V} và DMA^{V} có xu hướng tăng trên bệnh nhân suy thận, nhưng không rõ hậu quả lâm sàng và chưa ghi nhận trường hợp nào tăng độc tính.
Suy gan:
Dữ liệu dược động học ở các bệnh nhân ung thư gan có suy gan từ nhẹ đến trung bình cho thấy As^{III} hoặc As^{V} không tích lũy sau chế độ truyền 2 lần mỗi tuần. Không nhận thấy xu hướng tăng AUC của As^{III}, As^{V}, MMA^{V} hoặc DMA^{V} trên các trường hợp suy giảm chức năng gan.

Chỉ định
Arsenic trioxid được chỉ định trong điều trị giai đoạn cảm ứng và giai đoạn củng cố cho các bệnh nhân ung thư bạch cầu cấp thể tiền tủy bào (APL) đã điều trị bằng retinoid và hóa trị liệu nhóm anthracyclin nhưng bệnh vẫn dai dẳng hoặc tái phát, và trong những trường hợp bạch cầu cấp thể tiền tủy bào đặc trưng bởi có sự hiện diện của chuyển dịch t (15;17) hoặc biểu hiện gen PML/RAR-alpha.

Chống chỉ định
Bệnh nhân mẫn cảm với arsenic.

Thận trọng
Arsenic trioxyd cần được sử dụng dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị ung thư bạch cầu cấp.
Hội chứng hoạt hóa bạch cầu (hội chứng khác biệt APL): 25% bệnh nhân bị bệnh bạch cầu cấp tiền tủy bào (APL) điều trị bằng arsenic trioxid có thể gặp các triệu chứng tương tự như hội chứng acid retinoid - bệnh bạch cầu cấp tiền tủy bào (RA - APL) hoặc hội chứng khác biệt APL (APL Differentiation Syndrome), đặc trưng bởi các triệu chứng sốt, khó thở, tăng cân, thâm nhiễm phổi, tràn dịch màng phổi hoặc màng tim, kèm hoặc không kèm theo tăng bạch cầu. Hội chứng này có thể đe dọa tính mạng. Cách xử trí chưa được nghiên cứu đầy đủ, nhưng khi nghi ngờ xảy ra hội chứng này có thể sử dụng ngay steroid liều cao (ví dụ như dexamethason 10mg tiêm tĩnh mạch 2 lần/ngày trong 3 ngày hoặc có thể lâu hơn cho đến khi giải quyết được triệu chứng) mà không cần phải chú ý đến số lượng bạch cầu của bệnh nhân và thường không cần thiết phải ngừng dùng arsenic trioxyd.
Bất thường trên điện tâm đồ: arsenic trioxyd có thể gây kéo dài khoảng QT và gây bloc nhĩ thất hoàn toàn. Kéo dài khoảng QT có thể là nguyên nhân dẫn đến loạn nhịp thất dạng xoắn đỉnh (torsade de point), có nguy cơ đe dọa tính mạng. Điều trị trước đó bằng các anthracyclin sẽ làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT. Nguy cơ xoắn đỉnh có liên quan đến mức độ kéo dài khoảng QT, điều trị phối hợp với các thuốc cũng có khả năng kéo dài khoảng QT (xem phần tương tác thuốc), tiền sử bệnh nhân đã từng bị xoắn đỉnh, đã có khoảng QT kéo dài từ trước, suy tim sung huyết, sử dụng các thuốc lợi tiểu thải kali; amphotericinB hoặc các tình trạng khác dẫn đến hạ kali máu hoặc hạ magnesi máu. Trong các thử nghiệm lâm sàng, 40% bệnh nhân dùng arsenic trioxyd có kéo dài khoảng QT điều chỉnh (QTc) trên 500 mili giây (msec). ADR này xảy ra trong khoảng tuần thứ nhất đến tuần thứ năm sau khi bắt đầu truyền arsenic trioxid và trở lại như ban đầu vào cuối tuần thứ tám sau khi truyền thuốc.

Giám sát điện giải và điện tâm đồ: trước khi bắt đầu sử dụng arsenic trioxyd, cần làm điện tâm đồ 12 chuyển đạo và đánh giá creatinin cũng như các chất điện giải trong huyết tương (kali, calci, magnesi).

Các bất thường về điện giải cần được điều chỉnh, và ngừng dùng các thuốc có khả năng kéo dài khoảng QT nếu có thể. Giám sát chặt chẽ điện tâm đồ trên các bệnh nhân có nguy cơ kéo dài khoảng QT hoặc nguy cơ xoắn đỉnh. Trong quá trình điều trị, cần duy trì nồng độ kali huyết tương trên 4 mEq/lít và nồng độ magnesi trên 1,8 mg/dl. Bệnh nhân có khoảng QTc > 500 mili giây (msec) cần được đánh giá lại và tiến hành ngay các biện pháp để điều chỉnh các yếu tố nguy cơ, đồng thời cân nhắc lợi ích/nguy cơ của việc tiếp tục sử dụng arsenic trioxyd. Nếu xảy ra trường hợp ngất, nhịp tim nhanh hoặc bất thường, bệnh nhân cần được nhập viện ngay, và cần ngừng arsenic trioxyd cho đến khi khoảng QT xuống dưới 460 msec, điện giải được điều chỉnh về bình thường, bệnh nhân hết ngất và loạn nhịp. Trong quá trình điều trị của giai đoạn cảm ứng và củng cố, điện tâm đồ cần được làm 2 lần hàng tuần, và thường xuyên hơn trên các bệnh nhân không ổn định trên lâm sàng.

Giám sát các xét nghiệm cận lâm sàng: cần giám sát điện giải đồ, glucose máu, các xét nghiệm huyết học, xét nghiệm đông máu, xét nghiệm đánh giá chức năng gan thận của bệnh nhân đang điều trị ở giai đoạn cảm ứng ít nhất hai lần một tuần (thường xuyên hơn trên những bệnh nhân tình trạng lâm sàng không ổn định); với bệnh nhân đang trong giai đoạn điều trị củng cố, các xét nghiệm này cần được giám sát định kỳ hàng tuần.

Chứng tăng bạch cầu: trong thử nghiệm lâm sàng, có đến 50% bệnh nhân bị tăng bạch cầu ($\geq 10 \times 10^3/\mu l$) trong quá trình điều trị bằng arsenic trioxyd. Không nhận thấy có mối liên quan giữa số lượng bạch cầu trước điều trị của bệnh nhân với việc xuất hiện chứng tăng bạch cầu và/hoặc mức độ tăng bạch cầu. Số lượng bạch cầu tăng trong giai đoạn điều trị củng cố thường không tăng cao như trong giai đoạn điều trị cảm ứng và thường nhỏ hơn $10 \times 10^3/\mu l$. Không cần điều trị chứng tăng bạch cầu bằng hóa trị liệu, số lượng bạch cầu sẽ giảm dần về bình thường cùng với thời gian hồi phục của tủy xương.

Thời kỳ mang thai

Trong các nghiên cứu trên động vật thí nghiệm, arsenic trioxyd cho thấy có độc tính trên phôi và có khả năng gây quái thai. Không có nghiên cứu nào về thuốc được thực hiện trên phụ nữ có thai. Nếu cần dùng thuốc trong thời kỳ mang thai hoặc bệnh nhân có thai trong khi đang dùng thuốc, phải thông báo với bệnh nhân về nguy cơ độc tính của thuốc trên thai.

Cả phụ nữ và nam giới trong độ tuổi sinh đẻ đều phải dùng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị bằng arsenic trioxyd.

Thời kỳ cho con bú

Arsenic thải trừ qua sữa. Do nguy cơ gặp các phản ứng có hại nghiêm trọng của thuốc trên trẻ bú mẹ, phải ngừng việc cho con bú trước và trong quá trình điều trị bằng arsenic trioxyd.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR ghi nhận trong thử nghiệm lâm sàng ở mức độ 3 (ADR nghiêm trọng) và mức độ 4 (ADR đe dọa tính mạng) là 37%, trong đó các ADR thường gặp nhất bao gồm tăng glucose máu, giảm kali máu, giảm bạch cầu trung tính, tăng ALT. Chứng tăng bạch cầu xảy ra trên khoảng 50% bệnh nhân.

Các ADR nghiêm trọng thường gặp (với tần suất 1 - 10%) trong một thử nghiệm trên 40 bệnh nhân ung thư bạch cầu cấp thể tiền tủy bào (APL) bao gồm hội chứng khác biệt APL (n = 3), tăng bạch cầu (n = 3), kéo dài khoảng QT ≥ 500 mili giây (n = 16, 1 trường hợp xoắn đỉnh), loạn nhịp nhĩ (n = 2), tăng glucose máu (n = 2) và một số ADR nghiêm trọng khác liên quan đến xuất huyết, nhiễm trùng, đau, tiêu chảy, buồn nôn.

Dưới đây là bảng tổng kết các ADR được ghi nhận trong thử nghiệm lâm sàng và/hoặc sau khi thuốc đã đưa ra thị trường, được sắp xếp theo hệ cơ quan và theo tần suất gặp:

Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1 000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10 000 ≤ ADR < 1/1 000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10 000), hoặc không rõ tần suất (không tính toán được tần suất từ dữ liệu sẵn có).

	Tất cả các mức độ*	**Độ* ≥ 3**
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		
Herpes zoster	Thường gặp	Không rõ tần suất
Nhiễm khuẩn	Không rõ tần suất	Không rõ tần suất
Viêm phổi	Không rõ tần suất	Không rõ tần suất
Các rối loạn về máu và hệ thống Lympho		
Sốt giảm bạch cầu trung tính	Thường gặp	Thường gặp
Tăng bạch cầu	Thường gặp	Thường gặp
Giảm bạch cầu trung tính	Thường gặp	Thường gặp
Giảm toàn thể huyết cầu	Thường gặp	Thường gặp
Giảm tiểu cầu	Thường gặp	Thường gặp
Thiếu máu	Thường gặp	Không rõ tần suất
Giảm bạch cầu	Không rõ tần suất	Không rõ tần suất
Các rối loạn trên chuyển hóa và dinh dưỡng		
Tăng đường máu	Rất thường gặp	Rất thường gặp
Hạ kali máu	Rất thường gặp	Rất thường gặp
Hạ magnesi máu	Rất thường gặp	Thường gặp
Tăng natri máu	Thường gặp	Thường gặp
Nhiễm toan ceton	Thường gặp	Thường gặp
Tăng magnesi máu	Thường gặp	Không rõ tần suất
Mất nước	Không rõ tần suất	Không rõ tần suất
Giữ dịch	Không rõ tần suất	Không rõ tần suất
Các rối loạn trên tâm thần		
Tình trạng lú lẫn	Không rõ tần suất	Không rõ tần suất
Các rối loạn trên hệ thần kinh		
Dị cảm	Rất thường gặp	Thường gặp
Hoa mắt chóng mặt	Rất thường gặp	Không rõ tần suất
Co giật	Thường gặp	Không rõ tần suất
Các rối loạn thị giác		
Nhìn mờ	Thường gặp	Không rõ tần suất
Các rối loạn trên tim		
Nhịp nhanh	Rất thường gặp	Thường gặp
Tràn dịch màng tim	Thường gặp	Thường gặp

Ngoại tâm thu thất	Thường gặp	Không rõ tần suất
Suy tim	Không rõ tần suất	Không rõ tần suất
Nhịp nhanh thất	Không rõ tần suất	Không rõ tần suất
Các rối loạn trên mạch		
Viêm mạch	Thường gặp	Thường gặp
Tụt huyết áp	Thường gặp	Không rõ tần suất
Các rối loạn trên hô hấp, ngực và trung thất		
Hội chứng khác biệt APL	Rất thường gặp	Rất thường gặp
Khó thở	Rất thường gặp	Thường gặp
Giảm oxy khí thở vào	Thường gặp	Thường gặp
Tràn dịch màng phổi	Thường gặp	Thường gặp
Đau viêm màng phổi	Thường gặp	Thường gặp
Chảy máu phế nang	Thường gặp	Thường gặp
Viêm phổi	Không rõ tần suất	Không rõ tần suất
Các rối loạn trên tiêu hóa		
Tiêu chảy	Rất thường gặp	Thường gặp
Nôn	Rất thường gặp	Không rõ tần suất
Buồn nôn	Rất thường gặp	Không rõ tần suất
Đau bụng	Thường gặp	Thường gặp
Các rối loạn da và tổ chức dưới da		
Ngứa	Rất thường gặp	Không rõ tần suất
Ban	Rất thường gặp	Không rõ tần suất
Ban đỏ	Thường gặp	Thường gặp
Phù mặt	Thường gặp	Không rõ tần suất
Các rối loạn trên cơ xương, mô liên kết và xương		
Đau cơ	Rất thường gặp	Thường gặp
Đau khớp	Thường gặp	Thường gặp
Đau xương	Thường gặp	Thường gặp
Các rối loạn trên thận và tiết niệu		
Suy thận	Thường gặp	Không rõ tần suất
Các rối loạn toàn thân và rối loạn tại chỗ tiêm		
Sốt	Rất thường gặp	Thường gặp
Đau	Rất thường gặp	Thường gặp
Mệt mỏi	Rất thường gặp	Không rõ tần suất
Phù	Rất thường gặp	Không rõ tần suất
Đau ngực	Thường gặp	Thường gặp
Ớn lạnh	Thường gặp	Không rõ tần suất
Xét nghiệm		
Tăng ALAT	Rất thường gặp	Thường gặp
Tăng ASAT	Rất thường gặp	Thường gặp
Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ	Rất thường gặp	Thường gặp
Tăng bilirubin máu	Thường gặp	Thường gặp
Tăng creatnin máu	Thường gặp	Không rõ tần suất
Tăng cân	Thường gặp	Không rõ tần suất

** Mức độ nặng của ADR: Theo phân loại CTC của Viện nghiên cứu ung thư quốc gia - Mỹ*

Hướng dẫn xử trí ADR

Arsenic trioxyd gây rất nhiều ADR. Cơ chế sinh lý bệnh gây ADR cũng đa dạng như có thể gây khởi phát quá trình oxy hóa hay gắn với nhóm sulfydryl trong các enzym, và từ đó có ảnh hưởng đến nhiều cơ quan chính trong cơ thể; thuốc cũng có thể gây ADR do làm thay đổi biểu hiện gen. Vì lý do này, arsenic trioxyd cần được sử dụng dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị ung thư bạch cầu cấp. Các vấn đề cần giám sát liên quan đến ADR của thuốc bao gồm: Điện tâm đồ, điện giải, huyết học, glucose máu, đông máu, chức năng thận của bệnh nhân (xem thêm phần thận trọng) - để từ đó có quyết định liên quan đến việc tiếp tục dùng hay cần ngừng thuốc hoặc phải hiệu chỉnh liều (xem thêm phần liều lượng và cách dùng).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Arsenic trioxyd sau khi lấy ra khỏi ống phải được pha ngay trong 100 đến 250 ml dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% và phải được truyền tĩnh mạch trong vòng 1 - 2 giờ, thời gian truyền có thể kéo dài 4 giờ nếu có biểu hiện của phản ứng vận mạch. Không cần đặt catheter để truyền tĩnh mạch trung tâm.

Mỗi ống thuốc chỉ dùng một lần, không giữ lại phần thuốc còn thừa trong ống cho lần điều trị tiếp theo. Không được trộn lẫn với thuốc khác.

Liều lượng:

Điều trị giai đoạn cảm ứng:

Arsenic trioxyd truyền tĩnh mạch liều cố định 0,15 mg/kg/ngày, dùng hàng ngày cho đến khi tủy xương có biểu hiện thuyên giảm bệnh (biểu hiện bằng dưới 5% nguyên bào trong tủy xương và không có bằng chứng của tế bào bệnh bạch cầu). Nếu không có biểu hiện thuyên giảm sau 50 ngày điều trị, cần ngừng thuốc (ở Mỹ, cho phép dùng tối đa đến 60 ngày điều trị).

Điều trị giai đoạn củng cố:

Giai đoạn củng cố phải được tiếp tục 3 - 4 tuần ngay sau khi đã hoàn thành giai đoạn điều trị cảm ứng. Liều arsenic trioxyd trong giai đoạn này là 0,15mg/kg/ngày, dùng 5 ngày liên tiếp trong một tuần, nghỉ 2 ngày, rồi lại tiếp tục như vậy trong 5 tuần (tổng là 25 ngày dùng thuốc).

Trì hoãn liều, hiệu chỉnh liều và bắt đầu lại:

Trị liệu arsenic trioxyd phải tạm ngừng, điều chỉnh hoặc ngừng thuốc trước thời hạn điều trị bất cứ khi nào gặp độc tính ở mức độ 3 trở lên (theo phân loại CTC của Viện nghiên cứu ung thư quốc gia - Mỹ). Bệnh nhân chỉ tiếp tục được dùng lại thuốc sau khi đã xử trí được độc tính hoặc các bất thường đã hồi phục trong thời gian ngừng thuốc, trong các trường hợp này điều trị lại chỉ với 50% liều dùng hàng ngày trước đó. Nếu độc tính không tái diễn trong 3 ngày dùng lại thuốc ở liều thấp, có thể tăng lại ở mức ban đầu tức là 100% liều. Bệnh nhân có biểu hiện độc tính tái diễn phải ngừng hẳn thuốc.

Với các trường hợp có bất thường về điện tâm đồ và điện giải, xem phần thận trọng.

Bệnh nhân suy gan và/hoặc suy thận:
Vì có rất ít dữ liệu, cần dùng arsenic trioxyd thận trọng trên nhóm bệnh nhân này.
Trẻ em
Chưa thiết lập được tính an toàn và hiệu quả của thuốc đối với trẻ em dưới 17 tuổi. Với trẻ từ 5 - 16 tuổi, cũng đã có dữ liệu lâm sàng tuy nhiên chưa đủ để có được khuyến cáo liều lượng cho lứa tuổi này (trong 7 trẻ em từ 5 - 16 tuổi, điều trị bằng arsenic trioxyd với liều 0,15 mg/kg/ngày, 5 trẻ đáp ứng hoàn toàn). Chưa có dữ liệu lâm sàng cho trẻ dưới 5 tuổi.
Người cao tuổi
Sử dụng liều tương tự với liều của người lớn.

Cách dùng
Arsenic trioxyd sau khi lấy ra khỏi ống phải được pha ngay trong 100 đến 250 ml dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% và phải được truyền tĩnh mạch trong vòng 1 - 2 giờ, thời gian truyền có thể kéo dài thành 4 giờ nếu có biểu hiện của phản ứng vận mạch. Không cần đặt catheter để truyền tĩnh mạch trung tâm.
Mỗi ống thuốc chỉ dùng một lần, không giữ lại phần thuốc còn thừa trong ống cho lần điều trị tiếp theo. Không được trộn lẫn với thuốc khác.

Tương tác thuốc
Chưa có các nghiên cứu về tương tác dược động học giữa arsenic trioxyd với các thuốc khác.
Nguy cơ xoắn đỉnh gia tăng khi điều trị arsenic trioxyd với các thuốc làm hạ kali máu và/hoặc magnesi máu như thuốc lợi tiểu, amphotericin B.
Cần thận trọng khi điều trị arsenic trioxyd với các thuốc cũng có khả năng kéo dài khoảng QT như các thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia và nhóm III (như quinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid); thuốc tâm thần (như thioridazin); thuốc chống trầm cảm (như amitriptylin); một số kháng sinh nhóm macrolid (như erythromycin); một số thuốc kháng histamin (như terfenadin và astemizol); một số kháng sinh nhóm quinolon (như sparfloxacin); và một số thuốc khác có thể làm kéo dài khoảng QT (như cisaprid).

Độ ổn định và bảo quản
Dung dịch arsenic trioxyd sau khi đã pha loãng trong dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% ổn định lý hóa trong vòng 24 giờ nếu bảo quản ở nhiệt độ phòng và ổn định trong vòng 48 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh.

Tương kỵ
Arsenic trioxyd chỉ được phép pha trong dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% (xem phần *Cách dùng*), không được trộn lẫn với bất kỳ thuốc nào khác.

Quá liều và xử trí
Nếu xảy ra các triệu chứng gợi ý ngộ độc cấp arsenic (ví dụ như co giật, yếu cơ, lú lẫn…) hoặc nồng độ arsen trong nước tiểu trên 200 nanogam/ml, cần ngừng ngay arsenic trioxyd và tiến hành giải độc bằng các thuốc chelat hóa. Trị liệu chelat hóa kéo dài đến khi nồng độ arsen trong nước tiểu xuống dưới 50 nanogam/ml, hoặc khi cải thiện rõ các triệu chứng của ngộ độc cấp. Cụ thể, cho penicilamin với liều hàng ngày ≤ 1 g/ngày; thời gian điều trị penicilamin phải dựa vào định lượng arsen trong nước tiểu. Đối với người bệnh không uống được, dùng dimercaprol với liều 3 mg/kg tiêm bắp, mỗi lần cách nhau 4 giờ, cho tới khi hết dấu hiệu nhiễm độc đe dọa tính mạng. Sau đó có thể cho penicilamin với liều hàng ngày ≤ 1 g/ngày. Khi có rối loạn đông máu, cho succimer hoặc acid dimercaptosuccinic (DCI) 10 mg/kg hoặc 350 mg/m^2, cách nhau 8 giờ trong 5 ngày, sau đó cách nhau 12 giờ trong 2 tuần. Đối với người bệnh quá liều cấp và nặng, có thể cần thiết phải làm thẩm tách máu.

Thông tin qui chế
Arsenic trioxyd có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Asadin.

ARTEMETHER

Để tránh tình trạng kháng thuốc, Cục Quản lý Dược đã yêu cầu ngừng sử dụng các thuốc dạng đơn chất chứa artemisinin hoặc các dẫn xuất của artemisinin (xem Thông tin quy chế). Các thông tin về chế phẩm dạng uống đơn chất chứa artemether dưới đây có tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Artemether.

Mã ATC: P01BE02.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 50 mg.
Viên nén 20 mg artemether và 120 mg lumefantrin.
Ống tiêm: 100 mg/1 ml, 80 mg/1 ml. Artemether trong dầu dừa tinh chế.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Artemether là dẫn chất bán tổng hợp của artemisinin, được chế tạo bằng cách khử artemisinin, rồi ether hóa lactol thu được. Artemether tan trong dầu tốt hơn artemisinin và artesunat. Artemether chủ yếu có tác dụng diệt thể phân liệt ở máu. Tác dụng chống sốt rét chủ yếu là do sự có mặt của cầu nối endoperoxid. Hoạt tính của artemether gấp 2 - 4 lần artemisinin. Hồng cầu bị nhiễm *Plasmodium falciparum* có nồng độ dihydroartemisinin (chất chuyển hóa có hoạt tính của artemether) cao hơn rất nhiều so với hồng cầu không nhiễm.
Cơ chế tác dụng cơ bản của artemether là ức chế tổng hợp protein. Cơ chế tác dụng của artemether cũng như của artemisinin ức chế chọn lọc, riêng biệt enzym PfATPase6 của ký sinh trùng. Cầu nối endoperoxid của sesquiterpen lacton trong phân tử artemether tạo phức chất với ion sắt (II) sinh ra gốc tự do có carbon trung tâm liên kết chọn lọc với PfATP6. Nồng độ trong máu lớn hơn 7,5 nanogam/ml ức chế được sự phát triển của ký sinh trùng. Sự phân hủy ký sinh trùng có thể xảy ra sớm, 5 giờ sau khi tiếp xúc với nồng độ 15 - 30 nanogam/ml. Những thay đổi trong tế bào bao gồm sự kết tập ribosom, những thay đổi hệ lưới ở trong bào tương, màng nhân và ti lạp thể. Chất chuyển hóa có hoạt tính dihydroartemisinin gây ra những thay đổi về hình thái của màng ký sinh trùng là do tác dụng của gốc tự do, nồng độ tối thiểu ức chế khoảng 20 nanogam/ml. Một trong những vấn đề chính của artemether và nhóm artemisinin nói chung là tỷ lệ tái phát cao, trong vòng 1 tháng sau khi điều trị. Artemether thường được kết hợp với lumefantrin, một diclorobenzylidin để làm tăng hiệu quả điều trị sốt rét chưa có biến chứng do chủng *P. falciparum*.
Dược động học
Artemether có thể dùng đường uống hoặc tiêm bắp. Sau khi uống, artemether hấp thu nhanh, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 2 - 3 giờ, nhưng nếu tiêm bắp thì phải 4 - 9 giờ, thường trong vòng 6 giờ. Một số trường hợp thuốc hấp thu chậm và thất thường, thời gian đạt nồng độ đỉnh có thể tới 18 giờ hoặc lâu hơn. Artemether liên kết với protein huyết tương là 95%. Sau khi tiêm bắp, artemether chiếm ưu thế, trái lại sau khi uống,

dihydroartemisin chiếm ưu thế trong huyết tương. Artemether bị thủy phân nhanh trong cơ thể thành chất chuyển hóa có hoạt tính là dihydroartemisinin, rồi bị chuyển hóa tiếp thông qua enzym cytochrom P_{450} CYP3A4 và thải trừ qua nước tiểu. Thời gian bán thải khoảng 1 giờ. Khi tiêm bắp thời gian thải trừ kéo dài hơn vì thuốc vẫn tiếp tục hấp thu cùng với thải trừ.

Các chất chuyển hóa khác của artemether là 3-alpha-hydroxydeoxy dihydroartemisinin, 2-alpha-hydroxyartemether và 9-alpha-hydroxyartemether. Sau khi tiêm tĩnh mạch artemether cho chuột, thấy một lượng đáng kể chất này trong não, chứng tỏ thuốc đi qua được hàng rào máu - não. Điều này có thể có liên quan đến tác dụng của artemether đối với sốt rét thể não. Dữ liệu của 19 công trình nghiên cứu lâm sàng kể từ năm 1982 tới gần đây đã được xem xét. Những nghiên cứu này bao gồm 812 người bệnh sốt rét do *P. falciparum* với mức độ nặng nhẹ khác nhau. Artemether có tác dụng cắt sốt nhanh với thời gian dao động trong khoảng 17 - 47 giờ (trung bình là 24 giờ). Trong 14 nghiên cứu, thời gian hết sốt ở người bệnh sốt rét không có biến chứng (17 - 30 giờ, trung bình là 22 giờ) nhanh hơn so với 5 nghiên cứu với sốt rét nặng (30 - 84 giờ, trung bình là 43 giờ). Không có biểu hiện độc tại chỗ hoặc toàn thân.

Có 2 nghiên cứu ngẫu nhiên, đã so sánh artemether tiêm bắp với cloroquin tiêm bắp hoặc quinin tiêm tĩnh mạch điều trị sốt rét có biến chứng ở trẻ em. Trong nghiên cứu đầu, artemether (liều khởi đầu 3,2 mg/kg, sau đó 1,6 mg/kg mỗi ngày cho tới khi tỉnh táo) có thời gian hôn mê (8 giờ) và sạch ký sinh trùng (28 giờ) ngắn hơn so với quinin (thời gian hôn mê 14 giờ, thời gian sạch ký sinh trùng 48 giờ), tỷ lệ tử vong ngang nhau. Ở nghiên cứu thứ 2, artemether (liều khởi đầu 4 mg/kg, sau đó 2 mg/kg mỗi ngày) cũng giảm được thời gian sạch ký sinh trùng so với cloroquin (37 giờ so với 48 giờ) trong số 30 trẻ em sốt rét mức độ vừa phải. Ở nhóm trẻ em điều trị artemether, tỷ lệ tử vong là 10% (2/22) ít hơn so với nhóm điều trị cloroquin có tỷ lệ tử vong là 27% (6/22). Không có độc tính được ghi nhận ở cả hai nhóm.

Chỉ định

Artemether được chỉ định để điều trị sốt rét do tất cả các loại *Plasmodium*, kể cả sốt rét nặng do các chủng P *falciparum* kháng nhiều loại thuốc. Artemether là thuốc có hiệu quả tốt trong điều trị sốt rét, nhưng chỉ nên dùng artemether khi các thuốc chống sốt rét khác không có tác dụng và phải dùng đủ liều.

Giống như artemisinin, artemether cần phải dùng đủ liều và phải phối hợp điều trị với thuốc khác để tránh kháng thuốc và tránh tái phát.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với artemether hoặc các thành phần của thuốc.

Thận trọng

Artemether cũng như các dẫn chất khác của artemisinin thường dung nạp tốt, tuy đã có báo cáo thuốc có thể gây rối loạn tiêu hóa (gồm có buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng), ngứa, phát ban, chóng mặt, đau đầu, ù tai, giảm bạch cầu đa nhân trung tính, tăng trị số enzym gan, và điện tâm đồ bất thường gồm có khoảng QT kéo dài.

Một số chế phẩm dẫn chất của artemisinin chứa dầu vừng, nhưng rất ít khi gây phản ứng dị ứng.

Phải thận trọng khi dùng phối hợp các dẫn chất của artemisinin với các thuốc chống sốt rét khác có khả năng kéo dài khoảng QT.

Thời kỳ mang thai

Kinh nghiệm trên người còn hạn chế, đặc biệt là 3 tháng đầu của thai kỳ. Không có những tác dụng phụ có ý nghĩa ở 23 trẻ sinh ra của những bà mẹ đã dùng artemether trong giai đoạn 16 - 38 tuần của thai kỳ. Kết quả nghiên cứu ở 28 phụ nữ mang thai ở Đông Sudan, trong đó có 1 trường hợp đang trong 3 tháng đầu mang thai, 12 trường hợp ở 3 tháng giữa thời kỳ mang thai và 15 trường hợp mang thai ở ba tháng cuối bị sốt rét đã kháng cloroquin, quinin, được điều trị với artemether bằng đường tiêm bắp. Một trẻ được sinh ra ở tuần thứ 32 nhưng chết sau đó 6 giờ, tất cả các trẻ được sinh ra đủ tháng bình thường và không có bất cứ dị tật bẩm sinh nào. Vì vậy thuốc có thể dùng cho người mang thai bị sốt rét thể não hoặc sốt rét có biến chứng ở những vùng có *P. falciparum* kháng nhiều loại thuốc.

Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo, ở dạng tiêm, artemether là lựa chọn thứ hai sau artesunat trong điều trị sốt rét cho phụ nữ đang mang thai ở 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa biết thuốc vào sữa mẹ đến mức nào. Tuy nhiên nên ngừng cho trẻ bú, nếu mẹ đang điều trị bằng artemether.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng tổng liều 700 mg không thấy có tác dụng phụ. Hàng triệu người đã dùng artemether, nhưng không thấy tác dụng có hại nghiêm trọng. Đã có báo cáo về những thay đổi các thông số xét nghiệm, như giảm hồng cầu lưới, tăng transaminase và thay đổi trên điện tâm đồ (như nhịp tim chậm và blốc nhĩ thất cấp I). Tuy nhiên, những thay đổi này chỉ thoáng qua.

Ở liều cao có thể xảy ra đau bụng, buồn nôn, nôn, ỉa chảy và ù tai, nhưng cũng chỉ thoáng qua. Chưa thấy có độc tính trên thần kinh ở người.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị triệu chứng nếu thấy cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Chỉ dùng cho người lớn và trẻ em trên 6 tháng tuổi.

Sốt rét chưa có biến chứng: Dùng thuốc uống. Viên thuốc có thể nhai rồi nuốt mà không có vị khó chịu.

Ngày 1: 5 mg/kg/ngày, 1 lần/ngày.

Ngày 2: 2,5 mg/kg/ngày, 1 lần/ngày và thêm mefloquin base 15 - 25 mg/kg thể trọng.

Ngày 3: 2,5 mg/kg/ngày, 1 lần/ngày.

Một cách điều trị khác: Artemether được uống cùng với lumefantrin, tổng 6 liều, bắt đầu ngay sau khi chẩn đoán và các liều kế tiếp sau 8, 24, 36, 48 và 60 giờ.

Người lớn và trẻ em trên 34 kg: Artemether 80 mg và lumefantrin 480 mg.

Trẻ em từ 5 - 14 kg: Artemether 20 mg và lumefantrin 120 mg.

Trẻ em từ 15 - 24 kg: Aartemether 40 mg và lumefantrin 240 mg.

Trẻ em từ 25 - 34 kg: Artemether 60 mg và lumefantrin 360 mg.

Sốt rét nặng hoặc có biến chứng, cần kéo dài thời gian điều trị đến 7 ngày.

Cách 1: Ngày 1: Tiêm bắp 3,2 mg/kg/ngày; 4 ngày tiếp theo: 1,6 mg/kg/ngày.

Cách 2: Ngày 1: Tiêm bắp 3,2 mg/kg/ngày. Sau đó mỗi ngày tiêm bắp 1,6 mg/kg cho đến khi người bệnh uống thuốc được thì chuyển sang uống một thuốc chống sốt rét có tác dụng hoặc tiêm cho đến 7 ngày là tối đa.

Artemether dù uống hay tiêm cũng chỉ dùng ngày 1 lần. Khi tiêm cho trẻ em, nên dùng bơm tiêm tuberculin 1 ml, vì lượng thuốc tiêm ít.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp các dẫn chất của artemisinin với các thuốc kéo dài khoảng QT.

Artemisinin được coi là một chất ức chế mạnh isoenzym CYP1A2 của cytochrom P450, nên có thể tương tác với các thuốc được chuyển hóa thông qua enzym này (như theophylin). Trái lại,

artemisinin lại được coi lá một chất kích thích CYP2A6, tuy vậy, ý nghĩa lâm sàng chưa rõ ràng.
Nước ép bưởi: Sinh khả dụng của artemether qua đường uống có thể tăng khi uống cùng với nước ép bưởi.

Độ ổn định và bảo quản
Thuốc viên: Cần bảo quản ở nơi mát, khô, trong bao bì, tránh ánh sáng.
Thuốc tiêm: Cần tránh ánh sáng, tránh nóng, bảo quản ở nhiệt độ phòng. Nếu để lâu ở nhiệt độ lạnh, có thể kết tủa, nhưng lại có thể tan nếu để lại ở nhiệt độ phòng. Còn nếu kết tủa không tan lại hoàn toàn, phải vứt bỏ.

Quá liều và xử trí
Điều trị triệu chứng nhiễm độc cấp ở các phòng cấp cứu chuyên khoa. Hiện vẫn chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thông tin qui chế
Artemether có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.
Artemether thuộc danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.
Cục Quản lý Dược đã có Công văn số 7873/QLD-CL ngày 24/5/2013 yêu cầu ngừng sử dụng các thuốc uống dạng đơn chất chứa artemisinin hoặc các dẫn xuất của artemisinin.

Tên thương mại
Artesiane.

ARTEMISININ

Để tránh tình trạng kháng thuốc, Cục Quản lý Dược đã yêu cầu ngừng sử dụng các thuốc uống dạng đơn chất chứa artemisinin hoặc các dẫn xuất của artemisinin (xem Thông tin qui chế). Các thông tin về chế phẩm dạng uống đơn chất chứa artemisinin dưới đây có tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Artemisinin.

Mã ATC: P01BE01.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén, viên nang cứng 250 mg;
Viên đạn 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Artemisinin là thuốc chống sốt rét, được phân lập từ cây Thanh cao hoa vàng (*Artemisia annua* L.), họ Cúc (Asteraceae). Thuốc có hiệu quả cao, thậm chí cả với ký sinh trùng sốt rét *Plasmodium falciparum* đã kháng cloroquin. Khác với các thuốc chống sốt rét hiện đang dùng có cấu trúc dị vòng chứa nitrogen, artemisinin là một sesquiterpen lacton có cầu nối endoperoxid. Cầu nối này rất quan trọng đối với tác dụng chống sốt rét của thuốc. Artemisinin có tác dụng mạnh diệt thể phân liệt, nhưng thực tế không có tác dụng trên thể ngoại hồng cầu, thể thoa trùng và thể giao tử.
Thuốc tập trung chọn lọc vào tế bào nhiễm ký sinh trùng và ức chế chọn lọc, riêng biệt enzym PfAT-Pase6 của ký sinh trùng. Cầu nối endoperoxid của sesquiterpen lacton trong phân tử artemisinin và dẫn xuất tạo phức với ion sắt (II) sinh ra gốc tự do có carbon trung tâm liên kết chọn lọc với PfATP6. Desoxyartemisinin không có cầu nối endoperoxid, không ức chế PfATPase6 nên không có tác dụng diệt ký sinh trùng sốt rét. Cơ chế tác dụng của artemisinin và dẫn chất không liên quan đến cơ chế phản ứng với haem như cloroquin. Trong nhiều thử nghiệm lâm sàng tại Trung Quốc và Việt Nam, so sánh artemisinin với nhiều thuốc sốt rét khác, kết quả cho thấy với artemisinin thời gian cắt sốt và thời gian sạch ký sinh trùng trong máu nhanh hơn so với cloroquin, quinin, mefloquin hoặc phối hợp mefloquin/sulphadoxin/pyrimethamin ở người bệnh sốt rét do *P. falciparum* không biến chứng. Kết quả rõ nhất là với sốt rét do *P. falciparum* kháng cloroquin và biến chứng thể não cả ở người lớn và trẻ em. Ở 141 người bệnh thể não điều trị dùng uống qua ống thông hoặc tiêm bắp, tỷ lệ tử vong là 7%. Một nghiên cứu tương tự ở trẻ em dưới 15 tuổi, thấy tỷ lệ tử vong là 9%. Những tỷ lệ này thấp hơn so với tỷ lệ được báo cáo trong một số nghiên cứu khác sử dụng cloroquin hoặc quinin.
Một trong những vấn đề chủ yếu của artemisinin và dẫn xuất là tỷ lệ tái phát cao trong vòng một tháng sau khi điều trị, nên có khuynh hướng phối hợp với mefloquin để tránh tái phát sớm.
Dược động học
Artemisinin có thể dùng uống hoặc đặt hậu môn. Sau khi uống, artemisinin hấp thu nhanh, nồng độ đỉnh đạt được trong huyết tương trong vòng 3 giờ. Sự hấp thu qua trực tràng của hỗn dịch trong nước kém và thay đổi so với dùng uống hoặc tiêm bắp dung dịch dầu. Sau khi đặt hậu môn, liều 10 mg/kg ở người, nồng độ trong máu của artemisinin là 8,6 nanogam/ml sau 30 phút, và đạt tới nồng độ tối đa trong máu khoảng 110 nanogam/ml 6 giờ sau khi dùng thuốc.
Sau khi tiêm bắp, artemisinin hấp thu chậm hơn chút ít so với khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch, thời gian bán thải là 3,85 - 5,38 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 2 giờ sau khi dùng. Sau khi tiêm tĩnh mạch artemisinin cho chuột, thấy một lượng đáng kể chất này trong não, chứng tỏ thuốc đi qua được hàng rào máu - não. Điều này có thể minh chứng cho tác dụng của artemisinin đối với sốt rét thể não.
Artemisinin liên kết mạnh với protein huyết tương và với hồng cầu (hemoglobin). Sự liên kết với protein huyết tương ở người là 64%. Thuốc phân bố rất rộng vào cơ thể với thể tích phân bố ở chuột cống trắng là 1,1 lít/kg. Thực nghiệm cho thấy gan là nơi chuyển hóa chính của artemisinin. Artemisinin bị thủy phân nhanh trong cơ thể thành chất chuyển hóa còn hoạt tính là dihydroartemisinin (arterimol). Artemisinin chuyển hóa thành chất không hoạt tính thông qua enzym cytocrom P_{450} CYP2B6 và các enzym khác. Người uống artemisinin sẽ cho 4 chất chuyển hóa là deoxyartemisinin, deoxydihydroartemisinin, dihydroxydihydroartemisinin và một chất được gọi là crystal - 7 có thể phân lập được ở nước tiểu. Các chất này đều không có nhóm peroxid và đều không còn hoạt tính trên ký sinh trùng. 80% liều dùng được thải qua phân và nước tiểu trong vòng 24 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch cho chuột cống trắng và thỏ, thời gian bán thải trong huyết tương của artemisinin khoảng 30 phút, còn của dihydroartemisinin là 5 - 21 giờ. Chỉ một lượng rất nhỏ artemisinin được thải nguyên dạng qua nước tiểu.

Chỉ định
Điều trị sốt rét do tất cả các loại *Plasmodium*, kể cả sốt rét nặng do chủng *P. falciparum* đa kháng. Artemisinin có hiệu quả trong điều trị sốt rét, nhưng chỉ dùng khi các thuốc chống sốt rét khác không có tác dụng và phải dùng đủ liều. Artemisinin và dẫn chất nên kết hợp điều trị với thuốc khác để tránh tái phát.
Để tránh kháng thuốc, không dùng dạng thuốc uống astemisinin đơn thành phần.

Chống chỉ định
Chưa được biết rõ.

Thận trọng
Chưa thấy có báo cáo về vấn đề này. Tuy vậy, vẫn cần thận trọng khi dùng.

Thời kỳ mang thai

Số liệu nghiên cứu ở người mang thai còn hạn chế, đặc biệt trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Kết quả nghiên cứu trên 123 người mang thai 3 tháng đầu dùng artemisinin, không thấy tác dụng không mong muốn ở người mẹ cũng như sức khỏe của bào thai và trẻ sơ sinh. Nghiên cứu 1 500 người mang thai được 16 - 38 tuần dùng artemisinin, trẻ đẻ ra không thấy có tác dụng phụ có hại. Do đó, có thể dùng artemisinin cho người mang thai bị sốt rét thể não hoặc sốt rét có biến chứng ở vùng mà *P. falciparum* đã kháng nhiều thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Hiện còn chưa biết thuốc có tiết vào sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, nên ngừng cho trẻ bú khi đang phải điều trị bằng artemisinin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hàng triệu người đã dùng artemisinin, nhưng chưa thấy có khuyến cáo về các phản ứng có hại nghiêm trọng. Các tác dụng có hại thường là nhẹ và thoáng qua, gồm tác hại trên hệ tiêu hóa (như buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy), nhức đầu, chóng mặt, hoa mắt, giảm hồng cầu lưới, giảm bạch cầu, tăng men gan, đặc biệt là sau khi uống. Những cơn sốt ngắn do thuốc cũng đã được báo cáo trong một vài nghiên cứu. Dùng đường hậu môn, người bệnh có thể bị đau mót, đau bụng và tiêu chảy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị triệu chứng nếu thấy cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Viên nén: Viên thuốc có thể nhai và nuốt mà không có vị khó chịu.

Liều người lớn và trẻ trên 6 tháng như sau:

Ngày 1: 25 mg/kg, dùng một lần duy nhất.

Ngày 2: 12,5 mg/kg, dùng một lần duy nhất cộng với mefloquin dạng base 15 - 25 mg/kg.

Ngày 3: 12,5 mg/kg, dùng một lần duy nhất.

Ở Việt Nam, liều artemisinin cho người lớn như sau: Ngày 1: 1 000 mg (4 viên) chia làm 2 lần. Sau đó 500 mg/ngày, trong 4 ngày liên tiếp.

Viên đạn: Người lớn: Ngày 1: 1250 mg chia làm hai lần. Sau đó 750 mg/ngày, trong 2 - 3 ngày liên tiếp.

Nếu bị sốt rét nặng, có thể kéo dài đợt điều trị đến 7 ngày. Thường dùng artemisinin khi các thuốc chống sốt rét khác không có hiệu quả. Phải dùng đủ liều để chống kháng thuốc.

Tương tác thuốc

Artemisinin có thể phối hợp với các thuốc chống sốt rét khác, đặc biệt là với mefloquin hoặc với sulfadoxin và pyrimethamin; tác dụng hiệp đồng giữa artemisinin và mefloquin hoặc tetracyclin cả trên *in vitro* với *P. falciparum* và *in vivo* với *P. berghei*. Sự phối hợp giữa artemisinin với cloroquin hoặc cloroquin với pyrimethamin có tính chất đối kháng *in vitro* chống lại *P. falciparum*.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nơi mát, đồ đựng đậy nút kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Trong trường hợp quá liều, cần điều trị khẩn cấp theo triệu chứng nhiễm độc ở các phòng cấp cứu chuyên khoa. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thông tin quy chế

Cục Quản lý Dược đã có Công văn số 7873/QLD-CL ngày 24/5/2013 yêu cầu ngừng sử dụng các thuốc uống dạng đơn chất chứa artemisinin hoặc các dẫn xuất của artemisinin.

ARTESUNAT

Để tránh tình trạng kháng thuốc, Cục Quản lý Dược đã yêu cầu ngừng sử dụng thuốc uống dạng đơn chất chứa artemisinin hoặc các dẫn xuất của artemisinin (xem Thông tin quy chế). Các thông tin về chế phẩm dạng uống đơn chất chứa artesunat dưới đây có tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Artesunate.

Mã ATC: P01BE03.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 50 mg, 200 mg.

Bột thuốc pha tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chứa 60 mg acid artesunic khan, kèm dung dịch pha tiêm natri bicarbonat 5%.

Viên đặt trực tràng 100 mg, 400 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Artesunat là dẫn chất bán tổng hợp của artemisinin, một sesquiterpen lacton được phân lập từ cây Thanh cao hoa vàng (*Artemisia annua* L.), họ Cúc (Asteracea). Artesunat là muối natri của ester hemisuccinat của dihydroartemisinin, tan tốt trong nước nên được dùng để uống, đặt trực tràng, tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch, nhưng không ổn định ở pH trung tính hoặc pH acid nên phải pha thuốc ngay tại chỗ và dùng ngay.

Thuốc có tác dụng mạnh và nhanh diệt thể phân liệt trong máu đối với *Plasmodium vivax* và đối với cả hai *P. falciparum* nhạy cảm và kháng cloroquin. Thuốc chỉ có tác dụng đối với thể trong hồng cầu vô tính của *Plasmodium* (không tác dụng đối với thể ở giai đoạn ngoài hồng cầu)

Thuốc cũng có hoạt tính diệt giao tử bào, nhưng không tác động đến giai đoạn đầu và tiềm tàng của ký sinh trùng trong mô. Artesunat không giúp ích trong hóa dự phòng hoặc ngăn cản sốt rét tái phát. Cơ chế tác dụng của artesunat giống cơ chế tác dụng của artemisin và các dẫn chất khác. Thuốc tập trung chọn lọc vào tế bào nhiễm ký sinh trùng và ức chế chọn lọc, riêng biệt enzym PfATPase6 của ký sinh trùng. Cầu nối endoperoxid của sesquiterpen lacton trong phân tử artesunat tạo phức với ion sắt (II) sinh ra gốc tự do có carbon trung tâm liên kết chọn lọc với PfATPase6, ức chế quá trình tổng hợp protein của ký sinh trùng. Desoxyartemisinin không có cầu nối endoperoxid, không ức chế PfATPase6 nên không có tác dụng diệt ký sinh trùng sốt rét.

Trong thử nghiệm lâm sàng so sánh ngẫu nhiên lợi ích của artesunat và quinin ở Đông Nam Á trên 1461 bệnh nhân sốt rét trong đó có 202 bệnh nhân trẻ em dưới 15 tuổi, kết quả cho thấy nhóm được điều trị bằng artesunat làm giảm tỷ lệ chết 34,7% so với nhóm điều trị bằng quinin. Artesunat được khuyến cáo là lựa chọn điều trị các thể sốt rét khác nhau ở người lớn.

Để tránh tình trạng kháng thuốc, Cục Quản lý Dược đã yêu cầu ngưng sử dụng các thuốc uống dạng đơn chất chứa artemisinin hoặc các dẫn xuất của artemisinin. Vì vậy artesunat không dùng dưới dạng thuốc uống đơn chất.

Dược động học:

Artesunat được dùng đường uống, tiêm bắp hoặc đặt trực tràng. Thuốc hấp thu nhanh sau khi uống, đặt hoặc tiêm bắp, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương tương ứng là 1,5 giờ, 2 giờ và 0,5 giờ. Artesunat bị chuyển hóa nhanh hầu như toàn bộ trong cơ thể thành chất chuyển hóa có hoạt tính là dihydroartemisinin, rồi bị chuyển hóa tiếp thông qua enzym cytochrom P_{450} CYP3A4 và thải trừ qua nước tiểu. Khi tiêm tĩnh mạch thời gian bán thải khoảng 45 phút.

Chỉ định
Điều trị sốt rét do tất cả các loại *Plasmodium*, kể cả sốt rét nặng do chủng *P. falciparum* đa kháng. Artesunat có hiệu quả trong điều trị sốt rét, nhưng chỉ dùng khi các thuốc chống sốt rét khác không có tác dụng và phải dùng đủ liều.
Giống như artemisinin, artesunat cần phải dùng đủ liều và phối hợp điều trị với thuốc khác để tránh tái phát. Artesunat thường kết hợp với amodiaquin, hoặc mefloquin, hoặc sulfadoxin - pyrimethamin tùy theo mức độ kháng thuốc của thuốc phối hợp và tùy theo vùng.

Chống chỉ định
Quá mẫn với artesunat hoặc các thành phần của thuốc.

Thận trọng
Chưa thấy có báo cáo về vấn đề này. Tuy vậy, vẫn cần thận trọng khi dùng.
Cần thận trọng khi có tiền sử mẫn cảm, tác dụng phụ khi dùng các dẫn chất khác của artemisinin. Thận trọng với người bệnh gan, tiền sử động kinh hoặc các biểu hiện thần kinh khác. Artersunat có thể gây QT kéo dài trên điện tim đồ, nên thận trọng khi người bệnh có rối loạn nhịp tim hoặc bệnh tim khác. Cần thận trọng khi sử dụng điều trị sốt rét do *P. vivax* để giảm thiểu kháng thuốc.

Thời kỳ mang thai
Sốt rét đặc biệt nguy hiểm trong thời kỳ mang thai và thường gây nhiều biến chứng và tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị bệnh. Sốt rét trong thời kỳ mang thai gây thiếu máu, giảm đường huyết, phù phổi, sảy thai, sinh non đối với người mẹ, gây sốt rét bẩm sinh, trẻ thiếu cân, chết non với trẻ.
Số liệu nghiên cứu ở người mang thai còn hạn chế, đặc biệt trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Giống các thuốc điều trị sốt rét được coi là an toàn trong 3 tháng đầu của thai kỳ như quinin, cloroquin, clindamycin và proguanil, artesunat có thể được dùng điều trị sốt rét trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Sốt rét thể *falcifarum* chưa biến chứng được điều trị với quinin và clindamycin trong 7 ngày mà không có hiệu quả thì artesunat phối hợp với clindamycin được sử dụng điều trị thay thế.
Tổ chức y tế thế giới (WHO) khuyến cáo, artesunat là lựa chọn điều trị đầu tiên, thứ hai là artemether trong điều trị sốt rét ác tính thể *falciparum* từ tháng thứ 4 của thai kỳ. Artesunat được coi là sự lựa chọn trong điều trị sốt rét trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú
Hiện còn chưa biết thuốc có tiết vào sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, nên ngừng cho trẻ bú khi đang phải điều trị bằng artesunat.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Cũng giống như artemisinin, chưa thấy có khuyến cáo về các phản ứng có hại nghiêm trọng gây ra bởi artesunat. Các tác dụng có hại thường là nhẹ và thoáng qua, gồm tác hại trên hệ tiêu hóa (như buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy), nhức đầu, chóng mặt, hoa mắt, giảm hồng cầu lưới, giảm bạch cầu, tăng men gan, đặc biệt là sau khi uống. Những cơn sốt ngắn do thuốc cũng đã được báo cáo trong một vài nghiên cứu. Dùng đường hậu môn, người bệnh có thể bị đau mót, đau bụng và tiêu chảy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Điều trị triệu chứng nếu thấy cần thiết.

Liều lượng và cách dùng
Artesunat thường được sử dụng kết hợp với các thuốc kháng sốt rét khác như amodiaquin, mefloquin, hoặc pyrimethamin - sulfadoxin với liều uống cho người lớn và trẻ em 4 mg/kg/ngày, ngày 1 lần, trong 3 ngày.
Liều tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch cho người lớn và trẻ em 2,4 mg/kg tiêm lặp lại sau 12 giờ và sau đó mỗi ngày tiêm 1 lần, liều 2,4 mg/kg.
Với trẻ nhỏ hơn 5 tuổi, sử dụng viên đặt đơn liều 10 mg/kg trọng lượng cơ thể.
Artesunat kết hợp điều trị với các thuốc điều trị sốt khác:
Artesunat kết hợp với amodiaquin: Viên nén kết hợp 25/67,5 mg; 50/135 mg; hoặc 100/270 mg của artesunat và amodiaquin, liều mong muốn artesunat 4 mg/kg/lần/ngày và amodiaquin 10 mg/kg/lần/ngày, trong 3 ngày. Liều điều trị từ 2 - 10 mg/kg/ngày với artesunat và 7,5 - 15 mg/kg/liều với amodiaquin.
Artesunat kết hợp với mefloquin: Viên nén kết hợp 50 mg artesunat và 250 mg mefloquin base, liều mong muốn artesunat 4 mg/kg/lần/ngày, trong 3 ngày và mefloquin 25 mg/kg chia làm 2 ngày (15 mg/kg và 10 mg/kg) hoặc chia làm 3 ngày (mỗi ngày một lần 8,3 mg/kg/ngày trong 3 ngày). Liều điều trị artesunat từ 2 - 10 mg/kg/liều/ngày và mefloquin từ 7 - 11 mg/kg/liều/ngày.
Artesunat kết hợp sulfadoxin - pyrimethamin: Viên nén chứa artesunat 50 mg và viên nén chứa sulfadoxin 500 mg và pyrimethamin 25 mg. Liều mong muốn artesunat 4 mg/kg/ngày một lần duy nhất trong ngày x 3 ngày và sulfadoxin - pyrimethamin 25/1,25 mg/kg trong ngày đầu tiên. Liều điều trị artesunat 2 - 10 mg/kg/ngày và 25 - 70/1,25 - 3,5 mg/kg sulfadoxin - pyrimethamin.
Artesunat kết hợp với tetracyclin hoặc doxycyclin hoặc clindamycin: Với liều điều trị artesunat 2 mg/kg/lần/ngày kết hợp với tetracyclin 4 mg/kg/4 lần/ngày, hoặc doxycyclin 3,5 mg/kg/lần/ngày, hoặc clindamycin 10 mg/kg/2 lần/ngày.
Tất cả các dạng kết hợp điều trị này nên điều trị trong 7 ngày.
Nếu bị sốt rét nặng, có thể kéo dài đợt điều trị đến 7 ngày. Thường dùng artesunat khi các thuốc chống sốt rét khác không có hiệu quả.
Điều trị sốt rét ác tính (rất nặng): Phải tiêm tĩnh mạch ngay liều 2,4 mg/kg hoặc tiêm bắp, lặp lại sau 12 giờ, sau đó mỗi ngày tiêm 1 lần liều 2,4 mg/kg. Sau đó điều trị đủ liều bằng một liệu pháp phối hợp với clindamycin hoặc doxycyclin.

Tương tác thuốc
Có hiệp đồng tác dụng giữa artesunat với các thuốc kháng sốt rét khác như amodiaquin, mefloquin, sulfadoxin - pyrimethamin cả trên *in vitro* và *in vivo* với *P. falciparum*.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nơi mát, đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Trong trường hợp quá liều, cần điều trị khẩn cấp theo triệu chứng nhiễm độc ở các phòng cấp cứu chuyên khoa. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thông tin quy chế
Artesunat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.
Cục Quản lý Dược đã có Công văn số 7873/QLD-CL ngày 24/5/2013 yêu cầu ngừng sử dụng các thuốc uống dạng đơn chất chứa artemisinin hoặc các dẫn xuất của artemisinin.

ASPARAGINASE

Tên chung quốc tế: Asparaginase

Mã ATC: L01X X02

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng
Lọ 10 000 đơn vị quốc tế (đvqt) dưới dạng bột hoặc thành khối đông khô hình cái nút, màu trắng đã tiệt khuẩn, rất dễ tan trong

nước. Mỗi lọ còn chứa 80 mg manitol là một thành phần không có hoạt tính.

1 đvqt của L-asparaginase tương đương với lượng enzym gây ra 1 micromol amoniac trong 1 phút từ L-asparagin trong điều kiện chuẩn (37 ^{o}C).

Dược lý và cơ chế tác dụng

L-asparaginase là đồng phân quay trái của một protein phân tử lượng lớn, chiết từ *Escherichia coli* và các vi khuẩn khác. Enzym này thủy phân asparagin là một acid amin thiết yếu trong huyết thanh, do đó làm mất đi một yếu tố cần thiết để tổng hợp protein của các tế bào lympho ác tính nhạy cảm. Trong bệnh bạch cầu cấp, đặc biệt bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, tế bào ác tính phải phụ thuộc vào nguồn asparagin từ bên ngoài để tồn tại; còn các tế bào bình thường lại có thể tổng hợp được asparagin và do đó bị ảnh hưởng ít hơn khi thiếu asparagin do điều trị asparaginase. Tuy nhiên, gần đây người ta thấy có rất nhiều mô bình thường nhạy cảm với asparaginase và có thể gây ra nhiễm độc với nhiều mức độ khác nhau. Ngoài ra, các tế bào bạch cầu bệnh ở người có thể nhanh chóng kháng thuốc do xuất hiện các dòng có chứa asparaginase synthetase. Đây cũng là lý do người ta thường dùng thuốc dạng kết hợp với các hóa chất khác.

Dược động học

Sau khi tiêm bắp, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 14 đến 24 giờ và chỉ bằng 50% nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi tiêm tĩnh mạch. Thuốc phân bố không đáng kể ở bên ngoài khoang mạch máu, thải trừ qua mật và nước tiểu rất ít. Sự thải trừ thuốc không bị ảnh hưởng bởi tuổi, chức năng thận hoặc chức năng gan. Asparaginase vẫn còn phát hiện được trong huyết thanh 13 - 22 ngày sau khi dùng. Nửa đời của asparaginase thay đổi từ 8 đến 30 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch và không phụ thuộc vào liều dùng, giới tính, tuổi, diện tích bề mặt cơ thể, mức độ bệnh, chức năng gan hoặc thận. Nửa đời của asparaginase sau khi tiêm bắp là 39 đến 49 giờ. Thể tích phân bố biểu kiến là 4 - 5 lít/kg, khoảng 70 - 80% thể tích huyết tương. Trong dịch bạch huyết và dịch não tủy có phát hiện thấy asparaginase.

Chỉ định

Bệnh bạch cầu cấp (kể cả trường hợp bệnh bạch cầu mạn chuyển sang cấp), đặc biệt là bệnh bạch cầu cấp dòng nguyên bào lympho. U lympho ác tính, sarcom lympho. Thuốc chủ yếu được dùng phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác để tạo các đợt thuyên giảm ở trẻ em. L-asparaginase không nên dùng đơn độc trừ khi điều trị phối hợp không thích hợp. Không nên điều trị duy trì bằng thuốc này.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử mẫn cảm với L-asparaginase. Viêm tụy nặng hoặc có tiền sử viêm tụy, viêm tụy xuất huyết cấp. Người bệnh có tiền sử nghẽn mạch nặng, tiền sử chảy máu nặng trước khi được điều trị asparaginase.

Thận trọng

Asparaginase có thể gây ra những phản ứng dị ứng nặng, bao gồm cả sốc phản vệ và chết đột ngột. Hầu hết các phản ứng có hại của asparaginase đều có thể do sự thiếu hụt asparagin và glutamin, do đó dẫn đến giảm tổng hợp protein ở các mô. Nói chung, độc tính của asparaginase nặng hơn khi dùng thuốc hàng ngày so với dùng thuốc hàng tuần, ngoại trừ ở những trường hợp quá mẫn. Khi dùng kéo dài cần hết sức thận trọng vì có khả năng gây ra các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng và kéo dài. Cần đặc biệt chú ý khi thấy xuất hiện nhiễm khuẩn hoặc xuất huyết, hoặc thấy các biểu hiện nặng hơn.

Cần chú ý khi dùng thuốc cho trẻ em và người còn sinh đẻ vì thuốc có tác động mạnh trên tuyến sinh dục. Cần thận trọng khi dùng cho người bệnh có rối loạn chức năng gan, thận, suy tủy, nhiễm khuẩn và thủy đậu (có thể gây rối loạn toàn thân dẫn đến chết).

Asparaginase có tác dụng ức chế miễn dịch, do đó có thể dẫn đến nhiễm khuẩn. Độc tính do asparaginase ở người lớn thường nặng hơn ở trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Các báo cáo ở người còn hạn chế, nhưng đã thấy asparaginase gây dị dạng ở động vật thí nghiệm, vì vậy không dùng cho người mang thai hoặc nghi là mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa xác định được an toàn trong thời gian cho con bú, vì vậy nếu dùng thuốc cần ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Asparaginase có thể gây phản ứng dị ứng, đôi khi đe dọa đến tính mạng. Thuốc cũng có thể làm thay đổi nồng độ đường huyết và có thể làm cho bệnh đái tháo đường nặng thêm. Đau bụng có thể là dấu hiệu của viêm tụy.

Các phản ứng dị ứng với asparaginase thường gặp và có thể xảy ra trong đợt điều trị đầu tiên và không thể đoán trước được nếu dựa vào nghiệm pháp tiêm trong da. Sốc phản vệ và chết, thậm chí ngay cả ở bệnh viện có người có kinh nghiệm theo dõi cũng đã xảy ra.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Sốt (12,2%), khó chịu (9,3%), nhức đầu và các phản ứng dị ứng (20 - 35%; bao gồm: sốt, phát ban, mày đay, đau khớp, giảm huyết áp, phù mạch, sốc phản vệ).

Da: Mày đay (5,6%), ban da, ban đỏ rải rác.

Máu: Giảm fibrinogen (18,5%) và các yếu tố đông máu khác, giảm các yếu tố V, VIII và các yếu tố VII, IX, suy giảm nặng protein C, giảm antithrombin III. Giảm tiểu cầu (6,6%), thiếu máu (3,3%), dễ chảy máu (3,5%), giảm bạch cầu (4,6%).

Thần kinh trung ương: Mệt mỏi, sốt, ớn lạnh, trầm cảm, bồn chồn lo lắng, co giật (10 - 60%), ngủ lịm, ngủ gà, ngẩn ngơ, lẫn lộn, hôn mê (25%).

Thận: Phù (3,3%), urê máu tăng (1%), có protein - niệu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn (50 - 60%), chán ăn (20,9%), co cứng cơ bụng (70%), viêm tụy cấp (15%, có thể nặng hơn ở một số bệnh nhân), viêm dạ dày, viêm miệng.

Gan: Tăng bilirubin, AST và phosphatase kiềm. Giảm albumin (20,8%), tăng amoniac huyết (12,5%), giảm protein huyết (38,4%).

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng cholesterol huyết. Tăng đường huyết/ không dung nạp glucose (10%). Tăng acid uric huyết.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Phản ứng phản vệ (Tiêm bắp làm giảm phản ứng phản vệ).

Chuyển hóa: Tăng insulin huyết, tăng amylase huyết thanh (0,3%).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiêu hóa: Viêm tụy xuất huyết, hoại tử đảo Langerhans.

Tác dụng khác: Suy thận cấp, giảm albumin, xuất huyết não, tắc mạch máu não, ảo giác, viêm tuyến mang tai, tăng đường huyết, gây huyết khối nặng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chỉ được dùng asparaginase cho người bệnh ở bệnh viện, có sự theo dõi của thầy thuốc được đào tạo và có kinh nghiệm sử dụng các hóa trị liệu chữa ung thư, vì có thể gây ra các phản ứng nặng, kể cả phản ứng phản vệ và chết đột ngột.

Thầy thuốc phải chuẩn bị sẵn để xử lý phản ứng phản vệ mỗi lần dùng thuốc. Đối với từng người bệnh, thầy thuốc đều phải cân nhắc

cẩn thận về lợi ích do điều trị đạt được so với nguy cơ độc tính của thuốc.

Rối loạn đông máu, có thể gây biến chứng nặng như xuất huyết não, nhồi máu não, xuất huyết phổi, nên cần theo dõi thường xuyên fibrinogen, plasminogen, antithrombin III, và protein C trong khi điều trị. Nếu thấy kết quả bất thường, cần ngừng dùng thuốc hoặc giảm liều.

Tiêm L-asparaginase có thể gây các phản ứng nặng như suy giảm tủy xương, nên cần theo dõi chặt chẽ và thường xuyên các xét nghiệm máu và chức năng gan thận. Nếu thấy có bất thường cần có biện pháp thích hợp như giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Thường xuyên xét nghiệm amylase huyết thanh để phát hiện sớm viêm tụy. Nếu xảy ra viêm tụy phải ngừng thuốc và không được dùng lại. Cần theo dõi glucose huyết trong quá trình điều trị vì có thể xảy ra tăng glucose huyết.

Phản ứng phản vệ có thể xảy ra ở bất kỳ liều nào, vì vậy cần có trang bị để hồi sức cấp cứu mỗi lần dùng thuốc và chăm sóc bệnh nhân trong vòng 1 giờ sau khi dùng thuốc. Thử nghiệm trong da và cách giải mẫn cảm không phải là các biện pháp hoàn toàn tin cậy có thể phòng ngừa được phản ứng phản vệ.

Thuốc có thể gây kích ứng khi tiếp xúc với bột hoặc dung dịch thuốc, vì vậy phải thận trọng khi thao tác. Cần tránh hít phải bột hoặc hơi, tránh tiếp xúc với da hoặc niêm mạc, đặc biệt là niêm mạc mắt. Nếu lỡ tiếp xúc với thuốc, phải rửa bằng một lượng lớn nước trong ít nhất 15 phút.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng thuốc có thể được tính theo diện tích da của cơ thể hoặc theo cân nặng. L-asparaginase thường được dùng cùng với các thuốc độc tế bào khác trong các công thức đa hóa trị cho bệnh bạch cầu cấp dòng lympho của cả người lớn và trẻ em, bệnh u lympho không Hodgkin…

Liều dùng theo đường tĩnh mạch trong một số công thức như sau:

6 000 đvqt/m^2/liều x 3 lần/tuần; hoặc

1 000 đvqt/kg/ngày x 10 ngày; hoặc

Liều cao: 10 000 đvqt/m^2/ngày x từ 3 đến 12 liều.

Liều cho đơn trị liệu (hiếm dùng) 200 đvqt/kg/ngày x 28 ngày.

Liều dùng theo đường tiêm bắp trong một số công thức như sau:

6 000 đvqt/m^2/liều x 3 lần/tuần cho 6 đến 9 liều; hoặc

6 000 đvqt/m^2/liều, cứ 3 ngày 1 liều cho từ 6 đến 9 liều;

Liều cao: 10 000 đvqt/m^2/ngày x từ 3 đến 12 liều.

Liều thử test: được khuyến cáo làm trước liều đầu tiên hoặc trước ngày dùng lại thuốc sau một thời gian nghỉ. Dùng 0,1 ml của 20 đvqt/ml (2 đvqt) pha loãng tiêm trong da, theo dõi bệnh nhân trong vòng ít nhất là 1 giờ.

Một số cách khác hay được dùng phối hợp trong công thức đa hóa trị:

Tiêm bắp: 6 000 - 10 000 đvqt/m^2/liều x 3 lần/tuần x 3 tuần.

Liều cao tiêm bắp 25 000 đvqt/m^2/liều/tuần 1 lần x 9 liều.

Tiêm tĩnh mạch: 6 000 đvqt/m^2/liều x 3 lần/tuần x 6 đến 9 liều hoặc 1 000 đvqt/kg/ngày x 10 ngày hoặc 200 đvqt/kg/ngày x 28 ngày.

Lưu ý: L-asparaginase cũng được dùng trong các phác đồ phối hợp khác. Nhưng cần nhớ là khi tiêm tĩnh mạch đồng thời hoặc ngay trước đợt dùng vincristin và prednisolon sẽ làm tăng độc tính. Thầy thuốc dùng một phác đồ nào cần biết rõ về lợi ích và nguy cơ của phác đồ đó. Số liệu lâm sàng còn chưa đủ để khuyến cáo dùng các phác đồ phối hợp cho người lớn, nhưng rõ ràng là độc tính khi dùng asparaginase ở người lớn cao hơn ở bệnh nhi.

Chỉ nên dùng L-asparaginase đơn độc trong những tình huống đặc biệt, khi phác đồ phối hợp không thích hợp do độc tính, do các yếu tố có liên quan đến người bệnh, hoặc trong các trường hợp bệnh trơ với thuốc khác.

Khi dùng asparaginase đơn độc cho người lớn và trẻ em, liều khuyến cáo là 200 đvqt/kg/ngày tiêm tĩnh mạch trong 28 ngày. Nhưng cũng có thể dùng asparaginase đơn độc theo những phác đồ khác. Các thầy thuốc dùng phác đồ nào đều phải nắm vững lợi ích và nguy cơ của phác đồ đó.

Người bệnh đã dùng 1 đợt L-asparaginase nếu điều trị lại, nguy cơ về các phản ứng quá mẫn thường tăng lên. Vì vậy chỉ nên cho dùng lại khi thấy lợi ích lớn hơn so với nguy cơ.

Cách giải mẫn cảm:

Giải mẫn cảm là cách điều trị để không gây ra mẫn cảm được tiến hành ở những người có phản ứng với asparaginase ở liều đầu tiên và người điều trị lại. Phương pháp tiến hành là cho liều asparaginase tăng dần với điều kiện có chuẩn bị đầy đủ để xử trí các phản ứng dị ứng cấp tính nếu xảy ra.

Có thể cho như sau: Bắt đầu dùng một liều 1 đvqt tiêm tĩnh mạch, sau đó cứ 10 phút lại tiêm 1 liều gấp đôi (nếu không có phản ứng xảy ra) cho đến khi đạt tổng liều bằng liều cần dùng cho ngày hôm đó.

Tương tác thuốc

Dùng L-asparaginase tiêm tĩnh mạch đồng thời hoặc trước đợt điều trị vincristin và prednisolon có thể làm tăng độc tính.

Asparaginase có thể làm giảm hoặc làm mất tác dụng của methotrexat trên các tế bào ác tính. Sự mất tác dụng của methotrexat còn kéo dài chừng nào asparagin vẫn bị thủy phân do asparaginase, vì tác dụng của methotrexat cần phải có asparagin để sao chép tế bào.

Asparaginase làm giảm độ thanh thải của vincristin.

Asparaginase ảnh hưởng đến kết quả thử nghiệm chức năng giáp trạng vì thuốc làm giảm nhanh và rõ nồng độ globulin liên kết với thyroxin trong huyết thanh trong vòng 2 ngày sau liều dùng đầu tiên. Nồng độ này trở lại trị số trước khi điều trị trong 4 tuần sau liều asparaginase cuối cùng.

Asparaginase có thể làm tăng tác dụng của natalizumab, vắc xin virus sống.

Asparaginase có thể làm giảm tác dụng của vaccin virus chết.

Các thuốc sau có thể làm tăng tác dụng/độc tính của asparaginase: Trastuzumab, prednisolon.

Các thuốc sau có thể làm giảm tác dụng của asparaginase: Echinacea.

Độ ổn định và bảo quản

Asparaginase cần bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Thuốc không chứa chất bảo quản. Dung dịch đã pha chưa dùng cần bảo quản ở 2 - 8 °C và phải bỏ sau 8 giờ hoặc sớm hơn nếu dung dịch bị đục. Thời gian bảo quản lọ chưa pha là 1 năm.

Dung dịch đã pha nếu tiếp xúc với nút cao su có thể bị biến tính, hình thành các sợi không tan.

Các chế phẩm thuốc tiêm của asparaginase cần được kiểm tra bằng mắt xem có bị vẩn đục hoặc bị biến màu trước khi dùng. Sau khi pha chế, dung dịch L-asparaginase phải trong suốt, không màu. Nếu dung dịch bị đục, hoặc có chất lạ thì phải bỏ.

Để tiêm tĩnh mạch: Pha L-asparaginase với nước cất tiêm vô khuẩn hoặc dung dịch tiêm natri clorid. Thể tích cần pha là 5 ml cho 1 lọ 10 000 đvqt. Khi pha chế, lắc bình thường không làm mất hoạt tính của enzym. Dung dịch này có thể tiêm tĩnh mạch trực tiếp trong vòng 8 giờ sau khi pha. Để truyền tĩnh mạch, pha dung dịch thuốc với dung dịch tiêm natri clorid 9% hoặc dung dịch tiêm glucose 5%. Các dung dịch này nên được truyền trong vòng 8 giờ và chỉ dùng nếu trong suốt. Sau khi pha với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc nước pha tiêm, dung dịch thu được có pH xấp xỉ 7,4. Enzym có hoạt tính ở pH 6,5 đến 8,0.

Đôi khi có một số lượng nhỏ các tiểu phân giống như sợi gelatin xuất hiện khi để yên dung dịch. Cần lọc qua lọc 5 micron trong khi

dùng để loại bỏ các tiểu phân này mà vẫn không mất hiệu lực. Hiệu lực giảm đi nếu dùng lọc 0,2 micron.
Để tiêm bắp: Pha thuốc được thực hiện bằng cách thêm 2 ml dung dịch tiêm natri clorid vào lọ 10 000 đvqt. Dung dịch đã pha chỉ nên dùng trong vòng 8 giờ và nếu dung dịch trong suốt. Thể tích tiêm mỗi chỗ không quá 2 ml.

Tương kỵ
Asparaginase tương kỵ với cao su, nếu tiếp xúc với cao su, thuốc bị biến tính.
Không được trộn dung dịch asparaginase với thuốc khác.

Quá liều và xử trí
Các triệu chứng sốc có thể xảy ra (thậm chí với liều thường dùng). Nếu có các triệu chứng như ý thức u ám, co giật, hạ huyết áp, rét run, sốt hoặc nôn, cần ngừng thuốc ngay và có biện pháp xử trí thích hợp.
Không có thuốc giải độc. Nếu có phản ứng phản vệ cần dùng ngay epinephrin, oxygen và tiêm tĩnh mạch corticosteroid. Có thể sử dụng insulin để điều trị tăng glucose máu.

ATAPULGIT

Tên chung quốc tế: Attapulgite.

Mã ATC: A07BC04.

Loại thuốc: Chất hấp phụ chống ỉa chảy.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 600 mg, 630 mg, 750 mg;
Gói bột 3 g atapulgit hoạt hóa;
Hỗn dịch uống: 600 mg trong 15 ml, 750 mg trong 15 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Atapulgit là hydrat nhôm magnesi silicat thiên nhiên, thành phần chủ yếu của một loại đất sét vô cơ có thành phần và lý tính tương tự như kaolin.
Atapulgit hoạt hóa (chứa trong hầu hết các chế phẩm có trên thị trường) là atapulgit được xử lý kỹ bằng nhiệt để tăng khả năng hấp phụ.
Atapulgit hoạt hóa được dùng làm chất hấp phụ trong ỉa chảy, có tác dụng bao phủ mạnh, bảo vệ niêm mạc ruột bằng cách trải thành một màng đồng đều trên khắp bề mặt niêm mạc. Atapulgit được giả định là hấp phụ nhiều vi khuẩn, độc tố và làm giảm mất nước. Nhưng Tổ chức y tế thế giới cho rằng những phát hiện này không có ý nghĩa rõ về mặt lâm sàng. Mặc dù atapulgit có thể làm thay đổi độ đặc và vẻ ngoài của phân, nhưng không có bằng chứng xác thực là thuốc này ngăn chặn được sự mất nước và điện giải trong ỉa chảy cấp.
Atapulgit không cản quang nên không cần ngừng điều trị khi làm các thủ thuật X-quang ở bụng. Thuốc không làm phân biến màu.
Dược động học
Atapulgit không hấp thu vào tuần hoàn. Thuốc được đào thải theo phân.

Chỉ định
Điều trị triệu chứng các bệnh đại tràng không đặc hiệu cấp và mạn tính có ỉa chảy, đặc biệt ỉa chảy kèm trướng bụng.
Hội chứng đại tràng kích thích.
Có thể thụt để điều trị hỗ trợ trong viêm loét đại tràng.

Chống chỉ định
Quá mẫn với atapulgit.
Không được dùng trong điều trị ỉa chảy cấp ở trẻ em (nếu chưa được bồi phụ nước và điện giải đầy đủ).
Bệnh gây hẹp, tắc đường tiêu hoá.

Thận trọng
Tính chất hấp phụ của atapulgit làm ảnh hưởng đến sự hấp thụ của một số thuốc ở đường ruột, ví dụ: Tetracyclin.
Không dùng quá 2 ngày, hoặc khi ỉa chảy kèm sốt, ỉa chảy phân có máu và chất nhầy, sốt cao. Nếu sau khi sử dụng quá 2 ngày vẫn ỉa chảy, cần hỏi ý kiến bác sĩ điều trị.
Khi dùng cho trẻ bị ỉa chảy kèm theo mất nước, trước tiên cần bồi phụ nước và điện giải bằng đường uống.
Không dùng cho trẻ em dưới 6 tuổi trừ trường hợp có sự theo dõi của bác sĩ, vì nguy cơ mất nước do ỉa chảy.
Dùng thận trọng ở người phình đại tràng vì nhu động đại tràng có thể bị thay đổi, gây u phân. Đối với người bệnh đái tháo đường cần quan tâm đến hàm lượng glucose trong 1 gói thuốc (2,7 g/gói).

Thời kỳ mang thai
Atapulgit thường được coi là an toàn.

Thời kỳ cho con bú
Atapulgit thường được coi là an toàn.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
Táo bón.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Nhôm được hấp thu vào cơ thể, gây thiếu hụt phospho, khi dùng thuốc kéo dài hoặc liều cao.

Liều lượng và cách dùng
Viên atapulgit và hỗn dịch atapulgit uống.
Liều thường dùng cho người lớn và thiếu niên:
Chống ỉa chảy: Uống 1,2 g đến 1,5 g mỗi lần đi phân lỏng; không vượt quá 9 g trong 24 giờ.
Liều thường dùng cho trẻ em:
Trẻ em dưới 6 tuổi: Không nên dùng trừ khi có chỉ dẫn của thầy thuốc.
Trẻ em từ 6 đến 12 tuổi: Uống 600 - 750 mg sau mỗi lần đi phân lỏng, không vượt quá 6 g trong 24 giờ.
Atapulgit gói (3 g).
Người lớn: 2 - 3 gói mỗi ngày (thường vào trước bữa ăn).
Trẻ em trên 10 kg cân nặng: 2 gói mỗi ngày. Nên trộn khô thuốc với đường trước khi cho nước để có vị ngon.

Tương tác thuốc
Atapulgit gây cản trở hấp thu các thuốc khác. Nên uống cách nhau 2 - 3 giờ.

Quá liều và xử trí
Ngừng thuốc ngay và rửa dạ dày (nếu cấp). Chống táo bón.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{0}C, đựng trong bao bì kín.

Thông tin qui chế
Atapulgit có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.
Atapulgit hoạt hóa có trong Danh mục thuốc chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh được quỹ bảo hiểm y tế thanh toán, năm 2011.

Tên thương mại
Attagast; Diarrest; Meyerpulgit; New-Diatabs.

ATENOLOL

Tên chung quốc tế: Atenolol.

Mã ATC: C07AB03.

Loại thuốc: Thuốc chẹn chọn lọc thụ thể $beta_1$-adrenergic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25, 50 và 100 mg.

Thuốc tiêm tĩnh mạch: 5 mg/10 ml.

Dạng phối hợp: Viên nén 50 mg atenolol và 12,5 mg clorthalidon; 50 mg atenolol và 25 mg clorthalidon; hoặc 100 mg atenolol và 25 mg clorthalidon; hoặc 50 mg atenolol và 5 mg amlodipin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Atenolol là thuốc chẹn chọn lọc thụ thể $beta_1$-adrenergic, không có hoạt tính giao cảm nội tại và đặc tính ổn định màng tế bào. Cũng như các thuốc phong bế chọn lọc thụ thể $beta_1$-adrenergic khác, liều thấp atenolol có tác dụng ức chế chọn lọc thụ thể $beta_1$-adrenergic trên tim mà ít tác dụng trên mạch và cơ trơn khí quản. Ở liều cao hơn (trên 100 mg/ngày), tác dụng chọn lọc này của atenolol sẽ giảm và thuốc sẽ phong bế cạnh tranh trên cả 2 thụ thể $beta_1$ và $beta_2$.

Bằng cách ức chế chọn lọc thụ thể $beta_1$ trên tim, atenolol làm giảm cả tính điều nhịp lẫn tính co bóp của tế bào cơ tim. Tác dụng làm giảm tính điều nhịp ở nút xoang sẽ làm chậm nhịp xoang và tăng thời gian hồi phục (recovery time). Liều cao, atenolol có thể gây ngừng xoang, đặc biệt trên những bệnh nhân có bệnh lý về nút xoang (như hội chứng nút xoang yếu). Atenolol cũng làm giảm dẫn truyền nút nhĩ thất. Với các tác dụng trên thuốc làm giảm cung lượng tim và giảm tiêu thụ oxy cơ tim.

Atenolol được dùng để điều trị tăng huyết áp, đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim cấp, loạn nhịp thất và trên thất. Atenolol cũng được dùng để phòng ngừa chứng đau nửa đầu, hoặc kết hợp với benzodiazepin để kiểm soát hội chứng cai rượu cấp.

Dược động học

Atenolol tan chủ yếu trong nước, rất ít qua hàng rào máu - não nên ít gây rối loạn giấc ngủ hơn các thuốc chẹn beta tan trong lipid khác. Khoảng 50% liều dùng ở đường uống được hấp thu. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng từ 2 - 4 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng của atenolol xấp xỉ 45%, nhưng có sự khác nhau tới 3 - 4 lần giữa các bệnh nhân. Thể tích phân bố là 0,7 lít/kg. Atenolol chỉ được chuyển hóa một lượng nhỏ ở gan; dưới 10% của liều dùng được bài tiết là chất chuyển hóa. Khoảng 40 - 50% liều dùng được bài tiết qua thận dưới dạng không thay đổi, phần còn lại bài tiết qua phân. Nửa đời tác dụng của thuốc từ 6 - 7 giờ đối với người lớn có chức năng thận bình thường, nửa đời của thuốc ở trẻ em ngắn hơn (khoảng 4,6 giờ) và người cao tuổi có nửa đời của thuốc dài hơn. Nửa đời của thuốc trong huyết tương tăng lên đối với người có chức năng thận giảm và không bị ảnh hưởng bởi chức năng gan. Tuy nhiên, nồng độ của thuốc trong máu thường tăng theo tuổi. Tác dụng trên mạch và huyết áp duy trì được ít nhất 24 giờ sau khi uống. Thuốc có thể được loại trừ ra khỏi máu bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Đau thắt ngực ổn định.

Nhồi máu cơ tim cấp.

Cơn nhịp nhanh thất và trên thất.

Phòng chứng đau nửa đầu.

Kết hợp với benzodiazepin để kiểm soát hội chứng cai rượu cấp.

Chống chỉ định

Chậm nhịp xoang, blốc nhĩ - thất độ II và độ III.

Sốc tim, suy tim mất bù trừ

Bệnh u tế bào ưa crôm không được điều trị.

Mẫn cảm với các thành phần của thuốc.

Thận trọng

Suy tim: Atenolol chống chỉ định đối với các trường hợp suy tim mất bù, song có thể dùng một cách thận trọng đối với suy tim còn bù.

Các thuốc chẹn beta có thể ức chế sự giãn cơ trơn khí quản gây ra bởi các catecholamin nội sinh, vì thế không được dùng trong hen phế quản hay bệnh phổi tắc nghẽn. Tuy nhiên, do chẹn chọn lọc trên $beta_1$, nên atenolol được dùng thận trọng với những bệnh nhân co thắt khí phế quản không đáp ứng hoặc không dung nạp với thuốc hạ huyết áp khác.

Ngừng thuốc đột ngột có thể làm nặng thêm triệu chứng đau thắt ngực, thúc đẩy nhồi máu cơ tim và loạn nhịp thất trên những bệnh nhân có bệnh mạch vành hoặc làm nặng thêm hội chứng tuyến giáp trên những bệnh nhân nhiễm độc giáp. Vì vậy, khi đang dùng atenolol, không được ngừng thuốc đột ngột.

Những bệnh nhân có tiền sử dị ứng có thể tăng nguy cơ bị dị ứng trong khi sử dụng các thuốc chẹn beta. Hơn nữa, sử dụng thuốc chẹn beta có thể làm tăng tần suất và mức độ sốc phản vệ. Những trường hợp này thường không đáp ứng hoặc đáp ứng nghịch thường với thuốc trị sốc phản vệ epinephrin. Khi đó, cần dùng glucagon hoặc ipratropium. Ipratropium cũng được sử dụng để điều trị co thắt khí quản trên những bệnh nhân điều trị bằng thuốc chẹn beta.

Thận trọng khi dùng đồng thời atenolol với thuốc gây mê do atenolol có thể gây giảm huyết áp mạnh, kéo dài và khó duy trì nhịp tim trong khi phẫu thuật. Tác dụng này có thể được đảo ngược bởi các thuốc chủ vận beta như dobutamin hoặc isoproterenol. Nếu có chỉ định ngừng atenolol, cần ngừng 2 ngày trước phẫu thuật. Nếu vẫn tiếp tục dùng atenolol trước và trong phẫu thuật và dùng cùng thuốc mê làm giảm co cơ tim, cần theo dõi chặt chẽ dấu hiệu của suy tim, nếu xuất hiện các triệu chứng của cường phó giao cảm, cần cho atropin ngay lập tức.

Atenolol cần dùng thận trọng ở những bệnh nhân có hội chứng cường giáp vì có thể che lấp dấu hiệu nhịp tim nhanh do cường giáp.

Atenolol cũng phải dùng thận trọng ở những bệnh nhân đái tháo đường do thuốc có thể che lấp dấu hiệu nhịp tim nhanh do hạ glucose máu. Tuy nhiên, một số nghiên cứu lâm sàng cho rằng thuốc chẹn beta có thể làm giảm tỷ lệ tử vong và tai biến cho bệnh nhân đái tháo đường. Thuốc chẹn beta thường không che lấp dấu hiệu chóng mặt và đổ mồ hôi do hạ glucose máu gây ra.

Atenolol cũng cần dùng thận trọng và phải giảm liều ở những bệnh nhân suy thận, đặc biệt khi độ thanh thải creatinin dưới 35 ml/phút/1,73 m^2. Dùng atenolol sau khi thẩm phân màng bụng cần phải được giám sát chặt chẽ vì có nguy cơ làm giảm huyết áp.

Các thuốc chẹn beta có thể làm tăng năng các phản ứng phản vệ.

Thời kỳ mang thai

Thuốc chẹn beta có thể qua được nhau thai. Dùng thuốc chẹn beta cho phụ nữ sắp sinh có thể gây chậm nhịp tim, giảm glucose máu và giảm huyết áp ở trẻ sơ sinh. Hơn nữa, dùng atenolol để điều trị tăng huyết áp cho phụ nữ có thai từ giai đoạn sớm và kéo dài có thể làm giảm sức lớn của thai. Do vậy, cần thận trọng và cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi sử dụng atenolol cho phụ nữ có thai.

Thời kỳ cho con bú

Atenolol bài tiết vào sữa mẹ với tỷ lệ gấp 1,5 - 6,8 lần so với nồng độ thuốc trong huyết tương người mẹ. Đã có những thông báo về tác hại của thuốc đối với trẻ em bú mẹ khi người mẹ dùng atenolol, như chậm nhịp tim hoặc giảm glucose máu có ý nghĩa lâm sàng.

Trẻ đẻ non, hoặc trẻ suy thận có thể dễ mắc các tác dụng không mong muốn hơn. Bởi vậy, không nên dùng atenolol cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn liên quan đến tác dụng dược lý và liều dùng của thuốc. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là mệt mỏi bao gồm yếu cơ, chiếm khoảng 0,5 - 5% số bệnh nhân dùng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Yếu cơ, mệt mỏi, lạnh và ớn lạnh các đầu chi.

Tuần hoàn: Chậm nhịp tim, block nhĩ thất độ 2, 3 và giảm huyết áp

Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn.

Ít gặp,1/1 000 < ADR < 1/100

Rối loạn giấc ngủ, giảm tình dục.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Chóng mặt, nhức đầu.

Máu: Giảm tiểu cầu.

Tuần hoàn: Trầm trọng thêm bệnh suy tim, blốc nhĩ - thất, hạ huyết áp tư thế, ngất.

Thần kinh trung ương: Ác mộng, ảo giác, trầm cảm, bệnh tâm thần.

Ngoài da: Rụng tóc, phát ban da, phản ứng giống như vảy nến và làm trầm trọng thêm bệnh vảy nến, ban xuất huyết.

Mắt: Khô mắt, rối loạn thị giác.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xuất hiện các tác dụng phụ mức độ nhẹ chỉ cần giảm liều thuốc.

Nếu xuất hiện các tác dụng phụ nặng sau uống thuốc 1 giờ, trước tiên phải rửa dạ dày. Tụt huyết áp mức độ vừa thì chỉ cần truyền dịch, nếu tụt huyết áp vẫn tiếp tục thì truyền glucagon tĩnh mạch và có thể phối hợp với các thuốc giống giao cảm (isoprenalin).

Nhịp chậm mức độ nặng thì cần tiêm tĩnh mạch atropin, các thuốc giống giao cảm hoặc tạo nhịp tim tạm thời.

Co thắt phế quản có thể cho các thuốc chủ vận thụ thể $beta_2$ hoặc các xanthin. Trong trường hợp quá liều nặng có thể cho thẩm phân máu.

Thận trọng khi dùng đồng thời atenolol với thuốc gây mê do atenolol có thể gây giảm huyết áp mạnh, kéo dài và khó duy trì nhịp tim trong khi phẫu thuật. Tác dụng này có thể được đảo ngược bởi các thuốc chủ vận beta như dobutamin hoặc isoproterenol. Nếu có chỉ định ngừng atenolol, cần ngừng 2 ngày trước phẫu thuật. Nếu vẫn tiếp tục dùng atenolol trước và trong phẫu thuật và dùng cùng thuốc mê làm giảm co cơ tim, cần theo dõi chặt chẽ dấu hiệu của suy tim, nếu xuất hiện các triệu chứng của cường phó giao cảm, cần cho atropin ngay lập tức.

Liều lượng và cách dùng

Tăng huyết áp: Liều khởi đầu của atenolol là 25 - 50 mg/ngày/lần. Trong vòng 1 hoặc 2 tuần nếu vẫn chưa đạt đáp ứng tối ưu, nên tăng liều lên tới 100 mg/ngày hoặc có thể kết hợp với thuốc lợi niệu hoặc thuốc giãn mạch ngoại biên. Tăng liều quá 100 mg cũng không làm tăng hơn hiệu quả chữa bệnh.

Trẻ em nên dùng liều khởi đầu 0,5 - 1 mg/kg/ngày, dùng 1 lần hoặc chia 2 lần. Liều có thể tăng đến tối đa 2 mg/kg (hay 100 mg)/ngày uống 1 lần hoặc chia 2 lần

Đau thắt ngực ổn định mạn tính: Liều khởi đầu là 50 mg/lần/ngày. Nếu vẫn chưa đạt được đáp ứng tối ưu trong vòng 1 tuần, có thể tăng lên 100 mg/lần/ngày. Một số bệnh nhân có thể phải tăng tới 200 mg/ngày mới đạt được đáp ứng tối ưu.

Đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có ST chênh: Nên bắt đầu bằng liều tiêm tĩnh mạch atenolol 5 mg trong vòng 2 - 5 phút, nhắc lại sau 5 phút cho đến khi đạt tổng liều 10 mg. Nếu bệnh nhân dung nạp với liều tiêm tĩnh mạch, có thể chuyển sang đường uống sau khi tiêm liều cuối 1 - 2 giờ.

Nhồi máu cơ tim cấp, giai đoạn sớm: Khởi đầu 2,5 - 5mg trong vòng 2 - 5 phút. Nếu dung nạp tốt, cứ 2 - 10 phút lại thêm 2,5 mg đến 5 mg tiêm tĩnh mạch cho đến khi đạt tổng liều 10 mg trong 10 - 15 phút. Nếu bệnh nhân dung nạp tốt với liều tiêm tĩnh mạch đạt tổng liều 10 mg sau 10 phút, có thể dùng tiếp liều uống 50 mg và nhắc lại 50 mg nữa sau 12 giờ. Liều uống được duy trì trong 6 ngày đến 9 ngày (hoặc đến khi chống chỉ định xuất hiện như nhịp chậm hoặc huyết áp hạ) với mức liều 100 mg/ngày, dùng 1 lần hoặc chia làm 2 lần.

Loạn nhịp thất và trên thất:

Rung nhĩ: Truyền tĩnh mạch chậm với liều 2,5 - 5 mg trong 2 - 5 phút cho đến khi đạt tổng liều 10 mg trong 10 - 15 phút.

Các nhịp nhanh trên thất khác (cuồng động nhĩ, nhịp nhanh bộ nối…): 5 mg truyền tĩnh mạch chậm trong 5 phút. Nếu loạn nhịp vẫn còn tồn tại sau khi dùng liều đầu 10 phút và liều đầu vẫn được dung nạp tốt, tiếp tục truyền tĩnh mạch chậm liều 5 mg trong 5 phút.

Phòng chứng đau nửa đầu: Liều dùng thích hợp là 50 - 100 mg/ngày.

Nếu chức năng thận giảm, cần giảm liều hoặc kéo dài khoảng cách giữa các liều:

Khi độ thanh thải của creatinin bằng 15 - 35 ml/phút, liều uống tối đa là 50 mg/ngày (đường uống) hoặc tiêm tĩnh mạch 2 ngày một lần liều 10mg.

Khi độ thanh thải của creatinin dưới 15 ml/phút, liều tối đa là 25 mg/ngày, hoặc 50 mg uống cách ngày.

Bệnh nhân thẩm phân máu: 25 - 50 mg uống sau mỗi lần thẩm phân.

Tương tác thuốc

Phối hợp amiodaron với atenolol có tác dụng cộng hưởng trên điều nhịp, làm nặng thêm chậm nhịp tim và có thể gây ngừng tim

Atenolol có tác dụng hiệp đồng và làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc hạ áp khác như chẹn kênh calci (verapamil, diltiazem, nifedipin, amlodipin…), hydralazin, methyldopa. Tác dụng này thường có lợi trong điều trị nhưng cần kiểm soát liều chặt chẽ. Nên tránh phối hợp thuốc chẹn beta với verapamil tiêm tĩnh mạch vì có thể làm nặng thêm tình trạng chậm nhịp tim và block tim.

Dùng cùng reserpin có thể làm tăng tác dụng giảm huyết áp và chậm nhịp tim của atenolol do tác dụng hủy catecholamin của reserpin.

Atenolol làm trầm trọng hiện tượng phục hồi tăng huyết áp do ngừng đột ngột clonidin, do đó trên bệnh nhân dùng phối hợp atenolol với clonidin, cần ngừng atenolol vài ngày trước khi ngừng clonidin.

Các thuốc chẹn beta dùng cùng các thuốc chẹn α-adrenergic (như prazosin, terazosin, trimazosin, doxazosin…) có thể làm nặng thêm tình trạng hạ huyết áp liều đầu của các các thuốc chẹn alpha.

Các thuốc chẹn beta và digoxin đều làm chậm dẫn truyền nhĩ thất và giảm nhịp tim khi dùng kết hợp có thể làm tăng nguy cơ chậm nhịp.

Các thuốc ức chế cyclooxygenase (như indomethacin) có thể làm giảm tác dụng hạ áp của các thuốc chẹn beta, tuy nhiên chưa có đủ dữ liệu lâm sàng về tương tác bất lợi của các thuốc này, đặc biệt tương tác với aspirin. Vẫn có thể dùng phối hợp các thuốc này một cách an toàn và hiệu quả trong bệnh lý mạch vành.

Với quinidin và các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm 1, có thể xảy ra tác dụng hiệp đồng làm tăng tác dụng chậm nhịp tim và hạ huyết áp.

Với insulin hoặc các thuốc uống chống đái tháo đường, atenolol có thể che lấp chứng nhịp tim nhanh do hạ glucose máu.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ 20 - 25 °C, đựng trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Quá liều có thể xảy ra đối với những người dùng phải một liều cấp từ 5 gam trở lên.
Hội chứng thường gặp do dùng atenolol quá liều là: ngủ lịm, rối loạn hô hấp, thở khò khè, ngừng xoang, chậm nhịp tim, hạ huyết áp, co thắt phế quản...
Điều trị quá liều cần nhằm loại bỏ thuốc chưa được hấp thu bằng gây nôn, rửa dạ dày hoặc uống than hoạt trong vòng 1 giờ sau khi uống thuốc. Atenolol có thể được loại bỏ khỏi tuần hoàn chung bằng thẩm tách máu. Những cách điều trị khác cần theo quyết định của thầy thuốc bao gồm:
Chậm nhịp tim: Atropin tiêm tĩnh mạch trong trường hợp có blốc nhĩ thất độ II hoặc III. Trong trường hợp không có đáp ứng, có thể dùng isoproterenol một cách thận trọng. Trong trường hợp kháng trị, có thể chỉ định dùng máy tạo nhịp tạm thời qua tĩnh mạch.
Suy tim: Dùng digitalis, thuốc lợi tiểu là cần thiết. Glucagon tiêm tĩnh mạch cũng có thể được sử dụng.
Hạ huyết áp: Dùng chất co mạch như dobutamin, dopamin, adrenalin hoặc noradrenalin và liên tục theo dõi huyết áp. Nếu huyết áp vẫn tiếp tục giảm và không đáp ứng với các chất co mạch thì truyền tĩnh mạch glucagon là cần thiết
Co thắt phế quản: Một thuốc cường beta như isoproterenol hoặc terbutalin; atropin; aminophylin tiêm tĩnh mạch hoặc ipratropim khí dung là cần thiết để kiểm soát tình trạng co thắt khí quản.
Hạ đường huyết: Có thể được truyền tĩnh mạch dung dịch glucose.
Tuỳ theo mức độ nặng của triệu chứng, có thể cần chăm sóc hỗ trợ tích cực và các phương tiện hỗ trợ tim, hô hấp.

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

Tên thương mại
Aginolol 50; Anol; Atefulton; Atena; Betacard-50; Donolol; Ipcatenolon-50; NDC-Atenolol 50; Osacadi; Pharmaniaga Atenolol; Sefmeloc; Teginol 50; Tenocar; Tenolan; Tenormin; Tevanolol; Tracemic.

ATRACURIUM BESYLAT

Tên chung quốc tế: Atracurium besylate.

Mã ATC: M03AC04.

Loại thuốc: Thuốc phong bế thần kinh - cơ không khử cực.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dung dịch tiêm: 10 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Atracurium besylat là một thuốc phong bế thần kinh - cơ không khử cực bằng cách cạnh tranh với acetylcholin ở các thụ thể trên bản vận động của chỗ nối thần kinh - cơ (synap). Các cơ mặt bị tác động đầu tiên, sau đó là các chi và thân, cuối cùng là cơ hoành. Liệt có thể hồi phục theo chiều ngược lại. Có thể thúc đẩy hồi phục nhanh chức năng thần kinh - cơ bằng cách tăng nồng độ acetylcholin ở bản vận động như dùng một thuốc kháng cholinesterase (như neostigmin).
Trên cơ sở khối lượng, atracurium besylat có hiệu lực bằng khoảng 25 - 33% hiệu lực pancuronium bromid. Thời gian phong bế thần kinh - cơ dùng liều khởi đầu tương đương hiệu lực atracurium besylat bằng khoảng 33 - 50% thời gian do pancuronium bromid, nhưng tương tự hoặc hơi dài hơn thời gian do vecuronium bromid. Hoạt tính phong bế thần kinh - cơ của atracurium besylat tăng lên khi dùng cùng một số thuốc mê hít (như enfluran, isofluran).
Ở người lớn, tuổi của người bệnh không ảnh hưởng đến liều atracurium besylat để đạt và duy trì phong bế ổn định thần kinh - cơ, cũng không ảnh hưởng đến thời gian hồi phục. Các trẻ em nhỏ tuổi có thể phải cần liều thuốc chẹn thần kinh - cơ cao hơn so với ở thiếu niên và người lớn, nếu tính theo trọng lượng cơ thể để đạt được cùng một mức độ phong bế thần kinh - cơ, dùng cùng một phương pháp gây mê; tuy vậy, chưa biết có mối liên quan nào đến atracurium besylat không.
Ở động vật, nhiễm toan chuyển hóa hay hô hấp kéo dài thời gian hồi phục khi dùng atracurium besylat, nhưng ở người các thay đổi pH không tác động nhiều đến chuyển hóa của atracurium besylat. Hoạt tính phong bế thần kinh - cơ của atracurium besylat cũng bị ảnh hưởng do thay đổi nhiệt độ.
Atracurium besylat kích thích giải phóng histamin ít hơn so với tubocurarin clorid. Cho tới liều 0,5mg/kg, giải phóng histamin thường tối thiểu. Ở liều 0,6mg/kg, histamin giải phóng trung bình nhưng tác dụng hạ huyết áp rõ. Các tác dụng này nhất thời và dễ xử trí.
Atracurium besylat tác dụng tối thiểu đến tim mạch. Thuốc hầu như không tác động đến tần số tim, huyết áp trung bình, sức cản mạch máu toàn thân, cung lượng tim hoặc huyết áp tĩnh mạch trung tâm. Tuy vậy, thuốc có thể tác động gián tiếp đến tim mạch (như giảm sức cản mạch máu ngoại biên) thông qua giải phóng histamin. Atracurium besylat có nhiều ưu điểm so với đa số các thuốc chẹn thần kinh - cơ hiện có vì rất ít tác dụng đến tim mạch, tác dụng tương đối ngắn và hầu như không có tác dụng tích lũy. Tuy vậy, trong trường hợp cấp cứu phải đặt ống nội khí quản, sucinylcholin thường được ưa dùng hơn vì tác dụng nhanh.
Dược động học
Hấp thu: Thời gian bắt đầu tác dụng, thời gian tác dụng, và tốc độ phục hồi phong bế thần kinh - cơ do atracurium besylat thay đổi tùy theo từng cá nhân, và có thể bị ảnh hưởng bởi thuốc mê (như enfluran, isofluran, halothan) và liều dùng. Điều kiện tốt để đặt ống nội khí quản thường trong vòng 2 - 2,5 phút sau khi tiêm tĩnh mạch liều 0,4 - 0,5 mg/kg ở phần lớn bệnh nhân.
Phân bố: Phân bố atracurium besylat vào các mô và dịch cơ thể chưa được biết đầy đủ. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố vào khoang ngoài tế bào; do thuốc ion hóa, nên có thể thuốc không phân bố vào mỡ.Thể tích phân bố ở người lớn có chức năng thận và gan bình thường sau khi tiêm 1 liều duy nhất 0,3 mg/kg hoặc 0,6 mg/kg: trung bình 160 ml/kg (dao động: 120 - 188 ml/kg).
V_d ở trẻ nhỏ: 0,21 lít/kg; V_d ở trẻ em: 0,21 lít/kg.
Thuốc gắn với protein khoảng 82%. Ở người bị bỏng, tăng gắn vào protein, như vậy, phần thuốc tự do giảm trong máu.
Thuốc qua nhau thai một lượng nhỏ, chưa biết thuốc có vào sữa mẹ hay không. Nồng độ huyết tương giảm theo kiểu hai pha. Nửa đời huyết tương trong pha phân bố là 2 - 3,4 phút và trong pha thải trừ cuối cùng là 20 phút. Cả hai nửa đời của thuốc không bị ảnh hưởng nhiều do suy chức năng thận hoặc gan.
Chuyển hoá: Sau khi tiêm tĩnh mạch, atracurium besylat bị chuyển hoá nhanh qua sự thải trừ Hofmann và qua sự thuỷ phân ester do enzym không đặc trưng. Tất cả các chất chuyển hoá của thuốc không có hoạt tính phong bế thần kinh - cơ.
Thải trừ: Atracurium besylat và các chất chuyển hoá được thải trừ qua nước tiểu và phân.

Chỉ định

Atracurium besylat được dùng chủ yếu để gây giãn cơ vân trong khi phẫu thuật và để làm dễ kiểm soát hô hấp bằng máy sau khi gây mê.

Thuốc cũng được dùng để làm dễ dàng việc đặt ống nội khí quản trong các trường hợp không phải là cấp cứu.

Chống chỉ định

Không dùng atracurium besylat cho bệnh nhân được biết có quá mẫn với thuốc hoặc bất cứ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng

Atracurium besylat có thể làm suy hô hấp và gây liệt hô hấp. Người dùng atracurium besylat phải có kinh nghiệm sử dụng thuốc phong bế thần kinh - cơ; phải có sẵn nhân viên và phương tiện để đặt ống nội khí quản, để làm hô hấp có kiểm soát. Phải có sẵn một thuốc ức chế cholinesterase như neostigmin, pyridostigmin, hoặc edrophonium để điều trị suy hô hấp do atracurium besylat.

Phải theo dõi liên tục bệnh nhân dùng atracurium besylat kéo dài trong cấp cứu. Không dùng liều bổ sung trước khi có một đáp ứng chắn chắn với thử nghiệm kích thích dây thần kinh. Nếu không có đáp ứng với kích thích thần kinh, phải ngừng thuốc cho tới khi đáp ứng trở lại.

Atracurium besylat tuy ít kích thích giải phóng histamin hơn một số thuốc giãn cơ khác, nhưng vẫn phải dùng thuốc một cách thận trọng và với liều ban đầu thấp hơn ở người có nhiều nguy cơ do giải phóng histamin (bệnh tim mạch hoặc tiền sử phản ứng phản vệ hoặc hen).

Phải cảnh giác với sự phát triển chứng sốt cao ác tính và chuẩn bị để xử lý ở bệnh nhân được gây mê. Sự kháng với atracurium có thể phát triển ở bệnh nhân bỏng nên cần tăng liều ở bệnh nhân này.

Vì atracurium besylat rất ít tác dụng đến tim mạch, đặc biệt khi dùng liều khuyến cáo, nên thuốc không chống lại được nhịp tim chậm do nhiều thuốc gây mê hoặc do kích thích thần kinh phó giao cảm; do đó phổ biến hơn có tim đập chậm khi atracurium besylat dùng phối hợp trong khi gây mê so với một số thuốc chẹn thần kinh - cơ khác.

Phải dùng atracurium besylat hết sức thận trọng ở bệnh nhân có bệnh nhược cơ nặng vì bệnh này có thể làm tăng tác dụng phong bế thần kinh - cơ của thuốc. Phải theo dõi mức độ phong bế thần kinh - cơ với một máy kích thích dây thần kinh ngoại biên. Cũng theo dõi mức độ phong bế thần kinh - cơ như vậy ở bệnh nhân có rối loạn chất điện giải nghiêm trọng hoặc ung thư di căn toàn thân.

Thời kỳ mang thai

Cho tới nay không có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng về việc sử dụng atracurium besylat ở phụ nữ mang thai nên chỉ sử dụng thuốc này trong thời kỳ mang thai khi lợi ích có thể biện minh cho nguy cơ có thể xảy ra cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Vì không biết atracurium besylat có được phân bố trong sữa mẹ hay không nên phải sử dụng thuốc một cách thận trọng cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn của atracurium besylat thường nhẹ, xảy ra ở khoảng 5% bệnh nhân hoặc ít hơn sau khi tiêm tĩnh mạch và chủ yếu do sự giải phóng histamin. Các tác dụng không mong muốn quan trọng về lâm sàng xảy ra ở 0,8% bệnh nhân dùng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Da: Đỏ bừng da.

Tim mạch: Tăng hoặc giảm huyết áp động mạch trung bình, tăng tần số đập của tim.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Ban đỏ, ngứa, mày đay, nốt phỏng và ban đỏ ở nơi tiêm.

Hô hấp: Tiếng thở khò khè và tăng tiết dịch phế quản.

Tim mạch: Giảm tần số đập của tim.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Tim mạch: Hạ huyết áp, phù mạch.

Khác: Xanh tím, phản ứng dị ứng nặng (như phản ứng dẫn đến ngừng tim), co giật.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hiếm khi phải ngừng thuốc và cần tiến hành điều trị một cách thích hợp khi có tăng tiết dịch phế quản hoặc thở khò khè. Nếu xảy ra nhịp tim chậm nặng, có thể điều trị với atropin. Khi có hạ huyết áp nặng cũng cần phải điều trị (truyền dịch).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Atracurium besylat được tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Trong các phẫu thuật kéo dài, có thể tiêm truyền tĩnh mạch liên tục. Để tiêm truyền tĩnh mạch liên tục, phải pha loãng thuốc tiêm atracurium besylat tới nồng độ 0,2 hoặc 0,5 mg/ml trong dung dịch tiêm dextrose 5%; dextrose 5% và natri clorid 0,9%, hoặc natri clorid 0,9%. Để tránh lo lắng cho người bệnh, chỉ cho thuốc khi người bệnh mất ý thức.

Liều lượng:

Phải điều chỉnh cẩn thận liều atracurium besylat theo sự đáp ứng của từng cá nhân. Để theo dõi một cách chính xác mức độ giãn cơ và giảm thiểu khả năng quá liều, nên dùng máy kích thích dây thần kinh ngoại biên để theo dõi sự phong bế và sự phục hồi ở bệnh nhân được gây mê và được dùng atracurium besylat. Có thể cần phải tăng liều thuốc này ở bệnh nhân bị bỏng.

Liều ban đầu: Người lớn trong việc đặt ống nội khí quản là 0,4 - 0,5 mg/kg. Sau liều ban đầu này, có thể thực hiện đặt ống nội khí quản đối với phẫu thuật không cấp cứu trong vòng 2 - 2,5 phút ở phần lớn bệnh nhân và sự phong bế thần kinh - cơ tối đa thường xảy ra trong vòng 3 - 5 phút. Khi sử dụng đồng thời với gây mê phối hợp, liều ban đầu này thường phong bế thần kinh - cơ đủ trong lâm sàng khoảng 20 - 35 phút. Sự phục hồi tới 25% như lúc đầu sau khoảng 35 - 45 phút và tới 95% khoảng 1 giờ sau khi dùng.

Nhà sản xuất khuyến cáo phải giảm liều ban đầu ở người lớn khoảng 33% (nghĩa là từ 0,25 - 0,35 mg/kg) khi thuốc được cho sau khi gây mê ổn định bằng enfluran hoặc isofluran, giảm ít hơn khoảng 20% nếu gây mê bằng halothan vì halothan chỉ có tác dụng tối thiểu đến hoạt tính phong bế thần kinh - cơ của atracurium besylat.

Liều duy trì - Tiêm tĩnh mạch cách quãng: Để duy trì sự phong bế thần kinh - cơ trong các phẫu thuật kéo dài, liều được hiệu chỉnh theo từng cá nhân và liều thường dùng ở người lớn là 0,08 - 0,1 mg/kg. Ở bệnh nhân được gây mê phối hợp, liều duy trì đầu tiên thường cần thiết ở 20 - 45 phút sau khi dùng liều ban đầu. Có thể dùng liều duy trì nhắc lại ở các khoảng cách tương đối đều là 15 - 25 phút ở bệnh nhân được gây mê phối hợp. Khi enfluran hoặc isofluran được dùng để gây mê hoặc khi dùng liều duy trì atracurium besylat cao hơn, có thể dùng liều duy trì này ở khoảng cách dài hơn.

Tiêm truyền tĩnh mạch liên tục: Trong các phẫu thuật kéo dài, có thể truyền tĩnh mạch liên tục atracurium besylat sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh liều ban đầu. Chỉ bắt đầu tiêm truyền thuốc sau khi bắt đầu phục hồi từ liều tiêm tĩnh mạch ban đầu. Tiêm truyền tĩnh

mạch liên tục cho người lớn với tốc độ ban đầu là 9 - 10 microgam/kg/phút, và sau đó duy trì với tốc độ tiêm truyền là 5 - 9 microgam/kg/phút ở bệnh nhân được gây mê phối hợp. Tốc độ tiêm truyền giảm khoảng 33% khi gây mê ở trạng thái ổn định với enfluran hoặc isofluran.

Trẻ em:

Khuyến cáo đối với liều ban đầu, liều duy trì và tốc độ tiêm truyền tĩnh mạch liên tục atracurium besylat ở trẻ em 2 tuổi trở lên giống như ở người lớn.

Sơ sinh, trẻ bú mẹ, trẻ em < 2 tuổi:

Liều ban đầu: 0,3 - 0,4 mg/kg tiếp theo liều duy trì 0,3 - 0,4mg/kg nếu cần để duy trì phong bế thần kinh - cơ; hoặc: Truyền liên tục: 0,6 - 1,2 mg/kg/giờ hoặc 10 - 20 microgam/kg/phút.

Suy thận:

Không cần phải hiệu chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Việc dùng đồng thời một số thuốc, gồm các thuốc gây mê, thuốc kháng sinh, lithi, thuốc giãn cơ xương, muối magnesi, procainamid và quinidin có thể ảnh hưởng tới hoạt tính phong bế thần kinh - cơ của atracurium besylat.

Thuốc gây mê: Enfluran, isofluran và halothan làm tăng hiệu lực và kéo dài thời gian phong bế thần kinh - cơ gây bởi atracurium besylat.

Thuốc giãn cơ xương: Cho succinylcholin trước khi cho atracurium besylat không ảnh hưởng đến thời giantác dụng phong bế thần kinh - cơ do atracurium besylat. Nhà sản xuất cho rằng atracurium besylat bắt đầu tác dụng nhanh hơn và cường độ tác dụng tăng lên khi cho trước succinylcholin.

Các thuốc chống nhiễm khuẩn: Một số thuốc chống nhiễm khuẩn (như các aminoglycosid, polymyxin) có thể làm tăng hoặc kéo dài sự giãn cơ xương gây bởi atracurium besylat.

Độ ổn định và bảo quản

Trong bao bì kín, để ở nhiệt độ 2 - 8 °C và bảo vệ chống đóng băng. Thuốc tiêm ổn định trong 18 tháng sau khi sản xuất khi bảo quản ở 2 - 8 °C. Khi lấy ra khỏi tủ lạnh, thuốc tiêm atracurium besylat phải được dùng trong vòng 14 ngày, kể cả khi thuốc để tủ lạnh lại sau đó.

Ở nồng độ 0,2 hoặc 0,5 mg/ml, atracurium besylat ổn định trong 24 giờ khi bảo quản ở nhiệt độ phòng hoặc khi để tủ lạnh trong các dung dịch tiêm tĩnh mạch sau đây: dextrose 5%; dextrose 5% và natri clorid 0,9%; hoặc natri clorid 0,9%.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Có sự tăng kích thích giải phóng histamin và các tác dụng tim mạch, đặc biệt là giảm huyết áp, và sự kéo dài thời gian phong bế thần kinh - cơ do quá liều atracurium besylat.

Xử trí: Điều trị hỗ trợ và triệu chứng.

Đảo ngược tác dụng phong bế thần kinh - cơ: Có thể phong bế thần kinh - cơ do atracurium besylat bằng cách dùng một thuốc ức chế cholinesterase như neostigmin, pyridostigmin hoặc edrophonium, thường phối hợp với atropin hoặc glycopyralat để phong bế tác dụng phụ muscarinic của thuốc ức chế cholinesterase.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Hanaatra inj.; Notrixum; Tracrium.

ATROPIN

Tên chung quốc tế: Atropine.

Mã ATC: A03BA01, S01FA01.

Loại thuốc: Thuốc kháng acetyl cholin (ức chế đối giao cảm). Thuốc giải độc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 0,4 mg.

Thuốc tiêm (dung dịch dạng sulphat): 0,05 mg/ml (5 ml); 0,1 mg/ml (5 ml, 10 ml); 0,4 mg/0,5 ml (0,5 ml); 0,4 mg/ml (0,5 ml, 1 ml, 20 ml); 1 mg/ml (1 ml).

Thuốc tiêm 1% dùng trong nhãn khoa.

Thuốc mỡ tra mắt dạng sulphat: 1% (3,5 g); dung dịch nhỏ mắt dạng sulphat: 1% (2 ml; 5 ml; 15 ml) chứa benzalkonium.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Atropin là alcaloid kháng muscarin, một hợp chất amin bậc ba, có cả tác dụng lên trung ương và ngoại biên. Thuốc ức chế cạnh tranh với acetylcholin ở các thụ thể muscarin của các cơ quan chịu sự chi phối của hệ đối giao cảm (sợi hậu hạch cholinergic) và ức chế tác dụng của acetylcholin ở cơ trơn không có dây thần kinh cholinergic. Atropin đầu tiên kích thích sau đó ức chế hệ thần kinh trung ương và có tác dụng chống co thắt ở cơ trơn và làm giảm bài tiết tuyến nước bọt và phế quản; thuốc cũng làm giảm tiết mồ hôi, nhưng ít có tác dụng đến tiết mật và tụy. Atropin ức chế dây thần kinh phế vị nên làm tim đập nhanh. Khi uống với liều điều trị thường dùng, atropin làm giảm trương lực cơ trơn và làm giảm nhu động ruột và dạ dày nhưng ít tác dụng đến bài tiết dạ dày. Với liều điều trị, atropin có tác dụng yếu lên thụ thể nicotin. Do tác dụng đến tần số tim, atropin được dùng để điều trị nhịp tim chậm và vô tâm thu do nhiều nguyên nhân bao gồm cả hồi sức tim - hô hấp. Do tác dụng kháng muscarin, atropin được dùng làm thuốc tiền mê, chống co thắt cơ trơn ở đường tiêu hóa, thận, chống co thắt phế quản, điều trị ngộ độc nấm và thuốc trừ sâu phospho hữu cơ. Ngoài ra, atropin còn được dùng tại chỗ trong nhãn khoa để làm giãn đồng tử và liệt cơ thể mi.

Ức chế tiết nước bọt: Bắt đầu tác dụng sau khi uống 30 - 60 phút hoặc tiêm bắp 30 phút, tác dụng tối đa sau khi uống 2 giờ hoặc tiêm bắp 1 - 1,6 giờ và tác dụng ức chế tiết nước bọt kéo dài tới 4 giờ.

Tăng tần số tim: Bắt đầu tác dụng sau khi uống 30 phút - 2 giờ hoặc tiêm bắp 5 - 40 phút, tác dụng tối đa sau khi uống 1 - 2 giờ hoặc tiêm bắp 20 phút - 1 giờ hoặc tiêm tĩnh mạch 2 - 4 phút.

Giãn phế quản: Bắt đầu có tác dụng trong vòng 15 phút và tác dụng tối đa trong vòng 15 phút đến 1,5 giờ sau khi hít qua miệng.

Atropin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, qua tiêm bắp, qua niêm mạc và một ít qua da lành. Sau khi uống, khoảng 90% liều được hấp thu. Sinh khả dụng của thuốc theo đường uống khoảng 50%. Thời gian đạt được nồng độ tối đa sau khi uống 1,4 đến 4 giờ và sau khi tiêm bắp 30 phút. Thuốc đi khỏi máu nhanh và phân bố khắp cơ thể. Thuốc qua hàng rào máu - não, qua nhau thai và có vết trong sữa mẹ. Sau khi tiêm bắp nửa đời của thuốc thể hiện 2 pha rõ rệt, pha đầu vào khoảng 2 giờ, pha sau khoảng 12,5 giờ hoặc dài hơn. Ở trẻ nhỏ, trẻ em và người cao tuổi nửa đời của thuốc kéo dài hơn. Một phần atropin chuyển hóa ở gan, thuốc đào thải qua thận nguyên dạng 50% và cả dạng chuyển hóa.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng co thắt cơ trơn ở bộ máy tiêu hóa, đường mật, đau quặn thận.

Ngộ độc thuốc trừ sâu (phospho hữu cơ, carbamat), chất độc thần kinh, nấm *Amanita muscaria*.

Nhịp tim chậm, tụt huyết áp trong hồi sức cấp cứu tim - phổi, sau nhồi máu cơ tim, do dùng nitroglycerin, ngộ độc digitalis hoặc do thuốc halothan, propofol, suxamethonium.
Tiền mê.
Triệu chứng ngoại tháp, hội chứng Parkinson do thuốc. Hiện nay thường ít được dùng trong bệnh Parkinson vô căn vì kém hiệu quả hơn các thuốc dopaminergic và gây tổn hại đến nhận thức.
Mắt: Làm giãn đồng tử, liệt cơ thể mi và điều trị viêm màng bồ đào.
Chỉ định khác: Phòng say tàu - xe.
Atropin có thể kết hợp với các thuốc kháng histamin, thuốc co mạch để điều trị một số triệu chứng cảm cúm, ho.

Chống chỉ định
Phì đại tuyến tiền liệt (gây bí đái), liệt ruột hay hẹp môn vị, bệnh nhược cơ (nhưng có thể dùng để giảm tác dụng phụ do muscarin của các thuốc kháng cholinesterase), glôcôm góc đóng hay góc hẹp (làm tăng nhãn áp và có thể thúc đẩy xuất hiện glôcôm), cơn nhịp tim nhanh, triệu chứng ngộ độc giáp trạng.
Trẻ em: Khi môi trường khí hậu nóng hoặc sốt cao.

Thận trọng
Trẻ em và người cao tuổi (dễ bị tác dụng phụ của thuốc), không nên dùng atropin nhỏ mắt cho trẻ em dưới 3 tháng tuổi.
Trẻ em có hội chứng Down.
Người bị tiêu chảy.
Người bị sốt, bị nhược cơ.
Người suy tim, mổ tim.
Người đang bị nhồi máu cơ tim cấp, có huyết áp cao.
Người suy gan, suy thận.
Dùng atropin nhỏ mắt, nhất là ở trẻ em, có thể gây ra ngộ độc toàn thân. Chú ý khi tra mắt cho trẻ em dùng loại atropin 0,5% và dùng bông ấn góc trong mắt trong vài phút, tránh thuốc xuống miệng gây độc.
Dùng atropin nhỏ mắt kéo dài có thể gây kích ứng tại chỗ, sung huyết, phù và viêm kết mạc.

Thời kỳ mang thai
Atropin đi qua nhau thai, sau khi tiêm tĩnh mạch nồng độ tối đa trong máu cuống rốn đạt được sau 5 phút và tác dụng mạnh nhất trên tim thai sau 25 phút. Tuy nhiên, chưa xác định được nguy cơ độc đối với phôi và thai nhi. Cần thận trọng dùng atropin trong các tháng cuối của thai kỳ vì có thể có tác dụng không mong muốn đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú
Mặc dù chưa phát hiện thấy tác dụng không mong muốn ở trẻ sơ sinh nhưng do trẻ rất nhạy cảm với thuốc kháng acetyl cholin, nên cần tránh dùng kéo dài trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
Toàn thân: Khô miệng, khó nuốt, khó phát âm, khát, sốt, giảm tiết dịch ở phế quản.
Mắt: Giãn đồng tử, mất khả năng điều tiết của mắt, sợ ánh sáng.
Tim - mạch: Chậm nhịp tim thoáng qua, sau đó là nhịp tim nhanh, trống ngực và loạn nhịp.
Thần kinh trung ương: Lú lẫn, hoang tưởng, dễ bị kích thích.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Toàn thân: Phản ứng dị ứng, da bị đỏ ửng và khô, nôn.
Tiết niệu: Đái khó.
Tiêu hóa: Giảm trương lực và nhu động của ống tiêu hóa, dẫn đến táo bón.
Thần kinh trung ương: Lảo đảo, choáng váng.

Liều lượng và cách dùng
Uống: Người lớn, liều thường dùng: 0,4 - 0,6 mg (khoảng 0,1 - 1,2 mg) cách 4 - 6 giờ/lần. Trẻ em: 0,01 mg/kg hoặc 0,3 mg/m^2, nhưng thường không quá 0,4 mg cách nhau 4 - 6 giờ. Phải điều chỉnh liều thấp nhất có hiệu quả.
Tiêm: Người lớn: Tiêm bắp, tĩnh mạch hoặc dưới da: 0,4 - 0,6 mg (khoảng 0,3 - 1,2 mg); Trẻ em: 0,01 mg/kg hoặc 0,3 mg/m^2, thường không quá 0,4 mg. Nếu cần, có thể lặp lại cách nhau 4 - 6 giờ.
Ngoại khoa:
Tiền mê: Người lớn 0,4 mg (khoảng 0,2 - 1 mg) tiêm bắp hoặc dưới da 30 - 60 phút trước khi gây mê; trẻ em: Cân nặng 3 kg: 0,1 mg, 7 - 9 kg: 0,2 mg, 12 - 16 kg: 0,3 mg.
Chẹn tác dụng phụ muscarin của thuốc kháng cholinesterase (neostigmin): Người lớn: Tiêm tĩnh mạch atropin liều 0,6 - 1,2 mg cho mỗi liều 0,5 - 2,5 mg neostigmin (atropin tiêm đồng thời nhưng bơm tiêm riêng hoặc một vài phút trước khi dùng thuốc kháng cholinesterase; Sơ sinh và trẻ nhỏ: 0,02 mg/kg atropin cho đồng thời với 0,04 mg neostigmin.
Hồi sức tim - phổi:
Nhịp tim chậm trong hồi sức cấp cứu tim phổi: Người lớn, liều thường dùng 0,5 mg tiêm tĩnh mạch, liều có thể lặp lại cách nhau 3 - 5 phút cho tới khi được tần số tim mong muốn hoặc cho tới tổng liều 3 mg. Điều trị vô tâm thu, hoạt tính điện chậm không mạch, atropin tiêm tĩnh mạch 1 mg, liều có thể lặp lại cách nhau 3 - 5 phút nếu cần cho tới tổng liều 3 mg.
Trẻ em: 0,02 mg/kg tiêm tĩnh mạch hoặc trong tủy xương, liều tối thiểu 0,1 mg và liều đơn tối đa: 0,5 mg ở trẻ em và 1 mg ở thiếu niên. Liều có thể lặp lại 1 lần trong 5 phút tới tổng liều tối đa 1 mg ở trẻ em và 2 mg ở thiếu niên. Liều cao hơn có thể cần trong các trường hợp đặc biệt như ngộ độc phospho hữu cơ hoặc chất độc thần kinh. Liều nhỏ atropin < 0,1 mg có thể gây nhịp tim chậm nghịch thường.
Ngộ độc thuốc trừ sâu phospho - hữu cơ, carbamat, chất độc thần kinh:
Người lớn: Liều đầu tiên: 1 - 2 mg tiêm tĩnh mạch. Liều sau 2 mg có thể tiêm bắp hoặc tĩnh mạch cách nhau 5 - 60 phút cho tới khi các triệu chứng muscarin hết (hết tiết đờm rãi), và nếu triệu chứng trở lại, lại cho thuốc tiếp. Trong trường hợp nặng, có thể cần tới liều 50 mg trong 24 giờ đầu. Khi dùng atropin liều cao, phải giảm dần thuốc để tránh các triệu chứng trở lại đột ngột (như phù phổi). Tổng liều atropin dùng trong ngộ độc carbamat thường ít hơn. Liều atropin cần thiết phụ thuộc rất nhiều vào mức độ nặng của ngộ độc.
Trẻ em: Liều thông thường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch: 0,03 - 0,05 mg/kg cách nhau 10 - 30 phút cho tới khi các triệu chứng muscarin hết. Dùng thuốc lại nếu triệu chứng tái phát.
Giãn đồng tử, liệt cơ thể mi (trước thủ thuật): Dung dịch nhỏ mắt 1%. Nhỏ 1 - 2 giọt 1 giờ trước thủ thuật.
Viêm màng mạch nho: Dung dịch 1%: 1 - 2 giọt, 4 lần/ngày.

Tương tác thuốc
Atropin và rượu: Nếu uống rượu đồng thời với dùng atropin, thì khả năng tập trung chú ý bị giảm nhiều, khiến cho điều khiển xe, máy dễ nguy hiểm.
Atropin và các thuốc kháng acetyl cholin khác: Các tác dụng kháng acetyl cholin sẽ mạnh lên nhiều, cả ở ngoại vi và trung ương. Hậu quả có thể rất nguy hiểm.
Atropin và một số thuốc kháng histamin, butyrophenon, phenothiazin, thuốc chống trầm cảm ba vòng, ức chế MAO: Nếu dùng atropin đồng thời với các thuốc trên thì tác dụng của atropin sẽ tăng lên.

Atropin có thể làm giảm hấp thu thuốc khác vì làm giảm nhu động của dạ dày.

Tương kỵ
Atropin sulfat không thích hợp với các chất bảo quản hydroxybenzoat. Nếu kết hợp sẽ làm atropin mất tác dụng hoàn toàn sau 2 - 3 tuần.
Atropin sulfat dạng tiêm khi trộn với norepinephrin bitartrat, metaraminol bitartat và natri bicarbonat sẽ xảy ra tương kỵ vật lý. Khi trộn atropin sulfat với dung dịch natri methohexital sẽ gây kết tủa trong vòng 15 phút.

Độ ổn định và bảo quản:
Atropin cần bảo quản trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.
Atropin sulfat dạng tiêm cần được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh để đông lạnh, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Khi ngộ độc có các triệu chứng giãn đồng tử, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, thở nhanh, sốt cao, hệ thần kinh trung ương bị kích thích (bồn chồn, lú lẫn, hưng phấn, các phản ứng rối loạn tâm thần và tâm lý, hoang tưởng, mê sảng, đôi khi co giật), buồn nôn, nôn. Trong trường hợp ngộ độc nặng thì hệ thần kinh trung ương bị kích thích quá mức có thể dẫn đến ức chế, hôn mê, suy tuần hoàn, suy hô hấp, rồi tử vong.
Nếu là do uống quá liều thì phải rửa dạ dày, nên cho uống than hoạt trước khi rửa dạ dày. Cần có các biện pháp điều trị hỗ trợ. Có thể dùng diazepam khi bị kích thích và co giật. Không được dùng phenothiazin vì sẽ làm tăng tác dụng của thuốc kháng acetyl cholin.

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

Tên thương mại
Fupin.

AZATHIOPRIN

Tên chung quốc tế: Azathioprine.

Mã ATC: L04AX01.

Loại thuốc: Thuốc ức chế miễn dịch.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 50 mg, 75 mg và 100 mg.
Thuốc tiêm: Lọ 100 mg bột đông khô dạng muối natri đã tiệt khuẩn. Thuốc có màu vàng và phải hòa vào nước vô khuẩn trước khi tiêm tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Azathioprin là một chất chống chuyển hóa có cấu trúc purin, là tiền chất thiopurin của 6-mercaptopurin. Thuốc tác dụng chủ yếu là ức chế miễn dịch. Azathioprin có thể ức chế tổng hợp DNA, RNA và protein. Thuốc có thể liên kết vào acid nucleic, dẫn đến gẫy nhiễm sắc thể, làm acid nucleic dịch sai mã gây việc tổng hợp protein bị sai lệch. Thuốc có thể cản trở chuyển hóa tế bào và ức chế gián phân. Azathioprin là chất ức chế chuyển hóa purin, có thể ức chế tổng hợp RNA và DNA.
Trên người bệnh ghép thận, azathioprin ức chế phản ứng quá mẫn kiểu trung gian tế bào và gây cản trở tạo kháng thể. Thuốc ít có tác dụng khi cơ quan ghép có biểu hiện bị đào thải.
Cơ chế tác dụng của azathioprin trong viêm khớp dạng thấp và các bệnh tự miễn khác còn chưa biết rõ, nhưng có thể có liên quan đến sự ức chế miễn dịch.
Dược động học
Azathioprin hấp thu được dễ dàng qua đường tiêu hóa và đạt nồng độ đỉnh trong máu 1 - 2 giờ sau khi uống. Azathioprin bị phân giải nhanh thành mercaptopurin do chuyển hóa mạnh và chỉ còn một phần nhỏ là azathioprin. Với liều thường dùng, nồng độ azathioprin và chất phân giải mercaptopurin trong máu thường dưới 1 microgam/ml. Cả hai chất này liên kết vừa phải với protein huyết tương (30%) và có thể thẩm tách được. Chuyển hóa tiếp được thực hiện chủ yếu ở gan nhờ enzym xanthin oxydase và ở hồng cầu. Các chất chuyển hóa của azathioprin được đào thải ra nước tiểu. Chỉ có một lượng nhỏ azathioprin và mercaptopurin đào thải nguyên vẹn (1 - 2%). Nửa đời thải trừ của azathioprin là 12 phút, của mercaptopurin là 0,7-3 giờ. Thể tích phân bố của azathioprin là khoảng 0,808 lít/kg.
Nồng độ thuốc trong máu ít có giá trị để tiên đoán hiệu quả điều trị, vì mức độ và hiệu quả lâm sàng tương quan với nồng độ nucleotid thiopurin trong mô hơn là trong huyết tương. Nửa đời của các chất chuyển hóa có chứa S khoảng 5 giờ.
Cả azathioprin và mercaptopurin đều bị oxy hóa hoặc methyl hóa ở hồng cầu và gan. Thuốc và các chất chuyển hóa thải trừ qua nước tiểu. Sau 8 giờ không còn thấy azathioprin hoặc mercaptopurin trong nước tiểu.
Sự chuyển thành acid 6-thiouric không hoạt tính nhờ xanthin oxidase là một quá trình giáng vị quan trọng. Nếu người bệnh dùng alopurinol để ức chế quá trình giáng vị này, thì phải giảm liều azathioprin.

Chỉ định
Azathioprin được dùng làm chất chống chuyển hóa ức chế miễn dịch, dùng đơn độc, hoặc thường phối hợp với các thuốc khác (thường là corticosteroid). Tác dụng điều trị chỉ thấy rõ sau nhiều tuần hoặc nhiều tháng. Vì vậy cần phối hợp để giảm liều của mỗi thuốc và do đó giảm độc tính.
Azathioprin phối hợp với corticosteroid hoặc các phương pháp và các thuốc ức chế miễn dịch khác cho người bệnh nhận cơ quan ghép.
Azathioprin được sử dụng trong kiểm soát điều trị bệnh Crohn hoạt động mức độ trung bình đến nặng hoặc mạn tính, và để duy trì đáp ứng lâm sàng tốt ở những bệnh nhân phụ thuộc corticosteroid và mang lại lợi ích cho những bệnh nhân Crohn rò rỉ.
Azathioprin dùng riêng rẽ hoặc thường phối hợp với corticosteroid và các phương pháp khác cho các bệnh sau: Viêm khớp dạng thấp nặng, luput ban đỏ lan tỏa, viêm da cơ, viêm đa cơ, viêm gan mạn hoạt động tự miễn, bệnh pemphigut thông thường (pemphigus vulgaris), viêm nút quanh động mạch, thiếu máu tiêu huyết tự miễn, xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát. Đối với viêm khớp dạng thấp tiến triển, methotrexat thường cho kết quả tốt hơn nếu xét về hiệu quả/độc tính.

Chống chỉ định
Không dùng azathioprin cho người bệnh mẫn cảm với thuốc. Không dùng cho người mang thai. Người viêm khớp dạng thấp đang điều trị với các thuốc alkyl hóa (cyclophosphamid, clorambucil, melphalan v.v...), không được dùng cùng với azathioprin vì nguy cơ sinh ung thư và nhiễm khuẩn.

Thận trọng
Khả năng gây ung thư của azathioprin còn đang tranh cãi, tuy nhiên nguy cơ thúc đẩy u phát triển đã được xác định; có nghĩa là thuốc

làm cho các tế bào tiền ung thư đang ở trạng thái tiềm ẩn phát triển thành u nhanh hơn và xuất hiện ung thư sớm hơn.
Tỉ lệ các chất chuyển hóa khác nhau ở mỗi người, nên mức độ và thời gian tác dụng thuốc cũng khác nhau.
Độc tính với gan đã xảy ra ở những bệnh nhân dùng azathioprin, đặc biệt ở những bệnh nhân ghép thận. Do vậy, phải kiểm tra chức năng gan ở những bệnh nhân dùng azathioprin. Nên cân nhắc ngừng dùng thuốc nếu xuất hiện vàng da.
Nên chỉ dẫn liều azathioprin thận trọng ở những bệnh nhân suy chức năng thận hoặc những bệnh nhân đang dùng alopurinol. Nên bắt đầu dùng liều nhỏ ở những bệnh nhân suy thận, do azathioprin và các chất chuyển hóa của nó có thể được bài tiết chậm hơn ở những bệnh nhân này dẫn đến tích lũy thuốc.
Độ an toàn và hiệu quả của azathioprin chưa được báo cáo ở những bệnh nhi.
Độc tính của các thuốc ức chế miễn dịch tăng lên ở người cao tuổi, do vậy nên điều chỉnh liều theo độ thanh thải của creatinin và nên bắt đầu với liều gợi ý thấp nhất.

Thời kỳ mang thai
Azathioprin và các chất chuyển hóa có nồng độ thấp ở máu của thai nhi và nước ối. Thuốc có thể gây hại cho thai khi dùng cho người mang thai. Vì vậy, không nên dùng azathioprin cho người bệnh mang thai, kể cả để điều trị viêm khớp dạng thấp.
Bất thường về miễn dịch và các bất thường khác có thể xảy ra ở một số ít trẻ sinh ra từ người mẹ được ghép thận dùng azathioprin. Cần cân nhắc kỹ lợi hại trước khi dùng azathioprin cho người bệnh còn khả năng sinh đẻ. Nếu dùng thuốc khi có thai hoặc nếu người bệnh có thai trong khi dùng thuốc, cần báo trước nguy cơ tiềm tàng có thể xảy ra cho thai nhi. Phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ nên dùng các biện pháp tránh thai thích hợp khi điều trị để tránh có thai.

Thời kỳ cho con bú
Không nên dùng azathioprin cho người đang cho con bú. Azathioprin và các chất chuyển hóa vào sữa mẹ ở nồng độ thấp. Do azathioprin có khả năng gây ung thư, nên cần phải quyết định xem nên ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Tác dụng độc chủ yếu của azathioprin là trên máu và hệ tiêu hóa. Nguy cơ nhiễm khuẩn thứ phát và ung thư cũng đáng kể. Tần số và mức độ nặng nhẹ của các phản ứng phụ thuộc vào liều và thời gian dùng azathioprin, và phụ thuộc vào bệnh cơ bản của người bệnh hoặc liệu pháp phối hợp. Tỉ lệ độc tính trên máu và ung thư ở nhóm người ghép thận cao hơn đáng kể so với ở người điều trị viêm khớp dạng thấp.
Thường gặp, ADR > 1/100
Máu: Giảm bạch cầu trong máu biểu hiện như sau: Ghép thận: trên 50% (mọi mức độ) và 16% (dưới 2500/mm^3). Viêm khớp dạng thấp: 28% (mọi mức độ) và 5,3% (dưới 2500/mm^3), ngoài ra còn giảm tiểu cầu, ức chế tủy xương.
Nhiễm khuẩn thứ phát: 20% (ghép thận đồng loại), dưới 1% viêm khớp dạng thấp.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Toàn thân: Sốt, chán ăn, khó chịu.
Tiêu hóa: Viêm tụy, buồn nôn, nôn, tiêu chảy.
Da: Rụng tóc, phản ứng da.
Gan: Tổn thương chức năng gan, ứ mật, tăng phosphatase kiềm, bilirubin và transaminase.
Cơ xương: Đau cơ, đau khớp.
Tác dụng khác: Nhiễm nặng (nấm, virus, vi khuẩn, sinh vật đơn bào), nguy cơ u lympho bào sau ghép, đột biến gen.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Tuần hoàn: Loạn nhịp tim, hạ huyết áp.
Tiêu hóa: Thủng ruột, xuất huyết ruột.
Hô hấp: Viêm phổi kẽ.
Máu: Thiếu máu đại hồng cầu, xuất huyết, ức chế tủy xương nặng.
Tác dụng khác: Rụng tóc, đau khớp, sốt, bệnh tắc tĩnh mạch gan, quá mẫn, hạ huyết áp, viêm tụy, phát ban.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Người bệnh khi bắt đầu dùng azathioprin cần được xác định công thức máu định kỳ trong khi dùng thuốc và phải báo cáo thầy thuốc nếu có xuất huyết hoặc thâm tím bất thường. Người bệnh phải được thông báo về nguy cơ nhiễm khuẩn khi dùng azathioprin và báo cáo thầy thuốc nếu có các dấu hiệu nhiễm khuẩn. Cần hướng dẫn cẩn thận cho người bệnh, đặc biệt khi dùng azathioprin cho người có tổn thương chức năng thận hoặc dùng phối hợp với alopurinol.
Độc tính trên máu liên quan đến liều dùng và có thể nặng hơn ở người bệnh ghép thận đồng loại đang trải qua giai đoạn đào thải. Người bệnh đang dùng azathioprin phải được xác định công thức máu đầy đủ, kể cả tiểu cầu, hàng tuần trong tháng đầu, mỗi tháng 2 lần vào tháng thứ hai và thứ ba, rồi hàng tháng, nếu cần thay đổi liều dùng hoặc thay đổi phác đồ điều trị. Có thể xảy ra ức chế tạo máu chậm. Cần giảm liều ngay hoặc ngừng thuốc tạm thời nếu bạch cầu giảm nhanh hoặc giảm ít nhưng kéo dài, hoặc có bằng chứng bị ức chế tủy xương. Bạch cầu giảm không tương quan với tác dụng điều trị; do đó không được tăng liều với ý định để làm giảm số lượng bạch cầu.
Nhiễm khuẩn nghiêm trọng là một nguy cơ thường xuyên ở người bệnh dùng lâu thuốc ức chế miễn dịch, đặc biệt đối với người thận ghép. Nhiễm nấm, virus, nhiễm khuẩn và sinh vật đơn bào có thể gây chết và cần xử lý tích cực, cần cân nhắc giảm liều azathioprin, hoặc dùng thuốc điều trị thích hợp khác.

Liều lượng và cách dùng
Ghép thận:
Liều tối thiểu phòng ngừa đào thải thận ghép thay đổi tùy theo từng người, cần điều chỉnh cẩn thận. Liều ban đầu thường 3 - 5 mg/kg, dùng 1 lần trong ngày, bắt đầu từ ngày ghép, và trong một số ít trường hợp dùng 1 đến 3 ngày trước khi ghép. Azathioprin lúc đầu thường tiêm tĩnh mạch dạng muối natri, sau đó dùng viên (với cùng liều) sau khi mổ ghép thận. Tiêm tĩnh mạch chỉ dùng cho người bệnh không dung nạp thuốc uống. Liều duy trì thường giảm còn 1 - 3 mg/kg/ngày. Không tăng liều azathioprin đến liều độc dù thận ghép bị đe dọa đào thải. Khi thấy độc tính trên máu hoặc độc tính khác nghiêm trọng, cần ngừng thuốc, thậm chí việc ngừng thuốc sẽ dẫn đến thận ghép bị đào thải.
Viêm khớp dạng thấp:
Azathioprin thường dùng hàng ngày. Liều ban đầu mỗi ngày khoảng 1 mg/kg uống 1 lần hoặc chia 2 lần trong ngày. Sau 6 - 8 tuần, có thể tăng liều và cứ 4 tuần lại tăng 1 lần, nếu chưa thấy có biểu hiện độc nặng và chưa đạt yêu cầu điều trị. Mức độ tăng liều mỗi lần là 0,5 mg/kg/ngày, trong 4 tuần, cho đến liều tối đa 2,5 mg/kg/ngày. Đáp ứng điều trị thường sau 6 - 8 tuần, một liệu trình thoả đáng tối thiểu là 12 tuần. Sau 12 tuần nếu không đỡ, coi là kháng thuốc.
Điều trị duy trì nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả. Cách 4 tuần giảm liều 1 lần, mỗi ngày giảm 0,5 mg/kg hoặc khoảng 25 mg/ngày, trong khi các trị liệu khác vẫn giữ nguyên. Thời gian tối ưu duy trì azathioprin chưa được xác định. Có thể ngừng đột ngột azathioprin nhưng tác dụng có thể vẫn còn kéo dài.

Dùng cho người suy thận:
Người bệnh đái ít, đặc biệt người bị hoại tử ống thận, độ thanh thải của azathioprin và các chất chuyển hóa sẽ kéo dài, cần phải giảm liều.
Dùng điều trị bệnh Crohn:
Người lớn: liều uống 2 - 4 mg/kg/ngày.
Trẻ em: 1,5 - 2 mg/kg/ngày.
Cách dùng loại tiêm:
Thêm 10 ml nước cất tiêm và lắc nhẹ cho đến khi được dung dịch trong suốt. Dung dịch tương đương 10 mg/ml để tiêm tĩnh mạch. Thuốc có pH khoảng 9,6 và nên dùng trong vòng 24 giờ. Để tiêm truyền, hòa loãng tiếp dung dịch thuốc với dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5%. Tổng thể tích tùy thuộc vào thời gian tiêm truyền, thường là 30 đến 60 phút (có thể từ 5 phút đến 8 giờ). Bất kỳ lúc nào thuốc pha ra phải kiểm tra bằng mắt xem có vẩn đục hoặc biến màu hay không trước khi tiêm.

Tương tác thuốc
Cũng như với 6-mercaptopurin, alopurinol phối hợp với azathioprin có thể làm tăng độc tính, do alopurinol ức chế xanthin oxidase là enzym tối quan trọng trong dị hóa nhiều purin, kể cả 6-mercaptopurin. Nói chung, tốt nhất là tránh dùng 2 loại thuốc này với nhau. Khi buộc phải dùng phối hợp nên giảm liều azathioprin 25 - 33% so với liều azathioprin thường dùng đơn độc.
Các thuốc ảnh hưởng đến tạo tế bào tủy, dùng đồng thời với cotrimoxazol, có thể làm giảm bạch cầu mạnh, đặc biệt ở người ghép thận.
Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin để chữa tăng huyết áp cho người đang dùng azathioprin sẽ gây giảm bạch cầu và thiếu máu nặng.
Azathioprin có thể ức chế tác dụng chống đông của warfarin.
Azathioprin có thể làm tăng tác dụng của mercaptopurin, natalizumab, vaccin virus sống, leflunomid.
Azathioprin có thể làm giảm tác dụng của vaccin virus chết, các chất đối kháng vitamin K.
Các thuốc sau có thể làm tăng tác dụng của azathioprin: Các dẫn chất của 5-ASA, các chất ức chế enzym chuyển đổi angiotensin (ACE), alopurinol, sulfamethoxazol, trastuzumab, trimethoprim, febuxostat.
Các thuốc sau có thể làm giảm tác dụng của azathioprin: Echinacea.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở 15 - 25 ^{o}C, trong lọ kín để ở nơi khô ráo. Tránh ánh sáng và ẩm.
Muối natri của azathioprin tan được trong nước để cho dung dịch 10 mg/ml, dung dịch ổn định trong 24 giờ ở 15 - 25 ^{o}C.

Tương kỵ
Azathioprin ổn định trong dung dịch trung tính hoặc có pH acid, nhưng thủy phân thành mercaptopurin sẽ xảy khi pH kiềm, đặc biệt khi nóng.
Sự chuyển thành mercaptopurin cũng xảy ra khi có các hợp chất sulfhydryl như cystein, glutathion và hydrogen sulfid.

Quá liều và xử trí
Liều rất lớn azathioprin có thể dẫn đến giảm sản tủy xương, xuất huyết, nhiễm khuẩn và chết. Khoảng 30% azathioprin liên kết với protein huyết tương, nhưng khoảng 45% có thể loại bỏ bằng cách thẩm tách máu trong 8 giờ. Có một thông báo về một người bệnh ghép thận sau khi uống một liều duy nhất tới 7 500 mg azathioprin, có các phản ứng độc ngay lập tức là buồn nôn, nôn, ỉa chảy, sau đó là giảm bạch cầu nhẹ và chức năng gan thay đổi nhẹ. Công thức bạch cầu, AST và bilirubin trở lại bình thường sau 6 ngày dùng thuốc.
Điều trị triệu chứng và dùng các biện pháp hỗ trợ, gồm rửa dạ dày và sử dụng than hoạt khi quá liều.

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

Tên thương mại
Wedes.

AZITHROMYCIN

Tên chung quốc tế: Azithromycin.

Mã ATC: J01FA10, S01AA26.

Loại thuốc: Thuốc kháng sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nang chứa azithromycin dihydrat tương đương 250 mg và 500 mg azithromycin.
Bột pha hỗn dịch uống azithromycin dihydrat tương đương 200 mg azithromycin/5 ml.
Thuốc tiêm tĩnh mạch 500 mg azithromycin.
Thuốc nhỏ mắt dung dịch 1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Azithromycin là một kháng sinh macrolid có hoạt phổ rộng hơn so với erythromycin và clarithromycin. Azithromycin thường có tính chất kìm khuẩn nhưng nếu ở nồng độ cao cũng có thể diệt khuẩn đối với một số chủng chọn lọc. *In vitro,* tính chất diệt khuẩn đã thấy đối với *Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae* và *H. influenzae.*
Azithromycin ức chế tổng hợp protein ở các vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn vào các cấu trúc dưới phân tử (subunit) của ribosom 50S, cũng giống như các macrolid khác (erythromycin, clarithromycin, clindamycin, lincomycin, và cloramphenicol). Hoạt tính kháng khuẩn của azithromycin bị giảm ở pH thấp. Thuốc phải vào trong các thực bào mới có hoạt tính chống lại các vi khuẩn gây bệnh nội bào (*S. aureus, Legionella pneumophila, Chlamydia trachomatis, Salmonella typhi).*
Phổ tác dụng:
Vi khuẩn ưa khí Gram dương: Azithromycin có tác dụng *in vitro* và *in vivo* đối với *S. aureus, Streptococcus agalactiae, S. pneumoniae* và *S. pyogenes.* Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của azithromycin đối với đa số tụ cầu và liên cầu khuẩn thường tương tự hoặc cao hơn gấp 2 lần MIC của erythromycin; azithromycin không ức chế được các chủng phân lập kháng erythromycin. Tụ cầu khuẩn kháng methicilin và tụ cầu khuẩn coagulase âm (*Staphylococcus epidermidis)* thường kháng cả hai azithromycin và erythromycin. Azithromycin không tác dụng với các cầu khuẩn ruột *(Enterococcus faecalis).*
Vi khuẩn ưa khí Gram âm: Azithromycin tác dụng gấp 2 tới 8 lần so với erythromycin đối với các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm với erythromycin: *Haemophilus influenzae, H. ducreyi, Moraxella catarrhalis, Legionella pneumophila* và *N. gonorrhoeae.* Azithromycin cũng có tác dụng *in vitro* đối với *N. meningitidis* và một số chủng *Bordetella pertussis* và *Legionella pneumophila.*
Mycobacteria: Azithromycin có tác dụng *in vitro* và *in vivo* đối với

Mycobacterium avium complex (MAC). Nhưng *M. tuberculosis, M. kansaii, M. scrofulaceum, M. leprae* kháng với azithromycin. Vi khuẩn kỵ khí: *Clostridium perfringens, Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium acnes, Prevotella* (trước đây là *Bacteroides* spp.) nhạy cảm với azithromycin.

Chlamydiae: Có tác dụng *in vitro* và *in vivo* với *Chlamydophila pneumophilae* và *C. trachomatis*. *Mycoplasma:* Azithromycin thường có tác dụng tương đương đối với *Mycoplasma pneumoniae* so với erythromycin hoặc clarithromycin, nhưng tác dụng kém hơn đối với *Ureoplasma urealyticum* so với clarithromycin.

Xoắn khuẩn: Có tác dụng *in vitro* và *in vivo* với *Borrelia burgdorferi* gây bệnh Lyme, *in vitro* với *Treponema pallidum* nhưng hiệu quả và độ an toàn chưa được xác định.

Các vi sinh khác: có tác dụng *in vitro* và *in vivo* với *Toxoplasma gondii, Entamoeba histolytica, Plasmodium falsiparum, Rickettsia*.

Kháng thuốc: Vi khuẩn kháng macrolid có thể tự nhiên hoặc mắc phải. Kháng thuốc liên quan đến nhiều yếu tố trong đó có yếu tố giảm tính thẩm thấu của vỏ tế bào vi khuẩn hoặc thay đổi protein ribosom 50S ở vị trí thụ thể làm giảm ái lực của macrolid gắn vào tế bào vi khuẩn. Có kháng chéo giữa erythromycin, clarithromycin và azithromycin đối với liên cầu khuẩn và tụ cầu khuẩn.

Dược động học

Azithromycin có một đặc điểm là nồng độ thuốc trong huyết tương thấp nhưng nồng độ thuốc trong mô lại cao và tồn tại lâu.

Hấp thu: Sau khi uống, azithromycin được hấp thu nhanh nhưng không hoàn toàn, tuy vậy vẫn cao hơn erythromycin. Sinh khả dụng tuyệt đối khi uống azithromycin với liều đơn từ 500 mg đến 1,2 g (viên nén, nang, hỗn dịch) khoảng 34 - 42%. Khi uống 500 mg hỗn dịch azithromycin (2 nang 250 mg) ở người khoẻ mạnh lúc đói, nồng độ đỉnh azithromycin trong huyết tương khoảng 0,5 microgam/ml và đạt được khoảng 2 giờ sau khi uống, mức độ hấp thu (AUC) cũng tương đương. Nhưng không có sự tương đương sinh khả dụng giữa hỗn dịch giải phóng kéo dài với hỗn dịch thông thường. Sinh khả dụng của azithromycin dung dịch uống giải phóng kéo dài xấp xỉ 83% sinh khả dụng khi uống hỗn dịch thông thường, và thông thường nồng độ đỉnh đạt được khoảng 2,5 giờ chậm hơn so với hỗn dịch uống thông thường. Ở người cao tuổi (65 - 85 tuổi) các thông số dược động học tương tự như người trưởng thành trẻ tuổi. Nồng độ azithromycin huyết tương sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều duy nhất 500 mg cao hơn rõ ràng so với uống cùng liều.

Thức ăn trong dạ dày có thể tác động đến mức độ hấp thu azithromycin uống; tuy nhiên tác dụng của thức ăn đến hấp thu, phụ thuộc vào dạng thuốc được dùng. Thức ăn không có tác dụng nhiều đến mức độ hấp thu (AUC) khi uống viên nén hoặc hỗn dịch uống thông thường ở người lớn nhưng tốc độ hấp thu có thể tăng (nồng độ đỉnh thuốc trong huyết tương). Nhưng nồng độ thuốc trong huyết tương tăng do thức ăn không lâu, tồn tại dưới 4 giờ.

Phân bố: Azithromycin phân bố phần lớn vào mô và dịch cơ thể sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Azithromycin tập trung vào các thực bào gồm có bạch cầu đa nhân, đơn nhân, đại thực bào và nguyên sợi bào; tỷ lệ nồng độ thuốc trong tế bào và ngoài tế bào vượt quá 30 sau 1 giờ và tới 200 sau 24 giờ. Azithromycin được giải phóng chậm hơn từ các thực bào so với erythromycin, nên một nồng độ đáng kể azithromycin được duy trì trong một thời gian dài trong các tế bào đó. Tác dụng kháng khuẩn của azithromycin liên quan đến pH (chỉ có azithromycin không ion hóa mới có hoạt tính kháng khuẩn). Chỉ có một nồng độ rất thấp azithromycin (< 0,01 microgam/ml) ở trong dịch não tuỷ khi màng não không bị viêm. Azithromycin qua nhau thai và phân bố vào máu dây nhau và nước ối. Azithromycin phân bố vào sữa.

Thải trừ: Thải trừ theo nhiều pha, phản ánh phân bố ban đầu nhanh vào các mô, tiếp theo là đào thải chậm. Thể tích phân bố (V_d): 23 - 31 lít/kg, hệ số thanh thải: 38 lít/giờ ở người lớn. Azithromycin chuyển hoá ở gan và đào thải phần lớn qua mật; chỉ có 6% được đào thải dạng không thay đổi qua nước tiểu. Nửa đời ($t_{1/2}$) pha cuối cùng 11 - 68 giờ.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới do *H. influenzae, M. catarrhalis, S. pneumoniae, S. pyogenes*) nhẹ và vừa: Viêm họng, viêm amidan, viêm tai giữa cấp, viêm xoang cấp, viêm phổi mắc tại cộng đồng vừa và nặng, đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc của da *do S. aureus, S. pyogenes* hoặc *S. agalactia (Streptococcus* nhóm B).

Bệnh lây qua đường tình dục: Bệnh hạ cam do *Haemophilus ducreyi*; bệnh lậu không biến chứng do *N. gonorrhoeae* nhạy cảm; viêm niệu quản không do lậu cầu.

Nhiễm *Chlamydia trachomatis*: Nhiễm *C. trachomatis* ở hệ tiết niệu - sinh dục; viêm phổi do *C. trachomatis* ở trẻ em; bệnh mắt hột do *C. trachomatis*; viêm cấp các cơ quan trong tiểu khung do *C. trachomatis.*

Nhiễm *Legionella pneumophila.*

Nhiễm phức hợp *Mycobacterium avium* (MAC): Dự phòng tiên phát nhiễm MAC lan tỏa; điều trị và dự phòng tái phát do nhiễm MAC lan tỏa; điều trị nhiễm MAC ở phổi ở người lớn HIV âm tính. Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do liên cầu khuẩn tan huyết nhóm Viridans ở người dị ứng với penicilin.

Ho gà do *Bordetella pertussis*.

Một số các bệnh khác đã từng được chỉ định làm thuốc thay thế:

Bệnh xoắn khuẩn do *Leptospira*; bệnh Lyme; bệnh sốt rét; loét tá tràng nhiễm *Helicobacter pylori*; tả do Vibrio O1 hoặc O139; nhiễm *Cryptosporodium* ở người nhiễm HIV; người lành mang mầm bệnh *N. meningitidis*; nhiễm *Toxoplasma gondii*.

Bệnh giang mai tiên phát, thứ phát hoặc giang mai tiềm tàng giai đoạn sớm cho người dị ứng với penicilin.

Bệnh thương hàn và các nhiễm *Salmonella* khác (chỉ dùng sau khi đã kháng fluoroquinolon). Nhiễm *Shigella*, *E. coli*.

Chống chỉ định

Không sử dụng cho người bệnh quá mẫn với azithromycin hoặc với bất kỳ kháng sinh nào thuộc nhóm macrolid.

Thận trọng

Nhà sản xuất cảnh báo là azithromycin uống không được dùng để điều trị ngoại trú viêm phổi vừa và nặng hoặc người bệnh có nguy cơ bị nhiễm khuẩn tại bệnh viện, suy giảm miễn dịch. Những trường hợp này phải điều trị tại bệnh viện.

Do azithromycin đào thải chủ yếu qua gan nên phải dùng thận trọng ở người có chức năng gan bị tổn thương. Ngoài ra, tuy thông tin còn ít, azithromycin phải dùng thận trọng cho người có chức năng thận bị tổn hại có tốc độ lọc cầu thận dưới 10 ml/phút.

Tuy chưa có báo cáo trong thử nghiệm lâm sàng, nhưng khi dùng kháng sinh macrolid (như erythromycin), đã thấy có, tuy rất hiếm, loạn nhịp tim, QT kéo dài, xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất. Cần phải thận trọng khi sử dụng azithromycin, nhất là khi phối hợp nhiều thuốc, cho người bệnh đã có bệnh tim.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu nghiên cứu trên người mang thai. Chỉ nên sử dụng azithromycin khi không có các thuốc thích hợp khác. Số liệu sơ bộ cho thấy azithromycin có thể dùng an toàn và có hiệu quả để điều

trị nhiễm *Chlamydia* ở người mang thai; tuy vậy, số liệu chưa đủ để khuyến cáo dùng thường quy azithromycin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Azithromycin đã phát hiện vào sữa mẹ. Thuốc phải dùng thận trọng cho người mẹ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Cũng như erythromycin, azithromycin là thuốc được dung nạp tốt, và tỷ lệ tác dụng không mong muốn thấp (khoảng 13% số người bệnh). Hay gặp nhất là rối loạn tiêu hóa (khoảng 10%) với các triệu chứng như buồn nôn, đau bụng, co cứng cơ bụng, nôn, đầy hơi, ỉa chảy, nhưng thường nhẹ và ít xảy ra hơn so với dùng erythromycin. Có thể thấy biến đổi nhất thời số lượng bạch cầu trung tính hay tăng nhất thời enzym gan, đôi khi có thể gặp phát ban, đau đầu và chóng mặt.

Ảnh hưởng thính giác: Sử dụng lâu dài ở liều cao, azithromycin có thể làm giảm sức nghe có hồi phục ở một số người bệnh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Nôn, ỉa chảy, đau bụng, buồn nôn.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Toàn thân: Mệt mỏi, đau đầu, chóng mặt, ngủ gà.

Tiêu hóa: Đầy hơi, khó tiêu, không ngon miệng.

Da: Phát ban, ngứa.

Tác dụng khác: Viêm âm đạo, cổ tử cung.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ. Da: Phù mạch.

Gan: Transaminase tăng cao.

Máu: Giảm nhẹ bạch cầu trung tính nhất thời.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Azithromycin thường dung nạp tốt. Đa số ADR nhẹ hoặc trung bình, ít tai biến hơn erythromycin và thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Cho uống viên hoặc hỗn hợp uống azithromycin cùng với thức ăn có thể cải thiện được khả năng dung nạp thuốc. Các phản ứng dị ứng nghiêm trọng hiếm xảy ra. Các triệu chứng thường hết khi ngừng thuốc và phải điều trị triệu chứng. Tuy nhiên các biểu hiện dị ứng lại xuất hiện khi dừng điều trị triệu chứng ban đầu. Đối với trường hợp nặng, phải theo dõi và điều trị triệu chứng trong một thời gian dài. Các bất thường về test chức năng gan ở người bệnh điều trị azithromycin thường hồi phục, nhưng nếu cao nhiều, phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Azithromycin có thể uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch, không được tiêm thẳng vào tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Thuốc uống: Viên thông thường hoặc hỗn dịch uống thông thường chứa 100 mg hoặc 200 mg azithromycin trong 5 ml hoặc chứa một liều duy nhất 1 g có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn. Thuốc chứa một liều duy nhất 1 g không được chia thành nhiều liều nhỏ và không được dùng cho trẻ em. Hỗn dịch uống azithromycin giải phóng kéo dài đã được hoàn nguyên chứa 2 g azithromycin phải uống một lần duy nhất lúc đói (ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn). Nếu người bệnh nôn trong vòng 1 giờ sau khi uống hỗn dịch giải phóng chậm, phải tham khảo ý kiến thầy thuốc. Nếu bệnh nhân nôn trong vòng 5 phút sau khi uống hỗn dịch giải phóng chậm, phải cân nhắc cho điều trị thêm vì chỉ có thể một lượng thuốc tối thiểu được hấp thu. Nếu nôn trong vòng 5 - 60 phút sau khi uống, phải cân nhắc cách điều trị khác vì chưa đủ số liệu để xác định mức hấp thu. Nếu uống lúc đói mà nôn ít nhất 60 phút sau khi uống liều 2 g, không cần phải uống thêm hoặc thay đổi cách điều trị khác.

Tuy hỗn dịch uống giải phóng kéo dài không cần chú ý đến các thuốc chống acid như magnesi hydroxyd và/hoặc nhôm hydroxyd nhưng các chế phẩm azithromycin uống thông thường không được uống cùng một lúc với các thuốc chống acid này.

Gói chứa 1 liều 1 g hỗn dịch azithromycin uống: Pha với 60 ml nước trộn đều và uống ngay. Trộn thêm 60 ml nước nữa để đảm bảo uống đủ liều. Hỗn dịch azithromycin nhiều liều để uống (lọ chứa 300 mg azithromycin). Cho 9 ml nước vào lọ chứa 300 mg azithromycin để được một hỗn dịch chứa 100 mg/5 ml azithromycin hoặc cho 9, 12 hoặc 15 ml nước vào lọ chứa 600 mg, 900 mg hoặc 1,2 g azithrromycin tương ứng để có một hỗn dịch chứa 200 mg/5 ml. Lọ phải đậy kín và lắc trước khi uống.

Hỗn dịch azithromycin uống giải phóng kéo dài một liều duy nhất: Cho 60 ml nước vào lọ chứa 2 g azithromycin. Phải lắc kỹ khi pha và ngay trước khi uống. Phải uống 1 lần. Không dùng cho trẻ em.

Thuốc tiêm truyền tĩnh mạch: Cho đúng 4,8 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ chứa 500 mg để có một dung dịch chứa 100 mg/ml azithromycin. Pha loãng trước khi tiêm với 250 hoặc 500 ml dung dịch tiêm tĩnh mạch phù hợp để có nồng độ là 2 hoặc 1 mg/ml. Không được thêm thuốc khác hoặc dùng cùng dây truyền với thuốc khác.

Tốc độ truyền: Thông thường dung dịch có nồng độ 1 mg/ml được truyền trong 3 giờ, nếu nồng độ 2 mg/ml thường truyền trong 1 giờ. Nhà sản xuất khuyến cáo nếu dung dịch chứa liều 500 mg azithromycin phải truyền trong thời gian ít nhất 1 giờ.

Liều lượng:

Người lớn: Viêm họng, viêm amidan, viêm xoang cấp, đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, viêm phổi mắc tại cộng đồng nhẹ hoặc vừa, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da: Uống 500 mg 1 liều duy nhất vào ngày thứ 1, tiếp theo uống 250 mg/1 lần/ngày từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 5 (tổng liều 1,5 g cho trong 5 ngày). Nếu dùng hỗn dịch giải phóng kéo dài: 1 liều duy nhất 2 g.

Viêm niệu quản và viêm cổ tử cung do *Chlamydia trachomatis* (không do lậu cầu) hoặc bệnh hạ cam (do *Hemophilus ducreyi*): 1 liều duy nhất 1 g. Nếu viêm niệu quản dai dẳng hoặc tái phát: 1 liều duy nhất azithromycin phối hợp với 1 liều duy nhất metronidazol hoặc tinidazol. Bệnh mắt hột: 20 mg/kg (cho tới 1 g) uống 1 liều duy nhất.

Bệnh tả do *Vibrio cholera* O1 hoặc O139: liều duy nhất 1 g.

Bệnh nhiễm *Cryptosporodium* ở người nhiễm HIV: 600 mg/lần/ngày trong 4 tuần phối hợp với uống paromomycin (1 g ngày uống 2 lần trong 12 tuần).

Bệnh lậu (viêm niệu quản và viêm cổ tử cung) khi không có thuốc khác tốt hơn: 1 liều duy nhất 2 g (chế phẩm thông thường). Nhưng hay gây tai biến, phải theo dõi ít nhất 30 phút. Nên uống thuốc cùng với thức ăn. Không dùng liều thấp hơn và chỉ dùng khi thật cần thiết vì dễ gây kháng macrolid.

Bệnh Leptospira: 1 liều duy nhất 1 g vào ngày 1 sau đó cho 500 mg/lần/ngày trong 2 ngày. Có thể cho 15 mg/kg/ngày chia thành 2 liều nhỏ, cho trong 7 ngày.

Nhiễm *Mycobacterium avium complex* (MAC): Dự phòng tiên phát nhiễm MAC lan toả ở người lớn và thiếu niên nhiễm HIV giai đoạn muộn: Liều uống azithromycin 1,2 mg/1 lần/tuần. Thường dùng đơn độc nhưng có thể phối hợp với rifabutin 300 mg/ngày. Điều trị và dự phòng tái phát nhiễm MAC lan tỏa: 600 mg/1 lần/ngày, phối hợp với ethambutol (15 mg/kg/ngày), có thể thêm thuốc chống nấm tuỳ theo quyết định của thầy thuốc. Ở người lớn và thiếu niên nhiễm HIV giai đoạn muộn: 500 - 600 mg azithromycin uống 1 lần/ngày phối hợp với ethambutol (15 mg/kg/ngày) kèm theo hoặc không kèm theo rifabutin (300 mg/1 lần/ngày). Điều trị

nhiễm MAC ở phổi: điều trị ban đầu azithromycin uống 500 - 600 mg/1lần, 3 lần hàng tuần phối hợp với ethambutol (25 mg/kg/lần, 3 lần hàng tuần) và rifampin (600 mg/lần, 3 lần hàng tuần). Điều trị phải tiếp tục cho tới khi nuôi cấy âm tính trong 1 năm.

Ho gà: Liều đầu uống 500 mg/lần/ngày, ngày 2 đến ngày 5: 250 mg/lần/ngày.

Nhiễm *Neisseria meningitidis*: Người lành mang mầm bệnh: 500 mg/1 liều.

Nhiễm *Shigella* liều đầu uống 500 mg/lần ngày 1; ngày 2 đến ngày 5: 250 mg/lần/ngày.

Thương hàn: Uống 1 g/lần/ngày, uống trong 5 ngày. Có thể dùng liều 8 - 10 mg/kg/ngày (tới 500 mg) uống 1 lần, uống trong 7 ngày.

Toxoplasma gondii: 900 - 1 200 mg/lần/ngày, phối hợp với pyrimethamin và leucovirin cho ít nhất trong 6 tuần.

Ỉa chảy khi đi du lịch: Liều duy nhất 1 g (chế phẩm thông thường) hoặc 500 mg/lần/ngày trong 3 ngày. Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (ở người dị ứng với penicillin): 1 liều duy nhất 500 mg cho 30 - 60 phút trước khi phẫu thuật.

Viêm phổi tại cộng đồng: Nếu dùng hỗn dịch giải phóng kéo dài (nhẹ, vừa): 1 liều duy nhất 2 g. Nếu phải tiêm truyền tĩnh mạch: 500 mg/liều/ngày. Cho trong 3 ngày, sau đó cho uống 500 mg/1 lần/ngày cho đủ 7 - 10 ngày điều trị. Chuyển từ tiêm sang uống phải tuỳ theo từng trường hợp.

Bệnh viêm tiểu khung: Tiêm truyền tĩnh mạch 500 mg/ngày, trong 1 - 2 ngày, sau đó cho tiếp uống 250 mg/ngày để cho đủ 7 ngày điều trị.

Trẻ em: Viêm tai giữa cấp (> hoặc 6 tháng tuổi): ngày thứ nhất 10 mg/kg/lần/ngày; tiếp theo là 5 mg/kg/ngày/1 lần vào ngày 2 cho đến ngày 5. Viêm họng, viêm amidan do *Streptococcus pyogenes* (liên cầu khuẩn tan huyết beta nhóm A) (trên hoặc bằng 2 tuổi): 12 mg/kg/ngày uống 1 liều duy nhất, uống trong 5 ngày. Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn: 15 mg/kg, 1 giờ trước khi phẫu thuật. Tiêm truyền tĩnh mạch (> 16 tuổi) độ an toàn và hiệu quả chưa được xác định.

Viêm phổi mắc tại cộng đồng trên hoặc bằng 6 tháng tuổi: 10 mg/kg (tối đa 500 mg) uống 1 lần vào ngày thứ 1, tiếp theo là 5 mg/kg/lần/ngày (tối đa 250 mg/ngày) cho vào ngày thứ 2 đến ngày thứ 5.

Bệnh mắt hột: 20 mg/kg (tối đa 1 g): 1 liều duy nhất. Hoặc 20 mg/kg/lần/tuần trong 3 tuần hoặc 20 mg/kg/lần, cách 4 tuần/1 lần, tổng liều: 6 tuần. Nhiễm *Escherichia coli* (ETEC): 10 mg/kg/lần/ngày trong 2 ngày.

Thương hàn và nhiễm *Salmonella*: 20 mg/kg (tối đa 1 g) ngày uống 1 lần, uống trong 5 - 7 ngày. Người cao tuổi: liều như người lớn.

Tổn thương gan, thận: Có thể cần thiết phải giảm liều, tuy chưa có hướng dẫn.

Tương tác thuốc

Dẫn chất nấm cựa gà: Không sử dụng đồng thời azithromycin với các dẫn chất nấm cựa gà vì có khả năng ngộ độc.

Các thuốc kháng acid: Khi cần thiết phải sử dụng, azithromycin chỉ được dùng ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng các thuốc kháng acid, trừ azithromycin uống giải phóng chậm.

Carbamazepin: Trong nghiên cứu dược động học ở những người tình nguyện khỏe mạnh, không thấy ảnh hưởng nào đáng kể tới nồng độ carbamazepin hoặc các sản phẩm chuyển hóa của chúng trong huyết tương.

Cimetidin: Dược động học của azithromycin không bị ảnh hưởng nếu uống một liều cimetidin trước khi sử dụng azithromycin 2 giờ.

Cotrimoxazol: Khi phối hợp không cần chỉnh liều. Cyclosporin: Một số kháng sinh nhóm macrolid làm tăng nồng độ của cyclosporin, vì vậy cần theo dõi nồng độ và điều chỉnh liều dùng của cyclosporin cho thích hợp.

Digoxin: Đối với một số người bệnh, azithromycin có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa digoxin trong ruột. Vì vậy khi sử dụng đồng thời 2 thuốc này, cần phải theo dõi nồng độ digoxin vì có khả năng làm tăng hàm lượng digoxin.

Methylprednisolon: Những nghiên cứu được thực hiện trên những người tình nguyện khỏe mạnh đã chứng tỏ rằng azithromycin không có ảnh hưởng đáng kể nào đến dược động học của methylprednisolon.

Pimosid: Chống chỉ định phối hợp với các macrolid vì nguy cơ QT kéo dài và nhiều tai biến tim mạch nghiêm trọng.

Theophylin: Chưa thấy bất kỳ ảnh hưởng nào đến dược động học khi 2 thuốc azithromycin và theophylin cùng được sử dụng ở những người tình nguyện khoẻ mạnh, nhưng nói chung nên theo dõi nồng độ theophylin khi cùng sử dụng 2 thuốc này cho người bệnh.

Thuốc kháng retrovirus: Thuốc ức chế protease HIV (atanazavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir): không cần điều chỉnh liều. Riêng đối với nelfinavir, phải theo dõi sát các ADR của azithromycin. Thuốc ức chế enzym phiên mã ngược kháng retrovirus không nucleosid (efavirenz): không cần điều chỉnh liều. Thuốc kháng retrovirus nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (didanosin, zidovudin): không cần điều chỉnh liều.

Thuốc làm giảm lipid máu: Nhà sản xuất cho rằng khi phối hợp azithromycin với atorvastatin, không cần phải điều chỉnh liều. Tuy nhiên, có một bệnh nhân dùng dài ngày lovastatin, khi uống azithromycin (250 mg/ngày trong 5 ngày) đã bị tiêu cơ vân. Tuy cơ chế của tương tác này chưa được xác định, cần phải cân nhắc khi phối hợp azithromycin, erythromycin hoặc clarithromycin với lovastatin.

Warfarin: Khi nghiên cứu về dược động học trên những người tình nguyện khoẻ mạnh dùng liều đơn 15 mg warfarin, azithromycin không ảnh hưởng đến tác dụng chống đông máu. Có thể sử dụng 2 thuốc này đồng thời, nhưng vẫn cần theo dõi thời gian đông máu của người bệnh.

Độ ổn định và bảo quản

Đóng gói trong bao bì kín, tránh ẩm và ánh sáng, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Triệu chứng điển hình quá liều của kháng sinh macrolid thường là giảm sức nghe, buồn nôn, nôn và ỉa chảy. LD 50 uống ở chuột: 3 000 - 4 000 mg/kg.

Xử trí: Rửa dạ dày và điều trị hỗ trợ.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Acizit; Agitro; AlembicAzithral; Alozilacto; Arioxina; Asiclacin; Athxin; Ausmax; Azee; Azencin; Azicap 250; Azicine; Aziefranc; Aziefti; Azieurolife; Azifar 500; Azifonten 250; Azigene; Azikago; Azikid; Azilide; Azimax 250; Azindus 500; Aziplus; Azirode; Azirutec; Azismile Dry Syrup; Azissel; Azithfort; Azithrin-250; Azitino;

Azitnew; Azitomex; Azitromicina Farmoz; Aziuromine; Aziwok; Azizi; Azoget; Azotimax; Azyter; Azythronat; Babyzirmax; Becazithro; Binozyt; Bivazit; Cadiazith; Capzith 250; Carlozik; Cefren; Cromazin; Doromax; Euphoric- Azoric; Fabazixin; Frazix; Geozif; Glazi; Hamilion-500; Heptamax; Ipcazifast; Katrozax; Kazaston Caps.; Macromax; Macsure; Maczith-250; Markaz 250; Maxazith; Megazith Soft; Mulasmin-500; Mybrucin; Myeromax 500; Nadymax 500; Nawazit; Neazi; Neozith 250; Opeatrop 250; Opeazitro; Osazit oral; pms-Azimax; Puzicil; PymeAzi; Quafa-Azi 250; Ry-Ril; SaVi Azit; Sazith-250; Sisocin; Sukanlov; Synazithral; Synerzith; Tauxiz; Tazamax Dry; Thromax; Thromiz-500; Tobpit; Trom 250; Vizicin 125; Zaha; Zikiss; Zithronam; Zitrex 500; Zitrocin-OPC; Zitrolid; Zitromax; Zybitrip; Zycin DT; Zylyte 100 DT; Zymycin.

AZTREONAM

Tên chung quốc tế: Aztreonam.

Mã ATC: J01DF01.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm beta-lactam (monobactam).

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha tiêm (chứa L-arginin 780 mg/g): lọ 0,5 g, 1 g, 2 g.

Dịch tiêm truyền 1 g/50 ml (trong 3,4% dextrose), 2 g/50 ml (trong 1,4% dextrose).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Aztreonam là một monobactam và là một kháng sinh beta-lactam đơn vòng tổng hợp, có tác dụng trên nhiều vi khuẩn ưa khí Gram âm. Các monobactam không giống các beta-lactam ở chỗ cấu trúc của chúng chỉ gồm có một vòng beta-lactam và lúc đầu được sản xuất từ *Chromobacterium violaceum*. Do sự khác nhau về cấu trúc, nên ít nguy cơ dị ứng chéo với các beta-lactam khác.

Tác dụng diệt khuẩn của aztreonam là do thuốc ức chế quá trình tổng hợp vỏ tế bào vi khuẩn nhờ liên kết với protein gắn penicilin-3 (PBP-3) và có một số ái lực đối với PBP1a của vi khuẩn Gram âm nhạy cảm. Aztreonam thường có tính chất diệt khuẩn, nhưng diệt khuẩn chậm hơn so với một số kháng sinh beta-lactam khác như imipenem, cefotaxim, cefoxitin, ceftriaxon, vì aztreonam ít gắn vào PBP1a và 1b của các vi khuẩn nhạy cảm đó.

Aztreonam có phổ kháng khuẩn hẹp, chỉ tác dụng trên các vi khuẩn Gram âm, gồm cả trực khuẩn mủ xanh (*Pseudomonas aeruginosa*). Thuốc không có tác dụng trên các vi khuẩn Gram dương; các vi khuẩn kỵ khí, chlamydia, mycoplasma, nấm và virus.

Aztreonam có tác dụng kháng khuẩn tốt với nhiều vi khuẩn Gram âm, đặc biệt với *E. coli*, *Klebsiella*, các loài *Proteus* khác nhau, *Serratia, Haemophilus influenzae*, lậu cầu và màng não cầu. Thuốc cũng tác dụng trên trực khuẩn mủ xanh (*Pseudomonas aeruginosa)*, nhưng không mạnh bằng một vài kháng sinh khác.

Thuốc rất bền vững với nhiều beta-lactamase, bao gồm cả hai enzym qua trung gian plasmid và thể nhiễm sắc. Aztreonam là một chất kích thích sản xuất beta-lactamase kém và thường không gây cảm ứng hoạt tính enzym của vi khuẩn qua trung gian thể nhiễm sắc.

Kháng thuốc: Invitro, đã tạo ra một số chủng kháng aztreonam E.cloacae lúc đầu nhạy cảm với thuốc. Một số chủng E. cloacae kháng aztreonam đã xuất hiện trong khi điều trị. *E. cloacae* kháng aztreonam cũng có thể kháng cephalosporin thế hệ thứ 3 và penicilin phổ rộng, nhưng có thể nhạy cảm với imipenem. Kháng aztreonam ở 1 số chủng *E. cloacae* liên quan tới biến đổi protein ở màng ngoài vi khuẩn và/hoặc các yếu tố khác làm thay đổi tính thấm của vi khuẩn đối với thuốc.

Thuốc không có tác dụng trên các vi khuẩn Gram dương, nên khi điều trị bằng aztreonam, có thể gây nguy cơ "bội nhiễm" các vi khuẩn này.

Thuốc không được dùng đơn độc theo kinh nghiệm đối với người bệnh nặng (thí dụ sốt kèm theo giảm bạch cầu trung tính, nhiễm khuẩn trong bệnh viện) vì có thể do vi khuẩn Gram dương hoặc hỗn hợp vi khuẩn ưa - kỵ khí. Trong các trường hợp này, phải phối hợp thêm một kháng sinh nữa như với một aminoglycosid, clindamycin, erythromycin, metronidazol, penicilin hoặc vancomycin. Không nên phối hợp với kháng sinh kích thích sản xuất beta-lactamase (cefoxitin, imipenem).

Trước khi dùng aztreonam, cần phải xác định vi khuẩn gây bệnh.

Thuốc cũng dùng để điều trị viêm màng não ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.

Dược động học

Hấp thu: Aztreonam hấp thu kém qua đường tiêu hóa do đó phải tiêm. Hấp thu tốt sau khi tiêm bắp và nồng độ đỉnh huyết thanh thường đạt được trong vòng một giờ. Tuy nồng độ đỉnh huyết thanh sau một liều tiêm bắp thấp hơn một ít so với nồng độ đỉnh huyết thanh đạt được sau tiêm tĩnh mạch một liều tương đương, nhưng nồng độ aztreonam huyết thanh một giờ hoặc trên một giờ tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch đều tương tự. Sau khi tiêm một liều 1 g, nồng độ đỉnh huyết tương khoảng 46 mcg/ml đã đạt được trong vòng một giờ.

Ở người lớn có chức năng gan và thận bình thường, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch aztreonam nhiều liều (0,5 - 1 g) cách 8 giờ/lần trong 7 ngày cho thấy nồng độ cao nhất hoặc thấp nhất không tăng sau liều lặp lại và thuốc không tích lũy.

Phân bố: Aztreonam phân bố rộng rãi trong các mô cơ thể, dịch tủy não, chất tiết phế quản, dịch màng bụng, xương, sữa mẹ và qua nhau thai.

Thể tích phân bố: Sơ sinh: 0,26 - 0,36 lít/kg; Trẻ em: 0,2 - 0,29 lít/kg; Người lớn: 0,2 lít/kg.

Gắn vào protein: 56%.

Thải trừ: Aztreonam chuyển hóa một phần. Chất chuyển hóa chính là SQ-26992, không có hoạt tính và được tạo ra bằng cách mở vòng beta-lactam. Nửa đời thải trừ dài hơn nửa đời thuốc mẹ.

Nửa đời thải trừ: Sơ sinh: < 7 ngày, ≤ 2,5 kg: 5,5 - 9,9 giờ; < 7 ngày, > 2,5 kg: 2,6 giờ. Một tuần tuổi - một tháng tuổi: 2,4 giờ. Trẻ 2 tháng tuổi - 12 tuổi: 1,7 giờ. Trẻ bị xơ nang tuyến tụy: 1,3 giờ. Người lớn: 1,3 - 2 giờ (nửa đời kéo dài ở người suy thận).

Thải trừ: 60 - 70% thải trừ qua nước tiểu dưới dạng thuốc không chuyển hóa và một phần qua phân.

Thẩm phân: Có thể thẩm phân vừa phải.

Thẩm phân máu: 27% - 58% trong 4 giờ.

Thẩm phân màng bụng: với 6 giờ lưu dịch thẩm phân trong ổ bụng, loại bỏ khoảng 10% một liều đơn 1 g tiêm tĩnh mạch vào dịch thẩm phân trong vòng 48 giờ sau khi tiêm.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn nhạy cảm với aztreonam như: nhiễm khuẩn máu, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da, nhiễm khuẩn xương khớp, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, nhiễm khuẩn trong ổ bụng, nhiễm khuẩn phụ khoa do vi khuẩn Gram âm hoặc bệnh lậu, sốt kèm giảm bạch cầu trung tính (phải phối hợp với vancomycin).

Chống chỉ định

Tiền sử dị ứng với aztreonam.

Thận trọng

Trước khi dùng aztreonam cần hỏi kỹ tiền sử phản ứng với các

thuốc kháng khuẩn gồm các kháng sinh beta-lactam khác. Giữa các kháng sinh beta-lactam hai vòng (penicilin, cephalosporin, cephamycin và carbapenem) có dị ứng chéo một phần. Tuy ít có dị ứng chéo giữa kháng sinh beta-lactam hai vòng và aztreonam nhưng cũng cần phải thận trọng đối với người có tiền sử dị ứng đặc biệt với thuốc.

Dùng aztreonam có thể làm các vi khuẩn không nhạy cảm, đặc biệt các vi khuẩn Gram dương (tụ cầu vàng, *S. pneumoniae*) hoặc nấm phát triển quá mức. Phải theo dõi sát, nếu có bội nhiễm, phải điều trị.

Cần phân biệt ỉa chảy do *Clostridium difficile* khi dùng aztreonam với ỉa chảy gây ra do aztreonam.

Phải thận trọng khi dùng aztreonam cho người suy thận hay suy gan. Phải giảm liều và số lần cho aztreonam đối với người suy thận. Kiểm tra chức năng gan một lần mỗi tuần, nhưng nhà sản xuất nghi ngờ sự cần thiết này.

Độ an toàn và tính hiệu quả của aztreonam trên tĩnh mạch đối với trẻ 9 tháng tuổi và dưới 9 tháng tuổi chưa được xác định đầy đủ. Aztreonam đã được dùng tiêm bắp và tĩnh mạch cho một số ít trẻ sơ sinh và một tháng tuổi chưa thấy tác dụng phụ.

Thời kỳ mang thai

Aztreonam qua được nhau thai và vào tuần hoàn thai nhi. Thử trên súc vật không có dấu hiệu của nguy cơ gây độc cho thai.

Kinh nghiệm thu được trên người mang thai còn ít. Chỉ dùng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng rất nhỏ aztreonam tiết vào sữa. Hấp thu aztreonam qua đường tiêu hóa kém (< 1%) có thể hạn chế tác dụng phụ cho trẻ, không có nguy cơ cho trẻ. Tuy vậy nhà sản xuất vẫn khuyến cáo ngừng cho bú tạm thời khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hay xảy ra nhất là phản ứng tại chỗ tiêm (khoảng 2%) và khó chịu.

Thường gặp, ADR > 1/100

Da: Kích ứng, nổi ban.

Ỉa chảy, buồn nôn, nôn

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: vị giác thay đổi, loét mồm.

Da: Ban đỏ đa dạng, tăng nguy cơ chảy máu, viêm da tróc vẩy.

Khác: Nhiễm nấm *Candida*, viêm âm đạo.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, đau ngực, chóng mặt, đau cơ, sốt, đau đầu.

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, tăng thời gian prothrombin và thời gian thromboplastin từng phần, tăng tiểu cầu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, giảm toàn thể huyết cầu, xuất huyết, test Coomb dương tính.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, điện tim đồ bất thường.

Thần kinh trung ương: Chứng dị cảm, lú lẫn, ù tai, rối loạn giấc ngủ.

Da: Phù mạch, ngứa, mày đay, ban xuất huyết.

Gan: Vàng da, viêm gan, tăng nhất thời transaminase và phosphatase kiềm.

Hô hấp: Co thắt phế quản, hắt hơi.

Thần kinh: Động kinh, co cứng cơ.

Sinh dục - tiết niệu: Tăng creatinin huyết thanh.

Mắt: Nhìn đôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc và tiến hành điều trị hỗ trợ (duy trì thông khí, dùng adrenalin, amin tăng huyết áp, kháng histamin, corticosteroid) khi xảy ra các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng hoặc phản ứng dị ứng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Tiêm bắp, tĩnh mạch trong màng bụng.

Tiêm tĩnh mạch ngắt quãng (tiêm trong 3 - 5 phút): pha với 6 - 10 ml nước cất để tiêm.

Truyền tĩnh mạch ngắt quãng: Lọ 100 ml chứa 500 mg, 1 g hoặc 2 g aztreonam pha với dung dịch phù hợp để tiêm để có nồng độ không được quá 20 mg/ml; mỗi gam aztreonam phải pha ít nhất với 50 ml dung dịch tiêm phù hợp.

Truyền tĩnh mạch ngắt quãng phải truyền trong 20 - 60 phút.

Tiêm bắp (tiêm sâu): phải pha ít nhất với 3 ml (nước cất, dung dịch natri clorid 0,9%) cho mỗi gam aztreonam.

Liều lượng: Không được dùng liều thấp hơn liều thường dùng được khuyến cáo.

Người lớn: Điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu: 500 mg hoặc 1 g cách nhau 8 hoặc 12 giờ, tiêm tĩnh mạch hay tiêm bắp. Nhiễm khuẩn toàn thân nặng vừa: liều thường dùng: 1 g tiêm tĩnh mạch hoặc 2 g tiêm tĩnh mạch cách nhau 8 hay 12 giờ. Nhiễm khuẩn nặng, đe dọa tĩnh mạch, đặc biệt nhiễm khuẩn do *P. aeruginosa*: 2 g tiêm tĩnh mạch cách nhau 6 hoặc 8 giờ.

Liều tối đa aztreonam cho người lớn: 8 g/ngày.

Người cao tuổi: phải dựa vào chức năng thận.

Trẻ em: ≥ 9 tháng tuổi, chức năng thận bình thường: 30 mg/kg tiêm tĩnh mạch cách 8 giờ/lần để điều trị nhiễm khuẩn nhẹ tới vừa, hoặc 30 mg/kg cách 6 giờ hoặc 8 giờ/lần để điều trị nhiễm khuẩn từ vừa đến nặng. Liều tối đa khuyến cáo cho trẻ em: 120 mg/kg/ngày. Nếu bị xơ nang tuyến tụy, liều có thể cao hơn đã từng dùng liều 50 mg/kg cách 6 hoặc 8 giờ/lần (nghĩa là 150 - 200 mg/kg/ngày).

Độ an toàn dùng aztreonam cho trẻ sơ sinh chưa được xác định, nhưng đã được khuyến cáo: < 1 tuần tuổi (cân nặng ≤ 2 kg): 30 mg/kg cách 12 giờ/lần hoặc 30 mg/kg cách 8 giờ/lần cho trẻ nặng > 2 kg.

Sơ sinh 1 - 4 tuần tuổi: 30 mg/kg cách 8 giờ/lần (cân nặng ≤ 2 kg), hoặc cách 6 giờ/lần (cân nặng > 2 kg). Liều 30 mg/kg cách 12 giờ/lần thích hợp đối với trẻ sơ sinh rất nhẹ cân (< 1,2 kg).

Thời gian điều trị: Thời gian điều trị phụ thuộc vào loại và mức độ nhiễm khuẩn, đáp ứng lâm sàng và vi khuẩn của người bệnh. Thời gian thông thường điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng 5 - 10 ngày, nếu có biến chứng phải ít nhất tiếp tục tới 10 -18 ngày. Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới: 5 - 18 ngày; nhiễm khuẩn nặng (nhiễm khuẩn huyết): liệu pháp kéo dài hơn.

Suy thận: Đối với trẻ em chưa có liều khuyến cáo. Người lớn nhất là cao tuổi, phải dựa vào độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}): Người lớn: Cl_{cr} > 30 ml/phút/1,73 m^2: liều thường dùng. Nếu Cl_{cr}: 10 - 30 ml/phút: liều đầu tấn công 500 mg, 1 g hoặc 2 g, sau đó cho liều duy trì bằng 1/2 liều thường dùng (nghĩa là 250 mg, 500 mg hoặc 1 g) cách nhau một khoảng thời gian thông thường. Nếu Cl_{cr} < 10 ml/phút (bao gồm cả người bệnh thẩm phân máu): 1 liều tấn công đầu tiên bằng liều thường dùng (nghĩa là 500 mg, 1 g hoặc 2 g), sau đó cho liều duy trì bằng 1/4 liều thường dùng (nghĩa là 125 mg, 250 mg hoặc 500 mg) cho cách nhau một khoảng thời gian thường dùng. Vì aztreonam loại bỏ được bằng thẩm phân máu, nên người thẩm phân máu phải được bổ sung 1 liều aztreonam bằng 1/4 liều đầu tiên (nghĩa là 62,5 mg, 125 mg hoặc 250 mg) ngay sau mỗi lần thẩm phân.

Người lớn thẩm phân màng bụng: Liều đầu tấn công aztreonam bằng liều thường dùng (nghĩa là 500 mg, 1 g hoặc 2 g) sau đó liều duy trì bằng 1/4 liều thường dùng (nghĩa là 125 mg, 250 mg hoặc

500 mg) cách nhau một khoảng thời gian thường dùng.
Suy gan: kinh nghiệm còn ít. Một số khuyến cáo giảm 20 - 25% liều ở người xơ gan do rượu, đặc biệt khi dùng aztreonam kéo dài. Một số khác dùng không cần giảm liều nếu chức năng thận vẫn tốt.

Tương tác thuốc
Kết hợp aztreonam với aminoglycosid có tác dụng hiệp đồng chống trực khuẩn mủ xanh hoặc một vài vi khuẩn họ *Enterobacteriaceae* gồm một số chủng *Enterobacter, E. coli, Klebsiella và Serratia.*
Dùng đồng thời aztreonam với một vài kháng sinh beta-lactam (như piperacilin, latamoxef, cefoperazon, cefotaxim) có tác dụng cộng hợp hoặc hiệp đồng kháng khuẩn.
Aztreonam và clindamycin cho tác dụng hiệp đồng kháng khuẩn trên một vài chủng *E. coli, Klebsiella* hoặc *Enterobacter.*
Kết hợp aztreonam với acid clavulanic (chất ức chế beta-lactamase) cho tác dụng hiệp đồng chống lại một vài chủng *Enterobacter, Klebsiella* hoặc *Bacteroides fragilis* tiết beta-lactamase đã kháng lại aztreonam nếu dùng đơn độc.

Độ ổn định và bảo quản
Nên giữ dạng bột pha tiêm ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất là từ 15 đến 30 °C, tránh ẩm; dưới tác dụng của ánh sáng mạnh, thuốc có thể chuyển màu thành vàng nhạt.
Aztreonam bền vững nhất ở pH 6. Trong dung dịch acid có pH 2 - 5, thuốc bị mất tác dụng do đồng phân hóa ở mạch nhánh có chức oxim và thủy phân vòng beta-lactam. Thuốc cũng mất tác dụng trong dung dịch có pH < 1 hoặc pH > 8.
Sau khi pha thành dung dịch để tiêm bắp, thuốc có thể giữ được hiệu lực trong 48 giờ ở 15 - 30 °C và trong 7 ngày nếu để lạnh từ 2 - 8 °C. Các dung dịch tiêm bắp pha bằng nước có chất bảo quản hoặc bằng dung dịch natri clorid có chất bảo quản (như alcol benzylic hoặc các paraben) thì phải dùng ngay sau khi pha.
Sau khi pha thành dung dịch có nồng độ không quá 2% (20 mg/ml) để tiêm tĩnh mạch, thuốc có thể giữ được hiệu lực trong 48 giờ ở 15 - 30 °C hoặc trong 7 ngày nếu giữ ở 2 - 8 °C.
Khi bột thuốc đã pha thành dung dịch tiêm tĩnh mạch không phải bằng nước vô trùng pha tiêm hoặc dịch truyền natri clorid 0,9% và có nồng độ quá 2% thì dùng ngay sau khi pha. Ở nồng độ lớn hơn 2% nếu pha bằng nước vô trùng pha tiêm hoặc dịch truyền natri clorid 0,9% thuốc bền vững trong 48 giờ ở 2 - 8 °C.
Dung dịch aztreonam có thể làm đông lạnh ngay sau khi pha chế và bền vững tới 3 tháng ở nhiệt độ - 20 °C. Có thể làm tan băng các dung dịch này bằng cách để ở 15 - 30 °C hoặc để ở trong tủ lạnh qua đêm. Những dung dịch đã được làm tan băng và giữ ở nhiệt độ phòng nên dùng trong 24 giờ, còn những dung dịch đã được làm tan băng và giữ ở 2 - 8 °C nên dùng trong vòng 72 giờ sau khi chuyển ra khỏi tủ đá. Dung dịch đã được làm tan băng không được làm đông lạnh trở lại.
Hỗn hợp aztreonam và clindamycin phosphat, gentamicin sulfat hoặc tobramycin sulfat trong dịch truyền natri clorid 0,9% hoặc dịch truyền dextrose 5% giữ được hiệu lực trong 48 giờ ở nhiệt độ 25 °C và trong 7 ngày nếu để trong tủ lạnh.
Hỗn hợp của aztreonam và vancomycin hydroclorid trong dung dịch thẩm tách màng bụng chứa 4,25% dextrose giữ được hiệu lực trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ
Aztreonam tương kỵ với nafcilin natri, cephradin, vancomycin hoặc metronidazol, do đó các thuốc này phải dùng tách riêng.

Quá liều và xử trí
Điều trị hỗ trợ (duy trì thông khí hô hấp, dùng adrenalin, amin tăng huyết áp, kháng histamin, corticoid).
Nếu cần thì thẩm tách máu hoặc thẩm tách màng bụng để loại trừ aztreonam ra khỏi huyết thanh.

BACITRACIN

Tên chung quốc tế: Bacitracin.

Mã ATC: D06AX05, J01XX10, R02AB04.

Loại thuốc: Kháng sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc mỡ: 500 đơn vị/g, tuýp 15 g, 30 g.
Mỡ mắt: 500 đơn vị/g, tuýp 3,5 g.
Bột pha tiêm 50 000 đơn vị dùng tiêm bắp.
Bacitracin thường được dùng ngoài, dưới dạng đơn chất hoặc phức hợp bacitracin kẽm kết hợp với neomycin, polymyxin B, corticosteroid.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Bacitracin là kháng sinh polypeptid tạo ra bởi *Bacillus subtilis*. Kháng sinh gồm 3 chất riêng biệt: Bacitracin A, B và C, trong đó bacitracin A là thành phần chính. Bacitracin có hoạt lực ít nhất là 40 đơn vị hoạt tính bacitracin trong 1 mg.
Trước đây bacitracin được dùng để tiêm bắp, nhưng hiện nay thuốc chỉ dùng hạn chế vì độc tính với thận cao. Chủ yếu thuốc được dùng tại chỗ dưới dạng kem, thuốc mỡ, thuốc bột. Không được tiêm tĩnh mạch do gây viêm tĩnh mạch huyết khối nặng.
Bacitracin có thể có tác dụng diệt khuẩn hoặc kìm khuẩn, phụ thuộc vào nồng độ thuốc đạt được tại vị trí nhiễm khuẩn và vào sự nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh. Bacitracin ức chế vi khuẩn tổng hợp vỏ tế bào, do ngăn cản chức năng của phân tử vận chuyển lipid qua màng tế bào, ngăn cản sáp nhập các acid amin và nucleotid vào vỏ tế bào. Bacitracin cũng gây tổn hại màng bào tương của vi khuẩn và khác với penicilin, nó có tác dụng chống các thể nguyên sinh.
Phổ tác dụng: Bacitracin có tác dụng đối với nhiều vi khuẩn Gram dương như *Staphylococcus* (kể cả một số chủng kháng penicilin G), *Streptococcus* (đặc biệt với *streptococcus* nhóm A), cầu khuẩn kỵ khí, *Corynebacterium* và *Clostridium*. *In vitro*, nồng độ 0,05 - 0,5 microgam/ml bacitracin ức chế hầu hết các chủng *Staphylococcus aureus* nhạy cảm. Thuốc cũng có tác dụng đối với *Actinomyces, Treponema pallidum* và một vài vi khuẩn Gram âm khác như *Neisseria* và *Haemophilus influenzae*, mặc dù phần lớn các vi khuẩn Gram âm kháng bacitracin.
Kháng thuốc: Đối với vi khuẩn nhạy cảm, thường ít xảy ra kháng thuốc và nếu có thì cũng xuất hiện chậm. *Staphylococcus*, kể cả các *Staphylococcus* kháng penicilin G ngày càng kháng bacitracin. Bacitracin không gây kháng chéo với các kháng sinh khác.
Bacitracin tiêm không an toàn do độc tính cao đối với thận. Hiện nay có nhiều thuốc hiệu lực và an toàn hơn, vì vậy hạn chế dùng bacitracin để tiêm.
Bacitracin và bacitracin kẽm được dùng đơn độc hoặc kết hợp với các kháng sinh khác, như neomycin hay polymyxin B, có khi cả corticosteroid, để điều trị tại chỗ các bệnh ngoài da hoặc mắt do vi khuẩn nhạy cảm.
Dược động học
Bacitracin không hấp thu qua đường tiêu hóa, qua màng phổi hoặc hoạt dịch. Bacitracin được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn khi tiêm bắp và hấp thu không đáng kể khi dùng ngoài.
Bacitracin phân bố rộng rãi trong tất cả các cơ quan của cơ thể, trong dịch cổ trướng và dịch màng phổi sau khi tiêm bắp. Bacitracin ít gắn với protein. Bacitracin qua hàng rào máu - não rất ít và chỉ ở dạng vết trong dịch não tủy, trừ khi màng não bị viêm.

Sau khi uống, bacitracin bài tiết vào phân. Sau một liều tiêm bắp, 10 - 40% liều được bài tiết chậm qua cầu thận và xuất hiện ở nước tiểu trong vòng 24 giờ. Một lượng lớn bacitracin không được tìm thấy và người ta cho là nó bị giữ lại hoặc bị phá hủy trong cơ thể.

Chỉ định

Dùng tại chỗ:

Mắt: Nhiễm khuẩn nông do vi khuẩn nhạy cảm như chắp, viêm mi và bờ mi, viêm kết mạc cấp và mạn, loét giác mạc, viêm giác mạc và viêm túi lệ.

Da: Nhiễm khuẩn nông ngoài da do vi khuẩn nhạy cảm.

Đường dùng toàn thân:

Hiện nay hầu như không có chỉ định; nếu có chỉ định, chỉ dùng cho trẻ nhỏ viêm phổi và tràn mủ màng phổi do tụ cầu ở trẻ nhỏ (nhưng hiện nay đã có nhiều kháng sinh khác thay thế như nafcilin, oxacilin, vancomycin hoặc linezolid).

Bacitracin dùng đường uống để điều trị ỉa chảy hoặc viêm đại tràng do *Clostridium difficile*. Hiện nay đã được thay thế bằng metronidazol uống hoặc vancomycin uống.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với thuốc.

Tiêm bắp cho người lớn và trẻ em (trừ trẻ nhỏ viêm phổi do tụ cầu).

Thận trọng

Bacitracin dùng để bôi ngoài da. Thuốc có thể gây phản ứng dị ứng chậm. Cũng có thể gây trạng thái giống sốc sau khi bôi ngoài da ở những người bệnh quá mẫn. Cần thận trọng khi xoa trên vết thương hở. Bacitracin hấp thu qua vết thương, bàng quang, dịch ổ bụng, có thể gây ra tác dụng phụ mặc dù độc tính này thường do neomycin phối hợp. Bacitracin thường dùng ở dạng phối hợp với các neomycin và polymyxin B sulfat. Không nên điều trị bằng chế phẩm này quá 7 ngày.

Bacitracin tiêm bắp gây độc nặng với thận, gây suy thận do hoại tử cầu thận và ống thận. Phải kiểm tra chức năng thận trước và trong quá trình điều trị. Nếu thấy độc với thận thì ngừng thuốc ngay. Tránh dùng kết hợp với các thuốc khác cũng gây độc với thận. Nên uống nhiều nước.

Thời kỳ mang thai

Chưa có thông báo nói đến sử dụng bacitracin gây quái thai. Tuy vậy không được sử dụng bacitracin trong khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Do bacitracin độc nặng với thận, do đó rất hạn chế tiêm bắp thuốc này vì có nhiều kháng sinh có tác dụng tốt hơn và an toàn hơn.

Dùng đường toàn thân:

Thường gặp suy thận do hoại tử cầu thận và ống thận. Nôn và buồn nôn có thể xảy ra, đau tại nơi tiêm. Phản ứng mẫn cảm bao gồm phát ban và phản ứng quá mẫn.

Dùng tại chỗ: Độc tính mức độ thấp.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Phát ban và phản ứng quá mẫn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị nếu có suy thận xảy ra hoặc phản ứng quá mẫn, ngứa, rát bỏng, viêm tấy.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Toàn thân: Thuốc chỉ tiêm bắp. Dạng uống chỉ có ở bệnh viện.

Tiêm bắp: Tiêm vào 1/4 phía trên và ngoài của mông. Phải thay đổi vị trí tiêm mỗi lần tiêm.

Bột pha tiêm phải pha vào dung dịch natri clorid 0,9% có chứa 2% procain hydroclorid. Thêm 9,8 ml dung dịch pha vào lọ chứa 50 000 đv, sẽ cho 1 dung dịch chứa 5 000 đv bacitracin/ml. Dung dịch < 5 000 đv/ml hoặc > 10 000 đv/ml không được dùng.

Liều lượng:

Tiêm bắp cho trẻ sơ sinh viêm phổi và tràn mủ màng phổi do tụ cầu khuẩn nhạy cảm với bacitracin:

Trẻ sơ sinh ≤ 2,5 kg: 900 đơn vị/kg/ngày chia 2 - 3 lần;

Trẻ sơ sinh > 2,5 kg: 1000 đơn vị/kg/ngày chia 2 - 3 lần. Không được vượt quá liều quy định trên và không được kéo dài quá 12 ngày.

Uống: Ỉa chảy và viêm đại tràng do *Clostridium difficile* ở người lớn: Uống 20 000 - 25 000 đơn vị/lần, cách 6 giờ/lần, trong 7 - 10 ngày.

Dùng tại chỗ:

Ngoài da: Bôi 1 - 5 lần/ngày.

Mỡ mắt: Bôi 1 dải (khoảng 1 cm) mỡ chứa 500 đơn vị/g vào kết mạc, cách 3 - 4 giờ/lần nếu viêm cấp, hoặc 2 - 3 lần/ngày nếu viêm nhẹ, trong 7 - 10 ngày. Có thể dùng thuốc mỡ bôi vào bờ mi trong trường hợp viêm mi và bờ mi.

Tưới: Dung dịch 50 - 100 đv/ml trong dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch Ringer Lactat, hoặc nước cất vô khuẩn để tưới. Tẩm gạc vào dung dịch để tưới 1 - 5 lần/ngày hoặc khi cần trong khi làm thủ thuật.

Tương tác thuốc

Dùng bacitracin toàn thân, đồng thời hoặc tiếp theo các thuốc khác có độc tính với thận (thí dụ colistin, kanamycin, neomycin, polymyxin, streptomycin) sẽ làm tăng độc tính ở thận. Tránh phối hợp.

Bacitracin làm tăng tác dụng chẹn thần kinh cơ của một số thuốc có tác dụng chẹn thần kinh cơ và thuốc gây tê, gây mê dùng trong phẫu thuật hoặc hậu phẫu.

Độ ổn định và bảo quản

Bacitracin bột vô khuẩn được bảo quản ở 2 - 15 ºC và tránh ánh sáng trực tiếp.

Các dung dịch bacitracin bị phân hủy nhanh do oxy hóa ở nhiệt độ phòng. Các dung dịch sẽ ổn định trong 1 tuần nếu được bảo quản ở 2 - 8 ºC. Các dung môi có chứa paraben không được dùng để pha bacitracin bột, vì nó sẽ làm đục hoặc làm kết tủa thuốc. Bacitracin mất nhanh tác dụng trong dung dịch có pH thấp hơn 4 hoặc cao hơn 9.

Bacitracin kẽm bền vững hơn bacitracin và có thể bảo quản được 18 tháng ở nhiệt độ tới 40 ºC mà không mất tác dụng đáng kể. Thuốc mỡ bacitracin kẽm - neomycin bền vững hơn thuốc mỡ bacitracin - neomycin.

Tương kỵ

Dung dịch bacitracin sẽ bị kết tủa bởi các dung dịch chứa paraben hoặc các muối kim loại nặng và bị mất hoạt lực bởi benzoat, salicylat, tanat, cetylpyridinium clorid, benzalkonium clorid, natri lauryl sulfat, ichtammol, phenol.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Orovalat.

BACLOFEN

Tên chung quốc tế: Baclofen.

Mã ATC: M03BX01.

Loại thuốc: Thuốc giãn cơ vân.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 10 mg; 20 mg.

Dung dịch đậm đặc để pha loãng và tiêm truyền trong màng não tủy (intrathecal): 0,5 mg/ml; 2 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Baclofen là một thuốc tương tự acid alpha-aminobutyric, có tác dụng giãn cơ vân. Baclofen làm giảm tần số và biên độ của co thắt cơ ở bệnh nhân có tổn thương tủy sống. Thuốc có tác dụng chủ yếu trên tủy sống, ngăn cản giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh kích thích và ức chế các phản xạ đơn synap và nhiều synap bằng cách phong bế dẫn truyền kích thích ở synap. Do baclofen chứa cả hai GABA và phenylethylamin nên thuốc hoạt hóa một trong các chất dẫn truyền thần kinh ức chế đó. Dùng liều cao baclofen gây ức chế hệ thần kinh trung ương (buồn ngủ, mất điều hòa, ức chế hô hấp và tim mạch) nên thuốc được coi là có tác dụng ở các vị trí trên tủy sống. Khi tiêm baclofen vào trong màng não tủy, thuốc làm tăng giảm đau và làm giảm co cứng cơ.

Dược động học

Hấp thu:Thuốc hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn từ đường tiêu hoá nhưng thay đổi nhiều giữa các người bệnh. Thuốc hấp thu qua đường tiêu hoá giảm khi tăng liều. Nồng độ thuốc trong huyết thanh có tác dụng điều trị dao động từ 80 - 395 nanogam/ml. Sau khi uống 40 mg baclofen ở người khỏe mạnh, nồng độ đỉnh trong máu 500 - 600 nanogam/ml đạt được trong vòng 2 - 3 giờ và nồng độ duy trì trên 200 nanogam/ml trong 8 giờ. Thuốc uống có thể không tác dụng ngay, có thể tác dụng sau vài giờ cho đến vài tuần. Sau khi tiêm trong màng não tủy, nồng độ đồng thời baclofen trong huyết tương thấp (0 - 5 nanogam/ml), thấp gấp 100 lần so với khi uống. Sau khi tiêm, thuốc thường bắt đầu tác dụng trong vòng 0,5 - 1 giờ; tác dụng tối đa chống co cơ khoảng 4 giờ sau liều dùng và có thể kéo dài 4 - 8 giờ. Tuy vậy, thời gian bắt đầu tác dụng, tác dụng tối đa và kéo dài thay đổi theo từng người bệnh, phụ thuộc vào liều và mức độ triệu chứng. Sau khi truyền liên tục trong màng não tủy, tác dụng chống co cơ bắt đầu trong vòng 6 - 8 giờ, tối đa trong vòng 24 - 48 giờ.

Phân bố: Ở động vật, sau khi uống, baclofen phân bố rộng rãi khắp cơ thể, nhưng chỉ một lượng rất nhỏ qua hàng rào máu não.

Dữ liệu hạn chế cho thấy có độ chênh lệch giữa nồng độ thuốc ở vùng thắt lưng và bể não khoảng 4 : 1 dọc theo trục thần kinh trong khi truyền baclofen. Độ chênh lệch này không bị ảnh hưởng do tư thế người bệnh.

Baclofen qua nhau thai. Baclofen vào sữa mẹ sau khi uống, nhưng chưa biết thuốc có vào sữa mẹ không khi truyền vào màng não tủy. Ở nồng độ trong máu 10 - 300 nanogam/ml, 30% baclofen gắn vào protein huyết tương. Chuyển hóa: Chỉ khoảng 15% liều được chuyển hóa ở gan, chủ yếu do khử amin.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ: 2,5 - 4 giờ.

Thanh thải baclofen trong dịch não tủy (CSF) sau khi tiêm hoặc truyền liên tục vào trong màng não tủy xấp xỉ CSF quay vòng. Sau khi tiêm vào màng não tủy vùng thắt lưng liều 50 hoặc 100 microgam, nửa đời thải trừ trung bình trong CSF là 1,51 giờ trong 4 giờ đầu sau khi tiêm; thanh thải trung bình thuốc trong CSF là 30 ml/giờ.

Baclofen hầu như đào thải hoàn toàn trong vòng 72 giờ sau khi uống; 70 - 80% thuốc đào thải qua nước tiểu dưới dạng không đổi hoặc dưới dạng chất chuyển hóa. Phần còn lại qua phân.

Chỉ định

Baclofen được dùng uống để điều trị chứng co cứng và các di chứng thứ phát của các rối loạn mạn tính nghiêm trọng như bệnh xơ cứng rải rác và các dạng khác của tổn thương tủy sống.

Tiêm truyền trong màng não tủy (intrathecal) để điều trị chứng co cứng nghiêm trọng nguồn gốc tủy sống ở bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ với liệu pháp uống, và điều trị chứng co cứng khó trị thứ phát của các rối loạn mạn tính nghiêm trọng như bệnh xơ cứng rải rác và các dạng khác của bệnh cột sống như thiếu máu cục bộ tủy sống, u cột sống, viêm tủy ngang, thoái hoá đốt sống cổ, và bệnh tủy sống thoái hoá.

Được dùng tiêm truyền trong màng não tủy để điều trị chứng co cứng nguồn gốc não, kể cả liệt não và tổn thương não.

Chống chỉ định

Không dùng baclofen đối với bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với thuốc hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Sự kiểm soát cơn động kinh và điện não đồ đôi khi xấu đi ở bệnh nhân động kinh dùng thuốc. Cần theo dõi đều đặn tình trạng lâm sàng và điện não đồ của bệnh nhân khi điều trị với baclofen. Sự ức chế hệ thần kinh trung ương (TKTƯ) có thể tăng thêm khi dùng baclofen đồng thời với các thuốc ức chế TKTƯ khác, kể cả rượu. Bệnh nhân loét dạ dày - tá tràng phải dùng baclofen uống một cách thận trọng.

Bệnh nhân có các chứng loạn tâm thần, tâm thần phân liệt hoặc lú lẫn phải được điều trị thận trọng và giám sát cẩn thận vì các bệnh này có thể nặng thêm.

Nếu truyền baclofen trong màng não tủy, phải ngừng việc dùng đồng thời các thuốc chống co thắt uống, kể cả baclofen uống và phải theo dõi bệnh nhân cẩn thận. Tránh việc giảm liều hoặc ngừng thuốc chống co thắt dùng đồng thời một cách đột ngột.

Bệnh nhân được cấy bơm để thực hiện liệu pháp truyền baclofen trong màng não tủy phải không có nhiễm khuẩn đồng thời. Người sử dụng liệu pháp baclofen truyền trong màng não tủy phải là người có trình độ chuyên môn và quen với kỹ thuật và liệu pháp này phải được thực hiện ở một cơ sở được trang bị đầy đủ để điều trị các biến chứng có thể xảy ra, các thiết bị hồi sức phải có sẵn. Phải theo dõi bệnh nhân cẩn thận trong giai đoạn đầu sử dụng bơm, chuẩn độ liều, đổ đầy lại bình để có đáp ứng ổn định.

Ngừng đột ngột liệu pháp baclofen uống, bất luận nguyên nhân nào, đã dẫn đến ảo giác và co giật. Sự ngừng đột ngột liệu pháp baclofen truyền trong màng não tủy dẫn đến co giật, sốt cao, thay đổi trạng thái tâm thần, sự co cứng trầm trọng trở lại và sự cứng đơ cơ; trong các trường hợp hiếm, đã tiến triển tới tiêu cơ vân, suy nhiều cơ quan, và tử vong.

Cần quan tâm đặc biệt đến bệnh nhân có nguy cơ rõ về ngừng thuốc (như tổn thương tủy sống ở T6 trở lên, tiền sử triệu chứng cai thuốc đối với baclofen uống hoặc truyền trong màng não tủy). Việc điều trị triệu chứng cai thuốc đối với liệu pháp truyền baclofen trong màng não tủy gồm phục hồi việc truyền baclofen trong màng não tủy. Nếu việc này bị chậm trễ, có thể dùng các thuốc làm tăng tác dụng của GABA (như baclofen uống hoặc benzodiazepin uống hoặc tiêm tĩnh mạch) để dự phòng các di chứng có thể gây tử vong. Nhà sản xuất cho rằng liệu pháp baclofen uống không tin cậy được để ngăn chặn tiến triển của cai thuốc truyền trong màng não tủy.

Thận trọng đối với trẻ em: Chưa xác định sự an toàn của liệu pháp baclofen uống hoặc truyền trong màng não tủy ở trẻ em dưới 12 hoặc 4 tuổi, tương ứng.

Tác dụng trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc: Baclofen có thể làm giảm khả năng thực hiện các hoạt động cần sự tỉnh táo như vận hành máy móc hoặc lái xe.

Thời kỳ mang thai

Không có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng về sử dụng baclofen ở phụ nữ mang thai, nên chỉ sử dụng thuốc này khi lợi ích thu được hơn hẳn nguy cơ có thể xảy ra đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Baclofen được phân bố trong sữa người sau khi uống; không biết thuốc có phân bố vào sữa sau khi truyền trong màng não tủy hay không. Phụ nữ dùng baclofen không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Ngủ gà, chóng mặt, choáng váng, rối loạn tâm thần, mất ngủ, nói líu nhíu, mất điều hoà, giảm trương lực, mệt mỏi, lú lẫn, nhức đầu.

Thần kinh - cơ: Yếu cơ, đau cơ.

Tim mạch: Giảm huyết áp.

Da: Ban.

Tiêu hoá: Buồn nôn, táo bón.

Sinh dục - tiết niệu: Đa niệu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100 (giới hạn ở các ADR quan trọng hoặc đe dọa sự sống):

Đau ngực, khó thở, đái khó, đái dầm, đái ra máu, liệt dương, không có khả năng xuất tinh, tiểu tiện đêm, đánh trống ngực, ngất, bí tiểu tiện; phản ứng cai thuốc đã xảy ra khi ngừng thuốc đột ngột (đặc biệt nghiêm trọng khi tiêm truyền trong màng não tủy).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Hạ thân nhiệt.

Các ADR khác: Sảng khoái, ảo giác, trầm cảm, ù tai, co giật, dị cảm, miệng khô, thay đổi vị giác, nôn, tiêu chảy, rung giật nhãn cầu, run, rối loạn thị giác, ngứa, tăng ra mồ hôi, ức chế hô hấp hoặc tim mạch, thay đổi glucose huyết, thay đổi các trị số chức năng gan, tăng nghịch lý co cứng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu ADR xảy ra, có thể làm giảm bằng cách giảm liều dùng và tiến hành điều trị triệu chứng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Baclofen được dùng uống chia nhiều lần (3 lần/ngày) trong hoặc sau bữa ăn, hoặc tiêm truyền trong màng não tủy. Tránh ngừng thuốc đột ngột do nguy cơ gây triệu chứng cai thuốc.

Liều lượng:

Uống: Liều ban đầu của baclofen là 15 mg mỗi ngày chia làm 3 lần, tăng dần lên tuỳ theo đáp ứng. Một chế độ được đề xuất là mỗi lần 5 mg, ngày 3 lần trong 3 ngày, tăng lên 10 mg ngày 3 lần trong 3 ngày, sau đó cho như vậy tới khi đạt liều 20 mg ngày 3 lần hoặc tới khi đạt tác dụng điều trị mong muốn. Các liều cao hơn đã được dùng, nói chung không khuyến cáo các liều trên 80 - 100 mg mỗi ngày. Bệnh nhân cao tuổi dùng liều ban đầu thấp hơn, mặc dù liều duy trì cũng giống như liều dùng cho người trẻ tuổi.

Nếu không thấy lợi ích rõ ràng trong vòng 6 tuần đạt liều lượng tối đa, thì dần dần ngừng dùng thuốc

Tiêm truyền liên tục trong màng não tủy (để điều trị co cứng ở bệnh nhân không dung nạp hoặc không đáp ứng với baclofen uống)*:* Trước khi bắt đầu chế độ tiêm truyền trong màng não tủy, phải dần dần ngừng mọi liệu pháp chống co thắt để tránh quá liều hoặc tương tác thuốc. Đầu tiên tiêm truyền trong màng não tủy các liều thử nghiệm để xác định xem có lợi ích trước khi cấy một bơm truyền được kiểm soát. Bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ trong các trung tâm có kinh nghiệm trong khi sàng lọc và ngay sau khi cấy bơm truyền thì thiết bị hồi sức phải có sẵn để dùng ngay.

Bắt đầu các liều thử nghiệm ở 25 - 50 microgam cho trong ít nhất 1 phút, và tăng thêm 25 microgam ở các khoảng cách không dưới 24 giờ cho tới khi đạt liều 100 microgam hoặc đạt đáp ứng dương tính trong khoảng 4 - 8 giờ. Bệnh nhân không đáp ứng với liều thử nghiệm 100 microgam được coi là không thích hợp đối với liệu pháp truyền trong màng não tủy.

Đối với bệnh nhân có đáp ứng dương tính kéo dài hơn 8 - 12 giờ, thì dùng liều bằng liều thử nghiệm để tiêm truyền trong 24 giờ; nếu đáp ứng với liều thử nghiệm kéo dài 8 - 12 giờ hoặc ít hơn thì dùng liều gấp đôi liều thử nghiệm. Có thể điều chỉnh liều hàng ngày nếu cần. Liều duy trì là từ khoảng 12 microgam đến 2 mg mỗi ngày ở người có co cứng nguồn gốc tủy sống, với đa số bệnh nhân được duy trì thỏa đáng ở 300 - 800 microgam mỗi ngày. Ở người có co cứng nguồn gốc não, liều duy trì là khoảng từ 22 microgam đến 1,4 mg mỗi ngày, với trung bình 276 microgam mỗi ngày ở 12 tháng và 307 microgam mỗi ngày ở 24 tháng.

Liều lượng ở trẻ em

Baclofen thường được dùng để làm giảm chứng co cứng mạn tính nghiêm trọng kết hợp với nhiều bệnh ở trẻ em. Liều uống ban đầu được khuyến cáo là 300 microgam/kg mỗi ngày chia làm 4 lần, tăng dần ở các khoảng cách 3 ngày tới khi đạt tác dụng điều trị mong muốn; các liều duy trì ở trong khoảng từ 750 microgam/kg đến 2 mg/kg mỗi ngày. Liều duy trì mỗi ngày có thể tính theo tuổi như sau:

Tuổi	Liều dùng
1 - 2 tuổi	10 - 20 mg/ngày
2 - 6 tuổi	20 - 30 mg/ngày
6 - 8 tuổi	30 - 40 mg/ngày
> 8 tuổi	Tối đa 60 mg/ngày

Trẻ em từ 10 tuổi trở lên có thể được cho liều thường dùng của người lớn.

Baclofen cũng được dùng tiêm truyền liên tục trong màng não tủy để điều trị chứng co cứng mạn tính nghiêm trọng nguồn gốc não ở trẻ em không dung nạp hoặc không đáp ứng với baclofen dùng uống. Một liều thử nghiệm ban đầu 25 microgam được khuyến cáo ở trẻ em 4 - 18 tuổi. Các liều duy trì ở trong khoảng từ 24 microgam đến 1,2 mg mỗi ngày (liều trung bình mỗi ngày 274 microgam) ở trẻ em dưới 12 tuổi; trẻ em lớn hơn có thể được cho liều duy trì thường dùng ở người lớn đối với chứng co cứng nguồn gốc não.

Việc dùng baclofen tiêm truyền trong màng não tủy không được khuyến cáo ở trẻ em dưới 18 tuổi có chứng co cứng nguồn gốc tủy sống.

Liều lượng ở người suy thận: Vì phần lớn baclofen được bài tiết chủ yếu trong nước tiểu dưới dạng không thay đổi, có thể cần phải giảm liều thuốc uống hoặc tiêm truyền trong màng não tủy ở bệnh nhân suy thận.

Tương tác thuốc

Rượu và các thuốc ức chế hệ TKTW có thể làm tăng các tác dụng trên TKTW của baclofen nên phải tránh dùng. Triệu chứng tăng vận động tăng nặng thêm ở người bệnh dùng lithi. Có thể có tăng sự yếu cơ nếu dùng baclofen cho người bệnh đang dùng thuốc chống trầm cảm ba vòng và có thể có tăng tác dụng hạ huyết áp nếu dùng baclofen cho người bệnh đang dùng thuốc chống tăng huyết áp. Ibuprofen và các thuốc khác gây suy thận có thể làm giảm sự bài tiết baclofen dẫn đến độc tính.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén baclofen được bảo quản trong lọ đóng kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Dung dịch đậm đặc để pha loãng và tiêm truyền trong màng não tủy được bảo quản ở nhiệt độ không quá 30 °C và không được để đóng băng. Chỉ pha loãng dung dịch đậm đặc này với dung dịch tiêm natri clorid 0,9% không có chất bảo quản.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Uống: Mất phản xạ, nôn, giảm trương lực cơ, tiết nước bọt nhiều, ngủ gà, rối loạn điều tiết thị giác, hôn mê, ức chế hô hấp, cơn động kinh.

Tiêm truyền trong màng não tủy: Hôn mê (do quá liều nặng), thường phục hồi sau khi ngừng tiêm truyền. Các biểu hiện ít nghiêm trọng hơn: Ngủ gà, choáng váng, chóng mặt, ức chế hô hấp, cơn động kinh, mất ý thức tiến triển tới hôn mê.

Xử trí: Trong điều trị quá liều baclofen uống, loại bỏ ngay thuốc khỏi đường tiêu hoá bằng cách gây nôn hay rửa dạ dày và duy trì sự trao đổi hô hấp đầy đủ.

Trong điều trị quá liều baclofen tiêm truyền trong màng não tủy, phải loại bỏ ngay thuốc còn lại trong bơm. Đặt ống nội khí quản cho bệnh nhân bị ức chế hô hấp. Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm tổng liều 2 mg physostigmin salicylat, với tốc độ không quá 1 mg/phút. Trong quá liều lớn, bệnh nhân cần sự hỗ trợ hô hấp.

Đối với trẻ em, một liều physostigmin salicylat 0,02 mg/kg có thể tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch; tốc độ tiêm không vượt quá 0,5 mg/phút. Có thể cho liều lặp lại 0,02 mg/kg, nếu cần, cách nhau 5 - 10 phút cho tới tổng liều 2 mg.

Nếu không có chống chỉ định chọc ống sống, có thể cân nhắc rút 30 - 40 ml dịch não tủy để làm giảm nồng độ baclofen trong dịch não tủy.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Baclosal; Bamifen; Maxcino; Pharmaclofen; Prindax; Ylofen.

BẠC SULFADIAZIN

Tên chung quốc tế: Silver sulfadiazine.

Mã ATC: D06BA01.

Loại thuốc: Thuốc kháng khuẩn dùng tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem ưa nước màu trắng, chứa bạc sulfadiazin thể bột mịn 1% (Tuýp 20 g, 50 g, 100 g).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Bạc sulfadiazin là một thuốc kháng khuẩn tổng hợp từ phản ứng bạc nitrat với sulfadiazin được dùng tại chỗ để phòng và điều trị nhiễm khuẩn ở các tổn thương bỏng độ 2 và độ 3. Cơ chế tác dụng của bạc sulfadiazin khác cơ chế tác dụng của bạc nitrat và sulfadiazin. Bạc sulfadiazin tác dụng trên màng và vỏ (thành) tế bào vi khuẩn. Không giống như sulfadiazin hoặc các sulfonamid khác, tác dụng kháng khuẩn của bạc sulfadiazin không phụ thuộc vào ức chế vi khuẩn tổng hợp acid folic và cũng không bị acid aminobenzoic ức chế cạnh tranh. Cả bạc sulfadiazin và bạc nitrat đều gắn vào ADN *in vitro*, nhưng không giống bạc nitrat, sự gắn của bạc sulfadiazin vào ADN chưa đủ giải thích được hoạt tính *in vivo* của thuốc này. Bạc sulfadiazin được dùng tại chỗ, có phổ tác dụng rộng trên đa số các chủng vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Thuốc có tính chất diệt khuẩn, nhưng đôi khi có vi khuẩn kháng thuốc. *In vitro*, bạc sulfadiazin ở nồng độ 10 - 50 microgam/ml ức chế đa số các chủng *Klebsiella, Proteus, Pseudomonas* và *Staphylococcus*. Thuốc cũng ức chế *Escherichia coli, Corynebacterium diphtheria* và một số chủng *Acinetobacter, Citrobacter, Enterobacter, Providencia, Serratia* và *Streptococcus in vitro*. *Candida albicans* có thể bị ức chế ở nồng độ 50 - 100 microgam/ml, và *Herpes virus hominis* có thể bị ức chế ở nồng độ 10 microgam/ml. Ở nồng độ cao hơn, thuốc có thể ức chế *Clostridium perfringens*. Kem bạc sulfadiazin còn có tác dụng làm mềm các mảng mục, làm dễ loại bỏ mảng mục và chuẩn bị cho ghép da. Bạc sulfadiazin không phải là một chất ức chế carbonic anhydrase và do đó không làm mất cân bằng acid-base. Không giống dung dịch bạc nitrat, kem bạc sulfadiazin không làm thay đổi cân bằng điện giải và không làm bẩn quần áo.

Dược động học

Bản thân bạc sulfadiazin không bị hấp thu. Khi tiếp xúc với mô và dịch của cơ thể, bạc sulfadiazin phản ứng chậm với natri clorid, nhóm sulfhydryl và protein để giải phóng sulfadiazin và chất này có thể được hấp thu vào cơ thể từ chỗ bôi thuốc, đặc biệt khi thuốc bôi lên các vết bỏng rộng độ 2. Khi bôi thuốc lên một diện bỏng rộng, nồng độ sulfadiazin trong huyết thanh đã tới 12 mg/dl. Khi dùng kem bạc sulfadiazin 1% với liều lượng 5 - 10 g/ngày, nồng độ sulfadiazin trong máu là 1 - 2 mg/dl; 100 - 200 mg sulfadiazin được đào thải vào nước tiểu trong vòng 24 giờ sau khi bôi kem. Khi bôi 5 - 15 g/kg/ngày kem chứa bạc sulfadiazin 1% lên vùng da làm trầy xước ở thỏ trong 100 ngày, một hợp chất bạc không xác định được đã lắng đọng trên mô thận. Tuy nhiên, không thấy tổn thương chức năng thận cùng thời gian đó.

Chỉ định

Phòng và điều trị nhiễm khuẩn ở người bệnh bỏng độ 2 và độ 3 (sau khi đã hồi sức giảm đau, chống sốc, cắt lọc).

Thuốc cũng được dùng hỗ trợ trong thời gian ngắn, điều trị nhiễm khuẩn các vết loét ở chân và nơi tỳ cọ sát mảng mục do nằm lâu; hỗ trợ phòng nhiễm khuẩn tại chỗ ở người cho mảnh ghép da hoặc xây xước da diện rộng.

Thuốc cũng được chỉ định điều trị bảo tồn các tổn thương ở đầu ngón tay như mất móng.

Chống chỉ định

Do các sulfonamid có thể gây bệnh vàng da nhân, nên không dùng thuốc cho phụ nữ gần đến ngày đẻ, trẻ đẻ non hoặc trẻ sơ sinh dưới 2 tháng tuổi. Người mẫn cảm với bạc sulfadiazin hoặc các thành phần khác của thuốc.

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng thuốc cho người có tổn thương gan, thận vì sulfadiazin có thể bị tích lũy trong cơ thể.

Cần thận trọng khi điều trị bỏng rộng, phải theo dõi nồng độ sulfadiazin trong huyết thanh và chức năng thận. Phải tìm tinh thể sulfonamid trong nước tiểu.

Phải thận trọng khi dùng bạc sulfadiazin cho người thiếu hụt enzym glucose-6-phosphat dehydrogenase, vì có thể gây thiếu máu huyết tán.

Bạc sulfadiazin có thể ức chế vi khuẩn tạo enzym tiêu protein, nên có thể làm các mảng mục chậm bóc tách; đôi khi phải cắt lọc các mảng mục đó. Phải chú ý, có thể bội nhiễm nấm.

Trong kem bạc sulfadiazin có propylen glycol, có thể tác động đến kết quả của một số xét nghiệm.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ ở phụ nữ mang thai. Chỉ dùng cho

người mang thai nếu cân nhắc thấy lợi ích cho mẹ hơn nguy cơ cho thai. Chống chỉ định dùng bạc sulfadiazin cho phụ nữ mang thai sắp đến hoặc đến ngày sinh vì có thể gây vàng da nhân cho trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú
Chưa biết bạc sulfadiazin có vào sữa mẹ hay không, nhưng đã biết sulfonamid đã được phân bố vào sữa mẹ và sulfonamid có thể gây vàng da nhân cho trẻ nhỏ dưới 2 tháng tuổi, nên phải thận trọng khi dùng bạc sulfadiazin cho mẹ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Có thể xảy ra các phản ứng có hại do sự hấp thu sulfadiazin vào cơ thể. Đã có báo cáo da nhiễm bạc khi dùng quá nhiều kem bạc sulfadiazin 1% để điều trị vết loét rộng ở chân.
Thường gặp, ADR >1/100
Da: Ngứa, đau, nóng bỏng
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu.
Da: Mày đay.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Máu: Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt giảm toàn thể huyết cầu.
Da: Mẫn cảm với ánh sáng, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson.
Gan: Tăng transaminase, viêm gan nhiễm độc. Tiết niệu - sinh dục: Tăng creatinin và urê huyết thanh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Giảm bạch cầu có liên quan đến liều dùng và thường biểu hiện sau khi bắt đầu điều trị 2 - 3 ngày. Thường tự giới hạn và không cần phải ngừng thuốc, mặc dù vẫn cần theo dõi cẩn thận công thức máu để đảm bảo bạch cầu sẽ trở lại bình thường sau vài ngày. Nhưng phải ngừng điều trị ngay khi thấy rối loạn máu nặng và phát ban.
Thuốc có thể làm chậm bong mảng vảy che vết bỏng, có thể phải cắt lọc.

Liều lượng và cách dùng
Sau khi làm sạch và loại bỏ các mô hoại tử ở vết thương, dùng tay đi găng vô khuẩn, bôi một lớp kem dày 1 - 3 mm vào diện tích bị bỏng, ngày 1 hoặc 2 lần. Cần chú ý bôi kem vào tất cả các khe kẽ, các chỗ nứt nẻ hoặc sùi trên vết bỏng. Thường không cần băng kín nhưng cũng có thể băng kín hoặc đặt gạc có mặt vải mịn, rồi quấn băng lại để thuốc tiếp xúc với vết thương.
Hàng ngày rửa bằng nước vô khuẩn và loại bỏ các mô hoại tử, đặc biệt là ở người bệnh bị bỏng độ 3. Tiếp tục điều trị cho đến khi vết thương lành hoặc cho đến khi các vết bỏng đã có thể ghép da được.

Tương tác thuốc
Bạc có thể làm mất hoạt tính của các thuốc có enzym làm tiêu các mô hoại tử, vì vậy không dùng phối hợp với nhau.
Với bỏng diện rộng, nồng độ sulfadiazin trong huyết thanh có thể đạt gần đến nồng độ điều trị; vì vậy có thể làm thay đổi tác dụng của một số thuốc khác, đặc biệt là làm tăng tác dụng của các thuốc hạ đường huyết dùng đường uống và phenytoin. Với những thuốc này cần theo dõi nồng độ của chúng trong máu.

Độ ổn định và bảo quản
Thuốc cần bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C và tránh ánh sáng. Các tuýp thuốc 20 g, 50 g hoặc 100 g nếu chỉ dùng cho 1 người, sau khi mở ra dùng được trong 7 ngày, nếu còn cũng phải bỏ. Các lọ thuốc để dùng chung, sau khi mở ra chỉ dùng trong 24 giờ.

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

Tên thương mại
Siliverine; Yashsilver-S.

BARI SULFAT

Tên chung quốc tế: Barium sulfate.

Mã ATC: V08BA01, V08BA02.

Loại thuốc: Thuốc cản quang (không phối hợp) đường tiêu hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng
Bình 300 ml hỗn dịch bari sulfat 100%, có carbon dioxyd làm chất tạo bọt.
Bình 300 ml hỗn dịch uống bari sulfat 96,25%.
Nhũ tương chứa 100 g bari sulfat, có sorbitol và chất bảo quản methyl-parahydroxybenzoat.
Bột nhão uống: Tuýp 150 g (70 g bari sulfat/100 g) có chất bảo quản methyl-parahydroxy benzoat.
Túi thụt trực tràng 400 ml bari sulfat 70% (cung cấp trong bộ thụt trực tràng).
Gói thuốc 200 g bari sulfat dạng hạt để tạo hỗn dịch với nước. Gói thuốc 140 g bari sulfat.
Viên nén 650 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Bari sulfat là một muối kim loại không hòa tan trong nước và trong các dung môi hữu cơ, rất ít tan trong acid và hydroxyd kiềm. Bari sulfat thường được dùng dưới dạng hỗn dịch uống hoặc thụt hậu môn, hoặc dưới dạng bột nhão uống để làm chất cản quang trong xét nghiệm X-quang đường tiêu hóa. Bari là một kim loại có khối lượng nguyên tử 137, có tính chất hấp thụ mạnh tia X. Hỗn dịch hoặc bột nhão bari sulfat tuỳ theo nồng độ được dùng theo đường uống hay đường trực tràng để bao phủ lên ống tiêu hoá làm rõ tổn thương trên phim X-quang, dùng trong kỹ thuật tương phản đơn hoặc kép hoặc chụp cắt lớp điện toán.
Hỗn dịch bari sulfat ổn định, đồng nhất, có tỷ trọng 1,8 g/cm^3 với nồng độ 1 g bari sulfat trong 1 ml và có độ nhớt 2 000 cP, ở nhiệt độ 25 °C.
Vì bari sulfat không hoà tan trong nước nên không có độc tính nặng như ion bari. Tử vong đã xảy ra khi dùng nhầm bari sulfid là một chất hoà tan trong nước.
Do tính chất không hoà tan trong nước và trong các dung môi hữu cơ nên bari sulfat không hấp thu qua đường tiêu hoá.

Chỉ định
Thuốc cản quang dùng để thăm khám bằng X-quang toàn bộ đường tiêu hoá và theo dõi thời gian vận chuyển qua đường tiêu hoá.

Chống chỉ định
Tắc nghẽn hoặc thủng trên đường tiêu hóa.

Thận trọng
Bari sulfat không được chỉ định cho người bệnh bị tắc ruột và phải thận trọng đối với người có chứng hẹp môn vị hoặc có tổn thương dễ dẫn đến tắc nghẽn ống tiêu hóa. Phải tránh dùng thuốc, nhất là cho qua đường hậu môn, ở những người có nguy cơ bị thủng như trong viêm đại tràng loét cấp hoặc viêm túi thừa Meckel, sau khi

làm sinh thiết trực tràng hoặc đại tràng, soi đại tràng sigma hoặc quang tuyến liệu pháp.
Thận trọng đối với người bị suy kiệt nặng. Để tránh táo bón sau khi dùng bari sulfat, cần cho người bệnh uống nước đủ.
Vì bari sulfat có tính chất trơ nên những vết mờ còn để lại sẽ cản trở cho những lần chụp X-quang tiếp theo.

Thời kỳ mang thai
Chưa có tài liệu nghiên cứu cho thấy tai biến khi dùng bari sulfat cho người mang thai. Nói chung, nên tránh tất cả các loại thăm dò bằng X-quang ở người mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Chưa có tài liệu nghiên cứu cho thấy tai biến khi dùng bari sulfat cho người cho con bú. Nói chung cần thận trọng khi dùng thuốc cho người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
Tiêu hóa: Táo bón (có thể ngăn ngừa táo bón bằng cách cho người bệnh dùng thuốc nhuận tràng nhẹ sau khi kiểm tra X-quang).
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Toàn thân: Dị ứng phản vệ (khi dùng hỗn dịch bari sulfat).
Da: Nổi mày đay, phù mặt.

Liều lượng và cách dùng
Liều lượng bari sulfat phụ thuộc vào loại thăm khám và kỹ thuật dùng.
Thực quản: Uống cho tới 150 ml hỗn dịch nồng độ 50 - 200% (khối lượng/thể tích).
Dạ dày và tá tràng: Uống cho tới 300 ml hỗn dịch nồng độ 30 - 200%.
Tiểu tràng: Uống 100 - 300 ml hỗn dịch nồng độ 30 - 150%.
Đại tràng: Thụt 200 ml tới 2 lít hỗn dịch có nồng độ 20 - 130%.
Phần trên ống tiêu hoá: (hầu, hạ hầu, thực quản): Uống bột nhão 2 - 4 thìa canh tuỳ theo vị trí thăm khám. Để có các hình ảnh tốt nhất (không có bọt không khí), phải nuốt không nhai.
Thăm khám X-quang phải thực hiện lúc đói đối với ống tiêu hoá phần trên. Đối với đường tiêu hoá dưới, phải thụt tháo buổi tối và ăn chế độ ít cặn bã 3 ngày trước khi xét nghiệm.
Hỗn dịch có nồng độ 1,6 - 2,2% có thể dùng để chụp cắt lớp điện toán đường tiêu hóa.
Để thực hiện tương phản kép, khí có thể đưa vào đường tiêu hoá bằng cách dùng các hỗn dịch bari sulfat chứa carbon dioxyd. Cũng có các chế phẩm có natri bicarbonat để tạo khí riêng. Không khí có thể đưa vào qua một ống để thay thế carbon dioxyd.
Thuốc cản quang và siêu âm đều đã được dùng để chẩn đoán lồng ruột, nhưng siêu âm thường được đánh giá cao hơn trong chẩn đoán, còn thụt để dành cho tháo lồng ruột. Hỗn dịch bari sulfat đã được dùng từ nhiều năm để chẩn đoán lồng ruột và tháo lồng, nhưng hiện nay nhiều nơi đã thay thế hỗn dịch bari sulfat bằng thụt tháo lồng bằng không khí hoặc bằng thụt nước muối có siêu âm hướng dẫn để giảm nguy cơ viêm màng bụng do chất hoá học nếu xảy ra thủng ruột.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ 20 - 35 °C, tránh ẩm. Không được để ở nhiệt độ làm đóng băng (chế phẩm hỗn dịch, nhũ dịch). Để xa tầm tay của trẻ em.

Quá liều và xử trí
Khi chỉ định nhầm hoặc do quá trình chụp gây thủng, sẽ dẫn đến tình trạng nhiễm khuẩn (do vi khuẩn trong ống tiêu hóa), làm nghẽn mạch (trong trường hợp xuất huyết).
Cần phải mổ cấp cứu, làm sạch tại chỗ càng sớm càng tốt (trước 6 giờ).

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

Tên thương mại
Barihadopha; Barihd; Barisvidi; Hadubaris.

BECLOMETASON

Tên chung quốc tế: Beclomethasone.

Mã ATC: A07EA07, D07AC15, R01AD01, R03BA01.

Loại thuốc: Corticosteroid.

Dạng thuốc và hàm lượng
Beclometason dùng ở dạng beclometason dipropionat.
Phun hít định liều: 50 microgam, 100 microgam hoặc 200 microgam/liều; 250 microgam/liều hoặc 400 microgam/liều. Lọ chứa 200 liều.
Ống xịt: 40 liều, 120 liều, 200 liều.
Nang chứa bột hít: 100 microgam, 200 microgam hoặc 400 microgam/1 nang.
Hỗn dịch phun mù (dùng cho trẻ em): 50 microgam/ml; ống 10 ml.
Hỗn dịch nước xịt mũi (chỉ dùng điều trị viêm mũi dị ứng): 50 microgam/liều; ống 200 liều.
Thuốc mỡ hoặc kem: 0,025%, dùng ngoài da.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Beclometason dipropionat là một halogencorticoid có tác dụng glucocorticoid mạnh và tác dụng mineralocorticoid yếu. Khi uống, beclometason có tác dụng chống viêm mạnh hơn hydrocortison 6 - 7 lần. Dùng tại chỗ, beclomethason dipropionat có tác dụng chống viêm. Tác dụng chống viêm tại chỗ mạnh hơn hydrocortison 5 000 lần, mạnh hơn dexamethason 500 lần và hơn triamcinolon hoặc fluocinolon acetonid khoảng 5 lần.
Cơ chế tác dụng chống viêm chủ yếu liên quan đến khả năng làm giảm số lượng các tế bào hiệu ứng (bạch cầu ưa base và tế bào mast), giảm số lượng bạch cầu ưa eosin ở biểu mô thành mạch, giảm nhạy cảm của thần kinh cảm giác với kích thích cơ học, giảm dẫn truyền cholinergic, giảm hoạt tính của nguyên bào sợi. Các cơ chế khác có thể liên quan đến tác dụng chống viêm bao gồm: Ức chế giãn mạch và tăng tính thấm mao mạch, ổn định màng lysosom và ngăn ngừa giải phóng các enzym thủy phân protein. Beclomethason dipropionat không gây tác dụng ức chế thượng thận, hoặc ảnh hưởng đến nồng độ cortisol huyết tương khi dùng qua đường xịt mũi với liều điều trị (400 microgam). Tác dụng ức chế tuyến thượng thận chỉ xảy ra với liều rất cao 8 000 microgam/ngày dùng qua đường xịt mũi, 2 000 microgam/ngày khi dùng đường phun hít để điều trị hen.
Dược động học
Beclometason ở dạng khí dung hoặc ở dạng bột rất mịn trộn với lactose, khi hít thuốc sẽ vào đường hô hấp, khoảng 25% đến 60% liều hít tới đường hô hấp dưới để tác dụng ở phế quản và các tiểu phế quản. Một phần của liều thuốc thường bị nuốt. Khi dùng xịt qua đường mũi, 41 - 43% lượng thuốc sẽ đọng lại tại vùng mũi hầu, trong đó 4% sẽ phát huy tác dụng tại hốc xoang mũi, một phần thuốc còn lại sẽ được hấp thu qua niêm mạc mũi vào tuần hoàn chung. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của beclomethason dipropionat khoảng 87%. Lượng beclometason dipropionat hấp

thu vào máu từ đường hô hấp sẽ bị chuyển hóa dưới tác dụng của enzym hydroxylase thành beclomethason monopropionat (còn một phần hoạt tính chống viêm) và beclomethason với gốc alcol tự do mất hoàn toàn hoạt tính. Thuốc và các chất chuyển hóa không bị tích lũy ở các mô. Chỉ một phần rất nhỏ liều dùng được bài tiết qua nước tiểu, phần còn lại được đào thải qua phân dưới dạng dẫn chất chuyển hóa. Nửa đời thải trừ của chất mẹ trong huyết tương khoảng 3 giờ.

Chỉ định

Điều trị dự phòng lâu dài các cơn co thắt phế quản cho nhiều đối tượng bệnh nhân hen khác nhau: Hen nhẹ mà thuốc giãn phế quản đã trở nên kém hiệu lực, hen vừa phải mà không còn kiểm soát được đầy đủ bằng natri cromoglycat kết hợp với thuốc giãn phế quản. Trường hợp hen nặng phải phụ thuộc vào corticoid dùng đường toàn thân, để kiểm soát bệnh khi chuyển sang dùng beclometason dipropionat có thể cho phép giảm liều hoặc cắt được dùng corticoid đường toàn thân. Corticoid đường khí dung như beclomethason dipropionat là lựa chọn hàng đầu trong kiểm soát lâu dài bệnh hen phế quản ở người lớn và trẻ em trên 5 tuổi. Thuốc được chỉ định sử dụng điều trị đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc khác (kích thích beta$_2$ adrenergic tác dụng kéo dài như salmeterol hoặc formeterol, montelukast hay theophylin dạng giải phóng kéo dài).

Phòng và điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm, viêm mũi vận mạch; phòng tái phát polyp mũi sau khi đã cắt bỏ bằng phẫu thuật: dùng dạng xịt mũi.

Điều trị các bệnh lý dị ứng ở da đáp ứng với corticoid: Dùng dạng kem hoặc mỡ bôi ngoài da.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với beclomethason dipropionat hoặc với bất cứ thành phần nào trong công thức. Không dùng để cắt cơn hen cấp hoặc điều trị trạng thái hen.

Thận trọng

Khi chuyển đổi từ corticosteroid dạng uống sang dạng khí dung cần lưu ý các biểu hiện của hiện tượng cai thuốc (đau cơ, đau khớp, buồn rầu, trầm cảm, suy thượng thận cấp, bùng phát cơn hen). Cần giảm liều từ từ corticosteroid đường uống (đặc biệt sau khi dùng liều cao và kéo dài) trước khi chuyển sang dùng corticosteroid dạng khí dung, phun hít hay dạng xịt mũi như beclomethason dipropionat.

Tuy nguy cơ xuất hiện các biểu hiện và triệu chứng của hội chứng Cushing (như tăng huyết áp, rối loạn dung nạp glucose, rối loạn phân bố lipid ở mặt, lưng, bụng, cẳng tay, tổn thương dạng trứng cá, đục thủy tinh thể…) rất hiếm gặp khi dùng beclomethason dạng khí dung, phun hít hay xịt mũi, cần lưu ý khả năng xuất hiện hội chứng này ở một số bệnh nhân nhạy cảm với corticosteroid hoặc khi dùng liều cao.

Cần thận trọng đặc biệt đối với người lao phổi tiến triển hoặc tiềm ẩn, bệnh nhân đang có nhiễm khuẩn, nhiễm virus, nhiễm nấm hoặc nhiễm ký sinh trùng không được kiểm soát thích đáng bằng thuốc điều trị đặc hiệu do khả năng ức chế miễn dịch của beclomethason dipropionat, mặc dù tác dụng này yếu hơn khi dùng dạng khí dung, xông hít hay xịt mũi.

Người bệnh phải dùng thuốc đều đặn hằng ngày, ngay cả khi họ không thấy biểu hiện triệu chứng lâm sàng. Phải gặp thầy thuốc nếu bệnh diễn biến xấu, vì khi đó dù dùng beclometason cũng không thể trì hoãn việc dùng một phương pháp điều trị khác nữa.

Với trường hợp hen nặng: Cần theo dõi và đánh giá đều đặn. Khi các thuốc giãn phế quản kém tác dụng, cần xét đến tăng cường điều trị bằng thuốc chống viêm (tăng liều hít hoặc dùng một đợt điều trị bằng corticoid uống).

Trong trường hợp dị ứng (viêm mũi dị ứng, eczema...), đã được khống chế bằng thuốc uống mà lại xuất hiện thì có thể điều trị triệu chứng bằng thuốc kháng histamin hoặc bằng corticoid dùng tại chỗ, hoặc cả hai.

Không ngừng thuốc đột ngột. Tác dụng đầy đủ của thuốc không thể xuất hiện ngay, mà sẽ tăng dần, thường sau 10 - 14 ngày dùng đều đặn đúng liều thuốc mới đạt được tác dụng tối đa.

Với dạng thuốc bôi ngoài da, cần tránh không bôi trên diện rộng, trên vùng da có tổn thương để ngăn ngừa khả năng tăng hấp thu vào tuần hoàn chung, làm xuất hiện các tác dụng không mong muốn toàn thân của beclomethason dipropionat.

Hiệu quả và độ an toàn của beclomethason dạng bột hít hoặc xịt mũi chưa được đánh giá ở trẻ em dưới 5 tuổi, vì vậy nên thận trọng khi dùng hai dạng này cho lứa tuổi trên.

Thời kỳ mang thai

Không có bằng chứng đầy đủ về an toàn cho người mang thai. Ở động vật mang thai, dùng corticosteroid đường toàn thân ở liều tương đối cao có thể gây khiếm khuyết cho thai và chậm phát triển. Ở người, nguy cơ này rất ít xảy ra, vì beclometason dùng đường hít, do đó tránh được tiếp xúc với hàm lượng cao như khi dùng corticosteroid đường toàn thân. Chưa có nghiên cứu đầy đủ về ảnh hưởng của beclomethason trên thai nhi khi người mẹ dùng thuốc này đường khí dung, xông hít hay xịt mũi. Việc dùng beclometason cho phụ nữ có thai cần được cân nhắc kỹ dựa trên lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin về khả năng bài tiết vào sữa khi người mẹ được điều trị bằng beclomethason đường khí dung, xông hít hay xịt mũi. Đã có báo cáo về khả năng bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp của một corticosteroid khác (prednison). Vì vậy, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ cho mẹ và con khi dùng beclometason cho người đang thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong điều trị hen:

Thường gặp, ADR > 1/100

Nhiễm nấm *Candida*, gặp ở tỷ lệ khoảng 5% với liều chuẩn.

Nhiễm nấm *Candida* miệng và họng; đau họng và khản tiếng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Các phản ứng dị ứng, phản vệ.

Da: Mày đay, ban đỏ, ngứa.

Hô hấp: Co thắt phế quản, bệnh phổi thâm nhiễm bạch cầu ưa eosin.

Trong điều trị viêm mũi dị ứng: Các phản ứng thường gặp là viêm họng, ho, chảy máu cam, nóng bỏng ở mũi, đau cơ, ù tai, viêm màng tiếp hợp, khô mũi, ngạt mũi, nhiễm nấm Candida ở hầu họng. Chung cho cả điều trị hen và viêm mũi dị ứng: Sử dụng beclomethason, đặc biệt khi dùng liều cao và sử dụng kéo dài có thể gây các tác dụng không mong muốn toàn thân của corticosteroid, với tỷ lệ rất hiếm gặp như: ức chế vỏ thượng thận, ảnh hưởng lên chuyển hóa của xương, ảnh hưởng đến sự phát triển chiều cao của trẻ, đục thủy tinh thể.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để tránh và điều trị co thắt phế quản: Sử dụng các thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh đường xông hít như salbutamol hay terbutalin.

Phòng nhiễm nấm *Candida albicans* hoặc *Aspergillus niger*: Súc miệng kỹ bằng nước sau khi hít hay xịt thuốc. Có thể điều trị tại chỗ bằng thuốc chống nấm song song với beclomethason. Khi khản tiếng hoặc bị kích ứng ở họng cũng súc miệng bằng nước.

Điều trị các phản ứng quá mẫn hoặc dị ứng bằng thuốc kháng

histamin hoặc bằng các thuốc tác dụng tại chỗ, kể cả thuốc steroid hoặc phối hợp cả hai loại thuốc.

Khi chuyển dùng corticoid đường uống sang dùng corticoid đường hít, cần chú ý: Sau một tuần lễ thì bắt đầu giảm liều uống. Mức giảm và tần suất giảm liều tương ứng với liều duy trì của thuốc uống đang dùng. Người bệnh đang dùng liều duy trì một ngày prednisolon (hoặc lượng tác dụng tương đương của chất tương tự) là 10 mg, thì cứ mỗi tuần giảm liều uống 1 mg. Nếu liều duy trì hàng ngày lớn hơn 10 mg, thì hàng tuần giảm liều hơn 1 mg. Người đã thôi dùng steroid đường uống mà chức năng thượng thận của họ đã từng bị suy giảm, thì phải có một phiếu nêu rõ họ có thể cần dùng steroid bổ sung trong các thời kỳ bệnh (như hen tiên lượng xấu, nhiễm khuẩn hô hấp, chấn thương...). Đã có trường hợp người hen tử vong do suy thượng thận trong và sau khi chuyển dùng steroid đường uống sang dùng beclometason đường hít.

Liều lượng và cách dùng

Liều chuẩn của beclometason dipropionat để điều trị hen và viêm mũi là 50 microgam hoặc bội số của 50 microgam.

Không cần điều chỉnh liều đối với người cao tuổi, người có bệnh gan, có bệnh thận.

Dự phòng cơn hen trong hen phế quản:

Do khả dụng sinh học tương đối ở phổi khác nhau, liều 100 microgam dạng bột hít tương đương về tác dụng với liều 50 microgam dạng phun hít.

Với dạng phun hít:

Người lớn: Liều thường dùng một ngày 400 microgam chia ra 2 - 4 lần để điều trị duy trì. Nếu cần, bắt đầu liều 600 - 800 microgam/ngày sau đó điều chỉnh liều dần tùy theo đáp ứng của người bệnh. Trường hợp hen nặng hoặc cho những người bệnh chỉ đáp ứng một phần khi dùng liều chuẩn, dùng liều cao 1 mg/ngày (250 microgam x 4 lần hoặc 500 microgam x 2 lần/ngày) hoặc khi cần, có thể tăng lên tới 1,5 - 2 mg/ngày (500 microgam x 3 hoặc 4 lần/ngày). Liều tối đa không quá 2 mg/ngày.

Trẻ em:

Từ 2 - 12 tuổi: 100 - 200 microgam/lần, 2 lần/ngày.

Từ 12 đến 18 tuổi: 200 - 400 microgam/lần, 2 lần/ngày, khi cần có thể tăng liều đến 1 mg/lần, 2 lần/ngày.

Với các dạng bột hít:

Người lớn: 200 - 400 microgam/lần, 2 lần/ngày, có thể tăng tới 800 microgam/lần, 2 lần/ngày khi cần. Trẻ em lớn hơn 5 tuổi: 100 - 200 microgam/lần, 2 lần/ngày hoặc 200 microgam/lần.

Thường sẽ có tiến triển tốt về chức năng phổi sau từ 1 đến 4 tuần điều trị. Trường hợp kết quả kém hoặc hen nặng lên: Cần tăng liều beclometason, nếu cần, bổ sung corticosteroid đường uống. Nếu có nhiễm khuẩn thì phối hợp điều trị kháng sinh và dùng thuốc kích thích $beta_2$.

Điều trị viêm mũi dị ứng:

Người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên: 50 microgam/lần cho mỗi bên lỗ mũi, 3 - 4 lần/ngày; không quá 400 microgam/ngày.

Không nên dùng cho trẻ em dưới 6 tuổi, vì chưa đủ các dữ liệu đảm bảo hiệu quả và độ an toàn.

Sau một vài ngày điều trị sẽ có tiến triển tốt. Tuy nhiên, nếu triệu chứng không được cải thiện sau 3 tuần thì nên ngừng điều trị.

Điều trị các triệu chứng có liên quan đến polyp mũi phải mất vài tuần hoặc hơn mới có thể đánh giá đầy đủ kết quả điều trị.

Điều trị các bệnh lý dị ứng ở da đáp ứng với corticosteroid: Dùng dạng thuốc mỡ hoặc kem 0,025% bôi ngoài.

Chú ý:

Việc đưa thuốc vào tới tiểu phế quản là có tính chất quyết định đến tác dụng điều trị nên đã có một số thiết bị khác nhau được sử dụng. Dạng bình áp lực phun hít định liều (pressuried aerosol inhaler) vẫn là dạng thuận tiện nhất. Người bệnh dùng dạng này không đạt yêu cầu thì có thể dùng phễu ngửi (spacer device). Hít dạng bột từ các nang, dùng hệ thống quay hít (Rotohaler) đặc biệt có lợi cho trẻ em và người cao tuổi.

Đối với thuốc dạng bình phun hít định liều (aerosol inhaler): Lắc mạnh trước khi dùng; ngay sau khi bơm luồng hơi thuốc tới họng, thì động tác hít vào phải đồng bộ, khớp nhau.

Đối với các nang thuốc (blister): Chọc thủng nang bằng chiếc kim kèm theo (integral needle) cho bột thuốc lên đĩa hít (diskhaler) để người bệnh hít. Với các nang (capsule): Bộ phận quay hít (rotahaler inhaler) tách nang cứng thành các nửa phần, quay, giải phóng ra thuốc, để người bệnh hít.

Với các dung dịch để phun sương: Dùng máy thở hoặc máy phun sương. Có thể pha loãng thuốc với cùng thể tích dung dịch muối sinh lý vô khuẩn. Dạng thuốc này phù hợp với trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ. Máy đo lưu lượng đỉnh thở ra (PEF-meter) giúp bệnh nhân có thể tự xác định được giá trị PEF hàng ngày. Liều dùng của beclomethason và các thuốc giãn cơ trơn phế quản cần được điều chỉnh cho phù hợp với giá trị PEF đo được.

Tương tác thuốc

Chưa thấy tương tác được mô tả với beclometason dùng đường khí dung, xông hít, xịt mũi hay bôi ngoài da.

Đã có báo cáo về xuất hiện hội chứng Cushing ở bệnh nhân được điều trị bằng fluticason đường khí dung đồng thời với uống ritonavir. Do ritonavir có khả năng ức chế chuyển hóa của các corticosteroid ở gan nên nhà sản xuất khuyên không nên dùng chất ức chế protease này khi đang điều trị bằng các corticosteroid (trong đó có beclomethason) đường toàn thân hay đường khí dung, xông hít.

Độ ổn định và bảo quản

Các dạng thuốc hít khí dung (Aerosol inhaler): Giữ ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh đông lạnh và ánh sáng mặt trời trực tiếp, tránh nóng và tránh lửa. Ở nhiệt độ cao, ống thuốc có thể nổ. Không bẻ, làm vỡ hoặc đốt ống thuốc, kể cả khi đã hết thuốc và không vứt vào lửa hoặc lò đốt rác. Dùng thuốc ở nhiệt độ dưới 15 °C hoặc trên 30 °C có thể làm sai lệch khả năng định liều của dạng bào chế.

Các dạng thuốc bột để hít:

Bảo quản các đĩa dưới 30 °C, tránh nhiệt độ cao. Có thể luôn luôn để đĩa trong đĩa hít. Chỉ chọc rách nang thuốc ngay trước khi dùng. Không làm đúng hướng dẫn có thể gây ảnh hưởng đến hiệu quả của đĩa hít.

Bảo quản các nang trong điều kiện thích hợp, đặc biệt ở nơi khô ráo, dưới 30 °C, tránh nhiệt độ cao. Chỉ cho nang thuốc vào rotohaler ngay trước khi dùng để tránh nang bị mềm. Không theo đúng hướng dẫn có thể làm ảnh hưởng tới sự dẫn thuốc khi hít. Các nang thuốc này chỉ dùng được trong rotohaler.

Các hỗn dịch nước phun mũi: Giữ ở 2 - 30 °C, không để đông lạnh. Lắc mạnh trước khi dùng.

Quá liều và xử trí

Cấp tính: Hít thuốc với liều vượt quá liều qui định có thể làm suy giảm nhất thời chức năng tuyến thượng thận. Tuy nhiên, không cần thiết phải sử dụng các biện pháp cấp cứu. Ở những người bệnh này, dùng beclometason hít vẫn phải tiếp tục với liều đủ để kiểm soát được hen. Chức năng thượng thận sẽ hồi phục trong vài ngày và có thể kiểm tra bằng cách đo cortisol huyết tương.

Mạn tính: Ở người bệnh dùng gấp đôi liều tối đa qui định beclometason hít, có sự giảm hàm lượng cortisol huyết tương. Khi dùng beclometason với liều rất cao hàng tuần hoặc hàng tháng, tuyến thượng thận có thể bị teo ở một mức độ nào đó, kèm theo suy giảm chức năng dưới đồi - tuyến yên - thượng thận. Người bệnh phải được điều trị coi như bị phụ thuộc steroid và chuyển sang

dùng liều duy trì thích hợp bằng một steroid dùng đường toàn thân, thí dụ prednisolon. Sau khi thể trạng người bệnh đã ổn định, có thể chuyển lại dùng beclometason hít.

Thông tin qui chế

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

BENAZEPRIL

Tên chung quốc tế: Benazepril

Mã ATC: C09AA07.

Loại thuốc: Thuốc ức chế men chuyển angiotensin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng đơn thành phần: Viên nén bao phim chứa 5 mg; 10 mg; 20 mg; 40 mg benazepril hydroclorid.

Dạng phối hợp:

Viên nang phối hợp benazepril với amlodipin (tỷ lệ benazepril/amlodipin là 10 mg/2,5 mg; 10 mg/5 mg; 20 mg/5 mg; 20 mg/10 mg; 40 mg/5 mg; 40 mg/10 mg).

Viên nén bao phim phối hợp benazepril với hydroclorothiazid (tỷ lệ benazepril/hydroclorothiazid là 5 mg/6,25 mg; 10 mg/12,5 mg; 20 mg/12,5 mg).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Benazepril là dạng ethylester của benazeprilat chưa có tác dụng. Khi vào cơ thể benazepril bị thủy phân ở gan để tạo thành benazeprilat ức chế được men chuyển angiotensin, ức chế bradykininase và kininase II.

Benazepril có tác dụng giãn mạch, giảm sức cản ngoại vi, hạ huyết áp do ức chế chuyển angiotensin I thành angiotensin II, là chất co mạch mạnh, kích thích tổng hợp và bài tiết aldosteron và là yếu tố tăng sinh đối với tim (gây phì đại cơ tim).

Benazepril còn làm giảm thoái giáng bradykinin, một chất gây giãn mạch trực tiếp và có liên quan đến sự tạo thành prostaglandin. Đây có thể là lý do các thuốc ức chế men chuyển có tác dụng ngay cả đối với những trường hợp có nồng độ renin thấp.

Thuốc ức chế men chuyển làm giảm tiền gánh và hậu gánh ở những bệnh nhân suy tim, làm giảm tái cấu trúc thất trái, một hậu quả thường thấy sau nhồi máu cơ tim, do đó hiệu quả trong điều trị suy tim sung huyết, kể cả suy tim sau nhồi máu.

Các thuốc ức chế men chuyển angiotensin còn làm giảm protein niệu trên những bệnh nhân có bệnh cầu thận.

Các thuốc ức chế men chuyển được dùng để điều trị tăng huyết áp, suy tim, cải thiện tỷ lệ sống sót do nhồi máu cơ tim, cũng như phòng các biến cố tim mạch trên bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ. Thuốc cũng được dùng trong bệnh thận đái tháo đường và thường được dùng ở đường uống. Ở một số bệnh nhân có thể gặp tình trạng tụt huyết áp khi mới bắt đầu điều trị, vì thế liều đầu tiên nên được uống ở tư thế nằm. Nếu có thể, nên ngừng các liệu pháp lợi tiểu trước và sau khi dùng thuốc nếu cần thiết. Với những bệnh nhân suy tim đang dùng thuốc lợi tiểu quai, hiện tượng giảm huyết áp liều đầu nghiêm trọng thường xảy ra khi dùng phối hợp với một thuốc ức chế men chuyển angiotensin. Tuy nhiên, ngừng tạm thời thuốc lợi tiểu có thể gây phù phổi cấp trở lại. Chính vì vậy, điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển trong những trường hợp này nên bắt đầu bằng liều thấp và cần được giám sát chặt chẽ.

Tác dụng điều trị tăng huyết áp: Thuốc làm giảm sức cản động mạch ngoại vi và không tác động lên cung lượng tim. Tưới máu ở thận được duy trì hoặc tăng lên và mức lọc cầu thận thường không thay đổi. Nếu gặp hạ áp nhanh ở bệnh nhân tăng huyết áp rất cao và kéo dài, mức lọc của cầu thận có thể giảm nhất thời, dẫn đến tăng nhất thời creatinin và urê trong huyết thanh. Ở bệnh nhân có kèm theo phì đại tâm thất trái, điều trị với thuốc ức chế men chuyển angiotensin trong vòng 2 - 3 tháng thì kích thước tim bệnh nhân có thể trở về bình thường.

Tác dụng trên bệnh nhân suy tim: Trong suy tim, thuốc ức chế men chuyển làm giảm áp lực đổ đầy (tiền gánh), giảm sức cản động mạch ngoại vi, làm tăng cung lượng và khả năng hoạt động của tim. Những tác dụng này đến nhanh sau khi bắt đầu điều trị. Lưu lượng máu ở thận có thể tăng tới 60%. Thuốc ức chế men chuyển có thể làm giảm bệnh cơ tim, vì angiotensin II là yếu tố tăng sinh chính của cơ tim.

Thuốc ức chế men chuyển angiotensin có tác dụng tốt ở người suy tim có bệnh cơ tim và rối loạn chức năng tâm thu thất trái. Trừ khi có chống chỉ định, thuốc ức chế men chuyển angiotensin có thể dùng cho tất cả những người có suy tâm thu thất trái (phân số tống máu ≤ 35%). Sự ức chế men chuyển angiotensin ở những người này có thể ngăn ngừa hoặc làm chậm tiến triển suy tim, làm giảm tỷ lệ đột tử và nhồi máu cơ tim. Trong rối loạn chức năng tâm thu, thuốc ức chế men chuyển angiotensin có thể làm giảm sức cản của mạch ngoại vi (hậu gánh), huyết áp mao mạch phổi (tiền gánh), và sức cản của mạch máu phổi, và làm tăng cung lượng tim và tăng dung nạp với hoạt động thể lực. Thuốc cũng làm giảm giãn tâm thất và có chiều hướng phục hồi tim trở về hình dạng bình thường.

Tác dụng trên người có bệnh thận do đái tháo đường: Ở người đái tháo đường, thuốc ức chế men chuyển angiotensin làm giảm bài tiết protein trong nước tiểu và làm chậm sự tiến triển của bệnh. Thuốc có thể làm giảm tỷ lệ tử vong và ngăn chặn tiến triển suy tim ở người nhồi máu cơ tim, có huyết động ổn định.

Dược động học

Các esterase phân cắt phần ester của benazepril hydroclorid (tiền chất) ở gan tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính là benazeprilat. Benazepril được hấp thu nhanh, nhưng không hoàn toàn (37%) sau khi uống (không bị ảnh hưởng bởi thức ăn). Benazepril chuyển hóa gần như hoàn toàn, tạo thành benazeprilat và những chất liên hợp glucuronid của benazepril và benazeprilat, các chất chuyển hóa này thải trừ cả trong nước tiểu và mật; nồng độ đỉnh của benazepril và benazeprilat trong huyết tương đạt trong khoảng tương ứng 0,5 giờ đến 1 giờ và 1 - 2 giờ. Sau khi dùng một liều đơn, thời gian tác dụng của benazepril kéo dài khoảng 24 giờ. Trừ ở phổi, benazeprilat không tích lũy ở mô. Bài tiết trong nước tiểu (thuốc mẹ): <1%. Gắn với huyết tương: 97%. Độ thanh thải: 0,3 - 0,4 ml/phút/kg. Thể tích phân bố: 0,12 lít/kg.

Chỉ định

Dùng một mình hoặc phối hợp với các thuốc khác (như thuốc lợi tiểu thiazid) để điều trị tăng huyết áp.

Dùng kết hợp với thuốc lợi tiểu và digitalis để điều trị suy tim sung huyết.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với benazepril hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Mẫn cảm với các thuốc ức chế men chuyển angiotensin khác.

Thận trọng

Cũng giống các thuốc ức chế men chuyển angiotensin khác, benazepril có thể gây giảm huyết áp, đặc biệt trên những bệnh nhân giảm thể tích tuần hoàn hoặc mất Na^+ do dùng thuốc lợi tiểu lâu dài, chế độ ăn giảm muối, thẩm tách máu, tiêu chảy hoặc nôn. Giảm

huyết áp có thể rõ trên những bệnh nhân suy tim sung huyết có thiểu niệu và/hoặc urê huyết cao, đôi khi dẫn đến suy thận cấp và tử vong. Do đó khi dùng benazepril cho bệnh nhân suy tim, cần theo dõi chặt chẽ trong vòng ít nhất 2 tuần đầu điều trị hoặc khi phối hợp với thuốc lợi niệu hoặc khi thay đổi liều của một trong 2 thuốc này. Khi giảm huyết áp xuất hiện, cần đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa và truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%. Vẫn tiếp tục dùng được benazepril khi thể tích máu và tuần hoàn được hồi phục.
Trong phẫu thuật lớn, hoặc khi gây mê với thuốc gây mê hạ huyết áp, thuốc ức chế men chuyển angiotensin ngăn cản tạo angiotensin II sau giải phóng renin. Điều này gây hạ huyết áp mạnh, có thể hiệu chỉnh dễ dàng bằng tăng thể tích huyết tương.
Benazepril có thể gây vàng da và làm tăng rõ men gan, dẫn đến hoại tử gan cấp và tử vong. Do đó, cần dùng thận trọng trên những bệnh nhân có bệnh lý về gan.
Thuốc ức chế hệ Renin-Angiotensin-Aldosteron có thể gây suy giảm chức năng thận, thể hiện bằng sự tăng thoáng qua BUN và nồng độ creatinin huyết thanh, đặc biệt trên những bệnh nhân tăng huyết áp có kèm hẹp động mạch thận một bên hoặc hai bên, bệnh nhân đã có suy thận từ trước hoặc dùng cùng thuốc lợi tiểu. Tác dụng này mất đi khi ngừng dùng thuốc ức chế men chuyển và/hoặc thuốc lợi tiểu. Cần giám sát chặt chẽ chức năng thận trong thời gian đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển cũng như theo dõi định kỳ sau đó.
Ở bệnh nhân giảm chức năng thận đơn thuần hoặc kết hợp với bệnh mô liên kết, cần theo dõi số lượng bạch cầu trong 3 tháng đầu. Cần báo cho bệnh nhân phải đến khám bác sĩ ngay khi có nhiễm khuẩn, đau họng, sốt có thể do mất bạch cầu hạt. Nguy cơ này tăng lên khi có bệnh mô liên kết, sử dụng thuốc giảm miễn dịch, hoặc giảm chức năng thận.

Thời kỳ mang thai

Dùng thuốc ức chế men chuyển angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ gây tăng tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh ở trẻ sơ sinh, dùng thuốc trong 3 tháng đầu làm tăng nguy cơ gây dị tật cho thai. Đã có trường hợp bị ít nước ối, hạ huyết áp và thiểu niệu hoặc vô niệu ở trẻ sơ sinh. Do đó, không dùng thuốc ức chế men chuyển angiotensin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Benazepril và benazeprilat phân bố trong sữa mẹ. Trẻ nhỏ bú sữa nhận được dưới 0,1% liều dùng của mẹ tính theo mg/kg benazepril và benazeprilat. Có thể dùng benazepril trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của benazepril thường nhẹ và nhất thời không có mối liên quan giữa ADR và tuổi, thời gian điều trị hoặc tổng liều trong phạm vi 2 - 80 mg. Khi dùng benazepril, cần lưu ý là một thuốc ức chế men chuyển khác, captopril, đã gây mất bạch cầu hạt, đặc biệt ở bệnh nhân giảm chức năng thận hoặc tổn thương mạch máu trong bệnh tạo keo như luput ban đỏ lan tỏa hoặc bệnh xơ cứng bì. Không có đủ tư liệu để chứng minh benazepril không có ADR này.
Thường gặp, ADR >1/100
Hô hấp: Ho nhất thời.
Hệ thần kinh trung ương: Nhức đầu, chóng mặt, mệt mỏi, ngủ gà.
Tiêu hóa: Buồn nôn.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Tim mạch: Hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, phù mạch.
Hệ thần kinh trung ương: Lo âu, mất ngủ, tình trạng kích động.
Da: Ban, hội chứng Stevens - Johnson, ban đỏ đa dạng, mẫn cảm với ánh sáng.
Nội tiết và chuyển hóa: Tăng kali - huyết.
Huyết học: Mất bạch cầu, giảm tiểu cầu.
Tiêu hóa: Táo bón, viêm dạ dày, nôn, đại tiện máu đen.
Gan: Vàng da.
Sinh dục - niệu: Liệt dương, nhiễm khuẩn đường niệu.
Thần kinh - cơ - xương: Tăng trương lực, dị cảm, đau khớp, viêm khớp, đau cơ, yếu cơ.
Hô hấp: Viêm phế quản, khó thở, viêm xoang, hen.
Khác: Ra mồ hôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ban, mày đay thường mất đi khi giảm liều hoặc ngừng thuốc hoặc dùng thuốc kháng histamin. Ho và vàng da thường mất đi trong vài ngày sau khi ngừng benazepril.
Khi có phù mạch kèm theo sưng ở mặt, niêm mạc miệng, môi và các chi, ngừng thuốc và không cần các biện pháp điều trị khác, mặc dù thuốc kháng histamin có thể làm giảm các triệu chứng này. Có thể điều trị phù mạch ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản như sau: Ngừng thuốc ức chế men chuyển angiotensin và cho bệnh nhân vào viện; tiêm dưới da hoặc hiếm trường hợp phải tiêm tĩnh mạch adrenalin; tiêm tĩnh mạch diphenhydramin hydroclorid; dùng hydrocortison đường tĩnh mạch.

Liều lượng và cách dùng

Tăng huyết áp

Người lớn:
Khởi đầu: Uống 10 mg, ngày một lần.
Duy trì: Uống 20 - 40 mg, ngày một lần hoặc chia thành 2 lần. Có thể tăng lên 80 mg/ngày nếu thấy cần thiết. Không vượt quá 80 mg/ngày.
Đối với trẻ từ 6 tuổi trở lên: Liều khởi đầu cho điều trị tăng huyết áp là 0,2 mg/kg/ngày (có thể tới 10 mg/ngày). Liều duy trì 0,6 mg/kg/ngày.
Chưa có đủ bằng chứng về tính an toàn và liều khuyến cáo cho trẻ dưới 6 tuổi hoặc trẻ có độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút.
Ghi chú: Dùng liều khởi đầu 5 mg cho người suy thận (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút/1,73m^2) hoặc người đang sử dụng thuốc lợi tiểu. Tốt nhất là nên ngừng thuốc lợi tiểu 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu dùng benazepril và sau đó cho dùng lại nếu thấy cần thiết để đề phòng hạ huyết áp quá mức. Liều duy trì không quá 40 mg/ngày cho người suy thận.

Suy tim sung huyết:

Dùng liều khởi đầu 2,5 mg, ngày một lần, sau đó điều chỉnh liều tùy theo đáp ứng của bệnh nhân tới tối đa 20 mg một ngày.

Tương tác thuốc

Thuốc chống đái tháo đường: Dùng đồng thời benazepril với insulin hoặc các thuốc chống đái tháo đường đường uống khác có thể gây giảm glucose máu.
Thuốc lợi tiểu: Dùng benazepril cùng với thuốc lợi tiểu, có thể gây giảm huyết áp quá mức, nhất là khi mới bắt đầu điều trị bằng benazepril. Nên ngừng thuốc lợi tiểu 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu dùng benazepril và sau đó cho dùng lại nếu thấy cần thiết
Thuốc gây hạ huyết áp: Dùng đồng thời với thuốc ức chế men chuyển angiotensin có thể gây tác dụng hạ huyết áp cộng hợp; thuốc điều trị tăng huyết áp gây giải phóng renin hoặc ảnh hưởng đến hoạt động giao cảm có tác dụng cộng hợp lớn nhất.
Thuốc chống viêm không steroid: Các thuốc chống viêm không steroid (như naproxen, phenylbutazon, mefenamic acid, indomethacin, diclofenac, ibuprofen…) có thể làm giảm tác dụng hạ áp của thuốc ức chế men chuyển angiotensin do ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận và/hoặc gây giữ natri và dịch.
Thuốc đồng (chủ) vận giao cảm: Dùng đồng thời, gây giảm tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc ức chế men chuyển angiotensin.
Thuốc làm tăng nồng độ kali huyết: Thuốc lợi tiểu giữ kali, các

thuốc bổ sung kali hoặc các thuốc làm tăng nồng độ kali huyết khác khi dùng cùng với benazepril có thể tăng nguy cơ tăng kali huyết.
Lithium: Thuốc ức chế men chuyển có thể làm tăng nồng độ lithi trong máu và gây ngộ độc lithi khi dùng kèm.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản viên nén benazepril hydroclorid ở nhiệt độ dưới 30 °C, chống ẩm và đựng trong bao bì kín.

Quá liều và xử trí
Những triệu chứng quá liều là: Giảm huyết áp nhẹ, nhịp tim chậm; tăng kali huyết, suy thận có thể xảy ra ngay cả với liều điều trị, đặc biệt ở người có hẹp động mạch thận.
Điều trị quá liều gồm tăng thể tích huyết tương bằng truyền dịch tĩnh mạch và đặt bệnh nhân ở tư thế Trendelenburg để hiệu chỉnh sự hạ huyết áp. Có thể loại trừ lượng nhỏ benazeprilat bằng thẩm tách máu. Sau đó tiến hành điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế
Benazepril hydroclorid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Hyperzeprin.

BENZATHIN PENICILIN G

Tên chung quốc tế: Benzathine benzylpenicillin.

Mã ATC: J01CE08.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Dạng thuốc và hàm lượng
Hỗn dịch để tiêm: 300 000 đơn vị benzylpenicilin trong 1 ml (lọ 10 ml); 600 000 đơn vị benzylpenicilin trong 1 ml (lọ 1 ml và 2 ml hoặc bơm tiêm dùng 1 lần, 2 ml và 4 ml).
Bột pha để tiêm: 600 000 đơn vị, 1 200 000 đơn vị và 2 400 000 đơn vị penicilin G, kèm theo ống nước cất để pha hỗn dịch: 2 ml, 4 ml và 8 ml tương ứng.
Viên nén 200 000 đơn vị.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Benzathin penicilin G là muối benzathin tetrahydrat của benzylpenicilin, được tạo thành từ phản ứng của 1 phân tử dibenzylethylendiamin diacetat và 2 phân tử benzylpenicilin natri. Vì benzathin benzylpenicilin có độ hòa tan thấp, sau khi tiêm bắp, thuốc được chứa tại mô cơ, từ đó hấp thu từ từ và thủy phân thành benzylpenicilin. Nồng độ benzylpenicilin đạt được trong huyết thanh do vậy sẽ kéo dài hơn nhưng thấp hơn so với khi tiêm bắp một liều tương đương các dạng muối benzylpenicilin khác như procain, natri hoặc kali. Benzathin penicilin có tác dụng kháng khuẩn giống như benzylpenicilin (xem benzylpenicilin), nhưng do nồng độ benzylpenicilin đạt được trong máu tương đối thấp, thuốc chỉ giới hạn dùng cho trường hợp nhiễm các vi sinh vật nhạy cảm cao với benzylpenicilin.
Trong nhiễm khuẩn cấp, hoặc có nhiễm khuẩn máu, cần khởi đầu điều trị với benzylpenicilin tiêm.
Dược động học
Tiêm bắp liều đơn 1 200 000 đơn vị benzathin penicilin G cho người lớn, nồng độ penicilin G thu được trong huyết thanh sau 1, 14 và 32 ngày lần lượt là 0,15; 0,03 và 0,003 đơn vị/ml. Nếu tiêm bắp cho người lớn 1 200 000 đơn vị benzathin penicilin G mỗi 4 tuần, nồng độ penicilin G trung bình trong huyết thanh tại ngày 21 sau khi tiêm đạt được ít nhất là 0,02 microgam/ml, tuy nhiên đến ngày 28, thuốc chỉ phát hiện được trong máu của 44% số bệnh nhân và nồng độ trên 0,02 microgam/ml chỉ đạt được ở 36% số mẫu.
Trẻ từ 1,8 đến 10,7 tuổi, sau khi tiêm bắp một liều đơn benzathin penicilin G 600 000 đơn vị (cân nặng dưới 27 kg) hoặc 1 200 000 đơn vị (cân nặng trên 27 kg), nồng độ tối đa trong huyết thanh của penicilin G đạt được sau 24 giờ và dao động trong khoảng 0,11 - 0,2 microgam/ml.
Sau khi tiêm bắp benzathin penicilin G, penicilin G được phân bố rộng khắp cơ thể với nồng độ rất khác nhau. Nồng độ đạt được cao nhất ở thận, thấp hơn ở gan, da và ruột. Thuốc phân bố vào dịch cổ trướng, hoạt dịch, dịch màng phổi và màng trong tim, dịch tiết xoang hàm, amidan và nước bọt. Thuốc đạt nồng độ rất thấp trong dịch não tủy, kể cả khi màng não bị viêm. Thuốc qua được nhau thai và được thải trừ vào sữa. Tỉ lệ liên kết với protein huyết thanh của thuốc khoảng 60%.
Thuốc được thải trừ chậm qua thận. Tiêm bắp một liều đơn 1 200 000 đơn vị benzathin penicilin G, 12 tuần sau khi tiêm vẫn phát hiện thấy penicilin G trong nước tiểu. Độ thanh thải thận của thuốc bị giảm ở trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận; có thể bị giảm ở người cao tuổi do giảm khả năng bài tiết qua ống thận.

Chỉ định
Benzathin penicilin G tiêm bắp được chỉ định để điều trị nhiễm khuẩn do những vi khuẩn nhạy cảm cao với penicilin G ở nồng độ thấp và kéo dài, đặc trưng của dạng thuốc đặc biệt này. Việc điều trị phải dựa vào kết quả xét nghiệm vi khuẩn học (kể cả thử độ nhạy cảm) và đáp ứng lâm sàng.
Nhiễm khuẩn nhẹ và vừa ở đường hô hấp trên do *Streptococcus pyogenes* (liên cầu beta tan máu nhóm A).
Nhiễm *Treponema*: Giang mai, ghẻ cóc, bejel (bệnh do *Treponema pallidum* có phản ứng huyết thanh giống giang mai), pinta (bệnh da đốm màu do *Treponema carateum* rất nhạy cảm với penicilin).
Điều trị dự phòng sốt thấp khớp tái phát. Thuốc cũng được dùng để điều trị dự phòng tiếp thêm cho các bệnh thấp tim, viêm cầu thận cấp.
Bệnh bạch hầu: Điều trị cho những người lành mang bệnh và dự phòng cho những người không có triệu chứng, có tiếp xúc trực tiếp với bệnh nhân bị nhiễm khuẩn *Arcanobacterium diphtheriae* ở da hoặc đường hô hấp (chỉ định này không được ghi trong nhãn sản phẩm lưu hành tại Mỹ do FDA phê duyệt).
Thuốc có thể sử dụng theo đường uống trong trường hợp nhiễm khuẩn nhẹ.

Chống chỉ định
Có tiền sử quá mẫn với penicilin.

Thận trọng
Có tiền sử dị ứng hoặc/và hen nặng.
Không được tiêm vào mạch máu vì có thể gây thiếu máu cục bộ.
Tiêm thuốc vào mạch máu, tiêm vào hoặc tiêm gần các dây thần kinh ngoại vi chủ yếu có thể gây hủy hoại thần kinh mạch nặng nề và/hoặc vĩnh viễn.
Không tiêm tĩnh mạch vì có thể gây huyết khối, hủy hoại thần kinh mạch trầm trọng, ngừng tim phổi và tử vong.
Không tiêm dưới da hoặc lớp mỡ dưới da vì gây đau và tạo cục cứng.

Thời kỳ mang thai
Chưa thiết lập độ an toàn của thuốc ở phụ nữ mang thai. Do chưa có nghiên cứu đầy đủ trên người mang thai nên chỉ dùng thuốc cho phụ nữ mang thai khi thật cần.

Thời kỳ cho con bú
Do penicilin G được phân bố vào sữa, cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Penicilin có độc tính thấp, nhưng gây mẫn cảm đáng kể. Những phản ứng có hại thường gặp nhất là phản ứng da, xấp xỉ 2% trong số người bệnh được điều trị. Những phản ứng tại nơi tiêm cũng thường xảy ra.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Ngoại ban.

Khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin. Da: Mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Máu: Thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu gặp mày đay, rát đỏ da, các phản ứng giống bệnh huyết thanh, có thể dùng các thuốc kháng histamin để khống chế và khi cần, dùng corticoid toàn thân. Khi đó nên ngừng thuốc, trừ trường hợp có quyết định của bác sĩ khi chỉ có thuốc này mới cứu được tính mạng người bệnh. Nếu có phản ứng phản vệ nghiêm trọng, cần dùng ngay adrenalin, oxygen và tiêm tĩnh mạch corticoid.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng cho người lớn:

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên do vi khuẩn *Streptococcus pyogenes* (liên cầu beta tan máu nhóm A): Tiêm liều duy nhất 1 200 000 đơn vị.

Dự phòng sốt thấp khớp tái phát: Tiêm 1 200 000 đơn vị, cứ 3 - 4 tuần một lần hoặc 600 000 đơn vị, cứ 2 tuần một lần.

Bệnh giang mai:

Giang mai nguyên phát hoặc thứ phát, giang mai tiềm tàng giai đoạn sớm (kéo dài chưa đến 1 năm): Tiêm liều duy nhất 2 400 000 đơn vị.

Giang mai tiềm tàng muộn (kéo dài hơn một năm): Tiêm 2 400 000 đơn vị, tuần một lần trong 3 tuần liên tiếp.

Giang mai thần kinh: Dùng nối tiếp sau khi đã điều trị bằng natri hoặc kali hoặc procain penicilin G để kéo dài tác dụng: tiêm bắp 18 - 24 triệu đơn vị natri hoặc kali penicilin G mỗi ngày hoặc 2 400 000 đơn vị procain penicilin G cùng với probenecid đường uống mỗi ngày trong 10 - 14 ngày, sau đó tiêm benzathin penicilin G một liều 2 400 000 đơn vị mỗi tuần, trong 3 tuần liên tiếp.

Mụn cóc, bejel và pinta: Tiêm liều duy nhất 1 200 000 đơn vị.

Bệnh bạch hầu: Tiêm liều duy nhất 1 200 000 đơn vị.

Liều lượng cho trẻ em:

Viêm họng, viêm amidan do *Streptococcus pyogenes* (liên cầu beta tan máu nhóm A) và dự phòng cấp 1 sốt thấp khớp: Tiêm liều duy nhất 600 000 đơn vị cho trẻ cân nặng dưới 27 kg hoặc 1 200 000 đơn vị cho trẻ cân nặng trên 27 kg.

Nhiễm khuẩn nhẹ và vừa đường hô hấp trên do *Streptococcus pyogenes*: Tiêm liều duy nhất 300 000 - 600 000 đơn vị cho trẻ cân nặng dưới 27 kg hoặc 900 000 đơn vị cho trẻ cân nặng trên 27 kg.

Phòng sốt thấp khớp tái phát (phòng thấp cấp 2): Liều thông thường là 1 200 000 đơn vị, cứ 3 - 4 tuần tiêm một lần hoặc 600 000 đơn vị, cứ 2 tuần một lần.

Bệnh giang mai:

Giang mai bẩm sinh không triệu chứng ở trẻ sơ sinh: Tiêm liều duy nhất 50 000 đơn vị/kg thể trọng.

Trẻ từ 1 tháng tuổi trở lên: Giang mai bẩm sinh chưa được điều trị, sau khi sử dụng penicilin natri hoặc kali tiêm tĩnh mạch 200 000 - 300 000 đơn vị/kg thể trọng mỗi ngày trong 10 ngày, tiêm benzathin penicilin G một liều 50 000 đơn vị/kg thể trọng mỗi tuần, trong 1 - 3 tuần; giang mai nguyên phát hoặc thứ phát, giang mai tiềm tàng giai đoạn sớm: tiêm liều duy nhất 50 000 đơn vị/kg thể trọng (tối đa 2 400 000 đơn vị); giang mai tiềm tàng giai đoạn muộn: tiêm một liều 50 000 đơn vị/kg thể trọng (tối đa 2 400 000 đơn vị) mỗi tuần, trong 3 tuần liên tiếp.

Trẻ vị thành niên: Giang mai nguyên phát hoặc thứ phát, giang mai tiềm tàng giai đoạn sớm: tiêm liều duy nhất 2 400 000 đơn vị/kg thể trọng; giang mai tiềm tàng giai đoạn muộn: tiêm một liều 2 400 000 đơn vị/kg thể trọng mỗi tuần, trong 3 tuần liên tiếp. Giang mai thần kinh: Dùng nối tiếp sau khi đã điều trị bằng natri hoặc kali hoặc procain penicilin G để kéo dài tác dụng: tiêm benzathin penicilin G một liều 50 000 đơn vị/kg thể trọng mỗi tuần, trong 3 tuần liên tiếp.

Mụn cóc, bejel và pinta: Tiêm bắp liều duy nhất:

600 000 đơn vị cho trẻ dưới 10 tuổi hoặc 1 200 000 đơn vị cho trẻ từ 10 tuổi trở lên.

Bệnh bạch hầu: Trẻ dưới 6 tuổi hoặc nặng dưới 30 kg, tiêm liều duy nhất 600 000 đơn vị, trẻ từ 6 tuổi trở lên hoặc nặng hơn 30 kg, tiêm liều duy nhất 1 200 000 đơn vị.

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận:

Giữ nguyên khoảng cách liều, bệnh nhân suy thận vừa (tốc độ lọc cầu thận GFR từ 10 - 50 ml/phút) dùng 75% liều thông thường, suy thận nặng (tốc độ lọc cầu thận GFR dưới 10 ml/phút) dùng 20 - 50% liều thông thường. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (tốc độ lọc cầu thận GFR trên 50 ml/phút).

Cách dùng:

Thuốc được tiêm bắp sâu, không pha loãng. Ở người lớn, thường tiêm cơ mông, hoặc giữa cơ đùi bên, với trẻ em ưu tiên tiêm giữa cơ đùi bên. Khi bắt đầu tiêm phải kiểm tra chắc chắn là không cắm kim tiêm vào mạch máu. Với trẻ dưới 2 tuổi, nếu cần, liều thuốc cần được chia đôi và tiêm vào hai vị trí khác nhau.

Tương tác thuốc

Tetracyclin là kháng sinh kìm khuẩn có thể đối kháng tác dụng diệt khuẩn của penicilin, cần tránh dùng đồng thời 2 loại này trong những trường hợp cần diệt khuẩn nhanh, ví dụ như viêm màng não do não mô cầu.

Dùng đồng thời penicilin và probenecid sẽ làm tăng và kéo dài nồng độ penicilin trong huyết thanh do làm giảm thể tích phân bố và làm giảm tốc độ thải trừ vì ức chế cạnh tranh bài tiết penicilin qua ống thận.

Benzathin penicilin G làm tăng nồng độ và tác dụng của methotrexat.

Thuốc có thể làm giảm nồng độ trong máu và tác dụng của vắc xin chống thương hàn.

Gây test Coombs' dương tính, gây kết quả protein niệu dương tính giả, kết quả glucose niệu bằng Clinitest dương tính hoặc âm tính giả.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 ^{o}C trong bao bì kín, tránh đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Quá liều sẽ làm kích ứng quá mức thần kinh cơ hoặc làm co giật.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Hanbecil.

BENZOYL PEROXID

Tên chung quốc tế: Benzoyl peroxide.

Mã ATC: D10AE01

Loại thuốc: Thuốc kháng khuẩn và bong lớp sừng.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thể gel 2,5% - 10% tính theo benzoyl peroxid khan.
Thuốc xức (lotion) 5% (oxy 5) và 10% (oxy 10), 20% tính theo benzoyl peroxid khan.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Benzoyl peroxid có tác dụng làm tróc vảy da, bong lớp sừng và kháng khuẩn.
Tác dụng kháng khuẩn của benzoyl peroxid có thể do hoạt tính oxi hóa, có tác dụng trên vi khuẩn *Staphyloccocus epidermidis* và *Propionibacterium acnes*. Tác dụng này rất có ích trên mụn trứng cá, dạng bôi tại chỗ benzyl benzoat 10% được sử dụng rộng rãi nhất và là thuốc lựa chọn đầu tiên để điều trị trứng cá. Bezoyl peroxide còn có tác dụng ức chế hệ vi khuẩn trên da cùng với làm giảm bề mặt các tổ chức nang nhỏ trong khoảng 48 giờ từ khi bôi thuốc nhưng vài ngày sau mới thể hiện trên lâm sàng.
Trường hợp bị mụn trứng cá nặng, cần dùng thêm tại chỗ clindamycin hoặc clarithromycin để ức chế các vi khuẩn kháng thuốc.
Benzyl peroxid còn dùng để điều trị nấm trên da như *Tinea pedis*.
Làm thuốc tẩy trong công nghiệp thực phẩm và chất xúc tác trong công nghiệp chất dẻo.
Dược động học:
Thuốc được hấp thu qua da khoảng 1,8 microgam/cm^2 hoặc 45% liều dùng trong khoảng 24 giờ.
Lượng benzoyl peroxid được hấp thu sẽ chuyển hoàn toàn thành acid benzoic ở da và được thải trừ nhanh chóng vào nước tiểu.

Chỉ định
Benzoyl peroxid được dùng tại chỗ để điều trị mụn trứng cá nhẹ hoặc vừa và là thuốc bổ trợ trong điều trị mụn trứng cá nặng và mụn trứng cá có mủ.
Điều trị tổn thương trên da (lở loét) do nằm lâu ngày.

Chống chỉ định
Người dị ứng với benzoyl peroxid hoặc một trong các thành phần của thuốc.

Thận trọng
Benzoyl peroxid có thể oxy hóa làm bạc màu quần áo, vải vóc. Người da trắng dễ bị kích ứng hơn.
Tránh để thuốc tiếp xúc với mắt, niêm mạc, môi và miệng và những vùng da nhạy cảm ở cổ. Nếu không may tiếp xúc xảy ra, phải rửa kỹ với nước.

Thời kỳ mang thai
Còn chưa biết rõ benzoyl peroxid có gây tổn hại cho thai khi dùng cho người mang thai hoặc có thể ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hay không. Tuy nhiên, chỉ nên dùng cho người mang thai khi thật cần thiết. Chưa có tài liệu về tác dụng của benzoyl peroxid trên sự trưởng thành, phát triển và hoàn thiện các chức năng của thai nhi.

Thời kỳ cho con bú
Chưa có thông tin về vấn đề này, nên cần hết sức thận trọng khi dùng benzoyl peroxid cho người mẹ trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Kích ứng da có thể xảy ra nhất là khi bắt đầu điều trị. Một số người bệnh bị kích ứng đến mức cần phải giảm số lần dùng hoặc tạm thời dừng điều trị. Khô da, tróc da, nổi mẩn và phù nề thoáng qua có thể gặp khi dùng thuốc bôi có benzoyl peroxid. Mẫn cảm do tiếp xúc cũng có khi xảy ra.
Cơ thể có mùi khác thường khi bôi thuốc.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Hiện tượng ngứa dữ dội, tấy đỏ, nóng rát, sưng phù.
Phản ứng dị ứng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Cần xác định xem người bệnh có mẫn cảm với benzoyl peroxid hay không, bằng cách trước hết bôi thử trên một vùng nhỏ. Nếu có kích ứng hoặc khô da thì nên giảm số lần dùng. Nếu bị ngứa nhiều, đỏ, nóng bừng, sưng phồng hoặc kích ứng thì ngừng thuốc và hỏi ý kiến thầy thuốc.
Nếu thuốc không có tác dụng trong vòng 4 tuần, nên ngừng thuốc và hỏi ý kiến thầy thuốc
Một đợt điều trị không được kéo dài quá 3 tháng.

Liều lượng và cách dùng
Điều trị trứng cá: Trước khi dùng thuốc, phải rửa sạch và làm khô các vùng có mụn trứng cá hoặc mụn mủ ở mặt, cổ hoặc bất cứ nơi nào khác trên cơ thể. Bôi một lớp rất mỏng, ngày 1 - 2 lần. Tốt nhất là nên dùng vào lúc đi ngủ để thuốc tác dụng qua đêm.
Với thuốc xức (lotion), cần lắc kỹ trước khi dùng.
Trẻ em: Bắt đầu dùng với nồng độ nhỏ nhất là 2,5%. Bôi một lớp mỏng, ngày 1 - 2 lần.
Lở loét do nằm lâu ngày: Dùng thuốc xức chứa benzoyl peroxid 20%, bôi mỗi 8 - 12 giờ/lần.

Tương tác thuốc
Không được dùng benzoyl peroxid khi phải tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc tia tử ngoại.
Dùng đồng thời với thuốc chống nắng có chứa acid para-aminobenzoic sẽ làm biến đổi màu da một thời gian.
Các sản phẩm chứa benzoyl peroxid có thể làm bạc màu lông tóc và mất màu của vải.

Độ ổn định và bảo quản
Tốt nhất là bảo quản ở nhiệt độ dưới 25 ^oC. Tránh nóng, va đập mạnh.

Tương hợp
Benzoyl peroxid có thể phối hợp trong các chế phẩm có chứa hydrocortison, clindamycin và erythromycin.

Quá liều và xử trí
Nếu xảy ra tróc vảy da quá nhanh, ban đỏ hoặc phù, cần ngừng thuốc. Để khắc phục nhanh các tác dụng có hại, có thể đắp gạc lạnh. Sau khi các triệu chứng và các biểu hiện trên đã giảm, có thể dùng thử một cách thận trọng liều lượng thấp hơn nếu cho rằng phản ứng đã xảy ra là do dùng quá liều chứ không phải do dị ứng.

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

Tên thương mại
Eclaran 5; Newgi 5; Oxy 5; Oxy cover; PanOxyl.

BENZYL BENZOAT

Tên chung quốc tế: Benzyl benzoate.

Mã ATC: P03AX01.

Loại thuốc: Thuốc trị ghẻ và chấy, rận.

Dạng thuốc và hàm lượng
Nhũ dịch dầu trong nước 25% (kl/tt).
Thuốc bôi ngoài không dưới 26,0% và không quá 30% (kl/tt) benzyl benzoat.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Benzyl benzoat là chất diệt có hiệu quả đối với chấy (*Pediculus capitis)*, rận (*Phthius pubis)* và ghẻ (*Sarcoptes scabiei)*. Cơ chế tác dụng chưa được biết. Mặc dù thuốc gần như không độc sau khi bôi lên da nhưng chưa có tài liệu nào nghiên cứu về khả năng gây độc trong điều trị bệnh ghẻ.

Chỉ định
Điều trị ghẻ; diệt chấy rận.

Chống chỉ định
Những người bệnh dị ứng với benzyl benzoat.

Thận trọng
Tránh để thuốc tiếp xúc với mắt và các màng nhầy.
Có thể gây kích ứng da, đặc biệt đối với những cơ địa dễ dị ứng.
Nghiên cứu trên động vật thí nghiệm cho thấy, khi lỡ uống với liều lớn, benzyl benzoat có thể gây kích thích hệ thần kinh trung ương và co giật và có thể tử vong.

Thời kỳ mang thai và cho con bú
Hiện chưa có thông tin. Chú ý không bôi trên một diện tích da quá rộng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Kích ứng mắt và niêm mạc.
Kích ứng da nhẹ tại chỗ bôi (đặc biệt ở bộ phận sinh dục nam), ngứa và mẫn cảm da có thể xảy ra ở một số người bệnh.
Cảm giác ngứa ở người bệnh (do mẫn cảm với ký sinh trùng và chất tiết của chúng) có thể kéo dài sau khi dùng thuốc từ một tuần đến vài tuần, điều này không có nghĩa là việc điều trị thất bại và không cần chỉ định điều trị tiếp tục với benzyl benzoat.
Khi điều trị nhắc lại có thể gây viêm da tiếp xúc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Khi dùng cho trẻ nhỏ và trẻ em nên hòa loãng thuốc để tránh kích ứng da (thường hòa loãng 60 ml hoặc 90 ml thuốc benzyl benzoat 25% thành 120 ml hoặc 180 ml bằng nước sạch, lắc đều trước khi dùng).
Ngừng bôi thuốc khi có phản ứng dị ứng.
Có thể dùng các thuốc ghẻ khác thay thế benzyl benzoat để tránh kích ứng da. Thuốc được khuyến cáo là có hiệu quả và an toàn là permethrin 5% bôi tại chỗ, có thể dùng crotamiton 10%, lindan 1% (Không nên dùng cho người mang thai, cho con bú, trẻ em dưới 2 tuổi và các trường hợp viêm da tiến triển vì làm tăng độ hấp thu qua da và dẫn đến nguy cơ ngộ độc).

Liều lượng và cách dùng
Điều trị ghẻ: Benzyl benzoat là một thuốc trị ghẻ hữu hiệu khi được sử dụng đúng cách, cho nên người bệnh cần được hướng dẫn chính xác khi sử dụng. Trước khi bôi benzyl benzoat để trị ghẻ, người bệnh phải tắm thật sạch bằng nước ấm và xà phòng để loại bỏ các lớp vẩy ở nơi bị tổn thương và tế bào chết. Nhũ dịch benzyl benzoat 25% có thể bôi lên tất cả các vùng da đã lau khô sau khi tắm từ cổ đến ngón chân (bao gồm cả lòng bàn chân), khi lớp thứ nhất khô, có thể bôi tiếp một lần nữa. Người bệnh tắm sau 24 - 48 giờ kể từ khi lớp thuốc bôi sau cùng khô để loại bỏ thuốc.
Khoảng 30 ml thuốc bôi được dùng 1 lần đối với người lớn và 20 ml/lần bôi đối với trẻ em (thường hòa loãng 60 ml hoặc 90 ml thuốc benzyl benzoat 25% thành 120 ml hoặc 180 ml bằng nước sạch để giảm kích ứng da). Lắc đều thuốc bôi trước khi dùng.
Thông thường các cái ghẻ sẽ bị tiêu diệt hết sau lần điều trị đầu tiên, nhưng việc điều trị nhắc lại sau 7 - 10 ngày nếu xuất hiện những tổn thương mới và có chứng cứ chứng tỏ có cái ghẻ.
Cần giải thích cho người bệnh rõ chứng ngứa có thể còn tồn tại đến 3 tuần, nhưng không được dùng lại thuốc.
Không bôi lên mặt.
Diệt chấy, rận:
Bôi nhũ dịch benzyl benzoat lên tóc, những vùng tóc bị dính nhũ dịch benzyl benzoat 28% sẽ bị bết lại, tránh bôi vào mắt. Gội đầu sạch bằng nước và xà phòng sau 12 - 24 giờ. Xem xét điều trị nhắc lại sau 1 tuần.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ không quá 40 ^{o}C trong bao bì sạch, kín, tránh ánh sáng. Để xa tầm tay trẻ em.

Quá liều và xử trí
Khi lỡ uống, thuốc có thể gây kích thích thần kinh và co giật.
Xử trí: Rửa dạ dày, điều trị triệu chứng.

Thông tin qui chế
Benzyl benzoat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

BENZYLPENICILIN

Tên chung quốc tế: Benzylpenicillin.

Mã ATC: J01CE01, S01AA14.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Dạng thuốc và hàm lượng:
Benzylpenicillin dùng ở dạng muối benzylpenicilin natri và benzylpenicilin kali.
Dạng thuốc bột tan trong nước để tiêm: 500 000 đơn vị (IU), 1 triệu đơn vị và 5 triệu đơn vị. Trong nhiều nước, liều được biểu thị dưới dạng đơn vị: 600 mg benzylpenicillin natri hoặc 600 mg benzylpenicillin kali tương ứng với 1 triệu đơn vị.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Benzylpenicilin hay penicilin G là kháng sinh nhóm beta - lactam. Là một trong những penicilin được dùng đầu tiên trong điều trị. Penicilin G diệt khuẩn bằng cách ức chế sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Tuy nhiên, tác dụng này bị giảm bởi penicilinase và các beta-lactamase khác. Penicilin G không bền trong môi trường acid, do đó không được hấp thu qua đường uống. Khả dụng sinh học theo đường uống chỉ đạt khoảng 15 - 30%. Do vậy, penicilin G chủ yếu được dùng đường tiêm và tốt nhất nên tiêm tĩnh mạch.
Để kháng sinh có tác dụng điều trị, vấn đề quan trọng là phải duy trì được nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn nồng độ tối thiểu ức chế (MIC) các vi khuẩn. Penicilin G có tác dụng tốt với cầu khuẩn Gram dương, bao gồm cả *Streptococcus* nhóm B. Giá trị MIC thường rất khác nhau, từ dưới 0,002 microgam/ml đến

0,1 microgam/ml, tùy thuộc vào loài vi khuẩn và mức độ nhạy cảm. Nói chung, các cầu khuẩn *Enterococcus* kém nhạy cảm và đôi khi kháng hoàn toàn. Các *Pneumococcus* cũng kháng penicilin G và các kháng sinh beta-lactam khác. Trước đây, penicilin G được cho rằng có tác dụng ức chế cả các cầu khuẩn Gram âm, như *Meningococcus* và *Gonococcus* với MIC thấp khoảng 0,03 microgam/ml. Nhưng tình trạng kháng thuốc lan tràn ở Việt Nam hiện nay làm cho penicilin G bị mất tác dụng trong một số trường hợp. Cho đến nay, *Gonococcus* gần như kháng penicilin G hoàn toàn do tạo beta-lactamase. Hiện tượng này là phổ biến ở cả khu vực Đông Nam Á.

Nói chung, penicilin G có hiệu quả với *Haemophilus influenzae* tốt hơn penicilin V và ampicilin. Nhưng hiện tượng kháng thuốc phổ biến đối với *H. influenzae* do tạo ra beta-lactamase đã làm giảm hiệu quả của penicilin G đối với vi khuẩn này.

Phần lớn các vi khuẩn kỵ khí khá nhạy cảm với penicilin G gồm *Clostridium* spp.,*Fusobacterium* spp. và *Actinomyces israelii*, trừ *Bacteroides fragilis*. Điều quan trọng này cần được xem xét, vì với các nhiễm khuẩn kỵ khí, thường hay có khuynh hướng dùng ngay các kháng sinh chuyên dụng hơn, đáng ra là cần để dành cho những trường hợp thật cần thiết như điều trị nhiễm *Bacteroides*.

Treponema pallidum (xoắn khuẩn giang mai) và những loài *Treponema* nhiệt đới khác thường nhạy cảm với penicilin G và penicilin G cũng có khả năng tác dụng với *Leptospira* và *Actinomyces*. Ngay cả những vi khuẩn gây ra độc tố như *Corynebacterium diphtheriae*, các vi khuẩn hoại thư, vi khuẩn có thể gây nguy hiểm đến tính mạng người như *Cytocapnophagia canimorsis* (bị nhiễm do chó cắn), cũng nhạy cảm với penicilin G.

Sự kháng penicilin G có thể do vi khuẩn tạo ra penicilinase, được gọi là beta-lactamase. Đây là kiểu kháng phổ biến của các vi khuẩn *Staphylococcus aureus, Pseudomonas* spp., *Bacteroides fragilis, Escherichia coli* và *Proteus*. Loại kháng này có thể được hạn chế bằng cách dùng kết hợp với những chất ức chế được beta-lactamase như acid clavulanic, tazobactam hoặc sulbactam.

Penicilin G thường có tác dụng tốt với *Streptococcus pyogenes* (nhóm A), *Streptococcus viridans, S. bovis* và *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với penicilin (tuy nhiên, sự nhạy cảm của *Staphylococcus aureus* với penicilin hiện nay đang bị giảm). Penicilin G dùng đơn độc không có tác dụng với nhiễm khuẩn nặng do *Enterococcus* như viêm màng trong tim.

Với các *Pneumococcus*, cần lưu ý đặc biệt, do hiện nay các loài vi khuẩn *Pneumococcus* kháng penicilin G đã tăng lên. Các vi khuẩn nhạy cảm có MIC = 0,1 microgam/ml hoặc thấp hơn. Các vi khuẩn kháng trung bình thường có MIC = 0,1 - 2 microgam/ml và các loài kháng cao thì có MIC > 2 microgam/ml hoặc cao hơn. Những dòng kháng cao thường lại đa kháng với cả các thuốc khác chống *Pneumococcus* nên rất nguy hiểm. Sự kháng của *Pneumococcus* với penicilin là do có sự thay đổi của các protein liên kết penicilin (PBP). Tất cả các kháng sinh beta-lactam có tác dụng bằng cách liên kết với những protein này, nên dường như mọi kháng sinh nhóm này đều bị kháng. Các *Pneumococcus* kháng penicilin G thường kháng cả ampicilin, ticarcilin, piperacilin. Do sự kháng không phụ thuộc vào sự tạo beta-lactamase, nên việc sử dụng acid clavulanic hoặc các chất ức chế khác không có hiệu quả. Một số loài *Pneumococcus* kháng penicilin cũng kháng cephalosporin thế hệ III. Tuy nhiên, các dòng kháng trung bình thường nhạy cảm với các cephalosporin thế hệ II và III, còn một số kháng cao thì lại đa kháng với penicilin, erythromycin, clarithromycin, trimethoprim-sulfamethoxazol và tetracyclin. Tuy vậy, vancomycin tỏ ra nhạy cảm với đa số trường hợp *Pneumococcus* kháng penicilin.

Việc điều trị viêm màng não gây ra bởi *Pneumococcus* hiện nay là một vấn đề tương đối khó khăn. Hướng dẫn điều trị, sự lựa chọn thuốc phải thay đổi theo các kết quả kháng sinh đồ. Ở Việt Nam, theo chiều hướng kháng thuốc và do khó duy trì nồng độ cao trong dịch não tủy, nên hiện nay penicilin G không được dùng để điều trị viêm màng não mủ do *Pneumococcus* nữa. Với người bệnh có vi khuẩn kháng mức độ trung bình, cần thay thế bằng các cephalosporin thế hệ III như ceftriaxon hoặc cefotaxim. Với người bệnh có vi khuẩn kháng mức độ cao, nên dùng vancomycin phối hợp với cephalosporin thế hệ III.

Điều trị viêm màng não do *Haemophilus influenzae* loại B cũng phải xét đến sự kháng thuốc do vi khuẩn tạo beta-lactamase. Tình trạng này cũng khá phức tạp vì tỷ lệ kháng cloramphenicol cũng khá cao. Một số nghiên cứu cho thấy các cephalosporin thế hệ III, đặc biệt cefotaxim hoặc ceftriaxon cũng có hiệu quả như khi phối hợp penicilin và cloramphenicol. Do vậy, điều trị viêm màng não nhiễm khuẩn cho trẻ em cần tùy theo từng trường hợp nhưng không nên dùng cefuroxim.

Viêm màng não do *Neisseria* vẫn thường được điều trị bằng penicilin G, nhưng hiện nay cũng đáng lo ngại, vì các vi khuẩn *Meningococcus* kháng penicilin G cao rất phổ biến. Sự kháng này là do giảm ái lực của penicilin với protein liên kết penicilin (PBP). Ý nghĩa lâm sàng của tình trạng này cần được thảo luận, vì có trường hợp người bệnh viêm màng não do các vi khuẩn đã kháng penicilin (*in vitro*) đã được chữa khỏi bằng penicilin G. Ceftriaxon thường được chọn làm thuốc đầu tiên thay thế penicilin G. Penicilin G có thể vẫn là một thuốc được chọn để điều trị nhiễm *Neisseria meningitidis* và *Pasteurella multocida*, nhưng không còn được dùng để điều trị *Neisseria gonorrhoeae* nữa.

Dược động học

Benzylpenicilin vào máu nhanh sau khi tiêm bắp dạng muối tan trong nước và thường đạt được nồng độ cao nhất trong vòng 15 - 30 phút. Sau khi dùng liều đơn 600 mg, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt khoảng 12 microgam/ml.

Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 3 g benzylpenicilin, nồng độ huyết tương cao nhất đạt được khoảng 300 - 400 microgam/ml. Thuốc phân bố nhanh và đào thải nhanh, làm giảm nồng độ xuống 40 - 50 microgam/ml trong vòng 1 giờ. Sau 4 giờ, nồng độ huyết tương giảm xuống còn 3 microgam/ml, cao hơn 10 - 100 lần phần lớn các giá trị MIC. Vì vậy, nên tiêm thuốc 4 - 6 giờ một lần, nhưng thực tế lâm sàng cho thấy nếu tiêm 8 giờ một lần vẫn đảm bảo đủ liều cho điều trị. Khi nghi ngờ có sự kháng thuốc, cần dùng khoảng 4 giờ một lần.

Khi dùng đường uống, benzylpenicilin bị mất hoạt tính nhanh ở đường tiêu hóa, chỉ khoảng 30% được hấp thu chủ yếu từ tá tràng; nồng độ đỉnh của penicillin trong huyết tương thường đạt được trong 1 giờ. Để đạt được nồng độ penicilin trong huyết tương sau khi uống tương tự như nồng độ sau khi tiêm bắp, phải cần đến gấp 5 lần lượng benzylpenicilin tiêm bắp. Hấp thu thay đổi rất nhiều giữa các người bệnh, hấp thu tốt hơn ở người có ít dịch vị, gồm có trẻ sơ sinh và người cao tuổi. Thức ăn làm giảm hấp thu benzylpenicilin, vì vậy nên uống thuốc vào nửa giờ trước bữa ăn hoặc 2 - 3 giờ sau bữa ăn.

Benzylpenicilin phân bố rộng với nồng độ khác nhau trong các mô và dịch cơ thể. Benzylpenicilin phân tán qua nhau thai vào tuần hoàn thai và một lượng nhỏ xuất hiện trong sữa. Thuốc thấm tốt hơn qua các mô bị viêm, tỷ lệ thuốc trong dịch não tủy ở người màng não bình thường < 1% và ở màng não viêm là 2 - 6%.

Nửa đời trong huyết tương khoảng 30 - 50 phút ở người bình thường và kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh và người cao tuổi vì chức năng thận giảm, khoảng 7 - 10 giờ ở người bệnh suy thận và trong trường hợp suy cả gan và thận, nửa đời trong huyết tương có thể kéo dài

đến 20 - 30 giờ. Do vậy, liều cho người bệnh trên 60 tuổi nên giảm khoảng 50% so với liều người lớn vì chức năng thận bị giảm. Khoảng 60% thuốc gắn với protein huyết tương. Thuốc chuyển hóa ở gan (khoảng 30%) thành acid peniciloic. Benzylpenicilin được chuyển hóa rồi bài tiết nhanh ở ống thận vào nước tiểu, khoảng 20% liều uống xuất hiện ở dạng không biến đổi trong nước tiểu và 60 - 90% liều tiêm bắp benzylpenicilin xuất hiện trong nước tiểu trong giờ đầu. Benzylpenicilin có thể loại được bằng thẩm tách máu.

Penicilin G, khi tiêm tĩnh mạch với liều 150 000 - 250 000 đơn vị/kg/ngày, cho nồng độ huyết tương cao hơn MIC vài lần, thậm chí cả khi *S. pneumoniae* kháng penicilin. Do đó, tiêm penicilin G tĩnh mạch liều cao có thể vẫn còn là một cách điều trị có giá trị và hiệu quả trong một số trường hợp, nếu penicilin G được dùng đủ liều và tại những khoảng cách thời gian đúng. Một số nhà nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng liều cao penicilin G 150 000 - 200 000 đơn vị/kg/ngày vẫn có tác dụng trên các *Pneumococcus* kháng penicilin.

Chỉ định

Benzylpenicilin được chỉ định trong hầu hết các vết thương nhiễm khuẩn và các nhiễm khuẩn ở mũi, họng, xoang mũi, đường hô hấp và tai giữa.

Nhiễm khuẩn máu hoặc nhiễm mủ huyết do vi khuẩn nhạy cảm.

Viêm xương tủy cấp và mạn.

Viêm màng trong tim nhiễm khuẩn.

Viêm màng não do các vi khuẩn nhạy cảm.

Viêm phổi nặng do *Pneumococcus.*

Tuy nhiên, khi chỉ định cần tham khảo phần "Dược lý và cơ chế tác dụng"ở trên và điều trị dựa theo kết quả kháng sinh đồ và đáp ứng lâm sàng.

Chống chỉ định

Dị ứng với các penicillin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Dùng penicilin natri liều cao ồ ạt có thể dẫn đến giảm kali huyết và đôi khi tăng natri huyết. Nên dùng kèm theo thuốc lợi tiểu giữ kali.

Với người bệnh suy giảm chức năng thận, dùng liều cao (trên 8 g/ngày/người lớn) có thể gây kích ứng não, co giật và hôn mê.

Tuyệt đối thận trọng với người có tiền sử dị ứng với penicilin và cephalosporin, do có nguy cơ phản ứng chéo miễn dịch giữa benzylpenicilin và các cephalosporin. Thận trọng với người bệnh suy giảm chức năng thận, đặc biệt ở trẻ sơ sinh và người cao tuổi.

Với người suy tim, cần chú ý đặc biệt, do nguy cơ tăng natri huyết sau khi tiêm liều cao benzylpenicilin natri (tùy thuộc vào từng loại thuốc có thể khác nhau về lượng muối thêm vào cùng với bột benzylpenicilin. Lượng thường dùng xấp xỉ 2,8 mmol Na^+ trong lọ 1 triệu đơn vị penicilin, tương ứng lượng natri cho vào khoảng 18 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9%).

Có thể xảy ra quá mẫn với da khi tiếp xúc với kháng sinh, nên thận trọng tránh tiếp xúc với thuốc. Cần phát hiện xem người bệnh có tiền sử dị ứng không, đặc biệt dị ứng với thuốc, vì dễ tăng phản ứng mẫn cảm với penicilin.

Thận trọng đặc biệt khi dùng benzylpenicilin liều cao cho người bị động kinh.

Thời kỳ mang thai

Không thấy có khuyết tật hoặc tác dụng có hại trên bào thai. Tuy nhiên, chưa có những nghiên cứu đầy đủ và có kiểm tra kỹ trên người mang thai để có thể kết luận loại trừ những tác dụng có hại của thuốc trên bào thai. Chỉ dùng benzylpenicilin cho người mang thai khi thật cần.

Thời kỳ cho con bú

Penicilin bài tiết qua sữa. Nên thận trọng khi dùng trong thời kỳ cho con bú, vì có những ảnh hưởng của kháng sinh nói chung với trẻ nhỏ như: Dị ứng, thay đổi hệ vi khuẩn đường ruột.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Penicilin có độc tính thấp, nhưng là chất gây mẫn cảm đáng kể, thường gặp nhất là phản ứng da, xấp xỉ 2% trong số bệnh nhân điều trị. Những phản ứng tại chỗ ở vị trí tiêm thuốc cũng hay gặp.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Ngoại ban.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả.

Tại chỗ: Phản ứng viêm tĩnh mạch nơi tiêm.

Khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ái toan.

Da: Mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Máu: Thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu.

Chú ý: Có thể thấy những triệu chứng của não như động kinh, đặc biệt ở những người bệnh có chức năng thận giảm và liều dùng hàng ngày trên 18 g với người lớn. Đặc biệt thận trọng với người trên 60 tuổi và trẻ sơ sinh. Nên xem xét cho giảm liều penicilin và điều trị chống co giật. Nồng độ thuốc cao trong dịch truyền có thể gây viêm tĩnh mạch huyết khối.

Hướng dẫn xử trí ADR

ADR phổ biến nhất của benzylpenicilin là phản ứng mẫn cảm, đặc biệt phát ban. Phản ứng phản vệ đôi khi xảy ra và đôi khi gây tử vong. Tần suất toàn bộ phản ứng dị ứng biến đổi từ 1 - 10%; khoảng 0,05% là phản ứng phản vệ, thường xảy ra sau khi tiêm, nhưng đôi khi cũng xảy ra sau khi uống.

Mẫn cảm với penicilin có thể gây phản ứng tức thì, gồm có phản ứng phản vệ, phù mạch, mẩn ngứa, đôi khi phát ban dát - sần. Phản ứng muộn có thể là phản ứng giống bệnh huyết thanh và thiếu máu huyết tán. Các phản ứng chủ yếu là do các sản phẩm bị phá hủy *in vitro* trước khi dùng, hoặc do các chất chuyển hóa của penicilin, cũng có thể do bản thân penicilin. Các chất này hoạt động như các hapten khi phối hợp với protein hoặc các đại phân tử khác để tạo thành kháng nguyên. Mẫn cảm liên quan đến cấu trúc cơ bản của penicilin nên người bị dị ứng với benzylpenicilin có thể coi là dị ứng với tất cả các penicilin; người mẫn cảm với penicilin có thể cũng phản ứng với các cephalosporin và các kháng sinh beta-lactam khác. Do đó, trước khi dùng benzylpenicilin, phải hỏi kỹ tiền sử mẫn cảm với penicilin, cephalosporin và các thuốc khác. Nếu có tiền sử dị ứng cần phải chống chỉ định dùng benzylpenicilin.

Phải chuẩn bị sẵn phương tiện cấp cứu hồi sức (như phải sẵn có epinephrin (adrenalin), duy trì đường thở, oxygen... Tiêm adrenalin dưới da hoặc tĩnh mạch thường được lựa chọn để điều trị phản ứng mẫn cảm tức thì với penicilin.

Phải ngừng liệu pháp penicilin khi thấy phát ban, mẩn ngứa, bệnh giống bệnh huyết thanh, thiếu máu huyết tán, viêm da bong. Kháng histamin và nếu cần, corticosteroid thường được dùng để điều trị phản ứng giống bệnh huyết thanh, tuy vậy tác dụng chưa rõ ràng. Uống hoặc tiêm kháng histamin trước khi dùng penicilin không bảo vệ được mẫn cảm với thuốc.

Test da dùng để phát hiện mẫn cảm:

Test da được dùng để đánh giá nguy cơ hiện tại của phản ứng tức thì qua trung gian IgE, phản ứng nghiêm trọng nhất là phản ứng phản vệ. Có thể dùng cả hai yếu tố quyết định chính và phụ của mẫn cảm penicilin; yếu tố quyết định chính hiện có dưới dạng penicilloyl-polylysin có thể dùng để phát hiện mẫn cảm với penicilin, chỉ được dùng cho người lớn có tiền sử mẫn cảm với penicilin. Một

hỗn hợp yếu tố quyết định phụ gồm có benzylpenicilin và các dẫn chất, bao gồm acid penicilloic và benzylpenicilloylamin cũng có thể được dùng. Nếu không có sẵn có thể thay thế bằng dung dịch benzylpenicilin. Phải có sẵn achenalin để đề phòng trường hợp phản ứng phản vệ. Kết quả test da không đáng tin cậy nếu làm một thời gian lâu trước khi bắt đầu liệu pháp. Cũng đã có 1 số test được triển khai *in vitro* như test dùng chất hấp phụ dị nguyên phóng xạ.

Giải mẫn cảm cho người mẫn cảm với penicilin nhưng nhất thiết phải dùng penicilin: Phương pháp này có thể nguy hiểm, phải giám sát liên tục và phải luôn sẵn sàng cấp cứu hồi sức và adrenalin. Giải mẫn cảm phải coi là tạm thời, phản ứng dị ứng có thể xảy ra trong thời gian tiếp xúc lần sau với penicilin.

Phải theo dõi số lượng bạch cầu khi điều trị penicilin kéo dài (≥ 10 ngày) vì 5 đến trên 15 % người bệnh điều trị lâu có giảm bạch cầu đa nhân trung tính. Các dấu hiệu gồm có sốt, phát ban và tăng bạch cầu ưa eosin.

Phải theo dõi cân bằng điện giải khi dùng benzylpenicilin liều cao (> 10 triệu đơn vị) tĩnh mạch. Phải tiêm tĩnh mạch chậm và làm điện giải đồ thường xuyên. Theo dõi huyết học và chức năng thận.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Liều dùng tùy thuộc từng người bệnh, sự nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh, chức năng thận, cân nặng, tuổi. Thuốc được dùng dưới dạng tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm truyền trong khoảng 20 - 30 phút. Đôi khi benzylpenicilin cho dùng đường uống với các bệnh nhiễm khuẩn từ nhẹ đến vừa, tuy nhiên, chỉ loại penicillin kháng acid như phenoxymethyl penicillin là thích hợp hơn.

Pha dung dịch tiêm

Dung dịch tiêm bắp: 600 mg (1 triệu đơn vị) thường được pha trong 1,6 - 2,0 ml nước cất tiêm.

Dung dịch tiêm tĩnh mạch: Nồng độ thích hợp là 600 mg pha trong 4 - 10 ml nước cất tiêm.

Dung dịch tiêm truyền: Hòa tan 600 mg trong ít nhất 10 ml natri clorid tiêm 0,9% hoặc một dịch truyền khác.

Liều lượng:

Người lớn: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền: 0,6 - 1,2 g cách 6 giờ/lần, tăng lên nếu cần trong nhiễm khuẩn nặng hơn (chỉ dùng đường tĩnh mạch nếu liều đơn độc trên 1,2 g).

Trẻ em dưới 18 tuổi: Khuyến cáo dùng đường tĩnh mạch cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.

Trẻ sơ sinh dưới 7 ngày tuổi: 25 mg/kg, cách 12 giờ/lần; tăng lên 25 mg/kg, cách 8 giờ/lần nếu cần.

Trẻ sơ sinh 7 - 28 ngày tuổi: 25 mg/kg, cách 8 giờ/lần; liều gấp đôi trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng.

Trẻ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: 25 mg/kg, cách 6 giờ/lần; tăng tới 50 mg/kg, cách 4 - 6 giờ/lần (tối đa 2,4 g, cách 4 giờ/lần) trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng.

Viêm nội tâm mạc (phối hợp với 1 kháng sinh khác nếu cần): Người lớn: Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch: 1,2 g cách 4 giờ/lần, tăng lên nếu cần (như viêm nội tâm mạc do *Enterococcus*) tới 2,4 g cách nhau 4 giờ/lần. Trẻ em < 18 tuổi: Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch: trẻ từ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: 25 mg/kg cách 4 giờ/lần, tăng lên, nếu cần, tới 50 mg/kg (tối đa: 2,4 g) cách 4 giờ/lần.

Bệnh than: Người lớn (phối hợp với các kháng sinh khác): Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch: 2,4 g cách 4 giờ/lần.

Dự phòng trong khi đẻ chống nhiễm khuẩn liên cầu nhóm B: Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch ban đầu 3 g sau đó 1,5 g cách 4 giờ/lần cho tới khi sinh.

Viêm màng não, bệnh não mô cầu: Người lớn: tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch: 2,4 g cách 4 giờ/lần. Trẻ sơ sinh < 7 ngày tuổi: 50 mg/kg cách 12 giờ/lần; trẻ sơ sinh 7 - 28 ngày tuổi: 50 mg/kg cách 8 giờ/lần. Trẻ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: 50 mg/kg cách 4 - 6 giờ/lần (tối đa 2,4 g, cách 4 giờ/lần).

Ghi chú quan trọng:

Nếu nghi ngờ bệnh não mô cầu (nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu có ban đỏ không trắng khi ấn) cho 1 liều duy nhất benzylpenicilin trước khi chuyển người bệnh vào bệnh viện cấp cứu và không được trì hoãn việc chuyển người bệnh đến bệnh viện.

Nếu nghi viêm màng não do não mô cầu (không có ban đỏ khi ấn không trắng da) không thể chuyển tới cấp cứu tại bệnh viện ngay, cho 1 liều duy nhất benzylpenicilin trước khi chuyển.

Liều benzylpenicilin phù hợp tiêm tĩnh mạch (hoặc tiêm bắp): Người lớn: 1,2 g; trẻ nhỏ < 1 tuổi: 300 mg. Trẻ 1 - 9 tuổi: 600 mg; Trẻ ≥ 10 tuổi: liều người lớn.

Nếu dị ứng penicilin: Thay thế bằng cefotaxim; nếu có tiền sử phản ứng phản vệ với các loại penicilin thì dùng cloramphenicol.

Suy thận: Giảm liều. Liều cao có thể gây co giật, hôn mê.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời các kháng sinh kìm khuẩn (như erythromycin, tetracyclin) có thể làm giảm tác dụng diệt khuẩn của penicilin do làm chậm tốc độ phát triển của vi khuẩn.

Nồng độ penicilin trong máu có thể kéo dài khi dùng đồng thời với probenecid do ngăn cản sự bài tiết penicilin ở ống thận. Tương tác này có thể được dùng trong điều trị để đạt được nồng độ thuốc trong huyết tương cao và kéo dài hơn.

Cimetidin có thể làm tăng khả dụng sinh học của penicilin.

Aspirin, indomethacin, phenylbutazon, sulfaphenazol và sulfinpyrazon kéo dài thời gian bán thải của benzyl penicilin một cách có ý nghĩa.

Cloramphenicol có thể làm giảm tác dụng của penicilin trong điều trị viêm màng não do *Pneumococcus*. Do đó phải dùng penicilin diệt khuẩn vài giờ trước khi dùng cloramphenicol.

Tác dụng của các thuốc chống đông máu dạng uống bình thường không bị ảnh hưởng bởi penicilin, nhưng trường hợp cá biệt có thể làm tăng thời gian prothrombin và gây chảy máu khi người bệnh dùng penicilin G. Do vậy, cần theo dõi khi sử dụng đồng thời, để có thể dự đoán trước và xử lý kịp thời.

Tránh dùng đồng thời benzylpenicilin với vắc xin BCG.

Sự thải methotrexat ra khỏi cơ thể có thể bị giảm rõ rệt do dùng đồng thời với penicilin. Cần chăm sóc và theo dõi cẩn thận khi dùng cùng penicilin. Kiểm tra tiểu cầu, bạch cầu 2 lần một tuần, trong hai tuần đầu và xác định nồng độ methotrexat nếu nghi ngờ có độc và điều trị nhiễm khuẩn nếu cần.

Độ ổn định và bảo quản

Dạng thuốc bột khô được bảo quản dưới 30 °C. Benzylpenicilin kali để pha tiêm sau khi hoàn nguyên có thể bảo quản 7 ngày trong 2 - 8 °C và dạng belzylpenicilin natri để pha tiêm sau khi hoàn nguyên có thể bảo quản 3 ngày.

Tương kỵ

Benzylpenicilin pha bằng nước cất tiêm hoặc dung dịch natri clorid 0,9% không có tương kỵ.

Không được trộn lẫn penicilin với gentamicin (nhóm aminoglycosid).

Quá liều và xử trí

Nồng độ thuốc trong máu quá thừa có thể gây phản ứng có hại tới thần kinh như co giật, liệt và có thể tử vong. Khi dùng quá liều, phải ngừng dùng thuốc và điều trị triệu chứng và hỗ trợ theo yêu cầu.

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

Tên thương mại
Penimid; Zentopeni CPC1.

BENZYLTHIOURACIL

Tên chung quốc tế: Benzylthiouracil.

Mã ATC: H03BA03.

Loại thuốc: Thuốc kháng giáp, dẫn chất thiouracil.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 25 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Benzylthiouracil là thuốc kháng giáp tổng hợp, thuộc dẫn chất thiouracil. Thuốc ức chế tổng hợp hormon giáp nhờ ngăn cản quá trình gắn iod vào gốc tyrosyl của thyroglobulin và cũng ức chế sự kết hợp hai gốc iodotyrosyl thành iodothyronin. Ngoài ra, benzylthiouracil còn ức chế khử iod của thyroxin thành triiodothyronin ở ngoại vi (tác dụng của triiodothyronin mạnh hơn nhiều so với thyroxin) nên về lý thuyết, thuốc này có tác dụng hơn thiamazol trong điều trị cơn nhiễm độc giáp.
Benzylthiouracil không ức chế tác dụng của hormon giáp đã hình thành trong tuyến giáp hoặc có trong tuần hoàn, cũng không ảnh hưởng đến hiệu quả của hormon giáp đưa từ ngoài vào. Do đó, benzylthiouracil không có tác dụng trong nhiễm độc giáp do dùng quá liều hormon giáp.
Nếu tuyến giáp đã có một nồng độ iod tương đối cao (do dùng iod từ trước hoặc do dùng iod phóng xạ trong chẩn đoán), thì cơ thể có thể sẽ đáp ứng chậm với benzylthiouracil.
Nếu dùng benzylthiouracil liều quá cao và thời gian dùng quá dài, sẽ dễ gây giảm năng tuyến giáp. Nồng độ hormon giáp giảm làm cho tuyến yên tăng tiết TSH (Thyreo-Stimulating Hormone). TSH kích thích lại sự phát triển tuyến giáp, có thể gây ra bướu giáp. Để tránh hiện tượng này, khi chức năng tuyến giáp đã trở về bình thường, phải dùng liều thấp vừa phải, để chỉ ức chế sản xuất hormon giáp ở một mức độ nhất định, hoặc kết hợp dùng hormon giáp tổng hợp như levothyroxin để tuyến yên không tăng tiết TSH.
Dược động học
Benzylthiouracil hấp thu qua đường tiêu hóa 20 - 30 phút sau khi uống. Nửa đời của thuốc trong huyết tương khoảng 2 giờ.
Benzylthiouracil liên kết mạnh với protein trong huyết tương và tập trung nhiều vào tuyến giáp. Thuốc qua được hàng rào nhau thai và tiết được vào sữa mẹ, nhưng ít hơn nhiều so với thiamazol. Thuốc và các chất chuyển hóa được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Chỉ định
Cường giáp, kể cả bệnh Graves-Basedow.
Chuẩn bị trước khi phẫu thuật cắt tuyến giáp cường chức năng.
Điều trị bổ trợ trước và trong khi dùng liệu pháp iod phóng xạ.
Cơn nhiễm độc giáp cấp (hoặc cơn bão giáp trạng) cùng với các biện pháp điều trị khác.

Chống chỉ định
Ung thư tuyến giáp phụ thuộc TSH.
Đang có suy tuỷ, mất bạch cầu hạt.
Suy gan nặng.
Mẫn cảm với benzylthiouracil hoặc các thiouracil kháng giáp khác hoặc các thành phần có trong thuốc.

Thận trọng
Phải có thầy thuốc chuyên khoa chỉ định điều trị và theo dõi trong quá trình điều trị.
Phải hết sức thận trọng khi dùng benzylthiouracil cho người đang điều trị các thuốc được biết là dễ gây mất bạch cầu hạt.
Cần xét nghiệm số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu trước khi điều trị và định kỳ hàng tuần trong 6 tháng đầu điều trị, vì có thể xảy ra giảm bạch cầu, suy tủy, nhất là người bệnh cao tuổi dùng liều từ 40 mg một ngày trở lên.
Phải xác định thời gian prothrombin trước và trong quá trình điều trị nếu thấy có xuất huyết, đặc biệt là trước phẫu thuật.

Thời kỳ mang thai
Benzylthiouracil đi qua được hàng rào nhau thai, nhưng với tỷ lệ thấp hơn so với thiamazol. Mặt khác, tuyến giáp của thai hình thành rất sớm, nhưng đến tuần 12 của thai kỳ mới bắt đầu gắn iod. Do đó, có thể cho người mẹ mang thai dùng thuốc đến tháng thứ ba của thai kỳ.
Từ tháng thứ ba, có thể dùng liều thấp, vì tình trạng cường giáp thường giảm trong thời kỳ thai đang phát triển. Dùng thuốc liều có tác dụng thấp nhất, tỷ lệ thuốc vào thai ít, nên có thể không ảnh hưởng đến thai. Trước khi sinh vài tuần, có thể ngừng thuốc.

Thời kỳ cho con bú
Benzylthiouracil bài tiết được vào sữa mẹ, nhưng ít hơn so với thiamazol. Mẹ dùng liều thấp và để 4 giờ sau khi uống thuốc mới cho con bú, chưa thấy tác hại cho trẻ. Cần thận hơn, không cho con bú trong suốt thời kỳ mẹ dùng thuốc này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR >1/100
Máu: Giảm bạch cầu.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Máu: Mất bạch cầu hạt (0,2 - 0,7%) hoặc suy tuỷ, có thể gây ra sốt, ớn lạnh, viêm họng hoặc nhiễm khuẩn; xuất huyết do giảm prothrombin.
Da: Dị ứng, ban da, ngứa, rụng tóc, thường mất đi trong quá trình điều trị. Nhưng ban da cũng có thể là do viêm mạch.
Cơ khớp: Đau khớp, viêm khớp, đau cơ.
Thần kinh: Nhức đầu, sốt, dị cảm, viêm dây thần kinh.
Chuyển hoá: Tăng thể tích bướu giáp, suy năng giáp, thường là do dùng liều cao.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Gan: Viêm gan, vàng da.
Thận: Viêm thận.
Phổi: Viêm phổi kẽ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Khi người bệnh thấy viêm họng, nhiễm khuẩn, ban da, sốt, ớn lạnh, có thể là do giảm bạch cầu hạt, phải đến thầy thuốc kiểm tra huyết học. Nếu thấy mất bạch cầu hạt, suy tuỷ, phải ngừng điều trị và được chăm sóc, điều trị triệu chứng và có thể phải truyền máu.
Vàng da ứ mật, viêm gan, hoại tử gan rất hiếm gặp, nhưng đã thấy có trường hợp tử vong.Vì vậy, phải ngừng thuốc ngay.
Ban da, mày đay, dị ứng, ngứa, rụng tóc, thường tự khỏi và không cần ngừng thuốc. Nếu cần, có thể dùng thuốc kháng histamin. Nếu nặng, phải ngừng thuốc.
Khi trạng thái tuyến giáp đã trở về bình thường, đặc biệt là khi thấy tăng thể tích bướu giáp, giảm năng giáp hoặc tăng TSH, phải giảm liều benzylthiouracil và dùng thêm levothyroxin.

Liều lượng và cách dùng

Khởi đầu cho người lớn, dùng liều tấn công, 150 - 200 mg mỗi ngày. Sau 2 - 4 tuần, khi có cải thiện về lâm sàng và xét nghiệm chức năng tuyến giáp trở về bình thường, phải điều chỉnh liều giảm dần trong thời gian 3 - 4 tháng, đến liều duy trì, thường là 100 mg mỗi ngày. Chia liều mỗi ngày ra làm 3 lần, uống vào các bữa ăn.Thời gian dùng thuốc trong vòng 12 - 18 tháng, tối đa là 24 tháng. Việc điều chỉnh để được liều duy trì rất quan trọng. Nếu dùng liều duy trì thấp quá, cường giáp sẽ xuất hiện trở lại hoặc nặng lên; nếu dùng liều duy trì cao quá dễ dẫn đến giảm năng giáp, mà biểu hiện là tăng thể tích bướu giáp, tăng TSH.

Một phác đồ điều trị khác chia ra 2 pha:

Pha 1: Dùng 150 - 200 mg benzylthiouracil mỗi ngày (chia ra 3 lần uống vào các bữa ăn) cho đến khi thấy có giảm năng giáp (thường sau khoảng 6 tuần).

Pha 2: Tiếp tục dùng benzylthiouracil liều như trên, nhưng phối hợp với levothyroxin để giữ cho chức năng tuyến giáp bình thường. Sau đó giảm dần liều benzylthiouracil cho đến tháng thứ 12 và vẫn dùng levothyroxin. Cả 2 thuốc dùng tiếp thêm 6 - 8 tháng nữa rồi ngừng.

Trong cường giáp, nhịp tim thường nhanh, có thể kết hợp dùng thuốc chẹn beta như propranolol đến khi hết nhịp nhanh.

Tương tác thuốc

Với các thuốc cũng liên kết mạnh với protein huyết tương như sulfamid hạ glucose huyết, hydantoin sẽ làm tăng tác dụng kháng giáp của benzylthiouracil.

Với thuốc chống đông dẫn chất coumarin: Benzylthiouracil có thể làm giảm prothrombin huyết, nên làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông uống. Do đó, cần điều chỉnh liều thuốc chống đông dựa vào thời gian prothrombin.

Phối hợp với các thuốc cũng có thể gây suy tủy sẽ làm tăng nguy cơ suy tủy, giảm bạch cầu; cần hết sức thận trọng khi phối hợp.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén benzylthiouracil được để trong bao bì kín, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Dùng quá liều benzylthiouracil sẽ gây ra các tai biến như phần tác dụng không mong muốn đã nêu, nhưng mức độ nặng hơn. Nghiêm trọng nhất là suy tủy, mất bạch cầu hạt.

Nếu mới xảy ra dùng thuốc quá liều, phải gây nôn hoặc rửa dạ dày. Nếu người bệnh hôn mê, lên cơn co giật hoặc không có phản xạ nôn, chỉ rửa dạ dày sau khi đã đặt nội khí quản có bóng chèn để tránh hít phải các chất chứa trong dạ dày. Cần chăm sóc, điều trị triệu chứng, như dùng thuốc giảm đau, an thần. Nếu cần, có thể phải dùng kháng sinh hoặc corticoid, truyền máu nếu suy tủy và giảm bạch cầu nặng.

BETAMETHASON

Tên chung quốc tế: Betamethasone.

Mã ATC: A07EA04; C05AA05; D07AC01; D07XC01; H02AB01; R01AD06; R03BA04; S01BA06; S01CB04; S02BA07; S03BA03.

Loại thuốc: Glucocorticoid.

Dạng thuốc và hàm lượng (tính theo betamethason base).

Viên nén: 0,5 mg, 0,6 mg. Thuốc tiêm: 4 mg/ml.

Kem: 0,05%, 0,1%.

Thuốc mỡ, gel: 0,05%; 0,1%. Sirô: 0,6 mg/5 ml.

Dung dịch thụt: 5 mg/100 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Betamethason là một corticosteroid tổng hợp, có tác dụng glucocorticoid rất mạnh, kèm theo tác dụng chuyển hóa muối nước không đáng kể. 0,75 mg betamethason có tác dụng chống viêm tương đương với khoảng 5 mg prednisolon. Betamethason có tác dụng chống viêm, chống thấp khớp, chống dị ứng, và liều cao có tác dụng ức chế miễn dịch. Thuốc dùng đường uống, tiêm, tiêm tại chỗ, hít hoặc bôi để trị nhiều bệnh cần chỉ định dùng corticosteroid. Do ít có tác dụng trên chuyển hóa muối nước, nên betamethason rất phù hợp trong những trường hợp bệnh lý mà giữ nước là bất lợi.

Dược động học

Betamethason dễ được hấp thu qua đường tiêu hóa. Thuốc cũng dễ được hấp thu khi dùng tại chỗ. Khi bôi, đặc biệt nếu băng kín hoặc khi da bị rách hoặc khi thụt trực tràng, có thể có một lượng betamethason được hấp thu đủ cho tác dụng toàn thân. Các dạng betamethason tan trong nước được dùng tiêm tĩnh mạch để cho đáp ứng nhanh, các dạng tan trong lipid tiêm bắp sẽ cho tác dụng kéo dài hơn.

Betamethason phân bố nhanh chóng vào tất cả các mô trong cơ thể. Thuốc qua nhau thai và có thể bài xuất vào sữa mẹ với lượng nhỏ. Trong tuần hoàn, betamethason liên kết chủ yếu với globulin, ít với albumin. Tỷ lệ betamethason liên kết với protein huyết khoảng 60%, thấp hơn so với hydrocortison. Betamethason là một glucocorticoid tác dụng kéo dài với nửa đời khoảng 36 - 54 giờ. Thuốc được chuyển hóa chủ yếu ở gan và thải trừ chủ yếu qua thận với tỷ lệ chuyển hóa dưới 5%. Do betamethason có tốc độ chuyển hóa chậm, tỷ lệ liên kết với protein thấp và nửa đời dài nên hiệu lực mạnh hơn và tác dụng kéo dài hơn so với các corticosteroid tự nhiên.

Chỉ định

Dùng trong nhiều bệnh như thấp khớp, bệnh hệ thống tạo keo, dị ứng, bệnh ngoài da, bệnh nội tiết, bệnh ở mắt, hô hấp, máu, ung thư và nhiều bệnh khác có đáp ứng với liệu pháp corticosteroid.

Các bệnh thấp khớp: Viêm khớp dạng thấp, viêm bao hoạt dịch cấp và bán cấp, viêm mỏm lồi cầu, viêm bao gân cấp không đặc hiệu, viêm cơ, viêm mô xơ, viêm gân, viêm khớp vảy nến.

Các bệnh hệ thống tạo keo: Luput ban đỏ hệ thống, bệnh xơ cứng bì, viêm da cơ.

Các trạng thái dị ứng: Cơn hen, hen phế quản mạn, viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm, viêm phế quản dị ứng nặng, viêm da dị ứng, phản ứng quá mẫn với thuốc và vết côn trùng đốt (cắn).

Các bệnh da: Thương tổn thâm nhiễm khu trú, phì đại của liken (lichen) phẳng, ban vảy nến, sẹo lồi, luput ban dạng đĩa, ban đỏ đa dạng (hội chứng Stevens-Johnson), viêm da tróc vảy, viêm da tiếp xúc.

Các bệnh nội tiết: Suy vỏ thượng thận tiên phát hoặc thứ phát (dùng phối hợp với mineralocorticoid), tăng sản thượng thận bẩm sinh, viêm tuyến giáp không mưng mủ và tăng calci huyết do ung thư.

Các bệnh mắt: Các quá trình viêm và dị ứng ở mắt và phần phụ, thí dụ viêm kết mạc dị ứng, viêm giác mạc, viêm màng mạch nho sau và màng mạc mạch lan tỏa, viêm dây thần kinh thị giác.

Các bệnh hô hấp: Bệnh sarcoid triệu chứng, tràn khí màng phổi, xơ hóa phổi, phòng suy hô hấp cấp và chảy máu nội nhãn cầu ở trẻ đẻ non.

Các bệnh máu: Giảm tiểu cầu tự phát hoặc thứ phát ở người lớn, thiếu máu tan máu mắc phải (tự miễn), phản ứng truyền máu.

Các bệnh tiêu hóa: Các bệnh viêm gan mạn tính tự miễn và các bệnh đại tràng, đợt tiến triển của bệnh Crohn và viêm loét đại trực tràng chảy máu.

Các bệnh ung thư: Điều trị tạm thời bệnh bạch cầu và u lympho ở người lớn và bệnh bạch cầu cấp ở trẻ em.
Hội chứng thận hư: Để hạ protein niệu và phù trong hội chứng thận hư không tăng urê huyết tiên phát hoặc do luput ban đỏ.

Chống chỉ định
Như với các corticosteroid khác, chống chỉ định dùng betamethason cho người bệnh bị đái tháo đường, tâm thần, trong nhiễm khuẩn và nhiễm virus, trong nhiễm nấm toàn thân và ở người bệnh quá mẫn với betamethason hoặc với các corticosteroid khác hoặc với bất kỳ thành phần nào trong chế phẩm.

Thận trọng
Phải dùng liều corticosteroid nói chung và betamethason nói riêng thấp nhất có thể được để kiểm soát bệnh đang điều trị; khi giảm liều, phải giảm dần từng bước để tránh nguy cơ xuất hiện suy thượng thận cấp.
Khi dùng corticosteroid toàn thân phải rất thận trọng trong trường hợp suy tim sung huyết, nhồi máu cơ tim mới mắc, tăng huyết áp, đái tháo đường, động kinh, glôcôm, thiểu năng tuyến giáp, suy gan, loãng xương, loét dạ dày và hành tá tràng, loạn tâm thần và suy thận. Ở trẻ em và người cao tuổi, betamethason có thể làm tăng nguy cơ đối với một số tác dụng không mong muốn, ngoài ra còn gây chậm lớn trẻ em.
Do có tác dụng ức chế miễn dịch, việc sử dụng corticosteroid nói chung và betamethason nói riêng ở liều cao hơn liều cần thiết cho liệu pháp thay thế sinh lý thường làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, nhiễm nấm thứ phát. Do vậy, trong trường hợp nhiễm khuẩn cấp khi chưa được kiểm soát bằng kháng sinh thích hợp thì không chỉ định dùng betamethason. Betamethason có thể che lấp triệu chứng nhiễm khuẩn gây khó khăn cho chẩn đoán và điều trị. Người bệnh bị lao tiến triển hoặc nghi lao tiềm ẩn không được dùng corticosteroid nói chung và betamethason nói riêng trừ trường hợp dùng để bổ trợ cho điều trị với thuốc chống lao. Khi dùng liệu pháp corticosteroid kéo dài ở người bị bệnh lao thể ẩn, cần phải theo dõi chặt chẽ và phải dùng kèm thuốc dự phòng chống lao. Đáp ứng miễn dịch giảm khi dùng corticosteroid đường toàn thân nên làm tăng nguy cơ bị thủy đậu, và có thể cả nhiễm *Herpes zoster* nặng nên người bệnh phải tránh tiếp xúc với các bệnh này. Trong trường hợp người bệnh không có đáp ứng miễn dịch mà tiếp xúc với thủy đậu hoặc sởi cần được gây miễn dịch thụ động. Không được dùng các vắc xin sống cho người bệnh đang dùng liệu pháp corticosteroid liều cao đường toàn thân ít nhất cả trong 3 tháng sau; Tuy nhiên, có thể dùng các vắc xin chết hoặc giải độc tố, mặc dù đáp ứng có thể giảm.
Đối với mắt: Dùng corticosteroid kéo dài có thể gây đục thể thủy tinh (đặc biệt ở trẻ em), glôcôm với khả năng tổn thương dây thần kinh thị giác. Trong quá trình dùng liệu pháp corticosteroid kéo dài, phải theo dõi người bệnh đều đặn và cần phải giảm lượng natri và bổ sung thêm calci, kali vào cơ thể.
Tiêm tĩnh mạch nhanh liều lớn corticosteroid đôi khi có thể gây trụy tim mạch, vì vậy phải tiêm chậm hoặc tiêm truyền.
Tiêm tại chỗ vào các mô mềm hoặc trong khớp cần đảm bảo vô trùng tuyệt đối.
Cần hết sức cẩn thận khi dùng thuốc bôi tại chỗ trên diện tích rộng, hoặc vùng da bị tổn thương hoặc dùng kéo dài hoặc bôi kèm băng chặt cho trẻ em, do thuốc có thể hấp thu gây nên ức chế chức năng trục tuyến yên - dưới đồi - thượng thận dẫn đến các tác dụng không mong muốn toàn thân.
Đối với dạng uống của betamethason có chứa natri benzoat không được dùng cho trẻ sơ sinh vì có thể gây nên một số tác dụng không mong muốn trên tim mạch, hô hấp và thần kinh của trẻ do có hiện tượng cạnh tranh tại vị trí gắn trên protein của natri benzoat với bilirubin.

Thời kỳ mang thai
Sử dụng corticosteroid khi mang thai hoặc ở người có khả năng mang thai phải cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ của thuốc đối với người mẹ và phôi hoặc thai nhi.
Đã ghi nhận có sự giảm cân ở trẻ sơ sinh khi người mẹ đã điều trị bằng corticosteroid kéo dài. Vì khả năng ức chế vỏ thượng thận ở trẻ mới đẻ do mẹ đã dùng corticosteroid kéo dài, nên khi kê đơn corticosteroid phải cân nhắc giữa nhu cầu của người mẹ và nguy cơ cho thai nhi. Sử dụng ngắn hạn betamethason trước khi sinh, để dự phòng hội chứng suy hô hấp cấp, chảy máu nội nhãn cầu cho trẻ sơ sinh non yếu. Trẻ sơ sinh mà mẹ đã dùng những liều corticosteroid đáng kể trong thời kỳ mang thai phải được theo dõi cẩn thận về các dấu hiệu giảm chức năng tuyến thượng thận.

Thời kỳ cho con bú
Thuốc bài xuất vào sữa mẹ và có thể có hại cho trẻ nhỏ vì thuốc có thể ức chế sự phát triển và gây các tác dụng không mong muốn khác, ví dụ giảm chức năng tuyến thượng thận. Lợi ích cho người mẹ phải được cân nhắc với khả năng nguy hại cho trẻ nhỏ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Các tác dụng không mong muốn của betamethason liên quan cả đến liều lượng và thời gian điều trị. Giống như với các corticosteroid khác, các tác dụng không mong muốn bao gồm: các rối loạn về nước và điện giải, cơ xương, tiêu hóa, da, thần kinh, nội tiết, mắt, chuyển hóa và tâm thần.
Thường gặp, ADR > 1/100
Chuyển hóa: Mất kali, giữ natri, giữ nước.
Nội tiết: Kinh nguyệt thất thường, phát triển hội chứng dạng Cushing, ức chế sự tăng trưởng của thai trong tử cung và của trẻ nhỏ, giảm dung nạp glucose, bộc lộ đái tháo đường tiềm ẩn, tăng nhu cầu insulin hoặc thuốc hạ glucose huyết ở người đái tháo đường.
Cơ xương: Yếu cơ, mất khối lượng cơ, loãng xương, teo da và dưới da, áp xe vô khuẩn.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Tâm thần: Sảng khoái, thay đổi tâm trạng, trầm cảm nặng, mất ngủ.
Mắt: Glôcôm, đục thể thủy tinh.
Tiêu hóa: Loét dạ dày và có thể sau đó bị thủng và chảy máu, viêm tụy, trướng bụng, viêm loét thực quản.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Da: Viêm da dị ứng, mày đay, phù mạch.
Thần kinh: Tăng áp lực nội sọ lành tính.
Khác: Các phản ứng dạng phản vệ hoặc quá mẫn và giảm huyết áp hoặc tương tự sốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Đa số các tác dụng không mong muốn thường có thể phục hồi hoặc giảm thiểu bằng cách giảm liều; cách này thường ưa dùng hơn là ngừng thuốc. Dùng corticosteroid dạng uống kèm với thức ăn hạn chế được chứng khó tiêu hoặc kích ứng đường tiêu hóa có thể xảy ra. Người bệnh điều trị kéo dài với corticosteroid ở liều điều trị có thể phải hạn chế dùng natri và bổ sung kali trong quá trình điều trị. Vì corticosteroid làm tăng dị hóa protein, nên cần thiết phải tăng khẩu phần protein trong quá trình điều trị kéo dài. Dùng calci và vitamin D có thể giảm nguy cơ loãng xương do corticosteroid gây nên trong quá trình điều trị kéo dài. Những người có tiền sử hoặc có yếu tố nguy cơ loét dạ dày phải được điều trị dự phòng bằng thuốc chống loét (thuốc kháng acid, hoặc đối kháng thụ thể H_2 hoặc ức

chế bơm proton). Người bệnh đang dùng corticoid mà bị thiếu máu thì cần nghĩ đến nguyên nhân có thể do chảy máu dạ dày.

Liều lượng và cách dùng

Betamethason được dùng dưới dạng alcol tự do hoặc dưới dạng ester hóa. Betamethason hoặc betamethason phosphat được dùng cho đường uống; liều dùng thông thường là 0,5 - 5 mg/ngày (tính theo betamethason base).

Để dùng ngoài đường tiêu hóa, ester natri phosphat có thể tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp với liều thông thường từ 4 - 20 mg betamethason. Thuốc cũng có thể dùng tiêm tại chỗ vào các mô mềm với liều tương đương 4 - 8 mg betamethason.

Liều betamethason gợi ý cho trẻ em, dưới dạng tiêm tĩnh mạch chậm là:

Trẻ nhỏ tới 1 tuổi: 1 mg. Trẻ từ 1 đến 5 tuổi: 2 mg. Trẻ từ 6 đến 12 tuổi: 4 mg.

Liều có thể nhắc lại 3 hoặc 4 lần trong 24 giờ, nếu cần thiết, tùy theo tình trạng bệnh đang điều trị và đáp ứng lâm sàng.

Đôi khi cũng dùng phối hợp dạng ester natri phosphat với ester acetat hoặc dipropionat là dạng có tác dụng chậm và kéo dài hơn.

Betamethason natri phosphat cũng được dùng để bôi, trong điều trị các bệnh dị ứng và viêm ở mắt, tai hoặc mũi, dưới dạng giọt hoặc thuốc mỡ 0,1%. Dùng để bôi trong điều trị nhiều bệnh da khác nhau, các ester benzoat, dipropionat và valerat betamethason được dùng rộng rãi. Nồng độ betamethason base thường dùng là 0,05% hoặc 0,1%.

Betamethason valerat cũng đã được dùng đường hít để dự phòng hen với liều khởi đầu là 200 microgam, 4 lần mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Paracetamol: Corticosteroid cảm ứng các enzym gan, có thể làm tăng tạo thành một chất chuyển hóa của paracetamol độc đối với gan. Do vậy, khi corticosteroid được dùng cùng với paracetamol liều cao hoặc kéo dài sẽ tăng nguy cơ nhiễm độc gan.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng: Những thuốc này không làm bớt và có thể làm tăng các rối loạn tâm thần do corticosteroid gây ra; không được dùng những thuốc chống trầm cảm này để điều trị những tác dụng không mong muốn nói trên.

Các thuốc chống đái tháo đường uống hoặc insulin: Betamethason có thể làm tăng nồng độ glucose huyết, nên cần thiết phải điều chỉnh liều của một hoặc cả hai thuốc khi dùng đồng thời; có thể cũng cần phải điều chỉnh lại liều của thuốc hạ đường huyết sau khi ngừng liệu pháp glucocorticoid.

Glycosid digitalis: Dùng đồng thời với betamethason có thể làm tăng khả năng loạn nhịp tim hoặc độc tính của digitalis kèm với hạ kali huyết.

Phenobarbiton, phenytoin, rifampicin hoặc ephedrin có thể làm tăng chuyển hóa của corticosteroid và làm giảm tác dụng điều trị của chúng.

Người bệnh dùng cả corticosteroid và *estrogen* phải được theo dõi về tác dụng quá mức của corticosteroid vì estrogen có thể làm thay đổi chuyển hóa và mức liên kết protein của glucocorticoid, dẫn đến giảm độ thanh thải, tăng nửa đời thải trừ, tăng tác dụng điều trị và độc tính của glucocorticoid.

Dùng đồng thời corticosteroid với *các thuốc chống đông loại coumarin* có thể làm tăng hoặc giảm tác dụng chống đông, nên có thể cần thiết phải điều chỉnh liều.

Tác dụng phối hợp của *thuốc chống viêm không steroid* hoặc *rượu* với glucocorticoid có thể dẫn đến tăng xuất hiện hoặc tăng mức độ trầm trọng của loét đường tiêu hóa. Corticosteroid có thể làm tăng nồng độ *salicylat* trong máu. Phải thận trọng khi dùng phối hợp *aspirin* với corticosteroid trong trường hợp giảm prothrombin huyết.

Khi dùng betamethason có thể làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của các thuốc ức chế cholinesterase, amphotericin B, cyclosporin, lợi niệu quai, natalizumab, lợi niệu nhóm thiazid. Ngược lại, một số thuốc khi dùng cùng sẽ làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của betamethason như: các thuốc chống nấm thuộc dẫn xuất azol, các thuốc chẹn kênh calci, kháng sinh nhóm quinolon, macrolid, trastuzumab.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 30 ºC trong bao bì kín. Tránh ánh sáng, lửa và không để đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Một liều đơn corticosteroid quá liều có lẽ không gây các triệu chứng cấp. Tác dụng do tăng corticosteroid không xuất hiện sớm trừ khi dùng liều cao liên tiếp.

Triệu chứng: Các tác dụng toàn thân do quá liều corticosteroid trường diễn bao gồm: Tác dụng giữ natri và nước, tăng chứng thèm ăn, huy động calci và phospho kèm theo loãng xương, mất nitơ, tăng glucose huyết, giảm tái tạo mô, tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, nhiễm nấm thứ phát, suy thượng thận, tăng hoạt động vỏ thượng thận, rối loạn tâm thần và thần kinh, yếu cơ.

Điều trị: Trong trường hợp quá liều cấp, cần theo dõi điện giải đồ huyết thanh và nước tiểu. Đặc biệt chú ý đến cân bằng natri và kali. Trong trường hợp nhiễm độc mạn, ngừng thuốc từ từ. Điều trị mất cân bằng điện giải nếu cần.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Agi-Beta; Antoxcin; Benthasone; Beprogel; Besion; Betametlife; Betene; Celestone; Cetasone; Dexlaxyl; Emtaxol; HoeBeprosone; Mekocetin; Metacort; Metasin; Metasone; NIC-Dextalcin; Pajion; Sinil Betamethasone Tab; Tembevat; Valizyg Eczema; VTSones; Wimaty.

BETAXOLOL

Tên chung quốc tế: Betaxolol.

Mã ATC: C07AB05, S01ED02.

Loại thuốc: Thuốc chẹn giao cảm beta. Thuốc hạ huyết áp. Thuốc chẹn $beta_1$-adrenergic chọn lọc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng uống: Viên nén bao phim 10 mg và 20 mg betaxolol hydroclorid.

Dạng nhỏ mắt: Dung dịch 0,5% betaxolol hydroclorid (5 ml, 10 ml, 15 ml), kèm benzalkonium clorid và dinatri edetat; hỗn dịch 0,25% betaxolol hydroclorid (5 ml, 10 ml, 15 ml) kèm benzalkonium.

Dược lý và cơ chế tác dụng:

Betaxolol là một thuốc chẹn $beta_1$-adrenergic chọn lọc mạnh nhất hiện có. Trên cơ sở 1 phân tử, betaxolol có hoạt tính tương đương với propranolol, mạnh hơn metoprolol 2 - 8 lần và hơn atenolol 9 lần. Thuốc không có hoạt tính thực chất giống thần kinh giao cảm,

không có tác dụng ổn định màng (gây tê). Với liều thấp, betaxolol ức chế cạnh tranh trên các thụ thể $beta_1$-adrenergic ở tim, ít tác dụng trên thụ thể $beta_2$-adrenergic ở cơ trơn mạch máu và phế quản. Khi dùng ở liều cao, tính chọn lọc của betaxolol giảm, thuốc ức chế cạnh tranh cả thụ thể $beta_1$ và $beta_2$ adrenergic. Betaxolol có tác dụng trong điều trị đau thắt ngực vì thuốc làm giảm tần số tim, huyết áp, lực co bóp cơ tim và làm giảm công của tim nên làm giãn cơ tim tiêu thụ oxy, làm tăng lưu lượng máu động mạch vành và cải thiện tưới máu cơ tim. Cơ chế chống tăng huyết áp của betaxolol là do hiệu suất tim giảm (tác dụng co sợi cơ tim và điều nhịp giảm), hoạt tính adrenergic giảm và ức chế giải phóng renin.

Betaxolol không ảnh hưởng tới chuyển hóa glucose hoặc tốc độ phục hồi nồng độ glucose máu sau khi hạ glucose máu. Nồng độ cholesterol toàn phần và triglycerid trong huyết thanh của một số người bệnh có thể tăng nhẹ sau khi uống betaxolol, thuốc không làm giảm nồng độ lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) trong huyết thanh.

Tác dụng trên mắt: Betaxolol chủ yếu được dùng để điều trị glôcôm tại chỗ.

Betaxolol làm hạ nhãn áp trên người mắc hoặc không mắc glôcôm, thuốc không ảnh hưởng tới kích thước đồng tử và điều tiết của mắt. Sau khi nhỏ betaxolol, nhãn áp trung bình giảm khoảng 20 - 35% so với ban đầu. Cơ chế tác dụng của thuốc chưa rõ ràng, thuốc làm giảm tạo thành thủy dịch có thể do ức chế nồng độ AMP vòng (adenosin monophosphat vòng) tăng trong thể cơ mi do catecholamin nội sinh kích thích và tiếp theo là giảm tạo thành thủy dịch.

Dược động học

Betaxolol được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa và chỉ qua chuyển hóa bước đầu tối thiểu, nên sinh khả dụng đường uống khoảng 90%. Ở người lớn khỏe mạnh, nồng độ tối đa trong máu (46 nanogam/ml) đạt được sau 3 - 4 giờ uống một liều 20 mg. Tác dụng ức chế beta giao cảm và hạ huyết áp xuất hiện sau khi uống thuốc 3 - 6 giờ và kéo dài trên 24 giờ. Thuốc có tác dụng hạ nhãn áp sau khi nhỏ mắt dung dịch 0,5% hoặc hỗn dịch 0,25% 30 phút đến 1 giờ, đạt tối đa trong vòng 2 giờ và duy trì được khoảng 12 giờ hoặc lâu hơn.

Thuốc gắn với protein huyết tương khoảng 45 - 60%, chủ yếu là với albumin. Thuốc qua được nhau thai và bài tiết vào sữa mẹ. Nửa đời trong huyết tương của betaxolol trung bình 15 giờ ở người khỏe mạnh, người tăng huyết áp và kéo dài hơn ở người suy gan, thận và người cao tuổi. Thuốc thải trừ 80 - 90% qua nước tiểu (16% dưới dạng chưa chuyển hóa), 1 - 3% qua phân, trong vòng 7 ngày. Betaxolol bị loại bỏ không đáng kể khi thẩm phân máu hay thẩm phân màng bụng.

Chỉ định

Tăng huyết áp (có thể dùng riêng hay phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác như nhóm lợi tiểu thiazid).

Dự phòng cơn đau thắt ngực do gắng sức.

Nhỏ mắt để điều trị glôcôm mạn góc mở và tăng áp lực mắt.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc hoặc các thành phần của thuốc.

Tiền sử co thắt phế quản hoặc hen, các bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng.

Bệnh suy nút xoang (bao gồm cả blôc xoang - nhĩ).

Nhịp tim chậm (dưới 45-50 lần/phút), bloc nhĩ thất độ II và độ III, sốc tim, suy tim mất bù hoặc suy tim chưa kiểm soát được.

Sốc tim.

Cơn đau thắt ngực Prinzmetal (dạng đơn thuần và liệu pháp 1 thuốc).

U tế bào ưa crôm (chưa điều trị).

Hội chứng Raynaud và bệnh động mạch ngoại vi nặng.

Thận trọng

Người huyết áp thấp, tiền sử có sốc phản vệ.

Người suy tim, blốc tim. Phải ngừng dùng thuốc ngay khi có dấu hiệu suy tim.

Người có nhịp chậm (50 - 55 lần/phút), nghẽn nhĩ thất độ I.

Người bị hạn chế chức năng hô hấp phải thận trọng khi dùng betaxolol để điều trị glôcôm.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Thuốc có thể che lấp các dấu hiệu hạ glucose huyết ở người đái tháo đường, nhiễm độc giáp, làm yếu cơ (giống nhược cơ).

Người cao tuổi.

Suy thận.

Không dùng thuốc nếu mang kính áp tròng.

Ngừng điều trị: Không được ngừng đột ngột, đặc biệt đối với người bị bệnh tim thiếu máu cục bộ. Liều lượng phải giảm dần dần, nghĩa là giảm trong 1 - 2 tuần, đồng thời nếu cần, bắt đầu điều trị thay thế, để tránh cơn đau thắt ngực nặng lên.

Trong gây mê, thuốc chẹn beta làm giảm tim đập nhanh do phản xạ và làm tăng nguy cơ hạ huyết áp. Tiếp tục điều trị bằng thuốc chẹn beta làm giảm nguy cơ loạn nhịp, thiếu máu cục bộ cơ tim và các đợt tăng huyết áp. Cần phải thông báo cho thầy thuốc gây mê biết là người bệnh đang điều trị thuốc chẹn beta.

Nếu ngừng điều trị thuốc chẹn beta được coi là cần thiết, ngừng 48 giờ được coi là đủ để làm xuất hiện lại tính nhạy cảm với catecholamin. Trong một số trường hợp, không thể ngừng được điều trị bằng thuốc chẹn beta: Ở người bị suy mạch vành, nên tiếp tục điều trị cho tới khi can thiệp, do nguy cơ ngừng đột ngột thuốc chẹn beta; trong trường hợp cấp cứu hoặc không thể ngừng thuốc được, người bệnh phải được bảo vệ chống lại tác dụng của thần kinh phế vị bằng một tiền mê đủ atropin, có thể lặp lại nếu cần. Gây mê phải dùng các thuốc ức chế cơ trơn ít nhất nếu có thể và phải bù đủ lượng máu mất trong phẫu thuật; phải chú ý đến sốc phản vệ.

Thời kỳ mang thai

Cho tới nay, ở người và ở động vật chưa thấy tác dụng gây quái thai được báo cáo. Kết quả các nghiên cứu có kiểm tra cũng không thấy dị dạng khi sinh. Nhưng ở trẻ sơ sinh có mẹ được điều trị, tác dụng chẹn beta kéo dài nhiều ngày sau khi sinh. Tuy tác dụng còn lại này có thể không có hậu quả lâm sàng, nhưng có thể xảy ra suy tim phải nhập viện, tránh truyền dịch vì nguy cơ phù phổi cấp, đã có báo cáo nhịp tim chậm, suy hô hấp, hạ glucose huyết. Do đó cần phải theo dõi cẩn thận trẻ sơ sinh (tần số tim và glucose huyết trong 3 - 5 ngày đầu) ở bệnh viện.

Thuốc nhỏ mắt: Chưa có nghiên cứu ở người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào được sữa mẹ, do đó cân nhắc lợi/hại khi dùng thuốc cho người đang nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, mất ngủ

Tuần hoàn: tim đập chậm, đau ngực, đánh trống ngực

Hô hấp: Khó thở, viêm họng.

Tiêu hóa: Buồn nôn, khó tiêu, ỉa chảy

Khác: Lạnh các đầu chi, kháng thể kháng nhân dương tính (5%) rất ít có biểu hiện lâm sàng.

Ít gặp và hiếm gặp, ADR < 1/100

Da: Các phản ứng dị ứng da và quá mẫn với thuốc.

Khác: Chảy mồ hôi, tiểu tiện khó, sốt, chuột rút, ảo giác.

Tác dụng không mong muốn khi dùng nhỏ mắt:
Các dạng thuốc nhỏ mắt của betaxolol có thể gây ra một số tác dụng không mong muốn tại chỗ, hay gặp là khó chịu và đau ở vùng mắt, ngứa, chảy nước mắt. Các ADR hiếm gặp là: Nhìn mờ, khô mắt, viêm giác mạc dạng chấm, sợ ánh sáng, cứng mi, giảm thị lực. Thuốc cũng có thể gây phản ứng dị ứng và phù nề.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
ADR thường gặp và nặng nhất liên quan đến tác dụng chẹn beta-adrenergic. Người có bệnh tim khi dùng betaxolol phải được theo dõi chặt chẽ, vì các tác dụng tim đập chậm, giảm huyết áp, suy tim sung huyết hoặc blốc tim có thể sớm xảy ra. Khi cần phải ngừng thuốc, phải giảm liều dần dần trong thời gian ít nhất 7 - 10 ngày.
Các ADR như mệt mỏi, lạnh đầu chi, thường xảy ra lúc bắt đầu điều trị, sau đó giảm dần.

Liều lượng và cách dùng
Dạng uống: Điều trị tăng huyết áp và dự phòng cơn đau thắt ngực:
Người lớn: 5 - 10 mg/ngày, uống 1 lần trong ngày. Sau 7 - 14 ngày, nếu thấy cần thiết liều có thể tăng lên 20 mg/ngày. Liều tối đa 40 mg/ngày.
Trẻ em: Liều chưa được xác định.
Người cao tuổi: Liều khởi đầu 5 mg/ngày.
Người bệnh suy thận (đang thẩm phân máu): Khởi đầu 5 mg, một lần/ngày, tăng dần liều, mỗi lần tăng 5 mg cách nhau 2 tuần cho tới liều tối đa 20 mg/ngày, nếu thấy cần thiết. Liều tối đa 20 mg/ngày.
Dạng nhỏ mắt: Điều trị glôcôm góc mở hoặc tăng áp lực mắt:
Liều khuyến cáo dùng 1 - 2 giọt dung dịch betaxolol 0,5% hoặc hỗn dịch betaxolol 0,25% vào mắt bị bệnh, 2 lần/ngày.
Chú ý: Dạng thuốc hỗn dịch phải lắc kỹ trước khi dùng. Cần theo dõi nhãn áp ở các thời điểm khác nhau trong ngày. Đánh giá kết quả sau 1 tháng điều trị.

Tương tác thuốc
Dùng đồng thời betaxolol với một số thuốc ức chế acetylcholinesterase, aminoquinolein, các thuốc gây mê (cyclopropan, halothan, enfluran, isofluran, methoxyfluran), các thuốc hạ huyết áp như thuốc chẹn kênh calci (verapamil, diltiazem), clonidin, diazoxid, reserpin; amiodaron, nitroglycerin,cimetidin, phenytoin, propafenon, propoxyphen, prostacyclin có thể làm tăng tác dụng ức chế tim và hạ huyết áp.
Tác dụng của betaxolol có thể bị giảm khi dùng đồng thời với methylphenidat, các thuốc chống viêm không steroid, thuốc ngủ loại barbiturat, rifamycin, yohimbin.
Betaxolol làm giảm tác dụng của các thuốc chủ vận beta$_2$-adrenergic, theophylin khi dùng đồng thời.
Betaxolol làm tăng tác dụng của thuốc chẹn alpha hoặc beta (trực tiếp) amifostin, phenothiazin, glycosid trợ tim, insulin, lidocain, methacholin khi dùng phối hợp.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 25 ^oC, trong bao bì kín.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng:
Chậm nhịp tim, ức chế dẫn truyền, hạ huyết áp, suy tim, sốc tim. Co giật, hôn mê, ức chế hô hấp, co thắt phế quản (không thường xuyên). Trường hợp nặng có thể tử vong.
Xử trí:
Thải nhanh thuốc ra khỏi cơ thể bằng gây nôn và cho uống than hoạt.
Khi hạ huyết áp nhẹ: Chỉ cần truyền dịch. Nếu huyết áp vẫn tiếp tục hạ dùng glucagon (1 mg) hoặc các thuốc giống giao cảm: Isoprenalin (25 µg) hoặc dobutamin (2,5 - 10 µg/kg/phút).
Nếu nhịp tim chậm có thể điều trị bằng atropin (1 - 2 mg), các thuốc giống giao cảm hoặc dùng máy tạo nhịp.
Khi có co giật, có thể tiêm tĩnh mạch diazepam hoặc lorazepam.
Chú ý: Khi quá liều thuốc nhỏ mắt, nên rửa mắt với nước ấm.

Thông tin qui chế
Betaxolol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Betoptic S; Iobet.

BEXAROTEN

Tên chung quốc tế: Bexarotene.

Mã ATC: L01XX25.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nang: 75 mg.
Gel dùng bôi ngoài: 1%, tuýp 60 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Bexaroten là một thuốc chống ung thư tổng hợp tương tự retinoid. Thuốc gắn chọn lọc vào các thụ thể phụ (RXRα, RXRβ và RXRγ) của thụ thể retinoid X và hoạt hóa các thụ thể này. Khi được hoạt hóa, các thụ thể này hoạt động như các yếu tố phiên mã để điều hòa biểu hiện các gen kiểm soát tăng sinh và biệt hóa tế bào. Bexaroten ức chế *in vitro* phát triển một số dòng tế bào sinh u có nguồn gốc từ tế bào tạo máu và tế bào lát. Thuốc có tác dụng làm tiêu u *in vivo* trong một số mô hình thí nghiệm trên động vật. Thuốc ít ức chế tủy xương hoặc ức chế miễn dịch. Cơ chế tác dụng chính xác của thuốc trong điều trị u lymphô tế bào T ở da (CTCL) còn chưa được biết.
Dược động học
Khi bôi ngoài da, thuốc ít hấp thu. Dùng đường uống, bexaroten đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau 2 giờ với liều thấp hoặc trung bình. Với khoảng liều dùng 75 mg đến 300 mg, AUC và C_{max} của bexaroten trong huyết tương khi uống thuốc sau bữa ăn có chứa chất béo cao hơn tương ứng là 35% và 48% so với khi uống thuốc cùng dung dịch glucose. Thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương (hơn 99%).
Bexaroten chuyển hóa nhiều ở gan thông qua quá trình oxy hóa nhờ tác dụng của CYP 3A4 thành các chất chuyển hóa có hoạt tính là 6-hydroxybexaroten, 7-hydroxybexaroten, 6-oxo-bexaroten, và 7-oxo-bexaroten, sau đó được thải trừ chủ yếu qua mật. Nửa đời thải trừ pha cuối của thuốc khoảng 7 giờ.

Chỉ định
Bexaroten dùng đường uống được chỉ định điều trị các triệu chứng trên da ở bệnh nhân bị u lymphô tế bào T ở da đã kháng lại ít nhất một trị liệu toàn thân trước đó.
Bexaroten gel bôi ngoài da được chỉ định điều trị các tổn thương da ở bệnh nhân bị u lymphô tế bào T ở da (giai đoạn IA và IB) đã kháng hoặc vẫn bị bệnh dai dẳng sau khi đã điều trị bằng các trị liệu khác hoặc không dung nạp được với các trị liệu khác.

Chống chỉ định
Quá mẫn với bexaroten.
Phụ nữ có hoặc nghi ngờ có thai, do nguy cơ gây quái thai.
Phụ nữ cho con bú.
Bệnh nhân có tiền sử viêm tụy cấp.

Thận trọng

Thận trọng khi sử dụng bexaroten cho bệnh nhân được biết quá mẫn với retinoid.

Cần tránh bổ sung vitamin A (liều cao hơn 15 000 đơn vị/ngày) cho bệnh nhân đang dùng bexaroten do nguy cơ tăng độc tính.

Thận trọng khi sử dụng bexaroten cho bệnh nhân đái tháo đường đang điều trị bằng insulin hoặc các thuốc kích thích bài tiết insulin như sulfonylurea hoặc các thuốc làm tăng nhạy cảm insulin như thiazolidindion vì bexaroten làm tăng tác dụng của các thuốc đó, dẫn tới hạ đường huyết quá mức.

Bệnh nhân cần hạn chế tiếp xúc với ánh nắng trực tiếp hoặc các đèn chiếu tia tử ngoại trong quá trình sử dụng bexaroten do thuốc làm tăng nhạy cảm ánh sáng, gây các biểu hiện có hại trên da.

Thuốc làm tăng lipid máu, đặc biệt là triglycerid, hay xảy ra nhất trong 2 đến 4 tuần đầu tiên điều trị, vì vậy cần kiểm tra lipid máu bệnh nhân hàng tuần trong khoảng thời gian này, sau đó định kỳ kiểm tra. Bệnh nhân cần được điều trị (nếu cần) để có nồng độ triglycerid máu bình thường trước khi bắt đầu điều trị bằng bexaroten. Cần theo dõi và dùng thuốc điều trị để duy trì nồng độ triglycerid máu dưới 400 mg/dl trong quá trình sử dụng bexaroten để tránh hậu quả nghiêm trọng.

Viêm tụy cấp đã được báo cáo ở bệnh nhân CTCL điều trị bằng bexaroten. Vì vậy không sử dụng bexaroten cho bệnh nhân có yếu tố nguy cơ của viêm tụy cấp (đã có tiền sử viêm tụy, tăng lipid máu không được kiểm soát, uống nhiều rượu, đái tháo đường không được kiểm soát, bệnh ống mật, sử dụng các thuốc được biết là làm tăng triglycerid máu hoặc gây độc tính với tụy).

Tăng men gan đã được báo cáo khi dùng bexaroten. Cần định kỳ theo dõi chức năng gan, ngừng thuốc nếu ASAT, ALAT hoặc bilirubin tăng cao hơn 3 lần giới hạn trên bình thường.

Sử dụng bexaroten cho bệnh nhân suy gan có nguy cơ gây độc tính.

Cần theo dõi công thức máu do thuốc đã được báo cáo là làm giảm bạch cầu.

Bexaroten gây thiểu năng tuyến giáp, làm giảm nồng độ hormon tuyến giáp có hồi phục. Cần theo dõi chức năng giáp trạng của người bệnh trong quá trình điều trị.

Đục thủy tinh thể của người bệnh sẵn có từ trước có thể trở nên trầm trọng hơn khi điều trị bằng bexaroten, cần thận trọng theo dõi.

Không sử dụng đồng thời bexaroten đường uống và gemfibrozil.

Không sử dụng bexaroten bôi ngoài đồng thời với các chế phẩm có chứa DEET (N,N-diethyl-m-toluamid).

Hiệu quả và độ an toàn của thuốc ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định.

Không có sự khác biệt đáng kể về độ an toàn của thuốc ở người cao tuổi so với người trẻ, tuy nhiên không thể loại trừ khả năng tăng độ nhạy cảm ở đối tượng này.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định sử dụng bexaroten. Phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ cần áp dụng đồng thời hai biện pháp tránh thai hữu hiệu khi điều trị bằng bexaroten.

Bệnh nhân nam điều trị bằng bexaroten nếu có quan hệ tình dục cũng phải sử dụng bao cao su để tránh thai.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do nguy cơ xảy ra các biến cố có hại nghiêm trọng với trẻ bú mẹ, cần cân nhắc đến việc ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, căn cứ trên mức độ cần thiết sử dụng thuốc cho mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng đường uống:

Rất thường gặp, ADR > 1/10

Tim mạch: Phù ngoại vi.

Thần kinh trung ương: Đau đầu, rét run.

Da: Ban, viêm da tróc vảy.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng lipid máu, tăng cholesterol máu, thiểu năng tuyến giáp.

Huyết học: Giảm bạch cầu.

Thần kinh cơ và xương: Yếu.

Khác: Nhiễm trùng.

Thường gặp, ADR > 1/100 (giới hạn ở những ADR đe dọa tính mạng).

Tim mạch: Chảy máu, tăng huyết áp, đau thắt ngực, suy tim phải, nhịp tim nhanh, biến cố mạch máu não, bất tỉnh.

Thần kinh trung ương: Sốt, mất ngủ, chảy máu dưới màng cứng, trầm cảm, kích động, mất điều hòa vận động.

Da: Khô da, rụng tóc, loét da, ban sần ở da, ban bọng nước, viêm môi.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm protein huyết, tăng glucose huyết.

Tiêu hóa: Đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, chán ăn, viêm đại tràng, viêm dạ dày ruột, viêm lợi, đại tiện máu đen, viêm tụy.

Niệu, sinh dục: Protein niệu, tiểu tiện ra máu, khó tiểu tiện.

Huyết học: Thiếu máu nhược sắc, thiếu máu, tăng bạch cầu ưa eosin, tăng tiểu cầu, tăng thời gian đông máu, tăng bạch cầu lympho, giảm tiểu cầu.

Gan: Tăng LDH, suy gan.

Thần kinh cơ và xương: Đau lưng, đau khớp, đau cơ, nhược cơ, bệnh thần kinh.

Mắt: Viêm kết mạc, viêm mi mắt, tổn thương giác mạc, khuyết thị trường, viêm giác mạc.

Tai: Đau tai, viêm tai ngoài.

Thận: Suy chức năng thận.

Hô hấp: Viêm họng, viêm mũi, khó thở, tràn dịch màng phổi, viêm phế quản, ho nhiều, phù phổi, ho ra máu, thiếu oxy thở vào.

Khác: Hội chứng giống cúm, nhiễm khuẩn.

Dùng bôi ngoài da:

Rất thường gặp, ADR > 1/10

Tim mạch: Phù

Hệ thống thần kinh trung ương: Đau đầu, đau.

Da: Ban, ngứa, viêm da tiếp xúc

Khác: Nhiễm khuẩn

Thường gặp, ADR >1/100

Hệ thống thần kinh trung ương: Yếu.

Da: Viêm da tróc vảy.

Máu: Giảm bạch cầu, bệnh hạch bạch huyết.

Thần kinh cơ và xương: Dị cảm.

Hô hấp: Ho, viêm họng.

Khác: Chảy mồ hôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi bị tăng triglycerid trong quá trình điều trị bằng bexaroten, cần sử dụng thuốc hạ lipid máu, nếu cần thiết có thể giảm liều dùng bexaroten hoặc ngừng thuốc.

Nếu chỉ số ASAT, ALAT hoặc bilirubin của bệnh nhân bị tăng quá 3 lần giới hạn trên bình thường, cần ngừng dùng bexaroten.

Trường hợp kết quả xét nghiệm cho thấy bệnh nhân có biểu hiện thiểu năng tuyến giáp, cần điều trị bổ sung hormon tuyến giáp.

Liều lượng và cách dùng

Đường uống:

Liều khởi đầu là 300 mg/m^2 diện tích bề mặt cơ thể mỗi ngày, uống

một lần, vào bữa ăn.
Trong trường hợp xảy ra độc tính, có thể giảm liều xuống 200 mg/m^2 rồi 100 mg/m^2 mỗi ngày hoặc tạm ngừng thuốc. Sau khi đã kiểm soát được độc tính, có thể thận trọng tăng liều dần dần.
Nếu khối u không có đáp ứng sau 8 tuần và bệnh nhân dung nạp tốt với liều 300 mg/m^2 mỗi ngày, có thể thận trọng tăng dần liều lên 400 mg/m^2 mỗi ngày và giám sát chặt chẽ.
Duy trì sử dụng thuốc chừng nào bệnh nhân còn có đáp ứng tốt.
Chưa biết thời gian điều trị tối ưu, nhưng trong nghiên cứu, đã kéo dài tới 97 tuần.

Bảng: Liều khởi đầu của bexaroten tính theo diện tích bề mặt cơ thể

Mức liều khởi đầu (300 mg/m^2/ngày)		**Số viên nang 75 mg**
Diện tích bề mặt cơ thể (m^2)	Tổng liều hàng ngày (mg/ngày)	
0,88 - 1,12	300	4
1,13 - 1,37	375	5
1,38 - 1,62	450	6
1,63 - 1,87	525	7
1,88 - 2,12	600	8
2,13 - 2,37	675	9
2,38 - 2,62	750	10

Bôi ngoài da:
Bôi thuốc một lần cách ngày trong tuần đầu tiên, sau đó tăng dần mỗi tuần thành một lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, ba lần mỗi ngày và cuối cùng là bốn lần mỗi ngày tùy theo khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân. Sau khi bôi thuốc, chờ cho thuốc khô trước khi mặc quần áo vào. Tránh bôi vào những chỗ da bình thường, không băng kín sau khi bôi thuốc.
Duy trì sử dụng thuốc chừng nào bệnh nhân còn có đáp ứng tốt.
Hiệu chỉnh liều ở người suy thận hoặc suy gan:
Hiện không có khuyến cáo liều đặc biệt cho các đối tượng bệnh nhân này. Dược động học của thuốc bị thay đổi ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.

Tương tác thuốc
Do bexaroten chuyển hóa chủ yếu nhờ CYP3A4, các thuốc ức chế mạnh isozym này như ketoconazol, itraconazol, erythromycin, gemfibrozil hay nước ép bưởi (grape fruit) có thể dẫn tới làm tăng nồng độ bexaroten trong huyết tương.
Rifampicin, phenytoin, phenobarbital và các thuốc gây cảm ứng enzym gan khác có thể làm giảm nồng độ bexaroten trong huyết tương.
Khuyến cáo không phối hợp bexaroten và gemfibrozil do gemfibrozil làm tăng nồng độ bexaroten huyết tương.
Dùng đồng thời, bexaroten làm giảm khoảng 35% nồng độ trong huyết tương của tamoxifen.
Sử dụng đồng thời bexaroten với các thuốc điều trị đái tháo đường như insulin, sulfonylurê hoặc các thuốc chống đái tháo đường khác làm tăng nguy cơ xảy ra hạ đường huyết.
Bexaroten làm giảm nồng độ huyết tương và giảm hiệu quả của các thuốc hormon tránh thai dùng đường toàn thân.
Không sử dụng đồng thời bexaroten bôi ngoài da và các thuốc xua côn trùng có chứa diethyltoluamid do nguy cơ tăng độc tính của diethyltoluamid.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 20 - 25 ^{o}C, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Có rất ít dữ liệu về sử dụng quá liều bexaroten. Trong một số nghiên cứu ngắn ngày, bexaroten đã được dùng liều cao tới 1 000 mg/m^2/ngày cho người bệnh bị ung thư giai đoạn muộn mà không có tác dụng độc cấp tính. Liều đơn 1 500 mg/kg và 720 mg/kg đã cho theo thứ tự cho chuột cống và chó, nhưng cũng không có biểu hiện nhiễm độc đáng kể. Các liều này, theo thư tự, xấp xỉ gấp 30 và 50 lần liều khuyến cáo dùng ở người trên cơ sở mg/m^2.
Các ADR như: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, viêm tụy, đau đầu, yếu cơ, thiểu năng tuyến giáp, tăng enzym gan và ban da thường xảy ra. Suy gan đã được báo cáo.
Xử trí: Nếu xảy ra quá liều, sử dụng than hoạt cho người bệnh dùng bexaroten đường uống. Với bệnh nhân dùng thuốc bôi ngoài da, cởi bỏ quần áo bị dính thuốc, rửa vùng da bị tác động thật kỹ với nước và xà phòng. Điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng tùy theo biểu hiện lâm sàng. Theo dõi công thức bạch cầu, enzym gan, nồng độ lipid huyết thanh và chức năng tuyến giáp ở những bệnh nhân có triệu chứng.
Do thuốc hấp thu rất ít khi bôi ngoài da, khả năng quá liều xảy ra khi dùng thuốc theo đường này hầu như không có.

BEZAFIBRAT

Tên chung quốc tế: Bezafibrate.

Mã ATC: C10AB02.

Loại thuốc: Thuốc chống rối loạn lipid huyết (nhóm fibrat).

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén hoặc viên bao đường: 200 mg, 400 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Bezafibrat là dẫn chất của acid fibric có tác dụng chống rối loạn lipid huyết. Bezafibrat ức chế sinh tổng hợp cholesterol ở gan, ức chế tổng hợp acid mật, tăng cường đào thải cholesterol ra dịch mật, tác dụng chính là làm giảm lipoprotein tỷ trọng rất thấp và lipoprotein tỷ trọng thấp (VLDL và LDL) và làm tăng lipoprotein tỷ trọng cao (HDL), do đó thuốc cải thiện một cách đáng kể phân bố cholesterol trong huyết tương.
Bezafibrat làm hạ cholesterol huyết và triglycerid huyết, nên được dùng để điều trị tăng lipid huyết typ IIa, IIb, III, IV và V kèm theo chế độ ăn rất hạn chế mỡ.
Tác dụng có được do bezafibrat là chất đồng vận của PPAR alpha, là receptor đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa lipid.
Dược động học
Bezafibrat được hấp thu ở đường tiêu hóa khi uống trong bữa ăn, nhưng sẽ kém hấp thu khi đói và bị giảm đi rất nhiều nếu uống sau khi nhịn đói qua đêm.
Bezafibrat dễ bị thủy phân thành chất chuyển hóa có hoạt tính. Thuốc liên kết nhiều với albumin huyết tương, do đó đẩy các thuốc kháng vitamin K ra khỏi vị trí gắn với protein huyết tương của chúng.
Nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng 2 đến 4 giờ sau khi uống thuốc. Trên 95% thuốc gắn với protein huyết tương, gần như duy nhất với albumin.
Thể tích phân bố: 0,2 lít/kg.
Nửa đời thải trừ: 2,1 giờ.
Thuốc được phân bố rộng và tập trung ở gan, thận và ruột.
60% đến 90% liều uống thải trừ vào nước tiểu, 50% thải trừ nguyên dạng, 20% liên hợp với acid glucuronic, phần còn lại là dưới dạng các chất chuyển hóa khác. Khoảng 3% thải trừ qua phân. Thuốc không bị tăng thải trừ khi dùng thuốc lợi niệu và không bị loại ra khi thẩm phân máu.

Chỉ định
Tăng lipoprotein - huyết typ IIa, IIb, III, IV và V ở người không đáp ứng tốt với chế độ ăn và các biện pháp thích hợp khác.

Chống chỉ định
Suy chức năng gan nặng, giảm albumin huyết, xơ gan mật tiên phát. Suy thận nặng, hội chứng thận hư.

Thận trọng
Phải thận trọng khi dùng bezafibrat ở người bệnh suy thận. Khi có nồng độ creatinin huyết thanh tăng dần hoặc khi không theo đúng liều hướng dẫn, có thể dẫn đến phân giải cơ vân.
Nếu dùng cùng với cholestyramin thì phải dùng cách 3 giờ giữa liều cholestyramin và liều bezafibrat.
Người bệnh đang dùng thuốc chống đông máu, nếu cần dùng bezafibrat, phải giảm bớt khoảng 1/3 liều thuốc chống đông máu.
Không dùng phối hợp bezafibrat với các thuốc có tác dụng độc cho gan như thuốc ức chế MAO, perhexilin.

Thời kỳ mang thai
Kinh nghiệm lâm sàng về điều trị cho người mang thai còn rất hạn chế. Cho tới nay chưa có số liệu nào chứng tỏ nguy cơ gây quái thai. Tuy vậy, thuốc không được khuyến cáo dùng cho người mang thai vì thiếu chứng cứ an toàn.

Thời kỳ cho con bú
Không có số liệu về việc bezafibrat bài tiết qua sữa. Không khuyến cáo dùng thuốc này trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Các tác dụng không mong muốn của bezafibrat tương tự như của các fibrat, thường nhẹ hoặc không xuất hiện trong quá trình điều trị ngắn. Các tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa là chủ yếu.
Thường gặp, ADR >1/100
Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, khó tiêu, buồn nôn và ỉa chảy nhẹ.
Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100
TKTW: Đau đầu, chóng mặt.
Gan: Tăng transaminase, tắc mật.
Da: Mày đay.
Hệ cơ, xương: Đau nhức cơ.
Tăng creatinin huyết thanh nhẹ không liên quan đến chức năng thận.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Huyết: Giảm hemoglobin, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu.
Chức năng sinh dục: Mất ham muốn tình dục và bất lực.
Hội chứng Stevens-Johnson.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Trong trường hợp đau nhức cơ không rõ nguyên nhân thì phải ngừng điều trị với bezafibrat và tiến hành định lượng creatinkinase (CK) để xem xét.

Liều lượng và cách dùng
Dùng bezafibrat theo đường uống và nhất thiết phải phối hợp với chế độ ăn hạn chế mỡ và phải uống thuốc trong bữa ăn hoặc ngay sau bữa ăn.
Liều thông thường người lớn:
Ngày uống 3 lần, mỗi lần 200 mg, vào bữa ăn hoặc ngay sau bữa ăn. Có thể uống 400 mg một lần mỗi ngày vào bữa ăn chính hoặc ngay sau bữa ăn chính (liều 400 mg/lần không thích hợp cho người suy thận).
Điều trị bằng bezafibrat phải kết hợp với kiểm tra cholesterol và triglycerid. Nếu kết quả điều trị không đạt được trong 3 - 4 tháng thì phải lựa chọn cách điều trị khác.
Điều chỉnh liều theo chức năng thận (creatinin huyết thanh):

Creatinin huyết thanh (micromol/lít)	Liều
Đến 135	200 mg/lần, ngày 3 lần.
136 - 225	200 mg/lần, ngày 2 lần.
226 - 530	200 mg/lần, ngày 1 lần.
> 530	200 mg, 3 ngày 1 lần.

Nếu uống bezafibrat cùng với cholestyramin thì phải dùng cách 3 giờ giữa liều cholestyramin và liều bezafibrat.

Tương tác thuốc
Bezafibrat liên kết mạnh với protein huyết thanh nên đẩy các thuốc khác ra khỏi protein, đồng thời làm thay đổi hoạt tính của P_{450}, đặc biệt là CYP3A4. Các thuốc fibrat dùng kết hợp với các thuốc ức chế HMG CoA reductase (ví dụ: pravastatin, fluvastatin) sẽ làm tăng nhiều nguy cơ tổn thương cơ và viêm tụy cấp.
Bezafibrat kết hợp với cyclosporin làm tăng nguy cơ tổn thương cơ.
Bezafibrat làm tăng tác dụng của thuốc chống đông máu dạng uống, do đó tăng nguy cơ xuất huyết.
Bezafibrat làm tăng tác dụng của tolbutamid, phenytoin và các thuốc lợi tiểu sulfonylurê.
Bezafibrat tương tác với các thuốc gắn vào acid mật như cholestyramin, colestipol, và làm giảm hấp thu bezafibrat.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản tránh ẩm.

Quá liều và xử trí
Quá liều bezafibrat có thể gây suy thận nặng hồi phục được.
Điều trị quá liều các thuốc chống rối loạn lipid huyết thường là điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.
Không có thuốc giải độc.

Thông tin qui chế
Bezafibrat có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Lapoce; Regadrin B; Zafular.

BIOTIN

Tên chung quốc tế: Biotin.

Mã ATC: A11HA05.

Loại thuốc: Vitamin nhóm B.

Dạng thuốc và hàm lượng
Nang 1 000 microgam (1 mg).
Viên nén: 30 microgam (0,03 mg); 250 microgam (0,25 mg); 300 microgam (0,3 mg); 600 microgam (0,6 mg).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Biotin là một vitamin hoà tan trong nước thuộc nhóm vitamin B. Biotin cần thiết cho sự hoạt động của các enzym chuyển vận các đơn vị carboxyl và gắn carbon dioxyd và cần cho nhiều chức năng chuyển hóa, bao gồm tân tạo glucose, tạo lipid, sinh tổng hợp acid béo, chuyển hóa propionat và dị hóa acid amin có mạch nhánh. Cho đến nay đã biết có 9 enzym phụ thuộc biotin. Enzym biotinidase tạo ra biotin trong cơ thể và cần thiết cho sự giải phóng biotin ra khỏi sự kết hợp với protein thức ăn. Sự thiếu hụt biotinidase là một rối loạn chuyển hoá di truyền lặn thể thường nhiễm sắc được

đánh giá bằng hoạt lực biotinidase huyết thanh. Rối loạn đó ở trẻ em thường biểu hiện bởi các triệu chứng: Động kinh, giảm trương lực cơ, mất điều hoà, phát ban, rụng tóc, nhiễm toan chuyển hoá và acid hữu cơ niệu.

Chế độ ăn uống cung cấp mỗi ngày 150 - 300 microgam biotin được coi là đủ. Một phần biotin do vi khuẩn chí ở ruột tổng hợp cũng được hấp thu.

Nguồn cung cấp từ thức ăn: Thịt, gan, lòng đỏ trứng, sữa, cá, đậu nành, các loại đậu, men bia có nhiều biotin. Biotin bền vững khi đun nóng, nhưng kém bền trong môi trường kiềm. Thiếu hụt biotin ở người có thể xảy ra ở những tình trạng sau: Thiếu dinh dưỡng protein năng lượng; ăn dài ngày lòng trắng trứng sống (có chứa avidin là một glycoprotein, liên kết mạnh với biotin, do đó ngăn cản sự hấp thu chất này); nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hóa mà không bổ sung biotin ở những người bệnh kém hấp thu; ở người có khiếm khuyết bẩm sinh về các enzym phụ thuộc biotin.

Các dấu hiệu và triệu chứng thiếu hụt biotin bao gồm viêm da bong, viêm lưỡi teo, tăng cảm, đau cơ, mệt nhọc, chán ăn, thiếu máu nhẹ, thay đổi điện tâm đồ và rụng tóc. Tuy nhiên, các triệu chứng này đều đáp ứng với biotin liều thấp.

Dược động học

Biotin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và gắn chủ yếu với protein huyết tương. Thuốc xuất hiện trong nước tiểu chủ yếu ở dạng biotin nguyên vẹn và một lượng ít hơn ở dạng các chất chuyển hóa bis-norbiotin và biotin sulfoxid.

Chỉ định

Điều trị thiếu hụt biotinidase tiên phát.

Điều trị thiếu hụt phức hợp vitamin B trong: Suy dinh dưỡng protein - năng lượng, chán ăn, nghiện rượu và viêm đa dây thần kinh do các tình trạng trên, nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch thiếu bổ sung biotin, cắt dạ dày.

Chú ý: Không có bằng chứng là biotin có hiệu lực trong điều trị trứng cá, eczema tiết bã nhờn hoặc rụng tóc (không do thiếu biotin).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với biotin.

Thận trọng

Chưa có thông báo về tác dụng không mong muốn.

Thời kỳ mang thai

Chưa thấy tư liệu nào nêu có vấn đề ở người khi dùng theo nhu cầu bình thường hàng ngày.

Thời kỳ cho con bú

Chưa thấy tư liệu nào nêu có vấn đề ở người khi dùng theo nhu cầu bình thường hàng ngày.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chưa có tác dụng không mong muốn nào được thông báo.

Liều lượng và cách dùng

Bổ sung dinh dưỡng (uống): Người lớn 30 - 100 microgam mỗi ngày; trẻ em 30 microgam mỗi ngày.

Nuôi dưỡng kéo dài ngoài đường tiêu hóa: Dùng các chế phẩm vitamin có chứa biotin (mỗi ngày 60 microgam cho người lớn và 20 microgam cho trẻ em).

Tăng tiết bã nhờn của trẻ nhỏ và người có rối loạn di truyền về enzym phụ thuộc biotin: 5 - 10 mg hàng ngày.

Thiếu hụt biotinidase: Trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và người lớn: 5 - 10 mg một lần mỗi ngày.

Thiếu hụt biotin: 5 - 20 mg một lần mỗi ngày.

Tương tác

Lòng trắng trứng sống với một lượng lớn có thể ngăn cản sự hấp thu của biotin.

Một số hợp chất đối kháng tác dụng của biotin, trong số này có avidin, biotin sulfon, desthiobiotin và một vài acid imidazolidon carboxylic.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 ^{o}C trong bao bì kín.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông báo về độc tính của biotin trên người mặc dù đã dùng lượng lớn kéo dài tới 6 tháng.

Tên thương mại

Biotin Stada; Trabiotin; Vincotine; Winbostin 5.

BIPERIDEN

Tên chung quốc tế: Biperiden.

Mã ATC: N04AA02.

Loại thuốc: Thuốc điều trị bệnh Parkinson.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén chứa 2 mg biperiden hydroclorid.

Ống tiêm (1 ml) để tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chứa 5 mg biperiden lactat trong dung dịch natri lactat 1,4%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Giống như các chất kháng muscarin thuộc nhóm trihexyphenidyl, biperiden là một thuốc kháng acetylcholin ngoại vi yếu, do đó có tác dụng giảm tiết dịch, chống co thắt và gây giãn đồng tử. Bên cạnh đó, biperiden còn có tác dụng hủy nicotin với hoạt lực gấp 6 lần atropin và gấp 5 lần hoạt lực của trihexyphenidyl khi dùng cùng một lượng trong các thí nghiệm trên động vật. Hội chứng Parkinson là do mất cân bằng giữa hệ kích thích (tác dụng qua acetylcholin) và hệ ức chế (tác dụng qua dopamin) trong đường liềm đen - thể vân của hệ thần kinh trung ương. Cơ chế tác dụng của thuốc kháng acetylcholin trung ương như biperiden có liên quan tới sự đối kháng cạnh tranh của acetylcholin ở các thụ thể gắn acetylcholin trong thể vân, làm phục hồi sự cân bằng. Biperiden có hiệu quả hơn trong điều trị các thể của hội chứng Parkinson nguyên phát và sau viêm não so với điều trị hội chứng Parkinson do xơ cứng động mạch.

Biperiden dạng tiêm là thuốc có hiệu quả và đáng tin cậy để điều trị những đợt rối loạn ngoại tháp cấp tính đôi khi xảy ra trong khi điều trị với các thuốc an thần kinh (như các phenothiazin). Chứng đứng ngồi không yên, mất vận động, run loạn vận động, rét run, cơn quay mắt, vẹo cổ co thắt và tiết nhiều mồ hôi giảm đáng kể hoặc được loại trừ. Thuốc tiêm biperiden có tác dụng nhanh chóng kiểm soát những rối loạn do thuốc kể trên. Sau đó duy trì bằng biperiden uống cùng với thuốc an thần trong loạn thần và các bệnh khác cần một chế độ điều trị liên tục.

Dược động học

Biperiden được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa nhưng sinh khả dụng chỉ đạt khoảng 30% do lượng lớn bị chuyển hóa qua gan lần đầu. Thuốc được phân bố nhiều tại các mô với thể tích phân bố là 24 lít/kg. Thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết thanh sau khi uống 1 - 1,5 giờ. Nửa đời thải trừ là 18,4 - 24,3 giờ. Sau khi tiêm bắp, bắt đầu tác dụng sau 10 - 30 phút. Sau khi tiêm tĩnh mạch, bắt đầu tác dụng sau vài phút; thời gian tác dụng từ 1 - 8 giờ. Biperiden chuyển hóa thông qua phản ứng hydroxyl hóa. Không có tư liệu về độ thanh thải và bài tiết qua thận của biperiden.

Chỉ định

Điều trị bệnh Parkinson nguyên phát, hội chứng Parkinson (sau viêm não, do xơ cứng động mạch).

Kiểm soát những rối loạn ngoại tháp do thuốc, loạn động khởi phát và loạn trương lực cơ cấp tính do thuốc gây nên.

Dùng trong điều trị hỗ trợ các rối loạn co cứng khác không có liên quan như bệnh xơ cứng rải rác, bại não, các trường hợp gây ra do tổn thương tủy sống. Cần có những nghiên cứu thêm về tác dụng của thuốc cho những chỉ định này.

Chống chỉ định

Quá mẫn với biperiden; glôcôm góc đóng; bí tiểu tiện không được điều trị; tắc đường niệu (như tắc cổ bàng quang do phì đại tuyến tiền liệt); tắc đường tiêu hóa (viêm hẹp môn vị); co thắt tâm vị, tắc liệt ruột, mất trương lực ruột (đặc biệt ở người cao tuổi, người thể trạng suy nhược), đại tràng to (phình giãn đại tràng); viêm ruột kết mạn loét thể nặng; loạn vận động muộn; người bệnh có tình trạng tim mạch không ổn định bị chảy máu cấp.

Thận trọng

Dùng biperiden thận trọng cho người bị phì đại tuyến tiền liệt, cường giáp, nhịp tim nhanh, động kinh, suy gan hoặc thận. Thận trọng khi dùng thuốc cho những người tiếp xúc với nhiệt độ môi trường cao hoặc bị sốt do có nguy cơ tăng thân nhiệt dẫn đến mệt lả vì nhiệt.

Tránh ngừng thuốc đột ngột. Khi cần thay thế bằng thuốc khác phải giảm liều một cách từ từ. Thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc có tác dụng kháng acetylcholin thứ cấp (meperiden, các phenothiazin, thuốc chống trầm cảm ba vòng, quinidin, thuốc kháng histamin).

Thận trọng khi dùng thuốc cho những bệnh nhân tắc một phần đường niệu, đặc biệt chú ý với những bệnh nhân nhiễm hoặc nghi nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, tiêu chảy và viêm ruột kết mạn loét thể nhẹ đến vừa.

Đôi khi thuốc có thể gây ngủ gà, hoa mắt, chóng mặt hoặc nhìn mờ, vì vậy phải cảnh báo cho người lái xe và người vận hành máy móc. Như đối với các thuốc khác tác dụng trên hệ thần kinh trung ương, kiêng uống rượu trong khi điều trị với biperiden.

Cần thận trọng khi dùng biperiden cho người cao tuổi và trẻ em vì những đối tượng này dễ mắc các tác dụng phụ của thuốc.

Thời kỳ mang thai

Chưa biết biperiden có gây độc hại cho thai khi dùng cho phụ nữ mang thai hoặc có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hay không. Do vậy, chỉ dùng biperiden cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Không biết biperiden có phân bố trong sữa mẹ hay không. Do đó cần thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của biperiden chủ yếu là do tác dụng kháng cholinergic của thuốc. Biperiden còn có tác dụng làm chậm phản xạ, là nguy cơ cho người lái xe hoặc làm công việc đòi hỏi phản xạ nhanh và đáp ứng mau lẹ. Người có góc mắt hẹp, có nguy cơ cao bị glôcôm khi điều trị với biperiden.

Thường gặp, ADR >1/100

Các tác dụng này có liên quan với mức liều dùng.

Mắt: Khó điều tiết, nhìn mờ.

Khác: Khô miệng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Chung: Mệt mỏi, chóng mặt, kích thích giảm tiết mồ hôi.

Tuần hoàn: Nhịp tim nhanh, hạ huyết áp.

Tiêu hóa: Táo bón, rối loạn đường tiêu hóa.

Tâm thần: Tình trạng kích thích, lú lẫn, loạn thần, hoang tưởng, lo lắng, ngủ gà.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Da: Ban da dị ứng.

Thần kinh - cơ xương: Loạn động, mất điều phối, rung giật cơ cục bộ.

Tâm thần: Mất trí nhớ, ảo giác, nói khó.

Niệu - sinh dục: Khó/bí tiểu tiện, đặc biệt ở người phì đại tuyến tiền liệt, tiểu ra máu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu bị rối loạn tiêu hóa sau khi uống biperiden, có thể tránh bằng cách uống thuốc trong hoặc sau bữa ăn.

Hạ huyết áp tư thế và nhịp tim chậm nhẹ, nhất thời, có thể xảy ra sau khi tiêm biperiden, được giảm thiểu hoặc phòng ngừa bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm.

Liều lượng và cách dùng

Điều chỉnh liều lượng biperiden tùy theo nhu cầu và sự dung nạp của từng người bệnh.

Bệnh/hội chứng Parkinson.

Liều uống: Bắt đầu điều trị với 2 mg, 3 - 4 lần/ngày. Nếu đáp ứng với liều khởi đầu không đạt yêu cầu điều trị hoặc xảy ra tăng dung nạp khi dùng thuốc kéo dài, cần tăng dần liều tới liều phù hợp với người bệnh, có thể dùng tới liều tối đa 16 mg/ngày. Nếu cần phải thay thế bằng một thuốc chống Parkinson khác, cần giảm liều biperiden một cách từ từ.

Liều tiêm: Trong trường hợp nặng, có thể cần tiêm chậm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp mỗi ngày 10 - 20 mg, chia nhiều lần trong 24 giờ.

Hội chứng ngoại tháp do thuốc (loạn trương lực cơ cấp tính, loạn động khởi phát).

Liều người lớn: Liều uống thường dùng là 2 mg, 1 - 3 lần/ngày hoặc tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 2 mg biperiden lactat/liều, nhắc lại cách 30 phút nếu cần cho đến liều tối đa 4 liều/24 giờ. Có thể dùng mức liều cao hơn đến 5 mg/lần.

Liều trẻ em: Tiêm bắp 0,04 mg/kg/liều cách 30 phút nếu cần, cho đến tối đa 4 liều/24 giờ hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 1 - 2 mg.

Các rối loạn co cứng không liên quan, như tình trạng rối loạn do tổn thương tủy sống: Dùng biperiden đường uống, liều 2 mg, 2 - 3 lần/ngày.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời biperiden với những thuốc khác có tác dụng kháng acetylcholin (ví dụ, chế phẩm có thuốc phiện, phenothiazin và những thuốc điều trị loạn tâm thần khác, các thuốc chống trầm cảm ba vòng, quinidin, thuốc kháng histamin) có thể làm tăng nguy cơ xảy ra những tác dụng kháng acetylcholin có hại.

Các thuốc ức chế MAO có thể làm tăng tác dụng của biperiden trong khi tác dụng làm giảm nhu động dạ dày của biperiden có thể ảnh hưởng đến hấp thu của các thuốc khác khi dùng đồng thời. Biperiden cũng gây đối kháng tác dụng trên đường tiêu hóa của cisaprid, domperidon và metoclopramid.

Khi dùng đồng thời với kali clorid, biperiden có khả năng lưu giữ kali clorid, từ đó có khả năng gây tổn thương đường tiêu hóa .

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30°C. Đựng trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Hỗn hợp biperiden với haloperidol theo tỷ lệ 1:1 sau 4 giờ ở nhiệt độ phòng không quan sát thấy tương kỵ và sự giảm hàm lượng haloperidol.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều biperiden gây những triệu chứng trung ương điển hình của ngộ độc atropin (hội chứng kháng acetylcholin trung ương). Việc chẩn đoán đúng phụ thuộc vào sự nhận biết những dấu hiệu ngoại vi của sự phong bế thần kinh phó giao cảm gồm đồng tử giãn và lờ đờ; da khô, ấm; đỏ bừng mặt; giảm tiết dịch ở miệng, họng, mũi và phế quản; hơi thở có mùi hôi; sốt; nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim và bí tiểu tiện. Có thể có những dấu hiệu thần kinh - tâm thần như hoang tưởng, mất định hướng, lo lắng, ảo giác, ảo tưởng, lú lẫn, tư duy không logic, kích động, tăng hoạt động, mất điều phối, mất trí nhớ, hoang tưởng hệ thống (paranoia), hung bạo và động kinh. Ngộ độc có thể tiến triển tới trạng thái tê mê, sững sờ, liệt, ngừng tim, ngừng thở, và tử vong.

Điều trị: Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Nếu uống, rửa dạ dày hoặc dùng các biện pháp khác như uống than hoạt để hạn chế hấp thu. Nếu có kích thích hệ thần kinh trung ương, cho liều nhỏ diazepam hoặc barbiturat tác dụng ngắn. Chống chỉ định phenothiazin vì có tác dụng kháng muscarin, có thể làm tăng độc tính và gây hôn mê. Có thể cần hỗ trợ hô hấp, làm hô hấp nhân tạo và cho thuốc tăng huyết áp. Cần điều trị sốt cao, hồi phục thể tích dịch, duy trì cân bằng kiềm - toan và đặt ống thông tiết niệu.

Có thể tiêm bắp hoặc truyền chậm tĩnh mạch physostigmin 1 mg (dùng nửa liều này cho người cao tuổi). Nếu không có hiệu quả trong vòng 20 phút, cho thêm liều 1 mg; có thể tiêm nhắc lại liều này cho tới khi đạt tổng liều 4 mg, để điều trị tác dụng độc trên tim mạch và hệ thần kinh trung ương. Có thể tra mắt dung dịch pilocarpin 0,5% để làm hết giãn đồng tử.

Thông tin qui chế

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

BISACODYL

Tên chung quốc tế: Bisacodyl.

Mã ATC: A06AB02, A06AG02.

Loại thuốc: Thuốc nhuận tràng kích thích.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao tan trong ruột: 5 mg. Viên nén: 5 mg.
Viên đạn đặt trực tràng: 5 mg, 10 mg.
Hỗn dịch dùng cho trẻ em: 5 mg.
Hỗn dịch để thụt: 10 mg/30 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Bisacodyl là dẫn chất của diphenylmethan, có tác dụng nhuận tràng kích thích dùng để điều trị ngắn ngày táo bón hoặc làm sạch đại tràng trước khi làm thủ thuật hoặc phẫu thuật. Bisacodyl kích thích đám rối thần kinh trong thành ruột chủ yếu ở đại tràng nên tác dụng trực tiếp lên cơ trơn ruột, làm tăng nhu động đại tràng; thuốc cũng làm tăng chất điện giải và dịch thể trong đại tràng, gây nhuận tràng.

Acid tanic có trong phức hợp bisacodyl tannex làm kết tủa protein và tác dụng làm săn của tanin làm giảm bài tiết chất nhày ở đại tràng. Cũng có người cho là acid tanic có khả năng làm các chất cản quang dễ bám vào niêm mạc đại tràng nhưng điều này còn chưa được công nhận. Một số người cho là acid tanic làm tăng sạch đại tràng, một số lại cho là acid tanic gây táo bón do tính chất làm săn. Ngay cả với liều điều trị, bisacodyl uống có thể gây buồn nôn, đau quặn bụng nhẹ. Viên đạn hay hỗn dịch dùng qua đường trực tràng có thể gây kích ứng, cảm giác nóng rát ở niêm mạc đại tràng và gây viêm nhẹ trực tràng.

Dược động học

Bisacodyl được hấp thu rất ít khi uống hoặc dùng đường trực tràng (< 5%). Khi uống, bisacodyl bắt đầu tác dụng trong vòng 6 - 10 giờ sau khi uống. Khi đặt viên đạn vào trực tràng, tác dụng bắt đầu trong vòng sau 15 - 60 phút. Nếu thụt tháo dùng hỗn dịch bisacodyl, tác dụng bắt đầu sau 5 - 20 phút. Bisacodyl được chuyển hóa ở gan, thành dạng chuyển hóa desacetyl có hoạt tính là bis(p- hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methan nhờ một số enzym ruột và vi khuẩn. Một lượng nhỏ thuốc được hấp thu thải trừ qua nước tiểu ở dạng glucuronid, thuốc thải trừ chủ yếu qua phân.

Chỉ định

Điều trị táo bón (vô căn, hoặc do dùng thuốc gây táo bón, hoặc do hội chứng đại tràng kích thích). Thải sạch ruột trước và sau phẫu thuật. Chuẩn bị X-quang đại tràng.

Chống chỉ định

Các bệnh cấp ngoại khoa ổ bụng, tắc ruột, viêm ruột thừa, chảy máu trực tràng, bệnh viêm ruột cấp (viêm loét đại - trực tràng, bệnh Crohn), mất nước nặng.

Chống chỉ định dùng bisacodyl tannex cho trẻ em dưới 10 tuổi vì chưa có nghiên cứu đầy đủ sự hấp thu acid tanic ở lứa tuổi này (acid tanic có thể gây độc với gan).

Thận trọng

Viên bao bisacodyl được sản xuất để chỉ phân rã ở ruột, do đó không được nhai thuốc trước khi uống, các thuốc kháng acid và sữa phải uống cách xa 1 giờ.

Dùng thuốc dài ngày có thể dẫn đến lệ thuộc thuốc, đại tràng mất trương lực, không hoạt động và chứng rối loạn chất điện giải. Vì vậy cần tránh dùng các thuốc nhuận tràng kéo dài quá 1 tuần, trừ khi có hướng dẫn của thầy thuốc.

Thông thường, nên tránh dùng các thuốc nhuận tràng kích thích ở trẻ em dưới 6 - 10 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Hiện nay chưa có dữ liệu đáng tin cậy về thuốc gây quái thai ở súc vật. Trong lâm sàng, hiện nay chưa có dữ liệu thích đáng đầy đủ để đánh giá bisacodyl gây dị dạng hoặc độc cho thai khi dùng bisacodyl cho người mang thai. Sử dụng an toàn bisacodyl tannex trong khi mang thai cũng chưa được xác định. Do đó, không nên dùng bisacodyl cho phụ nữ mang thai. Nếu dùng, phải theo dõi cẩn thận.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc qua sữa với một lượng rất nhỏ. Rất thận trọng dùng thuốc cho người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Đau bụng, nôn, buồn nôn, ỉa chảy.

Nội tiết và chuyển hóa: Mất cân bằng dịch và điện giải.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Kích ứng trực tràng, viêm trực tràng (dùng dạng viên đạn đặt trực tràng).

Dùng dài ngày làm đại tràng mất trương lực và giảm kali huyết, giảm calci huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường nhẹ nếu dùng ngắn ngày và thường tự hết. Tránh dùng thuốc đạn hoặc hỗn dịch để thụt ở người hay bị đau quặn ruột, nứt hậu môn hoặc trĩ bị loét. Viên bao phải nuốt. Nếu ỉa chảy, cần giảm liều.

Liều lượng và cách dùng
Bisacodyl dùng đường uống hoặc đường trực tràng dưới dạng viên đạn hay thụt rửa. Để giảm kích ứng ở dạ dày và buồn nôn, dùng dạng viên bao bisacodyl tan trong ruột, do đó không được nhai thuốc trước khi uống; các thuốc kháng acid và sữa cũng phải uống cách xa 1 giờ.
Điều trị táo bón:
Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: Uống 1 liều duy nhất 5 - 10 mg (có thể tăng tới 15 mg) vào buổi tối, hoặc đặt 1 viên đạn trực tràng 10 mg vào buổi sáng, nếu muốn tác dụng ngay.
Chuẩn bị chụp X- quang đại tràng hoặc phẫu thuật:
Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: Uống 10 - 20 mg vào buổi tối trước ngày làm thủ thuật, sau đó 1 viên đạn trực tràng 10 mg vào buổi sáng hôm sau, trước khi chụp chiếu hoặc phẫu thuật.

Tương tác thuốc
Tránh phối hợp với các thuốc như amiodaron, astemisol, bepridil, bretylium, disopyramid, erythromycin tiêm tĩnh mạch, halofantrin, pentamidin, quinidin, sparfloxacin, sotalol, sultoprid, terfenadin, vincamin: Làm tăng nguy cơ gây rối loạn nhịp thất, đặc biệt xoắn đỉnh, do giảm kali huyết.
Thận trọng khi phối hợp:
Digital: Giảm kali huyết dễ làm tăng tác dụng độc của digital. Phải theo dõi kali huyết, và nếu cần, làm điện tâm đồ.
Các thuốc làm giảm kali huyết khác (như thuốc lợi tiểu làm giảm kali huyết, amphotericin tiêm tĩnh mạch, corticoid toàn thân, tetracosactid): Tác dụng cộng hiệp làm tăng nguy cơ giảm kali huyết. Dùng phối hợp các thuốc kháng acid, các thuốc đối kháng thụ thể H_2 như cimetidin, famotidin, nizatidin, và ranitidin, hoặc sữa với bisacodyl trong vòng 1 giờ, sẽ làm cho dạ dày và tá tràng bị kích ứng do thuốc bị tan quá nhanh.

Độ ổn định và bảo quản
Đựng trong bao bì kín, tránh nóng, ánh sáng và ẩm. Bảo quản ở nhiệt độ dưới 25 °C.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Đau bụng có thể kèm với dấu hiệu mất nước, đặc biệt ở người cao tuổi và trẻ em. Yếu cơ. Nhiễm toan chuyển hóa, giảm kali huyết.
Xử trí: Rửa dạ dày. Cần duy trì bù nước và theo dõi kali huyết. Thuốc chống co thắt có thể phần nào có giá trị. Đặc biệt chú ý cân bằng điện giải thể dịch ở người cao tuổi và trẻ em. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

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

Tên thương mại
Bilaxatif; Bisalaxyl; Bisarolax; Danalax; Dulcolax; Medobisa; Ovalax; Solril.

BISMUTH SUBCITRAT
(Bismuth subcitrat keo)

Tên chung quốc tế: Bismuth subcitrate.

Mã ATC: A02BX05.

Loại thuốc: Tác nhân bảo vệ tế bào niêm mạc đường tiêu hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 120 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Bismuth subcitrat là một muối bismuth (còn có tên gọi là Bismuth subcitrat thể keo và Tripotassium dicitratobismuthat), có ái lực bao phủ chọn lọc lên đáy ổ loét dạ dày, còn với niêm mạc dạ dày bình thường thì không có tác dụng này. Sau khi uống, kết tủa chứa bismuth được tạo thành do ảnh hưởng của acid dạ dày trên bismuth subcitrat. Bismuth subcitrat liên kết với chất nhày tạo thành rào cản chống khuếch tán ngược của ion H^+. Ở ổ loét (cả ở dạ dày và tá tràng) nhiều sản phẩm giáng vị của protein được giải phóng liên tục với lượng tương đối lớn do quá trình hoại tử mô. Thông qua hình thành phức hợp chelat, những sản phẩm giáng vị này, cùng với tủa thu được từ bismuth subcitrat, tạo một lớp bảo vệ không bị ảnh hưởng của dịch vị hoặc các enzym trong ruột. Rào chắn này cũng có thể ngăn ngừa tác dụng của pepsin trên vị trí loét. Bismuth subcitrat có tác dụng diệt khuẩn *Helicobacter pylori*. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) *in vitro* thay đổi trong khoảng 5 - 25 microgram/ml.
Bismuth cũng được sử dụng phối hợp với các chất ức chế bơm proton hoặc các chất chẹn thụ thể histamin-2 và thuốc kháng sinh phối hợp để diệt *Helicobacter pylori*. Khi dùng đơn trị liệu, các hợp chất bismuth chỉ diệt được *H. pylori* ở khoảng 20 % người bệnh, nhưng khi phối hợp với kháng sinh và chất ức chế bơm proton, có thể tới 70 - 90% người bệnh được diệt trừ *H. pylori*.
Dược động học
Bismuth subcitrat được hấp thu rất chậm và thay đổi nhiều tùy từng cá nhân. pH của dịch dạ dày tăng có thể dẫn tới sự tăng hấp thu bismuth. Sau khi uống bismuth subcitrat, phần lớn bismuth được thấy trong phân. Tuy vậy, một lượng nhỏ được hấp thu sẽ phân bố khắp các mô của cơ thể, bao gồm cả xương. Sau đó được đào thải chậm qua nước tiểu và mật. Nửa đời trong huyết tương của bismuth khoảng 5 ngày và sự đào thải kéo dài khoảng 12 tuần sau khi đã ngừng điều trị.
Hiệu lực của bismuth subcitrat phụ thuộc vào tác dụng tại chỗ ở vị trí loét. Với liều khuyến cáo, sự hấp thu ít nên khó có thể gây độc. Tuy nhiên, nếu dùng liều cao, kéo dài, có thể gây nhiễm độc bismuth, do đó không khuyến cáo dùng kéo dài.

Chỉ định
Bismuth subcitrat được chỉ định trong điều trị loét dạ dày và tá tràng; thường dùng cùng với các thuốc khác, nhất là metronidazol kèm với tetracyclin hoặc amoxicilin (phác đồ 3 hoặc 4 thuốc) để diệt hết *Helicobacter pylori* và do đó ngăn ngừa tái phát loét tá tràng.
Ỉa chảy và chứng khó tiêu.

Chống chỉ định
Quá mẫn với bismuth subcitrat.
Người có bệnh thận nặng, do khả năng tích lũy bismuth kèm theo nguy cơ gây độc.
Viên 3 thành phần kết hợp được chống chỉ định với phụ nữ có thai, cho con bú, trẻ em dưới 8 tuổi, người có tổn thương gan, thận và mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng
Các hợp chất bismuth trước đây được thông báo có thể gây bệnh não. Liều khuyến cáo (480 mg/ngày) dùng trong 8 tuần để điều trị nhiễm *Helicobacter pylori* cho thấy không có biến đổi về thần kinh so với nhóm chứng. Tuy nhiên, nguy cơ nhiễm độc bismuth có thể tăng nếu vượt quá mức liều khuyến cáo như trong trường hợp quá liều, ngộ độc, uống thuốc trong thời gian dài hoặc uống cùng với những thuốc khác chứa bismuth.
Phải thận trọng khi dùng bismuth subcitrat cho người bệnh có tiền sử chảy máu đường tiêu hóa trên (vì bismuth gây phân màu đen có thể nhầm lẫn với đại tiện máu đen).

Phải xác định chắc chắn bị nhiễm *Helicobacter pylori* mới dùng phác đồ 3 thuốc phối hợp để tránh kháng thuốc.

Thời kỳ mang thai
Chưa có nghiên cứu dài hạn nào được tiến hành để đánh giá tiềm năng của bismuth về gây ung thư, gây đột biến hoặc gây nguy hại đến khả năng sinh sản. Không khuyến cáo dùng bismuth subcitrat trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Bismuth bài xuất vào sữa, nhưng không rõ có gây hại cho trẻ sơ sinh hay không. Vì vậy không khuyến cáo dùng thuốc này cho người mẹ đang cho con bú trừ khi lợi ích dự kiến đạt được vượt trội nguy cơ tiềm tàng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Bismuth phản ứng với H_2S của vi khuẩn dẫn đến hình thành bismuth sulfid tạo nên màu đen ở khoang miệng và phân.
Thường gặp, ADR>1/100
Nhuộm đen phân hoặc lưỡi.
Làm biến màu răng (có hồi phục).
Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100
Buồn nôn, nôn.
Hiếm gặp, ADR < 1/1000
Độc tính thận.
Bệnh não.
Độc tính thần kinh.

Liều lượng và cách dùng
Liều dùng thông thường của bismuth subcitrat là 240 mg, hai lần mỗi ngày hoặc 120 mg, 4 lần mỗi ngày, uống trước bữa ăn. Điều trị trong thời gian 4 tuần, kéo dài tới 8 tuần nếu cần thiết.
Bismuth subcitrat thường có trong viên kết hợp 3 thành phần gồm: Bismuth subcitrat, metronidazol, tetracyclin. Khi sử dụng là một phần của phác đồ 3 thuốc, liều thường dùng của bismuth subcitrat là 120 mg, uống 4 lần/ngày sau mỗi bữa ăn và trước khi đi ngủ, nuốt cả viên với một cốc nước to (240 ml) để tránh kích ứng và loét thực quản (thường phối hợp với omeprazol 20 mg, ngày 2 lần sau bữa sáng và bữa tối), thời gian điều trị thường là 4 tuần (có thể kéo dài tới 8 tuần).
Không khuyến cáo điều trị duy trì với bismuth subcitrat, mặc dù điều trị có thể lặp lại sau khi ngừng dùng thuốc 1 tháng.

Tương tác thuốc
Điều trị trước với omeprazol làm tăng hấp thu bismuth subcitrat lên 3 lần, gợi ý có sự tăng nguy cơ độc tính nếu dùng liệu pháp 2 thuốc này.
Dùng đồng thời với các chất đối kháng H_2 hoặc antacid làm giảm hiệu lực của các muối bismuth so với khi dùng đơn độc trong bệnh loét.
Bismuth hấp thụ tia X, có thể gây cản trở các thủ thuật chẩn đoán đường tiêu hóa bằng tia X.
Bismuth làm giảm hấp thu toàn thân của tetracyclin nhưng chưa xác định được ý nghĩa lâm sàng giữa tác dụng toàn thân so với tác dụng tại chỗ.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 ºC, trong bao bì kín.

Quá liều và xử trí
Bismuth subcitrat, với các liều khuyến cáo, hiếm khi gây tác dụng phụ nghiêm trọng, nhưng đã có thông báo về suy thận, bệnh não và độc tính thần kinh sau khi dùng quá liều cấp hoặc mạn tính. Bismuth đã được phát hiện trong máu, nước tiểu, phân và thận của những người bệnh này; nồng độ trong máu 1,6 microgam/ml đã được thấy 4 giờ sau khi uống một liều 9,6 g. Uống với liều điều trị dài ngày, cách quãng trên 2 năm, được thông báo gây dị cảm, mất ngủ và giảm trí nhớ. Với các liều khuyến cáo về bismuth subcitrat, không thấy có bệnh não, nhưng nếu nồng độ bismuth trong máu vượt quá 10 nanogam/ml thì phải ngừng các chế phẩm bismuth.
Cách điều trị tối ưu đối với quá liều bismuth hiện chưa biết rõ. Nên rửa dạ dày, tẩy và bù nước, ngay cả khi người bệnh đến chậm, vì bismuth có thể được hấp thu ở đại tràng. Các tác nhân chelat hóa có thể có hiệu quả ở giai đoạn sớm sau khi uống và unithiol (acid 2,3-dimercapto-1-propan sulfonic) với liều 100 mg, 3 lần mỗi ngày, làm tăng thanh thải bismuth ở thận và giảm nồng độ trong máu. Thẩm phân máu có thể cần nhưng có đẩy nhanh sự thanh thải thuốc ở mô hay không thì không biết chắc chắn. Thẩm phân máu kết hợp với điều trị bằng unithiol đã được báo cáo là làm tăng sự đào thải bismuth. Thẩm phân màng bụng cũng có hiệu quả đối với bệnh nhi.

Thông tin qui chế
Bismuth có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Amebismo; Trymo; Ulcersep.

BISOPROLOL

Tên chung quốc tế: Bisoprolol.

Mã ATC: C07AB07.

Loại thuốc: Thuốc chẹn $beta_1$ adrenergic chọn lọc (chẹn chọn lọc thụ thể giao cảm $beta_1$), chống tăng huyết áp, đau thắt ngực, suy tim sung huyết.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén bao phim chứa bisoprolol fumarat: 1,25 mg; 2,5 mg; 3,75 mg; 5 mg; 7,5 mg; 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Bisoprolol là một thuốc chẹn chọn lọc $beta_1$ nhưng không có tính chất ổn định màng và không có tác dụng giống thần kinh giao cảm nội tại khi dùng trong phạm vi liều điều trị. Với liều thấp, bisoprolol ức chế chọn lọc đáp ứng với kích thích adrenalin bằng cách cạnh tranh chẹn thụ thể $beta_1$-adrenergic của tim, nhưng ít tác dụng trên thụ thể $beta_2$ adrenergic của cơ trơn phế quản và thành mạch. Với liều cao (thí dụ 20 mg hoặc hơn), tính chất chọn lọc của bisoprolol trên thụ thể $beta_1$ thường giảm xuống và thuốc sẽ cạnh tranh ức chế cả hai thụ thể $beta_1$ và $beta_2$.
Bisoprolol được dùng để điều trị tăng huyết áp. Hiệu quả của bisoprolol tương đương với các thuốc chẹn beta khác. Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của bisoprolol có thể gồm những yếu tố sau: Giảm lưu lượng tim, ức chế thận giải phóng renin và giảm tác động của thần kinh giao cảm đi từ các trung tâm vận mạch ở não. Nhưng tác dụng nổi bật nhất của bisoprolol là làm giảm tần số tim, cả lúc nghỉ lẫn lúc gắng sức. Bisoprolol làm giảm lưu lượng của tim lúc nghỉ và khi gắng sức, kèm theo ít thay đổi về thể tích máu tống ra trong mỗi lần tim bóp và chỉ làm tăng ít áp lực nhĩ phải hoặc áp lực mao mạch phổi bịt lúc nghỉ và lúc gắng sức. Trừ khi có chống chỉ định hoặc người bệnh không dung nạp được, thuốc chẹn beta được dùng phối hợp với các thuốc ức chế enzym chuyển, lợi tiểu và glycosid trợ tim để điều trị suy tim do loạn chức năng thất trái, để làm giảm suy tim tiến triển. Tác dụng tốt của các thuốc chẹn beta trong điều trị suy tim mạn sung huyết được cho chủ yếu là do ức chế các tác động của hệ thần kinh giao cảm. Dùng thuốc chẹn beta lâu dài, cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, có

thể làm giảm các triệu chứng suy tim và cải thiện tình trạng lâm sàng của người bị suy tim mạn. Các tác dụng có lợi này đã được chứng minh ở người đang dùng một thuốc ức chế enzym chuyển, cho thấy sự phối hợp tác dụng ức chế hệ thống renin - angiotensin và ức chế hệ thần kinh giao cảm là các tác dụng hiệp đồng trong điều trị suy tim mạn tính.

Dược động học

Bisoprolol hầu như được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hoá, thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc.

Vì chỉ qua chuyển hóa bước đầu rất ít nên sinh khả dụng qua đường uống khoảng 90%. Sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được từ 2 - 4 giờ. Khoảng 30% thuốc gắn vào protein huyết tương. Nửa đời thải trừ ở huyết tương từ 10 đến 12 giờ. Bisoprolol hoà tan vừa phải trong lipid. Thuốc chuyển hóa ở gan và bài tiết trong nước tiểu, khoảng 50% dưới dạng không đổi và 50% dưới dạng chất chuyển hóa.

Ở người cao tuổi, nửa đời đào thải trong huyết tương hơi kéo dài hơn so với người trẻ tuổi, tuy nồng độ trung bình trong huyết tương ở trạng thái ổn định tăng lên, nhưng không có sự khác nhau có ý nghĩa về mức độ tích lũy bisoprolol giữa người trẻ tuổi và người cao tuổi.

Ở người có hệ số thanh thải creatinin dưới 40 ml/phút, nửa đời huyết tương tăng gấp khoảng 3 lần so với người bình thường.

Ở người xơ gan, tốc độ thải trừ bisoprolol thay đổi nhiều hơn và thấp hơn có ý nghĩa so với người bình thường (8,3 - 21,7 giờ).

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Đau thắt ngực.

Suy tim mạn ổn định, từ vừa đến nặng, kèm giảm chức năng tâm thu thất trái đã được điều trị cùng với các thuốc ức chế enzym chuyển, lợi tiểu, và với glycosid trợ tim. Chỉ định này do thầy thuốc chuyên khoa quyết định.

Chống chỉ định

Người bệnh có sốc do tim, suy tim cấp, suy tim chưa kiểm soát được bằng điều trị nền, suy tim độ III hoặc độ IV với chức năng co bóp thất trái thấp (EF < 30%), blốc nhĩ - thất độ hai hoặc ba và nhịp tim chậm xoang (dưới 60/phút trước khi điều trị), bệnh nút xoang.

Hen nặng hoặc bệnh phổi - phế quản mạn tính tắc nghẽn nặng.

Hội chứng Reynaud nặng.

U tủy thượng thận (u tế bào ưa crôm) khi chưa được điều trị.

Huyết áp thấp (< 100 mmHg).

Toan chuyển hóa.

Nhạy cảm với bisoprolol hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Suy tim: Kích thích giao cảm là một tác động cần thiết hỗ trợ chức năng tuần hoàn trong giai đoạn bắt đầu suy tim sung huyết và sự chẹn beta có thể dẫn đến suy giảm thêm co bóp của cơ tim và thúc đẩy suy tim nặng hơn. Tuy nhiên, ở một số người bệnh có suy tim sung huyết còn bù có thể cần phải dùng thuốc này. Trong trường hợp này, phải dùng thuốc một cách thận trọng. Thuốc chỉ được dùng thêm vào khi đã có điều trị suy tim với các thuốc cơ bản (thuốc lợi tiểu, digitalis, ức chế men chuyển) dưới sự kiểm soát chặt chẽ của bác sĩ chuyên khoa.

Thuốc có thể gây tăng số cơn đau thắt ngực kiểu Prinzmetal.

Với người bệnh không có tiền sử suy tim: Sự ức chế liên tục cơ tim của các thuốc chẹn beta ở một vài bệnh nhân có thể dẫn tới suy tim. Khi có các dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên của suy tim, cần phải xem xét việc ngừng dùng bisoprolol. Trong một số trường hợp, có thể tiếp tục liệu pháp chẹn beta trong khi điều trị suy tim với các thuốc khác.

Ngừng điều trị đột ngột: Đau thắt ngực nặng lên và trong một số trường hợp, nhồi máu cơ tim hoặc loạn nhịp thất xuất hiện ở người bị bệnh động mạch vành sau khi ngừng đột ngột thuốc chẹn beta. Do đó cần phải nhắc nhở những người bệnh này là không được ngừng dùng thuốc khi chưa có lời khuyên của thầy thuốc. Ngay cả với người bệnh chưa rõ bệnh động mạch vành, nên khuyên giảm dần bisoprolol trong khoảng một tuần dưới sự theo dõi cẩn thận của thầy thuốc. Nếu các triệu chứng cai thuốc xảy ra, nên dùng thuốc lại ít nhất trong một thời hạn.

Bệnh mạch ngoại biên: Các thuốc chẹn beta có thể thúc đẩy hoặc làm trầm trọng thêm các triệu chứng của suy động mạch ở người bị bệnh tắc động mạch ngoại biên. Cần thận trọng đối với các người bệnh này.

Bệnh co thắt phế quản: Nói chung, người bệnh có bệnh co thắt phế quản không được dùng các thuốc chẹn beta. Tuy vậy, do tính chất chọn lọc tương đối $beta_1$, có thể dùng thận trọng bisoprolol ở người bệnh có bệnh co thắt phế quản không đáp ứng với hoặc không thể dung nạp với điều trị chống tăng huyết áp khác. Vì tính chọn lọc $beta_1$ không tuyệt đối, phải dùng liều bisoprolol thấp nhất có thể được, và bắt đầu với liều 2,5 mg. Phải có sẵn một thuốc chủ vận $beta_2$ (giãn phế quản).

Gây mê và đại phẫu thuật: Nếu cần phải tiếp tục điều trị với bisoprolol gần lúc phẫu thuật, phải đặc biệt thận trọng khi dùng các thuốc gây mê làm suy giảm chức năng cơ tim, như ether, cyclopropan và tricloroethylen.

Đái tháo đường và hạ glucose huyết: Các thuốc chẹn beta có thể che lấp các biểu hiện của hạ glucose huyết, đặc biệt nhịp tim nhanh. Các thuốc chẹn beta không chọn lọc có thể làm tăng mức hạ glucose huyết bởi insulin và làm chậm sự phục hồi nồng độ glucose huyết thanh. Do tính chất chọn lọc $beta_1$, điều này ít có khả năng xảy ra với bisoprolol. Tuy nhiên cần phải cảnh báo người bệnh hay bị hạ glucose huyết, hoặc người bệnh đái tháo đường đang dùng insulin hoặc các thuốc hạ glucose huyết uống về các khả năng này, và phải dùng bisoprolol một cách thận trọng.

Nhiễm độc do tuyến giáp: Sự chẹn beta-adrenergic có thể che lấp các dấu hiệu lâm sàng của tăng năng tuyến giáp, như nhịp tim nhanh. Việc ngừng đột ngột liệu pháp chẹn beta có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng của cường chức năng tuyến giáp hoặc có thể thúc đẩy xảy ra cơn bão giáp.

Suy giảm chức năng thận và gan: Cần hiệu chỉnh liều bisoprolol một cách cẩn thận đối với người bệnh suy thận hoặc suy gan.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng bisoprolol cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích dự kiến cao hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết bisoprolol có được bài tiết vào sữa người hay không, cần phải thận trọng khi dùng bisoprolol cho phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Bisoprolol được dung nạp tốt ở phần lớn người bệnh. Phần lớn các ADR ở mức độ nhẹ và nhất thời. Tỷ lệ người bệnh phải ngừng điều trị do các ADR là 3,3% đối với người bệnh dùng bisoprolol và 6,8% đối với người bệnh dùng placebo.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hoá: Ỉa chảy, nôn,

Hô hấp: Viêm mũi.

Chung: Suy nhược, mệt mỏi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Cơ xương: Đau khớp.

Hệ TKTW: Giảm cảm giác, khó ngủ.

Tim mạch: Nhịp tim chậm.

Tiêu hoá: Buồn nôn.
Hô hấp: Khó thở.
Chung: Đau ngực, phù ngoại biên.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Khi xảy ra ADR với các biểu hiện trên, có thể xử trí như các trường hợp của triệu chứng quá liều (xem mục Quá liều và xử trí).

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Bisoprolol fumarat được dùng theo đường uống.
Liều lượng: Liều lượng của bisoprolol fumarat phải được điều chỉnh theo từng người bệnh và được hiệu chỉnh tuỳ theo đáp ứng của bệnh và sự dung nạp của người bệnh, thường cách nhau ít nhất 2 tuần.
Để điều trị tăng huyết áp và đau thắt ngực ở người lớn, liều đầu tiên thường dùng là 2,5 - 5 mg, một lần mỗi ngày. Vì tính chọn lọc chẹn $beta_1$ adrenergic của bisoprolol fumarat không tuyệt đối (tính chọn lọc giảm xuống khi tăng liều), phải dùng thuốc thận trọng cho người bệnh có bệnh co thắt phế quản và bắt đầu điều trị với liều 2,5 mg, một lần mỗi ngày. Liều bắt đầu giảm bớt như vậy cũng có thể thích hợp với các người bệnh khác. Nếu liều 5 mg không có hiệu quả điều trị đầy đủ, có thể tăng liều lên 10 mg, và sau đó, nếu cần trong một số trường hợp rất nặng có thể tăng dần liều được dung nạp tới mức tối đa 20 mg, một lần mỗi ngày. Tuy nhiên, một số tác giả khuyên liều thường dùng trong điều trị tăng huyết áp từ 2,5 - 10 mg/ngày. Trường hợp bệnh nhân tăng huyết áp không có đáp ứng đầy đủ với bisoprolol 2,5 - 20 mg/ ngày hoặc bị giảm kali máu nặng sau khi dùng hydroclorothiazid 50 mg/ngày thì nên chuyển sang dùng kết hợp hai thuốc. Liều khởi đầu hàng ngày dạng kết hợp bisoprolol 2,5 mg và hydroclorothiazid tỷ lệ 6,25 mg. Khi cần có thể tăng liều thuốc kết hợp nhưng không vượt quá 20 mg bisoprolol và 12,5 mg hydroclorothiazid/ngày.
Điều trị suy tim mạn ổn định
Trước khi cho điều trị bisoprolol, người bệnh bị suy tim mạn không có đợt cấp tính trong vòng 6 tuần và phải được điều trị ổn định, bằng phác đồ chuẩn (thuốc ức chế enzym chuyển, lợi tiểu, và/hoặc digitalis), đạt tới tình trạng suy tim "khô" (hết phù, không còn dịch màng phổi/màng tim, không còn ứ đọng phổi, gan thu nhỏ), sau đó bắt đầu dùng thêm bisoprolol vào phác đồ điều trị với nguyên tắc khởi đầu dùng liều thấp và tăng dần chậm. Việc điều trị phải do một thầy thuốc chuyên khoa tim mạch theo dõi. Điều trị suy tim mạn ổn định bằng bisoprolol phải bắt đầu bằng một thời gian điều chỉnh liều, liều được tăng dần theo các bước như sau:
Bước 1: 1,25 mg/lần/ngày (uống vào buổi sáng) trong 2 tuần. Nếu dung nạp được, chuyển bước 2.
Bước 2: 2,5 mg/lần/ngày trong 2 tuần, nếu dung nạp được tốt, chuyển bước 3.
Bước 3: 5 mg/lần/ngày trong 4 tuần sau; nếu dung nạp được tốt, chuyển bước 4.
Bước 4: 7,5 mg/lần/ngày trong 4 tuần sau; nếu dung nạp được tốt, chuyển bước 5.
Bước 5: 10 mg/lần/ngày để điều trị duy trì.
Sau khi bắt đầu cho liều đầu tiên 1,25 mg, phải theo dõi người bệnh trong vòng 4 giờ (đặc biệt theo dõi huyết áp, tần số tim, rối loạn dẫn truyền, các dấu hiệu suy tim nặng lên).
Liều tối đa khuyến cáo: 10 mg/lần/ngày.
Liều điều chỉnh không phải theo đáp ứng lâm sàng mà theo mức độ dung nạp được thuốc để đi đến liều đích. Ở một số người bệnh có thể xuất hiện các tác dụng phụ, nên không thể đạt được liều tối đa khuyến cáo. Nếu cần, phải giảm liều dần dần. Trong trường hợp cần thiết, phải ngừng điều trị, rồi lại tiếp tục điều trị lại. Trong thời gian điều chỉnh liều, khi suy tim nặng lên hoặc không dung nạp thuốc, phải giảm liều, thậm chí phải ngừng ngay điều trị nếu cần (hạ huyết áp nặng, suy tim nặng lên kèm theo phù phổi cấp, sốc tim, nhịp tim chậm hoặc blốc nhĩ - thất).
Điều trị suy tim mạn ổn định bằng bisoprolol là một điều trị lâu dài, không được ngừng đột ngột, có thể làm suy tim nặng lên. Nếu cần ngừng, phải giảm liều dần, chia liều ra một nửa mỗi tuần.
Suy thận hoặc suy gan: Dược động học của thuốc có thể bị thay đổi ở những bệnh nhân có tổn thương thận (Cl_{cr} < 40 ml/phút) hoặc tổn thương gan nên liều khởi đầu 2,5 mg/ngày; phải hết sức thận trọng tăng liều ở người bệnh này. Người bệnh có Cl_{cr} < 20 ml/phút, có cơn đau thắt ngực và tăng huyết áp có kèm theo tổn thương gan nặng không nên dùng quá 10 mg/lần/ngày.
Người cao tuổi: Không cần phải điều chỉnh liều.
Trẻ em: Chưa có số liệu. Không khuyến cáo dùng cho trẻ em.

Tương tác thuốc
Không được phối hợp bisoprolol với các thuốc chẹn beta khác. Cần phải theo dõi chặt chẽ người bệnh dùng các thuốc làm tiêu hao catecholamin như reserpin hoặc guanethidin, vì tác dụng chẹn beta-adrenergic tăng thêm có thể gây giảm quá mức hoạt tính giao cảm. Ở người bệnh được điều trị đồng thời với clonidin, nếu cần phải ngừng điều trị thì nên ngừng dùng bisoprolol nhiều ngày trước khi ngừng dùng clonidin.
Cần phải thận trọng sử dụng bisoprolol khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế co bóp cơ tim hoặc ức chế sự dẫn truyền nhĩ - thất, như một số thuốc đối kháng calci, đặc biệt tránh kết hợp thuốc với tiêm tĩnh mạch verapamil và diltiazem, hoặc các thuốc chống loạn nhịp như disopyramid, sotalol.
Các thuốc chống viêm không steroid có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc.
Việc sử dụng đồng thời rifampicin, barbiturat làm tăng chuyển hóa dẫn đến làm giảm nồng độ bisoprolol trong huyết tương. Ngược lại cimetidin, hydralazin làm giảm chuyển hóa và giảm dòng máu đến gan nên làm giảm sự thanh thải thuốc.
Các thuốc chẹn beta-adrenergic có thể làm tăng tác dụng làm chậm nhịp tim của digoxin.
Nguy cơ phản ứng phản vệ: Trong khi sử dụng các thuốc chẹn beta, người bệnh có bệnh sử phản ứng phản vệ nặng với các dị nguyên khác nhau có thể phản ứng mạnh hơn với việc sử dụng thuốc nhắc lại, do tình cờ, do chẩn đoán hoặc do điều trị. Những người bệnh như vậy có thể không đáp ứng với các liều epinephrin thường dùng để điều trị các phản ứng dị ứng.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản bisoprolol ở nhiệt độ 20 - 25 ^oC, trong bao bì kín và chống ẩm. Phân phát thuốc trong các đồ đựng kín.

Quá liều và xử trí
Có một số trường hợp quá liều với bisoprolol fumarat đã được thông báo (tối đa 2 000 mg). Đã quan sát thấy nhịp tim chậm và/ hoặc hạ huyết áp. Trong một số trường hợp đã dùng các thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm và tất cả người bệnh đã hồi phục.
Các dấu hiệu quá liều do thuốc chẹn beta gồm có nhịp tim chậm, hạ huyết áp và ngủ lịm và nếu nặng, mê sảng, hôn mê, co giật và ngừng hô hấp. Suy tim sung huyết, co thắt phế quản và giảm glucose huyết có thể xảy ra, đặc biệt ở người đã có sẵn các bệnh ở các cơ quan này.
Nếu xảy ra quá liều, phải ngừng bisoprolol và điều trị hỗ trợ và triệu chứng. Có một số ít dữ liệu gợi ý bisoprolol fumarat không thể bị thẩm tách.
Nhịp tim chậm: Tiêm tĩnh mạch atropin. Nếu đáp ứng không đầy đủ, có thể dùng thận trọng isoproterenol hoặc một thuốc khác có tác dụng làm tăng nhịp tim. Trong một số trường hợp, đặt máy tạo

nhịp tim tạm thời để kích thích tăng nhịp.
Hạ huyết áp: Truyền dịch tĩnh mạch và dùng các thuốc tăng huyết áp (isoproterenol hoặc một thuốc chủ vận alpha-adenergic). Có thể dùng glucagon tiêm tĩnh mạch.
Blốc nhĩ thất (độ hai hoặc ba): Theo dõi cẩn thận người bệnh và tiêm truyền isoproterenol hoặc đặt máy tạo nhịp tim, nếu thích hợp.
Suy tim sung huyết: Thực hiện biện pháp thông thường (dùng digitalis, thuốc lợi tiểu, thuốc làm tăng lực co cơ, thuốc giãn mạch).
Co thắt phế quản: Dùng một thuốc giãn phế quản như isoproterenol và/hoặc aminophylin.
Hạ glucose huyết: Tiêm tĩnh mạch glucose hoặc glucagon.

Thông tin qui chế
Bisoprolol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Agicardi; Bihasal; Bio-Biso; Bipro; Biprolol; Bisaten; Biscapro; Biselect 10; Bisocar-5; Bisohexal; Bisolcor 5; Bisoloc; Bisolota F.C.; Bisomark; Bisopro 5; Bisotab; Bonatil-5; CardicorMekophar; Concor; Concor cor; Corbis Tablet; Corbloc; Corneil; Domecor; Efrobis; Glocor; Haiblok; Melotil; Opesopril; Prolol SaVi; Romaprolol; Savi Prolol; Tevaprolol; Zabesta.

BLEOMYCIN

Tên chung quốc tế: Bleomycin.

Mã ATC: L01DC01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng
Lọ hoặc ống bột đông khô bleomycin sulfat chứa 15; 20 hoặc 30 đơn vị Dược điển Mỹ (đơn vị USP). Có nhà sản xuất ghi trên sản phẩm hàm lượng theo đơn vị Dược điển Châu Âu (vì có nhiều nước Châu Âu sử dụng) nên còn gọi là đơn vị quốc tế (IU).
Có nhà sản xuất ghi hàm lượng bleomycin sulfat theo miligam bleomycin base. Trước đây, 1 mg bleomycin base tương đương 1 đơn vị USP. Nhưng hiện nay, do được tinh chế sạch hơn nên 1 mg bleomycin base có thể tương đương 1,5 thậm chí 2 đơn vị USP.
Khi sử dụng cần chú ý đến dạng thuốc và hàm lượng của nhà sản xuất để dùng liều cho đúng.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Bleomycin là một hỗn hợp kháng sinh glycopeptid có tác dụng độc với tế bào, do *Streptomyces verticillus* tạo ra, trong đó bleomycin A_2 và bleomycin B_2 là thành phần chính. Cơ chế tác dụng của bleomycin là làm đứt các đoạn ADN; một phần do thuốc liên kết trực tiếp với ADN và một phần do tạo thành các gốc tự do. Do ức chế sự tổng hợp ADN nên nó có tác dụng ức chế sự phân chia và tăng trưởng của tế bào khối u. Thuốc có tác dụng đặc hiệu trên ADN và không ảnh hưởng đến sự tổng hợp ARN hoặc protein của tế bào khối u. Tác dụng tối đa trong chu trình phân bào xảy ra trong pha M, và trong quá trình chuyển từ pha G_1 đến pha S, nhưng pha G_2 cũng rất nhạy cảm với bleomycin.
Khi tiêm tĩnh mạch, thuốc có thể có tác dụng giống như histamin lên huyết áp và làm tăng thân nhiệt.
Dược động học
Bleomycin được hấp thu kém khi dùng tại chỗ. Bleomycin ít được hấp thu theo đường tiêu hóa nhưng được hấp thu nhanh qua đường tiêm, qua phúc mạc và màng phổi. Sinh khả dụng sau tiêm bắp là 100%, theo phúc mạc hoặc theo màng phổi là 45%. Tỷ lệ gắn vào protein huyết tương thấp. Có thể đo được nồng độ thuốc trong máu bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 15 đv USP/m^2, nồng độ trong huyết thanh đạt được từ 10 - 10 000 mili đơn vị. Thể tích phân bố khoảng 0,27 ± 0,04 lít/kg; độ thanh thải 0,066 ± 0,018 lít/giờ/kg. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy thấp. Sau khi được tiêm, bleomycin được phân bố chủ yếu ở da, phổi, thận, phúc mạc và hệ bạch huyết. Nồng độ thuốc trong khối ung thư da và phổi cao hơn ở mô tạo máu. Nồng độ thuốc trong tủy xương thấp có thể là do nồng độ các enzym thoái hóa bleomycin ở trong tủy xương cao. Bleomycin bị thoái hóa chủ yếu ở huyết tương, gan và một số cơ quan khác, một số ít ở da và ở phổi. Thuốc bị mất tác dụng ở các mô bởi enzym xúc tác thủy phân đặc hiệu bleomycinhydrolase, enzym này có rất ít trong da và phổi, đây là hai nơi gây độc chính của thuốc. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều, thuốc được đào thải theo 2 pha: nửa đời của pha đầu là 0,5 giờ và của pha cuối là 4 giờ. Nếu truyền tĩnh mạch liên tục thì sự đào thải có thể dài hơn (1,3 và 9 giờ). Hai phần ba liều được đào thải theo nước tiểu dưới dạng không đổi; tốc độ đào thải do chức năng thận quyết định. Khi tiêm tĩnh mạch, thuốc được đào thải nhanh hơn khi tiêm bắp. Với người bệnh có chức năng thận bình thường, khoảng 70% liều được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Ở người bị suy thận vừa phải (thanh thải creatinin < 35 ml/phút) chỉ có 20% liều tiêm được đào thải qua nước tiểu; điều này cho thấy có sự tích tụ thuốc ở người bệnh bị suy thận nặng.

Chỉ định
Điều trị ung thư biểu mô tế bào vảy, u hắc tố, ung thư tinh hoàn.
Các u lympho Hodgkin hoặc không Hodgkin.
Thuốc cũng có thể được dùng trong tràn dịch màng phổi ác tính như một tác nhân làm xơ hóa.
Thuốc lựa chọn hàng hai cho người bệnh mà bleomycin chứng tỏ có tác dụng nào đó (dùng đơn độc hoặc phối hợp): u hắc tố ác tính có di căn; ung thư biểu mô tuyến giáp, phổi hoặc bàng quang, ung thư dương vật, u lympho không phải Hodgkin, ung thư tế bào mầm, đệm sinh dục của buồng trứng.

Chống chỉ định
Bệnh nhân dị ứng với thuốc.
Nhiễm khuẩn phổi cấp hoặc chức năng phổi bị suy giảm nặng.
Người mang thai hoặc đang cho con bú.

Thận trọng
Bleomycin độc ngay cả khi được dùng với liều thấp. Thuốc phải được dùng dưới sự giám sát của thầy thuốc chuyên khoa ung thư có kinh nghiệm về hóa trị liệu và ở cơ sở y tế có đầy đủ phương tiện chẩn đoán, điều trị, can thiệp khi có biến chứng. Phải theo dõi chặt chẽ và thường xuyên bệnh nhân trong và sau khi điều trị bằng bleomycin.
Phải thử liều bleomycin ở tất cả mọi bệnh nhân bị u lympho trước khi trị liệu chính thức để tránh nguy cơ phản vệ.
Sử dụng hết sức thận trọng với những người bệnh bị suy thận, người bệnh có chức năng phổi hoặc thận giảm, người bệnh có u lympho, người bệnh trên 70 tuổi, người bệnh dùng đồng thời các thuốc độc với thận (như methotrexat liều cao, aminoglycosid).
Thận trọng khi dùng cho người đã được xạ trị, nhất là ở vùng ngực.
Nồng độ oxy trên 30% có nguy cơ cao gây xơ hóa phổi. Nếu phải phẫu thuật người bệnh dùng bleomycin thì phải cho người bệnh thở không khí có nồng độ oxy khoảng 25% trong lúc mổ và sau mổ; phải theo dõi việc truyền dịch (dùng dung dịch keo thay vì dung dịch hòa tan).

Thời kỳ mang thai
Thuốc qua nhau thai. Bleomycin cũng như hầu hết các thuốc độc với tế bào có thể gây quái thai và gây ung thư. Không dùng thuốc

này cho người mang thai. Phụ nữ trong lứa tuổi sinh đẻ phải tránh mang thai trong quá trình được điều trị bằng bleomycin. Nếu bệnh nhân đang mang thai thì phải thông báo nguy cơ đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ thuốc có được bài tiết theo sữa hay không. Người bệnh dùng bleomycin không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khác với nhiều hóa trị liệu khác, bleomycin tương đối ít độc với tủy xương. Bleomycin có nhiều tác dụng phụ; thường gặp nhất là những phản ứng trên da và phổi.

Khoảng trên 50% người bệnh có thể gặp một vài loại phản ứng phụ. Quan trọng nhất là độc với phổi, có thể gặp trên 25% những người bệnh đã điều trị. Khoảng 10 - 15% trường hợp này tiến triển thành xơ hóa phổi và nên lưu ý rằng quá trình này có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ xơ hóa phổi tăng trong trường hợp đã bị suy giảm chức năng phổi. Mức độ nhạy cảm của từng cá thể rất khác nhau, nhưng có nguy cơ cao trong trường hợp sử dụng tổng liều trên 200 đv USP.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Tăng thân nhiệt vào ngày tiêm.

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, viêm miệng, chán ăn, sút cân.

Da: Ngoại ban, rụng tóc, đổi móng, nhiễm sắc tố, da dày lên, mụn nước, da bị mềm, nổi vân.

Hô hấp: Viêm phổi kẽ, xơ hóa phổi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau chỗ tiêm, khó chịu, mệt mỏi. Mất định hướng, hành vi hung hãn.

Máu: Giảm bạch cầu có hồi phục, giảm tiểu cầu.

Tiêu hóa: Viêm thực quản.

Niệu - dục: Đái ra máu, viêm bàng quang, viêm bàng quang xuất huyết.

Thận: Độc lên thận, rối loạn chức năng thận thể hiện qua các xét nghiệm thăm dò chức năng.

Gan: Độc lên gan, rối loạn chức năng gan thể hiện qua các xét nghiệm thăm dò chức năng.

Phản ứng dị ứng: Phản vệ (huyết áp hạ, sốt, rét run, lú lẫn, thở khò khè) có thể dẫn tới tử vong nếu không được điều trị.

Tim - mạch: Tràn dịch màng phổi, màng tim, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch não, huyết khối mạch nhỏ, viêm động mạch não, hội chứng Reynaud.

Hướng dẫn sử trí ADR:

Những người bệnh điều trị bằng bleomycin phải được kiểm tra lại bằng chụp X quang phổi ít nhất 2 tháng sau điều trị. Nếu có dấu hiệu thay đổi ở phổi, cần dừng ngay bleomycin và cho điều trị bằng glucocorticoid và kháng sinh phổ rộng.

Ít nhất 50% người bệnh nổi ban đỏ, dày sừng hóa và loét da, đặc biệt ở vùng da bị đè ép. Những thay đổi này thường bắt đầu phù và tăng cảm ở các ngón và khuỷu tay.

Nguy cơ độc với phổi thường cao ở người già, khi tổng liều điều trị trên 400 đv USP, dùng thuốc đồng thời với tia xạ đường hô hấp, dùng đồng thời với các thuốc độc với phổi khác hoặc có bệnh về phổi. Nguy cơ độc cũng bị tăng lên khi dùng nồng độ oxy cao trong lúc gây mê hoặc với người cao tuổi. Triệu chứng thường bắt đầu bằng ho và khó thở, sốt, xuất hiện 1 - 3 tháng sau khi bắt đầu điều trị. Một trong những lý do thuốc gây độc một cách chọn lọc trên phổi và da hình như là do suy giảm bleomycin hydrolase trong các mô này. Một số nghiên cứu cho rằng tiêm truyền dưới da liên tục bleomycin có thể giảm độc với phổi và thậm chí còn tăng tác dụng chống khối u của bleomycin. Hoặc dùng bleomycin tiêm tĩnh mạch liên tục hoặc tiêm truyền dưới da liên tục cũng giảm độc với phổi.

Theo dõi: Tính toán liều tích lũy trước và sau mỗi lần điều trị. Theo dõi nhiệt độ vào lúc đầu, đặc biệt ở những người bệnh bị u lympho. Đánh giá chức năng thận trước khi dùng thuốc. Theo dõi phổi tốt nhất bằng đo khả năng khuếch tán CO và dung tích sống gắng sức. Nên kiểm tra chức năng phổi trước và trong khi điều trị. Những đặc điểm phát hiện trên X quang, kể cả những thay đổi nhỏ, gợi ý cho biết sự tiến triển xơ hóa lan tỏa hai bên.

Nếu có khó thở hoặc thâm nhiễm xuất hiện mà không thể qui cho do khối u hoặc những bệnh về phổi thì phải dừng thuốc ngay lập tức và cho người bệnh điều trị bằng corticoid và kháng sinh phổ rộng.

Tác dụng phụ khi tiêm bleomycin vào khoang màng phổi: đau ngực và sốt (có thể dùng opiat trước khi tiêm hoặc cho lidocain vào ống thông để giảm đau; có thể dùng thuốc hạ sốt); huyết áp hạ, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, ho ra máu, ứ dịch, sốc nhiễm khuẩn, nổi ban, rụng tóc.

Liều lượng và cách dùng

Bleomycin thường được dùng đường tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da, tiêm trong động mạch, tiêm trong màng phổi. Người bệnh điều trị với bleomycin cần phải chụp X quang hàng tuần. Liều lượng căn cứ vào dung nạp thuốc của bệnh nhân và tiến triển lâm sàng sao cho đạt được kết quả điều trị tốt nhất với ít tác dụng phụ nhất.

Liều dưới đây là liều tính theo đơn vị USP (đv USP). Nếu hàm lượng thuốc ghi trên sản phẩm thương mại theo đơn vị quốc tế hoặc theo mg thì phải quy ra đv USP hoặc theo tờ hướng dẫn dùng thuốc của nhà sản xuất.

Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da: Liều theo yêu cầu (lọ thuốc 15 đv USP hoặc 30 đv USP) được hòa tan trong 1 - 5 ml hoặc 2 - 10 ml nước cất tiêm hay dung dịch tiêm natri clorid 0,9%. Nếu thấy đau chỗ tiêm, có thể pha trong dung dịch lidocain 1%.

Dung dịch tiêm tĩnh mạch: Pha lọ thuốc 15 - 30 đv USP trong 5 ml hoặc 10 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% rồi tiêm chậm trong khoảng 10 phút hoặc cho vào các chai dịch đang tiêm truyền.

Dung dịch tiêm vào trong màng phổi: Pha 60 đv USP thuốc trong 50 - 100 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% và đưa thuốc qua một ống mở thông lồng ngực sau khi dẫn lưu dịch màng phổi thừa và đảm bảo thuốc được lan rộng khắp. Thời gian lưu ống thông ngực sau làm xơ hóa tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng.

Điều trị bệnh Hodgkin: Bleomycin được dùng phối hợp với doxorubicin, vinblastin và dacarbazin (phác đồ ABVD). Cần dùng liều thăm dò 2 đv USP trong 2 liều đầu. Nếu không có phản ứng cấp thì có thể dùng liều theo phác đồ. Người lớn: 0,25 - 0,5 đv USP/kg (10 - 20 đv USP/m^2) tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc dưới da; 1 lần/tuần hoặc 2 lần/tuần. Khi kích thước khối u giảm được 50% thì có thể dùng liều duy trì 1 đv USP/ngày hoặc 5 đv USP/tuần tiêm bắp thịt hoặc tĩnh mạch. Nếu thuốc có tác dụng thì thường bệnh có cải thiện trong vòng 2 tuần.

Điều trị phối hợp: Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch: 3 - 4 đv USP/m^2 trong thời gian chiếu tia, 5 ngày/tuần.

Điều trị ung thư tinh hoàn: 0,25 - 0,5 đv USP/kg (10 - 20 đv USP/m^2), tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 1 lần/tuần hoặc 2 lần/tuần. Nếu thuốc có tác dụng thì thường bệnh có cải thiện trong vòng 2 tuần.

Điều trị tràn dịch màng phổi: Phải tháo dịch màng phổi trước (bằng cách cho tự chảy hoặc hút), phải cố gắng để đảm bảo phổi được giãn nở hoàn toàn, dịch được hút ra hết và áp suất âm trong khoang phế mạc được tái lập. Nếu dùng bleomycin làm chất gây xơ hóa để ngăn tràn dịch do các khối u di căn ở người lớn: 50 - 60 đv USP (không quá 1 đv USP/kg hoặc 40 đv USP/m^2 ở người già). Thuốc phải được pha loãng với 50 - 100 ml dùng dịch natri clorid

0,9% và bơm vào khoang màng phổi qua ống thông lồng ngực; sau khi đã kẹp ống thông lại thì xoay vòng trong 4 giờ tiếp theo rồi hút hết dịch ra.

Điều trị các ung thư biểu mô tế bào vảy: Liều khuyên dùng ở người lớn là 0,25 - 0,50 đv USP/kg (10 - 20 đv USP/m^2).

Liều cho trẻ em được tính theo diện tích da với liều như người lớn.

Với người trên 70 tuổi phải giảm liều.

Liều cho người bệnh bị suy thận cần giảm liều như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	% so với liều bình thường
10 - 50	75
< 10	50

Chú ý: Khi dùng phối hợp bleomycin với các thuốc chống ung thư khác, độc tính với phổi có thể xảy ra ngay cả ở liều thấp hơn.

Tương tác thuốc

Nồng độ oxy hít vào trên 35% có thể gây suy hô hấp cấp, xơ phổi ở những người bệnh điều trị bằng bleomycin.

Các vitamin (acid ascorbic, riboflavin) bất hoạt bleomycin *in vitro*.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc bột vô khuẩn bền vững ở nhiệt độ 2 - 8 °C trong bao bì kín.

Dung dịch thuốc pha trong dung dịch natri clorid 0,9% bền vững ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ.

Tương kỵ

Tương kỵ với các cation hóa trị II (đặc biệt là đồng) và các hợp chất có nhóm sulfhydryl.

Không trộn lẫn dung dịch bleomycin với dung dịch các acid amin thiết yếu, acid ascorbic, dexamethason, aminophylin hoặc furosemid.

Không pha thuốc hoặc pha loãng với các dung dịch có glucose (vì mất hoạt tính).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hạ huyết áp, sốt, mạch nhanh và các triệu chứng toàn thân của sốc.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Chủ yếu là điều trị triệu chứng. Trong trường hợp có biến chứng hô hấp, người bệnh phải được điều trị bằng corticoid và kháng sinh phổ rộng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Blenamax; Bleocip.

BROMHEXIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Bromhexine hydrochloride.

Mã ATC: R05CB02.

Loại thuốc: Thuốc long đờm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 4 mg, 8 mg.

Dung dịch uống 0,2%, lọ 60 ml và 150 ml (2 mg/1 ml, 10 mg/5 ml).

Cồn ngọt (elixir) 0,08%, lọ 30 ml và 60 ml (4 mg/5 ml).

Dung dịch tiêm 0,2% (ống tiêm 4 mg/2 ml).

Một số chế phẩm phối hợp bromhexin với thuốc kháng khuẩn, thuốc long đờm, dưới dạng viên nén, sirô hoặc dung dịch uống.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Bromhexin hydroclorid là chất có tác dụng long đờm. Do hoạt hóa tổng hợp sialomucin và phá vỡ các sợi acid mucopolysaccharid nên thuốc làm đờm lỏng hơn và ít quánh hơn. Giúp đờm từ phế quản thoát ra ngoài có hiệu quả.

Khi uống, thường phải sau 2 - 3 ngày mới có tác dụng trên lâm sàng, nhưng nếu tiêm, chỉ sau khoảng 15 phút.

Bromhexin đã được uống liều 16 mg/lần, 3 lần/ngày hoặc dùng tại chỗ để điều trị hội chứng mắt khô kèm sản xuất dịch nhày bất thường (hội chứng Sjögren's), nhưng kết quả không ổn định, chưa rõ, nên tác dụng này ít được áp dụng.

Dược động học

Bromhexin hydroclorid hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và bị chuyển hóa bước đầu ở gan rất mạnh, nên sinh khả dụng khi uống chỉ đạt khoảng 20 %. Thức ăn làm tăng sinh khả dụng của bromhexin hydroclorid. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống, từ 1/2 giờ đến 1 giờ.

Bromhexin hydroclorid phân bố rất rộng rãi vào các mô của cơ thể. Thuốc liên kết rất mạnh (95 - 99%) với protein huyết tương. Khi tiêm tĩnh mạch, thể tích phân bố của thuốc là 7 lít/kg.

Bromhexin chuyển hóa chủ yếu ở gan. Đã phát hiện được ít nhất 10 chất chuyển hóa trong huyết tương, trong đó, có chất ambrosol là chất chuyển hóa vẫn còn hoạt tính. Nửa đời thải trừ của thuốc ở pha cuối là 13 - 40 giờ tuỳ theo từng cá thể. Bromhexin qua được hàng rào máu não và một lượng nhỏ qua được nhau thai.

Khoảng 85 - 90% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu, chủ yếu là dưới dạng các chất chuyển hoá, ở dạng liên hợp sulfo hoặc glucuro và một lượng nhỏ được thải trừ nguyên dạng. Bromhexin được thải trừ rất ít qua phân, chỉ khoảng dưới 4%.

Chỉ định

Rối loạn tiết dịch phế quản, nhất là trong viêm phế quản cấp tính, đợt cấp tính của viêm phế quản mạn tính.

Bromhexin thường được dùng như một chất bổ trợ với kháng sinh, khi bị nhiễm khuẩn nặng đường hô hấp.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với bromhexin hoặc với một thành phần nào đó có trong thuốc.

Thận trọng

Trong khi dùng bromhexin cần tránh phối hợp với thuốc ho vì có nguy cơ ứ đọng đờm ở đường hô hấp.

Bromhexin, do tác dụng làm tiêu dịch nhầy, nên có thể gây huỷ hoại hàng rào niêm mạc dạ dày; vì vậy, khi dùng cho người bệnh có tiền sử loét dạ dày phải rất thận trọng.

Cần thận trọng khi dùng cho người bệnh hen, vì bromhexin có thể gây co thắt phế quản ở một số người dễ mẫn cảm.

Sự thanh thải bromhexin và các chất chuyển hóa có thể bị giảm ở người bệnh bị suy gan hoặc suy thận nặng, nên cần phải thận trọng và theo dõi.

Cần thận trọng khi dùng bromhexin cho người cao tuổi hoặc suy nhược quá yếu, trẻ em, đặc biệt là trẻ em dưới 2 tuổi, vì không có khả năng khạc đờm có hiệu quả do đó càng tăng ứ đờm.

Thời kỳ mang thai

Chưa nghiên cứu tác dụng sinh quái thai của bromhexin ở động vật thí nghiệm. Chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát về dùng bromhexin cho người mang thai, vì vậy, không khuyến cáo dùng bromhexin cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Còn chưa biết bromhexin có bài tiết vào sữa mẹ không. Vì vậy, không khuyến cáo dùng bromhexin cho phụ nữ nuôi con bú. Nếu cần dùng thì tốt nhất là không cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Tiêu hóa: Đau vùng thượng vị, buồn nôn, nôn, ỉa chảy.
Thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, ra mồ hôi.
Da: Ban da, mày đay.
Hô hấp: Nguy cơ ứ dịch tiết phế quản ở người bệnh không có khả năng khạc đờm.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Tiêu hóa: Khô miệng.
Gan: Tăng enzym transaminase AST, ALT.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Các ADR thường nhẹ và qua khỏi trong quá trình điều trị (trừ co thắt phế quản khi dùng thuốc cho người bị hen suyễn).

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng
Uống viên nén với 1 cốc nước. Dung dịch uống không được dùng để phun sương.
Dung dịch tiêm: Có thể tiêm bắp, tĩnh mạch chậm trong 2 - 3 phút. Dung dịch tiêm cũng có thể truyền tĩnh mạch cùng với dung dịch glucose 5% (pha tới 20 mg/500 ml), hoặc dung dịch tiêm natri clorid 0,9% (pha tới 40 mg/500 ml). Không được trộn với dung dịch kiềm vì thuốc sẽ bị kết tủa.
Liều lượng
Viên nén, uống:
Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: 8 - 16 mg/lần, ngày uống 3 lần. Thời gian điều trị không quá 8 - 10 ngày trừ khi có ý kiến thầy thuốc.
Dung dịch uống:
Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: 10 mg/lần, ngày uống 3 lần (tương đương 1 thìa cà phê 5 ml dung dịch 0,2%/lần, ngày uống 3 lần).
Trẻ em dưới 10 tuổi: 0,5 mg/kg/ngày chia làm 2 - 4 lần. Hoặc:
5 - 10 tuổi: 4 mg/lần (1 thìa cà phê elixir) ngày uống 4 lần.
2 - dưới 5 tuổi: 4 mg/lần (1/2 thìa cà phê elixir) ngày uống 2 lần.
Dưới 2 tuổi: 1 mg/lần (1/4 thìa cà phê elixir) ngày uống 3 lần.
Thời gian điều trị không được quá 8 - 10 ngày trừ khi có chỉ định của thầy thuốc.
Thuốc tiêm: Dành cho những trường hợp nặng hoặc các biến chứng sau phẫu thuật.
Người lớn: 8 - 16 mg/ngày, chia làm 2 lần.
Trẻ em: 4 - 8 mg/ngày, chia làm 2 lần.

Tương tác thuốc
Không phối hợp với thuốc làm giảm tiết dịch (giảm cả dịch tiết khí phế quản) như các thuốc kiểu atropin (hoặc anticholinergic) vì làm giảm tác dụng của bromhexin.
Không phối hợp với các thuốc chống ho.
Dùng phối hợp bromhexin với kháng sinh (amoxicilin, cefuroxim, erythromycin, doxycyclin) làm tăng nồng độ kháng sinh vào mô phổi và phế quản. Như vậy, bromhexin có thể có tác dụng như một thuốc bổ trợ trong điều trị nhiễm khuẩn hô hấp, làm tăng tác dụng của kháng sinh.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng.

Tương kỵ
Dung dịch bromhexin hydroclorid ổn định ở pH < 6. Nếu pH > 6, thuốc bị kết tủa do giải phóng ra bromhexin dạng base. Vì vậy, không được trộn với các dung dịch kiềm, kể cả các dung dịch có pH trung tính.
Không được trộn bromhexin hydroclorid dạng dung dịch uống, cồn ngọt hoặc dung dịch tiêm với các thuốc khác, do nguy cơ tương kỵ về hóa lý.

Quá liều và xử trí
Cho đến nay, chưa thấy có báo cáo về quá liều do bromhexin. Nếu xảy ra trường hợp quá liều, cần điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

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

Tên thương mại
Agi-Bromhexine; Biovon; Bisinthvon; Bisolvon; Bixovom 4; Disolvan; Dosulvon; Duo Hexin; Ekxine; Expecto; Flamolyte; Meyerhexin; Newbivo; NIC Besolvin; Paxirasol.

BROMOCRIPTIN

Tên chung quốc tế: Bromocriptine.

Mã ATC: G02CB01, N04BC01.

Loại thuốc: Thuốc chủ vận đối với thụ thể dopamin; thuốc chống Parkinson.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén bromocriptin mesilat: 2,5 mg bromocriptin.
Viên nang bromocriptin mesilat: chứa 5 mg hoặc 10 mg bromocriptin.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Bromocriptin, một dẫn chất từ nấm cựa gà, là thuốc chủ vận của thụ thể dopamin, gây hoạt hóa thụ thể sau synap của dopamin. Bromocriptin là thuốc chủ vận mạnh nhóm thụ thể D_2 của dopamin và là thuốc đối kháng một phần của nhóm thụ thể D_1.
Bromocriptin là thuốc không có tác dụng hormon, không có tác dụng oestrogen, làm giảm nồng độ prolactin huyết thanh bằng cách ức chế tiết prolactin từ thùy trước tuyến yên theo cơ chế tác dụng trực tiếp lên tuyến yên và/hoặc bằng cách kích thích các thụ thể dopamin sau sinap ở vùng dưới đồi để giải phóng yếu tố ức chế prolactin qua một con đường catecholamin phức tạp. Bromocriptin làm giảm đáng kể nồng độ prolactin huyết thanh; từ đó làm hồi phục quá trình rụng trứng và chức năng của buồng trứng ở người bệnh vô kinh và làm ức chế tiết sữa sinh lý và bệnh lý ở phụ nữ có nồng độ gonadotropin và chức năng buồng trứng đầy đủ. Ở một số người bệnh, kinh nguyệt có thể có trở lại khi dùng bromocriptin mặc dù chứng tăng prolactin huyết vẫn còn tiếp tục. Điều này cho thấy bromocriptin có thể kích thích giải phóng ra yếu tố gây tiết hormon tạo hoàng thể dưới đồi. Bromocriptin cũng có thể tác dụng trực tiếp lên các thụ thể dopamin ở buồng trứng từ đó làm phục hồi quá trình rụng trứng. Mặc dù cơ chế chưa rõ ràng nhưng bromocriptin cũng làm ức chế tiết sữa và làm cho chu kỳ kinh nguyệt trở lại ở những phụ nữ vô kinh có nồng độ prolactin huyết bình thường. Bromocriptin làm giảm nồng độ prolactin huyết ở nam giới có nồng độ prolactin cao hoặc bình thường. Thời gian cần để phục hồi lại chu kỳ kinh nguyệt hoặc quá trình rụng trứng và ức chế tiết sữa tăng lên ở những bệnh nhân bị giảm đáp ứng gonadotropin với yếu tố gây tiết hormon tạo hoàng thể và thời gian

này cũng tăng theo độ dài thời gian người bệnh bị vô kinh hoặc tăng tiết sữa trước khi điều trị; nhưng không có liên quan đến nồng độ prolactin trước khi điều trị cũng như mức độ làm giảm prolactin của bromocriptin. Kinh nguyệt rụng trứng thường trở lại trước khi hết hoàn toàn chứng tiết nhiều sữa. Thời gian có kinh nguyệt trở lại trung bình là 6 - 8 tuần; tuy nhiên, một số người bệnh có hiệu quả trong vòng vài ngày, một số người khác phải tới 24 tuần.

Phải mất nhiều thời gian hơn để kiểm soát chứng tiết nhiều sữa. Mức độ ức chế tiết sữa tùy theo mức độ kích thích mô vú trước khi điều trị. Thường giảm tiết ít nhất 75% sau 7 - 12 tuần. Một số ít người không có đáp ứng sau 24 tuần điều trị.

Tuy nhiên bromocriptin không có tác dụng chữa khỏi chứng vô kinh và tiết nhiều sữa. Nồng độ prolactin trong huyết thanh trở về mức như trước khi điều trị sau khi ngừng thuốc 1 - 6 tuần, chứng vô kinh và tiết nhiều sữa sẽ trở lại lần lượt 4 - 24 tuần và 2 - 12 tuần sau khi ngừng thuốc.

Bromocriptin có thể làm giảm tốc độ phát triển của khối u phụ thuộc prolactin. Thuốc làm tăng tiết nhất thời hormon sinh trưởng ở những người có nồng độ hormon sinh trưởng bình thường nhưng ngược lại làm giảm nhanh và bền nồng độ hormon sinh trưởng trong huyết thanh ở người có bệnh to đầu chi. Khi ngừng điều trị bằng bromocriptin ở những người bệnh này, nồng độ hormon sinh trưởng quay về nồng độ trước khi điều trị trong vòng 2 tuần. Bromocriptin không ảnh hưởng đến sự tiết các hormon khác của thùy trước tuyến yên.

Trong điều trị bệnh Parkinson, một trạng thái lâm sàng bị ảnh hưởng bởi tổng hợp dopamin trong chất đen (substantia nigra) bị suy giảm dần, bromocriptin có hiệu quả là do kích thích trực tiếp các thụ thể dopamin trong thể vân (corpus striatum).

Trái lại, levodopa sử dụng trong điều trị bệnh Parkinson chỉ có tác dụng sau khi biến đổi thành dopamin bởi các nơron của chất xám, những nơron này thường giảm về số lượng ở những người bệnh này. Các dấu hiệu của triệu chứng Parkinson có thể được cải thiện trong khoảng 30 - 90 phút sau khi dùng liều đơn bromocriptin và đạt tối đa trong khoảng 2 giờ.

Bromocriptin cũng được báo cáo làm giảm đáng kể huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp hoặc huyết áp bình thường. Ở một số bệnh nhân, thải trừ natri ở đường thận có thể tăng nhẹ do tác dụng của thuốc trên thu thể dopamin ở thận. Có thể xảy ra co mạch ngoại vi khi dùng liều cao bromocriptin. Thuốc không có tác dụng trợ sinh.

Dược động học

Nghiên cứu dược động học và chuyển hóa bromocriptin ở người với thuốc có gắn phóng xạ cho thấy có khoảng 28% liều uống được hấp thu qua đường tiêu hóa. Tuy nhiên do bị chuyển hóa đáng kể, chỉ khoảng 6% liều uống vào được hệ tuần hoàn dưới dạng không đổi. Thử nghiệm *in vitro* cho thấy 90 - 96% thuốc gắn với albumin huyết thanh.

Phần lớn thuốc được chuyển hóa ở gan, chủ yếu bằng cách thủy phân liên kết amid tạo ra acid lysergic và peptid. Các chất chuyển hóa không có tác dụng dược lý và không có độc tính. Thời gian đạt nồng độ đỉnh huyết thanh sau khi uống là 1 - 2 giờ. Với liều 2,5 mg bromocriptin gắn phóng xạ, nồng độ đỉnh trong huyết thanh của thuốc chưa biến đổi và các chất chuyển hóa đạt khoảng 4 - 6 ng/ml. Với một mức liều cố định, nồng độ trong huyết tương giữa các cá thể dao động rất lớn. Hiện chưa biết mức nồng độ bromocriptin trong huyết tương là bao nhiêu có thể gây tác dụng hạ prolactin huyết và điều trị bệnh Parkinson.

Sau khi uống liều đơn 1,25 - 5 mg bromocriptin, nồng độ prolactin huyết thanh giảm trong vòng 2 giờ, giảm tối đa sau 8 giờ và tiếp tục giảm sau 24 giờ. Mức giảm tối đa đạt được ở người bệnh tăng prolactin huyết thanh thường xảy ra trong vòng 4 tuần đầu của liệu pháp điều trị bằng bromocriptin. Liều đơn 2,5 mg cũng làm giảm đáng kể nồng độ hormon tăng trưởng ở người bệnh to đầu chi trong vòng 1 - 2 giờ và mức nồng độ giảm này được kéo dài trong khoảng ít nhất 4 - 5 giờ.

Quá trình thải trừ bao gồm hai giai đoạn: Nửa đời ban đầu 4 - 4,5 giờ; nửa đời cuối: 45 - 50 giờ.

Đường thải trừ chủ yếu của thuốc đã hấp thu là qua mật. Chỉ có 2,5 - 5,5% liều thuốc thải trừ trong nước tiểu. Hầu như toàn bộ (84,6%) liều uống thải trừ theo phân trong vòng 120 giờ.

Chỉ định

Những rối loạn chức năng kết hợp với tăng prolactin huyết:

Điều trị những rối loạn chức năng kết hợp với tăng prolactin huyết gồm chứng vô kinh, có hoặc không có chứng tiết nhiều sữa, vô sinh hoặc giảm năng tuyến sinh dục cho cả nam và nữ.

Bromocriptin không được chỉ định cho những bệnh nhân có nồng độ prolactin huyết bình thường mặc dù thuốc có tác dụng trong điều trị vô kinh và/hoặc tăng tiết sữa ở một số bệnh nhân thuộc nhóm này.

U tuyến tiết prolactin bao gồm u tuyến to, có thể là bệnh lý nội tiết cơ bản tạo nên những biểu hiện lâm sàng nêu trên. Thuốc làm giảm nồng độ prolactin ở những bệnh nhân này nhưng không thay thế được việc cần thiết phải dùng liệu pháp chiếu tia hoặc phẫu thuật nếu có chỉ định. Thuốc cho thấy có tác dụng giảm kích thước khối u ở cả người bệnh nam và nữ có u tuyến to. Trong những trường hợp cắt bỏ u, có thể dùng bromocriptin để làm giảm khối lượng u trước khi phẫu thuật.

Bệnh to đầu chi:

Bromocriptin được chỉ định để điều trị bệnh to đầu chi. Liệu pháp bromocriptin, một mình hay phụ thêm vào xạ trị tuyến yên hoặc phẫu thuật, làm giảm 50% hoặc hơn nồng độ hormon sinh trưởng trong huyết thanh ở khoảng 1/2 số người bệnh điều trị, mặc dù thường không giảm được tới mức bình thường. Thuốc làm giảm nồng độ hormon tăng trưởng đồng thời làm giảm sự ra mồ hôi quá mức, giảm độ dày đặc của các mô mềm, cải thiện nét mặt, cải thiện dung nạp glucose và giảm thải trừ hydroxyprolin đường niệu.

Vì tác dụng của xạ trị bên ngoài tuyến yên không thể đạt tối đa trong vài năm, việc dùng thêm bromocriptin có thể giúp ích trước khi có được những tác dụng của chiếu tia.

Bệnh Parkinson:

Bromocriptin được dùng để điều trị những dấu hiệu và triệu chứng bệnh Parkinson tự phát hoặc sau viêm não. Là liệu pháp phụ thêm với levodopa (một mình hoặc với một thuốc ức chế decarboxylase ngoại vi), liệu pháp bromocriptin có thể có tác dụng tốt ở những người bệnh đang điều trị levodopa với liều duy trì tối ưu, những người mà liệu pháp levodopa đang bắt đầu giảm tác dụng (do phát triển sự nhờn thuốc).

Liệu pháp bromocriptin có thể cho phép giảm liều duy trì của levodopa và như vậy có thể làm giảm tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của những tác dụng không mong muốn khi dùng levodopa dài ngày, như những vận động không tự chủ bất thường (ví dụ loạn động) và những rối loạn chức năng vận động khác.

Hiện không có đầy đủ tư liệu để đánh giá hiệu quả điều trị bệnh Parkinson mới được chẩn đoán bằng bromocriptin. Tuy nhiên, nghiên cứu đã cho thấy ở người bệnh điều trị bằng bromocriptin, tác dụng không mong muốn nhiều hơn đáng kể (đặc biệt buồn nôn, ảo giác, lú lẫn, và hạ huyết áp) so với ở người bệnh điều trị bằng levodopa/carbidopa. Người không đáp ứng với levodopa cũng đáp ứng kém với bromocriptin.

Các chỉ định khác:
Bromocriptin đã từng được dùng để ngăn tiết sữa sau khi thai chết, nạo phá thai hoặc khi có chống chỉ định cho con bú hoặc người mẹ không muốn nuôi con bằng sữa mẹ. Tuy nhiên cân nhắc giữa lợi ích và những nguy cơ do ADR (tăng huyết áp, động kinh, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch não, nguy cơ tử vong), bromocriptin hiện đã không được sử dụng cho các mục đích này.
Bromocriptin được dùng để giảm các triệu chứng trước kỳ kinh: Sưng, khó chịu, tiết dịch ở ngực; phù, tăng cân, đau nửa đầu, thay đổi tâm lý.
Bromocriptin được dùng điều trị vô sinh cho nam giới ít tinh dịch nhưng không tăng prolactin huyết thanh. Thuốc có tác dụng tăng số lượng tinh trùng trong và sau khi điều trị. Tuy nhiên do chưa có đầy đủ số liệu về an toàn và hiệu quả của việc sử dụng này, không được dùng bromocriptin nếu người bệnh vẫn có đáp ứng với các phương pháp điều trị thông thường (bằng fluoxymesteron, testosteron).
Bromocriptin cũng được dùng phối hợp với các thuốc an thần (haloperidol, fluphenazin) để điều trị hội chứng an thần kinh ác tính. Ở một số ít bệnh nhân, bromocriptin được dùng thành công trong điều trị bệnh Cushing hoặc bệnh não gan mạn tính.

Chống chỉ định
Tăng huyết áp không kiểm soát được, nhiễm độc huyết thai ngén và mẫn cảm với những alcaloid của nấm cựa gà.
Người bệnh đang được điều trị chứng tăng prolactin huyết, phải ngừng dùng bromocriptin khi mang thai.

Thận trọng
Người bệnh vô kinh - tăng tiết sữa và vô sinh do prolactin huyết tăng cần được đánh giá tuyến yên đầy đủ để xác định các khả năng khối u tuyến yên trước khi bắt đầu điều trị bằng bromocriptin.
Cần theo dõi huyết áp định kỳ ở tất cả các bệnh nhân dùng bromocriptin, đặc biệt là giai đoạn mới điều trị. Cần thận trọng khi dùng bromocriptin đồng thời với những thuốc khác có tác dụng làm giảm huyết áp.
Người bệnh cần được cảnh báo phải thận trọng khi lái xe, vận hành máy móc do bromocriptin có thể ảnh hưởng đến các hoạt động cần sự tỉnh táo.
Chức năng tim mạch, gan thận, hệ tạo máu cần được theo dõi định kỳ ở người bệnh điều trị kéo dài bằng bromocriptin như điều trị Parkinson. An toàn cho việc sử dụng bromocriptin kéo dài hơn 2 năm ở mức liều điều trị Parkinson chưa được xác định. Liều cao bromocriptin có thể gây lú lẫn hoặc rối loạn tâm trí, cần sử dụng bromocriptin một cách thận trọng cho người có tiền sử loạn thần.
Cần thận trọng khi sử dụng bromocriptin cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc thận. Có thể xem xét giảm liều với bệnh nhân suy giảm chức năng gan. Với bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim và loạn nhịp tim, cần theo dõi cẩn thận, đặc biệt khi điều trị hội chứng Parkinson.
Bromocriptin có thể làm phục hồi khả năng sinh sản do đó phụ nữ có thể mang thai khi đang điều trị các rối loạn do prolactin huyết cao bằng bromocriptin; vì vậy nếu không muốn có thai, cần dùng một biện pháp tránh thai cơ học (tránh thai bằng estrogen-progestin không được dùng do có thể gây vô kinh - tăng tiết sữa). Nếu phát hiện có thai phải ngừng thuốc ngay và vì khả năng khối u chưa được phát hiện hoặc đã có từ trước sẽ lớn lên khi ngừng dùng thuốc, cần theo dõi chặt chẽ dấu hiệu và triệu chứng phát triển của khối u trong suốt quá trình mang thai.
Người bệnh dùng bromocriptin để điều trị u tuyến lớn phải được cảnh báo không được ngừng thuốc trừ khi có chỉ định của thầy thuốc do việc ngừng thuốc sẽ dẫn tới sự phát triển trở lại rất nhanh của khối u và tái phát các triệu chứng.
Bệnh nhân to đầu chi cần được theo dõi thường xuyên triệu chứng co thắt mạch ngón tay nhạy cảm với lạnh và triệu chứng loét dạ dày khi điều trị bằng bromocriptin.
Nếu phải điều trị bệnh to đầu chi, hoặc có u tuyến tiết prolactin, hoặc bệnh Parkinson bằng bromocriptin trong thời kỳ mang thai, cần theo dõi chặt chẽ người bệnh, đặc biệt trong thời kỳ sau đẻ nếu có tiền sử bệnh tim mạch.

Thời kỳ mang thai
Những nghiên cứu rộng lớn và dài hạn trên người không cho thấy bromocriptin làm tăng tỷ lệ khuyết tật sơ sinh. Tuy nhiên, không khuyến cáo dùng bromocriptin trong thời kỳ mang thai. Phải ngừng thuốc ngay nếu phát hiện có thai khi dùng thuốc và phải theo dõi cẩn thận trong suốt thai kỳ. Ở người bệnh u tuyến yên, một số thầy thuốc ủng hộ dùng bromocriptin để phòng ngừa hoặc điều trị khối u phát triển trong thai kỳ. Nồng độ prolactin ở thai nhi bị giảm nhưng nồng độ ở dịch màng ối không bị ảnh hưởng và nồng độ prolactin ở trẻ sơ sinh trở về mức bình thường sau khi sinh.
Trong trường hợp dùng trở lại bromocriptin để kiểm soát một u tuyến to phát triển nhanh cho người tăng huyết áp do thai nghén, phải cân nhắc giữa lợi ích do tiếp tục dùng bromocriptin và nguy cơ có thể xảy ra trong khi tăng huyết áp do thai nghén.

Thời kỳ cho con bú
Không được dùng bromocriptin cho người cho con bú do thuốc phân bố vào sữa và bromocriptin ảnh hưởng đến việc tiết sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Những tác dụng không mong muốn của bromocriptin giống như của levodopa. Bên cạnh những tác dụng không mong muốn có liên quan với tác dụng trên thụ thể của dopamin, bromocriptin có chung một số tính chất với những hợp chất từ nấm cựa gà. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn cao, đặc biệt lúc bắt đầu điều trị và với liều dùng trên 20 mg/ngày. Khoảng 70% bệnh nhân dùng bromocriptin điều trị các rối loạn do prolactin máu cao gặp các tác dụng không mong muốn, trong đó 5% phải ngừng thuốc
Thường gặp, ADR > 1/100
Thần kinh trung ương: Trầm cảm, lú lẫn, ảo giác, hoang tưởng.
Tim mạch: Hạ huyết áp, hiện tượng Raynaud.
Tiêu hóa: Buồn nôn, táo bón, chán ăn.
Thần kinh - cơ và xương: Chuột rút.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Thần kinh trung ương: Chóng mặt, buồn ngủ, mệt mỏi, mất ngủ, nhức đầu, cơn co giật.
Tim mạch: Tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim, ngất.
Tiêu hóa: Nôn, co cứng cơ bụng, khó nuốt, loét dạ dày, chảy máu đường tiêu hóa.
Hô hấp: Xung huyết mũi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Tuy hiếm, nhưng đã có gặp hạ huyết áp nhiều sau liều bromocriptin đầu tiên, do đó phải bắt đầu dùng liều thấp và tăng dần từ từ, đặc biệt ở người bệnh đang dùng thuốc chống tăng huyết áp khác hoặc đã có chứng hạ huyết áp thế đứng từ trước.
Để làm giảm tỷ lệ tác dụng không mong muốn, nên điều chỉnh liều lượng ở những khoảng cách từ 3 đến 7 ngày, nên uống thuốc cùng với thức ăn và nên uống một phần hoặc toàn bộ liều thuốc vào lúc đi ngủ, đặc biệt là liều đầu tiên.
Có thể làm giảm co thắt mạch ngón tay nhạy cảm với lạnh xảy ra ở một số người có bệnh to đầu chi được điều trị bằng bromocriptin, bằng cách giảm liều và có thể dự phòng bằng cách giữ ấm ngón tay.
Phải theo dõi cẩn thận người bệnh có tiền sử loét dạ dày hoặc chảy

máu đường tiêu hóa trong khi điều trị với bromocriptin.
Ảo giác thường giảm khi giảm liều; đôi khi phải ngừng bromocriptin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Bromocriptin mesilat được dùng đường uống cùng với thức ăn. Liều dùng phải được xem xét cẩn thận với từng bệnh nhân, thường xuyên theo dõi trong khi tăng dần liều để xác định liều thấp nhất có tác dụng điều trị. Có thể phải giảm liều tạm thời hoặc ngừng thuốc nếu bệnh nhân gặp nhiều tác dụng không mong muốn.

Liều lượng:

Mức an toàn của liều bromocriptin lớn hơn 100 mg/ngày chưa được xác định. Liều dùng sau đây được tính theo lượng bromocriptin, trong đó 2,87 mg bromocriptin mesilat tương đương với 2,5 mg bromocriptin.

Tăng prolactin huyết:

Người lớn: Liều bromocriptin ban đầu là 1,25 - 2,5 mg/ngày. Có thể tăng liều cách 3 - 7 ngày một lần, mỗi lần tăng 2,5 mg/ngày cho đến khi đạt tác dụng điều trị tối ưu. Liều thường dùng là 5 - 7,5 mg/ngày; có thể trong khoảng 2,5 - 15 mg/ngày. Ở một số người bệnh vô kinh và/hoặc tăng tiết sữa, có thể phải dùng liều 30 mg/ngày. Để điều trị chứng giảm chức năng sinh dục ở nam giới có nồng độ prolactin huyết cao, đôi khi cần dùng liều 40 mg/ngày.

Trẻ em 11 - 15 tuổi: Liều khởi đầu 1,25 - 2,5 mg/ngày, tăng liều dần để đạt đáp ứng điều trị (2,5 - 10 mg/ngày).

Hội chứng Parkinson: Liều bromocriptin khởi đầu là 1,25 mg/lần, ngày 2 lần. Trong thời gian chỉnh liều, cần đánh giá kết quả 2 tuần một lần để xác định liều thấp nhất có tác dụng điều trị tối ưu. Nếu cần, có thể tăng liều cứ 14 - 28 ngày một lần, mỗi lần tăng 2,5 mg/ngày tới mức tối đa 100 mg/ngày. Ở người bệnh đang dùng levodopa, cần tiếp tục sử dụng nếu có thể khi bắt đầu dùng thêm bromocriptin. Nếu cần phải giảm liều levodopa do tác dụng phụ, có thể tăng dần liều bromocriptin với mức tăng 2,5 mg/ngày.

Liều thường dùng là 30 - 90 mg/ngày, chia làm 3 lần uống; người cao tuổi dùng liều thấp hơn.

Ở Anh, để điều trị Parkinson dùng mức liều như sau: trong tuần điều trị đầu tiên, dùng 1 - 1,25 mg/ngày vào ban đêm; tăng lên 2 - 2,5 mg vào đêm trong tuần 2; 2,5 mg/lần, 2 lần/ngày trong tuần 3 và 2,5 mg/lần x 3 lần/ngày trong tuần 4. Liều có thể tăng lên mỗi 3 - 14 ngày với mức tăng 2,5 mg.

Cơ quan quản lý Dược của Châu Âu (EMEA) khuyến cáo dùng liều cao nhất 30 mg/ngày.

Bệnh to đầu chi: Để làm giảm nồng độ tăng trưởng ở người lớn mắc bệnh to đầu chi, liều ban đầu là 1,25 - 2,5 mg mỗi ngày, trong 3 ngày. Liều có thể tăng mỗi lần 1,25 - 2,5 mg/ngày, cách 3 - 7 ngày tăng một lần cho tới khi đạt tác dụng điều trị mong muốn. Liều thường dùng là 20 - 30 mg/ngày ở phần lớn người bệnh.

Ở Anh, dùng mức liều như sau: Liều khởi đầu 1 - 1,25 mg vào đêm, tăng lên mức 2 - 2,5 mg vào đêm sau 2 - 3 ngày, sau đó tăng tiếp 1 mg mỗi 2 - 3 ngày tới mức liều 2,5 mg/lần, 2 lần/ngày. Khi dùng bromocriptin phối hợp với phẫu thuật và xạ trị, nếu cần thiết, có thể tăng tiếp sau đó 2,5 mg/ngày, mỗi 2 - 3 ngày, cho tới liều 5 mg mỗi 6 giờ, tùy theo đáp ứng.

Cần xác định nồng độ hormon tăng trưởng trong huyết thanh hàng tháng và điều chỉnh liều bromocriptin dựa trên độ giảm nồng độ hormon này và các đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân. Hàng năm cần ngừng dùng thuốc ở bệnh nhân dùng xạ trị tuyến yên để xác định có cần tiếp tục dùng thuốc hay không. Thường ngừng một giai đoạn 4 - 8 tuần, nếu dấu hiệu và triệu chứng to đầu chi lại xuất hiện hoặc nồng độ hormon tăng trưởng tiếp tục tăng, cần xem xét tiếp tục dùng bromocriptin.

Nếu có bằng chứng cho thấy khối u to lên khi dùng bromocriptin điều trị cho bệnh nhân bị to đầu chi, phải ngừng thuốc và xem xét dùng thuốc khác thay thế.

Các chỉ định khác:

Để giảm các triệu chứng trước kỳ kinh: 2,5 - 7,5 mg/lần, 2 lần/ngày từ ngày thứ 14 của chu kỳ cho đến khi có kinh.

Để điều trị hội chứng an thần kinh ác tính: 2,5 - 5 mg/lần, 2 - 6 lần/ngày phối hợp với các thuốc an thần kinh khác như haloperidol, fluphenazin.

Với bệnh Cushing: 1,25 - 2,5 mg/lần, 2 - 4 lần/ngày.

Bệnh não - gan mạn tính: Khởi đầu 1,25 mg/ngày, rồi cứ 3 ngày một lần lại tăng 1,25 mg/ngày, tới tổng liều duy trì 15 mg/ngày.

Chưa xác định được mức độ an toàn và hiệu lực của bromocriptin ở người có bệnh thận hoặc bệnh gan và ở trẻ em dưới 15 tuổi.

Tương tác thuốc

Tác dụng làm giảm nồng độ prolactin huyết thanh của bromocriptin bị ức chế bởi các thuốc tăng prolactin như amitriptylin, butyrophenon, imipramin, methyldopa, phenothiazin, và reserpin. Vì vậy nếu người bệnh dùng những thuốc này, có thể phải tăng liều bromocriptin.

Các thuốc đối kháng dopamin như phenothiazin, butyrophenon, thioxanthen và metoclopramid làm giảm tác dụng hạ prolactin và chống Parkinson của bromocriptin. Domperidon làm giảm tác dụng hạ prolactin. Memantin có thể làm tăng tác dụng của bromocriptin.

Các thuốc có tác dụng kích thích nhu động đường tiêu hóa như các kháng sinh nhóm macrolid hoặc octreotid làm tăng nồng độ bromocriptin trong máu, gây nguy cơ tăng độc tính.

Các thuốc chống loạn thần đối kháng với các tác dụng hạ prolactin huyết và chống Parkinson của bromocriptin.

Dùng bromocriptin, nhất là với liều cao, có thể giảm dung nạp do rượu và đồng thời giảm dung nạp rượu; người bệnh đang dùng bromocriptin phải chú ý hạn chế uống rượu.

Griseofulvin phong bế đáp ứng của bromocriptin.

Có thể có tác dụng cộng lực hạ huyết áp ở người bệnh dùng bromocriptin và thuốc chống tăng huyết áp. Cần chú ý điều chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp.

Có thể có tác dụng cộng lực trên thần kinh ở bệnh nhân Parkinson khi dùng đồng thời bromocriptin và levodopa; có thể tận dụng để giảm liều levodopa trong điều trị.

Không khuyến cáo dùng bromocriptin cùng với các alcaloid nấm cựa gà khác, vì đã xảy ra tác dụng không mong muốn nặng (thí dụ tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim).

Đã có những báo cáo về tương tác giữa isomethepten; phenylpropanolamin khi dùng cùng bromocriptin gây ra tăng huyết áp, đau đầu nghiêm trọng và nguy cơ tử vong.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 25 °C; đựng trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Quá liều bromocriptin có thể gây buồn nôn, nôn, hạ huyết áp thế đứng, vã mồ hôi và ảo giác. Xử trí quá liều bromocriptin bằng cách hút rửa dạ dày và truyền dịch tĩnh mạch để điều trị hạ huyết áp. Trường hợp có nôn và ảo giác, có thể chỉ định metoclopramid.

BUDESONID

Tên chung quốc tế: Budesonide.

Mã ATC: A07EA06, D07AC09, R01AD05, R03BA02.

Loại thuốc: Glucocorticoid hít. Thuốc kháng viêm tại chỗ, thuốc chống hen. Thuốc chống bệnh Crohn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bình xịt khí dung: Bình khí dung xịt mũi: 50 microgam/liều xịt, bình 200 liều; 200 microgam/liều xịt, bình 100 liều.

Bình khí dung xịt qua miệng: 50 microgam/liều xịt, bình 200 liều; 200 microgam/liều xịt, bình 100 liều và bình 200 liều.

Ống hít bột khô qua miệng: 100 microgam/liều hít, ống 200 liều; 200 microgam/liều hít, ống 100 liều; 400 microgam/liều hít, ống 50 liều.

Dung dịch phun sương: 250 microgam/ml, ống 2 ml; 500 microgam/ml, ống 2 ml có thể pha loãng tới 50% với dung dịch natri clorid 0,9%.

Nang giải phóng chậm: 3 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Budesonid là một corticosteroid tổng hợp không halogen hóa. Thuốc có hoạt tính glucocorticoid mạnh và hoạt tính mineralocorticoid yếu. Thuốc có tác dụng chống viêm tại chỗ mạnh, chống dị ứng và ức chế miễn dịch rõ rệt. Cũng như các corticosteroid khác, budesonid làm giảm phản ứng viêm bằng cách làm giảm tổng hợp prostaglandin và leucotrien do ức chế phospholipase A_2. Thuốc cũng làm tăng nồng độ lipocortin-1 có hoạt tính chống viêm.

Thuốc được dùng để điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa, dưới dạng phun sương hoặc hít qua miệng để điều trị duy trì và dự phòng hen, dưới dạng nang chứa vi hạt kháng dịch vị để điều trị bệnh Crohn hoạt động. Cơ chế tác dụng chính xác của budesonid trong điều trị bệnh Crohn còn chưa biết. Thuốc tác dụng có thể do ức chế miễn dịch và chống viêm mạnh tại chỗ. Budesonid còn được dùng tại chỗ để điều trị một số bệnh ở da dưới dạng kem, lotio hoặc thuốc mỡ 0,025%.

Budesonid có sinh khả dụng toàn thân thấp hơn các loại corticoid thông thường, nên chống viêm tại chỗ tốt và ít có tác dụng toàn thân do budesonid bị bất hoạt nhanh ở gan sau khi hấp thu toàn thân.

Dược động học:

Hấp thu: Thuốc hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn sau khi uống, nhưng sinh khả dụng toàn thân kém (khoảng 10%) do chuyển hóa bước đầu ở gan rất mạnh, chủ yếu do isoenzym CYP3A4 cytochrom P_{450}.

Hấp thu toàn thân: Xịt qua mũi: 34%; Hít qua miệng: 39% liều hít. Uống (nang giải phóng chậm 9 mg): Hấp thu hoàn toàn, nồng độ đỉnh (2,2 nanogam/ml) trong huyết tương đạt được trong vòng 0,5 - 10 giờ. Sinh khả dụng toàn thân (21%) ở người bị bệnh Crohn khi uống 1 liều duy nhất budesonid cao hơn so với người khỏe mạnh (khoảng 9 - 15%); tuy nhiên, sau khi uống nhiều liều trong vòng 8 tuần, các sinh khả dụng tiến gần đến sinh khả dụng ở người bình thường.

Thời gian đạt được nồng độ đỉnh trong huyết thanh: Uống: 30 - 600 phút. Phun sương: 10 - 30 phút. Hít qua miệng: người lớn 10 phút.

Tác dụng điều trị của budesonid hít được coi là do tác dụng tại chỗ do thuốc lắng đọng vào đường hô hấp hơn là do tác dụng toàn thân của phần thuốc nuốt vào.

Phân bố: Thể tích phân bố của budesonid ở trẻ em 4 - 6 tuổi là 3 lít/kg. Ở người lớn là 200 lít hoặc 2,2 - 3,9 lít/kg. Khoảng 85 - 90% thuốc gắn kết với protein huyết tương.

Thuốc phân bố vào sữa mẹ : 0,3% - 1% liều dùng cho mẹ (bột để hít qua miệng)

Chuyển hóa: Chuyển hóa bước đầu ở gan rất mạnh, chủ yếu do isoenzym CYP3A4 cytochrom P_{450} thành hai chất chuyển hóa chính là 16 alpha-hydroxyprednisolon và 6 beta-hydroxybudesonid có hoạt tính glucocorticosteroid yếu (<1% so với thuốc gốc).

Sinh khả dụng:

Phun sương: Trẻ em 4 - 6 tuổi là 6%; Uống: Khoảng 10%; Hít qua miệng: Người lớn: khoảng 39%.

Nửa đời ở trẻ em: Sau khi phun sương: 4 - 6 tuổi là 2 - 3 giờ; 10 - 14 tuổi là 1,5 giờ; Người lớn là 2 - 3,6 giờ.

Thải trừ: Budesonid thải trừ qua nước tiểu và phân dưới dạng chất chuyển hóa; 60 - 66% liều được đào thải qua thận.

Độ thanh thải ở trẻ em 4 - 6 tuổi là 0,5 lít/phút. Ở người lớn là 0,9 - 1,8 lít/phút.

Ở nhiều người hen, dùng budesonid hít làm giảm nhu cầu corticosteroid uống hoặc có thể thay thế hoàn toàn thuốc này. Budesonid hít không có hiệu lực cắt cơn hen cấp tính, nhưng cần dùng liên tục làm thuốc dự phòng hàng ngày.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng tại chỗ: Viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm.

Điều trị duy trì và dự phòng bệnh hen (không dùng để cắt cơn hen).

Điều trị bệnh Crohn nhẹ tới vừa, đang hoạt động; điều trị duy trì tái phát (cho tới 3 tháng) cho bệnh Crohn nhẹ tới nặng ở hồi tràng và/hoặc đại tràng lên.

Chống chỉ định

Quá mẫn với budesonid hoặc với các thành phần khác trong chế phẩm thuốc.

Điều trị ban đầu cơn hen cấp hoặc trạng thái hen khi cần phải điều trị tích cực.

Thận trọng

Ngừng liệu pháp corticoid toàn thân: Phải ngừng dần dần vì có thể xảy ra suy tuyến thượng thận rất nặng. Ở đa số người bệnh sau khi ngừng liệu pháp corticosteroid, phải cần vài tháng để hồi phục hoàn toàn chức năng HPA (trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận). Bệnh nhân ức chế miễn dịch dễ mắc nhiễm khuẩn, virus (thủy đậu, sởi).

Ức chế trục HPA: Khi bị stress (thí dụ phẫu thuật): Phải bổ sung corticosteroid toàn thân.

Hít budesonid có thể gây co thắt phế quản. Nếu xảy ra, phải dùng ngay thuốc chủ vận β-adrenergic tác dụng ngay.

Đã gặp nhiễm nấm *Candida* ở miệng và họng khi dùng liệu pháp hít budesonid. Khi đó điều trị nhiễm khuẩn hoặc nấm thích hợp nhưng vẫn tiếp tục dùng budesonid. Phải dùng hết sức thận trọng hoặc không dùng ở người nhiễm *M. tuberculosis* ở đường hô hấp, nhiễm nấm toàn thân chưa được điều trị, hoặc herpes mắt.

Glôcôm, tăng nhãn áp và đục thủy tinh thể đã gặp ở người hít budesonid qua miệng.

Phải dùng thận trọng nang giải phóng kéo dài ở người bị lao, tăng huyết áp, đái tháo đường, loãng xương, loét dạ dày tá tràng, glôcôm hoặc đục thủy tinh thể.

Dùng liều cao hơn liều khuyến cáo khi hít qua miệng của budesonid hoặc dùng kéo dài nang budesonid có thể dẫn đến các biểu hiện của cường tuyến thượng thận và ức chế chức năng trục HPA.

Sử dụng kéo dài: Tác dụng budesonid toàn thân và tại chỗ dùng lâu dài, đặc biệt tác dụng tại chỗ vì phát triển quá trình miễn dịch ở miệng, họng, khí quản và phổi chưa biết.

Bệnh nhân bị bệnh Crohn và tổn thương gan vừa hoặc nặng phải được giám sát chặt vì có thể tăng các triệu chứng và dấu hiệu của tăng năng tuyến thượng thận. Liều uống budesonid phải giảm ở các bệnh nhân đó.

Thời kỳ mang thai

Nguyên tắc chung là nên tránh dùng thuốc trong thời kỳ mang thai, trừ khi lợi ích vượt trội so với nguy hại. Nếu việc điều trị bằng corticosteroid trong thai kỳ là không thể tránh được, thì nên dùng corticosteroid hít vì ảnh hưởng toàn thân thấp. Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng những liều corticosteroid đáng kể trong thai kỳ, phải được theo dõi về thiểu năng thượng thận và cân nặng.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào sữa mẹ. Vì vậy nên ngừng cho con bú khi người mẹ dùng budesonid. Nếu dùng, phải thận trọng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR xảy ra ít nhất ở 5% người bệnh dùng viên nang budesonid giải phóng chậm gồm có nhức đầu, chóng mặt, buồn nôn, nôn, khó tiêu, ỉa chảy, đau bụng, trướng bụng, viêm xoang, nhiễm khuẩn hô hấp, nhiễm virus, đau lưng, đau khớp và mệt mỏi. Điều trị lâu dài cũng có ADR tương tự như điều trị ngắn ngày.

ADR xảy ra khoảng 1% hoặc hơn ở người bệnh hít qua miệng dưới dạng bột hoặc dịch treo qua phun sương.

Một ADR đặc biệt gây ra bởi corticosteroid hít là bệnh nấm *Candida* miệng - họng. Khàn giọng cũng có thể do tác dụng trực tiếp của thuốc hít trên dây thanh.

Thường gặp, ADR >1/100

Thần kinh trung ương: Tình trạng kích động, nhức đầu, chóng mặt, mất ngủ, thay đổi tâm thần.

Tim mạch: Tim đập mạnh.

Dạ dày - ruột: Kích thích dạ dày - ruột, đắng miệng, bệnh nấm *Candida* miệng, chán ăn, thèm ăn, khô miệng, khô họng, mất vị giác.

Hô hấp: Ho, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm phế quản, khàn giọng, chảy máu cam.

Da: Ngứa, ban, trứng cá, mày đay.

Nội tiết và chuyển hóa: Rối loạn kinh nguyệt.

Mắt: Đục thủy tinh thể.

Khác: Mất khứu giác.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Đầy bụng.

Hô hấp: Co thắt phế quản, thở nông.

Nội tiết và chuyển hóa: Ức chế ACTH, trẻ em chậm lớn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể làm giảm rất nhiều tỷ lệ khàn tiếng hoặc nấm *Candida* miệng - họng bằng những biện pháp làm giảm lượng thuốc bám vào khoang miệng, như súc miệng và họng sau khi bơm thuốc.

Có thể làm giảm tỷ lệ ADR trong điều trị dài hạn bằng việc định kỳ thử ngừng dùng corticosteroid hít ở những người bệnh được kiểm soát tốt.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Bình khí dung để hít qua miệng:

Mở nắp bảo vệ, lắc kỹ bình xịt để trộn đều các chất trong bình.

Ngậm môi xung quanh miệng bình xịt.

Thở ra từ từ và triệt để.

Hít vào bằng đường miệng từ từ và sâu, đồng thời ấn vào đáy bình để xịt ra 1 liều đã định sẵn. Đối với trẻ nhỏ nên dùng 1 thiết bị hít. Nhịn thở càng lâu càng tốt, khoảng 10 giây rồi thở ra. Nếu cần dùng thêm liều, lắc bình khí dung lần nữa và lặp lại các bước. Sau mỗi lần dùng, súc miệng và họng với nước.

Bình xịt mũi:

Hỉ mũi, lắc bình, mở nắp bảo vệ.

Giữ bình, đưa đầu bình vào một lỗ mũi rồi bơm số liều cần thiết. Bơm tiếp vào lỗ mũi thứ 2 giống như trên.

Đậy nắp, để bình ở tư thế thẳng đứng. Không dùng quá liều quy định: Xịt 2 lần (100 microgam) vào mỗi lỗ mũi sáng và tối. Khi có tác dụng tốt, giảm xuống 1 lần xịt vào sáng hoặc tối. Giữ bình sạch sẽ, rửa bằng nước ấm và để khô.

Ống hít bột khô, ống phun mù: Xem hướng dẫn trong đơn kèm theo đóng gói.

Uống: Viên nang chứa vi hạt kháng dịch vị, giải phóng chậm. Dành cho người lớn. Uống với 1 cốc nước, nuốt cả nang, không nhai. Ngày uống 1 lần. Không uống với nước ép bưởi, vì nước ép bưởi ức chế isoenzym CYP3A4 của cytochrom P_{450}, là 1 enzym liên quan đến chuyển hóa budesonid. Tuy ăn nhiều mỡ, có thể làm thuốc chậm đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 2,5 giờ, nhưng không có khuyến cáo đặc biệt nào về thức ăn.

Liều lượng:

Bệnh Crohn từ nhẹ tới vừa (hồi tràng và đại tràng lên):

Trẻ em: Cần phải nghiên cứu thêm: Trẻ em từ 12 - 18 tuổi uống 9 mg 1 lần mỗi ngày vào buổi sáng trước khi ăn sáng, uống cho tới 8 tuần; giảm liều trong 2 - 4 tuần cuối điều trị.

Người lớn: 9 mg, uống ngày 1 lần vào buổi sáng trong khoảng từ 8 tuần trở lại; có thể lặp lại liệu trình 8 tuần khi bệnh tái phát. Chú ý khi chuyển dùng prednison sang budesonid không được ngừng đột ngột prednison; phải giảm dần liều prednison cùng lúc bắt đầu dùng budesonid.

Điều trị duy trì khi bệnh thuyên giảm: 6 mg/ngày uống 1 lần, cho tới 3 tháng; nếu triệu chứng vẫn kiểm soát được lúc 3 tháng, giảm dần liều để ngừng hoàn toàn; tiếp tục điều trị liều duy trì khi bệnh thuyên giảm trên 3 tháng không thấy có lợi hơn.

Hen:

Liều budesonid ban đầu và tối đa khuyến cáo hít qua miệng dựa vào liệu pháp điều trị hen trước. Nhà sản xuất gợi ý nếu người bệnh đang dùng liệu pháp corticosteroid uống từ trước phải bắt đầu giảm liều hàng ngày hoặc cách 1 ngày khoảng 1 tuần sau khi bắt đầu cho budesonid hít qua miệng, sau đó giảm thêm 1 hoặc 2 tuần nữa; thường mỗi lần giảm không quá 2,5 mg hoặc 25% prednison (hoặc thuốc tương đương) ở người bệnh dùng budesonid hít bột hoặc dịch treo qua miệng. Khi ngừng uống corticosteroid và các triệu chứng hen đã được kiểm soát, dùng liều budesonid thấp nhất có hiệu quả.

Hít qua miệng dùng qua Turbuhaler: Liều ban đầu budesonid ở người lớn trước đó chỉ dùng các thuốc giãn phế quản: 160 - 320 microgam (chỉ dẫn trên nhãn 200 - 400 microgam) ngày 2 lần; liều tối đa khuyến cáo 320 microgam (nhãn ghi 400 microgam) ngày 2 lần; ở người lớn trước đó đang dùng corticosteroid hít qua miệng, liều ban đầu budesonid bột hít (qua Turbuhaler) khuyến cáo là 160 - 320 microgam (chỉ dẫn trên nhãn 200 - 400 microgam) ngày 2 lần; liều tối đa khuyến cáo 640 microgam (nhãn ghi 800 microgam) ngày 2 lần. Người lớn trước đây đang uống corticosteroid, liều khởi đầu budesonid bột hít khuyến cáo (qua Turbuhaler) là 320 - 640 microgam (nhãn ghi 400 - 800 microgam) ngày 2 lần; liều tối đa khuyến cáo là 640 microgam (nhãn ghi 800 microgam) ngày 2 lần. Trẻ em ≥ 6 tuổi (bột hít qua Turbuhaler): Nếu trước đó chỉ dùng các thuốc giãn phế quản duy nhất hoặc corticosteroid hít, liều budesonid khởi đầu khuyến cáo: 160 microgam (nhãn ghi 200 microgam) ngày 2 lần; liều tối đa khuyến cáo 320 microgam (nhãn ghi 400 microgam) ngày 2 lần. Nhà sản xuất cho rằng trẻ em ≥ 6 tuổi trước đó đang dùng corticosteroid uống, liều khuyến cáo cao nhất là 320 microgam (nhãn ghi 400 microgam) ngày 2 lần.

Ở người hen nhẹ đến vừa có hen đã được kiểm soát tốt bằng corticosteroid hít, có thể dùng bột hít budesonid liều 160 microgam

hoặc 320 microgam (nhãn ghi 200 hoặc 400 microgam) ngày 1 lần. Budesonid có thể cho vào buổi sáng hoặc buổi chiều. Tuy nhiên, nếu liều dùng 1 lần không đỡ, tổng liều hàng ngày phải tăng lên và/hoặc chia làm nhiều liều.

Hít qua miệng qua phun sương ở trẻ em (1 - 8 tuổi):

Trẻ em trước đó chỉ dùng các thuốc giãn phế quản đơn độc: Liều khởi đầu hỗn dịch budesonid khuyến cáo là 0,5 mg chia làm 1 hoặc 2 lần hàng ngày; liều tối đa khuyến cáo hàng ngày là 0,5 mg.

Trẻ em trước đó đang dùng corticosteroid hít, liều khởi đầu hỗn dịch budesonid qua bình xịt (nebulizer) khuyến cáo là 0,5 mg chia làm 1 hoặc 2 lần mỗi ngày; liều tối đa khuyến cáo là 1 mg/ngày.

Trẻ em trước đó đang dùng corticosteroid uống và trẻ không đáp ứng thỏa đáng liều hỗn dịch budesonid khởi đầu 1 lần dùng, có thể tăng liều hoặc chia thuốc làm 2 lần hàng ngày.

Trẻ em hen không đáp ứng với liệu pháp không steroid (như thuốc giãn phế quản, thuốc ổn định dưỡng bào), có thể dùng liều hàng ngày dịch treo hít budesonid khởi đầu là 0,25 mg cho qua máy phun sương. Tuy nhiên, nếu không kiểm soát được triệu chứng hen với một liều trong ngày, tổng liều hàng ngày có thể phải tăng lên và/hoặc chia làm 2 liều nhỏ.

Tương tác thuốc

Mặc dù cho tới nay chưa có báo cáo về những tương tác thuốc, người ta cho rằng budesonid có khả năng tương tác với những thuốc có tương tác với corticosteroid khác như: Barbiturat, phenytoin và rifampicin gây cảm ứng enzym gan và có thể làm tăng chuyển hóa corticosteroid; oestrogen có thể làm tăng tác dụng của hydrocortison; thuốc chống viêm không steroid có thể làm tăng nguy cơ loét dạ dày - ruột; những thuốc gây mất kali có thể làm tăng tác dụng gây thải kali của corticosteroid.

Thuốc hoặc thức ăn tác động đến enzym gan:

Thuốc (erythromycin, itraconazol, clarithromycin, ketoconazol, indinavir, ritonavir, saquinavir) và thực phẩm ức chế enzym CYP3A4: Làm tăng nồng độ budesonid trong huyết tương. Phải theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng cường tuyến thượng thận và phải cân nhắc giảm liều budesonid. Uống budesonid với ketoconazol uống dẫn đến tăng gấp 8 lần nồng độ budesonid trong huyết tương.

Thuốc ngừa thai uống chứa ethinyl estradiol (cũng được isoenzym CYP3A4 chuyển hóa): Không tác động đến dược động học của budesonid; ngoài ra budesonid không tác động đến nồng độ trong huyết tương của thuốc tránh thai đó.

Uống nang budesonid giải phóng chậm với nước ép bưởi: Làm tăng gấp 2 lần nồng độ budesonid. Nên tránh dùng.

Thuốc kích thích isoenzym CYP3A4: Làm giảm nồng độ budesonid trong huyết tương.

Độ ổn định và bảo quản

Chế phẩm budesonid hít phải bảo quản nơi khô ráo, ở nhiệt độ 20 ºC đến 25 ºC. Viên nang phải bảo quản trong lọ kín.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Kích thích và cảm giác bỏng rát ở niêm mạc mũi, hắt hơi, nhiễm nấm *Candida* trong mũi và họng, loét mũi, chảy máu cam, sổ mũi, nghẹt mũi, nhức đầu. Khi dùng thuốc quá liều, có thể xảy ra tăng năng vỏ tuyến thượng thận và ức chế tuyến thượng thận.

Xử trí: Cân nhắc để quyết định tạm ngừng hoặc ngừng hẳn corticosteroid.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Budecassa; Budecassa HFA; Budecort; Budenase AQ; Budiair; Buprine 200 Hfa; Cycortide; Derinide 100 Inhaler; Hanlimdesona Nasal; Narita; Pulmicort; Rhinocort Aqua; Ridecor.

BUPIVACAIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Bupivacaine hydrochloride.

Mã ATC: N01BB01.

Loại thuốc: Thuốc tê tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ống tiêm hoặc lọ 4, 10 và 20 ml dung dịch 0,25; 0,50 và 0,75%.

Ống tiêm hoặc lọ 4, 10 và 20 ml dung dịch 0,25; 0,50 và 0,75% có thêm epinephrin bitartrat 1/200 000 (5 microgam/ml).

Ống tiêm hoặc lọ 4 ml dung dịch 0,50% hoặc 0,75% trong glucose 8% hoặc 8,25%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Bupivacain là thuốc gây tê tại chỗ thuộc nhóm amid, có thời gian tác dụng kéo dài. Thuốc có tác dụng phong bế có hồi phục sự dẫn truyền xung thần kinh do làm giảm tính thấm của màng tế bào thần kinh đối với ion Na^+. Đặc điểm nổi bật nhất của bupivacain (dù có phối hợp hoặc không phối hợp với epinephrin) là thời gian tác dụng khá dài. Có thể lựa chọn các dung dịch tiêm khác nhau: 2,5 mg/ml hoặc 5 mg/ml hoặc 7,5 mg/ml tùy theo mức độ cần phong bế hệ thần kinh vận động nhiều hay ít. Bupivacain có độc tính đối với tim và thần kinh cao hơn so với mepivacain, lidocain hay prilocain. Về thời gian tác dụng không có sự khác nhau nhiều giữa chế phẩm bupivacain chứa hoặc không chứa epinephrin. Thuốc có thể gây tê thần kinh liên sườn, giảm đau kéo dài 7 - 14 giờ sau phẫu thuật và có thể gây tê tốt ngoài màng cứng trung bình trong 3 - 4 giờ. Bupivacain còn là thuốc thích hợp để gây tê ngoài màng cứng liên tục. Bupivacain không có epinephrin còn được dùng để gây tê tủy sống trong các phẫu thuật tiết niệu, chi dưới, bụng dưới, sản khoa.

Dược động học

Tốc độ hấp thu của bupivacain phụ thuộc vào tổng liều và nồng độ thuốc sử dụng, vào cách gây tê, sự phân bố mạch ở vị trí tiêm và sự có mặt của epinephrin trong dịch tiêm. Epinephrin bitartrat với nồng độ thấp (1/200 000 g/ml tương đương với 5 microgam/ml) làm giảm tốc độ hấp thu, cho phép sử dụng tổng liều tương đối lớn hơn và kéo dài thời gian gây tê tại chỗ.

Bupivacain là thuốc tê có thời gian chờ chậm (pK dài), tác dụng mạnh và dài do lipo tăng với nửa đời là 1,5 - 5,5 giờ ở người lớn và khoảng 8 giờ ở trẻ sơ sinh. Dùng nhiều liều lặp lại sẽ có hiện tượng tích lũy chậm.

Sau khi tiêm bupivacain gây tê xương cùng, ngoài màng cứng hoặc dây thần kinh ngoại vi, nồng độ đỉnh bupivacain trong máu đạt sau khoảng 30 - 45 phút. Tùy thuộc đường tiêm, thuốc được phân bố vào mọi mô của cơ thể ở mức độ nào đó, nồng độ cao nhất thấy ở các cơ quan được tưới máu nhiều như não, cơ tim, phổi, thận và gan. Bupivacain có khả năng gắn vào protein huyết tương cao (95%). Bupivacain được chuyển hóa chủ yếu ở gan, tạo thành 2, 6-pipecolyloxylidin dưới dạng liên hợp với acid glucuronic; chỉ có 5% được đào thải ra nước tiểu dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Gây tê từng lớp để mổ, và cả làm giảm đau sau mổ.

Phong bế thân thần kinh và đám rối thần kinh để mổ.

Gây tê ngoài màng cứng để mổ, hoặc kéo dài giảm đau sau mổ bằng

cách tiêm thuốc tê cách quãng hay nhỏ giọt liên tục qua catheter đặt vào khoang ngoài màng cứng.
Gây tê ngoài màng cứng để mổ đẻ hoặc giảm đau trong khi chuyển dạ.
Gây tê tủy sống để mổ tiết niệu bụng dưới, chi dưới và mổ lấy thai.

Chống chỉ định
Quá mẫn đối với các thuốc tê tại chỗ thuộc nhóm amid.
Không dùng để gây tê vùng theo đường tĩnh mạch (phong bế Bier) hoặc gây tê quanh cổ tử cung trong sản khoa. Không dùng để gây tê ngoài màng cứng và gây tê tủy sống cho những người bệnh bị tụt huyết áp nặng như trong các trường hợp bị sốc do tim hay do mất máu hoặc có rối loạn đông máu hoặc đang dùng thuốc chống đông máu.
Trong sản khoa, chống chỉ định dùng dung dịch bupivacain 0,75% để gây tê ngoài màng cứng vì có trường hợp vô ý tiêm vào lòng mạch đã gây ngừng tim ở người mẹ. Tuy nhiên, có thể dùng các liều thấp hơn.

Thận trọng
Vì bupivacain được chuyển hóa ở gan, nên thận trọng đối với người bệnh gan.
Một số chế phẩm bupivacain thương mại có chứa thêm thành phần natri metabisulfid có thể gây những phản ứng dị ứng.
Không dùng các dung dịch chứa chất bảo quản để gây tê xương cùng hay ngoài màng cứng; những cơn co giật do nhiễm độc nặng thần kinh trung ương có thể làm ngừng tim, nhất là khi vô ý tiêm vào mạch máu.
Bupivacain gây độc tim nhiều hơn so với các thuốc tê tại chỗ khác, vì vậy phải rất thận trọng khi dùng cho người có rối loạn chức năng tim mạch.
Tình trạng máu nhiễm toan hay thiếu oxy có thể làm giảm khả năng dung nạp bupivacain, đồng thời tăng nguy cơ và mức độ trầm trọng của các phản ứng gây độc của thuốc.
Epinephrin trong chế phẩm bupivacain có thể gây ra những phản ứng không mong muốn ở người bệnh tim mạch nặng, tăng huyết áp, thiểu năng hoặc cường giáp trạng, hoặc giảm kali huyết không được điều trị. Các thuốc mê đường hô hấp gây tăng độ nhạy cảm của tim đối với các catecolamin, do đó làm tăng nguy cơ loạn nhịp nếu dùng thuốc có kèm epinephrin.

Thời kỳ mang thai
Bupivacain qua được nhau thai. Tỷ lệ nồng độ bupivacain trong nhau thai so với mẹ là 0,2 - 0,4: còn lidocain và mepivacain là 0,5 - 0,7.
Thời kỳ mang thai tăng nhạy cảm với bupivacain, vì vậy cần phải giảm nồng độ và giảm liều.
Trong sản khoa để giảm đau khi chuyển dạ, thuốc được chỉ định và sử dụng phổ biến, ít tai biến.

Thời kỳ cho con bú
Bupivacain vào được sữa mẹ, nhưng với lượng ít không gây ảnh hưởng đến con, khi mẹ dùng ở mức độ điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR >1/100
Tuần hoàn: Hạ huyết áp, chậm nhịp tim khi gây tê tủy sống.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Toàn thân: Các phản ứng dị ứng, trường hợp nặng gây sốc phản vệ
Tuần hoàn: Suy cơ tim, suy tâm thu do quá liều.
Thần kinh trung ương: Mất ý thức và co giật do quá liều.
Tác dụng không mong muốn về thần kinh như dị cảm, yếu cơ và rối loạn chức năng bàng quang cũng có khi xảy ra nhưng hiếm.
Những tai biến do quá liều có thể gặp trong trường hợp không may tiêm phải động mạch đưa máu tới não khi gây tê vùng họng như: cắt amidan, phong bế hạch sao hoặc trường hợp tiêm phải một động mạch nhỏ ở nửa trên của cơ thể khiến bupivacain đi ngược dòng lên não. Những trường hợp nói trên đều có nguy cơ gây ra các triệu chứng thuộc hệ thần kinh trung ương, cơn co giật, ngay cả ở liều thấp.
Với tổng liều sử dụng cao cũng có nguy cơ gặp tai biến về hệ thần kinh trung ương, nhưng tác dụng không mong muốn về tim mạch thường gặp nhiều hơn. Khi vô ý tiêm phải tĩnh mạch, các triệu chứng về thần kinh trung ương có thể xảy ra như: Kích động, vật vã, "trạng thái say rượu", ù tai, tê cứng lưỡi và môi, hoa mắt, chóng mặt, nói ngọng, cảm giác chẹn ở ngực, rung cơ cục bộ. Những triệu chứng này được coi là triệu chứng báo động về độc tính và phải ngừng tiêm ngay, nếu tiếp tục sử dụng sẽ dẫn đến mất ý thức, co giật và ức chế hô hấp toàn bộ.
Những tai biến về tim mạch xảy ra chậm khi dùng quá liều. Song nếu tiêm nhanh một liều lớn vào tĩnh mạch sẽ có thể đưa một lượng lớn thuốc vào mạch vành, gây nguy cơ suy cơ tim nặng dẫn đến suy tâm thu.
Gây tê tủy sống, ngoài màng cứng cũng thường gây phong bế hệ giao cảm, hậu quả sẽ là hạ huyết áp và chậm nhịp tim.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Xem hướng dẫn về liều lượng và cách xử trí quá liều.
Cần xử trí kiên trì.
Dùng dung dịch lipid (intralipid).

Liều lượng và cách dùng
Phải có sẵn phương tiện hô hấp và tuần hoàn
Cần hết sức thận trọng để tránh vô ý tiêm vào tĩnh mạch, vì vậy, trước mỗi lần tiêm bắt buộc phải có động tác hút thử, nếu thấy bơm tiêm có máu phải chọn một vị trí khác để tiêm.
Để gây tê ngoài màng cứng, trước tiên nên tiêm một liều thử 3 - 5 ml bupivacain loại có epinephrin, nếu không may tiêm phải mạch máu sẽ phát hiện được ngay nhờ tăng nhịp tim do epinephrin. Trong trường hợp này nên ngừng tiêm và thử lại ở chỗ khác. Sau liều thử ít nhất 5 phút cần hỏi chuyện người bệnh và kiểm tra lại nhịp tim. Thử hút lại một lần nữa trước khi tiêm toàn bộ liều thuốc với tốc độ chậm 20 - 25 mg/phút. Tiếp tục hỏi chuyện bệnh nhân và kiểm tra mạch, nếu thấy có triệu chứng nhiễm độc nhẹ, nên ngừng tiêm ngay.
Liều dùng:
Gây tê thấm: Người lớn dùng dung dịch 0,25% liều tối đa 150 mg (60 ml).
Phong bế thần kinh ngoại vi: 5 ml dung dịch 0,25% (12,5 mg) hoặc 5 ml dung dịch 0,5% (25 mg). Liều tối đa 150 mg.
Phong bế thần kinh giao cảm: 20 - 50 ml dung dịch 0,25% (50 - 125 mg). Tối đa 150 mg.
Để phẫu thuật vùng hàm trên và hàm dưới trong nha khoa: Tiêm 1,8 - 3,6 ml dung dịch 0,5% cóepinephrin bitartrat 1/200 000, nếu cần tiêm nhắc lại sau mỗi 2 - 10 phút, nhưng liều tổng cộng không quá 18 ml dung dịch (90 mg).
Trong phẫu thuật mắt, gây tê hậu nhãn cầu: Tiêm 2 - 4 ml dung dịch 0,75% (15 - 30 mg).
Gây tê ngoài màng cứng vùng thắt lưng:
Trong phẫu thuật: Tiêm 10 - 20 ml dung dịch 0,25% (25 - 50 mg); hoặc 10 - 20 ml dung dịch 0,5% (50 - 100 mg) khi cần giãn cơ; hoặc 10 - 20 ml dung dịch 0,75% (75 - 150 mg) khi cần giãn cơ nhiều.
Khi chuyển dạ, để giảm đau: Tiêm 6 - 12 ml dung dịch 0,25% (15 - 30 mg); hoặc 6 - 12 ml dung dịch 0,5% (30 - 60 mg).
Phong bế vùng đuôi (khoang cùng):
Trong phẫu thuật: Tiêm 15 - 30 ml dung dịch 0,25% (37,5 -

75 mg); hoặc khi cần giãn cơ tiêm 15 - 30 ml dung dịch 0,5% (75 - 150 mg).
Khi chuyển dạ, để giảm đau: Tiêm 10 - 20 ml dung dịch 0,25% (25 - 50 mg); hoặc 10 - 20 ml dung dịch 0,5% (50 - 100 mg).
Gây tê tủy sống: Không được dùng loại có epinephrin. Thường dùng dung dịch 0,75% trong glucose 8,25%.
Phẫu thuật chi dưới và vùng chậu: 1 ml (7,5 mg).
Phẫu thuật bụng dưới: 1,6 ml (12 mg).
Phẫu thuật mở tử cung: 1 - 1,4 ml (7,5 10,5 mg).
Để giảm đau khi chuyển dạ với âm đạo bình thường: 0,8 ml (6 mg)
Lưu ý: Nên giảm liều đối với trẻ em, người già và những người mắc bệnh tim hoặc gan.

Tương tác thuốc
Tránh dùng bupivacain có epinephrin với các thuốc ức chế MAO hay thuốc chống trầm cảm 3 vòng vì có thể gây tăng huyết áp nặng và kéo dài.
Có thể gây tăng huyết áp nặng và kéo dài, đồng thời gây tai biến mạch máu não khi dùng kết hợp bupivacain với các thuốc co mạch và thúc đẻ nhóm cựa lúa mạch.
Có thể gây giảm hoặc đảo ngược tác dụng của epinephrin khi dùng kết hợp với phenothiazin và butyrophenon.
Gây tăng thêm độc tính của bupivacain khi dùng với các thuốc chống loạn nhịp nhóm I như tocainid.
Nên thận trọng khi dùng bupivacain ở người đang dùng thuốc chống loạn nhịp có tác dụng gây tê tại chỗ như lidocain vì có thể gây tăng độc tính.
Có thể có hiện tượng loạn nhịp tim nặng nếu dùng bupivacain chứa các thuốc co mạch ở người đang hoặc đã dùng cloroform, halothan, cyclopropan, triclorethylen.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản các dung dịch bupivacain ở 15 - 30 ^{o}C. Tránh để đông lạnh. Thuốc có epinephrin phải tránh ánh sáng.
Chỉ dùng một lần sau khi mở ống thuốc.
Thuốc màu vàng nhạt. Không được dùng nếu dung dịch có màu hồng nhạt hoặc xẫm màu hoặc có tủa.

Quá liều và xử trí
Co giật toàn thân được xử trí bằng oxy và hô hấp hỗ trợ. Tăng cường thông khí có thể làm giảm mạnh độc tính. Có thể tiêm tĩnh mạch và tiêm nhắc lại những liều nhỏ barbiturat có thời gian tác dụng ngắn như thiopenthal 50 - 150 mg hoặc diazepam 5 - 10 mg. Cũng có thể dùng suxamethonium nhưng chỉ có các thầy thuốc chuyên khoa gây mê mới được quyền chỉ định.
Suy tuần hoàn được xử trí bằng cho thở oxy, đặt đầu thấp, cho thuốc cường giao cảm, truyền dịch. Trường hợp vô tâm thu hoặc rung thất, cần phải được hồi sức tích cực, kéo dài, phải cho thêm epinephrin và natri hydrocarbonat càng sớm càng tốt.

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

Tên thương mại
Bucarvin; Bupitroy; Bupitroy Heavy; Bupivacaine Spinal; Buvac Heavy; Dexcain; Hemasite; Marcaine Spinal; Marcaine Spinal Heavy; Tykacin Inj.

BUPRENORPHIN

Tên chung quốc tế: Buprenorphine.

Mã ATC: N02AE01, N07BC01.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau opioid.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên ngậm dưới lưỡi: 200 microgam; 400 microgam buprenorphin (dạng muối hydroclorid).
Thuốc tiêm: 300 microgam buprenorphin trong 1 ml (dạng muối hydroclorid).
Miếng dán giải phóng thuốc qua da: 35 - 52,5 - 70 microgam/giờ trong 96 giờ; 5 - 10 - 20 microgam/giờ trong 7 ngày.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Buprenorphin là thuốc giảm đau opioid, có tính chất chủ vận và đối kháng hỗn hợp với opioid. Thuốc có tác dụng chủ vận từng phần trên receptor μ trong hệ thần kinh trung ương và các mô ngoại biên, trong khi tác dụng trên receptor κ và δ chưa được xác định rõ. Một số bằng chứng cho thấy, thuốc có tác dụng đối kháng trên receptor κ ở ngoại vi. Thuốc có tác dụng giảm đau và các tác dụng khác trên thần kinh trung ương tương tự morphin về tính chất. Khi tiêm bắp, khoảng 0,4 mg buprenorphin giảm đau tương đương 10 mg morphin. Thời gian giảm đau thay đổi nhưng thường dài hơn morphin. Buprenorphin cũng gây hiện tượng lệ thuộc thuốc nhưng thấp hơn các chất chủ vận opioid như morphin. Khi ngừng dùng buprenorphin, triệu chứng cai thuốc xuất hiện chậm sau 2 ngày đến 2 tuần và biểu hiện không nặng như morphin.
Buprenorphin có ái lực cao, gắn kết chậm và tách chậm khỏi receptor μ có thể lý giải cho việc tác dụng của thuốc xuất hiện tương đối chậm nhưng kéo dài và phần nào hạn chế được khả năng lệ thuộc thuốc về thể chất.
Hoạt tính chủ vận và đối kháng trên receptor opioid của buprenorphin liên quan đến liều. Khi tiêm dưới da, với mức liều đến 1 mg, buprenorphin có hiệu lực giảm đau; với liều trên 1 mg, hoạt tính chủ vận của thuốc giảm xuống và hoạt tính đối kháng chiếm ưu thế. Khi tiêm bắp, hoạt tính đối kháng opioid của buprenorphin xuất hiện chủ yếu ở mức liều trên 0,8 mg. Hoạt tính đối kháng morphin của buprenorphin tương đương hoặc cao hơn đến gấp 3 lần so với naloxon. Trên một số người bệnh nghiện opioid, buprenorphin gây triệu chứng cai thuốc từ mức nhẹ đến trung bình. Trên người bệnh đang trong trị liệu dài ngày bằng buprenorphin, tiêm dưới da liều đơn morphin lên đến 120 mg, buprenorphin vẫn có khả năng ức chế tác dụng của morphin.
Các opioid tác dụng ngắn khi dùng lặp lại sẽ dẫn đến những thay đổi về sinh lý thần kinh ở cấp độ tế bào và phân tử, bao gồm động học receptor, tín hiệu qua màng, dẫn truyền sau synap và các chất truyền tin nội bào dẫn đến sự phụ thuộc về thể chất và nghiện thuốc. Các opioid tác dụng dài như methadon, buprenorphin gây dung nạp chéo trên receptor opioid, vì thế ngăn ngừa được triệu chứng cai thuốc và cạnh tranh vị trí gắn trên receptor nên ức chế được tác dụng của các opioid khác. Hiện nay ở nhiều nước buprenorphin được dùng để điều trị phụ thuộc opioid, dùng buprenorphin và buprenorphin kết hợp với naloxon đặt dưới lưỡi với liều buprenorphin hằng ngày 12 - 16 mg.
Có thể dự phòng ức chế hô hấp và những tác dụng khác của buprenorphin bằng cách cho dùng trước naloxon, nhưng dù với liều cao, naloxon không đảo ngược được tác dụng ức chế hô hấp và các tác dụng khác nói trên khi chúng đã xảy ra, có thể do buprenorphin tách rất chậm khỏi các thụ thể opioid. Vì có ít tác dụng với tim mạch và không gây phản ứng kiểu phản vệ như

morphin, buprenorphin có thể an toàn hơn morphin khi dùng làm thuốc giảm đau cho người suy giảm chức năng tim được phẫu thuật tim mạch.

Dược động học

Buprenorphin được hấp thu tương đối tốt qua hầu hết các đường dùng thuốc; xấp xỉ 40 - 90% liều dùng được hấp thu sau khi tiêm bắp và 55% khi ngậm dưới lưỡi. Sau khi tiêm bắp, buprenorphin nhanh chóng đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương. Khi đặt dưới lưỡi, thuốc được hấp thu qua niêm mạc miệng và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau 90 phút. Khi dùng dưới dạng miếng dán, thuốc hấp thu qua da, đạt nồng độ hiệu quả tối thiểu trong 12 đến 24 giờ và đạt nồng độ đỉnh sau khoảng 60 giờ. Tuy nhiên, chưa đủ dữ liệu về mối tương quan giữa nồng độ thuốc trong huyết tương với tác dụng giảm đau. Thời gian giảm đau do buprenorphin có thể bị ảnh hưởng bởi tuổi, hơi dài hơn ở người cao tuổi. Sau khi tiêm một liều 0,15 - 0,6 mg buprenorphin, tác dụng giảm đau thường xuất hiện trong vòng 10 - 30 phút, đạt mức tối đa trong vòng 60 phút. Sau khi tiêm bắp hoặc tĩnh mạch một liều 0,2 - 0,3 mg, thời gian giảm đau trung bình dài 6 giờ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc nhanh chóng phân bố vào dịch não tủy (trong vòng vài phút) với nồng độ xấp xỉ 15 - 25% trong huyết tương. Thể tích phân bố sau khi tiêm tĩnh mạch ở người lớn là 97 lít/kg. Khoảng 96% buprenorphin gắn với protein huyết tương, chủ yếu gắn với α và β-globulin. Thuốc qua được nhau thai và được chuyển hóa tại gan thông qua phản ứng oxi hóa bởi cytocrom P_{450} isoenzym CYP3A4 thành chất chuyển hóa có tác dụng dược lý là N-dealkylbuprenorphin (norbuprenorphin). Cả buprenorphin và norbuprenorphin đều liên hợp với glucuronic. Khi dùng qua đường uống, buprenorphin có chuyển hóa bước đầu qua gan. Có bằng chứng cho thấy thuốc có chu trình gan ruột. Khi tiêm tĩnh mạch, nửa đời trong huyết tương của thuốc khoảng từ 1,2 đến 7,2 giờ. Khi đặt dưới lưỡi hay dùng dạng miếng dán, nửa đời thải trừ kéo dài từ 20 đến 36 giờ hoặc hơn. Buprenorphin và chất chuyển hóa thải trừ qua phân và nước tiểu. Buprenorphin thải trừ chủ yếu qua phân dưới dạng không đổi. Một lượng nhỏ norbuprenorphin cũng được tìm thấy qua đường này, nhưng đường thải trừ chính của chất chuyển hóa là qua nước tiểu. Sau khi tiêm bắp buprenorphin với liều 2 microgam/kg, xấp xỉ 70% liều dùng thải trừ qua phân và 27% thải trừ qua nước tiểu trong vòng 7 ngày. Đối với trẻ em, độ thanh thải của thuốc tăng hơn người lớn nên có thể phải giảm khoảng cách đưa liều. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 0,6 mg, khoảng 30% liều được bài tiết qua nước tiểu trong vòng 7 ngày.

Chỉ định

Giảm đau vừa và nặng sau mổ trong nhiều loại phẫu thuật.

Giảm đau vừa và nặng do ung thư, đau dây thần kinh tam thoa, chấn thương do tai nạn, sỏi niệu quản và nhồi máu cơ tim.

Chống chỉ định

Quá mẫn với buprenorphin hoặc với bất cứ thành phần nào của dạng thuốc.

Thận trọng

Cần chú ý nguy cơ ức chế hô hấp. Do đó phải sử dụng buprenorphin thận trọng cho người có tổn thương phổi hoặc suy giảm chức năng hô hấp (ví dụ, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh tâm phế, giảm dự trữ hô hấp, giảm oxy huyết, tăng carbon dioxyd huyết, ức chế hô hấp có từ trước) hoặc người đang dùng đồng thời thuốc ức chế hô hấp khác. Sử dụng thận trọng ở người giảm năng tuyến giáp, phù niêm, thiểu năng vỏ tuyến thượng thận (ví dụ, bệnh Addison), suy thận nặng, người cao tuổi hoặc suy yếu, và ở người ngộ độc rượu cấp, cuồng sảng rượu cấp, loạn tâm thần nhiễm độc, gù vẹo cột sống, phì đại tuyến tiền liệt, hoặc hẹp niệu đạo.

Sử dụng thận trọng buprenorphin cho người suy giảm hệ thần kinh trung ương. Vì buprenorphin có thể làm tăng áp suất dịch não tủy, phải dùng thận trọng cho người có chấn thương sọ não, thương tổn nội sọ, hoặc những bệnh mà áp suất nội sọ có thể tăng. Vì có tác dụng gây co đồng tử và làm thay đổi mức độ ý thức, buprenorphin có thể ảnh hưởng đến sự đánh giá người bệnh.

Vì thuốc được chuyển hóa ở gan (tác dụng của buprenorphin có thể tăng và/hoặc kéo dài trong người bệnh suy gan) nên phải sử dụng thận trọng trong suy gan nặng. Khi điều trị phụ thuộc opioid bằng buprenorphin, nên kiểm tra chức năng gan trước và định kì trong quá trình dùng thuốc.

Phải sử dụng thận trọng ở người bệnh ngoại trú, phải cảnh báo là buprenorphin có thể làm giảm khả năng thực hiện các hoạt động nguy hiểm cần sự tỉnh táo tâm thần hoặc khả năng phối hợp của cơ thể (ví dụ, vận hành máy móc, lái xe có động cơ).

Dùng thận trọng ở người có tiền sử nghiện chế phẩm có thuốc phiện.

Khi nhiệt độ tăng, hấp thu buprenorphin từ miếng dán giải phóng thuốc qua da sẽ tăng, vì thế nên tránh để miếng dán tiếp xúc với nguồn nhiệt; bệnh nhân bị sốt hấp thu thuốc cũng tăng. Sau khi bỏ miếng dán 30 giờ, nồng độ thuốc mới giảm xuống 50%. Bệnh nhân có các tác dụng không mong muốn nên được giám sát trong suốt giai đoạn này.

Hiệu lực và tính an toàn chưa được thiết lập ở trẻ em dưới 16 tuổi đối với dạng viên và ở trẻ em dưới 2 tuổi đối với dạng thuốc tiêm.

Thời kỳ mang thai

Thuốc giảm đau tác dụng trung tâm loại morphin có thể gây ức chế hô hấp ở trẻ sơ sinh. Do đó chỉ nên dùng thuốc này khi thật cần thiết, trong những giờ trước khi đẻ. Nếu đã dùng buprenorphin, phải theo dõi hô hấp của đứa trẻ trong thời gian dài, vì nửa đời thải trừ của thuốc rất dài ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc phân bố vào sữa mẹ với lượng nhỏ, khuyến cáo không nên dùng thuốc cho người mẹ trừ khi thật cần thiết hoặc tránh không cho con bú mẹ trong khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trên người nghiện thuốc phiện, buprenorphin có thể gây độc gan cấp, bao gồm tăng men gan, viêm gan vàng da, suy gan, hoại tử gan, hội chứng não gan và hội chứng gan thận. Những phản ứng này cũng có thể xảy ra khi lạm dụng buprenorphin, đặc biệt với liều cao hoặc tiêm tĩnh mạch.

Những ADR về tim mạch và ADR khác (an thần, buồn nôn, nôn, chóng mặt, ra mồ hôi, nhức đầu) của buprenorphin giống các ADR của các opioid kiểu morphin, nhưng tần suất có thể khác. Vì hội chứng cai nghiện yếu hơn, khả năng gây nghiện của buprenorphin ít hơn so với morphin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ thần kinh trung ương: Ngủ lơ mơ, ức chế hô hấp, chóng mặt, nhức đầu, buồn ngủ, hơi choáng váng, lú lẫn.

Tim mạch: Hạ huyết áp.

Hô hấp: Giảm thông khí.

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, khô miệng, táo bón.

Da: Viêm da dị ứng, ngoại ban, mày đay.

Mắt: Co đồng tử.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Toát mồ hôi, phản ứng dị ứng.

Hệ thần kinh trung ương: Sảng khoái, nói líu nhíu, khó chịu, mệt mỏi, tình trạng kích động, lú lẫn.

Tim mạch: Tăng huyết áp, nhịp tim nhanh hoặc chậm, những khác thường về điện tâm đồ.

Hô hấp: Ức chế hô hấp, khó thở, chứng xanh tím, ngừng thở.

Sinh dục - niệu: Bí tiểu tiện.
Thần kinh - cơ và xương: Dị cảm.
Mắt: Nhìn mờ, khác thường về thị giác.
Hiếm gặp ADR < 1/1 000
Hệ thần kinh trung ương: Trầm cảm, ảo giác.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Xử trí tác dụng không mong muốn tương tự các thuốc giảm đau opioid khác. Tuy nhiên, tác dụng của buprenorphin chỉ bị đảo ngược từng phần bởi naloxon.
Naloxon và doxapram đã được dùng để điều trị ức chế hô hấp do buprenorphin gây nên, nhưng chỉ có hiệu quả một phần và trong một số trường hợp hiếm hoàn toàn không hiệu quả. Do đó, phương pháp chủ yếu để điều trị ức chế hô hấp do buprenorphin là hô hấp hỗ trợ hoặc hô hấp nhân tạo và cho thở oxy khi cần thiết.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Buprenorphin hydroclorid tiêm bắp hoặc tiêm chậm tĩnh mạch, ngậm dưới lưỡi và dùng dưới dạng miếng dán giải phóng hoạt chất qua da.
Liều lượng: Để giảm đau từ vừa đến nặng, buprenorphin được dùng theo tất cả các đường nêu trên. Dùng thuốc kéo dài không được khuyến cáo. Cần điều chỉnh liều buprenorphin tùy theo mức độ đau, tình trạng cơ thể người bệnh và những thuốc khác mà người bệnh đang dùng. Để giảm đau vừa và nặng, liều buprenorphin thường dùng tiêm bắp hoặc tĩnh mạch ở trẻ trên 13 tuổi và người lớn là 0,3 - 0,6 mg, cứ 6 - 8 giờ một lần. Liều ban đầu tối đa là 0,3 mg, có thể dùng nhắc lại một lần, sau 30 - 60 phút nếu cần. Phải giảm 50% liều buprenorphin ở người có tăng nguy cơ ức chế hô hấp. Phải đặc biệt thận trọng khi tiêm thuốc tĩnh mạch, nhất là khi tiêm liều ban đầu. Khi thật cần thiết phải dùng liều lên đến 0,6 mg thì chỉ nên dùng theo đường tiêm bắp và chỉ áp dụng đối với người không có nguy cơ bị ức chế hô hấp.
Để điều trị đau sau phẫu thuật, tiêm bắp liều ban đầu 0,3 mg, tiêm nhắc lại một lần sau 30 - 60 phút và rồi cứ 4 - 6 giờ tiêm một lần nếu cần.
Liều ngậm dưới lưỡi 0,2 - 0,4 mg, cứ 6 - 8 giờ một lần, giảm đau tốt. Thuốc được đặt dưới lưỡi cho đến khi tan hoàn toàn, không được nuốt viên thuốc.
Để điều trị đau mạn tính ở người trên 18 tuổi, có thể sử dụng miếng dán giải phóng hoạt chất qua da. Chuẩn liều cho từng bệnh nhân căn cứ trên việc dùng thuốc giảm đau opiat trước đó. Không dùng miếng dán để điều trị đau cấp tính. Có thể dùng tối đa 2 miếng dán nhưng nên dùng đồng thời để tránh nhầm lẫn. Với miếng dán giải phóng từ 35- 70 microgam/giờ, dùng liều khởi đầu không quá 35 microgam/giờ cho bệnh nhân chưa dùng giảm đau opioid; ở người đã dùng giảm đau opioid, liều khởi đầu dựa trên đáp ứng dùng thuốc 24 giờ trước đó. Sau 96 giờ nên thay một miếng dán mới ở một vị trí khác và tránh dán lại cùng một vị trí trong ít nhất 6 ngày. Với miếng dán giải phóng từ 5 - 20 microgam/giờ, liều khởi đầu không nên quá 5 microgam/giờ. Sau 7 ngày nên thay một miếng dán mới ở một vị trí khác và tránh dán lại cùng một vị trí trong ít nhất 3 tuần.
Trẻ em 2 tuổi trở lên, dùng liều buprenorphin 2 - 6 microgam/kg tiêm bắp hoặc tiêm chậm tĩnh mạch, cứ 6 - 8 giờ một lần; không áp dụng một khoảng cách cố định về liều cho tới khi xác định được khoảng cách thích hợp bằng quan sát người bệnh trên lâm sàng.

Tương tác thuốc
Vì buprenorphin có thể làm tăng tác dụng của các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác gồm những thuốc chủ vận của thụ thể opiat, thuốc gây mê, thuốc kháng histamin, thuốc trấn tĩnh (ví dụ, các phenothiazin), thuốc an thần và gây ngủ (ví dụ, các benzodiazepin), và rượu, nên phải sử dụng thận trọng buprenorphin và phải giảm liều lượng các thuốc nếu dùng đồng thời.
Tránh dùng kết hợp buprenorphin với barbiturat.
Tác dụng giảm đau của buprenorphin tăng lên khi dùng đồng thời với fentanyl, droperidol hoặc naloxon.
Suy hô hấp và trụy tim mạch đã xảy ra ở nhiều người bệnh đã được tiêm tĩnh mạch buprenorphin và đồng thời uống diazepam; người bệnh hồi phục sau khi điều trị bằng hô hấp hỗ trợ và tiêm tĩnh mạch doxapram. Nhịp tim chậm, ức chế hô hấp và ngủ lơ mơ kéo dài đã xảy ra sau khi tiêm tĩnh mạch buprenorphin trong khi mổ ở người bệnh đã uống lorazepam trước khi mổ. Người bệnh hồi phục sau khi điều trị bằng atropin tiêm tĩnh mạch và hô hấp hỗ trợ.
Vì các thuốc ức chế monoamin oxydase (MAO) có thể làm tăng tác dụng của các thuốc ức chế thần kinh trung ương, nên phải thận trọng khi sử dụng buprenorphin đồng thời với một thuốc ức chế MAO.
Buprenorphin cũng làm tăng tác dụng của thuốc tê (ví dụ, bupivacain, mepivacain).
Dùng chung với các thuốc khác cũng có khả năng gây độc cho gan, làm tăng nguy cơ tổn thương gan.
Ketoconazol ức chế chuyển hóa buprenorphin nên làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương.
Các thuốc kháng virus (như ritonavir, tipranavir...) có thể gây ức chế hoặc cảm ứng CYP3A4 nên có thể tương tác với buprenorphin, làm tăng hoặc giảm nồng độ thuốc trong huyết tương.

Độ ổn định và bảo quản
Viên nén và thuốc tiêm buprenorphin được bảo quản tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 40 ºC, tốt hơn là ở trong khoảng 15 - 30 ºC. Tránh không để thuốc tiêm đóng băng.

Tương kỵ
Thuốc tiêm buprenorphin hydroclorid tương kỵ với thuốc tiêm diazepam và lorazepam.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Triệu chứng quá liều gồm ức chế hệ thần kinh trung ương, đồng tử co nhỏ, hạ huyết áp, nhịp tim chậm, các triệu chứng về hô hấp.
Xử trí: Khi quá liều buprenorphin cấp tính, phải theo dõi cẩn thận tình trạng hô hấp và tim của người bệnh. Quan trọng nhất là lập lại sự trao đổi hô hấp đầy đủ bằng cách duy trì đường thở thông suốt và sử dụng hô hấp hỗ trợ hoặc hô hấp nhân tạo. Những biện pháp hồi sức khác, như thở oxy, tiêm truyền tĩnh mạch và thuốc tăng huyết áp cũng được dùng nếu cần. Trong điều trị quá liều buprenorphin thì doxapram và naloxon có thể có phần nào hiệu quả, nhưng đối với suy giảm hô hấp do buprenorphin thì doxapram và naloxon có thể không hiệu quả và do đó không thể dùng để điều trị ức chế hô hấp do buprenorphin; thay vào đó, hô hấp hỗ trợ hay hô hấp nhân tạo và thở oxy là cần thiết và được coi là phương pháp chính để điều trị quá liều buprenorphin.

Thông tin qui chế
Thuốc hướng tâm thần.

BUSULFAN

Tên chung quốc tế: Busulfan.

Mã ATC: L01AB01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, loại alkyl hoá, nhóm alkyl sulfonat.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén hoặc viên bao 2 mg.

Lọ hoặc ống 10 ml (60 mg): Dung dịch 6 mg/ml trong dung môi gồm có 33% dimethylacetamid và 67% polyethylen glycol (tt/tt).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Busulfan là một thuốc alkyl hóa, có tác dụng ngăn cản sự sao chép ADN và phiên mã ARN, nên làm rối loạn chức năng của acid nucleic, và có tác dụng không đặc hiệu đến các pha của chu kỳ phân chia tế bào. Busulfan có 2 nhóm methansulfonat không bền, đính vào các đầu đối diện nhau của mạch alkyl có 4 carbon.

Trong nước, busulfan bị thủy phân, giải phóng ra các nhóm methansulfonat, và sản sinh ra các ion carbon hoạt động, có khả năng alkyl hóa ADN, nên gây độc tế bào. Busulfan có hoạt tính ức chế miễn dịch yếu.

Busulfan có tác dụng ức chế chọn lọc đến tủy xương. Với liều thấp, thuốc ức chế quá trình tạo bạch cầu hạt, và ở một mức độ ít hơn ức chế cả quá trình tạo tiểu cầu; nhưng rất ít tác dụng đến tế bào lympho. Với liều cao hơn, thuốc ức chế mạnh tủy xương. Do tính chất tác dụng chọn lọc, nên busulfan được dùng để làm nhẹ bớt các triệu chứng của bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (lách bớt to, cảm giác dễ chịu, số lượng bạch cầu giảm, huyết cầu tố tăng), nhưng bệnh không khỏi và bệnh dần dần trở nên kháng thuốc.

Busulfan có tác dụng điều trị triệu chứng bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (CML: chronic myelogenous leukemia), kể cả CML có nhiễm sắc thể Philadelphia. Tuy nhiên, trong trường hợp CML nói chung, interferon-alpha dùng đơn độc hoặc phối hợp với cytarabin là phương pháp điều trị được lựa chọn hàng đầu và tốt hơn; còn trong trường hợp CML có nhiễm sắc thể Philadelphia, hydroxyurê là thuốc được lựa chọn tốt hơn busulfan.

Busulfan là thuốc cần thiết và được lựa chọn đầu tiên, dùng đơn độc, hoặc phối hợp với cyclophosphamid để điều trị bổ trợ, trước khi ghép tủy dị gen ở người bệnh CML.

Gần đây, các thuốc ức chế tyrosin kinase như imatinib điều trị CML có hiệu quả cao với độc tính thấp nên các thuốc hóa chất như busulfan trở thành lựa chọn thứ yếu.

Dược động học

Hiện vẫn chưa có phương pháp phân tích định lượng nồng độ busulfan và các chất chuyển hóa trong mô hoặc huyết tương. Các nghiên cứu dược động học của busulfan phải dùng busulfan đánh dấu phóng xạ (^{35}S, ^{14}C, tritium). Dược động học của busulfan tiêm và busulfan uống tương tự nhau.

Busulfan uống hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hoá. Sau khi uống thuốc được 0,5 - 2 giờ đã thấy busulfan trong tuần hoàn. Dùng busulfan tiêm tĩnh mạch cho người bệnh 0,8 mg/kg, cứ 6 giờ một lần, trong 4 ngày liên tiếp, phối hợp với cyclophosphamid trước khi ghép tế bào gốc tạo máu dị gen, nồng độ đỉnh trong huyết tương 1,222 nanogam/ml (496 - 1,684 nanogam/ml) và diện tích dưới đường cong AUC khoảng 1,167 micromol.phút (556 - 1 673 micromol.phút).

Busulfan có phân tử nhỏ và ưa mỡ nên dễ dàng qua hàng rào máu - não và được phân bố vào dịch não tủy với nồng độ xấp xỉ bằng nồng độ trong huyết tương. Khoảng 32% busulfan liên kết không đảo ngược với protein huyết tương. Còn chưa biết thuốc có tiết được vào sữa hay không.

Dùng busulfan tiêm tĩnh mạch cho người bệnh 0,8 mg/kg, cứ 6 giờ một lần trong 4 ngày, phối hợp với cyclophosphamid trước khi ghép tế bào gốc tạo máu dị gen, độ thanh thải là 2,52 ml/phút/kg (1,49 - 4,31 ml/phút/kg). Độ thanh thải busulfan ở trẻ em cao hơn ở người lớn. Khả dụng sinh học của busulfan ở trẻ em thấp hơn ở người lớn. Khả dụng sinh học của busullfan uống thay đổi nhiều theo cá thể, nhất là ở trẻ em.

Busulfan bị chuyển hóa mạnh và nhanh chóng được thải khỏi huyết tương. Ở người lớn, nửa đời thải trừ của busulfan sau khi uống vào khoảng 2,6 giờ. Busulfan được chuyển hóa mạnh ở gan, chủ yếu bởi liên hợp với glutation rồi sau đó liên hợp này bị oxy hóa ở gan. Đã có ít nhất 12 chất chuyển hoá được phân lập, trong đó có acid methansulfonic và 3-hydroxytetrahydrothiophen-1,1-dioxyd là những chất không độc đối với tế bào.

Busulfan thải trừ chậm qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa. Khoảng 30 - 60% liều dùng được thải trừ trong vòng 48 giờ; không quá 2% được bài tiết theo nước tiểu dưới dạng không thay đổi trong vòng 24 giờ. Lượng thuốc được đào thải qua phân không đáng kể. Do busulfan ít tan trong nước và được chuyển hóa nhanh nên thẩm tách máu chỉ lấy được một lượng nhỏ busulfan chưa bị biến đổi.

Chỉ định

Bệnh bạch cầu mạn dòng tuỷ (để làm giảm bệnh); sử dụng phối hợp với cyclophosphamid để chuẩn bị trước khi ghép tủy.

Xơ hóa tủy xương, tăng hồng cầu vô căn, tăng tiểu cầu.

Chống chỉ định

Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy đã kháng busulfan trong lần điều trị trước.

Không dùng busulfan khi chưa chẩn đoán đúng là bị các bệnh ghi trong phần chỉ định.

Mẫn cảm với busulfan hoặc các thành phần khác có trong thuốc.

Thận trọng

Busulfan có độc tính cao, chỉ số điều trị thấp, đáp ứng điều trị thường không xảy ra nếu không gây độc. Do đó, chỉ được dùng thuốc khi có thầy thuốc chuyên khoa ung thư chỉ định điều trị và theo dõi trong quá trình điều trị.

Người tiêm thuốc và thao tác với thuốc phải được huấn luyện, đặc biệt là trong ghép tế bào gốc tạo máu, và biết xử trí khi người bệnh bị giảm nặng các huyết cầu.

Người bệnh dùng thuốc dễ bị suy tuỷ, dẫn đến nhiễm khuẩn và xuất huyết. Vì các tai biến này có thể dẫn đến tử vong, cần hướng dẫn người bệnh phải báo ngay cho thầy thuốc nếu thấy sốt, đau họng, chảy máu bất thường, người bầm tím hoặc thiếu máu.

Trước và trong khi điều trị, cần xét nghiệm máu định kỳ (như hemoglobin hoặc hematocrit; bạch cầu và công thức bạch cầu, tiểu cầu) ít nhất mỗi tuần một lần.

Nếu điều trị với liều cao thì phải xét nghiệm tế bào máu và chức năng gan hàng ngày.

Vì tác dụng ức chế tối đa tủy xương xảy ra chậm, nên phải ngừng thuốc tạm thời hoặc giảm liều khi có dấu hiệu đầu tiên của ức chế tủy xương. Trong một số trường hợp, xét nghiệm tủy xương có thể cần cùng với xét nghiệm máu. Quyết định về thay đổi liều hoặc tiếp tục dùng thuốc phải dựa vào kết quả xét nghiệm máu. Không được dùng busulfan khi không có điều kiện xét nghiệm máu ít nhất tuần một lần.

Dùng busulfan, phải thật thận trọng với người bệnh có tủy xương đã có tổn hại, do trước đây đã dùng thuốc gây ức chế tủy xương, hoặc liệu pháp tia xạ, hoặc tủy xương đang giai đoạn phục hồi.

Ngoài độc tính cao với máu và phổi, cần hướng dẫn người bệnh biết các tai biến khác, để nếu xảy ra, phải báo ngay cho thầy thuốc biết như yếu đột ngột, mệt mỏi bất thường, chán ăn, giảm cân, buồn nôn và nôn, xạm da kèm hội chứng suy mòn, hoặc hội chứng kiểu Addison.

Người bị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy thường có tăng acid uric huyết, cần phải điều trị trước khi dùng busulfan (bù đủ nước và dùng alopurinol).

Khi dùng busulfan liều cao, cần đề phòng cơn co giật, nhất là ở người có tiền sử động kinh, chấn thương sọ não, bằng cách cho dùng các thuốc nhóm benzodiazepin.

Cần thông báo cho người bệnh biết các tai biến khác có thể xảy ra như vô sinh, mất kinh, tăng sắc tố da, quá mẫn, khô da và niêm mạc, đục thủy tinh thể. Busulfan cũng có thể gây đột biến và gây ung thư.

Những người bệnh bị bệnh thiếu máu Cooley (hoặc thiếu máu Địa trung hải) dễ bị tử vong khi dùng phối hợp busulfan với cyclophosphamid do bị chèn ép tim. Đau bụng và nôn là những biểu hiện trước khi xảy ra chèn ép tim.

Với trẻ em, tính an toàn và hiệu quả của busulfan tiêm chưa xác định được, nên không khuyến cáo dùng cho trẻ em. Busulfan uống đáp ứng kém với bệnh bạch cầu mạn dòng tủy typ "thanh thiếu niên". Bệnh này thường xảy ra ở trẻ em không có nhiễm sắc thể Philadelphia. Liều dùng có thể được áp dụng như liều người lớn tính theo cân nặng.

Với người cao tuổi, tính an toàn và hiệu quả của busulfan còn chưa xác định được. Trong nghiên cứu lâm sàng giai đoạn II, dùng busulfan tiêm như một thành phần trong phác đồ điều trị trước khi cấy ghép tế bào gốc tạo máu dị gen, thấy 5 trong số 61 người bệnh trên 55 tuổi (57 - 64 tuổi) đều có kết quả.

Thời kỳ mang thai

Busulfan gây tổn hại cho thai khi dùng cho phụ nữ mang thai. Nếu có thể, nên tránh dùng thuốc khi mang thai, đặc biệt trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Cần có biện pháp tránh thai, khi có vợ hoặc chồng đang điều trị busulfan.

Dimethylacetamid là dung môi thường được dùng để pha thuốc busulfan tiêm, cũng có thể gây tổn hại cho thai khi dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết busulfan có bài tiết được vào sữa mẹ không. Nhưng do thuốc có thể gây tai biến rất nặng cho trẻ, nên cần xem xét để quyết định, hoặc là không dùng thuốc, hoặc nếu dùng thuốc thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Busulfan rất độc. Thử lâm sàng trên 61 người bệnh bị các thể ung thư máu khác nhau, được ghép tế bào gốc tạo máu dị gen mà trong phác đồ có busulfan tiêm. Tỷ lệ tử vong: tử vong 2 (3,3%) trong vòng 28 ngày sau khi cấy ghép và thêm 6 tử vong (9,8%) từ ngày 29 đến ngày 100 sau khi cấy ghép.

Thường gặp, ADR > 1/100 (đa số trên 50% đến 100%).

Máu: Suy tủy (gần 100%), giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, dẫn đến nhiễm khuẩn, viêm phổi. Ức chế tủy xương có thể kéo dài rất lâu hoặc không hồi phục được.

Tiêu hoá: Buồn nôn và nôn (gần 100%), viêm miệng, ỉa chảy hoặc táo bón, chán ăn, đau bụng, khó tiêu; tỷ lệ thấp hơn là tắc ruột, khô miệng, trướng bụng, viêm tuỵ, viêm thực quản, nôn ra máu. Busulfan uống, tai biến cũng như loại tiêm, nhưng mức độ thấp hơn; ngoài ra, còn khô nứt môi, viêm niêm mạc miệng, viêm lưỡi.

Thần kinh: Chóng mặt, nhìn mờ, mất ý thức, máy cơ, cơn giật rung cơ, co giật, mất ngủ, lo âu, nhức đầu, chóng mặt, trầm cảm, lú lẫn, ảo giác, ngủ lịm, mê sảng. Busulfan uống liều cao cũng gây ra các tai biến như trên.

Da: Tăng sắc tố da.

Gan: Bệnh tắc tĩnh mạch gan, thường do busulfan phối hợp với cyclophosphamid hoặc thuốc chữa ung thư khác trước khi ghép tủy xương, có thể dẫn đến tử vong. Ngoài ra, vàng da ứ mật, xơ hóa gan, teo tế bào gan, hoại tử gan, tăng bilirubin, tăng ALT, tăng phosphatase kiềm.

Thận và chuyển hoá: Tăng acid uric huyết, bệnh thận do acid uric, sỏi thận, suy thận cấp, hội chứng giống suy tuyến thượng thận kiểu Addison, nhưng không có dấu hiệu sinh hóa suy tuyến thượng thận; tăng glucose huyết, giảm magnesi huyết, kali huyết, calci huyết, phosphat huyết và natri huyết; tăng creatinin, tăng urê huyết; giảm niệu, huyết niệu và khó đái; viêm bàng quang xuất huyết.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Phổi và hô hấp: Hội chứng "phổi do busulfan" (loạn sản phổi phế quản, kèm xơ phổi kẽ lan tỏa). Ngoài ra, còn khó thở, ho, hen, thở sâu nhanh; viêm mũi, chảy máu mũi, viêm họng. Tỷ lệ thấp hơn có xẹp phổi, tràn dịch phổi, viêm xoang, ho ra máu.

Tim mạch: Chèn ép tim dẫn đến tử vong xảy ra ở một số trường hợp bệnh nhi bị thalassemia được dùng busulfan phối hợp cyclophosphamid chuẩn bị cho ghép tủy, xơ màng trong tim, nhịp tim nhanh, huyết khối, tăng hoặc hạ huyết áp, loạn nhịp tim, rung nhĩ, ngoại tâm thu thất, suy thất trái, tràn dịch màng ngoài tim.

Miễn dịch: Bệnh do ghép dẫn đến tử vong khi dùng busulfan trong phác đồ điều trị bổ trợ trước khi cấy ghép tế bào gốc tạo máu dị gen.

Da: Phát ban, ngứa, phản ứng dị ứng, rụng tóc, biến màu da, trứng cá, viêm da tróc vảy. Viêm và đau ở chỗ tiêm.

Mắt: Đục thủy tinh thể.

Thần kinh: co giật nếu dùng liều cao.

Xương - cơ: Đau lưng, đau cơ, đau khớp, nhược cơ.

Giảm khả năng sinh sản, giảm chức năng sinh dục.

Đột biến, ung thư: Sai lạc nhiễm sắc thể, ung thư thứ phát.

Khác: Sốt, suy nhược, rối loạn thính giác, vú to ở đàn ông, nấc, loạn sản tế bào.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu huyết cầu giảm nặng, phải ngừng thuốc. Sự phục hồi sau ngừng thuốc thường chậm hơn so với các thuốc alkyl hóa khác, có thể kéo dài 1 tháng đến 2 năm. Vì vậy, nếu loại huyết cầu nào giảm nhiều, thì phải truyền loại huyết cầu đó. Phải xét nghiệm, đếm tế bào máu hàng ngày cho đến khi phục hồi. Phải điều trị tích cực chống nhiễm khuẩn.

Để phòng ngừa co giật, nhất là người bệnh đã có tiền sử co giật, hoặc bị chấn thương ở đầu, hoặc đã dùng thuốc gây co giật, cần dùng thuốc chống co giật như phenytoin.

Để tránh bệnh tắc tĩnh mạch gan, đe dọa đến tính mạng người bệnh trong phác đồ điều trị trước khi ghép tế bào gốc tạo máu, cần xét nghiệm phosphatase kiềm, bilirubin, AST, ALT khi dùng busulfan và xét nghiệm hàng ngày từ khi ghép cho đến ngày thứ 28 để phát hiện sớm độc với gan. Các yếu tố nguy cơ bị tắc tĩnh mạch gan là khi tổng liều busulfan vượt quá 16 mg/kg, hoặc dùng phối hợp với các thuốc alkyl hóa khác, hoặc trước đó đã dùng liệu pháp tia xạ, đã dùng hóa trị liệu 3 lần trở lên, hoặc đã ghép tủy trước đó.

Khi thấy có biểu hiện bệnh thận do acid uric, sỏi thận, suy thận cấp, cần bù đủ dịch, kiềm hóa nước tiểu và dùng chất ức chế xanthin oxidase như alopurinol.

Khi phát hiện có dấu hiệu đầu tiên của hội chứng "phổi do busulfan", phải ngừng thuốc ngay. Có thể dùng corticosteroid, hô hấp nhân tạo; chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc có thể uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch.

Pha chế dung dịch busulfan tiêm truyền và cách sử dụng:

Không được tiêm tĩnh mạch trực tiếp busulfan trong ống tiêm hoặc lọ, mà phải pha loãng để truyền tĩnh mạch. Dùng dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để pha loãng busulfan đến nồng độ khoảng 0,5 mg/ml. Mỗi ống tiêm busulfan đều được cung cấp một cái lọc nylon có lỗ lọc 5 micromét.

Trước khi pha, phải tính thể tích dung dịch busulfan cần dùng. Phải hút dung dịch busulfan qua bộ phận lọc đã được cung cấp, lấy đúng bằng thể tích dung dịch busulfan đã tính. Dùng một kim tiêm mới, bơm dung dịch thuốc vào một túi truyền hoặc một bơm truyền tĩnh mạch đã có sẵn thể tích dịch pha loãng cũng đã được tính toán. Phải bơm dung dịch thuốc vào dịch pha loãng, không được bơm dịch pha loãng vào dung dịch thuốc. Dịch truyền busulfan đã pha loãng phải lắc trộn kỹ để đảm bảo thuốc trộn đều.

Người pha thuốc, truyền thuốc và thao tác với thuốc phải được huấn luyện, phải đi găng bảo vệ, mặc quần áo bảo hộ, đeo kính, đeo khẩu trang trong khi sử dụng thuốc. Phải có tủ hốt (hood) an toàn để pha thuốc.

Khi thuốc tiếp xúc với da sẽ gây phản ứng trên da. Nếu không may, thuốc dây bẩn vào da hoặc niêm mạc, cần phải rửa ngay thật kỹ với nhiều nước.

Lọ hoặc ống busulfan tiêm và các dung dịch thuốc đã pha loãng phải luôn luôn kiểm tra bằng mắt thường, nếu có kết tủa, vẩn đục hoặc đổi màu thì phải vứt bỏ.

Dung dịch busulfan đã pha loãng nên được truyền qua một cathete tĩnh mạch trung tâm, bằng một bơm truyền có điều khiển tốc độ để truyền trong 2 giờ. Trước và sau mỗi lần truyền dung dịch busulfan phải truyền khoảng 5 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%.

Liều dùng:

Điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy có ghép tế bào gốc tạo máu dị gen:

Khi dùng phối hợp với cyclophosphamid trước khi ghép tế bào gốc tạo máu dị gen, liều khuyến cáo của busulfan tiêm tĩnh mạch mỗi lần là 0,8 mg/kg trọng lượng lý tưởng hoặc trọng lượng thực của cơ thể (dùng trọng lượng nào thấp hơn), cứ 6 giờ một lần, trong 4 ngày liên tiếp (tổng cộng là 16 lần).

Đối với người béo phì, liều busulfan phải tính dựa vào trọng lượng cơ thể lý tưởng có điều chỉnh (bằng trọng lượng lý tưởng cộng với 0,25 lần của hiệu số giữa trọng lượng thực trừ trọng lượng lý tưởng của cơ thể).

Tất cả mọi người bệnh cần dùng trước phenytoin để phòng ngừa các cơn co giật. Ngoài ra, mọi người bệnh đều phải dùng thuốc chống nôn, trước khi tiêm busulfan liều đầu tiên và theo một phác đồ nhất định trong suốt quá trình tiêm busulfan.

Cyclophosphamid mỗi ngày dùng liều 60 mg/kg truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, dùng 2 ngày liền, bắt đầu 6 giờ sau liều tiêm busulfan lần thứ 16. Sau 2 ngày tiêm cyclophosphamid, nghỉ 1 ngày, rồi ghép tủy.

Khi dùng busulfan uống như một thành phần trong phác đồ điều trị trước khi cấy ghép tế bào gốc tạo máu dị gen, liều busulfan là 4 mg/kg mỗi ngày trong 4 ngày.

Liều khuyên dùng tiêm tĩnh mạch dựa trên cân nặng áp dụng cho trẻ em đến 17 tuổi được ghép tủy: Dưới 9kg: 1mg/kg; từ 9 đến 16 kg: 1,2 mg/kg; từ 16 đến 23 kg: 1,1 mg/kg; từ 23 đến 34 kg: 950 microgam/kg; trên 34 kg: 800 microgam/kg. Cách 6 giờ dùng 1 liều trong bốn ngày để đạt tổng số là 16 liều busulfan được pha loãng và truyền tĩnh mạch. Chỉ dùng cyclophosphamid hoặc melphalan sau liều busulfan cuối cùng ít nhất là 24 giờ.

Điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy theo hóa trị liệu thông thường:

Liều busulfan uống phải tùy theo từng cá thể dựa vào đáp ứng lâm sàng, huyết học và sự dung nạp thuốc của người bệnh để thu được kết quả điều trị tối ưu với tai biến tối thiểu.

Để điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy, liều thường dùng cho người lớn của busulfan là 4 - 8 mg mỗi ngày, nhưng giới hạn dùng thường thay đổi nhiều tùy theo người bệnh (1 - 12 mg mỗi ngày). Nếu tính liều theo trọng lượng cơ thể thì dùng liều 0,06 mg/kg hoặc 1,8 mg/m^2.

Một số thầy thuốc khuyến cáo dùng liều 0,065 - 0,1 mg/kg mỗi ngày. Nếu dùng liều trên 4 mg mỗi ngày, số lượng bạch cầu sẽ giảm nhanh, nhưng chỉ nên dùng khi bệnh nặng. Liều cao hơn sẽ làm tăng nguy cơ bất sản tủy xương.

Số lượng bạch cầu giảm thường không thấy trong 10 - 15 ngày điều trị đầu tiên, thậm chí có thể còn tăng trong giai đoạn này, đây không phải do kháng thuốc, cũng không được tăng liều.

Số lượng bạch cầu có thể còn tiếp tục giảm sau hơn 1 tháng ngừng thuốc; vì vậy, cần ngừng busulfan khi số lượng bạch cầu giảm đến xấp xỉ 15 000/mm^3. Một số thầy thuốc cho dùng busulfan đến khi bạch cầu giảm còn dưới 10 000/mm^3; trong khi nhiều thầy thuốc khác cho ngừng thuốc khi bạch cầu còn trong khoảng 15 000 - 20 000/mm^3; một số khác lại thực hiện giảm liều tùy theo mức độ giảm bạch cầu.

Sau khi ngừng thuốc, cần xét nghiệm bạch cầu mỗi tháng 1 lần. Nếu thấy bạch cầu lại tăng, đạt mức trên 50 000/mm^3 phải dùng busulfan trở lại.

Còn chưa có sự thống nhất là nên dùng busulfan theo cách dùng liên tục hoặc ngắt quãng. Sau khi bạch cầu của người bệnh đã giảm đến mức cần thiết thì nhiều thầy thuốc cho dùng liều duy trì. Nhưng nhiều người khác cho rằng, độc tính ít xảy ra hơn khi dùng ngắt quãng, tức là khi bạch cầu giảm đến mức đạt yêu cầu thì ngừng thuốc, và chỉ dùng liều duy trì cho người bệnh nào mà nếu ngừng thuốc, bạch cầu lại tăng ngay.

Khi sự giảm bạch cầu không duy trì được trên 3 tháng, thì phải điều trị duy trì với liều 1 - 3 mg mỗi ngày để phòng ngừa tái phát. Liều duy trì tuỳ theo người bệnh, có thể chỉ 2 mg một tuần, nhưng có khi phải dùng đến 4 mg mỗi ngày.

Liều busulfan dùng cho trẻ em là 0,06 - 0,12 mg/kg hoặc 1,8 - 4,6 mg/m^2 mỗi ngày. Cần phải điều chỉnh liều để duy trì số lượng bạch cầu vào khoảng 20 000/mm^3.

Điều trị bệnh tăng hồng cầu vô căn (polycythaemia vera): Liều thường dùng là 4 - 6 mg/ngày liên tục trong 4 đến 6 tuần. Theo dõi chặt chẽ về huyết học. Liều duy trì bằng nửa liều điều trị. Nếu bị tái phát thì lặp lại trị liệu.

Điều trị tăng tiểu cầu không rõ nguyên nhân: 2 - 4 mg/ngày

Điều trị xơ hóa tủy xương: Liều khởi đầu là 2 - 4 mg/ngày. Liều duy trì: Liều như trên nhưng dùng cách ngày (2 - 3 lần/tuần).

Tương tác thuốc

Khi dùng phối hợp busulfan với thuốc khác cũng gây ức chế tủy xương, thì phải giảm liều busulfan.

Dùng phối hợp busulfan với các thuốc gây độc tế bào có thể gây độc với phổi rất nặng, có thể dẫn đến tử vong.

Độc tính với gan, giãn tĩnh mạch thực quản, tăng áp lực tĩnh mạch cửa khi dùng phối hợp busulfan và thioguanin kéo dài. Độc tính với gan được biểu hiện bằng tăng nồng độ enzym gan và gan tăng sản (tái sinh thành cục). Các tác dụng tương tự không thấy thông báo ở người dùng busulfan đơn độc.

Itraconazol làm giảm độ thanh thải của busulfan khoảng 25%. Vì vậy, dùng phối hợp có thể sẽ làm AUC của busulfan tăng, dẫn đến tắc tĩnh mạch gan.

Phenytoin làm tăng độ thanh thải của busulfan khoảng 15% hoặc hơn, do gây cảm ứng enzym glutathion-S-transaminase (GST). Vì busulfan có thể gây co giật, nên thường dùng phối hợp busulfan với phenytoin. Nếu không dùng phenytoin hoặc thay phenytoin bằng thuốc chống co giật khác không gây cảm ứng GST, sẽ làm giảm độ thanh thải của busulfan. Vì vậy, nếu dùng loại thuốc chống co giật không phải phenytoin cần theo dõi nồng độ busulfan trong huyết tương của người bệnh khi tiêm busulfan.

Dùng acetaminophen phối hợp với busulfan hoặc dùng trong vòng 72 giờ trước busulfan sẽ làm giảm độ thanh thải của busulfan.
Nồng độ cyclophosphamid huyết thanh có thể tăng nếu được dùng sớm (< 24 giờ) sau khi dùng busulfan. Cần chú ý đến điều này khi lập kế hoạch điều trị. Dùng busulfan và cyclophosphamid trước khi ghép tủy xương có thể là nguyên nhân gây những cơn co giật ở bệnh nhân được ghép tủy.

Độ ổn định và bảo quản
Viên busulfan được để trong bao bì kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ẩm, tránh ánh sáng.
Lọ hoặc ống tiêm busulfan để ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Khi hòa loãng trong dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%, dung dịch busulfan ổn định được 8 giờ ở nhiệt độ khoảng 25 °C, nên phải được truyền xong trong vòng 8 giờ. Dung dịch busulfan hòa loãng với dung dịch tiêm natri clorid 0,9% ổn định 12 giờ nếu được để ở 2 - 8 °C, nên phải được truyền hết trong vòng 12 giờ kể từ khi pha.

Tương kỵ
Thuốc tiêm busulfan tương kỵ với nhiều loại thuốc, vì vậy, không được trộn hoặc truyền dung dịch busulfan với các dung dịch khác, nếu không biết rõ là có tương hợp.
Không được dùng bơm tiêm bằng polycarbonat để pha thuốc hoặc để tiêm thuốc.

Quá liều và xử trí
Tác dụng độc chủ yếu của busulfan là trên tủy xương, nhưng cũng ảnh hưởng đến cả hệ thần kinh trung ương, gan, phổi, tiêu hoá. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu khi bị ngộ độc busulfan. Nếu xảy ra quá liều, phải theo dõi chặt chẽ về huyết học và thực hiện các biện pháp hỗ trợ tích cực. Nếu uống quá liều vừa mới xảy ra, cần gây nôn hoặc rửa dạ dày. Nếu người bệnh hôn mê hoặc co giật, không có phản xạ nôn, có thể rửa dạ dày nhưng phải đặt ống nội khí quản để tránh hít các chất trong dạ dày vào phổi. Cho uống than hoạt sau khi đã gây nôn và rửa dạ dày.
Có thể thẩm tách máu khi dùng quá liều busulfan. Ngoài ra, có thể dùng glutathion để liên hợp với busulfan tạo ra chất chuyển hóa ít độc.

Thông tin quy chế
Busulfan có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

BUTYLSCOPOLAMIN

Tên chung quốc tế: Butylscopolamine.

Mã ATC: A03BB01.

Loại thuốc: Chống co thắt, kháng muscarinic.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên bao đường: 10 mg.
Ống tiêm: 20 mg/1ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Butylscopolamin là dẫn xuất benladon bán tổng hợp, hợp chất amoni bậc bốn, được dùng dưới dạng butylscopolamin bromid (còn có tên là hyoscin butylbromid). Thuốc có tác dụng kháng cholinergic ngoại biên, không có tác dụng trung ương do thuốc không qua được hàng rào máu - não. Thuốc tác động như một chất đối kháng hệ muscarinic, ngăn ngừa tác dụng của acetylcholin bằng cách phong bế không để acetylcholin kết hợp với các thụ thể muscarinic. Các hợp chất amoni bậc bốn ức chế tác dụng muscarinic của acetylcholin ở cơ trơn, cơ tim, nút xoang - nhĩ và nhĩ - thất, các tuyến ngoại tiết. Các thuốc kháng cholinergic có thể làm giảm (phụ thuộc liều) sự vận động và bài tiết của đường tiêu hóa, giảm trương lực bàng quang và niệu quản, có thể làm giãn nhẹ ống dẫn mật và túi mật. Các liều nhỏ hơn của thuốc kháng cholinergic thường gây giãn đồng tử, làm tăng nhịp tim, ức chế tiết nước bọt, dịch phế quản, mồ hôi và làm giảm điều tiết của mắt. Các liều cao hơn làm giảm sự vận động ở đường tiêu hóa và tiết niệu, ức chế bài tiết acid dạ dày. Butylscopolamin bromid cũng được dùng để điều trị đau bụng kinh, nhưng có tác giả cho rằng tác dụng chống co thắt thường không làm giảm đau có ý nghĩa. Butylscopolamin bromid là hợp chất amoni bậc bốn, không vào được TKTW, nên không có những tác dụng phụ kháng acetylcholin ở hệ TKTW.
Dược động học
Sau khi uống, butylscopolamin bromid ít hấp thu qua đường tiêu hóa, chỉ khoảng 8 - 10% liều uống được hấp thu. Gắn với protein huyết tương 3 - 11%. Thuốc phân bố nồng độ cao ở đường tiêu hóa, gan và thận. Thuốc không qua hàng rào máu - não. V_d là 3,5 lít/kg. Nửa đời trong huyết tương khoảng 8 giờ. Khoảng 90% liều uống thải trừ trong phân và dưới 10% thải trừ trong nước tiểu. Sau khi tiêm tĩnh mạch, khoảng 40% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu.

Chỉ định
Các trường hợp co thắt nội tạng cấp tính: Cơn đau quặn thận, cơn đau đường mật.
Làm giảm cơn đau do co thắt cơ trơn ở đường tiêu hóa và đường tiết niệu - sinh dục.
Hội chứng ruột kích thích.
Chăm sóc giảm nhẹ trong điều trị cơn đau bụng.
Chống co thắt cơ trơn trong các quá trình chẩn đoán: Chụp chiếu X-quang để chẩn đoán phân biệt tắc nghẽn cơ học với co thắt cơ năng và dùng để giảm co thắt, giảm đau trong chụp X-quang thận - niệu quản. Thuốc còn được dùng trong nội soi dạ dày - tá tràng để chống co thắt cơ trơn cản trở cho thủ thuật.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với butylscopolamin.
Glôcôm góc đóng, tắc nghẽn đường tiết niệu (ví dụ tắc nghẽn cổ bàng quang do phì đại tuyến tiền liệt), tắc nghẽn đường tiêu hóa, viêm loét ruột kết nặng hoặc phình đại tràng nhiễm độc, liệt ruột, mất trương lực ruột, loạn nhịp tim nhanh, bệnh nhược cơ.
Xuất huyết cấp khi tình trạng tim mạch không ổn định.

Thận trọng
Do thuốc kháng acetylcholin có thể làm giảm tiết mồ hôi và làm ảnh hưởng đến điều tiết thân nhiệt, nên butylscopolamin phải được dùng thận trọng với người sốt cao hoặc đang ở trong môi trường nhiệt độ cao.
Thận trọng khi dùng ở người cao tuổi và trẻ em vì có thể nhạy cảm hơn với các ADR của thuốc.
Thận trọng ở bệnh nhân cường giáp, bị bệnh gan hoặc thận, tăng huyết áp, suy tim sung huyết và bệnh mạch vành, bệnh phổi mạn tính, bệnh thần kinh thực vật, loét dạ dày, trào ngược dạ dày - thực quản, khô miệng, đã biết hoặc nghi ngờ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, tiêu chảy, viêm loét ruột kết nhẹ đến trung bình, tắc nghẽn một phần đường tiết niệu.
Trong quá trình dùng thuốc để điều trị, có thể có rối loạn điều tiết thị giác, nên người bệnh không được lái xe hoặc vận hành máy móc sau khi dùng thuốc cho đến khi thị giác trở lại bình thường.

Thời kỳ mang thai
Kinh nghiệm dùng trong nhiều năm cho thấy không có căn cứ để khẳng định có hậu quả xấu khi dùng thuốc trong giai đoạn mang

thai ở người; nghiên cứu trên động vật cũng không thấy nguy cơ. Tuy nhiên, không nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai, nhất là trong 3 tháng đầu, trừ khi lợi ích mong đợi của thuốc lớn hơn so với bất kỳ rủi ro nào cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Các thuốc kháng muscarinic ức chế tiết sữa và được phân phối vào trong sữa rất ít. Chưa có những nghiên cứu đầy đủ về tác dụng của thuốc lên trẻ bú mẹ mà người mẹ đang dùng butylscopolamin. Một số nhà sản xuất và thầy thuốc cho rằng không nên dùng thuốc ở phụ nữ đang cho con bú vì trẻ bú mẹ có thể đặc biệt nhạy cảm với các tác dụng kháng muscarinic nếu thuốc có trong sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết các ADR của thuốc là biểu hiện của các tác dụng dược lý của thuốc tại thụ thể muscarinic và thường phục hồi khi ngừng điều trị.

Tần suất và mức độ nặng của các ADR thường liên quan đến liều và phản ứng có hại đôi khi có thể phòng ngừa bằng cách giảm liều. Tuy nhiên, giảm liều cũng có thể làm giảm tác dụng của thuốc.

Butylscopolamin là hợp chất amoni bậc bốn nên ít có tác dụng trên TKTW và mắt.

Các ADR do kháng muscarinic gồm: Khô miệng, khô da, rối loạn điều tiết thị giác, nhịp tim nhanh, táo bón, bí đái, giảm tiết mồ hôi. Phản ứng dị ứng, đặc biệt là phản ứng ở da cũng có thể xảy ra nhưng hiếm. Ở người có tiền sử hen suyễn hoặc dị ứng, có thể xảy ra khó thở, nhưng rất hiếm.

Thường gặp, ADR > 1/100

Dạ dày - ruột: Khô miệng.

Tim mạch: Tim đập nhanh.

Mắt: Rối loạn điều tiết thị giác.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiết niệu - sinh dục: Bí đái.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da: Phản ứng dị ứng.

Hô hấp: Khó thở.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR của thuốc thường nhẹ và tự hết, không cần ngừng thuốc. Người bệnh cần được thông báo là butylscopolamin có thể gây rối loạn điều tiết thị giác, nên sau khi dùng thuốc, người bệnh không được làm việc cần sự tỉnh táo về tinh thần, hoặc những công việc nguy hiểm. Ở nhiều bệnh nhân, khô miệng làm giới hạn liều dùng của thuốc, dùng các chất thay thế nước bọt có hiệu quả tốt.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc có thể dùng đường uống, tiêm bắp, tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch chậm. Nếu cần pha loãng thuốc, dùng dung dịch dextrose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Liều dùng: Cơn đau quặn thận hoặc đường mật cấp tính và chống co thắt cơ trơn trong các quá trình chẩn đoán: Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm bắp:

Người lớn: Mỗi lần 20 mg, có thể nhắc lại sau 30 phút nếu cần, tới liều tối đa 100 mg/ngày.

Trẻ em (thường dùng trong nội soi):

2 - 6 tuổi: 5 mg, nhắc lại sau 30 phút nếu cần (tối đa 15 mg/ngày).

6 - 12 tuổi: 5- 10 mg, nhắc lại sau 30 phút nếu cần (tối đa 30 mg/ngày).

12 - 18 tuổi: 20 mg, nhắc lại sau 30 phút nếu cần (tối đa 80 mg/ngày).

Chăm sóc giảm nhẹ trong điều trị cơn đau bụng: Người lớn: Truyền dưới da liên tục 20 - 60 mg trong 24 giờ. Có thể xem xét dùng một liều dưới da 20 mg sau 30 phút nếu bài tiết dịch ở đường hô hấp quá nhiều.

Làm giảm cơn đau do co thắt cơ trơn ở đường tiêu hóa và đường tiết niệu - sinh dục:

Người lớn: Uống mỗi lần 20 mg, ngày 4 lần. Trẻ em 6 - 12 tuổi: Uống mỗi lần 10 mg, ngày 3 lần.

Hội chứng ruột kích thích: Người lớn uống liều khởi đầu mỗi lần 10 mg, ngày 3 lần; có thể tăng lên mỗi lần 20 mg, ngày 4 lần nếu cần.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời thuốc kháng muscarinic với các thuốc khác có tác dụng phụ kháng muscarinic như trihexyphenidyl, procyclidin, orphenadrin, bornaprin, biperiden,benzatropin có thể dẫn đến tăng ADR như khô miệng, rối loạn thị giác, bí tiểu, táo bón.

Tác dụng kháng acetylcholin của thuốc chống trầm cảm ba vòng, kháng histamin H_1, quinidin, amantadin, phenothiazin, butyrophenon và disopyramid có thể mạnh lên khi dùng cùng butylscopolamin. Dùng butylscopolamin đồng thời với các thuốc đối kháng dopamin như metoclopramid có thể làm giảm hiệu lực của cả 2 loại thuốc trên đối với dạ dày - ruột. Butylscopolamin có thể làm tăng tác dụng gây nhịp tim nhanh của các thuốc cường beta-adrenergic.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^oC, tránh ánh sáng đối với thuốc viên và thuốc tiêm.

Tương kỵ

Thuốc tiêm tương kỵ vật lý với dung dịch haloperidol, kết tủa trong 15 ngày ở nhiệt độ 25 °C và 7 ngày ở nhiệt độ 4 °C.

Quá liều và xử trí

Hợp chất amoni bậc bốn không vào TKTW, do đó biểu hiện trên TKTW là tối thiểu ngay cả ở các liều độc. Các triệu chứng ngoại biên có thể bao gồm giãn đồng tử, rối loạn thị giác tạm thời, bí đái, khô miệng, khó nuốt, nhịp tim nhanh, điện tâm đồ bất thường, buồn ngủ, tăng huyết áp, sốt, nóng, khô và đỏ da, nhịp thở tăng. Cũng có thể xảy ra thở kiểu Cheyne-Stockes.

Quá liều cấp có thể gây ức chế thần kinh - cơ kiểu cura và phong tỏa hạch, biểu hiện liệt cơ hô hấp.

Điều trị quá liều cấp cần điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Bệnh nhân phải nhập viện và được theo dõi chặt, kể cả điện tâm đồ.

Khi ngộ độc qua đường uống, cần gây nôn, rửa dạ dày (tốt hơn nếu dùng than hoạt), có thể dùng thuốc tẩy muối (như magnesi sulfat, natri sulfat). Cân nhắc dùng physostigmin khi thật cần thiết và không có chống chỉ định. Nếu hạ huyết áp thế đứng, cần để người bệnh ở tư thế nằm. Khi bí đái, có thể đặt ống thông đái. Ngoài ra, nếu cần, có thể tiến hành các biện pháp hỗ trợ thích hợp.

Thông tin qui chế

Butylscopolamin bromid (hyoscin butylbromid) có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

CÁC CHẤT ỨC CHẾ HMG-CoA REDUCTASE (Các statin)

Tên chung quốc tế: HMG-CoA reductase inhibitors.

Mã ATC: C10A A01: Simvastatin
C10A A02: Lovastatin
C10A A03: Pravastatin
C10A A04: Fluvastatin
C10A A05: Atorvastatin
C10A A07: Rosuvastatin

Loại thuốc: Chống tăng lipid huyết (nhóm chất ức chế HMG-CoA reductase, nhóm statin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Simvastatin: Viên nén bao phim 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg.
Lovastatin: Viên nén 10 mg, 20 mg, 40 mg.
Pravastatin: Viên nén 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg.
Fluvastatin: Nang 20 mg, 40 mg, 80 mg.
Atorvastatin: Viên nén bao phim 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg.
Rosuvastatin: Viên nén 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Statin thuộc nhóm thuốc điều hòa lipid huyết. Statin còn gọi là thuốc ức chế HMG-CoA reductase, vì thuốc ức chế cạnh tranh với HMG-CoA reductase, là enzym xúc tác chuyển đổi HMG-CoA thành acid mevalonic, một tiền thân sớm của cholesterol.

Ức chế HMG-CoA reductase làm giảm tổng hợp cholesterol trong gan và làm giảm nồng độ cholesterol trong tế bào. Điều này kích thích làm tăng các thụ thể LDC-cholesterol trên màng tế bào gan, do đó làm tăng thanh thải LDL ra khỏi tuần hoàn. Statin làm giảm nồng độ cholesterol toàn bộ, LDC-c và VLDC-c trong huyết tương. Thuốc cũng có khuynh hướng làm giảm nồng độ triglycerid và làm tăng HDL-c trong huyết tương.

Ngoài ra, statin còn có tác dụng chống xơ vữa động mạch. Đa số đã chứng tỏ làm chậm quá trình tiến triển và/hoặc làm thoái lui xơ vữa động mạch vành và/hoặc động mạch cảnh. Cơ chế tác dụng hiện nay chưa biết đầy đủ, nhưng tác dụng này có thể độc lập đối với tác dụng điều hòa lipid huyết.

Tác dụng giảm huyết áp: Statin làm giảm huyết áp ở người tăng huyết áp và tăng cholesterol huyết tiên phát. Tác dụng giảm huyết áp có thể liên quan đến phục hồi loạn năng nội mô do statin, hoạt hóa oxyd nitric synthase nội mô và làm giảm nồng độ aldosteron huyết tương.

Tác dụng chống viêm: Ở người tăng cholesterol huyết, kèm hoặc không kèm bệnh động mạch vành cho thấy statin có thể có hoạt tính chống viêm. Liệu pháp statin ở những bệnh nhân này làm giảm nồng độ huyết tương CRP (C-reactive protein). Nồng độ CRP cũng giảm ở người bệnh có cholesterol huyết bình thường có nồng độ CRP cao trước khi điều trị. Tác dụng đối với nồng độ CRP không tương quan với thay đổi nồng độ LDL-c. Các nghiên cứu gần đây cho thấy làm giảm nồng độ CRP có thể làm giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim tái phát hoặc tử vong do nguyên nhân mạch vành.

Tác dụng đối với xương: Statin có thể làm tăng mật độ xương.

Hiệu lực tương đối của các statin: Trên cơ sở tính theo mg/kg, hiệu lực tương đối làm giảm nồng độ LDL-c và triglycerid của các statin không tương đương nhau. Rosuvastatin thường làm giảm mạnh nhất nồng độ LDL-c và triglycerid. 10 mg rosuvastatin làm giảm nồng độ LDL-c tương đương với 20 mg hoặc 40 mg atorvastatin, hoặc tương đương với 40 mg pravastatin, hoặc 40 mg simvastatin. Có nghiên cứu lại cho thấy simvastatin mạnh gấp 3 lần lovastatin hoặc pravastatin và mạnh gấp 8 lần fluvastatin.

Tác dụng điều hòa lipid máu tương quan với liều lượng hơn là với nồng độ thuốc trong huyết tương.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, statin hấp thu nhanh và chuyển hóa mạnh bước đầu ở gan. Mức độ hấp thu sau khi uống thay đổi rất nhiều tùy theo các loại statin. Sinh khả dụng tuyệt đối của các statin thấp: Atorvastatin (14 %), fluvastatin (24 %), lovastatin (5 %), pravastatin (17 %), rusuvastatin (20 %) và simvastatin (< 5 %). Sinh khả dụng tương đối trung bình của fluvastatin dạng giải phóng kép dài xấp xỉ 29 % so với nang giải phóng nhanh uống lúc đói.

Thức ăn làm thay đổi sinh khả dụng toàn thân của một số statin (như atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin) sau khi uống. Thức ăn làm giảm tốc độ và/hoặc mức độ hấp thu, nhưng do giảm ít nên không làm thay đổi quan trọng về lâm sàng tác dụng điều hòa lipid huyết. Hấp thu fluvasstatin và lovasstatin dạng giải phóng chậm đạt tối ưu khi thuốc được uống cùng với thức ăn. Lovastatin dạng giải phóng nhanh khi uống lúc đói, nồng độ thuốc trong huyết tương có hoạt tính chỉ bằng 2/3 nồng độ thuốc trong huyết tương nếu uống thuốc sau bữa ăn. Sinh khả dụng của fluvastatin dạng giải phóng chậm cũng tăng (khoảng 50 %) sau bữa ăn nhiều mỡ; tuy vậy, sự tăng này không làm thay đổi nhiều tác dụng điều hòa lipid huyết của thuốc.

Nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi uống một số statin có thể liên quan đến nhịp ngày đêm: Uống atorvastatin và pravastatin vào buổi chiều tối làm nồng độ đỉnh thuốc trong huyết tương và vùng dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) giảm 30 - 60 %. Mặc dù sinh khả dụng giảm, tác dụng điều hòa lipid huyết của các statin đó uống lúc buổi chiều tối không thay đổi và hơi cao hơn so với uống vào buổi sáng.

Sau khi uống các statin dạng giải phóng nhanh, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt được khoảng từ 1 - 5 giờ; nếu uống fluvastatin hoặc lovastatin giải phóng chậm, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được vào khoảng 3 - 6 giờ hoặc 14 giờ, tương ứng. Statin thường cho kết quả điều trị rõ trong vòng 1 - 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị, và làm thay đổi tối đa nồng độ lipoprotein và apolipoprotein trong vòng 4 - 6 tuần.

Đối với người cao tuổi, từ 65 tuổi trở lên, nồng độ trong huyết tương của đa số các statin có thể cao hơn so với người trẻ tuổi nhưng không làm thay đổi tác dụng điều hòa lipid huyết.

Đối với người suy thận nhẹ (hệ số thanh thải creatinin 61 - 90 ml/phút): Dược động học của statin không thay đổi nhiều. Tuy nhiên, nếu suy thận nặng (hệ số thanh thải creatinin 10 - 30 ml/phút) nồng độ trong huyết tương của lovastatin hoặc rosuvastatin tăng.

Ở người suy gan, một số statin có thể tích lũy trong huyết tương (atorvastatin, fluvastatin, pravastatin và rosuvastatin).

Phân bố: Tất cả các statin được phân bố chủ yếu vào gan, tuy vậy, một số statin (lovastatin, pravastatin, cũng có thể cả atorvastatin) cũng được phân bố vào các mô ngoài gan (lách, thận, tuyến thượng thận).

Tất cả các statin liên kết 88 - 99 % với protein huyết tương, chủ yếu là albumin (trừ pravastatin là 50 %).

Statin có thể qua nhau thai và phân bố vào sữa mẹ. Một số statin (lovastatin, simvastatin) qua hàng rào máu - não, còn các statin ái lipid kém (fluvastatin, pravastatin) không phân bố vào hệ thần kinh trung ương).

Đào thải: Statin chuyển hóa mạnh ở gan. Atorvastatin, lovastatin và simvastatin chuyển hóa do hệ enzym microsom cytochrom P_{450} (CYP), chủ yếu do isoenzym 3A4 (CYP 3A4). Fluvastatin chuyển hóa chủ yếu do CYP 2C9. Pravastatin chuyển hóa qua enzym và không do enzym, độc lập đối với hệ enzym CYP. Rosuvastatin không chuyển hóa mạnh, khoảng 10 % thuốc chuyển hóa ở gan, chủ yếu do CYP 2C9. Atorvastatin, lovastatin và simvastatin có chất chuyển hóa có hoạt tính, còn các chất chuyển hóa chính của fluvastatin và pravastatin không có hoạt tính.

Đa số statin có nửa đời thải trừ trong huyết tương ngắn (0,5 - 3 giờ), trừ atorvastatin (14 giờ) và rosuvastatin (19 giờ). Mặc dù vậy, không có mối tương quan giữa thông số dược động học với thời gian tác dụng điều trị (ít nhất 24 giờ đối với tất cả các statin).

Chưa có dấu hiệu nào chứng tỏ thuốc tích lũy trong cơ thể khi dùng liều lặp lại nhiều lần. Do nửa đời đào thải trong huyết tương dài, atorvastatin có thể tích lũy trong huyết tương.

Statin được đào thải qua nước tiểu (2 - 20 % liều) và phân (60 - 90 % liều).

Chỉ định

Loạn lipid huyết: Các chất ức chế HMG-CoA reductase được chỉ định bổ trợ cho liệu pháp ăn uống để giảm nồng độ cholesterol toàn phần và cholesterol LDL, apolipoprotein B (apo B) và triglycerid và để làm tăng HDL-c trong huyết tương ở người bệnh tăng cholesterol máu tiên phát và loạn lipid huyết hỗn hợp, tăng cholesterol huyết có tính chất gia đình đồng hợp tử và tăng triglycerid huyết.

Dự phòng tiên phát (cấp 1) tai biến tim mạch: Ở người tăng cholesterol huyết chưa có biểu hiện lâm sàng rõ rệt về bệnh mạch vành, các chất ức chế HMG-CoA reductase được chỉ định kết hợp với liệu phát ăn uống nhằm giảm nguy cơ tai biến mạch vành cấp nặng đầu tiên (thí dụ nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định, phải làm thủ thuật tái tạo mạch vành, tử vong do mạch vành hoặc đột quỵ).

Dự phòng thứ phát (cấp II) tai biến tim mạch: Ở người bệnh tăng cholesterol máu đã có biểu hiện lâm sàng về bệnh mạch vành, bao gồm nhồi máu cơ tim, và đau thắt ngực trước đó, các chất ức chế HMG-CoA reductase được chỉ định bổ trợ cùng liệu pháp ăn uống nhằm làm giảm nguy cơ tử vong toàn bộ (bằng cách làm giảm tử vong do mạch vành), làm giảm tái diễn nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoảng qua, phải nằm viện do suy tim sung huyết, và giảm nguy cơ phải tiến hành thủ thuật tái tạo mạch vành.

Dự phòng tai biến tim mạch ở người bệnh đái tháo đường: Các chất ức chế HMG-CoA reductase được sử dụng để bổ trợ liệu pháp ăn uống nhằm làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-cholesterol cao trong huyết thanh và giảm nguy cơ tai biến mạch vành lần đầu hoặc tái diễn (dự phòng tiên phát hoặc thứ phát) ở người bệnh đái tháo đường có hoặc không có bằng chứng lâm sàng mắc bệnh mạch vành và tăng cholesterol máu.

Làm giảm tiến triển xơ vữa mạch vành: Statin được dùng để bổ trợ cho chế độ ăn ở người tăng cholesterol huyết có biểu hiện lâm sàng bệnh mạch vành gồm có nhồi máu cơ tim trước đó, để làm chậm quá trình tiến triển xơ vữa mạch vành.

Chống chỉ định

Quá mẫn với các chất ức chế HMG-CoA reductase hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Bệnh gan hoạt động hoặc transaminase huyết thanh tăng dai dẳng mà không giải thích được.

Thời kỳ mang thai hoặc cho con bú.

Thận trọng

Trước và trong khi điều trị với statin, nên kết hợp kiểm soát cholesterol máu bằng các biện pháp như chế độ ăn, giảm cân, tập thể dục, và điều trị các bệnh có thể là nguyên nhân của tăng lipid. Phải tiến hành định lượng lipid định kỳ và điều chỉnh liều lượng theo đáp ứng của người bệnh với thuốc. Mục tiêu điều trị là giảm cholesterol LDL vì vậy cần sử dụng nồng độ cholesterol LDL để bắt đầu điều trị và đánh giá đáp ứng điều trị. Chỉ khi không xét nghiệm được cholestrol LDL, mới sử dụng cholesterol toàn phần để theo dõi điều trị.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, một số ít người bệnh uống statin thấy tăng rõ rệt transaminase huyết thanh (> 3 lần giới hạn bình thường). Khi ngừng thuốc ở những người bệnh này, nồng độ transaminase thường hạ từ từ trở về mức trước điều trị. Một vài người trong số người bệnh này trước khi điều trị với statin đã có những kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường và/hoặc uống nhiều rượu. Vì vậy cần tiến hành các xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị và sau đó chỉ làm lại khi lâm sàng có chỉ định (như có các biểu hiện gợi ý có tổn thương gan). Giám sát định kỳ chức năng gan như khuyến cáo trước đây thường không giúp ích vì tổn thương gan nặng do dùng statin hiếm xảy ra và không tiên đoán được ở mỗi người bệnh. Cần sử dụng thuốc thận trọng ở người bệnh uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan.

Tiêu cơ vân nặng hoặc gây tử vong đã xảy ra với tất cả các statin tuy hiếm. Định lượng nồng độ CK huyết thanh trước khi bắt đầu liệu pháp statin được một số chuyên gia khuyến cáo, đặc biệt đối với người bệnh có nguy cơ cao nhiễm độc cơ xương (người cao tuổi, người da đen, người dùng phối hợp với thuốc độc cho cơ, suy giảm chức năng thận, suy giáp) để giúp chẩn đoán bệnh cơ ở người bệnh sau này có tác dụng phụ; tuy nhiên, không khuyến cáo giám sát thường quy nồng độ CK huyết thanh khi không có biểu hiện lâm sàng.

Phải cân nhắc bệnh cơ ở bất cứ người bệnh nào đang điều trị statin mà có đau cơ lan toả, cơ yếu hoặc nắn vào đau, và/hoặc có nồng độ CK huyết thanh tăng cao (lớn hơn gấp 10 lần giới hạn cao của bình thường). Phải ngừng liệu pháp statin nếu nồng độ CK huyết thanh tăng cao hoặc nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ bệnh cơ. Nếu đau cơ mà không tăng hoặc tăng vừa phải CK huyết thanh (3 - 10 lần giới hạn cao của bình thường), phải giám sát người bệnh hàng tuần, cho tới khi các triệu chứng đỡ, nếu xấu đi, phải ngừng thuốc.

Liệu pháp statin phải tạm ngừng hoặc thôi hẳn ở bất cứ người bệnh nào có biểu hiện bị bệnh cơ cấp và nặng hoặc có yếu tố nguy cơ dễ bị suy thận cấp do tiêu cơ vân, thí dụ như nhiễm khuẩn cấp nặng, hạ huyết áp, phẫu thuật và chấn thương lớn, bất thường về chuyển hóa, nội tiết, điện giải hoặc co giật không kiểm soát được.

Chỉ dùng statin cho phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ khi họ chắc chắn không mang thai và chỉ trong trường hợp tăng cholesterol máu rất cao mà không đáp ứng với các thuốc khác.

Thời kỳ mang thai

Vì các statin làm giảm tổng hợp cholesterol và có thể cả nhiều chất khác có hoạt tính sinh học dẫn xuất từ cholesterol, nên thuốc có thể gây hại cho thai nhi nếu dùng cho người mang thai. Vì vậy chống chỉ định dùng statin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Nhiều statin phân bố vào sữa. Do tiềm năng có tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cho trẻ nhỏ đang bú sữa mẹ, nên chống chỉ định dùng statin ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung statin dung nạp tốt, tỷ lệ phải ngừng thuốc thấp hơn so với các thuốc hạ lipid khác. Tần số ADR ở mọi statin tương tự như nhau.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, táo bón, đầy hơi, đau bụng và buồn nôn, gặp ở khoảng 5 % bệnh nhân.

Thần kinh trung ương: Đau đầu (4 - 9 %), chóng mặt (3 - 5 %), nhìn mờ (1 - 2 %), mất ngủ, suy nhược.

Thần kinh - cơ và xương: Đau cơ, đau khớp.

Gan: Các kết quả thử nghiệm chức năng gan tăng hơn 3 lần giới hạn trên của bình thường, ở 2 % người bệnh, nhưng phần lớn là không có triệu chứng và hồi phục khi ngừng thuốc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh - cơ và xương: Bệnh cơ (kết hợp yếu cơ và tăng hàm lượng creatin phosphokinase huyết tương (CPK).

Da: Ban da.

Hô hấp: Viêm mũi, viêm xoang, viêm họng, ho.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

TKTW: Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn).

Thần kinh - cơ và xương: Viêm cơ, tiêu cơ vân, dẫn đến suy thận cấp thứ phát do myoglobin niệu.

Nội tiết: Tăng HbA_{1c} và nồng độ glucose huyết thanh lúc đói. Có thể tăng nguy cơ phát triển đái tháo đường.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các thay đổi nồng độ enzym gan trong huyết thanh thường xảy ra ở những tháng đầu điều trị bằng statin. Người bệnh nào có nồng độ transaminase huyết thanh cao phải theo dõi xét nghiệm chức năng gan lần thứ hai để xác nhận kết quả và theo dõi điều trị cho tới khi các bất thường trở về bình thường. Nếu nồng độ transaminase huyết thanh AST hoặc ALT (GOT hoặc GPT) dai dẳng lên quá 3 lần giới hạn trên của bình thường, thì phải ngừng điều trị bằng statin.

Phải khuyên người bệnh dùng statin báo cáo ngay bất kỳ biểu hiện nào như đau cơ không rõ lý do, nhạy cảm đau và yếu cơ, đặc biệt nếu kèm theo khó chịu hoặc sốt. Phải ngừng liệu pháp statin nếu nồng độ CPK tăng rõ rệt, cao hơn 10 lần giới hạn trên của bình thường và nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ là bệnh cơ.

Liều lượng và cách dùng

Người bệnh cần theo chế độ ăn ít cholesterol, trước khi uống thuốc ức chế HMG-CoA reductase và phải tiếp tục duy trì chế độ ăn này trong suốt thời gian điều trị.

Điều chỉnh liều lượng statin theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bằng cách tăng liều từng đợt cách nhau không dưới 4 tuần, cho tới khi đạt nồng độ cholesterol LDL mong muốn, hoặc khi đạt liều tối đa.

Vì tổng hợp cholesterol ở gan xảy ra chủ yếu ban đêm, dùng thuốc vào buổi tối sẽ làm tăng hiệu lực thuốc.

Liều khởi đầu và liều duy trì hàng ngày của các statin là:

Các Statin	Khởi đầu	Liều duy trì
Lovastatin	20 mg	20 - 80 mg
Simvastatin	5 - 10 mg	5 - 40 mg
Pravastatin	10 - 20 mg	10 - 40 mg
Fluvastatin	20 mg	20 - 40 mg
Atorvastatin	10 mg	10 - 80 mg
Rosuvastatin	5 mg	tối đa 40 mg

Phối hợp thuốc: Các statin và nhựa gắn acid mật (cholestyramin, colestipol) có cơ chế tác dụng bổ sung cho nhau; phối hợp các nhóm thuốc này có tác dụng cộng lực trên cholesterol LDL. Khi dùng các statin cùng với nhựa gắn acid mật, thí dụ cholestyramin, phải uống statin vào lúc đi ngủ, 2 giờ sau khi uống nhựa để tránh tương tác rõ rệt do thuốc gắn vào nhựa. Hạn chế phối hợp statin với các thuốc hạ lipid khác vì khả năng tăng nguy cơ bệnh cơ.

Nước ép bưởi làm tăng sinh khả dụng của atorvastatin, lovastatin, simvastatin. Tăng nguy cơ bệnh cơ.

Tương tác thuốc

Hay gặp viêm cơ và tiêu cơ vân hơn ở người bệnh điều trị phối hợp statin với cyclosporin, erythromycin, gemfibrozil, itraconazol, ketoconazol (do ức chế cytochrom CYP3A4), hoặc với niacin ở liều hạ lipid (> 1 g/ngày), các dẫn chất acid fibric khác ngoài gemfibrozil (như fenofibrat), colchicin.

Rifampin làm giảm nồng độ atorvastatin khi phối hợp với nhau. Nhà sản xuất atorvastatin cho rằng nếu phối hợp 2 thuốc, các thuốc đó phải cho cùng một lúc, vì cho atorvastatin sau khi cho rifampin làm giảm nhiều nồng độ atorvastatin huyết tương.

Thuốc ức chế protease HIV (kháng retrovirus): Phối hợp một số statin (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) với thuốc ức chế protease HIV (amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir) có thể làm tăng nồng độ các thuốc hạ lipid huyết trong huyết tương làm tăng tác dụng hoặc gây độc cho cơ và/hoặc tiêu cơ vân. Chống chỉ định dùng phối hợp các thuốc ức chế protease HIV với lovastatin hoặc simvastatin. Tránh dùng phối hợp atorvastatin với tipranavir được tăng cường bằng ritonavir.

Thuốc không phải nucleosid ức chế enzym sao chép ngược (kháng retrovirus): Phối hợp một số statin (như atorvastatin, lovastatin, simvastatin) với một số thuốc không phải nucleosid ức chế enzym sao chép ngược (efavirenz, etravirin, nevirapin) có thể làm thay đổi nồng độ thuốc hạ lipid huyết trong huyết tương. Phối hợp efavirenz với atorvastatin, pravastatin, hoặc simvastatin làm giảm AUC của thuốc hạ lipid huyết. Thuốc hạ lipid huyết phải điều chỉnh tuỳ theo đáp ứng lipid (cho tới liều tối đa khuyến cáo).

Thuốc ức chế protease HCV (kháng retrovirus): Phối hợp một số statin (như atorvastatin, lovastatin, simvastatin) với boceprevir hoạc telaprevir làm tăng nồng độ thuốc hạ lipid huyết trong huyết tương, dẫn đến tăng nguy cơ độc tính (như độc cho cơ, và/hoặc tiêu cơ vân). Chống chỉ định phối hợp boceprevir hoặc telaprevir với lovastatin hoặc simvastatin.

Amiodaron: Amiodaron được CYP-450 (chủ yếu CYP3A4) chuyển hóa. Ngoài ra, amiodaron ức chế hoạt tính của CYP3A4 và có tiềm năng tương tác với thuốc cũng được chuyển hóa bởi enzym này. Nhà sản xuất lovastatin và simvastatin khuyến cáo nên giảm liều các statin này.

Diltiazem: Làm tăng nồng độ atorvastatin, lovastatin, simvastatin trong huyết tương, có nguy cơ tiêu sợi cơ, suy thận.

Verapamil: Phối hợp với simvastatin có thể làm tăng nồng độ simvastatin, nguy cơ bệnh cơ.

Diclofenac: Phối hợp với fluvastatin làm tăng nồng độ đỉnh huyết tương hoặc AUC (diclofenac: 60 - 25%; fluvastatin: 80 - 50%). Tầm quan trọng về lâm sàng chưa rõ.

Nước ép bưởi: Vì có thể tăng nguy cơ độc cho cơ khi nồng độ lovastatin và simvastatin tăng cao nên nhà sản xuất khuyến cáo tránh dùng phối hợp các statin đó với nước ép bưởi một lượng lớn (trên 250 ml nước ép).

Statin có thể làm tăng tác dụng của warfarin. Phải xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng statin và theo dõi thường xuyên trong giai đoạn đầu điều trị để bảo đảm không có thay đổi nhiều về thời gian prothrombin.

Các nhựa gắn acid mật có thể làm giảm rõ rệt khả dụng sinh học của statin khi uống cùng, vì vậy thời gian dùng 2 thuốc này phải cách xa nhau.

Mặc dù không tiến hành các nghiên cứu về tương tác thuốc trong lâm sàng, nhưng không thấy có biểu hiện tương tác có hại có ý nghĩa lâm sàng khi dùng statin cùng với các chất ức chế enzym chuyển angiotensin, các thuốc chẹn beta, chẹn kênh calci, thuốc lợi tiểu và thuốc chống viêm không steroid.

Nhà sản xuất simvastatin cho rằng chống chỉ định phối hợp thuốc này với gemfibrosil và các nhà sản xuất atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, và rosuvastatin cho rằng phải tránh phối hợp các statin này với gemfibrosil. Nhà sản xuất rosuvastatin cho rằng nếu phối hợp, liều statin này phải giảm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 5 - 30 °C, trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Có thông báo về một vài ca quá liều lovastatin, fluvastatin, simvastatin hoặc pravastatin. Không người bệnh nào có triệu chứng đặc biệt và mọi người bệnh đều hồi phục không để lại di chứng.

Riêng đối với cerivastatin, trên thế giới đã gặp nhiều ca tiêu cơ vân gây tử vong nên thị trường đã ngừng lưu hành thuốc này.
Nếu xảy ra quá liều, cần điều trị triệu chứng và hỗ trợ khi cần thiết. Do gắn kết mạnh với protein huyết tương, thẩm tách máu không hy vọng làm tăng đáng kể thanh thải statin.

Thông tin qui chế
Atorvastatin, simvastatin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.
Atorvastatin, fluvastatin, simvastatin, pravastatin và rosuvastatin Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tóm tắt những khác biệt của các Statin

SIMVASTATIN

Dược lý/Dược động học
Biến đổi sinh học: Thủy phân thành các chất chuyển hóa có hoạt tính.
Thời gian đạt nồng độ đỉnh: 1,3 đến 2,4 giờ.

Liều lượng và cách dùng:
Có thể uống vào bữa ăn hoặc khi đói.
Liều thông thường người lớn: Khởi đầu 5 đến 10 mg, một lần mỗi ngày, vào buổi tối. Điều chỉnh liều, cứ 4 tuần một lần.
Liều duy trì: 5 đến 40 mg, một lần mỗi ngày, vào buổi tối. Liều tối đa là 80 mg/ngày.

Tên thương mại
Agisimva 10; Amfastat 20; Athenil; Cadisimvas; Colivas 10; Deltasim 10; Dopaso Tab; Dosimvas ; Eurosim; Fouratin 20; Geofsimva; Huotasim; Ifistatin 10; Intas Simtas- 10; Jinvasta; Kardak 10; Kimstatin; Lipcor 10; Lipisim 20; Liponil; Lipotab-20; Medovastatin 20; Medovastin 10; Medsim; Meyervastin 10; Mimvas-10; Neovastin; Opesimeta 10; Renapime; Simavas 10; Simbidan; Simcor; Simdo; Simgozen-20; SimHasan 10; Simlo-20; Simorchid-20; Simtanin; Simterol; Simtive 10; Simtor VPC 20; Simvacor; Simva-Denk 40; Simvafar; Simvaget; SimvaHexal; Simvasel; Simvaseo; Simvasnic; Simvastar; Simvatin 20; Simvazz 10; SimvEP; Simvin 10; Sinvaz; Sivanstant; Statinol; Sunvachi; Supevastin; Vastinxepa; Vĩda up; Zintatine 20; Zithin 20; Zocor; Zodalan 10; Zosim-20

LOVASTATIN

Dược lý/ Dược động học
Hấp thu giảm một phần ba khi uống thuốc vào lúc đói.
Biến đổi sinh học: Thủy phân thành các chất chuyển hóa có hoạt tính.
Thời gian đạt nồng độ đỉnh: 2 - 4 giờ.

Liều lượng và cách dùng
Nên uống vào bữa ăn để hấp thu tối đa.
Liều thông thường người lớn: Khởi đầu 20 mg, một lần mỗi ngày, vào bữa ăn tối. Điều chỉnh liều 4 tuần một lần, nếu cần và nếu dung nạp được. Liều duy trì 20 - 80 mg, mỗi ngày uống một lần hoặc hai lần, vào bữa ăn.
Ghi chú: Ở người bệnh đang điều trị ức chế miễn dịch, nên bắt đầu dùng lovastatin với liều 10 mg mỗi ngày và không vượt quá 20 mg/ngày.
Giới hạn kê đơn cho người lớn: Cao nhất là 80 mg mỗi ngày.

Tên thương mại
Basaterol; Cholstatin; Dolopina; Dolotin; Ildonglostatin; Lochol; Lovacol; Lovasatil; Lowsta; Vasitin 20; Vastanic 10; YSPLovastin

PRAVASTATIN

Dược lý/Dược động học
Biến đổi sinh học: Thuốc dùng là dạng có hoạt tính.
Thời gian đạt nồng độ đỉnh: 1 đến 1,5 giờ.

Liều lượng và cách dùng
Có thể uống vào bữa ăn hoặc lúc đói.
Liều thông thường của người lớn: Khởi đầu 10 đến 20 mg, một lần mỗi ngày vào lúc đi ngủ. Điều chỉnh liều 4 tuần 1 lần, nếu cần và dung nạp được. Liều duy trì 10 - 40 mg ngày một lần vào lúc đi ngủ. Nếu cần, có thể tăng liều tới tối đa là 80 mg/ngày.

Tên thương mại
Pravacor 10.

FLUVASTATIN

Dược lý/Dược động học
Biến đổi sinh học: Thuốc dùng là dạng có hoạt tính.
Thời gian đạt nồng độ đỉnh: Dưới 1 giờ.

Liều lượng và cách dùng
Có thể uống vào bữa ăn hoặc lúc đói.
Liều thông thường người lớn: Khởi đầu 20 mg, một lần mỗi ngày, vào lúc đi ngủ. Điều chỉnh liều 4 tuần một lần, nếu cần và nếu dung nạp được. Liều duy trì 20 - 40 mg/ngày. Nếu cần có thể dùng ngay liều 80 mg/ngày chia ra 2 lần, mỗi lần 40 mg.

Tên thương mại
Lescol XL; SaVi Fluvastatin 80.

ATORVASTATIN

Dược lý/Dược động học
Biến đổi sinh học: Thuốc dùng là dạng có hoạt tính.
Thời gian đạt nồng độ đỉnh: 1 - 2 giờ.
Atorvastatin cũng được chỉ định để giảm cholesterol toàn phần và cholesterol LDL ở người bệnh tăng cholesterol huyết gia đình đồng hợp tử, bổ trợ cho các cách điều trị hạ lipid khác.

Liều lượng và cách dùng
Có thể uống liều duy nhất vào bất cứ lúc nào trong ngày, vào bữa ăn hoặc lúc đói. Liều khởi đầu 10 mg, một lần mỗi ngày. Điều chỉnh liều 4 tuần một lần, nếu cần và nếu dung nạp được. Liều duy trì 10 - 40 mg/ngày. Nếu cần có thể tăng liều, nhưng không quá 80 mg/ngày.

Tên thương mại
Acinet; Adortine; Afocical; Aforsatin; Alipid; Alvasta 10; Amsitor; Amtopid; Apamtor; Aroth; Aszolzoly 10; Aticlear; Atobaxl; Atocare-10; Atocor 20; Atodet; Atop; Ator VPC 10; Ator VPC 20; Atorchem; Atorec-20; Atorhasan 20; Atorin; Atoris; Atorlip; Atorlog 20; Atormarksans; Atormed 20; Atormin; Atoronobi; Atorota 10; Atorvis; Atostine; Atotas 20; Atotim-20; Atovast; Atrin; Atroact; Auliplus; Avas; Avastor; Axore; Aztor; Becolitor; Cheklip; Cholter; Citivas; Colestor 20; Conchol-10; Doetori; Dorotor ; Ecosam; Eurostat-A; Ezvasten; Flypit; Forvastin 20; Gatfatit; Gentorvas; Glovitor; Higas; Hypolip; Leninarto; Levochem; Liapom; Libestor 10;

Likiep 10; Lipibest 10; Lipiget; Lipirus; Lipi-safe; Lipistad; Lipitaksin; Lipitin A; Lipitor; Lipitra 40; Lipivastin; Lipofix 10; Lipotatin; Lipotrim; Lipovas; Lipstins 20; Liptin; Lipvar; Liritoss; Lisazin; Listate; Livastan; Lizidor; Locol 10; Lopirator; Medotor-10; Meyerator; Meyervastin 20; Modlip; Nolipit-10; Normelip 10; Normostat; Oftofacin 20; Optilip-20; Pelearto; Pilstat-10; Plearvaz; Pro-Statin; Rebure; Rolip; Rotacor; Rubina; Sanlitor; Satrov; Savitor 20; Shintovas; Statinagi; Storvas; Synator-20; Tab. Citemlo 20; Tafovas; Tarden; TCL-R 10; Tevatova; Tonact 20; Toritab 20; Torvalipin; Trova 20; Trovem; Troytor; TVS 10; Vasitor 20; Vaslor 10; Vastalax-10; Vastyrin 10; Zoamco; Zyatin; Zydusatorva

CALCI CLORID

Tên chung quốc tế: Calcium chloride.

Mã ATC: A12AA07, B05XA07, G04BA03.

Loại thuốc: Muối calci; bổ sung chất điện giải.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ống tiêm (dạng muối $CaCl_2$. $6H_2O$) 1 g/10 ml (dung dịch 100 mg/ml; 4,56 mmol hoặc 183 mg calci/ml).

Ống tiêm (dạng muối $CaCl_2$. $2H_2O$) 500 mg/5 ml (dung dịch 100 mg/ml; 3,4 mmol hoặc 136 mg calci/ml).

Ống tiêm (tính theo $CaCl_2$ khan) 1 g/10 ml (dung dịch 100 mg/ml; 1,36 mEq/ml hoặc 27,2 mg calci/ml). Lưu ý 1 mEq tương đương với 20 mg calci.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Calci là một ion ngoài tế bào quan trọng, hóa trị 2. Người lớn bình thường có khoảng 1 300 g calci (nam) hoặc 1 000 g calci (nữ), mà 99% ở xương và răng dưới dạng hydroxyapatit, số còn lại có mặt trong dịch ngoại bào và một số rất nhỏ trong tế bào.

Trong huyết tương người, nồng độ calci khoảng 8,5 mg đến 10,4 mg/decilít (2,1 - 2,6 mmol) trong đó khoảng 45% gắn vào protein huyết tương, chủ yếu là albumin và khoảng 10% tạo phức với các chất đệm anionic (như citrat và phosphat). Phần còn lại là ion calci (Ca^{++}).

Calci rất cần để duy trì bảo toàn chức năng của các hệ thống thần kinh, cơ, xương và tính thấm qua màng tế bào và mao mạch. Ca^{++} là chất kích hoạt quan trọng trong nhiều phản ứng lên men và rất cần cho một số quá trình sinh học bao gồm dẫn truyền các xung động thần kinh, co cơ tim, cơ trơn và cơ xương, chức năng thận, hô hấp và đông máu. Ca^{++} cũng đóng vai trò điều chỉnh giải phóng và dự trữ chất dẫn truyền thần kinh, hấp thu và liên kết các acid amin và hấp thu vitamin B_{12} và tiết gastrin. Ca^{++} còn giúp chức năng truyền tin thứ cấp cho hoạt động của nhiều hormon. Có bằng chứng cho thấy có mối quan hệ nghịch đảo giữa lượng calci đưa vào và huyết áp. Sự bổ sung calci có thể kèm theo giảm huyết áp ở người trẻ tuổi khỏe mạnh, ở người mang thai khỏe mạnh và ở một số người bệnh tăng huyết áp, tuy nhiên cần nghiên cứu thêm để đánh giá tiếp vai trò của calci trong điều chỉnh huyết áp.

Trên hệ tim mạch**:** Ion calci rất cần thiết cho kích thích co bóp cơ tim và cho sự dẫn truyền xung điện trên một số vùng của cơ tim đặc biệt qua nút nhĩ - thất. Sự khử cực của các sợi cơ tim mở các kênh Ca^{++} điều chỉnh điện thế và gây một dòng Ca^{++} chậm đi vào, trong thời gian tác dụng của điện thế cao nguyên. Dòng Ca^{++} này cho phép thẩm thấu một lượng ion calci đủ để kích thích giải phóng thêm ion calci từ lưới cơ tương, vì vậy gây co cơ.

Trên hệ thần kinh cơ: Ion calci đóng vai trò quan trọng trong kích thích và co bóp cơ. Sự kích thích co cơ của ion calci xảy ra khi được giải phóng khỏi lưới cơ tương. Ion calci giải phóng sẽ kích thích co cơ bởi ion calci gắn với troponin, làm mất sự ức chế troponin trên tương tác actin-myosim. Sự giãn cơ xảy ra khi ion calci được đưa trở lại lưới cơ tương, phục hồi sự ức chế của troponin.

Calci có mặt trong xương với hàm lượng khoáng tương ứng khoảng 40% khối lượng xương. Xương là một mô năng động luôn luôn phải chịu tiêu xương do tế bào hủy xương và tạo xương do tế bào tạo xương, hàng năm có một phần được tái tạo (tái hấp thu và thay thế bằng xương mới), ở trẻ em đang tuổi lớn tạo xương nhiều hơn tiêu xương, ở người lớn khỏe mạnh tạo xương và tiêu xương cân bằng nhau, ở phụ nữ sau thời kỳ mãn kinh và người cao tuổi ở cả hai giới thì tạo xương kém xa tiêu xương. Tỉ lệ tái tạo xương đặc (vỏ xương) chiếm đến 50% hàng năm ở thanh thiếu niên và khoảng 5% hàng năm ở người lớn; tái tạo xương bè (lưới, xốp) là gấp khoảng 5 lần tái tạo xương đặc ở người lớn. Bộ xương ngoài việc đáp ứng làm chất chống đỡ cho cấu trúc thân, còn có tác dụng làm bể chứa calci. Mặc dầu cả sự luyện tập lẫn việc đưa calci vào cơ thể đều có tác động đến khối lượng xương, nhưng hiện nay vẫn chưa rõ lượng calci đưa vào liệu có tác động có lợi cho xương có luyện tập hay không.

Những trường hợp kèm theo giảm nồng độ estrogen tuần hoàn làm thay đổi nội cân bằng calci. Mất kinh do luyện tập dẫn đến giảm lưu giữ calci và hạ thấp khối lượng xương và mất kinh do biếng ăn dẫn đến giảm hấp thu calci trong mạng lưới; tăng bài tiết calci niệu và giảm tỉ lệ tạo xương, khi so với phụ nữ có kinh nguyệt bình thường. Sản xuất estrogen ở thời kỳ mãn kinh bị giảm kèm theo tăng nhanh mất xương, đặc biệt từ đốt sống thắt lưng, trong khoảng 5 năm, trong thời gian này khối lượng bộ xương bị mất trung bình hàng năm vào khoảng 3%. Giảm nồng độ estrogen kèm theo giảm hiệu xuất hấp thu calci và tăng tốc độ chuyển hóa xương. Mặc dầu chưa rõ tác dụng chính của estrogen là ở vùng bộ xương hay vùng ruột, nhưng kiểm tra đáp ứng của bộ xương với calci bổ sung ở phụ nữ trong thời kỳ tiền mãn kinh và thời kỳ đầu sau mãn kinh cho thấy tăng lượng calci đưa vào cơ thể không ngăn ngừa được việc mất nhanh xương bè trong 5 năm đầu sau thời kỳ mãn kinh và yêu cầu đưa calci vào cho phụ nữ hình như không làm thay đổi nhiều thời kỳ mãn kinh. Đáp ứng calci của xương đặc hình như ít phụ thuộc vào hiện trạng mãn kinh hơn đáp ứng calci của xương bè. Nhu cầu calci ở người ăn chay có thể tăng do tác dụng trung hòa của oxalat và phytat (có nhiều trong thực phẩm ăn chay) đến sinh khả dụng của calci. Những người không dung nạp lactose thường tránh dùng các sản phẩm sữa nên có thể bị thiếu calci, mặc dầu chưa có bằng chứng cho thấy sự không dung nạp lactose tự nó có ảnh hưởng đến nhu cầu calci, nhưng sự không dung nạp lactose có thể không có tác dụng đến lượng calci đưa vào.

Calci clorid kích ứng đường tiêu hóa và gây hoại tử mô, do vậy không bao giờ được tiêm vào các mô hoặc bắp thịt.

Calci clorid dùng bằng đường tiêm tĩnh mạch ở nồng độ 100 mg/ml. Nên tiêm chậm (không quá 1 ml/phút) để đề phòng tăng cao nồng độ Ca^{++} trong máu gây ảnh hưởng đến tim và gây ngất. Giảm huyết áp nhẹ thường xảy ra sau khi tiêm vì giãn mạch. Calci clorid là một muối acid nên không dùng khi điều trị hạ calci huyết do suy thận.

Dược động học

Muối calci tiêm tĩnh mạch hấp thu trực tiếp vào tuần hoàn. Sau khi tiêm tĩnh mạch, nồng độ calci trong máu tăng lên ngay sau khi tiêm và có thể trở về giá trị trước đó trong vòng 30 phút đến 2 giờ. Sau khi hấp thu, calci đi vào dịch ngoại bào và sau đó nhanh chóng đi vào mô bộ xương. Tuy nhiên việc dùng calci không kích thích tạo mô xương.

Nồng độ calci toàn phần trong máu bình thường có từ 9 - 10,4 mg/

decilít, nhưng chỉ có ion calci mới có tác động sinh lý.

Sau khi dùng, ion calci thải trừ ra nước tiểu, được lọc tại cầu thận và có một lượng nhất định được tái hấp thu. Sự tái hấp thu ở ống thận là rất lớn vì có 98% lượng ion calci đã tái hấp thu trở lại tuần hoàn. Sự tái hấp thu này được điều chỉnh mạnh bởi hormon cận giáp (parathyroid) (PTH) và cũng bị ảnh hưởng bởi sự lọc Na^+, sự có mặt của các anion không tái hấp thu, các chất lợi niệu. Các chất lợi niệu có hoạt tính trên nhánh lên của quai Henle làm tăng calci niệu. Trái lại, chỉ có các thuốc lợi niệu thiazid là không có sự gắn kết giữa thải trừ Na^+ và Ca^{++} nên làm giảm calci niệu. Hormon cận giáp thường xuyên điều chỉnh nồng độ calci trong máu bằng tác động lên ống thận. Calci niệu chỉ bị ảnh hưởng rất nhỏ bởi chế độ ăn ít calci ở người bình thường.

Calci qua nhau thai và đạt nồng độ trong máu thai nhi cao hơn trong máu của mẹ. Calci bài tiết khá nhiều vào sữa trong thời kỳ cho con bú. Calci bài tiết chủ yếu vào phân, gồm calci không hấp thu, bài tiết qua mật và dịch tụy vào lòng ống tiêu hóa. Cation calci chỉ bài tiết vào nước tiểu một lượng nhỏ, có một ít thải trừ qua mồ hôi.

Chỉ định

Các trường hợp cần tăng nhanh nồng độ ion calci trong máu như: Co giật do hạ calci huyết ở trẻ sơ sinh, co thắt thanh quản do hạ calci huyết, thiểu năng cận giáp trạng gây co cứng cơ (kiểu tetani), hạ calci huyết do tái khoáng hóa; sau phẫu thuật cường cận giáp; hạ calci huyết do thiếu vitamin D, nhiễm kiềm. Sau truyền máu khối lượng lớn chứa calci citrat gây giảm Ca^{++} máu. Trường hợp tăng kali huyết cấp tính ($K^+ > 7$ mEq/lít), để giảm tác dụng gây ức chế tim, biểu hiện trên điện tâm đồ.

Trường hợp tăng magnesi huyết nghiêm trọng, calci clorid cũng được sử dụng nhằm mục đích điều trị các tác động gây ức chế hệ thần kinh trung ương khi dùng quá liều magnesi sulfat, điều trị loạn nhịp ác tính có liên hệ tới tăng magnesi huyết.

Quá liều thuốc chẹn kênh calci (sử dụng đang khảo sát).

Chống chỉ định

Rung thất trong hồi sức tim; không khuyên điều trị theo thường lệ trong ngừng tim (bao gồm suy tâm thu, rung tâm thất, nhịp tim nhanh thất không mạch, hoặc hoạt động điện không mạch), tăng calci máu, như ở người bị tăng năng cận giáp, quá liều do vitamin D, do độc tính của digoxin hoặc nghi do digoxin; sỏi thận và suy thận nặng; người bệnh đang dùng digitalis, epinephrin; u ác tính tiêu xương; calci niệu nặng; loãng xương do bất động.

Thận trọng

Tránh tiêm tĩnh mạch nhanh (dưới 100 mg/phút) trừ khi cần cho thuốc khẩn cấp. Tránh thoát mạch. Dùng thận trọng với người bệnh tăng phosphat huyết, nhiễm acid đường hô hấp, giảm chức năng thận, hoặc suy hô hấp hoặc toan máu; tác dụng acid hóa của calci clorid có thể làm tăng tác dụng nhiễm acid. Dùng thận trọng với người bệnh suy thận mạn tính để tránh tăng calci máu; cần thiết thường xuyên kiểm tra calci và phospho trong máu. Dùng thận trọng với người bệnh giảm kali huyết hoặc đang điều trị digitalis vì mức calci trong máu tăng nhanh có thể đẩy nhanh loạn nhịp tim. Các dung dịch có thể chứa nhôm, có thể xảy ra các mức độ độc sau khi dùng thuốc kéo dài ở người bệnh suy giảm chức năng thận. Tránh nhiễm acid chuyển hóa (chỉ dùng calci clorid 2 - 3 ngày, sau đó chuyển sang dùng một muối calci khác).

Thời kỳ mang thai

Không gây hại khi dùng liều theo nhu cầu hàng ngày.

Thời kỳ cho con bú

Không gây hại khi dùng liều theo nhu cầu hàng ngày.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp (chóng mặt), giãn mạch ngoại vi.

Tiêu hóa: Táo bón, đầy hơi, buồn nôn, nôn.

Da: Đỏ da, ngoại ban, đau hoặc rát bỏng nơi tiêm, đau nhói dây thần kinh. Bốc nóng và có cảm giác nóng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Thần kinh: Vã mồ hôi.

Tuần hoàn: Loạn nhịp, rối loạn chức năng tim cấp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Huyết khối.

ADR chưa xác định tỉ lệ

Tiêu hóa: Kích ứng, vị nồng như phấn viết.

Da: Ngấm vôi da.

Tuần hoàn: Nhịp tim chậm, ngừng tim, ngất.

Gan: Tăng amylase trong máu.

Thận: Sỏi thận.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng calci máu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể điều trị ngấm calci clorid quanh mạch như sau: Ngừng ngay tiêm tĩnh mạch; truyền dung dịch natri clorid 0,9% vào vùng bị ngấm cho loãng đi; chườm nóng tại chỗ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cách 10 - 20 phút tiêm tĩnh mạch 1 000 mg (tổng cộng 4 liều) hoặc cách 2 - 3 phút tiêm tĩnh mạch 1 000 mg cho đến lúc đạt được tác dụng lâm sàng, nếu có đáp ứng thuận lợi hãy cân nhắc truyền tĩnh mạch. Truyền tĩnh mạch: 20 - 50 mg/kg thể trọng/giờ.

AHFS Drug Information 2010 giới thiệu sử dụng chưa ghi nhãn: *Trong test thử truyền calci,* tiêm tĩnh mạch calci với liều 0,25 mEq (18,38 mg calci clorid)/kg/giờ trong thời gian 3 giờ; xác định nồng độ gastrin trong huyết thanh 30 phút 1 lần trong 4 giờ. Phần lớn những người bệnh bị hội chứng Zollinger-Ellison, có nồng độ gastrin trong huyết thanh trước khi truyền tăng trên 50% hoặc lớn hơn 500 pg/ml trong thời gian truyền. Trong chẩn đoán carcinom tuyến giáp tủy, tiêm tĩnh mạch khoảng 7 mEq calci (514,7 mg calci clorid) trong 5 - 10 phút; ở người bệnh bị carcinom tuyến giáp tủy, nồng độ calcitonin trong huyết tương cao hơn nồng độ cơ bản bình thường.

Liều lượng:

Liều lượng được biểu thị dưới dạng calci clorid, dựa vào nồng độ dung dịch calci clorid 100 mg/ml (10%), tương đương với 27,2 mg calci/ml hoặc 1,36 mEq calci/ml.

Chống hạ calci huyết hoặc bổ sung chất điện giải (tiêm tĩnh mạch):

Trẻ em: 10 - 20 mg cho 1 kg thể trọng, tiêm chậm, cứ 4 - 6 giờ nhắc lại nếu cần.

Liều khuyến cáo của nhà sản xuất: 2,7 - 5 mg/kg/liều, cách nhau 4 - 6 giờ.

Người lớn: 500 mg tới 1 g (136 - 272 mg calci)/liều, cách 6 giờ. Tiêm tĩnh mạch chậm với tốc độ không vượt quá 0,5 ml (13,6 mg ion calci) tới 1 ml (27,2 mg calci) trong 1 phút. Có thể dùng nhắc lại liều cách quãng 1 đến 3 ngày tùy theo đáp ứng của người bệnh và nồng độ calci trong huyết thanh.

Đảo ngược tác dụng chẹn thần kinh cơ do polymyxin và các chất gây mê: 1 g calci clorid (272 mg calci).

Điều trị tăng kali huyết có độc tính tim thứ phát:

2,25 - 14 mEq calci (165,4 - 1029,4 mg calci clorid)/liều. Tiêm tĩnh mạch, đồng thời theo dõi điện tâm đồ. Có thể nhắc lại liều sau 1 - 2 phút nếu cần. Hoặc điều trị tăng kali huyết kèm theo nồng độ kali tăng lên nghiêm trọng (> 7 mEq/lít), có những thay đổi độc tính

trên điện tâm đồ) ở người lớn: Tiêm tĩnh mạch 6,8 - 13,6 mEq calci (500 - 1 000 mg calci clorid), dùng dung dịch tiêm calci clorid 10% (5 - 10 ml) trong 2 - 5 phút để làm giảm tác dụng của kali tại màng tế bào cơ tim (ví dụ giảm nguy cơ rung tâm thất).

Điều trị ngộ độc magnesi ở người lớn:

Liều dùng ban đầu là 7 mEq calci (514,7 mg calci clorid), tiêm tĩnh mạch; sau đó điều chỉnh liều theo đáp ứng của người bệnh. *Hoặc điều trị tăng magnesi huyết ở người lớn:* Tiêm tĩnh mạch liều 6,8 - 13,6 mEq (500 - 1 000 mg calci clorid), dùng dung dịch tiêm calci clorid 10% (5 - 10 ml) và tiêm nhắc lại nếu cần.

Điều trị cấp cứu tim mạch do liên quan đến độc tính của tác nhân chẹn kênh calci ở trẻ em:

Tiêm tĩnh mạch calci với liều 0,272 mEq/kg, bằng cách dùng 0,2 ml calci clorid 10% cho 1 kg thể trọng, tiêm trong 5 - 10 phút. Nếu quan sát thấy có tác dụng hữu ích thì truyền tĩnh mạch calci clorid với liều 0,27 - 0,68 mEq calci (20 - 50 mg calci clorid)/kg/giờ. Cần theo dõi nồng độ của calci để đề phòng tăng calci huyết.

Cũng dùng calci tiêm tĩnh mạch trong truyền thay máu:

Liều calci ở trẻ sơ sinh truyền thay máu là 0,45 mEq calci (33 mg calci clorid) cho 100 ml máu citrat, dùng sau truyền thay máu. Liều calci ở người lớn truyền thay máu citrat là khoảng 1,35 mEq calci nguyên tố (99 mg calci clorid) cho 100 ml máu citrat, tiêm tĩnh mạch cùng lúc với truyền thay máu citrat.

Điều trị hồi sức tim phổi:

Liều người lớn: Khi dùng calci để hỗ trợ hoạt động tim mạch tiến triển (advanced) trong lúc hồi sức tim phổi, liều khuyên dùng calci clorid) tiêm tĩnh mạch là 0,109 - 0,218 mEq calci (8 - 16 mg calci clorid) cho 1 kg thể trọng; có thể nhắc lại liều nếu cần. Hoặc, dùng liều calci tiêm tĩnh mạch 7 - 14 mEq (515 - 1 029 mg calci clorid). Khi dùng calci clorid tiêm trong tim vào khoang tâm thất trong lúc hồi sức tim, thì liều dùng cho người lớn thông thường là 2,7 - 5,4 mEq calci nguyên tố (200 - 400 mg calci clorid).

Liều trẻ em: Liều khuyên dùng calci clorid cho trẻ em tiêm tĩnh mạch là 0,272 mEq calci (20 mg calci clorid) cho 1 kg thể trọng; ở trẻ em bệnh nguy kịch, calci clorid có sinh khả dụng lớn hơn calci gluconat. Liều 0,2 ml calci clorid 10% cho 1 kg thể trọng tương đương với 20 mg calci clorid hoặc 5,4 mg calci nguyên tố cho 1 kg thể trọng. Cần tiêm chậm liều thích hợp theo đường tiêm tĩnh mạch.

Điều trị co cứng cơ:

Liều trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và trẻ em: Tiêm tĩnh mạch 10 mg calci clorid/kg thể trọng trong 5 - 10 phút, có thể nhắc lại liều sau 6 giờ hoặc truyền tiếp với liều 200 mg/kg/ngày.

Liều người lớn: Tiêm tĩnh mạch 1 000 mg calci clorid trong 10 - 30 phút; có thể dùng nhắc lại sau 6 giờ.

Suy giảm chức năng thận: Trường hợp suy giảm chức năng thận có độ thanh thải < 25 ml/phút, có thể cần phải điều chỉnh liều lượng tùy thuộc vào mức calci huyết thanh.

Cách dùng: Chỉ dùng tiêm tĩnh mạch; tránh thoát mạch. Tránh tiêm nhanh (không được quá 100 mg/phút). Có thể cho trong 2 - 5 phút nếu cần tăng nhanh nồng độ calci huyết thanh. Để tiêm truyền tĩnh mạch, pha loãng đến nồng độ calci clorid tối đa 20 mg/ml và truyền trong 1 giờ hoặc liều calci clorid không lớn hơn 45 - 90 mg/kg/giờ (0,6 - 1,2 mEq calci/kg/giờ); tốt hơn là nên tiêm qua tĩnh mạch trung tâm hoặc tĩnh mạch sâu; không dùng những tĩnh mạch nhỏ ở chân tay hay tĩnh mạch da đầu để tiêm tĩnh mạch vì có thể xảy ra bong vảy và hoại tử nghiêm trọng. Cần theo dõi điện tâm đồ nếu tiêm truyền calci nhanh hơn 2,5 mEq/phút; ngừng tiêm truyền nếu người bệnh kêu đau hoặc khó chịu. Làm ấm đến nhiệt độ cơ thể. Không truyền calci clorid trong cùng đường tiêm tĩnh mạch với các dung dịch chứa phosphat.

Các thông số cần theo dõi: Theo dõi vị trí tiêm truyền, điện tâm đồ khi thích hợp; calci trong huyết thanh và calci ion hóa (bình thường: 8,5 - 10,2 mg/decilít (tổng cộng); 4,5 - 5,0 mg/decilít (ion hóa), albumin, phosphat huyết thanh.

Tương tác thuốc

Những thuốc sau đây ức chế thải trừ calci qua thận: Các thiazid, clopamid, ciprofloxacin, clorthalidon, thuốc chống co giật.

Calci làm tăng độc tính của digoxin đối với tim.

Nồng độ calci trong máu tăng làm tăng tác dụng ức chế enzym Na^+ - K^+ - ATPase của glycosid trợ tim.

Calci clorid có thể làm giảm tác dụng của các dẫn xuất biphosphonat, các chất phong bế kênh calci, doputamin, eltrombopag, các chất bổ sung phosphat, các sản phẩm tuyến giáp, trientin.

Tác dụng của calci clorid có thể bị giảm bởi trientin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín ở nhiệt độ 20 - 35 ^oC. Không làm đông lạnh các dung dịch tiêm; các dung dịch truyền tĩnh mạch ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ

Calci clorid bị kết tủa bởi carbonat, bicarbonat, phosphat, sulfat và tartrat.

Quá liều và xử trí

Khi nồng độ calci trong huyết thanh vượt quá 2,6 mmol/lít (10,5 mg/100 ml) được coi là tăng calci huyết. Không chỉ định thêm calci hoặc bất cứ thuốc gì gây tăng calci huyết để giải quyết tình trạng tăng calci huyết nhẹ ở người bệnh không có triệu chứng và chức năng thận bình thường. Khi nồng độ calci trong huyết thanh vượt quá 2,9 mmol/lít (12 mg/100 ml), phải ngay lập tức dùng các biện pháp sau đây:

Bù nước bằng tiêm tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%. Làm lợi niệu bằng furosemid hoặc acid ethacrynic, nhằm làm hạ nhanh calci và tăng thải trừ natri khi dùng quá nhiều dung dịch natri clorid 0,9%.

Theo dõi nồng độ kali và magnesi trong máu để sớm bồi phụ, đề phòng biến chứng trong điều trị.

Theo dõi điện tâm đồ và có thể sử dụng các chất chẹn beta-adrenergic để phòng loạn nhịp tim nặng.

Có thể thẩm tách máu, dùng calcitonin và adrenocorticoid trong điều trị. Xác định nồng độ calci trong máu một cách đều đặn để có hướng dẫn điều chỉnh cho điều trị.

Thông tin qui chế

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

CALCI GLUCONAT

Tên chung quốc tế: Calcium gluconate.

Mã ATC: A12AA03, D11AX03.

Loại thuốc: Thuốc bổ sung calci; thuốc giải độc acid hydrofluoric.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ống/lọ tiêm: 500 mg/5 ml, 1 g/10 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml. Mỗi mililit chứa 100 mg calci gluconat hoặc 9 mg (0,46 mEq) ion Ca^{++}.

Viên nén: 0,5 g; 0,65 g; 1 g. Mỗi viên lần lượt chứa 500 mg calci gluconat hoặc 45 mg ion Ca^{++}; 650 mg calci gluconat hoặc 58,5 mg

ion Ca^{++}; 1 000 mg calci gluconat hoặc 90 mg ion Ca^{++}.
Viên nang: 515 mg; 700 mg. Mỗi viên lần lượt chứa 515 mg calci gluconat hoặc 50 mg ion Ca^{++}; 700 mg calci gluconat hoặc 65 mg ion Ca^{++}.
Viên sủi bọt: 1 g. Mỗi viên chứa 1 000 mg calci gluconat hoặc 90 mg ion Ca^{++}.
Bột: 347 mg/thìa (480 g). Mỗi thìa chứa 347 mg calci gluconat hoặc 31,23 mg ion Ca^{++}.
Chế phẩm tùy ứng: Pha chế gel calci gluconat bằng cách nghiền 3,5 g calci gluconat viên thành bột mịn, cho bột này vào một tuyp (5 oz) chất bôi trơn tan trong nước dùng trong phẫu thuật.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Chế phẩm bổ sung dinh dưỡng calci được sử dụng để dự phòng hoặc điều trị thiếu calci trong cân bằng calci, giúp dự phòng hoặc làm giảm tốc độ mất xương trong bệnh loãng xương. Calci trong các muối calci tiết chế hoạt động của thần kinh và cơ qua điều chỉnh ngưỡng kích thế động tác và cho phép chức năng tim hoạt động bình thường. Calci cần thiết để duy trì bảo toàn chức năng của hệ thống thần kinh, hệ thống cơ và hệ thống bộ xương và tính thấm qua màng tế bào và mao mạch.
Calci gluconat tiêm (dung dịch 10%; 9 mg hoặc 0,46 mEqCa^{++}/ml) là nguồn cung cấp ion calci có sẵn và được dùng điều trị hạ calci huyết trong các bệnh cần tăng nhanh nồng độ ion calci huyết như: Co giật do hạ calci huyết ở trẻ sơ sinh, do suy cận giáp, hạ calci huyết do bù chất điện giải, sau phẫu thuật cường cận giáp, thiếu vitamin D, nhiễm kiềm. Calci gluconat có thể được sử dụng như một chất bù điện giải, một chất chống tăng kali và magnesi huyết. Phần lớn các thầy thuốc lâm sàng đều cho calci gluconat tiêm tĩnh mạch là muối được lựa chọn để điều trị giảm calci huyết cấp tính. Một số thầy thuốc lâm sàng cho rằng calci gluconat là sự điều trị lựa chọn cho những trường hợp bị độc hại do magnesi ở những phụ nữ có thai bị chứng kinh giật.
Hạ calci huyết mạn xảy ra trong các trường hợp: Suy cận giáp mạn và giả suy cận giáp, nhuyễn xương, còi xương, suy thận mạn, hạ calci huyết do dùng thuốc chống co giật, hoặc khi thiếu vitamin D. Thiếu calci xảy ra khi chế độ ăn hàng ngày không cung cấp đủ calci, đặc biệt là ở thiếu nữ và người cao tuổi, phụ nữ trước và sau thời kỳ mãn kinh, thiếu niên. Do tăng nhu cầu về calci nên trẻ em và phụ nữ là người có nhiều nguy cơ nhất.
Giảm calci huyết gây ra các chứng: Co giật, cơn tetani, rối loạn hành vi và nhân cách, chậm lớn và chậm phát triển trí não, biến dạng xương, thường gặp nhất là còi xương ở trẻ em và nhuyễn xương ở người lớn. Sự thay đổi xảy ra trong nhuyễn xương bao gồm mềm xương, đau kiểu thấp trong xương ống chân và thắt lưng, yếu toàn thân kèm đi lại khó và gẫy xương tự phát.
Việc bổ sung calci được sử dụng như một phần của việc phòng và điều trị bệnh loãng xương ở người ăn uống thiếu calci. Uống calci gluconat tan trong nước lợi hơn dùng muối calci tan trong acid, đối với người bệnh giảm acid dạ dày hoặc dùng thuốc giảm acid dịch vị như thuốc kháng thụ thể H_2.
Calci gluconat tiêm cũng được dùng trong trường hợp hạ calci huyết do ngộ độc ethylen glycol (phụ thuộc vào nồng độ calci trong máu), hạ calci huyết và hạ huyết áp do nhiễm độc toàn thân acid hydrofluoric. Các cation hóa trị 2 (thí dụ calci) cũng có thể liên kết với fluorid tự do và do đó giải độc HF khi tiêm calci gluconat.
Dược động học
Sự hấp thu calci ở ruột tỷ lệ nghịch với lượng calci ăn vào, vì vậy khi chế độ ăn ít calci sẽ dẫn đến tăng hấp thu bù, phần nào do tác động của vitamin D. Ở dạng hoạt hóa, vitamin D cần cho sự hấp thu calci và làm tăng khả năng cơ chế hấp thu. Calci được hấp thu ở dạng ion hòa tan; độ hòa tan của calci tăng trong môi trường acid (pH ở ruột có tính acid là cần thiết để ion hóa calci, pH kiềm ngăn cản sự hấp thu).
Sinh khả dụng của calci uống từ nguồn không phải thức ăn và từ các chất bổ sung phụ thuộc vào pH ở ruột, vào lúc có hoặc không có thức ăn và vào liều sử dụng. Dùng một liều calci 250 mg cùng bữa ăn sáng tiêu chuẩn, calci có sinh khả dụng uống ở người lớn trong khoảng từ 25% đến 35% với các loại muối calci khác nhau. Hấp thu calci bị giảm khi không có thức ăn. Mức độ hấp thu lớn nhất của calci từ các chất bổ sung khi đưa calci vào cơ thể với liều 500 mg hoặc ít hơn.
Hấp thu ion calci thay đổi theo tuổi, hấp thụ cao nhất ở tuổi thơ ấu (khoảng 60%), giảm xuống đến khoảng 28% ở trẻ em trước tuổi dậy thì, và lại tăng lên trong thời kỳ đầu của tuổi dậy thì (khoảng 34%); sự hấp thu phân đoạn còn lại là khoảng 25% ở người lớn trẻ tuổi, nhưng lại tăng lên trong 2 quý cuối của thai kỳ. Hấp thu giảm sút ở tuổi cao, trung bình giảm khoảng 0,21% hàng năm ở phụ nữ thời kỳ sau mãn kinh. Sự hấp thu giảm sút tương tự hình như cũng xảy ra ở tuổi cao của đàn ông.
Hấp thu calci bị chậm bởi một số anion (như oxalat, phytat, sulfat) và các acid béo, các chất này kết tủa hoặc tạo phức hợp với các ion calci; tuy nhiên pH ruột từ 5 đến 7 tạo điều kiện hòa tan và phân ly tối đa những phức hợp này. Do đó, calci có thể được hấp thu rất ít từ những thức ăn giàu acid oxalic hoặc acid phytic. Mặc dầu đậu tương chứa hàm lượng acid phytic cao, nhưng hấp thu calci ở loại thực phẩm này lại tương đối cao. Glucocorticoid và nồng độ calcitonin trong huyết thanh thấp có thể làm giảm hấp thu calci. Hấp thu calci giảm ở người bệnh có kèm các chứng thiếu toan dịch vị, kém hấp thu mãn tính ở ruột, loạn dưỡng xương ở thận, chứng phân có mỡ, ỉa chảy hoặc urê máu.
Sau khi dùng, lượng ion calci thải qua nước tiểu là hiệu số lượng được lọc tại cầu thận và lượng được tái hấp thu. Sự tái hấp thu ở ống thận rất có hiệu lực vì có đến hơn 98% lượng ion calci lọc qua cầu thận được tái hấp thu vào máu. Hiệu quả tái hấp thu được điều hòa chính bởi hormon cận giáp và cũng bị ảnh hưởng bởi sự thanh lọc Na^+, sự có mặt của các anion không bị tái hấp thu, và các chất lợi niệu. Thuốc lợi niệu tác động tại nhánh lên của quai Henle làm tăng calci niệu. Ngược lại chỉ có thuốc lợi niệu thiazid là không gắn liền sự thải trừ Na^+ và Ca^{++}, dẫn đến giảm calci niệu. Hormon cận giáp luôn điều hòa nồng độ ion calci huyết bằng tác động lên ống thận.
Sau khi hấp thu, đầu tiên calci đi vào dịch ngoại bào, sau đó nhanh chóng đưa vào các mô bộ xương. Tuy nhiên, dùng calci không kích thích tạo xương. Xương chứa 99% calci của cơ thể, 1% còn lại phân bố đều giữa các dịch nội bào và ngoại bào.
Nồng độ calci toàn phần trong huyết thanh bình thường là 9 - 10,4 mg/decilít, nhưng chỉ ion calci là có hoạt tính sinh lý. Calci dưới dạng ion chiếm 50% và calci dưới dạng phức hợp với phosphat, citrat và các anion khác chiếm 5% nồng độ calci toàn phần trong huyết thanh. Khoảng 45% calci trong huyết thanh liên kết với protein của huyết tương. Tăng protein huyết gắn liền với tăng nồng độ calci toàn phần trong huyết thanh; hạ protein huyết thì nồng độ calci toàn phần trong huyết thanh bị giảm. Chứng nhiễm acid làm cho nồng độ calci tăng lên, trong khi chứng nhiễm kiềm thúc đẩy nồng độ ion calci trong huyết thanh giảm xuống. Calci niệu chỉ bị ảnh hưởng ít bởi chế độ ăn calci ở người bình thường. Calci thừa dư thải trừ chủ yếu qua thận. Phần calci không hấp thu sẽ thải trừ chủ yếu ở phân, cũng thải trừ ở mật và dịch tụy; 20% calci thải trừ ở nước tiểu. Một số ít thải trừ qua mồ hôi, da, tóc, móng. Calci qua nhau thai và phân bố vào sữa mẹ.

Chỉ định

Hạ calci huyết cấp (tetani, tetani trẻ sơ sinh, do thiểu năng cận giáp, do hội chứng hạ calci huyết, do tái khoáng hóa sau phẫu thuật tăng năng cận giáp, do thiếu vitamin D), dự phòng thiếu calci huyết khi thay máu.

Điều trị bằng thuốc chống co giật trong thời gian dài (tăng hủy vitamin D).

Dự phòng bổ sung calci và điều trị loãng xương.

Chế độ ăn thiếu calci, đặc biệt trong thời kỳ nhu cầu calci tăng: Thời kỳ tăng trưởng, thời kỳ mang thai, thời kỳ cho con bú, người cao tuổi.

Rối loạn tim do tăng kali huyết, hồi sức tim khi epinephrin không cải thiện được co thắt cơ tim, tăng magnesi huyết ở phụ nữ có thai bị chứng kinh giật.

Sau truyền máu khối lượng lớn chứa calci citrat gây giảm Ca^{++} máu.

Điều trị tại chỗ bỏng acid hydrofluoric.

Chống chỉ định

Quá mẫn với calci gluconat hay với bất kỳ thành phần nào chứa trong thuốc; rung thất trong hồi sức tim; bệnh tim và bệnh thận; tăng calci huyết; u ác tính phá hủy xương; calci niệu nặng và loãng xương do bất động; người bệnh đang dùng digitalis (vì nguy cơ ngộ độc digitalis); nghi ngờ bị ngộ độc do digoxin. Chống chỉ định tiêm tĩnh mạch khi nồng độ calci trong huyết thanh trên mức bình thường.

Thận trọng

Thuốc tiêm calci gluconat chỉ được dùng theo đường tiêm tĩnh mạch, không được tiêm dưới da hoặc tiêm bắp.

Tránh tiêm tĩnh mạch quá nhanh (trên 5 ml/phút) và tránh thoát ra ngoài tĩnh mạch; dùng thận trọng trong trường hợp suy hô hấp, nhiễm toan máu, suy thận, bị sarcoid, và người bệnh có tiền sử sỏi thận; tăng calci huyết có thể xảy ra khi chức năng thận giảm, dung dịch có thể chứa nhôm, các mức độ độc có thể xảy ra khi dùng kéo dài ở người bệnh rối loạn chức năng thận; cần thường xuyên kiểm tra calci huyết, cần duy trì nồng độ calci huyết thanh ở mức 9 - 10,4 mg/decilit; tránh nhiễm toan chuyển hóa (chỉ dùng 2 - 3 ngày sau đó chuyển sang dùng các muối calci khác). Phải tránh dùng calci tiêm cho người bệnh đang dùng glycosid trợ tim, calci gluconat tiêm có thể đẩy nhanh loạn nhịp, có thể gây ngừng tim, dùng thận trọng cho người có bệnh tim; khi thật cần, phải tiêm chậm calci với lượng nhỏ và theo dõi chặt chẽ điện tâm đồ. Tăng calci huyết và tăng calci niệu có thể phát triển ở liều điều trị dùng trong thời gian dài; chứng giảm năng tuyến cận giáp có thể gây tăng calci huyết và tăng calci niệu, đặc biệt ở người bệnh dùng vitamin D liều cao. Dùng thận trọng cho người bệnh bị tăng phosphat huyết nặng.

Thời kỳ mang thai

Không gây hại khi dùng liều theo nhu cầu thông thường hàng ngày. Tuy nhiên, người mang thai nên được cung cấp calci bằng chế độ ăn uống đầy đủ. Dùng quá nhiều loại vitamin và calci cùng các chất khoáng khác có thể gây hại cho mẹ hoặc thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không gây hại khi dùng liều theo nhu cầu thông thường hàng ngày. Calci vào sữa mẹ trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp (chóng mặt), giãn mạch ngoại vi.

Tiêu hóa: Táo bón, đầy hơi, buồn nôn, nôn.

Da: Đỏ da, nổi ban, đau hoặc nóng nơi tiêm, cảm giác ngứa buốt. Đỏ bừng và/hoặc có cảm giác ấm lên hoặc nóng.

Ít gặp, 1/100 >ADR > 1/1 000

Thần kinh: Vã mồ hôi.

Tuần hoàn: Loạn nhịp, rối loạn chức năng tim cấp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Huyết khối.

Chưa xác định tỉ lệ

Nhịp tim chậm, ngất có thể xảy ra sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh.

Vị phấn, rối loạn tiêu hóa, gây kích ứng dạ dày ruột (thuốc uống).

Áp xe và hoại tử sau khi tiêm bắp.

Cảm giác ngột ngạt, cảm giác đau nhói dây thần kinh.

Ngừng tim.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thoát thuốc quanh mạch nơi tiêm, có thể điều trị như sau:

Ngừng ngay tiêm tĩnh mạch. Tiêm truyền dung dịch natri clorid 0,9% vào vùng đó. Chườm nóng nơi tiêm.

Điều trị thoát mạch bằng hyaluronidase: Thêm 1 ml nước cất tiêm hay dung dịch natri clorid 0,9% vào lọ 150 đvqt hyaluronidase để có nồng độ 150 đvqt/ml; hòa trộn 0,1 ml dung dịch trên với 0,9 ml nước cất tiêm hay dung dịch natri clorid 0.9% trong bơm tiêm 1 ml để có nồng độ cuối cùng 15 đvqt/ml. Tiêm vào vùng thoát mạch càng sớm càng tốt sau khi phát hiện thoát mạch.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Có thể dùng calci gluconat bằng đường tiêm, uống hoặc tại chỗ.

Calci gluconat tiêm chỉ được tiêm tĩnh mạch, không được tiêm bắp thịt, tiêm vào cơ tim, tiêm dưới da (trừ trường hợp điều trị ngộ độc acid hydrofluoric) hoặc không được để thuốc thoát ra khỏi mạch vào các mô khi tiêm vì có thể gây hoại tử mô và/hoặc tróc vảy và áp xe.

Calci gluconat dạng uống được dùng điều trị hạ calci huyết mạn và thiếu calci.

Dạng gel calci gluconat dùng tại chỗ là biện pháp hàng đầu để điều trị bỏng acid hydrofluoric trên da sau khi đã tưới rửa vết bỏng. Trong trường hợp bỏng vừa đến bỏng nặng ở tay và chân, cần truyền calci gluconat vào động mạch, đặc biệt ở người bệnh có đau kéo dài sau khi đã tưới rửa vết bỏng và đã bôi gel calci gluconat tại chỗ.

Một số công trình giới thiệu sử dụng chưa ghi nhãn: Dung dịch calci gluconat 10% truyền tĩnh mạch để điều trị quá liều thuốc chẹn kênh calci.

Liều lượng được biểu thị theo mmol calci hoặc mEq calci, mg calci hoặc lượng muối calci. 11,2 g calci gluconat (monohydrat) tương ứng với 1 g calci.

Uống: Dùng với nhiều nước trong bữa ăn hoặc sau bữa ăn; đối với loại thuốc kết hợp phosphat, uống khi bụng đói trước bữa ăn để có tác dụng tối ưu; có thể cho bột thuốc vào thức ăn.

Tiêm tĩnh mạch: Để tiêm tĩnh mạch trực tiếp, truyền chậm vào tĩnh mạch trong 3 - 5 phút hoặc với tốc độ tối đa 50 - 100 mg calci gluconat/phút qua kim tiêm nhỏ vào tĩnh mạch lớn để tránh tăng calci huyết thanh quá nhanh và tránh thoát mạch; trong trường hợp ngừng tim, có thể tiêm trong 10 - 20 giây.

Truyền tĩnh mạch: Pha loãng đến nồng độ 50 mg/ml và truyền với liều 120 - 240 mg/ kg thể trọng trong 1 giờ.

Không được tiêm bắp hoặc tiêm dưới da vì có thể gây bong vảy hoặc hoại tử nghiêm trọng; thoát mạch calci có thể dẫn tới tróc mô và hoại tử nghiêm trọng. Không dùng những tĩnh mạch da đầu hay tĩnh mạch nhỏ ở chân, tay để tiêm tĩnh mạch. Không dùng trong khí quản.

Dùng tại chỗ: Xoa bóp gel calci gluconat vào vùng đau trong 15 phút.

Liều lượng

Bổ sung dinh dưỡng, liều uống hàng ngày (tính theo calci nguyên tố):

Trẻ em: 0 - 6 tháng: 210 mg/ngày; 7 - 12 tháng: 270 mg/ngày; 1 - 3 tuổi: 500 mg/ngày; 4 - 8 tuổi: 800 mg/ngày; 9 - 18 tuổi: 1 300 mg/ngày.

Người lớn: 19 - 50 tuổi: 1 000 mg/ngày; ≥ 51 tuổi: 1 200 mg/ngày.

Phụ nữ trong thời kỳ mang thai/thời kỳ cho con bú: Liều giống như liều người lớn.

Chống hạ calci huyết (liều phụ thuộc vào tình trạng lâm sàng và mức calci huyết thanh tính theo calci gluconat):

Liều uống:

Trẻ sơ sinh: 500 - 1 500 mg/kg thể trọng/ngày, chia làm 4 - 6 lần; trẻ con và trẻ em: 500 - 725 mg/kg thể trọng/ngày, chia làm 3 - 4 lần.

Người lớn: 500 mg đến 2 g/lần, 2 - 4 lần/ngày.

Liều tiêm tĩnh mạch:

Trẻ sơ sinh: 200 - 800 mg/kg thể trọng/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục hoặc chia làm 4 lần tiêm tĩnh mạch. Trẻ em: 200 - 500 mg/kg thể trọng/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục hoặc chia làm 4 lần tiêm tĩnh mạch.

Người lớn: 2 - 15 g/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục hoặc chia làm nhiều lần tiêm tĩnh mạch.

Hạ calci huyết sau truyền máu citrat, liều tiêm tĩnh mạch:

Trẻ sơ sinh và trẻ em: Dùng liều 98 mg calci gluconat (0,45 mEq calci nguyên tố) cho 100 ml máu citrat đã truyền.

Người lớn: Dùng liều 500 mg đến 1 g calci gluconat cho 500 ml máu citrat (truyền vào tĩnh mạch khác). Cũng khuyên dùng liều duy nhất đến 2 g.

Lưu ý: Nói chung không khuyên dùng thông thường calci khi không có các dấu hiệu/triệu chứng giảm calci huyết. Có một số khuyến cáo đã công bố hạ calci huyết có khả năng xảy ra trong khi truyền máu citrat khối lượng lớn; tuy nhiên nhiều thầy thuốc lâm sàng khuyên chỉ thay thế theo các biểu hiện lâm sàng có giảm calci huyết và/hoặc theo sự theo dõi thường kỳ ion calci.

Co cứng cơ do hạ calci huyết, liều tiêm tĩnh mạch (tính theo calci gluconat):

Trẻ sơ sinh và trẻ em: 100 - 200 mg/kg/liều, tiêm trong 5 - 10 phút, cách 6 - 8 giờ, có thể nhắc lại liều hoặc theo cách truyền một liều tối đa 500 mg/kg/ngày.

Người lớn: 1 - 3 g/liều, tiêm tĩnh mạch trong 10 - 30 phút, có thể nhắc lại liều sau 6 giờ.

Ngừng tim khi tăng kali huyết hoặc hạ calci huyết, độc tính magnesi hoặc độc tính chất đối kháng calci. Tiêm tĩnh mạch, tiêm trong xương (I.O) (liều tính theo calci gluconat):

Trẻ sơ sinh và trẻ em: 60 - 100 mg/kg/liều (tối đa: 3 g/liều); nếu cần có thể nhắc lại liều sau 10 phút; nếu có tác dụng, hãy tính đến truyền tĩnh mạch.

Người lớn: 500 - 800 mg (tối đa: 3 g/liều); nếu cần có thể nhắc lại liều sau 10 phút.

Duy trì nhu cầu điện giải hàng ngày, theo đường tĩnh mạch (tính theo calci gluconat):

Trẻ sơ sinh: 645 - 860 mg/kg/ngày; trẻ em < 25 kg: 215 - 430 mg/kg/ngày; trẻ em 25 - 45 kg: 107,5 - 322,6 mg/kg/ngày; trẻ em > 45 kg và người lớn: 43 - 64,5 mg/kg/ngày, hoặc 2,15 - 4,3 g/ngày, hoặc 1,7 - 3,4 g/1 000 kcal/24 giờ.

Bồi phụ dự phòng và điều trị loãng xương, liều uống (tính theo calci nguyên tố):

Người lớn: 500 mg calci nguyên tố, ngày uống 2 - 3 lần; liều khuyến cáo bao gồm cả lượng calci đưa vào cơ thể trong chế độ ăn uống và cần phải điều chỉnh theo chế độ ăn uống của người bệnh; để tăng hấp thu, không dùng quá 500 mg calci nguyên tố/liều.

Suy giảm chức năng thận:

Trường hợp suy giảm chức năng thận có độ thanh thải < 25 ml/ phút, có thể phải điều chỉnh liều lượng theo mức calci huyết thanh.

Bỏng do acid hydrofluoric: Bôi gel gluconat sau khi đã rửa bằng nhiều nước. Tiêm dưới da chỉ trong trường hợp này, có tác dụng rất tốt trong điều trị bỏng acid hydrofluoric ở da. Dùng kim tiêm cỡ 25 - 30, với liều lượng 0,5 ml/cm^2 da, tiêm dưới da vào dưới mô bị bỏng. Tiêm truyền động mạch 10 ml calci gluconat 10% (94,7 mg ion calci) pha với 40 ml nước muối sinh lý hoặc dung dịch dextrose 5%, truyền khi bị bỏng vừa và nặng ở tay và chân, trong 4 giờ.

Ngộ độc acid hydrofluoric toàn thân: Thêm 20 ml dung dịch calci gluconat 10% (189 mg ion calci) vào 1 lít dịch truyền đầu tiên.

Sử dụng đang khảo sát:

Quá liều chất chẹn kênh calci:

Người lớn: Truyền tĩnh mạch dung dịch calci gluconat 10% với liều 0,6 - 1,2 ml/kg/giờ hoặc tiêm tĩnh mạch 0,2 - 0,5 ml/kg/liều, cách 15 - 20 phút, cho 4 liều (tối đa 2 - 3 g/liều). Trường hợp đe dọa tính mạng, cứ 1 - 10 phút dùng liều 1 g cho đến khi đạt được tác dụng lâm sàng (Có trường hợp hạ huyết áp có sức đề kháng đã sử dụng tổng cộng 12 - 18 g).

Tương tác thuốc

Những thuốc sau đây ức chế thải trừ calci qua thận: Các thiazid, clopamid, ciprofloxacin, chlorthalidon, thuốc chống co giật.

Calci làm giảm hấp thu demeclocyclin, doxycyclin, metacyclin, minocyclin, oxytetracyclin, tetracyclin, enoxacin, fleroxacin, levofloxacin, lomefloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sắt, kẽm, và những chất thiết yếu khác.

Calci làm tăng độc tính đối với tim của các glycosid digitalis vì tăng nồng độ calci huyết sẽ làm tăng tác dụng ức chế Na^+ - K^+ - ATPase của glycozid tim.

Calci gluconat có thể làm giảm tác dụng của các dẫn xuất biphosphonat, các chất phong bế kênh calci, dobutamin, eltrombopag, estramustin, các chất bổ sung phosphat, các kháng sinh quinolon, các sản phẩm tuyến giáp, trientin.

Trientin có thể làm giảm tác dụng của calci gluconat.

Glucocorticoid, phenytoin làm giảm hấp thu calci qua đường tiêu hóa. Chế độ ăn có phytat, oxalat làm giảm hấp thu calci vì tạo thành những phức hợp khó hấp thu.

Phosphat, calcitonin, natri sulfat, furosemid, magnesi, cholestyramin, estrogen, một số thuốc chống co giật cũng làm giảm calci huyết.

Thuốc lợi niệu thiazid, trái lại làm tăng nồng độ calci huyết.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ khoảng 15 - 30 °C, trừ những thông báo khác của nhà sản xuất. Không làm đông lạnh các dung dịch; các dung dịch truyền tĩnh mạch ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Chỉ dùng những dung dịch trong; nếu có tinh thể xuất hiện, phải hòa tan lại ở nhiệt độ 30 - 40 °C.

Tương kỵ

Calci gluconat bị kết tủa bởi carbonat, bicarbonat, phosphat, sulfat và tartrat.

Quá liều và xử trí

Nồng độ calci máu vượt quá 2,6 mmol/lít (10,5 mg/100 ml) được coi là tăng calci huyết. Ngừng tiêm calci hoặc bất cứ thuốc gì có khả năng gây tăng calci huyết sẽ có thể giải quyết được tình trạng tăng calci huyết nhẹ ở người bệnh không có biểu hiện triệu chứng lâm sàng và có chức năng thận bình thường.

Khi nồng độ calci huyết vượt quá 2,9 mmol/lít (12 mg/100 ml) phải ngay lập tức dùng các biện pháp sau đây:

Bù dịch bằng truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%. Cho lợi tiểu cưỡng bức bằng furosemid hoặc acid ethacrynic để tăng thải trừ nhanh calci va natri khi đã dùng quá nhiều dung dịch natri clorid 0,9%.

Theo dõi nồng độ kali và magnesi trong máu và thay thế máu sớm để đề phòng biến chứng trong điều trị. Theo dõi điện tâm đồ và có thể sử dụng các chất chẹn beta adrenecgic để phòng loạn nhịp tim nặng. Có thể thẩm phân máu, có thể dùng calcitonin và adrenocorticoid trong điều trị.

Xác định nồng độ calci máu theo từng khoảng thời gian nhất định một cách đều đặn để có định hướng cho điều trị.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Growpone.

CALCI LACTAT

Tên chung quốc tế: Calcium lactate.

Mã ATC: A12AA05.

Loại thuốc: Thuốc bổ sung calci.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 325 mg (42,25 mg calci); 650 mg (84,5 mg calci).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Calci là một ion ngoài tế bào quan trọng, hóa trị 2. Lượng calci chiếm khoảng 1 - 2% khối lượng cơ thể, và trên 99% calci trong cơ thể được tìm thấy ở xương và răng, phần còn lại có mặt trong dịch ngoại bào, và một lượng nhỏ nằm trong tế bào. Calci ở xương chủ yếu dưới dạng hydroxyapatit. Lượng muối khoáng ở xương chiếm khoảng 40% trọng lượng xương. Xương là một mô động, trong đó diễn ra quá trình tiêu và tạo xương. Hàng năm một phần xương tái tạo lại. Tạo xương nhanh hơn tiêu xương ở trẻ đang lớn, cân bằng ở người trưởng thành khỏe mạnh và chậm lại ở người sau mãn kinh và người cao tuổi ở cả hai giới. Tỷ lệ tái tạo xương đặc (vỏ xương) có thể cao tới 50% hàng năm ở trẻ em và khoảng 5% hàng năm ở người trưởng thành; tái tạo xương xốp gấp khoảng 5 lần tái tạo xương đặc ở người trưởng thành. Ngoài chức năng đỡ cơ thể, bộ xương còn là nơi dự trữ calci. Tuy tập luyện và cung cấp calci có tác động đến khối lượng xương, hiện nay chưa rõ cung cấp calci ảnh hưởng tốt đến xương có phải do tập luyện không. Giảm estrogen lúc mãn kinh làm tăng mất calci ở xương, đặc biệt ở cột sống thắt lưng trong khoảng 5 năm; trong thời gian này, hàng năm mất calci ở xương khoảng 3%. Giảm nồng độ estrogen làm giảm hiệu quả hấp thu calci và làm tăng tốc độ quay vòng xương. Chưa biết tác dụng chính của estrogen đối với calci là ở xương hay ruột. Bổ sung calci cho phụ nữ tiền mãn kinh và thời kỳ đầu sau mãn kinh cho thấy tăng cung cấp calci không ngăn được mất xương xốp nhanh trong 5 năm đầu sau mãn kinh và nhu cầu cung cấp calci cho phụ nữ không tỏ ra thay đổi mạnh sau khi mãn kinh.

Trong huyết tương người, nồng độ calci vào khoảng 8,5 mg đến 10,4 mg/dl (2,1 - 2,6 mmol/lít) trong đó khoảng 45% gắn với protein huyết tương, chủ yếu là albumin và khoảng 10% phức hợp với các chất đệm anionic (như citrat và phosphat). Phần còn lại là calci ion hóa (Ca^{++}).

Ca^{++} rất cần thiết cho nhiều quá trình sinh học: kích thích neuron thần kinh, giải phóng chất dẫn truyền thần kinh, co cơ, bảo toàn màng và tham gia vào quá trình đông máu. Ca^{2+} còn giúp chức năng truyền tin thứ cấp cho hoạt động của nhiều hormon.

Trên hệ tim mạch: ion calci rất cần thiết cho kích thích và co bóp cơ tim cũng như cho sự dẫn truyền xung điện trên một số vùng của cơ tim đặc biệt qua nút nhĩ thất. Sự khử cực của các sợi cơ tim mở các kênh Ca^{++} điều chỉnh điện thế và gây một dòng Ca^{++} chậm đi vào, trong thời gian tác dụng của điện thế cao nguyên. Dòng Ca^{2+} này cho phép thẩm thấu một lượng ion calci đủ để kích thích giải phóng thêm ion calci từ lưới cơ tương, vì vậy gây co cơ.

Trên hệ thần kinh cơ**:** ion calci đóng vai trò quan trọng trong kích thích và co bóp cơ. Sự kích thích co cơ của ion calci xảy ra khi được giải phóng khỏi lưới cơ tương. Ion calci giải phóng kích thích co cơ bởi ion calci gắn với troponin, làm mất sự ức chế troponin trên tương tác actin-myosin. Sự giãn cơ xảy ra khi ion calci được đưa trở lại lưới cơ tương, phục hồi sự ức chế của troponin.

Calci lactat là một dạng muối calci dùng đường uống. Muối calci đường uống được sử dụng trong dự phòng và điều trị thiếu calci. Thiếu calci xảy ra khi chế độ ăn hàng ngày không cung cấp đủ calci cho nhu cầu của cơ thể, hoặc trong một số tình trạng như giảm năng tuyến cận giáp, thiếu acid hydroclorid dịch vị, tiêu chảy mạn tính, thiếu hụt vitamin D, chứng phân mỡ, bệnh viêm ruột loét miệng (bệnh sprue), phụ nữ có thai và cho con bú, thời kỳ mãn kinh, viêm tụy, suy thận, nhiễm kiềm, tăng phosphat máu. Nhu cầu calci ở người ăn chay có thể tăng do tác dụng âm tính của oxalat và phytat (có nồng độ cao trong chế độ ăn chay) đối với sinh khả dụng của calci. Sử dụng một số loại thuốc (ví dụ như thuốc lợi tiểu, thuốc chống co giật…) đôi khi cũng dẫn đến hạ calci máu, đòi hỏi phải bổ sung calci.

Nhu cầu hàng ngày:

Có nhiều tài liệu khác nhau về nhu cầu calci hàng ngày của cơ thể, ở các quốc gia khác nhau thì nhu cầu này cũng được thiết lập khác nhau. Dưới đây là bảng khuyến nghị nhu cầu dinh dưỡng RNI-2002 (RNI-Reference Nutrient Intake) ban hành kèm theo Thông tư số 08 ngày 23/8/2004 của Bộ trưởng Bộ Y tế về hướng dẫn việc quản lý các sản phẩm thực phẩm chức năng và Bảng nhu cầu dinh dưỡng khuyên dùng hàng ngày áp dụng ở Việt Nam 2007 (Việt Nam RDA-Vietnam Updated Recommended Dietary Allowances 2007) của Viện dinh dưỡng Việt Nam về nhu cầu calci hàng ngày:

RNI (theo thông tư số 08 ngày 23/8/2004 của Bộ trưởng Bộ Y tế)		**Việt nam - RDA 2007 (theo Viện dinh dưỡng Việt Nam)**	
Lứa tuổi	Calci (c) (mg/ngày)	Lứa tuổi	Calci (mg/ngày)
0 - 6 tháng	300 (a) 400 (b)	< 6 tháng	300
7 - 11 tháng	400	6 - 11 tháng	400
1 - 3 tuổi	500	1 - 3 tuổi	500
4 - 6 tuổi	600	4 - 6 tuổi	600
7 - 9 tuổi	700	7 - 9 tuổi	700
10 - 18 tuổi (nam)	1 300 (d)	10 - 18 tuổi (nam)	1 000
10 - 18 tuổi (nữ)	1 300 (d)	10 - 18 tuổi (nữ)	1 000
19 - 65 tuổi (nam)	1 000	> 18 tuổi (nam)	1 000
19 - 65 tuổi (nữ): 19 - 50 (tuổi hành kinh) 51 - 65 (tuổi mãn kinh)	 1 000 1 300	> 18 tuổi (nữ)	1 000

(a) Cho trẻ nuôi bằng sữa mẹ.

(b) Cho trẻ nuôi bộ.

(c): Số liệu sử dụng để xây dựng RNI_s cho calci được lấy từ các nước phát triển. Do đó vẫn có sự tranh luận về sự phù hợp của nó khi áp dụng cho các nước đang phát triển. Lưu ý này cũng đúng cho hầu hết các chất dinh dưỡng nhưng căn cứ trên sự hiểu biết hiện nay, ảnh hưởng của calci có vẻ là rõ rệt nhất.
(d): Đặc biệt là trong giai đoạn phát triển nhanh.
Dược động học
Hấp thu: Calci hấp thu ở đường tiêu hóa theo cơ chế vận chuyển tích cực và khuếch tán thụ động. Calci được hấp thu theo cơ chế vận chuyển tích cực ở tá tràng, đầu hỗng tràng và với mức độ ít hơn ở đoạn xa ruột non. Mức độ hấp thu phụ thuộc nhiều yếu tố; calci không bao giờ được hấp thu hoàn toàn ở ruột. Hiệu quả hấp thu calci ở ruột có thể tăng khi lượng calci đưa vào cơ thể giảm hoặc trong thời kỳ mang thai và cho con bú khi nhu cầu calci cao hơn bình thường. Tuy nhiên, khi có giảm calci máu do thiếu hormon cận giáp hoặc vitamin D, hấp thu calci giảm.Vận chuyển tích cực calci vào tế bào ruột và ra khỏi niêm mạc ruột phụ thuộc vào tác dụng của vitamin D hoạt hóa (1,25-dihydroxyvitamin D) và các thụ thể của vitamin ở ruột. Cơ chế này là chính đối với đa số hấp thu calci từ đường tiêu hóa ở mức cung cấp calci thấp và vừa cho cơ thể. pH ruột phải là acid để ion hóa calci, nếu pH kiềm, hấp thu calci bị giảm. Phân số hấp thu calci thay đổi theo tuổi, cao nhất trong thời kỳ thơ ấu (khoảng 60%), giảm xuống khoảng 28% lúc tiền dạy thì và tăng lại vào đầu thời kỳ dạy thì (khoảng 34%); phân số hấp thu calci ở mức 25% ở người trưởng thành trẻ tuổi, và tăng lên trong 6 tháng cuối thai kỳ. Khi tuổi cao, phân số này giảm, giảm trung bình hàng năm khoảng 0,21% ở phụ nữ sau mãn kinh; ở nam giới, cũng giảm tương tự.
Phân bố: Sau khi hấp thu, calci đầu tiên vào dịch ngoại bào và sau đó nhanh chóng vào mô xương. Tuy vậy, quá trình tạo xương không bị kích thích do dùng calci. Xương chứa 99% calci toàn cơ thể; còn lại 1% phân bố đều giữa dịch trong và ngoài tế bào. Nồng độ calci toàn phần trong huyết thanh thường dao động từ 9 - 10,4 mg/dl (4,5 - 5,2 mEq/lít; hoặc 2,1 - 2,6 mmol/lít), nhưng chỉ có calci dạng ion hóa là có hoạt tính. Nồng độ calci toàn phần trong huyết thanh bao gồm 50% dạng ion hóa, 5% dạng phức hợp với phosphat, citrat và với các anion khác. Khoảng 45% caclci huyết thanh gắn với protein huyết tương, khi albumin huyết thanh thay đổi 1 g/dl thì nồng độ calci huyết thanh thay đổi khoảng 0,8 mg/dl (0,04 mEq/lít). Khi tăng protein máu, nồng độ calci toàn phần trong huyết thanh tăng; ngược lại khi giảm protein máu, nồng độ calci toàn phần trong huyết thanh giảm. Nhiễm toan làm tăng nồng độ calci dạng ion hóa, còn nhiễm kiềm làm giảm nồng độ calci ion hóa trong huyết thanh. Nồng độ calci trong dịch não tủy bằng khoảng 50% nồng độ calci huyết thanh và có khuynh hướng phản ánh nồng độ calci ion hóa trong huyết thanh. Calci qua nhau thai và đạt được nồng độ trong máu thai nhi cao hơn máu mẹ. Calci được phân bố vào sữa mẹ.
Thải trừ: Calci đào thải chủ yếu qua phân gồm có calci không hấp thu và calci bài tiết qua mật và dịch tụy vào ống ruột. Đa số calci lọc qua cầu thận bị tái hấp thu, chỉ một lượng nhỏ thải trừ qua nước tiểu. Hormon cận giáp, vitamin D, lợi tiểu thiazid làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu, trong khi đó các thuốc lợi tiểu khác, calcitonin và hormon tăng trưởng thúc đẩy thận bài tiết calci. Ở người khỏe mạnh, chế độ dinh dưỡng đều đặn, bài tiết calci qua nước tiểu thường không quá 150 mg/ngày. Bài tiết calci qua nước tiểu giảm khi mang thai và trong giai đoạn đầu suy thận, khi tuổi cao. Calci cũng đào thải qua tuyến mồ hôi.

Chỉ định
Calci lactat (muối calci dùng đường uống) được chỉ định để điều trị chứng loãng xương, nhuyễn xương, thiểu năng tuyến cận giáp mạn tính, còi xương, hội chứng tetani tiềm tàng, hạ calci máu thứ phát do dùng thuốc chống co giật. Muối calci dùng đường uống cũng được sử dụng trong hỗ trợ điều trị chứng nhược cơ và hội chứng Eaton-Lambert, và như một liệu pháp bổ sung cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai, phụ nữ sau mãn kinh, hoặc cho con bú.

Chống chỉ định
Các tình trạng bệnh lý dẫn đến tăng calci máu và tăng calci niệu.
Rung thất

Thận trọng
Tăng calci máu: Tăng calci máu hiếm gặp khi sử dụng calci đơn độc, nhưng có thể xảy ra khi dùng liều cao trên bệnh nhân suy thận mạn. Vì tăng calci máu nguy hiểm hơn so với hạ calci máu, cần tránh bổ sung calci quá mức cho các trường hợp hạ calci. Nên giám sát nồng độ calci máu thường xuyên, cần duy trì nồng độ calci máu trong khoảng 9 - 10,4 mg/dl, và nồng độ calci máu nói chung không được vượt quá 12 mg/dl.
Cần thận trọng khi dùng muối calci trên các bệnh nhân bị bệnh sarcoidosis, bệnh tim hoặc bệnh thận, và trên bệnh nhân đang dùng thuốc nhóm glycosid trợ tim (xem thêm mục *Tương tác thuốc*).
Sỏi thận: Do thành phần chủ yếu của sỏi thận là các muối calci, từ lâu nay chế độ ăn uống calci đã được coi như một nguyên nhân góp phần vào nguy cơ sỏi thận và hạn chế lượng calci đưa vào cũng từ lâu nay được coi như một biện pháp hợp lý để ngăn chặn hình thành sỏi thận. Tuy nhiên một số nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng có sự khác biệt giữa chế độ ăn giàu calci và dùng chế phẩm bổ sung calci: chế độ ăn giàu calci có thể làm giảm nguy cơ sỏi thận, ngược lại chế phẩm bổ sung calci lại làm tăng nguy cơ này. Lý do có thể liên quan đến oxalat, chế độ ăn giàu calci có thể làm giảm hấp thu oxalat qua đường tiêu hóa và lượng calci lớn đưa vào cơ thể có thể làm giảm bài xuất oxalat qua nước tiểu, dẫn đến làm giảm nguy cơ tạo sỏi; ngoài ra còn có thể liên quan đến một số yếu tố khác có trong thực phẩm có nguồn gốc từ sữa (nguồn thực phẩm bổ sung calci), nhưng không có trong chế phẩm bổ sung calci.

Thời kỳ mang thai
Thuốc sử dụng được cho phụ nữ có thai theo nhu cầu hàng ngày của đối tượng này (xem thêm về nhu cầu hàng ngày trong mục *Dược lý và cơ chế tác dụng*)

Thời kỳ cho con bú
Thuốc sử dụng được cho phụ nữ cho con bú theo nhu cầu hàng ngày của đối tượng này (xem thêm về nhu cầu hàng ngày trong mục *Dược lý và cơ chế tác dụng*)

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Tác động trên đường tiêu hóa: Muối calci dùng đường uống có thể gây kích ứng đường tiêu hóa. Muối calci cũng có thể gây táo bón.
Tăng calci máu: tăng calci máu hiếm gặp khi sử dụng calci đơn độc, nhưng có thể xảy ra khi dùng liều cao trên bệnh nhân suy thận mạn. Tăng calci máu nhẹ có thể không triệu chứng hoặc có các biểu hiện như táo bón, chán ăn, buồn nôn, và nôn mửa. tăng calci máu rõ có thể biểu hiện những thay đổi tâm thần như lú lẫn, mê sảng.

Hướng dẫn xử trí ADR
Tăng calci máu nhẹ thường dễ dàng kiểm soát được bằng cách giảm lượng calci đưa vào cơ thể (giảm liều hoặc ngừng bổ sung calci); các trường hợp tăng calci máu nặng có thể cần phải điều trị đặc hiệu (ví dụ như thẩm tách máu).

Liều lượng và cách dùng
Liều lượng:
Sử dụng dưới dạng chế phẩm bổ sung calci, liều lượng cần căn cứ theo nhu cầu hàng ngày (xem trong mục *Dược lý và cơ chế tác*

dụng) và tình trạng lâm sàng và/hoặc nồng độ calci trong máu. Điều trị calci dự phòng nhằm mục đích duy trì nồng độ calci máu trên 9 mg/dl. Liều lượng muối calci cần phải được quy đổi về calci nguyên tố: 1 g calci lactat (trihydrat) có chứa khoảng 3,7 mmol calci; 1 g calci lactat (pentahydrat) có chứa khoảng 3,2 mmol calci; 7,7 g calci lactat (pentahydrat) và 6,8 g calci lactat (trihydrat) tương đương với 1 g calci nguyên tố.

Liều trung bình cho người lớn để dự phòng hạ calci máu là khoảng 1 g calci nguyên tố/ngày; liều thường dùng trong điều trị thiếu calci là 1 - 2 g hoặc cao hơn calci nguyên tố/ngày.

Dự phòng loãng xương cho phụ nữ: Liều khuyên dùng là 1 - 1,5 g calci nguyên tố/ngày.

Để giảm thiểu nguy cơ loãng xương do dùng glucocorticoid dài ngày: Khuyên dùng 1,5 g calci nguyên tố/ngày.

Trẻ em: Liều calci bổ sung hàng ngày thường dùng là 45 - 65 mg/kg tính theo calci nguyên tố. Ở trẻ sơ sinh hạ calci máu, liều dùng là 50 - 150 mg calci nguyên tố/kg/ngày và không được vượt quá 1 g calci nguyên tố/ngày.

Cách dùng:

Liều dùng hàng ngày nên được chia thành 3 - 4 lần dùng, uống sau khi ăn 1 - 1,5 giờ.

Tương tác thuốc

Tăng calci máu có thể xảy ra khi sử dụng muối calci với thuốc lợi tiểu thiazid (dẫn đến giảm thải trừ calci qua nước tiểu) hoặc vitamin D (dẫn đến tăng hấp thu calci từ ruột).

Corticosteroid: Làm giảm hấp thu calci từ ruột.

Biphosphonat: Điều trị đồng thời muối calci với các biphosphonat (như alendronat, etidronat, ibandronat, risedronat) có thể dẫn đến giảm hấp thu biphosphonat từ đường tiêu hóa. Để làm giảm thiểu tác động của tương tác này, cần uống muối calci tối thiểu 30 phút sau khi uống alendronat hoặc risedronat; tối thiểu 60 phút sau khi uống ibandronat, và không được dùng trong vòng 2 giờ trước và sau khi uống etidronat.

Các glycosid trợ tim: Calci cộng tác dụng hướng cơ tim và tăng độc tính của glycosid trợ tim; hậu quả có thể gây loạn nhịp tim nếu sử dụng đồng thời (đặc biệt khi calci dùng đường tĩnh mạch, đường uống nguy cơ thấp hơn).

Chế phẩm sắt: Sử dụng đồng thời muối calci với các chế phẩm sắt đường uống có thể dẫn đến giảm hấp thu sắt, cần khuyên bệnh nhân sử dụng hai chế phẩm này tại các thời điểm khác nhau.

Các quinolon: Sử dụng muối calci đồng thời với một số kháng sinh nhóm quinolon (ví dụ như ciprofloxacin) có thể làm giảm sinh khả dụng của quinolon, không được uống cùng một thời điểm, nên uống cách xa nhau tối thiểu 3 giờ.

Các tetracyclin: Phức hợp của calci với các kháng sinh tetracyclin làm bất hoạt kháng sinh, vì vậy không được uống cùng một thời điểm, nên uống cách xa nhau tối thiểu 3 giờ.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ

Không áp dụng với chế phẩm đường uống.

Quá liều và xử trí

Khi nồng độ calci trong huyết thanh vượt quá 12 mg/dl (2,9 mmol/lít) phải ngay lập tức dùng các biện pháp sau đây:

Bù nước bằng tiêm tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%. Làm lợi niệu bằng furosemid hoặc acid ethacrynic, nhằm làm hạ nhanh calci và tăng thải trừ natri khi dùng quá nhiều dung dịch natri clorid 0,9%.

Theo dõi nồng độ kali và magnesi trong máu để sớm bồi phụ, đề phòng biến chứng trong điều trị.

Theo dõi điện tâm đồ và có thể sử dụng các chất chẹn beta-adrenergic để phòng loạn nhịp tim nặng.

Có thể thẩm tách máu, dùng calcitonin và adrenocorticoid trong điều trị.

Xác định nồng độ calci trong máu một cách đều đặn để có hướng dẫn điều chỉnh cho điều trị.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Biocalcium.

CALCIFEDIOL

Tên chung quốc tế: Calcifediol.

Mã ATC: A11CC06.

Loại thuốc: Thuốc tương tự vitamin D.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 20 microgam, 50 microgam.

Dung dịch uống: Lọ 10 ml dung dịch trong propylenglycol (1 ml = 30 giọt; 1 giọt = 5 microgam calcifediol).

Dung dịch uống: 15 mg/100 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Calcifediol là một dạng tổng hợp của vitamin D_3, hòa tan trong mỡ.

Trong cơ thể, calcifediol là chất chuyển hóa đầu tiên của cholecalciferol (vitamin D_3) ở gan. Cholecalciferol phải trải qua quá trình chuyển hóa 2 bước trước khi có tác dụng sinh học. Bước chuyển hóa đầu tiên xảy ra ở microsom của gan, do cholecalciferol bị hydroxyl hóa ở vị trí carbon 25 tạo thành calcifediol (25-hydroxy-cholecalciferol: 25-OHD). Calcifediol vào máu và được hoạt hóa bước hai chủ yếu ở thận để thành 1-alpha, 25-dihydroxy-cholecalciferol (calcitriol) có hoạt tính mạnh hơn nhờ enzym 25-hydroxy-cholecalciferol-1hydroxylase có trong ti thể của vỏ thận. Sau đó 1-alpha, 25-dihydroxy-cholecalciferol được chuyển tới mô đích (ruột, xương, một phần ở thận và tuyến cận giáp) nhờ các protein liên kết đặc hiệu trong huyết tương. Như vậy, calcifediol là chất chuyển hóa trung gian, bản thân có một ít tác dụng nhưng cũng được chuyển thành calcitriol có hoạt tính mạnh hơn; khi đưa calcifediol vào cơ thể đã cung cấp trực tiếp chất này cho cơ thể, bỏ qua giai đoạn ở gan.

Calcifediol, thuốc tương tự vitamin D, rất cần thiết trong vận chuyển calci từ ruột và trong chuyển hóa xương; có vai trò chủ yếu đối với ruột để làm tăng khả năng hấp thụ calci, phosphat và đối với xương để khoáng hóa.

Tuy calcifediol có hoạt tính gấp 2 - 5 lần so với cholecalciferol hoạt hóa để điều trị còi xương, kích thích hấp thu calci và huy động calci từ xương, nhưng hoạt tính gia tăng này vẫn chưa đủ để tác động vào các chức năng ở nồng độ sinh lý. Phải dùng liều cao calcifediol mới có thể tăng nồng độ calci trong huyết thanh.

Dược động học

Calcifediol dùng theo đường uống, được hấp thu nhanh từ đường tiêu hóa. Sự có mặt của mật là rất cần thiết cho việc hấp thu đầy đủ vitamin D trong ruột, sự hấp thu có thể giảm ở những người khả năng hấp thu chất béo kém. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được sau khi uống, từ 4 - 8 giờ. Calcifediol vận chuyển gắn với một alpha-globulin đặc hiệu và có nửa đời khoảng 16 ngày (10

ngày đến 22 ngày). Sau khi dùng uống, khoảng thời gian tác dụng từ 15 đến 20 ngày (tăng lên 2 - 3 lần ở người suy thận). Thuốc phân bố trong sữa rất ít (trẻ nhỏ bú mẹ hoàn toàn và không ra nắng cần phải bổ sung vitamin D), đào thải qua mật và phân, chỉ có một phần nhỏ qua nước tiểu.

Chỉ định

Bệnh còi xương hoặc nhuyễn xương do không đủ dinh dưỡng (thường ergocalciferol hoặc cholecalciferol được chọn vì rẻ tiền hơn).

Loạn dưỡng xương do thận hoặc giảm calci huyết thứ phát do suy thận mạn.

Còi xương hoặc nhuyễn xương do dùng thuốc chống co giật (phenobarbital và/hoặc phenytoin) lâu dài.

Loãng xương do dùng corticosteroid kéo dài.

Loãng xương tiên phát (thường dùng calcitriol).

Ngoài ra, các chỉ định khác như còi xương kháng vitamin D (giảm calci và phosphat huyết mang tính gia đình), còi xương phụ thuộc vitamin D, giảm năng tuyến cận giáp hoặc giả giảm năng tuyến cận giáp, nếu dùng ergocalciferol hoặc cholecalciferol hoặc calcifediol, phải dùng liều cao nên có nhiều nguy cơ nhiễm độc. Do đó, các thuốc tương tự vitamin D khác (calcitriol, dihydrotachysterol…) thường được ưa dùng hơn.

Chống chỉ định

Những người bệnh có mẫn cảm với vitamin D hoặc bất cứ thành phần nào trong công thức; tăng calci huyết; có dấu hiệu ngộ độc vitamin D, loạn dưỡng xương do thận kèm theo tăng phosphat huyết; vôi hóa di căn (metastatic calcification).

Thận trọng

Để tránh nguy cơ quá liều, phải kiểm tra calci niệu, calci huyết, 1 - 3 tháng từ sau khi bắt đầu điều trị. Sau đó, cứ cách 3 tháng lại kiểm tra 1 lần (trong trường hợp điều trị kéo dài).

Nếu calci huyết > 105 mg (2,62 mmol/lít): Phải ngừng điều trị ít nhất 3 tuần.

Nếu calci niệu > 4 mg/kg/ngày (0,1 mmol/kg/ngày): Phải cho uống nhiều nước ít chất khoáng mỗi ngày (2 lít ở người lớn) và tạm ngừng điều trị vitamin D.

Phải theo dõi cẩn thận calci huyết thanh, ít nhất hàng tuần, trong khi điều chỉnh liều dùng.

Phải ngừng thuốc nếu xuất hiện tăng calci huyết. Thuốc tương tự vitamin D phải dùng thận trọng cho người đang điều trị glycosid tim, vì tăng calci huyết ở các người bệnh này có thể dẫn đến loạn nhịp tim. Phải kiểm tra calci huyết hai lần một tuần ở người bệnh đang dùng digitalis.

Các thuốc tương tự vitamin D không được dùng đồng thời.

Trước khi điều trị vitamin D, nồng độ phosphat tăng cao trong huyết thanh cần được kiểm soát để giảm nguy cơ vôi hóa các mô mềm và thành mạch. Sử dụng rất thận trọng cho trẻ em và người suy thận, sỏi thận, bệnh tim do có thể tăng nguy cơ tổn hại các cơ quan đó khi xảy ra tăng calci huyết.

Trẻ đang bú mẹ có sử dụng liệu pháp vitamin D để chữa bệnh phải được theo dõi kiểm tra cẩn thận về tăng calci huyết và những biểu hiện lâm sàng của nhiễm độc vitamin D.

Thời kỳ mang thai

Phải thận trọng khi dùng calcifediol cho người mang thai, vì vitamin D nói chung gây độc cho thai. Tăng calci huyết trong khi mang thai có thể gây dị tật cho bào thai và giảm năng tuyến cận giáp cho trẻ sơ sinh. Tuy nhiên, nguy cơ cho bào thai ở người mẹ bị suy tuyến cận giáp mà không được điều trị được coi là nguy hiểm hơn nguy cơ tăng calci huyết do điều trị bằng vitamin D.

Thời kỳ cho con bú

Sự an toàn của calcifediol đối với người cho con bú chưa được xác định. Thuốc phân bố trong sữa và nồng độ đó cũng xuất hiện trong trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phần lớn các ADR liên quan đến dùng quá liều vitamin D. Chưa xác định được tần suất xuất hiện các ADR. Có thể xảy ra các ADR:

Tim mạch: Loạn nhịp tim, tăng huyết áp.

Thần kinh trung ương: Vô cảm, đau đầu, hạ thân nhiệt, tâm thần, rối loạn giác quan, buồn ngủ.

Da: Hồng ban đa dạng, ngứa.

Nội tiết và chuyển hóa: Mất nước, ngừng phát triển, tăng calci huyết, tăng magnesi huyết, tăng phosphat huyết, giảm dục vọng, uống nhiều.

Tiêu hóa: Đau bụng, chán ăn, táo bón, vị kim loại, buồn nôn, nôn, viêm tụy, đau dạ dày, sụt cân, khô miệng.

Sinh dục, tiết niệu: Đái đêm, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Gan: Tăng ALT, AST.

Tại chỗ: Đau ở vùng tiêm

Thần kinh - cơ - xương: Đau xương, đau cơ, loạn dưỡng, vôi hóa các mô mềm, yếu cơ.

Mắt: Viêm màng tiếp hợp, sợ ánh sáng.

Thận: Đái ra albumin, tăng urê huyết, tăng creatinin huyết, đái nhiều, vôi hóa thận.

Hô hấp: Chảy nước mũi.

Các biểu hiện khác: Phản ứng dị ứng.

Những triệu chứng liên quan đến tăng calci huyết có thể bao gồm nôn, chán ăn, đau đầu, táo bón, đái nhiều, đổ mồ hôi trộm, khát nước, buồn ngủ, chóng mặt, ngứa, mệt mỏi, giảm thể trọng. Trẻ nhỏ và trẻ em dễ mắc các tác dụng phụ độc hơn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong khi điều trị, phải theo dõi tăng calci huyết hàng tuần.

Nếu tăng calci huyết thì phải ngừng dùng thuốc; hoặc nếu thấy các biểu hiện sớm nhiễm độc vitamin D như đau xương, táo bón (thường gặp ở trẻ em, thiếu niên); ỉa chảy, buồn ngủ, khô miệng, đau đầu, khát nhiều, đái nhiều lần, nhất là về đêm, chán ăn, đau cơ, buồn nôn, nôn thì phải ngừng ngay điều trị. Kiểm tra calci huyết và calci niệu.

Điều trị các tác dụng phụ được khuyến cáo như sau:

Quá liều vitamin D: Phải ngừng ngay vitamin D, cho chế độ ăn nghèo calci và cho uống hoặc tiếp nhiều nước.

Nếu tăng calci huyết vẫn kéo dài: Có thể cho prednison. Nếu tăng calci huyết nặng, có thể điều trị bằng calcitonin, etidronat, pamidronat hoặc gali nitrat.

Cơn tăng calci huyết: Cần phải truyền tĩnh mạch dung dịch muối để tăng bài tiết calci, dùng hoặc không dùng một thuốc lợi niệu quai.

Loạn nhịp tim: Có thể điều trị bằng một liều nhỏ kali, kèm theo giám sát liên tục tim.

Liệu pháp có thể cho lại với liều thấp hơn khi nồng độ calci huyết trở lại bình thường. Nồng độ calci huyết thanh hoặc nước tiểu phải được định lượng 2 lần/tuần sau khi thay đổi liều.

Liều lượng và cách dùng

Dạng dung dịch uống: Pha giọt thuốc vào trong một ít nước, sữa hoặc nước ép quả.

Liều cho người lớn và thanh thiếu niên

Liều uống khởi đầu cho người lớn là 300 - 350 microgam mỗi tuần, uống một lần mỗi ngày hoặc uống cách ngày một lần, uống trong 4 tuần. Cứ sau 4 tuần, liều có thể tăng thêm nếu cần.

Hầu hết người bệnh đáp ứng với liều 50 - 100 microgam mỗi ngày, hoặc 100 - 200 microgam, uống cách một ngày một lần. Ở người bệnh có nồng độ calci huyết bình thường có thể chỉ cần liều thấp 20 microgam, dùng cách ngày là đủ.

Nhuyễn xương:

Do dinh dưỡng: 2 - 5 giọt/ngày (10 - 25 microgam/ngày).

Do kém hấp thu và do các thuốc chống co giật: 4 - 10 giọt/ngày (20 - 50 microgam/ngày).

Thiếu vitamin D: 2 - 5 giọt /ngày (10 - 25 microgam/ngày).

Dự phòng các rối loạn calci:

Do corticosteroid: 1 - 4 giọt/ ngày (5 - 20 microgam/ngày).

Do thuốc chống co giật: 1 - 5 giọt/ngày (5 - 25 microgam/ngày).

Dự phòng thiếu vitamin D do suy thận mãn: 2 - 6 giọt/ngày (10 - 30 microgam/ngày).

Liều cho trẻ em (theo dõi calci niệu và calci huyết).

Trẻ em đến 2 tuổi: Uống 20 - 50 microgam/ngày.

Trẻ em 2 tuổi đến 10 tuổi: Uống 50 microgam/ngày.

Bệnh giảm năng tuyến cận giáp: Dùng một liều 3 - 6 microgam/kg trọng lượng cơ thể mỗi ngày cho trẻ dưới 10 tuổi.

Trẻ 10 tuổi hoặc lớn hơn dùng liều như người lớn. Hiếm khi xảy ra trường hợp chỉ thiếu vitamin D, nên sản phẩm phối hợp các vitamin thường được sử dụng trong các trường hợp nhằm bổ sung vitamin.

Còi xương do dinh dưỡng: 2 - 4 giọt/ngày(10 - 20 microgam/ngày).

Dự phòng rối loạn calci:

Do corticosteroid liệu pháp: 1 - 4 giọt/ngày (5 - 20 microgam/ngày).

Do thuốc chống co giật: 1 - 5 giọt/ngày (5 - 25 microgam/ngày).

Dự phòng thiếu vitamin D do suy thận mãn: 2 - 6 giọt/ngày (10 - 30 microgam/ngày).

Tương tác thuốc

Orlistat có thể làm chậm hấp thu vitamin D, nếu uống cách xa ít nhất 2 giờ.

Các thuốc chống động kinh có thể làm tăng nhu cầu dùng vitamin D (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, primidon). Nếu dùng kéo dài phenytoin và các thuốc chống co giật khác như phenobarbital có thể gây cảm ứng enzym cytochrom dẫn đến phá huỷ cholecalciferol (vitamin D_3) và làm rối loạn chuyển hóa vitamin D và calci, nên có thể gây loãng xương.

Không dùng calcifediol cùng với các thuốc kháng acid có chứa magnesi vì nguy cơ bị tăng magnesi trong máu do tăng hấp thu magnesi ở ruột.

Các thuốc gây hạ calci huyết là: Glucocorticoid, thuốc chống động kinh, cisplatin, bisphosphonat. Các thuốc corticosteroid có thể làm mất tác dụng của vitamin D.

Nguy cơ gây tăng calci huyết nếu vitamin D được dùng phối hợp với các thiazid lợi tiểu, lithi, tamoxifen phosphat, calci và phải kiểm soát nồng độ calci huyết trong những trường hợp này.

Các thuốc kháng acid chứa nhôm sử dụng kéo dài kết hợp với vitamin D có thể làm tăng mức nhôm trong máu và dẫn tới ngộ độc xương do nhôm, đặc biệt ở bệnh nhân viêm thận mãn.

Rifampicin và isoniazid có thể làm giảm hiệu lực của vitamin D.

Độ ổn định và bảo quản

Calcifediol phải được bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 40 ºC, tốt nhất là ở nhiệt độ 15 - 30 ºC.

Nang calcifediol có hạn sử dụng 24 tháng nếu giữ ở nhiệt độ 15 - 30 ºC.

Quá liều và xử trí

Xem phần hướng dẫn xử trí ADR.

CALCIPOTRIOL

Tên chung quốc tế: Calcipotriol.

Mã ATC: D05AX02.

Loại thuốc: Thuốc điều trị vảy nến (dùng ngoài), dẫn chất vitamin D_3 tổng hợp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Tuýp thuốc mỡ, kem (0,005%) bôi ngoài da: 1,5 mg/30 g, 3 mg/60 g, 6 mg/120 g.

Lọ dung dịch (0,005%) bôi da đầu: 1,5 mg/30 ml, 2 mg/40 ml, 3 mg/60 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Calcipotriol là một dẫn chất tổng hợp của vitamin D_3, có tác dụng điều trị vảy nến. Cơ chế tác dụng chính xác đối với bệnh vảy nến của calcipotriol chưa được hiểu đầy đủ, tuy nhiên, những bằng chứng *in vitro* cho thấy thuốc kích thích sự biệt hóa và tăng sinh của nhiều loại tế bào trong đó có tế bào sừng. Tác dụng này xấp xỉ tương đương với vitamin D tự nhiên nhưng cho thấy hiệu quả sử dụng calci của calcipotriol kém vitamin D tự nhiên tới 100 - 200 lần.

Dược động học

Sau khi bôi lên da đầu dung dịch calcipotriol 0,005% qua da lành hoặc những mảng vảy nến, chưa đến 1% liều dùng được hấp thu qua da đầu trong 12 giờ. Tương tự, nếu bôi thuốc mỡ 0,005%, thì lượng thuốc được hấp thu vào cơ thể qua da lành là khoảng 5% và qua mảng vảy nến là khoảng 6%. Hấp thu qua da của dạng kem bôi chưa được nghiên cứu. Hầu hết lượng thuốc hấp thu qua da đều biến đổi thành chất chuyển hóa không hoạt tính trong vòng 24 giờ tại gan và thải trừ qua mật.

Chỉ định

Thuốc mỡ và kem calcipotriol được dùng ngoài để điều trị vảy nến mảng, mức độ nhẹ đến vừa.

Dung dịch calcipotriol dùng điều trị vảy nến da đầu mạn tính, mức độ vừa đến nặng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với calcipotriol.

Người bệnh tăng calci huyết hoặc có dấu hiệu nhiễm độc vitamin D.

Không được bôi thuốc lên mặt (kem và thuốc mỡ).

Không dùng dung dịch calcipotriol bôi da đầu cho người bệnh có ban vảy nến cấp tính.

Thận trọng

Nếu dùng calcipotriol để điều trị những trường hợp vảy nến mảng mạn tính, nặng. Cần định kỳ theo dõi nồng độ calci trong huyết thanh và nước tiểu vì có nguy cơ tăng calci huyết do lượng thuốc hấp thu nhiều. Calci huyết tăng thuận nghịch nhanh, thoáng qua. Nếu calci huyết tăng trên mức bình thường, ngừng điều trị cho đến lúc mức trở về bình thường. Có nguy cơ tăng calci huyết khi dùng quá liều tối đa trong 1 tuần.

Dùng calcipotriol có thể gây kích ứng da thương tổn và da bao quanh không liên quan.

Chỉ được dùng ngoài; không dùng tra mắt, uống hoặc trong âm đạo.

Tránh hoặc hạn chế để thuốc tiếp xúc nhiều với ánh sáng tự nhiên hoặc ánh sáng đèn, hoặc quang trị liệu.

Dung dịch dễ cháy, cần để xa lửa.

Thời kỳ mang thai

Calcipotriol qua được nhau thai, tuy nhiên chưa có những nghiên cứu có kiểm soát, đầy đủ ở phụ nữ mang thai. Nghiên cứu trên

động vật mang thai cho thấy thuốc có tác dụng bất lợi đối với sự phát triển của bào thai. Vì vậy, calcipotriol chỉ nên dùng cho phụ nữ mang thai khi lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ thuốc có tiết được vào sữa mẹ hay không. Sự phân bố calcipotriol trong cơ thể được dự đoán tương tự như các vitamin khác. Vì vậy cần thận trọng khi dùng calcipotriol cho phụ nữ đang thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các số liệu dưới đây phản ánh từ cộng đồng người lớn, không đặc trưng cho người cao tuổi. Mức độ nghiêm trọng của các tác dụng bất lợi trên da do thuốc mỡ calcipotriol gây ra, tăng lên ở người bệnh trên 65 tuổi nhưng không tăng ở người cao tuổi khi dùng kem hoặc dung dịch calcipotriol. Tần suất có thể thay đổi tùy theo vị trí dùng thuốc.

Thường gặp, ADR >1/100

Kích ứng da gặp ở 10 - 15% số người bệnh có điều trị bằng calcipotriol với các triệu chứng bỏng rát, ngứa, phát ban, đau nhói, tê ngứa.

Ban đỏ, mẩn ngứa, viêm da, khô da, bệnh vảy nến trầm trọng thêm, bong da gặp ở 1 - 10% số người bệnh.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Teo da, viêm nang, tăng calci huyết, tăng sắc tố mô.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc nếu người bệnh bị kích ứng da.

Nếu xuất hiện tăng calci huyết, cần ngừng dùng thuốc cho tới khi calci huyết trở về bình thường.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn:

Để điều trị bệnh vảy nến mảng: Bôi kem hoặc thuốc mỡ calcipotriol thành một lớp mỏng vào vùng da bị bệnh, xoa nhẹ nhàng để thuốc ngấm hết. Bôi thuốc mỡ 1 - 2 lần/ngày hoặc bôi kem 2 lần/ngày (sáng và chiều). Thời gian điều trị: 8 tuần trở lại.

Với bệnh vảy nến da đầu mạn tính, nặng vừa: Dùng dung dịch calcipotriol. Trước khi bôi thuốc cần chải tóc để làm tróc và loại bỏ hết các vảy da. Rẽ tóc để dễ bôi thuốc vào các tổn thương trên da đầu. Chỉ bôi thuốc lên những tổn thương nhìn thấy được, chà xát nhẹ nhàng để thuốc ngấm vào da đầu, bôi thuốc 2 lần/ngày. Thời gian điều trị: 8 tuần trở lại. Không bôi thuốc vào những phần da đầu không bị bệnh. Cần thận trọng không để thuốc chảy xuống trán.

Không nên dùng quá 100 g kem/thuốc mỡ hoặc quá 60 ml dung dịch bôi da đầu calcipotriol trong 1 tuần. Nhưng khi dùng phối hợp các dạng thuốc đồng thời thì dùng tối đa 60 g kem/thuốc mỡ với 30 ml dung dịch; hoặc 30 g kem/thuốc mỡ với 60 ml dung dịch trong một tuần (không quá 5 mg calcipotriol/tuần).

Trẻ em từ 6 tuổi trở lên:

Bôi kem hoặc thuốc mỡ calcipotriol 2 lần/ngày. Liều dùng tối đa trong 1 tuần cho trẻ em 6 - 12 tuổi là 50 g, cho trẻ trên 12 tuổi là 75 g kem hoặc thuốc mỡ calcipotriol.

Ghi chú:

Hiệu quả của thuốc trên các bệnh lý da khác không phải vảy nến chưa được chứng minh.

Tránh không để thuốc tiếp xúc với mặt, mắt, niêm mạc và những vùng da không bị bệnh. Rửa sạch bằng nước nếu vô tình để thuốc tiếp xúc với những vùng này.

Không được băng kín sau khi bôi thuốc. Với các nếp gấp da, cần bôi thật ít thuốc vì dễ gây kích ứng. Người bệnh cần rửa sạch tay sau khi bôi thuốc để tránh vô tình làm thuốc dính vào mặt, mắt hoặc những phần da không cần bôi thuốc.

Kết quả điều trị với kem hoặc dung dịch calcipotriol 0,005% ngày 2 lần bôi thấy rõ kết quả trong vòng 2 tuần; sau 8 tuần điều trị, bệnh tiếp tục được cải thiện ở 50% hoặc 31% người bệnh tuỳ theo dùng thuốc mỡ hay dung dịch tương ứng. Chỉ có 4% (dùng thuốc mỡ) hoặc 14% (dùng dung dịch) hết các tổn thương. Nếu bệnh không đỡ hoặc nặng lên (thường trong vòng 2 - 8 tuần), cần phải khám lại. Thuốc có thể gây kích ứng thoáng qua tại tổn thương hoặc vùng da xung quanh đó sau khi bôi. Chú ý không được gãi vùng da bị kích ứng. Nếu kích ứng da kéo dài hoặc người bệnh bị nổi mẩn trên mặt hoặc tình trạng bệnh xấu hơn, cần ngừng thuốc.

Tương tác thuốc

Khi dùng thuốc mỡ calcipotriol đồng thời với điều trị bằng ánh sáng tử ngoại B, cần bôi thuốc ít nhất 2 giờ trước hoặc sau khi chiếu tia cực tím để tránh làm giảm tác dụng của tia tử ngoại cũng như của calcipotriol.

Calcipotriol có thể bị giảm tác dụng bởi orlistat.

Tương kỵ

Dung dịch calcipotriol dễ cháy, cần tránh tiếp xúc nguồn lửa.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 15 - 25 ^{o}C, tránh để đông lạnh. Dung dịch calcipotriol bôi da đầu cần bảo quản tránh ánh sáng, tránh tiếp xúc nguồn lửa.

Quá liều và xử trí

Calcipotriol bôi ngoài da có thể hấp thu với lượng đủ để có tác dụng toàn thân. Khi bôi thuốc với lượng lớn, có thể gây tăng calci huyết. Nếu người bệnh bị tăng calci huyết do bôi thuốc, cần ngừng điều trị cho tới khi chỉ số này trở về bình thường.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Daivonex; Daivonex scalp; Trozimed; Psotriol.

CALCITONIN

Cục Quản lý Dược đã có thông báo tạm ngừng cấp số đăng ký đối với thuốc chứa calcitonin dạng xịt mũi để điều trị loãng xương (xem Thông tin quy chế). Các thông tin về chế phẩm dạng xịt mũi chứa calcitonin dưới đây có tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Calcitonin.

Mã ATC: H05BA01 (calcitonin cá hồi tổng hợp)
H05BA02 (calcitonin lợn)
H05BA03 (calcitonin người tổng hợp).

Loại thuốc: Thuốc ức chế tiêu xương, thuốc chống loãng xương, thuốc chống tăng calci huyết.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: Calcitonin cá hồi, ống tiêm 400 đvqt/2 ml (200 đvqt/ml); calcitonin người, lọ bột pha tiêm 0,5 mg, kèm theo dung dịch pha tiêm.

Bình khí dung xịt mũi: Bình khí dung xịt mũi 2 ml, chia liều 200 đvqt/0,09 ml cho mỗi lần xịt; bình khí dung xịt mũi 3,7 ml, chia liều 200 đvqt/0,09 ml cho mỗi lần xịt, bình 30 liều.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Calcitonin là hormon do tế bào cận nang của tuyến giáp bình thường ở các động vật và do tuyến cuối mang ở cá tiết ra và là

polypeptid chứa 32 acid amin. Calcitonin có chức năng điều hòa đối với chuyển hóa chất khoáng, tích cực ngăn ngừa tiêu xương.

Calcitonin làm giảm tiêu calci ở xương và làm giảm nồng độ calci huyết thanh, đối lập với tác dụng của hormon cận giáp.

Calcitonin cùng với vitamin D và hormon cận giáp là ba chất chính điều hòa calci huyết và chuyển hóa xương. Calcitonin tương tác với hai chất nói trên và ức chế tiêu xương, như vậy làm hạ calci huyết.

Calcitonin trực tiếp ức chế tiêu xương do tế bào hủy xương, có tác động phần lớn trên xương để hạ thấp nồng độ calci trong huyết thanh.

Calcitonin tiết ra để đáp ứng nồng độ calci trong máu đang truyền vào tuyến giáp. Vì vậy nồng độ calci huyết thanh cao gây tăng tiết calcitonin, như vậy mà lần lượt ức chế tiêu xương. Calcitonin có thể có chức năng như một hormon cấp cứu làm hạ calci huyết thanh ở người bị tăng calci huyết cấp tính. Thông qua tác động trên xương, calcitonin cùng với hormon tuyến cận giáp có vai trò trong nội cân bằng calci.

Các hormon ở đường tiêu hóa, đặc biệt là gastrin, cũng có thể kích thích tiết calcitonin và calcitonin có thể có chức năng điều hòa trong việc giải phóng hoặc dị hóa gastrin.

Trong bệnh xương Paget (viêm xương biến dạng), calcitonin làm giảm tốc độ chuyển hóa xương, như vậy làm giảm sự tăng phosphatase kiềm trong huyết thanh (phản ánh sự tạo xương giảm) và giảm bài tiết hydroxyprolin trong nước tiểu (phản ánh sự tiêu xương giảm). Các thay đổi sinh hóa này làm xương được tạo ra bình thường hơn. Chuyển hóa xương thường giảm khoảng 30 - 50% sau khoảng 6 tháng dùng liệu pháp calcitonin. Tốc độ tiêu xương càng cao, sự ức chế tiêu xương do điều trị bằng calcitonin càng rõ.

Calcitonin có thể làm giảm nồng độ calci huyết thanh ở người tăng calci huyết do carcinom, đa u tủy xương hoặc cường tuyến cận giáp tiên phát; nhưng người bệnh bị cường cận giáp tiên phát đáp ứng kém hơn. Nồng độ calci huyết thanh có khuynh hướng giảm mạnh hơn trong khi điều trị bằng calcitonin ở người có nồng độ calci huyết thanh cao hơn. Calci huyết thanh giảm vào khoảng 2 giờ sau liều tiêm calcitonin cá hồi đầu tiên và kéo dài trong khoảng 6 - 8 giờ. Tác dụng giảm calci huyết và giảm phosphat huyết của calcitonin chủ yếu vì ức chế trực tiếp sự tiêu xương do các tế bào hủy xương.

Calcitonin còn tác động trực tiếp trên thận làm tăng bài tiết calci, phosphat, natri, magnesi, clorid và kali bằng cách làm giảm tái hấp thu những ion này ở ống thận, làm tăng tiết nước, natri, kali và clorid ở hỗng tràng (điều đó cùng với tác dụng ức chế sự tiêu xương của calci có tác dụng điều trị tăng calci huyết ở người có bệnh xương thứ phát do suy thận). Đã nhận thấy những tác dụng này ở những người điều trị bằng calcitonin tiêm; còn tác dụng của dạng thuốc xịt mũi calcitonin cá hồi trên bài tiết thận và/hoặc trên hấp thu những ion này ở ống thận còn chưa được đánh giá. Tuy nhiên, ở một số người bệnh, ức chế tiêu xương của calcitonin tác động mạnh đến bài tiết calcitonin hơn là tác dụng trực tiếp của thuốc đến tái hấp thu ống thận, vì vậy nồng độ calci trong nước tiểu giảm chứ không tăng. Sau liều calcitonin đầu tiên, có thể xảy ra tăng bài tiết nhất thời natri và nước, nhưng tác dụng lợi tiểu này thường không thấy xảy ra khi tiếp tục điều trị, có thể do tăng tiết bù của aldosteron.

Dùng calcitonin tiêm ngắn ngày, tạo giảm nhất thời, rõ rệt về thể tích và tính acid của dịch vị, và về thể tích, hàm lượng của trypsin và hàm lượng amylase của dịch tụy.

Tác dụng dược lý của calcitonin cá hồi và calcitonin người giống nhau, nhưng với một khối lượng như nhau thì calcitonin cá hồi có hoạt tính mạnh hơn (xấp xỉ 50 lần, so với calcitonin người) và có thời gian tác dụng dài hơn. Dùng lâu dài calcitonin lợn có thể làm sản sinh các kháng thể trung hòa tác dụng của calcitonin. Calcitonin lợn cũng có thể còn lẫn vết tạp chất tuyến giáp.

Dược động học

Calcitonin là polypeptid nên bị phá hủy ở dạ dày, do đó thuốc được dùng theo đường tiêm hoặc xịt mũi.

Sau khi tiêm, calcitonin được hấp thu trực tiếp vào tuần hoàn. Nồng độ trong huyết tương đạt được 0,1- 0,4 nanogam/ml sau khi tiêm dưới da 200 đơn vị cá hồi. Sau khi tiêm tĩnh mạch, calcitonin bắt đầu có tác dụng ngay.

Sau khi tiêm bắp hoặc dưới da, calcitonin cá hồi bắt đầu có tác dụng sau khoảng 15 phút, hiệu lực tối đa đạt được sau khoảng 4 giờ và tác dụng kéo dài từ 8 đến 24 giờ. Tác dụng kéo dài từ 30 phút đến 12 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch. Tác dụng lâm sàng và/hoặc sinh hóa có thể không rõ rệt ở người có bệnh xương Paget cho đến sau khi điều trị calcitonin một vài tháng.

Sau khi dùng theo đường xịt mũi, calcitonin được hấp thu nhanh chóng qua niêm mạc mũi, nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc đạt được sau khoảng 31 - 39 phút và khả dụng sinh học của thuốc khoảng 3% (từ 0,3 - 30%), so với dùng theo đường tiêm bắp cùng liều. Không nhận thấy có tích lũy calcitonin ở những người dùng xịt mũi liều calcitonin cá hồi, 10 giờ một lần trong thời gian đến 15 ngày.

Calcitonin chuyển hóa nhanh chủ yếu ở thận, ở máu và mô ngoại biên. Calcitonin cá hồi có nửa đời dài hơn calcitonin người; sau khi tiêm dưới da liều duy nhất 0,5 mg calcitonin người, nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 1 giờ.

Các chất chuyển hóa không có hoạt tính và một lượng nhỏ (0,1%) calcitonin dưới dạng không đổi bài tiết ra nước tiểu.

Chỉ định

Bệnh xương Paget (viêm xương biến dạng), khi các điều trị khác không hiệu quả hoặc không thích hợp, như người bệnh có suy giảm chức năng thận nghiêm trọng.

Làm giảm nồng độ calci huyết tương ở người bệnh bị tăng calci huyết tương do ung thư.

Dự phòng mất xương cấp do bất động đột ngột, như bị ngã gãy xương do loãng xương.

Chống chỉ định

Người bị quá mẫn với calcitonin, protein cá hồi hoặc bất cứ thành phần nào trong công thức; người bị giảm calci huyết.

Thận trọng

Những chứng minh trong lâm sàng về sự an toàn khi điều trị thuốc cho tuổi thiếu niên có bệnh xương Paget còn rất hạn chế.

Dị ứng hoặc có tiền sử dị ứng với protein.

Nên tiến hành thử test trên da trước khi bắt đầu liệu pháp calcitonin cá hồi trên người bệnh nghi có phản ứng nhạy cảm; phải sẵn sàng có ngay adrenalin để xử lý phản ứng quá mẫn có thể xảy ra. Phải có sẵn quy cách thử cụ thể trên da của cơ sở sản xuất. Tạm thời ngừng sử dụng xịt mũi calcitonin nếu xảy ra loét niêm mạc mũi. Người bệnh trên 65 tuổi có thể có tỉ lệ tác dụng không mong muốn ở mũi cao hơn đối với thuốc xịt mũi calcitonin.

Thử test trên da: Tiêm trong da 0,1 ml dung dịch calcitonin tiêm chứa 10 đơn vị/ml calcitonin trong nước muối đẳng trương; quan sát chỗ tiêm trong 15 phút về ban đỏ thành nốt phồng hoặc ban đỏ rõ rệt. Khi dùng thuốc xịt mũi cần kiểm tra thường kỳ mũi.

Tránh dùng calcitonin kéo dài vì có nguy cơ bị ung thư. Dùng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất.

Năm 2012, dựa trên các số liệu hiện có về calcitonin, EMEA (Cơ

quan quản lý dược phẩm châu Âu) cho thấy tăng nguy cơ ung thư các loại khi dùng calcitonin lâu dài từ 0,7% (trong nghiên cứu dùng thuốc uống chưa được cấp phép) tới 2,4% (trong nghiên cứu dùng thuốc xịt mũi). Nên đã khuyến cáo, tất cả các chế phẩm có calcitonin không được dùng để điều trị loãng xương sau mãn kinh và các chế phẩm dùng qua mũi rút khỏi thị trường châu Âu; đối với các bệnh khác, phải dùng liều nhỏ nhất có tác dụng và trong thời gian ngắn nhất.

Thời kỳ mang thai

Thí nghiệm trên thỏ có thai cho thấy calcitonin cá hồi làm giảm khối lượng của thai thỏ lúc sinh khi cho liều gấp 14 - 56 lần liều khuyến cáo tiêm trên người. Nhưng calcitonin không qua nhau thai, nên tác dụng không mong muốn trên thai này có thể do tác dụng chuyển hóa của calcitonin trên động vật mang thai. Chỉ dùng thuốc tiêm calcitonin cá hồi cho người mang thai khi lợi ích mang lại hơn hẳn nguy cơ có thể gây hại cho thai nhi.

Không nên dùng thuốc xịt mũi calcitonin cá hồi cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Calcitonin ức chế tiết sữa ở động vật. Chưa biết liệu calcitonin cá hồi có phân bố vào sữa hay không, nhưng thuốc phân bố vào sữa và vào đường tiêu hóa của trẻ bú mẹ có thể không được hoạt hóa và do đó mà trẻ đang bú mẹ không thể hấp thu được. Cho đến nay vẫn chưa có các nghiên cứu xác định hấp thu calcitonin ở đường tiêu hóa của trẻ đang bú. Vì vậy nên ngừng cho con bú khi mẹ dùng thuốc hoặc không dùng thuốc khi đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn phụ thuộc vào liều như đỏ bừng, lạnh, viêm mũi, khó thở, buồn nôn có thể xảy ra ở 15 - 20% số người dùng thuốc, nhưng phần lớn không phải ngừng thuốc. Khó chịu thường giảm dần khi tiếp tục điều trị. ADR nguy hiểm nhất là tăng tỷ lệ ung thư các loại do dùng calcitonin lâu dài (xem Thận trọng)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Đỏ bừng, đỏ hoặc cảm giác châm kim ở mặt, ở tai, tay hoặc chân, tăng huyết áp.

Hô hấp:Viêm mũi sung huyết, viêm xoang, viêm họng, co thắt phế quản, viêm đường hô hấp trên.

Hệ thần kinh trung ương: Trầm cảm, choáng váng, yếu mệt.

Thần kinh cơ xương: Đau lưng, đau khớp, đau cơ, dị cảm.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy và chán ăn, rối loạn tiêu hóa, đau bụng, táo bón.

Mắt: Viêm kết mạc, chảy nước mắt bất thường.

Da: Ban đỏ.

Tại chỗ: Phù ở chỗ tiêm.

Niệu - sinh dục: Đái rắt, đa niệu, viêm bàng quang.

Khác: Hội chứng giống cúm, bệnh hạch bạch huyết.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp, tim đập nhanh, phù.

Hệ thần kinh trung ương: Ớn lạnh, nhức đầu, chóng mặt, và hoa mắt.

Da: Mày đay, và ngứa.

Hô hấp: Thở ngắn.

Toàn thân: Sốt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Sốc phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nên tiến hành thử phản ứng dị ứng với test ở da trước khi bắt đầu điều trị bằng calcitonin cá hồi cho những người có nghi ngờ mẫn cảm với calcitonin hoặc những người có tiền sử dị ứng với những protein lạ. Phải sẵn sàng có ngay adrenalin để xử lý phản ứng có thể xảy ra. Phải có sẵn quy cách thử cụ thể trên da của cơ sở sản xuất.

Trong điều trị tăng calci huyết, nên thường xuyên kiểm tra nồng độ calci huyết thanh; nếu tăng, người bệnh nên dùng chế độ ăn có ít calci và uống đủ nước.

Nên thăm khám mũi trước khi bắt đầu điều trị bằng calcitonin theo đường xịt mũi và bất kỳ lúc nào khi có khó chịu về mũi, để ngăn ngừa sự thay đổi niêm mạc hoặc những bệnh tạm thời ở mũi. Tạm thời ngừng sử dụng xịt mũi nếu xảy ra loét niêm mạc mũi. Người bệnh trên 65 tuổi có thể có tỉ lệ tác dụng không mong muốn ở mũi cao hơn khi sử dung calcitonin qua đường xịt mũi.

Khi điều trị bằng calcitonin cho người bệnh xương Paget, vì sử dụng calcitonin (bản chất là protein) trong thời gian dài, nên thử kháng thể cho người bệnh với thử nghiệm thích hợp hoặc đánh giá khả năng tạo kháng thể bằng tiêu chuẩn đánh giá lâm sàng.

Định kỳ theo dõi nồng độ phosphatase kiềm trong huyết thanh và lượng hydroxyprolin (nếu có thể) trong nước tiểu 24 giờ và đánh giá những triệu chứng của xương cho những người bệnh xương Paget để xác định hiệu quả và điều chỉnh liều dùng của calcitonin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, nên tiêm bắp khi lượng calcitonin tiêm lớn hơn 2 ml.

Liều lượng:

Liều của calcitonin cá hồi được biểu thị bằng đơn vị quốc tế (đvqt).

Liều của calcitonin người được biểu thị bằng mg.

Bệnh xương Paget

Liều dùng phải được điều chỉnh tùy theo từng người, liều khuyến cáo như sau:

Calcitonin cá hồi: 50 đvqt 3 lần mỗi tuần, cho tới 100 đvqt hàng ngày tiêm dưới da hoặc tiêm bắp.

Calcitonin (người): Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, liều dao động từ 0,5 mg, 2 - 3 lần mỗi tuần, cho tới 0,25 mg hoặc 0,5 mg hàng ngày; trường hợp nặng có thể cần đến 1 mg/ngày chia làm 2 liều. Dùng calcitonin như vậy chỉ giới hạn ở những người bệnh không đáp ứng, hoặc không dung nạp với liệu pháp khác và thời gian điều trị thông thường tối đa trong 3 tháng (hoặc 6 tháng trong trường hợp ngoại lệ như người bệnh bị gãy xương bệnh lý).

Phải giám sát tác dụng của thuốc bằng cách theo dõi định kỳ phosphatase kiềm huyết thanh hoặc hydroxyprolin niệu hoặc deoxypyridinolin niệu cũng như đánh giá triệu chứng lâm sàng.

Tăng calci huyết do di căn xương (ví dụ di căn xương do ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú), *carcinom, đa u tủy xương*

Calcitonin cá hồi: Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, liều ban đầu 4 đvqt/kg, 12 giờ một lần; nếu cần sau một hoặc hai ngày có thể tăng liều tới 8 đvqt/kg, 12 giờ một lần, cho tới tối đa 8 đvqt/kg, 6 giờ một lần sau hai ngày nữa.

Dự phòng mất xương cấp tính do bất động đột ngột (như ở người bệnh mới bị gãy xương do loãng xương): Liều khuyến cáo tiêm dưới da hoặc tiêm bắp 100 đvqt, 1 lần mỗi ngày (hoặc 50 đvqt, 2 lần mỗi ngày), trong 2 - 4 tuần; liều có thể giảm tới 50 đvqt hàng ngày khi bắt đầu cử động lại.

Trẻ em: Chưa có đủ kinh nghiệm và số liệu về dùng calcitonin cho trẻ em.

Tương tác thuốc

Trong điều trị tăng calci huyết, dùng đồng thời calcitonin và những chế phẩm có chứa calci hoặc vitamin D, kể cả calcifediol và calcitriol có thể đối kháng với tác dụng của calcitonin. Trong điều

trị những bệnh khác, phải dùng những chế phẩm có chứa calci và vitamin D sau calcitonin 4 giờ.
Calcitonin làm tăng hệ số thanh thải lithi ở thận, do đó cần theo dõi nồng độ lithi huyết thanh ở người bệnh khi bắt đầu dùng calcitonin.
Tránh dùng ethanol trong khi dùng calcitonin, vì có thể làm tăng nguy cơ loãng xương.

Độ ổn định và bảo quản
Thuốc tiêm calcitonin cá hồi cần được bảo quản ở 2 - 8 ^{o}C.
Bình khí dung xịt mũi Miacalcic (tổng hợp) cần được bảo quản ở 2 - 8 ^{o}C cho đến khi mở bình sử dụng. Bình đang sử dụng cần bảo quản ở 15 - 30 ^{o}C ở vị trí thẳng đứng cho đến 35 ngày. Không được để đông lạnh dung dịch xịt mũi.
Bình khí dung xịt mũi Fortical (nguồn gốc DNA tái tổ hợp) cần được bảo quản ở 2 - 8 ^{o}C cho đến khi mở bình sử dụng. Bình đang sử dụng cần bảo quản ở 20 - 25 ^{o}C, ở vị trí thẳng đứng cho đến 30 ngày. Không được để đông lạnh dung dịch xịt mũi.

Quá liều và xử trí
Quá liều calcitonin có thể gây hạ calci huyết. Triệu chứng của hạ calci huyết (nồng độ calci trong huyết thanh dưới 8 mg/dl) là tê cóng, cảm giác kim châm vùng xung quanh miệng và đầu ngón tay và ngón chân. Những dấu hiệu này có nguồn gốc thần kinh cơ, bao gồm tăng phản xạ gân, dấu hiệu Chvostek dương tính, chuột rút ở cơ và bụng, tetani với co cứng cổ tay, bàn chân, co giật (khi có thiếu hụt nặng), và khoảng thời gian Q - T kéo dài trên điện tâm đồ. Khi hạ calci huyết xảy ra, phải ngừng điều trị calcitonin. Có thể làm giảm nhẹ các triệu chứng cấp tính bằng cách tiêm truyền tĩnh mạch calci gluconat hoặc calci clorid. Người bệnh cần phải điều trị thay thế kéo dài, có thể uống calci lactat kèm theo vitamin D hoặc không.

Thông tin qui chế
Calcitonin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.
Cục Quản lý Dược đã có Công văn số 15226/QLD-ĐK ngày 5/10/2012 thông báo tạm ngừng cấp số đăng ký mới và đăng ký lại đối với thuốc chứa calcitonin dạng xịt mũi để điều trị loãng xương.

Tên thương mại
Bricocalcin; Calcitonin; Calco 50 I.U; Cal-wel; Canxi SBK; Essecalcin 50; Miacalcic; Naslim; Rocalcic; Salmocalcin; Skecalin; Volcalci.

CANDESARTAN CILEXETIL

Tên chung quốc tế: Candesartan cilexetil.

Mã ATC: C09CA06.

Loại thuốc: Chất đối kháng thụ thể angiotensin II.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 4 mg, 8 mg, 16 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Candesartan cilexetil là một tiền dược (pro-drug), khi uống được thuỷ phân ở đường tiêu hoá thành chất chuyển hóa có hoạt tính là candesartan. Candesartan gắn chọn lọc và tranh chấp với angiotensin II vào thụ thể AT_1 ở các mô như cơ trơn mạch máu và tuyến thượng thận, nên ức chế tác dụng co mạch và tiết aldosteron của angiotensin II, do đó làm giãn mạch và giảm tiết aldosteron. Như vậy, tác dụng này không phụ thuộc vào các con đường của tổng hợp angiotensin II.
Candesartan không có tác dụng ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE: angiotensin converting enzym), là enzym xúc tác cho quá trình chuyển angiotensin I thành angiotensin II và quá trình giáng hóa bradykinin. Vì vậy thuốc không ảnh hưởng đến đáp ứng đối với bradykinin. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát so sánh candesartan và các thuốc ức chế ACE, tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm dùng candesartan cilexetil bị tác dụng không mong muốn như ho khan thấp hơn.
Candesartan không gắn hoặc phong bế các thụ thể hormon và các kênh ion khác giữ một vai trò quan trọng trong điều hoà tim mạch. Phong bế thụ thể AT_1 của angiotensin II làm ức chế điều hoà ngược âm tính của angiotensin II đối với tiết renin. Nhưng tăng hoạt tính renin trong huyết tương và tăng nồng độ angiotensin II trong tuần hoàn không vượt quá tác dụng của candesartan đối với huyết áp.
Ở người tăng huyết áp, candesartan làm giảm huyết áp kéo dài và không làm tăng tần số tim do phản xạ. Tác dụng giảm huyết áp của thuốc phụ thuộc vào liều dùng, nhưng tác dụng không tăng khi uống tới liều 16 mg/lần/ngày. Thuốc không làm tụt huyết áp khi dùng liều đầu tiên và không tăng huyết áp trở lại nặng hơn khi ngừng thuốc. Thuốc thường bắt đầu tác dụng trong vòng 2 giờ. Khi dùng liên tục, huyết áp giảm tối đa thường thấy trong vòng 4 tuần.
Candesartan dùng với liều điều trị làm giảm đáng kể albumin niệu ở người đái tháo đường typ II kèm theo tăng huyết áp có albumin niệu vi lượng. Candesartan cũng làm giảm protein niệu ở người có bệnh thận do các nguyên nhân khác. Đối với người tăng huyết áp có đái tháo đường typ II được điều trị 12 tuần với liều 8 - 16 mg không thấy tác động đến glucose huyết hoặc lipid huyết.
Suy tim: Điều trị bằng candesartan đã làm giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch và phải nằm viện do suy tim ở người có suy thất trái. Lợi ích này chưa thấy ở người bệnh có phân suất tống máu còn duy trì (> 40% nghiên cứu CHARM - duy trì). Tác dụng hữu ích của candesartan đối với tỷ lệ tử vong do tim mạch và phải nhập viện do suy tim đã thấy ở mọi lứa tuổi, giới tính và tính chất điều trị kết hợp. Tuy nhiên, kết quả các nghiên cứu này chưa thể áp dụng cho loại suy tim độ IV theo phân loại NYHA do tỷ lệ nghiên cứu còn quá ít (3%).
Dược động học
Hấp thu: Sau khi uống, candesartan cilexetil được thủy phân ngay ở chỗ liên kết ester trong quá trình hấp thu từ đường tiêu hóa để chuyển thành chất có hoạt tính là candesartan. Sinh khả dụng tuyệt đối của candesartan khoảng 40% khi dùng candesartan cilexetil dưới dạng dung dịch và khoảng 14% khi dùng dưới dạng viên nén. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống viên nén từ 3 - 4 giờ. Với liều điều trị, nồng độ candesartan trong huyết tương tăng tuyến tính với liều dùng. Không có sự khác biệt về dược động học giữa hai giới tính. Sinh khả dụng của candesartan không bị ảnh hưởng có ý nghĩa bởi thức ăn.
Phân bố: Candesartan liên kết với protein huyết tương ở tỷ lệ rất cao (trên 99%). Thể tích phân bố biểu kiến của candesartan là 0,13 lít/kg. Candesartan không phân bố vào trong hồng cầu. Nghiên cứu trên chuột cho thấy thuốc rất ít đi qua hàng rào máu não nhưng qua được nhau thai và phân bố vào thai.
Thải trừ: Candesartan được thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi qua thận và mật, chỉ một phần nhỏ qua gan tạo thành chất chuyển hóa bất hoạt. Nửa đời thải trừ pha cuối của candesartan khoảng 9 giờ.
Không có hiện tượng tích lũy sau khi dùng đa liều. Độ thanh thải toàn phần từ huyết tương của candesartan là khoảng 0,37 ml/phút/kg, trong đó độ thanh thải thận khoảng 0,19 ml/phút/kg. Candes-

artan thải trừ qua thận theo cả hai cơ chế lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Sau khi uống candesartan cilexetil ghi dấu ^{14}C, khoảng 33% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu và 67% trong phân. Còn khi tiêm tĩnh mạch candesartan ghi dấu ^{14}C, tỷ lệ trong nước tiểu và phân tương ứng khoảng 59% và 36%.

Trẻ em dưới 18 tuổi: chưa được nghiên cứu. Người cao tuổi (trên 65 tuổi): Nồng độ candesartan trong huyết tương ở người cao tuổi cao hơn người trẻ tuổi khi dùng liều giống nhau (nồng độ đỉnh cao hơn khoảng 50% và AUC cao hơn khoảng 80% so với người trẻ tuổi). Dược động học của candesartan diễn biến tuyến tính ở người cao tuổi. Candesartan và chất chuyển hoá không hoạt tính không tích lũy trong huyết thanh khi dùng liều ngày uống 1 lần, lặp lại nhiều ngày. Không cần điều chỉnh liều đầu tiên.

Suy thận: Ở người tăng huyết áp có suy thận, nồng độ candesartan trong huyết thanh tăng cao. Sau khi uống nhiều liều, AUC và nồng độ đỉnh tăng khoảng gấp đôi ở người suy thận nặng (thanh thải creatinin < 30 ml/phút/1,73 m^2) so với người có chức năng thận bình thường. Candesartan không loại bỏ được bằng thẩm phân máu. Không cần điều chỉnh liều ban đầu.

Suy tim kèm suy thận: $AUC_{0 - 72 \text{ giờ}}$ cao hơn theo thứ tự là 36% và 65% so với tổn thương thận nhẹ và vừa. Nồng độ tối đa cao hơn theo thứ tự là 15% và 55% so với suy thận nhẹ và vừa.

Suy gan nhẹ và vừa được so sánh với người khoẻ sau khi uống 1 liều đơn 16 mg candesartan: AUC tăng 30% ở người suy gan nhẹ và 145% ở người suy gan vừa. Nồng độ tối đa tăng 56% ở người suy gan nhẹ và 73% ở người suy gan vừa.

Suy tim: Dược động học ở người suy tim tương tự như ở người cao tuổi khoẻ mạnh.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Suy tim: Điều trị suy tim độ II - III theo phân loại của Hội tim New York NYHA II - III ở bệnh nhân có suy giảm chức năng tâm thu thất trái (phân suất tống máu ≤ 40%), để giảm tử vong do tim mạch và để giảm số lần phải nằm viện do suy tim, dùng phối hợp với thuốc ức chế ACE ở người bệnh đang điều trị 1 thuốc ức chế ACE nhưng chưa đỡ, hoặc khi bệnh nhân không dung nạp thuốc ức chế ACE.

Chống chỉ định

Quá mẫn với candesartan cilexetil hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

Suy gan nặng và/hoặc ứ mật.

Suy tim có kali huyết > 5 mmol/lít, creatinin huyết > 265 micromol/lít (> 30 mg/lít) hoặc hệ số thanh thải Creatinin < 30 ml/phút (tính theo công thức Cockcroft).

Thận trọng

Tác động trên tim mạch: Thuốc có thể gây tụt huyết áp. Nguy cơ này sẽ tăng trên các bệnh nhân mất nước mất muối, sử dụng lợi tiểu kéo dài, suy tim, thẩm tách máu. Đối với bệnh nhân suy tim, có thể cần giảm tạm thời liều lượng của candesartan cilexetil hoặc thuốc lợi tiểu, đồng thời cần giám sát chặt chẽ huyết áp trong quá trình tăng liều và định kỳ sau đó.

Các phản ứng mẫn cảm: Phản ứng kiểu phản vệ và/hoặc phù mạch, đã được báo cáo sau khi sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, trong đó có candesartan. Vì vậy, candesartan không khuyến cáo sử dụng cho các bệnh nhân có tiền sử phù mạch dù có hoặc không có liên quan với việc sử dụng các thuốc ức chế ACE hay các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

Tác động trên thận: Do hệ renin - angiotensin - aldosteron (RAA) có vai trò quan trọng trong duy trì áp lực lọc cầu thận, các thuốc tác động lên hệ RAA (thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể của angiotensin II - kể cả candesartan cilexetil) có nguy cơ ảnh hưởng đến sức lọc cầu thận. Đặc biệt, trên các bệnh nhân suy tim, quá trình tưới máu thận đã bị hạn chế, nếu sử dụng các thuốc này, có thể làm ảnh hưởng rõ rệt đến chức năng thận (gây thiểu niệu, tăng urê huyết tiến triển, suy thận, thậm chí tử vong). Đã có báo cáo về phản ứng có hại (ADR) là tăng creatinin huyết thanh trên bệnh nhân suy tim dùng candesartan cilexetil. Do đó, cần giám sát chặt chẽ creatinin huyết thanh trong quá trình tăng liều và định kỳ sau đó. Các bệnh nhân có hẹp động mạch thận hai bên, bệnh nhân đã có suy thận trước đó, bệnh nhân dùng đồng thời thuốc lợi tiểu cũng là những trường hợp tăng nguy cơ suy thận khi sử dụng các thuốc tác động trên hệ RAA.

Tăng kali huyết: Tăng kali huyết có thể xảy ra trên các bệnh nhân suy tim sung huyết sử dụng candesartan cilexetil, đặc biệt nếu dùng phối hợp với các thuốc ức chế ACE và/hoặc các thuốc lợi tiểu giảm thải kali (như spironolacton). Cần giám sát kali huyết thanh trong quá trình tăng liều và định kỳ sau đó.

Thận trọng khi phải phẫu thuật lớn, phải gây mê vì có nguy cơ tụt huyết áp.

Thời kỳ mang thai

Nguy cơ tử vong, dị tật cho thai nhi/ trẻ sơ sinh: Dùng các thuốc tác dụng trực tiếp lên hệ thống renin - angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể gây ảnh hưởng, thậm chí gây chết thai nhi và trẻ sơ sinh. Các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin cũng có thể làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ. Chưa thấy tai biến khi dùng candesartan trong 3 tháng đầu thai kỳ, nhưng cần phải ngừng candesartan càng sớm càng tốt sau khi phát hiện có thai. Sau khi candesartan cilexetil được phép lưu hành trên thị trường, đã có ca báo cáo về độc tính trên thai nhi và trẻ sơ sinh khi người mẹ dùng thuốc này trong thai kỳ.

Theo phân loại của FDA, candesartan cilexetil xếp nhóm C (3 tháng đầu thai kỳ) và nhóm D (3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ).

Thời kỳ cho con bú

Chưa có nghiên cứu candesartan có tiết vào sữa mẹ hay không. Do tiềm tàng nguy cơ có hại cho trẻ nhỏ đang bú mẹ, phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Điều trị tăng huyết áp: ADR thường nhẹ, nhất thời và tương đương với nhóm chứng (dùng giả dược placebo). Tần suất ADR không liên quan đến tuổi và liều. Tỷ lệ phải ngừng thuốc (2,4%) tương tự như nhóm dùng giả dược (2,6%).

Thường gặp, 1/100 ADR < 1/10

Suy thận: Tăng creatinin và tăng urê huyết.

Tăng kali huyết.

Giảm huyết áp.

Hiếm gặp, ADR < 1/10 000

Máu: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu đa nhân, mất bạch cầu hạt.

Chuyển hoá: Tăng kali huyết, giảm natri huyết.

Thần kinh: Nhức đầu.

Tiêu hoá: Buồn nôn.

Gan mật: Tăng enzym gan, viêm gan.

Da: Phù mạch, phát ban, mẩn ngứa.
Cơ xương: Đau cơ, khớp.
Thận: Suy thận.
Điều trị suy tim: Liều dùng tới 32 mg/ngày.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Đối với điều trị tăng huyết áp, các ADR thường nhẹ, tự hết. Nếu phù mạch nặng gây cản trở đường hô hấp, cần dùng adrenalin, corticosteroid, kháng histamin...
Đối với điều trị suy tim, cần ngừng thuốc.
Hạ huyết áp: Cần truyền dịch.

Liều lượng và cách dùng
Candesartan cilexetil được dùng đường uống, có thể uống lúc đói hoặc no.
Tăng huyết áp:
Liều dùng tùy thuộc từng người bệnh và phải điều chỉnh theo đáp ứng huyết áp.
Liều khởi đầu cho người lớn (kể cả người cao tuổi) là 8 mg ngày một lần (ở Hoa Kỳ cho phép dùng liều khởi đầu cao hơn là 16 mg ngày một lần). Cứ sau mỗi 4 tuần, nếu huyết áp giảm chưa đạt yêu cầu và bệnh nhân vẫn dung nạp được thuốc thì tăng liều thêm 8 mg/ngày cho đến khi huyết áp giảm đạt yêu cầu hoặc đến liều tối đa 32 mg/ngày (dùng 1 - 2 lần). Không dùng liều lớn hơn 32 mg/ngày vì liều cao hơn không làm tăng tác dụng. Nếu liều 32 mg/ngày vẫn không có tác dụng thì điều trị phối hợp hoặc thay thuốc khác. Ở liều có tác dụng, huyết áp thường giảm sau 2 tuần và giảm tối đa sau 4 - 6 tuần.
Liều khởi đầu ở bệnh nhân suy gan là 2 mg/ngày, suy thận hoặc giảm thể tích nội mạch là 4 mg/ngày. Liều duy trì: Trong khi điều chỉnh liều, nếu huyết áp giảm đạt yêu cầu thì dùng liều duy trì, có thể 8 - 32 mg/ngày tùy cá thể, dùng một lần hoặc chia hai lần mỗi ngày.
Suy tim:
Liều khởi đầu: 4 mg/lần, ngày một lần. Cứ sau mỗi hai tuần nếu không đáp ứng có thể tăng liều gấp đôi đến tối đa 32 mg/ngày nếu bệnh nhân dung nạp được. Cần giám sát chặt chẽ huyết áp của bệnh nhân trong quá trình tăng liều.

Tương tác thuốc
Lithi: Candesartan làm tăng nồng độ của lithi trong huyết thanh. Cần giám sát chặt chẽ nồng độ của lithi khi dùng đồng thời hai thuốc.
Chưa thấy tương tác có ý nghĩa giữa candesartan với các thuốc tim mạch như digoxin, enalapril, nifedipin; với thuốc chống đông máu như wafarin; với thuốc chống tăng glucose huyết như glyburid; với các thuốc tránh thai uống; với các thuốc cảm ứng hoặc ức chế hệ enzym cytochrom P_{450}.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ phòng 15 - 30 ^{o}C, trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Dữ liệu về quá liều ở người còn hạn chế. Biểu hiện về quá liều hay gặp nhất là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; cũng có thể gặp nhịp tim chậm do kích thích thần kinh phế vị.
Loại bỏ thuốc ở đường tiêu hóa: Cân nhắc dùng than hoạt tính.
Nếu xảy ra triệu chứng hạ huyết áp, phải tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ như truyền natri clorid 0,9%, 10 - 20 ml/kg, dùng dopamin, epinephrin. Giám sát bệnh nhân: Giám sát các dấu hiệu sống, chức năng thận, enzym gan.
Thẩm phân máu không thải loại được candesartan do thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương (> 90%).

Thông tin qui chế
Candesartan có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Atasart; Atasart-H; Candelong; Cardedes; Hysart; Indsar 8; Queencap; Treatan; Weierya.

CAPECITABIN

Tên chung quốc tế: Capecitabine.

Mã ATC: L01BC06.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, tiền chất của fluorouracil.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 150 mg; 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Capecitabin hầu như không có tác dụng dược lý cho đến khi được chuyển thành fluorouracil (một thuốc chống chuyển hóa) bởi các enzym có nồng độ trong mô ung thư cao hơn nồng độ trong các mô xung quanh hay trong huyết tương. Capecitabin bị thủy phân ở gan thành 5'-deoxy-5-fluorouridin rồi thành 5-fluorouracil ở các mô. Người ta cho rằng nồng độ cao của thuốc có hoạt tính ở khối u khiến cho độc tính lên toàn thân ít đi. Ở tế bào lành và tế bào ung thư, fluorouracil được chuyển hóa thành 5-fluoro-2'-deoxyuridin 5'-monophosphat (FdUMP) và 5-fluorouridin triphosphat (FUTP). Cơ chế tác dụng của fluorouracil còn chưa hoàn toàn rõ nhưng cơ chế chính có lẽ do FdUMP (deoxyribonucleotid của thuốc) và đồng yếu tố folat gắn vào thymidylat synthase (TS) để tạo ra phức hợp bậc ba có dây nối đồng hóa trị là chất ức chế sự tạo thành thymidylat từ 2'-deoxyuridylat, do đó cản trở sự tổng hợp ADN. Ngoài ra, FUTP có thể gắn vào ARN thay cho uridin triphosphat, tạo ra ARN sai lạc nên ảnh hưởng lên sự tổng hợp protein. Fluorouracil tác động lên pha G_1 và pha S của quá trình phân bào. Capecitabin có tác dụng lên các khối u ghép khác loài kháng fluorouracil; cho thấy có sự kháng chéo không hoàn toàn giữa hai thuốc này.
Dược động học
Ít nhất 70% liều capecitabin uống vào được hấp thu ở ống tiêu hóa. Nồng độ đỉnh huyết tương capecitabin đạt sau khoảng 1,5 giờ còn nồng độ đỉnh của fluorouracil đạt đến sau 2 giờ. Có sự khác nhau rất lớn giữa các cá thể về nồng độ huyết tương và AUC. Thức ăn làm giảm tốc độ và mức hấp thu do đó làm giảm nồng độ huyết tương và AUC của các chất chuyển hóa của thuốc. Capecitabin hoặc các chất chuyển hóa được phân bố ở khối u, ở niêm mạc ruột, huyết tương, gan và các mô khác. Thực nghiệm trên súc vật cho thấy thuốc và các chất chuyển hóa không qua hàng rào máu - não; không rõ thuốc hoặc các chất chuyển hóa có vào trong dịch não - tủy và mô não ở người hay không. Nồng độ fluorouracil ở khối u cao hơn nồng độ ở các mô lành xung quanh, ở huyết tương hoặc ở các cơ. Tỷ lệ gắn vào protein huyết tương (chủ yếu là albumin) là dưới 60% và không phụ thuộc liều. Nghiên cứu trên người Nhật bản thấy với cùng liều uống, nồng độ đỉnh huyết tương của thuốc thấp hơn ở người da trắng và điều này chưa giải thích được.

Capecitabin được chuyển hóa mạnh ở gan và ở khối u. Nửa đời thải trừ của capecitabin và các chất chuyển hóa (cả fluorouracil) khoảng 45 - 60 phút, trừ α-fluoro-β-alanin (chất giáng hóa của fluorouracil) có nửa đời ban đầu là 3 giờ.

Thuốc được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (95,5% dưới dạng các chất chuyển hóa, khoảng 3% dưới dạng không thay đổi); chỉ có khoảng 2,6% được bài tiết qua phân.

Chỉ định

Ung thư vú di căn không đáp ứng với trị liệu bằng anthracyclin hoặc tái phát trong khi trị liệu hoặc sau trị liệu bằng anthracyclin. Kết hợp với docetaxel để gây hiệp đồng tác dụng: docetaxel làm tăng enzym có nhiều ở khối u chuyển capecitabin thành fluorouracil.

Đơn trị liệu để điều trị ung thư vú khu trú tại chỗ hoặc đã di căn giai đoạn cuối ở bệnh nhân kháng cả paclitacel, cả phác đồ hóa trị liệu có anthracyclin hay ở bệnh nhân kháng paclitacel nhưng không dùng thêm được anthracyclin (như người đã dùng tới liều tích lũy 400 mg/m^2 doxorubicin hoặc thuốc tương đương doxorubicin).

Dùng một mình hoặc để hỗ trợ điều trị sau khi cắt bỏ khối u nguyên phát ung thư đại tràng giai đoạn III (giai đoạn C theo phân loại Duke) khi thấy điều trị bằng một fluoropyrimidin tốt hơn. Có thể dùng capecitabin đơn độc thay thế cho fluorouracil/leucovorin cho người bị cắt u hoàn toàn lần đầu.

Capecitabin là thuốc được lựa chọn hàng 1 để điều trị ung thư đại - trực tràng di căn khi thấy đơn trị liệu bằng một fluoropyrimidin tốt hơn.

Chống chỉ định

Quá mẫn với capecitabin, fluorouracil hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bị thiếu hụt dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD).

Suy thận nặng (Cl_{cr}< 30 ml/phút).

Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính hoặc giảm tiểu cầu nặng.

Đang dùng sorivudin hoặc các thuốc tương tự như brivudin.

Thận trọng

Capecitabin phải được dùng dưới sự giám sát của thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm trong điều trị bằng các thuốc chống ung thư.

Phải thông báo cho bệnh nhân và gia đình biết về những tai biến có hại của capecitabin, đặc biệt là buồn nôn, nôn, ỉa chảy, hội chứng bàn tay - bàn chân. Ngoài ra, người bệnh cần biết cần phải điều chỉnh liều trong khi điều trị bằng capecitabin.

Cần thông báo cho bác sĩ biết khi thấy: đại tiện ban đêm hoặc đại tiện tăng tới 4 - 6 lần một ngày hoặc nhiều hơn, buồn nôn kèm chán ăn, nôn 2 - 5 lần một ngày hoặc nhiều hơn, bàn chân bàn tay phù đỏ và đau, mồm đau, phù, sốt v.v… Phải ngừng thuốc và thông báo ngay cho thầy thuốc biết.

Thận trọng khi dùng cho người cao tuổi (≥ 80 tuổi) vì tăng nguy cơ bị ADR nặng. Nếu dùng phải giám sát chặt chẽ.

Phải thận trọng khi dùng cho người bị suy gan nhẹ tới vừa do bị di căn vào gan. Phải giám sát thường xuyên chức năng gan trong quá trình điều trị. Chưa có dữ liệu về thuốc ở người bị suy gan nặng.

Phải thận trọng khi dùng capecitabin cho người bị suy thận vừa (Cl_{cr} 30 - 50 ml/phút tính theo công thức Cockroft-Gault); phải giảm liều. Phải ngừng thuốc nếu thấy bị tác dụng phụ mức độ 2, 3, 4.

Phải giám sát cẩn thận khi dùng ở người bệnh có tiền sử bệnh mạch vành vì tác dụng có hại lên tim mạch đã xảy ra khi dùng pirymidin flour hóa.

Nếu dùng capecitabin cho người bệnh đang dùng thuốc chống đông máu coumarin thì phải thường xuyên xác định thời gian prothrombin hoặc thời gian đông máu để điều chỉnh liều thuốc chống đông máu.

Capecitabin có thể gây chóng mặt, mệt mỏi và buồn nôn; bệnh nhân dùng thuốc này cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy.

Thời kỳ mang thai

Chưa rõ capecitabin và các chất chuyển hóa có qua nhau thai hay không.

Không dùng cho phụ nữ mang thai. Cần báo cho bệnh nhân trong tuổi sinh đẻ tránh mang thai trong thời gian điều trị bằng capecitabin. Nếu mang thai trong thời gian trị liệu phải giải thích cho bệnh nhân rõ các nguy cơ đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ capecitabin và các chất chuyển hóa có qua sữa hay không. Thực nghiệm trên chuột cho thấy capecitabin và các chất chuyển hóa có nhiều trong sữa chuột mẹ. Nếu dùng capecitabin thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Tim - mạch: Phù

TKTW: Mệt mỏi, sốt, đau.

Da: Hội chứng tay - bàn chân (phụ thuộc liều), viêm da.

Tiêu hóa: Ỉa chảy (phụ thuộc liều), buồn nôn, nôn, đau bụng, viêm miệng, giảm thèm ăn, chán ăn, táo bón.

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

Gan: Tăng bilirubin.

Cơ - xương: Loạn cảm.

Mắt: Kích ứng mắt.

Hô hấp: Khó thở.

5/100 <ADR < 10/100

Tim - mạch: Tắc tĩnh mạch, đau ngực.

TKTW: Nhức đầu, ngủ vùi, chóng mặt, mất ngủ, rối loạn tâm trạng, trầm cảm.

Da: Bong móng, mẩn đỏ, mất màu da, rụng tóc, ban đỏ.

Nội tiết - chuyển hóa: Mất nước.

Tiêu hóa: Rối loạn nhu động, khô miệng, khó tiêu, viêm đường tiêu hóa trên (ung thư đại trực tràng), chảy máu, viêm ruột non, rối loạn vị giác.

Cơ - xương: Đau lưng, mỏi cơ, đau cơ, đau khớp, đau chi dưới, bệnh thần kinh.

Mắt: Rối loạn thị giác, viêm kết mạc.

Hô hấp: Ho.

Khác: Nhiễm virus.

ADR < 5/100

Đau thắt ngực, cổ chướng, hen, rung nhĩ, nhịp tim chậm, viêm phế quản, viêm phổi - phế quản, co thắt phế quản, suy kiệt, ngừng tim, suy tim, bệnh cơ tim, tai biến mạch não, ứ mật, rối loạn đông máu, viêm đại tràng, tắc tĩnh mạch sâu, toát mồ hôi, viêm tá tràng, khó nuốt, loạn nhịp tim, thay đổi điện tâm đồ, bệnh về não, chảy máu cam, nhiễm nấm, loét dạ dày, viêm dạ dày - ruột, ỉa ra máu, ho ra máu, suy gan, xơ gan, viêm gan, hạ kali huyết, hạ magnesi huyết, tăng hoặc giảm huyết áp, quá mẫn, tăng triglycerid huyết, ban xuất huyết do hạ tiểu cầu, liệt ruột, nhiễm khuẩn, tắc ruột, viêm kết mạc - giác mạc, tắc hẹp ống lệ, giảm bạch cầu, mất ý thức, phù bạch huyết, viêm đa ổ chất trắng trong não, thiếu máu cơ tim, tắc ruột hoại tử, nhiễm candida ở miệng, tràn dịch màng ngoài tim, ban

xuất huyết do giảm tiểu cầu, giảm các tế bào máu, phản ứng với ánh sáng, viêm phổi, ngứa, tắc động mạch phổi, hội chứng phản ứng da sau chiếu xạ, suy thận, suy hô hấp, tăng tiết mồ hôi, nhiễm khuẩn huyết, loét da, nhịp tim nhanh, viêm tắc tĩnh mạch, giãn phì đại trực tràng, run đầu chi, ngoại tâm thu thất.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đa số các ADR của capecitabin là hồi phục được và không cần phải ngừng thuốc. Nếu bị nặng thì phải giảm liều (xem bảng hướng dẫn điều chỉnh liều theo mức độ bị độc).

Hay gặp rối loạn tiêu hóa khi dùng capecitabin, nhất là ở người cao tuổi. Có thể dùng các thuốc chống ỉa chảy thông thường như loperamid. Phải bồi phụ nước và điện giải nếu bị ỉa chảy nặng, mất nước. Dùng thuốc chống nôn nếu bị nôn.

Phải kiểm tra huyết học trước khi dùng capecitabin. Nếu thấy bạch cầu trung tính giảm (< 1,5 x 10^9/lít) và/hoặc tiểu cầu giảm (< 100 x 10^9/lít) thì không được dùng capecitabin. Trong khi điều trị, nếu thấy bạch cầu trung tính giảm (< 1,0 x 10^9/lít) và/hoặc tiểu cầu giảm (< 75 x 10^9/lít) thì phải ngừng thuốc. Nếu có suy tủy: Có thể dùng các yếu tố kích thích tạo máu như filgrastim, sargramostim, truyền máu, truyền tiểu cầu... Bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính nặng phải được cách ly để tránh nhiễm khuẩn. Có thể phải truyền tủy cho người bị suy tủy nặng. Phải phòng giảm bạch cầu trung tính ở người có nguy cơ cao.

Sốt có giảm bạch cầu trung tính: Phải cấy máu và dùng kháng sinh đường tĩnh mạch với người có nguy cơ cao, dùng theo đường uống với người có nguy cơ thấp.

Giám sát chặt chẽ chức năng gan, nhất là ở người bị di căn ở gan vì có nguy cơ tăng bilirubin huyết nghiêm trọng.

Phải thường xuyên theo dõi điện tâm đồ, nhất là ở người có tiền sử bệnh mạch vành để phòng nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ tim, cơn đau thắt ngực, loạn nhịp, ngừng tim, đột tử.

Viêm miệng: Rửa, xúc miệng bằng nước muối, bicarbonat. Nếu bị đau thì có thể dùng thuốc giảm đau tại chỗ; nếu đau nặng thì dùng thuốc giảm đau toàn thân. Chú ý dùng các thuốc có tác dụng tại chỗ để phòng nhiễm nấm và nhiễm khuẩn miệng.

Phải đi khám mắt nếu thấy thị lực giảm hoặc có các triệu chứng nặng ở mắt trong quá trình dùng capecitabin.

Điều trị các biểu hiện ngộ độc khác tùy theo biểu hiện và mức độ biểu hiện.

Liều lượng và cách dùng

Uống thuốc cùng với nước, ngày 2 lần (sáng và chiều tối); khoảng 30 phút sau bữa ăn.

Nếu dùng đồng thời với docetaxel, bệnh nhân cần uống capecitabin trước.

Điều trị ung thư vú:

Trị liệu kết hợp với docetacel: Liều capecitabin ban đầu là 1 250 mg/m^2, ngày 2 lần (2 500 mg/m^2/ngày) trong 2 tuần; sau đó nghỉ dùng 1 tuần. Đợt trị liệu theo chu kỳ 3 tuần. Trị liệu kéo dài ít nhất 6 tuần. Sau liều ban đầu, điều chỉnh các liều tiếp theo tùy theo dung nạp thuốc của bệnh nhân và theo dõi chặt chẽ để có được đáp ứng điều trị tối ưu với tác dụng độc ít nhất. Docetacel liều 75 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 1 giờ sau capecitabin vào ngày đầu của chu kỳ 3 tuần. Phác đồ điều trị phối hợp được tiếp tục ít nhất 6 tuần.

Đơn trị liệu: Liều ban đầu là 1 250 mg/m^2, ngày 2 lần (2 500 mg/m^2/ngày) trong 2 tuần; sau đó nghỉ dùng 1 tuần. Đợt trị liệu theo chu kỳ 3 tuần. Một số chuyên gia khuyên nên dùng trong 2 chu kỳ (6 tuần) để đánh giá đáp ứng. Trong thử nghiệm, có thể thấy đáp ứng lâm sàng trong vòng 6 - 12 tuần. Sau liều ban đầu, điều chỉnh liều tiếp theo tùy theo dung nạp thuốc của bệnh nhân và theo dõi chặt chẽ để có được đáp ứng điều trị tối ưu với tác dụng độc ít nhất.

Điều trị ung thư đại tràng:

Điều trị hỗ trợ trong ung thư đại tràng: Liều ban đầu là 1 250mg/m^2 ngày 2 lần (2 500 mg/m^2/ngày) trong 2 tuần; sau đó nghỉ dùng 1 tuần. Đợt trị liệu theo chu kỳ 3 tuần. Tổng số chu kỳ điều trị là 8 chu kỳ và thời gian điều trị là 6 tháng. Sau liều ban đầu,điều chỉnh liều tiếp theo tùy theo dung nạp thuốc của bệnh nhân và theo dõi chặt chẽ để có được đáp ứng điều trị tối ưu với tác dụng độc ít nhất.

Lựa chọn hàng đầu cho ung thư đại trực tràng di căn: Liều capecitabin ban đầu là 1 250 mg/m^2, ngày 2 lần (2 500 mg/m^2/ngày) trong 2 tuần; sau đó nghỉ dùng 1 tuần. Đợt trị liệu theo chu kỳ 3 tuần. Sau liều ban đầu, điều chỉnh liều tiếp theo tùy theo dung nạp thuốc của bệnh nhân và theo dõi chặt chẽ để có được đáp ứng điều trị tối ưu với tác dụng độc ít nhất.

Điều chỉnh liều căn cứ theo:

- Diện tích thân thể (Bảng 1).
- Tuổi: Một số nhà lâm sàng khuyến cáo phải giảm liều capecitabin ban đầu tới 20% ở người ≥ 80 tuổi nếu dùng capecitabin đơn độc. Khi dùng capecitabin phối hợp với docetacel để điều trị ung thư vú cho người bệnh ≥ 60 tuổi thì liều capecitabin ban đầu phải giảm 25% (tới 950 mg/m^2).
- Độc tính và mức độ độc tính (Bảng 2), mức độ bị độc và sự mắc lại các độc tính của thuốc khi dùng capecitabin đơn độc (Bảng 2, Bảng 4) hoặc dùng kết hợp với docetacel (Bảng 3).

Khi trị liệu bị ngưng do độc tính thì dùng thuốc tiếp tục theo các chu kỳ điều trị đã đề ra, không thay thế các liều bị bỏ do độc tính. Một khi đã giảm liều do độc tính thì sau này không được tăng liều lên nữa. Nếu trong một đợt điều trị, người bệnh không bị độc tính hoặc bị độc ở mức độ 1 thì duy trì liều này ở các đợt tiếp theo cho đến khi có biểu hiện bị độc nặng hơn.

Các bảng dưới đây hướng dẫn chi tiết cách tính liều và điều chỉnh liều:

Bảng 1. Liều ban đầu khuyên dùng theo diện tích thân thể: 1 250 mg/m^2/lần; ngày 2 lần. Liều 1 ngày trong bảng dưới đây phải được chia làm 2 liều bằng nhau.

Diện tích thân thể (m^2)	Liều 1 ngày (mg)
≤ 1,25	3 000
1,26 - 1,37	3 300
1,38 - 1,51	3 600
1,52 - 1,65	4 000
1,66 - 1,77	4 300
1,78 - 1,91	4 600
1,92 - 2,05	5 000
2,06 - 2,17	5 300
≥ 2,18	5 600

Không cần thiết phải điều chỉnh liều ở người bị suy gan nhẹ và vừa.

Người bị suy thận: Không cần giảm liều ở người bị suy thận nhẹ; giảm 25% liều ban đầu (còn 950 mg/m^2; ngày 2 lần) nếu bị suy thận vừa. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân bị suy thận nhẹ hoặc vừa để phòng tăng ADR.

Người cao tuổi: Có thể phải giảm liều tới 20% - 25%.

Bảng 2. Chỉ tiêu phân mức độ ngộ độc hay xảy ra với capecitabin (trừ hội chứng tay - chân) theo Viện ung thư quốc gia Canada (NCIC).

Biểu hiện	Mức độ	Chỉ tiêu
Ỉa chảy	1 2 3 4	2 - 3 lần/ngày, trước trị liệu. 4 - 6 lần/ngày, trước trị liệu hoặc đi đại tiện ban đêm. 7 - 9 lần/ngày, trước trị liệu hoặc ỉa đùn và rối loạn hấp thu. > 10 lần/ngày, trước trị liệu, ỉa chảy phân sống có máu hoặc cần hỗ trợ theo đường tiêm.
Buồn nôn	1 2 3	Vẫn có thể ăn được. Ăn ít hẳn nhưng vẫn ăn thành bữa nhỏ. Hầu như không ăn được.
Nôn	1 2 3 4	1 lần/24 giờ. 2- 5 lần/24 giờ. 6 - 10 lần/24 giờ. 10 lần/24 giờ, mất nước hoặc cần hỗ trợ theo đường tiêm.
Đau bụng	1 2 3 4	Đau nhưng không cần điều trị. Đau điều trị được bằng thuốc không phải opiat. Đau điều trị được bằng opiat. Đau không điều trị được.
Hội chứng bàn tay - bàn chân)	1 2	Tê, rối loạn/giảm cảm giác, ngứa, sưng không đau, đỏ bàn tay và/hoặc bàn chân gây khó chịu nhưng vẫn hoạt động bình thường được trong cuộc sống hàng ngày. Da bàn tay và/ hoặc bàn chân đỏ, đau, sưng ảnh hưởng lên hoạt động sống bình thường hàng ngày.
Hội chứng bàn tay - bàn chân)	3	Da ướt, bị bong, loét, phồng rộp, đau nhiều ở bàn tay và/hoặc bàn chân, không làm được các việc bình thường trong cuộc sống hàng ngày.
Giảm bạch cầu lympho	1 2 3 4	Số lượng bạch cầu lympho 1 500 - 1 999/mm^3 Số lượng bạch cầu lympho 1 000 - 1 499/mm^3 Số lượng bạch cầu lympho 500 - 999/mm^3 Số lượng bạch cầu lympho < 500/mm^3

Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời capecitabin với natalizumab, vắc xin sống.

Capecitabin làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của: Các cơ chất của CYP2C9, natalizumab, phenytoin, vắc xin sống, thuốc kháng vitamin K. Cần theo dõi các chỉ số về đông máu khi dùng đồng thời capecitabin và thuốc chống đông coumarin và có thể phải giảm liều thuốc chống đông. Cần kiểm soát nồng độ phenytoin ở người dùng đồng thời capecitabin và phenytoin.

Capecitabin làm giảm nồng độ hoặc tác dụng của các vắc xin bất hoạt.

Acid folinic làm tăng độc tính của capecitabin; phải giảm liều capecitabin (liều tối đa chỉ là 2 000 mg/m^2 chứ không phải là 3 000 mg/m^2) khi dùng đồng thời với acid folinic.

Sovuridin và các chất cùng họ như brivudin làm tăng độc tính của fluoropyrimidin lên mức nguy hiểm. Chỉ bắt đầu dùng capecitabin ít nhất là 4 tuần sau khi đã ngừng dùng các thuốc này.

Các thuốc kháng acid làm tăng nồng độ capecitabin và chất chuyển hóa 5'-deoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR). Uống các thuốc chống acid ít nhất là 2 giờ sau khi uống capecitabin.

Alopurinol làm giảm tác dụng của 5-fluorouracil (5-FU). Tránh dùng đồng thời capecitabin và alopurinol.

Liều capecitabin tối đa khi dùng đồng thời interferon alpha-2a (3 MUI/m^2/ngày) là 2 000 mg/ngày chứ không phải là 3 000 mg/ngày như khi được dùng một mình.

Nếu kết hợp với xạ trị ung thư trực tràng, liều tối đa capecitabin là 2 000 mg/ngày, dùng theo phác đồ liên tục hoặc dùng hàng ngày từ thứ 2 đến thứ 6 trong đợt xạ trị kéo dài 6 tuần.

Leucovorin, levoleucovorin, trastuzumab làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của capecitabin.

Echinacea làm giảm nồng độ hoặc tác dụng của capecitabin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén capecitabin trong lọ kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Nếu được để trong lọ kín ở nhiệt độ phòng thì thuốc ổn định trong ít nhất là 9 tháng.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều là buồn nôn, nôn, ỉa chảy, kích thích và chảy máu ống tiêu hóa, suy tủy. Bệnh nhân dùng 1 657 mg/m^2/ngày (chia làm 2 lần) trong 6 tuần bị hội chứng bàn tay - bàn chân (lòng bàn tay, lòng bàn chân bị đỏ và giảm cảm giác), viêm niêm mạc và ỉa chảy.

Không có thuốc đặc trị quá liều capecitabin. Xử trí quá liều chủ yếu là tạm ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp hỗ trợ thích hợp với biểu hiện ngộ độc. Lọc máu có thể lấy bớt 5'-deoxy-5-fluorouridin (DFUR) là chất chuyển hóa có phân tử lượng thấp của capecitabin. Từ tháng 5 năm 2009, FDA Hoa kỳ coi uridin triacetat (còn được gọi là vistonuridin), một tiền chất của uridin, là chất giải độc fluorouracil, liều dùng ở người lớn là 10 g, 6 giờ một lần, dùng 20 liều ngay sau khi bị ngộ độc 5 - FU. Tuy không có dữ liệu về tác dụng của uridin triacetat đối với ngộ độc capecitabin nhưng người ta cho rằng có thể có tác dụng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Capebina; Capemax; Relotabin; Xeloda.

Bảng 3. Điều chỉnh liều do độc tính trong trị liệu với capecitabin và docetaxel.

Mức độ theo NCIC	Mức 2	Mức 3	Mức 4
Xuất hiện lần đầu Trong quá trình điều trị Điều chỉnh liều cho chu kỳ tiếp theo	Ngừng thuốc cho đến khi về mức 0 hoặc 1. Trở lại trị liệu với 100% liều capecitabin lúc trước; không thay các liều đã thiếu. Nếu vẫn còn bị độc thì đợi đến khi trở về mức 0 -1. Bắt đầu chu kỳ tiếp theo với liều bằng 100% liều capecitabin và docetaxel ban đầu.	Ngừng thuốc cho đến khi về mức 0 hoặc 1. Trở lại trị liệu với 100% liều capecitabin lúc trước; không thay các liều đã thiếu. Nếu vẫn còn bị độc thì đợi đến khi trở về mức 0 -1. Bắt đầu chu kỳ tiếp theo với liều capecitabin bằng 75% liều ban đầu và docetaxel 55 mg/m^2.	Ngừng hẳn trị liệu hoặc nếu bắt buộc phải tiếp tục trị liệu vì lợi ích cho bệnh nhân thì đợi cho đến khi về mức 0 -1 thì điều trị tiếp với liều bằng 50% liều đã dùng.
Các biểu hiện bị độc như lần trước xuất hiện lần 2 Trong quá trình điều trị Điều chỉnh liều cho đợt tiếp theo	Ngừng điều trị cho đến khi trở về mức 0 - 1. Tiếp tục điều trị với liều capecitabin bằng 75% liều ban đầu; không thay thế các liều đã thiếu. Nếu vẫn còn bị độc thì đợi đến khi trở về mức 0 -1. Bắt đầu chu kỳ mới với capecitabin bằng 75% liều ban đầu và liều docetaxel 55 mg/m^2	Ngừng điều trị cho đến khi trở về mức 0 - 1. Tiếp tục điều trị với liều capecitabin bằng 50% liều ban đầu; không thay thế các liều đã thiếu. Nếu vẫn còn bị độc thì đợi đến khi trở về mức 0 -1. Bắt đầu chu kỳ mới với capecitabin bằng 50% liều ban đầu và ngừng dùng docetaxel.	Ngừng hẳn trị liệu.
Các biểu hiện bị độc như lần trước xuất hiện lần 3 Trong quá trình điều trị Điều chỉnh liều cho đợt tiếp theo	Ngừng điều trị cho đến khi trở về mức 0 - 1. Tiếp tục điều trị với capecitabin bằng 50% liều ban đầu; không thay thế các liều đã thiếu. Nếu còn bị độc, ngừng điều trị cho đến khi trở về mức 0 - 1. Bắt đầu chu kỳ tiếp theo với capecitabin bằng 50% liều ban đầu và ngừng dùng docetaxel.	Ngừng hẳn trị liệu.	
Các biểu hiện bị độc như lần trước xuất hiện lần 4	Ngừng hẳn trị liệu.		

**Chú ý:* Bao giờ cũng phải thực hiện các biện pháp phòng ngừa độc tính của thuốc nếu có thể. Mọi thay đổi về liều lượng phải căn cứ vào mức bị độc nặng nhất trước đấy.

Bảng 4. Điều chỉnh liều do độc tính của capecitabin trong đơn trị liệu.

Mức độ độc	Số lần bị độc	Trong quá trình dùng thuốc	Liều cho chu kỳ tiếp (% của liều ban đầu)
Mức 1	Không có biểu hiện	Duy trì liều	Duy trì liều
Mức 2	Lần 1 Lần 2 Lần 3 Lần 4	Ngừng thuốc cho đến khi về mức 0 - 1. Ngừng thuốc cho đến khi về mức 0 - 1. Ngừng thuốc cho đến khi về mức 0 - 1. Ngừng hẳn dùng thuốc.	100% 75% 50%
Mức 3	Lần 1 Lần 2 Lần 3	Ngừng thuốc cho đến khi về mức 0 - 1. Ngừng thuốc cho đến khi về mức 0 - 1. Ngừng hẳn dùng thuốc.	75% 50%
Mức 4	Lần 1	Ngừng hẳn dùng thuốc hoặc nếu bắt buộc phải tiếp tục trị liệu vì lợi ích cho người bệnh thì đợi cho đến khi về mức 0 - 1	50%

**Chú ý:* Mọi thay đổi về liều lượng phải căn cứ vào mức bị độc nặng nhất đã bị trước đấy.

CAPREOMYCIN

Tên chung quốc tế: Capreomycin.

Mã ATC: J04AB30.

Loại thuốc: Kháng sinh; thuốc chống lao.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha tiêm capreomycin sulfat tương đương với 1 g capreomycin base.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Capreomycin là một kháng sinh polypeptid, chiết xuất từ *Streptomyces capreolus,* có tác dụng kìm khuẩn. *In vitro* và *in vivo*, thuốc có tác dụng đối với *Mycobacterium tuberculosis*, *M.bovis, M. kansasii* và *M. avium*. Ở nồng độ cao, thuốc còn có tác dụng đối với một số vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Cơ chế tác dụng của capreomycin cho đến nay chưa được biết rõ ràng. Mặc dù có cấu trúc khác với aminoglycosid nhưng cơ chế tác dụng của capreomycin đối với vi khuẩn hiện nay được biết là tương tự như các aminoglycosid. Thuốc ức chế sự chuyển đoạn peptidyl-tRNA và khởi động quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn.

Độ nhạy cảm của vi khuẩn đối với capreomycin *in vitro* còn phụ thuộc vào môi trường và kỹ thuật nuôi cấy. Trong môi trường 7H10 hoặc Dubos, nồng độ ức chế tối thiểu của capreomycin đối với các chủng nhạy cảm từ 1 - 25 microgam/ml, nhưng trong môi trường Loevenstein-Jensen nồng độ ức chế tối thiểu đối với chủng nhạy cảm 25 - 50 microgam/ml

Kháng thuốc tự nhiên và kháng thuốc mắc phải đối với capreomycin đã được chứng minh *in vitro* và *in vivo* với các chủng *M. tuberculosis*. *In vitro*, kháng thuốc phát triển chậm và từng bước. Trên lâm sàng, các chủng *M. tuberculosis*, ban đầu nhạy cảm, sẽ nhanh chóng trở thành kháng thuốc, nếu capreomycin được dùng đơn độc trong điều trị. Khi capreomycin được dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác thì có thể ngăn ngừa hoặc làm chậm kháng thuốc. Sự kháng thuốc phát triển thường do điều trị không thích hợp hoặc không đầy đủ (liều quá thấp, thời gian điều trị quá ngắn, thuốc phối hợp quá ít, hoặc có thời gian không dùng thuốc). Cũng xảy ra kháng thuốc tự nhiên do nhiễm từ người bệnh này sang người bệnh khác và thường là giữa những người bệnh trong bệnh viện.

Hay gặp kháng chéo giữa capreomycin với viomycin. Có sự kháng chéo một phần giữa capreomycin và kanamycin hoặc neomycin. Không có bằng chứng về kháng chéo giữa capreomycin và các thuốc chống lao khác hiện có.

Capreomycin là một trong những thuốc chống lao hang hai thuộc nhóm 2 (thuốc chống lao dạng tiêm), được dùng để điều trị bệnh lao kháng thuốc và bao giờ cũng dùng cùng với những thuốc chống lao khác. Chỉ dùng capreomycin khi điều trị bằng những thuốc chống lao hàng đầu không có hiệu quả hoặc bị chống chỉ định.

Dược động học

Capreomycin hấp thu kém qua đường tiêu hóa, do đó phải tiêm bắp. Nồng độ đỉnh huyết thanh đạt 20 - 47 microgam/ml ở thời điểm từ 1 đến 2 giờ sau khi tiêm bắp liều 1 g ở người lớn khoẻ mạnh, trung bình sau 1 giờ là 28 microgam/ml, sau 2 giờ là 32 microgam/ml. AUC của capreomycin khi tiêm bắp và truyền tĩnh mạch trong 1 giờ tương tự nhau, nhưng nồng độ đỉnh huyết thanh khi truyền tĩnh mạch cao hơn so với tiêm bắp 30%.

Thể tích phân bố: 0,40 ± 0,09 lít/kg. Capreomycin chỉ thấm vào dịch não tủy khi màng não bị viêm. Cho đến nay, chưa có thông tin về sự phân bố của capreomycin trong mô và các dịch cơ thể, cũng như thuốc có qua được nhau thai hoặc sữa mẹ hay không.

Nửa đời thải trừ của capreomycin ở người có chức năng thận bình thường từ 4 đến 6 giờ. Ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận, nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn và nửa đời thải trừ kéo dài hơn.

Capreomycin được bài tiết trong nước tiểu chủ yếu dưới dạng không đổi. Sau khi tiêm bắp 1g capreomycin ở người lớn có chức năng thận bình thường, trong vòng 12 giờ 50% đến 60% liều capreomycin được bài tiết qua nước tiểu do lọc qua cầu thận. Độ thanh thải: 0,61 ± 0,09 ml/phút/kg. Một lượng nhỏ thuốc có thể được bài tiết qua mật.

Chỉ định

Điều trị bệnh lao kháng thuốc có chủng *M. tuberculosis* được biết hoặc dự đoán có nhạy cảm với thuốc, đặc biệt trong trường hợp đa kháng thuốc (kháng đồng thời với ít nhất rifampicin và isoniazid) hoặc không dung nạp với các thuốc chống lao hàng đầu. Phải phối hợp với 2 - 4 thuốc điều trị lao khác được biết hoặc dự đoán có tác dụng với chủng *M. tuberculosis* kháng thuốc. Khi có kết quả kháng sinh đồ, điều chỉnh lại phác đồ cho phù hợp.

Chống chỉ định

Quá mẫn với capreomycin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Phải đánh giá chức năng thận, thính giác và tiền đình trước khi điều trị và định kỳ trong điều trị. Ở người suy thận và suy giảm thính giác, phải cân nhắc nguy cơ tăng suy thận và tổn thương dây thần kinh sọ VIII (dây thần kinh thính giác) so với lợi ích có thể đạt được khi dùng capreomycin. Nếu nồng độ nitrogen của urê huyết tăng trên 30 mg/decilit hoặc nếu có biểu hiện về giảm chức năng thận, phải xem xét cẩn thận người bệnh và giảm liều capreomycin hoặc ngừng thuốc.

Vì có thể xảy ra giảm kali huyết trong khi điều trị với capreomycin, cần theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết thanh. Cũng cần theo dõi chức năng gan (AST, ALT) mỗi tháng một lần trong khi điều trị với thuốc. Capreomycin gây phong bế thần kinh cơ một phần khi dùng liều cao; do vậy việc sử dụng capreomycin có thể làm tăng thêm nhược cơ. Sau khi truyền nhanh tĩnh mạch có thể gây liệt hô hấp.

Phải dùng thận trọng capreomycin ở người có tiền sử dị ứng, đặc biệt là dị ứng với thuốc.

Thời kỳ mang thai

Chưa rõ capreomycin có qua nhau thai hay không. Trên chuột thực nghiệm với liều cao gấp 3,5 lần so với trên người, capreomycin có thể gây quái thai, do đó chỉ sử dụng capreomycin cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết và cân nhắc lợi ích đối với người mẹ trội hơn nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Nên tránh dùng capreomycin trong thời kỳ mang thai vì có nguy cơ gây độc với thận và thính giác của thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không biết rõ capreomycin có phân bố trong sữa người hay không. Nhà sản xuất khuyến cáo chỉ định rất thận trọng với người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng độc hại với thận và với tai là những ADR nghiêm trọng nhất của capreomycin. Những tác dụng này có khả năng xảy ra nhiều nhất ở người suy thận, người cao tuổi, và người đang dùng những thuốc khác độc hại với thận hoặc độc hại với tai.

Thận: Độc hại với thận (tăng urê huyết) chiếm khoảng 10 - 36% số bệnh nhân điều trị bằng capreomycin. Độc tính với thận thường hồi phục sau khi ngừng thuốc, hiếm khi xảy ra tử vong. Những bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân rối loạn chức năng thận, hoặc mất nước, hoặc dùng đồng thời với thuốc khác độc với thận sẽ tăng nguy cơ hoại tử ống thận cấp khi điều trị bằng capreomycin.

Tai: Độc hại với tai (11% mất thính giác hạ lâm sàng, 3% điếc, ù tai), có thể hồi phục hoặc không hồi phục sau khi ngừng thuốc. Khi ngừng thuốc có thể cải thiện sức nghe, nhưng có một số trường hợp điếc vĩnh viễn không hồi phục.Có thể ù tai, chóng mặt.

Gan: Giảm chức năng gan thể hiện bằng giảm bài tiết BSP, không tăng AST, ALT; đặc biệt hay xảy ra với những bệnh nhân dùng phối hợp với các thuốc chống lao có tác dụng độc với gan. Cơ chế chưa được biết rõ ràng, cần kiểm tra định kỳ chức năng gan trong quá trình điều trị.

Huyết học: Tăng bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và 1 - 10% bệnh nhân tăng bạch cầu ưa eosin mức độ nhẹ có liên quan đến liều.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Thần kinh trung ương: Chóng mặt.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm kali huyết, calci huyết, magnesi huyết.

Tại chỗ: Đau, cứng và chảy máu ở nơi tiêm.

Khác: Quá mẫn (ban dát sần, mày đay, sốt).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tác dụng độc hại nhẹ về thận thường phục hồi sau khi ngừng capreomycin. Những trường hợp tăng bạch cầu ưa eosin vượt quá 5% nên giảm liều capreomycin xuống còn 2 - 3 g/tuần.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Phối hợp với các thuốc chống lao khác trong các phác đồ điều trị cho bệnh nhân lao kháng thuốc nói chung hoặc lao đa kháng thuốc. Có thể dùng capreomycin tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch. Tiêm bắp: Hòa tan lọ 1 g capreomycin sulfat trong 2 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, để khoảng 2 - 3 phút trước khi tiêm để thuốc tan hoàn toàn; dùng capreomycin sulfat đã pha tiêm bắp sâu vào một khối cơ to, vì mũi tiêm nông có thể gây đau nhiều hơn và gây áp xe vô khuẩn. Truyền tĩnh mạch: Hoà tan capreomycin trong 100 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% và truyền tĩnh mạch chậm trong 60 phút.

Sau khi pha có thể bảo quản thuốc ở 2 - 8 ºC tối đa 24 giờ.

Liều lượng:

Liều thường dùng cho người lớn và thiếu niên.

Để điều trị bệnh lao, phối hợp với những thuốc chống lao khác, dùng liều capreomycin hàng ngày 15 đến 20 mg/kg, hoặc đến 1 g (capreomycin base), 1 lần trong ngày, trong 60 đến 120 ngày; sau đó dùng liều 1 g, tiêm 2 hoặc 3 lần 1 tuần.

Ghi chú: Người lớn suy giảm chức năng thận cần giảm liều như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều hàng ngày (capreo-mycin base)	Liều cách nhật
> 110	Liều thường dùng	
110	13,9 mg/kg	
100	12,7 mg/kg	14 mg/kg /48 giờ
80	10,4 mg/kg	
60	8,2 mg/kg	
50	7,0 mg/kg	
40	5,9 mg/kg	11,7 mg/kg/48 giờ
30	4,7 mg/kg	9,5 mg/kg/48 giờ hoặc 14,4 mg/kg/72 giờ
20	3,6 mg/kg	7,2 mg/kg/48 giờ hoặc 10,7mg/kg/72 giờ
10	2,4 mg/kg	4,9 mg/kg/48 giờ hoặc 7,3 mg/kg/72 giờ
0	1,3 mg/kg	2,6 mg/kg/48 giờ hoặc 3,9 mg/kg/72 giờ

Ở bệnh nhân suy thận, nồng độ trung bình ổn định của capreomycin trong huyết tương ở mức 10 microgam/ml là phù hợp.

Liều dùng đối với người cao tuổi: Ở người cao tuổi tăng nguy cơ rối loạn chức năng thận và giảm thính lực, do đó nên sử dụng liều ở giới hạn thấp của phạm vi liều. Người > 59 tuổi: 10 mg/kg (tối đa 750 mg/ngày) liều hàng ngày giai đoạn tấn công và 2 - 3 lần/tuần giai đoạn duy trì.

Liều dùng đối với trẻ em: Có thể dùng capreomycin điều trị cho trẻ em bị bệnh lao kháng thuốc với liều hàng ngày 15 - 30 mg/kg, tối đa 1 g/ngày.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp hoặc dùng kế tiếp với aminoglycosid, colistin, polymycin B và vancomycin vì có thể làm tăng tác dụng độc hại với thính giác và thận

Tăng tác dụng/độc tính: Nếu dùng capreomycin cùng với aminoglycosid, colistimethat, các thuốc phong bế thần kinh cơ, polymyxin B làm tăng độc hại với thận, thính giác và tăng tác dụng phong bế thần kinh cơ.

Giảm tác dụng: Chưa có thông tin

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản bột capreomycin sulfat vô khuẩn ở nhiệt độ 15 - 30 ºC. Sau khi pha với dung dịch natri clorid 0,9% dung dịch capreomycin sulfat ổn định trong 24 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh ở 2 - 8 ºC. Dung dịch capreomycin sulfat có thể bị chuyển từ không màu sang màu rơm nhạt và sẫm lại; tuy vậy, điều này không ảnh hưởng đến hiệu lực của thuốc.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Nói chung, quá liều có thể biểu hiện dưới dạng các ADR, nhưng trầm trọng hơn, chủ yếu là tác dụng độc hại với thận và thính giác. Giảm kali huyết, giảm calci huyết, giảm magnesi huyết và rối loạn điện giải, giống như hội chứng Bartter đã xảy ra khi quá liều capreomycin. Vì capreomycin kém được hấp thu qua đường tiêu hóa, không có khả năng bị ngộ độc cấp sau khi uống liều lớn thuốc.

Xử trí: Điều trị quá liều capreomycin bao gồm điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ: Bảo vệ đường dẫn khí, thông khí hỗ trợ và truyền dịch, theo dõi tỉ mỉ các dấu hiệu sống, các khí trong máu, các chất điện giải trong huyết thanh và duy trì ở mức có thể chấp nhận. Ngoài ra, cần theo dõi chặt chẽ cân bằng nước, điện giải và độ thanh thải creatinin. Người bệnh có chức năng thận bình thường cần được cung cấp nước để duy trì lượng nước tiểu 3 - 5 ml/kg/giờ. Thẩm phân máu có thể làm tăng thải trừ capreomycin khỏi cơ thể, đặc biệt ở người có chức năng thận suy giảm.

Nếu trong trường hợp uống capreomycin, đầu tiên phải áp dụng các biện pháp để loại trừ thuốc chưa được hấp thu khỏi đường tiêu hóa. Trong nhiều trường hợp, than hoạt có hiệu quả hơn việc gây nôn và rửa dạ dày nên được dùng thay thế hoặc dùng cùng với việc làm sạch dạ dày. Chú ý bảo vệ đường dẫn khí của người bệnh khi làm sạch dạ dày hoặc dùng than hoạt.

Bác sỹ điều trị quá liều capreomycin cấp tính cần liên hệ với một trung tâm quản lý độc chất để có thông tin cập nhật nhất về quá liều của thuốc và cũng cần xem xét khả năng quá liều nhiều thuốc, tương tác giữa các thuốc và dược động học không bình thường của thuốc ở người bệnh.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Eprixime; Lycocin.

CAPSAICIN

Tên chung quốc tế: Capsaicin.

Mã ATC: N01BX04, M02AB01.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau, dùng ngoài.

Dạng thuốc và hàm lượng
Kem capsaicin: 0,025% (45 g, 60 g); 0,075% (45 g, 60 g).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Capsaicin là hoạt chất chiết từ quả chín khô của một số loài ớt (*Capsicum* spp.), thuộc họ Cà (*Solanaceae*). Capsaicin được dùng làm thuốc giảm đau tại chỗ.
Khi bôi, capsaicin gây đau rát như bỏng do hoạt hóa các thụ thể vaniloid đặc hiệu như TRPV1 (transient receptor potential channel, vanilloid subfamily member 1). TRPV1 là một kênh cation không chọn lọc có chủ yếu ở các nơron cảm thụ đau và ở các mô khác như tế bào sừng của biểu bì, biểu mô bàng quang, cơ trơn và gan. Khi tiếp xúc kéo dài với capsaicin, hoạt tính của TRPV1 (thụ thể vaniloid) giảm, một hiện tượng được gọi là mất tính nhạy cảm. Capsaicin kích thích giải phóng chất P là chất trung gian hóa học chính của xung động đau từ nơron cảm giác ngoại biên đến hệ thần kinh trung ương. Sau khi bôi lặp lại nhiều lần, capsaicin làm cạn kiệt chất P của nơron và ngăn ngừa tái tích lũy chất này.
Tác dụng giảm đau của capsaicin là do thuốc làm cạn kiệt chất P của các sợi thần kinh cảm giác typ C tại chỗ và mất tính nhạy cảm của các thụ thể vaniloid. Tác dụng của capsaicin không do giãn mạch ở da nên không được coi là một thuốc kích ứng giảm đau truyền thống, nhưng đã được xếp vào loại thuốc gây sung huyết da. Tác dụng giảm đau của capsaicin không xuất hiện ngay mà tuỳ thuộc vào loại đau, sẽ có tác dụng sau khi bắt đầu dùng thuốc khoảng 1 đến 2 tuần với viêm khớp, 2 đến 4 tuần với đau dây thần kinh, 4 đến 6 tuần với đau dây thần kinh ở đầu và cổ. Tác dụng giảm đau được duy trì khi nào capsaicin còn được dùng đều đặn. Nếu ngừng capsaicin mà đau lại, có thể tiếp tục bôi lại. Dùng capsaicin trong cả 2 trường hợp đau thần kinh và đau cơ xương mãn tính đều có kết quả giảm đau trung bình, tuy nhiên đối với những người bệnh không đáp ứng hoặc không dung nạp với các điều trị khác, điều trị capsaicin có thể có ích. Capsaicin là liệu pháp tốt đối với những triệu chứng đau sợi cơ tiên phát.

Chỉ định
Giảm đau tại chỗ do viêm dây thần kinh sau nhiễm *Herpes zoster* (bệnh Zona) (dùng khi tổn thương đã lành), viêm dây thần kinh ở người bệnh đái tháo đường, do thoái hóa xương khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp mãn tính.
Các trường hợp đau có nguồn gốc thần kinh khác như hội chứng đau sau phẫu thuật, phẫu thuật cắt bỏ vú, hội chứng loạn dưỡng phản xạ giao cảm (hỏa thống), đau dây thần kinh mãn tính mà không đáp ứng với các liệu pháp điều trị khác.
Thuốc còn được dùng điều trị chứng ngứa do tiếp xúc nguồn nước hoặc do thẩm tách máu, ngứa trong bệnh vảy nến.

Chống chỉ định
Có tiền sử mẫn cảm với capsaicin hoặc ớt.
Trẻ em dưới 2 tuổi.

Thận trọng
Cảm giác nóng, rát, nhức nhối có thể xuất hiện tại chỗ bôi thuốc. Các triệu chứng đó thường hết sau vài ngày dùng thuốc, nhưng cũng có thể kéo dài nếu số lần bôi thuốc ít hơn khuyến cáo.
Tránh để thuốc tiếp xúc với mắt, vết thương và các vùng da nhạy cảm khác. Nếu thuốc bị dính vào mắt cần rửa sạch bằng nước. Nếu thuốc tiếp xúc với các vùng da nhạy cảm của cơ thể, rửa sạch bằng nước ấm và xà phòng (không dùng nước nóng). Tránh tắm bằng nước nóng ngay trước và sau khi bôi thuốc vì cảm giác nóng rát có thể tăng lên. Tránh để vùng da bôi thuốc tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng mặt trời và đèn chiếu nóng.
Không bôi thuốc lên chỗ da bị trợt loét hay bị viêm tấy. Khi dùng điều trị đau dây thần kinh do *Herpes zoster*, chỉ bôi thuốc sau khi các tổn thương da đã lành.
Ho, chảy mũi và các biểu hiện kích ứng đường hô hấp có thể xảy ra nếu người bệnh hít phải cặn khô của chế phẩm capsaicin dùng ngoài, nên rửa sạch tay bằng nước sau khi bôi thuốc, nếu nơi điều trị là tay thì nên rửa sau khi bôi thuốc 30 phút .
Hiệu quả và độ an toàn của thuốc khi dùng cho trẻ em chưa được xác lập. Ở một số nước, thuốc này không được phép dùng cho trẻ em, nhưng ở một số nước khác có thể được phép dùng cho trẻ em trên 2 tuổi.
Hiện chưa có các nghiên cứu thích hợp về tác dụng của thuốc ở người cao tuổi, tuy nhiên chưa phát hiện tác dụng bất lợi nào của thuốc liên quan đến tuổi người bệnh.

Thời kỳ mang thai
Hiện chưa ghi nhận tác dụng có hại nào của thuốc khi dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Không rõ capsaicin bôi ngoài da có vào sữa mẹ hay không. Hiện chưa ghi nhận tác dụng có hại cho phụ nữ cho con bú và cả cho trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thuốc không gây ADR toàn thân.
Thường gặp, ADR >1/100
Tại chỗ: Cảm giác ngứa, nóng, rát, nhức nhối tại chỗ bôi thuốc.
Da: Ban đỏ.
Hô hấp: Ho.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Cảm giác nóng rát thường thấy ở chỗ bôi thuốc, nhưng thường hết sau một vài ngày. Tuy vậy giảm số lần dùng thuốc xuống ít hơn 3 - 4 lần/ngày không làm giảm bớt mà sẽ lại kéo dài thời gian bị các cảm giác nóng rát, đồng thời còn hạn chế tác dụng giảm đau của thuốc. Dùng thuốc càng kéo dài, tần suất và mức độ xuất hiện các cảm giác này càng ít hơn.
Trong 1 - 2 tuần đầu dùng thuốc, có thể bôi kem/mỡ lidocain trước khi bôi capsaicin để làm giảm các cảm giác khó chịu do thuốc gây ra.

Liều lượng và cách dùng
Trẻ em trên 2 tuổi và người lớn:
Bôi một lớp thuốc mỏng vào nơi cần tác dụng, 3 - 4 lần/ngày. Liều này được khuyến cáo dùng kéo dài để duy trì tác dụng giảm đau. Nếu sau khi ngừng thuốc, đau xuất hiện lại, cần tiếp tục dùng thuốc. Với người bệnh bị đau thần kinh do đái tháo đường, dùng thuốc trong 8 tuần, sau đó phải đánh giá lại tình trạng bệnh.
Tránh không bôi thuốc thành lớp dày trên da. Khi bôi, xoa xát kỹ để thuốc ngấm hết vào da. Rửa sạch tay sau khi bôi thuốc. Tuy nhiên nếu cần bôi thuốc ở tay để điều trị viêm khớp, rửa sạch tay sau khi bôi 30 phút. Nếu cần băng kín vùng bôi thuốc, không được băng chặt.

Độ ổn định và bảo quản
Thuốc bảo quản ở nhiệt độ phòng, từ 15 - 30 ^{o}C. Không để đông lạnh.

Thông tin qui chế
Capsaicin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Gel Capsaic.

CAPTOPRIL

Tên chung quốc tế: Captopril.

Mã ATC: C09AA01.

Loại thuốc: Thuốc ức chế men chuyển.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg.
Hỗn dịch uống.

Dược lý và cơ chế tác dụng:

Captopril là một chất ức chế men chuyển dạng angiotensin, dùng điều trị tăng huyết áp và suy tim. Tác dụng hạ huyết áp của thuốc liên quan đến ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron. Angiotensin I là một decapeptid không có hoạt tính. Nhờ sự xúc tác của men chuyển dạng (ACE), angiotensin I chuyển thành angiotensin II có tác dụng co mạch rất mạnh. Angiotensin II kích thích vỏ thượng thận tiết aldosteron, có tác dụng giữ natri và nước.

Tác dụng tới hệ thống renin-angiotensin-aldosteron:

Captopril ngăn angiotensin I chuyển thành angiotensin II bằng cách ức chế cạnh tranh ACE. Ức chế ACE làm giảm nồng độ angiotensin II và làm tăng hoạt tính renin trong huyết tương. Giảm angiotensin II làm giảm co mạch, giảm tiết aldosteron nên tăng thải natri và nước đồng thời giữ lại một lượng nhỏ kali. Tuy nhiên, ở một số người bệnh nồng độ aldosteron trong huyết tương không giảm trong khi điều trị thuốc ức chế ACE với liều thông thường và có thể trở lại mức trước khi điều trị, khi điều trị lâu dài. Hoạt tính renin tăng trong huyết tương có thể do thận không bị ức chế giải phóng renin ngược và/hoặc do kích thích cơ chế phản xạ thông qua thụ thể áp lực (do huyết áp giảm). Captopril có tác dụng làm giảm huyết áp ở người bệnh có nồng độ renin cao hoặc bình thường hoặc thấp. Captopril còn có tác dụng làm giảm huyết áp tại chỗ trên thành mạch. Tác dụng làm giảm huyết áp của captopril kéo dài hơn, ức chế ACE ở trong máu nhưng chưa biết ACE có bị ức chế kéo dài hơn ở nội mô mạch so với trong máu không.

Tác dụng đến catecholamin:

Captopril không ảnh hưởng đến nồng độ norepinephrin tuần hoàn trong huyết tương và cũng không ức chế tăng nồng độ norepinephrin trong huyết tương do phản xạ tư thế. Tuy vậy, do ức chế hình thành angiotensin II, captopril có thể tác động đến giải phóng và tái hấp thu norepinephrin ở các dây thần kinh noradrenergic và/hoặc có thể làm giảm tính nhạy cảm của mạch máu đối với các thuốc làm tăng huyết áp.

Do ACE có thể giáng hóa bradykinin là một chất làm giãn mạch, nên ức chế ACE do captopril có thể làm bradykinin tích lũy trong huyết tương hoặc trong mô và làm giãn mạch.

Tác dụng đến tim mạch:

Ở người tăng huyết áp, captopril làm giảm huyết áp bằng cách làm giảm sức cản động mạch ngoại vi, không tăng hoặc có tăng tần số tim, thể tích tâm thu, hiệu suất tim. Các tác dụng này không phụ thuộc vào huyết áp hoặc hiệu suất tim trước khi điều trị. Thuốc làm giãn động mạch và có thể cả tĩnh mạch. Huyết áp tâm thu và tâm trương thường giảm khoảng 15 - 25% (ở thế đứng cũng như nằm). Hạ huyết áp thế đứng và tim đập nhanh ít xảy ra nhưng phổ biến hơn ở người thiếu muối hoặc giảm khối lượng tuần hoàn. Sau khi uống một liều duy nhất, tác dụng hạ huyết áp xuất hiện ngay sau 15 phút, đạt tối đa 1 - 1,5 giờ sau khi uống. Thời gian tác dụng phụ thuộc vào liều dùng: 6 - 12 giờ. Ở những người đáp ứng với thuốc, huyết áp trở lại bình thường khoảng 15 ngày tới 1 tháng điều trị và duy trì. Ngừng điều trị không làm huyết áp tăng trở lại đột ngột. Thuốc làm tăng tính co giãn của động mạch, tăng lưu lượng máu qua thận mà không làm giảm nhiều lưu lượng lọc cầu thận và làm giảm phì đại thất trái.

Ở người suy tim sung huyết, captopril làm giảm nhiều sức cản hệ mạch ngoại biên và huyết áp (hậu gánh) áp lực động mạch phổi bít (tiền gánh) và sức cản động mạch phổi, làm tăng hiệu suất tim và làm tăng thời gian dung nạp gắng sức. Các tác dụng về huyết động và lâm sàng xuất hiện sau liều đầu tiên và kéo dài trong suốt thời gian điều trị.

Tác dụng đối với thận:

Lưu lượng máu qua thận có thể tăng nhưng tốc độ lọc cầu thận thường không thay đổi trong khi điều trị. Đôi khi nitơ urê máu và nồng độ creatinin trong huyết tương tăng, thường thấy ở người bệnh có tổn thương thận từ trước, hoặc đang điều trị phối hợp với một thuốc lợi tiểu hoặc bị suy tim sung huyết. Hệ số thanh thải creatinin thay đổi khi áp lực tưới máu thận < 70 mmHg, nhưng không thay đổi nhiều nếu áp lực tưới máu thận > 70 mmHg.

Dược động học

Hấp thu: Ở người khỏe mạnh hoặc tăng huyết áp, khi uống một liều captopril lúc đói, khoảng 60 - 75% liều được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Thức ăn làm hấp thu chậm tới 25 - 40% nhưng không ảnh hưởng tới tác dụng. Sau khi uống 1 liều đơn 100 mg captopril lúc đói, nồng độ đỉnh trung bình trong máu là 800 nanogam/ml, đạt được trong vòng 1 giờ.

Phân bố: Nghiên cứu trên động vật cho thấy captopril phân bố vào hầu hết các mô cơ thể, trên hệ thần kinh trung ương. Captopril qua nhau thai và vào sữa mẹ với nồng độ khoảng 1% nồng độ thuốc trong máu mẹ. Khoảng 25 - 30% captopril gắn vào protein huyết tương, chủ yếu là albumin.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ captopril không chuyển hóa dưới 2 giờ ở người bệnh có chức năng thận bình thường. Nửa đời thải trừ của captopril cùng chất chuyển hóa tương quan với thanh thải creatinin và tăng tới khoảng 20 - 40 giờ ở người bệnh có thanh thải creatinin dưới 20 ml/phút và tới 6,5 ngày ở người bệnh vô niệu.

Khoảng một nửa liều thuốc hấp thu được chuyển hóa nhanh, chủ yếu thành captopril-cystein disulfid và dimercaptopril disulfid. Thuốc có thể chuyển hóa mạnh hơn ở người có chức năng thận bị tổn thương so với người có chức năng thận bình thường.

Captopril và chất chuyển hóa bài tiết vào nước tiểu. Thận bài tiết captopril không chuyển hóa chủ yếu qua ống thận. Ở người có chức năng thận bình thường, trên 95% liều hấp thu được bài tiết vào nước tiểu trong 24 giờ; khoảng 40 - 50% thuốc bài tiết vào nước tiểu là captopril không chuyển hóa và số còn lại chủ yếu là captopril-cystein disulfid và dimercaptopril disulfid. Ở người khỏe mạnh, khoảng 20% liều đơn captopril đã tìm thấy trong phân trong 5 ngày, là thuốc không chuyển hóa.

Captopril có thể loại bỏ bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Tăng huyết áp.
Suy tim sung huyết.
Nhồi máu cơ tim trong 24 giờ đầu (ở người bệnh đã có huyết động ổn định).
Rối loạn chức năng thất trái sau nhồi máu cơ tim cấp.
Bệnh thận do đái tháo đường.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc hoặc các chất ức chế ACE.
Tiền sử phù mạch.
Sau nhồi máu cơ tim (nếu huyết động không ổn định).
Hẹp động mạch thận 2 bên hoặc hẹp động mạch thận ở thận đơn độc.
Hẹp động mạch chủ hoặc hẹp van 2 lá.
Bệnh cơ tim tắc nghẽn nặng.

Thận trọng

Thuốc có thể gây giảm bạch cầu trung tính, đặc biệt trên người bệnh thận, trong 3 - 12 tuần điều trị đầu tiên. Nguy cơ giảm bạch cầu phụ thuộc vào mức độ suy thận và các bệnh colagen mạch máu kèm theo (lupus ban đỏ hệ thống...). Cần kiểm tra định kỳ bạch cầu trong thời gian điều trị.

Có thể gây protein niệu ở bệnh nhân dùng captopril, phần lớn ở người có bệnh thận từ trước hoặc đã dùng captopril với liều tương đối cao (>150 mg/ngày) hoặc có cả 2 yếu tố trên. Trong nhiều trường hợp, protein niệu giảm dần và hết trong 6 tháng, dù có dùng thuốc hay không. Có thể gây hội chứng thận hư, vì vậy nên kiểm tra chức năng thận (creatinin huyết và BUN) trước và 1 tuần sau khi điều trị captopril cho người bị suy tim sung huyết.

Captopril có thể gây tăng nhẹ kali huyết, vì vậy tránh kết hợp với các thuốc lợi tiểu giữ kali (spironolacton, triamteren...). Cần thận trọng khi dùng các muối có chứa kali và nên kiểm tra cân bằng điện giải định kỳ.

Ở người bệnh tăng hoạt độ renin mạnh, thiếu muối hoặc giảm khối lượng tuần hoàn có thể xảy ra hạ huyết áp nặng thế đứng sau liều dùng captopril đầu tiên, cần tiêm truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%, không cần ngừng thuốc. Nếu liều ban đầu thấp (6,25 mg hoặc 12,5 mg), thời gian hạ huyết áp nặng sẽ giảm.

Nguy cơ tăng mạnh các phản ứng phản vệ khi sử dụng đồng thời các chất ức chế ACE và màng thẩm tách có tính thấm cao, lọc máu.

Captopril cũng gây phản ứng dương tính giả khi xét nghiệm aceton trong nước tiểu.

Thời kỳ mang thai

Sử dụng captopril hoặc các chất ức chế ACE khác trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ có thể gây thương tổn thai nhi hay trẻ sơ sinh (hạ huyết áp, giảm sản xương sọ, suy thận, tử vong). Ít nước ối, dị dạng sọ mặt, giảm sản phổi, sinh non, thai già tháng, còn ống động mạch có thể xảy ra. Vì vậy, không được dùng captopril trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Captopril bài tiết vào sữa mẹ (khoảng 1%), gây nhiều tác dụng có hại cho trẻ bú sữa mẹ, vì vậy cần cân nhắc ngừng cho con bú hay ngừng thuốc, phải tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR chủ yếu là ngoại ban và mất vị giác. Các tác dụng không mong muốn thường phụ thuộc vào liều dùng và liên quan đến những yếu tố biến chứng như suy thận, bệnh mô liên kết ở mạch máu.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt.

Da: Ngoại ban, ngứa.

Tiêu hóa: Mất vị giác.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính.

Hô hấp: Ho.

Ít gặp, 1/100 >ADR >1/1 000

Tuần hoàn: Hạ huyết áp mạnh, tim đập nhanh, đau ngực.

Tiêu hóa: Thay đổi vị giác, buồn nôn, nôn, viêm dạ dày, đau bụng.

Tiết niệu: Protein niệu.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Suy nhược, mày đay, đau cơ, sốt, sút cân.

Tuần hoàn: Ngừng tim, thiểu năng mạch não, loạn nhịp, hạ huyết áp thể đứng, ngất, viêm mạch.

Nội tiết: Vú to nam giới.

Da: Phù mạch, phồng môi, phồng lưỡi. Mẫn cảm ánh sáng, phát ban kiểu pemphigus, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vảy.

Tiêu hóa: Viêm tụy, viêm lưỡi, khó tiêu.

Gan: Vàng da, viêm gan đôi khi hoại tử, ứ mật.

Hô hấp: Co thắt phế quản, viêm phổi, tăng bạch cầu ưa eosin, viêm mũi.

Thần kinh - tâm thần: Mất điều hòa, co giật, lo lắng, trầm cảm, buồn ngủ.

Tiết niệu: Hội chứng thận hư, giảm chức năng thận, tăng kali máu, hạ natri máu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tăng creatinin và urê huyết thanh có thể hồi phục khi ngừng thuốc, tuy nhiên cần thận trọng, đặc biệt ở người suy thận có hẹp động mạch thận một bên. Dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu cũng có thể làm tăng nhất thời creatinin và urê huyết thanh.

Ngoại ban có dát sần, ngứa, mày đay thường có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị, song có thể mất đi khi tiếp tục điều trị với cùng liều lượng.

Thay đổi vị giác do dùng thuốc thường mất đi trong vòng 2 - 3 tháng điều trị.

Ở người bệnh có hệ thống renin tăng hoạt hóa có thể xảy ra hạ huyết áp nặng trong những giờ đầu sử dụng captopril, cần tiêm truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%.

Thuốc có thể gây suy thận cấp, vì vậy khi kiểm tra chức năng thận thấy có nitơ huyết tiến triển phải ngừng sử dụng captopril.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Uống captopril trước ăn 1 giờ hoặc 2 giờ sau bữa ăn.

Tăng huyết áp: Liều thường dùng: 25 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày. Liều ban đầu có thể thấp hơn (6,25 mg/lần, 2 lần/ngày đến 12,5 mg/lần, 3 lần/ngày) cũng có thể có hiệu quả, đặc biệt ở người đang dùng thuốc lợi tiểu. Nếu huyết áp không kiểm soát được sau 1 - 2 tuần, có thể tăng liều tới 50 mg/lần, ngày uống 2 hoặc 3 lần. Thường không cần thiết vượt quá 150 mg/ngày. Lúc đó, có thể cho thêm thuốc lợi tiểu thiazid liều thấp (thí dụ 15 mg hydroclorothiazid mỗi ngày).

Cơn tăng huyết áp:(Huyết áp tăng nhanh, tăng huyết áp ác tính).

Ở người lớn: Mục đích đầu tiên là giảm huyết áp động mạch trung bình không quá 25% trong vài phút tới 1 giờ, tiếp theo giảm thêm nếu ổn định ở 160/100 tới 110 mmHg trong 2 - 6 giờ sau, tránh giảm huyết áp quá mức có thể gây thiếu máu cục bộ ở thận, não hoặc động mạch vành.

Liều: 25 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày. Nếu cần, có thể tăng liều cách nhau 24 giờ hoặc sớm hơn, cho tới đạt được huyết áp tối ưu hoặc tới liều 450 mg/ngày. Có thể dùng thêm thuốc lợi tiểu furosermid.

Cấp cứu: 12,5 - 25 mg/lần, 1 hoặc 2 lần cách nhau 30 - 60 phút hoặc dài hơn.

Phải theo dõi sát huyết áp.

Thuốc có thể ngậm dưới lưỡi nhưng tác dụng không hơn.

Đối với suy thận:

Hệ số thanh thải creatinin (ml/phút/1,73m^2)	Liều tối đa 24 giờ (mg)	Liều bắt đầu (mg)
> 41	150	25 - 50
40 - 21	100	25
20 - 11	75	12,5
< 10	37,5	6,25

Khoảng cách chia liều cho người bệnh có hệ số thanh thải creatinin từ 10 - 50 ml/phút là 12 - 18 giờ, đối với hệ số thanh thải creatinin < 10 ml/phút thì khoảng cách này là 24 giờ.

Suy tim:

Captopril nên dùng phối hợp với thuốc lợi tiểu. Liều thường dùng là 6,25 - 25 mg/lần, 3 lần/ngày. Tuy các triệu chứng suy tim có

thể giảm trong vòng 48 giờ, nhưng sự cải thiện này có thể không rõ trong vài tuần hoặc tháng sau khi điều trị captopril, nhưng điều trị như vậy có thể làm giảm nguy cơ bệnh tiến triển. Do đó, liều thường được điều chỉnh tới liều đích đã được xác định trước (ít nhất 150 mg/ngày) hoặc liều cao hơn có thể dung nạp được, hơn là điều chỉnh theo đáp ứng và liều thường có thể duy trì lâu dài ở mức đó. Có thể tăng liều lên 50 mg/lần, 3 lần/ngày. Người bệnh giảm thể tích tuần hoàn hoặc nồng độ natri máu dưới 130 mmol/lít, người có huyết áp bình thường hoặc thấp cần dùng liều ban đầu thấp hơn: 6,25 - 12,5 mg/lần, 3 lần/ngày.

Người cao tuổi: Liều ban đầu là 6,25 mg/lần, 2 lần/ngày; nếu cần thiết có thể tăng lên đến 25 mg/lần, 2 lần/ngày sau 2 tuần điều trị.

Rối loạn chức năng thất trái sau nhồi máu cơ tim:

Nên dùng captopril sớm (3 ngày sau nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái). Sau khi dùng liều ban đầu 6,25 mg, có thể tiếp tục điều trị với liều 12,5 mg/lần x 3 lần/ngày, sau đó tăng lên 25 mg/lần x 3 lần/ngày trong vài ngày tiếp theo và nâng lên liều 50 mg/lần x 3 lần/ngày trong những tuần tiếp theo nếu người bệnh dung nạp được thuốc.

Captopril có thể kết hợp với những liệu pháp sau nhồi máu cơ tim như thuốc tan huyết khối, aspirin, thuốc chẹn beta.

Bệnh thận do đái tháo đường: 25 mg/lần, 3 lần mỗi ngày, dùng lâu dài. Nếu chưa đạt được tác dụng mong muốn, có thể cho thêm các thuốc chống tăng huyết áp (thí dụ: thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta adrenergic, thuốc giãn mạch...).

Trẻ em:

Trẻ mới đẻ: 0,01 mg/kg/lần, dùng 8 - 12 giờ một lần.

Trẻ nhỏ: 0,15 - 0,3 mg/kg/lần, liều có thể tăng lên tối đa là 6 mg/kg/ngày, chia làm 1 - 4 lần.

Trẻ lớn: 0,3 - 0,5 mg/kg/lần, có thể tăng lên tối đa là 6 mg/kg/ngày, chia làm 2 - 4 lần.

Chú ý:

Người bệnh mắc bệnh tự miễn colagen hoặc suy thận với creatinin huyết thanh dưới 175 micromol/lít hoặc khi điều trị với thuốc ức chế miễn dịch, cần phải kiểm tra bạch cầu hai tuần một lần, trong ba tháng đầu tiên. Người bệnh cũng cần gặp thầy thuốc nếu thấy đau họng, sốt hoặc có dấu hiệu nhiễm khuẩn.

Tương tác thuốc

Captopril có thể làm tăng tác dụng của allopurinol, amifostin, cyclosporin, các thuốc điều trị tăng huyết áp, lithi khi dùng đồng thời.

Dùng đồng thời captopril với fusosemid, thuốc chẹn receptor angiotensin II, diazoxid, thuốc ức chế MAO, trimethoprim gây ra tác dụng hiệp đồng hạ huyết áp.

Thuốc chống viêm không steroid, thuốc kháng acid, aprotinin, yohimbin làm giảm tác dụng của captopril khi dùng đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên captopril trong lọ kín, ở nhiệt độ 20 - 25 ^{o}C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Sốt, nhức đầu, hạ huyết áp.

Xử trí: Điều trị phù mạch ảnh hưởng đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản:

Ngừng dùng captopril, tiêm adrenalin dưới da, tiêm tĩnh mạch diphenhydramin, tiêm tĩnh mạch hydrocortison.

Truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9% để duy trì huyết áp; có thể loại bỏ captopril bằng thẩm phân máu.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Bidipril; Calatec; Caporil; Captagim; Captarsan 25; Captogen Tab.; Captohexal 25; Captolin "Kojar"; Captoril; C-Pril; DH-Captohasan 25; Dongsung Tab; Dotorin; Epotril; Gpril; Hearef tab; Hurmat; Hypotex Tab.; Imecapto; Korus Captopril; Mildocap; Novapril 25; Orprole Tab.; Pycaptin; Seotina Tab; Sinnifi; Siocap; SP Captopril; Suyea Y.Y; Taguar; Tensiomin; Young Il Captopril; Yspapuzin.

CARBAMAZEPIN

Ten chung quốc tế: Carbamazepine.

Mã ATC: N03AF01.

Loại thuốc: Chống co giật.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 100 mg, 200 mg, 400 mg.

Viên nhai: 100 mg; 200 mg.

Viên nang giải phóng chậm: 100 mg; 200 mg; 300 mg.

Viên nén giải phóng chậm: 100 mg, 200 mg, 400 mg.

Hỗn dịch uống: 100 mg/5 ml.

Đạn trực tràng: 125 mg, 250 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tác dụng dược lý của carbamazepin tương tự như tác dụng của các chất chống co giật thuộc nhóm dẫn chất hydantoin. Tác dụng chống co giật của carbamazepin như phenytoin, chủ yếu liên quan đến việc hạn chế dẫn truyền qua synap bằng cách làm giảm điện thế màng tế bào. Carbamazepin làm giảm đau dây thần kinh tam thoa do làm giảm dẫn truyền qua synap trong nhân tam thoa. Thuốc cũng được chứng minh là có tác dụng an thần, kháng cholinergic, chống trầm cảm, giãn cơ, chống loạn nhịp tim, kháng bài niệu và ức chế dẫn truyền thần kinh - cơ. Carbamazepin chỉ có tác dụng giảm đau nhẹ.

Dược động học

Trong các nghiên cứu lâm sàng, dạng hỗn dịch, viên nén và viên nén giải phóng kéo dài hấp thu với lượng tương đương vào hệ tuần hoàn. Tuy nhiên, dạng hỗn dịch hấp thu nhanh hơn và dạng viên nén giải phóng kéo dài hấp thu chậm hơn chút ít so với dạng viên nén thông thường. Sinh khả dụng của dạng viên nén giải phóng kéo dài đạt khoảng 89% so với dạng hỗn dịch. Sau khi uống một thời gian dài dạng hỗn dịch, nồng độ đỉnh đạt được sau khoảng 1,5 giờ, so với 4 - 5 giờ sau khi dùng dạng viên nén thông thường và 3 - 12 giờ sau khi dùng dạng viên giải phóng kéo dài. Khi dùng chế độ liều một hoặc hai lần/ngày, dạng hỗn dịch cho nồng độ đỉnh cao hơn và nồng độ đáy thấp hơn so với dạng viên nén, nhưng các nồng độ này ở trạng thái ổn định là tương đương khi hỗn dịch được uống 3 lần/ngày và dạng viên nén được dùng 2 lần/ngày với cùng tổng liều dùng trong ngày. Sau khi uống dạng viên nén hoặc viên nang giải phóng kéo dài với chế độ liều 2 lần/ngày, nồng độ carbamazepin ở trạng thái ổn định là tương tự như khi dùng dạng viên nén thông thường (giải phóng nhanh) dùng 4 lần/ngày với tổng liều một ngày tương đương. Sinh khả dụng của các chế phẩm dùng đường uống carbamazepin thường trong khoảng từ 85 - 100%. Sinh khả dụng đường trực tràng của carbamazepin thấp hơn so với các dạng bào chế dùng đường uống khoảng 25%. Với liều lên đến 300 mg, khoảng 75% thuốc vào được tuần hoàn chung trong vòng 6 giờ. Do vậy, liều tối đa khuyến cáo cho đường trực tràng là 250 mg/lần, 4 lần/ngày, tương đương với 800 mg/ngày khi dùng theo đường uống.

Thức ăn không ảnh hưởng đáng kể đến tốc độ và mức độ hấp thu, bất kể dạng bào chế nào. Các dạng bào chế khác nhau của carbamazepin có thể có sinh khả dụng thay đổi; để tránh giảm hiệu quả hoặc nguy cơ tái xuất hiện cơn co giật hoặc có tác dụng phụ quá mức, cần thận trọng tránh thay đổi dạng bào chế. Nồng độ carbamazepin thay đổi nhiều và có thể nằm trong khoảng từ 0,5 - 25 microgam/ml và không có mối tương quan rõ ràng với liều dùng. Nồng độ điều trị thông thường ở người lớn nằm trong khoảng từ 4 đến 12 microgam/ml. Khi điều trị đồng thời với nhiều thuốc, nồng độ của carbamazepin và của các thuốc khác có thể tăng hoặc giảm trong quá trình điều trị và tác dụng của thuốc có thể thay đổi. Khoảng 70 - 80% carbamazepin trong máu gắn với protein huyết thanh. Nồng độ ở trong dịch não - tủy và trong nước bọt vào khoảng 20 - 30% trong khi nồng độ thuốc trong sữa vào khoảng 25 - 60% nồng độ thuốc trong huyết tương. Carbamazepin vượt qua hàng rào nhau thai. Giả thiết là hấp thu hoàn toàn carbamazepin, thể tích phân bố của thuốc nằm trong khoảng 0,8 đến 1,9 lít/kg. Do carbamazepin tự cảm ứng enzym chuyển hóa chính nó nên thời gian bán thải thay đổi rất lớn. Hiện tượng tự cảm ứng enzym thường hoàn thành sau khoảng 3 - 5 tuần với chế độ liều không đổi. Thời gian bán thải ban đầu từ 25 - 65 giờ, giảm xuống còn 12 - 17 giờ với chế độ liều nhắc lại. Carbamazepin được chuyển hóa tại gan. Cytochrom P_{450} 3A4 là phân typ enzym chính chịu trách nhiệm chuyển hóa carbamazepin để tạo thành carbamazepin-10,11-epoxid, một chất chuyển hóa có hoạt tính chống co giật trên động vật và hoạt tính giảm đau mạnh trên bệnh nhân bị đau dây thần kinh tam thoa, đồng thời cũng có liên quan đến tác dụng không mong muốn trên thần kinh của thuốc. Epoxid chuyển hóa thành hợp chất bất hoạt và đào thải vào nước tiểu. Sau khi uống ^{14}C-carbamazepin, 72% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và 28% được tìm thấy trong phân. Trong nước tiểu, chỉ có 3% hoạt tính phóng xạ là của dạng không đổi, còn lại chủ yếu là của chất chuyển hóa liên hợp và chất chyển hóa dạng hydroxyl hóa. Các thông số dược động học của carbamazpin tương tự nhau ở người lớn và trẻ em, tuy nhiên trên đối tượng trẻ em, có mối liên quan kém giữa nồng độ trong huyết tương và liều dùng. Carbamazepin được chuyển hóa thành carbamazepin-10,11-epoxid trên trẻ nhỏ nhanh hơn so với người lớn. Ở trẻ dưới 15 tuổi, có mối liên quan nghịch giữa tỷ lệ CBZ-E/CBZ và tuổi (0,44 ở trẻ dưới 1 tuổi và 0,18 ở trẻ từ 10 - 15 tuổi).

Chỉ định

Các dạng bào chế viên nén, viên nang và hỗn dịch được sử dụng trong tất cả các chỉ định dưới đây. Dạng đặt trực tràng chỉ được dùng trong chỉ định điều trị động kinh do chưa có dữ liệu lâm sàng trên các chỉ định khác.

Bệnh động kinh:

Động kinh cục bộ có triệu chứng phức hợp (động kinh tâm thần Vận động, động kinh thùy thái dương). Người bị động kinh loại này tỏ ra đáp ứng tốt với thuốc hơn các loại động kinh khác.

Động kinh cơn lớn (co cứng - co giật toàn bộ).

Các kiểu động kinh phức hợp gồm các loại trên hoặc các loại động kinh cục bộ hoặc toàn bộ khác.

Đau dây thần kinh tam thoa: Thuốc dùng để giảm đau trong bệnh đau dây thần kinh tam thoa và thuốc cũng có lợi ích trong đau dây thần kinh lưỡi - hầu.

Carbamazepin không phải là thuốc giảm đau thông thường và không nên sử dụng để giảm đau trong các trường hợp không nghiêm trọng.

Bệnh hưng - trầm cảm (rối loạn lưỡng cực): Thuốc dùng để dự phòng bệnh hưng - trầm cảm ở các người bệnh không đáp ứng với lithium

Chỉ định khác: Carbamazepin cũng được sử dụng trong một số bệnh lý khác, tuy chưa được cơ quan quản lý Dược Hoa Kỳ và châu Âu chấp thuận như:

Dùng hỗ trợ với các thuốc an thần kinh để điều trị triệu chứng ở người bệnh tâm thần phân liệt kém đáp ứng với điều trị bằng an thần kinh đơn thuần;

Điều trị triệu chứng đau trong các hội chứng thần kinh ngoại vi bao gồm cả bệnh lý thần kinh do đái tháo đường, đau có nguồn gốc bệnh thần kinh như giang mai thần kinh và điều trị triệu chứng đau trong một số bệnh lý khác như xơ cứng rải rác, viêm đa dây thần kinh nguyên phát cấp tính (hội chứng Landry-Guillain-Barré), cảm giác đau do dị cảm sau chấn thương và trên bệnh nhân trẻ em, điều trị co thắt nửa mặt và loạn trương lực cơ.

Kiểm soát triệu chứng kích động và/hoặc mất kiểm soát ở các người bệnh có hoặc không có co giật kèm theo (ví dụ rối loạn hành vi, rối loạn nhân cách chống đối xã hội, rối loạn nhân cách ranh giới, sa sút trí tuệ).

Điều trị hội chứng cai rượu.

Chống chỉ định

Loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính, quá mẫn với carbamazepin hoặc dị ứng với các thuốc có cấu trúc liên quan như các thuốc chống trầm cảm ba vòng, blốc nhĩ - thất, người có tiền sử loạn tạo máu và suy tủy. Sử dụng đồng thời hoặc trong vòng 14 ngày với chất ức chế monoamin oxidase (IMAO), sử dụng đồng thời với nefazodon.

Thận trọng

Carbamazepin cần được sử dụng thận trọng trên các người bệnh mắc động kinh phức hợp bao gồm cả cơn vắng ý thức không điển hình do ở các bệnh nhân này, thuốc có thể làm tăng tần suất các cơn co giật toàn thân.

Carbamazepin có thể gây ra tác dụng phụ nguy hiểm bao gồm các rối loạn về tạo máu, về da, các rối loạn về tim mạch, gan, thận. Thuốc cũng có những độc tính của thuốc chống co giật dẫn xuất hydantoin. Khi xảy ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng đòi hỏi phải ngừng thuốc, cần lưu ý rằng việc ngừng đột ngột bất kỳ thuốc chống co giật nào có thể khởi phát cơn co giật hoặc động kinh liên tục. Nếu có thể được, nên ngừng thuốc từ từ.

Người bệnh cần được kiểm tra kỹ càng trước khi dùng thuốc và được giám sát chặt chẽ trong quá trình điều trị. Cần cân nhắc kỹ lợi ích so với nguy cơ trên người bệnh có tiền sử rối loạn dẫn truyền tim, có tổn thương ở tim, gan, thận hoặc đã có phản ứng trên huyết học hoặc quá mẫn với các thuốc khác (ví dụ các thuốc chống co giật khác) hoặc những người đã từng ngừng đột ngột với carbamazepin.

Phản ứng trên da mức độ nặng và đôi khi gây tử vong, bao gồm cả hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) và hội chứng Stevens-Johnson (SJS) đã được báo cáo với tần suất khoảng 1 - 6 trường hợp/10 000 người bệnh mới sử dụng mà chủ yếu là người da trắng. Tuy nhiên, nguy cơ ở một số nước châu Á được ước đoán cao hơn 10 lần. Cần ngừng thuốc nếu có các dấu hiệu đầu tiên của ban đỏ. Đã có nghiên cứu cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa nguy cơ tăng SJS/TEN và sự hiện diện của kháng nguyên bạch cầu người (HLA)-B*1502. Do vậy, Cơ quan quản lý Dược và Thực phẩm Hoa kỳ khuyến cáo các người bệnh có nguồn gốc châu Á cần được xét nghiệm allel HLA-B*1502 trước khi sử dụng carbamazepin. Nếu xét nghiệm dương tính, không nên sử dụng carbamazepin trừ phi lợi ích rõ ràng vượt trội nguy cơ.

Phản ứng quá mẫn ở nhiều cơ quan xảy ra trong khoảng vài ngày đến vài tuần hoặc vài tháng kể từ khi dùng thuốc cũng hiếm khi

được báo cáo. Cần thận trọng ở các người bệnh có tiền sử quá mẫn do phản ứng quá mẫn với carbamazepin cũng được báo cáo ở các người bệnh quá mẫn với các thuốc chống co giật khác.

Các người bệnh đã có phản ứng trên huyết học có nguy cơ của ức chế tủy xương, bao gồm cả thiếu máu bất sản và mất bạch cầu hạt.

Các thuốc chống động kinh, bao gồm cả carbamazepin làm tăng nguy cơ có các ý tưởng và hành vi tự sát ở các người bệnh sử dụng thuốc này với bất kỳ chỉ định nào. Cần giám sát người bệnh về những thay đổi bất thường trong khí sắc và hành vi, về triệu chứng trầm cảm, về ý tưởng và hành vi tự sát.

Carbamazepin có tác dụng kháng cholinergic, do vậy cần giám sát chặt các bệnh nhân có tăng nhãn áp.

Do có liên quan về cấu trúc với các chất chống trầm cảm ba vòng, cần lưu ý về khả năng hoạt hóa cơn loạn thần và cơn lú lẫn hoặc kích động ở người cao tuổi.

Cần tránh sử dụng thuốc trên người bệnh có tiền sử rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Cần thận trọng nếu sử dụng rượu trong khi điều trị với carbamazepin do có thể làm tăng tác dụng an thần

Do có thể có chóng mặt và ngủ gà, người bệnh cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc hoặc làm các công việc nguy hiểm.

Trước khi điều trị, cần tiến hành các xét nghiệm công thức máu và nếu có thể, xét nghiệm cả hồng cầu lưới và nồng độ sắt huyết thanh. Nếu trong quá trình điều trị, số lượng bạch cầu hoặc tiểu cầu thấp hoặc giảm xuống, cần giám sát chặt chẽ người bệnh. Cần ngừng thuốc nếu có dấu hiệu của ức chế tủy xương.

Cần xét nghiệm chức năng gan và xét nghiệm chức năng thận trước điều trị và định kỳ trong quá trình điều trị do thuốc có thể gây tổn thương gan và thận. Cần ngừng thuốc, dựa trên những đánh giá lâm sàng, nếu có bằng chứng về lâm sàng và cận lâm sàng cho thấy có rối loạn chức năng gan hoặc tổn thương gan mới xuất hiện hoặc trầm trọng hơn hoặc trong trường hợp bệnh lý gan hoạt động.

Thời kỳ mang thai

Phân loại sử dụng trong thai kỳ (US FDA): phân nhóm D.

Người ta nghi carbamazepin gây tật nứt đốt sống (spina bifida). Đã gặp các dị tật ngón tay, ngón chân, dị hình xương sọ - mặt, bất thường về tim ở thai nhi khi người mẹ dùng thuốc chống động kinh trong 3 tháng đầu thai kỳ. Việc điều trị phối hợp với các thuốc chống co giật khác làm tăng nguy cơ quái thai. Tuy nhiên, nếu không duy trì được sự kiểm soát các cơn động kinh có hiệu quả thì cũng sẽ làm tăng nguy cơ cho cả mẹ lẫn con. Đó có thể là một mối đe dọa lớn hơn cả nguy cơ khuyết tật cho sơ sinh. Điều này phải được cân nhắc kỹ khi điều trị động kinh trong lúc mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Carbamazepin và chất chuyển hóa epoxid (CBZ-E) có thể vào sữa mẹ với tỷ lệ nồng độ thuốc trong sữa mẹ/huyết tương của hai chất lần lượt là 0,4 và 0,5. Độ an toàn khi sử dụng thuốc trong thời kỳ cho con bú chưa được nghiên cứu kỹ. Do những nguy cơ phản ứng có hại nghiêm trọng trên trẻ, quyết định ngừng cho con bú hay ngừng thuốc cần đưa ra dựa trên tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ. Dựa vào liều dùng hàng ngày khuyến cáo, trẻ nhận hàng ngày vào khoảng 2 - 5 mg carbamazepin và 1 - 2 mg CBZ-E.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR thường bắt đầu xảy ra là các triệu chứng về thần kinh trung ương. Các ADR gặp nhiều nhất thường liên quan đến liều dùng. Các phản ứng ở da gặp với tỷ lệ 4 - 6%

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Chóng mặt

Máu: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ưa eosin.

Thần kinh trung ương: Mất điều phối, mệt mỏi, ngủ gà, đau đầu

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, khô miệng, kích ứng trực tràng nếu dùng đạn trực tràng.

Da: Mày đay, dị ứng da.

Gan: Tăng phosphatase kiềm, tăng gamma-GT

Mắt: Khó điều tiết, nhìn một thành hai.

Hệ nội tiết: Phù, giữ nước, tăng cân, hạ natri máu và nồng độ thẩm thấu trong máu giảm do tác dụng kiểu hormon kháng bài niệu (ADH), dẫn đến một số hiếm các trường hợp có nhiễm độc nước kèm theo ngủ lịm, nôn, đau đầu, trạng thái lú lẫn, các rối loạn tâm thần.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, táo bón.

Thần kinh trung ương: Động tác bất thường (run, mất thăng bằng,loạn trương lực cơ, rung giật cơ), rung giật nhãn cầu.

Gan: Tăng transaminase

Da: Viêm da tróc vảy và đỏ da

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu và hệ bạch huyết: Tăng bạch cầu, bệnh hạch bạch huyết, thiếu acid folic, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, giảm toàn bộ các tế bào máu, bất sản hồng cầu, rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính cách hồi, rối loạn chuyển hóa porphyrin muộn biểu hiện da, rối loạn chuyển hóa porphyrin đa dạng, suy tủy, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, tăng hồng cầu lưới, thiếu máu tan máu

Tuần hoàn: Blốc nhĩ - thất và nhịp tim chậm, các tai biến huyết khối tắc mạch, suy tim sung huyết, suy tuần hoàn, hạ huyết áp hoặc tăng huyết áp, viêm tắc tĩnh mạch và làm nặng thêm chứng thiếu máu cục bộ mạch vành, viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối - nghẽn mạch.

Thần kinh: Nói khó, loạn động mặt, rối loạn vận nhãn, viêm thần kinh ngoại vi, dị cảm, viêm màng não vô khuẩn, yếu cơ, liệt nhẹ, múa giật.

Nội tiết: Tăng prolactin máu có hoặc không có triệu chứng lâm sàng như chảy sữa, vú to ở nam giới, xét nghiệm chức năng tuyến giáp bất thường, giảm L-thyroxin và tăng hormon kích thích tuyến giáp trong máu, thường không có triệu chứng lâm sàng.

Tiêu hóa: Thay đổi vị giác, viêm lưỡi, viêm miệng, đau bụng, viêm tụy.

Da và mô dưới da: Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vẩy, hội chứng Lyell, rụng tóc, hồng ban nút, rậm lông, thay đổi sắc tố da, ngứa, trứng cá, ban xuất huyết, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, lupus ban đỏ hệ thống, ngứa.

Hệ miễn dịch: Rối loạn quá mẫn ảnh hưởng trên nhiều hệ cơ quan biểu hiện là sốt, viêm mạch, giả u lympho, đau khớp, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, gan - lách to, xét nghiệm chức năng gan bất thường, hội chứng mất đường mật (phá hủy và biến mất đường mật trong gan) xảy ra với nhiều biểu hiện phối hợp khác nhau. Các cơ quan khác cũng có thể bị ảnh hưởng (phổi, thận, tụy, cơ tim và đại tràng). Các phản ứng quá mẫn khác bao gồm viêm màng não vô khuẩn, kèm theo rung giật cơ, phản ứng phản vệ, phù thần kinh mạch, rối loạn vị giác.

Gan: Viêm gan kiểu ứ mật, tổn thương nhu mô hoặc loại hỗn hợp, vàng da, viêm gan u hạt, suy gan.

Hô hấp: Các phản ứng quá mẫn ở phổi, như sốt, khó thở, viêm phổi.

Chuyển hóa - nội tiết: Rối loạn chuyển hóa xương (giảm nồng độ calci và 25-hydroxy-cholecalciferol trong máu), dẫn đến chứng nhuyễn xương, loãng xương, tăng cholesterol, bao gồm cả cholesterol HDLvà triglycerid trong máu.

Tâm thần: Lú lẫn hoặc kích hoạt các bệnh tâm thần khác, kích

động, bồn chồn, hưng hăng hoặc trầm cảm, ảo giác (ảo thị và ảo thanh), chứng chán ăn.
Cơ - xương: Đau cơ, đau khớp, tăng cơn co giật.
Sinh dục - tiết niệu: Protein niệu, tăng creatinin, viêm thận kẽ, suy thận, đái ra máu, thiểu niệu, đái rắt, bí đái, bất thường trong sinh tinh trùng (giảm số lượng và/hoặc khả năng di động của tinh trùng).
Mắt: Đục thủy tinh thể, viêm kết mạc, tăng nhãn áp.
Tai: Ù tai, tăng thính lực, giảm thính lực.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn khá phổ biến của carbamazepin, đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị, gồm có hoa mắt, chóng mặt, buồn ngủ và mất điều phối. Có thể giảm thiểu các tác dụng này bằng bắt đầu điều trị với liều thấp. Buồn ngủ và rối loạn chức năng tiểu não và vận nhãn cũng là các triệu chứng của nồng độ carbamazepin quá cao trong huyết tương và có thể hết khi tiếp tục điều trị với liều thấp.
Các tác dụng không mong muốn liên quan đến liều dùng thường tự hết trong một vài ngày hoặc sau khi tạm thời giảm liều.
Khi bị các tác dụng không mong muốn nặng như phát ban đỏ toàn thân, phản ứng quá mẫn, có thể cần phải ngừng điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Dạng viên nén thường, viên nén giải phóng kéo dài và hỗn dịch uống cùng bữa ăn, trong khi dạng viên nang có thể dùng bất kể lúc nào. Để hạn chế mất thuốc khi dùng hỗn dịch qua ống thông dạ dày (do thuốc bám vào ống nhựa PVC), thuốc cần được hòa loãng trước với một thể tích dung môi đủ lớn (ví dụ nước tinh khiết, dung dịch dextrose 5%, natri clorid 0,9%) và rửa ống bằng 100 ml dung môi sau khi đưa thuốc. Không nên trộn lẫn dạng hỗn dịch với các dung dịch thuốc khác. Viên nén giải phóng kéo dài cần nuốt nguyên viên và không được nhai hoặc làm vỡ. Một số dạng viên nang giải phóng kéo dài có thể mở vỏ nang và các hạt thuốc có thể rắc vào thức ăn, nhưng không nên nhai hoặc nghiền. Dạng viên giải phóng kéo dài (viên nén hoặc viên nang) được dùng 2 lần/ngày với cùng liều dùng như các dạng bào chế thông thường.

Liều dùng:

Điều trị động kinh:

Nên ưu tiên dùng một thuốc nhưng cũng có thể cần phải phối hợp. Phải bắt đầu cho carbamazepin với liều thấp và khi tăng hoặc giảm liều phải tiến hành dần dần từng bước. Khi bổ sung carbamazepin vào chế độ trị liệu chống co giật, thì nên thêm dần dần carbamazepin trong khi đó phải duy trì hoặc giảm dần các thuốc chống co giật kia, trừ phenytoin có thể phải tăng liều. Khi ngừng dùng carbamazepin, phải giảm liều từ từ để tránh tăng cơn động kinh hoặc tình trạng động kinh liên tục.
Với người mang thai chỉ nên dùng carbamazepin đơn trị liệu với liều thấp nhất có thể được.
Liều cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:
Bắt đầu uống 100 - 200 mg, 1 hoặc 2 lần/ngày và cứ một tuần lại tăng thêm 200 mg cho đến khi đạt được đáp ứng tối đa. Liều dùng không được quá 1 000 mg/ngày cho trẻ em từ 12 đến 15 tuổi và 1 200 mg cho người bệnh trên 15 tuổi. Những liều tới 1 600 mg/ngày cho người lớn cũng đã được dùng trong một vài trường hợp cá biệt. Liều duy trì: Dùng liều thấp nhất có hiệu quả, thường từ 800 - 1 200 mg/ngày.
Liều cho trẻ em từ 6 đến 12 tuổi:
Bắt đầu thường là 100 mg, 2 lần/ngày với dạng viên nén hoặc 50 mg, 4 lần /ngày đối với dạng hỗn dịch và cứ sau một tuần lại tăng thêm 100 mg, chia làm 3 đến 4 lần/ngày cho đến khi đáp ứng tối đa đạt được.
Liều dùng không được quá 1 000 mg/ngày. Liều duy trì điều chỉnh đến liều thấp nhất có hiệu quả, thường là: 400 - 800 mg/ngày.
Liều cho trẻ em dưới 6 tuổi:
Bắt đầu 10 - 20 mg/kg/ngày, chia thành 2 hoặc 3 lần (dạng viên nén) và chia làm 4 lần (dạng hỗn dịch)và cứ tăng liều dần sau mỗi tuần cho tới khi đạt được đáp ứng lâm sàng tối đa. Liều duy trì điều chỉnh đến liều thấp nhất có hiệu quả, thường là 15 - 35 mg/kg/ngày.
Còn có thể dùng carbamazepin theo đường trực tràng với liều tối đa là 250 mg/lần, cách 6 giờ/1 lần, cho người bệnh tạm thời không thể dùng đường uống. Nên tăng liều thêm 25%, khi chuyển từ dạng uống sang dạng thuốc trực tràng và không nên dùng đường này quá 7 ngày (viên đặt 125 mg và 250 mg tương ứng với viên nén 100 mg và 200 mg).
Điều trị đau dây thần kinh tam thoa:
Uống 100 mg/lần, 2 lần/ngày dạng viên nén và 50 mg/lần, 4 lần/ngày dạng hỗn dịch. Liều tăng từ từ để tránh buồn ngủ. Phần lớn người bệnh đạt được tác dụng giảm đau ở liều 200 mg/lần, 3 hoặc 4 lần/ngày. Khi đã giảm đau được một số tuần thì giảm dần liều.
Dự phòng rối loạn lưỡng cực ở bệnh nhân không đáp ứng với lithi:
Liều ban đầu là 400 mg/ngày, chia làm nhiều lần, tăng lên dần cho đến khi kiểm soát được triệu chứng hoặc đạt được mức liều 1 600 mg/ngày, chia làm nhiều lần. Liều thông thường nằm trong khoảng từ 400 - 600 mg.
Liều ở người cao tuổi:
Độ thanh thải carbamazepin bị giảm ở một số người cao tuổi, do đó liều duy trì có thể cần phải thấp hơn.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc với carbamazepin hầu như hoàn toàn liên quan đến đặc tính gây cảm ứng enzym của thuốc.
Các thuốc ức chế CYP 3A4 gây giảm chuyển hóa carbamazepin và do vậy có thể làm tăng nồng độ của carbamazepin, như: Isoniazid, verapamil, diltiazem, ritonavir, dextropropoxyphen, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetine, có thể là cimetidin, omeprazol, acetazolamid, danazol, nicotinamid (ở người lớn, chỉ khi dùng liều cao), trazodon, vigabatrin, kháng sinh macrolid (ví dụ erythromycin, clarithromycin), các kháng nấm nhóm azol (ví dụ như itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol), loratadin, olanzepin, nước nho, các chất ức chế protease để điều trị HIV (như ritonavir).
Các chất có thể làm tăng nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính carbamazepin-10,11-epoxid trong huyết tương: Quetiapin, primidon, progabid, acid valproic, valnoctamid và valpromid. Do làm tăng nồng độ CBZ-E sẽ làm tăng phản ứng có hại (chóng mặt, ngủ gà, mất điều phối, nhìn một thành hai), cần điều chỉnh liều dùng của thuốc và/hoặc giám sát nồng độ thuốc trong máu.
Các thuốc có thể làm giảm nồng độ carbamazepin trong máu: Phenobarbiton, phenytoin và fosphenytoin, primidon hoặc theophyllin, aminophyllin, rifampicin, cisplatin hoặc doxorubicin và mặc dù dữ liệu còn có phần mâu thuẫn, có thể là cả clonazepam hoặc oxcarbazepin. Mefloquin có thể đối kháng tác dụng chống động kinh của carbamazepin. Cần điều chỉnh liều dùng của thuốc.
Isotretinoin được báo cáo là làm thay đổi sinh khả dụng và/hoặc độ thanh thải carbamazepin và carbamazepin-10,11-epoxid; cần giám sát nồng độ carbamazepin huyết tương.
Nồng độ carbamazepin có thể giảm khi dùng cùng các chế phẩm có chứa dược liệu Ban Âu (*Hypericum perforatum*).

Tác dụng của carbamazepin trên nồng độ của các thuốc khác dùng kèm:
Carbamazepin có thể làm giảm nồng độ và do vậy giảm hiệu quả điều trị của một số thuốc: levothyroxin, clobazam, clonazepam, ethosuximid, primidon, acid valproic, alprazolam, corticosteroid, (ví dụ prednisolon, dexamethason); ciclosporin, digoxin, doxycyclin; dẫn chất dihydropyridin như felodipin và isradipin; indinavir, saquinavir, ritonavir, haloperidol, imipramin, buprenorphin, methadon, paracetamol, tramadol, các chế phẩm có chứa oestrogen và/hoặc progestogen (cần cân nhắc biện pháp tránh thai khác), gestrinon, tibolon, toremifen, theophyllin, thuốc chống đông đường uống (warfarin và acenocoumarol), lamotrigin, tiagabin, topiramat, bupropion, citalopram, mianserin, sertralin, trazodon, các thuốc chống trầm cảm ba vòng (như imipramin, amitriptylin, nortriptylin, clomipramin), clozapin, oxcarbazapin, olanzapin, quetiapin, itraconazol, imatinib và risperidon.
Một số phối hợp cần lưu ý đặc biệt:
Sử dụng đồng thời carbamazepin và levotiracetam đã được báo cáo làm tăng độc tính carbamazepin.
Sử dụng đồng thời carbamazepin và isoniazid đã được báo cáo làm tăng độc tính trên gan do isoniazid.
Phối hợp carbamazepin với metoclopramid hoặc các thuốc an thần mạnh khác như haloperidol, thioridazin, có thể làm tăng tác dụng phụ trên hệ thần kinh.
Sử dụng đồng thời carbamazepin và một vài thuốc lợi tiểu (hydrochlorothiazid, furosemid) có thể dẫn đến giảm natri máu.
Carbamazepin có thể đối kháng tác dụng của các thuốc giãn cơ không khử cực (như pancuronium).
Carbamazepin, giống với các thuốc có tác dụng tâm thần khác, có thể làm giảm dung nạp rượu.
Không có tương tác gắn với protein nào có ý nghĩa lâm sàng được thông báo.
Dùng đồng thời lithi với carbamazepin có thể tăng nguy cơ tác dụng phụ độc thần kinh, ngay cả khi nồng độ cả lithi và carbamazepin trong máu dưới mức gây độc.
Dùng đồng thời thuốc ức chế MAO với carbamazepin đã gây cơn sốt cao, cơn tăng huyết áp, co giật nặng và tử vong; phải ngừng thuốc ức chế MAO ít nhất 14 ngày trước khi bắt đầu liệu pháp carbamazepin hoặc ngược lại.

Độ ổn định và bảo quản
Phải đựng viên nén và viên nhai carbamazepin trong chai lọ kín, để nơi khô ráo, tránh ẩm ở nhiệt độ từ 15 ºC đến 30 ºC.
Viên nén carbamazepin có thể bị mất 1/3 hoặc nhiều hơn khả dụng sinh học, nếu để ở nơi quá ẩm.
Dạng hỗn dịch uống carbamazepin cần đựng trong chai lọ màu nút kín, ở nhiệt độ không quá 30 ºC và tránh để đông lạnh.
Dạng thuốc đạn: Bảo quản nơi mát.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Các dấu hiệu và triệu chứng đầu tiên xuất hiện sau 1 - 3 giờ. Nổi bật nhất là các rối loạn thần kinh - cơ. Các rối loạn tim mạch nhẹ hơn; các tai biến tim trầm trọng chỉ xảy ra khi dùng liều rất cao (trên 60 g).
Nếu kèm theo uống rượu hoặc dùng các thuốc chống trầm cảm ba vòng, barbiturat hay hydantoin, thì những dấu hiệu và triệu chứng ngộ độc carbamazepin cấp tính có thể nặng thêm hoặc thay đổi.
Xử trí: Tiên lượng của các trường hợp ngộ độc nặng phụ thuộc chủ yếu vào việc loại bỏ thuốc nhanh chóng, có thể bằng cách gây nôn, rửa dạ dày, làm giảm hấp thu thuốc bằng các biện pháp thích hợp (uống 100 g than hoạt, sau đó cứ cách 4 giờ lại uống 50 g, cho đến khi bình phục).
Nếu các biện pháp trên không thể thực thi, thì phải chuyển ngay đến bệnh viện để đảm bảo các chức năng sống cho người bệnh. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ: Cần theo dõi các chức năng hô hấp, tim (theo dõi điện tâm đồ), huyết áp, nhiệt độ, phản xạ đồng tử, chức năng thận, bàng quang trong một số ngày.

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

Tên thương mại
Calzepin; Carbadac 200; Carbatol-200; Cazerol; Taver; Tegretol 200; Tegretol CR 200; Umitol-200.

CARBIDOPA - LEVODOPA

Tên chung quốc tế: Carbidopa-levodopa.

Mã ATC: N04BA02.

Loại thuốc: Thuốc chống bệnh Parkinson; thuốc chống loạn động.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén giải phóng nhanh 10 - 100 (10 mg carbidopa/100 mg levodopa), 25 - 100 (25 mg carbidopa/100 mg levodopa), 25 - 250 (25 mg carbidopa/250 mg levodopa).
Viên nén giải phóng chậm 25 - 100 (25 mg carbidopa/100 mg levodopa), 50 - 200 (50 mg carbidopa/200 mg levodopa).
Viên nén 25 mg carbidopa (cho những người chỉ cần bổ sung riêng carbidopa để ngăn ngừa những tác dụng không mong muốn của levodopa).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Carbidopa-levodopa là thuốc được dùng để điều trị bệnh Parkinson (bệnh liệt rung). Nguyên nhân gây bệnh Parkinson là do thiếu hụt dopamin, chất dẫn truyền thần kinh ở thể vân nằm ở đáy não có vai trò quan trọng trong điều hòa trương lực cơ. Không thể đưa dopamin vào cơ thể để chữa bệnh Parkinson được vì dopamin không qua được hàng rào máu - não.
Levodopa là tiền chất trực tiếp của dopamin, có tác dụng giống như dopamin. Khi được đưa vào cơ thể, levodopa qua được hàng rào máu - não và được chuyển hóa thành dopamin tại các hạch đáy não nên bù lấp được sự thiếu hụt dopamin ở các nhân đáy não có vai trò trong điều hòa trương lực cơ. Khi uống levodopa, thuốc chuyển nhanh thành dopamin cả ở các mô khác ngoài não, chỉ còn một phần nhỏ liều dùng được vận chuyển dưới dạng không đổi tới hệ thần kinh trung ương; do đó phải dùng levodopa liều cao mới có hiệu quả điều trị bệnh Parkinson. Tuy nhiên, các tác dụng phụ của levodopa có nhiều và phụ thuộc vào liều dùng, nhất là ở người cao tuổi và khi phải dùng thuốc dài ngày.
Carbidopa là chất ức chế enzym decarboxylase (enzym khử carboxyl) ngăn cản khử carboxyl của levodopa ở ngoại vi, làm tăng lượng levodopa trong máu nên làm tăng lượng levodopa vào não. Carbidopa không ảnh hưởng tới chuyển hóa của levodopa trong não vì không qua được hàng rào máu - não. Carbidopa dùng một mình với liều thông thường có rất ít hoặc không có hoạt tính dược lý. Dùng carbidopa kết hợp với levodopa sẽ không phải dùng liều levodopa quá cao nên phòng ngừa và giảm thiểu được những tác dụng phụ của levodopa và do đó củng cố vai trò của levodopa. Do đó, trong thực hành hiện nay, bao giờ cũng kết hợp levodopa với carbidopa. Một số người bệnh đáp ứng kém với levodopa đã được cải thiện hơn khi thay thế bằng carbidopa -

levodopa. Điều này có thể do tác dụng của carbidopa làm giảm sự khử carboxyl ngoại vi của levodopa hơn là do tác dụng tiên phát của carbidopa trên hệ thần kinh. Chế phẩm kết hợp này ít gây buồn nôn và nôn hơn so với levodopa. Tuy nhiên, người bệnh đáp ứng không đều với levodopa cũng đáp ứng không tốt với trị liệu kết hợp carbidopa-levodopa.

Carbidopa không làm giảm những tác dụng không mong muốn do tác dụng trung ương của levodopa. Dạng viên nén carbidopa-levodopa giải phóng chậm có tác dụng làm nồng độ levodopa ổn định hơn so với nồng độ đạt được khi uống dạng bào chế thông thường. Dạng viên nén giải phóng chậm có ích trong một số trường hợp, nhưng không dự đoán được hấp thu của thuốc.

Dược động học

Levodopa được hấp thu nhanh ở ống tiêu hóa, chủ yếu là ở ruột non, rất ít ở dạ dày. Do sự khử carboxyl xảy ra ở thành dạ dày là nơi có chứa thức ăn, nhất là thức ăn có nhiều protein nên sẽ làm giảm lượng levodopa hấp thu. Ở ruột, gan, thận, levodopa nhanh chóng bị L-amino acid decarboxylase khử carboxyl trở thành dopamin, sau đó dopamin lại được chuyển hóa thành acid dihydroxyphenylacetic và acid homovanilic. Các con đường chuyển hóa khác là con đường O-methyl hóa, chuyển amin, oxy hóa tạo thành nhiều chất chuyển hóa trong đó có noradrenalin, 3-O-methyldopa. Chất này có thể được tích tụ trong hệ thần kinh trung ương do có nửa đời tương đối dài. Nửa đời của levodopa là từ 30 đến 60 phút. Nếu có chất ức chế decarboxylase (như carbidopa), con đường chuyển hóa chính của levodopa là tạo thành 3-O-methyldopa nhờ enzym catechol-O-methyltransferase.

Khả dụng sinh học của levodopa là 30% khi không có carbidopa. Khi dùng viên nén giải phóng nhanh 50 mg carbidopa/200 mg levodopa, khả dụng sinh học của levodopa là 99%. Nồng độ đỉnh huyết tương là 3,2 ± 1,1 mg/lít ở 0,7 ± 0,3 giờ. Khi dùng viên nén giải phóng chậm 50 mg carbidopa/200 mg levodopa, khả dụng sinh học của levodopa là 71 ± 24%, tăng lên khi có thức ăn. Đỉnh huyết tương là 1,14 ± 0,42 mg/lít ở 2,4 ± 1,2 giờ. Carbidopa làm tăng gấp 4 - 5 lần nồng độ huyết tương của levodopa, nhưng không ảnh hưởng một cách có ý nghĩa đến nửa đời của thuốc này.

Thể tích phân bố của levodopa là 1,09 ± 0,59 lít/kg; độ thanh thải là 0,28 ± 0,06 lít/giờ/kg. Nửa đời của levodopa là khoảng 1 giờ, của carbidopa là 1 - 2 giờ; nhưng khi phối hợp levodopa và carbidopa thì nửa đời của levodopa tăng lên đến 1,5 - 2 giờ.

Khoảng 80% liều levodopa uống được thải theo nước tiểu trong vòng 24 giờ, chủ yếu dưới dạng dihydroxyphenylacetic và acid homovanilic. Một lượng nhỏ levodopa được thải theo phân dưới dạng không bị thay đổi. Levodopa qua được nhau thai và được bài tiết vào sữa.

Chỉ định

Viên nén carbidopa - levodopa được chỉ định trong điều trị triệu chứng bệnh Parkinson, hội chứng Parkinson sau viêm não, hội chứng Parkinson sau nhiễm độc carbon monoxyd và nhiễm độc mangan.

Chống chỉ định

Quá mẫn với carbidopa hoặc levodopa.

Glôcôm góc hẹp.

Không được dùng đồng thời những thuốc ức chế monoamin oxydase với carbidopa - levodopa. Phải ngừng dùng những thuốc ức chế này ít nhất hai tuần trước khi bắt đầu trị liệu với carbidopa - levodopa.

Vì levodopa có thể hoạt hóa u melanin ác tính nên không được dùng levodopa cho những người bệnh có thương tổn da nghi ngờ, không chẩn đoán hoặc có bệnh sử của bệnh u melanin (u hắc tố).

Thận trọng

Khi dùng carbidopa - levodopa, cần đánh giá định kỳ chức năng gan, tạo máu, tim mạch và thận trọng khi điều trị lâu dài.

Khi người bệnh đang dùng levodopa, phải ngừng dùng thuốc này ít nhất 8 giờ trước khi bắt đầu điều trị với carbidopa - levodopa. Phải dùng thay thế carbidopa - levodopa với liều khoảng 25% liều levodopa dùng trước đó.

Cũng như levodopa, chế phẩm kết hợp này có thể gây những động tác không hữu ý và rối loạn tâm thần, có thể do tăng dopamin ở não sau khi dùng levodopa.

Phải thận trọng khi sử dụng levodopa cũng như với chế phẩm kết hợp cho những người có tiền sử nhồi máu cơ tim, có di chứng loạn nhịp nhĩ, nút hoặc thất.

Phải theo dõi cẩn thận tất cả người bệnh về sự xuất hiện trầm cảm kèm theo xu hướng tự sát. Cần điều trị thận trọng những người có tiền sử loạn thần hoặc đang loạn thần.

Carbidopa cho phép đưa nhiều levodopa hơn tới não; vì vậy, chứng loạn động do tăng dopamin có thể xảy ra sớm hơn với những liều carbidopa - levodopa thấp hơn so với levodopa.

Phải thận trọng khi dùng carbidopa - levodopa cho người có bệnh tim mạch hoặc bệnh phổi nặng, hen phế quản, bệnh thận, gan hoặc nội tiết.

Cũng như với levodopa, khi dùng chế phẩm kết hợp này có thể xảy ra chảy máu đường tiêu hóa ở những người bệnh có tiền sử loét dạ dày, tá tràng. Đã có báo cáo về hội chứng an thần kinh ác tính gồm co cứng cơ, tăng thân nhiệt, rối loạn tâm thần và tăng creatin phosphokinase huyết thanh khi ngừng đột ngột những thuốc chống Parkinson.

Vì hội chứng cai thuốc có thể xảy ra, phải theo dõi cẩn thận người bệnh khi giảm đột ngột liều lượng hoặc ngừng dùng carbidopa - levodopa, đặc biệt khi người bệnh đang dùng thuốc an thần.

Dùng thuốc vào các bữa ăn có thể gây cản trở hoặc làm giảm rối loạn tiêu hóa.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng carbidopa - levodopa cho người mang thai khi lợi ích dự tính đạt được lớn hơn nguy hại có thể xảy ra đối với mẹ và con.

Thời kỳ cho con bú

Không biết thuốc có bài tiết trong sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, cần thận trọng khi sử dụng carbidopa - levodopa cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Làm sai kết quả của một số xét nghiệm: Nồng độ iod gắn với protein tăng; nồng độ acid uric trong máu và trong nước tiểu tăng (đo bằng sắc kế); phản ứng dương tính giả khi định tính glucose niệu (phương pháp sulfat đồng); phản ứng âm tính giả định tính glucose niệu (phương pháp dùng glucose oxydase); phản ứng dương tính giả định tính ceton niệu (phương pháp dùng natri nitroprusiat); nồng độ catecholamin niệu cao (phương pháp Hingerty).

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Lo âu, lú lẫn, trạng thái kích thích, trầm cảm, mất trí nhớ, mất ngủ, mệt mỏi, ảo giác, mất điều phối, rối loạn trương lực, loạn động.

Tim mạch: Hạ huyết áp thế đứng, hồi hộp, loạn nhịp tim.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chảy máu đường tiêu hóa, nuốt khó.

Mắt: Mờ mắt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Loét tá tràng.

Hô hấp: Thở nhanh, nhịp thở bất thường, chảy nước mũi.

Tiết niệu: Bí tiểu tiện, đái rắt, nước tiểu đục.

Mắt: Nhìn mờ, nhìn một thành hai, giãn hoặc co đồng tử.

Máu: Giảm bạch cầu, thiếu máu tan huyết hoặc không tan huyết
Thần kinh - cơ: Nhức đầu, chuột rút, yếu cơ, nhiều mồ hôi, da và răng đen, tăng hoặc giảm cân, phù, rụng tóc, cương cứng dương vật, chảy máu sau mãn kinh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xảy ra loạn động, cần giảm liều.
Ở những người có tiền sử nhồi máu cơ tim, có di chứng loạn nhịp nhĩ, nút hoặc thất, phải theo dõi đặc biệt cẩn thận chức năng tim trong thời gian điều chỉnh liều lượng ban đầu, cần có phương tiện dự phòng và điều trị tăng cường về tim.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Dùng chế phẩm kết hợp cho phép uống liều levodopa thấp hơn.
Vì carbidopa ngăn ngừa sự mất tác dụng của levodopa do pyridoxin, nên có thể sử dụng carbidopa - levodopa cho những người bệnh đang dùng bổ sung pyridoxin (vitamin B_6).
Trong điều trị lâu dài, những chất chuyển hóa độc hại của levodopa có thể làm bệnh trầm trọng thêm và do đó điều quan trọng là giữ liều carbidopa - levodopa càng thấp càng tốt. Khi điều trị kết hợp với bromocriptin, pergolid hoặc selegilin có thể cho phép dùng liều thấp hơn. Nếu bệnh tiến triển, có thể cần liệu pháp phụ thêm với một thuốc ức chế MAO-B hoặc một thuốc chủ vận của dopamin để làm giảm tần suất những dao động do loạn động hoặc loạn trương lực cơ gây nên.
Carbidopa làm bão hòa dopa decarboxylase ngoại vi với liều khoảng 70 - 100 mg một ngày. Những người bệnh dùng liều carbidopa ít hơn có nhiều khả năng hay bị buồn nôn và nôn.
Liều dùng carbidopa - levodopa cần được lựa chọn cẩn thận theo tình trạng bệnh, đáp ứng và dung nạp thuốc của từng bệnh nhân. Phải bắt đầu từ liều ban đầu thấp nhất có tác dụng. Bệnh Parkinson là bệnh tiến triển từ từ nên cần định kỳ đánh giá tình trạng bệnh để điều chỉnh trị liệu. Theo dõi thật chặt chẽ bệnh nhân khi phải giảm liều đột ngột hoặc phải ngừng thuốc do có nguy cơ xuất hiện phức hợp triệu chứng giống như hội chứng an thần kinh ác tính.

Liều dùng:

Liều bắt đầu thông thường:

Liều bắt đầu được khuyên là 10 mg carbidopa/100 mg levodopa một lần, ngày 3 đến 4 lần; hoặc 25 mg carbidopa/100 mg levodopa một lần, ngày ba lần. Khi cần thiết có thể tăng liều mỗi lần thêm 25 mg carbidopa/100 mg levodopa hàng ngày hoặc hai ngày một lần, cho tới khi đạt liều hàng ngày tối đa là 200 mg carbidopa/800 mg levodopa.
Cách chuyển đổi từ levodopa sang carbidopa - levodopa: Phải ngừng dùng levodopa ít nhất 8 giờ trước khi bắt đầu dùng chế phẩm kết hợp carbidopa - levodopa.
Những người bệnh đang dùng dưới 1 500 mg levodopa/ngày nên bắt đầu với liều 25 mg carbidopa/100 mg levodopa một lần, ngày ba hoặc bốn lần.
Liều bắt đầu cho phần lớn người bệnh đang dùng trên 1 500 mg levodopa nên là 25 mg carbidopa/250 mg levodopa một lần, ngày ba hoặc bốn lần. Liều giới hạn thông thường kê đơn cho người lớn: Tối đa 200 mg carbidopa và 2 g levodopa/ngày.

Liều duy trì:

Xác định liều lượng theo từng người bệnh và điều chỉnh tùy theo tác dụng điều trị mong muốn. Mỗi ngày nên dùng ít nhất 70 đến 100 mg carbidopa/280 đến 400 mg levodopa.

Dùng viên nén giải phóng chậm:

Sinh khả dụng của viên nén giải phóng chậm thấp hơn, đòi hỏi phải tăng trung bình 25% liều hàng ngày của levodopa so sánh với viên nén carbidopa - levodopa không giải phóng chậm.
Hướng dẫn chuyển đổi ban đầu từ viên nén sang viên giải phóng chậm carbidopa và levodopa:

Tổng liều levodopa/ ngày (mg)	Liều lượng gợi ý viên giải phóng chậm carbidopa/levodopa (dựa trên hàm lượng levodopa)
300 - 400	200 mg, 2 lần/ngày
500 - 600	300 mg, 2 lần/ngày hoặc 200 mg, 3 lần/ngày
700 - 800	Tổng liều 800 mg chia làm 3 lần hoặc hơn (300 mg sáng, 300 mg trưa và 200 mg chiều)
900 - 1 000	Tổng liều 1 000 mg chia làm 3 lần hoặc hơn (400 mg sáng, 400 mg trưa và 200 mg chiều)

Tương tác thuốc

Các thuốc làm giảm hấp thu levodopa: Atropin, biperiden, muối sắt.
Các thuốc làm giảm tác dụng của carbidopa - levodopa: Phenothiazin, butyrophenon, phenytoin và papaverin có thể làm giảm tác dụng điều trị của carbidopa - levodopa. Không nên dùng đồng thời các thuốc này với carbidopa - levodopa.
Carbidopa-levodopa làm tăng tác dụng hạ huyết áp của một số thuốc: Acetazolamid, amilorid, atenolol, captopril, furosemid, glyceryl trinitrat, hydralazin, hydroclorothiazid, isorbid dinitrat, methyldopa, natri nitroprussiat, nifedipin, prazosin, propranolol, reserpin, spironolacton, timolol, verapamil. Cần phải điều chỉnh liều lượng của thuốc chống tăng huyết áp ở những bệnh nhân này.
Các thuốc đối kháng tác dụng của levodopa: Clorpromazin, clonazepam, diapezam, fluphenazin, haloperidol, methyldopa, pyridoxin, reserpin (reserpin dùng đồng thời làm giảm tác dụng của levodopa nên tránh dùng cùng lúc hai thuốc này).
Thuốc gây mê toàn thân (cyclopropan, halogen hy drocarbon) dùng đồng thời với carbidopa - levodopa có thể gây loạn nhịp tim. Nên dùng thuốc gây mê loại khác ở người dùng levodopa.
Metoclopramid làm thức ăn mau ra khỏi dạ dày do đó làm tăng sinh khả dụng của levodopa nhưng lại làm tăng các triệu chứng của bệnh Parkinson vì tác dụng đối kháng lên các thụ thể dopamin.
Các isoniazid có thể đối kháng với tác dụng điều trị của levodopa. Cần theo dõi đáp ứng với thuốc của bệnh nhân.
Dùng đồng thời thuốc chống trầm cảm ba vòng và carbidopa-levodopa có thể gây những tác dụng không mong muốn bao gồm tăng huyết áp và loạn động.
Selegilin (thuốc ức chế MAO-B) có thể làm tăng những tác dụng không mong muốn của levodopa và có thể cần phải giảm liều carbidopa - levodopa 10 - 30% khi bắt đầu dùng selegilin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén carbidopa - levodopa ở nhiệt độ 15 - 30 °C trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Xử trí quá liều cấp tính carbidopa - levodopa về cơ bản giống như điều trị quá liều cấp tính levodopa; tuy nhiên pyridoxin không làm mất tác dụng của chế phẩm này.
Có thể dùng những biện pháp hỗ trợ chung, cùng với rửa dạ dày ngay nếu uống chưa lâu. Cần truyền dịch tĩnh mạch một cách thận trọng và duy trì thông khí thích hợp. Cần theo dõi điện tâm đồ và quan sát người bệnh cẩn thận về loạn nhịp tim; nếu cần thiết, phải dùng liệu pháp chống loạn nhịp thích hợp.
Phải xem xét khả năng người bệnh có thể đã dùng những thuốc khác cùng với viên nén carbidopa - levodopa. Không biết rõ giá trị của thẩm tách khi quá liều carbidopa - levodopa.

Thông tin bổ sung
Về những nguyên tắc hướng dẫn trong điều trị bệnh Parkinson, xem thêm:
Bromocriptin (để làm giảm nguy cơ loạn động và hiệu ứng "tiến - thoái", hoặc đôi khi là liệu pháp đơn, dùng cho người bệnh trẻ tuổi).
Apomorphin (để chẩn đoán cũng như chống lại những dao động vận động "tiến - thoái").
Thuốc ức chế monoamin oxydase: *Selegilin,* để phong bế MAO-B là enzym cần thiết phân giải dopamin trong hệ thần kinh trung ương. Selegilin kéo dài nửa đời của dopamin và làm giảm nhu cầu về levodopa.
Amantadin, không có hiệu quả với mọi người bệnh. Những *thuốc chống tiết acetylcholin,* không được khuyên dùng trong điều trị thường quy bệnh Parkinson.

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

Tên thương mại
Cloteks; Stalevo; Syndopa 275; Tidomet forte; Vedilma; Wendica.

CARBIMAZOL

Tên chung quốc tế: Carbimazole.

Mã ATC: H03BB01.

Loại thuốc: Thuốc kháng giáp, dẫn chất thioimidazol.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 5 mg, 10 mg và 20 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Carbimazol là một thuốc kháng giáp, dẫn chất thioimidazol (imidazol có lưu huỳnh). Trong cơ thể, carbimazol bị chuyển hóa nhanh và hoàn toàn thành thiamazol.Vì vậy, cơ chế tác dụng của carbimazol cũng là cơ chế của thiamazol. Thuốc ức chế tổng hợp hormon giáp bằng cách ngăn cản iod gắn vào gốc tyrosyl của thyroglobulin và cũng ức chế sự kết hợp hai gốc iodotyrosyl thành iodothyronin. Thuốc không ức chế tác dụng của hormon giáp đã hình thành trong tuyến giáp hoặc có trong tuần hoàn, không ức chế giải phóng hormon giáp, cũng không ảnh hưởng đến hiệu quả của hormon giáp đưa từ ngoài vào. Do đó, carbimazol không có tác dụng trong nhiễm độc do dùng quá liều hormon giáp.
Nếu tuyến giáp có một nồng độ iod tương đối cao (do dùng iod từ trước hoặc do dùng iod phóng xạ với mục đích chẩn đoán), cơ thể sẽ đáp ứng chậm với thuốc.
Carbimazol không chữa được nguyên nhân gây ra cường giáp và thường không được dùng kéo dài để điều trị cường giáp.
Nếu dùng carbimazol liều quá cao và thời gian dùng quá dài, dễ gây giảm năng giáp. Nồng độ hormon giáp giảm làm cho tuyến yên tăng tiết TSH (Thyreo-stimulating hormone). TSH kích thích lại sự phát triển tuyến giáp, có thể gây ra bướu giáp. Để tránh hiện tượng này, khi chức năng giáp đã trở về bình thường, phải dùng liều thấp vừa phải, để chỉ ức chế sản xuất hormon giáp ở một mức độ nhất định, hoặc kết hợp dùng hormon giáp tổng hợp như levothyroxin, để tuyến yên không tăng tiết TSH.
Khác với thuốc kháng giáp thuộc dẫn chất thiouracil (benzylthiouracil, propylthiouracil, methylthiouracil), carbimazol không ức chế sự khử iod của thyroxin ở ngoại vi thành triiodothyronin (tác dụng của triiodothyronin mạnh hơn nhiều so với thyroxin). Do đó, trong cơn nhiễm độc giáp propylthiouracil thường được ưa dùng hơn.

Dược động học
Hấp thu: Carbimazol hấp thu nhanh (15 - 30 phút) qua đường tiêu hóa sau khi uống. Trong cơ thể, carbimazol được chuyển hóa nhanh và hoàn toàn thành thiamazol. Trong máu, thường chỉ xác định được thiamazol, không xác định được carbimazol. Do đó, dược động học của carbimazol chỉ khác thiamazol ở giai đoạn chuyển từ carbimazol thành thiamazol. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1 - 2 giờ sau khi uống.
Phân bố: Thuốc tập trung nhiều vào tuyến giáp. Thể tích phân bố là 40 lít. Thuốc liên kết với protein trong huyết tương không đáng kể. Thiamazol (chất chuyển hóa có hoạt tính của carbimazol) qua được hàng rào nhau thai và tiết được vào sữa mẹ với nồng độ bằng nồng độ trong huyết tương của mẹ.
Chuyển hóa: Thuốc được chuyển hóa chủ yếu qua gan. Nửa đời thải trừ khoảng 3 - 6 giờ. Nửa đời thải trừ có thể tăng khi bị suy gan hoặc suy thận.
Thải trừ: Thuốc được thải trừ qua nước tiểu khoảng 80% liều dùng dưới dạng các chất chuyển hoá, khoảng 7% ở dạng thiamazol; không thấy dạng carbimazol.

Chỉ định (giống như thiamazol)
Điều trị triệu chứng cường giáp (kể cả bệnh Graves-Basedow).
Điều trị trước khi phẫu thuật tuyến giáp do cường giáp, cho tới khi chuyển hóa cơ bản bình thường, để đề phòng cơn nhiễm độc giáp có thể xảy ra khi cắt bỏ tuyến giáp bán phần.
Điều trị bổ trợ trước và trong khi điều trị iod phóng xạ (^{131}I) cho tới khi liệu pháp này có tác dụng loại bỏ tuyến giáp.
Điều trị cơn nhiễm độc giáp (propylthiouracil thường được chỉ định hơn) trước khi dùng liệu pháp iodid. Thường dùng đồng thời với một thuốc chẹn beta, đặc biệt khi có các triệu chứng tim mạch (ví dụ, nhịp tim nhanh).

Chống chỉ định
Ung thư tuyến giáp phụ thuộc TSH.
Suy tủy, giảm bạch cầu nặng.
Suy gan nặng.
Mẫn cảm với carbimazol hoặc các dẫn chất thioimidazol như thiamazol.

Thận trọng
Phải có thầy thuốc chuyên khoa chỉ định sử dụng và theo dõi trong suốt quá trình điều trị.
Cần theo dõi số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị và hàng tuần trong 6 tháng đầu điều trị vì có thể xảy ra suy tủy, giảm bạch cầu nặng, nhất là người bệnh cao tuổi hoặc dùng liều từ 40 mg mỗi ngày trở lên.
Theo dõi thời gian prothrombin trước và trong quá trình điều trị nếu thấy xuất huyết, đặc biệt là trước phẫu thuật.
Phải hết sức thận trọng khi dùng carbimazol cho người đang dùng các thuốc đã biết là dễ gây mất bạch cầu hạt.
Dùng thuốc kháng giáp liều quá cao có thể gây ra giảm năng giáp và bướu giáp.
Có khả năng xảy ra mẫn cảm chéo giữa các thuốc kháng giáp (khoảng 50%).Vì vậy, cần lưu ý khi thay đổi thuốc.

Thời kỳ mang thai
Dạng chuyển hóa còn hoạt tính của carbimazol là thiamazol qua được nhau thai, nên có thể gây hại cho thai nhi (bướu cổ, giảm năng giáp, một số dị tật bẩm sinh), nhưng nguy cơ thực sự thường thấp, đặc biệt khi dùng liều thấp.
Cần cân nhắc lợi/hại giữa điều trị và không điều trị. Trong trường hợp phải điều trị, propylthiouracil thường được chọn dùng hơn,

vì thuốc qua nhau thai ít hơn thiamazol. Khi dùng carbimazol, phải dùng liều thấp nhất có hiệu lực để duy trì chức năng giáp của người mẹ ở mức cao trong giới hạn bình thường của người mang thai bình thường, đặc biệt trong 3 tháng cuối thai kỳ.

Giảm năng giáp và bướu cổ ở thai nhi thường xảy ra khi dùng thuốc kháng giáp tới gần ngày sinh, vì tuyến giáp thai nhi chưa sản xuất hormon giáp cho tới tuần thứ 11 hoặc 12 của thai kỳ. Tăng năng giáp có thể giảm ở người mẹ khi thai phát triển nên ở một số người có thể giảm liều carbimazol, có khi ngừng điều trị trong 2 - 3 tháng trước khi đẻ.

Hormon giáp qua nhau thai rất ít, nên ít có khả năng bảo vệ cho thai nhi. Không nên dùng các hormon giáp trong khi mang thai, vì thuốc có thể che lấp các dấu hiệu thoái lui của cường giáp và tránh được tăng liều carbimazol một cách vô ích, gây thêm tác hại cho mẹ và thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Thiamazol là chất chuyển hóa của carbimazol bài tiết được vào sữa mẹ, có thể gây tai biến cho trẻ, vì nồng độ thiamazol trong huyết thanh và sữa mẹ gần bằng nhau. Nếu mẹ cần sử dụng thuốc thì phải dùng liều thấp nhất có tác dụng và phải sau khi uống thuốc được 4 giờ mới cho con bú.

Một nghiên cứu dùng liều mỗi ngày 15 mg carbimazol, hoặc 10 mg thiamazol, hoặc 150 mg propylthiouracil, và cho trẻ bú sau khi uống thuốc 4 giờ, chưa thấy tác hại cho trẻ. Chắc chắn hơn, nếu mẹ dùng thuốc thì không cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỷ lệ chung tác dụng không mong muốn là 2 - 14%, nặng dưới 1%. Tai biến xảy ra phụ thuộc vào liều dùng và thường xảy ra trong 6 - 8 tuần đầu tiên.

Thường gặp, ADR > 1/100

Da: Dị ứng, ban da, ngứa (2 - 4%).

Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hoá.

Máu: Giảm bạch cầu thường nhẹ và vừa. Nhưng khoảng 10% người bệnh cường giáp không điều trị, bạch cầu thường cũng giảm còn dưới 4 000/mm^3.

Toàn thân: Nhức đầu, sốt vừa và thoáng qua.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Máu: Suy tuỷ, mất bạch cầu hạt (0,03%, có tài liệu 0,7%) với các biểu hiện sốt nặng, ớn lạnh, nhiễm khuẩn họng, ho, đau miệng, giọng khàn. Thường xảy ra nhiều hơn đối với người bệnh cao tuổi hoặc dùng liều cao. Giảm prothrombin huyết, gây thiếu máu tiêu huyết.

Cơ xương khớp: Đau khớp, viêm khớp, đau cơ.

Da: Rụng tóc, hội chứng kiểu lupus ban đỏ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Gan: Vàng da ứ mật, viêm gan.

Thận: Viêm cầu thận.

Toàn thân: Nhức đầu, sốt nhẹ, mất vị giác, ù tai, giảm thính lực.

Chuyển hoá: Dùng liều cao và kéo dài có thể gây giảm năng giáp, tăng thể tích bướu giáp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi thấy đau họng, nhiễm khuẩn, ban da, sốt, ớn lạnh, người bệnh phải đến thầy thuốc kiểm tra huyết học. Nếu thấy mất bạch cầu hạt, suy tủy, phải ngừng điều trị, chăm sóc, điều trị triệu chứng và có thể phải truyền máu.

Vàng da ứ mật, viêm gan thường hiếm; nhưng nếu xảy ra, phải ngừng thuốc ngay, vì đã thấy có tử vong.

Đau cơ nhiều, phải xét nghiệm creatin phosphokinase; nếu tăng nhiều, phải giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Khi có độc tính với tai, phải ngừng carbimazol và thay bằng benzylthiouracil hoặc propylthiouracil.

Ban ngứa, dị ứng, có thể khắc phục bằng cách dùng thuốc kháng histamin mà không cần ngừng thuốc. Có thể thay carbimazol bằng thuốc thiouracil kháng giáp.

Liều lượng và cách dùng

Carbimazol có tác dụng ngăn chặn quá trình tổng hợp hormon giáp, giảm lượng hormon giáp vào tuần hoàn, do đó, làm giảm tình trạng nhiễm độc giáp.

Carbimazol không thể điều trị được nguyên nhân gây cường giáp. Vì vậy, nếu sau khi dùng thuốc được 12 đến 18 tháng (thường dưới 24 tháng) mà tình trạng nhiễm độc giáp vẫn còn thì phải cắt bỏ giáp hoặc dùng iod phóng xạ.

Người lớn:

Liều khởi đầu tùy thuộc vào tình trạng bệnh. Thông thường, với người lớn là 15 - 40 mg, có thể dùng đến 60 mg mỗi ngày, tùy theo cường giáp nhẹ, vừa hoặc nặng. Thường chia làm 3 lần uống, cách nhau 8 giờ vào bữa ăn. Nhưng cũng có thể dùng 1 - 2 lần trong ngày.

Carbimazol thường cải thiện được triệu chứng bệnh sau 1 - 3 tuần, và chức năng tuyến giáp sẽ trở lại bình thường sau 1 - 2 tháng. Khi hoạt động tuyến giáp của người bệnh trở về bình thường thì giảm liều dần, cho đến liều thấp nhất mà vẫn giữ được chức năng tuyến giáp bình thường. Thông thường, liều duy trì là 5 - 15 mg mỗi ngày tùy theo người bệnh.

Khi điều chỉnh để được liều duy trì, cần chú ý: Nếu dùng liều duy trì thấp quá, cường giáp lại xuất hiện hoặc tiến triển nặng lên; nếu liều duy trì cao quá, sẽ làm giảm năng giáp, tăng TSH, tăng thể tích bướu giáp.

Thời gian điều trị thường là 12 - 18 tháng.

Trẻ em:

Trẻ sơ sinh cho đến 12 tuổi dùng liều khởi đầu 0,25 mg/kg mỗi lần, ngày 3 lần. Trẻ 12 - 18 tuổi có thể dùng liều khởi đầu 10 mg mỗi lần, ngày 3 lần. Sau đó điều chỉnh liều tùy theo đáp ứng lâm sàng, có thể dùng liều cao hơn trong trường hợp nhiễm độc giáp nặng.

Sau một thời gian điều trị, khi thấy các biểu hiện lâm sàng giảm, xác định hàm lượng các hormon giáp, nếu thấy bình thường thì có thể ngừng thuốc. Nếu sau khi ngừng thuốc mà bệnh tái phát, phải dùng thuốc trở lại, hoặc điều trị bằng phương pháp khác.

Tương tác thuốc

Với aminophylin, oxtriphylin, theophylin, glycosid trợ tim, thuốc chẹn beta: Khi cường giáp, sự chuyển hóa các thuốc này tăng lên. Dùng carbimazol, nếu tuyến giáp trở về bình thường, cần giảm liều các thuốc này.

Với amiodaron, iodoglycerol, iod hoặc kali iodid: Các thuốc có iod làm giảm đáp ứng của cơ thể với carbimazol, vì vậy phải dùng tăng liều carbimazol (amiodaron có 37% iod).

Với thuốc chống đông dẫn chất coumarin hoặc indandion: Carbimazol có thể làm giảm prothrombin huyết, nên làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông uống. Do đó, cần điều chỉnh liều thuốc chống đông dựa vào thời gian prothrombin.

Iod phóng xạ ^{131}I: Thuốc kháng giáp có thể làm tuyến giáp giảm hấp thu ^{131}I. Hấp thu ^{131}I có thể tăng trở lại sau khi ngừng đột ngột thuốc kháng giáp 5 ngày.

Độ ổn định và bảo quản

Viên carbimazol được để trong bao bì kín, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Dùng liều cao và kéo dài carbimazol sẽ gây ra rất nhiều tai biến như đã nêu ở phần tác dụng không mong muốn, nhưng mức độ

nặng hơn. Nghiêm trọng nhất là suy tủy, mất bạch cầu hạt; đặc biệt là có thể dẫn đến tăng TSH, giảm năng tuyến giáp, tăng thể tích bướu giáp.

Cần chăm sóc bằng các biện pháp y tế, điều trị triệu chứng, có thể phải dùng kháng sinh hoặc corticoid, truyền máu nếu suy tủy và giảm bạch cầu nặng.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Bimaz; Carberoid; Carbinom; Gomatop; Navacarzol; Thycar.

CARBOPLATIN

Tên chung quốc tế: Carboplatin.

Mã ATC: L01XA02.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, hợp chất có platin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 50 mg, 150 mg và 450 mg bột đông khô màu trắng đã tiệt khuẩn. Mỗi lọ có thêm cùng khối lượng manitol, kèm ống dung môi để pha thành dung dịch 1%.

Lọ dung dịch 50 mg/5 ml, 150 mg/45 ml, 450 mg/45 ml, 600 mg/60 ml, dung dịch 10 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Carboplatin (cũng giống cisplatin) có tác dụng độc tế bào, chống ung thư và thuộc loại chất alkyl hoá. Carboplatin tạo thành liên kết chéo ở trong cùng một sợi hoặc giữa hai sợi của phân tử ADN, làm thay đổi cấu trúc của ADN, nên ức chế sự tổng hợp ADN. Thuốc không có tác dụng đặc hiệu trên một pha nào của chu kỳ phân chia tế bào.

Cũng giống như cisplatin, carboplatin cần phải được hoạt hóa trước khi có tác dụng chống ung thư, thông qua phản ứng thủy phân. Carboplatin là một hợp chất ổn định hơn và được hoạt hóa chậm hơn cisplatin. Để có mức độ gắn với ADN tương đương, cần phải có nồng độ carboplatin cao hơn cisplatin.

Giữa carboplatin và cisplatin có một mức độ kháng chéo cao. Tuy vậy, một số u kháng cisplatin lại có thể đáp ứng với carboplatin.

Về mặt lâm sàng, carboplatin được dung nạp tương đối tốt. So với cisplatin, carboplatin có tác dụng tương tự đối với một số ung thư (buồng trứng, phổi, đầu - cổ), nhưng lại kém tác dụng hơn đối với ung thư tinh hoàn. Carboplatin thường được ưa dùng đối với người bệnh bị suy thận, hoặc có nguy cơ cao bị nhiễm độc tai hoặc thần kinh; còn cisplatin lại thường được ưa dùng cho người bệnh có chức năng tủy xương bị suy giảm, có nguy cơ cao bị nhiễm khuẩn huyết, hoặc cần phải điều trị chống đông máu.

Dược động học

Sau khi truyền tĩnh mạch một liều duy nhất carboplatin cho người lớn bị ung thư, carboplatin, platin toàn phần và platin siêu lọc, đạt đến nồng độ đỉnh ngay. Nếu truyền tĩnh mạch một liều 290 - 370 mg/m^2 trong thời gian 30 - 40 phút cho người bệnh ung thư có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh của carboplatin, platin toàn phần và platin siêu lọc, trong huyết tương gần như không thay đổi trong 6 giờ đầu.

Nếu dùng liều từ 20 - 500 mg/m^2, nồng độ đỉnh carboplatin, platin tự do (được chuyển hóa từ carboplatin) và AUC trong huyết tương tỷ lệ thuận với liều dùng.

Khi tiêm nhỏ giọt vào màng bụng, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2 - 4 giờ và khoảng 60% liều dùng vào được tuần hoàn. Tuy nồng độ đỉnh platin siêu lọc trong dịch màng bụng vượt rõ nồng độ trong huyết tương, nhưng lượng platin từ màng bụng vào mô của u bị hạn chế.

Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch, carboplatin và các dẫn xuất chứa platin do carboplatin chuyển hóa sinh ra được phân bố rộng vào các mô và dịch cơ thể. Carboplatin không gắn vào protein huyết tương nhưng các dẫn xuất chứa platin gắn vào protein của mô và của huyết tương. Nồng độ cao nhất ở thận, gan, da và mô có u; nồng độ thấp ở mỡ và não. Platin được phân bố vào hồng cầu, với nồng độ tối đa là 2,5 micromol/lít, đạt được sau 6 giờ truyền tĩnh mạch liều carboplatin 290 - 370 mg/m^2.

Nửa đời carboplatin trong huyết tương là 1 - 2 giờ.

Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch carboplatin, nồng độ carboplatin và platin siêu lọc (gồm carboplatin và chất chuyển hóa của carboplatin không liên kết với protein) trong huyết tương giảm đi theo 2 pha. Trước hết là pha từ huyết tương vào mô, nên nồng độ carboplatin giảm nhanh. Sau đó, do carboplatin bị thải trừ khỏi huyết tương, nên nồng độ giảm xuống, làm cho carboplatin lại từ mô vào huyết tương. Vì vậy, trong pha này, nồng độ carboplatin giảm chậm.

Ở người ung thư có chức năng thận bình thường, nửa đời của pha đầu là 2 - 3 giờ; còn nửa đời của carboplatin trong huyết tương của pha 2, kéo dài 4 - 6 ngày. Sau 4 tuần, vẫn còn thấy một lượng nhỏ platin trong huyết tương.

Carboplatin và các chất chuyển hóa được thải trừ chủ yếu qua việc lọc ở tiểu cầu thận và bài xuất qua nước tiểu. Ở người bệnh ung thư có chức năng thận bình thường, khoảng 65% liều carboplatin tiêm tĩnh mạch được thải trừ qua nước tiểu sau 12 giờ và 71% sau 24 giờ. Carboplatin (cũng như carboplatin siêu lọc) được loại bỏ nhiều bằng lọc máu.

Chỉ định

Ung thư buồng trứng (từ giai đoạn Ic đến IV, sau phẫu thuật; tái phát, di căn sau điều trị), ung thư phổi (cả ung thư phổi tế bào nhỏ, cả ung thư phổi không tế bào nhỏ), ung thư đầu và cổ, u Wilms, u não, u nguyên bào thần kinh, ung thư tinh hoàn, ung thư bàng quang, u nguyên bào võng mạc tiến triển và tái phát ở trẻ em.

Chống chỉ định

Dị ứng với carboplatin, cisplatin, với bất kỳ thành phần nào của thuốc, với thuốc có platin hoặc manitol.

Suy tủy nặng, suy thận nặng.

Phụ nữ mang thai hoặc thời kỳ cho con bú (xem thêm ở dưới).

Thận trọng

Carboplatin là thuốc rất độc và có chỉ số điều trị thấp. Đáp ứng điều trị thường không xảy ra nếu không có biểu hiện độc. Vì vậy, thuốc chỉ được dùng dưới sự theo dõi chặt chẽ của thầy thuốc chuyên khoa ung thư, và phải có các phương tiện để xử lý các tai biến do phản ứng phản vệ có thể xảy ra (oxy, epinephrin, corticosteroid, thuốc kháng histamin...).

Phải xét nghiệm huyết học hàng tuần, vì thuốc dễ gây suy tuỷ. Bạch cầu giảm dễ dẫn đến nhiễm khuẩn, tiểu cầu giảm dễ dẫn đến xuất huyết. Người trước đây đã dùng thuốc ức chế tủy xương, hoặc đã được xạ trị, hoặc bị suy thận rất dễ bị suy tủy.

Phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận qua xác định độ thanh thải creatinin. Nếu suy thận nặng thì không được dùng carboplatin.

Đối với người cao tuổi (trên 65 tuổi), carboplatin dễ gây độc thần kinh, gây ra bệnh thần kinh ngoại biên, suy thận và suy tủy hơn người trẻ.

Số lượng trẻ em dùng thuốc còn ít, nhưng qua theo dõi, cũng thấy tai biến xảy ra như người lớn.

Thời kỳ mang thai

Carboplatin gây độc cho thai. Vì vậy, về nguyên tắc, không được dùng cho người mang thai. Tuy nhiên, nếu người bệnh bị đe dọa đến tính mạng, mà các phương pháp điều trị khác đều không có hiệu quả, thì cũng có thể dùng.

Người bệnh dùng carboplatin phải có biện pháp tránh thai. Phải thông báo cho người mang thai dùng thuốc và người đang dùng thuốc mà có thai biết là carboplatin gây độc nặng trên thai.

Thời kỳ cho con bú

Hiện chưa biết là thuốc có tiết được vào sữa mẹ hay không, nhưng đã biết thuốc gây độc hại nặng cho trẻ, nên nếu người mẹ dùng thuốc thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Carboplatin thường gây ra các tai biến rất nặng. Suy tủy xương là tai biến quan trọng nhất hạn chế việc sử dụng thuốc, thường dễ xảy ra ở người trước đó đã dùng thuốc chống ung thư (thí dụ cisplatin) hoặc xạ trị hoặc suy thận. Ngoài ra, các tai biến về tiêu hoá, thần kinh, mắt, tai và thận cũng khá phổ biến. Mức độ tác dụng phụ xảy ra phụ thuộc vào liều lượng thuốc, cách dùng thuốc đơn thuần hay phối hợp, chức năng gan, thận và cơ địa của người bệnh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, khó chịu.

Máu: Suy tủy xương: Đầu tiên là giảm tiểu cầu, rồi đến giảm bạch cầu, thiếu máu (70 - 90%), dễ bị xuất huyết.

Tiêu hoá: Buồn nôn và nôn (80 - 90%); đau bụng, ỉa chảy, táo bón, loét tiêu hóa do thuốc.

Thần kinh: Gồm dị cảm đầu chi, rung giật cơ, yếu cơ, mất vị giác, chuột rút, co giật. Độc thần kinh trung ương; độc thần kinh ngoại biên; đau chỗ u, đau người; suy nhược.

Tai: Giảm thính lực, ù tai.

Thận: Tăng creatinin - máu, giảm hệ số thanh lọc creatinin.

Gan: Tăng bilirubin, AST, phosphatase kiềm.

Điện giải: Giảm natri huyết, magiê huyết, calci huyết và kali huyết.

Niệu - sinh dục: Hoại tử hoặc thoái hóa ống thận, phù kẽ.

Dị ứng: Mẫn cảm, ban da, mày đay, ngứa.

Rụng tóc: Thường xảy ra khi phối hợp với cyclophosphamid.

Chỗ tiêm: Đỏ, phồng, đau. Có thể hoại tử nếu tiêm thuốc ra ngoài mạch.

Ít và hiếm gặp, ADR < 1/100

Toàn thân: Chán ăn, phản ứng phản vệ.

Tim - mạch: Độc với tim nặng (suy tim) có thể dẫn đến tử vong, nhưng không rõ có phải do carboplatin hay không; tai biến mạch não, tắc động mạch, hội chứng tăng urê huyết, tan huyết, rối loạn huyết áp.

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Mắt: Giảm thị lực ở các mức độ khác nhau, nhưng hồi phục được sau khi đã ngừng thuốc.

Khối u thứ phát

Trên đây là tai biến khi dùng carboplatin đơn độc. Khi dùng phối hợp với các thuốc khác (ví dụ với cyclophosphamid trong điều trị ung thư buồng trứng tiến triển), tỷ lệ và mức độ tai biến cao hơn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng phản vệ thường xuất hiện trong vòng vài phút sau khi dùng carboplatin. Khắc phục bằng cách tiêm tĩnh mạch epinephrin, corticosteroid và thuốc kháng histamin.

Khi bị suy tủy, phải ngừng thuốc cho đến khi bạch cầu trung tính vượt quá 2 000/mm^3 và tiểu cầu vượt quá 100 000/mm^3 mới được dùng lại thuốc. Điều trị triệu chứng. Dùng kháng sinh nếu bị nhiễm khuẩn; truyền máu, truyền khối tiểu cầu nếu bị xuất huyết nặng. Dùng các yếu tố kích thích tăng bạch cầu hạt, tăng hồng cầu như filgrastim, erythropoietin.

Nôn thường xảy ra sau khi dùng thuốc 6 - 12 giờ (có khi sau 24 giờ). Để hạn chế nôn, nên dùng trước thuốc chống nôn loại ức chế chọn lọc thụ thể serotonin (như granisetron, ondansetron) hoặc cisaprid, metoclopramid.

Các tai biến khác, nếu nặng, phải ngừng thuốc, cho đến khi phục hồi gần bình thường mới dùng thuốc trở lại.

Liều lượng và cách dùng

Pha thuốc và sử dụng:

Carboplatin thường được truyền tĩnh mạch trong 15 phút hoặc lâu hơn. Có thể truyền liên tục trong 24 giờ. Cũng có thể tiêm màng bụng. Kim tiêm, bơm tiêm, ống thông, dụng cụ tiêm truyền không được có nhôm. Nếu có nhôm, thuốc sẽ bị hỏng.

Phải rất thận trọng khi pha thuốc và khi thao tác với thuốc, không được để thuốc dây bẩn lên da. Thuốc bắn vào mắt có thể bị mù. Khi pha, thêm 5, 15 hoặc 45 ml nước cất tiêm, dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% vào các lọ 50 mg, 150 mg hoặc 450 mg để được dung dịch 10 mg/ml. Các dung dịch này, có thể được tiêm truyền trực tiếp hoặc pha loãng thêm với dung dịch tiêm glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% đến nồng độ 0,5 mg/ml.

Trước khi dùng, phải kiểm tra bằng mắt thường, xem thuốc có vẩn đục hoặc biến màu không. Nếu có, phải bỏ đi, không được dùng.

Phải tiêm thuốc vào trong mạch máu. Nếu tiêm ra ngoài mạch, có thể bị hoại tử.

Liều dùng:

Liều dùng của carboplatin phải dựa vào đáp ứng lâm sàng, sự dung nạp thuốc và độc tính, sao cho có kết quả điều trị tối ưu với tác dụng có hại ít nhất.

Liều khởi đầu phải dựa vào diện tích cơ thể, và phải tính toán dựa vào chức năng thận.

Liều thường dùng từ 300 - 450 mg/m^2.

Hoặc tính tổng liều theo công thức sau (công thức Chatelut):

Tổng liều (mg) = AUC đích (mg/ml/phút) x $Cl_{carboplatin}$ (ml/phút).

Trong đó, độ thanh thải $Cl_{carboplatin}$ được tính như sau:

Đối với nam:

$$Cl_{carboplatin}(ml/phút) = (0,134 \times P) + \frac{218 \times P \times (1 - 0,00457 \times T)}{C_{cr}}$$

Đối với nữ:

$$Cl_{carboplatin}(ml/phút) = (0,134 \times P) + \frac{0,686\,[218 \times P \times (1 - 0,00457 \times T)]}{C_{cr}}$$

Trong đó:

P là cân nặng (kg)

T là tuổi bệnh nhân (năm)

C_{cr} là nồng độ creatinin huyết thanh (micromol/lít)

AUC đích điển hình từ 5 - 7 mg/ml/phút tùy thuộc vào điều trị trước đó và các thuốc dùng phối hợp hoặc xạ trị. Khi dùng carboplatin đơn độc, trị số này là 5 (4 - 6) mg/ml/phút nếu trước đấy đã dùng hóa trị liệu và là 7 (6 - 8) mg/ml/phút nếu trước đấy chưa dùng hóa trị liệu.

Chú ý: Liều tính theo công thức trên được tính bằng mg chứ không phải mg/m^2. Không áp dụng công thức này để tính liều cho trẻ em hoặc người được lọc máu.

Tổng liều cao có thể dùng tới 1 600 mg/m^2 chia liều trong vài ngày,

được sử dụng trong hóa trị liệu liều cao kết hợp với truyền tế bào gốc. Dùng liều lặp lại phải sau ít nhất 4 tuần trở lên. Chỉ dùng khi các thông số huyết học đã phục hồi ở mức chấp nhận được. Phải chuẩn bị sẵn sàng các phương tiện để xử lý các tai biến có thể xảy ra.

Khi kết hợp với thuốc khác, phải có phác đồ cụ thể liều lượng của mỗi thuốc và trình tự dùng các thuốc.

Ung thư buồng trứng

Để điều trị ung thư buồng trứng tiến triển (giai đoạn III và giai đoạn IV), cần phối hợp với thuốc khác (ví dụ cyclophosphamid). Liều khởi đầu carboplatin cho người lớn là 300 mg/m^2. Liều dùng cho lần sau phải điều chỉnh tuỳ theo mức giảm các huyết cầu trong lần điều trị trước, và chỉ dùng khi các huyết cầu đã trở về giới hạn chấp nhận được. Ngoài ra, liều carboplatin còn phải tính toán dựa vào chức năng thận (xem ở dưới). Dùng liều lần sau, phải sau 4 tuần, hoặc lâu hơn nếu độc tính trên máu phục hồi chậm. Tổng một đợt điều trị là 6 lần.

Khi dùng carboplatin đơn độc để điều trị ung thư buồng trứng tái phát, liều khởi đầu là 360 mg/m^2, 4 tuần một lần (hoặc lâu hơn, nếu độc tính trên máu phục hồi chậm). Chỉ dùng lại carboplatin, nếu số lượng huyết cầu đã trở về giới hạn chấp nhận được. Điều chỉnh liều, tùy theo mức độ giảm huyết cầu trong lần dùng trước.

Nếu người bệnh không bị độc tính với máu đáng kể (trên 100 000/mm^3 với tiểu cầu và trên 2 000/mm^3 với bạch cầu) trong lần dùng thuốc trước, thì lần này, dù dùng carboplatin đơn độc hay phối hợp, cũng nên tăng liều carboplatin lên 25%.

Đối với người bệnh có độc tính trên máu ở mức nhẹ đến vừa (tiểu cầu 50 000/mm^3 - 100 000/mm^3 và bạch cầu trung tính 500 - 2 000/mm^3) thì liều dùng lần sau bằng liều lần trước.

Đối với người bệnh có độc tính trên máu ở mức vừa đến nặng (tiểu cầu dưới 50 000/mm^3 và bạch cầu trung tính dưới 500/mm^3) ở lần trước, thì lần này giảm liều đi 25%.

Nếu sau 2 lần giảm, liều chỉ còn bằng 50% liều ban đầu mà vẫn giảm các huyết cầu từ vừa đến nặng, có thể thay carboplatin bằng cisplatin, vì cisplatin có độc tính trên tủy xương thấp hơn carboplatin.

Các loại ung thư khác đã nêu ở phần chỉ định

Liều carboplatin dùng điều trị các loại ung thư khác cũng tương tự như ung thư buồng trứng. Tuy nhiên, liều khởi đầu đã có người dùng đến 400 mg/m^2.

Liều cho người suy thận

Người bệnh có độ thanh thải creatinin dưới 60 ml/phút có nguy cơ suy tủy cao; vì thế, cần giảm liều. Nếu độ thanh thải creatinin là 41 - 59 ml/phút, liều khởi đầu là 250 mg/m^2. Nếu độ thanh thải 16 - 40 ml/phút, liều khởi đầu là 200 mg/m^2.

Liều dùng lần sau cũng phải được điều chỉnh tùy theo sự dung nạp, đáp ứng điều trị và mức độ suy tủy.

Liều trẻ em: Với hiểu biết hiện nay, không thể khuyến cáo một liều đặc biệt nào để dùng cho trẻ em.

Tương tác thuốc

Dùng phối hợp với thuốc khác cũng gây suy tủy hoặc xạ trị sẽ làm tăng độc tính trên máu. Vì vậy, nếu người bệnh dùng thuốc phối hợp, phải theo dõi thật thận trọng. Liều dùng và thời gian dùng phải điều chỉnh sao cho độc tính ở mức chấp nhận được. Ngoài ra, độc tính trên máu cũng nặng hơn ở những người đã dùng thuốc chống ung thư trước đó. Khi phối hợp với cyclophosphamid, độc tính trên máu (gây suy tuỷ), độc tính trên tiêu hoá, thần kinh, trên thính giác và thị giác đều tăng lên nhiều.

Bản thân carboplatin cũng gây độc với thận, nhưng khả năng gây độc chỉ từ nhẹ đến vừa phải. Nếu phối hợp với aminoglycosid hoặc thuốc cũng gây độc cho thận sẽ làm tăng mạnh độc tính trên thận và thính giác. Nếu phải phối hợp, cần rất thận trọng.

Khi được dùng phối hợp, các thuốc có tác dụng độc lên thính giác (aminoglycosid, furosemid, ifosfamid) sẽ làm tăng tác dụng độc trên thính giác của carboplatin.

Dùng phối hợp carboplatin với các thuốc khác gây nôn sẽ làm tăng nôn.

Warfarin: Tăng tác dụng dễ gây chảy máu khi phối hợp với carboplatin.

Phenytoin: Nồng độ phenytoin có thể giảm khi dùng đồng thời với carboplatin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc bột carboplatin đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C.

Bột carboplatin pha với nước cất tiêm, dung dịch tiêm glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% thành dung dịch 10 mg/ml (1%) ổn định được 8 giờ ở nhiệt độ 25 ^{o}C. Dung dịch 1% trong nước cất có pH 5 -7.

Dung dịch carboplatin trong dung dịch tiêm natri clorid 0,9% để ở 25 ^{o}C, nồng độ giảm 5% sau 24 giờ. Nếu nồng độ natri clorid thấp hơn, nồng độ carboplatin giảm ít hơn. Nếu pha trong glucose 5%, carboplatin ổn định trong 24 giờ.

Dung dịch carboplatin trong glucose 5% ổn định trong 7 ngày ở 25 ^{o}C, nếu đựng trong túi nhựa PVC và tránh ánh sáng.

Tuy kết quả nghiên cứu bảo quản như đã trình bày ở trên, nhưng dung dịch carboplatin pha ra, nên dùng trong vòng 8 giờ.

Tương kỵ

Carboplatin phản ứng với nhôm gây kết tủa và làm mất tác dụng. Các kim tiêm, bơm tiêm, ống thông, dụng cụ pha chế và sử dụng thuốc có nhôm không được dùng khi sử dụng carboplatin.

Quá liều và xử trí

Khi dùng quá liều sẽ xuất hiện rất nhiều biểu hiện độc, nặng nhất là suy tủy và độc với gan. Kế đó là độc tính với thận, thần kinh, thính giác, tiêu hoá.

Xử trí:

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

Khi biết là dùng quá liều, trước tiên phải ngừng thuốc.

Điều trị triệu chứng. Các phản ứng quá mẫn (biểu hiện phù mặt, co thắt phế quản, nhịp tim nhanh, huyết áp hạ) nên xử trí bằng tiêm tĩnh mạch epinephrin, corticosteroid, thuốc kháng histamin.

Để chống suy tuỷ, cần truyền máu, hoặc truyền riêng tiểu cầu, hồng cầu, dùng thuốc kích thích dòng tế bào bạch cầu.

Về nguyên tắc, carboplatin có thể thẩm tách máu được, nhưng còn chưa biết phương pháp này có tăng thải trừ carboplatin được không, vì carboplatin và các chất chuyển hóa của nó ở dạng tự do, không liên kết với protein trong huyết tương, có hàm lượng thấp.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Carbosin; Carboxtie; DBL Carboplatin; Kemocarb; Megaflazin; Placarbo.

CARVEDILOL

Tên chung quốc tế: Carvedilol.

Mã ATC: C07AG02.

Loại thuốc: Thuốc ức chế không chọn lọc thụ thể beta-adrenergic, chống tăng huyết áp, chống đau thắt ngực và suy tim sung huyết.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 3,125 mg; 6,25 mg; 12,5 mg; 25 mg.

Một số chế phẩm giải phóng dược chất có kiểm soát chứa carvedilol phosphat hemihydrat đã được sử dụng.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Carvedilol là một hỗn hợp racemic có tác dụng giãn mạch do chẹn không chọn lọc thụ thể beta-adrenergic, chẹn chọn lọc alpha$_1$ -adrenergic và ở liều cao còn có tác dụng chẹn kênh calci. Carvedilol không có tác dụng nội tại giống giao cảm nhưng có tác dụng vững bền màng tế bào yếu. Ngoài ra, carvedilol còn có tác dụng chống oxy hóa.

Nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh khi dùng kết hợp thuốc chẹn thụ thể alpha$_1$ và beta làm tần số tim hơi giảm hoặc không thay đổi khi nghỉ ngơi, duy trì phân số tống máu và lưu lượng máu ở thận và ngoại biên.

Dược động học

Carvedilol hấp thu không hoàn toàn ở đường tiêu hóa và bị chuyển hóa mạnh lần đầu qua gan nên khả dụng sinh học tuyệt đối dao động 20 - 25%. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau khi uống khoảng 1 - 2 giờ. Nồng độ trong huyết tương tăng tuyến tính với liều, trong phạm vi liều khuyên dùng. Trong máu thuốc gắn vào protein khoảng 98%.

Thể tích phân bố khoảng 2 lít/kg. Độ thanh thải huyết tương bình thường khoảng 590 ml/phút. Thuốc được chuyển hóa mạnh ở gan thông qua CYP 2D6 và CYP 2C9.

Ba chất chuyển hóa đều có hoạt tính chẹn thụ thể beta, nhưng do nồng độ các chất này ở trong máu thấp và tác dụng giãn mạch yếu nên không góp phần đáng kể vào tác dụng của thuốc.

Các chất chuyển hóa thải trừ chủ yếu qua gan và chỉ khoảng 15% liều uống được thải trừ qua thận. Do vậy, không cần chỉnh liều carvedilol ở người suy thận.

Nửa đời thải trừ của carvedilol là 6 - 10 giờ sau khi uống.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Thuốc có thể dùng một mình hoặc kết hợp với thuốc khác, đặc biệt với thuốc lợi tiểu loại thiazid.

Điều trị suy tim: Carvedilol được dùng kết hợp với digoxin, thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin để điều trị suy tim sung huyết vừa đến nặng do thiếu máu cục bộ hoặc bệnh cơ tim, để giảm tiến triển của bệnh (đã được chứng minh bằng tỷ lệ tử vong, thời gian điều trị tim mạch tại bệnh viện, hoặc cần thiết phải điều chỉnh thuốc điều trị suy tim khác).

Đau thắt ngực.

Chống chỉ định

Suy tim cấp.

Suy tim sung huyết mất bù (NYHA độ III - IV) chưa được điều trị với phác đồ chuẩn.

Hen phế quản hoặc bệnh co thắt phế quản (có thể dẫn đến cơn hen).

Sốc do tim, nhịp tim chậm nặng hoặc blốc nhĩ - thất độ II hoặc độ III.

Suy gan có triệu chứng, suy gan nặng.

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Phải sử dụng thận trọng carvedilol ở người bệnh suy tim sung huyết điều trị với digitalin, thuốc lợi tiểu, hoặc thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin vì hiệp đồng tác dụng gây tụt huyết áp hoặc/và dẫn truyền nhĩ - thất có thể bị chậm lại.

Phải sử dụng thận trọng ở người bệnh có đái tháo đường không hoặc khó kiểm soát, vì thuốc chẹn thụ thể beta có thể che lấp triệu chứng giảm glucose huyết.

Phải ngừng điều trị khi thấy xuất hiện dấu hiệu thương tổn gan.

Phải sử dụng thận trọng ở người có bệnh động mạch ngoại biên, người bệnh gây mê, người có hội chứng nhiễm độc giáp.

Nếu người bệnh không dung nạp các thuốc chống tăng huyết áp khác, có thể dùng thận trọng liều rất nhỏ carvedilol cho người tăng huyết áp có bệnh phổi tắt nghẽn mạn tính.

Tránh ngừng thuốc đột ngột, phải ngừng thuốc trong thời gian 1 - 2 tuần.

Phải cân nhắc nguy cơ loạn nhịp tim, nếu dùng carvedilol đồng thời với ngừi thuốc mê. Phải cân nhắc nguy cơ nếu kết hợp carvedilol với thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I.

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu lực của carvedilol ở trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Carvedilol đã gây tác hại lâm sàng trên thai. Chỉ dùng thuốc này trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích mong đợi lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra và như thường lệ, không dùng trong ba tháng cuối của thời kỳ mang thai hoặc gần lúc đẻ.

Tác dụng không mong muốn đối với thai như nhịp tim chậm, giảm huyết áp, ức chế hô hấp, giảm glucose - máu và giảm thân nhiệt ở trẻ sơ sinh có thể do mang thai đã dùng carvedilol.

Thời kỳ cho con bú

Carvedilol có thể bài tiết vào sữa mẹ. Chưa thấy nguy cơ tác dụng không mong muốn ở trẻ bú mẹ. Tuy nhiên, để phòng các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra, người đang cho con bú không nên dùng carvedilol hoặc đang dùng thuốc thì ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phần lớn tác dụng không mong muốn có tính chất tạm thời và hết sau một thời gian. Đa số tác dụng này xảy ra khi bắt đầu điều trị. Tác dụng không mong muốn liên quan chủ yếu với cơ chế tác dụng dược lý và với liều. Thường gặp nhất là chóng mặt (khoảng 10%) và nhức đầu (khoảng 5%).

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu, đau cơ, mệt mỏi, khó thở.

Tuần hoàn: Chóng mặt, hạ huyết áp tư thế.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Tuần hoàn: Nhịp tim chậm.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, đau bụng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Tăng tiểu cầu, giảm bạch cầu.

Tuần hoàn: Kém điều hòa tuần hoàn ngoại biên, ngất.

TKTW: Trầm cảm, rối loạn giấc ngủ, dị cảm.

Tiêu hóa: Nôn, táo bón.

Da: Mày đay, ngứa, vảy nến.

Gan: Tăng transaminase gan.

Mắt: Giảm tiết nước mắt, kích ứng.

Hô hấp: Ngạt mũi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể giảm thiểu nguy cơ chậm nhịp tim và tác dụng không mong muốn khác bằng cách bắt đầu điều trị với liều thấp, rồi tăng dần liều, theo dõi cẩn thận số đo huyết áp tâm trương và tần số tim, và uống carvedilol cùng thức ăn.

Cần giảm liều nếu tần số mạch giảm xuống dưới 55 chu kỳ mỗi phút. Tránh ngừng thuốc đột ngột.

Người bệnh phải tránh đứng lên đột ngột hoặc đứng yên trong thời gian dài; cần nằm nghỉ nếu thấy chóng mặt hoặc lả đi và hỏi ý kiến thầy thuốc về giảm liều.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Để hạn chế nguy cơ tụt huyết áp thế đứng, carvedilol cần được khuyến cáo uống cùng với thức ăn. Ngoài ra, nhà sản xuất gợi ý biểu hiện giãn mạch ở người bệnh dùng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển có thể giảm bằng cách dùng carvedilol 2 giờ trước khi dùng thuốc ức chế enzym chuyển.

Liều lượng:

Tăng huyết áp: khởi đầu dùng liều đầu tiên 12,5 mg, ngày uống 1 lần; sau 2 ngày tăng lên 25 mg, uống ngày 1 lần. Một cách khác, liều đầu tiên 6,25 mg ngày uống 2 lần, sau 1 đến 2 tuần tăng lên tới 12,5 mg, ngày uống 2 lần. Nếu cần, liều có thể tăng thêm, cách nhau ít nhất 2 tuần, cho tới tối đa 50 mg, ngày uống 1 lần, hoặc chia làm nhiều liều. Đối với người cao tuổi, 12,5 mg ngày uống 1 lần có thể có hiệu quả.

Đau thắt ngực: Khởi đầu dùng liều 12,5 mg, ngày uống 2 lần; sau 2 ngày tăng tới 25 mg, ngày 2 lần.

Suy tim:

Trước khi bắt đầu liệu pháp carvedilol cho suy tim sung huyết, người bệnh phải được điều trị suy tim với phác đồ chuẩn gồm: glycosid trợ tim, thuốc lợi tiểu, và/hoặc thuốc ức chế enzym chuyển angiotesin, phải được ổn định với liều các thuốc đó.

Uống 3,125 mg/ngày 2 lần trong 2 tuần. Sau đó, nếu bệnh nhân dung nạp được liều có thể tăng tới 6,25 mg, ngày uống 2 lần. Có thể tăng liều dần dần sau khoảng cách 2 tuần và tối đa không vượt quá 25 mg, ngày uống 2 lần đối với người bệnh cân nặng dưới 85 kg hoặc suy tim nặng hoặc 50 mg, ngày uống 2 lần đối với người cân nặng trên 85 kg hoặc suy tim nhẹ và trung bình.

Đối với trẻ em tuổi từ 2 đến 18 bị suy tim liều khởi đầu uống 50 µg/kg (tối đa 3,125 mg), ngày uống 2 lần trong 2 tuần. Sau đó, nếu bệnh nhân dung nạp được, liều có thể tăng tới 350 µg/kg (tối đa 25 mg), ngày uống 2 lần.

Bệnh nhân có rối loạn thất trái sau nhồi máu cơ tim, liều khởi đầu 6,25 mg, ngày uống 2 lần, sau 3 - 10 ngày có thể tăng liều 12,5 mg, ngày uống 2 lần và liều cuối cùng có thể dùng 25 mg, ngày uống 2 lần.

Nguy cơ suy tim mất bù và/hoặc giảm huyết áp nặng cao nhất trong 30 ngày đầu điều trị.

Bệnh cơ tim vô căn: 6,25 - 25 mg/lần, ngày uống 2 lần.

Tương tác thuốc

Rifampicin có thể giảm nồng độ huyết tương của carvedilol tới 70%.

Tác dụng của các thuốc chẹn beta khác giảm khi kết hợp với muối nhôm, barbiturat, muối calci, cholestyramin, colestipol, thuốc chẹn không chọn lọc thụ thể α_1, penicilin (ampicilin), salicylat, và sulfinpyrazon do giảm khả dụng sinh học và nồng độ huyết tương.

Carvedilol có thể tăng tác dụng của thuốc chống đái tháo đường, thuốc chẹn kênh - calci, digoxin.

Tương tác của carvedilol với clonidin có thể dẫn đến tác dụng làm tăng huyết áp và giảm nhịp tim.

Cimetidin làm tăng tác dụng và khả dụng sinh học của carvedilol.

Những thuốc khác có khả năng làm tăng nồng độ và tác dụng của carvedilol bao gồm quinidin, fluoxetin, paroxetin, và propafenon vì những thuốc này ức chế CYP2D6.

Carvedilol làm tăng nồng độ digoxin khoảng 20% khi uống cùng một lúc.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén carvedilol ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng và ẩm.

Quá liều và xử trí

Quá liều carvedilol và một số thuốc chẹn thụ thể beta khác thường gây ra tụt huyết áp, chậm nhịp tim, suy tim, sốc tim, ngừng tim. Ngoài ra, carvedilol còn có thể gây ra co thắt phế quản, nôn, lú lẫn, động kinh toàn thể.

Khi có các triệu chứng quá liều bệnh nhân cần phải được nằm đầu thấp và đưa vào khu cấp cứu. Trước hết bệnh nhân phải được rửa dạ dày, sau đó tùy vào dấu hiệu quá liều sẽ tiến hành các bước sau:

Nếu nhịp tim rất chậm: Tiêm tĩnh mạch atropin 2 mg.

Hỗ trợ chức năng tim: Tiêm tĩnh mạch glucagon 5 mg nhanh trong 30 giây, tiếp theo dùng dobutamin hoặc isoprenalin hoặc adrenalin dựa trên cân nặng của bệnh nhân.

Nếu nhịp chậm không đáp ứng với thuốc cần phải đặt máy tạo nhịp tạm thời cho bệnh nhân.

Trường hợp xuất hiện dấu hiệu co thắt phế quản cần tiêm tĩnh mạch aminophylin.

Nếu xuất hiện dấu hiệu động kinh, tiêm tĩnh mạch chậm diazepam hoặc clonazepam.

Trường hợp quá liều có dấu hiệu sốc tim nặng, cần tiếp tục duy trì phác đồ trên trong vòng 7 - 10 giờ.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Cadalol; Carca; Carloten; Carsantin; Carvas; Carvedol; Carvestad; Carvesyl; Carvialob; Carvil 12.5; Cavedil; Cavelol; Conpres; Coryol; Dilatrend; Hytenol; Peruzi; Scodilol; Suncardivas; Syntrend; Talliton; Tecarved; V-Bloc; Vecalol; Vedicard; Vycadil 3.125; Wirobar Tab.

CEFACLOR

Tên chung quốc tế: Cefaclor.

Mã ATC: J01DC04.

Loại thuốc: Kháng sinh uống, nhóm cephalosporin thế hệ 2.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dùng dưới dạng cefaclor monohydrat. Liều và hàm lượng biểu thị theo cefaclor khan.

Nang mềm và nang cứng: 250 mg, 500 mg.

Bột hoặc hạt để pha hỗn dịch trong nước, chứa 125 mg/5 ml (75 ml, 150 ml); 187 mg/5 ml (50 ml, 100 ml); 250 mg/5 ml (75 ml, 150 ml); 375 mg/5 ml (50 ml, 100 ml).

Viên nén giải phóng kéo dài: 375 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefaclor là một kháng sinh cephalosporin uống, bán tổng hợp, thế hệ 2, có tác dụng diệt vi khuẩn đang trong giai đoạn phát triển và phân chia bằng cách ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào các protein gắn với penicilin (Penicilin binding protein, PBP), là các protein tham gia vào thành phần cấu tạo màng tế bào vi khuẩn, đóng vai trò là enzym xúc tác cho giai đoạn cuối cùng của quá trình tổng hợp thành tế bào. Kết quả là thành tế bào được tổng hợp sẽ bị yếu đi và không bền dưới tác động của áp lực thẩm thấu. Ái lực gắn của cefaclor với PBP của các loại khác nhau sẽ quyết định phổ tác dụng của thuốc.

Cũng như các kháng sinh beta-lactam khác, tác dụng diệt khuẩn của cefaclor phụ thuộc vào thời gian. Do vậy, mục tiêu cần đạt của chế độ liều là tối ưu hóa khoảng thời gian phơi nhiễm của vi khuẩn với thuốc. Thời gian nồng độ thuốc trong máu lớn hơn nồng độ

ức chế tối thiểu của kháng sinh với vi khuẩn phân lập (T > MIC) là thông số dược động học/dược lực học có liên quan chặt chẽ đến hiệu quả điều trị của cefaclor. T > MIC cần đạt ít nhất 40 - 50% khoảng cách giữa hai lần đưa thuốc.

Cefaclor có tác dụng *in vitro* đối với cầu khuẩn Gram dương tương tự cefalexin nhưng có tác dụng mạnh hơn đối với các vi khuẩn Gram âm, đặc biệt với *Haemophilus influenzae* và *Moraxella catarrhalis,* ngay cả với *H. influenzae* và *M. catarrhalis* sinh ra beta lactamase. Tuy nhiên, tác dụng trên tụ cầu sinh beta-lactamase và penicilinase thì yếu hơn cefalexin.

Trên *in vitro*, cefaclor có tác dụng đối với phần lớn các chủng vi khuẩn sau, phân lập được từ người bệnh:

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương: *Staphylococcus*, kể cả những chủng sinh ra penicilinase, coagulase dương tính, coagulase âm tính, tuy nhiên có biểu hiện kháng chéo giữa cefaclor và methicilin; *Streptococcus pneumoniae; Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* tan máu beta nhóm A); *Propionibacterium acnes; Corynebacterium diphtheriae.* Vi khuẩn hiếu khí Gram âm: *Moraxella catarrhalis; Haemophilus influenzae* (kể cả những chủng sinh ra beta lactamase, kháng ampicilin); *Escherichia coli; Proteus mirabilis; Klebsiella* spp.*; Citrobacter diversus; Neisseria gonorrhoeae;*

Vi khuẩn kỵ khí: *Bacteroides* spp. (ngoại trừ *Bacteroides fragilis* là kháng); các *Peptococcus;* các *Peptostreptococcus.*

Cefaclor không có tác dụng đối với *Pseudomonas* spp. hoặc *Acinobacter* spp., *Staphylococcus* kháng methicilin, tất cả các chủng *Enterococcus* (ví dụ như *Enterococcus faecalis* cũng như phần lớn các chủng *Enterobacter* spp.), *Serratia* spp., *Morganella morganii, Proteus vulgaris* và *Providencia rettgeri.*

Kháng thuốc:

Vi khuẩn kháng lại cefaclor chủ yếu theo cơ chế biến đổi PBP đích, sinh beta lactamase hoặc làm giảm tính thấm của cefaclor qua màng tế bào vi khuẩn.

Hiện nay, một số chủng vi khuẩn nhạy cảm đã trở nên kháng với cefaclor và các kháng sinh cephalosporin thế hệ 2 khác, đặc biệt là các chủng *Streptococcus pneumoniae* kháng penicilin, các chủng *Klebsiella pneumoniae* và *E. coli* sinh beta-lactamase hoạt phổ rộng (Extended spectrum beta lactamase, ESBL).

Dược động học

Cefaclor bền vững với acid dịch vị và được hấp thu tốt sau khi uống lúc đói. Với liều 250 mg và 500 mg dạng viên nang uống lúc đói, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương tương ứng khoảng 7 và 13 microgam/ml, đạt được sau 30 đến 60 phút. Sau khi uống 500 mg viên nén giải phóng kéo dài lúc đói, nồng độ đỉnh trong huyết tương vào khoảng 5,4 microgam/ml, đạt được sau 90 phút. Thức ăn làm chậm hấp thu, nhưng tổng lượng thuốc được hấp thu vẫn không đổi, nồng độ đỉnh chỉ đạt được từ 50% đến 75% nồng độ đỉnh ở người bệnh uống lúc đói và thường xuất hiện muộn hơn từ 45 đến 60 phút. Nửa đời thải trừ của cefaclor trong huyết tương từ 30 đến 60 phút; thời gian này thường kéo dài hơn một chút ở người có chức năng thận giảm. Khoảng 25% cefaclor liên kết với protein huyết tương. Nếu mất chức năng thận hoàn toàn, nửa đời thải trừ kéo dài từ 2,3 đến 2,8 giờ. Nồng độ cefaclor trong huyết thanh vượt quá nồng độ ức chế tối thiểu, đối với phần lớn các vi khuẩn nhạy cảm, ít nhất 4 giờ sau khi uống liều điều trị.

Cefaclor phân bố rộng khắp cơ thể; đi qua nhau thai và bài tiết trong sữa mẹ ở nồng độ thấp. Cefaclor thải trừ nhanh chóng qua thận; tới 85% liều sử dụng được thải trừ qua nước tiểu ở dạng nguyên vẹn trong vòng 8 giờ, phần lớn thải trừ trong 2 giờ đầu ở người có chức năng thận bình thường. Cefaclor đạt nồng độ cao trong nước tiểu trong vòng 8 giờ sau khi uống, trong khoảng 8 giờ này nồng độ đỉnh trong nước tiểu đạt được 600 và 900 microgam/ml sau các liều sử dụng tương ứng 250 và 500 mg. Probenecid làm chậm bài tiết cefaclor. Một ít cefaclor được đào thải qua thẩm phân máu.

Chỉ định

Các nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và hô hấp dưới mức độ nhẹ và vừa do các vi khuẩn nhạy cảm, đặc biệt sau khi đã dùng các kháng sinh thông thường (do "Chương trình quốc gia chống nhiễm khuẩn hô hấp cấp" khuyến cáo) mà bị thất bại: viêm tai giữa cấp, viêm xoang cấp, viêm họng, viêm amidan tái phát nhiều lần, viêm phế quản cấp có bội nhiễm, viêm phổi, đợt bùng phát của viêm phế quản mạn tính. Đối với viêm họng cấp do *Streptococcus* beta tan máu nhóm A, thuốc được ưa dùng đầu tiên là penicilin V để phòng bệnh thấp tim.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng do các chủng vi khuẩn nhạy cảm (bao gồm viêm thận - bể thận và viêm bàng quang). Không dùng cho trường hợp viêm tuyến tiền liệt vì thuốc khó thấm vào tổ chức này.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm do các chủng *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với methicilin và *Streptococcus pyogenes* nhạy cảm.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử dị ứng/quá mẫn với cefaclor và kháng sinh nhóm cephalosporin.

Thận trọng

Thận trong với các người bệnh có tiền sử mẫn cảm với cephalosporin, đặc biệt với cefaclor, hoặc với penicilin, hoặc với các thuốc khác. Người bệnh dị ứng với penicilin có thể mẫn cảm chéo (5 - 10% số trường hợp).

Cefaclor dùng dài ngày có thể gây viêm đại tràng giả mạc do *Clostridium difficile*. Thận trọng đối với người bệnh có tiền sử đường tiêu hóa, đặc biệt viêm đại tràng. Cần nghi ngờ viêm đại tràng giả mạc khi xuất hiện tiêu chảy kéo dài, phân có máu ở bệnh nhân đang dùng hoặc trong vòng 2 tháng sau khi dừng liệu pháp kháng sinh.

Cần thận trọng khi dùng cefaclor cho người có chức năng thận suy giảm nặng. Vì nửa đời thải trừ của cefaclor ở người bệnh vô niệu là 2,3 - 2,8 giờ (so với 0,6 - 0,9 giờ ở người bình thường) nên thường không cần điều chỉnh liều đối với người bệnh suy thận trung bình nhưng phải giảm liều ở người suy thận nặng. Vì kinh nghiệm lâm sàng trong sử dụng cefaclor còn hạn chế, nên cần theo dõi lâm sàng. Cần theo dõi chức năng thận trong khi điều trị bằng cefaclor phối hợp với các kháng sinh có tiềm năng gây độc cho thận (như nhóm kháng sinh aminosid) hoặc với thuốc lợi niệu furosemid, acid ethacrynic.

Test Coombs dương tính trong khi điều trị bằng cefaclor. Trong khi làm phản ứng chéo truyền máu hoặc thử test Coombs ở trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng cefaclor trước khi đẻ, phản ứng này có thể dương tính do thuốc.

Tìm glucose niệu bằng các chất khử có thể dương tính giả. Phản ứng dương tính giả sẽ không xảy ra nếu dùng phương pháp phát hiện đặc hiệu bằng glucose oxydase.

Độ an toàn và hiệu quả của viên nang cefaclor và hỗn dịch uống cefaclor cho bệnh nhi dưới 1 tháng tuổi chưa được thiết lập. Độ an toàn và hiệu quả của viên nén giải phóng kéo dài cefaclor cho trẻ em dưới 16 tuổi chưa được thiết lập.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật với liều gấp từ 3 - 5 lần liều tối đa dùng cho người (1 500 mg/ngày) không cho thấy bằng chứng gây ảnh hưởng đến bào thai của thuốc. Kháng sinh cephalosporin thường được coi là an toàn khi sử dụng cho phụ nữ có thai. Tuy nhiên, do chưa có công trình nào được nghiên cứu đầy đủ ở người

mang thai nên cefaclor chỉ được chỉ định dùng ở người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Nồng độ cefaclor trong sữa mẹ rất thấp (0,16 - 0,21 microgam/ml sau khi mẹ dùng liều duy nhất 500 mg). Tác động của thuốc trên trẻ đang bú mẹ chưa rõ nhưng nên cần thận trọng khi thấy trẻ bị ỉa chảy, tưa và nổi ban. Nên cân nhắc việc ngừng cho con bú trong thời gian mẹ dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ước tính gặp ở khoảng 4% người bệnh dùng cefaclor. Ban da và ỉa chảy thường gặp nhất.

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin.

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Da: Ban da dạng sởi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Test Coombs trực tiếp dương tính.

Máu: Tăng tế bào lympho, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Da: Ngứa, nổi mày đay.

Tiết niệu - sinh dục: Ngứa bộ phận sinh dục, viêm âm đạo, bệnh nấm *Candida.*

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, sốt, triệu chứng giống bệnh huyết thanh (thường gặp ở bệnh nhi dưới 6 tuổi). Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), ban da mụn mủ toàn thân.

Phản ứng giống bệnh huyết thanh hay gặp ở trẻ em hơn người lớn: Ban đa dạng, viêm hoặc đau khớp, sốt hoặc không, có thể kèm theo hạch to, protein niệu.

Máu: Giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả.

Gan: Tăng enzym gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm), viêm gan và vàng da ứ mật.

Thận: Viêm thận kẽ hồi phục, tăng nhẹ urê huyết hoặc creatinin huyết thanh hoặc xét nghiệm nước tiểu không bình thường.

Thần kinh trung ương: Cơn động kinh (với liều cao và suy giảm chức năng thận), tăng kích động, đau đầu, tình trạng bồn chồn, mất ngủ, lú lẫn, tăng trương lực, chóng mặt, ảo giác và ngủ gà.

Bộ phận khác: Đau khớp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng sử dụng cefaclor nếu xảy ra dị ứng. Các triệu chứng quá mẫn có thể dai dẳng trong một vài tháng. Trong trường hợp dị ứng hoặc phản ứng quá mẫn nghiêm trọng cần tiến hành điều trị hỗ trợ (duy trì thông khí, thở oxy, sử dụng adrenalin, tiêm tĩnh mạch corticosteroid).

Ngừng điều trị nếu bị ỉa chảy nặng.

Các trường hợp bị viêm đại tràng màng giả do *Clostridium difficile* phát triển quá mức ở thể nhẹ, thường chỉ cần ngừng thuốc. Các trường hợp thể vừa và nặng, cần lưu ý cho truyền các dịch và chất điện giải, bổ sung protein và điều trị bằng kháng sinh có tác dụng với *C. difficile* (nên dùng metronidazol, không dùng vancomycin).

Phản ứng giống bệnh huyết thanh thường xảy ra một vài ngày sau khi bắt đầu điều trị và giảm dần sau khi ngừng thuốc vài ngày. Đôi khi phản ứng nặng cần điều trị bằng các thuốc kháng histamin và corticosteroid.

Nếu bị co giật do thuốc điều trị, phải ngừng thuốc. Có thể điều trị bằng thuốc chống co giật nếu cần.

Liều lượng và cách dùng

Cefaclor dùng theo đường uống. Dạng viên nang và hỗn dịch uống có thể uống lúc no hoặc đói. Dạng viên nén giải phóng kéo dài nên dùng trong bữa ăn hoặc trong vòng 1 giờ quanh bữa ăn để tăng hấp thu.

Người lớn: Liều thường dùng: 250 mg, cứ 8 giờ một lần. Trong trường hợp nặng có thể tăng liều lên gấp đôi. Tối đa 4 g/ngày.

Viêm họng, viêm phế quản, viêm amidan, nhiễm trùng da và mô mềm, nhiễm trùng tiết niệu không có biến chứng: Uống 250 mg, cứ 8 giờ một lần. Trường hợp nhiễm trùng nặng hơn hoặc chủng vi khuẩn phân lập kém nhạy cảm có thể dùng 500 mg, cứ 8 giờ dùng một lần. Dạng viên nén giải phóng kéo dài dùng 375 mg, cứ 12 giờ dùng một lần. Thời gian điều trị là 10 ngày.

Trường hợp viêm họng tái phát do *Streptococcus* beta tan máu nhóm A, cũng nên điều trị cho cả những người trong gia đình mang mầm bệnh không triệu chứng. Đối với viêm họng cấp, penicilin - V là thuốc được chọn đầu tiên.

Nhiễm trùng hô hấp dưới: Uống 250 mg, cứ 8 giờ một lần. Trường hợp nhiễm trùng nặng hơn (viêm phổi) hoặc chủng vi khuẩn phân lập kém nhạy cảm có thể dùng 500 mg, cứ 8 giờ dùng một lần. Dạng viên nén giải phóng kéo dài để điều trị cơn bùng phát của viêm phế quản mạn tính hoặc viêm phế quản cấp tính có bội nhiễm, dùng 500 mg, cứ 12 giờ dùng một lần. Thời gian điều trị là 7 đến 10 ngày.

Cefaclor có thể dùng cho người bệnh suy thận. Trường hợp suy thận nặng, cần điều chỉnh liều cho người lớn như sau: Nếu độ thanh thải creatinin 10 - 50 ml/phút, dùng 50% đến 100% liều thường dùng; nếu độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút, dùng 25% liều thường dùng.

Người bệnh phải thẩm phân máu: Khi thẩm phân máu, nửa đời của cefaclor trong huyết thanh giảm 25 - 30%. Vì vậy, đối với người bệnh phải thẩm phân máu đều đặn, nên dùng liều khởi đầu từ 250 mg đến 1 g trước khi thẩm phân máu và duy trì liều điều trị 250 - 500 mg cứ 6 - 8 giờ một lần, trong thời gian giữa các lần thẩm phân.

Người cao tuổi: Dùng liều như người lớn.

Trẻ em: Dùng 20 mg/kg thể trọng/24 giờ, chia thành 3 lần uống. Có thể gấp đôi liều trong trường hợp nặng. Liều tối đa: 1 g/ngày.

Hoặc dùng: Trẻ 1 tháng đến 1 năm uống 62,5 mg, cứ 8 giờ một lần; trẻ từ 1 đến 5 tuổi uống 125 mg, cứ 8 giờ một lần; trẻ trên 5 tuổi uống 250 mg, cứ 8 giờ một lần. Tính an toàn và hiệu quả đối với trẻ dưới 1 tháng tuổi cho đến nay vẫn chưa được xác định.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời cefaclor và warfarin hiếm khi gây tăng thời gian prothrombin, biểu hiện gây chảy máu hay không chảy máu lâm sàng. Người bệnh thiếu vitamin K (ăn kiêng, hội chứng kém hấp thu) và bệnh nhân suy thận là những đối tượng có nguy cơ cao gặp tương tác. Đối với những bệnh nhân này, nên theo dõi thường xuyên thời gian prothrombin và điều chỉnh liều nếu cần thiết. Probenecid làm tăng nồng độ cefaclor trong huyết thanh.

Cefaclor dùng đồng thời với các thuốc kháng sinh aminoglycosid hoặc thuốc lợi tiểu furosemid có thể làm tăng độc tính đối với thận, loại tương tác đã được mô tả chủ yếu với cephalothin, một kháng sinh cephalosporin thế hệ 1.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Giữ hỗn dịch đã pha ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Lắc kỹ trước khi dùng. Đậy kín. Hỗn dịch có thể giữ được trong 14 ngày mà hiệu lực giảm không đáng kể.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các triệu chứng quá liều có thể là buồn nôn, nôn, đau thượng vị và ỉa chảy. Mức độ nặng của đau thượng vị và ỉa chảy

liên quan đến liều dùng. Nếu có các triệu chứng khác, có thể do dị ứng, hoặc tác động của một nhiễm độc khác hoặc của bệnh hiện mắc của người bệnh.

Xử trí: Xử trí quá liều cần xem xét đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, tương tác thuốc và dược động học bất thường ở người bệnh.

Không cần phải rửa dạ dày, ruột, trừ khi đã uống cefaclor với liều gấp 5 lần liều bình thường.

Bảo vệ đường hô hấp cho người bệnh, hỗ trợ thông thoáng khí và truyền dịch.

Làm giảm hấp thu thuốc bằng cách cho uống than hoạt nhiều lần. Trong nhiều trường hợp, cách này hiệu quả hơn là gây nôn hoặc rửa dạ dày. Có thể rửa dạ dày và thêm than hoạt hoặc chỉ dùng than hoạt.

Gây lợi niệu, thẩm phân màng bụng hoặc lọc máu chưa được xác định là có lợi trong điều trị quá liều.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Aegenklorcef 125; Amiclor; Anticlor; Bearclor; Beecamile Dry Sry; Bestcelor; Bicelor; Bidiclor; Cadicefaclor; Ceclor; Cefacle; Cefaclorvid; Cefact 125; Cefar; Cefcare; Ceflodin; Cekids Plus; CelorDHG; Celorstad; Cemiolor; Cemustine; Ceplorvpc; Cidilor; Cidilor Distab; Clacelor; Cleancef; Clofocef; Clorbiotic 250; Clorfast; Cophacef; Cophalen; Dahaclor SR; Davixon; Dentafar; Dentarfar; Dipclo; Doroclor; Dorocor; Eteclor; Ethiomagic; Euceclor 250; Euviclor; Faclor ACS; Facros; Folacef Cap.; Franfaclor; Fuacep; Fudamor; Fudsera; Geof-Cefaclor suspension; Goldclor 250; Haefaclor; Hwaclor Cap.; Ilclor; Ilhiclor; Kbclor; Kefcin; Keflor; Koruclor cap.; Kukjekemocin; Kupuniclor; Kyongbo Cefaclor Cap.; Mecefti; Medoclor; Mekocefaclor; Midaclo; MPClor; Newclor cap; Opeclor; Oratid; Orcefta; Orfalore; Orfalore-S; Pentaclor; Philkedox; pms-Imeclor; Pyfaclor; Ranclor; Sarocef; SCD Cefaclor; Storclor; Taericon; Tamifacxim; Tanpum; Tazocla Cap.; Tenaclor 250; Tono Cefal-250; Traclor; Ufal-Clor; Usccefaclor 125; Vercef; Vitraclor; Wooridul Cefaclor; Young-Poong Cefaclor cap.; YY Cefaclor Cap; Zerclor.

CEFADROXIL

Tên chung quốc tế: Cefadroxil.

Mã ATC: J01DB05.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 1.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 500 mg; viên nén 1 g; bột để pha hỗn dịch: 125 mg/5 ml, 250/5 ml và 500 mg/5 ml.

Thuốc uống cefadroxil là dạng cefadroxil monohydrat. Hàm lượng và liều được tính theo cefadroxil khan. 1,04 g cefadroxil monohydrat tương đương với 1 g cefadroxil khan.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefadroxil là một kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 1. Tác dụng diệt khuẩn của thuốc là do ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicilin (PBP) qua đó ức chế tổng hợp thành phần cấu tạo màng tế bào vi khuẩn và ức chế bước cuối cùng của quá trình sinh tổng hợp thành tế bào. Cefadroxil là dẫn chất para-hydroxy của cefalexin và là kháng sinh dùng theo đường uống có phổ kháng khuẩn tương tự cefalexin. Giống như các cephalosporin thế hệ 1 (cefalexin, cefazolin), cefadroxil có hoạt tính *in vitro* trên nhiều cầu khuẩn ưa khí Gram dương, nhưng tác dụng hạn chế trên vi khuẩn Gram âm.

Phổ kháng khuẩn

Vi khuẩn nhạy cảm:

Gram dương ưa khí: *Corynebacterium diphtheria, Propionibacterium acnes, Staphylococcus* nhạy cảm với *methicilin, Streptococcus pneumoniae* và *Streptococcus pyogenes.*

Gram âm ưa khí: *Branhamella catarrhalis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Pasteurella.*

Vi khuẩn kỵ khí: *Fusobacterium, Prevotella.*

Vi khuẩn nhạy cảm vừa phải:

Gram âm ưa khí: *Citrobacter koseri, Proteus mirabilis, Haemophilus influenzae.*

Vi khuẩn kỵ khí: *Clostridium perfringens, Peptostreptococcus.*

Kháng thuốc

Phần lớn các chủng *Enterococcus faecalis* (trước đây là *Streptococcus faecalis*) và *Enterococcus faecium* đều kháng cefadroxil. Về mặt lâm sàng, đây là những gợi ý quan trọng cho việc lựa chọn thuốc để điều trị các nhiễm khuẩn sau phẫu thuật. Cefadroxil cũng không có tác dụng trên phần lớn các chủng *Enterobacter* spp., *Morganella morganii* (trước đây là *Proteus morganii*) và *Proteus vulgaris*. Cefadroxil không có hoạt tính đáng tin cậy trên các loài *Pseudomonas* và *Acinetobacter calcoaceticus* (trước đây là các loài *Mima* và *Herellea*).

Các chủng *Staphylococcus* kháng methicilin hoặc *Streptococcus pneumoniae* kháng penicilin đều kháng các kháng sinh nhóm cephalosporin.

Dược động học

Cefadroxil bền vững trong acid và được hấp thụ nhanh và hầu như hoàn toàn ở đường tiêu hóa. Thức ăn không ảnh hưởng đến tỷ lệ hấp thu và nồng độ đỉnh trong huyết tương. Dùng thuốc với thức ăn còn có khả năng giảm thiểu tác dụng không mong muốn.

Với người bệnh có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trung bình của thuốc trong huyết tương đạt được trong khoảng 1 - 2 giờ và vào khoảng 10 - 18 microgam/ml sau khi uống liều duy nhất 500 mg và 24 - 35 microgam/ml sau khi uống liều duy nhất 1 g. Đối với trẻ em từ 13 tháng đến 12 tuổi có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình khoảng 13,7 microgam/ml và đạt được trong vòng 1 giờ sau khi uống liều duy nhất 15 mg/kg; nồng độ của thuốc trong huyết thanh là 0,6 - 1,8 microgam/ml sau 6 giờ.

Mặc dù có nồng độ đỉnh tương tự với nồng độ đỉnh của cefalexin, nồng độ của cefadroxil trong huyết tương được duy trì lâu hơn. Khoảng 20% cefadroxil gắn kết với protein huyết tương. Nửa đời của thuốc trong huyết tương khoảng 1,5 giờ ở người chức năng thận bình thường; thời gian này kéo dài 20 - 24 giờ ở người suy thận.

Cefadroxil phân bố rộng khắp các mô và dịch cơ thể. Thể tích phân bố trung bình là 18 lít/1,73 m^2, hoặc 0,31 lít/kg. Cefadroxil qua nhau thai và vào sữa mẹ.

Thuốc không bị chuyển hóa. Hơn 90% liều sử dụng thải trừ vào nước tiểu ở dạng không đổi trong vòng 24 giờ qua lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận. Do đó, với liều uống 500 mg, nồng độ đỉnh của cefadroxil trong nước tiểu lớn hơn 1 mg/ml. Sau khi dùng liều 1g, nồng độ kháng sinh trong nước tiểu giữ được 20 - 22 giờ trên mức nồng độ ức chế tối thiểu cho những vi khuẩn nhạy cảm gây bệnh đường niệu. Cefadroxil được đào thải nhiều qua thẩm tách thận nhân tạo.

Chỉ định

Cefadroxil được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn nhẹ và trung bình do các vi khuẩn nhạy cảm:

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: Không biến chứng viêm thận - bể thận cấp và mạn tính, viêm bàng quang, viêm niệu đạo.
Nhiễm khuẩn đường hô hấp: Viêm amidan, viêm họng, viêm phế quản - phổi và viêm phổi thùy, viêm phế quản cấp và mạn tính, áp xe phổi, viêm mủ màng phổi, viêm màng phổi, viêm xoang, viêm tai giữa.
Nhiễm khuẩn da và mô mềm: Viêm hạch bạch huyết, áp xe, viêm tế bào, loét do nằm lâu, viêm vú, bệnh nhọt, viêm quầng.
Các nhiễm khuẩn khác: Viêm cốt tủy, viêm khớp nhiễm khuẩn.
Ghi chú:
Với những trường hợp nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram dương, penicilin vẫn là thuốc ưu tiên được chọn, các kháng sinh cephalosporin thế hệ 1 chỉ là thuốc được chọn thứ hai để sử dụng.
Cần tiến hành nuôi cấy và thử nghiệm tính nhạy cảm của vi khuẩn trước và trong khi điều trị. Cần khảo sát chức năng thận ở người bệnh suy thận hoặc nghi bị suy thận.

Chống chỉ định
Quá mẫn với cefadroxil hoặc với bất cứ thành phần nào trong công thức hoặc người bệnh có tiền sử dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin.

Thận trọng
Vì đã thấy có phản ứng quá mẫn chéo (bao gồm phản ứng sốc phản vệ) xảy ra giữa người bệnh dị ứng với kháng sinh nhóm beta-lactam, nên phải có sự thận trọng thích đáng và sẵn sàng có mọi phương tiện để điều trị phản ứng choáng phản vệ khi dùng cefadroxil cho người bệnh trước đây đã bị dị ứng với penicilin. Tuy nhiên, với cefadroxil, phản ứng quá mẫn chéo với penicilin có tỷ lệ thấp.
Thận trọng khi dùng cefadroxil cho người bệnh bị suy giảm chức năng thận rõ rệt. Trước và trong khi điều trị, cần theo dõi lâm sàng cẩn thận và tiến hành các xét nghiệm thích hợp ở người bệnh suy thận hoặc nghi bị suy thận. Giảm liều cho người bệnh suy thận.
Dùng cefadroxil dài ngày có thể làm phát triển quá mức các chủng không nhạy cảm. Cần theo dõi người bệnh cẩn thận, nếu bị bội nhiễm, phải ngừng sử dụng thuốc.
Đã có báo cáo viêm đại tràng giả mạc khi sử dụng các kháng sinh phổ rộng, vì vậy cần phải quan tâm tới chẩn đoán này trên những người bệnh bị ỉa chảy nặng có liên quan tới việc sử dụng kháng sinh. Nên thận trọng khi kê đơn kháng sinh phổ rộng cho những người có bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt là bệnh viêm đại tràng.
Chưa có đủ số liệu tin cậy chứng tỏ dùng phối hợp cefadroxil với các thuốc độc với thận như các aminoglycosid có thể làm thay đổi độc tính với thận.
Kinh nghiệm sử dụng cefadroxil cho trẻ sơ sinh và đẻ non còn hạn chế. Cần thận trọng khi dùng cho những người bệnh này.
Dạng nhũ dịch có chứa natri benzoat, phải dùng thận trọng với trẻ sơ sinh: Do acid benzoic(của benzoat) là một chất chuyển hóa của benzyl alcohol và một lượng lớn benzyl alcohol (≥ 99 mg/kg/ngày) đã liên quan đến ngộ độc gây tử vong ở trẻ sơ sinh (hội chứng suy thở kiểu ngáp cá). Nghiên cứu trên động vật và *in vitro* cho thấy benzoat đã giải phóng bilirubin từ vị trí gắn kết protein.

Thời kỳ mang thai
Mặc dù cho tới nay chưa có thông báo nào về tác dụng có hại cho thai nhi, nhưng do chưa có những nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát chặt chẽ về sử dụng cefadroxil trên những người mang thai, nên thuốc này phải dùng thận trọng và chỉ dùng cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Cefadroxil bài tiết trong sữa mẹ với nồng độ thấp, tuy nhiên cần thận trọng khi dùng cho người cho con bú, nên quan tâm khi thấy trẻ bị ỉa chảy, tưa và nổi ban.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Ước tính thấy tác dụng không mong muốn ở 6% người được điều trị.
Thường gặp, ADR > 1/100
Tiêu hóa: Buồn nôn, đau bụng, nôn, ỉa chảy.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin.
Da: Ban da dạng sần, ngoại ban, nổi mày đay, ngứa.
Gan: Tăng transaminase có hồi phục.
Tiết niệu - sinh dục: Đau tinh hoàn, viêm âm đạo, bệnh nấm Candida, ngứa bộ phận sinh dục.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Toàn thân: Phản ứng phản vệ, bệnh huyết thanh, sốt.
Máu: Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu, thử nghiệm Coombs dương tính.
Tiêu hóa: Viêm đại tràng giả mạc, rối loạn tiêu hóa.
Da: Ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens - Johnson, pemphigus thông thường, hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), phù mạch.
Gan: Vàng da ứ mật, tăng nhẹ AST, ALT, viêm gan.
Thận: Nhiễm độc thận có tăng tạm thời urê và creatinin máu, viêm thận kẽ có hồi phục.
Thần kinh trung ương: Co giật (khi dùng liều cao và khi suy giảm chức năng thận), đau đầu, tình trạng kích động.
Bộ phận khác: Đau khớp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Ngừng sử dụng cefadroxil. Trong trường hợp dị ứng hoặc phản ứng quá mẫn nghiêm trọng cần tiến hành điều trị hỗ trợ (duy trì thông khí và sử dụng epinephrin, oxygen, kháng histamin, tiêm tĩnh mạch corticosteroid).
Các trường hợp bị viêm đại tràng giả mạc nhẹ, thường chỉ cần ngừng thuốc. Các trường hợp thể vừa và nặng, cần lưu ý bổ sung dịch và chất điện giải, bổ sung protein và uống metronidazol, là thuốc kháng khuẩn có tác dụng trị viêm đại tràng do *C. difficile.*

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Cefadroxil được dùng theo đường uống. Có thể giảm bớt tác dụng phụ đường tiêu hóa nếu uống thuốc cùng với thức ăn.
Liều lượng:
Người lớn:
Viêm họng, viêm amidan do *Streptococcus pyogenes* (liên cầu khuẩn nhóm A beta tan máu):
Liều thông thường: 1 g/ngày uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần đều nhau, uống trong 10 ngày.
Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da: Liều thông thường: 1 g/ngày uống 1 lần hoặc chia 2 lần đều nhau.
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng (viêm bàng quang): Liều thông thường 1 - 2 g/ngày uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần đều nhau. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu khác: 2 g/ngày chia làm 2 lần đều nhau.
Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn: Để thay thế amoxicilin hoặc ampicilin trong dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do liên cầu khuẩn α- tan máu (nhóm *viridans*) cho người bị dị ứng penicilin: 1 liều duy nhất 2 g uống trước khi làm thủ thuật 0,5 - 1 giờ (không được dùng cefadroxil cho người có tiền sử có phản ứng mẫn cảm tức khắc như mày đay, phù mạch, sốc phản vệ…).
Trẻ em:
Liều chung (ngoài thời kỳ sơ sinh): 30 mg/kg/ngày chia làm 2 liều đều nhau. Liều này không thích hợp đối với nhiễm khuẩn nặng.
Viêm họng, viêm amidan do liên cầu khuẩn nhóm A, beta-tan máu:

30 mg/kg/ngày uống 1 lần hay chia làm 2 lần đều nhau. Uống ít nhất trong 10 ngày.
Viêm da và cấu trúc da (chốc lở): 30 mg/kg/ngày uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần đều nhau.
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: 30 mg/kg/ngày chia làm 2 lần, uống cách nhau 12 giờ.
Dự phòng viêm nội tâm mạc do liên cầu khuẩn α - tan máu (nhóm viridans) cho người bị dị ứng với penicilin (trừ trường hợp có tiền sử phản ứng mẫn cảm tức thì): 50 mg/kg/liều (tối đa 2 g), 1 liều duy nhất uống trước khi làm thủ thuật 0,5 - 1 giờ.
Người cao tuổi: Cefadroxil đào thải qua đường thận, cần kiểm tra chức năng thận và điều chỉnh liều dùng như ở người bệnh suy thận.
Người suy thận: Đối với người suy thận, có thể điều trị với liều khởi đầu 500 mg đến 1000 mg cefadroxil. Những liều tiếp theo có thể điều chỉnh theo bảng sau:

Cl_{cr}	Liều khởi đầu	Liều duy trì
0 - 10 ml/phút	500 - 1 000 mg	500 mg, cách 36 giờ/lần
10 - 25 ml/phút	500 - 1 000 mg	500 mg, cách 24 giờ/lần
25 - 50 ml/phút	500 - 1 000 mg	500 mg, cách 12 giờ/lần

Chú ý: Thời gian điều trị phải duy trì tối thiểu từ 5 - 10 ngày.

Tương tác thuốc
Cholestyramin gắn kết với cefadroxil ở ruột làm chậm sự hấp thụ của thuốc này.
Dùng cefadroxil cùng với probenecid có thể làm giảm bài tiết cefadroxil.
Dùng cefadroxil cùng với furosemid, aminoglycosid có thể hiệp đồng tăng độc tính với thận.
Tác dụng của cefadroxil có thể tăng lên khi dùng với các tác nhân gây uric niệu.
Cefadroxil có thể làm giảm tác dụng của vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản
Nên giữ viên nang, viên nén và bột để pha dịch treo trong lọ kín, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ºC. Nên bảo quản dịch treo đã pha trong tủ lạnh (2 - 8 ºC); Phần dịch treo đã pha chưa sử dụng phải bỏ sau 14 ngày.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Phần lớn chỉ gây buồn nôn, nôn và ỉa chảy. Có thể xảy ra quá mẫn thần kinh cơ, và co giật, đặc biệt ở người bệnh suy thận.
Xử trí: Xử trí quá liều cần cân nhắc đến khả năng dùng quá liều của nhiều loại thuốc, sự tương tác thuốc và dược động học bất thường ở người bệnh.
Thẩm tách thận nhân tạo có thể có tác dụng giúp loại bỏ thuốc khỏi máu nhưng thường không được chỉ định.
Bảo vệ đường hô hấp của người bệnh, thông khí hỗ trợ và truyền dịch. Chủ yếu là điều trị hỗ trợ hoặc giải quyết triệu chứng sau khi rửa, tẩy dạ dày ruột.

Thông tin qui chế
Cefadroxil có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Acefdrox-250; Amcef-plus; Aticef; Ausdroxil; Axodrox; B.B.Cin; Bearoxyl; Beejedroxil; Bicefdox 500; Bicefdroxil 500; Binancef; Biodroxil; Biphacef; Brifecy 500; Brudoxil; Bushicle; Cadidroxyl; Caputox 500; CedroDHG; Cefadoril 500; Cefadromark-500; Cefadur 125 rediuse; Cefalvidi 250; Cefaplus-C; Cefdolin; Cefucefal; Cein; Ceoparole Capsule; Cepemid; CFD-500; Chiacef; CKD Ca-mex cap; Cladace 500; Coduroxyl 500; Cophadroxil 500; Dadroxil; Dafxime cap; Dalmal; Dobixil; Dongsung Cefadroxil; Drafez; DrocefVPC; Drofaxin; Dropancyl; Droxicef; Droxikid; Droxilic 500; Droxindus 250; Droxistad; Droxule; Eporocine; Esxilrup; Etexaroxi cap.; Euroxil; Euzidroxin; Evacef; Fabadroxil; Femicap; Fimadro-500; Fonroxil; Franmoxil 250; Franroxil 500; Fudaste; Fudnodyn; Fynkdavox; Giadrox 500; Hanfadro; Hexicof; Holdacef; Hwaxil; Ikodrax; Inbionetceroxil; Jayson -Cefadroxil; Kefloxin; Kodocxe; Kojarcefxil; Kopridoxil; Kordroxil caps.; Lifedroxin; Medamben; Medicefa; Megadrox; Mekocefal; Mekocefal; Melyroxil; Merixil; Meroxil; Newcamex; Neworadox caps; Nisxil-500; Novadril; Ocefacef; Opicef 125; Oraldroxine; Orprax; Pentadrox; Pharmaniaga Cefadroxil; pms-Cefadroxil; pms-Imedroxil; Pydrocef 500; Pyfadrox 500; Pyroxil; Rumocef; Sandroxil; Sungwon Adcock Uricef Cap; Supraflam; Tamicedroxil 500; Tarvidro-500; Tenadroxil 500; Texroxil; Torodroxyl; TV- Droxil; Tytdroxil 250; Uferoxil-500; Unicefaxin; Uscadidroxyl 250; Wincocef-500; VTCefal; Wincocef; Xamdemil 500; Xitoran; Xivedox; Xoniox; Young Poong Cefadroxil cap; Zencocif; Zicoraxil; Zinextra.

CEFALEXIN

Tên chung quốc tế: Cefalexin.

Mã ATC: J01DB01.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 1.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc uống cefalexin là dạng ngậm một phân tử nước hoặc dạng hydroclorid. Hàm lượng và liều lượng được biểu thị theo cefalexin khan. 1,05 g cephalexin monohydrat hoặc 1,16 g cefalexin hydroclorid tương đương với 1 g cephalexin khan.
Viên nang 250 mg, 333 mg, 500 mg, 750 mg.
Viên nén, viên bao phim: 250 mg, 500 mg;
Bột để pha hỗn dịch uống: 125 mg/5 ml (100 ml, 200 ml), 250 mg/5 ml (100 ml, 200 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Cefalexin là một kháng sinh bán tổng hợp thuộc nhóm cephalosporin thế hệ 1. Tác dụng diệt khuẩn của thuốc là do ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicilin (PBP) lần lượt ức chế tổng hợp peptidoglycan trong thành tế bào vi khuẩn, vì vậy ức chế sinh tổng hợp thành tế bào. Vi khuẩn bị tiêu hủy do tác động của các enzym tự tiêu thành tế bào (autolysin và murein hydrolase), trong khi lắp ráp thành tế bào bị ngừng lại. Cefalexin là kháng sinh uống; giống như các cephalosporin thế hệ 1 (cefadroxil, cefazolin), cefalexin có hoạt tính *in vitro* trên nhiều cầu khuẩn ưa khí Gram dương, nhưng tác dụng hạn chế trên vi khuẩn Gram âm.

Phổ kháng khuẩn
Các chủng nhạy cảm: Gram dương ưa khí: *Corynebacterium diphtheria, Propionibacterium acnes, Staphylococcus* nhạy cảm với methicilin, *Streptococcus, Streptococcus pneumoniae*.
Gram âm ưa khí: *Branhamella catarrhalis, Citrobacter koseri, Escherichia coli, Klebsiella, Neisseria gonorrhoeae, Pasteurella.*
Vi khuẩn kỵ khí*: Fusobacterium, Prevotella.*
Các chủng nhạy cảm vừa (trên kháng sinh đồ là nhạy cảm trung gian):
Gram âm ưa khí: *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae.*
Vi khuẩn kỵ khí: *Clostridium perfringens, Peptostreptococcus*.

Kháng thuốc

Gram dương ưa khí: *Enterococcus(Streptococcus faecalis), Listeria monocytogenes, Staphylococcus* kháng methicilin.

Gram âm ưa khí: *Acinetobacter, Citrobacter freundii, Enterobacter, Morganella morganii*, *Proteus vulgaris, Providencia, Pseudomonas, Serratia.*

Vi khuẩn kỵ khí: *Bacteroides, Clostridium difficile.*

Khi thử nghiệm *in vitro, Staphylococcus* biểu lộ khả năng kháng chéo giữa cefalexin và các kháng sinh loại methicilin.

Các chủng Staphylococci tiết penicilinase kháng penicilin có thể xem như kháng cefalexin, mặc dù kết quả *in vitro* trên các test nhạy cảm vẫn cho thấy vi khuẩn nhạy cảm với thuốc.

Ở Việt Nam, một số nghiên cứu trong nước cũng cho thấy cefalexin có kháng ít nhiều với *Staphylococcus aureus, Salmonella, E. coli*, *Proteus, Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa.*

Dược động học

Cephalexin được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn ở đường tiêu hóa. Người lớn có chức năng thận bình thường uống lúc đói một liều đơn 250 mg, 500 mg hoặc 1 g cephalexin, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt được trong khoảng 1 giờ và tương ứng vào khoảng 9, 18 hoặc 32 microgam/ml. Nồng độ cephalexin trong huyết thanh vẫn được phát hiện 6 giờ sau khi dùng thuốc. Nồng độ đỉnh trong huyết tương thấp hơn và chậm hơn khi uống cefalexin cùng với thức ăn, nhưng tổng lượng thuốc hấp thu không thay đổi. Cephalexin được hấp thu chậm ở trẻ nhỏ, có thể giảm tới 50 % ở trẻ sơ sinh; đã có báo cáo cho thấy nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 3 giờ đối với trẻ dưới 6 tháng tuổi, trong vòng 2 giờ đối với trẻ từ 9 - 12 tháng tuổi và trong khoảng 1 giờ đối với trẻ lớn hơn. Có tới 15% liều cefalexin gắn kết với protein huyết tương. Nửa đời trong huyết tương ở người lớn có chức năng thận bình thường là 0,5 - 1,2 giờ; nhưng là khoảng 5 giờ ở trẻ sơ sinh và khoảng 2,5 giờ ở trẻ 3 - 12 tháng tuổi; và tăng khi chức năng thận suy giảm.

Cefalexin phân bố hầu như rộng khắp trong các mô và dịch cơ thể kể cả túi mật, gan, thận, xương, đờm, mật, dịch màng phổi và hoạt dịch; nhưng lượng trong dịch não tủy không đáng kể. Cefalexin qua được nhau thai và bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp. Cefalexin không bị chuyển hóa. Thể tích phân bố của cefalexin là 18 lít/1,78 m^2 diện tích cơ thể.

Khoảng 80% liều dùng hoặc nhiều hơn thải trừ ra nước tiểu ở dạng không đổi trong 6 giờ đầu qua lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận; với liều 500 mg cefalexin, nồng độ trong nước tiểu cao hơn 1 mg/ml. Probenecid làm chậm bài tiết cefalexin trong nước tiểu. Có thể tìm thấy cefalexin ở nồng độ có tác dụng trị liệu trong mật và một ít cefalexin có thể thải trừ qua đường này.

Cefalexin được đào thải qua lọc máu và thẩm tách màng bụng (20% - 50%).

Chỉ định

Cefalexin được chỉ định trong điều trị các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm, nhưng không chỉ định điều trị các nhiễm khuẩn nặng.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp: Viêm phế quản cấp và mạn tính và giãn phế quản nhiễm khuẩn.

Nhiễm khuẩn tai, mũi, họng: Viêm tai giữa, viêm xương chũm, viêm xoang, viêm amiđan hốc và viêm họng.

Viêm đường tiết niệu: Viêm bàng quang và viêm tuyến tiền liệt. Điều trị dự phòng nhiễm khuẩn đường niệu tái phát.

Nhiễm khuẩn da, mô mềm và xương (viêm cốt tủy).

Điều trị dự phòng viêm màng trong tim do vi khuẩn. Dùng cefalexin thay thế amoxicilin hoặc ampicilin để đề phòng viêm màng trong tim do *Streptococcus* α tan huyết (nhóm *Viridans*) sau khi làm các thủ thuật ở đường hô hấp, ở răng, trong trường hợp dị ứng với penicilin.

Ghi chú: Nên tiến hành nuôi cấy và thử nghiệm tính nhạy cảm của vi khuẩn trước và trong khi điều trị. Cần đánh giá chức năng thận khi có chỉ định.

Chống chỉ định

Quá mẫn với cefalexin hoặc với bất cứ thành phần nào có trong công thức điều chế. Không dùng cefalexin cho người bệnh có tiền sử dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin.

Không dùng cephalosporin cho người bệnh có tiền sử sốc phản vệ do penicilin hoặc phản ứng trầm trọng khác qua trung gian globulin miễn dịch IgE.

Thận trọng

Cefalexin thường được dung nạp tốt ngay cả ở người bệnh dị ứng với penicilin, tuy nhiên cũng có rất ít trường hợp bị dị ứng chéo.

Giống như những kháng sinh phổ rộng khác, sử dụng cefalexin dài ngày có thể làm phát triển quá mức các vi khuẩn không nhạy cảm hoặc nấm (ví dụ, *Candida, Enterococcus, Clostridium difficile),* trong trường hợp này nên ngừng thuốc. Đã có thông báo viêm đại tràng màng giả khi sử dụng các kháng sinh phổ rộng, vì vậy cần phải chú ý tới việc chẩn đoán bệnh này ở người bệnh tiêu chảy nặng trong hoặc sau khi dùng kháng sinh.

Giống như với những kháng sinh được đào thải chủ yếu qua thận, khi thận suy, phải giảm liều cefalexin cho thích hợp.

Thực nghiệm trên labo và kinh nghiệm lâm sàng không có bằng chứng gây quái thai, tuy nhiên nên thận trọng khi dùng trong những tháng đầu của thai kỳ như đối với mọi loại thuốc khác.

Ở người bệnh dùng cefalexin có thể có phản ứng dương tính giả khi xét nghiệm glucose niệu bằng dung dịch "Benedict", dung dịch "Fehling" hay viên "Clinitest", nhưng với các xét nghiệm bằng enzym thì không bị ảnh hưởng.

Có thông báo cefalexin gây dương tính thử nghiệm Coombs.

Cefalexin có thể ảnh hưởng đến việc định lượng creatinin bằng picrat kiềm, cho kết quả cao giả tạo, tuy nhiên mức tăng dường như không có ý nghĩa trong lâm sàng.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu thực nghiệm và kinh nghiệm lâm sàng chưa thấy có dấu hiệu về độc tính cho thai và gây quái thai. Tuy vậy, do chưa có những nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát chặt chẽ về sử dụng cefalexin trên những người mang thai, nên thuốc này phải dùng thận trọng và chỉ dùng cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Nồng độ cefalexin trong sữa mẹ rất thấp. Tuy vậy, vẫn nên cân nhắc việc ngừng cho con bú nhất thời trong thời gian mà người mẹ dùng cefalexin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỉ lệ phản ứng không mong muốn khoảng 3 - 6% trên toàn bộ số người bệnh điều trị.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin.

Da: Nổi ban, mày đay, ngứa.

Gan: Tăng transaminase gan có hồi phục.

Hệ thần kinh trung ương: Lo âu, lú lẫn, chóng mặt, mệt mỏi, ảo giác, đau đầu.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, phản ứng phản vệ, mệt mỏi.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.
Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, đau bụng, viêm đại tràng giả mạc.
Da: Hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), phù Quincke.
Gan: Viêm gan, vàng da ứ mật, tăng ALT, tăng AST.
Tiết niệu - sinh dục: Ngứa bộ phận sinh dục, viêm âm đạo, viêm thận kẽ có hồi phục.
Khác: Những phản ứng dị ứng, sốc phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng cefalexin. Nếu dị ứng hoặc quá mẫn nghiêm trọng, cần tiến hành điều trị hỗ trợ (đảm bảo thông khí và sử dụng epinephrin, oxygen, tiêm corticosteroid tĩnh mạch).
Nếu viêm đại tràng có màng giả thể nhẹ thường chỉ cần ngừng thuốc, các trường hợp thể vừa và nặng, cần lưu ý cho dùng các dịch và chất điện giải, bổ sung protein và điều trị kháng sinh có tác dụng điều trị viêm đại tràng do *C. difficile*.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cefalexin được dùng đường uống. Thức ăn có thể làm giảm tốc độ hấp thu của thuốc, các Nhà sản xuất khuyến cáo nên dùng thuốc xa bữa ăn. Uống lúc đói, uống 1 giờ trước khi ăn.
Bột cefalexin để pha hỗn dịch uống: Thêm lượng nước thích hợp vào lọ thuốc để được hỗn dịch chứa 125 - 250 mg cefalexin/5 ml. Hỗn dịch phải lắc kỹ trước khi sử dụng.

Liều lượng:

Trẻ em trên 15 tuổi và người lớn:
Dùng đường uống. Liều thường dùng cho người lớn, uống 250 - 500 mg cách 6 giờ/1 lần, tùy theo mức độ nhiễm khuẩn. Liều có thể lên tới 4 g/ngày đối với nhiễm khuẩn nặng hoặc do nhiễm vi khuẩn kém nhạy cảm. Nhưng khi cần liều cao hơn 4 g/ngày, phải cân nhắc dùng một cephalosporin tiêm.
Viêm họng và viêm a-mi-đan: Liều 500 mg cách 12 giờ/lần, dùng thuốc ít nhất 10 ngày.
Nhiễm khuẩn xương, khớp: Liều 250 mg, cách 6 giờ/lần cho các nhiễm khuẩn từ nhẹ đến vừa. Dùng liều cao hơn trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng hoặc do nhiễm vi khuẩn kém nhạy cảm.
Nhiễm khuẩn đường hô hấp: Liều 250 mg, cách 6 giờ/lần cho các nhiễm khuẩn từ nhẹ đến vừa. Dùng liều cao hơn trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng hoặc do nhiễm vi khuẩn kém nhạy cảm.
Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da: Liều 500 mg, cách 12 giờ/lần.
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: Để điều trị viêm bàng quang không biến chứng, thường dùng 500 mg, cách 12 giờ/lần, trong 7 - 14 ngày.
Trẻ em: Trên 1 tuổi, dùng đường uống.
Liều thường dùng: 25 - 100 mg/kg ngày, chia thành 3 - 4 lần (tối đa 4 g/ngày).
Viêm tai giữa cấp: 75 - 100 mg/kg một ngày, chia đều uống trong 4 lần.
Viêm họng và viêm a-mi-đan: Dùng cefalexin điều trị viêm họng do liên cầu khuẩn ở trẻ trên 01 tuổi với liều 25 - 50 mg/kg một ngày, chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ một lần, dùng ít nhất 10 ngày.
Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da: Dùng liều 25 - 50 mg/kg một ngày, chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ một lần.
Điều chỉnh liều dùng cho người suy thận: Phải dùng thận trọng cefalexin cho người suy thận nặng vì liều an toàn có thể thấp hơn liều thông thường. Phải theo dõi chặt lâm sàng và xét nghiệm:
Không cần giảm liều đối với người bệnh có độ thanh thải creatinin > 40 ml/phút.
Nếu suy thận (độ thanh thải creatinin < 40 ml/phút), liều đầu tiên bằng liều thông thường, sau đó điều chỉnh liều theo độ thanh thải creatinin như bảng dưới đây:

Bảng điều chỉnh liều cho người suy thận

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng (mg)	Cách dùng
11 - 40	500	Cách 8 - 12 giờ/lần
5 -10	250	Cách 12 giờ/lần
Dưới 5	250	Cách 12 - 24 giờ /lần

Điều chỉnh liều trong khi thẩm phân:
Thẩm phân máu: 1 liều thường dùng cho sau thẩm phân.
Thẩm phân màng bụng liên tục tại nhà: Liều như người suy thận.

Tương tác thuốc

Dùng cephalosporin liều cao cùng với các thuốc khác cũng độc với thận, như aminoglycosid hay thuốc lợi tiểu mạnh (ví dụ furosemid, acid ethacrynic và piretanid) có thể ảnh hưởng xấu tới chức năng thận. Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy không có vấn đề gì với cefalexin ở mức liều đã khuyến cáo.
Đã có những thông báo lẻ tẻ về cefalexin làm giảm tác dụng của oestrogen trong thuốc uống tránh thụ thai.
Cholestyramin gắn với cefalexin ở ruột làm chậm sự hấp thu của chúng. Tương tác này có thể ít quan trọng.
Probenecid làm tăng nồng độ trong huyết thanh và tăng thời gian bán thải của cefalexin. Probenecid làm chậm bài tiết cefalexin qua thận. Tuy nhiên, thường không cần phải quan tâm gì đặc biệt.
Cefalexin có thể làm tăng tác dụng của metformin.
Tác dụng của cefalexin có thể tăng lên khi dùng với các tác nhân gây uric niệu.
Cefalexin có thể làm giảm hiệu lực của vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Nên bảo quản bột để pha nhũ dịch uống, viên nén và nang cefalexin trong bao bì kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C và tránh ánh sáng.
Hỗn dịch uống đã pha nước bảo quản trong lọ kín ở nhiệt độ 2 - 8 °C vẫn giữ được hiệu lực trong 10 ngày.

Quá liều và xử trí

Sau quá liều cấp tính, phần lớn chỉ gây buồn nôn, nôn và tiêu chảy, tuy nhiên có thể gây quá mẫn thần kinh cơ và cơn động kinh, đặc biệt ở người bệnh bị suy thận.
Xử trí quá liều cần xem xét đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, sự tương tác thuốc và dược động học bất thường ở người bệnh.
Không cần phải rửa dạ dày, trừ khi đã uống cefalexin gấp 5 - 10 lần liều bình thường.
Lọc máu có thể giúp đào thải thuốc khỏi máu, nhưng thường không cần.
Bảo vệ đường hô hấp của người bệnh, hỗ trợ thông khí và truyền dịch. Cho uống than hoạt nhiều lần để thay thế hoặc thêm vào việc rửa dạ dày. Cần bảo vệ đường hô hấp của người bệnh lúc đang rửa dạ dày hoặc đang dùng than hoạt.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Baclev 500; Biceflexin; Bidilexin; Brown & Burk Cefalexin; Cefaheal; Cefamini Cefalexin; Celomox; Coducefa 500; Curelexi 500; Dosen; Glexil; Gloxin; Intasexim; Leximarksans; Lexin; Lexinmingo; Meceta; Medofalexin; Mibelexin; Oriphex; Primocef 250; TV. Cefalexin; Umecefa-500; Upha-Lexin; Vialexin 250.

CEFALOTIN

Tên chung quốc tế: Cefalotin.

Mã ATC: J01DB03.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 1.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm là dạng cefalotin natri. Liều được biểu thị theo cefalotin. 1,06 g cefalotin natri tương đương với 1 g cefalotin; 1 gam cefalotin natri tương ứng với 2,39 milimol natri.

Bột vô khuẩn pha tiêm: Mỗi lọ chứa cefalotin natri tương đương với 1 g cefalotin và 30 mg natri bicarbonat, hoặc chứa cefalotin natri tương đương với 2 g cefalotin và 60 mg natri bicarbonat.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefalotin là kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 1. Cefalotin có tác dụng diệt khuẩn do ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Cefalotin dùng theo đường tiêm, có hoạt tính mạnh trên các cầu khuẩn Gram dương. Thuốc có tác dụng tốt trên các trực khuẩn Gram dương và có tác dụng trung bình trên các vi khuẩn đường ruột Gram âm, nhưng nói chung cefalotin đã được thay thế bởi các kháng sinh cefalosporin mới hơn.

Các cầu khuẩn Gram dương nhạy cảm bao gồm các chủng *Staphylococcus* tiết và không tiết penicilinase. Tuy nhiên, các chủng *Staphylococcus* kháng methicilin bị coi là luôn luôn kháng các cephalosporin. Phần lớn các chủng *Streptococcus* nhạy cảm với cefalotin, nhưng thuốc không có tác dụng trên *Streptococcus pneumoniae* kháng penicilin. Các chủng *Enterococcus* thường kháng cefalotin.

Các chủng *Enterococcus* cũng thường kháng cefalotin.

Một số vi khuẩn Gram dương kỵ khí cũng nhạy cảm với cefalotin. Cefalotin thường không có tác dụng với *Listeria monocytogenes*. Trong số các vi khuẩn Gram âm, cefalotin có tác dụng với một số *Enterobacteriaceae* như các chủng của *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Salmonella* (Trừ *Salmonella* gây sốt thương hàn) và *Shigella* spp., nhưng không có tác dụng với *Enterobacter, Proteus indol-dương* hoặc *Serratia* spp. ... Cefalotin cũng có tác dụng với *Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis)* và *Neisseria spp.; Haemophilus influenzae* kháng vừa với cefalotin, còn *Bacteroides fragilis* và *Pseudomonas aeruginosa* cũng như các *mycobacteria, mycoplasma* và nấm đều kháng cefalotin.

Ở Việt Nam, đã thấy các chủng Gram âm sau đây ít nhiều kháng cefalotin: *E.coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, H. influenzae*.

Giống như các cephalosporin khác, một vài sự kháng chéo có thể xảy ra giữa cefalotin và các penicilin kháng penicilinase.

Do tình hình kháng kháng sinh nói trên, việc điều trị các bệnh nhiễm khuẩn phải dựa vào kháng sinh đồ của từng chủng và phải dùng phối hợp các kháng sinh để có thể ngăn cản được sự phát triển tính kháng thuốc của vi khuẩn.

Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của cefalotin đối với các cầu khuẩn Gram dương nhạy cảm nằm trong khoảng từ 0,1 - 1 microgam/ml. Phần lớn các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm thường cần phải có nồng độ từ 1 đến 16 microgam/ml.

Dược động học

Cefalotin được hấp thu kém ở đường tiêu hóa, nên phải tiêm. Sau khi tiêm bắp các liều 0,5 g và 1 g, trong vòng 30 phút sẽ đạt được nồng độ đỉnh huyết tương tương ứng là 10 microgam và 20 microgam/ml. Tiêm tĩnh mạch liều 1 g sẽ có nồng độ đỉnh huyết tương 30 microgam/ml sau 15 phút. Tiêm truyền liên tục 500 mg/giờ sẽ có nồng độ đỉnh huyết tương từ 14 - 20 microgam/ml. Truyền tĩnh mạch liều 2 g trong 30 phút, nồng độ đỉnh huyết tương khoảng 90 microgam/ml sau khi truyền 30 phút. Tiêm truyền có hiệu quả hơn tiêm bắp vì quan trọng là nồng độ đỉnh đạt được cao hơn nồng độ tối thiểu ức chế vi khuẩn.

Cefalotin được phân bố rộng khắp trong các mô và dịch của cơ thể, trừ não và dịch não tủy có nồng độ thấp và không thể dự đoán được. Thể tích phân bố của cefalotin là 18 lít/1,73 m^2 diện tích cơ thể. Cefalotin đạt nồng độ có thể đo được trong dịch màng phổi, nhãn phòng, mật, khớp và mô xương. Cefalotin qua hàng rào nhau thai vào tuần hoàn thai nhi và có nồng độ thấp trong sữa mẹ. Nửa đời trong huyết tương dao động từ 30 phút đến 1 giờ, nhưng có thể kéo dài hơn ở người suy thận (có thể trong khoảng từ 1 giờ đến 5 giờ), nhất là đối với chất chuyển hóa. Khoảng 70% cefalotin trong tuần hoàn gắn kết với protein huyết tương.

Khoảng 20 - 30% cefalotin nhanh chóng bị khử acetyl trong gan và khoảng 60 - 70% liều dùng được bài tiết trong nước tiểu qua ống thận trong 6 giờ dưới dạng cefalotin và chất chuyển hóa desacetylcefalotin kém hoạt tính hơn (phổ kháng khuẩn của desacetylcefalotin tương tự như cefalotin nhưng hoạt tính chỉ bằng 25 - 50% hoạt tính của cefalotin). Sau khi tiêm bắp các liều 0,5 và 1 g, cefalotin có nồng độ cao trong nước tiểu, tương ứng là 0,8 mg và 2,5 mg/ml. Probenecid ngăn chặn sự bài tiết của cefalotin ở thận. Cefalotin bài tiết qua mật với số lượng rất ít.

Chỉ định

Cefalotin được coi là thuốc lựa chọn thứ hai để điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm. Thường được dùng để điều trị thay thế penicilin, trong các nhiễm khuẩn do cầu khuẩn Gram dương và trực khuẩn Gram dương nhạy cảm, nhưng hiện nay thường được thay thế bằng các cephalosporin mới hơn.

Cefalotin được chỉ định trong nhiễm khuẩn huyết, viêm màng trong tim, viêm xương - tủy và các thể nhiễm khuẩn nặng khác.

Các chỉ định khác: Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng, như viêm thận - bể thận cấp và mạn tính, viêm bàng quang nặng tái phát; nhiễm khuẩn đường hô hấp, như viêm phổi nặng do vi khuẩn, viêm phế quản - phổi, áp xe phổi; nhiễm khuẩn ngoại khoa, như áp xe bụng, áp xe màng bụng, nhiễm khuẩn sau phẫu thuật; các nhiễm khuẩn khác: Viêm mủ màng phổi, nhiễm khuẩn nặng đường ruột.

Lưu ý: Cần tiến hành nuôi cấy và thử nghiệm tính nhạy cảm của vi khuẩn trước và trong khi điều trị. Cần xét nghiệm chức năng thận khi có chỉ định.

Chống chỉ định

Người có tiền sử dị ứng với cefolotin hoặc với bất cứ thành phần nào trong công thức thuốc hoặc với kháng sinh nhóm cephalosporin.

Thận trọng

Vì đã thấy có phản ứng quá mẫn chéo (bao gồm sốc phản vệ) giữa những người bệnh dị ứng với các kháng sinh nhóm beta-lactam, nên phải rất thận trọng và sẵn sàng điều trị sốc phản vệ khi dùng cefalotin cho người trước đây đã bị dị ứng với penicilin. Tuy nhiên, cefalotin phản ứng quá mẫn chéo với penicilin có tỷ lệ thấp.

Thận trọng khi dùng cefalotin cho người suy thận: Có thể phải giảm liều. Cần theo dõi chức năng thận và thời gian đông máu, nhất là trong thời gian điều trị cefalotin dài ngày và liều cao. Dùng kết hợp với gentamicin và các aminoglycosid khác có nguy cơ tăng nhiễm độc thận.

Dùng cefalotin dài ngày có thể làm phát triển quá mức các chủng không nhạy cảm. Cần theo dõi người bệnh cẩn thận. Nếu bị bội nhiễm, phải ngừng thuốc.

Đã có thông báo viêm đại tràng màng giả khi sử dụng các kháng sinh phổ rộng, vì vậy cần phải quan tâm chẩn đoán bệnh này và

điều trị bằng metronidazol cho người bị ỉa chảy nặng liên quan tới sử dụng kháng sinh.
Những bệnh nhân điều trị đường niệu với cefolotin có thể cho phản ứng dương tính giả đối với phản ứng khử đồng của glucosa.

Thời kỳ mang thai
Nói chung cefalotin được xem là sử dụng an toàn trong khi mang thai. Không có thông báo nào về mối liên quan giữa sử dụng cefalotin với các khuyết tật bẩm sinh hoặc độc tính trên trẻ sơ sinh.
Tuy vậy, chưa có những nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát chặt chẽ trên những người mang thai, nên dùng thuốc thận trọng và chỉ dùng cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Cefalotin bài tiết qua sữa mẹ ở nồng độ thấp (khoảng 7,5% liều người mẹ dùng có trong sữa). Không biết thuốc có ảnh hưởng độc đến trẻ hay không. Nên thận trọng khi sử dụng cefalotin ở người cho con bú, cần quan tâm khi thấy trẻ bị ỉa chảy, tưa và nổi ban.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Ban da và đau tại chỗ tiêm là những ADR thường gặp nhất.
Thường gặp, ADR > 1/100
Toàn thân: Đau tại chỗ tiêm bắp, đôi khi bị chai cứng.
Tiêu hóa: Ỉa chảy.
Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, biến chứng chảy máu.
Da: Ban da dạng sần.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Toàn thân: Sốt.
Da: Nổi mày đay.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Toàn thân: Phản ứng giống bệnh huyết thanh và phản vệ.
Máu: Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu, thử nghiệm Coombs dương tính.
Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả, buồn nôn và nôn.
Thận: Nhiễm độc thận có tăng tạm thời urê huyết/creatinin, viêm thận kẽ.
Gan: Vàng da ứ mật, tăng nhẹ AST, ALT.
Khác: Đau khớp và bệnh nấm *Candida*.
ADR có thể có liên quan tới liều cao: Cơn co giật và những dấu hiệu nhiễm độc hệ thần kinh trung ương, đặc biệt ở người suy thận; viêm tĩnh mạch huyết khối sau khi tiêm truyền tĩnh mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Với người suy thận, có thể phải giảm liều dùng (xem mục Liều lượng).
Nếu xảy ra ỉa chảy nặng và dai dẳng liên quan đến sử dụng cefalotin phải dừng thuốc.
Cần theo dõi chức năng thận và thời gian đông máu, nhất là khi điều trị dài ngày và liều cao. Ngừng cefalotin trong trường hợp dị ứng hoặc phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, cần tiến hành điều trị hỗ trợ (duy trì thông khí và sử dụng epinephrin, oxy, tiêm tĩnh mạch glucocorticosteroid). Các trường hợp bị viêm đại tràng màng giả thể nhẹ, thường chỉ cần ngừng thuốc. Các trường hợp vừa và nặng, cần dùng các dịch và các chất điện giải, bổ sung protein và điều trị bằng thuốc kháng khuẩn có hiệu lực với *C. difficile* (dùng metronidazol, không dùng vancomycin).

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Cefalotin được dùng dưới dạng muối natri bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 - 5 phút hoặc tiêm truyền tĩnh mạch không liên tục hoặc liên tục. Có thể dùng đường tiêm bắp nhưng gây đau.
Tiêm tĩnh mạch: Hòa tan 1 g cefalotin trong 10 ml dung dịch natri clorid 0,9%, hoặc 10 ml glucose tiêm 5%, hoặc 10 ml nước cất tiêm. Tiêm từ từ liều 1 g cefalotin trong thời gian ít nhất 5 phút. Viêm tắc tĩnh mạch thường xảy ra khi tiêm tĩnh mạch cefalotin với liều cao hơn 6 g mỗi ngày, kéo dài quá 3 ngày.
Tiêm truyền không liên tục: Cách dùng này cho nồng độ huyết thanh rất cao và có hiệu quả. Liều thích hợp trong 24 giờ là 8 - 12 g, mỗi lần tiêm truyền 2 g, 4 lần hoặc 6 lần/ngày. Hòa tan 2 g cefalotin trong 100 ml dung dịch natri clorid tiêm 0,9% hoặc 100 ml glucose tiêm 5%. Nên tiêm truyền thể tích này trong thời gian từ 30 đến 50 phút.
Tiêm bắp: Hòa tan lọ thuốc 1 g trong 4 ml nước cất tiêm. Chia thể tích này thành 2 liều tiêm bắp, mỗi liều là 0,5 g cefalotin trong 2,2 ml; cần tiêm bắp sâu.
Liều lượng:
Người lớn: Liều thông thường tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch: 500 mg đến 1 g, cách nhau 4 - 6 giờ/lần tùy theo mức độ nhiễm khuẩn. Trường hợp nhiễm khuẩn nặng, nên dùng liều 2 g tiêm tĩnh mạch, 4 lần/ngày. Nếu bệnh đe dọa gây tử vong, có thể tăng liều đến 12 g/ngày (2 g, cách nhau 4 giờ 1 lần).
Người lớn bị suy thận: Cần giảm liều đối với người bệnh suy thận. Liều khởi đầu là 1 - 2 g tiêm tĩnh mạch. Sau đó chỉnh liều tiếp theo (liều duy trì tối đa) tùy theo độ thanh thải creatinin của người bệnh, như sau:

Hệ số thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều duy trì tối đa ở người lớn
50 - 80	2 g, cứ 6 giờ một lần
25 - dưới 50	1,5 g, cứ 6 giờ một lần
10 - dưới 25	1 g, cứ 6 giờ một lần
2 - dưới10	0,5 g, cứ 6 giờ một lần
Dưới 2	500 mg, cứ 8 giờ một lần

Trẻ em:
Liều thông thường: 80 - 160 mg/kg/ngày chia làm 3 - 4 lần. Liều tối đa 160 mg/ngày nhưng không được vượt quá 10 -12 g/ngày.
Điều trị xơ nang trong nhiễm khuẩn phổi gây nên bởi *Staphylococcus aureus*: Liều 25 - 50 mg/kg, cách 6 giờ một lần. Tổng liều không vượt quá liều người lớn.
Trẻ mới sinh: Liều khuyến cáo tiêm tĩnh mạch là 50 - 100 mg/kg/ngày, chia làm 2 đến 3 lần.
Trẻ sơ sinh: Tiêm tĩnh mạch 25 mg/kg, cách 6 giờ một lần; cần theo dõi độc tính với thận, giảm bạch cầu trung tính, phát ban, dị ứng và thử nghiệm Coombs dương tính giả có thể xảy ra ở người bệnh.
Trẻ em suy thận vừa: Liều 75 - 100 % liều bình thường trong 12 giờ. Trẻ em đi tiểu khó: Liều bằng 1/2 liều bình thường trong 12 - 24 giờ.
Dự phòng nhiễm khuẩn hoặc có tiềm năng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật:
Người lớn: Liều thông thường: 1 - 2 g tiêm tĩnh mạch 30 - 60 phút trước khi phẫu thuật; sau đó trong và sau phẫu thuật: 1 - 2 g cách 6 giờ 1 lần trong 24 giờ.
Trẻ em: 20 - 30 mg/kg cùng khoảng thời gian như ở người lớn. Dự phòng thường ngừng trong vòng 24 giờ sau phẫu thuật.
Liều dùng khi thẩm tách màng bụng:
Đối với liều không liên tục: Liều khuyến cáo cho điều trị viêm màng bụng liên quan đến thẩm tách màng bụng ở người bệnh vô niệu (thể tích nước tiểu còn lại dưới 100 ml/ngày) là 15 mg/kg trong một lần thay dịch thẩm phân/ngày.
Đối với liều liên tục: Liều nạp là 500 mg và liều duy trì là 125 mg/lít dịch thẩm phân thay đổi.
Điều chỉnh liều trong thẩm tách:
Liều duy trì được khuyến cáo đối với người bệnh sau thẩm tách máu, nhưng không thêm liều cho người bệnh thẩm tách màng bụng.

Tương tác thuốc

Cefalotin có thể gây trở ngại cho việc đo nồng độ creatinin theo phương pháp Jaffé và có thể cho giá trị cao giả tạo; nên nhớ điều này khi kiểm tra chức năng thận.

Cefalotin cũng cho kết quả thử nghiệm Coombs trực tiếp dương tính giả và có thể gây trở ngại cho phản ứng máu chéo.

Nước tiểu của người bệnh điều trị bằng cefalotin có thể cho phản ứng glucose dương tính giả với phản ứng khử đồng.

Dùng đồng thời với thuốc gây độc thận, như kháng sinh aminoglycosid (gentamicin và tobramycin) có thể làm tăng nguy cơ tổn thương thận.

Cũng có chứng cứ tăng nhiễm độc thận khi dùng với một thuốc lợi tiểu quai như furosemid, nhưng không thể hiện chắc chắn như furosemid với cefaloridin.

Giống như penicilin và nhiều cephalosporin khác, probenecid ức chế bài tiết cefalotin ở thận.

Có thể có sự đối kháng giữa cefalotin và các chất kìm khuẩn.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch đã pha ổn định trong thời gian từ 12 - 24 giờ ở nhiệt độ phòng và để được 96 giờ nếu bảo quản ở 2 - 8 ^{o}C; nếu có tủa tạo thành trong dung dịch thì có thể hòa tan lại bằng cách làm ấm ở nhiệt độ phòng với dụng cụ khuấy liên tục. Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch trong natri clorid tiêm 0,9% hoặc glucose tiêm 5% ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng, ổn định trong 96 giờ ở 2 - 8 ^{o}C hoặc ổn định trong 12 tuần nếu làm đóng băng; sau khi làm đóng băng, dung dịch tan băng có thể ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 96 giờ ở 2 - 8 ^{o}C.

Tương kỵ

Đã thấy cefalotin tương kỵ với aminoglycosid và nhiều chất khác. Không trộn lẫn cefalotin và aminoglycosid trong cùng lọ/túi. Tủa có thể xảy ra ở dung dịch pH dưới 5.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều bao gồm phản ứng quá mẫn thần kinh cơ, co giật, đặc biệt ở người suy thận.

Xử trí quá liều cần cân nhắc đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, sự tương tác thuốc và dược động học bất thường ở người bệnh.

Nếu có co giật, ngừng ngay thuốc và có thể dùng liệu pháp chống co giật nếu có chỉ định về lâm sàng. Bảo vệ đường hô hấp, hỗ trợ thông khí và truyền dịch. Theo dõi cẩn thận và duy trì trong phạm vi cho phép các dấu hiệu sinh tồn của người bệnh, các khí trong máu, các chất điện giải trong huyết thanh v.v... Nếu gặp quá liều trầm trọng, đặc biệt ở người suy thận, có thể phối hợp thẩm tách máu và truyền máu, nếu điều trị bảo tồn bị thất bại. Tuy nhiên, chưa có dữ liệu có giá trị chứng minh cách điều trị này.

Thông tin qui chế

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

CEFAMANDOL

Tên chung quốc tế: Cefamandole.

Mã ATC: J01DC03.

Loại thuốc: Kháng sinh cephalosporin thế hệ 2.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột cefamandol nafat pha tiêm: Lọ 1 g, 2 g, 10 g, tính theo cefamandol (có chứa natri carbonat với liều 63 mg/g cefamandol). Hàm lượng và liều lượng tính theo cefamandol: 1,05 g cefamandol natri hoặc 1,11 g cefamandol nafat tương ứng với 1 g cefamandol.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefamandol là kháng sinh cephalosporin bán tổng hợp phổ rộng. Giống như các cephalosporin thế hệ 2 hiện có, cefamandol có tác dụng tương tự hoặc thấp hơn đối với các cầu khuẩn Gram dương, nhưng lại mạnh hơn đối với vi khuẩn Gram âm *in vitro*, khi so sánh với các cephalosporin thế hệ 1. Cefamandol có hoạt phổ đối với vi khuẩn Gram âm hẹp hơn so với các cephalosporin thế hệ 3. Tác dụng diệt khuẩn của cefamandol là do ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Cefamandol có tác dụng mạnh hơn cefalotin trên nhiều *Enterobacteriaceae* bao gồm một số chủng *Enterobacter, Escherichia,Klebsiella, Salmonella* và một vài chủng của *Proteus* spp..

Cefamandol thường có tác dụng chống các vi khuẩn sau đây *in vitro* và trong nhiễm khuẩn lâm sàng:

Gram dương: *Staphylococcus aureus*, bao gồm các chủng sinh và không sinh penicilinase (ngoại trừ *Staphylococcus aureus* kháng methicilin); *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae,* các *Streptococococcus* tan huyết beta và chủng khác. Phần lớn các chủng *Enterococcus*, thí dụ: *Enterococcus faecalis*, trước đây gọi là *Streptococcus faecalis* đều kháng.

Gram âm: *Escherichia coli, Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. (ban đầu các vi khuẩn này thường nhạy cảm, nhưng có thể trở thành kháng thuốc trong quá trình điều trị); *Haemophilus influenzae, Proteus mirabilis, Providencia rettgeri, Morganella morganii, Proteus vulgaris.*

Vi khuẩn kỵ khí: Cầu khuẩn Gram dương và Gram âm (kể cả *Peptococcus* và *Peptostreptococcus* spp.), trực khuẩn Gram dương (kể cả *Clostridium* spp.), trực khuẩn Gram âm (kể cả *Bacteroides* và *Fusobacterium* spp.).

Giống như cefalotin, đa số các chủng *Bacteroides fragilis* đều kháng. *Pseudomonas, Acinetobacter calcoaceticus* và đa số các chủng *Serratia* đều kháng cefamandol.

Cefamandol khá bền vững, không bị phân giải bởi các beta - lactamase của một số vi khuẩn nhóm *Enterobacteriaceae*.

Nồng độ ức chế tối thiểu của cefamandol đối với các vi khuẩn Gram dương nhạy cảm là vào khoảng từ 0,1 - 2,0 microgam/ml. Nồng độ ức chế tối thiểu đối với các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm vào khoảng 0,5 đến 8,0 microgam/ml.

Dược động học

Cefamandol nafat (muối natri của ester formyl cefamandol) được hấp thu không đáng kể trong đường tiêu hóa, do đó phải được sử dụng dưới dạng tiêm. Cefamandol nafat thủy phân nhanh trong huyết tương để giải phóng cefamandol có hoạt lực cao hơn. Khoảng 85 - 89% hoạt lực diệt khuẩn trong huyết tương là do cefamandol. Sau khi tiêm bắp cefamandol cho người lớn có chức năng thận bình thường liều 500 mg và 1 g, nồng độ đỉnh trong huyết thanh của cefamandol tương ứng đạt được khoảng 13 và 25 microgam/ml trong vòng 30 - 120 phút . Nồng độ còn rất thấp sau 6 giờ. Khi tiêm tĩnh mạch chậm (trong 10 phút) các liều 1 g, 2 g, 3 g cefamandol cho người lớn có chức năng thận bình thường, nồng độ trung bình cefamandol trong huyết thanh tương ứng là 139 microgam/ml, 214 microgam/ml, 534 microgam/ml trong vòng 10 phút. Sau khi tiêm 4 giờ, các nồng độ trên còn lại 0,8 microgam/ml, 2,2 microgam/ml và 2,9 microgam/ml.

Khoảng 70% cefamandol gắn với protein huyết tương. Nửa đời trong huyết tương của cefamandol thay đổi từ 0,5 - 1,2 giờ phụ thuộc vào đường tiêm và kéo dài ở người suy thận. Nửa đời huyết tương là 12,3 - 18 giờ ở người lớn có nồng độ creatinin trong huyết thanh là 5 - 9 mg/100 ml.

Cefamandol phân bố rộng rãi trong các mô và dịch cơ thể, kể cả trong xương, dịch khớp, dịch màng phổi. Thuốc khuếch tán vào dịch não tủy khi màng não bị viêm nhưng không tiên đoán được nồng độ. Cefamandol vào được trong sữa mẹ. Thuốc bài xuất nhanh dưới dạng không đổi, qua lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận. Khoảng 80% liều được bài xuất trong vòng 6 giờ ở người lớn có chức năng thận bình thường và đạt nồng độ cao trong nước tiểu. Cefamandol có trong mật và đạt được nồng độ đủ để điều trị.
Cefamandol bị thải loại ở mức độ nhất định khi thẩm tách máu.

Chỉ định
Cefamandol dùng để điều trị các nhiễm khuẩn ở đường hô hấp dưới (kể cả viêm phổi) gây ra bởi *Haemophilus influenzae, Klebsiella, Proteus mirabilis, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae*, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, viêm phúc mạc, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da, nhiễm khuẩn xương và khớp. Cefamandol dùng để điều trị các bệnh nhiễm hỗn hợp khuẩn hiếu khí và kỵ khí trong phụ khoa, đường hô hấp dưới, hoặc da và cấu trúc da. Thuốc cũng dùng để dự phòng nhiễm khuẩn trước và sau khi mổ; tuy vậy để dự phòng nhiễm khuẩn trước và sau khi mổ, thường người ta ưa dùng những kháng sinh khác như cefazolin, cefotetan, cefoxitin...

Chống chỉ định
Người bệnh quá mẫn với kháng sinh nhóm cephalosporin.

Thận trọng
Có dị ứng chéo một phần (5 - 10%) giữa các kháng sinh beta-lactam bao gồm penicilin, cephalosporin, cephamycin và carbapenem. Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefamandol, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác. Phải tránh dùng cephalosporin cho người bệnh đã có phản ứng mẫn cảm tức thì (phản vệ) với penicilin và phải dùng thuốc thận trọng cho người bệnh đã có phản ứng muộn (thí dụ ban, sốt, tăng bạch cầu ưa eosin) với penicilin hoặc thuốc khác. Nếu phản ứng dị ứng xảy ra trong khi điều trị bằng cephalosporin, phải ngừng thuốc và điều trị người bệnh một cách thích hợp theo chỉ định (thí dụ dùng epinephrin, corticosteroid, duy trì thông khí và oxy đầy đủ).
Sử dụng cephalosporin kéo dài có thể dẫn đến phát triển quá mức các vi khuẩn không nhạy cảm, đặc biệt là *Enterobacter, Pseudomonas*, *Enterococcus* hoặc nấm *Candida*. Nếu có bội nhiễm, phải điều trị thích hợp.
Phải dùng cephalosporin thận trọng ở người bệnh có tiền sử bệnh ở đường tiêu hóa, đặc biệt là viêm đại tràng. Vì viêm đại tràng màng giả liên quan đến kháng sinh đã được thông báo xảy ra khi dùng cephalosporin nên cần phải xem xét, chẩn đoán phân biệt ở người bệnh bị ỉa chảy trong khi hoặc sau khi điều trị bằng cephalosporin.

Thời kỳ mang thai
Chưa có đầy đủ các công trình nghiên cứu có kiểm soát chặt chẽ về dùng cefamandol trên người mang thai; thuốc không biết có qua nhau thai không, ảnh hưởng đối với thai chưa được xác định, nên chỉ dùng thuốc này cho người mang thai nếu thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Cefamandol bài tiết với nồng độ thấp qua sữa mẹ như các cephalosporin khác. Thuốc này phải dùng thận trọng cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR >1/100
Tim mạch: Viêm tĩnh mạch huyết khối khi tiêm vào tĩnh mạch ngoại biên.
Toàn thân: Các phản ứng đau và viêm khi tiêm bắp; các phản ứng quá mẫn.
Ít gặp, 1/100 >ADR>1/1 000
Thần kinh trung ương: Độc hại thần kinh. Dị ứng cephalosporin (phản vệ)
Máu: Thiếu máu tan huyết miễn dịch, giảm bạch cầu trung tính đến mất bạch cầu hạt, tan máu và chảy máu lâm sàng do rối loạn đông máu và chức năng tiểu cầu.
Gan: Tăng nhẹ transaminase và phosphatase kiềm trong huyết thanh.
Thận: Viêm thận kẽ cấp tính.
Hiếm gặp, ADR<1/1 000
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy. Nếu dùng dài ngày có thể viêm đại tràng màng giả.
Thận: Suy thận, đặc biệt suy yếu chức năng thận trong thời gian điều trị.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Ngừng điều trị bằng cefamandol khi người bệnh bị dị ứng.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng
Thuốc được dùng dưới dạng cefamandol nafat, liều tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch giống nhau. Thuốc được tiêm bắp sâu hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 3 - 5 phút hoặc tiêm truyền liên tục hay tiêm truyền không liên tục.
Liều lượng
Người lớn: Tiêm bắp sâu, hoặc tiêm tĩnh mạch chậm (từ 3 - 5 phút) hoặc truyền ngắt quãng hay liên tục với liều 0,5 đến 2 g, 4 - 8 giờ/lần, tùy theo bệnh nặng hoặc nhẹ.
Trẻ em trên một tháng tuổi: 50 - 100 mg/kg/ngày chia ra nhiều lần đều nhau; trường hợp bệnh nặng, dùng liều tối đa 150 mg/kg thể trọng/ngày.
Để dự phòng nhiễm khuẩn trong khi mổ: Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp liều 1 - 2 g, trước khi mổ 0,5 đến 1 giờ, sau đó tiêm 1 g hoặc 2 g cứ 6 giờ 1 lần, trong 24 đến 48 giờ. Đối với người ghép các bộ phận giả, tiếp tục sử dụng cefamandol cho đến 72 giờ.
Đối với người suy thận phải giảm liều. Sau liều đầu tiên 1 - 2 g, các liều duy trì như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều lượng và cách dùng
80 - 50	750 mg - 2 g, 6 giờ/lần.
< 50 - 25	750 mg - 1,5 g, 8 giờ/lần.
< 25 - 10	500 mg - 1,25 g, 8 giờ/lần.
< 10 - 2	500 - 1 g mg, 12 giờ/lần.
< 2	250 - 750 mg, 12 giờ/lần.

Tương tác thuốc
Rượu: Không nên uống rượu hoặc các chế phẩm có rượu, đồng thời với tiêm cefamandol và sau đó một số ngày vì cephalosporin này có mạch nhánh N-methylthiotetrazol, có thể ức chế enzym acetaldehyd dehydrogenase, dẫn đến tích tụ acetaldehyd trong máu. Các tác dụng giống disulfiram như co cứng bụng hoặc dạ dày, buồn nôn, nôn, đau đầu, hạ huyết áp, đánh trống ngực, thở nông, tim đập nhanh, vã mồ hôi, hoặc đỏ bừng mặt có thể xảy ra sau khi uống rượu hoặc tiêm tĩnh mạch các dung dịch chứa alcol; những tác dụng này thường xảy ra trong vòng từ 15 đến 30 phút sau khi uống rượu và thường dịu đi một cách tự phát trong vài giờ. Cần khuyên người bệnh không uống rượu, không dùng thuốc có chứa rượu hoặc tiêm tĩnh mạch các dung dịch có rượu trong khi đang dùng cefamandol và trong nhiều ngày sau khi dừng thuốc.

Probenecid làm giảm bài tiết cefamandol ở ống thận, do đó làm tăng và kéo dài nồng độ cefamandol trong huyết thanh, kéo dài nửa đời thải trừ và tăng nguy cơ độc tính.

Dùng đồng thời các thuốc tan huyết khối với cefamandol có thể làm tăng nguy cơ chảy máu vì có mạch nhánh N-methylthiotetrazol trên cefamandol. Tuy nhiên, bệnh nặng, tình trạng dinh dưỡng kém, và bệnh gan có thể là những yếu tố quan trọng hơn gây nguy cơ hạ prothrombin huyết và chảy máu. Mọi cephalosporin đều có thể ức chế sự tổng hợp vitamin K do ức chế hệ vi sinh ở ruột. Nên dùng vitamin K dự phòng khi dùng cefamandol kéo dài ở người bệnh dinh dưỡng kém hoặc ốm nặng. Có thể cần phải điều chỉnh liều lượng các thuốc chống đông trong và sau khi điều trị bằng cefamandol. Dùng đồng thời cefamandol với các thuốc tan huyết khối có thể làm tăng nguy cơ chảy máu nặng, vì vậy không nên dùng.

Độ ổn định và bảo quản

Cefamandol bột để tiêm phải được bảo quản ở nhiệt độ thấp hơn 40 ^{o}C, tốt nhất ở nhiệt độ từ 15 - 30 ^{o}C.

Sau khi đã hòa tan, cefamandol nafat đã bị thủy phân 1 phần thành cefamandol và carbon dioxyd được tạo thành ở trong lọ thuốc suốt thời gian bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

Ở các nồng độ 2 mg hay 20 mg/ml, cefamandol ổn định về mặt vật lý trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 96 giờ ở 5 ^{o}C trong dung dịch vô khuẩn để tiêm. Nếu dung dịch bị đông lạnh được hâm ấm để dễ tan, dung dịch chỉ được làm ấm tối đa đến 37 ^{o}C và cần chú ý không được làm ấm tiếp sau khi đã tan hoàn toàn. Khi đã tan, cefamandol nafat không được làm đông lạnh lại lần nữa.

Tương kỵ

Trộn lẫn các thuốc kháng khuẩn beta-lactam (các penicilin và các cephalosporin) với aminoglycosid có thể làm mất tác dụng của nhau một cách đáng kể. Nếu các thuốc này cần dùng đồng thời, phải tiêm ở các vị trí khác nhau. Không trộn các thuốc trong cùng một túi hoặc một lọ tiêm tĩnh mạch.

Vì cefamandol nafat chứa natri carbonat, thuốc này có thể tương kỵ với ion magnesi hoặc calci (kể cả dung dịch tiêm Ringer và Ringer lactat).

Phải tiêm riêng rẽ cefamandol với metronidazol.

Quá liều và xử trí

Liều cao có thể gây co giật và các dấu hiệu khác của ngộ độc hệ thần kinh trung ương. Dùng liều cao cũng có thể gây viêm đại tràng màng giả. Phải ngừng thuốc và người bệnh phải được cấp cứu ngay.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Amcefal; Cedolcef; Cefalemid; Cefam; Faldobiz; Farmiz; Imedoman; Recognile Injection; Shindocef; Tarcefandol; Vicimadol.

CEFAPIRIN NATRI

Tên chung quốc tế: Cefapirin sodium.

Mã ATC: J01DB08.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 1.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha tiêm: Lọ 1 g cefapirin dùng dạng muối natri, hàm hượng và liều lượng tính theo cefapirin (1,05 g cefapirin natri tương đương với khoảng 1 g cefapirin); kèm theo dung môi pha thuốc 5 ml/ống.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefapirin natri là một cephalosporin thế hệ thứ nhất. Thuốc có tác dụng rất giống cefalotin. Giống như benzylpenicilin, thuốc ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicilin (PBP) (là các protein tham gia vào thành phần cấu tạo màng tế bào vi khuẩn) và ức chế bước cuối cùng chuyển hóa peptit của quá trình tổng hợp màng tế bào vi khuẩn, dẫn đến ức chế sinh tổng hợp thành tế bào. Thuốc có tác dụng lên nhiều cầu khuẩn Gram dương và có tác dụng hạn chế lên một số vi khuẩn Gram âm.

Vi khuẩn nhạy cảm với cefapirin (MIC ≤ 8 mg/lít): Các chủng *Staphylococcus* nhạy cảm với methicillin; các chủng *Streptococcus* bao gồm *S. pneumoniae* nhạy cảm với penicillin; các chủng họ vi khuẩn đường ruột *E. coli, Salmonella* (trừ *S. typhi, S. paratyphi*), *Shigella, Proteus mirabilis, Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Clostridium perfringens, Peptococcus.* Về lâm sàng, cefapirin không được coi là có ích đối với *Haemophilus* và các chủng *Neisseria,* mặc dù thuốc có chút ít tác dụng ức chế các vi khuẩn đó *in vitro.*

Vi khuẩn nhạy cảm thất thường: *Klebsiella.*

Vi khuẩn kháng cefapirin (MIC ≥ 32 mg/lít): Các chủng *Enterococcus*, các chủng *Staphylococcus* kháng methicilin, các chủng *Streptococcus* kháng penicilin, *Acinetobacter, Bacteroides fragilis, Bordetella, Campylobacter, Chlamydia, Citrobacter, Clostridium* spp., *Enterobacter, Legionella, Listeria monogenes, Morganella, Mycobacteria, Mycoplasma, Proteus vulgaris, Providencia, Pseudomonas, Serratia*, và *Vibrio.*

Ở Việt Nam đã thấy các vi khuẩn sau kháng thuốc cephalosporin thế hệ 1 với các mức độ khác nhau: *E.coli, Citrobacter, Enterobacter, Klebsiella, Morganella, Proteus, Serratia*, *S. Aureus, Enterococcus*. Các dữ liệu trên cho thấy ở Việt nam mức độ kháng cephalosporin đang tăng lên, có tỷ lệ thay đổi theo vùng. Việc sử dụng thuốc kháng sinh và phối hợp kháng sinh cần dựa trên kháng sinh đồ.

Dược động học

Cefapirin được hấp thu rất ít qua đường tiêu hóa. Khoảng 30 - 45 phút sau khi tiêm bắp một liều 1 g thì đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 9,4 microgram/ml. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều 1 g chừng 5 - 10 phút thì nồng độ thuốc trong huyết tương đạt đến mức 70 microgram/ml. Cefapirin phân bố rộng khắp các mô và dịch (đặc biệt ở phổi, phế quản, xương, khớp và nhu mô thận). Thuốc khó ngấm vào não và dịch não - tủy, nên không dùng để điều trị viêm màng não. Thuốc đi qua nhau thai và vào máu bào thai. Thuốc được bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp. Khoảng 40 - 50% cefapirin trong máu liên kết với protein huyết tương. Thời gian nửa đời trong huyết tương ở người có chức năng thận bình thường là 30 - 45 phút. Thời gian này kéo dài ở người bệnh bị suy thận; càng suy nặng thì thời gian này càng kéo dài (nửa đời trong huyết tương ở người suy thận nặng có thể dài tới 10 giờ). Khoảng 20 đến 30% cefapirin nhanh chóng bị khử acetyl ở gan; trong vòng 24 giờ, khoảng 80% liều được thải theo nước tiểu dưới dạng nguyên vẹn hoặc chất chuyển hóa (dạng desacetyl) ít hoạt tính. Nồng độ thuốc ở trong nước tiểu cao ngay cả sau khi được tiêm bắp. Probenecid ức chế thải trừ cefapirin qua thận. Một lượng rất nhỏ cefapirin thải trừ theo mật. 22,8% liều cefapirin được loại bởi thẩm tách máu.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm với cefapirin bao gồm:

Nhiễm khuẩn hô hấp trên và dưới: Phổi, tai, mũi, họng.

Nhiễm khuẩn huyết.

Viêm nội tâm mạc.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu sinh dục.

Nhiễm khuẩn ở da, thanh mạc, xương (viêm cốt tủy xương), khớp.
Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa do *E. coli, Salmonella, Klebsiella.*
Dự phòng trong ngoại khoa.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử quá mẫn với cefapirin hoặc với các kháng sinh nhóm cephalosporin khác, người có tiền sử sốc phản vệ do penicilin hoặc dị ứng với bất cứ thành phần nào trong công thức điều chế.
Người bị dị ứng với lidocain (dung môi của dạng thuốc tiêm bắp có chứa lidocain).
Không dùng dạng tiêm bắp có lidocain cho trẻ dưới 30 tháng tuổi.

Thận trọng

Phải hết sức thận trọng khi dùng cefapirin cho người bệnh mẫn cảm với penicilin (có khoảng 10% số người bệnh mẫn cảm với penicilin có thể bị dị ứng với các cephalosporin). Đề phòng phản ứng quá mẫn. Cần biết tiền sử dị ứng của người bệnh trước khi chỉ định bất kỳ thuốc kháng sinh nào. Nếu người bệnh chắc chắn bị dị ứng với penicilin thì phải chọn thuốc khác không có phản ứng chéo với penicilin để thay thế.
Phải giảm liều ở người bệnh bị suy thận.
Tiêm tĩnh mạch là chính, khi cần tiêm bắp thì phải tiêm sâu.
Không được pha thêm bất kỳ thuốc nào khác vào dung dịch cefapirin.
Giống như các cephalosporin khác, thuốc có thể gây viêm đại tràng giả mạc, vì vậy cần phải chú ý tới việc chẩn đoán bệnh này ở người bệnh tiêu chảy nặng trong hoặc sau quá trình điều trị với cefapirin.

Thời kỳ mang thai

Cefapirin qua nhau thai. Thuốc không gây quái thai. Tuy nhiên, người ta cũng khuyên chỉ bác sĩ chuyên khoa mới có thể chỉ định dùng cefapirin cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Cefapirin vào sữa mẹ. Thuốc hầu như không gây tác hại cho trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phần lớn tác dụng không mong muốn do cefapirin và các thuốc khác thuộc nhóm cephalosporin thường giống như của penicilin.
Thường gặp, ADR >1/100
Đau ở chỗ tiêm.
Viêm tĩnh mạch huyết khối (tiêm/truyền thuốc theo đường tĩnh mạch), tăng bạch cầu ưa eosin.
Phát ban sần.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Sốt. Mày đay.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Quá mẫn: Các phản ứng kiểu bệnh huyết thanh hoặc sốc phản vệ.
Máu: Giảm bạch cầu hạt trung tính, giảm tiểu cầu hoặc thiếu máu tan máu.
Tiêu hóa: Viêm đại tràng giả mạc, tiêu chảy, buồn nôn, nôn.
Gan : Tăng tạm thời men gan, phosphatase kiềm và bilirubin.
Thận: Gây suy giảm chức năng thận, viêm ống kẽ thận cấp khi dùng với các kháng sinh cùng nhóm, nhất là khi dùng phối hợp với kháng sinh nhóm aminosid và các thuốc lợi tiểu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải giảm liều ở người bệnh suy thận.
Ngừng dùng cefapirin và thay thế bằng kháng sinh không phản ứng chéo với penicilin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cefapirin chỉ được dùng theo đường tiêm: Tiêm bắp (chỗ bị tiêm ít đau hơn so với tiêm cefalotin) hoặc tiêm tĩnh mạch chậm, truyền tĩnh mạch ngắt quãng hoặc liên tục.
Tiêm bắp sâu: Để tiêm bắp, lọ 500 mg và 1 g phải được hoàn nguyên theo thứ tự với 1 ml hoặc 2 ml nước cất để tiêm hay nước vô khuẩn để tiêm.
Tiêm tĩnh mạch: Hòa tan bột thuốc trong lọ với 10 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5% rồi tiêm tĩnh mạch chậm trong khoảng thời gian 3 - 5 phút.
Tiêm truyền tĩnh mạch chậm: Hòa tan bột thuốc trong 250 - 500 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dung dịch tiêm glucose 5% rồi truyền tĩnh mạch chậm trong vòng 24 giờ.

Liều lượng:

Người lớn:
Liều thường dùng là cứ cách 4 đến 6 giờ lại tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 0,5 - 1 g cefapirin. Trong trường hợp bệnh nặng, de dọa đến tính mạng có thể tiêm tĩnh mạch liều cao tới 12 g một ngày.
Có nơi đã dùng tới 18 g/ngày cho bệnh nhân bị viêm phổi và các nhiễm khuẩn nặng khác.
Ở người suy thận, phải giảm liều xuống còn 7,5 - 15 mg/kg/lần, cách 12 giờ một lần.
Liều cho người suy thận theo creatinin huyết hoặc độ thanh thải creatinin được khuyến cáo như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều lượng và cách dùng
trên 50	6 giờ dùng 1 liều 2 g
50 đến 25	6 giờ dùng 1 liều 1,5 g
dưới 25 đến 10	6 giờ dùng 1 liều 1 g
dưới 10	6 giờ dùng 1 liều 0,5 g

Với người bệnh phải lọc máu thận nhân tạo: 7,5 - 15 mg/kg trước mỗi lần lọc và mỗi 12 giờ sau lọc.
Đối với người thẩm phân máu ngắt quãng, có thể cho liều 50 mg/kg trong nửa giờ đầu và cuối thẩm phân. Nồng độ cefapirin thỏa đáng trong máu trong 48 giờ để điều trị nhiễm khuẩn Gram dương.
Đề phòng nhiễm khuẩn phẫu thuật: Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp từ 1 - 2 g cefapirin 30 - 60 phút trước khi phẫu thuật; 1- 2 g trong khi mổ (phụ thuộc vào thời gian phẫu thuật); sau khi mổ tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 1 - 2 g, cách 6 giờ một lần, trong vòng 24 giờ.
Trẻ em:
Liều thường dùng 40 - 80 mg/kg/ngày chia làm 4 lần đều nhau. Trường hợp bị nhiễm khuẩn *Streptococci* tan máu - beta nên điều trị ít nhất 10 ngày. Không dùng dạng có chứa lidocain cho trẻ nhỏ dưới 30 tháng tuổi.
Gợi ý liều dùng trong một số trường hợp:
Viêm nội tâm mạc do *Streptococcus viridans* và các chủng *Streptococcus* khác: Cefapirin 6 g/ngày kết hợp với aminoglycosid hoặc vancomycin 2 g/ngày; do *Staphylococcus aureus*: Cefapirin 6 g/ngày kết hợp với aminoglycosid hoặc fluoroquinolon hoặc vancomycin 2 g/ngày.
Viêm xương tủy do *Staphylococcus aureus, H. influenzae* ở trẻ từ 2 tháng đến 6 tuổi: Cefapirin kết hợp với aminoglycosid.
Viêm màng ngoài tim do *S. aureus, H. influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus, N. meningitidis*: Cefapirin kết hợp với aminoglycosid.
Nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus aureus* nhạy cảm methicilin: Cefapirin 3 - 6 g/ngày kết hợp với rifampicin 20 mg/kg/ngày; do *Streptococcus* nhómA: cefapirin 6 g/ngày; do *Streptococcus* nhóm B: 2 - 6 g/ngày; do *Streptococcus pneumoniae*: 2 - 4 g/ngày.

Tương tác thuốc

Dùng phối hợp kháng sinh nhóm cephalosporin với colistin (kháng sinh nhóm polymyxin) làm tăng nguy cơ tổn thương thận.

Dùng phối hợp kháng sinh nhóm cephalosporin với các aminoglycosid (ví dụ gentamicin) có thể làm tăng độc đối với thận.

Probenecid làm tăng nồng độ cefapirin trong huyết tương do làm giảm độ thanh thải của thận.

Cefapirin có thể làm giảm hiệu lực của vắc xin thương hàn.

Cefapirin có thể làm cho kết quả định lượng creatinin (đo bằng phương pháp Jaffe) tăng giả tạo.

Cefapirin có thể gây phản ứng Coombs trực tiếp bị dương tính giả. Kết quả sai này có ảnh hưởng đến việc xác định kết quả thử nghiệm chéo trong máu.

Cefapirin có thể làm cho các phản ứng khử có dùng đồng để tìm glucose trong nước tiểu bị dương tính giả.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 ^{o}C và tránh ánh sáng.

Cefapirin pha trong dung môi để tiêm với nồng độ 50 - 400 mg/ml ổn định trong vòng 12 giờ ở nhiệt độ phòng và trong vòng 10 ngày nếu ở nhiệt độ lạnh (4 ^{o}C).

Nói chung cefapirin trong dung dịch muối hoặc glucose đẳng trương giữ nguyên tác dụng trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ

Cephalosporin và aminoglycosid trộn chung với nhau có thể làm mất nhiều hoạt tính của nhau. Nếu phải dùng phối hợp, cần tiêm mỗi kháng sinh ở một vị trí riêng.

Không được pha thêm thuốc khác vào chế phẩm cefapirin.

Quá liều và xử trí

Phải xử trí cấp cứu các trường hợp ngộ độc thuốc và quá liều cefapirin, đặc biệt là sốc phản vệ. Phải ngừng ngay tiêm truyền cefapirin và tăng đào thải bằng truyền dung dịch natri clorid 0,9%. Phải đảm bảo thông khí và theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu sống, nhất là nhịp tim. Có thể dùng epinephrin, truyền dịch, cung cấp oxy, thuốc co mạch, thuốc kháng histamin, corticosteroid tùy theo tình trạng.

Thẩm phân máu có thể lấy đi từ 20 đến 50% lượng cefapirin trong cơ thể.

CEFAZOLIN

Tên chung quốc tế: Cefazolin.

Mã ATC: J01DB04.

Loại thuốc: Kháng sinh cephalosporin thế hệ 1.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ thuốc bột cefazolin natri vô khuẩn để pha tiêm: 0,25 g, 0,50 g, 1 g ,10 g, 20 g (Hàm lượng tính theo cefazolin: 1,05 cefazolin natri tương đương với khoảng 1 g cefazolin).

Dung môi pha tiêm bắp: Nước cất pha tiêm, dung dịch natri clorid tiêm 0,9%, dextrose tiêm 5%, lidocain tiêm 5%.

Dung môi pha tiêm tĩnh mạch và tiêm truyền: Nước cất pha tiêm, natri clorid tiêm 0,9%, dextrose tiêm 5% hoặc 10%, dextrose 5% trong natri lactat tiêm, dextrose tiêm 5% có thêm natri clorid tiêm 0,9% hoặc 0,45% hoặc 0,2%, natri lactat tiêm, dung dịch đường nghịch chuyển 5% hoặc 10% trong nước vô khuẩn để tiêm.

Dung dịch truyền tĩnh mạch (đã đông băng) chứa 20 mg cefazolin trong 1 ml dung dịch pha tiêm dextrose 4%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefazolin là kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 1, tác động kìm hãm sự phát triển và phân chia vi khuẩn bằng cách ức chế sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicilin (PBP), lần lượt ức chế tổng hợp peptidoglycan trong thành tế bào vi khuẩn, vì vậy ức chế sinh tổng hợp thành tế bào. Vi khuẩn bị tiêu hủy do tác động của các enzym tự tiêu thành tế bào (autolysin và murein hydrolase), trong khi lắp ráp thành tế bào bị ngừng lại.

Phổ kháng khuẩn

Giống như các cephalosporin thế hệ 1 (như cefadroxil, cephalexin), cefazolin có hoạt tính *in vitro* trên nhiều vi khuẩn Gram dương, nhưng phổ tác dụng hạn chế trên vi khuẩn Gram âm.

Đối với nhiều vi khuẩn Gram dương, hiệu quả tác dụng của cefazolin vẫn khá. Thuốc tác dụng mạnh trong các bệnh nhiễm khuẩn Gram dương do *Staphylococcus aureus* (kể cả chủng tiết penicilinase), *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus beta-hemolyticus* nhóm A, *Streptococcus pneumoniae* và các chủng *Streptococcus* khác (nhiều chủng *Enterococcus* kháng cefazolin).

Cefazolin cũng có tác dụng trên một số ít trực khuẩn Gram âm ưa khí như: *Escherichia coli, Klebsiella sp., Proteus mirabilis* và *Haemophilus influenzae*. Tuy nhiên, sự kháng thuốc ngày càng tăng.

Nồng độ ức chế tối thiểu của cefazolin với các cầu khuẩn Gram dương nhạy cảm là 0,1 đến 1 microgam/ml; với phần lớn các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm nồng độ cần phải lớn hơn 1 microgam/ml.

Kháng thuốc

Cefazolin không có tác dụng với *Enterococcus faecalis*. Trực khuẩn Gram âm ưa khí khác (thường phát hiện ở các bệnh viện như *Enterobacter* spp*., Pseudomonas* spp.) đều kháng thuốc. Những vi khuẩn kỵ khí phân lập được ở miệng - hầu nói chung đều nhạy cảm, tuy vậy vi khuẩn kỵ khí như *Bacteroides fragilis* lại kháng thuốc.

Các cephalosporin thế hệ 1 đều không có tác dụng với các vi khuẩn Gram âm ưa khí như *Serratia, Enterobacter* hoặc *Pseudomonas.*

Các chủng *Staphylococci* tiết penicilinase kháng penicilin có thể xem như kháng cefazolin, mặc dù kết quả *in vitro* trên các test nhạy cảm có thể cho thấy vi khuẩn nhạy cảm với thuốc.

Không dùng cefazolin để điều trị viêm nội tâm mạc do *Staphylococcus* kháng oxacilin, mặc dù xét nghiệm *in vitro* vẫn còn nhạy cảm.

Dược động học

Cefazolin hấp thu kém từ đường tiêu hóa, nên phải sử dụng qua đường tiêm mặc dù tiêm bắp gây đau. Ở người lớn có chức năng thận bình thường, sau khi tiêm bắp với liều 500 mg cefazolin, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được từ 30 - 44 microgam/ml sau từ 1 đến 2 giờ; khi tiêm tĩnh mạch liều 1 g nồng độ trong huyết thanh trung bình khoảng 188 microgam/ml sau 5 phút, 74 microgam/ml sau 1 giờ và 46 microgam/ml sau 2 giờ. Đối với trẻ em, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt được sau 30 phút và ở khoảng 28 microgam/ml, sau khi tiêm bắp liều cefazolin từ 5 - 6,25 mg/kg. Khoảng 85% cefazolin trong máu liên kết với protein huyết tương. Nửa đời của cefazolin trong huyết tương khoảng 1,8 giờ và có thể tăng từ 20 đến 70 giờ ở những người bị suy thận.

Cefazolin khuếch tán vào xương, vào các dịch cổ trướng, màng phổi và hoạt dịch, nhưng khuếch tán kém vào dịch não tủy. Cefazolin đi qua nhau thai vào tuần hoàn thai nhi; vào sữa mẹ với nồng độ rất thấp.

Cefazolin được đào thải qua nước tiểu ở dạng không đổi, phần lớn qua lọc cầu thận và một phần nhỏ qua bài tiết ở ống thận; ít nhất 80% liều tiêm bắp được đào thải ở dạng không đổi qua nước tiểu trong 24 giờ. Với liều tiêm bắp 500 mg và 1 g, cefazolin đạt nồng độ đỉnh trong nước tiểu tương ứng khoảng 2 mg/ml và 4 mg/ml. Probenecid làm chậm đào thải cefazolin. Cefazolin được loại bỏ ở

một mức độ nào đó qua thẩm tách máu.
Cefazolin có nồng độ cao trong mật mặc dù lượng bài tiết qua mật ít.

Chỉ định
Cefazolin được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn sau:
Nhiễm khuẩn đường hô hấp do *S. pneumoniae, S. pyogenes, Staphylococcus, Klebsiella hoặc H. influenzae.*
Nhiễm khuẩn da và mô mềm do *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes*.
Nhiễm khuẩn xương và khớp do *S.aureus* còn nhạy cảm.
Một số trường hợp nhiễm khuẩn huyết và viêm nội tâm mạc do *Staphylococcus và Streptococcus*.
Một số trường hợp nhiễm khuẩn đường mật và tiết niệu sinh dục do *E.coli, Proteus miralilitis, Klebsiella, S.aureus.*
Tuy nhiên tốt nhất vẫn là điều trị theo kháng sinh đồ.
Điều trị dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật: Sử dụng cefazolin trong phẫu thuật có thể làm giảm tỉ lệ nhiễm khuẩn hậu phẫu ở những người bệnh đang trải qua những phẫu thuật có nguy cơ nhiễm khuẩn cao, hoặc phẫu thuật những chỗ có thể xảy ra nhiễm khuẩn hậu phẫu đặc biệt nghiêm trọng.

Chống chỉ định
Chống chỉ định đối với người bệnh mẫn cảm với cefazolin natri, với bất cứ thành phần nào trong công thức điều chế hoặc có tiền sử dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin.

Thận trọng
Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefazolin, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác.
Đã có dấu hiệu cho thấy có dị ứng chéo một phần giữa penicilin và cephalosporin. Đã có thông báo về những người bệnh có những phản ứng trầm trọng (kể cả sốc phản vệ) với cả hai loại thuốc. Tốt hơn là nên tránh dùng cephalosporin cho người bệnh có tiền sử bị phản vệ do penicilin hoặc bị phản ứng trầm trọng khác qua trung gian globulin miễn dịch IgE (ví dụ: Phản vệ, phù mạch, mề đay).
Nếu có phản ứng dị ứng với cefazolin, phải ngừng thuốc và người bệnh cần được xử lý bằng các thuốc thường dùng (như epinephrin hoặc các amin co mạch, kháng histamin, hoặc corticosteroid).
Cần thận trọng khi kê đơn các kháng sinh phổ rộng cho những người có bệnh sử về dạ dày ruột, đặc biệt là bệnh viêm đại tràng.
Sử dụng cefazolin dài ngày có thể làm phát triển quá mức các vi khuẩn không nhạy cảm. Điều trị cefazolin dài ngày có thể gây bội nhiễm nấm và vi khuẩn, bao gồm tiêu chảy do *Clostridium difficile* và viêm đại tràng có màng giả. Nếu có bội nhiễm cần có trị liệu thích hợp.
Khi dùng cefazolin cho người bệnh suy chức năng thận cần giảm liều sử dụng hàng ngày.
Việc dùng cefazolin qua đường tiêm vào dịch não tủy chưa được chấp nhận. Đã có những báo cáo về biểu hiện nhiễm độc nặng trên thần kinh trung ương, kể cả những cơn co giật, khi tiêm cefazolin theo đường này.
Thận trọng với người bệnh có tiền sử co giật, đặc biệt với người bệnh đồng thời bị suy thận vì có thể tăng nguy cơ co giật.

Thời kỳ mang thai
Các nghiên cứu về khả năng sinh sản trên chuột nhắt, chuột cống và thỏ với các liều cao gấp 25 lần liều dùng cho người không cho thấy dấu hiệu tổn thương khả năng sinh sản hoặc có hại cho bào thai.
Cefazolin thường được xem như có thể sử dụng an toàn cho người mang thai. Có thể tiêm tĩnh mạch 2 g cefazolin, cách 8 giờ/lần, để điều trị viêm thận - bể thận cho người mang thai trong nửa cuối thai kỳ. Chưa thấy tác dụng có hại đối với bào thai do thuốc gây nên. Tuy vậy, chưa có những nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát chặt chẽ trên những người mang thai. Vì các nghiên cứu về khả năng sinh sản trên súc vật, không phải lúc nào cũng tiên đoán được các đáp ứng ở người, nên thuốc này phải dùng thận trọng và chỉ dùng cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Nồng độ cefazolin trong sữa mẹ tuy thấp, cần sử dụng thận trọng cho người bệnh cho con bú, do có ba vấn đề tiềm tàng có thể xảy ra ở trẻ: Sự thay đổi của hệ vi khuẩn đường ruột, tác dụng trực tiếp lên trẻ đang bú, và kết quả sẽ bị nhiễu khi cần thử kháng sinh đồ ở trẻ bị sốt. Cần phải quan sát các chứng tiêu chảy, tưa lưỡi do nấm *Candida* và nổi ban ở trẻ bú sữa của mẹ đang dùng cefazolin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Đã có thông báo về dị ứng với cefazolin ở người bệnh không bị dị ứng với penicilin, nhưng không rõ tỉ lệ chính xác.
Gần đây đã có thông báo về những trường hợp bị hoại tử biểu bì nhiễm độc và nhiều thông báo về ban mụn mủ phát triển toàn thân do cefazolin. Ước tính tỉ lệ xác thực bị dị ứng chéo lâm sàng giữa penicilin và cephalosporin là 1 đến 2%. Tuy nhiên, tốt hơn là nên tránh dùng cephalosporin trong trường hợp có tiền sử bị phản vệ do penicilin hoặc phản ứng trầm trọng khác qua trung gian globulin miễn dịch IgE.
Hầu như tất cả các cephalosporin đều có thể gây phản ứng từ giảm bạch cầu trung tính đến mất bạch cầu hạt. Tất cả các trường hợp xảy ra đều do các liều tích lũy cao trong một đợt điều trị. Thường thấy thiếu máu tan huyết miễn dịch trong quá trình điều trị với những liều rất cao.
Đã có tài liệu chứng minh rằng cefazolin gây cản trở việc tổng hợp yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K. Cần lưu ý theo dõi thời gian chảy máu ở người bệnh có nguy cơ (tiền sử chảy máu, giảm tiểu cầu hoặc sử dụng những thuốc ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu). Suy thận, rối loạn chức năng gan, tiền sử bệnh dạ dày - ruột và thiếu dinh dưỡng có thể làm tăng nguy cơ chảy máu ở người bệnh điều trị bằng cefazolin.
Vì có hai dị vòng ở vị trí 3 và 7 và là một dẫn xuất tetrazol có biểu hiện tương tự với phenyltetrazol gây co giật, nên rất có khả năng cefazolin gây cơn động kinh. Gần đây đã có báo cáo những trường hợp bị ngộ độc thần kinh với cefazolin sau khi dùng thuốc đường não thất và toàn thân.
Trên súc vật, cefazolin là loại cephalosporin đứng thứ hai về gây độc hại thận và gây thương tổn tương tự như cephaloridin. Tuy nhiên, còn chưa biết rõ mối liên quan về tính độc hại này trên người.
Có thể thấy các tác dụng không mong muốn sau:
Thần kinh trung ương: Sốt, cơn co giật.
Da: Ngoại ban, ngứa, hội chứng Stevens - Johnson.
Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn, nôn, co cứng cơ bụng, chán ăn, viêm đại tràng màng giả, nấm candida ở miệng.
Tiết niệu sinh dục: Viêm âm đạo.
Gan : Enzym gan, viêm gan.
Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng tiểu cầu.
Tại chỗ: Đau nơi tiêm, viêm tĩnh mạch.
Thận: Tăng nitơ phi protein huyết, tăng creatinin huyết thanh, suy thận.
Khác: Phản vệ.
Tác dụng không mong muốn nói chung cho các cephalosporin: Hoại tử thượng bì nhiễm độc, đau bụng, ứ mật, bội nhiễm, bệnh thận nhiễm độc, thiếu máu không tái tạo, thiếu máu tan huyết. Xuất huyết, thời gian prothrombin kéo dài, giảm toàn thể huyết cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Người bệnh bị suy thận: Cần giảm liều. Phải theo dõi chức năng thận và công thức máu, nhất là khi điều trị liều cao và dài ngày. Nếu người bệnh bị phản ứng dị ứng hoặc quá mẫn nghiêm trọng, phải ngừng sử dụng cefazolin và tiến hành các biện pháp hỗ trợ (duy trì thông khí và sử dụng epinephrin, oxy, tiêm tĩnh mạch corticosteroid).

Các trường hợp bị viêm đại tràng màng giả thể nhẹ thường chỉ cần ngừng thuốc. Các trường hợp thể vừa và nặng, cần lưu ý cho dùng các dịch hoặc chất điện giải, bổ sung protein và điều trị bằng một kháng sinh có tác dụng lâm sàng điều trị viêm đại tràng do *Clostridium difficile*.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Dùng cefazolin natri theo đường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, liều dùng được tính theo cefazolin khan. Cefazolin được tiêm bắp sâu vào các cơ lớn, tiêm chậm vào tĩnh mạch trong 5 phút hoặc tiêm truyền tĩnh mạch không liên tục 30 - 60 phút. Trước khi tiêm, phải kiểm tra dung dịch cefazolin, không được dùng nếu nhìn thấy có tiểu phân đặc biệt.

Cefazolin natri có thể được sử dụng theo đường màng bụng dùng trong dung dịch thẩm tách màng bụng và tiêm vào nội nhãn cầu.

Theo dõi kiểm tra chức năng thận định kỳ khi dùng kết hợp với các thuốc gây độc thận khác, kiểm tra chức năng gan. Theo dõi các triệu chứng của sốc mẫn cảm của thuốc đối với liều dùng đầu tiên.

Có thể pha dung dịch tiêm tùy theo cỡ lọ như gợi ý trong bảng dưới đây:

Cỡ lọ	Lượng dung môi	Thể tích gần đúng	Nồng độ trung bình gần đúng
500 mg	4,0 ml	4,1 ml	125 mg/ml
500 mg	2,0 ml	2,2 ml	225 mg/ml
1 g *	2,5 ml	3,0 ml	330 mg/ml

* Lọ 1 g chỉ nên pha loãng với nước cất tiêm.

Lắc mạnh thuốc tiêm khi pha với dung môi.

Tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch: Pha thuốc theo hướng dẫn của bảng pha loãng ở trên.

Tiêm truyền tĩnh mạch liên tục hay gián đoạn: Pha loãng tiếp cefazolin đã pha ở trên với 50 - 100 ml của một trong những dung môi tương hợp đã ghi ở mục: *Dạng thuốc và hàm lượng.*

Liều lượng:

Liều người lớn: Liều người lớn thường dùng để điều trị các nhiễm khuẩn nhẹ gây bởi các cầu khuẩn Gram dương là 250 - 500 mg, cách 8 giờ một lần. Nhiễm khuẩn vừa đến nặng: từ 0,5 g - 1 g cách 6 - 8 giờ một lần. Nhiễm khuẩn nặng, đe doạ tính mạng: 1 - 1,5 g cách 6 giờ một lần, liều tăng tới 12 g/ngày đã được dùng nhưng rất ít trường hợp.

Dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật, tiêm liều 1 g trước khi phẫu thuật 0,5 - 1 giờ. Đối với phẫu thuật kéo dài, tiêm tiếp liều 0,5 - 1 g trong khi phẫu thuật. Sau phẫu thuật tiêm liều 0,5 - 1 g, 6 - 8 giờ/lần trong 24 giờ hoặc tới 5 ngày cho một số trường hợp (như mổ tim hở và ghép cấy các bộ phận chỉnh hình).

Liều trẻ em: Độ an toàn và tác dụng của cefazolin đối với trẻ đẻ non và trẻ một tháng tuổi hoặc nhỏ hơn chưa được xác định. Trẻ em trên 1 tháng tuổi nhiễm khuẩn nhẹ đến vừa có thể dùng 25 - 50 mg/kg/ngày, chia làm 3 hoặc 4 lần/ngày; trường hợp nhiễm khuẩn nặng, liều có thể tăng lên tối đa 100 mg/kg thể trọng/ngày, chia làm 4 lần/ngày.

Dự phòng trước phẫu thuật: 20 - 30 mg/kg tiêm tĩnh mạch lúc gây mê (trong vòng 0,5 - 1 giờ trước khi mổ).

Liều đối với người suy thận:

Cần giảm liều cho người suy thận. Tuy nhiên mức giảm liều có nhiều khuyến cáo khác nhau. Liều giảm dựa trên mức độ suy thận. Có thể sử dụng liều đề xuất theo các bảng dưới đây:

Bảng 1: Liều cho người lớn suy thận

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng	Cách dùng
35 - 54	Dùng liều thông thường	Thời khoảng giữa hai liều kéo dài ít nhất là 8 giờ
11 - 34	50 % liều thông thường	Cách nhau 12 giờ/ lần
≤ 10	50 % liều thông thường	Cách nhau 18 - 24 giờ/lần

Bảng 2: Liều cho trẻ em trên một tháng tuổi bị suy thận

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng	Cách dùng
40 -70	60% liều thông thường	Cách nhau 12 giờ/lần
20 - 40	25 % liều thông thường	Cách nhau 12 giờ/lần
5 - 20	10 % liều thông thường	Cách nhau 24 giờ/lần

Một số phác đồ điều trị.

Người lớn:

Viêm đường dẫn mật cấp: nhẹ: 250 - 500 mg tiêm bắp, cách 8 giờ/ lần; vừa: 0,5 - 1 g tiêm bắp cách nhau 6 - 8 giờ; nặng (đe dọa tính mạng): 1 - 1,5 g tiêm bắp cách 6 giờ/lần, tối đa 12 g/ngày.

Viêm nội tâm mạc do tụ cầu hoặc *S.pneumoniae*: 1 - 1,5 g cách 6 giờ/lần, tối đa: 12 g/ngày.

Nếu do tụ cầu, van tim chưa can thiệp: 6 g/ngày, chia làm 3 lần đều nhau, cho trong 6 tuần. Có thể dùng cùng với gentamycin tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch hoặc không dùng cùng: 3 mg/kg/ngày chia làm 3 liều đều nhau, cho trong 3 - 5 ngày đầu phác đồ cefazolin.

Nếu do tụ cầu, van tim giả: 6 g/ngày chia làm 3 liều đều nhau, cho trong 6 tuần hoặc lâu hơn và dùng phối hợp với gentamicin tiêm bắp hay tĩnh mạch (3 mg/kg/ngày chia làm 2 hoặc 3 liều đều nhau trong 2 tuần điều trị đầu) và tiêm tĩnh mạch hoặc uống rifampin (900 mg/ngày chia làm 3 liều đều nhau, trong 6 tuần hoặc lâu hơn).

Nếu do *S. pyogenes* hoặc *S. pneumoniae*: thời gian điều trị 4 tuần.

Dự phòng viêm nội tâm mạc trước thủ thuật: Dùng 1 liều duy nhất 1 g tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, cho trước khi làm thủ thuật 0,5 - 1 giờ.

Viêm đường hô hấp (viêm phổi do *S. pneumoniae*): 500 mg cách 12 giờ/lần.

Nhiễm khuẩn huyết: 1 - 1,5 g cách nhau 6 giờ/lần, tối đa 12 g/ngày.

Viêm đường tiết niệu (không biến chứng): 1 g cách 12 giờ/lần.

Dự phòng bệnh liên cầu khuẩn nhóm B chu sinh: liều ban đầu: 2 g tiêm tĩnh mạch, tiêm lúc chuyển dạ hoặc lúc vỡ màng ối, sau đó 1 g tiêm tĩnh mạch cách 8 giờ/lần cho tới khi đẻ.

Dự phòng trước, trong và sau phẫu thuật: 1 g tiêm bắp hay tĩnh mạch 0,5 - 1 giờ trước khi phẫu thuật. Trong khi phẫu thuật cho thêm 0,5 - 1 g tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. 24 giờ sau phẫu thuật có thể cho 0,5 - 1 g tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Khi có nhiều nguy cơ (phẫu thuật tim mở, tạo khớp giả), có thể liên tục trong 3 - 5 ngày sau phẫu thuật.

Trẻ em:

Điều trị viêm nội tâm mạc: chưa thay van tim: 100 mg/kg/ngày (tối đa 6g/ngày) chia làm 3 - 4 liều đều nhau, cho trong 6 tuần và có thể cho cùng hoặc không với gentamicin (3 mg/kg/ngày chia làm 3 liều đều nhau, cho trong 3 - 5 ngày đầu điều trị). Nếu đã

thay van tim, do tụ cầu: 100 mg/kg/ngày (tối đa 6 g/ngày) chia làm 3 - 4 liều đều nhau, cho trong 6 tuần hoặc lâu hơn, phối hợp cùng với gentamicin tiêm bắp hoặc tĩnh mạch (3 mg/kg/ngày chia làm 2 hoặc 3 liều đều nhau trong 2 tuần đầu điều trị và tiêm tĩnh mạch hoặc uống rifampin (20 mg/kg/ngày chia làm 3 liều đều nhau, cho trong 6 tuần hoặc lâu hơn).

Nếu viêm nội tâm mạc do *S. pyogenes* hoặc *S. pneumoniae*: thời gian điều trị: 4 tuần.

Dự phòng viêm nội tâm mạc do liên cầu khuẩn X-tan huyết (nhóm *viridans*): 1 liều duy nhất 50 mg/kg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 0,5 - 1 giờ trước khi làm thủ thuật.

Dự phòng trước, trong và sau phẫu thuật: Phẫu thuật tim, lồng ngực tim: Cefazolin 20 - 30 mg/kg tiêm tĩnh mạch lúc tiền mê (0,5 - 1 giờ trước khi rạch da). Phẫu thuật thần kinh hoặc đường tiêu hóa, đường dẫn mật: 20 - 30 mg/kg tiêm tĩnh mạch lúc tiền mê (0,5 - 1 giờ trước khi rạch).

Nhiều nhà lâm sàng cho rằng không cần cho thuốc sau phẫu thuật tim, mạch máu, chỉnh hình tới 24 - 72 giờ sau phẫu thuật, vì có thể làm tăng nguy cơ kháng thuốc.

Tương tác thuốc

Dùng phối hợp cefazolin với probenecid có thể làm giảm đào thải cephalosporin qua ống thận, nên làm tăng và kéo dài nồng độ cephalosporin trong máu.

Dùng kết hợp cephalosporin với colistin (một kháng sinh polymyxin) làm tăng nguy cơ gây tổn hại thận.

Cefazolin có mạch nhánh methylthiadiazolthiol; giống như các cephalosporin có mạch nhánh N-methylthiotetrazol, cefazolin gây phản ứng giống disulfiram khi tác dụng với rượu và làm tăng tác dụng của các thuốc kháng vitamin K như warfarin.

Hoạt lực của cefazolin có thể được tăng lên khi dùng đồng thời với các tác nhân gây uric - niệu.

Cefazolin có thể làm giảm hoạt lực vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Lọ thuốc chưa pha: Bảo quản tránh ánh sáng và để ở 15 - 30 ºC.

Cefazolin đã pha trong nước cất pha tiêm, dung dịch dextrose tiêm 5%, dung dịch natri clorid tiêm 0,9% giữ được ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và trong 10 ngày nếu bảo quản trong tủ lạnh từ 2 - 8 ºC.

Tương kỵ

Cefazolin natri tương kị với các aminoglycosid và nhiều chất khác. Không được trộn cùng với các kháng sinh khác.

Ở môi trường có pH trên 8,5 cefazolin có thể bị thủy phân và ở pH dưới 4,5 có thể tạo tủa cefazolin không tan.

Quá liều và xử trí

Xử trí quá liều cần được cân nhắc đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, sự tương tác thuốc và dược động học bất thường ở người bệnh.

Trường hợp người bệnh bị co giật, nên ngừng thuốc ngay lập tức, điều trị chống co giật nếu có chỉ định trên lâm sàng. Bảo vệ đường hô hấp của người bệnh, hỗ trợ thông khí và truyền dịch. Theo dõi cẩn thận và duy trì trong phạm vi cho phép các biểu hiện sống của người bệnh, như hàm lượng khí - máu, các chất điện giải trong huyết thanh... Trường hợp quá liều trầm trọng, đặc biệt ở người bệnh suy thận, có thể phối hợp lọc máu và truyền máu nếu điều trị bảo tồn thất bại. Tuy nhiên, chưa có dữ liệu nào ủng hộ cho cách điều trị này.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Ajuzolin Inj; Alfazole Inj.; Alpazolin; Axuka; Baczoline-1000; Beecezon; Bicilin; Bifazo; Biofazolin; Cbipromizen inj.; Cefdivale; Cephazomid; Curazole; Denkaxym; Devicine Inj.; Elmaz; Erabru; Gastufa; Greenzolin; Harzong; Imezin; Intrazoline; Kazolin; Lefzomed; Medfurin; Midafaclo; Nefizoline; Niozacef; Novazef; Philfazolin; Schtazol; Shinzolin; SP. Cefazolin; Sprealin; Tafozin; Vicizolin; Wonzolin Inj; Yuhan Cefazolin; Zepilen; Zoliicef; Zolinbac; Zolinicef; Zolival; Zovincef.

CEFDITOREN PIVOXIL

Tên chung quốc tế: Cefditoren pivoxil

Mã ATC: J01DD16

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 200 mg.

(Liều lượng tính theo cefditoren, 245 mg cefditoren pivoxil tương đương với 200 mg cefditoren).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefditoren pivoxil là một kháng sinh bán tổng hợp nhóm cephalosporin thế hệ 3 được sử dụng theo đường uống dùng trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn cấp tính hoặc đợt cấp của viêm phế quản mạn tính, viêm phổi mắc phải tại cộng đồng do các vi khuẩn nhạy cảm gây ra, bao gồm: *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Streptococcus pneumoniae* nhạy cảm với penicilin, *Moraxella catarrhalis,* viêm họng *(Streptococcus pyogenes),* nhiễm trùng da và tổ chức dưới da không biến chứng (*Staphylococcus aureus* không có đa kháng, *Streptococcus pyogenes).*

Cefditoren bền vững với nhiều loại beta-lactamase (bao gồm penicilinase và một số cephalosporinase) do các vi khuẩn Gram âm và Gram dương sinh ra. Tương tự như các cephalosporin thế hệ 3 hiện nay (cefdinir, cefixim, ceftibuten, cefpodoxim) cefditoren có phổ kháng các vi khuẩn Gram âm rộng hơn so với cephalosporin thế hệ thứ nhất và thứ hai. Hơn nữa, cefditoren tác dụng với các vi khuẩn Gram dương tốt hơn so với các cephalosporin thế hệ thứ ba khác vì cấu trúc cefditoren có nhóm methylthiazolyl, trong khi các cephalosprin thế hệ thứ ba khác không có.

Cơ chế tác dụng của cefditoren pivoxil tương tự như các kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin thế hệ 3. Cefditoren pivoxil là một tiền dược (prodrug) có rất ít tác dụng kháng khuẩn. Cefditoren pivoxil được hấp thu theo đường tiêu hóa và bị thủy phân bởi các esterase để giải phóng thành cefditoren có hoạt tính và pivalat vào trong máu. Cefditoren có tác dụng ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn bằng cách gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicilin (penicilin-binding protein-PBPs) làm ức chế bước cuối cùng chuyển acid amin giữa các chuỗi peptid của tổng hợp peptidoglycan ở thành tế bào vi khuẩn, do đó ức chế sinh tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Vi khuẩn bị ly giải do hoạt tính của các enzym autolysin và murein hydrolase.

Dược động học

Cefditoren pivoxil được hấp thu theo đường tiêu hóa và bị thủy phân bởi các esterase thành cefditoren có hoạt tính và pivalat vào trong máu. Khi uống lúc đói liều 200 mg cefditoren, nồng độ cao nhất đạt được trong huyết tương khoảng 1,8 microgram/ml sau khi uống 1,5 đến 3 giờ. Sinh khả dụng khi uống lúc đói đạt được khoảng 14% và tăng lên nếu uống cùng bữa ăn có nhiều mỡ.

Tỷ lệ gắn với protein huyết tương của cefditoren là 88%. Thể tích phân bố 9,3 ± 1,6 lít.

Cefditoren không bị chuyển hóa nhiều và bài tiết chính qua nước tiểu dưới dạng không đổi bằng lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Thuốc có thể được thải trừ bằng lọc máu ngoài thận. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 1,6 giờ và kéo dài hơn ở những bệnh nhân suy chức năng thận.

Pivalat được hình thành do quá trình thủy phân Cefditoren pivoxil sẽ kết hợp với carnitin trong máu tạo thành pivaloylcarnitin và được bài tiết ra ngoài qua nước tiểu.

Chỉ định

Điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm, Gram dương nhạy cảm, bao gồm các nhiễm khuẩn đường hô hấp, nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da.

Điều trị viêm họng và viêm amidan do các chủng *Streptococcus pyogenes* (liên cầu β tan máu nhóm A) nhạy cảm. Mặc dù cefditoren có tác dụng tiêu diệt *Streptococcus pyogenes* vùng mũi họng, nhưng tác dụng của thuốc trong dự phòng thấp khớp vẫn còn đang được xem xét.

Điều trị các đợt cấp của viêm phế quản mạn tính mức độ nhẹ và vừa gây ra bởi các chủng *Haemophilus influenzae* (bao gồm cả chủng có tiết β-lactamase), *Haemophilus parainfluenzae* (bao gồm cả chủng có tiết β-lactamase), *Streptococcus pneumoniae* (chỉ với chủng nhạy cảm với penicilin), *Moraxella catarrhalis* (bao gồm cả chủng tiết β-lactamase).

Điều trị các trường hợp viêm phổi mắc phải tại cộng đồng gây ra bởi các chủng *Haemophilus influenzae* (bao gồm cả chủng có tiết β-lactamase), *Haemophilus parainfluenzae* (bao gồm cả chủng có tiết β lactamase), *Streptococcus pneumoniae* (chỉ với chủngnhạy cảm với penicilin), *Moraxella catarrhalis* (bao gồm cả chủng có tiết β-lactamase).

Điều trị nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da gây ra bởi các chủng *Staphylococcus aureus* (bao gồm cả chủng có tiết β-lactamase), *Streptococcus pyogenes* nhạy cảm.

Chống chỉ định

Quá mẫn với cefditoren, các cephalosporin khác và bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thiếu hụt carnitin hoặc rối loạn chuyển hóa bẩm sinh dẫn tới thiếu hụt carnitin trên lâm sàng.

Quá mẫn với protein của sữa.

Không khuyến cáo sử dụng cho trẻ dưới 12 tuổi.

Thận trọng

Điều trị bằng kháng sinh bao gồm cả cefditoren có thể làm mất cân bằng hệ vi sinh ở đại tràng, làm cho *Clostridium difficile* phát triển quá mức. Tiêu chảy do *Clostridium difficile* và viêm đại tràng giả mạc có thể ở mức độ từ nhẹ đến nguy kịch. Các siêu độc tố do *Clostridium difficile* tiết ra gây ra tăng tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong do kháng kháng sinh và phải cắt bỏ đại tràng. Cần theo dõi biểu hiện này trong quá trình điều trị.

Cần theo dõi và phát hiện các biểu hiện quá mẫn khi dùng cefditoren. Thận trọng khi sử dụng cho người bệnh có tiền sử quá mẫn với penicilin (đặc biệt là những trường hợp quá mẫn biểu hiện qua trung gian IgE như phản vệ, mày đay).

Thận trọng khi sử dụng cho người bệnh có tiền sử co giật, nếu trong trường hợp có kèm theo suy thận, nguy cơ co giật tăng cao.

Sử dụng thận trọng cho những trường hợp suy gan, suy thận, hiệu chỉnh liều nếu người bệnh suy thận nặng.

Đối với người bệnh thiếu hụt carnitin, không sử dụng cefditoren kéo dài do cefditoren gây tăng đào thải carnitin.

Do cefditoren có thể gây kéo dài thời gian prothrombin, vì vậy cần thận trọng khi sử dụng ở những người bệnh có rối loạn chảy máu.

Viên nén cefditoren có chứa tá dược natri caseinat, có thể gây phản ứng quá mẫn ở những người bệnh có tiền sử quá mẫn với protein của sữa.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật không thấy các phản ứng bất lợi đối với thai nhi. Các cephalosporin qua được nhau thai và được coi là an toàn với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc phân bố được vào trong sữa mẹ, vì vậy sử dụng thận trọng với những phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR >10%:

Tiêu chảy (11 - 15%).

ADR từ 1 đến 10%:

Hệ thần kinh trung ương: Đau đầu (2 - 3%).

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng glucose máu (1 - 2%).

Tiêu hóa: Buồn nôn (4 - 6%), đau bụng (2%), chán ăn (1 - 2%), nôn (1%).

Sinh dục: Viêm âm đạo (3 - 6%).

Huyết học: Giảm hematocrit (2%).

Thận: Đái máu (3%), bạch cầu niệu (2%).

ADR<1% (hiếm gặp nhưng quan trọng hoặc gây đe dọa tính mạng) Suy thận cấp, dị ứng, đau khớp, hen phế quản, tăng nitơ phi protein máu, giảm calci máu, tăng thời gian đông máu, hồng ban cố định nhiễm sắc, nhiễm nấm, tăng glucose huyết, viêm phổi kẽ, giảm bạch cầu, tăng kali máu, giảm natri máu, viêm đại tràng giả mạc, hội chứng Stevens-Johnson, xuất huyết giảm tiểu cầu, hoại tử da nhiễm độc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phương pháp xử trí một số ADR như sau:

Nếu có viêm đại tràng giả mạc hoặc tiêu chảy do *Clostridium difficile,* thường phải ngừng kháng sinh. Có trường hợp chỉ cần ngừng kháng sinh là hết triệu chứng. Những trường hợp tiêu chảy vừa và nặng cần phải truyền dịch, điện giải, bổ sung protein, kháng sinh có tác dụng với *Clostridium difficile* (như metronidazol uống hoặc vancomycin). Trường hợp cần thiết phải phẫu thuật cắt đại tràng.

Nếu có quá mẫn do cefditoren, cần ngừng cefditoren và điều trị triệu chứng phù hợp.

Giảm tác dụng của prothrombin có thể xảy ra với những đối tượng có nguy cơ (người bệnh suy thận, suy gan, dinh dưỡng kém, sử dụng kháng sinh kéo dài, điều trị dài hạn với thuốc chống đông), những trường hợp này phải theo dõi thời gian đông máu và bổ sung vitamin K.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Uống thuốc cùng với bữa ăn nhằm làm tăng hấp thu thuốc vào máu. Cefditoren uống dưới dạng cefditoren pivoxil nhưng liều tính theo cefditoren, 245 mg cefditoren pivoxil tương đương 200 mg cefditoren.

Liều lượng

Liều dùng ở trẻ em trên 12 tuổi và người lớn: 200 - 400 mg/lần, 2 lần/ngày.

Điều trị viêm họng và amidan: 200 mg/lần, 2 lần/ ngày, trong 10 ngày.

Điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp: Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính: 400 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 10 ngày; viêm phổi mắc phải tại cộng đồng: 400 mg/lần, 2 lần/ ngày trong 14 ngày.

Điều trị nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da: 200 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 10 ngày.
Liều ở người bệnh suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều nếu người bệnh nhân suy thận nhẹ (Cl_{cr} 50 - 80 ml/phút), nhà sản xuất khuyến cáo chỉ dùng tối đa 200 mg/lần, 2 lần/ngày cho những người bệnh suy thận vừa (Cl_{cr} 30 - 49 ml/phút) và 200 mg/lần, 1 lần 1 ngày cho người bệnh suy thận nặng (Cl_{cr} < 30 ml/phút). Những người bệnh suy thận giai đoạn cuối chưa xác định được liều phù hợp.
Liều ở bệnh nhân suy gan: Nhà sản xuất khuyến cáo không cần hiệu chỉnh liều ở người bệnh suy gan mức độ nhẹ và vừa. Chưa có thông tin về dược động học của cefditoren ở những người bệnh suy gan nặng.
Đối với người cao tuổi: Không có khuyến cáo đặc biệt về liều nếu người bệnh có chức năng thận bình thường.

Tương tác thuốc
Tăng tác dụng/độc tính: Probenecid làm tăng nồng độ cefditoren trong huyết tương do đó làm tăng tác dụng/độc tính của cefditoren.
Giảm tác dụng: Các antacid, thuốc ức chế bơm proton và thuốc đối kháng thụ thể H_2 làm giảm hấp thu cefditoren, vì vậy làm giảm tác dụng/độc tính của cefditoren. Tránh sử dụng đồng thời các thuốc này với cefditoren.
Tương tác thức ăn: Thức ăn làm tăng hấp thu cefditoren. Bữa ăn có nhiều mỡ có thể làm sinh khả dụng của thuốc tăng lên tối đa.
Tương tác về xét nghiệm: Có thể gây ra phản ứng Coombs trực tiếp dương tính, test ferricyanid âm tính giả, test glucose niệu dương tính giả khi dùng Clinitest.

Độ ổn định và bảo quản
Thuốc được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^oC. Tránh ánh sáng và ẩm.

Tên thương mại
Meiact; Zinecox 200; Zinecox RTC 400.

CEFEPIM

Tên chung quốc tế: Cefepime.

Mã ATC: J01DE01

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 4.

Dạng thuốc và hàm lượng
Bột cefepim hydroclorid để pha tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp: Lọ 0,5 g; 1 g; 2 g tính theo cefepim base khan.
Dịch truyền tĩnh mạch (đã được đông băng) chứa 20 mg cefepim base khan (dạng cefepim hydroclorid) trong mỗi ml dung dịch dextrose 2%: Loại 1 g (50 ml) và 2 g (100 ml).
Liều lượng được tính theo lượng cefepim base khan: 1 g cefepim base khan tương ứng với 1,19 g cefepim hydroclorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Cefepim là thuốc kháng sinh bán tổng hợp nhóm cephalosporin thế hệ 4 do có phổ tác dụng rộng hơn các cephalosporin thế hệ 3. Thuốc được dùng theo đường tiêm. Thuốc có tác dụng kháng khuẩn do ức chế tổng hợp mucopeptid ở thành tế bào vi khuẩn: Thuốc gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicilin (PBP), là các protein tham gia vào thành phần cấu tạo màng tế bào vi khuẩn, ức chế bước cuối cùng chuyển hóa peptit của quá trình tổng hợp màng tế bào vi khuẩn, dẫn đến ức chế sinh tổng hợp thành tế bào.
Cefepim có phổ tác dụng chống lại các vi khuẩn Gram âm bao gồm các vi khuẩn nhạy cảm với hầu hết các cephalosporin thế hệ 3, tuy nhiên thuốc cũng có tác dụng đối với một số vi khuẩn Gram âm đã kháng hầu hết các cephalosporin thế hệ 3 như *Pseudomonas aeruginosa* và một số *Enterobacteriaceae*. Tác dụng chống *Pseudomonas aeruginosa* tương tự hoặc kém hơn ceftazidim, mặc dù thuốc có thể tác dụng trên một vài chủng đã kháng ceftazidim. So với các cephalosporin thế hệ 3, cefepim có hoạt tính *in vitro* mạnh hơn trên một số vi khuẩn Gram dương như *Staphylococci.*
Phổ kháng khuẩn:
Các vi khuẩn nhạy cảm *in vitro* với thuốc gồm có *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae,* các chủng *Staphylococcus* (trừ *Staphylococcus aureus* kháng methicilin) và các chủng *Streptococcus*. Cefepim không bị beta-lactamase của các vi khuẩn Gram âm thủy phân và có thể có tác dụng lên một số chủng *Enterobacteriaceae* và *P. aeruginosa* kháng cefotaxim hay ceftazidin. Cefepim có tác dụng lên các vi khuẩn Gram dương (như các *Staphylococcus*) mạnh hơn ceftazidim và có tác dụng tương tự như ceftriaxon. Thuốc tác dụng yếu lên các vi khuẩn kỵ khí, nhất là *Bacteroides fragilis*.
Cefepim được dùng theo đường tiêm để điều trị nhiễm khuẩn đường niệu nặng có biến chứng (kể cả trường hợp có viêm bể thận kèm theo) do các chủng *E. coli* hoặc *Klebsiella pneumoniae* hoặc *Proteus mirabilis* nhạy cảm với thuốc.
Cefepim cũng được dùng để điều trị nhiễm khuẩn da và cấu trúc của da do các chủng *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với methicilin hoặc do *Streptococcus pyogenes* nhạy cảm với cefepim.
Cefepim được dùng để điều trị viêm phổi nặng, viêm phổi có kèm theo nhiễm khuẩn huyết do các chủng *Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter* spp. nhạy cảm với thuốc. Cefepim cũng còn được chỉ định trong điều trị nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn nhạy cảm với thuốc.
Kháng thuốc: Những chủng *Staphylococci* tiết penicilinase kháng penicilin (*Staphylococci* kháng methicilin) được coi như kháng cefepim, mặc dù các kết quả *in vitro* có thể thấy vi khuẩn vẫn nhạy cảm với thuốc.
Ở Việt nam đã thấy kháng cefepim ít nhiều với các chủng *Pseudomonas* kể cả *Pseudomonas aeruginosa*; *Citrobacter, Enterobacter, Klebsiella, Morganella, Proteus, Serratia*, *Acinetobacter* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., các trực khuẩn Gram âm *(Achromobacter, Chriseo monas, Flavobacterium, Pasteurella...).*
Hiện nay, cefepim là thuốc kháng sinh ít bị *P. aeruginosa* kháng nhất. Cần sử dụng cefepim một cách hợp lý để tránh tăng nhanh sự kháng cefepim của *P. aeruginosa*. Sử dụng không đúng thuốc kháng sinh, nhất là thuốc kháng sinh phổ rộng sẽ làm cho tình trạng kháng thuốc kháng sinh tăng lên; chỉ dùng kháng sinh có phổ rộng như cefepim cho một số trường hợp thật cần thiết: Nhiễm khuẩn nặng đe dọa mạng sống của người bệnh.
Dược động học
Dược động học của cefepim là tuyến tính trong khoảng liều từ 250 mg đến 2 g tiêm tĩnh mạch hoặc từ 500 mg đến 2 g tiêm bắp và không thay đổi trong quá trình điều trị. Cefepim được hấp thu nhanh và hoàn toàn khi tiêm bắp. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh tùy thuộc vào liều. Sau khi tiêm bắp 1,5 giờ, liều 500 mg và 1g, nồng độ đỉnh trong huyết thanh vào khoảng 14 và 30 microgam/ml (lần lượt). Sau khi tiêm tĩnh mạch 30 phút với liều tượng tự như trên, nồng độ đỉnh trong huyết thanh lần lượt vào khoảng 40 và 80 microgam/ml. Khoảng 16 - 19% liều được gắn vào protein huyết tương, không phụ thuộc vào nồng độ thuốc trong huyết tương.
Cefepim phân bố rộng khắp vào các mô và dịch cơ thể kể cả nước tiểu, mật, túi mật, dịch màng bụng, dịch phế quản, đờm, ruột thừa, tuyến tiền liệt và đạt được nồng độ cao trong mật. Cefepim phân bố vào sữa người với nồng độ thấp, sau khi tiêm truyền tĩnh mạch trên 1 giờ với một liều 1 g, nồng độ đỉnh của thuốc trong sữa trung

bình khoảng 1,2 microgam/ml. Trong khoảng liều từ 250 mg đến 2 g, sự phân bố ở mô không thay đổi. Cefepim qua được hàng rào máu não và phân bố vào dịch não tủy. Ở người bệnh cứ 8 giờ lại tiêm một liều 50 mg/kg, thì nồng độ trong dịch não tủy là 3,3 đến 6,7 mg/lít. Thể tích phân bố đo ở giai đoạn ổn định khoảng 14 - 20 lít. Trong cơ thể, cefepim rất ít bị chuyển hóa (chỉ khoảng 7% liều), khoảng 85% liều tiêm đào thải dưới dạng không bị thay đổi, theo nước tiểu qua lọc cầu thận. Độ thanh thải cefepim của thận là khoảng 130 ml/phút. Đặc điểm dược động học của cefepim không bị thay đổi ở người cao tuổi có chức năng thận bình thường và ở người bị rối loạn chức năng gan, nên không cần thiết phải giảm liều ở những người bệnh này.

Nửa đời trong huyết tương của cefepim khoảng 2 giờ và kéo dài ở người suy thận, bởi vậy với những người bệnh này cần giảm liều theo mức lọc cầu thận. Nửa đời trong huyết tương của cefepim ở người lớn chức năng thận bình thường là 2 giờ - 2,3 giờ. Ở trẻ em 2 tháng tuổi - 6 tháng tuổi là 1,9 giờ, trẻ trên 6 tháng tuổi đến 16 tuổi là 1,5 - 1,7 giờ. Nửa đời trong huyết tương ở người suy thận có độ thanh thải 31 - 60 ml/phút là 4,9 giờ, độ thanh thải creatinin 10 - 30 ml/phút có nửa đời là 10,5 giờ và độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút , nủa đời là 13,5 giờ. Không có hiện tượng tích lũy thuốc ở người tiêm tĩnh mạch 2 g cách 8 giờ/lần trong 9 ngày.

Cefepim được lọc ở cầu thận, thải trừ ra nước tiểu dưới dạng không đổi.

Người lớn chức năng thận bình thường, tiêm cefepim liều đơn thì 80 - 82% thuốc được bài tiết ra nước tiểu. Trẻ em từ 2 tháng tuổi đến 11 tuổi thì 60% lượng thuốc được bài tiết ra nước tiểu. Thẩm tách máu và thẩm tách màng bụng có thể loại trừ được cefepim trong hệ tuần hoàn. 45 - 68 % được loại trừ bằng thẩm tách máu.

Dược động học không thay đổi ở người cao tuổi có chức năng thận bình thường, ở trẻ em trên 2 tháng tuổi, ở người suy gan.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn nhạy cảm bao gồm:

Nhiễm khuẩn nặng đường niệu có biến chứng (kể cả có viêm bể thận kèm theo).

Viêm phổi nặng kèm theo nhiễm khuẩn huyết.

Nhiễm khuẩn nặng ở da và cấu trúc của da.

Viêm màng não.

Nhiễm trùng huyết.

Nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng ở người lớn: phối hợp với metronidazol tiêm tĩnh mạch.

Điều trị theo kinh nghiệm: Sốt kèm giảm bạch cầu trung tính ở người lớn, trẻ em trên 2 tháng tuổi.

Chống chỉ định

Có tiền sử dị ứng với cefepim hoặc bất cứ thành phần nào trong công thức hoặc với kháng sinh nhóm cephalosporin khác.

Thận trọng

Người bệnh có tiền sử phản ứng phản vệ với penicilin (khoảng 5 - 10% người dị ứng với kháng sinh nhóm penicilin có dị ứng chéo với kháng sinh nhóm cephalosporin). Trường hợp nhiễm khuẩn nặng phải dùng thuốc loại beta-lactam, có thể dùng cephalosporin cho người bệnh dị ứng với penicilin nhưng phải theo dõi chặt chẽ và phải có sẵn sàng các phương tiện điều trị sốc phản vệ.

Theo dõi những dấu hiệu của sốc phản vệ trong khi sử dụng liều thuốc đầu tiên.

Giảm liều ở người bệnh suy thận.

Khi sử dụng thuốc kéo dài có thể gây nhiễm nấm hoặc tăng sinh nhiễm khuẩn, bao gồm nhiễm *Clostridium difficile* liên quan đến tiêu chảy và viêm đại tràng màng giả. Nếu xảy ra tăng sinh nhiễm khuẩn cần bắt đầu một liệu pháp điều trị phù hợp.

Cần kiểm tra bằng mắt các dung dịch thuốc cefepim trước khi tiêm để xem có tủa không.

Chưa xác định được tác dụng và tính an toàn của thuốc ở trẻ sơ sinh và trẻ dưới 2 tháng tuổi.

Một số kháng sinh cephalosporin (trong đó có cefepim) có khả năng gây động kinh, co giật, đặc biệt trên bệnh nhân có chức năng thận suy giảm mà không được hiệu chỉnh giảm liều kháng sinh. Dùng thận trọng cho bệnh nhân có tiền sử bị co giật, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận vì có thể tăng nguy cơ co giật. Trong quá trình điều trị nếu xuất hiện co giật nên ngừng thuốc và sử dụng các thuốc điều trị động kinh thích hợp.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật thí nghiệm không thấy có ảnh hưởng độc cho thai. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát chặt chẽ về sử dụng cefepim cho người mang thai, nên cần phải cân nhắc kỹ lợi hại cho mẹ và cho thai nhi khi chỉ định; chỉ nên dùng thuốc cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ cefepim vào sữa mẹ. Nên sử dụng thận trọng thuốc đối với người cho con bú. Có 3 vấn đề có thể xảy ra cho trẻ bú sữa người mẹ dùng cefepim: Thay đổi vi khuẩn chí trong ruột, tác động trực tiếp của thuốc lên trẻ, trở ngại cho đánh giá kết quả nuôi cấy vi khuẩn cần làm khi có sốt cao. Cần theo dõi trẻ bú sữa người mẹ có dùng cefepim. Chưa xác định được độ an toàn và tác dụng của cefepim ở trẻ dưới 2 tháng tuổi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ia chảy, buồn nôn, nôn.

Da: Phát ban, đau chỗ tiêm, ngứa.

Hệ thần kinh trung ương: Bồn chồn, đau đầu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Sốt, nhức đầu.

Máu: Tăng bạch cầu ưa acid, giảm bạch cầu hạt, test Coombs trực tiếp dương tính mà không có tan huyết.

Tuần hoàn: Viêm tắc tĩnh mạch (nếu tiêm tĩnh mạch).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, bệnh nấm *Candida* ở miệng.

Da: Mày đay, ngứa.

Gan: Tăng các enzym gan (phục hồi được).

Thần kinh: Dị cảm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, phù, chóng mặt.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, giãn mạch.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng, viêm đại tràng giả mạc, đau bụng.

Thần kinh: Chuột rút, ảo giác, rung giật cơ, co giật.

Tâm thần: Lũ lẫn.

Cơ - xương: Đau khớp.

Niệu sinh dục: Viêm âm đạo.

Mắt: Nhìn mờ.

Tai: Ù tai.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc.

Trường hợp bị viêm đại tràng giả mạc: Ngừng dùng cefepim và thay bằng thuốc kháng sinh thích hợp khác (vancomycin); tránh dùng các thuốc chống ỉa chảy.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Có thể sử dụng cả đường tiêm bắp và đường tiêm tĩnh mạch. Nên truyền tĩnh mạch nhưng cũng có thể tiêm bắp sâu khi có chỉ định, phụ thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn. Nhà sản xuất khuyến cáo chỉ tiêm bắp đối với nhiễm khuẩn nhẹ và vừa, viêm đường tiết niệu hoặc khi thấy tiêm bắp thích hợp hơn.

Tiêm tĩnh mạch chậm 3 - 5 phút dung dịch chứa 100 mg/ml hoặc truyền tĩnh mạch ngắt quãng trong khoảng 30 phút, hoặc tiêm sâu vào bắp thịt lớn với liều lượng cefepim tùy theo mức độ nặng nhẹ.

Truyền tĩnh mạch ngắt quãng: Với loại thuốc bột pha tiêm cefepim, pha chế dịch truyền như sau: Cho 50 ml dịch truyền tĩnh mạch (ví dụ dung dịch natri clorid 0,9%, dextrose 5%, Ringer lactat và dextrose 5%) vào lọ thuốc chứa 1 g hay 2 g cefepim để có nồng độ thuốc tương ứng là 20 hay 40 mg/ml; nếu pha 100 ml dịch truyền tĩnh mạch vào lọ thuốc chứa 1 g hay 2 g cefepim thì sẽ có nồng độ tương ứng là 10 hay 20 mg/ml. Một cách khác là pha 1 g hay 2 g cefepim (theo nhãn dán trên lọ thuốc) với 10 ml dịch truyền tĩnh mạch để có dung dịch có nồng độ thuốc tương ứng vào khoảng 100 hay 160 mg/ml. Liều thuốc cần dùng sẽ được tính và cho vào dịch truyền tĩnh mạch.

Tiêm bắp: Muốn pha các dung dịch để tiêm bắp thì cho 2,4 ml dung môi thích hợp (ví dụ: nước cất pha tiêm, dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch glucose 5%, lidocain hydroclorid 0,5 hoặc 1%) vào lọ thuốc có chứa 1 g cefepim để tạo dung dịch có nồng độ thuốc xấp xỉ 280 mg/ml.

Liều dùng:

Liều thường dùng:

Trẻ em trên hai tháng tuổi đến 16 tuổi (thể trọng < 40 kg): Tiêm bắp hay tĩnh mạch 50 mg/kg cách 8 -12 giờ một lần (liều tối đa không vượt quá liều cho người lớn).

Người lớn: Tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp 1 - 2 g cách 8 - 12 giờ một lần.

Liều dùng gợi ý cho một số bệnh chuyên khoa:

Trẻ em trên hai tháng tuổi và trẻ thể trọng dưới 40 kg:

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da (không có biến chứng) và viêm phổi: Tiêm tĩnh mạch 50 mg/kg cách 12 giờ một lần, dùng trong 10 ngày.

Giảm bạch cầu trung tính, có sốt: Tiêm tĩnh mạch 50 mg/kg cách 8 giờ một lần, dùng trong 7 ngày hoặc tới khi hết giảm bạch cầu trung tính.

Nhiễm khuẩn đường niệu có hoặc không có biến chứng: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 50 mg/kg cách 12 giờ một lần, dùng trong 7 - 10 ngày. Lưu ý người bệnh có nhiễm khuẩn nhẹ hoặc vừa chỉ nên tiêm bắp.

Người lớn:

Nhiễm khuẩn nặng ở ổ bụng: Tiêm tĩnh mạch 2 g cách 12 giờ một lần, dùng trong 7 -10 ngày, phối hợp với metronidazol (tiêm riêng rẽ).

Viêm phổi: Nhiễm khuẩn trong bệnh viện, 1 - 2 g cách 8 -12 giờ một lần. Chú ý: Liệu pháp điều trị có thể thay đổi từ 7 - 21 ngày; thường sẽ kéo dài nếu nhiễm *Pseudomonas*. Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng: 1 - 2 g cách 12 giờ một lần, dùng trong 10 ngày.

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da (không có biến chứng): Tiêm tĩnh mạch 2 g cách 12 giờ một lần, dùng trong 10 ngày.

Nhiễm khuẩn đường niệu (có hoặc không có biến chứng): Bệnh nhẹ đến vừa, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 0,5 - 1 g cách 12 giờ một lần, dùng trong 7 - 10 ngày. Bệnh nặng: Tiêm tĩnh mạch 2 g cách 12 giờ một lần, dùng trong 10 ngày.

Viêm màng não mủ và tổn thương thần kinh trung ương do các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm (Ví dụ: *H.influenzae, Neisseria meningitis, E. coli, P. aeruginosa*) hoặc do các vi khuẩn gram dương nhạy cảm (ví dụ: *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, S. epidermidis*). Người lớn, liều cefepim truyền tĩnh mạch 2 g, cách 8 giờ một lần. Trẻ em trên 2 tháng tuổi đến 15 tuổi, liều 50 mg/kg, cách 8 giờ một lần, trong 7 - 10 ngày. Thời gian điều trị tùy theo từng người bệnh dựa trên đáp ứng với điều trị. Đối với nhiễm khuẩn do *H. Influenzae*, hoặc *N. meningitidis*, thời gian điều trị được khuyến cáo: 7 ngày; do *S. pneumoniae*: 10 - 14 ngày; do vi khuẩn gram âm hiếm khí: 21 ngày.

Giảm bạch cầu trung tính có sốt (đơn trị liệu): Tiêm tĩnh mạch 2 g cách 8 giờ một lần, dùng trong 7 ngày hoặc tới khi hết giảm bạch cầu trung tính.

Áp xe não, ngăn ngừa nhiễm khuẩn sau phẫu thuật thần kinh: Tiêm tĩnh mạch 2 g cách 8 giờ một lần, phối hợp với vancomycin (500 mg, cách 8 giờ một lần).

Điều chỉnh liều lượng ở người suy thận:

Người bị suy thận (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút), dùng liều ban đầu bằng liều cho người có chức năng thận bình thường. Tính toán liều duy trì theo độ thanh thải creatinin của người bệnh (đo hoặc ước tính). Có thể dùng công thức dưới đây để ước tính độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}) của người bệnh:

Với nam giới:

$$Cl_{cr}\ (ml/phút) = \frac{(140 - \text{số tuổi}) \times \text{thể trọng (kg)}}{72 \times \text{nồng độ creatinin huyết thanh}}$$

Với nữ giới:

Cl_{cr} (ml/phút) = 0,85 x Cl_{cr} nam.

Trong đó:

Tuổi tính theo năm

Nồng độ creatinin huyết thanh tính theo mg/100 ml.

Liều duy trì dựa trên độ thanh thải creatinin (ml/phút) so với liều bình thường được khuyến cáo áp dụng theo bảng sau:

Độ thanh thải Creatinin (ml/phút)	**Liều duy trì khuyên dùng**			
> 60 (liều thường dùng)	500 mg cách 12 giờ một lần	1 g cách 12 giờ một lần	2 g cách 12 giờ một lần	2 g cách 8 giờ một lần
30 - 60	500 mg cách 24 giờ một lần	1 g cách 24 giờ một lần	2 g cách 24 giờ một lần	2 g cách 12 giờ một lần
11 - 29	500 mg cách 24 giờ một lần	500 mg cách 24 giờ một lần	1 g cách 24 giờ một lần	2 g cách 24 giờ một lần
< 11	250 mg cách 24 giờ một lần	250 mg cách 24 giờ một lần	500 mg cách 24 giờ một lần	1 g cách 24 giờ một lần

Do dược động học của cefepim tương tự như nhau đối với người lớn và trẻ em, nhà sản xuất khuyến cáo đối với người bệnh là trẻ em bị suy thận việc giảm liều áp dụng tương tự như đã khuyến cáo đối với người lớn bị suy thận.

Người lớn đang thẩm tách máu dùng liều đầu tiên 1 g cefepim một lần/ngày, sau đó dùng liều 500 mg một lần mỗi ngày để điều trị các nhiễm khuẩn hoặc dùng 1 g một lần mỗi ngày đối với nhiễm khuẩn ở người bệnh giảm bạch cầu trung tính có sốt.

Vì 68% lượng cefepim trong cơ thể mất đi sau 3 giờ lọc máu, nên đối với người bệnh đang lọc máu thì sau mỗi lần lọc cần bù đắp lại bằng một liều tương đương với liều ban đầu.

Người bệnh đang thẩm tách màng bụng ngoại trú thì nên cho liều thường dùng cách 48 giờ một lần hơn là cách 12 giờ một lần. Liều 2 g cách 48 giờ dùng cho người bệnh giảm bạch cầu trung tính có sốt.

Tương tác thuốc

Amikacin kết hợp với cefepim ít gây nguy cơ độc với thận hơn là gentamicin hoặc tobramycin kết hợp với cefalotin. Tránh dùng đồng thời với furosemid, vì dễ gây điếc.

Hoạt lực của cefepim có thể tăng khi dùng đồng thời với các tác nhân gây uric niệu.

Cefepim có thể làm giảm hoạt lực của vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30 ^{o}C và tránh ánh sáng.

Các dung dịch thuốc đã pha để tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp giữ được ổn định trong vòng 18 - 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng 20 - 25 ^{o}C; nếu để ở tủ lạnh 2 - 8 ^{o}C thì giữ được ổn định 7 ngày.

Tương kỵ

Nếu dùng đồng thời cefepim với aminoglycosid, ampicilin (ở nồng độ cao hơn 40 mg/ml), metronidazol, vancomycin hoặc aminophilin thì phải truyền riêng rẽ các thuốc trên.

Cefepim tương hợp với các dung dịch hoặc dung môi sau: Dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5% hay 10%, dung dịch Ringer lactat, natri lactat M/6.

Quá liều và xử trí

Lọc máu thận nhân tạo hoặc lọc máu qua màng bụng: Lọc máu trong 3 giờ sẽ lấy đi được 68% lượng cefepim trong cơ thể.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Alpime; Amfapime; Bapexim; Capime; Cebapan; Cebopim-BCPP; Cefepibiotic; Cefepima Libra; Cefepimark; Ceficad 1000; Cefimen K; Cefistar 1000; Cefpin; Cefpitum; Cemoxi Inj; Cepimstad; Cledwyn 1000; Cledwyn 2000; Dalipim; Dicifepim; Dixapim; Donzime; Ecepim; Emetrime; Emipexim; Empixil Inj; Epepim; Fipam; Flamipime; Forpar; Fujiject; Harcepime; Hwadox Inj; Imepime; Kfepime; Konpim inj.; Kpim; K-Pime; Lypime; Maxapin; Maxapin; Maxipime; Micropime; Midoxime; Mirapime; Monalis; Nalocif; Necpime; Newcepim; Novapime; Osiafra; Penfepim 1000; Pozineg; Rivepime; Ropiro; Rotapime; Safepim; Sancinor; Shinfemax; Shinfepim; Spectrax; Spokit; Spreapim; Supercef; Suprapime; Teravu inj.; Triptocef; Ulticef; Uniceme; Unopime; Verapime; Vifepime; Vipimax.

CEFIXIM

Tên chung quốc tế: Cefixime.

Mã ATC: J01DD08.

Loại thuốc: Kháng sinh cephalosporin thế hệ 3.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén hoặc viên bao phim: 100 mg; 200 mg hoặc 400 mg cefixim khan.

Viên nang: 100 mg; 200 mg cefixim khan.

Bột cốm pha hỗn dịch: 100 mg cefixim khan/5 ml và 200 mg cefixim khan/5ml.

Thuốc được dùng dưới dạng cefixim trihydrat, hàm lượng và liều lượng được biểu thị theo cefixim khan: 1,12 g cefixim trihydrat tương đương với khoảng 1,0 g cefixim khan.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefixim là một kháng sinh cephalosporin thế hệ 3, dùng theo đường uống. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn. Cơ chế diệt khuẩn của cefixim tương tự như các cephalosporin khác: Gắn vào các protein đích (protein gắn penicilin), gây ức chế quá trình tổng hợp mucopeptid ở thành tế bào vi khuẩn. Cơ chế kháng cefixim của vi khuẩn là giảm ái lực của cefixim đối với protein đích hoặc giảm tính thấm của màng tế bào vi khuẩn đối với thuốc.

Cefixim có độ bền vững cao với sự thủy phân của beta-lactamase mã hóa bởi gien nằm trên plasmid và chromosom. Tính bền vững với beta-lactamase của cefixim cao hơn cefaclor, cefoxitin, cefuroxim, cephalexin, cephradin.

Phổ kháng khuẩn:

Vi khuẩn ưa khí Gram dương:

Cầu khuẩn ưa khí gram dương: *Streptococcus pyogenes* (liên cầu khuẩn tán huyết beta nhóm A), *S. agalactiae* (liên cầu khuẩn nhóm B) và liên cầu khuẩn nhóm C, F và G; một số chủng *S. pneumoniae* tuy tác dụng kém hơn so với một vài cephalosporin uống khác (như cefdinir, cefpodoxim, cefprozil, cefuroxim); các chủng *S. pneumoniae* kháng penicilin được coi là kháng cefixim. Đa số liên cầu khuẩn nhóm D và *S. viridans* thường coi là kháng cefixim.

Cefixim không có tác dụng *in vitro* đối với tụ cầu tiết hoặc không tiết penicilinase bao gồm *Staphylococcus aureus, S. epidermidis* và *S. saprophyticus, Staphylococcus* kháng methicilin. Trực khuẩn ưa khí Gram dương: *Corynebacterium*, *Listeria monocytogenes* thường kháng cefixim.

Vi khuẩn ưa khí gram âm: Cefixim có tác dụng đối với *Neisseria meningitidis, N. gonorrhoeae* tiết hoặc không tiết penicilinase. Thuốc cũng có tác dụng *in vitro* đối với *N. gonorrhoeae* kháng penicilin qua trung gian nhiễm sắc thể hoặc kháng tetracyclin qua trung gian plasmid.

Cefixim có tác dụng *in vitro* đối với đa số *H. influenzae* tiết hoặc không tiết beta-lactamase và *H. parainfluenzae*. Cefixim có tác dụng tốt hơn cefaclor, cephalexin, cefuroxim, hoặc amoxicilin kết hợp với kali clavulanat đối với *H. influenzae* tiết beta-lactamase, nhưng tác dụng bằng hoặc kém hơn chút ít so với ciprofloxacin, ceftriaxon hoặc co-trimoxazol. Cefixim *in vitro* cũng tác dụng đối với các chủng *H. influenzae* kháng nhiều thuốc (ampicilin, cloramphenicol, tetracyclin, co-trimoxazol, cefaclor và/hoặc erythromycin). Tuy vậy, một số chủng *H. influenzae* không tiết beta-lactamase nhưng kháng ampicilin và cephalosporin thế hệ 2 cũng giảm nhạy cảm với cefixim.

In vitro, cefixim có tác dụng đối với *Moraxella catarrhalis*, kể cả khi kháng ampicilin, cefaclor, cephalexin.

In vitro, cefixim có tác dụng đối với đa số *Enterobacteriaceae* quan trọng về lâm sàng. *In vitro*, cefixim có tác dụng đối với nhiều chủng *E. Coli*, *Citrobacter freundii*, *K. pneumoniae* và *P. mirabilis* kháng các kháng sinh khác (aminoglycosid, tetracyclin, ampicilin, amoxicilin, cefaclor, cephalexin), *Salmonella typhi* kháng ampicilin, cloramphenicol và/hoặc co-trimoxazol).

Nhiều chủng *Pseudomonas* kháng cefixim.

Vi khuẩn kỵ khí: Đa số các chủng *Bacteroides fragilis,* các *Bacteroides* spp. khác, đa số các chủng *Clostridium* (bao gồm *C. difficile*) kháng cefixim.

Chlamydia và *Mycoplasma*: *Chlamydia trachomatis* và *Ureaplasma urealyticum* kháng cefixim.

Xoắn khuẩn (*Spirochetes*): Cefixim có một vài tác dụng đối với *Borrelia burgdorferi* là nguyên nhân gây bệnh Lyme (nồng độ 0,8 microgam/ml).

Kháng thuốc

Cefixim bền vững cao, không bị thủy phân do nhiều beta-lactamase qua trung gian plasmid và nhiễm sắc thể, nhưng thuốc bị thủy phân

do một số beta-lactamase của *Enterobacter, Klebsiella oxytoca, Proteus vulgaris* và *Pseudomonas cepacia, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Flavobacterium* và *Bacteroides fragilis.*

Tụ cầu kháng cefixim là do thuốc có ái lực yếu đối với PBP_2 của vi khuẩn. *Enterococcus* và *Listeria monocytogenes* kháng thuốc là do thuốc có ái lực kém đối với các PBP của vi khuẩn. *Citrobacter freundii* và *Enterobacter* kháng cefixim là do các yếu tố ngăn cản thuốc thấm vào vi khuẩn và do tiết ra các beta-lactamase. *Pseudomonas* và *Acinetobacter* kháng thuốc là do các yếu tố thấm qua màng tế bào vi khuẩn.

Cefixim kích thích sản xuất beta-lactamase ở một số chủng *Morganella morganii*, nhưng thuốc vẫn tác dụng *in vitro* đối với các chủng đó sau khi giải phóng các beta-lactamase đó.

Một số cephalosporin thế hệ 3 vẫn còn có tác dụng với *Staphylococci*, cefixim thường không có tác dụng trên các vi khuẩn này. Cefixim không có hoạt tính *in vitro* trên *Staphylococci* (tiết hoặc không tiết beta-lactamase) như *Staphylococcus aureus, S. epidermidis*, và *S. saprophyticus*. Giống như các cephalosporin khác, cefixim không có hoạt tính trên *Staphylococci* kháng oxacilin (kháng methicilin). Hầu hết các chủng *Staphylococci, Enterococci* và *Listeria* spp. không còn nhạy cảm với cefixim. *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* và *Bacteroides* spp. đã kháng cefixim. Cefixim có hoạt tính *in vitro* hạn chế trên các vi khuẩn kỵ khí; hầu hết các chủng *Clostridia* (gồm *C. difficile*) đã kháng thuốc.

Các vi khuẩn ưa khí Gram - âm như *Achromobacter xylosoxidans* và *Flavobacterium meningosepticum* đã kháng cefixim.

Với *Chlamydia* và *Mycoplasma*: Cefixim không có hoạt tính với *Chlamydia trachomatis* và *Ureaplasma urealyticum.*

Dược động học

Sau khi uống một liều đơn cefixim, chỉ có 30 - 50% liều được hấp thu qua đường tiêu hoá, bất kể uống trước hoặc sau bữa ăn, tuy tốc độ hấp thu có thể giảm khi uống cùng bữa ăn. Thuốc ở dạng hỗn dịch uống được hấp thu tốt hơn dạng viên. Sự hấp thu thuốc tương đối chậm. Khi uống liều đơn cefixim, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt khoảng 2 - 3 microgam/ml (đối với liều 200 mg), 3,7 - 4,6 microgam/ml (đối với liều 400 mg) và đạt sau khi uống 2 - 6 giờ. Ở người khỏe mạnh dùng liều 100 mg - 2 g dưới dạng nang, dung dịch uống hoặc hỗn dịch, nồng độ đỉnh huyết thanh và AUC tăng khi liều tăng nhưng không tỷ lệ thuận với liều; hấp thu qua đường tiêu hóa giảm khi tăng liều. Ở trẻ em dùng liều 4 - 8 mg/kg cũng cho thấy nồng độ cefixim huyết thanh không tỷ lệ thuận với liều. Cefixim không tích lũy trong huyết thanh hoặc nước tiểu ở người có chức năng thận bình thường sau khi uống nhiều liều, ngày uống 1 - 2 lần/ngày. Ở người cao tuổi, dùng liều 400 mg ngày uống 1 lần trong 5 ngày, cho thấy nồng độ cefixim đỉnh trong huyết thanh cao hơn 20 - 26% và AUC cao hơn 40 - 42% so với người 18 - 35 tuổi, tuy vậy không có ý nghĩa lâm sàng. Nửa đời trong huyết tương thường khoảng 3 đến 4 giờ và có thể kéo dài khi bị suy thận. Khoảng 65% cefixim trong máu gắn với protein huyết tương. Nửa đời huyết thanh của cefixim không phụ thuộc vào dạng thuốc và không phụ thuộc vào liều.

Thông tin về sự phân bố của cefixim trong các mô và dịch của cơ thể còn hạn chế. Sau khi uống, thuốc được phân bố vào mật, đờm, amiđan, niêm mạc xoang hàm, mủ tai giữa, dịch vết bỏng, dịch tuyến tiền liệt. Hiện nay chưa có số liệu đầy đủ về nồng độ thuốc trong dịch não tủy. Thuốc qua được nhau thai và có thể đạt nồng độ tương đối cao ở mật, nước tiểu. Khoảng 20% liều uống (hoặc 50% liều hấp thu) được đào thải ở dạng không biến đổi qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Có tới 60% liều uống đào thải không qua thận. Không có bằng chứng về chuyển hóa nhưng có thể một phần thuốc được đào thải từ mật vào phân. Thuốc không loại được bằng thẩm tách máu.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu, viêm tai giữa cấp, viêm họng, viêm đường hô hấp dưới, bệnh lậu, viêm phổi... Cụ thể chỉ định điều trị các nhiễm khuẩn như dưới đây:

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng do các chủng nhạy cảm *E. coli* hoặc *Proteus mirabilis* và một số giới hạn trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng do các trực khuẩn Gram - âm khác như *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.;

Một số trường hợp viêm thận - bể thận và nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng do các *Enterobacteriaceae* nhạy cảm, nhưng kết quả điều trị kém hơn so với các trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng.

Viêm tai giữa cấp do *Haemophilus influenzae* (kể cả các chủng tiết beta-lactamase), *Moraxella catarrhalis* (kể cả các chủng tiết beta-lactamase), *Streptococcus pyogenes.*

Viêm họng và amidan do *Streptococcus pyogenes*.

Viêm phế quản cấp và mạn do*Streptococcus pneumoniae* hoặc *Haemophilus influenzae* hoặc *Moraxella catarrhalis*.

Viêm phổi nhẹ đến vừa, kể cả viêm phổi mắc phải tại cộng đồng.

Thuốc còn được dùng điều trị bệnh lậu chưa có biến chứng do *Neisseria gonorrhoeae* (kể cả các chủng tiết beta-lactamase); bệnh thương hàn do *Salmonellatyphi* (kể cả chủng đa kháng thuốc); bệnh lỵ do *Shigella* nhạy cảm (kể cả các chủng kháng ampicilin). Nếu chưa biết *Salmonella* hoặc *Shigella* có nhạy cảm với thuốc, thuốc thường được lựa chọn là một fluoroquinolon hoặc 1 cephalosporin tiêm thế hệ 3 (như ceftriaxon, cefotaxim).

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử quá mẫn với cefixim hoặc với các kháng sinh nhóm cephalosporin khác, người có tiền sử sốc phản vệ do penicilin hoặc dị ứng với thành phần khác của chế phẩm thuốc.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefixim cần điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh đối với penicilin và các cephalosporin khác do có sự quá mẫn chéo giữa các kháng sinh nhóm beta-lactam, bao gồm: Penicilin, cephalosporin và cephamycin.

Cần thận trọng khi dùng cefixim ở người có tiền sử bệnh đường tiêu hóa và viêm đại tràng, nhất là khi dùng kéo dài, vì có thể có nguy cơ làm phát triển quá mức các vi khuẩn kháng thuốc. Đặc biệt là *Clostridium difficile* ở ruột làm ỉa chảy nặng, cần phải ngừng thuốc và điều trị bằng các kháng sinh khác (metronidazol, vancomycin...). Ngoài ra, ỉa chảy trong 1 - 2 ngày đầu chủ yếu là do thuốc, nếu nhẹ không cần ngừng thuốc. Cefixim còn làm thay đổi vi khuẩn chí ở ruột.

Giống như các kháng sinh khác, dùng cefixim dài ngày có thể khiến các loài vi khuẩn chí ruột sinh sản quá mức dẫn đến bội nhiễm hoặc nhiễm khuẩn trầm trọng các vi khuẩn không nhạy cảm. Bội nhiễm vi khuẩn Gram dương đã xảy ra ở bệnh nhân dùng cefixim điều trị viêm tai giữa hoặc nhiễm khuẩn đường niệu. Do vậy, cần phải theo dõi cẩn thận người bệnh dùng cefixim để kịp thời điều trị thích hợp nếu có bội nhiễm xảy ra.

Liều và/hoặc số lần dùng thuốc cần phải giảm ở những người bệnh suy thận, bao gồm cả những người bệnh đang lọc máu do nồng độ cefixim trong huyết tương ở người suy thận cao hơn và kéo dài hơn so với những người bệnh có chức năng thận bình thường.

Đối với trẻ dưới 6 tháng tuổi, cho đến nay chưa có dữ liệu về độ an toàn và hiệu lực của cefixim.

Dạng hỗn dịch có chứa natri benzoat, phải dùng rất thận trọng đối với trẻ sơ sinh, do acid benzoic (của benzoat) là một chất chuyển hóa của benzyl alcohol và một lượng lớn benzyl alcohol (≥ 99 mg/kg/ngày) đã liên quan đến ngộ độc gây tử vong [Hội chứng thở ngáp cá (Gasping syndrome)] ở trẻ sơ sinh. Nghiên cứu trên động vật và *in vitro* đã cho thấy benzoat đã giải phóng bilirubin từ vị trí gắn kết protein.

Đối với người cao tuổi: Nhìn chung không cần điều chỉnh liều, trừ khi có suy giảm chức năng thận (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút).

Thời kỳ mang thai

Cho đến nay, chưa có dữ liệu đầy đủ nghiên cứu về sử dụng cefixim ở phụ nữ mang thai, trong lúc chuyển dạ và đẻ. Vì vậy, chỉ sử dụng cefixim cho những trường hợp này khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Hiện nay, chưa khẳng định chắc chắn cefixim có phân bố vào sữa ở phụ nữ cho con bú hay không. Cefixim nên sử dụng cho phụ nữ cho con bú một cách thận trọng và có thể tạm ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn của cefixim tương tự như các cephalosporin khác. Cefixim thường dung nạp tốt, các tác dụng không mong muốn thường thoáng qua, mức độ nhẹ và vừa. Ước tính tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn có thể tới 50% số người bệnh dùng thuốc nhưng chỉ 5% số người bệnh cần phải ngừng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hoá: Có thể tới 30% người lớn dùng viên nén cefixim bị rối loạn tiêu hóa, nhưng khoảng 20% biểu hiện nhẹ, 5 - 9% biểu hiện vừa và 2 - 3% ở mức độ nặng. Triệu chứng hay gặp là ỉa chảy và phân nát (27%), đau bụng, nôn, buồn nôn, đầy hơi, ăn không ngon, khô miệng. Rối loạn tiêu hóa thường xảy ra ngay trong 1 - 2 ngày đầu điều trị và đáp ứng với các thuốc điều trị triệu chứng, hiếm khi phải ngừng thuốc.

Hệ thần kinh: Đau đầu (3 - 16%), chóng mặt, bồn chồn, mất ngủ, mệt mỏi, cơn động kinh (dưới 2%).

Quá mẫn (7%): Ban đỏ, mày đay, sốt do thuốc.

Tác dụng khác: Tăng nồng độ amylase máu (1,5 - 5%), tuy nhiên không có sự tương quan giữa tăng nồng độ amylase máu và tác dụng không mong muốn ở đường tiêu hóa người bệnh.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy nặng do *Clostridium difficile* và viêm đại tràng giả mạc.

Toàn thân: Phản vệ, phù mạch, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, hoại tử thượng bì nhiễm độc.

Huyết học: Giảm tiểu cầu, bạch cầu, bạch cầu ưa acid thoáng qua; giảm nồng độ hemoglobin và hematocrit.

Gan: Viêm gan và vàng da; tăng tạm thời AST, ALT, phosphatase kiềm, bilirubin và LDH.

Thận: Suy thận cấp, tăng nitrogen phi protein huyết và nồng độ creatinin huyết tương tạm thời.

Trường hợp khác: Viêm và nhiễm nấm *Candida* âm đạo.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Huyết học: Thời gian prothrombin kéo dài.

Toàn thân: Co giật.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu quá mẫn xảy ra, nên ngừng thuốc; trường hợp quá mẫn nặng, cần điều trị hỗ trợ (dùng epinephrin, thở oxygen, kháng histamin, corticosteroid).

Nếu có co giật, ngừng cefixim và dùng thuốc chống co giật.

Khi bị ỉa chảy do *C. difficile* và viêm đại tràng màng giả, nếu nhẹ chỉ cần ngừng thuốc. Với các trường hợp vừa và nặng cần truyền dịch, điện giải, bổ sung protein và điều trị bằng metronidazol.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Trong trường hợp viêm tai giữa cấp tính, chỉ nên dùng cefixim dạng hỗn dịch, không nên dùng cefixim dạng viên nén.

Pha hỗn dịch uống: Thêm lượng nước thích hợp vào lọ thuốc để tạo thành hỗn dịch có chứa 100 hoặc 200 mg cefixim/5 ml. Chia lượng nước cần thêm làm 2 phần bằng nhau để thêm vào bột 2 lần. Sau mỗi lần thêm, lộn ngược lọ thuốc và lắc đều. Hỗn dịch phải lắc kỹ trước khi dùng.

Liều lượng:

Người lớn: Liều thường dùng ở người lớn 200 - 400 mg/ngày có thể dùng 1 lần hoặc chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ.

Để điều trị lậu không biến chứng do *Neisseria gonorrhoeae* (kể cả những chủng tiết beta-lactamase): Dùng liều 400 mg (một lần duy nhất, phối hợp thêm với một kháng sinh có hiệu quả đối với *Chlamydia* do có khả năng bị nhiễm cùng lúc). Liều cao hơn (800 mg/lần) cũng đã được dùng để điều trị bệnh lậu.

Với người lớn bị bệnh lậu lan tỏa, điều trị khởi đầu bằng tiêm ceftriaxon, cefotaxim, ceftizoxim hoặc spectinomycin và sau khi bệnh đã bắt đầu được cải thiện thì tiếp tục điều trị thêm như khởi đầu trong vòng 24 - 48 giờ, sau đó đổi sang uống cefixim, liều 400 mg/lần, uống 2 lần/ngày và trong tối thiểu 1 tuần.

Khi có suy thận cần điều chỉnh liều cho phù hợp.

Trẻ em: Trẻ em trên 12 tuổi hoặc cân nặng trên 50 kg dùng liều như người lớn.

Trẻ em trên 6 tháng tuổi đến 12 tuổi có thể dùng liều 8 mg/kg/ngày dạng hỗn dịch, có thể dùng 1 lần trong ngày hoặc chia 2 lần, mỗi lần cách nhau 12 giờ. Chưa xác minh được tính an toàn và hiệu quả của thuốc đối với trẻ dưới 6 tháng tuổi.

Điều trị lậu không biến chứng do *Neisseria gonorrhoeae* cho trẻ em 8 tuổi hoặc lớn hơn với cân nặng bằng hoặc trên 45 kg: Dùng liều 400 mg (một lần duy nhất), phối hợp thêm với một kháng sinh có hiệu quả đối với *Chlamydia* do có khả năng bị nhiễm cùng lúc.

Bệnh thương hàn: Trẻ em 6 tháng đến 16 tuổi dùng liều 5 - 10 mg/kg, hai lần/ngày, trong 14 ngày; nếu chỉ dùng thuốc trong 7 ngày, tỷ lệ cao không khỏi bệnh hoặc tái phát đã được báo cáo.

Thời gian điều trị: Tuỳ thuộc loại nhiễm khuẩn, nên kéo dài thêm 48 - 72 giờ sau khi các triệu chứng nhiễm khuẩn đã hết. Thời gian điều trị thông thường cho nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng và nhiễm khuẩn đường hô hấp trên là từ 5 - 10 ngày (nếu do *Streptococcus* nhóm A tan máu beta phải điều trị ít nhất 10 ngày để phòng thấp tim hoặc viêm cầu thận); nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới và viêm tai giữa: 10 - 14 ngày.

Liều dùng với người bệnh suy thận

Không cần điều chỉnh liều với người bệnh có độ thanh thải creatinin > 60 ml/phút. Với người bệnh có độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút, liều và/hoặc số lần đưa thuốc phải thay đổi tùy theo mức độ suy thận. Người lớn có độ thanh thải creatinin 21 - 60 ml/phút dùng liều cefixim 300 mg/ngày, nếu độ thanh thải creatinin < 20 ml/phút, dùng liều cefixim 200 mg/ngày. Do cefixim không mất đi qua thẩm tách máu nên những người bệnh chạy thận nhân tạo và lọc màng bụng không cần bổ sung liều cefixim.

Tương tác thuốc

Probenecid làm tăng nồng độ đỉnh và AUC của cefixim, giảm độ thanh thải của thận và thể tích phân bố của thuốc.

Các thuốc chống đông như warfarin khi dùng cùng cefixim làm tăng thời gian prothrombin và có thể kèm theo chảy máu.

Carbamazepin uống cùng cefixim làm tăng nồng độ carbamazepin trong huyết tương.
Nifedipin khi uống cùng cefixim làm tăng sinh khả dụng của cefixim, biểu hiện bằng tăng nồng độ đỉnh và AUC.
Hoạt lực của cefixim có thể tăng khi dùng cùng với các tác nhân gây acid uric niệu.
Cefixim có thể gây giảm hoạt lực của vaccin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản thuốc viên và bột khô để pha hỗn dịch trong lọ nút kín ở nhiệt độ 20 - 25 ºC. Hỗn dịch khi đã pha, có thể để ở nhiệt độ phòng hoặc trong tủ lạnh đến 14 ngày, không để đông băng, sau khoảng thời gian trên, bỏ phần hỗn dịch không dùng hết. Lắc kỹ hỗn dịch trước khi dùng.

Quá liều và xử trí
Khi quá liều cefixim, có thể có triệu chứng co giật. Do không có thuốc điều trị đặc hiệu nên chủ yếu điều trị triệu chứng. Khi có triệu chứng quá liều, phải ngừng thuốc ngay và xử trí như sau: Rửa dạ dày, có thể dùng thuốc chống co giật nếu có chỉ định lâm sàng. Do thuốc không loại được bằng thẩm phân nên không chạy thận nhân tạo hay lọc màng bụng.

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

Tên thương mại
Acicef; Akincef; Amyxim; Ankifox; Antifix; Antima; Armefixime; Augoken; Azecifex; Bactirid; Benifime; Bicebid; Cadifixim; Cefco; Cefebure; Cefibiotic; Cefichem; CefiDHG; Cefiget; Cefiget DS; Cefihommax; Cefilife; Cefimark; Cefimbrand 100; Cefimed; Cefimvid; Cefipron sachet; Cefitab; Cefix Vpc 100; Cefixure; Cefixure; Cefixure; CefixVPC; Ceflim; Cefmac; Cefmycin; Cefrin; Ceftacef 50; Ceftrimini; Cehan Cap.; Cemax; Cenfy; Ceracyxime cap.; Cerat; Cerloby 200; Cerlocil; Cifataze DT; C-Mark 100; C-Marksans 100 DT; C-Marksans 200; Cophavixim; Crocin; Curecefix 100; Dahaxim Cap.; Damoce; Daxame; Docifix; Dorixina-100; Duoxime; Effixent; Efime; Efixime 100DT; Efticef; Emcefox-O; Essenxim 200; Eucifex; Euphoric; Eurfix; Euscefi; Euvixim; Evofix; Fabafixim; Fecimfort; Fimabute; Fiosaxim; Fisec 100; Fithixime; Fixcap; Fixim-200; Fiximstad; Fixiwin; Fixkem-200; Fixkids; Fixma; Fixtin; Fixx; Fizanate; Fizixide DT; Flowmet; Fudcime; Fudphar; Fudreti; Futipus; Fymezim 400; Ganexime-100 DT; Gelxim Tablets; Geof-Cefixime 100; Gramocef-O 200DT; Greenfixime; Habucefix Cap; Hafixim; Hancefix; Heterocef; Holdafix; Hwafix; Ifex; Ikocef-100 DT; Imexime; Inbionetinfixim; Incef-200; Incexif; Interfixim; Ixifast -200; Jekukfixim; Kangfixim; Kidfix; Kivacef 200; Kivacef sachet; Kwangmyungcefix; Lecefti; Lifecef 100 DT; Lufixime; Macrebid; Macrocef; Mactaxim; Max-Fexim; Maxpan; Mebixim; Mecefix-B.E; Mecifexime; Metiny; Midefix; Midoxime; Minicef; Mitafix 100; Morecef; M-Xime; Neprox; Newcefix; Newtop; Nimemax; Odazipin; Odazipin-DT; Ofbexim; Okcixime; Orafect; Orafixim 100; Orenko; Orifixim; Orirocin; Ormet; Orpase; Pedcefix; Pencid; Pentafex; Philbactam; Phudcexim; Prioxime-100 Cap; Puraxim; Q-Tax P; Q-Tax-T; Refixime; Rialcef; Rite-O-Cef; Robfixim; Safix 100; Sagafixim; Santifex; Secef; Seoka Cap.; Seozym Cap.; Suncexim-200; Sungwon Adcock Cefixime Cap.; Sunxime-100; Superfix; Sydexim-100 DT; T-Fexim; Tamifixim; Tenficef; Tifaxcin; Topcef; Torafix-100; Torfexim-200; Tricef; Trifix; Tytxym; Ukfix; Umexim-200; Unifix; Uphaxime; Usacefix; Viababyfixime; Vimecime; Vinfixxim; Vudu-Cefixim; Vuri; Wonfixime; Xival; Zefdure; Zentocefix; Zifex; Zimexef dry syrup; Zinrofort; Zotinat.

CEFOPERAZON NATRI

Tên chung quốc tế: Cefoperazone sodium.

Mã ATC: J01DD12.

Loại thuốc: Kháng sinh cephalosporin thế hệ 3.

Dạng thuốc và hàm lượng
Bột vô khuẩn pha tiêm cefoperazon dạng muối natri tương đương với 1 g, 2 g cefoperazon cho mỗi lọ. 1,03 g cefoperazon natri tương đương với khoảng 1 g cefoperazon.
Dung môi pha tiêm bắp, tĩnh mạch: Nước vô khuẩn để tiêm, dung dịch tiêm: natri clorid 0,9%, dextrose 5%, dextrose 10%, dextrose 5% và natri clorid 0,9%, dextrose tiêm 5% và natri clorid 0,2%.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Cefoperazon là một cephalosporin tiêm thế hệ 3, có khả năng diệt khuẩn do gắn với màng thành tế bào vi khuẩn, ức chế tổng hợp thành tế bào của vi khuẩn đang phát triển, gây chết tế bào. Cefoperazon có tác dụng tương tự như ceftazidim, nhưng kém ceftazidim đôi chút về hoạt tính đối với một số *Enterobacteriacae*. Cefoperazon có tác dụng với *Pseudomonas aeruginosa*, tuy vậy kém hơn so với ceftazidim. Cefoperazon rất bền vững đối với nhiều beta-lactamase của hầu hết các vi khuẩn Gram âm, nhưng so với cefotaxim lại dễ bị thủy phân hơn bởi một số beta-lactamase.
Phổ tác dụng của cefoperazon rộng, bao gồm:
Các vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Staphylococcus aureus*, các chủng sản xuất hoặc không sản xuất penicilinase, *S. epidermidis, Strept. pneumoniae, Strept. pyogenes* (Strept huyết tán beta nhóm A), *Strept. agalactiae* (Strept huyết tán beta nhóm B); *Enterococcus* (*Strept. faecalis, Strept. faecium và Strept. durans*).
Các vi khuẩn ưa khí Gram âm: *E. Coli, Klebsiella spp.* (bao gồm *K. pneumoniae*). *Enterobacter* spp., *H. Influenzae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Morganella morganii* (trước đây là *Proteus morganii*), *Providencia stuartii, Providencia rettgeri* (trước đây là *Proteus rettgeri*; một số chủng *Acinetobacter calcoaceticus; Neisseria gonorrhoeae*.
Vi khuẩn kỵ khí: Cầu khuẩn Gram dương (bao gồm *Peptococcus* và *Peptostreptococcus*); *Clostridium* spp., *Bacteroides fragilis*; các chủng bacteroid khác.
Cefoperazon cũng có tác dụng *in vitro* đối với nhiều loại vi khuẩn gây bệnh khác tuy chưa rõ về ý nghĩa lâm sàng. Các vi khuẩn này gồm có: *Salmonella* và *Shigella* spp., *Serratia liquefacicus*, *N. meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica, Clostridium difficile, Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp. và các chủng *H. influenza* và *N. gonorrhoeae* sản xuất beta-lactamase.
Tác dụng của cefoperazon tăng lên khi phối hợp với sulbactam là chất ức chế beta-lactamase, đặc biệt đối với *Enterobacteriacae* và *Bacteroides* spp., nhưng phối hợp này không tác dụng đối với *Pseudomonas aeruginosa* đã kháng thuốc.
Dược động học
Cefoperazon không hấp thu qua đường tiêu hóa nên phải dùng đường tiêm.
Thuốc tiêm cefoperazon là dạng muối natri cefoperazon. Tiêm bắp các liều 1 g hoặc 2 g cefoperazon, nồng độ đỉnh huyết tương tương ứng là 65 và 97 microgam/ml sau 1 đến 2 giờ. Tiêm tĩnh mạch, 15 đến 20 phút sau, nồng độ đỉnh huyết tương gấp 2 - 3 lần nồng độ đỉnh huyết tương của tiêm bắp. Nửa đời của cefoperazon trong

huyết tương khoảng 2 giờ, thời gian này kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh và ở người bị bệnh gan hoặc đường mật. Cefoperazon gắn kết với protein huyết tương từ 82 đến 93%, tùy theo nồng độ.

Cefoperazon phân bố rộng khắp trong các mô và dịch của cơ thể. Thể tích phân bố biểu kiến của cefoperazon ở người lớn khoảng 10 - 13 lít/kg và ở trẻ sơ sinh khoảng 0,5 lít/kg. Cefoperazon thường kém thâm nhập vào dịch não tủy. Cefoperazon qua nhau thai và bài tiết vào sữa mẹ ở nồng độ thấp.

Cefoperazon được thải trừ chủ yếu ở mật (70% đến 75%) và nhanh chóng đạt được nồng độ cao trong mật. Cefoperazon được thải trừ trong nước tiểu chủ yếu qua lọc cầu thận. Đến 30% liều sử dụng thải trừ trong nước tiểu ở dạng không đổi trong vòng 12 đến 24 giờ. Ở người bị bệnh gan hoặc mật, tỷ lệ thải trừ trong nước tiểu tăng. Cefoperazon A là sản phẩm phân hủy ít có tác dụng hơn cefoperazon và chỉ tìm thấy rất ít *in vivo*.

Chỉ định

Cefoperazon được sử dụng tượng tự như ceftazidim trong điều trị các nhiễm khuẩn nhạy cảm, đặc biệt trong nhiễm *Pseudomonas* spp.. Tuy nhiên, thuốc không được khuyến cáo dùng trong điều trị viêm màng não do thấm vào dịch não tủy ít.

Cefoperazon được sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm, Gram dương nhạy cảm và các vi khuẩn đã kháng kháng sinh beta-lactam khác.

Cefoperazon được chỉ định trong điều trị các nhiễm khuẩn sau: Chủ yếu là nhiễm khuẩn đường mật, đường hô hấp trên và dưới, da và mô mềm, xương khớp, thận và đường tiết niệu, viêm vùng chậu và nhiễm khuẩn sản phụ khoa, viêm phúc mạc và nhiễm khuẩn trong ổ bụng; nhiễm khuẩn huyết, bệnh lậu.

Chú thích: Nói chung không nên dùng cefoperazon để điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram dương khi có thể dùng penicilin hay cephalosporin thế hệ 1.

Mặc dù phần lớn các mẫu phân lập từ lâm sàng của các chủng *Enterococcus* không nhạy cảm với cefoperazon nhưng lại rơi vào đúng trong vùng nhạy cảm trung gian và kháng vừa phải với cefoperazon nên trong lâm sàng, điều trị các nhiễm khuẩn do *Enterococcus* bằng cefoperazon vẫn có kết quả, nhất là khi tác nhân gây bệnh gồm nhiều loại vi khuẩn. Cần phải thận trọng khi dùng cefoperazon để điều trị các nhiễm khuẩn do *Enterococcus* và phải đạt đủ nồng độ cefoperazon trong huyết thanh.

Có thể dùng cefoperazon làm thuốc thay thế có hiệu quả cho một loại penicilin phổ rộng có kết hợp hoặc không kết hợp với aminoglycosid để điều trị nhiễm khuẩn do *Pseudomonas* ở những người bệnh quá mẫn với penicilin.

Nếu dùng cefoperazon để điều trị các nhiễm khuẩn do *Pseudomonas* thì nên kết hợp với một aminoglycosid.

Lưu ý: Cần phải tiến hành làm kháng sinh đồ trước và trong khi điều trị.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử dị ứng với cefoperazon và kháng sinh nhóm cephalosporin.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefoperazon, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác.

Phản ứng chéo quá mẫn (bao gồm sốc phản vệ) đã thấy xảy ra trong số các người bệnh dị ứng với kháng sinh nhóm beta - lactam nên dùng cefoperazon phải thận trọng, theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng sốc phản vệ trong lần dùng thuốc đầu tiên và sẵn sàng mọi thứ để điều trị sốc phản vệ nếu người bệnh trước đây đã dị ứng với penicilin. Tuy nhiên, với cefoperazon, phản ứng quá mẫn chéo với penicilin có tỷ lệ thấp.

Sử dụng cefoperazon dài ngày có thể làm phát triển quá mức các chủng không nhạy cảm. Cần theo dõi người bệnh cẩn thận. Nếu bị bội nhiễm, phải ngừng sử dụng thuốc.

Đã có báo cáo viêm đại tràng màng giả khi sử dụng các kháng sinh phổ rộng; vì vậy cần phải quan tâm tới việc chẩn đoán bệnh này và điều trị với metronidazol cho người bệnh bị ỉa chảy nặng liên quan tới sử dụng kháng sinh. Nên thận trọng khi kê đơn kháng sinh phổ rộng cho những người có bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt là bệnh viêm đại tràng.

Cefoperazon có chứa chuỗi N-methylthiotetrazol, cấu trúc liên quan tới giảm prothrombin huyết. Giảm prothrombin huyết được báo cáo đã thấy trên người bệnh dùng cefoperazon nhưng hiếm khi gây chảy máu. Cần theo dõi thời gian prothrombin ở người bệnh có nguy cơ giảm prothrombin huyết và sử dụng vitamin K nếu cần. Đặc biệt theo dõi hàm lượng prothrombin ở người bệnh bị rối loạn hấp thu hoặc được nuôi ăn qua đường tĩnh mạch; nếu cần dùng thêm vitamin K.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu về sinh sản trên chuột nhắt, chuột cống và khỉ không cho thấy tác hại đến bào thai. Cephalosporin thường được xem là có thể sử dụng an toàn trong khi có thai.

Tuy nhiên, vì chưa có đầy đủ các công trình nghiên cứu có kiểm soát chặt chẽ về dùng cefoperazon trên người mang thai, cefoperazon vào được nhau thai nên chỉ dùng thuốc này cho người mang thai nếu thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Cefoperazon bài tiết vào sữa mẹ ở nồng độ thấp (vào khoảng 0,4 - 0,9 microgam/ml sau khi tiêm truyền liều 1 g. Những ảnh hưởng trên trẻ đang bú mẹ chưa được biết, xem như nồng độ thấp này không có tác động trên trẻ đang bú sữa mẹ, nhưng cần thận trọng khi sử dụng cefoperazon cho người đang cho con bú, đặc biệt chú ý trường hợp trẻ bị ỉa chảy, tưa và nổi ban.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Tăng tạm thời bạch cầu ưa eosin, thử nghiệm Coombs dương tính.

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Da: Ban da dạng sần.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Sốt.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính có hồi phục, thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu.

Da: Mày đay, ngứa.

Tại chỗ: Đau tạm thời tại chỗ tiêm bắp, viêm tĩnh mạch tại nơi tiêm truyền.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh trung ương: Co giật (với liều cao và suy giảm chức năng thận), đau đầu, tình trạng bồn chồn.

Máu: Giảm prothrombin huyết.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, viêm đại tràng màng giả.

Da: Ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson.

Gan: Vàng da ứ mật, tăng nhẹ AST, ALT và phosphatase kiềm.

Thận: Nhiễm độc thận có tăng tạm thời urê huyết/creatinin, viêm thận kẽ.

Thần kinh cơ và xương: Đau khớp.

Khác: Bệnh huyết thanh, bệnh nấm Candida.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng sử dụng cefoperazon. Trong trường hợp dị ứng hoặc phản ứng quá mẫn nghiêm trọng cần tiến hành điều trị hỗ trợ (duy trì thông khí và sử dụng epinephrin, oxygen, tiêm tĩnh mạch corticosteroid).

Các trường hợp bị viêm đại tràng màng giả thể nhẹ, thường chỉ cần ngừng thuốc. Các trường hợp thể vừa và nặng, cần xem xét cho dùng các dịch và chất điện giải, bổ sung protein và điều trị với thuốc uống metronidazol.

Nếu bị co giật, phải ngừng sử dụng thuốc. Có thể điều trị với thuốc chống co giật nếu có chỉ định lâm sàng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cefoperazon được sử dụng ở dạng muối natri, tiêm bắp sâu hoặc tiêm truyền tĩnh mạch gián đoạn (khoảng 15 - 30 phút) hoặc liên tục; liều được biểu thị dưới dạng cefoperazon tương ứng (1,03 g cefoperazon natri tương ứng với 1 g cefoperazon). Mặc dù cefoperazon đã được tiêm tĩnh mạch trực tiếp chậm trong vòng 3 - 5 phút nhưng các nhà sản xuất không khuyến cáo dùng thuốc này theo đường tiêm tĩnh mạch, trực tiếp nhanh.

Khi hòa tan cefoperazon ở nồng độ vượt quá 333 mg/ml, cần phải lắc mạnh và lâu. Độ tan tối đa khoảng 475 mg/ml.

Chuẩn bị dung dịch tiêm bắp: Sử dụng dung môi thích hợp để pha dung dịch thuốc tiêm bắp.Trong trường hợp pha dung dịch tiêm bắp có nồng độ dung dịch trên 250 mg/ml nên pha với dung dịch tiêm lidocain hydroclorid 0,5%.

Bảng dưới đây khuyến cáo về thể tích và nồng độ thuốc có thể đạt được sau khi hòa tan bột pha tiêm với dung môi thích hợp:

Hàm lượng	Nồng độ	Thể tích dung dịch pha loãng	Thể tích lấy ra để tiêm
Lọ 1 g	333 mg/ml	2,6 ml	3 ml
	250 mg/ml	3,8 ml	4 ml
Lọ 2g	333 mg/ml	5 ml	6 ml
	250 mg/ml	7,2 ml	8 ml

Chuẩn bị thuốc tiêm tĩnh mạch: Nồng độ khoảng 2 mg/ml - 50 mg/ml được khuyến cáo dùng tiêm tĩnh mạch. Đầu tiên, dùng một thể tích tối thiểu 2,8 ml dung dịch pha loãng thích hợp để hòa tan 1 g thuốc trong lọ chứa bột thuốc vô khuẩn; để dễ hòa tan hơn có thể khuyến cáo dùng 5 ml dung dịch pha loãng thích hợp cho 1 g bột thuốc. Sau đó, toàn bộ dung dịch thu được sẽ được pha loãng tiếp để dùng trong các trường hợp sau đây:

Truyền tĩnh mạch không liên tục: Pha loãng tiếp trong 20 - 40 ml dung dịch pha loãng thích hợp và tiêm truyền trong khoảng thời gian từ 15 đến 30 phút.

Truyền tĩnh mạch liên tục: Sau khi pha loãng, nồng độ cuối cũng đạt được khoảng 2 - 25 mg/ml được dùng để tiêm truyền tĩnh mạch.

Liều lượng:

Người lớn: Đối với các nhiễm khuẩn nhẹ và trung bình, liều thường dùng là 1 - 2 g, mỗi 12 giờ một lần. Đối với các nhiễm khuẩn nặng, có thể dùng đến 12 g/24 giờ, chia làm 2 - 4 phân liều. Đã dùng tới liều 16 g/ngày bằng đường tiêm truyền liên tục cho những bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Nói chung, liều dùng cho những người bệnh bị bệnh gan hoặc tắc mật không được quá 4 g/24 giờ, hoặc liều dùng cho những người bệnh bị suy cả gan và thận là 1 g tới 2 g/24 giờ; nếu dùng liều cao hơn, phải theo dõi nồng độ cefoperazon trong huyết tương.

Người bệnh suy thận có thể sử dụng cefoperazon với liều thường dùng mà không cần điều chỉnh liều lượng vì thuốc thải trừ chính qua đường mật. Nếu có dấu hiệu tích lũy thuốc, phải giảm liều cho phù hợp.

Liệu trình cefoperazon trong điều trị các nhiễm khuẩn do Streptococcus tan huyết beta nhóm A phải tiếp tục trong ít nhất 10 ngày để giúp ngăn chặn thấp khớp cấp hoặc viêm cầu thận.

Đối với người bệnh đang điều trị thẩm tách máu, có thể phải điều chỉnh cho liều cefoperazon sau thẩm tách máu vì cefoperazon bị loại bỏ một phần trong khi thẩm phân máu.

Trẻ em: Mặc dù tính an toàn và hiệu lực của cefoperazon ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định, thuốc đã được khuyến cáo dùng tiêm tĩnh mạch cho trẻ em với liều 25 - 100 mg/kg, cứ 12 giờ một lần; trẻ sơ sinh với liều 50 mg/kg cách 12 giờ một lần; trẻ nhỏ 25 - 50 mg/kg cách 6 - 12 giờ một lần. Liều tối đa 400 mg/kg/ngày, không vượt quá 6 g/ngày. Do tính chất độc của benzyl alcol đối với sơ sinh, không được tiêm bắp cho trẻ sơ sinh thuốc pha với dung dịch chứa benzyl alcol (chất kìm khuẩn).

Tương tác thuốc

Có thể xảy ra các phản ứng giống disulfiram với các triệu chứng đặc trưng như đỏ bừng, ra mồ hôi, đau đầu, buồn nôn, nôn và nhịp tim nhanh nếu uống rượu hoặc dùng chế phẩm có rượu trong khi điều trị và trong vòng 72 giờ sau khi dùng cefoperazon.

Sử dụng đồng thời aminoglycosid và một số cephalosporin có thể làm tăng nguy cơ độc với thận. Mặc dù tới nay chưa thấy xảy ra với cefoperazon, cần theo dõi chức năng thận của người bệnh, đặc biệt là những người suy thận dùng đồng thời cefoperazon và aminoglycosid. Nếu cefoperazon được dùng đồng thời với các kháng simh nhóm aminoglycosid thì nên tiêm tách riêng.

Hoạt tính kháng khuẩn của cefoperazon và aminoglycosid *in vitro* có thể cộng hoặc hiệp đồng chống một vài vi khuẩn Gram âm bao gồm *P. aeruginosa* và *Serratia marcescens*; tuy nhiên sự hiệp đồng này không tiên đoán được. Nói chung khi phối hợp các thuốc đó cần xác định *in vitro* tính nhạy cảm của vi khuẩn đối với hoạt tính phối hợp của thuốc.

Sử dụng đồng thời với warfarin và heparin có thể làm tăng tác dụng giảm prothrombin huyết của cefoperazon, tăng nguy cơ chảy máu.

Khi dùng đồng thời với các thuốc độc cho gan, cần theo dõi chức năng gan.

Không giống như đối với các cephalosporin khác, probenecid không gây ảnh hưởng gì đến độ thanh thải cefoperazon qua thận.

Cefoperazon có thể làm giảm hoạt lực của vắc xin thương hàn.

Cefoperazon có thể gây kết quả dương tính giả khi xác định glucose trong nước tiểu.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản cefoperazon vô khuẩn trong bao bì kín ở nhiệt độ dưới 25 ^{o}C và tránh ánh sáng.

Sau khi pha thành dung dịch, không cần phải tránh ánh sáng.

Dung dịch đã pha ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và trong 5 ngày nếu bảo quản ở 2 - 8 ^{o}C và trong 3 tuần nếu để đóng băng. Sau khi để đóng băng, dung dịch tan băng có thể ổn định trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 10 ngày nếu để ở 2 - 8 ^{o}C.

Tương kỵ

Có tương kỵ về vật lý giữa cefoperazon và aminoglycosid. Nếu sử dụng kết hợp cefoperazon và aminoglycosid, các thuốc này phải dùng riêng rẽ.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều bao gồm tăng kích thích thần kinh cơ, co giật đặc biệt ở người bệnh suy thận.

Xử trí quá liều cần cân nhắc đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, sự tương tác thuốc và dược động học bất thường của người bệnh.

Bảo vệ đường hô hấp của người bệnh, hỗ trợ thông khí và truyền dịch. Nếu người bệnh phát triển các cơn co giật, ngừng ngay sử dụng thuốc; có thể sử dụng liệu pháp chống co giật nếu có chỉ định về lâm sàng. Thẩm tách máu có thể có tác dụng giúp thải loại thuốc khỏi máu, ngoài ra phần lớn các biện pháp là điều trị hỗ trợ hoặc chữa triệu chứng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Amerizol; Azocef; Bifolyo; Bifopezon; Buticef 1 000; Cefapezone; Cefapor; Cefatal; Cefinroxe; Cefobamid; Cefobid; Cefoject; Cefozile; Cefozyo; Celfuzine; Ceraapix; Dardum; Defocef; Denkazon; Essezon; Etexforazone Inj.; Fapozone; Farzone; Fordamet; Genperazone; Glorimed; Goodfera; Hanacefezon; Hanpezon Inj.; Huforatame; Huforazone; Hwazon Inj.; Imefocef; Kbtafuzone; Kephazon; Kocepo Inj.; Medocef; Neoforazone; Newfobizon Inj; Nopera; Opsame; Perabact-1000; Perazlife; Philcazone Inj; Philpezon; Photeda; Rocacef; SP. Cefoperazone; Tapezone; Trikapezon; TV-Perazol; Viciperazol; Yucezone; Zeefora Inj; Zontrape.

CEFOTAXIM

Tên chung quốc tế: Cefotaxime.

Mã ATC: J01DD01.

Loại thuốc: Kháng sinh cephalosporin thế hệ 3.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột vô khuẩn pha tiêm cefotaxim dạng muối natri tương đương với 0,5 g, 1 g, 2 g, 10 g, 20 g cefotaxim cho mỗi lọ, kèm ống dung môi để pha thuốc.

Lọ thuốc nước (đông lạnh) truyền tĩnh mạch loại 1 g cefotaxim trong 50 ml dung dịch dextrose 3,4% tương ứng với 20 mg cefotaxim/ml và loại 2 g cefotaxim trong 50 ml dung dịch dextrose 1,4% tương ứng với 40 mg cefotaxim/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefotaxim là kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3, có phổ kháng khuẩn rộng. Tác dụng diệt khuẩn của thuốc là do ức chế sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào một hoặc nhiều các protein gắn penicilin (PBP), là các protein tham gia vào thành phần cấu tạo màng tế bào vi khuẩn và do đó ức chế bước cuối cùng của quá trình sinh tổng hợp thành tế bào. Các kháng sinh trong nhóm đều có phổ kháng khuẩn tương tự nhau, tuy nhiên mỗi thuốc lại khác nhau về tác dụng riêng lên một số vi khuẩn nhất định. Thuốc bền vững với hầu hết các beta-lactamase của vi khuẩn. So với các cephalosporin thuộc thế hệ 1 và 2, cefotaxim có tác dụng lên vi khuẩn Gram âm mạnh hơn, nhưng tác dụng lên các vi khuẩn Gram dương lại yếu hơn các cephalosporin thuộc thế hệ 1. Tuy vậy, nhiều streptococci còn rất nhạy cảm với cefotaxim. Desacetylcefotaxim là chất chuyển hóa có hoạt tính của cefotaxim có thể cộng thêm hoặc hiệp đồng tác dụng trên một số vi khuẩn.

Phổ kháng khuẩn:

Các vi khuẩn thường nhạy cảm với cefotaxim: Trong số các vi khuẩn Gram âm, cefotaxim có hoạt tính trên nhiều *Enterobacteriaceae* và các vi khuẩn Gram âm khác như: *Enterobacter* spp.,*E. coli, Serratia, Salmonella, Shigella, P. mirabilis, P. vulgaris, Providencia, Citrobacter diversus, Klebsiella pneumonia, K. oxytoca, Morganella morganii, Yersinia* spp., *Haemophilus influenzae, Haemophilus* spp., *Neisseria* (bao gồm cả *N. meningitidis, N. gonorrhoeae*), *Branhamella catarrhalis, Borrellia burgdorferi, Pasteurella multocida, Aeromonas hydrophilia, Corynebacterium diphteriae. Pseudomonas* spp. nhạy cảm vừa với cefotaxim, nhưng hầu hết đã bị kháng; desacetylcefotaxim nhạy cảm với nhiều vi khuẩn gram âm nhưng không có tác dụng với *Pseudomonas spp.* Cefotaxim có hoạt tính trên một số vi khuẩn kỵ khí. *Bacteroides fragilis* có nhạy cảm vừa nhưng nhiều chủng đã kháng.

Hoạt tính của thuốc với các vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn kỵ khí: Trong số các vi khuẩn Gram dương, cefotaxim có hoạt tính với các *Staphylococci* và các *Streptococci. Staphylococcus aureus*, kể cả chủng sinh penicillinase (nhưng không kể *Staphylococcus aureus* kháng methicillin) nhạy cảm với cefotaxim. *Staphylococcus epidermidis* cũng nhạy cảm với thuốc, trừ các chủng sinh penicillinase thì kháng thuốc. *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae* và *S. pyogenes* tất cả đều rất nhạy cảm với thuốc, mặc dù các *pneumococci* thực sự kháng penicillin đều tỏ ra không nhạy cảm.

Cefotaxim có hoạt tính với một vài vi khuẩn kỵ khí. *Bacteroides fragilis* có tính nhạy cảm vừa phải, tuy nhiên nhiều chủng lại kháng cefotaxim: *Clostridium perfringens* nhạy cảm với thuốc, còn *C. difficile* lại kháng thuốc.

Kháng thuốc

Sự kháng thuốc xảy ra trong quá trình điều trị do sự giảm kiềm chế các beta-lactamase tạo ra qua trung gian nhiễm sắc thể hoặc do phát triển các beta-lactamase phổ rộng qua trung gian plasmi. Các loài vi khuẩn kháng cefotaxim bao gồm: *Enterococcus, Listeria, Staphylococcus* kháng methicillin*, Pseudomonas cepiacia, Xanthomonas maltophilia, Acinetobacter baumanii, Clostridium difficile, Klebsiella* spp.; các vi khuẩn kỵ khí Gram âm.

Ở Việt Nam, đã thấy *Enterobacter aerogenes, Salmonella typhi*, *H. influenzae, Klebsiella.* spp kháng cefotaxim. Cần sử dụng cefotaxim một cách thận trọng và hạn chế để ngăn ngừa xu hướng kháng thuốc của các vi khuẩn đối với cefotaxim, cũng như với các kháng sinh khác đang tăng lên.

Dược động học

Thuốc được hấp thu rất nhanh sau khi tiêm bắp. Sau khi tiêm bắp 30 phút với liều 500 mg và 1g, nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình tương ứng là khoảng 12 và 20 microgam/ml. Ngay sau khi tiêm tĩnh mạch 0,5 g; 1 g; 2 g cefotaxim, nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình đạt tương ứng 38, 102 và 215 microgam/ml và sau 4 giờ đạt được các nồng độ trong khoảng từ 1 đến 3 micrrogam/ml. Khoảng 40% thuốc được gắn vào protein huyết tương. Nửa đời của cefotaxim trong huyết tương khoảng 1 giờ và của chất chuyển hóa hoạt tính desacetylcefotaxim khoảng 1,5 giờ. Nửa đời của thuốc, nhất là của desacetylcefotaxim kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh và ở người bệnh bị suy thận nặng. Bởi vậy cần phải giảm liều lượng thuốc ở những đối tượng này. Không cần điều chỉnh liều ở người bệnh bị bệnh gan.

Cefotaxim và desacetylcefotaxim phân bố rộng khắp ở các mô và dịch. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy đạt mức có tác dụng điều trị, nhất là khi viêm màng não. Cefotaxim đi qua nhau thai và có nồng độ thấp trong sữa mẹ.

Ở gan, cefotaxim chuyển hóa một phần thành desacetylcefotaxim và các chất chuyển hóa không hoạt tính khác. Thuốc đào thải chủ yếu qua thận (trong vòng 24 giờ, khoảng 40 - 60% dạng không biến đổi được thấy trong nước tiểu), khoảng 20% đào thải ở dạng chất chuyển hóa desacetyl. Cefotaxim và desacetylcefotaxim cũng có nồng độ cao ở mật và khoảng 20% liều tìm thấy ở phân. Probenecid làm chậm quá trình đào thải nên nồng độ của cefotaxim và desacetylcefotaxim trong máu cao hơn và kéo dài hơn. Có thể làm giảm nồng độ thuốc bằng lọc máu.

Chỉ định

Các bệnh nhiễm khuẩn nặng và nguy kịch do vi khuẩn nhạy cảm với cefotaxim, bao gồm áp xe não, nhiễm khuẩn huyết, viêm màng trong tim, viêm màng não (trừ viêm màng não do *Listeria monocytogenes*), viêm phổi, bệnh lậu, bệnh thương hàn, điều trị tập trung, nhiễm khuẩn nặng trong ổ bụng (phối hợp với metronidazol) và dự phòng nhiễm khuẩn sau mổ tuyến tiền liệt kể cả mổ nội soi, mổ lấy thai.

Chống chỉ định

Người mẫn cảm với cefotaxim hay bất cứ thành phần nào trong công thức điều chế hoặc cephalosporin khác.

Thận trọng

Các chế phẩm thương mại cefotaxim có chứa lidocain chỉ được tiêm bắp, không bao giờ được tiêm tĩnh mạch.

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefotaxim, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác.

Có dị ứng chéo giữa penicilin với cephalosporin trong 5 - 10% trường hợp. Phải hết sức thận trọng khi dùng cefotaxim cho người bệnh bị dị ứng với penicilin.

Nếu đồng thời dùng thuốc có khả năng gây độc đối với thận (ví dụ như các aminoglycosid) thì phải theo dõi kiểm tra chức năng thận.

Cefotaxim có thể gây dương tính giả với test Coombs, với các xét nghiệm về đường niệu, với các chất khử mà không dùng phương pháp enzym.

Giảm liều đối với người bệnh suy thận nặng.

Dùng thuốc dài ngày có thể bị bội nhiễm nấm hoặc vi khuẩn, kể cả bị ỉa chảy do nhiễm *Clostridium difficile* và viêm kết tràng màng giả.

Thận trọng với người bệnh có tiền sử co giật; đặc biệt ở người bệnh suy thận mà không giảm liều, do tăng nguy cơ co giật. Nếu co giật xảy ra trong khi điều trị với cefotaxim thì phải ngừng dùng thuốc và cần có chỉ định điều trị chống co giật.

Thời kỳ mang thai

Không nhận thấy tác dụng gây quái thai trong động vật thí nghiệm. Tuy nhiên tính an toàn đối với người mang thai chưa được xác định. Thuốc có đi qua nhau thai trong 3 tháng giữa thai kỳ. Nửa đời tương ứng của cefotaxim trong huyết thanh thai nhi và trong nước ối là 2,3 - 2,6 giờ. Chỉ dùng cefotaxim cho người mang thai khi xét thấy thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Có thể dùng cefotaxim với người cho con bú nhưng phải quan tâm khi thấy trẻ ỉa chảy, tưa và nổi ban. Cần thận trọng, tốt nhất là tránh dùng.

Cefotaxim có trong sữa mẹ với nồng độ thấp. Nửa đời của thuốc trong sữa là từ 2,36 đến 3,89 giờ (trung bình là 2,93 giờ). Tuy nồng độ thuốc trong sữa thấp, nhưng vẫn có 3 vấn đề được đặt ra với trẻ đang bú là: Làm thay đổi vi khuẩn chí đường ruột, tác dụng trực tiếp lên trẻ và ảnh hưởng lên kết quả nuôi cấy vi khuẩn khi trẻ bị sốt.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hay gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, nôn, buồn nôn, viêm ruột kết.

Tại chỗ: Viêm tắc tĩnh mạch tại chỗ tiêm, đau và có phản ứng viêm ở chỗ tiêm bắp.

Da: Ngứa, phát ban.

It gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Máu: Giảm bạch cầu ưa eosin hoặc giảm bạch cầu nói chung làm cho test Coombs dương tính.

Tiêu hóa: Thay đổi vi khuẩn chí ở ruột, có thể bị bội nhiễm do vi khuẩn kháng thuốc như *Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter* spp...

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Sốc phản vệ, các phản ứng quá mẫn cảm.

Máu: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu tan máu.

Tiêu hóa: Viêm kết tràng có màng giả hoặc ỉa chảy do C*lostridium difficile.*

Gan: Tăng bilirubin và các enzym của gan trong huyết tương.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng ngay cefotaxim khi có biểu hiện nặng các tác dụng không mong muốn (như đáp ứng quá mẫn, viêm kết tràng có màng giả).

Để phòng ngừa viêm tĩnh mạch do tiêm thuốc: Tiêm hoặc truyền tĩnh mạch chậm. Để giảm đau do tiêm bắp: Pha thêm thuốc tê lidocain với thuốc ngay trước khi tiêm, hoặc dùng loại thuốc có sẵn lidocain.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Dùng cefotaxim theo đường tiêm bắp sâu hay tiêm hoặc truyền tĩnh mạch chậm (tiêm tĩnh mạch chậm từ 3 đến 5 phút; tiêm nhanh dưới 3 phút có thể gây nguy hiểm đến tính mạng do liên quan đến chứng loạn nhịp tim; truyền tĩnh mạch trong vòng từ 20 đến 60 phút). Do liều lớn tiêm bắp có thể gây đau nên các thầy thuốc khuyên nên dùng đường tĩnh mạch đối với các liều lớn.

Pha thuốc tiêm tĩnh mạch không liên tục: Thêm 10 ml nước để pha thuốc tiêm vào lọ thuốc có chứa 500 mg, hoặc 1 g, hoặc 2 g cefotaxim để được dung dịch có nồng độ thuốc khoảng 50, hoặc 95, hoặc 180 mg/1 ml.

Tiêm truyền tĩnh mạch liên tục và không liên tục: Thêm 50 hoặc 100 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dung dịch tiêm dextrose 5% vào chai truyền có chứa 1 g, hoặc 2 g cefotaxim; hoặc dùng những dung dịch đã hoàn nguyên của cefotaxim được hòa loãng với từ 50 ml đến 1000 ml dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch thích hợp.

Tiêm bắp: Thêm 2, 3 hoặc 5 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ chứa 500 mg, 1 g hoặc 2 g thuốc để đạt được dung dịch có chứa cefotaxim khoảng 230, 300 hoặc 330 mg/ml. Nên tiêm bắp sâu vào những cơ bắp to. Nhà sản xuất khuyến cáo nếu tiêm liều 2 g nên tiêm vào 2 vị trí khác nhau.

Liều lượng

Người lớn: Liều thường dùng để điều trị những nhiễm khuẩn không biến chứng là 1 g cách 12 giờ một lần, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Nhiễm khuẩn từ vừa đến nặng, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 1 - 2 g cách 8 giờ một lần.Trường hợp nhiễm khuẩn nặng đe doạ tính mạng có thể dùng 2 g tiêm tĩnh mạch cách nhau 4 giờ một lần. Liều tối đa được khuyến cáo là 12 g/ngày.

Viêm màng não và nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương: Liều thường dùng: 2 g tiêm tĩnh mạch cách 6 giờ một lần, dùng từ 7 - 21 ngày. Liệu pháp dùng cefotaxim 7 ngày để điều trị viêm màng não không có biến chứng gây bởi các chủng *Haemophilus influenzae* hoặc *Neisseria meningitidis*. Dùng tối thiểu 10 - 14 ngày đối với trường hợp viêm màng não có biến chứng hoặc viêm màng não gây nên bởi *Streptococcuspneumoniae* và dùng tối thiểu 21 ngày đối với viêm màng não do *Enterobacteriaceae* nhạy cảm như *Escherichia coli, Klebsiella.*

Điều trị bệnh lậu: Dùng liều duy nhất 1 g, tiêm bắp. Đối với bệnh lậu lan tỏa: Tiêm tĩnh mạch 1 g cách 8 giờ một lần; tiếp tục dùng cefotaxim trong 24 - 48 giờ sau khi bệnh đã được cải thiện; sau đó có thể chuyển sang uống cefixim hoặc cefpodoxim ít nhất một tuần để bệnh khỏi hoàn toàn.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp: Điều trị viêm phổi mắc phải tại cộng đồng: Dùng liều 1 g, cách 6 - 8 giờ một lần.
Liều thường dùng đối với nhiễm khuẩn mủ xanh (*Pseudomonas aeruginosa*) là trên 6 g mỗi ngày (chú ý là ceftazidim có tác dụng chống trực khuẩn mủ xanh mạnh hơn).
Trẻ em:
Đối với trẻ sơ sinh dưới một tuần tuổi là 50 mg/kg cứ 12 giờ một lần, trẻ từ 1 - 4 tuần tuổi dùng 50 mg/kg cách 8 giờ một lần.
Trẻ em có trọng lượng bằng hoặc trên 50 kg dùng liều như người lớn, nhưng liều không được quá 12 g/ngày.
Trẻ em từ một tháng tuổi đến 12 tuổi cân nặng dưới 50 kg: Mỗi ngày dùng 50 - 180 mg/kg, chia làm 4 - 6 lần đều nhau. Nhiễm khuẩn nặng có thể dùng liều cao hơn như viêm màng não. Nếu cần thiết thì có thể tăng liều lên tới 200 mg/kg (từ 100 đến 150 mg/kg đối với trẻ sơ sinh).
Viêm màng não và nhiễm khuẩn khác ở hệ thần kinh trung ương: Trẻ em từ một tháng tuổi đến 12 tuổi cân nặng dưới 50 kg dùng liều cao trong khoảng liều từ 50 -180 mg/kg ngày. Liệu pháp dùng cefotaxim 7 ngày để điều trị viêm màng não không có biến chứng gây bởi các chủng *Haemophilus influenzae* hoặc *Neisseria meningitidis*. Dùng 10 -14 ngày đối với trường hợp có biến chứng hoặc viêm màng não gây nên bởi *Streptococcus pneumoniae* và tối thiểu 21 ngày đối với viêm màng não do Enterobacteriaceae nhạy cảm như *Escherichia coli, Klebsiella.*
Cần phải giảm liều cefotaxim ở người bệnh bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút): Sau liều tấn công ban đầu thì giảm liều đi một nửa nhưng vẫn giữ nguyên số lần dùng thuốc trong một ngày; liều tối đa cho một ngày là 2 g. Không cần điều chỉnh liều cho người bệnh có chức năng gan suy giảm, trừ khi chức năng thận cùng bị suy giảm hoặc bệnh gan nặng được khuyến cáo điều chỉnh giảm liều.
Thời gian điều trị: Nói chung, sau khi thân nhiệt đã trở về bình thường hoặc khi chắc chắn là đã triệt hết vi khuẩn thì dùng thuốc thêm từ 3 đến 4 ngày nữa. Để điều trị nhiễm khuẩn do các liên cầu khuẩn tan máu beta nhóm A thì phải điều trị thêm ít nhất là 10 ngày. Nhiễm khuẩn đường niệu mạn tính có khi phải điều trị trong nhiều tuần.
Phòng nhiễm khuẩn sau mổ: Tiêm 1 g trước khi làm phẫu thuật từ 30 đến 90 phút.
Mổ đẻ: Tiêm 1 g vào tĩnh mạch cho người mẹ ngay sau khi kẹp cuống rau; sau đó 6 và 12 giờ tiêm thêm hai liều nữa vào bắp thịt hoặc tĩnh mạch.

Tương tác thuốc

Cephalosporin và colistin: Dùng phối hợp kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin với colistin (là kháng sinh thuộc nhóm polymyxin) có thể làm tăng nguy cơ bị tổn thương thận.
Cefotaxim và penicilin: Người bệnh bị suy thận có thể bị bệnh về não và bị cơn động kinh cục bộ nếu dùng cefotaxim đồng thời azlocilin.
Cefotaxim và các ureido-penicilin (azlocilin hay mezlocilin): Dùng đồng thời các thứ thuốc này sẽ làm giảm độ thanh thải cefotaxim ở người bệnh có chức năng thận bình thường cũng như ở người bệnh bị suy chức năng thận. Phải giảm liều cefotaxim nếu dùng phối hợp các thuốc đó.
Cefotaxim làm tăng tác dụng độc đối với thận của cyclosporin.
Dùng đồng thời aminoglycosid có thể gây tăng nguy cơ độc đối với thận trong quá trình điều trị.
Probenecid làm giảm độ thanh thải cefotaxim, do đó làm tăng và kéo dài nồng độ cefotaxim và chất chuyển hóa desacetyl của cefotaxim trong huyết tương.
Hoạt lực của cefotaxim có thể tăng khi dùng đồng thời với các tác nhân gây uric niệu.
Cefotaxim có thể làm giảm hoạt lực của vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc bột để pha tiêm và thuốc tiêm cefotaxim ở nhiệt độ dưới 30 ^{o}C, tốt hơn là ở nhiệt độ từ 15 đến 30 ^{o}C và tránh ánh sáng.
Các dung dịch cefotaxim đã pha để tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp vẫn giữ được tác dụng sau 24 giờ nếu bảo quản ở nhiệt độ dưới 22 ^{o}C, trong 10 ngày nếu bảo quản trong tủ lạnh (dưới 5 ^{o}C) và trong vòng 12 - 13 tuần nếu để đông lạnh.
Dung dịch cefotaxim đã pha để truyền tĩnh mạch vẫn giữ nguyên hiệu lực trong vòng 24 giờ nếu để ở nhiệt độ dưới 22 ^{o}C, trong vòng 5 ngày nếu bảo quản ở 2 - 8 ^{o}C.

Tương kỵ

Cefotaxim không tương hợp với các dung dịch kiềm như dung dịch natri bicarbonat. Để pha dung dịch truyền tĩnh mạch phải dùng các dung dịch như natri clorid 0,9%, dextrose 5%, dextrose và natri clorid, Ringer lactat hay một dung dịch truyền tĩnh mạch nào có pH từ 5 đến 7.
Tiêm cefotaxim riêng rẽ, không tiêm cùng với aminoglycosid hay metronidazol.
Không được trộn lẫn cefotaxim với các kháng sinh khác trong cùng một bơm tiêm hay cùng một bộ dụng cụ truyền tĩnh mạch.

Quá liều và xử trí

Nếu trong khi điều trị hoặc sau điều trị mà người bệnh bị ỉa chảy nặng hoặc kéo dài thì phải nghĩ đến người bệnh có thể bị viêm kết tràng có màng giả, đây là một rối loạn tiêu hóa nặng. Cần phải ngừng cefotaxim và thay thế bằng một kháng sinh có tác dụng lâm sàng trị viêm đại tràng do *C. difficile* (ví dụ như metronidazol, vancomycin).
Nếu có triệu chứng ngộ độc, cần phải ngừng ngay cefotaxim và đưa người bệnh đến bệnh viện để điều trị.
Có thể thẩm tách màng bụng hay lọc máu để làm giảm nồng độ cefotaxim trong máu.

Thông tin về qui chế

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

Tên thương mại

Abl-Cefotaxime; Acitaxime; Afefixim; Ahngook Cefotaxim; Antifoxim; Aquicef; Arshavin; Artaxim; Aurocefa; Bacforxime-1000; Bearnir; Becraz; Beecetam Inj.; Betaksim; Bigunat; Bio-Taksym; Carexime; Cbinesfol; Cefabact; Cefacyxim; Cefanew; Cefantral; Cefocent; Cefofast; Cefofoss Inj.; Cefoject Inj.; Cefokem; Cefolife; Cefomaxe; Cefomic; Cefoporin; Ceforan; Cefosafe; Cefosin; Cefotalis; Cefotamid; Cefotaximark; Cefovidi; Ceftax; Cefxamox Inj.; Cenkizac; Clacef; Claject Inj.; Clefiren; Codaxime; Coftaxim Inj.; Crfara Inj.; Devicef; Diantha; Domfox; Dongcetap; Donitine; Dotaxim; Duphataxime; Dypacil; Emotaxin; Etexcerox Inj.; Evantax; Fiafenax; Ficaoxime; Fonxadin; Fortaacef; Fortin Inj; Fotalcix; Fotax; Genotaxime; Gold-max; Gompini; Gramotax; Hacefo; Hadirtaxim; Haloxim; Harbitaxime; Hartame; Hufotaxime; Huonsnovax; Hupiem Inj.; Imetoxim; Inno-Tax; Jekuktaxim Inj.; Kaccefo; Kafotax-1000; Kbtaxime; Kefotax; Kenec Inj; Koceam Inj.; Kontaxim Inj.; Leadercef; Lerivu; Medotaxime; Meritaxi; Metacxim Inj; Mezicef; Midataxim; Nawotax; Neofoxime; Newcetoxime Inj; Newfuxin Inj.; Pasoxime; Pedfotaz; Philcebi Inj.; Philceofin; Philoxim; P-Myclox; Presotax 1000; Quixime; Raroxime; Raspam; Rigotax;

Rocexim; Romefok; Rotafaz; Saffecine; Samtoxim; Sansforan; Santax; Saxtel; Seonelxime Inj; Shinpoong Shintaxime; Shunopan inj; Siaxim (1.0); Sivoxim; Sotaxin Inj; Tafotaxim; Tag-1g; Tarcefoksym; Tasimtec Inj.; Taxefon; Taximcef; Taximmed; Taxirid; Tigercef; Tirotax; Torlaxime; Traforan; Tsar Cefotaxim; Twice-cef injection; Ucetaxime 1000; Unioncerox Inj.; Unitaxime Inj.; Vitafxim; Wontaxime; Wonxime; Ximfix; Yufotax Inj.; Zefpocin; Zentotacxim CPC1; Zentro; Zetaxim; Zycefim 1000; Zydantax.

CEFOTIAM HYDROCLORID (Cefotiam hexetil hydroclorid)

Tên chung quốc tế: Cefotiam hydrochloride (cefotiam hexetil hydrochloride).

Mã ATC: JO1DC07.

Loại thuốc: Kháng sinh loại cephalosporin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột vô khuẩn cefotiam hexetil hydroclorid để pha tiêm biểu thị theo cefotiam với 0,5 g, 1 g, 2 g cho mỗi lọ.

Viên nén cefotiam hexetin hydroclorid tương đương với 200 mg cefotiam. 1,14 g cefotiam hydroclorid tương đương 1 g cefotiam.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefotiam là một kháng sinh bán tổng hợp thuộc họ beta-lactam trong nhóm cephalosporin thế hệ 3, có phổ tác dụng rộng đối với vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Thuốc có tác dụng và sử dụng tương tự như cefamandol. Thuốc được tiêm bắp hoặc tĩnh mạch dưới dạng hydroclorid nhưng liều lượng được tính theo dạng base.

Cefotiam hexetil là một tiền dược, khi uống, cefotiam hexetil được thủy phân ở tế bào thành ruột để giải phóng ra cefotiam có hoạt tính. Cơ chế tác dụng của cefotiam là do ức chế tổng hợp thành tế bào của vi khuẩn. Phổ tác dụng của các kháng sinh beta-lactam liên quan đến đặc tính của kháng sinh gắn vào các protein gắn penicilin nằm trên màng tế bào vi khuẩn. Cefotiam có ái lực mạnh đối với protein 1 và 3 gắn penicilin, là các protein cần thiết cho tế bào vi khuẩn phát triển và phân chia. Cefotiam qua màng ngoài của *E.coli* nhanh hơn gấp 2 - 10 lần so với cefazolin và cephalexin. Cefotiam bền vững đối với nhiều beta lactamase nhưng tương đối kém hơn so với một số cephalosporin thế hệ 3 khác và không có tác dụng chống *Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae*. Do vậy, thuốc không được khuyến cáo để điều trị theo kinh nghiệm những nhiễm khuẩn do lây truyền trong bệnh viện.

Phổ tác dụng: Các nồng độ tới hạn phân chia các chủng nhạy cảm với các chủng nhạy cảm vừa và các chủng kháng thuốc: S (nhạy cảm) ≤ 1 mg/lít và R (kháng) > 2 mg/lít.

Các chủng nhạy cảm: Vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Staphylococcus* nhạy cảm với meticilin, *Streptococcus* nhóm A, B, C và G, các *Streptococcus* khác (0 - 28%), *Streptococcus pneumoniae* (10 - 40%); Vi khuẩn ưa khí Gram âm: *Branhamella catarrhalis, Citrobacter koseri, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia;* vi khuẩn kỵ khí: *Fusobacterium, Peptostreptococcus, Prevotella.*

Các chủng kháng: Vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Enterococcus, Listeria monocytogenes, Staphylococcus* kháng meticilin; vi khuẩn ưa khí Gram âm: *Acinetobacter, Citrobacter freundii, Enterobacter, Morganella morganii, Pseudomonas, Serratia;* vi khuẩn kỵ khí: *Bacteroides fragilis, Clostridium.*

Dược động học

Hấp thu: Cefotiam hexetil bị thủy phân ở tế bào thành ruột để giải phóng cefotiam có hoạt tính. Sinh khả dụng của cefotiam khoảng 45%, không phụ thuộc vào liều và không thay đổi do thức ăn. Phân bố: Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được là 2,2 mg/lít hoặc 3,4 mg/lít trong khoảng từ 1,5 đến 2,5 giờ tuỳ theo uống 200 mg hoặc 400 mg. Diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ - thời gian tỷ lệ với liều. Sau khi tiêm bắp 1 g cefotiam, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được là 16 mg/lít, 1 giờ sau khi tiêm và sinh khả dụng của cefotiam là 63 - 74%. Nửa đời huyết tương là 1 giờ. Sau khi cho thuốc liên tiếp, không có hiện tượng tích luỹ thuốc trong cơ thể.

Thể tích phân bố của cefotiam sau khi tiêm tĩnh mạch là 0,5 lít/kg (khoảng 35 - 40 lít), cao gấp 2 hoặc 3 lần thể tích phân bố của các cephalosporin tiêm khác, cho thấy thuốc dễ dàng phân bố vào các mô và dịch trong cơ thể như xương, da, mật, thận, tai, mũi họng và đờm.

Trong phổi, 3 - 4 giờ sau liều cuối cùng của đợt điều trị: uống 200 mg/lần, cách 12 giờ/lần trong 48 giờ, nồng độ cefotiam là 0,1 - 0,46 microgam/g. Sau khi uống 400 mg/lần, cách 12 giờ/lần, trong 48 giờ, 3 - 4 giờ sau liều cuối cùng nồng độ cefotiam là 0,24 - 0,35 microgam/g và 5 - 6 giờ sau liều cuối cùng nồng độ cefotiam là 0,14 - 0,45 microgam/g.

Trong viêm xoang, cefotiam tập trung trong mủ ở xoang. Sau 2 lần uống 200 mg/lần, cách nhau 12 giờ, nồng độ cefotiam trong xoang bằng 117%, 196%, và 188% nồng độ trong huyết tương tương ứng vào giờ thứ 2, thứ 3 và thứ 4.

Chuyển hoá và thải trừ: Sau khi hấp thu, chất chuyển hoá chính do thuỷ phân cefotiam hexetil là cefotiam. Chất này có hoạt tính và hầu như không chuyển hoá. Đào thải qua lọc cầu thận và do ống thận tiết. Hệ số thanh thải của thận là 250 ml/phút, 30 - 35% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng không chuyển hoá. Cyclohexanol giải phóng trong thành ruột khi thuỷ phân cefotiam hexetil được chuyển hóa thành cyclohexanediol, chất này được đào thải qua thận.

Trường hợp suy thận, suy gan, người cao tuổi, sinh khả dụng không thay đổi. Ở người cao tuổi, hệ số thanh thải thận hơi thấp hơn so với người trẻ, nhưng những thay đổi về dược động này không cần phải điều chỉnh liều.

Ở người suy gan, suy thận nặng, cefotiam đào thải chậm và cyclohexanediol lại đào thải chậm hơn. Có thể loại trừ bằng thẩm phân máu, khoảng 44% liều dùng được thấy trong dịch thẩm phân. Không thẩm phân màng bụng được vì chỉ 6% của liều 1 g cefotiam được thấy trong dịch thẩm phân trong 5 giờ thẩm phân liên tục.

Chỉ định

Dựa theo hoạt tính kháng khuẩn và đặc điểm dược động học của cefotiam.

Dạng uống: Viêm xoang, viêm họng do liên cầu khuẩn tan máu nhóm A, viêm tai giữa cấp (sau khi loại trừ đợt cấp của viêm tai giữa mạn tính). Bội nhiễm phế quản ở người viêm phế quản mạn tính. Viêm phế quản cấp ở người có nhiều nguy cơ (người nghiện thuốc lá, người cao tuổi). Bệnh viêm phổi nhiễm khuẩn.

Dạng tiêm: Nhiễm khuẩn từ vừa đến nặng do vi khuẩn nhạy cảm, viêm đường mật, dự phòng nhiễm khuẩn do phẫu thuật.

Chống chỉ định

Dị ứng với các kháng sinh nhóm cephalosporin. Suy thận nặng (hệ số thanh thải creatinin < 20 ml/phút).

Suy gan.

Thận trọng

Phải ngừng điều trị khi thấy có dấu hiệu dị ứng. Phải hỏi kỹ tiền sử dị ứng khi kê đơn cephalosporin, vì 5 - 10% trường hợp có dị ứng chéo với penicilin.

Rất hiếm xảy ra viêm đại tràng giả mạc. Nếu xảy ra, phải ngừng ngay và cho điều trị thích hợp. Thuốc có thể làm dương tính giả test

Coombs hoặc khi tìm glucose trong nước tiểu bằng phương pháp dùng chất khử.
Phải thận trọng đối với người bệnh bị suy thận nặng.

Thời kỳ mang thai
Tuy chưa có đủ dữ liệu lâm sàng và trên động vật, nếu thấy cần, có thể sử dụng thuốc được.

Thời kỳ cho con bú
Thuốc vào sữa ít, số lượng rất thấp so với liều điều trị. Do đó, có thể cho bú khi dùng thuốc này. Tuy nhiên, phải ngừng cho bú hoặc ngừng thuốc nếu thấy đứa trẻ bị ỉa chảy, nhiễm nấm *Candida* hoặc phát ban trên da.

Tác dụng không mong muốn
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Dị ứng ở da, rối loạn tiêu hoá (buồn nôn, nôn, khó tiêu, ỉa chảy).
Máu: Biểu hiện nhất thời, chủ yếu tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu trung tính.
Gan: Tăng AST, ALT, phosphatase kiềm và creatinin huyết.
Thận: Chức năng thận bị thay đổi khi dùng kháng sinh cùng nhóm, nhất là khi dùng kết hợp với aminosid và thuốc lợi tiểu.
Phản ứng phản vệ.
Khoảng 6% người bệnh tiêm tĩnh mạch bị viêm tắc tĩnh mạch (n = 79).

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Uống: Phải nuốt viên thuốc với một cốc nước to trước bữa ăn để tránh các biểu hiện tiêu hoá. Liều hàng ngày được chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ. Thuốc tiêm: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.
Liều lượng:
Uống viên cefotiam hexetil ở người lớn: Viêm họng, viêm tai giữa cấp, viêm xoang, nhiễm khuẩn phế quản cấp ở người có nguy cơ (hút thuốc, người cao tuổi): 400 mg/24 giờ chia làm 2 lần uống cách nhau 12 giờ. Thời gian điều trị viêm họng: 5 ngày. Thời gian điều trị viêm xoang má cấp đơn thuần: 5 ngày. Bội nhiễm phế quản ở người bị viêm phế quản mạn, viêm phổi nhiễm khuẩn: 800 mg/24 giờ chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ.
Tiêm cefotiam hydroclorid ở người lớn: Liều thông thường: 6 g/24 giờ chia làm nhiều lần, cách 6 giờ tiêm 1 lần.
Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều.
Suy thận: Nếu hệ số thanh thải creatinin > 20 ml/phút, không cần điều chỉnh liều; tuy nhiên không được vượt quá 400 mg/24 giờ.
Nếu hệ số thanh thải creatinin < 16,6 ml/phút hoặc < 20 ml/phút, liều phải giảm tới 75% liều thông thường, khi cho cách nhau 6 - 8 giờ/lần. Không cần thay đổi liều, khi cho cách nhau 12 giờ.
Điều chỉnh liều trong khi thẩm phân máu: Sau khi thẩm phân máu, bổ sung 50% liều.

Tương tác
Vấn đề đặc biệt về chỉ số INR (International normalized ratio: Tỷ số bình thường hóa quốc tế). Có nhiều trường hợp tác dụng của thuốc chống đông máu tăng khi dùng cùng với thuốc kháng sinh. Rất khó phân biệt phần nào là do bệnh lý nhiễm khuẩn và phần nào là do thuốc điều trị đã gây ra mất cân bằng chỉ số INR. Một số kháng sinh đã biết có nhiều liên quan đến chỉ số INR như fluoroquinolon, macrolid, cyclin, cotrimoxazol và một số cephalosporin.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ dưới 25 ºC và tránh ẩm.

Quá liều và xử trí
Các triệu chứng quá liều bao gồm buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị, ỉa chảy, co giật.
Xử trí: Điều trị triệu chứng.

Thông tin qui chế
Cefotiam có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Bamandol; Beetiam Inj; Bifotirin; Cefoam; Cefoniz Injection; Cefopess; Cefzitam Inj; Cepbacter; Cetiam Inj.; Fiorela; Fixime Inj; Foceam; Gilidam; Gomtiam; Hutiam; Imetiam; Kbcetiam injection; Kontiam Inj.; Neriman; Newtiam; Penfocin Inj; Philcefobacter; Philsetam; Philsodam Inj; Pmtiam; Tiafo; Tiamcefo; Tibucef; Tratim Inj; Vifortiam; Wonfotiam Injection.

CEFPIROM

Tên chung quốc tế: Cefpirome.

Mã ATC: J01DE02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 4.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc dùng dưới dạng muối cefpirom sulfat. Hàm lượng và liều lượng biểu thị theo cefpirom base.
Lọ bột đông khô vô khuẩn để pha tiêm 0,5 g, 1 g, 2 g.
1,19 g cefpirom sulfat tương đương với khoảng 1,0 g cefpirom base.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Cefpirom giống cefotaxim (một cephalosporin thế hệ 3) có tác dụng diệt khuẩn do ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Cefpirom thâm nhập nhanh qua thành tế bào vi khuẩn và gắn với protein liên kết penicilin nội bào (PBP) với ái lực cao. Sự liên kết với PBP ngăn cản tổng hợp thành tế bào. Các vi khuẩn có PBP biến đổi, không liên kết với cefpirom, do đó kháng cefpirom (các *Staphylococcus* kháng isoxazolyl-penicilin như MRSA).
Cefpirom có độ bền vững được cải thiện đối với beta-lactamase do giảm ái lực gắn vào các enzym này. Phổ kháng khuẩn được mở rộng, bao gồm các vi khuẩn Gram dương, nên cefpirom được coi là một cephalosporin thế hệ thứ 4, hoạt phổ tương tự như cefotaxim, nhưng *in vitro* có tác dụng mạnh hơn với *Staphylococci,* một số *Enterococci,* một số *Enterobacteriaceae* và *Pseudomonas aeruginosa*. Cefpirom kém tác dụng hơn ceftazidim đối với *P. aeruginosa.*
Với các vi khuẩn kỵ khí, tác dụng *in vitro* của cefpirom kém hơn cefoxitin, nhưng tương tự như cefoperazon và mạnh hơn cefotaxim, ceftazidim.
Đối với trực khuẩn Gram âm, tác dụng *in vitro* của cefpirom thường tương tự như cefotaxim, trừ *Enterobacter, Serratia, Acinetobacter* và *Providencia* nhạy cảm hơn với cefpirom. Đối với *Pseudomonas aeruginosa*, tác dụng của cefpirom mạnh hơn so với piperacilin, cefoperazon, cefotaxim và moxalactam, nhưng kém hơn so với ceftazidim, imipenem và astreonam, ciprofloxacin hoặc pefloxacin. Tác dụng của cefpirom đối với *Enterobacteriacae* kháng aminoglycosid mạnh hơn so với cefotaxim, ticarcilin hoặc piperacilin.
Đối với tụ cầu, tác dụng của cefpirom tương tự như cephalosporin thế hệ 1 và 2. *S. aureus* kháng methicilin cũng kháng cefpirom.
Đối với *Streptococcus faecalis*, cefpirom có tác dụng mạnh hơn so với đa số cephalosporin khác nhưng kém ampicilin, piperacilin, azlocilin và ciprofloxacin.
Tác dụng *in vitro* đã được chứng minh đối với nhiễm *Enterococcus* (ở chuột).
Cefpirom có tác dụng đối với vi khuẩn gây bệnh Gram dương như *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với methicilin*, Staphylococcus*

epidermidis, Staphylococcus saprophyticus và *Streptococci* nhóm A, B, C.

Những vi khuẩn Gram âm nhạy cảm với cefpirom gồm có *Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Proteus, Klebsiella* và *Enterobacter*. *Pseudomonas aeruginosa* có độ nhạy cảm trung gian và *Enterococcus faecalis* có độ nhạy cảm thấp.

Các *Staphylococcus* kháng methicilin (MRSA), *Bacteroides fragilis* và các loại *Bacteroides* khác đều kháng cefpirom. *Pseudomonas maltophilia, Clostridium difficile* và *Enterococcus faecium* không nhạy cảm với cefpirom.

Dược động học

Cefpirom được hấp thu ít qua đường tiêu hóa nên được dùng theo đường tiêm, tới 92 - 98% hấp thu theo đường tiêm bắp. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh sau khi truyền tĩnh mạch một liều duy nhất 1 g vào khoảng 80 - 100 microgam/ml sau 5 phút, 3 microgam sau 8 giờ và 0,8 - 1,3 microgam/ml sau 12 giờ. Sau khi tiêm bắp với liều 1 g cefpirom cho người tình nguyện mạnh khỏe, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 32 microgam/ml sau 1,5 giờ, giảm xuống gần 1 microgam/ml sau 12 giờ. Biểu đồ dược động học là tuyến tính: Nồng độ thuốc trong huyết thanh tỷ lệ thuận với liều thuốc đã dùng. Cefpirom liên kết dưới 10% với protein huyết thanh và không phụ thuộc vào liều. Thuốc không tích lũy sau khi tiêm nhiều lần cefpirom (1 - 2 g tiêm tĩnh mạch 2 lần/ngày trong 4 - 5 ngày).

Cefpirom được phân bố rộng rãi vào các mô và dịch cơ thể. Thuốc vào dịch mụn nước, niêm mạc phế quản, dịch não tủy, mắt, mô tuyến tiền liệt và phân bố rất tốt vào dịch phúc mạc. Thuốc vào được sữa mẹ. Thể tích phân bố là 14 - 19 lít.

Cefpirom chuyển hóa ở mức độ hạn chế tại gan và cho dẫn chất không có hoạt tính.

Cefpirom bài tiết chủ yếu qua thận: 80 - 90% lượng thuốc đã dùng được thấy dưới dạng không thay đổi trong nước tiểu.

Nửa đời thải trừ của cefpirom vào khoảng 2 giờ và kéo dài ở người bệnh suy thận như sau:

Cl_{cr} (ml/phút)	> 50	50 - 20	< 20 - 10	< 10
Nửa đời thải trừ (giờ)	2,6	9,2	9,8	14,5

Cần phải thay đổi liều dùng cefpirom tùy theo mức độ suy thận, khi độ thanh thải creatinin thấp hơn 50 ml/phút.

Cefpirom được thải trừ một phần qua thẩm tách máu: 30 - 50% lượng cefpirom được thải trừ sau 3 - 4 giờ thẩm tách.

Người cao tuổi: Trên 65 tuổi kèm theo Cl_{cr} trung bình 44 ml/phút (18 - 96 ml/phút), sau khi tiêm tĩnh mạch với liều lặp lại 1 g và 2 g, nồng độ tối đa ở trạng thái cân bằng tăng theo thứ tự 127 mg/lít và 231 mg/lít. Nửa đời đào thải sau khi cho cùng liều đạt theo thứ tự 4,4 giờ và 4,5 giờ. Nửa đời tăng liên quan đến giảm chức năng thận.

Chỉ định

Cefpirom không phải là một kháng sinh ưu tiên dùng ban đầu, mà là một kháng sinh dự trữ dùng trong các nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm với cefpirom: Nhiễm khuẩn hô hấp và tiết niệu có biến chứng đe dọa tính mạng, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn da, sốt kèm giảm bạch cầu trung tính ở người suy giảm hoặc không suy giảm miễn dịch.

Chống chỉ định

Trong trường hợp dị ứng/quá mẫn với cefpirom sulfat hoặc các dẫn xuất cephalosporin khác hoặc với bất cứ thành phần nào trong công thức.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefpirom, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác. Trong trường hợp dị ứng penicilin, nguy cơ dị ứng chéo có thể gây ra các phản ứng trầm trọng với cephalosporin.

Đối với các người bệnh suy thận cần giảm liều dùng. Có nguy cơ tăng các phản ứng không mong muốn đối với thận, nếu dùng cefpirom phối hợp với các aminoglycosid (gentamicin, streptomycin...) và khi dùng cefpirom cùng với các thuốc lợi tiểu quai.

Người bệnh viêm đại tràng hoặc các rối loạn đường tiêu hóa khác. Trong thời gian điều trị cũng như sau điều trị có thể có ỉa chảy nặng và cấp khi dùng các kháng sinh phổ rộng. Đây có thể là triệu chứng của viêm đại tràng giả mạc. Trong trường hợp này cần ngừng thuốc và dùng kháng sinh thích hợp (vancomycin, hoặc metronidazol). Tránh dùng các thuốc gây táo bón.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu thực nghiệm trên súc vật không thấy có nguy cơ gây quái thai. Tuy nhiên, do chưa có đầy đủ các công trình nghiên cứu có kiểm soát chặt chẽ trên người mang thai và kinh nghiệm lâm sàng trong điều trị cho người mang thai bằng cefpirom còn hạn chế, không biết thuốc có qua được nhau thai không; nên cần dùng thuốc hạn chế và thận trọng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có đủ số liệu để đánh giá nguy cơ cho trẻ em. Vì vậy, phải thận trọng khi cefpirom được dùng cho phụ nữ đang cho con bú, khuyến cáo nên ngừng cho con bú khi điều trị với cefpirom.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong lâm sàng, ỉa chảy là tác dụng không mong muốn thường gặp nhất.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Viêm tĩnh mạch ở chỗ tiêm.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn, nôn.

Da: Phát ban.

Gan: Tăng transaminase và phosphatase kiềm, tăng bilirubin máu.

Tiết niệu sinh dục: Tăng creatinin máu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau đầu, kích ứng tại chỗ tiêm, sốt, dị ứng, biếng ăn, nhiễm nấm *Candida*.

Máu: Tăng tiểu cầu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ưa eosin.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, mất ngủ, co giật.

Tiêu hóa: Đau bụng, táo bón, viêm miệng.

Da: Ngứa, mày đay.

Hô hấp: Khó thở.

Thần kinh: Vị giác thay đổi.

Tiết niệu sinh dục: Giảm chức năng thận.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, ngủ gà.

Máu: Giảm bạch cầu, thiếu máu tan huyết.

Thần kinh trung ương: Dễ kích động, lú lẫn.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, chảy máu, viêm đại tràng màng giả.

Gan: Vàng da ứ mật.

Hô hấp: Hen.

Chuyển hóa: Giảm kali huyết.

Tiết niệu, sinh dục: Viêm âm đạo/cổ tử cung do nấm *Candida*.

Chú ý: Có thể có nguy cơ nhẹ bội nhiễm các vi khuẩn không nhạy cảm với cefpirom.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc.

Dùng kháng sinh thích hợp (vancomycin hoặc metronidazol).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Dùng cefpirom bằng tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 - 5 phút và tiêm truyền tĩnh mạch trong 20 - 30 phút.

Pha dung dịch tiêm tĩnh mạch: Lọ 1 g pha trong 10 ml hoặc 2 g trong 20 ml nước vô khuẩn để tiêm.

Pha dung dịch truyền tĩnh mạch: Lọ 1 g hoặc 2 g pha trong 100 ml nước vô khuẩn để tiêm, dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch Ringer lactat.

Liều lượng

Người lớn: Liều dùng và thời gian điều trị phụ thuộc vào loại, mức độ nhiễm khuẩn và chức năng thận của người bệnh.

Liều thường dùng là 1 - 2 g, 12 giờ một lần. Liều cao 2 g, 2 lần một ngày được khuyến cáo dùng cho những trường hợp nhiễm khuẩn nặng hoặc gây bởi các vi khuẩn kháng thuốc.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới: 2 g, 12 giờ một lần.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới có biến chứng: 1 g, 12 giờ một lần; liều cao: 2 g, 12 giờ một lần.

Nhiễm khuẩn huyết, hoặc nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng: 2 g, 12 giờ một lần.

Người suy thận: Cần điều chỉnh liều. Sau khi dùng liều nạp 1 - 2 g, tùy thuộc vào mức độ nhiễm khuẩn, liều duy trì được khuyến cáo điều chỉnh dựa theo Cl_{cr} như sau:

Cl_{cr} (ml/phút)	Liều ban đầu: 1 g, sau đó:	Liều ban đầu: 2 g, sau đó:
50 - 20	0,5 g x 2 lần/ngày	1 g x 2 lần/ngày
20 - 5	0,5 g x 1 lần/ngày	1 g x 1 lần/ngày
<5 (Thận nhân tạo)	0,5 g/ngày + 0,25 g ngay sau thẩm tách	1 g/ngày + 0,5 g ngay sau thẩm tách

Không cần điều chỉnh liều ở người bệnh với $Cl_{cr} \geq 50$ ml/phút.

Khi đang dùng cefpirom không nên định lượng creatinin huyết thanh bằng phương pháp Jaffé (picrat) vì cho kết quả sai (kết quả thường cao).

Người suy gan: Không cần điều chỉnh liều.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều, trừ trường hợp bị suy thận.

Trẻ em: Thông thường, điều trị cefpirom cho trẻ em chỉ được tiến hành khi các cách điều trị khác không thể thực hiện được trong trường hợp cấp bách. Các liều ghi trên là để dùng cho một thể trọng bình thường 70 kg. Nếu thật cần thiết, có thể tính liều cho trẻ em, dựa vào các liều trên cho mỗi kg thể trọng. Không khuyến cáo dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Tương tác thuốc

Probenecid làm giảm sự bài tiết ở ống thận của các cephalosporin đào thải bằng cơ chế này, do đó làm tăng và kéo dài nồng độ cephalosporin trong huyết thanh, kéo dài nửa đời thải trừ và tăng nguy cơ độc của những thuốc này.

Có tiềm năng độc tính với thận khi dùng cephalosporin cùng với các thuốc có độc tính với thận khác, thí dụ thuốc lợi tiểu quai, nhất là ở người bệnh đã bị suy chức năng thận từ trước.

Độ ổn định và bảo quản

Lọ chứa bột cefpirom phải được bảo quản dưới 25 °C và tránh ánh sáng. Sau khi pha, dung dịch thuốc bền vững dưới 6 giờ ở nhiệt độ phòng và dưới 24 giờ ở 2 - 8 °C. Dung dịch có thể hơi chuyển màu trong khi bảo quản nhưng nếu theo đúng điều kiện bảo quản trên thì sự đổi màu này không phải là biến chất.

Tương kỵ

Cefpirom không được dùng chung với dung dịch bicarbonat. Không được trộn cefpirom với các kháng sinh khác trong cùng bơm tiêm hoặc với các dung dịch khác để truyền (đặc biệt quan trọng đối với các aminoglycosid).

Quá liều và xử trí

Liều cao cefpirom trong huyết thanh sẽ giảm xuống bằng thẩm tách màng bụng, hoặc thẩm tách máu.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Afedox; Cefire; Cefitop 1 000; Cefpotriv; Clesspirom; Ferripirom; Focimic; Medtol; Parpirom; Pentirom 1 000; Unipiren.

CEFPODOXIM PROXETIL

Tên chung quốc tế: Cefpodoxime proxetil.

Mã ATC: J01DD13.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3.

Dạng thuốc và hàm lượng

Cốm để pha hỗn dịch uống: 50 mg/5 ml (50 ml, 75 ml, 100 ml); 100 mg/5 ml (50 ml, 75 ml, 100 ml).

Viên nén bao phim: 100 mg, 200 mg.

Thuốc được dùng dưới dạng cefpodoxim proxetil. Hàm lượng và liều dùng được tính theo cefpodoxim: 130 mg cefpodoxim proxetil tương đương với khoảng 100 mg cefpodoxim.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefpodoxim là kháng sinh cephalosporin thế hệ 3, được sử dụng tương tự như cefixim trong điều trị các nhiễm khuẩn nhạy cảm, nhưng cefpodoxim có hoạt tính mạnh hơn chống lại *Staphylococcus aureus*. Thuốc có tác dụng kháng khuẩn do ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn; thuốc gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicilin (PBP) (là các protein tham gia vào thành phần cấu tạo màng tế bào vi khuẩn), ức chế bước cuối cùng chuyển hóa peptit của quá trình tổng hợp màng tế bào vi khuẩn, dẫn đến ức chế sinh tổng hợp thành tế bào. Cefpodoxim có độ bền vững cao trước sự tấn công của các beta-lactamase, do các khuẩn Gram âm và Gram dương tạo ra.

Phổ kháng khuẩn

Giống các cephalosporin uống thế hệ 3 (cefdinir, cefixim, ceftibuten), cefpodoxim có phổ kháng khuẩn rộng đối với các vi khuẩn Gram âm hiếu khí, so với cephalosporin thế hệ thứ nhất và thứ hai.

Về nguyên tắc, cefpodoxim có hoạt lực đối với cầu khuẩn Gram dương như phế cầu khuẩn (*Streptococcus pneumoniae*), các liên cầu khuẩn (*Streptococcus)* nhóm A, B, C, G và với các tụ cầu khuẩn *Staphylococcus aureus, S. epidermidis* có hay không tạo ra beta-lactamase. Cefpodoxim cũng có tác dụng đối với các cầu khuẩn Gram âm, các trực khuẩn Gram dương và Gram âm. Thuốc có hoạt tính chống các vi khuẩn Gram âm gây bệnh quan trọng như *E. coli, Klebsiella, Proteus mirabilis* và *Citrobacter*.

Tuy nhiên ở Việt Nam, các vi khuẩn này cũng kháng cả cephalosporin thế hệ 3. Vấn đề này cần lưu ý vì đó là một nguy cơ thất bại trong điều trị.

Ngược với các cephalosporin loại uống khác, cefpodoxim bền vững đối với beta-lactamase do *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* và *Neisseria* sinh ra. Tuy vậy nhận xét này cũng chưa

được theo dõi có hệ thống ở Việt Nam và hoạt lực của cefpodoxim cao hơn đến mức độ nào so với hoạt lực của các cephalosporin uống khác cũng chưa rõ.

Kháng thuốc

Thuốc không có tác dụng chống các tụ cầu khuẩn kháng isoxazolyl-penicilin do thay đổi protein gắn penicilin (kiểu kháng của tụ cầu vàng kháng methicilin MRSA). Kiểu kháng kháng sinh MRSA này đang phát triển ngày càng tăng ở Việt Nam.

Cefpodoxim ít tác dụng trên *Proteus vulgaris, Enterobacter, Serratia marcesens* và *Clostridium perfringens*. Các vi khuẩn này đôi khi đã kháng thuốc.

Tụ cầu vàng kháng methicilin, *Staphylococcus saprophyticus, Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas* spp., *Clostridium difficile, Bacteroides fragilis*, *Listeria, Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* và *Legionella pneumophili* thường kháng các cephalosporin.

Dược động học

Cefpodoxim proxetil (ester của cefpodoxim) là một tiền dược không có tác dụng kháng khuẩn khi chưa được thủy phân thành cefpodoxim trong cơ thể. Cefpodoxim proxetil được hấp thu qua đường tiêu hóa và được chuyển hóa bởi các esterase không đặc hiệu trong ruột thành chất chuyển hóa cefpodoxim có tác dụng. Sự hấp thu tăng khi có mặt của thức ăn và giảm khi pH dạ dày thấp.

Viên nén bao phim và hỗn dịch uống tương đương về sinh học. Cefpodoxim có dược động học phụ thuộc liều, tuyến tính trong phạm vi liều 100 - 400 mg, không tuyến tính khi liều trên 400 mg. Thuốc không tích lũy trong huyết tương sau khi uống nhiều liều (tới 400 mg cách 12 giờ/lần) ở người có chức năng thận bình thường. Ở người cao tuổi, các thông số dượcđộng học, trừ nửa đời huyết tương, tương tự như người trẻ tuổi. Dược động học cefpodoxim không bị ảnh hưởng ở người bệnh khi suy gan, nhưng bị ảnh hưởng khi suy thận.

Thức ăn tác động đến sinh khả dụng của viên nén bao phim nhưng không ảnh hưởng đến hỗn dịch uống. Khả dụng sinh học của cefpodoxim khoảng 50% ở người chưa ăn. Sinh khả dụng tăng khi dùng thuốc cùng thức ăn. Nửa đời trong huyết thanh của cefpodoxim khoảng 2 - 3 giờ đối với người bệnh có chức năng thận bình thường và kéo dài ở người bệnh suy thận. Sau khi uống một liều cefpodoxim, ở người lớn khoẻ mạnh có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 2 - 3 giờ và có giá trị trung bình 1,4 microgam/ml, 2,3 microgam/ml, 3,9 microgam/ml tương ứng với các liều 100 mg, 200 mg, 400 mg cefpodoxim; 8 giờ sau khi dùng thuốc với liều trên, nồng độ trong huyết tương trung bình tương ứng là 0,29, 0,62, 1,3 microgam/ml. Trẻ em từ 1 - 17 tuổi, dùng dạng hỗn dịch uống, với liều cefpodoximlà 5 mg/kg, nồng độ thuốc trong huyết tương trung bình đạt là 1,4; 2,1; 1,7; 0,9 và 0,4 microgam/ml tương ứng với thời gian sau khi uống là 1, 2, 4, 6 và 8 giờ. Khoảng 20 - 30% cefpodoxim liên kết với protein huyết tương. Sự gắn kết này không phụ thuộc vào nồng độ thuốc trong phạm vi 0,1 - 7,1 microgam/ml. Thể tích phân bố của cefpodoxim trong khoảng 0,7 - 1,15 lít/kg ở người lớn khỏe mạnh có chức năng thận bình thường. Cefpodoxim phân bố tốt vào các mô của phổi và họng, vào dịch màng phổi; thuốc vào dịch não tủy rất ít và một lượng nhỏ xuất hiện trong sữa; thuốc đạt được nồng độ điều trị trong đường hô hấp, đường niệu và mật.

Thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận (khoảng 80% dưới dạng thuốc không biến đổi trong 24 giờ). Không xảy ra biến đổi sinh học ở thận và gan. Thuốc bị thải loại khoảng 23% liều uống độc nhất trong 3 giờ thẩm tách máu.

Chỉ định

Cefpodoxim được dùng dưới dạng uống để điều trị các nhiễm khuẩn từ nhẹ đến trung bình ở đường hô hấp dưới, kể cả viêm phổi cấp tính mắc phải ở cộng đồng do các chủng *Streptococcus pneumoniae* hoặc *Haemophilus influenzae* nhạy cảm (kể cả các chủng sinh ra beta-lactamase) và để điều trị đợt kịch phát cấp tính của viêm phế quản mạn do *S. pneumoniae* nhạy cảm và do *H. influenzae;* hoặc do *Moraxella* (trước kia gọi là *Branhamella*) *catarrhalis*, không sinh ra beta-lactamase.

Để điều trị các nhiễm khuẩn nhẹ và vừa ở đường hô hấp trên (thí dụ viêm họng, viêm amidan) do *Streptococcus pyogenes* nhạy cảm, cefpodoxim không phải là thuốc được chọn ưu tiên, mà là thuốc thay thế cho amoxicilin hay amoxicilin và kali clavulanat khi không hiệu quả hoặc không dùng được. Cefpodoxim cũng có vai trò trong điều trị bệnh viêm tai giữa cấp, viêm xoang cấp do các chủng nhạy cảm *S. pneumoniae, H. influenzae* (kể cả các chủng sinh ra beta-lactamase) hoặc *M. catarrhalis*.

Cefpodoxim cũng được dùng để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu thể nhẹ và vừa, chưa có biến chứng (viêm bàng quang) do các chủng nhạy cảm *E. coli, Klebsiellapneumoniae, Proteus mirabilis*, hoặc *Staphylococcus saprophyticus*.

Bệnh lậu không biến chứng và lan tỏa do chủng *N. gonorrhoea* sinh hoặc không sinh penicilinase.

Cefpodoxim cũng được dùng để điều trị nhiễm khuẩn thể nhẹ đến vừa chưa biến chứng ở da và các tổ chức da do *Staphylococcus aureus* có tạo ra hay không tạo ra penicilinase và các chủng nhạy cảm của *Streptococcus pyogenes*.

Chống chỉ định

Người mẫn cảm với cefpodoxim hay bất cứ thành phần nào của thuốc; những người bệnh bị dị ứng với các cephalosporin khác và người bị rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefpodoxim, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác.

Cần sử dụng thận trọng đối với những người mẫn cảm với penicilin, thiểu năng thận và người có thai hoặc đang cho con bú.

Theo dõi dấu hiệu và triệu chứng sốc phản vệ trong liều dùng đầu tiên.

Nếu có phản ứng quá mẫn xảy ra trong khi điều trị với cefpodoxim thì phải dừng dùng thuốc và sử dụng liệu pháp điều trị phù hợp cho người bệnh (như dùng epinephrin, corticosteroid và duy trì đủ oxygen).

Sử dụng thuốc dài ngày có thể dẫn đến bội nhiễm vi khuẩn và nấm; đặc biệt nhiễm *Clostridium difficile* gây ỉa chảy và viêm kết tràng.

Độ an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được xác định đối với trẻ dưới hai tháng tuổi.

Hỗn dịch có chứa natri benzoat phải dùng rất thận trọng đối với trẻ sơ sinh; do acid benzoic (benzoat) là một chất chuyển hóa của benzyl alcohol và một lượng lớn benzyl alcohol (≥ 99 mg/kg/ngày) đã liên quan đến ngộ độc mạnh gây tử vong (hội chứng thở ngáp cá "gasping syndrome") ở trẻ sơ sinh; toan chuyển hóa, suy hô hấp, rối loạn chức năng hệ thần kinh trung ương (co giật, xuất huyết nội sọ), hạ huyết áp, trụy tim mạch. Nghiên cứu trên động vật và *in vitro* đã cho thấy benzoat đã giải phóng bilirubin từ vị trí gắn kết protein.

Thời kỳ mang thai

Không có các bằng chứng về ngộ độc thai và quái thai trong các nghiên cứu trên động vật cho uống cefpodoxim. Tuy nhiên chưa có các nghiên cứu thỏa đáng và được kiểm soát chặt chẽ về việc dùng cefpodoxim cho người mang thai hoặc khi sinh đẻ, vì vậy cần thận

trọng khi dùng thuốc cho người mang thai, chỉ dùng cefpodoxim trong thời kỳ mang thai khi thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Cefpodoxim được tiết qua sữa mẹ với nồng độ thấp. Do tiềm năng về tác dụng không mong muốn cho trẻ bú mẹ, cần cân nhắc kỹ việc dừng cho con bú hoặc uống thuốc. Mặc dù nồng độ thấp, nhưng vẫn có 3 vấn đề có thể xảy ra đối với trẻ em bú sữa có cefpodoxim: Rối loạn hệ vi khuẩn đường ruột, tác dụng trực tiếp đến cơ thể trẻ và kết quả nuôi cấy vi khuẩn sẽ sai, nếu phải làm kháng sinh đồ khi có sốt.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của cefpodoxim tương tự như các cephalosporin đường uống khác. Nói chung thuốc được dung nạp tốt, hầu hết các tác dụng phụ qua nhanh và từ nhẹ đến vừa trong một số trường hợp. Tác dụng phụ đối với trẻ dùng thuốc tương tự như người lớn, bao gồm tác dụng từ nhẹ đến vừa trên đường tiêu hóa và trên da.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, viêm đại tràng màng giả.

Hệ thần kinh trung ương: Đau đầu.

Da: Phát ban, nổi mày đay, ngứa.

Niệu - sinh dục: Nhiễm nấm âm đạo.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Phản ứng dị ứng: Phản ứng như bệnh huyết thanh với phát ban, sốt, đau khớp và phản ứng phản vệ.

Da: Ban đỏ đa dạng.

Gan: Rối loạn enzym gan, viêm gan và vàng da ứ mật tạm thời.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, rối loạn về máu.

Thận: Viêm thận kẽ có hồi phục.

Thần kinh trung ương: Tăng hoạt động, bị kích động, khó ngủ, lú lẫn, tăng trương lực và chóng mặt hoa mắt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị bằng cefpodoxim.

Liều lượng cách dùng

Cách dùng:

Nên uống viên nén cefpodoxim cùng thức ăn để tăng sự hấp thu của thuốc qua đường tiêu hóa. Cefpodoxim dạng hỗn dịch uống có thể uống bất cứ lúc nào, với thức ăn hoặc không.

Pha hỗn dịch uống: Thêm lượng nước cất (hoặc nước uống được) thích hợp vào lọ thuốc bột để có hỗn dịch chứa 50 - 100 mg cefpodoxim/5 ml. Chia lượng nước cần thêm làm 2 phần bằng nhau để thêm vào bột thuốc 2 lần. Lắc kỹ lọ sau mỗi lần thêm. Lắc kỹ hỗn dịch trước khi dùng.

Liều lượng:

Liều thường dùng:

Người lớn và trẻ ≥ 12 tuổi: Uống: 100 - 400 mg cách 12 giờ/lần.

Trẻ em từ 2 tháng tuổi đến 12 tuổi: Uống 10 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần, cách nhau 12 giờ (liều tối đa 400 mg/ngày).

Liều khuyến cáo cho một số bệnh cụ thể như sau:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:

Đợt kịch phát cấp tính của viêm phế quản mạn hoặc viêm phổi thể nhẹ đến vừa mắc phải của cộng đồng, liều thường dùng của cefpodoxim là 200 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 10 hoặc 14 ngày, tương ứng với các bệnh kể trên.

Viêm họng và/hoặc viêm amidan do nhiễm *Streptococcus pyogenes*, liều cefpodoxim là 100 mg, cách 12 giờ một lần, trong 5 - 10 ngày.

Nhiễm khuẩn da và các tổ chức da thể nhẹ và vừa chưa biến chứng, liều thường dùng là 400 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày.

Nhiễm khuẩn đường niệu từ nhẹ đến vừa chưa có biến chứng: 100 mg/lần, cách 12 giờ một lần, dùng trong 7 ngày.

Lậu chưa biến chứng ở nam, nữ: Dùng 1 liều duy nhất 200 mg hoặc 400 mg cefpodoxim, tiếp theo là điều trị bằng doxycyclin uống để đề phòng nhiễm *Chlamydia.*

Trẻ em từ 2 tháng tuổi đến 12 tuổi:

Viêm tai giữa cấp: 5 mg/kg (cho tới 200 mg) cách nhau 12 giờ, trong 5 ngày.

Viêm họng và amidan do *S. pyogenes* (liên cầu khuẩn tan máu beta nhóm A): 5 mg/kg (cho tới 100 mg) cách 12 giờ/lần, trong 5-10 ngày.

Viêm xoang cấp (viêm xoang má cấp nhẹ tới vừa): 5 mg/kg (cho tới 200 mg) cách 12 giờ/lần, trong 10 ngày.

Lậu không biến chứng (trẻ 8 tuổi, cân nặng ≥ 45 kg): 1 liều duy nhất 400 mg, phối hợp với 1 kháng sinh có tác dụng đối với nhiễm *Chlamydia*.

Viêm phổi mắc tại cộng đồng, đợt cấp do viêm phế quản mạn: 200 mg cách 12 giờ/lần, trong 14 ngày và 10 ngày tương ứng.

Da và cấu trúc da: 400 mg cách 12 giờ/lần, trong 7 - 14 ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng: 100 mg cách 12 giờ/lần, trong 7 ngày.

Liều cho người suy thận:

Phải giảm liều tùy theo mức độ suy thận. Đối với người bệnh có độ thanh thải creatinin ít hơn 30 ml/phút và không thẩm tách máu, cho uống liều thường dùng, cách 24 giờ một lần.

Người bệnh đang thẩm tách máu, uống liều thường dùng 3 lần/tuần.

Tương tác thuốc

Hấp thu cefpodoxim giảm khi có chất chống acid, vì vậy tránh dùng cefpodoxim cùng với chất chống acid và chất kháng histamin H_2.

Probenecid giảm bài tiết cefpodoxim qua thận.

Hoạt lực của cefpodoxim có thể tăng khi dùng đồng thời với các chất acid uric niệu.

Cefpodoxim có thể làm giảm hoạt lực của vắc xin thương hàn sống.

Độ ổn định và bảo quản

Cefpodoxim phải được bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ dưới 25 ^{o}C và tránh ánh sáng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Aegencefpo; Alpodox; Amocef-200; Ampodox; Anphucpo 100; Anphuvag 100; Apoin-100; Apoin-200; Auropodox; Avimci; Aviximе 200; Axtoxem; Azstar; Azucefox; Bactol; Benzina 100; Cacef-200; Cadicefpo; Cebarc; Cedodime; Cefago; Cefdolexe; Cefdoxone; Cefedim; Cefetil; Cefodomid; Cefoflam; Cefonova; Cefpobiotic; Cefpoluck; Cefpomed; Cefpoquick; Cefpova; Ceftobac-200; Ceftopix; Ceftresana; Cefuzix; Cefxl; Cendromid; Cepodox; Cepotab 200; Cepox; Cepoxitil; Ceratax; Cexod Tab.; Cexodo; Chempod; Cinemax; Citocap 200; CP; Cymodo; Daedox; Daezim; Dasrocef; Dimpotab-100 DT; Dinpocef; Dobiximе; Dofixim; Doxef; Doxferxime; Doxicef; Dutixim 100; Edocom B 100; Efindom; Egopoxime; Epodox; Ercefpo; Eskacefpomax; Euroseafox; Eurostamp-200; Evodoxim; Exormin Tab; Fabapoxim; Flogenxin; Flotaxime Tab.; Focimic; Foncipro; Fulhad; Gamincef sachet; Gefdur; Genpoxim; Hancepo tab; Hepotil 100; Hexidoximе; Ifiximе; Ikocif-200; Ilanelo; Imedoxim; Jadox; Kaztexim; Kcepim; Kefodoc; Keftizox; Kevomed; Lexicure; Loriquick; Lucass; Ludox;

Macoxy; Mactadom; Manpos; Markime; Martin dow Cefpodoxime; Medex Cefpodoxime; Medixam; Medixam DT; Medxil; Megatif; Meghapod 200; Mepodex; Miracef; Miracef 50 OS; Monocef - O; Nccep; Nepotel; New Oral; Newxalotil Tab.; Niftclar DT-100; Noblud; Ofiss; Opox; Orelox; Orgynax; Orientfe; Osarox Dry; Osarox-100; Oxifide 200; Pandatox; Penfixil; Philpodox; Pocos; Podocef; Podomit; Podoprox; Podoxi; Podoxime; Praycide 200; Promla-100DT; Promla-200DT; Propido; Proxed-100; Raul; Redcef-DT-100; Reldicef; Rhinxl 200; Rolxexim; Rovanten; Roximreta; Sacboudii; Safrox 100; Sanfetil; Sapdox; Selbako; Sepdom; Septomux; Sepy-O; Spetcefy-200; Staraxim; Strabas; Tam Bac; Taxetil; Telmox; Tencefin; Tendipoxim; Tizoxim; Triafax; Tupod Dry; Vatirino Paediatric; Vidlezine-B; Vinrocef; Xelsepsin; Ximeprox; XLCefuz; Xpoxime-200; Zalilova 200; Zenodem; Zexif; Zifxime-100DT; Zizu.

CEFRADIN

Tên chung quốc tế: Cefradine.

Mã ATC: J01DB09.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 1.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang hoặc viên nén: 250 mg, 500 mg.

Bột hay cốm: 250 mg

Siro pha dịch treo để uống: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml.

Bột pha tiêm: 250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g; có chứa natri carbonat hay arginin làm chất trung hòa.

Thuốc được dùng dưới dạng cefradin khan, cefradin monohydrat hoặc cefradin dihydrat. Hàm lượng và liều lượng biểu thị theo cefradin khan.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefradin là một kháng sinh cephalosporin thế hệ 1 bán tổng hợp; dùng đường uống có tác dụng tương tự như cefalexin, đường tiêm tác dụng tương tự cefazolin trong điều trị các nhiễm khuẩn nhạy cảm và dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn. Giống như penicilin, cefradin ức chế sự tổng hợp mucopeptid ở thành tế bào vi khuẩn.

Các cephalosporin thế hệ 1 thường có tác dụng *in vitro* đối với nhiều cầu khuẩn Gram dương, bao gồm *Staphylococcus aureus* tiết hoặc không tiết penicilinase, các *Streptococcus* tan máu beta nhóm A (*Streptococcus pyogenes*); các *Streptococcus* nhóm B (*S. agalactiae*) và *Streptococcus pneumoniae*. Cephalosporin thế hệ 1 có tác dụng hạn chế đối với các vi khuẩn Gram âm, mặc dù một vài chủng *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteusmirabilis* và *Shigella* có thể bị ức chế *in vitro* bởi những thuốc này. Các cephalosporin thế hệ 1 không có tác dụng chống *Enterococcus* (thí dụ *Enterococcus faecalis*), *Staphylococcus* kháng methicilin, *Bacteroides fragilis*, *Citrobacter, Enterobacter, Listeria monocytogenes, Proteus vulgaris, Providencia, Pseudomonas* và *Serratia*. So sánh hiệu lực kháng sinh của cefradin với cephalexin, cefradin có tác dụng yếu hơn đối với *E. coli, Proteus mirabilis* và rất ít tác dụng đối với *N. gonorrhoea*. Giống như cephalexin, cefradin cũng không có tác dụng đối với *Haemophilus influenzae*.

Cefradin bền vững ở môi trường acid, được hấp thu nhanh chóng và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Người lớn khỏe mạnh, chức năng thận bình thường, sau khi uống vào lúc đói, nồng độ đỉnh cefradin huyết thanh đạt 9 microgam/ml, 17 microgam/ml hoặc 24 microgam/ml với liều 250 mg, 500 mg hoặc 1 g (lần lượt), trong vòng 1 giờ. Nồng độ đỉnh huyết thanh thấp hơn và chậm hơn nếu uống cefradin cùng với thức ăn, tuy tổng lượng thuốc hấp thu không thay đổi. Trong một nghiên cứu ở trẻ em 9 - 14 tuổi có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trung bình cefradin huyết thanh đạt được trong vòng 30 phút sau khi uống thuốc dạng dịch treo là 8,2 microgam/ml với liều 125 mg và 15,6 microgam/ml với liều 250 mg. Tuy nồng độ đỉnh huyết thanh của thuốc đạt được cao hơn và sớm hơn khi uống dịch treo so với uống viên nang nhưng không có khác biệt đáng kể về mặt lâm sàng.

Sau khi tiêm bắp liều 500 mg và 1 g cho người lớn khỏe mạnh có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh của cefradin trong huyết thanh đạt được là 6 microgam/ml và 14 microgam/ml (lần lượt) trong vòng 1 - 2 giờ.

Khi tiêm tĩnh mạch liều 1 g cefradin cho người lớn có chức năng thận bình thường, nồng độ huyết thanh của thuốc trung bình là 86 microgam/ml sau 5 phút, 50 microgam/ml sau 15 phút, 26 microgam/ml sau 30 phút, 12 microgam/ml sau 60 phút và 1 microgam/ml sau 4 giờ.

Khoảng 8 - 12% cefradin liên kết với protein huyết tương. Nửa đời huyết thanh của cefradin khoảng 1 giờ ở người lớn có chức năng thận bình thường và kéo dài hơn ở người suy thận. Trong một nghiên cứu, nửa đời tăng lên đến 8,5 - 10 giờ ở người lớn có độ thanh thải creatinin là 11 - 20 ml/phút và lên đến 60 giờ ở những người có độ thanh thải creatinin thấp hơn 10 ml/phút.

Cefradin được phân bố rộng rãi trong các mô và dịch thể, đạt nồng độ điều trị ở mật nhưng ít vào dịch não tủy. Thuốc qua nhau thai vào hệ tuần hoàn thai nhi và tiết với lượng nhỏ vào sữa mẹ. Cefradin bài tiết ở dạng không biến đổi trong nước tiểu qua lọc cầu thận. Khoảng 60 - 90% hoặc hơn của một liều uống, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch được bài tiết trong vòng 6 giờ ở người bệnh có chức năng thận bình thường. Nồng độ trung bình cefradin trong nước tiểu là 313 microgam/ml ở người lớn có chức năng thận bình thường trong vòng 6 giờ sau khi tiêm bắp 1 liều 500 mg. Nồng độ đỉnh trong nước tiểu sau khi uống liều 500 mg là 3 mg/ml.

Cefradin được thải loại bằng thẩm tách máu và thẩm tách màng bụng.

Chỉ định

Cefradin được chỉ định để điều trị các bệnh nhiễm vi khuẩn nhạy cảm gây bệnh ở da và cấu trúc da, nhiễm khuẩn xương, nhiễm khuẩn tai mũi họng (viêm họng do liên cầu khuẩn tan huyết beta nhóm A, viêm xoang, viêm tai giữa), nhiễm khuẩn đường hô hấp kể cả viêm thùy phổi do các cầu khuẩn Gram dương nhạy cảm, nhiễm khuẩn đường tiết niệu (trừ viêm tuyến tiền liệt và viêm thận - bể thận) và để phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật.

Chống chỉ định

Người dị ứng hoặc mẫn cảm với cefradin và kháng sinh nhóm cephalosporin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefradin, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác.

Khoảng 10% người bệnh mẫn cảm với penicilin cũng có thể dị ứng với các cephalosporin khác, vì vậy phải rất thận trọng khi dùng cefradin cho những người bệnh này. Cũng phải thận trọng khi sử dụng cefradin cho người bệnh có cơ địa dị ứng.

Chú ý chỉ định cefradin cho người bệnh suy thận và có thể cần giảm liều. Phải theo dõi chức năng thận và máu trong khi điều trị, nhất là khi dùng thuốc thời gian dài và với liều cao.

Thời kỳ mang thai

Cefradin qua nhau thai rất nhanh trong thời kỳ mang thai. Các cephalosporin thường được coi như an toàn khi dùng cho người mang thai. Tuy nhiên, do chưa có đầy đủ các công trình nghiên cứu có kiểm soát chặt chẽ trên người mang thai và kinh nghiệm lâm sàng trong điều trị người mang thai bằng cefradin còn hạn chế nên cần thận trọng khi cho phụ nữ có thai dùng thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Cefradin được tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp. Ba vấn đề có thể xảy ra cho trẻ đang bú là: Thay đổi hệ vi khuẩn ruột, tác động trực tiếp lên trẻ em và ảnh hưởng đến nhận định kết quả cấy vi khuẩn khi cần phải kiểm tra lúc trẻ sốt. Tuy vậy, cefradin cũng như các cephalosporin khác được xếp vào loại có thể dùng khi cho con bú. Phải ngừng cho bú hoặc ngừng thuốc khi trẻ bị ỉa chảy, phát ban trên da hoặc nhiễm *Candida.*

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tương tự như đối với cefalotin natri.

Rất thường gặp

Phản ứng quá mẫn:

Toàn thân: Sốt, phản ứng giống bệnh huyết thanh, phản vệ.

Da: Ban da, mày đay.

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm đại tràng màng giả.

Máu: Mất bạch cầu hạt, biến chứng chảy máu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thận: Hoại tử ống thận cấp sau khi dùng liều quá cao; thường liên quan đến người cao tuổi, người có tiền sử suy thận hoặc dùng đồng thời với các thuốc có độc tính trên thận (như các kháng sinh aminoglycosid).

Viêm thận kẽ cấp tính.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Gan: Viêm gan, vàng da ứ mật.

Toàn thân: Có thể đau ở chỗ tiêm bắp và viêm tĩnh mạch huyết khối sau khi truyền tĩnh mạch thường trên 6 g/ngày và trên 3 ngày.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc và dùng các thuốc chống dị ứng khi cần.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cefradin dùng đường uống; trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng nên tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 3 - 5 phút hoặc tiêm truyền.

Liều lượng:

Người lớn

Uống: 250 - 500 mg, 6 giờ một lần, hoặc 500 mg - 1 g, 12 giờ một lần. Có thể lên tới 4 g/ngày theo đường uống.

Tiêm: Tiêm bắp sâu hoặc tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm truyền 500 mg - 1 g, 6 giờ một lần. Liều tối đa một ngày không quá 8 g.

Trẻ em:

Uống: 25 - 50 mg/kg/ngày, chia làm 2 - 4 lần. Viêm tai giữa dùng 75 - 100 mg/kg/ngày chia làm nhiều lần cách 6 tới 12 giờ một lần. Liều uống tối đa một ngày không được quá 4 g.

Tiêm: 50 - 100 mg/kg/ngày chia 4 lần, liều có thể tăng lên 200 - 300 mg/kg/ngày trong nhiễm khuẩn nặng.

Dự phòng trước, trong và sau khi mổ:

Đối với người mổ đẻ: Tiêm tĩnh mạch 1 g ngay sau khi kẹp cuống rốn và tiêm bắp, hoặc tiêm tĩnh mạch 1 g, 6 và 12 giờ sau liều thứ nhất.

Đối với các người bệnh khác: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 1 g, trước khi phẫu thuật 1/2 giờ đến 1,5 giờ và cứ 4 đến 6 giờ một lần, tiêm tiếp 1 g, trong vòng 24 giờ sau phẫu thuật. Không được dùng quá 8 g/ngày.

Liều dùng gợi ý trong một số bệnh cụ thể:

Người lớn:

Nhiễm khuẩn xương khớp: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 1 g cefradin, 4 lần/ngày.

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da: Uống 250 mg, 4 lần/ngày hoặc 500 mg cách 12 giờ /lần. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch: 500 mg, 4 lần/ngày, có thể tăng liều bằng cách dùng 4 lần/ngày hoặc tăng số lần dùng 500 mg/lần (cách nhau 4 giờ/lần).

Nhiễm khuẩn đường hô hấp: Uống 250 mg, 4 lần/ngày hoặc 500 mg cách 12 giờ/lần. Điều trị viêm phổi thùy: 500 mg, cách 6 giờ/lần hoặc 1 g, cách 12 giờ/lần.

Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch: Với viêm phổi không biến chứng, tiêm 500 mg, 4 lần/ngày. Tổng liều hàng ngày có thể tăng lên bằng cách cho thuốc mỗi 4 giờ/lần hoặc tăng liều dùng của 4 lần trong ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: Uống: Với nhiễm khuẩn không biến chứng: 500 mg cách 12 giờ/lần.Với bệnh nặng hơn: 500 mg, cách 6 giờ/lần. Với bệnh rất nặng hoặc mạn tính: Có thể dùng tới 1 g/lần, cách nhau 6 giờ. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch: 500 mg/lần, 4 lần/ngày. Liều hàng ngày có thể tăng bằng cách tăng số lần tiêm (cách 4 giờ/lần) hoặc tăng liều ở 4 lần tiêm trong ngày.

Trẻ em:

Viêm tai giữa: Uống: thường dùng 25 - 50 mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần cách nhau 6 hoặc 12 giờ. Với viêm tai giữa do *H. influenzae* uống 75 - 100 mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần uống, cách nhau 6 hoặc 12 giờ/lần. Hiệu lực của cách uống 12 giờ/lần chưa được thử nghiệm đầy đủ cho trẻ em dưới 9 tháng tuổi.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp: Liều 47 mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần uống cách nhau 6 giờ/lần. Dùng trong 10 ngày để điều trị viêm phổi thứ phát do *Diplococcus pneumoniae.*

Dự phòng viêm phổi do *Staphylococcus aureus* trong bệnh nhày nhớt đối với trẻ từ 7 - 18 tuổi khuyến cáo uống 2 g hai lần một ngày.

Liều cho người suy thận: Đối với người lớn suy thận, phải giảm liều tùy theo độ thanh thải creatinin như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều lượng và cách dùng
> 20	500 mg, cách 6 giờ một lần
20 - 5	250 mg, cách 6 giờ một lần
< 5	250 mg, cách 12 giờ một lần

Thẩm phân máu: 250 mg lúc bắt đầu thẩm phân; 250 mg 12 giờ sau và 36 tới 48 giờ sau khi bắt đầu thẩm phân.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời probenecid uống sẽ cạnh tranh ức chế bài tiết của đa số các cephalosporin ở ống thận, làm tăng và kéo dài nồng độ cephalosporin trong huyết thanh.

Cefradin có thể làm giảm hiệu lực của vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Cefradin phải được bảo quản ở nơi mát, tránh ánh sáng.

Thuốc viên, bột để uống và để pha tiêm phải được bảo quản trong bao bì kín ở nhiệt độ không quá 30 ^{o}C, tốt nhất là từ 15 - 30 ^{o}C.

Sau khi pha, dịch treo để uống bền vững trong 7 ngày ở nhiệt độ phòng hoặc 14 ngày ở nhiệt độ 2 - 8 ^{o}C.

Đối với bột tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, sau khi hòa tan còn giữ hiệu lực trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 24 giờ trong tủ lạnh 5 ^{o}C.

Các dịch truyền cefradin còn giữ hiệu lực trong 10 giờ ở nhiệt độ phòng và 48 giờ ở nhiệt độ lạnh 5 ^{o}C. Dung dịch cefradin pha với nước vô khuẩn để tiêm và để đông lạnh sẽ ổn định trong 6 tuần (-20 ^{o}C).

Sau khi hòa tan dung dịch thuốc có thể thay đổi màu từ vàng rơm nhạt đến vàng nhưng sự thay đổi màu này không ảnh hưởng đến hiệu lực của thuốc.

Tương kỵ

Cefradin tiêm chứa natri carbonat, vì vậy tương kỵ với các dung dịch chứa calci (như dung dịch Ringer lactat, dung dịch Ringer - lactat-dextrose, dung dịch Ringer).

Không nên trộn cefradin tiêm với các kháng sinh khác.

Trộn cefradin với aminoglycosid trong cùng một túi hoặc lọ để tiêm tĩnh mạch làm mất hoạt lực cả hai loại. Nếu cần dùng đồng thời cả 2 loại để điều trị, phải tiêm ở hai chỗ khác nhau.

Quá liều và xử trí

Như đối với các penicilin và cephalosporin khác.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Begacef; Besladin; Bestacefdine; Bifradin; Cadifradin; Cedine 500; Cefdan Inj.; Cefdifort cap; Cefvalis; Cefwin; Cetxetil; Cevinale; Dicophaxin 500; Eurosefro-500; Fudfradin; Fudpluria; Greencefdin; Huonsfradin; Imefradin; Inbionetincef; Kinpodin; Kukjetrilcef; Midafra; Newlotin; Ophrazol Cap; Oradef; Orialis; Radin Cap.; Radincef; SCD Cefradine; Schucasid; Shinpoong Cefadin; SP. Cefradine; Tarvicendin; TV-Cefradin; Union Cefradine; Vaciradin; Yutidcef; Zinpadine.

CEFTAZIDIM

Tên chung quốc tế: Ceftazidime.

Mã ATC: J01DD02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g, 6 g bột vô khuẩn để pha tiêm hoặc tiêm truyền. Các thành phần khác có thể là natri carbonat nồng độ 118 mg/g ceftazidim để tăng độ tan, hoặc L-arginin nồng độ 349 mg/g ceftazidim hoạt tính để khắc phục tạo bọt.

Dịch truyền tĩnh mạch (đã được đông băng) có chứa tương ứng với 20 mg và 40 mg ceftazidim khan trong 1 ml dung dịch 4,4% và 3,2% dextrose.

Hàm lượng và liều lượng biểu thị theo dạng ceftazidim khan: 1 g ceftazidim khan tương ứng với 1,16 g ceftazidim pentahydrat.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ceftazidim là một kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 có tác dụng diệt khuẩn do ức chế các enzym tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc bền vững với hầu hết các beta-lactamase của vi khuẩn, trừ enzym của *Bacteroides*. Ceftazidim có tác dụng diệt khuẩn và có hoạt phổ rộng tương tự cefotaxim nhưng tăng nhạy cảm với *Pseudomonas* spp. và giảm tác dụng với *Staphylococci, Streptococci.* Khác với cefotaxim, thuốc không có chất chuyển hóa có hoạt tính. Ceftazidim có tính bền vững cao đối với sự thủy phân do đa số beta-lactamase. Ceftazidim có tác dụng *in vitro* chống lại nhiều vi khuẩn Gram âm. Thuốc nhạy cảm với nhiều vi khuẩn Gram âm đã kháng aminoglycosid và các vi khuẩn Gram dương đã kháng ampicilin cùng các cephalosporin khác.

Phổ kháng khuẩn:

Vi khuẩn Gram âm ưa khí bao gồm *Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia pseudomallei (Pseudomonas pseudomallei)* và *Enterobacteriaceae* gồm có *Citrobacter và Enterobacter* spp., *Escherichia coli, Klebsiella* spp., *Proteus* indol dương và âm, *Providencia rettgeri, Salmonella, Serratia* và *Shigella* spp. và *Yersinia enterocolitica*. Các vi khuẩn Gram âm khác nhạy cảm bao gồm *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis)* và *Neisseria* spp. (*N. meningitidis* và đa số các chủng *N. gonorrhoeae* sản xuất hay không sản xuất penicilinase).

Vi khuẩn Gram dương ưa khí: Ceftazidim thường có tác dụng *in vitro* đối với các cầu khuẩn Gram dương ưa khí sau: Các chủng sản xuất hay không sản xuất penicilinase của *Staph.aureus* và *S. epidermidis, Streptococcus pneumoniae, S. pyogenes (*Streptococci nhóm A tan máu beta*), S. agalactiae (Streptococci* nhóm B*)* và *S. viridans*. Tuy vậy, trên cơ sở trọng lượng, ceftazidim tác dụng hơi yếu hơn so với các cephalosporin thế hệ 3 khác hiện có đối với các vi khuẩn Gram dương này.

Tụ cầu kháng methicilin cũng kháng ceftazidim. *Listeria monocytogenes* và *Enterococci* bao gồm *E. faecalis* (trước đây là *S. faecalis*) thường cũng kháng thuốc này.

Vi khuẩn kỵ khí: *In vitro*, ceftazidim có tác dụng đối với một số vi khuẩn Gram dương kỵ khí, gồm có một vài chủng *Bifidobacterium, Clostridium, Eubacterium, Lactobacillus, Peptococcus, Pepto-streptococcus và Propionibacterium.* Tuy vậy, *C. difficili* kháng thuốc.

In vitro, ceftazidim ít có tác dụng đối với vi khuẩn kỵ khí Gram âm: *Bacteriodes* (bao gồm *B. fragilis*) thường kháng thuốc.

Kháng thuốc:

Cũng như cefotaxim, kháng thuốc có thể xuất hiện trong quá trình điều trị do tăng sản xuất beta-lactamase qua trung gian nhiễm sắc thể (đặc biệt đối với *Pseudomonas* spp. và *Enterobacteriaceae* (bao gồm *Citrobacter, Enterobacter* spp., và *Proteus vulgaris).* Kháng thuốc cũng có thể xảy ra với *Klebsiella* spp. và *E.coli* do sự tạo thành các beta-lactamase phổ rộng qua trung gian plasmid. Ceftazidim bền vững hơn cefotaxim chống lại sự thủy phân của enzym beta-lactamase, nhưng có thể kém bền vững hơn cefoxitin.

Dược động học

Ceftazidim không được hấp thu qua đường tiêu hóa; thường dùng dạng tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh của ceftazidim ở người lớn khỏe mạnh đạt được như Bảng 1.

Bảng 1. Nồng độ đỉnh trung bình của thuốc trong huyết thanh ở người lớn khỏe mạnh

Lượng thuốc	Tiêm bắp (sau 1 giờ)	Tiêm tĩnh mạch (sau 5 phút)	Tiêm truyền tĩnh mạch không liên tục (sau 20 - 30 phút)
500 mg	Khoảng 17 microgam/ml.	Khoảng 45 microgam/ml.	Khoảng 40 microgam/ml.
1 g	Khoảng 39 microgam/ml.	Khoảng 90 microgam/ml.	Khoảng 70 microgam/ml.
2 g	Không có thông báo	Khoảng 170 microgam/ml.	Khoảng 170 microgam/ml.

Nửa đời của ceftazidim trong huyết tương ở người bệnh có chức năng thận bình thường là khoảng 2 giờ nhưng kéo dài hơn ở người bệnh suy thận hoặc trẻ sơ sinh. Độ thanh thải có thể tăng lên ở người bệnh xơ nang. Thuốc gắn với protein huyết tương từ 5 - 24%, không phụ thuộc vào nồng độ thuốc.

Ceftazidim phân bố rộng khắp vào các mô sâu và dịch cơ thể, kể cả dịch màng bụng; thuốc đạt nồng độ điều trị trong dịch não tủy khi màng não bị viêm. Ceftazidim đi qua nhau thai và được phân bố vào sữa mẹ.

Ceftazidim không bị chuyển hóa. Bài tiết chính qua lọc cầu thận. Khoảng 80 - 90% liều dùng bài tiết không biến đổi qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều duy nhất 500 mg hoặc 1 g, khoảng 50% liều xuất hiện trong nước tiểu sau 2 giờ đầu, 2 - 4 giờ sau khi tiêm bài tiết thêm 20% liều và 4 - 8 giờ sau lại thêm 12% liều bài tiết vào nước tiểu. Hệ số thanh thải ceftazidim trung bình của thận là 100 ml/phút. Bài tiết qua mật dưới 1%.
Có thể loại bỏ ceftazidim bằng thẩm tách máu hoặc bằng thẩm tách màng bụng.

Chỉ định
Chỉ dùng ceftazidim trong những nhiễm khuẩn rất nặng, đã điều trị bằng kháng sinh thông thường không đỡ để hạn chế hiện tượng kháng thuốc. Nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn nhạy cảm như:
Nhiễm khuẩn huyết.
Viêm màng não.
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng.
Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, nhiễm khuẩn trong bệnh nhày nhớt.
Nhiễm khuẩn xương và khớp.
Nhiễm khuẩn phụ khoa.
Nhiễm khuẩn trong ổ bụng.
Nhiễm khuẩn da và mô mềm, bao gồm nhiễm khuẩn bỏng và vết thương.
Nhiễm khuẩn ở người bị sốt kèm giảm bạch cầu trung tính.
Ceftazidim có thể bắt đầu dùng ngay trong khi chờ đợi kết quả, nhưng phải ngừng ngay nếu vi khuẩn kháng thuốc. Nếu chưa biết vi khuẩn gây bệnh, nên điều trị phối hợp với một kháng sinh khác trong khi chờ đợi kết quả xét nghiệm. Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng đe dọa tính mạng hoặc người bệnh bị suy giảm miễn dịch, có thể phối hợp ceftazidim với một số kháng sinh khác như nhóm aminoglycosid, vancomycin hoặc clindamycin.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với ceftazidim hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc hoặc với cephalosporin khác, đặc biệt đối với người có tiền sử sốc phản vệ với các penicilin.

Thận trọng
Trước khi bắt đầu điều trị bằng ceftazidim, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác. Có phản ứng chéo giữa penicilin với cephalosporin. Sử dụng thận trọng cho người bệnh có phản ứng mẫn cảm với penicilin.
Nồng độ ceftazidim tăng cao và kéo dài trong huyết thanh có thể xảy ra ở người bệnh dùng liều thường dùng khi tiểu tiện ít nhất thời hay kéo dài do suy thận. Nồng độ ceftazidim huyết thanh tăng có thể gây các tác dụng phụ nặng về thần kinh như co giật, hôn mê, loạn giữ tư thế, giật cơ… Do đó cần phải điều chỉnh liều theo mức độ suy thận.
Dùng ceftazidim có thể dẫn đến tăng sinh các vi sinh vật không nhạy cảm, đặc biệt là *Candida*, *Staphylococcus aureus*, *enterococci, Enterobacter* hoặc *Pseudomonas*. Sử dụng kéo dài có thể gây bội nhiễm nấm hoặc vi khuẩn bao gồm *C. difficile,* kèm ỉa chảy và viêm ruột kết màng giả. Cần theo dõi người bệnh dùng ceftazidim; nếu có bội nhiễm hoặc nhiễm quá mức phải có điều trị thích hợp. Thận trọng khi kê đơn ceftazidim cho những người có tiền sử bệnh đường tiêu hóa, viêm ruột kết, đặc biệt bệnh lỵ.
Một số chủng *Enterobacter* lúc đầu nhạy cảm với ceftazidim có thể kháng thuốc dần trong quá trình điều trị với ceftazidim và các cephalosporin khác.
Đã có thông báo cephalosporin gây ra giảm thrombin huyết. Người bệnh bị suy thận hoặc suy gan, suy dinh dưỡng hoặc điều trị kéo dài các kháng sinh đặc biệt có nguy cơ bị giảm thrombin huyết do cephalosporin. Do đó, cần giám sát thời gian prothrombin và cho vitamin K khi có nguy cơ bị giảm thrombin huyết.
Cần thận trọng khi dùng ceftazidim cho người cao tuổi, vì thuốc đào thải chủ yếu qua thận và người cao tuổi thường có chức năng thận giảm. Cần phải chọn lọc cẩn thận liều đầu tiên và nên giám sát chức năng thận.

Thời kỳ mang thai
Nghiên cứu trên động vật thí nghiệm không nhận thấy có tác dụng độc cho thai. Tuy nhiên, do chưa có những nghiên cứu thỏa đáng và được kiểm tra chặt chẽ trên người mang thai nên chỉ dùng thuốc cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Thuốc bài tiết một lượng nhỏ qua sữa mẹ nên cần phải thận trọng khi dùng cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Nói chung ceftazidim là thuốc được dung nạp tốt, ít nhất có khoảng 5% người bệnh điều trị có tác dụng không mong muốn. Thường gặp nhất là phản ứng tại chỗ sau khi tiêm tĩnh mạch, dị ứng và phản ứng đường tiêu hóa.
Thường gặp, ADR > 1/100
Tại chỗ: Kích ứng tại chỗ, viêm tắc tĩnh mạch.
Da: Ngứa, ban dát sần, ngoại ban.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, sốt, phù Quincke, phản ứng phản vệ.
Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, tăng lympho bào, phản ứng Coombs dương tính.
Thần kinh: Loạn cảm, loạn vị giác; ở người bệnh suy thận điều trị không đúng liều có thể co giật, bệnh não, run, kích thích thần kinh - cơ.
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Máu: Mất bạch cầu hạt, thiếu máu tan huyết.
Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả.
Da: Ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson. Hoại tử da nhiễm độc.
Gan: Tăng transaminase, tăng phosphatase kiềm.
Tiết niệu sinh dục: Giảm tốc độ lọc tiểu cầu thận, tăng urê và creatinin huyết tương.
Có nguy cơ bội nhiễm *Enterococci* và *Candida.*

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Ceftazidim để pha tiêm là dạng bột khô, trong công thức bào chế có chứa ceftazidim (dưới dạng pentahydrat) với natri carbonat để tạo thành natri ceftazidim dễ hòa tan hoặc có chứa ceftazidim pentahydrat và arginin để khắc phục hiện tượng sủi bọt.
Ceftazidim dùng tiêm bắp sâu, tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 - 5 phút hoặc tiêm truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Không được trộn lẫn với aminoglycosid trong cùng lọ/ống. Nồng độ cuối cùng dùng đường tĩnh mạch không nên vượt quá 100 mg/ml. Phải đẩy hết bọt khí carbon dioxyd trước khi tiêm.
Pha dung dịch tiêm và tiêm truyền:
Dung dịch tiêm bắp: Pha thuốc trong nước cất tiêm, hoặc dung dịch tiêm lidocain hydroclorid 0,5% hay 1%, có nồng độ khoảng 280 mg/ml.
Dung dịch tiêm tĩnh mạch: Pha thuốc trong nước cất tiêm, dung dịch natri clorid 0,9%, hoặc dextrose 5%, có nồng độ khoảng 100 mg/ml.
Dung dịch tiêm truyền: Pha thuốc trong các dung dịch như trong

tiêm tĩnh mạch nhưng nồng độ khoảng 10 - 20 mg/ml (1 - 2 g thuốc trong 100 ml dung dịch).

Liều lượng:

Người lớn:

Liều thường dùng đối với hầu hết các bệnh do nhiễm khuẩn là 1 g, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp, cách nhau 8 - 12 giờ một lần. Tuy nhiên, đường tiêm và liều dùng được xác định bởi vi khuẩn gây bệnh, mức độ trầm trọng của bệnh, tình trạng và chức năng thận của người bệnh. Liều cao nhất được khuyến cáo là 6 g/ngày. Đối với các nhiễm khuẩn nặng (viêm màng não do vi khuẩn Gram âm và các bệnh bị suy giảm miễn dịch): 2 g cách 8 giờ một lần hoặc 3 g cách 12 giờ một lần, dùng liên tục trong 3 tuần. Sốt kèm giảm bạch cầu đa nhân trung tính: 100 mg/kg/ngày chia làm 3 lần, tiêm tĩnh mạch hoặc 2 g tiêm tĩnh mạch cách nhau 8 giờ/lần. Dùng đơn độc hoặc phối hợp với một aminoglycosid (amikacin, gentamicin, tobramycin).

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu hoặc các nhiễm khuẩn nhẹ hơn: 250 - 500 mg, cách 8 - 12 giờ một lần (có thể dùng tới 1g cách 8 - 12 giờ một lần).

Dự phòng phẫu thuật, phẫu thuật tuyến tiền liệt: 1 g lúc gây mê và được nhắc lại nếu cần khi rút bỏ ống thông (catheter).

Người bệnh trên 70 tuổi:

Liều 24 giờ cần giảm xuống còn 1/2 liều của người bình thường, tối đa 3 g/ngày và mỗi lần dùng thuốc cách nhau ít nhất 12 giờ.

Trẻ em:

Trẻ em 12 tuổi hoặc lớn hơn có thể dùng liều tương tự như liều người lớn.

Trẻ sơ sinh từ 1 đến 4 tuần tuổi: Tiêm tĩnh mạch 30 mg/kg, cách 12 giờ một lần (ở trẻ sơ sinh, nửa đời của ceftazidim có thể gấp 3 - 4 lần so với người lớn).

Trẻ em từ 1 tháng tuổi đến 12 tuổi: Liều thường dùng tiêm tĩnh mạch là 25 - 50 mg/kg cách 8 giờ một lần, phụ thuộc vào loại và mức độ nhiễm khuẩn. Liều tối đa là 6 g/ngày và liều cao hơn ví dụ như 50 mg/kg cách 8 giờ một lần nên dùng cho trẻ bị u nang xơ hóa kèm phổi nhiễm *Pseudomonas*, viêm màng não do vi khuẩn Gram âm và các bệnh bị suy giảm miễn dịch.

Trong trường hợp viêm màng não ở trẻ từ sơ sinh đến 7 ngày tuổi: Liều khuyến cáo là 100 - 150 mg/kg/ngày chia làm 2 - 3 lần đều nhau. Trẻ sơ sinh trên 7 ngày tuổi và trẻ em: 150 mg/kg/ngày chia làm 3 lần. Do tỷ lệ tái phát cao, liệu pháp điều trị nhiễm khuẩn cho người bệnh viêm màng não do vi khuẩn Gram âm cần điều trị ít nhất 3 tuần.

Sốt kèm giảm bạch cầu đa nhân trung tính: Trẻ em từ 2 tuổi trở lên: 50 mg/kg (tối đa 2 g), cách nhau 8 giờ/lần.

Tiêm tĩnh mạch được khuyến cáo đối với trẻ em.

Người bệnh suy giảm chức năng thận (có liên quan đến tuổi): Dựa vào độ thanh thải creatinin, khi độ thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút, nên giảm liều do sự thải trừ thuốc chậm hơn.

Với người bệnh suy thận, có thể cho liều đầu tiên thường là 1 g sau đó thay đổi liều (liều duy trì) tùy thuộc vào độ thanh thải creatinin được khuyến cáo như Bảng 2.

Bảng 2. Bảng điều chỉnh liều dùng ở người suy thận

Độ thanh thải (ml/phút)	Creatinin huyết tương (micromol/lít)	Liều duy trì
50 - 31	150 - 200	1 g cách 12 giờ 1 lần
30 - 16	200 - 350	1 g cách 24 giờ 1 lần
15 - 6	350 - 500	0,5 g cách 24 giờ 1 lần
< 5	> 500	0,5 g cách 48 giờ 1 lần

Trẻ em với chức năng thận bị suy giảm, liều dùng nên giảm dựa trên mức độ suy yếu của thận.

Không cần thiết giảm liều trong suy giảm chức năng gan, trừ khi chức năng thận cũng bị suy giảm.

Liều gợi ý ở trên có thể tăng 50%, nếu lâm sàng yêu cầu như ở bệnh nhày nhớt.

Người bệnh đang thẩm tách máu, có thể cho thêm 1 g vào cuối mỗi lần thẩm tách.

Người bệnh đang lọc máu động tĩnh mạch liên tục, dùng liều 1 g/ngày, dùng 1 lần hoặc chia nhiều lần.

Người bệnh đang thẩm tách màng bụng, dùng liều bắt đầu 1 g, sau đó liều 500 mg cách nhau 24 giờ.

Chú ý: Liệu pháp điều trị bằng ceftazitim phụ thuộc vào loại và mức độ nhiễm khuẩn nên được xác định bằng đáp ứng của người bệnh trên lâm sàng và xét nghiệm vi sinh. Nên dùng ceftazidim ít nhất 2 ngày sau khi hết các triệu chứng nhiễm khuẩn nhưng cần kéo dài hơn khi nhiễm khuẩn có biến chứng. Các nhiễm khuẩn nhẹ không nên dùng kéo dài.

Tương tác thuốc

Khi dùng đồng thời với aminoglycosid hoặc thuốc lợi tiểu mạnh như furosemid, có thể làm tăng nguy cơ gây độc cho thận. Cần giám sát chức năng thận, đặc biệt khi dùng liều cao aminoglycosid hoặc điều trị kéo dài.

Hoạt lực của ceftazidim có thể được tăng lên khi dùng đồng thời với các tác nhân gây acid uric niệu.

Nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy dùng kết hợp ceftazidim với ciprofloxacin làm tăng tác dụng hiệp đồng chống lại *Burkholderia cepacia.*

Kết hợp ceftazidim và metronidazol *in vitro* có thể hiệp đồng tác dụng một phần chống *Clostridium* nhưng tác dụng trên *Bacteroides fragilis* còn tranh cãi.

Kết hợp ceftazidim và acid clavulanic *in vitro* có thể hiệp đồng tác dụng chống lại một vài chủng *Bacteroides fragilis* đã kháng ceftazidim khi dùng đơn lẻ.

Cloramphenicol đối kháng *in vitro* với các kháng sinh beta-lactam, trong số đó có ceftazidim, nên tránh phối hợp khi cần tác dụng diệt khuẩn.

Ceftazidim có thể làm giảm hoạt lực vắc xin thương hàn.

Mặc dù kết quả lâm sàng chưa rõ ràng nhưng sử dụng đồng thời ceftazidim và ampicilin *in vitro* dẫn đến đối kháng tác dụng trên *streptococci* nhóm B và *Listeria monocytogenes.*

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch ceftazidim, nồng độ lớn hơn 100 mg/ml pha trong nước cất tiêm, dung dịch tiêm lidocain hydroclorid 0,5% hoặc 1%, dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, dung dịch tiêm dextrose 5%, duy trì được hoạt lực trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 7 ngày khi ở 2 - 8 °C.

Dung dịch ceftazidim nồng độ 100 mg/ml hoặc thấp hơn pha trong nước cất tiêm, dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, dung dịch tiêm dextrose 5%, duy trì được hoạt lực trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 7 ngày khi để tủ lạnh (2 - 8 °C).

Ceftazidim kém bền vững trong dung dịch natri bicarbonat.

Bảo quản lọ bột thuốc trong bao bì kín ở nhiệt độ dưới 25 °C và tránh ánh sáng.

Bảo quản dịch truyền đã đông băng ở nhiệt độ thấp hơn - 20 °C.

Tương kỵ

Với dung dịch natri bicarbonat: Làm giảm tác dụng thuốc. Không pha ceftazidim vào dung dịch có pH trên 7,5 (không được pha thuốc vào dung dịch natri bicarbonat).

Phối hợp với vancomycin phải tiêm riêng vì gây kết tủa.

Không pha lẫn ceftazidim với các aminoglycosid (gentamicin, streptomycin) hoặc metronidazol. Phải tráng rửa cẩn thận các ống thông và bơm tiêm bằng nước muối (dung dịch natri clorid 0,9%) giữa các lần dùng hai loại thuốc này để tránh gây kết tủa.

Quá liều và xử trí

Đã gặp ở một số người bệnh suy thận. Phản ứng bao gồm co giật, bệnh lý não, run rẩy, dễ bị kích thích thần kinh cơ. Cần phải theo dõi cẩn thận trường hợp người bệnh bị quá liều cấp và có điều trị hỗ trợ. Khi suy thận, có thể cho thẩm tách máu hoặc màng bụng để loại trừ thuốc nhanh.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Akedim; Alfacef; Alfacef-Ar; Alpataxime; Amzedil-1000; Antizidin; Azidime; Beejetazim; Besitabine; Betazidim; Bicefzidim; Bidilocef; Bioszime Inj; Bitazid; Brzidime Inj; Cadraten Inj; Camtax; Cefatasun; Cefaziporin; Cefdim; Cefodimex; Ceftaject; Ceftamedil inj; Ceftazimark; Ceftazisam; Ceftazivit; Ceftidin; Ceftram; Ceftum; Cefzid; Cefziota Inj.; Cefzis-Max; Cejoho Inj.; Cekadym; Ceotizime; Ceplo; Cezimeinj; Clestazim; Codzidime; Cyladim; Dalitazi; Deltazime; Dimacefa; Ditazidim; Encetam-1000; Erovan; Etexcfz; Eurig; Eurozidim Injection Combipack; Evozid; Fazitef; Flawject Inj.; Fonzidime; Fortam Inj; Fortum; Geosefta; Gomtazime; Goodzadim; Harzime; Hudizim Inj.; Huonstide; Hwazim Inj; Imezidim; Inbionetcefozim; Indcefta; Inno-Zidime; Interzincie; Kbdime; Keftazim; Kidofadine; Klocedim; Koceim Inj.; Koftazide; Korudim Inj.; K-Zidime; Lefidim; Libradim; Lydozim; Medozidim; Nefitaz; Neounixan Inj.; Newfazidim Inj.; Newzim; Niceftam; Novicefta 1000; Padiozin; Panzecep; Parzidim; Pentazidin 1000; Perikacin; Pheridin; Philzidim; Prascal; Prizidime; Ravelo; Rigozidim; Samzin; Santazid; Sefonramid; Seozital; Seracop; Seuraf; Siamazid; Sitacef; Supercap; Tadime; Tafodim; Tarvicide; Tatumcef Powder for Injection "CCPC"; Taviha; Tazicef; Tazimin; Tofdim Inj.; Tottizim; Trikazim; Trizidim; TV-Zidim; Ucphin; Ultazidim; Uniceffa; Unitidime Inj; Vasfar; Vasox; Vaxcel Ceftazidime; Virtum; Vitazidim; Wontazidim Inj; Wontazime; Yutazim Inj; Yuzidim Inj.; Zefeta Inj; Zentozidime CPC1; Zidimcef; Zytaz-1000.

CEFTRIAXON

Tên chung quốc tế: Ceftriaxone.

Mã ATC: J01DD04.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột vô khuẩn để pha tiêm ceftriaxon là dạng muối ceftriaxon natri. Liều lượng và hàm lượng biểu thị theo ceftriaxon base khan: 1,19 g ceftriaxon natri tương ứng với 1 g ceftriaxon base khan.

Dạng thuốc tiêm:

Lọ 250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g, 10 g dạng bột để tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, có ống dung môi kèm theo. Dung môi để tiêm bắp là dung dịch tiêm lidocain hydroclorid 1%. Dung môi tiêm tĩnh mạch là nước vô khuẩn để tiêm.

Dạng tiêm truyền tĩnh mạch:

Lọ 1 g và 2 g dạng bột để tiêm truyền. Pha trong dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, dung dịch tiêm glucose 5% hoặc dung dịch tiêm glucose 10%.

Dạng tiêm truyền tĩnh mạch (đã đông băng):

Dịch truyền tĩnh mạch (đã đông băng) hàm lượng 20 mg trong 1 ml dung dịch dextrose 3,8% (loại 1 g) và 40 mg trong 1 ml dung dịch dextrose 2,4% (loại 2 g).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ceftriaxon là một cephalosporin thế hệ 3 có hoạt phổ rộng, được sử dụng dưới dạng tiêm (ceftriaxon natri). Thuốc có tác dụng diệt khuẩn do khả năng ức chế sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicilin (PBP) là các protein tham gia vào thành phần cấu tạo màng tế bào vi khuẩn, do đó ức chế bước cuối cùng của quá trình sinh tổng hợp thành tế bào. Giống như các cephalosporin thế hệ 3 (cefotaxim, ceftazidim...), nói chung ceftriaxon có hoạt tính *in vitro* trên các chủng staphylococci kém hơn các cephalosporin thế hệ 1 nhưng có phổ tác dụng trên vi khuẩn Gram âm rộng hơn so với các cephalosporin thế hệ 1và 2.

Phổ kháng khuẩn:

Ceftriaxon bền vững với đa số các beta lactamase (penicilinase và cephalosporinase) của các vi khuẩn Gram âm và Gram dương. Ceftriaxon thường có tác dụng *in vitro* và trên lâm sàng đối với các vi khuẩn dưới đây:

Vi khuẩn ưa khí Gram dương: Ceftriaxon có tác dụng *in vitro* đối với đa số các cầu khuẩn ưa khí Gram dương bao gồm *Staphylococcus aureus* và *S. epidermidis* sinh và không sinh penicilinase; *Strept. pneumoniae, S. pyogenes (Streptococcus* tan máu beta nhóm A); *Strept. agalactiae (Streptococcus* nhóm B*)* và *S. viridans.*

Staphylococcus kháng methicilin thường kháng ceftriaxon. *Streptococcus* nhóm D và *Enterococcus* bao gồm *E. faecalis* (trước đây là *S. faecalis)* thường kháng ceftriaxon.

Các chủng *S. pneumoniae* có MIC (nồng độ ức chế tối thiểu) 2 microgam/ml hoặc lớn hơn thường được coi là kháng ceftriaxon; các chủng có MIC 0,5 - 1 microgam/ml phân lập ở người bị viêm màng não cũng coi là kháng ceftriaxon.

Đa số các chủng *Listeria monocytogenes* kháng ceftriaxon.

Vi khuẩn ưa khí Gram âm: Ceftriaxon có tác dụng *in vitro* đối với *Neisseria meningitidis* và đa số chủng *N. gonorrhoeae* sinh hoặc không sinh penicilinase và các chủng kháng qua trung gian thể nhiễm sắc (thí dụ kháng penicilin) hoặc kháng tetracyclin qua trung gian plasmid. Ceftriaxon có tác dụng *in vitro* đối với các chủng *H. influenzae, H. parainfluenzae* và *H.ducreyi* sinh hoặc không sinh beta lactamase.

Ceftriaxon thường có tác dụng *in vitro* đối với các *Enterobacteriaceae* sau: *Citrobacter diversus, C.freundii, Enterobacter cloacae, E. aerogenes, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii* (trước đây là *Proteus morganii), P. mirabilis, P. vulgaris, Providencia rettgeri (*trước đây là *Proteus rettgeri), P. stuartii, Serratia marcescens, Salmonella, Shigella và Yersinia enterocolitica.*

Tuy ceftriaxon có tác dụng *in vitro* đối với một vài chủng *Pseudomonas aeruginosa,* đa số các chủng kháng ceftriaxon. Ceftriaxon thường tác dụng kém hơn *in vitro* đối với *Ps. aeruginosa*nhạy cảm, so với ceftazidim hoặc các penicilin phổ mở rộng (thí dụ piperacilin).

Vi khuẩn kỵ khí: Ceftriaxon có tác dụng *in vitro* đối với một số vi khuẩn kỵ khí, bao gồm:

Actinomyces, Fusobacterium, Lactobacillus, Peptococcus, Peptostreptococcus, Propionibacterium và *Veillonella,* một số chủng *Clostridium* bao gồm *C. perfringens;* nhưng *C. difficile* thường kháng ceftriaxon.

Xoắn khuẩn: Ceftriaxon ức chế *in vitro Borrelia burgdorferi,* nguyên nhân gây bệnh Lyme, *Leptospira* và một vài tác dụng đối với *Treponema pallidum.*

Chlamydia: Ceftriaxon thường được coi là không tác dụng đối với *C. trachomatis.*

Kháng thuốc

Ceftriaxon thường bền vững không bị thủy phân do các beta-lactamase tuýp II, III và V; một số typ PSE; đa số beta-lactamase sinh ra do *N. gonorrhoeae, H. influenzae* và *Staphylococcus*. Ceftriaxon có thể bị bất hoạt do các beta-lactamase typ IV, một số beta-lactamase sinh ra do *Bacteroides, Citrobacter, Morganella, Proteus* và *Pseudomonas*. Ceftriaxon bền vững với beta-lactamase tương tự cefotaxim nhưng kém hơn cefoxitin.

Trong quá trình điều trị, một số chủng gồm có *Enterobacter* và *P. aeruginosa* đã kháng ceftriaxon do các chủng này có các beta-lactamase có khả năng cảm ứng được (inducible beta-lactamase). Các beta-lactamase có khả năng cảm ứng được thường là các cephalosporinase tuýp I qua trung gian thể nhiễm sắc.

Các beta-lactamase có khả năng cảm ứng được kháng các kháng sinh beta-lactam bằng cách gắn vào thuốc, như vậy ngăn thuốc không gắn vào PBP (protein gắn penicilin). Đa số kháng sinh beta-lactam bao gồm cephalosporin thế hệ 2 và 3, các penicilin phổ mở rộng bị bất hoạt do các beta-lactamase cảm ứng được.

Một số chủng *S. pneumoniae* kháng ceftriaxon được phát hiện ngày càng tăng. Các chủng này thường kháng penicilin G cao hoặc ngay tức khắc, cũng như giảm nhạy cảm với cephalosporin thế hệ 3. *S. pneumoniae* kháng ceftriaxon liên quan đến các biến đổi về enzym đích, PBP của vi khuẩn.

Staphylococcus kháng methicilin cũng kháng với các cephalosporin bao gồm cả ceftriaxon. Đa số các chủng *Clostridium difficile* đều kháng với ceftriaxon.

Dược động học

Ceftriaxon không được hấp thu qua đường tiêu hóa, do vậy phải tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Sinh khả dụng sau khi tiêm bắp là 100%. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt được do tiêm bắp liều 0,5 g và 1,0 g ceftriaxon là khoảng 40 mg/lít và 80 mg/lít sau 2 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh của thuốc đạt được khi tiêm truyền tĩnh mạch trong 30 phút, liều 1 g ceftriaxon ở vào khoảng 123 - 150 mg/lít và liều 2 g ở khoảng 223 - 276 mg/lít. Nồng độ huyết thanh ở các thời điểm 1, 2, 6, 12 và 24 giờ sau khi bắt đầu tiêm truyền 1 g ceftriaxon trung bình khoảng 110 mg/lít, 70 mg/lít, 40 mg/lít, 24 mg/lít và 7 mg/lít (lần lượt).

Ceftriaxon phân bố rộng khắp các mô và dịch cơ thể. Thuốc đi qua nhau thai và phân bố vào dịch ối. Thuốc đi qua cả màng não viêm và không viêm, nói chung đạt được nồng độ điều trị trong dịch não tủy. Khoảng 85 - 90% ceftriaxon gắn với protein huyết tương. Thuốc gắn chủ yếu với albumin. Ở trẻ sơ sinh và trẻ em, ceftriaxon gắn với protein thấp hơn so với người lớn do nồng độ albumin huyết tương giảm ở nhóm tuổi này và sự gắn protein cũng giảm ở người suy gan, suy thận. Thể tích phân bố của ceftriaxon là 3 - 13 lít và độ thanh thải huyết thanh là 10 - 22 ml/phút, trong khi thanh thải thận bình thường là 5 - 12 ml/phút. Nửa đời trong huyết tương của thuốc thay đổi giữa 6 và 9 giờ; có thể kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh, không thay đổi đáng kể ở người suy thận mức độ trung bình, nhưng có thể kéo dài ở người bệnh suy thận trầm trọng, đặc biệt là khi có kèm theo suy gan. Nửa đời thải trừ là 5,4 - 10,9 giờ ở người có chức năng gan thận bình thường.

Thuốc bài tiết ra sữa với nồng độ thấp. Tốc độ đào thải có thể giảm ở người bệnh thẩm phân. Khoảng 40 - 65% liều thuốc tiêm vào được bài tiết dưới dạng không đổi qua thận, phần còn lại qua mật rồi cuối cùng đến phân dưới dạng không biến đổi hoặc bị chuyển hóa bởi hệ vi sinh đường ruột thành những hợp chất không còn hoạt tính kháng sinh.

Trong trường hợp suy giảm chức năng gan, sự bài tiết qua thận tăng và ngược lại nếu chức năng thận bị giảm thì bài tiết qua mật tăng lên.

Ceftriaxon không loại bỏ được bằng thẩm phân máu hoặc màng bụng.

Chỉ định

Chỉ nên dùng ceftriaxon theo đúng chỉ định điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng. Cần hạn chế sử dụng các cephalosporin thế hệ 3.

Các nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn nhạy cảm với ceftriaxon kể cả bệnh hạ cam, viêm màng trong tim, viêm dạ dày - ruột, viêm màng não (bao gồm cả dự phòng viêm màng não do não mô cầu nhưng không dùng cho bệnh gây bởi *Listeria monocytogenes*), bệnh Lyme, nhiễm khuẩn đường tiết niệu (gồm cả viêm bể thận), viêm phổi, lậu, thương hàn, giang mai, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn xương và khớp, nhiễm khuẩn da.

Dự phòng nhiễm khuẩn trong các phẫu thuật, nội soi can thiệp (như phẫu thuật âm đạo hoặc ổ bụng).

Điều trị theo kinh nghiệm sốt kèm giảm bạch cầu trung tính.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với cephalosporin, tiền sử có phản ứng phản vệ với penicilin.

Với dạng thuốc tiêm bắp: Mẫn cảm với lidocain; không dùng cho trẻ dưới 30 tháng tuổi. Có dung dịch kìm khuẩn chứa benzyl alcohol không được dùng cho trẻ sơ sinh. Liều cao (khoảng 100-400 mg/kg/ngày) benzyl alcohol có thể gây độc ở trẻ sơ sinh.

Trẻ sơ sinh bị tăng bilirubin - huyết, đặc biệt ở trẻ đẻ non vì ceftriaxon giải phóng bilirubin từ albunin huyết thanh.

Dùng đồng thời với chế phẩm chứa calci ở trẻ em: Do nguy cơ kết tủa ceftriaxon - calci tại thận và phổi ở trẻ sơ sinh và có thể cả ở trẻ lớn. Đặc biệt chú ý ở trẻ sơ sinh từ 1 đến 28 ngày tuổi, đang hoặc sẽ phải dùng dung dịch chứa calci đường tĩnh mạch, kể cả khi truyền tĩnh mạch liên tục dịch dinh dưỡng có chứa calci.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng ceftriaxon, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác.

Có nguy cơ dị ứng chéo ở những người bệnh dị ứng với penicilin.

Trong những trường hợp suy thận, phải thận trọng xem xét liều dùng.

Với người bệnh bị suy giảm đáng kể cả chức năng thận và gan, liều ceftriaxon không nên vượt quá 2 g/ngày nếu không theo dõi được chặt chẽ nồng độ thuốc trong huyết tương.

Ceftriaxon có thể phức hợp với calci gây tủa nên tránh tiêm truyền dung dịch chứa calci trong 48 giờ sau khi tiêm ceftriaxon ở tất cả các người bệnh.

Thận trọng khi điều trị kéo dài quá 14 ngày; khi mất nước do nguy cơ ceftriaxon kết tủa trong túi mật.

Phải tìm nguyên nhân thiếu máu trong khi điều trị bằng cephalosporin (kể cả ceftriaxon) vì các cephalosporin có tiềm năng gây thiếu máu huyết tán nặng gây tử vong qua trung gian cơ chế miễn dịch. Nếu nguyên nhân do thuốc, phải ngừng ngay.

Thời kỳ mang thai

Kinh nghiệm lâm sàng trong điều trị cho người mang thai còn hạn chế. Số liệu nghiên cứu trên súc vật chưa thấy độc với bào thai. Tuy vậy, chỉ nên dùng thuốc cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc bài tiết qua sữa ở nồng độ thấp, cần thận trọng khi dùng thuốc cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung, ceftriaxon được dung nạp tốt. Khoảng 8 % số người bệnh được điều trị có tác dụng phụ, tần suất phụ thuộc vào liều và thời gian điều trị.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Da: Phản ứng da, ngứa, nổi ban.

Ít gặp, 1/100 > ADR >1/1 000

Toàn thân: Sốt, viêm tĩnh mạch, phù.

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu.

Da: Nổi mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, phản vệ.

Máu: Thiếu máu, mất bạch cầu hạt, rối loạn đông máu.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng có màng giả.

Da: Ban đỏ đa dạng.

Tiết niệu - sinh dục: Tiểu ra máu, tăng creatinin huyết thanh.

Tăng nhất thời các enzym gan trong khi điều trị bằng ceftriaxon.

Điều trị với các thuốc kháng sinh thường ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn đường ruột và gây tăng phát triển các nấm, men hoặc những vi khuẩn khác.

Trường hợp viêm đại tràng có liên quan đến kháng sinh thường do *Clostridium difficile* và cần được xem xét trong trường hợp ỉa chảy.

Siêu âm túi mật ở người bệnh điều trị bằng ceftriaxon, có thể có hình mờ do muối ceftriaxon-calci tạo tủa. Khi ngừng điều trị ceftriaxon, tủa này lại hết.

Phản ứng khác: Khi dùng liều cao kéo dài có thể thấy trên siêu âm hình ảnh bùn hoặc giả sỏi mật do đọng muối calci của ceftriaxon. Hình ảnh này sẽ mất đi khi ngừng thuốc.

Ceftriaxon có thể tách bilirubin ra khỏi albumin huyết thanh, làm tăng nồng độ bilirubin tự do, đe dọa nhiễm độc thần kinh trung ương.

Có thể xảy ra phản ứng Coombs dương tính không có tan máu; thử nghiệm galactose huyết và glucose niệu có thể dương tính giả do ceftriaxon.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Ceftriaxon có thể tiêm, truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Cần theo dõi triệu chứng và biểu hiện của sốc phản vệ.

Tiêm bắp sâu hoặc tiêm tĩnh mạch chậm từ 2 - 4 phút hoặc tiêm truyền tĩnh mạch ít nhất 30 phút. Liều tiêm tĩnh mạch lớn hơn 1 g chỉ nên tiêm truyền tĩnh mạch. Khi liều tiêm bắp lớn hơn 1 g phải tiêm ở nhiều vị trí.

Pha dung dịch tiêm:

Không được hòa tan ceftriaxon với dung dịch chứa calci (như dung dịch Ringer lactat, dung dịch Hartmann). Không được truyền liên tục đồng thời với dung dịch chứa calci (như dung dịch nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch), ngay cả khi dùng dây truyền riêng ở khác vị trí ở mọi lứa tuổi. Chống chỉ định dùng ceftriaxon cho trẻ sơ sinh (≤ 28 ngày tuổi) khi đang truyền tĩnh mạch dung dịch chứa calci (dung dịch nuôi dưỡng) liên tục. Ở người lớn và ở trẻ trên 28 ngày tuổi, ceftriaxon và dung dịch chứa calci có thể cho tuần tự nếu dây truyền được rửa sạch giữa các lần truyền bằng dung dịch tương thích.

Tiêm bắp: Phải thêm một thể tích dung dịch thích hợp (nước vô khuẩn để tiêm, dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, dung dịch dextrose 5%, nước kìm khuẩn để tiêm chứa benzyl alcohol 0,9%, dung dịch lidocain 1% không có adrenalin) vào lọ thuốc để có được nồng độ cuối cùng 250 mg/ml hoặc 350 mg/ml.

Thể tích thêm vào để có dung dịch nồng độ 250 mg/ml: Lọ 250 mg (0,9 ml); lọ 500 mg (1,8 ml); lọ 1 g (3,6 ml); lọ 2 g (7,2 ml).

Thể tích thêm vào để có dung dịch 350 mg/ml: Lọ 500 mg (1,0 ml); lọ 1 g (2,1 ml); lọ 2 g (4,2 ml).

Tiêm truyền tĩnh mạch: Pha thành 2 giai đoạn. Giai đoạn 1: Hòa tan bột, giai đoạn 2: Pha thành dung dịch cuối cùng.

Giai đoạn 1: Hòa tan bột với một dung dịch thích hợp (nước vô khuẩn để tiêm, dung dịch dextrose 5%, dung dịch dextrose 10%, dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch natri clorid và glucose (natri clorid 0,45% và glucose 2,5%) để có được một dung dịch ban đầu khoảng 100 mg/ml: Lọ 250 mg (2,4 ml); lọ 500 mg (4,8 ml); lọ 1 g (9,6 ml); lọ 2 g (19,2 ml).

Giai đoạn 2: Sau khi hòa tan bột, pha loãng với một thể tích dung dịch thích hợp (thí dụ 50 -100 ml).

Không dùng dung dịch Ringer lactat hòa tan thuốc để tiêm truyền.

Liều lượng:

Liều chung:

Người lớn: Tiêm bắp sâu hoặc tiêm tĩnh mạch chậm từ 2 - 4 phút hoặc tiêm truyền tĩnh mạch ít nhất 30 phút. Liều thường dùng mỗi ngày từ 1 - 2 g, tiêm một lần (hoặc chia đều làm hai lần). Trường hợp nặng, có thể dùng tới 4 g. Liều cho tĩnh mạch lớn hơn 1 g chỉ nên tiêm truyền tĩnh mạch. Khi liều tiêm bắp lớn hơn 1 g phải tiêm ở nhiều vị trí.

Trẻ em (dưới 50 kg): Tiêm bắp sâu hoặc tiêm tĩnh mạch chậm từ 2 - 4 phút hoặc tiêm truyền tĩnh mạch, liều 20 - 50 mg/kg/lần/ngày; nhiễm khuẩn nặng có thể dùng tới 80 mg/kg/ngày. Khi dùng liều 50 mg/kg hoặc lớn hơn chỉ nên tiêm truyền tĩnh mạch.

Trẻ em (từ 50 kg trở lên): Dùng liều tương tự người lớn.

Trẻ sơ sinh: Tiêm truyền tĩnh mạch trên 60 phút. Liều 20 - 50 mg/kg/ngày (liều tối đa 50 mg/kg/ngày). Khi dùng liều 50 mg/kg chỉ nên tiêm truyền tĩnh mạch.

Liều riêng từng bệnh:

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn:

Người lớn: Van tim bình thường (van chưa thay): 2 g/ngày 1 lần, trong 2 - 4 tuần. Nếu dùng phác đồ 2 tuần, khuyến cáo dùng thêm gentamicin. Người có lắp van tim giả (van thay thế): Tiêm bắp, tĩnh mạch 2 g ngày 1 lần, trong 6 tuần (dùng kèm hay không kèm 2 tuần gentamicin, phụ thuộc vào nồng độ ức chế tối thiểu đối với penicilin).

Trẻ em: Van tim bình thường (van chưa thay): 100 mg/kg/ngày/lần, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch trong 2 - 4 tuần. Nếu dùng trong 2 tuần, nên phối hợp với gentamicin. Người có lắp van tim giả (van thay thế): 100 mg/kg ngày một lần, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, trong 6 tuần (kèm hoặc không kèm gentamicin trong 2 tuần, tùy theo nồng độ ức chế tối thiểu đối với penicilin).

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do *Enterococcus faecalis* (kháng penicilin, aminoglycosid và vancomycin): Người lớn: 2 g/lần, 2 lần mỗi ngày, trong 8 tuần hoặc hơn, cùng với ampicilin. Trẻ em: 100 mg/kg, ngày 1 lần, trong 8 tuần hoặc hơn, cùng với ampicilin.

Viêm màng não do vi khuẩn nhạy cảm:

Người lớn: 2 g tiêm truyền tĩnh mạch, cách 12 giờ/lần, trong 7 ngày đối với *H. influenzae* hoặc *N. meningitidis* (không gây biến chứng); ít nhất 10 - 14 ngày đối với viêm màng não biến chứng do *S. pneumoniae* và ít nhất 21 ngày đối với viêm màng não do *Enterobacteriacae* nhạy cảm (*E. coli, Klebsiella).*

Trẻ em, từ sơ sinh đến 12 tuổi: 100 mg/kg/ngày (tối đa 4 g/ngày), cho 1 lần/ngày hoặc chia làm 2 liều đều nhau, cách 12 giờ/lần, trong 7 - 21 ngày.

Nhiễm *N. meningitidis* (người lành mang vi khuẩn): Người lớn: 1 liều duy nhất tiêm bắp 250 mg; Trẻ em: Tiêm bắp liều dùng duy nhất 125 mg cho trẻ em dưới 15 tuổi.

Đối với nhiễm khuẩn do *Streptococcus pyogenes*, phải điều trị ít nhất 10 ngày.

Để phòng ngừa những trường hợp viêm màng não do não mô cầu, dùng liều 250 mg tiêm bắp cho người lớn và 125 mg cho trẻ em.
Viêm đường hô hấp:
Viêm tai giữa cấp: Trẻ em: Tiêm bắp 50 mg/kg 1 liều duy nhất (tối đa 1 g). Nếu kéo dài, tái phát: 50 mg/kg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, ngày 1 lần, trong 3 ngày.
Viêm xoang (phải nằm viện): Người lớn: 2 g ngày một lần tiêm tĩnh mạch; trên 60 tuổi: 1 g ngày 1 lần.
Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng: Người lớn: 1 g ngày 1 lần, thường phối hợp với một macrolid; 2 g/ngày khi nặng hoặc vi khuẩn kháng (nằm tại phòng chăm sóc tăng cường), trên 65 tuổi nhiễm khuẩn lan tỏa. Trẻ em: Tiêm tĩnh mạch 50 - 75 mg/kg, ngày 1 lần. Nhiễm khuẩn nặng: Tiêm tĩnh mạch 80 - 100 mg/kg/ngày, chia làm 1 hoặc 2 lần (tối đa 4 g/ngày).
Bệnh Lyme: Người lớn: Đường tĩnh mạch, 2 g ngày 1 lần trong 14 ngày (10 - 28 ngày). Trẻ em: Đường tĩnh mạch, 50 - 75 mg/kg (tối đa 2 g), ngày 1 lần trong 14 - 28 ngày.
Điều trị sốt kèm giảm bạch cầu trung tính theo kinh nghiệm: Người lớn: Đường tĩnh mạch: 30 mg/kg (tối đa 2 g), ngày 1 lần, phối hợp với amikacin (20 mg/kg tĩnh mạch, ngày 1 lần). Trẻ em: Đường tĩnh mạch 80 mg/kg (tối đa 2 g), ngày 1 lần, phối hợp với amikacin tĩnh mạch (20 mg/kg/ngày).
Dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật: Tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất 1 g từ 0,5 - 2 giờ trước khi mổ. Với phẫu thuật kết trực tràng, tiêm 2 g trước 0,5 - 2 giờ.
Hạ cam: Người lớn, thanh thiếu niên: 1 liều duy nhất 250 mg tiêm bắp. Trẻ nhỏ: 1 liều đơn 50 mg/kg tiêm bắp.
Bệnh lậu và nhiễm khuẩn kết hợp do *N. gonorrhoeae*, bao gồm nhiễm khuẩn do chủng sinh penicilinase hoặc chủng kháng quinolon: Người lớn, thiếu niên: Tiêm bắp 1 liều duy nhất 125 mg. Nhà sản xuất khuyến cáo: 1 liều duy nhất tiêm bắp 250 mg. Nếu nhiễm lan tỏa ở người lớn, thiếu niên: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 1 g ngày 1 lần. Tiếp tục điều trị trong 24 - 48 giờ sau khi có cải thiện, sau đó chuyển sang uống cefixim hoặc uống cefpodoxim, ít nhất 1 tuần. Viêm màng não, viêm nội tâm mạc do lậu cầu: Tiêm tĩnh mạch 1 - 2 g ceftriaxon cách nhau 12 giờ; liệu pháp thường kéo dài 10 - 14 ngày đối với viêm màng não và ít nhất 4 tuần đối với viêm nội tâm mạc.
Bệnh lậu không biến chứng: Người lớn, tiêm bắp sâu một liều đơn 250 mg. Trẻ em cân nặng dưới 45 kg, tiêm bắp 125 mg/lần/ngày.
Viêm màng tiếp hợp do lậu cầu: 1 liều duy nhất tiêm bắp: 1 g.
Trẻ em: Trên 45 kg, bệnh lậu không biến chứng: Điều trị như người lớn. Dưới 45 kg: Tiêm bắp 1 liều duy nhất 125 mg. Bệnh lậu lan tỏa: Tiêm bắp hoặc đường tĩnh mạch, 50 mg/kg ngày 1 lần, trong 7 ngày; nếu bằng hoặc dưới 45 kg: 1 g/ngày (liều tối đa). Viêm màng não hoặc viêm nội tâm mạc, cân nặng dưới 45 kg, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 50 mg/kg/ngày (tối đa 2 g/ngày) chia làm 2 liều đều nhau cách 12 giờ, điều trị trong 10-14 ngày (viêm màng não) hoặc ít nhất 4 tuần (viêm nội tâm mạc).
Viêm mắt do lậu cầu ở trẻ sơ sinh: Tiêm bắp hay tĩnh mạch 1 liều duy nhất 25 - 50 mg/kg (tối đa 125 mg).
Bệnh giang mai mới phát sinh: Tiêm bắp sâu 500 mg/ngày, trong 10 ngày, cho người lớn.
Bệnh thương hàn (tiêm tĩnh mạch): Trẻ em: 75 - 80 mg/kg ngày một lần, trong 5 - 14 ngày. Người lớn: 2 g ngày một lần, trong 14 ngày.
Điều chỉnh liều ở người suy thận: Nói chung không cần thiết điều chỉnh liều. Nếu suy thận và suy gan phối hợp: Điều chỉnh liều dựa theo kết quả kiểm tra các thông số trong máu. Khi hệ số thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút, liều ceftriaxon không vượt quá 2 g/24 giờ. Không cần thiết điều chỉnh liều với người bệnh suy gan.
Ceftriaxon được coi như không bị thẩm tách (chỉ 0 - 5%) nên với người bệnh thẩm tách máu, liều 2 g tiêm cuối đợt thẩm tách đủ để duy trì nồng độ thuốc có hiệu lực cho tới kỳ thẩm phân sau, thông thường trong 72 giờ. Nói chung không cần cho liều bổ sung trong và sau khi thẩm phân máu vì thuốc không bị loại bỏ do thẩm phân.

Tương tác thuốc
Cloramphenicol: Khi phối hợp với ceftriaxon, *in vitro* có tính đối kháng.
Khả năng độc với thận của các cephalosporin có thể bị tăng bởi gentamicin, colistin, furosemid.
Không giống như nhiều loại cephalosporin khác, probenecid không ảnh hưởng độ thanh thải qua thận của ceftriaxon.
Tránh dùng đồng thời ceftriaxon với các muối calci (tiêm truyền) và dung dịch tiêm Ringer lactat.
Ceftriaxon có thể làm tăng tác dụng của các thuốc đối kháng vitamin K.
Hiệu lực của ceftriaxon có thể tăng khi dùng đồng thời với các tác nhân gây acid uric niệu.
Ceftriaxon có thể giảm tác dụng của vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản
Ceftriaxon bột vô khuẩn được bảo quản ở nhiệt độ dưới 25 ^{o}C và tránh ánh sáng. Nên dùng dung dịch mới pha.
Độ bền của dung dịch thuốc phụ thuộc vào nồng độ thuốc, dung môi pha và nhiệt độ bảo quản. Dung dịch pha để tiêm bắp bền vững trong 1 ngày ở nhiệt độ phòng (25 ^{o}C) và 3 ngày nếu để trong tủ lạnh 4 ^{o}C. Dung dịch tiêm tĩnh mạch bền trong 3 ngày ở nhiệt độ phòng (25 ^{o}C) và 10 ngày trong tủ lạnh 4 ^{o}C.

Tương kỵ
Dây truyền hoặc bơm tiêm phải được tráng rửa cẩn thận bằng dung dịch natri clorid 0,9% giữa các lần tiêm ceftriaxon và các thuốc khác như vancomycin để tránh tạo tủa.
Không nên pha lẫn ceftriaxon với các dung dịch thuốc kháng khuẩn khác.
Ceftriaxon không được pha với các dung dịch có chứa calci và không được pha lẫn với các aminoglycosid, amsacrin, vancomycin hoặc fluconazol.

Quá liều và xử trí
Trong những trường hợp quá liều, không thể làm giảm nồng độ thuốc bằng thẩm phân máu hoặc thẩm tách màng bụng. Không có thuốc giải độc đặc trị, chủ yếu là điều trị triệu chứng.

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

Tên thương mại
02-Cef; Askyxon; Aumtax; Aximaron; Axobat; Beecef Inj; Beecerazon; BeeCetrax; Binexcefxone; Biosdomin inj.; Bromfex; Cabemus; Cefcin; Cefin for I.V injection "Panbiotic"; Cefitop-1000; Ceflarial; Cefnew; Cefokop-1000; Cefonen; Cefort; Cefpixone Inj.; Cefpozole; Ceftioloxe; Ceftriaci; Ceftriale; Ceftrialife; Ceftriamid; Ceftriject inj; Ceftrione 1G; Ceftrisu; Ceftritina; Ceftrividi; Ceftrizic; Cefxon Inj; Celeroxone; Celltriaxone; Celxobest; Cenitipin Inj; Cephran; Cephxone; Cerixon; Cetisod; Cetrazone; Cetrimaz; Cetrison; Clemanz 1000; Clemanz 500; Cordicef; Crapio; Cromezin; Dafcef; Daytrix; Dexanecef Inj; Dongceftri; Dotrixon; Etextroxen Inj.; Faldixon; Feomin; Firstcef; Fonexti; Forpin; Frazine Inj.; Hacefxone; Hanbeeceftron; Hantaxim; Hatrizol; Hawontriaxone; Hiloxin;

Huonsmiracxon; Hutaxon; Ificef-1000; Imetriazon; Imtinix; Infizone; Jekuktrax Inj.; Kaccetri; Kbtriaxone; Klotacef; Korixone Inj.; Kupcefin For Inj; Lafoncef; Lykalyfaxone; Marksanscef; Medaxone; Medazolin; Medocephine; Megion; Mekozincef; Mepecef; Merausin; Merixone; MGP Axinex-1000; Milcerof Inj.; Nectram; Nefiaso; Neocexone; Nevakson; Newcerixone Inj.; Novitraxon; Oframax; Opsama; Paroladin; Penceftin 1000; Philcefin; Philexon; Philpacef-In Inj.; Pletrox; Pokencef; Porison inj.; Powercef; Priazone; Rigofin; Rocefxon inj; Rocephin; Rofine; Ronlla; Rovajec; Rowject Inj.; Ryxon-Brookes; Samaxon; Samjin Trizon; Santoxon-1000; Sanxif; Seofen Inj; Setrionac Inj.; Shinpoong Cefaxone; Siaxon; Sodicef; Swizone; Tafoxone; Tartriakson; Tevaxone; Toptrixone Inj; Torocef-1; Travilan DR. PD. Inj; Trexofin; Trexon; Triaxo-B; Triaxs Inj; Tricefin; Trikaxon; Trixone; Trixonex; Trizox; Trotaxone; Tuffcef; TV- Ceftri; Ukcef; Ukxone; Unicefphaloz; Unocef; Utrixone-1000; Valemy; Vaxcel Ceftriaxone; Viadacef; Viciaxon; Vidtria; Vietcef; Vustin; Widecef; Wontiaxone Inj; Wooridul Ceftriaxone Sodium; Xefatrex; Yuxon Inj.; Zefone-1000; Zyfitax.

CEFUROXIM

Tên chung quốc tế: Cefuroxime.

Mã ATC: J01DC02, S01AA27.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 2.

Dạng thuốc và hàm lượng

Cefuroxim axetil: Dạng thuốc uống, liều và hàm lượng được biểu thị theo cefuroxim:

Hỗn dịch uống: 125 mg/5 ml; 250 mg/5 ml.

Viên nén: 125 mg, 250 mg, 500 mg.

Cefuroxim natri: Dạng thuốc tiêm, liều và hàm lượng được biểu thị theo cefuroxim:

Lọ 250 mg, 750 mg hoặc 1,5 g bột pha tiêm.

Dung môi pha tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch: Nước cất pha tiêm.

Dung môi pha truyền tĩnh mạch liên tục: Thuốc tiêm natri clorid 0,9%, thuốc tiêm dextrose 5%, thuốc tiêm dextrose 10%, thuốc tiêm dextrose 5% và natri clorid 0,9%, thuốc tiêm dextrose 5% và natri clorid 0,45%, thuốc tiêm natri lactat M/6.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefuroxim là một kháng sinh cephalosporin, bán tổng hợp, thế hệ 2. Dạng thuốc tiêm là dạng muối natri, dạng thuốc uống là este acetyloxyethyl của cefuroxim. Cefuroxim axetil là tiền chất, bản thân chưa có tác dụng kháng khuẩn, vào trong cơ thể bị thủy phân dưới tác dụng của enzym esterase thành cefuroxim mới có tác dụng. Cefuroxim có tác dụng diệt vi khuẩn đang trong giai đoạn phát triển và phân chia bằng cách ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào các protein gắn với penicilin (Penicillin binding protein, PBP), là các protein tham gia vào thành phần cấu tạo màng tế bào vi khuẩn, đóng vai trò là enzym xúc tác cho giai đoạn cuối cùng của quá trình tổng hợp thành tế bào. Kết quả là thành tế bào được tổng hợp sẽ bị yếu đi và không bền dưới tác động của áp lực thẩm thấu. Ái lực gắn của cefuroxim với PBP của các loại khác nhau sẽ quyết định phổ tác dụng của thuốc.

Cũng như các kháng sinh beta-lactam khác, tác dụng diệt khuẩn của cefuroxim phụ thuộc vào thời gian. Do vậy, mục tiêu cần đạt của chế độ liều là tối ưu hóa khoảng thời gian phơi nhiễm của vi khuẩn với thuốc. Thời gian nồng độ thuốc trong máu lớn hơn nồng độ ức chế tối thiểu của kháng sinh với vi khuẩn phân lập (T > MIC) là thông số dược động học/dược lực học có liên quan chặt chẽ đến hiệu quả điều trị của cefuroxim. T > MIC cần đạt ít nhất 40 - 50% khoảng cách giữa hai lần đưa thuốc.

Phổ kháng khuẩn

Giống như các kháng sinh cephalosporin thế hệ 2 khác (cefaclor, cefamandol), cefuroxim có hoạt tính *in vitro* trên vi khuẩn Gram âm tốt hơn các kháng sinh cephalosporin thế hệ 1, nhưng phổ tác dụng trên vi khuẩn Gram âm lại hẹp hơn so với các kháng sinh cephalosporin thế hệ 3. Cefuroxim bền vững hơn dưới tác động thủy phân của enzym beta lactamase so với cefamandol, do đó có tác dụng tốt hơn trên các chủng vi khuẩn tiết ra beta lactamase như *Haemophilus influenzae*, *Neisseria*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*. Không giống như cefoxitin là kháng sinh cùng nhóm cephalosporin thế hệ 2, cefuroxim không có tác dụng trên một số vi khuẩn kỵ khí như *Bacteroides fragilis*.

Trên vi khuẩn hiếu khí Gram dương: Cefuroxim có tác dụng trên *Staphylococcus aureus* (kể cả chủng sinh penicillinase và không sinh penicilinase), trên *Staphylococcus epidermidis*. Các chủng tụ cầu kháng lại nhóm kháng sinh penicilin kháng penicilinase (methicilin, oxacilin) đều đã đề kháng với cefuroxim. Cefuroxim cũng có hoạt tính cao trên các chủng *Streptococcus* (liên cầu nhóm alpha tan máu và beta tan máu). Phần lớn các chủng *Enterococci,* bao gồm *E. faecalis* đều kháng lại cefuroxim. *Listeria monocytogenes* cũng kháng lại cefuroxim.

Trên vi khuẩn hiếu khí Gram âm: Cefuroxim có tác dụng trên hầu hết các cầu khuẩn Gram âm và nhiều trực khuẩn Gram âm, bao gồm cả các vi khuẩn họ *Enterobacteriaceae*. Cefuroxim có tác dụng trên các vi khuẩn sau thuộc họ *Enterobacteriaceae: Citrobacter diversus*, *C. freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Salmonella* và *Shigella*. Đa số các chủng *Morganella morganii, Providencia rettgeri, Proteus vulgaris, Enterobacter cloacae, Legionella*, *Pseudomonas*, *Campylobacter*, *Serretia* đều đã kháng lại cefuroxim.

Cefuroxim có hoạt tính cao trên *Haemophilus influenzae* (kể cả các chủng đã kháng lại ampicilin), *H. parainfluenzae và Moraxella catarrhalis*. Cefuroxim cũng có tác dụng tốt trên *Neisseria gonorrhoeae* và *N. meningitidis*.

Trên vi khuẩn kỵ khí: Cefuroxim có hoạt tính trên *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*. Cefuroxim có hoạt tính trên một số chủng *Clostridium* nhưng không tác dụng trên *C. difficile*. Đa số các chủng *Bacteroides fragilis* đều đã đề kháng lại cefuroxim.

Kháng thuốc:

Vi khuẩn kháng lại cefuroxim chủ yếu theo cơ chế biến đổi PBP đích, sinh beta-lactamase hoặc làm giảm tính thấm của cefuroxim qua màng tế bào vi khuẩn.

Dược động học

Sau khi uống, cefuroxim axetil được hấp thu qua đường tiêu hóa và nhanh chóng bị thủy phân ở niêm mạc ruột và trong máu để tạo thành cefuroxim vào hệ tuần hoàn. Sinh khả dụng đường uống của cefuroxim axetil thay đổi, phụ thuộc vào dạng bào chế và sự có mặt của thức ăn trong ống tiêu hóa. Thuốc được hấp thu tốt nhất khi uống trong bữa ăn. Sinh khả dụng sau khi uống viên nén cefuroxim axetil lúc đói vào khoảng 37% và đạt 52% nếu uống ngay trong bữa ăn hoặc ngay sau khi ăn. Nồng độ đỉnh của cefuroxim trong huyết tương thay đổi tùy theo dạng viên hay hỗn dịch.

Thuốc đạt nồng độ tối đa 4 - 6 microgam/ml vào khoảng 3 giờ sau khi uống hỗn dịch có chứa 250 mg cefuroxim axetil. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của hỗn dịch uống đạt trung bình 71% nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc viên. Do đó, thuốc viên và hỗn

dịch uống cefuroxim axetil không thể thay thế nhau theo tương quan mg/mg. Muối natri được dùng theo đường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 27 microgam/ml đạt được vào khoảng 45 phút sau khi tiêm bắp 750 mg và nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 50 microgam/ml đạt được vào khoảng 15 phút sau khi tiêm tĩnh mạch 750 mg. Sau liều tiêm khoảng 8 giờ, vẫn đo được nồng độ điều trị trong huyết thanh.

Khoảng 33% đến 50% lượng cefuroxim trong máu liên kết với protein huyết tương. Cefuroxim phân bố rộng rãi đến các tổ chức và dịch trong cơ thể, xâm nhập vào cả tổ chức tuyến tiền liệt, vào được dịch màng phổi, đờm, dịch tiết phế quản, xương, mật, dịch rỉ viêm, dịch màng bụng, hoạt dịch và thủy dịch. Thể tích phân bố biểu kiến ở người lớn khỏe mạnh nằm trong khoảng từ 9,3 - 15,8 lít/1,73 m^2. Một lượng nhỏ cefuroxim có thể đi qua hàng rào máu não trong trường hợp màng não không bị viêm. Tuy nhiên, cefuroxim chỉ đạt được nồng độ điều trị trong dịch não tủy khi tiêm tĩnh mạch trong trường hợp có viêm màng não. Thuốc qua nhau thai và có bài tiết qua sữa mẹ.

Cefuroxim không bị chuyển hóa và được thải trừ ở dạng không biến đổi cả theo cơ chế lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Nửa đời thải trừ của thuốc trong huyết tương khoảng 1 - 2 giờ. Trong trường hợp suy thận, nửa đời thải trừ kéo dài hơn, dao động từ 1,9 đến 16,1 giờ tùy thuộc vào mức độ suy thận. Nửa đời thải trừ của cefuroxim cũng kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh, tỷ lệ nghịch với số tuần tuổi của trẻ và đạt giá trị tương đương với giá trị ở người trưởng thành sau 3 - 4 tuần tuổi. Thuốc đạt nồng độ cao trong nước tiểu. Sau khi tiêm, hầu hết liều sử dụng thải trừ trong vòng 24 giờ, phần lớn thải trừ trong vòng 6 giờ. Probenecid ức chế thải trừ cefuroxim qua ống thận, làm cho nồng độ cefuroxim trong huyết tương tăng cao và kéo dài hơn. Cefuroxim chỉ thải trừ qua mật với lượng rất nhỏ. Thẩm phân máu và thẩm phân phúc mạc có thể loại trừ được cefuroxim trong hệ tuần hoàn.

Chỉ định

Thuốc uống cefuroxim axetil được dùng để điều trị nhiễm khuẩn thể nhẹ đến vừa ở đường hô hấp do vi khuẩn nhạy cảm gây ra: Viêm tai giữa (do *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* kể cả chủng sinh beta-lactamase hay do *S. pyogenes*), viêm xoang tái phát, viêm amiđan (do *S. pneumoniae*, *H. influenzae*), viêm họng tái phát (do *S. pyogenes*, liên cầu beta tan máu nhóm A), cơn bùng phát của viêm phế quản mạn tính hoặc viêm phế quản cấp có bội nhiễm (do *S. pneumoniae*, *H. Influenzae*) và viêm phổi mắc phải tại cộng đồng. Tuy nhiên, cefuroxim chỉ là thuốc lựa chọn thay thế để điều trị những nhiễm khuẩn này, khi mà amoxicilin hay amoxicilin kết hợp với acid clavulanic không có hiệu quả hoặc có chống chỉ định. Cefuroxim axetil cũng được dùng để điều trị bệnh lậu không có biến chứng và điều trị bệnh Lyme thời kỳ đầu biểu hiện bằng triệu chứng ban đỏ loang do *Borrelia burgdorferi*.

Thuốc tiêm cefuroxim natri được dùng để điều trị nhiễm khuẩn thể nặng đường hô hấp dưới (kể cả viêm phổi), nhiễm khuẩn da và mô mềm, nhiễm khuẩn xương và khớp, nhiễm khuẩn thể nặng tiết niệu - sinh dục, nhiễm khuẩn máu và viêm màng não do các vi khuẩn nhạy cảm gây ra. Tuy nhiên, trong trường hợp viêm màng não, kháng sinh được ưu tiên lựa chọn là các cephalosporin thế hệ 3 (ceftriaxon, cefotaxim) chứ không phải là cefuroxim. Trong tất cả các trường hợp nhiễm khuẩn, nên cân nhắc chuyển sử dụng đường tiêm (cefuroxim natri) sang đường uống (cefuroxim axetil) nếu tình trạng nhiễm trùng của bệnh nhân đã đi vào ổn định (48 - 72 giờ sau khi sử dụng kháng sinh tiêm). Cefuroxim natri cũng được tiêm để điều trị dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật tim mạch và các phẫu thuật lồng ngực khác, phẫu thuật xương khớp, phẫu thuật tiêu hóa và phẫu thuật sản phụ khoa.

Lưu ý: Nên nuôi cấy vi khuẩn, làm kháng sinh đồ trước và trong quá trình điều trị. Cần phải tiến hành thử chức năng thận khi có chỉ định.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefuroxim, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác.

Phản ứng quá mẫn với biểu hiện đa dạng: Sốt, ngứa, đỏ da, mày đay, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, hội chứng hoại tử thượng bì nhiễm độc, phản ứng giống bệnh huyết thanh, phù mạch và thậm chí phản ứng phản vệ có thể xảy ra khi sử dụng cefuroxim axetil và cefuroxim natri (tỷ lệ < 1%). Do có phản ứng quá mẫn chéo (bao gồm phản ứng sốc phản vệ) xảy ra giữa các người bệnh dị ứng với các kháng sinh nhóm beta-lactam, nên cần cân nhắc và chuẩn bị sẵn sàng mọi phương tiện để điều trị sốc phản vệ (adrenalin, corticoid tiêm, duy trì thông khí hỗ trợ và liệu pháp oxy) khi dùng cefuroxim cho người bệnh trước đây đã bị dị ứng với penicilin.

Tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp cefuroxim natri có thể gây đau tại vị trí tiêm. Viêm tĩnh mạch huyết khối cũng đã được báo cáo trên một số bệnh nhân dùng cefuroxim natri đường tiêm tĩnh mạch.

Mặc dù cefuroxim hiếm khi gây biến đổi chức năng thận, vẫn nên kiểm tra thận khi điều trị bằng cefuroxim, nhất là ở bệnh nhân nặng đang dùng liều tối đa kháng sinh. Nên thận trọng khi cho người bệnh dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu mạnh, vì có thể có tác dụng bất lợi đến chức năng thận. Đã ghi nhận tăng nhiễm độc thận khi dùng đồng thời các kháng sinh aminoglycosid và cephalosporin.

Nên giảm liều cefuroxim tiêm ở người suy thận tạm thời hoặc mạn tính, vì ở những người này với liều thường dùng, nồng độ kháng sinh trong huyết thanh cũng có thể cao và kéo dài.

Dùng cefuroxim dài ngày có thể làm các chủng không nhạy cảm phát triển quá mức. Cần theo dõi người bệnh cẩn thận. Nếu bị bội nhiễm nghiêm trọng trong khi điều trị, phải ngừng sử dụng thuốc. Đã có báo cáo viêm đại tràng màng giả do *Clostridium difficile* xảy ra khi sử dụng các kháng sinh phổ rộng, vì vậy cần quan tâm chẩn đoán bệnh này và điều trị bằng metronidazol cho người bệnh bị tiêu chảy nặng do dùng kháng sinh. Nên hết sức thận trọng khi kê đơn kháng sinh phổ rộng cho những người có bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt là viêm đại tràng.

Một số kháng sinh cephalosporin (trong đó có cefuroxim) có khả năng gây động kinh, đặc biệt trên bệnh nhân có chức năng thận suy giảm mà không được hiệu chỉnh giảm liều kháng sinh. Trong quá trình điều trị nếu xuất hiện co giật nên ngừng thuốc và sử dụng các thuốc điều trị động kinh thích hợp. Độ an toàn và hiệu quả của cefuroxim axetil và cefuroxim natri trên bệnh nhi nhỏ hơn 3 tháng tuổi chưa được thiết lập.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên chuột nhắt và thỏ không thấy có dấu hiệu tổn thương khả năng sinh sản hoặc có hại cho bào thai do thuốc cefuroxim.

Sử dụng kháng sinh này để điều trị viêm thận - bể thận ở người mang thai không thấy xuất hiện các tác dụng không mong muốn ở trẻ sơ sinh sau khi tiếp xúc với thuốc tại tử cung người mẹ. Cephalosporin thường được xem là an toàn sử dụng trong khi có thai. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu có kiểm soát nào đánh giá đầy đủ độ an toàn của thuốc trên phụ nữ có thai và do các nghiên cứu trên súc vật không phải luôn luôn tiên đoán được đáp ứng của người, nên chỉ dùng thuốc này cho phụ nữ có thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Cefuroxim bài tiết trong sữa mẹ ở nồng độ thấp. Nguy cơ gây tác dụng không mong muốn (trên hệ vi khuẩn chí ở đường tiêu hóa, tác động trực tiếp, khả năng làm ảnh hưởng đến kết quả nuôi cấy vi khuẩn khi có sốt) trên trẻ bú mẹ còn chưa được đánh giá đầy đủ, khả năng tích lũy kháng sinh ở trẻ là có thể xảy ra. Vì vậy, chỉ sử dụng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú sau khi cân nhắc kỹ nguy cơ và lợi ích đồng thời phải theo dõi sát trẻ trong quá trình điều trị bằng kháng sinh cho mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ước tính tỷ lệ ADR khoảng 3% số bệnh nhân điều trị.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Đau rát tại chỗ và viêm tĩnh mạch huyết khối tại nơi tiêm truyền.

Tiêu hóa: Tiêu chảy.

Da: Ban da dạng sần.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, nhiễm nấm *Candida.*

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, thử nghiệm Coombs dương tính.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Da: mày đay, ngứa.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Sốt

Máu: Thiếu máu tan máu.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả.

Da: Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Gan: Vàng da ứ mật, tăng AST, ALT, phosphatase kiềm, LDH và nồng độ bilirubin huyết thanh thoáng qua.

Tiết niệu - sinh dục: Suy thận cấp và viêm thận kẽ. Tăng urê huyết, tăng creatinin huyết thoáng qua cũng đã được mô tả trên một số ít bệnh nhân. Nhiễm trùng tiết niệu, đau thận, đau niệu đạo hoặc chảy máu, tiểu tiện khó, viêm âm đạo, nhiễm nấm *Candida* âm đạo, ngứa và kích ứng âm đạo cũng đã được báo cáo trên bệnh nhân dùng cefuroxim axetil đường uống.

Thần kinh trung ương: Cơn co giật (khi dùng liều cao trên bệnh nhân suy thận), đau đầu, kích động. Mất thính lực mức độ vừa và nặng cũng đã được mô tả trên một số ít bệnh nhi dùng cefuroxim natri tiêm để điều trị viêm màng não.

Bộ phận khác: Đau khớp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng sử dụng cefuroxim; trường hợp dị ứng hoặc phản ứng quá mẫn nghiêm trọng cần tiến hành điều trị hỗ trợ (duy trì thông khí, sử dụng adrenalin, oxygen, tiêm tĩnh mạch corticosteroid).

Khi bị viêm đại tràng màng giả thể nhẹ, thường chỉ cần ngừng thuốc. Với các trường hợp vừa và nặng, cần phải truyền dịch và điện giải, bổ sung protein và điều trị bằng kháng sinh có tác dụng kháng *Clostridium difficile* (metronidazol hoặc vancomycin dùng đường uống). Cần thận trọng kiểm tra tiền sử sử dụng thuốc trong trường hợp nghi viêm đại tràng màng giả do bệnh có thể xuất hiện muộn sau 2 tháng, thậm chí muộn hơn sau khi đã ngừng phác đồ điều trị kháng sinh.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cefuroxim axetil dùng theo đường uống có thể ở dạng thuốc viên hay hỗn dịch. Lưu ý: không có tương đương sinh khả dụng giữa dạng viên nén và dạng hỗn dịch uống nên không thể thay thế hai dạng này cho nhau dựa trên qui đổi mg/mg. Thuốc nên được dùng trong bữa ăn để tăng sinh khả dụng. Đối với trẻ em từ 3 tháng đến 12 tuổi không có khả năng nuốt được viên nén, nên dùng dạng bột pha hỗn dịch thay vì nghiền viên nén và trộn lẫn với thức ăn, hoa quả. Bột pha hỗn dịch nên được pha ngay trước khi sử dụng bằng cách thêm nước vừa đủ (theo hướng dẫn của nhà sản xuất) vào chai để được hỗn dịch có chứa 125 mg hoặc 250 mg cefuroxim trong 5 ml. Hỗn dịch cần được lắc đều trước mỗi lần sử dụng và lọ đựng cần được đậy kín lại sau mỗi lần lấy thuốc.

Cefuroxim natri có thể dùng đường tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch trực tiếp, truyền tĩnh mạch ngắt quãng và tiêm truyền tĩnh mạch liên tục.

Tiêm bắp: Để chuẩn bị hỗn dịch tiêm bắp, hòa bột pha tiêm cefuroxim natri trong lọ bằng một lượng nước cất vô trùng để đạt nồng độ 220 mg/ml. Hỗn dịch này cần được lắc đều trước khi tiêm. Tiêm bắp sâu vào vùng cơ lớn như mông hoặc mặt trong của đùi.

Tiêm tĩnh mạch trực tiếp: Hòa bột pha tiêm bằng 8 ml hoặc 16 ml nước cất pha tiêm tương ứng với lọ bột chứa 750 mg và 1,5 g cefuroxim natri. Dung dịch này có thể tiêm chậm trực tiếp vào tĩnh mạch hoặc vào dây truyền dịch có chứa dịch truyền tương hợp trong thời gian ít nhất là 5 phút.

Truyền tĩnh mạch ngắt quãng và truyền tĩnh mạch liên tục: Có thể dùng 100 ml nước cất pha tiêm hoặc dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để thêm vào túi truyền dịch có chứa 750 mg hoặc 1,5 g cefuroxim natri hoặc chuyển dung dịch hòa tan bột pha tiêm cefuroxim vào các chai truyền thủy tinh hoặc nhựa PVC có chứa dung môi tương hợp. Truyền tĩnh mạch ngắt quãng thường kéo dài trong khoảng thời gian từ 15 phút đến 60 phút.

Liều dùng cho người lớn:

Nhiễm khuẩn tai mũi họng (viêm họng, viêm tai giữa, viêm xoang): Uống 250 mg hoặc 500 mg, 12 giờ một lần. Thời gian điều trị 10 ngày.

Nhiễm khuẩn hô hấp dưới: Đợt bùng phát của viêm phế quản mạn tính, viêm phế quản cấp tính có kèm bội nhiễm: Uống 250 mg hoặc 500 mg, 12 giờ một lần. Thời gian điều trị 10 ngày với đợt bùng phát của viêm phế quản mạn tính và từ 5 - 10 ngày với viêm phế quản cấp tính có kèm bội nhiễm. Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng cho bệnh nhân ngoại trú: uống 500 mg, 12 giờ một lần. Thời gian điều trị 10 - 14 ngày. Khi điều trị viêm phổi mắc phải tại cộng đồng theo kinh nghiệm chưa có kết quả của kháng sinh đồ, cefuroxim phải được dùng phối hợp với các kháng sinh khác. Bệnh lậu cổ tử cung hoặc niệu đạo không có biến chứng hoặc bệnh lậu trực tràng không có biến chứng: Tiêm 1 liều duy nhất 1 g cefuroxim natri. Bệnh Lyme mới mắc: Uống 500 mg, 12 giờ một lần, trong 20 ngày.

Kháng sinh dự phòng trong phẫu thuật: Liều duy nhất 1,5 g tiêm tĩnh mạch trong vòng 1 giờ trước phẫu thuật cho những phẫu thuật thông thường. Nếu thời gian phẫu thuật lớn hơn 4 giờ hoặc bệnh nhân có mất máu nhiều, trong suốt thời gian phẫu thuật, cứ 3 - 4 giờ một lần có thể lặp lại liều trên. Sử dụng kháng sinh sau phẫu thuật là không cần thiết và có nguy cơ gia tăng kháng thuốc. Với phẫu thuật mổ tim hở, dùng liều 1,5 g tiêm tĩnh mạch lúc khởi mê, sau đó cứ 12 giờ lặp lại 1 lần cho đến khi đạt tổng liều 6 g. Trong các phẫu thuật sạch - nhiễm và phẫu thuật nhiễm (như cắt tử cung qua ngả âm đạo), dùng liều 1,5 g tiêm tĩnh mạch ngay trước phẫu thuật (trong vòng 30 - 60 phút trước khi rạch da) và nếu phẫu thuật kéo dài thì sau mỗi 8 giờ thêm 750 mg cefuroxim natri tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Sử dụng kháng sinh sau phẫu thuật là không cần thiết và có nguy cơ gia tăng kháng thuốc trong trường hợp này.

Liều dùng cho trẻ em: Cefuroxim axetil dùng đường uống được sử dụng trong các trường hợp nhiễm khuẩn nhẹ và vừa. Dạng tiêm

bắp và tiêm tĩnh mạch cefuroxim natri chỉ nên được sử dụng trong các trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Thời gian điều trị trung bình thường kéo dài 10 ngày. Liều dùng cho trẻ em như sau:

Đường uống (cefuroxim axetil):

Trẻ em từ 3 tháng đến 2 tuổi: 10 mg/kg/lần (tối đa 125 mg/lần), 12 giờ một lần.

Trẻ em từ 2 tuổi đến 12 tuổi: 15 mg/kg/lần (tối đa 250 mg/lần), 12 giờ một lần.

Trẻ em từ 12 đến 18 tuổi: 250 mg/lần, 12 giờ một lần. Liều dùng có thể tăng gấp đôi trong trường hợp nhiễm khuẩn hô hấp dưới nặng hoặc khi nghi ngờ viêm phổi. Liều dùng có thể giảm xuống 125 mg/lần, 12 giờ một lần trong trường hợp nhiễm trùng tiết niệu dưới.

Đường tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp (cefuroxim natri):

Trẻ sơ sinh cho đến 7 ngày tuổi: 25 mg/kg/lần, 12 giờ một lần. Liều dùng có thể tăng gấp đôi trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Chỉ dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Trẻ sơ sinh từ trên 7 đến 21 ngày tuổi: 25 mg/kg/lần, 8 giờ một lần. Liều dùng có thể tăng gấp đôi trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Chỉ dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Trẻ sơ sinh từ trên 21 đến 28 ngày tuổi: 25 mg/kg/lần, 6 giờ một lần. Liều dùng có thể tăng gấp đôi trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Chỉ dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Trẻ từ 1 tháng tuổi đến 18 tuổi: 20 mg/kg/lần (tối đa 750 mg/lần), 8 giờ một lần. Có thể tăng liều lên đến 50 - 60 mg/kg/lần (tối đa 1,5 g/lần), 6 - 8 giờ một lần trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng.

Điều trị bệnh Lyme: Trẻ em từ 12 tuổi đến 18 tuổi: uống 500 mg, 12 giờ một lần trong 20 ngày.

Kháng sinh dự phòng phẫu thuật: Trẻ em từ 1 tháng tuổi đến 18 tuổi: 50 mg/kg (tối đa 1,5 g) tiêm tĩnh mạch lúc khởi mê, sau đó có thể tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp tiếp đến 3 liều 30 mg/kg/lần (tối đa 750 mg), 8 giờ một lần cho các phẫu thuật có nguy cơ nhiễm khuẩn cao.

Trường hợp suy thận:

Không cần giảm liều cefuroxim dùng đường tiêm cho các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin lớn hơn 20 ml/phút. Với bệnh nhân có độ thanh thải nhỏ hơn 20 ml/phút, cần hiệu chỉnh liều bằng cách giảm liều dùng một lần hoặc tăng khoảng thời gian giữa 2 lần dùng cefuroxim natri. Với người lớn, khi độ thanh thải creatinin trong khoảng từ 10 - 20 ml/phút, dùng liều 750 mg, 12 giờ một lần. Khi độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút, dùng liều 750 mg, 24 giờ một lần.

Người bệnh đang thẩm tách máu, dùng liều 750 mg vào cuối mỗi lần thẩm tách. Người bệnh đang thẩm phân phúc mạc định kỳ và đang lọc máu động mạch - tĩnh mạch định kỳ, liều thích hợp thường là 750 mg, ngày hai lần.

Với trẻ em bị suy thận, hiệu chỉnh liều cần dựa trên nguyên tắc tăng khoảng thời gian giữa 2 lần dùng thuốc như ở người lớn.

Với cefuroxim axetil dùng đường uống, trong trường hợp độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 20 ml/phút cần giảm liều xuống còn một nửa với khoảng thời gian giữa 2 lần dùng thuốc là 24 h.

Viêm màng não do chủng vi khuẩn nhạy cảm:

Người lớn, tiêm tĩnh mạch liều 3 g, 8 giờ một lần. Trẻ em từ 3 tháng tuổi trở lên, tiêm tĩnh mạch liều 200 - 240 mg/kg/ngày, chia làm 3 hoặc 4 liều nhỏ, cứ 6 - 8 giờ một lần. Sau 3 ngày điều trị hoặc khi có cải thiện về lâm sàng có thể giảm liều tiêm tĩnh mạch xuống 100 mg/kg thể trọng/ngày. Trẻ sơ sinh, tiêm tĩnh mạch 100 mg/kg/ngày, có thể giảm liều xuống 50 mg/kg/ngày khi có cải thiện về mặt lâm sàng.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng của cefuroxim: Probenecid liều cao làm giảm độ thanh thải cefuroxim ở thận, làm cho nồng độ cefuroxim trong huyết tương cao hơn và kéo dài hơn.

Tăng độc tính: Cefuroxim dùng đồng thời với các thuốc kháng sinh aminoglycosid hoặc thuốc lợi tiểu mạnh (như furosemid) có thể làm tăng độc tính đối với thận, loại tương tác đã được mô tả chủ yếu với cephalothin, một kháng sinh cephalosporin thế hệ 1.

Giảm tác dụng của các hormon sinh dục nữ: cefuroxim axetil dùng đường uống có thể ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn chí ở ruột, làm giảm tái hấp thu estrogen, do đó có thể làm giảm tác dụng của các thuốc tránh thai đường uống có chứa estrogen và progesteron.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc viên trong bao bì kín ở nhiệt độ phòng từ 15 - 30 ^{o}C, tránh ẩm.

Bảo quản bột khô trước khi pha thành hỗn dịch ở nhiệt độ từ 2 - 30 ^{o}C. Sau khi pha thành hỗn dịch, bảo quản ở nhiệt độ dưới 25 ^{o}C và thích hợp nhất là ở 2 - 8 ^{o}C. Sau 10 ngày, phải loại bỏ hỗn dịch đã pha còn thừa.

Lọ bột thuốc tiêm bảo quản ở 15 - 30 ^{o}C, tránh ánh sáng. Dung dịch tiêm chứa 90 - 100 mg/ml cefuroxim hoặc hỗn dịch tiêm bắp chứa 200 - 220 mg/ml cefuroxim natri sau khi pha sẽ ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và 48 giờ ở 2 - 8 ^{o}C. Dung dịch tiêm truyền pha trong dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dung dịch tiêm dextrose 5% với nồng độ 1 - 30 mg cefuroxim natri/ml sẽ ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 7 ngày ở 2 - 8 ^{o}C hoặc ổn định trong 26 tuần ở nhiệt độ đông lạnh. Sau khi để đông lạnh, dung dịch rã đông ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 7 ngày ở nhiệt độ 2 - 8 ^{o}C.

Tương kỵ

Không nên dùng dung dịch tiêm natri bicarbonat để pha loãng cefuroxim.

Kháng sinh aminoglycosid (gentamicin, kanamycin, neltimicin, streptomycin, amikacin, tobramycin) tương kỵ với cefuroxim vì vậy không trộn lẫn cefuroxim natri với các kháng sinh này trong bất cứ túi/chai dịch truyền nào đồng thời cũng không truyền đồng thời trên 1 dây truyền dịch hoặc qua 2 dây truyền khác nhau qua vị trí chữ Y.

Filgrastim, fluconazol, protamin, rapacuronium cũng đã được báo cáo là tương kỵ với cefuroxim axetil.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng cấp:

Buồn nôn, nôn, và ỉa chảy. Tuy nhiên, có thể gây phản ứng tăng kích thích thần kinh cơ và cơn co giật, nhất là ở người suy thận.

Xử trí: Cần quan tâm đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, sự tương tác thuốc và dược động học bất thường ở người bệnh.

Bảo vệ đường hô hấp của người bệnh, hỗ trợ thông thoáng khí và truyền dịch. Nếu phát triển các cơn co giật, ngừng ngay sử dụng thuốc; có thể sử dụng liệu pháp chống co giật nếu có chỉ định về lâm sàng. Thẩm tách máu có thể loại bỏ thuốc khỏi máu, nhưng phần lớn việc điều trị là hỗ trợ hoặc giải quyết triệu chứng.

Thông tin qui chế

Cefuroxim axetil và cefuroxim natri có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

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

Tên thương mại

Actixim; Aegenroxim 1500; Alaxime; Alfonia Tab.; Alkoxime;

Amphacef; Anikef Sterile; Antinat; Aumax; Auroxetil; Ausecox 500; Axacef; Axef; Axren; Azufox; Bearcef; Bestnats; Bifumax; Biloxim; Bio-dacef; Biofumoksym; Brelmocef; Cadiroxim; Cavumox; Cecopha 500; Cefamet-250; Cefaxil; Ceferaxim 125; Cefirota 500; Cefitoxim; Cefjiro-500; Cefogen 750; Cefoprim; Cefritil 250; Ceftume; Cefucap; Cefudex; CefuDHG; Cefuind; Cefuject; Cefules; Cefulife; Cefurich 500; Cefuro-B; Cefurobiotic; Cefurofast; Cefuromid; Cefurosu; Cefurovid; Cefurox; Cefuroxime 500; Cefurxime Inj; Cefusan; Cefustad; Cefxinstandard; Cerorain; Ceuromed; Cevucef 750; Cexifu-500; Cezirnate; Choongwae Cefuroxime; Cizorite; CKD Cefuroxime; Codzurox; Cofucef; Conxime; Curxim; Danaroxime; Dectixal; Denkacef; Derlaxim; Doroxim; Dutifuxim; Efodyl; Emixorat; Enfexia; Etexfraxime; Euzimnat; Evacef; Farinceft; Farixime; Fiox 500; Firesin; Fosty; Fudcefu; Fudtidas; Fulatus; Fumaxsec 125; Furacin; Furocap; Furomarksans; Furonat; Furoxim 750; Fuxemuny; Fuximreta; Fuxito-250; Glanax; Gucabo Inj.; G-Xtil; Haginat; Hazin; Henseki; Honfur; Huonsfuroxime Injection; Huoxime; Hvcefu; Hwaxim Inj.; I.P. Zinab; Ilaming; Iljincefuroxime; Inbionetceftil; Incenat; Izirnate; Jefrexomin Tab.; Joeton; Kaderox-250; Kbfroxime; Kdxene; Kefstar; Kefurox; Kefuroxil 250; Kfur; Klocefu; Kozoxime Inj.; Kyongbo Cefuroxime Inj.; Kyseroxin; Lexibcure; Lydoxim; Mafuxacin; Maxcefu; Maxetil-250; Maxinate 250; Medaxetine; Medicef; Mefucef; Mextil; Micrex; Midancef; Multisef; Negacef; Nelabocin; Neoroxime; Newfozexim Inj.; Newtiroxim Inj; Nilibac 250; Ninzats; Noruxime; Novilix 1500; Optiroxim; Oralfuxim; Orifix 250; Orifuro; Otamid; Peletinat; Penturox 250; Phazinat; Philfuroxim; pms-Zanimex; Pulracef -500; Pulracef-CV 500; Quincef; Rapcizen; Reetac Combipack; Ribotacin; Ridonate; Rifurox 250; Rigocef; Robcenat; Rofucef-500; Rofuoxime; Rogam Inj; Roxincef; Rucefdol 250; Samchundangroxime ; Sancefur; Sanfocef; Sanoxetil; Saviroxim; Scocef; Scoroxim; Sencef; Serofur Inj.; Shincef; Shutifen; Simrok inj.; Snelzol Inj.; SP Cefuroxime; Spizef; Sulperole; Sunrox 750; Taforoxim; Tafurex inj.; Tamecef; Tamifuxim; Tarsime; Tekeden; Tinadro; Topoxime; Tozep; Trafuxim; Travinat; Trexatil; Unexon; Unisofuxime Inj.; Uroxime-750; Vaironat; Vanmenol; Via-Roxime; Viciroxim; VIDFU; Vinaflam; Vinecef-500; Vitaroxima; Vuducefuroxim; Vupu; Vynat; Widxim; Wonfuroxime; Ximloma; Xorim; Xorimax; Yuyuxim; Zalrinat; Zamotix; Zaniat; Zanimex; Zanimex-Dobfar; Zanmite; Zasinat; Zenatop; Zencef; Zentonacef; Zibut; Zidocat; Zidunat; Zil mate; Zinacef; Zincap; Zinceftil; Zinextra; Zinfast; Zinmax-Domesco; Zinnat; Zisnaxime; Zosu; Zoxtil; Zyroxime 750.

CELECOXIB

Tên chung quốc tế: Celecoxib.

Mã ATC: M01AH01, L01XX33.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid ức chế chọn lọc COX-2.

Dạng thuốc và hàm lượng:
Nang: 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Celecoxib là một thuốc chống viêm không steroid, ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (COX-2), có các tác dụng chống viêm, giảm đau, hạ sốt. Cơ chế tác dụng của celecoxib được coi là ức chế sự tổng hợp prostaglandin, chủ yếu thông qua tác dụng ức chế isoenzym cyclooxygenase-2 (COX-2), dẫn đến làm giảm sự tạo thành các prostaglandin. Khác với phần lớn các thuốc chống viêm không steroid có trước đây, celecoxib không ức chế isoenzym cyclooxygenase-1 (COX-1) với các nồng độ điều trị ở người. COX-1 là một enzym có ở hầu hết các mô, bạch cầu đơn nhân to và tiểu cầu. COX-1 tham gia vào tạo cục máu đông (như thúc đẩy tiểu cầu ngưng tập) duy trì hàng rào niêm mạc dạ dày và chức năng thận (như duy trì tưới máu thận). Do không ức chế COX-1 nên celecoxib ít có nguy cơ gây các tác dụng phụ (thí dụ xuất huyết, viêm loét dạ dày, kéo dài thời gian chảy máu), nhưng có thể gây các tác dụng phụ ở thận tương tự như các thuốc chống viêm không steroid khác. Celecoxib có thể làm tăng nguy cơ huyết khối mạch máu ở một số bệnh nhân vì thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin (một chất kháng huyết khối) và không tác động đến thromboxan A2 (một chất dễ gây huyết khối). Ngoài ra, celecoxib còn có thể ngăn chặn tăng sinh tế bào ung thư đại tràng và làm giảm kích thước polyp đại trực tràng.

Dược động học
Hấp thu: Celecoxib hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Uống celecoxib với thức ăn có nhiều chất béo làm chậm thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương so với uống lúc đói khoảng 1 - 2 giờ và làm tăng 10 - 20% AUC. Có thể dùng celecoxib khi ăn hoặc xa các bữa ăn.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc thường đạt ở 3 giờ sau khi uống một liều duy nhất 200 mg lúc đói và trung bình bằng 705 nanogam/ml. Nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định trong huyết tương đạt được trong vòng 5 ngày; không thấy có tích luỹ. Ở người cao tuổi trên 65 tuổi, nồng độ đỉnh trong huyết tương và AUC tăng 40 và 50%, tương ứng, so với người trẻ; AUC của celecoxib ở trạng thái ổn định tăng 40 hoặc 180% ở người suy gan nhẹ hoặc vừa, tương ứng, và giảm 40% ở người suy thận mạn tính (tốc độ lọc cầu thận 35 - 60 ml/phút) so với ở người bình thường.

Phân bố: Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định khoảng 400 lít (khoảng 7,14 lít/kg) như vậy thuốc phân bố nhiều vào mô. Ở nồng độ điều trị trong huyết tương, 97% celecoxib gắn với protein huyết tương. Celecoxid có khả năng phân bố vào sữa mẹ.

Chuyển hóa: Celecoxib được chuyển hóa chủ yếu trong gan bởi isoenzym CYP_{450} 2C9 thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính dược lý như các thuốc ức chế enzym COX-1 và COX-2.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ trong huyết tương của celecoxib sau khi uống lúc đói là 11 giờ và hệ số thanh thải trong huyết tương khoảng 500 ml/phút. Nửa đời của thuốc kéo dài ở người suy thận là 13,1 giờ và suy gan là 11 giờ hoặc 13,1 giờ. Celecoxib thải trừ khoảng 27% trong nước tiểu và 57% trong phân, dưới 3% liều được thải trừ không thay đổi.

Chỉ định
Điều trị triệu chứng thoái hóa khớp ở người lớn.
Điều trị triệu chứng viêm khớp dạng thấp ở người lớn.
Điều trị bổ trợ để làm giảm số lượng polyp trong liệu pháp thông thường điều trị bệnh polyp dạng tuyến đại - trực tràng có tính gia đình.
Điều trị đau cấp, kể cả đau sau phẫu thuật, nhổ răng.
Điều trị thống kinh nguyên phát.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với celecoxib, sulfonamid.
Viêm loét dạ dày tá tràng tiến triển hoặc chảy máu dạ dày ruột.
Bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh mạch ngoại biên, bệnh mạch não.
Suy tim sung huyết độ II - IV theo phân loại NYHA.
Suy thận nặng (Cl_{cr} < 30 ml/phút).
Suy gan nặng (albumin huyết tương dưới 25 g/l hoặc điểm Child-Pugh ≥ 10).

Bệnh viêm ruột (bệnh Crohn, viêm loét đại tràng).
Tiền sử bị hen, mày đay hoặc các phản ứng kiểu dị ứng khác sau khi dùng aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác. Đã có báo cáo về các phản ứng kiểu phản vệ nặng, đôi khi gây chết, với các thuốc chống viêm không steroid ở những người bệnh này.
Không dùng giảm đau trong thời gian ghép nối tắt động mạch vành.

Thận trọng
Người có tiền sử loét dạ dày tá tràng, hoặc chảy máu đường tiêu hoá, mặc dù thuốc được coi là không gây tai biến đường tiêu hóa do ức chế chọn lọc COX-2.
Người có tiền sử hen, dị ứng khi dùng aspirin hoặc một thuốc chống viêm không steroid vì có thể xảy ra sốc phản vệ.
Người cao tuổi, suy nhược vì dễ gây chảy máu đường tiêu hóa và thường chức năng thận bị suy giảm do tuổi.
Celecoxib có thể gây độc cho thận, nhất là khi duy trì lưu lượng máu qua thận phải cần đến prostaglandin thận hỗ trợ. Cần rất thận trọng dùng celecoxib cho những người bệnh có nguy cơ cao như suy tim, suy thận hoặc suy gan.
Người bị phù, giữ nước (như suy tim, thận) vì thuốc gây ứ dịch, làm bệnh nặng lên.
Người bị mất nước ngoài tế bào (do dùng thuốc lợi tiểu mạnh). Cần phải điều trị tình trạng mất nước trước khi dùng celecoxib.
Vì chưa rõ celecoxib có làm giảm nguy cơ ung thư đại - trực tràng liên quan đến bệnh polyp dạng tuyến đại - trực tràng có tính chất gia đình hay không, cho nên vẫn phải tiếp tục chăm sóc bệnh này như thường lệ, nghĩa là phải theo dõi nội soi, cắt bỏ đại - trực tràng dự phòng khi cần. Ngoài ra, cần theo dõi nguy cơ biến chứng tim mạch (nhồi máu cơ tim, thiếu máu cơ tim cục bộ). Celecoxib không có hoạt tính nội tại kháng tiểu cầu và như vậy không bảo vệ được các tai biến do thiếu máu cơ tim, nhất là nếu dùng liều cao kéo dài (400 - 800 mg/ngày).

Thời kỳ mang thai
Cho tới nay, chưa có các nghiên cứu đầy đủ về celecoxib ở phụ nữ mang thai. Tuy nhiên các nghiên cứu độc tính trên thai nhi thỏ với liều 150 mg/kg/ngày cho thấy tăng tỷ lệ khuyết tật vách ngăn tâm thất và bất thường ở các xương sườn thai nhi. Vì vậy, chỉ nên dùng celecoxib cho phụ nữ mang thai khi lợi ích cao hơn nguy cơ có thể xảy ra đối với thai. Đặc biệt, không dùng celecoxib ở 3 tháng cuối của thai kỳ, vì các chất ức chế tổng hợp prostaglandin có thể có tác dụng xấu trên hệ tim mạch của thai.

Thời kỳ cho con bú
Celecoxib được thải trừ qua sữa mẹ ở chuột nuôi con, nồng độ tương tự như trong huyết tương. Tuy nhiên ở người, vẫn chưa có bằng chứng thuốc có phân bố vào sữa mẹ hay không. Do celecoxib có thể có ADR nghiêm trọng ở trẻ nhỏ bú sữa mẹ, cần cân nhắc lợi/hại hoặc ngừng cho bú, hoặc ngừng dùng celecoxib cho mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
ADR của celecoxib ở liều thường dùng nói chung nhẹ và có liên quan chủ yếu đến đường tiêu hoá. ADR khiến phải ngừng dùng thuốc nhiều nhất gồm: Khó tiêu, đau bụng. Khoảng 7,1% người bệnh dùng celecoxib phải ngừng dùng thuốc vì ADR so với 6,1% người bệnh dùng placebo phải ngừng.
Thường gặp, ADR > 1/100
Tiêu hoá: Đau bụng, ỉa chảy, khó tiêu, đầy hơi, buồn nôn.
Hô hấp: Viêm họng, viêm mũi, viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.
TKTW: Mất ngủ, chóng mặt, đau đầu.
Tim mạch: Tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim.
Da: Ban.
Chung: Đau lưng, các triệu chứng giống cúm, phù ngoại biên.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Tim mạch: Ngất, suy tim sung huyết, rung thất, nghẽn mạch phổi, tai biến mạch máu não, hoại thư ngoại biên, viêm tĩnh mạch huyết khối, viêm mạch.
Tiêu hoá: Tắc ruột, thủng ruột, chảy máu đường tiêu hoá, viêm đại tràng chảy máu, thủng thực quản, viêm tụy, tắc ruột.
Gan mật: Bệnh sỏi mật, viêm gan, vàng da, suy gan.
Huyết học: Giảm lượng tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu không tái tạo, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu.
Chuyển hoá: Giảm glucose huyết.
TKTW: Mất điều hoà, hoang tưởng tự sát.
Thận: Suy thận cấp, viêm thận kẽ.
Da: Ban đỏ đa dạng, viêm da tróc, hội chứng Stevens-Johnson.
Chung: Nhiễm khuẩn, chết đột ngột, phản ứng kiểu phản vệ, phù mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Nếu có biểu hiện độc hại thận trong khi điều trị celecoxib, cần phải ngừng thuốc, thường chức năng thận sẽ trở về mức trước điều trị sau khi ngừng điều trị thuốc.
Test gan có thể tăng (gấp 3 lần mức bình thường ở giới hạn cao). Sự tăng này có thể tiến triển, hoặc không thay đổi hoặc chỉ tạm thời trong một thời gian khi tiếp tục điều trị. Nhưng nếu có biểu hiện nặng của viêm gan (vàng da, biểu hiện suy gan...) phải ngừng ngay thuốc.
Nói chung, khi dùng với liều thông thường và ngắn ngày, celecoxib dung nạp tốt.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Nuốt cả nang thuốc với nước. Nếu không được, có thể hòa với nước hoặc dịch hoa quả rồi uống ngay vào bữa ăn hoặc xa bữa ăn. Dùng liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất phù hợp với mục đích điều trị. Nếu dùng liều 200 mg, ngày 2 lần, có thể uống không cần chú ý đến bữa ăn. Nếu dùng liều cao hơn (400 mg, ngày 2 lần), phải uống với thức ăn để cải thiện hấp thu.
Liều lượng:
Thoái hóa xương - khớp: Liều thông thường: 200 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia làm 2 liều bằng nhau. Liều cao hơn không có hiệu quả hơn.
Viêm khớp dạng thấp: Người lớn, liều thông thường: 100 - 200 mg/lần, ngày uống 2 lần, liều cao hơn không có tác dụng tốt hơn. Trẻ em 10 - 25 kg, liều 50 mg/lần, ngày 2 lần; Trẻ > 25 kg, liều 100 mg/lần, ngày 2 lần.
Viêm cột sống dính khớp ở người lớn: Ngày 200 mg, uống 1 lần hoặc chia 2 lần. Nếu sau 6 tuần không có đáp ứng, liều có thể tăng lên 400 mg/ngày. Nếu sau 6 tuần không có đáp ứng, phải chuyển sang thuốc khác.
Polyp đại - trực tràng: Liều 400 mg/lần, ngày uống 2 lần. Theo nhà sản xuất, độ an toàn và hiệu quả của liệu pháp trên 6 tháng chưa được nghiên cứu.
Đau nói chung và thống kinh: Liều thông thường ở người lớn: 400 mg, uống 1 lần, tiếp theo 200 mg nếu cần, trong ngày đầu. Để tiếp tục giảm đau, có thể cho liều 200 mg/lần, ngày uống 2 lần, nếu cần.
Người cao tuổi: Trên 65 tuổi, không cần điều chỉnh liều, mặc dù nồng độ thuốc tăng trong huyết tương. Tuy nhiên, đối với người cao tuổi có trọng lượng cơ thể dưới 50 kg, phải dùng liều khuyến cáo thấp nhất khi bắt đầu điều trị.
Suy thận: Chưa được nghiên cứu và không khuyến cáo dùng cho người suy thận. Nếu cần thiết phải dùng celecoxib cho người suy

thận nặng, phải giám sát cẩn thận chức năng thận. Nhà sản xuất không có khuyến cáo đặc biệt nào về điều chỉnh liều cho người suy thận mạn.

Suy gan: Chưa được nghiên cứu. Theo nhà sản xuất, không được dùng cho người bệnh suy gan nặng. Đối với suy gan vừa, nhà sản xuất khuyến cáo giảm liều khoảng 50%.

Tương tác thuốc

Chung: Chuyển hóa của celecoxib qua trung gian cytochrom P_{450}2C9 trong gan. Sử dụng đồng thời celecoxib với các thuốc có tác dụng ức chế enzym này có thể ảnh hưởng đến dược động học của celecoxib, nên phải thận trọng khi dùng đồng thời các thuốc này. Ngoài ra, celecoxib cũng ức chế cytochrom P_{450}2D6. Do đó có khả năng tương tác giữa celecoxib và các thuốc được chuyển hóa bởi P_{450}2D6.

Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin: Các thuốc chống viêm không steroid có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Cần chú ý đến tương tác này khi dùng celecoxib đồng thời với các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Thuốc lợi tiểu: Các thuốc chống viêm không steroid có thể làm giảm tác dụng tăng bài tiết natri niệu của furosemid và thiazid ở một số bệnh nhân, có thể do ức chế tổng hợp prostaglandin và nguy cơ suy thận có thể gia tăng.

Aspirin: Mặc dù có thể dùng celecoxib cùng với liều thấp aspirin, việc sử dụng đồng thời hai thuốc chống viêm không steroid này có thể dẫn đến tăng tỷ lệ loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng khác, so với việc dùng celecoxib riêng rẽ. Vì không có tác dụng kháng tiểu cầu, celecoxib không phải là chất thay thế aspirin đối với việc dự phòng bệnh tim mạch.

Fluconazol: Dùng đồng thời celecoxib với fluconazol có thể dẫn đến tăng đáng kể nồng độ huyết tương của celecoxib. Tương tác dược động học này có vẻ do fluconazol ức chế isoenzym P_{450}2C9 có liên quan với sự chuyển hóa celecoxib. Nên bắt đầu điều trị celecoxib với liều khuyên dùng thấp nhất ở người bệnh dùng fluconazol đồng thời.

Lithi: Celecoxib có thể làm giảm sự thanh thải qua thận của lithi, điều này dẫn đến tăng nồng độ lithi trong huyết tương. Cần theo dõi chặt chẽ người bệnh dùng đồng thời lithi và celecoxib về các dấu hiệu độc của lithi và cần điều chỉnh liều cho phù hợp khi bắt đầu hoặc ngừng dùng celecoxib.

Warfarin: Các biến chứng chảy máu kết hợp với tăng thời gian prothrombin đã xảy ra ở một số người bệnh (chủ yếu người cao tuổi) khi dùng celecoxib đồng thời với warfarin. Do đó, cần theo dõi các xét nghiệm về đông máu như thời gian prothrombin, đặc biệt trong mấy ngày đầu sau khi bắt đầu hoặc thay đổi liệu pháp, vì các người bệnh này có nguy cơ biến chứng chảy máu cao.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Quá liều các thuốc chống viêm không steroid có thể gây ngủ lịm, ngủ lơ mơ, buồn nôn, nôn, và đau vùng thượng vị; các biểu hiện này thường phục hồi với việc điều trị nâng đỡ. Cũng xảy ra chảy máu đường tiêu hoá. Các biểu hiện xảy ra hiếm hơn là tăng huyết áp, suy thận cấp, ức chế hô hấp và hôn mê. Các phản ứng kiểu phản vệ đã được thông báo với liều điều trị của thuốc chống viêm không steroid và có thể xảy ra khi quá liều.

Xử trí:

Điều trị quá liều thuốc chống viêm không steroid bao gồm điều trị triệu chứng và nâng đỡ; không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với thuốc chống viêm không steroid. Trong 4 giờ đầu sau dùng quá liều, liệu pháp gây nôn và/hoặc cho than hoạt (60 - 100 g cho người lớn, hoặc 1 - 2 g/kg cho trẻ em), và/hoặc một thuốc tẩy thẩm thấu có thể có ích đối với những người bệnh đã có biểu hiện bệnh lý hoặc đã uống một lượng thuốc quá lớn. Không biết celecoxib có loại được bằng thẩm tách máu hay không, nhưng thuốc gắn vào protein với tỷ lệ cao gợi ý sử dụng các biện pháp bài niệu cưỡng bức, kiềm hóa nước tiểu, thẩm tách máu, hoặc truyền máu có thể không có hiệu quả loại bỏ lượng lớn celecoxib khỏi cơ thể.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Agcel; Agilecox; Aldoric; Aldoric fort; Armecocib; Artose; Asectores; Axocexib; Beroxib; Bicele; Bivicox; B-Nagen; Cadicelox; Cecovic; Cecoxibe; Cefalox; Celcoxx; Celebid; Celebrex; Celedol; Celenova; Celesta; Celetop; Celicox 100; Celix; Celosti; Cenicorex; Cenmopen; Cenoxib; Cepofort; Cilavef; Cilexid; Cobxid -NIC; Cofidec; Conoges; Coxib; Coxirich 200; Coxlec; Coxnis; Coxwin; Deconex; Devitoc; Dolcel 200; Dolcelox; Dolumixib ; Doparexib ; Doresyl; Dorsiflex; Drofime; Dymazol; Efticele; Ezelex; Flacoxto; Fuxicure; Geofleco 200; Gracox; Hacip; Ikocox; Incerex; Juvecox 200; Locobile; Lowxib-200; Markoxib; Mibecerex; Micro Celecoxib; Neordac; Ostecox; Panalcox; Pentoxib; Rawximcin; Recosan; Revibra; Rheumac; Sagacoxib; Sarinex; Savi Celecoxib; Secnipro; Secnipro 200; Selecap 200; Tocetam; Uznar; Vicoxib; Vpcoxcef; Zycel.

CETIRIZIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Cetirizine hydrochloride.

Mã ATC: R06AE07.

Loại thuốc: Kháng histamin; đối kháng thụ thể H_1.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg, 10 mg; Viên nén nhai: 5 mg, 10 mg.

Dung dịch: 5 mg/5 ml.

Viên nén 5 mg kết hợp với 120 mg pseudoephedrin hydroclorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cetirizin là dẫn chất của piperazin và là chất chuyển hóa của hydroxyzin. Cetirizin có tác dụng đối kháng mạnh và chọn lọc ở thụ thể H_1 ngoại vi, nhưng hầu như không có tác dụng đến các thụ thể khác, do vậy hầu như không có tác dụng đối kháng acetylcholin và không có tác dụng đối kháng serotonin. Cetirizin ức chế giai đoạn sớm của phản ứng dị ứng qua trung gian histamin và cũng làm giảm sự di dời của các tế bào viêm và giảm giải phóng các chất trung gian ở giai đoạn muộn của phản ứng dị ứng.

Tính phân cực của cetirizin tăng so với hydroxyzin nên phân bố của thuốc vào hệ TKTW giảm và ít tác động lên TKTW so với các thuốc kháng histamin thế hệ thứ nhất (diphenhydramin, hydroxyzin) nên ít gây buồn ngủ. Tuy nhiên, tỷ lệ người bệnh dùng cetirizin có tác dụng không mong muốn như ngủ gà lại cao hơn so với người bệnh dùng các thuốc kháng histamin thế hệ thứ hai khác như loratadin.

Dạng kết hợp của cetirizin và pseudoephedrin hydroclorid được dùng để điều trị viêm mũi dị ứng dai dẳng ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi.

Dược động học

Thuốc hấp thu nhanh sau khi uống. Nồng độ đỉnh đo ở trạng thái

cân bằng ở mức 0,3 microgam/ml, đạt được sau (1,0 ± 0,5) giờ. Sinh khả dụng đường uống không thay đổi khi dùng thuốc cùng với thức ăn. Thể tích phân bố biểu kiến là 0,50 lít/kg. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương là 90 - 96 %.

Khoảng 2/3 liều dùng được bài xuất dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Nửa đời thải trừ huyết tương khoảng 10 giờ. Cetirizin có động học tuyến tính ở khoảng liều 5 - 60 mg.

Thuốc vào sữa mẹ, nhưng hầu như không qua hàng rào máu - não.

Chỉ định

Cetirizin được chỉ định trong điều trị triệu chứng viêm mũi dị ứng dai dẳng, viêm mũi dị ứng theo mùa, mày đay mạn tính vô căn; viêm kết mạc dị ứng.

Chống chỉ định

Những người có tiền sử dị ứng với cetirizin, với hydroxyzin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Suy thận giai đoạn cuối (Cl_{cr} < 10 ml/phút).

Thận trọng

Cần phải điều chỉnh liều ở người suy thận vừa hoặc nặng và người đang thẩm phân thận nhân tạo.

Cần điều chỉnh liều ở người suy gan.

Ở một số người bệnh sử dụng cetirizin có hiện tượng ngủ gà, do vậy nên thận trọng khi lái xe, hoặc vận hành máy, vì dễ gây nguy hiểm. Tránh dùng đồng thời cetirizin với rượu và các thuốc ức chế thần kinh trung ương, vì làm tăng thêm tác dụng của các thuốc này.

Thời kỳ mang thai

Tuy cetirizin không gây quái thai ở động vật, nhưng chưa có những nghiên cứu đầy đủ trên người mang thai, cho nên không nên dùng thuốc khi có thai.

Thời kỳ cho con bú

Cetirizin bài tiết qua sữa, vì vậy tránh không cho con bú khi người mẹ dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Hay gặp nhất là hiện tượng ngủ gà. Tỉ lệ gặp ADR phụ thuộc vào liều dùng.

Ngoài ra thuốc còn gây mệt mỏi, khô miệng, viêm họng, chóng mặt, nhức đầu, buồn nôn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Chán ăn hoặc tăng thèm ăn, bí tiểu, đỏ bừng, tăng tiết nước bọt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thiếu máu tan máu, giảm tiểu cầu, hạ huyết áp nặng, choáng phản vệ, viêm gan, ứ mật, viêm cầu thận.

Liều lượng và cách dùng

Cetirizin được dùng đường uống. Viên nén dạng kết hợp với pseudoephedrin hydroclorid phải được nuốt nguyên cả viên mà không được bẻ, nhai hoặc hòa tan. Mặc dù thức ăn có thể làm giảm nồng độ đỉnh trong máu và kéo dài thời gian đạt nồng độ đỉnh, nhưng không ảnh hưởng đến mức hấp thu thuốc, cho nên có thể uống cùng hoặc ngoài bữa ăn.

Người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên: 10 mg x 1 lần/ngày hoặc 5 mg x 2 lần/ngày.

Trẻ em 2 - 5 tuổi: 5 mg x 1 lần/ngày hoặc 2,5 mg x 2 lần/ngày.

Trẻ 6 tháng - 2 tuổi: 2,5 mg/lần/ngày. Tối đa, dùng 2,5 mg x 2 lần/ngày ở trẻ trên 12 tháng.

Trẻ dưới 6 tháng tuổi: Không sử dụng.

Suy gan: Liều cần giảm một nửa.

Suy thận: Liều hiệu chỉnh theo Cl_{cr} như bảng sau:

Chức năng thận	Cl_{cr} (ml/phút)	Liều dùng
Bình thường	≥ 80	10 mg x 1 lần/ngày
Suy thận nhẹ	50 - 79	10 mg x 1 lần/ngày
Suy thận vừa	30 - 49	5 mg x 1 lần/ngày
Suy thận nặng	< 30	5 mg cách 2 ngày 1 lần
Suy thận giai đoạn cuối hoặc phải thẩm tách	< 10	chống chỉ định

Tương tác thuốc

Tránh kết hợp với các thuốc ức chế thần kinh trung ương như thuốc an thần, rượu.

Độ thanh thải cetirizin giảm nhẹ khi uống cùng 400 mg theophylin. Không dùng viên giải phóng chậm kết hợp cetirizin hydroclorid và pseudoephedrin hydroclorid ở người bệnh đang dùng hoặc ngừng thuốc IMAO.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngủ gà ở người lớn; ở trẻ em có thể bị kích động.

Xử trí: Khi quá liều nghiêm trọng cần gây nôn và rửa dạ dày cùng với các phương pháp hỗ trợ. Đến nay, chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thẩm tách máu không có tác dụng trong điều trị quá liều cetirizin.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Alatrol; Alithetalen; Alzyltex; Antirizin; Arpicet; Axozine; Azaratex; Becohista; Bluecezin; Bluetec; Bogotizin; Celerzin; Cemediz; Cenrez 10; Ceratex; Ceratir Tab.; Cerlergic; Cetazin; Ceteco ceticent 10; Ceteze syrup; Cethista; Cetrigy; Cetrimini; Cetrisoft; Cetrisyn; Cetrizine 10; Cezil; Cezil Fast; Cezil kid; Cezinefast; Citrito; CTZ Tab; Dorotec; Eurocet; Faredinal Tab.; Fasgel Allergy; Hancezin; Highcera; Histamed; Hi-Trol; Hovid Ricam - 10; Kacerin; Lergitec tablet; Medocetinax; Mekozitex 10; Meyerceti; Omicet; Pharmaniaga Cetirizine; pms-Cetirizine 10; Robcetirizin; Roscef; Rotrizin; SaViCertiryl; Sentipec; Tamigin; Tevatrizine; Thezyung; Tirizex; Ukisen; Vardcetin; Daewonrizine; Victolon; Vincezin; Vudu-cetirizin; YKPCertec Tab.; Zilertal; Zinetex; Zinqua; Zinrytec; Zyrrigin; Zyrtec; Zyzocete.

CHYMOTRYPSIN
(Alpha-chymotrypsin)

Tên chung quốc tế: Chymotrypsin.

Mã ATC: B06AA04, S01KX01.

Loại thuốc: Enzym thủy phân protein (trợ giúp phẫu thuật).

Dạng thuốc và hàm lượng

Chứa ít nhất 5 microkatal chymotrypsin trong 1 mg. Chứa ít nhất 1 000 đơn vị chymotrypsin USP trong 1 mg, tính theo dạng khô.

Bột chymotrypsin để pha dung dịch dùng trong nhãn khoa: 300 đơn vị USP (catarase). Chymotrypsin vô khuẩn dùng cho mắt, sau khi pha có pH 4,3 - 8,7.

Bột chymotrypsin 5 000 đơn vị USP để pha tiêm.

Viên nén 21 microkatal.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Chymotrypsin là một enzym phân giải protein, được điều chế bằng cách hoạt hóa chymotrypsinogen chiết xuất từ tụy bò. Chymotrypsin đặc biệt cắt các liên kết chuỗi các acid amin thơm (phenylalamin, tyrosin, tryptophan, methionin, norleucin và norvalin), nên đã phân giải các sợi của dây chằng (Zin) treo thủy tinh thể, mà không gây tác hại nặng đến các cấu trúc khác của mắt. Chymotrypsin đã từng được dùng trong phẫu thuật lấy đục thủy tinh thể trong bao ở lứa tuổi từ 20 - 60 tuổi, nhưng hiện nay ít làm vì nhiều biến chứng và có kỹ thuật hiện đại và dụng cụ tinh xảo hơn (cách làm: Lấy đục thủy tinh thể ngoài bao, nhũ tương hóa thủy tinh thể bằng sóng siêu âm và hút. Dung dịch enzym 1 : 5 000 thường có tác dụng trong vòng 2 phút, dung dịch 1 : 10 000 khoảng 4 phút). Chymotrypsin cũng đã được sử dụng để điều trị phù nề do viêm, sau chấn thương, sau phẫu thuật. Thuốc ít có chứng cứ tác dụng chống viêm trong các viêm khác (viêm đường hô hấp, xoang…).

Chỉ định
Chymotrypsin dùng hỗ trợ trong phẫu thuật lấy đục thủy tinh thể trong bao ở người từ 20 - 60 tuổi (do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định).
Dùng trong điều trị phù nề sau chấn thương, phẫu thuật, bỏng.

Chống chỉ định
Quá mẫn với chymotrypsin hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng
Vì khả năng gây mất dịch kính, nên không khuyến cáo dùng chymotrypsin trong phẫu thuật đục nhân mắt ở người bệnh dưới 20 tuổi. Không dùng chymotrypsin cho người bệnh tăng áp suất dịch kính và có vết thương hở hoặc người bệnh đục nhân mắt bẩm sinh.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của chymotrypsin là tăng nhất thời nhãn áp do các mảnh vụn dây chằng bị tiêu hủy làm tắc mạng bó dây. Dùng trong nhãn khoa, có thể gặp phù giác mạc, viêm nhẹ màng bồ đào.
Chymotrypsin có tính kháng nguyên, nên sau khi tiêm bắp, đôi khi có các phản ứng dị ứng nặng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Nếu nghi bị dị ứng, cần thử phản ứng trước khi tiêm chymotrypsin.

Liều lượng và cách dùng
Trong nhãn khoa: Do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định. Phải pha thuốc ngay trước khi dùng, pha theo hướng dẫn của nhà sản xuất.
Thông thường 150 đv/ml tương đương với dung dịch pha loãng 1 : 5 000.
75 đv/ml tương đương với dung dịch pha loãng 1 : 10 000
Điều trị phù nề sau chấn thương, phẫu thuật:
Thuốc mỡ: Bôi thuốc lên vùng bị phù nề, xoa nhẹ để thuốc ngấm, ngày nhiều lần.
Uống (viên 21 microkatal): 2 viên/lần, ngày 3 - 4 lần, uống không nhai. Có thể ngậm dưới lưỡi: 4 - 6 viên/ngày.
Tiêm bắp: 20 microkatal/5 ml ngày tiêm bắp 1 lần.

Quá liều và xử trí
Ở chuột nhắt, chuột cống, thỏ và chó; LD_{50} = 24 000 - 85 000 đv/kg. Gây chảy máu ở nhiều cơ quan. Ở người chưa thấy báo cáo. Có thể gây sốc phản vệ.

Độ ổn định và bảo quản
Dung dịch chymotrypsin dùng cho mắt phải pha ngay trước khi dùng; phần dung dịch không dùng đến phải loại bỏ. Sau khi pha, nếu dung dịch chymotrypsin vẩn đục hoặc có tủa thì không được dùng. Tiếp xúc với nhiệt độ cao có thể làm enzym bị hỏng. Không được hấp tiệt trùng chymotrypsin đông khô hoặc các dung dịch đã pha. Bơm tiêm và dụng cụ không được có cồn hoặc các chất khử khuẩn vì có thể gây bất hoạt enzym.
Bảo quản viên nén ở nhiệt độ dưới 25 °C, tránh ánh sáng và ẩm.

Thông tin qui chế
Alpha chymotrypsin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

CICLOSPORIN
(Cyclosporin; cyclosporin A)

Tên chung quốc tế: Ciclosporin.

Mã ATC: L04AD01, S01XA18.

Loại thuốc: Thuốc ức chế miễn dịch.

Dạng thuốc và hàm lượng
Nang chứa chất lỏng: 25 mg; 50 mg; 100 mg.
Nang chứa chất lỏng để làm nhũ tương: 25 mg; 100 mg.
Dung dịch: 100 mg/ml.
Ống tiêm 1 ml, 5 ml dung dịch 50 mg/ml để pha truyền tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Ciclosporin là một tác nhân ức chế miễn dịch mạnh, có tác dụng đặc hiệu với tế bào lympho, mà chủ yếu là tế bào lympho T. Nó tạo phức hợp với thụ thể protein cyclophilin; phức hợp này gắn kết và ức chế sự hoạt hóa của calcineurin, là giai đoạn quan trọng trong sản sinh các lymphokin, bao gồm cả interleukin-2 và dẫn đến ức chế sự đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Không như các thuốc ức chế miễn dịch độc hại tế bào khác, như cyclophosphamid, ciclosporin ít ảnh hưởng đến tủy xương.
Ciclosporin, thường được dùng với corticoid (hoặc các thuốc ức chế miễn dịch khác) trong ghép cơ quan và mô để phòng thải loại mảnh ghép hoặc chế ngự phản ứng thải loại mảnh ghép cho bệnh nhân trước đó đã dùng thuốc ức chế miễn dịch khác.
Nó cũng được dùng để điều trị các thể nặng của: viêm da dị ứng, vảy nến, viêm khớp, mà việc điều trị thông thường không hiệu quả hoặc không thích hợp, và cũng được dùng trong hội chứng thận hư.
Ciclosporin cũng đã từng được thử dùng trong một số bệnh, được coi là có yếu tố tự miễn như: thiếu máu không tái tạo, hen, hội chứng Behcet, viêm gan mạn hoạt động, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh nhược cơ nặng, viêm củng mạc hoặc viêm màng bồ đào và các bệnh ngoài da khác.
Dược động học
Hấp thu: Ciclosporin được hấp thu tốt qua đường uống.
Phân bố: Thuốc được phân bố rộng rãi ở các mô và dịch cơ thể như gan, phổi, tụy, nhau thai, sữa mẹ. Thể tích phân bố 4 - 6 lít/kg ở bệnh nhân ghép thận, gan, và tủy (ít hơn ở ghép tim).
Liên kết protein huyết tương: 90 - 98%, phần lớn là lipoprotein.
Chuyển hóa: Ở gan qua CYP3A4, ít nhất có 25 chất chuyển hoá.
Sinh khả dụng đường uống: Tùy thuộc vào bệnh nhân và loại ghép (10% ở người lớn ghép gan và 89% ở bệnh nhân ghép thận, trẻ em khoảng 28%). Ciclosporin qua được nhau thai và phân bố vào sữa mẹ.
Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh đường uống là 2 - 6 giờ.
Thanh thải của thuốc từ máu qua 2 pha. Nửa đời thải trừ cuối

cùng đường uống là 5 - 20 giờ. Thuốc thanh thải ở trẻ em nhanh hơn người lớn.
Thải trừ chủ yếu qua phân, qua nước tiểu chỉ 6%.

Chỉ định
Phối hợp với corticosteroid để phòng sự thải loại mảnh ghép (mảnh ghép dị loại) thận, gan và tim. Ciclosporin cũng được dùng để phòng sự thải loại ghép tim - phổi và tụy; phòng sự thải loại ghép sau khi ghép tủy xương; và dự phòng phản ứng mảnh ghép chống người nhận.
Điều trị viêm khớp dạng thấp tiến triển nặng khi đáp ứng kém với methotrexat. Có thể dùng ciclosporin kết hợp với methotrexat cho người bị viêm khớp dạng thấp không đỡ khi điều trị bằng methotrexat đơn độc.
Điều trị bệnh vảy nến mảng lan rộng gây tàn tật khó chữa trị, mà ít nhất một liệu pháp toàn thân (ví dụ methotrexat) đã không có hiệu quả; hoặc những người mà những liệu pháp toàn thân khác bị chống chỉ định hoặc không dung nạp được.
Điều trị hội chứng thận hư do bệnh ở tiểu cầu thận.

Chống chỉ định
Quá mẫn với ciclosporin hoặc bất cứ thành phần nào của dạng thuốc.
Người mắc bệnh viêm khớp dạng thấp và người mắc bệnh vảy nến có giảm chức năng thận, tăng huyết áp không được kiểm soát, hoặc các bệnh ác tính.

Thận trọng
Chỉ dùng ciclosporin dưới sự giám sát của thầy thuốc có kinh nghiệm về liệu pháp giảm miễn dịch. Việc điều trị khi bắt đầu hoặc mỗi khi có thay đổi lớn trong liệu pháp ciclosporin phải được thực hiện trong bệnh viện có trang bị phương tiện xét nghiệm và hồi sức đầy đủ.
Mặc dù ciclosporin được dùng phối hợp với corticosteroid, không nên dùng ciclosporin đồng thời với những thuốc giảm miễn dịch khác vì tăng nguy cơ nhiễm khuẩn và nguy cơ u lymphô. Vì nguy cơ phản vệ, chỉ truyền tĩnh mạch ciclosporin cho người bệnh không dung nạp dạng thuốc uống. Phải theo dõi cẩn thận biểu hiện dị ứng ở người được truyền tĩnh mạch ciclosporin. Khi truyền tĩnh mạch ciclosporin, phải sẵn sàng trợ giúp hô hấp, các biện pháp hồi sức khác và các thuốc để điều trị phản vệ.
Khi cần thiết (ví dụ, khi khả năng hấp thu thuốc uống thay đổi), phải điều chỉnh liều để tránh ngộ độc do nồng độ thuốc cao trong máu hoặc huyết tương, hoặc dự phòng sự thải loại mảnh ghép có thể xảy ra do nồng độ thuốc thấp. Việc theo dõi nồng độ ciclosporin trong máu hoặc huyết tương đặc biệt quan trọng ở những người được ghép gan đồng loại, vì sự hấp thu thuốc ở những người này có thể thất thường.

Thời kỳ mang thai
Ciclosporin qua nhau thai. Chưa có công trình nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng tốt về dùng ciclosporin cho phụ nữ mang thai. Chỉ dùng ciclosporin trong thời kỳ mang thai khi lợi ích dự kiến trội hơn nguy cơ có thể xảy ra với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú
Ciclosporin được phân bố trong sữa. Vì có thể có tác dụng bất lợi nghiêm trọng với trẻ bú sữa mẹ, tránh không cho con bú khi người mẹ đang dùng ciclosporin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
ADR thường gặp và quan trọng về lâm sàng nhất của ciclosporin là gây độc cho thận.
Thường gặp, ADR >1/100
Tim mạch: Tăng huyết áp.
Da: Rậm lông, trứng cá.
Tiêu hóa: Phì đại lợi, khó chịu ở bụng, buồn nôn, nôn.
Thần kinh - cơ và xương: Run, co cứng cơ chân.
Thận: Độc hại thận.
Hệ thần kinh trung ương: Co giật, nhức đầu.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100
Tim mạch: Hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, cảm giác ấm, đỏ bừng.
Nội tiết và chuyển hóa: Tăng kali huyết, giảm magnesi huyết, tăng acid uric huyết.
Tiêu hóa: Viêm tụy.
Gan: Độc hại gan.
Thần kinh - cơ và xương: Viêm cơ, dị cảm.
Hô hấp: Suy hô hấp, viêm xoang.
Khác: Phản vệ, tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, và nhạy cảm với nhiệt độ quá cao hoặc quá thấp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Khi có tác dụng độc hại thận, giảm dần liều ciclosporin và theo dõi cẩn thận người bệnh trong nhiều ngày tới nhiều tuần. Khi người bệnh không đáp ứng, dù đã chỉnh liều và đã loại trừ khả năng mảnh ghép bị thải loại, cần xem xét việc chuyển từ điều trị bằng ciclosporin sang các thuốc giảm miễn dịch khác. Khi bị tăng huyết áp do liệu pháp ciclosporin, cần giảm liều và/hoặc dùng thuốc chống tăng huyết áp. Khi thấy run, rậm lông, và tác dụng độc hại gan, cần phải giảm liều. Để giảm nguy cơ tăng sản lợi do ciclosporin, cần duy trì làm vệ sinh miệng cẩn thận trước và sau khi ghép.
Trong khi truyền tĩnh mạch ciclosporin, nếu phản vệ xảy ra, phải ngừng truyền tĩnh mạch ciclosporin ngay lập tức và áp dụng liệu pháp thích hợp (ví dụ, dùng adrenalin, oxy) theo chỉ định.
Nếu xảy ra thải loại mảnh ghép thận, khó khắc phục và không đáp ứng với liệu pháp dùng corticosteroid và kháng thể đơn dòng, thì tốt hơn là chuyển sang liệu pháp giảm miễn dịch khác hoặc để cho thận ghép bị thải loại và lấy đi, thay vì tăng liều ciclosporin tới mức quá cao để cố khắc phục sự thải loại mảnh ghép.

Liều lượng và cách dùng
Xác định liều ciclosporin cho từng cá nhân; điều quan trọng là theo dõi nồng độ ciclosporin trong máu hoặc huyết tương để xác định liều.
Ciclosporin được dùng uống dưới dạng thông thường hoặc dạng nhũ tương, hoặc được truyền tĩnh mạch. Dạng thông thường và dạng nhũ tương không tương đương về sinh khả dụng và không được dùng thay đổi cho nhau mà không có sự giám sát của thầy thuốc. Phải dùng dạng ciclosporin uống theo một thời gian biểu ổn định trong ngày và sự liên quan với các bữa ăn.
Dịch thuốc có thể hoà với sữa hoặc dịch quả (không dùng nước ép bưởi) ngay trước khi uống để cho dễ uống.
Dự phòng sự thải loại mảnh ghép: Liều uống bắt đầu thường dùng: 10 - 15 mg/kg, uống một lần, 4 - 12 giờ trước khi ghép, tiếp theo là 10 - 15 mg/kg mỗi ngày trong 1 - 2 tuần sau phẫu thuật, rồi giảm 5% mỗi tuần tới liều duy trì 2 - 6 mg/kg mỗi ngày (theo dõi nồng độ trong máu và chức năng thận để điều chỉnh liều); liều sẽ thấp hơn nếu dùng đồng thời với thuốc giảm miễn dịch khác (ví dụ, corticosteroid).
Ở người không dung nạp ciclosporin uống, có thể truyền tĩnh mạch liều bằng một phần ba (1/3) liều uống, truyền chậm trong 2 - 6 giờ hoặc lâu hơn; thuốc được pha loãng với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%, từ 5% thành dung dịch từ 0,05 - 0,25%. Để phòng các phản ứng phản vệ, chuyển sang đường uống càng sớm càng tốt.
Ghép tủy xương, dự phòng và điều trị bệnh vật ghép chống người nhận: Liều khởi đầu đường truyền tĩnh mạch 3 - 5 mg/kg/ngày, trước khi ghép 1 ngày, rồi tiếp tục tới 2 tuần, rồi chuyển dần sang uống 12,5 mg/kg mỗi ngày trong 3 - 6 tháng, sau đó giảm dần liều

uống, có thể dùng cho tới một năm sau khi ghép (Hoặc ngay từ đầu dùng đường uống thì liều 12,5 - 15 mg/kg/ngày).
Ciclosporin cũng dùng đường hít khi ghép phổi.
Điều trị bệnh vảy nến: Liều uống: khởi đầu 2,5 mg/kg/ngày. Liều tối đa là 4 mg Liều giảm dần dần tới liều thấp nhất có hiệu quả. Nếu với liều tối đa mà thiếu đáp ứng trong vòng 6 tuần thì phải ngừng điều trị.
Viêm khớp dạng thấp: Liều uống bắt đầu là 2,5 mg/kg mỗi ngày, chia 2 lần, trong thời gian 6 hoặc 8 tuần. Nếu đáp ứng lâm sàng không đủ thì có thể tăng dần lên tới tối đa là 4 mg/ngày. Nếu sau 3 - 4 tháng mà không có đáp ứng thì phải ngừng điều trị.
Hội chứng thận hư do bệnh ở tiểu cầu thận: Liều khuyến cáo uống chia làm 2 lần trong ngày: Ở người lớn 5 mg/kg/ngày và ở trẻ em 6 mg/kg/ngày khi chức năng thận bình thường, ngoại trừ có protein niệu. Nếu có suy thận, liều ban đầu không được vượt 2,5 mg/kg/ngày. Điều chỉnh liều theo từng người bệnh, phụ thuộc vào protein niệu và creatinin huyết thanh, nhưng không bao giờ được vượt quá liều khuyến cáo.
Liều duy trì: Phải giảm dần đến liều thấp nhất có hiệu quả.
Nếu sau 3 tháng điều trị không có tác dụng, phải ngừng thuốc.

Tương tác thuốc
Nồng độ ciclosporin trong dịch sinh học có thể thay đổi do thuốc hoặc thức ăn (ví dụ, nước ép bưởi) tác dụng trên cytochrom P_{450} 3A (CYP 3A) ở gan. Thuốc làm giảm nồng độ ciclosporin gồm carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampin, isoniazid. Thuốc làm tăng nồng độ ciclosporin gồm azithromycin, clarithromycin, diltiazem, erythromycin, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nicardipin, verapamil.
Thuốc làm tăng tác dụng độc hại thận của ciclosporin là aminoglycosid, amphotericin B, acyclovir. Dùng đồng thời ciclosporin và lovastatin có thể dẫn đến các tác dụng không mong muốn bao gồm viêm cơ, đau cơ, tiêu hủy cơ vân, suy thận cấp. Dùng đồng thời với nifedipin làm tăng nguy cơ tăng sản lợi. Dùng đồng thời với thuốc ức chế miễn dịch khác làm tăng nguy cơ u lympho và nhiễm khuẩn.

Độ ổn định và bảo quản
Các dung dịch pha loãng trong glucose 5%, hoặc aminoacid thì bền vững được 72 giờ ở nhiệt độ phòng và chỗ tối, nhưng dung dịch pha loãng với natri clorid 0,9% thì chỉ bền vững được 8 giờ. Dung dịch ciclosporin uống thông thường được bảo quản trong lọ đựng ban đầu ở nhiệt độ dưới 30 °C và tránh để đông lạnh. Phải sử dụng lọ đựng dung dịch ciclosporin uống thông thường đã mở trong vòng 2 tháng. Dung dịch ciclosporin nồng độ cao để tiêm được bảo quản dưới 30 °C, tránh để đông lạnh và tránh ánh sáng. Nang ciclosporin chứa chất lỏng thông thường được bảo quản trong lọ đựng chính gốc ban đầu ở nhiệt độ dưới 30 °C.

Tương kỵ
Dung môi dầu thầu dầu, polyoxyl hoặc polysorbat-80 để pha các chế phẩm ciclosporin có thể hoà tan chất diethylhexylphthalat (DEHP) từ đồ đựng và dây truyền bằng PVC, mà chất DEHP có thể gây ung thư. Hiện thường dùng dung môi là ethanol và/hoặc dầu ngũ cốc.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng:
Quá liều ciclosporin có thể gây những triệu chứng chủ yếu là tác dụng không mong muốn thường gặp ở mức nặng hơn. Có thể xảy ra tác dụng độc hại gan và độc hại thận nhất thời nhưng có thể hết sau khi thải trừ hoặc ngừng thuốc.
Xử trí:
Khi quá liều ciclosporin uống cấp tính, phải làm sạch dạ dày bằng cách gây nôn. Gây nôn có thể có ích cho đến 2 giờ sau khi uống. Nếu người bệnh hôn mê, có cơn động kinh, hoặc mất phản xạ hầu, có thể rửa dạ dày nếu có sẵn phương tiện để phòng tránh người bệnh hít phải chất thải từ dạ dày. Tiến hành điều trị hồi sức và triệu chứng. Thẩm tách máu không làm tăng thải trừ ciclosporin. Khi xảy ra quá liều ciclosporin, ngừng thuốc trong vài ngày, hoặc bắt đầu điều trị với ciclosporin cách ngày cho tới khi người bệnh ổn định.

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

Tên thương mại
Paolorin; Sandimmun; Sandimmun Neoral; Vilosporin.

CIDOFOVIR

Tên chung quốc tế: Cidofovir.

Mã ATC: J05AB12.

Loại thuốc: Thuốc kháng virus.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc nước dùng để pha với dung dịch truyền tĩnh mạch 75 mg/ml, lọ 5 ml dùng một lần.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Cidofovir là chất tương tự cytidin, có tác dụng kháng *Cytomegalovirus* ở người *in vitro* và *in vivo*, có thể có tác dụng lên cả các chủng *Cytomegalovirus* kháng ganciclovir. Thuốc có tác dụng chống sự sao chép của virus do ức chế chọn lọc tổng hợp DNA của virus, làm giảm tốc độ tổng hợp DNA của virus. Trong tế bào, cidofovir được phosphoryl hóa thành cidofovir monophosphat rồi thành cidofovir diphosphat và cidofovir-cholinphosphat. Cidofovir diphosphat có tác dụng ức chế enzym DNA polymerase của virus Herpes typ 1, typ 2 và của cytomegalovirus ở nồng độ thấp hơn nồng độ cần thiết để ức chế DNA polymerase alpha, beta, gamma ở tế bào người từ 8 - 600 lần. Khác với ganciclovir, chuyển hóa của cidofovir không phụ thuộc vào enzym (được phosphoryl hóa nhờ kinase của tế bào người). Vì không phụ thuộc vào enzym của virus nên thuốc có thể còn có tác dụng đối với virus kháng aciclovir và foscarnet. *In vitro* đã thấy có kháng chéo với ganciclovir. Trên động vật, cidofovir gây ung thư và độc lên phôi.
Dược động học:
Sau khi truyền 5 mg/kg cidofovir trong 1 giờ (có dùng với probenecid uống), nồng độ trung bình trong máu là 19,6 ± 7,18 microgam/ml. Thể tích phân bố là 0,54 lít/kg. Chỉ có khoảng 6% thuốc gắn vào protein trong máu. Thuốc vào dịch não tủy không đáng kể. Nửa đời đào thải khỏi huyết tương là khoảng 2,6 giờ. Nửa đời các chất chuyển hóa của thuốc dài nên thuốc có tác dụng lâu: nửa đời của cidofovir diphosphat trong tế bào là 17 - 65 giờ, của cholin phosphat là 87 giờ. Bởi vậy cidofovir được dùng tuần 1 lần hoặc 2 tuần 1 lần.
Cidofovir chủ yếu được lọc ở cầu thận và bài tiết qua ống thận dưới dạng không thay đổi. Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, trong vòng 24 giờ có 80 - 100% lượng thuốc được truyền xuất hiện trong nước tiểu dưới dạng không thay đổi. Không tìm thấy chất chuyển hóa nào trong huyết thanh và trong nước tiểu người bệnh.

Chỉ định
Điều trị viêm võng mạc do *Cytomegalovirus* ở người bệnh mắc hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) và không bị suy

thận. Do còn thiếu kinh nghiệm sử dụng nên chỉ dùng khi không có phương pháp điều trị phù hợp khác. Độ an toàn và hiệu quả của cidofovir chưa được xác định đối với các nhiễm *Cytomegalovirus* khác (như viêm phổi, viêm đường tiêu hóa), bệnh *Cytomegalovirus* bẩm sinh hay sơ sinh hoặc bệnh ở người không mắc HIV.

Cidofovir chỉ được chỉ định dùng khi các thuốc khác không thích hợp (có chống chỉ định). Các thuốc này chỉ có tác dụng làm giảm nhẹ triệu chứng và phòng ngừa mù lòa chứ không có tác dụng chữa khỏi bệnh. Hơn nữa, các thuốc lại rất độc, có tác dụng hạn chế và rất đắt tiền nên không được Tổ chức Y tế thế giới xếp vào loại thuốc thiết yếu.

Điều trị tai biến do vắc xin đậu mùa và điều trị bệnh đậu mùa (trong trường hợp bệnh này tái xuất hiện).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với cidofovir hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Mẫn cảm với probenecid hoặc các thuốc chứa sulfamid.

Trẻ em dưới 16 tuổi.

Phụ nữ mang thai.

Phụ nữ đang cho con bú.

Suy thận: Creatinin huyết trên 133 micromol/lít (hay 1,5 mg/100 ml) hoặc hệ số thanh thải creatinin dưới 0,92 ml/giây (hay 55 ml/phút) hoặc protein niệu ≥ 100 mg/100 ml (≥ 2).

Người đang dùng thuốc có tiềm năng gây độc cho thận (phải ngừng thuốc có tiềm năng độc với thận ít nhất 7 ngày trước khi dùng cidofovir).

Không tiêm trực tiếp vào trong nhãn cầu.

Thận trọng

Định lượng creatinin huyết và protein niệu trước lúc dùng mỗi liều thuốc. Người bệnh cần được kiểm tra creatinin huyết và protein niệu, đếm bạch cầu trung tính trong vòng 24 giờ trước mỗi liều. Nếu chức năng thận giảm (creatinin huyết cao tới 300 - 400 microgam/100 ml trên trị số ban đầu) phải ngừng dùng hoặc phải giảm liều.

Người cao tuổi (trên 60 tuổi): Cần đánh giá chức năng thận trước khi dùng thuốc vì chức năng thận giảm.

Dùng phối hợp với probeneccid và truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9% để giảm thiểu độc tính của thuốc trên thận. Nếu không dùng được probenicid do mẫn cảm thì cũng chống chỉ định với cidofovir.

Không tiêm trực tiếp vào trong nhãn cầu (vì làm giảm mạnh nhãn áp và gây rối loạn thị giác).

Thận trọng khi dùng cho người bệnh bị đái tháo đường (do cidofovir có thể làm giảm nhãn áp).

Thuốc có thể gây giảm tinh trùng và vô sinh nam.

Cả nam và nữ cần dùng biện pháp tránh thai chắc chắn trong lúc điều trị bằng cidofovir, và thêm 1 tháng (với nữ), 3 tháng (với nam) sau khi đã ngừng dùng thuốc.

Thời kỳ mang thai

Thực nghiệm trên súc vật cho thấy thuốc có độc tính lên mẹ và thai. Chưa có báo cáo ảnh hưởng của thuốc trong thời kỳ mang thai ở người; chưa rõ thuốc có qua nhau thai không nhưng rất có khả năng này vì trọng lượng phân tử của thuốc tương đối thấp (xấp xỉ 315). Chỉ dùng cidofovir cho phụ nữ có HIV mang thai trên 3 tháng có nguy cơ bị mù vì viêm võng mạc do *Cytomegalovirus*.

Thời kỳ cho con bú

Trên chuột cống, liều rất thấp cidofovir cũng gây ung thư vú. Chưa rõ thuốc có được bài tiết qua sữa không. Không dùng cidofovir cho phụ nữ đang cho con bú vì thuốc có thể độc với trẻ. Chỉ được chỉ định cidofovir để điều trị viêm võng mạc do *Cytomegalovirus* cho người bệnh có HIV typ 1 (HIV-1) là typ được truyền qua đường sữa. Trong trường hợp này, người bệnh không được cho con bú mà phải nuôi con bằng sữa ngoài thay thế.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR quan trọng nhất của cidofovir là độc với thận.

Rất thường gặp, ADR > 10/100

TKTW: Rét run, sốt, nhức đầu, đau.

Da: Nổi mẩn, rụng tóc.

Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính.

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, ỉa chảy, chán ăn.

Thần kinh - cơ - xương: Mệt mỏi, yếu cơ.

Mắt: Giảm áp lực nội nhãn, viêm mống mắt, giảm trương lực cơ vận nhãn, viêm màng bồ đào.

Thận: Tăng creatinin, protein niệu, độc lên thận.

Hô hấp: Ho, khó thở.

Khác: Nhiễm khuẩn, miệng nhiễm *Candida*, giảm bicarbonat huyết thanh.

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Thận: Nhiễm độc ống thận, urê huyết tăng, creatinin huyết tăng, protein niệu, suy thận (có khi gây tử vong).

Hô hấp: Viêm phổi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000.

Tim - mạch: Bệnh cơ tim, suy tim sung huyết, phù, giảm huyết áp thế đứng, sốc, ngất, loạn nhịp nhanh.

TKTW: Bồn chồn, quên, lo âu, lú lẫn, co giật, chóng mặt, hoang tưởng, mất ngủ, khó chịu.

Da: Phản ứng mẫn cảm với ánh sáng, da mất màu, nổi ban.

Nội tiết - chuyển hóa: Suy tuyến thượng thận, nhiễm toan acid lactic.

Tiêu hóa: Đau bụng, viêm trong miệng, viêm đại tràng, táo bón, khó nuốt, ỉa són, viêm dạ dày, chảy máu đường tiêu hóa, viêm lợi, ỉa ra máu, viêm hậu môn, lách to, viêm miệng, lưỡi mất màu, viêm tụy.

Tiết niệu - sinh dục: Đái rắt.

Máu: Thiếu máu nhược sắc, tăng bạch cầu lympho, giảm bạch cầu lympho, sưng hạch bạch huyết, phản ứng giống lymphoma, giảm các dòng tế bào máu, giảm tiểu cầu, ban xuất huyết do giảm tiểu cầu, ức chế tủy xương, hội chứng Fanconi (giảm ba dòng ngoại vi gồm hồng cầu, tiểu cầu, bạch cầu, rối loạn chức năng ống thận).

Gan: Gan to, gan - lách to, vàng da, rối loạn xét nghiệm chức năng gan, tổn thương gan, suy gan, hoại tử gan.

Tại chỗ: Kích ứng tại chỗ tiêm.

Thần kinh - cơ - xương: Run đầu chi.

Mắt: Quáng gà, mù, đục nhân mắt, viêm kết mạc, tổn thương giác mạc, song thị, rối loạn nhìn.

Tai: Điếc.

Khác: Phản ứng dị ứng, nhiễm khuẩn huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phòng ADR: Mỗi lọ thuốc chỉ dùng để pha và truyền một lần. Phải truyền vào tĩnh mạch lớn, lưu thông tốt để thuốc được pha loãng và phân bố nhanh trong máu. Trước khi truyền thuốc phải truyền dung dịch natri clorid 0,9%. Trị liệu cần kết hợp với probenecid dùng theo đường uống.

Để giảm độc tính lên thận cần phải kết hợp với probenecid: Phải kiểm tra trước chức năng thận (xem phần Chống chỉ định). Mỗi lần truyền cidofovir cần phải truyền trước dung dịch natri clorid 0,9% và cho uống probenecid. Nếu người bệnh đang phải dùng một thuốc khác có tác dụng độc lên thận thì nên ngừng dùng thuốc

đó ít nhất là 7 ngày trước khi bắt đầu dùng cidofovir. Phải kiểm tra chức năng thận (creatinin huyết và protein niệu) 24 giờ trước mỗi lần truyền cidofovir. Nếu chức năng thận xấu đi (creatinin huyết tăng thêm trên 44 micromol/lít, protein niệu tồn tại trên 100 mg/100 ml) thì phải tạm ngừng hoặc ngừng hẳn cidofovir.

Giảm nguy cơ nôn và buồn nôn do dùng kết hợp probenecid: Cho người bệnh ăn trước khi uống probenecid. Có khi phải dùng thuốc chống nôn. Với người bệnh có triệu chứng dị ứng với probenecid (nổi mẩn da, sốt, rét run, phản vệ) cần phòng hoặc điều trị bằng thuốc phù hợp. Với người bệnh do quá mẫn cảm với probenecid hoặc với các sulfamid khác và không thể dùng được probenecid thì cần phải cân nhắc kỹ lợi hại trước khi cho dùng cidofovir.

Ngoài probenecid, phải truyền 1 lít dung dịch natri clorid 0,9% vào tĩnh mạch ngay trước khi truyền cidofovir. Nếu người bệnh có thể dung nạp được một lượng dịch lớn hơn thì có thể truyền tới 2 lít cho mỗi lần truyền cidofovir: lít thứ nhất được truyền trong 1 giờ ngay trước khi truyền cidofovir, lít thứ hai (nếu có) được truyền trong thời gian từ 1 đến 3 giờ hoặc đồng thời với cidofovir hoặc ngay sau khi truyền cidofovir.

Nếu bị viêm mống mắt, viêm màng bồ đào: Điều trị tại chỗ bằng corticosteroid. Phải ngừng dùng cidofovir nếu dùng corticoid tại chỗ không có kết quả, nếu viêm nặng thêm, hoặc nếu viêm trở lại sau khi dùng corticoid đã có kết quả.

Để điều trị người bệnh có biểu hiện dị ứng hoặc quá mẫn (nổi mẩn, sốt rét run, phản vệ): Dùng adrenalin, kháng histamin hoặc paracetamol tùy theo từng trường hợp.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Trước mỗi lần dùng cidofovir, cần phải định lượng creatinin huyết thanh và protein trong nước tiểu. Phải truyền đúng liều, đúng tốc độ truyền và số lần truyền đã được khuyến cáo.

Phải pha thuốc trong 100 ml dung dịch natri clorid 0,9% để truyền tĩnh mạch. Trước khi truyền phải quan sát bằng mắt xem có tủa, có màu bất thường không. Phải thận trọng khi pha thuốc: nếu bị thuốc dính vào da, niêm mạc thì phải rửa ngay và cọ mạnh bằng xà phòng và nhiều nước. Lọ đựng thuốc và dung dịch thuốc phải được xử lý bằng cách đốt.

Phải truyền trước một lít dung dịch natri clorid 0,9% trong vòng 1 - 2 giờ ngay trước khi truyền cidofovir, và nếu dung nạp được, có thể truyền thêm 1 lít dung dịch natri clorid 0,9% trong vòng 1 - 3 giờ cùng lúc (hoặc ngay sau) khi truyền cidofovir.

Phải cho uống 2 g probenecid 3 giờ trước mỗi lần truyền cidofovir và 1 g probenecid 2 giờ và 8 giờ sau khi ngừng truyền cidofovir (tổng cộng là 4 g probenecid).

Cần truyền cidofovir vào 1 tĩnh mạch đủ lớn để thuốc dễ được pha loãng và phân bố nhanh; truyền tĩnh mạch trong 1 giờ với tốc độ không thay đổi.

Liều lượng:

Người lớn: Liều cảm ứng là 5 mg/kg mỗi lần, truyền vào tĩnh mạch với tốc độ không thay đổi trong thời gian 1 giờ. Mỗi tuần truyền một lần, truyền trong 2 tuần liên tiếp. Liều duy trì: 2 tuần sau khi hoàn thành điều trị (cảm ứng); mỗi lần 5 mg/kg; truyền tĩnh mạch trong 1 giờ với tốc độ không thay đổi; 2 tuần một lần.

Chỉnh liều ở người bị suy giảm chức năng thận trong quá trình điều trị: Nếu creatinin tăng thêm 0,3 - 0,4 mg/100 ml thì giảm liều cidofovir còn 3 mg/kg; ngừng dùng cidofovir nếu creatinin tăng thêm ≥ 0,5 mg/100 ml hoặc protein niệu ≥ 3^+.

Người cao tuổi: Chưa có số liệu trên người bệnh hơn 60 tuổi. Do chức năng lọc của thận bị giảm ở người cao tuổi nên cần theo dõi kỹ chức năng thận trước và sau mỗi lần dùng cidofovir.

Trẻ em và sơ sinh: Số liệu trên người bệnh dưới 18 tuổi còn ít. Không nên dùng cidofovir cho trẻ em và trẻ sơ sinh. Phải hết sức thận trọng khi dùng cho trẻ em bị AIDS vì dùng lâu dài có nguy cơ gây ung thư và độc cho sinh sản. Có tác giả khuyên trong trường hợp phải dùng cidofovir cho trẻ:

Bù nước: 20 ml natri clorid/kg (tối đa là 1 000 ml), truyền tĩnh mạch 1 giờ trước khi truyền cidofovir và 20 ml natri clorid/kg (tối đa là 1 000 ml) truyền trong 1 giờ trong lúc truyền cidofovir. Hoặc: Truyền làm 3 lần 1 giờ trước khi truyền cidofovir, 1 giờ sau cidofovir, sau đó giảm tốc độ truyền 2 lần trong 2 giờ tiếp theo.

Probenecid: 25 - 40 mg/kg (tối đa 2 000 mg) 3 giờ trước khi truyền cidofovir và 10 - 20 mg/kg (tối đa 1 000 mg) 2 - 3 giờ và 8 - 9 giờ sau khi truyền cidofovir hoặc: 1 - 2 g/m^2, 3 giờ trước cidofovir, sau đó 0,5 - 1,25 g/m^2, 1 - 2 giờ và 8 giờ sau khi truyền xong cidofovir.

Cidofovir: Liều cảm ứng là 5 mg/kg/lần, tuần 1 lần trong 2 tuần liên tiếp. Liều duy trì điều trị bị nhiễm adenovirus sau truyền tế bào gốc tạo máu là 5 mg/kg/lần, 2 tuần 1 lần cho đến khi không tìm thấy adenovirus. Liều duy trì cho điều trị cytomegalovirus: 3 - 5 mg/kg/lần, 2 tuần 1 lần, dùng 2 - 4 lần.

Chỉnh liều khi có suy thận ở trẻ (nhiễm adenovirus sau ghép): Nếu creatinin huyết thanh > 1,5 mg/100 ml, hệ số thanh thải creatinin < 90 ml/phút/1,73 m^2; protein niệu > 2^+: liều cảm ứng là 1 mg/kg/lần; tuần 3 lần, các liều cách nhau 1 ngày. Liều duy trì: 1 mg/kg/lần, tuần 1 lần.

Suy gan: Độ an toàn và hiệu quả chưa được xác định.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời cidofovir và tenofovir có thể gây tăng nồng độ thuốc trong máu của một trong hai thuốc hoặc cả hai thuốc.

Các thuốc khác độc với thận như aminoglycosid, amphotericin B, foscarnet, pentamidin tiêm tĩnh mạch làm tăng độc tính lên thận của cidofovir. Cần ngừng các thuốc độc với thận 7 ngày trước khi dùng cidofovir.

Probenecid (được dùng để giảm tác dụng độc của cidofovir) ảnh hưởng lên chuyển hóa và sự đào thải của nhiều thuốc (paracetamol, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, acid aminosalicylic, furosemid, thuốc chống viêm không steroid, theophylin, benzodiazepin, methotrexat, zidovudin…).

Người bệnh đang dùng zidovudin cần tạm ngừng uống thuốc này hoặc giảm liều còn một nửa vì probenecid làm giảm độ thanh thải zidovudin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Có thể bảo quản tạm thời dung dịch cidofovir đã được pha (trong điều kiện vô khuẩn nhưng chưa được truyền ngay) trong tủ lạnh (2 - 8 °C) trong tối đa là 24 giờ. Không được giữ quá 24 giờ hoặc làm đông lạnh.

Trước khi truyền phải để dung dịch trở về nhiệt độ bình thường.

Tương kỵ

Nên pha thuốc với dung dịch natri clorid 0,9% trong chai thủy tinh, trong túi dịch truyền bằng nhựa PVC hoặc nhựa ethylen/propylen; hệ thống dây truyền PVC.

Chưa có thông tin về việc trộn thêm một thuốc khác vào thuốc đã pha để truyền cũng như tính tương thích với các dung dịch Ringer, Ringer lactat hoặc các dịch truyền kháng khuẩn.

Quá liều và xử trí

Ngừng ngay thuốc. Điều trị triệu chứng, đặc biệt là hồi sức cấp cứu trong trường hợp người bệnh bị suy thận. Chạy thận nhân tạo.

CILOSTAZOL

Tên chung quốc tế: Cilostazol.

Mã ATC: B01AC23; C04AX33.

Loại thuốc: Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu và giãn mạch, thuốc ức chế chọn lọc phosphodiesterase tế bào.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 50 mg và 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cilostazol là một dẫn chất quinolinon ức chế phosphodiesterase tế bào, chọn lọc hơn lên phosphodiesterase III, gây tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu và giãn mạch. Cơ chế tác dụng của cilostazol chưa được biết đầy đủ. Thuốc có tác dụng ức chế phosphodiesterase typ III của tế bào, dẫn tới ngăn chặn giáng hóa, do đó làm tăng nồng độ AMP vòng trong tiểu cầu và mạch máu. Sự tăng nồng độ AMP vòng làm cho giãn mạch và ức chế kết tập tiểu cầu. Cilostazol ức chế có hồi phục kết tập tiểu cầu gây ra bởi nhiều yếu tố kích thích như thrombin, ADP, collagen, acid arachidonic, epinephrin, stress chấn thương. Nghiên cứu *in vitro* còn cho thấy cilostazol có thể ức chế sự phì đại của tế bào cơ trơn.

Cilostazol tác dụng lên cả lòng mạch và chức năng tim mạch. Trên thực nghiệm ở động vật cho thấy cilostazol có tác dụng giãn mạch không đồng nhất, gây giãn động mạch đùi nhiều hơn so với động mạch vùng đốt sống cổ, động mạch cảnh, và động mạch mạc treo tràng trên. Động mạch thận không đáp ứng với tác dụng của cilostazol. Ngoài ra, cilostazol còn có tác dụng làm tăng nhịp tim, co cơ tim, tăng lưu lượng máu mạch vành, tăng tính tự động của tâm thất, có thể gây ra ngoại tâm thu thất hoặc nhịp nhanh thất.

Cilostazol còn có tác dụng làm thay đổi nồng độ lipoprotein, giảm nồng độ triglycerid và tăng nồng độ lipoprotein tỷ trọng cao (HDL), không làm thay đổi nồng độ cholesterol toàn phần, lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL), lipoprotein (a).

Dược động học

Cilostazol được hấp thu qua đường uống. Khi uống một liều đơn 100 mg cilostazol cùng bữa ăn có nhiều mỡ sẽ làm tăng hấp thu cilostazol, C_{max} sẽ tăng khoảng 90% và AUC tăng khoảng 25%. Sinh khả dụng tuyệt đối của cilostazol chưa được biết.

Cilostazol gắn với protein huyết tương là 95 - 98%, chủ yếu gắn với albumin. Tỷ lệ trung bình gắn protein huyết tương của chất chuyển hóa 3,4 dehydro-cilostazol là 97,4%; của 4'-trans-hydroxy-cilostazol là 66%. Phần cilostazol tự do trong huyết tương của cilostazol ở những bệnh nhân suy thận cao hơn 27% so với người bình thường.

Cilostazol chuyển hóa mạnh ở gan bởi enzym cytochrome P450, chủ yếu là CYP3A4, phần nhỏ do CYP2C19 thành chất chuyển hóa thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Có 2 chất chuyển hóa chính còn hoạt tính: 3,4 dehydrocilostazol và 4'-trans-hydroxy-cilostazol là những chất chuyển hóa có hoạt tính mạnh nhất, chiếm ít nhất 50% hoạt tính dược học. Sau khi uống 100 mg cilostazol có gắn phóng xạ, 56% tổng các chất phân tích trong huyết tương là cilostazol, còn lại 15 % là 3,4 dehydro-cilostazol (có tác dụng hoạt tính ức chế phosphodiesterase III cao gấp 4 - 7 lần so với cilostazol) và 4% là 4'-trans-hydroxy-cilostazol (tác dụng dược lý bằng 1/5 cilostazol). Cilostazol thải trừ chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa có và không có hoạt tính qua nước tiểu (74%) và qua phân (20%). Không định lượng được cilostazol dạng không chuyển hóa trong nước tiểu, < 2% liều được bài tiết ở nước tiểu là 3,4 dehydro-cilostazol và 30% liều được bài tiết trong nước tiểu là 4'-trans-hydroxy-cilostazol. Phần còn lại được bài tiết dưới dạng các chất chuyển hóa khác. Nửa đời thải trừ của cilostazol và chất chuyển hóa có hoạt tính là 11 - 13 giờ. Những bệnh nhân điều trị kéo dài, cilostazol và chất chuyển hóa có hoạt tính tích lũy trong máu gấp 2 lần và đạt nồng độ bão hòa trong máu sau vài ngày.

Dược động học của cilostazol ở người tình nguyện khỏe mạnh tương đương như bệnh nhân bị đau cách hồi do bệnh động mạch chi dưới.

Chỉ định

Điều trị cơn đau cách hồi do bệnh động mạch chi dưới mạn tính để cải thiện khoảng cách cho người đi bộ; thuốc chỉ hạn chế dùng hàng hai để điều trị cơn đau cách hồi khi thay đổi lối sống và các can thiệp thích hợp khác thất bại.

Chống chỉ định

Dị ứng với cilostazol hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Dễ xuất huyết (như viêm loét dạ dày tá tràng đang hoạt động, đột quỵ do xuất huyết não trong 6 tháng trước, bệnh võng mạc tăng sinh do đái tháo đường, tăng huyết áp chưa kiểm soát tốt); tiền sử loạn nhịp nhanh nặng; khoảng QT kéo dài; đau thắt ngực không ổn định; nhồi máu cơ tim trong 6 tháng trước; can thiệp vào động mạch vành 6 tháng trước; suy tim sung huyết ở các mức độ.

Thận trọng

Cilostazol dùng để làm giảm đi khập khiễng gián cách khi đi một quãng dài ở người bị bệnh mạch ngoại biên không đau khi nghỉ và không có mô ngoại vi bị hoại tử. Thuốc chỉ dùng điều trị hàng hai sau khi thay đổi lối sống và các can thiệp khác (như bỏ hút thuốc, kiểm soát huyết áp, điều hòa lipid huyết, kiểm soát bệnh đái tháo đường, giảm béo) thất bại. Sau 3 tháng điều trị, nếu không đỡ, có thể cân nhắc ngừng thuốc.

Cần thận trọng khi dùng cilostazol ở người bị ngoại tâm thu nhĩ hoặc thất, rung nhĩ, flutter nhĩ (chống chỉ định nếu nặng); bệnh động mạch vành ổn định; đái tháo đường (nguy cơ cao chảy máu nội nhãn); phẫu thuật; phối hợp các thuốc làm tăng nguy cơ chảy máu (chống chỉ định dùng phối hợp 2 hoặc nhiều hơn thuốc kháng tiểu cầu hoặc thuốc chống đông máu).

Tránh dùng cilostazol khi có tổn thương gan vừa hoặc nặng, tổn thương thận khi eGFR (tốc độ lọc cầu thận ước lượng) < 25 ml/phút/1,73 m^2.

Thời kỳ mang thai

Cho đến nay, chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của cilostazol lên phụ nữ có thai. Trên động vật thực nghiệm cho thấy cilostazol làm giảm trọng lượng thai, tăng tỷ lệ bất thường về tim mạch, thận, xương; (bất thường vách liên thất, quai động mạch chủ, động mạch dưới đòn; chậm cốt hóa). Do đó, tránh dùng cilostazol ở phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Cilostazol được bài tiết vào sữa trên động vật thực nghiệm, do đó cần ngừng cho con bú khi dùng thuốc hoặc dừng thuốc do nguy cơ đối với trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ thần kinh trung ương: Đau đầu (27 - 34%), hoa mắt (9 - 10%), chóng mặt (3%).

Tiêu hóa: Phân lỏng (12 - 15%), ỉa chảy (12 - 19%), chán ăn (6%); buồn nôn (6 - 7%), đau bụng (4 - 5%).

Hô hấp: Viêm mũi (7 - 12%), viêm họng (7 - 10%), ho (3 - 4%).

Tim mạch: Phù ngoại biên (7 - 9%), nhịp tim nhanh (4%), hồi hộp, đánh trống ngực (5 - 10%).

Thần kinh cơ - xương: Đau lưng (6 - 7%), đau cơ (2 - 3%).
Khác: Nhiễm trùng (10 - 14%), khô da, mày đay, tăng creatinin, tăng lipid máu, tăng acid uric máu.
Một số ADR khác của cilostazol ghi nhận sau khi sản phẩm lưu hành trên thị trường Mỹ:
Rối loạn hệ tạo máu và bạch huyết: Giảm bạch cầu hạt, thiếu máu tan máu, giảm các dòng tế bào máu.
Tim mạch: Xoắn đỉnh, QT kéo dài, blốc nhĩ - thất hoàn toàn, suy tim.
Xuất huyết: Chảy máu tiêu hóa, chảy máu nội sọ, chảy máu dưới da, tai biến mạch não, tụ máu ngoài màng cứng và dưới màng cứng sau chấn thương.
Gan mật: Rối loạn chức năng gan, vàng da.
Da: Hội chứng Steven-Johnson, viêm da do thuốc.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Cilostazol uống 2 lần/ngày, uống xa bữa ăn, trước bữa ăn chính ít nhất 0,5 giờ, hoặc sau bữa ăn chính ít nhất 2 giờ. Do tăng nồng độ cilostazol có thể gây nhiều tác dụng không mong muốn, nhà sản xuất khuyến cáo không nên uống thuốc lúc đói.
Bệnh nhân đang điều trị cilostazol khi cần chỉ định ngừng thuốc hoặc giảm liều không bị hiệu ứng ngược (tăng kết tập tiểu cầu).
Liều lượng: Điều trị giảm triệu chứng đi khập khiễng cách hồi do bệnh động mạch chi dưới: Liều thường dùng cilostazol ở người lớn là 100 mg/lần, 2 lần/ngày. Nếu sử dụng cilostazol cùng với các thuốc ức chế CYP2C19 (omeprazol), CYP3A4 (clarithromycin, diltiazem, erythromycin, itraconazol, ketocotazol) cần giảm liều đến 50 mg/lần, 2 lần/ngày. Tác dụng của cilostazol không xuất hiện ngay, thường biểu hiện tác dụng sau khi bắt đầu điều trị từ 2 - 4 tuần. Thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến khi có tác dụng có thể lên đến 12 tuần.
Tránh dùng khi có suy gan vừa và nặng, hoặc có suy thận với mức lọc cầu thận dưới 25 ml/phút/1,73 m^2.

Tương tác thuốc
Tương tác dược động học: Cilostazol được chuyển hóa bởi enzym cytochrom P_{450}, do đó nếu sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 (clarithromycin, diltiazem, erythromycin, itraconazol, ketocotazol) và CYP2C19 (omeprazol) sẽ làm thay đổi nồng độ thuốc trong huyết tương, hoặc gây ra tác dụng không mong muốn. Lovastatin phối hợp với cilostazol có thể tương tác dược động học (tăng nồng độ lovastatin và giảm nồng độ cilostazol). Diltiazem phối hợp cùng cilostazol có thể làm giảm thanh thải cilostazol tới 30%, C_{max} tăng 30% và AUC tăng 40%.
Tương tác dược lực học: Cilostazol làm tăng tác dụng/độc tính của các thuốc ức chế chức năng tiểu cầu khác.
Tăng tác dụng/độc tính: Cilostazol có thể làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông máu, thuốc kháng tiểu cầu, drotrecogin alfa, ibritumomab, salicylat, chất chống huyết khối, tositumomab, tositumomab có gắn I^{131}.
Tác dụng của cilostazol có thể tăng lên nếu dùng cùng các thuốc chống nấm (dẫn chất azol đường toàn thân), thuốc ức chế CYP12C19, CYP3A4; dasatinib, các loại thảo dược (có đặc tính kháng tiểu cầu), kháng sinh nhóm macrolid, các thuốc chống viêm không steroid, ethyl ester của acid omega 3, omeprazol, pentosan natri polysulfat, pentoxifylin, thuốc tương tự prostacyclin.
Giảm tác dụng: Cilostazol sẽ bị giảm tác dụng bởi thuốc kích thích CYP3A4, các thảo dược có tác dụng kích thích CYP3A4, deferasirox, thuốc chống viêm không steroid, peginterferon alfa-2b.
Tương tác thức ăn: Nếu uống cilostazol cùng với bữa ăn có nhiều mỡ có thể dẫn tới tăng nồng độ đỉnh lên đến 90% và AUC lên đến 24%. Tránh uống thuốc cùng nước bưởi do làm ức chế CYP3A4 gây tăng C_{max} cilostazol tới 50%. Một số thảo dược làm tăng tác dụng kháng tiểu cầu của cilostazol: Cỏ linh lăng, cây hồi, quả việt quất, cây dứa, húng chanh, dầu quả anh thảo, tỏi, nghệ, gừng, sâm, bạch quả, hạt nho, trà xanh, hạt dẻ, cam thảo, tần bì, cỏ ba lá, liễu.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở 25 °C, trong khoảng nhiệt độ cho phép 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí
Biểu hiện: Có rất ít thông tin về quá liều cilostazol ở người. Triệu chứng quá liều cilostazol có thể dự đoán trước qua biểu hiện của tác dụng dược lý quá mức: Đau đầu trầm trọng, ỉa chảy, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, có thể rối loạn nhịp tim. LD_{50} của cilostazol ở chuột là > 5 g/kg thể trọng và ở chó là > 2 g/kg thể trọng.
Xử trí: Theo dõi cẩn thận và điều trị hỗ trợ, do cilostazol gắn protein huyết tương tỷ lệ cao nên không phù hợp với lọc máu ngoài thận. Khi có biểu hiện quá liều nặng cần cho bệnh nhân ngừng thuốc ngay và nếu cần thiết đưa bệnh nhân đến bệnh viện điều trị.

Thông tin qui chế
Cilostazol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Cilost; Citakey; Dancitaz; Pletaal; Stiloz; Zilamac.

CIMETIDIN

Tên chung quốc tế: Cimetidine.

Mã ATC: A02BA01.

Loại thuốc: Kháng thụ thể histamin H_2.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén hoặc viên nén bao phim: 200 mg, 400 mg, 800 mg.
Thuốc uống: 200 mg/5 ml, 300 mg/5 ml.
Thuốc tiêm: Cimetidin hydroclorid 100 mg/ml, 150 mg/ml, 100 mg/ml (ống 2 ml), 150 mg/ml (ống 2 ml).
Dịch truyền: 6 mg cimetidin/ml (300, 900 hoặc 1 200 mg) trong natri clorid 0,9%.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Cimetidin là một thuốc đối kháng thụ thể H_2 histamin. Cimetidin ức chế cạnh tranh với histamin tại thụ thể H_2 của tế bào thành dạ dày, làm giảm bài tiết và giảm nồng độ acid dạ dày cả ở điều kiện cơ bản (khi đói) và khi được kích thích bởi thức ăn, insulin, histamin, pentagastrin và cafein. Bài tiết acid dạ dày cơ bản bị ức chế nhiều hơn bài tiết acid do kích thích bởi thức ăn. Sau khi uống 300 mg cimetidin, bài tiết acid dạ dày cơ bản giảm 90% trong 4 giờ ở hầu hết người bệnh loét tá tràng, bài tiết acid do kích thích bởi bữa ăn giảm khoảng 66% trong 3 giờ. Bài tiết acid trung bình trong 24 giờ giảm khoảng 60% hoặc ít hơn sau khi uống liều 800 mg/ngày lúc đi ngủ (mặc dù tác dụng hoàn toàn xảy ra vào ban đêm, không có tác dụng đến bài tiết sinh lý của dạ dày vào ban ngày) hoặc mỗi lần 400 mg, 2 lần/ngày hoặc mỗi lần 300 mg, 4 lần/ngày.
Cimetidin gián tiếp làm giảm bài tiết pepsin do làm giảm thể tích dịch dạ dày.
Cimetidin điều trị để làm liền loét tá tràng tiến triển và loét dạ dày lành tính tiến triển, nhưng không ngăn cản được loét tái phát. Điều trị duy trì sau khi ổ loét đã lành để giảm tái phát, nhưng hiện nay đã được thay thế bằng điều trị tiệt căn khi bị loét dạ dày - tá tràng dương tính với *H. pylori.*
Điều trị viêm loét thực quản ở người bị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản, nhưng hiện nay các thuốc ức chế bơm proton thường

có hiệu quả hơn.

Dược động học

Sau khi uống, cimetidin được hấp thu nhanh chóng từ đường tiêu hóa, nồng độ cao nhất trong máu đạt được sau khoảng 1 giờ khi uống lúc đói. Thức ăn làm chậm tốc độ và có thể làm giảm nhẹ mức độ hấp thu của thuốc. Tuy nhiên, khi uống cimetidin cùng với thức ăn, nồng độ tối đa của thuốc trong máu và tác dụng chống bài tiết acid của thuốc đã đạt được khi dạ dày không còn được thức ăn bảo vệ nữa. Sau khi tiêm tĩnh mạch cimetidin 300 mg, nồng độ đỉnh 5,25 microgam/ml đạt được ngay lập tức và nồng độ duy trì trên 0,5 microgam/ml trong khoảng 4 giờ sau khi tiêm. Sinh khả dụng đường uống khoảng 60 - 70% khi so với tiêm tĩnh mạch. Cimetidin được phân bố rộng trong cơ thể, thể tích phân bố khoảng 1 lít/kg và gắn 15 - 20% vào protein huyết tương.

Nửa đời thải trừ của cimetidin khoảng 2 giờ, tăng lên khi suy thận. Cimetidin được chuyển hóa một phần ở gan thành sulfoxid và hydroxymethyl-cimetidin. Khoảng 50% liều uống và 75% liều tiêm tĩnh mạch được thải trừ dưới dạng không đổi trong nước tiểu trong 24 giờ.

Cimetidin qua được hàng rào nhau thai và được phân bố vào sữa mẹ.

Chỉ định

Điều trị ngắn ngày (4 - 8 tuần) để làm liền loét tá tràng tiến triển và loét dạ dày lành tính tiến triển, bao gồm cả loét do stress và do thuốc chống viêm không steroid.

Điều trị duy trì loét tá tràng với liều thấp sau khi ổ loét đã lành để giảm tái phát.

Điều trị ngắn ngày (12 tuần) khi viêm loét thực quản ở người bị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản.

Phòng chảy máu đường tiêu hóa trên ở người có bệnh nặng (như bị chấn thương nặng, sốc nhiễm khuẩn huyết, bỏng nặng, suy hô hấp, suy gan…). Chỉ định này còn đang tranh luận.

Các trạng thái bệnh lý tăng tiết ở đường tiêu hóa như hội chứng Zollinger-Ellison (thuốc ức chế bơm proton có hiệu quả hơn), bệnh tăng tế bào bón (dưỡng bào) toàn thân (systemic mastocytosis), bệnh đa u tuyến nội tiết.

Các chỉ định khác: Một số trường hợp khó tiêu dai dẳng (phải loại trừ khả năng ung thư dạ dày, nhất là ở người cao tuổi); giảm nguy cơ hít phải dịch vị acid khi gây mê toàn thân hoặc khi sinh đẻ (hội chứng Mendelson); dùng cùng thuốc kháng histamin H_1 để phòng ngừa và quản lý một số tình trạng dị ứng, mày đay ở những người không đáp ứng đầy đủ với thuốc kháng histamin H_1; giảm tình trạng kém hấp thu và mất dịch ở người có hội chứng ruột ngắn và giảm sự giáng hóa enzym tụy khi bổ sung enzym này ở người bị thiếu enzym.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với cimetidin.

Thận trọng

Trước khi dùng cimetidin để điều trị loét dạ dày, phải loại trừ khả năng ung thư, vì khi dùng thuốc có thể che lấp triệu chứng gây chậm chẩn đoán. Giảm liều ở người bệnh suy thận.

Khi tiêm tĩnh mạch, phải tiêm chậm. Nếu tiêm nhanh có thể gây loạn nhịp tim và giảm huyết áp. Đường truyền tĩnh mạch được ưa dùng hơn, đặc biệt khi dùng liều cao.

Cimetidin tương tác với nhiều thuốc, bởi vậy khi dùng phối hợp với loại thuốc nào đều phải xem xét kỹ.

Thời kỳ mang thai

Thuốc qua nhau thai. Tuy nhiên cho đến nay không có những nghiên cứu được kiểm soát tốt và đầy đủ về việc dùng cimetidin ở phụ nữ mang thai, vì vậy chỉ dùng cimetidin trong thời kỳ mang thai khi thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Cimetidin vận chuyển tích cực vào sữa và đạt nồng độ trong sữa cao hơn nồng độ trong huyết tương của người mẹ. Tuy tác dụng phụ ở trẻ chưa được ghi nhận nhưng tránh cho con bú khi dùng cimetidin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy và các rối loạn tiêu hóa khác. Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, ngủ gà, mệt mỏi. Da: Nổi ban

Nội tiết: Chứng to vú ở đàn ông khi điều trị trên 1 tháng hoặc dùng liều cao.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Nội tiết: Chứng bất lực khi dùng liều cao kéo dài. Da: Dát sần, ban dạng trứng cá, mày đay.

Gan: Tăng enzym gan tạm thời, tự hết khi ngừng thuốc.

Thận: Tăng creatinin huyết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Mạch chậm, mạch nhanh, nghẽn dẫn truyền nhĩ - thất. Tiêm nhanh tĩnh mạch có thể gây loạn nhịp tim và giảm huyết áp.

Máu: Giảm bạch cầu đa nhân, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu, thiếu máu không tái tạo. Các thuốc kháng histamin H_2 gây giảm bài tiết acid nên cũng giảm hấp thu vitamin B_{12}, rất dễ gây thiếu máu.

Thần kinh: Lú lẫn hồi phục được (đặc biệt ở người già và người bị bệnh nặng như suy thận, suy gan, hội chứng não), trầm cảm, kích động, bồn chồn, ảo giác, mất phương hướng.

Gan: Viêm gan ứ mật, vàng da, rối loạn chức năng gan.

Tụy: Viêm tụy cấp.

Thận: Viêm thận kẽ.

Cơ: Đau cơ, đau khớp.

Quá mẫn: Sốt, dị ứng kể cả sốc phản vệ, viêm mạch, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Da: Ban đỏ, viêm da tróc vảy, hồng ban đa dạng, hói đầu rụng tóc.

Hô hấp: Tăng nguy cơ nhiễm khuẩn (viêm phổi bệnh viện, viêm phổi mắc phải ở cộng đồng).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Một số tác dụng không mong muốn sẽ qua đi sau khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cimetidin dùng đường uống và tiêm. Dù bằng đường nào, tổng liều thường không quá 2,4 g/ngày. Giảm liều ở người suy thận, có thể cần giảm liều ở người suy gan.

Người lớn:

Đường uống

Loét dạ dày, tá tràng: Dùng liều duy nhất 800 mg/ngày vào buổi tối trước lúc đi ngủ hoặc mỗi lần 400 mg, ngày 2 lần (vào bữa ăn sáng và buổi tối), ít nhất trong 4 tuần đối với loét tá tràng và ít nhất trong 6 tuần đối với loét dạ dày, 8 tuần đối với loét do dùng thuốc chống viêm không steroid. Liều duy trì là 400 mg một lần vào trước lúc đi ngủ hoặc hai lần vào buổi sáng và buổi tối.

Điều trị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản:

Mỗi lần 400 mg, ngày 4 lần (vào bữa ăn và trước lúc đi ngủ), hoặc mỗi lần 800 mg, ngày 2 lần, trong 4 đến 8 tuần.

Các trạng thái bệnh lý tăng tiết ở đường tiêu hóa như hội chứng Zollinger-Ellison: Mỗi lần 300 - 400 mg, ngày 4 lần, có thể tăng tới 2,4 g/ngày.

Phòng loét đường tiêu hóa trên do stress:

Uống hoặc cho qua ống thông dạ dày 200 - 400 mg, hoặc tiêm tĩnh mạch trực tiếp 200 mg/lần, cách 4 đến 6 giờ một lần.

Đề phòng nguy cơ hội chứng hít phải dịch vị acid: Sản khoa: uống 400 mg lúc bắt đầu đau đẻ, sau đó uống 400 mg cách 4 giờ một lần khi cần (tối đa 2,4 g/ngày).
Phẫu thuật: Uống 400 mg lúc 90 - 120 phút trước khi tiền mê.
Chứng khó tiêu không do loét: Mỗi lần 200 mg, ngày 1 - 2 lần.
Phòng chứng ợ nóng ban đêm: 100 mg trước khi đi ngủ tối. Nếu tự điều trị, nhà sản xuất khuyến cáo không được vượt quá 400 mg trong 24 giờ và không được dùng liên tục quá 2 tuần, trừ khi có chỉ định của thầy thuốc.
Hội chứng ruột ngắn: Mỗi lần 400 mg, ngày 2 lần (vào bữa ăn sáng và trước lúc đi ngủ), điều chỉnh theo đáp ứng của người bệnh.
Giảm sự giáng hóa enzym tụy khi bổ sung enzym này ở người bị thiếu enzym:
Mỗi lần 200 - 400 mg, ngày 4 lần, uống 60 - 90 phút trước các bữa ăn.
Đường tiêm: Cho người bệnh nằm bệnh viện bị các bệnh gây tăng tiết dịch dạ dày - ruột, loét không liền hoặc khi không uống được như trong chảy máu đường tiêu hóa trên.
Thuốc có thể tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch chậm ngắt quãng hoặc liên tục Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch: Liều thông thường mỗi lần 300 mg, tiêm chậm ít nhất trong 5 phút, cách 6 - 8 giờ/lần. Nếu cần liều lớn hơn, có thể tăng số lần tiêm nhưng không vượt quá 2,4 g/ngày. Nếu có thể được, liều tiêm tĩnh mạch phải được điều chỉnh để duy trì pH trong dạ dày ở 5 hoặc lớn hơn. Ở người lớn, khi truyền tĩnh mạch liên tục cimetidin, thường truyền với tốc độ 37,5 mg/giờ, nhưng tốc độ phải điều chỉnh theo từng người bệnh. Đối với người cần phải nâng nhanh pH dạ dày, có thể cần phải cho liều nạp đầu tiên bằng tiêm tĩnh mạch 150 mg.
Trẻ em:
Sơ sinh: 5 - 10 mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần. Trẻ em: 20 - 40 mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần. *Suy thận:* Độ thanh thải creatinin 15 - 30 ml/phút: uống hoặc tiêm tĩnh mạch mỗi lần 300 mg, cách 12 giờ một lần. Liều có thể điều chỉnh dựa vào đáp ứng bài tiết acid dịch vị. Nếu độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút: 300 - 400 mg/ngày. Nếu kèm theo suy gan liều có thể phải giảm hơn nữa. Do thẩm phân máu làm giảm mạnh nồng độ cimetidin trong máu, phải cho cimetidin vào cuối thẩm phân và cách 12 giờ/lần trong thời gian giữa hai kỳ thẩm phân.
Để diệt trừ vi khuẩn *H. pylori*, thường phối hợp một thuốc kháng histamin H_2 (hoặc thuốc ức chế bơm proton) với một số kháng sinh.

Tương tác thuốc
Cimetidin và các thuốc kháng H_2 khác làm giảm hấp thu của các thuốc mà sự hấp thu của chúng phụ thuộc vào pH dạ dày như ketoconazol, itraconazol. Các thuốc này phải uống ít nhất 2 giờ trước khi uống cimetidin.
Cimetidin có thể tương tác với nhiều thuốc, nhưng chỉ có một số tương tác có ý nghĩa lâm sàng, đặc biệt với những thuốc có chỉ số điều trị hẹp, có nguy cơ gây độc, cần thiết phải điều chỉnh liều. Phần lớn các tương tác là do sự gắn của cimetidin với các isoenzym của cytochrom P_{450} ở gan, đặc biệt vào CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 và CYP3A4, dẫn đến ức chế chuyển hóa oxy hóa ở microsom gan và làm tăng sinh khả dụng hoặc nồng độ trong huyết tương của những thuốc chuyển hóa bởi những enzym này.
Một vài tương tác khác là do cạnh tranh với sự bài tiết ở ống thận. Cơ chế tương tác như thay đổi lượng máu qua gan chỉ đóng vai trò thứ yếu.
Các tương tác có ý nghĩa xảy ra với:
Các thuốc chống động kinh như phenytoin, carbamazepin, acid valproic.
Các thuốc điều trị ung thư như thuốc alkyl hóa, thuốc chống chuyển hóa.
Dẫn xuất benzodiazepin.
Dẫn xuất biguanid chống đái tháo đường như metformin.
Lidocain, metronidazol, nifedipin, procainamid, propranolol, quinidin, theophylin.
Thuốc chống trầm cảm ba vòng như amitriptylin, nortriptylin, desipramin, doxepin, imipramin. Thuốc giảm đau opioid như pethidin, morphin, methadon.
Triamteren.
Warfarin và các thuốc chống đông máu đường uống khác như acenocoumarol và phenindion.
Zalcitabin, Zolmitriptan.
Phải tránh phối hợp cimetidin với các thuốc này hoặc dùng thận trọng, theo dõi tác dụng hoặc nồng độ thuốc trong huyết tương và giảm liều thích hợp. Các thuốc kháng acid có thể làm giảm hấp thu cimetidin nếu uống cùng, nên uống cách nhau một giờ.
Khi đang dùng cimetidin cần phải thận trọng nếu uống rượu hoặc làm những việc đòi hỏi sự tỉnh táo như lái xe hoặc vận hành máy móc.

Độ ổn định và bảo quản
Nút kín, tránh ánh sáng, để ở nhiệt độ 15 - 30 ºC.

Quá liều và xử trí
Không có tác dụng độc nguy hiểm nào được ghi nhận ở người bệnh dùng quá liều cimetidin từ 5,2 tới 20 g (trong đó có một người dùng 12 g/ngày trong 5 ngày), mặc dù nồng độ trong huyết tương tăng tới 57 microgam/ml (nồng độ cao nhất trong huyết tương sau khi dùng 200 mg thường là 1 microgam/ml). Xem xét 881 trường hợp quá liều cimetidin, cho thấy rằng độc tính của cimetidin khi quá liều cấp rất thấp. Không có triệu chứng nào được quan sát trong 79% trường hợp, trong đó có trường hợp uống tới 15 g cimetidin. Chỉ 3 người bệnh có biểu hiện lâm sàng mức độ vừa phải (choáng váng và nhịp tim chậm, ức chế thần kinh trung ương, nôn).
Đã có trường hợp tử vong ở người lớn sau khi uống hơn 40 g cimetidin. Các tác dụng trên hệ thống thần kinh nghiêm trọng (như tính lãnh đạm) đã được thông báo sau khi uống 20 - 40 g cimetidin và hiếm gặp sau khi uống ít hơn 20 g cimetidin cùng với thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương.
Xử trí: Rửa dạ dày (khi dưới 4 giờ từ khi uống thuốc), gây nôn và điều trị các triệu chứng. Không cần dùng thuốc lợi tiểu vì không có kết quả. Nghiên cứu trên động vật cho thấy dùng quá liều cimetidin có thể gây suy hô hấp và nhịp tim nhanh, có thể điều trị bằng hô hấp hỗ trợ và dùng thuốc chẹn beta-adrenergic.

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

Tên thương mại
Acitidine; Agintidin; Axocidine; Brumetidina; Cemate; Famoflam; Folsadron Tab; Gastroprotect; Kukje-Cimetidine; Meyertidin; Nescine-400; Nurodif; Suwellin; Tagimex; Timetac 400.

CINARIZIN

Tên chung quốc tế: Cinnarizine.

Mã ATC: N07CA02.

Loại thuốc: Kháng histamin H_1.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 15 mg, 25 mg.
Viên nang: 75 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cinarizin là một dẫn chất của piperazin có tác dụng kháng histamin H_1. Phần lớn những thuốc kháng histamin H_1 cũng có tác dụng chống tiết acetylcholin và an thần. Thuốc kháng histamin có thể chặn các thụ thể ở cơ quan tận cùng của tiền đình và ức chế sự hoạt hóa quá trình tiết histamin và acetylcholin. Để phòng say tàu xe, thuốc kháng histamin có hiệu quả hơi kém hơn so với scopolamin (hyosin), nhưng thường được dung nạp tốt hơn và loại thuốc kháng histamin ít gây buồn ngủ hơn như cinarizin hoặc cyclizin thường được ưa dùng hơn.

Cinarizin còn là chất đối kháng calci. Thuốc ức chế sự co tế bào cơ trơn mạch máu bằng cách chẹn các kênh calci. Ở một số nước, cinarizin được kê đơn rộng rãi làm thuốc giãn mạch não để điều trị bệnh mạch não mạn tính với chỉ định chính là xơ cứng động mạch não; nhưng những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên về cinarizin đều không đi đến kết luận rõ ràng. Cinarizin đã được dùng trong điều trị hội chứng Raynaud, nhưng không xác định được là có hiệu lực. Cinarizin cũng được dùng trong các rối loạn tiền đình.

Dược động học

Sau khi uống, cinarizin được hấp thu từ đường tiêu hóa và đạt được nồng độ đỉnh huyết tương từ 2 đến 4 giờ. Sau 72 giờ, thuốc vẫn còn thải trừ ra nước tiểu dưới dạng đã chuyển hoá. Nửa đời của thuốc khoảng 3 - 6 giờ. Cinarizin đào thải qua phân là chính ở dạng không biến đổi và trong nước tiểu chủ yếu ở dạng chuyển hóa.

Chỉ định

Phòng say tàu xe.

Rối loạn tiền đình như chóng mặt, ù tai, buồn nôn, nôn trong bệnh Ménière.

Rối loạn mạch não và mạch ngoại vi khác.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với cinarizin hoặc bất cứ một thành phần nào của thuốc.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng

Cũng như những thuốc kháng histamin khác, cinarizin có thể gây đau vùng thượng vị. Uống thuốc sau bữa ăn có thể làm giảm kích ứng dạ dày.

Cinarizin có thể gây ngủ gà, đặc biệt lúc khởi đầu điều trị. Phải tránh những công việc cần sự tỉnh táo (ví dụ: lái xe).

Phải tránh dùng cinarizin dài ngày ở người cao tuổi, vì có thể gây tăng hoặc xuất hiện những triệu chứng ngoại tháp, đôi khi kết hợp với cảm giác trầm cảm trong điều trị kéo dài.

Cần thận trọng khi dùng cinarizin liều cao cho người bệnh giảm huyết áp vì có thể gây giảm áp lực máu.

Thời kỳ mang thai

Nhà sản xuất khuyến cáo, tránh dùng thuốc kháng histamin trong thời kỳ mang thai. Mặc dù chưa có bằng chứng về gây quái thai trên động vật nghiên cứu, nhưng dùng các thuốc kháng histamin có thể gây ra nhiều ADR trên trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Hầu như các thuốc kháng histamin xuất hiện trong sữa với lượng khác nhau, nên chỉ dùng cinarizin trong thời kỳ cho con bú khi lợi ích điều trị cho mẹ trội hơn nguy cơ có thể xảy ra đối với trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

TKTW: Ngủ gà.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Khô miệng, tăng cân.

Khác: Ra mồ hôi, phản ứng dị ứng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh trung ương: Triệu chứng ngoại tháp ở người cao tuổi hoặc khi điều trị dài ngày

Tim mạch: Giảm huyết áp (liều cao).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể phòng tình trạng ngủ gà và rối loạn tiêu hóa, thường có tính chất tạm thời, bằng tăng dần liều tới mức tối ưu. Phải ngừng thuốc khi bệnh nặng hơn hoặc thấy xuất hiện những triệu chứng ngoại tháp khi điều trị dài ngày cho người cao tuổi.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cinarizin được dùng uống, nên là sau bữa ăn.

Liều lượng:

Phòng say tàu xe: Người lớn uống 25 mg, 2 giờ trước khi đi tàu xe; sau đó 15 mg, cách 8 giờ một lần trong cuộc hành trình nếu cần. Trẻ em 5 - 12 tuổi: 1/2 liều người lớn.

Rối loạn tiền đình: Người lớn uống 30 mg, 3 lần mỗi ngày. Trẻ em 5 - 12 tuổi: 1/2 liều người lớn.

Rối loạn mạch não: Liều 75 mg, ngày 1 lần.

Rối loạn mạch ngoại vi: Liều 75 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày.

Tương tác thuốc

Rượu (chất ức chế hệ thần kinh trung ương), thuốc chống trầm cảm ba vòng: Sử dụng đồng thời với cinarizin có thể làm tăng tác dụng an thần của mỗi thuốc nêu trên hoặc của cinarizin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén cinarizin ở nhiệt độ phòng (15 - 30 ^oC).

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Brawmicin; Cinaz; Devomir; Motidram; Stugeron; Stugonpharimex; Stumax; Trastu; Vertiflam; Vertizon.

CIPROFIBRAT

Tên chung quốc tế: Ciprofibrate.

Mã ATC: C10AB08.

Loại thuốc: Thuốc hạ lipid huyết (nhóm fibrat).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 100 mg.

Viên nang: 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ciprofibrat là một dẫn chất của acid fibric, có tác dụng điều chỉnh lipid huyết cụ thể là hạ cholesterol và triglycerid huyết trong các chứng rối loạn lipid huyết. Sự giảm cholesterol huyết bởi ciprofibrat là do giảm tạo ra các lipoprotein có tỷ trọng thấp (VLDL và LDL) do ức chế sinh tổng hợp cholesterol ở gan và tăng sản xuất HDL-cholesterol (có tác dụng bảo vệ mạch). Hai hiện tượng này góp phần cải thiện sự phân bố cholesterol trong huyết tương, làm giảm rõ rệt tỷ lệ:

$$\frac{\text{VLDL + LDL}}{\text{HDL}}$$

là tỷ lệ thường tăng mạnh trong các chứng tăng lipid huyết gây vữa động mạch.

Các u vàng ở gân cơ và dạng củ, các ngưng đọng cholesterol tỷ trọng thấp ở ngoài mạch huyết, khi điều trị kéo dài có thể thoái triển nhiều, thậm chí biến đi hoàn toàn nhờ hiệu quả của ciprofibrat làm giảm mạnh cholesterol huyết.

Ciprofibrat còn có tác dụng chống tập kết tiểu cầu và tiêu fibrin.

Mặc dù các fibrat có thể làm giảm nguy cơ sự cố mạch vành ở những người có HDL-cholesterol thấp, hoặc triglycerid cao, nhưng trước tiên nên dùng các statin (các chất ức chế HMG-CoA reductase). Các fibrat chỉ là thuốc điều trị hàng đầu đối với những người bệnh có nồng độ triglycerid huyết cao hơn 10 mmol/lít hoặc người không dung nạp được statin.

Dược động học

Ciprofibrat dễ hấp thu qua đường tiêu hóa. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt trong vòng 2 giờ sau khi uống. Thuốc liên kết mạnh với protein huyết tương và có thể chiếm chỗ và đẩy một số thuốc khác ra khỏi vị trí gắn kết, vì vậy nên điều chỉnh liều lượng của những thuốc này, nhất là các kháng vitamin K (xem mục Tương tác thuốc).

Nửa đời trong huyết tương của ciprofibrat khoảng 17 giờ. Vì vậy có thể dùng thuốc mỗi ngày 1 lần. Ciprofibrat được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi và dạng liên hợp glucuronic. Nửa đời thải trừ thay đổi từ 38 đến 86 giờ ở người bệnh điều trị dài hạn. Ciprofibrat không bị tích lũy, các nồng độ trong huyết tương tỷ lệ thuận với liều được dùng. Ở người suy thận nặng, sự thanh thải của ciprofibrat bị giảm và nửa đời thải trừ tăng khoảng gấp đôi. Suy thận nhẹ làm chậm sự bài tiết nhưng không làm giảm mức độ bài tiết của ciprofibrat qua nước tiểu. Sự thanh thải của ciprofibrat không bị ảnh hưởng bởi thẩm tách huyết.

Chỉ định

Điều trị tăng cholesterol huyết (typ II_a) và tăng triglycerid huyết nội sinh ở người lớn, riêng biệt (typ IV) hoặc phối hợp (các typ II_b và III) khi chế độ ăn kiêng nghiêm ngặt chưa cho kết quả đầy đủ, nhất là cholesterol huyết vẫn cao sau khi ăn kiêng và/hoặc khi có những yếu tố nguy cơ kết hợp. Vẫn cần tiếp tục chế độ ăn kiêng khi dùng thuốc.

Chống chỉ định

Quá mẫn với ciprofibrat hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Rối loạn chức năng gan nặng.

Suy thận nặng nhất là khi Cl_{cr} < 15 ml/phút, giảm albumin huyết, xơ gan mật nguyên phát, bệnh sỏi mật, hội chứng thận hư.

Không dùng phối hợp với các fibrat khác.

Thận trọng

Các tổn thương cơ, kể cả tiêu cơ vân đã được thông báo khi dùng các fibrat. Các ADR này xảy ra nhiều hơn khi bị suy thận hoặc hạ albumin huyết, thí dụ trong trường hợp hội chứng thận hư. Phải nghĩ đến tổn thương cơ ở bất kỳ người bệnh nào thấy đau cơ lan tỏa, cơ nhạy cảm đau và/hoặc creatinphosphokinase tăng (trên gấp 5 lần bình thường), phải ngừng thuốc và hỏi ý kiến thầy thuốc. Nguy cơ tổn thương cơ có thể tăng lên trong trường hợp phối hợp với một fibrat khác hoặc với một thuốc ức chế HMG-CoA reductase (statin). Tổn thương cơ phụ thuộc vào liều dùng, liều hàng ngày của ciprofibrat không được vượt quá 100 mg.

Giảm năng tuyến giáp có thể là nguyên nhân của rối loạn lipid huyết cần phải được chẩn đoán và điều chỉnh trước khi điều trị với ciprofibrat. Hơn nữa, bệnh này là một yếu tố nguy cơ của bệnh cơ, có thể làm tăng độc tính của fibrat đối với cơ.

Ở trẻ em, tính vô hại của điều trị dài hạn của ciprofibrat chưa được chứng minh và các tác dụng trên sự phát triển của một cơ thể đang lớn chưa được biết rõ, vì vậy chỉ nên dùng ciprofibrat khi có rối loạn lipid nặng và có đáp ứng với thuốc.

Nếu sau một thời gian dùng thuốc (3 đến 6 tháng) mà không giảm được nồng độ lipid huyết thanh ở mức độ thỏa đáng, thì cần xem xét cách điều trị bổ sung hoặc phác đồ điều trị khác. Ở một số người bệnh, thấy có tăng nhất thời các enzym gan. Vì vậy cần kiểm tra đều đặn các enzym gan, cứ 3 tháng một lần, trong 12 tháng đầu điều trị. Nếu AST và ALT tăng hơn gấp 3 lần giới hạn trên của bình thường, thì phải ngừng điều trị ciprofibrat.

Nếu kết hợp điều trị với các thuốc chống đông máu loại uống, cần thường xuyên kiểm tra tỷ lệ prothrombin và giám sát INR. Điều chỉnh liều của thuốc chống đông máu trong thời gian điều trị ciprofibrat và 8 ngày sau khi ngừng thuốc ciprofibrat.

Thời kỳ mang thai

Cho tới nay, trên lâm sàng, chưa thấy có bất kỳ tác dụng gây dị dạng hoặc gây độc hại với thận. Tuy vậy việc theo dõi ảnh hưởng của ciprofibrat đối với thai chưa đủ để loại trừ mọi nguy cơ.

Không có chỉ định kê đơn các fibrat cho phụ nữ mang thai, trừ các trường hợp tăng triglycerid nhiều (> 10 g/lít) mà chưa hiệu chỉnh được đầy đủ bằng chế độ ăn kiêng, có thể có nguy cơ viêm tụy cấp cho người mẹ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin về sự phân bố của ciprofibrat vào sữa mẹ, nên không chỉ định ciprofibrat cho phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, khó tiêu, tiêu chảy.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Nhức đầu, hoa mắt, chóng mặt, ngủ gà.

Da: Ban da, ngứa, mày đay, rụng tóc, mẫn cảm ánh sáng.

Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng enzym gan.

Cơ: Cảm giác đau cơ, yếu mệt, viêm cơ, tăng CPK.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Gan: Sỏi mật.

Sinh dục: Mất dục tính và liệt dương, giảm tinh trùng.

Cơ: Tiêu cơ vân.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi có nghi ngờ về khả năng xảy ra các bệnh về cơ như viêm cơ, tiêu cơ vân, hoặc khi nồng độ creatinphosphokinase tăng đáng kể, nên ngừng dùng ciprofibrat. Khi xảy ra các ADR của ciprofibrat như rối loạn thần kinh ngoại biên, nhức đầu nặng, bất lực hãy tạm thời ngừng dùng ciprofibrat, các triệu chứng trên sẽ hết.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Phối hợp với chế độ ăn kiêng, ciprofibrat là một liệu pháp chữa triệu chứng dài hạn cần được giám sát hiệu quả định kỳ.

Liều lượng:

Liều hàng ngày là 100 mg dùng uống.

Ciprofibrat chống chỉ định với người suy thận nặng. Đối với người bệnh suy thận vừa, cho uống cách nhật với liều 100 mg.

Tương tác thuốc

Không dùng phối hợp với các fibrat khác vì có nguy cơ tăng các ADR như tiêu cơ vân.

Không nên phối hợp với các chất ức chế HMG-CoA reductase (statin), vì tăng nguy cơ ADR kiểu như tiêu cơ vân.

Ciprofibrat và các fibrat khác làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông máu đường uống và tăng nguy cơ chảy máu.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản kín trong đồ bao gói, tránh ánh sáng ở nhiệt độ 25 ^oC.

Quá liều và xử trí

Khi xảy ra quá liều, tiến hành điều trị triệu chứng.

Thông tin quy chế
Ciprofibrat có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Modalim.

CIPROFLOXACIN

Tên chung quốc tế: Ciprofloxacin.

Mã ATC: J01MA02; S01AE03; S03AA07; S02AA15.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dạng uống là ciprofloxacin hydroclorid hoặc base,
Dạng thuốc nhỏ mắt, mỡ mắt hoặc nhỏ tai là ciprofloxacin hydroclorid.
Dạng tiêm truyền tĩnh mạch là ciprofloxacin lactat.
Liều và hoạt lực của thuốc được biểu thị theo ciprofloxacin base: 1 mg ciprofloxacin tương ứng với 1,16 mg ciprofloxacin hydroclorid và 1 mg ciprofloxacin tương đương với 1,27 mg ciprofloxacin lactat.
Viên nén: 100 mg; 250 mg; 500 mg; 750 mg.
Viên nén giải phóng chậm: 500 mg; 1 000 mg.
Nhũ dịch uống: 250 mg/5 ml; 500 mg/5 ml.
Thuốc tiêm truyền: 200 mg/100 ml; 400 mg/200 ml.
Thuốc tiêm (dung dịch đậm đặc) để tiêm truyền tĩnh mạch: 10 mg/ml (200 mg hoặc 400 mg hoặc 1 200 mg).
Thuốc nhỏ mắt: 0,3%.
Thuốc nhỏ tai 0,2%; 0,3%.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Ciprofloxacin là một kháng sinh bán tổng hợp, có phổ kháng khuẩn rộng, thuộc nhóm fluoroquinolon. Thuốc có tác dụng diệt vi khuẩn do ức chế enzym DNA gyrase và topoisomerase IV (là những enzym cần thiết cho quá trình tái sinh sản DNA của vi khuẩn), nên ngăn sự sao chép của chromosom khiến cho vi khuẩn không sinh sản được nhanh chóng. Ciprofloxacin có tác dụng *in vitro* mạnh hơn acid nalidixic (quinolon không fluor hóa). Ciprofloxacin cũng có tác dụng với các vi khuẩn đã kháng lại kháng sinh thuộc các nhóm khác (aminoglycosid, cephalosporin, tetracyclin, penicilin...). Không như các kháng sinh beta lactam có tác dụng mạnh nhất đối với vi khuẩn nhạy cảm ở giai đoạn phát triển nhanh (pha log), ciprofloxacin diệt khuẩn ở cả giai đoạn phát triển nhanh và chậm. Đối với đa số vi khuẩn nhạy cảm, nồng độ tối thiểu diệt khuẩn (MBC) của ciprofloxacin cao gấp 1 - 4 lần MIC; MBC đôi khi cao gấp 8 lần MIC. Ở nồng độ đạt được trong điều trị, quinolon không tác động đến topoisomerase typ II ở động vật có vú, enzym này tương tự như ở vi khuẩn, nhưng hoạt động khác với DNA gyrase vi khuẩn và không gây siêu xoắn DNA (supercoiling). Tuy chưa xác định được ý nghĩa lâm sàng, ciprofloxacin có tác dụng ức chế hậu kháng sinh và có tác dụng đến chức năng miễn dịch. Tác dụng của thuốc giảm trong môi trường acid, trong nước tiểu nhưng không giảm trong huyết thanh.
Phổ kháng khuẩn:
Ciprofloxacin có phổ kháng khuẩn rất rộng, bao gồm phần lớn các mầm bệnh quan trọng. Thuốc có phổ kháng khuẩn tương tự một số fluroquinolon khác như norfloxacin, ofloxacin. Tác dụng *in vitro* của ciprofloxaxin với hầu hết các chủng vi khuẩn nhạy cảm tương tự hoặc hơi mạnh hơn ofloxacin và mạnh gấp hai lần norfloxacin.
Vi khuẩn ưa khí Gram âm: Ciprofloxacin có tác dụng *in vitro* với chủng *Enterobacteriaceae* bao gồm *Escherichia coli* và *Citrobacter*, *Enterobacter, Klebsiella, Proteus, Providencia, Salmonella, Shigella, Serratia,* và *Yersinia* spp. Thuốc cũng có tác dụng với *Pseudomonas aeruginosa* và *Neisseria gonorrhoeae, H. influenzae, Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis)* và *N. meningitidis.*
Những vi khuẩn Gram âm ưa khí khác cũng nhạy cảm với ciprofloxaxin như *Gardnerella vaginalis, Helicobacter pylori, Legionella* spp., *Pasteurella multocida* và *Vibrio* spp.
Ciprofloxacin cũng có hoạt tính thay đổi với *Acinetobacter* spp., *Brucella melitensis* và *Campylobacter* spp.
Như vậy phần lớn các vi khuẩn Gram âm, kể cả *Pseudomonas* và *Enterobacter* đều nhạy cảm với thuốc.
Các vi khuẩn gây bệnh đường hô hấp như *Haemophilus* và *Legionella* thường nhạy cảm, *Mycoplasma* và *Chlamydia* chỉ nhạy cảm vừa phải với thuốc. *Neisseria* thường rất nhạy cảm với thuốc.
Vi khuẩn Gram dương ưa khí: Ciprofloxacin có tác dụng với Staphylococci, bao gồm cả chủng sinh penicilinase và không sinh penicilinase, một số MRSA; *Streptococci,* riêng *Streptococcus pneumoniae* và *enterococci* kém nhạy cảm.
Vi khuẩn Gram dương khác nhạy cảm *in vitro* với ciprofloxacin là *Bacillus* spp.; ciprofloxacin có hoạt tính thay đổi với *Corynebacterium* spp.
Nói chung, các vi khuẩn Gram dương (các chủng *Enterococcus, Staphylococcus, Streptococcus, Listeria monocytogenes...)* kém nhạy cảm hơn.
Vi khuẩn kỵ khí: Ciprofloxacin không có tác dụng trên phần lớn các vi khuẩn kỵ khí. Hầu hết các vi khuẩn kỵ khí, bao gồm *Bacteroides fragillis* và *Clostridium difficile* kháng ciprofloxacin, mặc dù một số chủng khác của *Clostridium* spp. có thể còn nhạy cảm.
Ciprofloxacin cũng có một vài tác dụng chống lại *Mycobacteria, Mycoplasma, Rickettsia*, *Chlamydia trachomatis và Ureaplasma urealyticum.*
Do cơ chế tác dụng đặc biệt của thuốc nên ciprofloxacin không có tác dụng chéo với các thuốc kháng sinh khác như aminoglycosid, cephalosporin, tetracyclin, penicilin...
Kháng thuốc
Kháng thuốc xảy ra ở mức độ khác nhau trên các vùng miền theo phân bố địa lý. Kháng thuốc phát triển trong quá trình điều trị với ciprofloxacin đã được báo cáo liên quan tới MRSA*, Ps. aeruginosa, E.coli, Klebsiella pneumoniae, C. jejuni, N. gonorrhoeae và Str. pneumoniae.* Kháng ciprofloxacin thường là qua trung gian nhiễm sắc thể, mặc dù kháng qua trung gian plasmid đã được ghi nhận.
Theo báo cáo của Chương trình giám sát quốc gia của Việt Nam về tính kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh thường gặp (1997) và thông tin số 4 năm 1999, thì ciprofloxacin vẫn có tác dụng cao đối với *Salmonella typhi* (100%), *Shigella flexneri* (100%). Các vi khuẩn đang tăng kháng ciprofloxacin gồm có *Staphylococcus aureus* kháng ciprofloxacin với tỉ lệ 20,6%, *Escherichia coli* kháng ciprofloxacin với tỉ lệ 27,8% và *S. pneumoniae* kháng ciprofloxacin với tỉ lệ 30%. Tình hình kháng kháng sinh ở các tỉnh phía nam có cao hơn các tỉnh phía bắc. Việc sử dụng ciprofloxacin cần phải thận trọng, có chỉ định đúng, vì kháng ciprofloxacin cũng giống như kháng các thuốc kháng sinh khác là một vấn đề ngày càng thường gặp.
Dược động học
Ciprofloxacin hấp thu nhanh và dễ dàng ở đường tiêu hóa. Khi có thức ăn và các thuốc chống toan, hấp thu thuốc bị chậm lại nhưng không bị ảnh hưởng đáng kể. Sau khi uống, nồng độ tối đa của ciprofloxacin trong máu xuất hiện sau 1 - 2 giờ với sinh khả dụng

là 70 - 80%. Với liều 250 mg (cho người bệnh nặng 70 kg), nồng độ tối đa trung bình trong huyết thanh vào khoảng 1,2 mg/lít. Nồng độ tối đa trung bình trong huyết thanh ứng với các liều 500 mg, 750 mg, 1 000 mg là 2,4 mg/lít, 4,3 mg/lít và 5,4 mg/lít. Nồng độ tối đa trong huyết tương sau khi truyền tĩnh mạch trong 30 phút với liều 200 mg là 3 - 4 mg/lít.

Khoảng từ 20% đến 40% nồng độ thuốc liên kết với protein huyết tương. Nửa đời thải trừ của thuốc ở trẻ em khoảng 2,5 giờ và người lớn khoảng 3 đến 5 giờ ở người bệnh có chức năng thận bình thường. Thời gian này dài hơn ở người bệnh bị suy thận và ở người cao tuổi. Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều với người bệnh suy thận nhẹ và người cao tuổi không bị suy thận nặng. Nửa đời của ciprofloxacin kéo dài không đáng kể ở người bệnh xơ gan mạn tính ổn định và hầu hết các nghiên cứu cũng cho thấy dược động học của ciprofloxacin không ảnh hưởng rõ rệt tới người bệnh bị tổn thương gan.

Ciprofloxacin được phân bố rộng khắp cơ thể và thâm nhập tốt vào các mô, có nồng độ cao ở những nơi bị nhiễm khuẩn (các dịch cơ thể, các mô). Nồng độ trong mô thường cao hơn nồng độ trong huyết thanh, đặc biệt là ở các nhu mô, cơ, mật và tuyến tiền liệt. Nồng độ trong dịch bạch huyết và dịch ngoại bào cũng gần bằng nồng độ trong huyết thanh. Nồng độ thuốc trong nước bọt, nước mũi, đờm, dịch ổ bụng, da, sụn và xương tuy có thấp hơn, nhưng vẫn ở mức độ thích hợp. Nếu màng não bình thường thì nồng độ thuốc trong dịch não tủy chỉ bằng 10% nồng độ trong huyết tương; nhưng khi màng não bị viêm, thuốc ngấm qua nhiều hơn. Ciprofloxacin đi qua nhau thai và bài tiết qua sữa mẹ. Trong mật cũng có nồng độ thuốc cao.

Các chất chuyển hóa: Ít nhất có 4 chất chuyển hóa hoạt động đã được xác định. Oxociprofloxaxin xuất hiện chủ yếu trong nước tiểu và sulfociprofloxacin là chất chuyển hóa chính theo đường phân.

Ciprofloxacin được đào thải chủ yếu qua nước tiểu nhờ lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Các đường đào thải khác chiếm khoảng 1/3 là chuyển hóa ở gan, bài xuất qua mật và thải qua niêm mạc vào trong lòng ruột (đây là cơ chế đào thải bù trừ ở người bệnh bị suy thận nặng).

Khoảng 40 - 50% liều uống được đào thải dưới dạng không đổi qua nước tiểu và khoảng 15% ở dạng chuyển hóa. Theo đường tiêm: Khoảng 70% liều tiêm đào thải dưới dạng không biến đổi sau 24 giờ và 10% dưới dạng các chất chuyển hóa. Đào thải qua phân trên 5 ngày: 20 - 35% liều uống và 15% liều tiêm tĩnh mạch.

Thể tích phân bố của ciprofloxacin rất lớn (2 - 3 lít/kg thể trọng) và do đó, lọc máu hay thẩm tách màng bụng chỉ rút đi được một lượng nhỏ thuốc.

Chỉ định

Ciprofloxacin được chỉ định cho các nhiễm khuẩn nặng mà các kháng sinh thông thường không còn tác dụng để tránh phát triển các vi khuẩn kháng cipofloxacin.

Ciprofloxacin được dùng điều trị các nhiễm khuẩn gây bởi các tác nhân nhạy cảm bao gồm: Viêm đường tiết niệu trên và dưới; nhiễm khuẩn đường mật, những vết cắn hoặc côn trùng đốt bị nhiễm khuẩn, hạ cam, viêm tuyến tiền liệt; nhiễm khuẩn xương - khớp, bệnh xơ nang tụy nặng, viêm tai - mũi - họng (bao gồm cả viêm tai ngoài, tai giữa và viêm xoang), viêm xương - tủy xương; nhiễm khuẩn ở người có nguy cơ giảm miễn dịch (bệnh giảm bạch cầu trung tính ở người suy giảm miễn dịch), bệnh than; viêm màng trong tim do nhóm vi khuẩn HACEK, viêm dạ dày - ruột bao gồm *Campylobacter*, tả, *Salmonella,* lỵ trực tràng và viêm ruột do *Yersinica*, bệnh lậu, u hạt bẹn, viêm xương chậu, viêm phúc mạc, dịch hạch, viêm đường hô hấp dưới bao gồm nhiễm *Pseudomonas* ở người bị xơ nang tuyến tụy, trừ do *S.pneumoniae*, nhiễm *Rickettsia* (bao gồm sốt Q, sốt nổi mụn, sốt typhus), nhiễm khuẩn huyết, bệnh thương hàn và phó thương hàn.

Thuốc có thể dùng trong nhiễm khuẩn da hoặc cấu trúc da do vi khuẩn Gram âm, mặc dù nhóm fluoroquinolon cũng có hoạt tính mạnh chống lại các vi khuẩn Gram dương.

Ciprofloxacin cũng được dùng để dự phòng bệnh não mô cầu, nhiễm khuẩn phẫu thuật và trong điều trị nhiễm *Mycobacteria* không do lao.

Ciprofloxacin cũng được dùng tại chỗ trong điều trị nhiễm khuẩn mắt và tai.

Chỉ định ở trẻ em: Nói chung, không khuyến cáo dùng ciprofloxacin cho trẻ em dưới 18 tuổi. Tuy vậy, vẫn được cấp phép dùng cho những trường hợp nặng, trên 1 năm tuổi như viêm đường hô hấp dưới do *Pseudomonas aeruginosa* ở trẻ bị xơ nang tụy, dự phòng và điều trị bệnh than do hít, và một số nhiễm khuẩn nặng khác mà lợi ích vượt hại, như nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng (viêm thận, bể thận). Ngoài ra, tuy chưa được phép nhưng vẫn chỉ định như bệnh than đường tiêu hóa, bệnh than ở da, dự phòng viêm màng não do não mô cầu, điều trị lậu ở trẻ trên 12 tuổi.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với ciprofloxacin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc các quinolon khác; người bệnh đang điều trị với tizanidin.

Không được dùng ciprofloxacin cho người mang thai và thời kỳ cho con bú, trừ khi buộc phải dùng.

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng ciprofloxacin đối với người có tiền sử động kinh hay rối loạn hệ thần kinh trung ương, người bị suy chức năng gan hay chức năng thận, người thiếu glucose-6-phosphat dehydrogenase, người bị bệnh nhược cơ.

Cần duy trì uống đủ nước trong quá trình điều trị với ciprofloxacin và tránh để nước tiểu biến đổi quá kiềm do nguy cơ bị tinh thể - niệu.

Nói chung, thuốc không nên dùng đối với người bệnh dưới 18 tuổi, phụ nữ mang thai, người mẹ đang cho con bú, trừ khi thật cần thiết và lợi ích của việc dùng thuốc lớn hơn các rủi ro vì ciprofloxacin và các fluoroquinolon liên quan như acid nalidixic gây thoái hóa sụn ở các khớp chịu trọng lực trong các nghiên cứu trên động vật chưa trưởng thành.

Viêm gân hoặc đứt gân đã xảy ra khi dùng kháng sinh nhóm quinolon. Nguy cơ này tăng lên khi dùng đồng thời với các corticosteroid, người cấy ghép tạng và người bệnh trên 60 tuổi. Phải ngừng điều trị ciprofloxacin nếu người bệnh bị đau sưng đứt gân và sau đó phải chống chỉ định dùng fluoroquinolon ở những người bệnh này.

Nên tránh tiếp xúc với ánh sáng mặt trời khi nắng gắt và đèn chiếu sáng có công suất lớn khi điều trị với ciprofloxacin.

Phải thận trọng khi dùng cho người cao tuổi vì tăng nguy cơ có khoảng QT kéo dài.

Phải chú ý đến mẫn cảm, đã xảy ra phản ứng phản vệ gây tử vong. Phải ngừng thuốc khi có dấu hiệu đầu tiên phát ban, hoặc các dấu hiệu khác của mẫn cảm.

Phải tiêm truyền tĩnh mạch chậm trong 60 phút, nếu tiêm truyền nhanh dưới 30 phút và vào tĩnh mạch nhỏ, tăng nguy cơ kích ứng tại chỗ tiêm.

Khi dùng ciprofloxacin phải tránh gắng sức, luyện tập thể lực nặng vì tăng nguy cơ đứt gân.

Dùng ciprofloxacin dài ngày có thể làm các vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc phát triển quá mức. Nhất thiết phải theo dõi người bệnh và làm kháng sinh đồ thường xuyên để có biện pháp điều trị

thích hợp theo kháng sinh đồ.
Ciprofloxacin có thể làm cho các xét nghiệm vi khuẩn *Mycobacterium tuberculosis* bị âm tính.
Ciprofloxacin có thể gây hoa mắt, chóng mặt, đầu óc quay cuồng, ảnh hưởng đến việc điều khiển xe cộ hay vận hành máy móc; đặc biệt là khi uống rượu.
Tránh sử dụng hoặc sử dụng thận trọng đối với người bệnh có khoảng thời gian QT kéo dài hoặc các yếu tố nguy cơ liên quan như rối loạn điện giải không kiểm soát được, nhịp tim chậm, bệnh tim đã có từ trước.
Cần hạn chế dùng cafein nếu xảy ra rối loạn tim và kích thích thần kinh quá mức.
Ciprofloxacin và các fluoroqinolon nên tránh dùng trong nhiễm MRSA do mức độ kháng cao.

Thời kỳ mang thai
Ciprofloxacin đi qua nhau thai, đo được nồng độ trong màng ối và huyết thanh dây rốn. Chưa thấy nguy cơ gây quái thai trên động vật thí nghiệm hoặc trên người sau khi sử dụng ciprofloxacin trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên, do liên quan tới thoái hóa sụn ở động vật còn non trong nghiên cứu nên ciprofloxacin chỉ dùng cho người mang thai trong những trường hợp nhiễm khuẩn nặng mà không có kháng sinh khác thay thế.
Ciprofloxacin được khuyến cáo cho dùng đối với phòng và điều trị phụ nữ mang thai bị bệnh than. Nồng độ ciprofloxacin trong huyết thanh người mang thai có thể thấp hơn ở người không mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Không dùng ciprofloxacin cho người cho con bú vì ciprofloxacin tích lại ở trong sữa và có thể đạt đến nồng độ gây hại cho trẻ. Nếu mẹ buộc phải dùng ciprofloxacin thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Nói chung, ciprofloxacin dung nạp tốt. ADR của thuốc chủ yếu ở dạ dày - ruột, TKTW và da.
Thường gặp, ADR > 1/100
TKTƯ: Chóng mặt, mất ngủ, bồn chồn, lo lắng, tình trạng mơ màng, thao thức (tiêm tĩnh mạch), sốt (trẻ em khoảng 2%), đau đầu (tiêm tĩnh mạch).
Da: Phát ban (trẻ em khoảng 2%, người lớn khoảng 1%).
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, khó tiêu (trẻ em 3%).
Gan: Tăng ALT và AST (người lớn 1%).
Tại chỗ: Phản ứng chỗ tiêm.
Đường hô hấp: Viêm mũi (trẻ em 3%).
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Toàn thân: Nhức đầu, sốt do thuốc.
Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu lympho, giảm bạch cầu đa nhân, thiếu máu, giảm tiểu cầu.
Tim - mạch: Nhịp tim nhanh.
TKTW: Kích động.
Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa.
Da: Nổi ban, ngứa, viêm tĩnh mạch nông.
Chuyển hóa: Tăng tạm thời creatinin, bilirubin và phosphatase kiềm trong máu.
Cơ xương: Đau ở các khớp, sưng khớp.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Toàn thân: Phản ứng phản vệ hoặc dạng phản vệ.
Máu: Thiếu máu tan máu, tăng bạch cầu, tăng tiểu cầu, thay đổi nồng độ prothrombin.
Thần kinh trung ương: Cơn co giật, lú lẫn, rối loạn tâm thần, hoang tưởng, mất ngủ, trầm cảm, loạn cảm ngoại vi, rối loạn thị giác kể cả ảo giác, rối loạn thính giác, ù tai, rối loạn vị giác và khứu giác, tăng áp lực nội sọ.
Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả.
Da: Hội chứng da - niêm mạc, viêm mạch, hội chứng Lyell, ban đỏ da thành nốt, ban đỏ đa dạng tiết dịch.
Gan: Đã có báo cáo về một vài trường hợp bị hoại tử tế bào gan, viêm gan, vàng da ứ mật.
Cơ: Đau cơ, viêm gân (gân gót) và mô bao quanh. Có một vài trường hợp bị đứt gân, đặc biệt là ở người cao tuổi khi dùng phối hợp với corticosteroid.
Tiết niệu - sinh dục: Có tinh thể niệu khi nước tiểu kiềm tính, đái ra máu, suy thận cấp, viêm thận kẽ.
Đau và tấy rát vị trí tiêm truyền tĩnh mạch với viêm tĩnh mạch hoặc huyết khối tĩnh mạch.
Khác: Nhạy cảm với ánh sáng khi phơi nắng, phù thanh quản hoặc phù phổi, khó thở, co thắt phế quản.
ADR khác đối với tim mạch bao gồm: Phù nề, ngất, cơn bốc hỏa, đổ mồ hôi. Kéo dài thời gian QT và loạn nhịp thất.
Bội nhiễm *Candida, Clostridium dificile* và *Streptococcus pneumoniae* cũng có thể xảy ra khi sử dụng ciprofloxacin.
ADR sau khi dùng ciprofloxacin tra mắt bao gồm nóng rát, khó chịu, nhuộm màu giác mạc, tủa ở giác mạc, sợ ánh sáng.
Khó chịu tại chỗ, đau hoặc ngứa cũng đã xảy ra sau khi dùng thuốc nhỏ tai có ciprofloxacin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Để tránh có tinh thể niệu, duy trì đủ lượng nước uống vào, không để nước tiểu quá kiềm.
Nếu bị ỉa chảy nặng và kéo dài trong và sau khi điều trị, người bệnh có thể đã bị rối loạn nặng ở ruột (viêm đại tràng màng giả). Cần ngừng ciprofloxacin và thay bằng một kháng sinh khác thích hợp (ví dụ vancomycin).
Nếu có bất kỳ dấu hiệu nào về tác dụng phụ cần ngừng dùng ciprofloxacin và người bệnh cần phải được điều trị tại một cơ sở y tế mặc dù các tác dụng phụ này thường nhẹ hoặc vừa và sẽ mau hết khi ngừng dùng ciprofloxacin.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Liều và hoạt lực của ciprofloxacin hydroclorid và ciprofloxacin lactat được biểu thị theo ciprofloxacilin.
Đường uống: Dạng hỗn dịch và viên có thể uống vào thời gian không liên quan tới bữa ăn. Tuy nhiên dạng viên nén giải phóng chậm nên uống cùng với bữa ăn (tốt hơn là bữa ăn tối) để đạt được hấp thu tối đa.
Viên nén thông thường, viên nén giải phóng chậm, hỗn dịch không uống cùng với sữa, yogurt, các sản phẩm tăng cường calci (như nước ép quả) đơn độc (không kèm bữa ăn) vì hấp thu thuốc bị giảm nhiều. Tốt hơn là cho uống thuốc 2 giờ trước hoặc sau khi uống các sản phẩm tăng cường calci hoặc uống nhiều calci (trên 800 mg).
Người bệnh cần được dặn uống nhiều nước và không uống thuốc chống toan dạ dày trong vòng 2 giờ sau khi uống thuốc.
Viên nén giải phóng chậm, khi uống nên nuốt cả viên; không bẻ hoặc nghiền hoặc nhai.
Đường truyền tĩnh mạch: Dung dịch đậm đặc ciprofloxacin lactat để tiêm chứa 10 mg/ml phải pha loãng với dung môi thích hợp (dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, dung dịch tiêm dextrose 5%) tạo thành dung dịch chứa 1 - 2 mg/ml. Dung dịch ciprofloxacin lactat để tiêm truyền tĩnh mạch chứa 2 mg/ml trong thuốc tiêm dextrose 5% có thể dùng không cần pha loãng.
Thuốc nên truyền vào tĩnh mạch lớn và truyền chậm trong 60 phút để giảm đau và nguy cơ kích ứng mạch. Nếu các phản ứng xảy ra, chúng sẽ hết nhanh sau khi tiêm truyền xong; nhà sản xuất khuyến cáo không cần chống chỉ định tiêm truyền ciprofloxacin lactat sau đó trừ khi các phản ứng tái phát và nặng hơn.

Các viên giải phóng chậm không hoán đổi cho nhau và cũng không hoán đổi được với các dạng uống khác (viên thông thường, hỗn dịch uống) giải phóng hoạt chất tức thì. Trừ khi có chỉ dẫn khác, liều uống tương ứng với chế phẩm giải phóng tức thì. Chỉ dùng viên giải phóng chậm để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Chỉ tiêm truyền tĩnh mạch cho người bệnh không thể dung nạp hoặc không thể dùng đường uống. Chuyển sang uống khi triệu chứng lâm sàng cho phép.

Liều lượng:

Liều lượng tùy thuộc vào loại nhiễm khuẩn và mức độ nặng nhẹ của bệnh và cần được xác định tùy theo đáp ứng lâm sàng và vi sinh vật của người bệnh. Với đa số nhiễm khuẩn, việc điều trị cần tiếp tục ít nhất 48 giờ sau khi người bệnh không còn triệu chứng. Thời gian điều trị thường là 1 - 2 tuần nhưng với các nhiễm khuẩn nặng hoặc có biến chứng, có thể phải điều trị dài ngày hơn.

Điều trị ciprofloxacin có thể cần phải tiếp tục trong 4 - 6 tuần hoặc lâu hơn trong các nhiễm khuẩn xương và khớp. Ỉa chảy nhiễm khuẩn thường điều trị trong 3 - 7 ngày hoặc có thể ngắn hơn.

Trẻ em: Không khuyến cáo dùng cho trẻ em và thiếu niên (dưới 18 tuổi), nhưng khi thật cần thiết, có thể cho uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch trong 60 phút.

Liều chung: Uống: 20 mg/kg (tối đa 750 mg) 2 lần mỗi ngày.

Truyền tĩnh mạch: 10mg/kg (tối đa 400 mg) 3 lần mỗi ngày cho trẻ từ 1 tuổi trở lên.

Đối với trẻ nhỏ tuổi, BNFC khuyến cáo dùng liều sau:

Sơ sinh: 15 mg/kg uống hoặc 10 mg/kg truyền tĩnh mạch, uống hoặc tiêm ngày 2 lần.

Từ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: 20 mg/kg (tối đa 750 mg) uống ngày 2 lần hoặc 10 mg/kg (tối đa 400 mg) 3 lần mỗi ngày.

Một số chỉ định đặc biệt đối với trẻ em:

Bệnh than do hít:

Nhiễm khuẩn than ở đường thở:

Uống: 15 mg/kg/lần, cách 12 giờ/lần, điều trị trong 60 ngày; liều tối đa 500 mg/lần.

Tiêm tĩnh mạch: 10 mg/kg/lần, cách 12 giờ/lần, điều trị trong 60 ngày, liều không vượt quá 400 mg/lần (800 mg/ngày).

Nhiễm khuẩn than ở da:

Uống: 10 - 15 mg/kg, cách 12 giờ, trong 60 ngày (liều tối đa 1 g/ngày); khi triệu chứng lâm sàng đã được cải thiện dùng amoxicilin 80 mg/kg/ngày chia làm 3 lần, cách nhau 8 giờ/lần để hoàn thiện trị liệu. Trong khi điều trị, nếu thấy phù rộng, tổn thương trên đầu, cổ thì chuyển sang tiêm tĩnh mạch: Ban đầu 10 - 15 mg/kg cách 12 giờ/lần, trong 60 ngày (liều tối đa 500 mg/lần); chuyển sang uống khi triệu chứng lâm sàng cho phép.

Viêm kết mạc nhiễm khuẩn: Dùng liều như người lớn.

Xơ nang tụy: Nhiễm trùng hô hấp dưới do *Pseudomonas aeruginosa* ở trẻ bị xơ nang tụy.

Uống: 40 mg/kg/ngày chia 2 lần cách nhau 12 giờ sau một tuần tiêm tĩnh mạch. Tổng thời gian điều trị là 10 - 21 ngày.

Tiêm tĩnh mạch: 30 mg/kg/ngày chia 3 lần, cách 8 giờ một lần, trong 1 tuần trước khi điều trị đường uống.

Viêm đường tiết niệu có biến chứng hoặc viêm bể thận:

Uống: 20 - 30 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần, cách nhau 12 giờ, trong 10 - 21 ngày; liều tối đa: 1,5 g/ngày.

Tiêm tĩnh mạch: 6 - 10 mg/kg/lần, cách 8 giờ một lần, trong 10 - 21 ngày (tối đa 400 mg/liều).

Dự phòng viêm màng não: Dùng uống: Trẻ từ 1 tháng tuổi đến 5 tuổi: Liều đơn 125 mg; trẻ từ 5 - 12 tuổi: Liều đơn 250 mg; trẻ em từ 12 - 18 tuổi: Liều đơn 500 mg.

Loét giác mạc: Không khuyến cáo cho trẻ em dưới 1 tuổi. Dung dịch nhỏ mắt: Nhỏ mắt bị bệnh 2 giọt/lần, cách nhau 15 phút nhỏ một lần trong 6 giờ đầu, sau đó 2 giọt/lần, cách nhau 30 phút 1 lần, Trong hai ngày tiếp theo: Nhỏ mắt cách một giờ một lần. Từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 14: Nhỏ mắt cách nhau 4 giờ một lần (điều trị tối đa 21 ngày). Mỡ mắt: Bôi khoảng 1,25 cm với thuốc mỡ cách 1 - 2 giờ trong 2 ngày đầu sau đó cách 4 giờ cho 12 ngày tiếp theo.

Người lớn:

Uống: 250 - 750 mg, cách 12 giờ/lần.

Tiêm tĩnh mạch: 200 - 400 mg cách 12 giờ/lần

Người lớn (khuyến cáo đối với một số bệnh cụ thể):

Bệnh than

Nhiễm khuẩn than ở đường thở (dự phòng sau phơi nhiễm):

Uống: 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 60 ngày.

Tiêm tĩnh mạch: 400 mg cách 12 giờ một lần, trong 60 ngày.

Nhiễm khuẩn than ở da (điều trị):

Uống: 500 mg/lần, cách 12 giờ 1 lần trong 60 ngày. Khi có tổn thương toàn thân, phù nhiều, tổn thương ở đầu, cổ thì chuyển sang tiêm tĩnh mạch: 400 mg/lần, cách 12 giờ 1 lần, trong 60 ngày, chuyển sang uống khi triệu chứng lâm sàng cho phép.

Viêm kết mạc nhiễm khuẩn:

Dung dịch nhỏ mắt: 1 - 2 giot vào mắt, 2 giờ một lần từ khi thức dậy, trong 2 ngày và 1 - 3 giọt cách 4 giờ một lần từ khi thức dậy trong 5 ngày tiếp theo.

Mỡ mắt: Tra 3 lần/ngày trong 2 ngày đầu và 2 lần/ngày cho 5 ngày tiếp sau đó.

Loét giác mạc:

Dung dịch nhỏ mắt: Nhỏ 2 giọt vào mắt bị bệnh/lần, cách nhau 15 phút nhỏ một lần trong 6 giờ đầu, sau đó 2 giọt/lần, cách nhau 30 phút 1 lần, trong khoảng thời gian tiếp theo sau 6 giờ đầu. Trong hai ngày tiếp theo: Nhỏ 2 giọt vào mắt cách một giờ một lần. Từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 14: Nhỏ 2 giọt vào mắt cách nhau 4 giờ một lần.

Nhiễm khuẩn xương/khớp:

Uống 500 - 750 mg/lần, 2 lần/ngày trong 4 - 6 tuần.

Tiêm tĩnh mạch: Bệnh nhẹ đến vừa: 400 mg/lần, cách 12 giờ một lần trong 4 - 6 tuần. Bệnh nặng/biến chứng: 400 mg/lần, cách 8 giờ một lần trong 4 - 6 tuần.

Bệnh hạ cam: Uống 500 mg/lần, hai lần một ngày, trong 3 ngày.

Viêm màng trong tim do nhóm HACEK: Chỉ nên chỉ định dùng nếu điều trị bằng kháng sinh nhóm beta-lactam không có hiệu quả (không nên là lựa chọn đầu tiên):

Uống: 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 4 tuần.

Tiêm tĩnh mạch: 400 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 4 tuần.

Sốt do giảm bạch cầu trung tính: Tiêm tĩnh mạch 400 mg/lần, cách 8 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày.

Bệnh lậu:

Lậu không có biến chứng: Uống một liều đơn 250 - 500 mg (Có thể dùng đồng thời với doxycyclin hoặc azithromycin, khi có thể nhiễm thêm *Chlamydia*).

Lậu lan tỏa: 500 mg/lần, ngày 2 lần, trong 7 ngày (lúc đầu điều trị với ceftriaxon 1 g/ngày, trong 24 - 48 giờ). Không nên dùng kháng sinh nhóm fluoroquinolon đối với lậu biến chứng hoặc bệnh lậu nặng trừ khi không có lựa chọn khác hoặc khi cấy vi khuẩn còn nhạy cảm.

Ỉa chảy nhiễm khuẩn: Uống:

Nhiễm *Salmonella*: 500 mg/lần, 2 lần một ngày, trong 5 - 7 ngày.

Nhiễm *Shigella*: 500 mg/lần, 2 lần một ngày trong 3 ngày.

Ỉa chảy ở khách du lịch: Bệnh nhẹ: Một liều 750 mg; Bệnh trầm trọng: 500 mg/lần, 2 lần một ngày, trong 3 ngày.

Nhiễm *Vibrio cholerae*: Một liều 1 g.

Nhiễm khuẩn trong ổ bụng: Uống 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày.

Tiêm tĩnh mạch: 400 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày.
Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, cấu trúc da: Uống 500 - 750 mg/lần, hai lần trong ngày, trong 7 - 14 ngày. Tiêm tĩnh mạch: Bệnh từ nhẹ đến vừa: 400 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày; bệnh nặng/biến chứng: 400 mg/lần, cách 8 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày.
Viêm phổi bệnh viện: Tiêm tĩnh mạch 400 mg/lần, cách 8 giờ một lần, trong 10 - 14 ngày.
Viêm tuyến tiền liệt (mạn tính do nhiễm khuẩn): Uống 500 mg/lần, cách 12 giờ 1 lần, trong 28 ngày.
Viêm xoang cấp tính: Uống 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 10 ngày.
Bệnh thương hàn: Uống 500 - 750 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày; bệnh nặng/biến chứng: Tiêm tĩnh mạch 400 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 10 - 14 ngày.
Viêm đường tiết niệu:
Cấp tính không biến chứng, viêm bàng quang: Uống: Viên thông thường 250 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 3 ngày; viên giải phóng chậm: 500 mg/lần/ngày, trong 3 ngày. Tiêm tĩnh mạch: 200 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày.
Viêm có biến chứng (bao gồm cả viêm bể thận): Uống viên thông thường 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày; viên giải phóng chậm: 1 000 mg/lần, cách 24 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày. Tiêm tĩnh mạch: 400 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày.
Điều chỉnh liều ở người suy thận
Cần phải giảm liều ở người bị suy giảm chức năng thận hay chức năng gan. Trong trường hợp suy chức năng thận, nếu dùng liều thấp thì không cần giảm liều; nếu dùng liều cao phải điều chỉnh liều dựa vào độ thanh thải creatinin hoặc nồng độ creatinin trong huyết thanh.
Người lớn: Gợi ý điều chỉnh liều ở người suy thận theo bảng sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Gợi ý điều chỉnh liều lượng
30 - 50	Uống 250 - 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần; hoặc tiêm tĩnh mạch liều thường dùng.
< 30	Viêm bàng quang cấp không biến chứng, uống viên giải phóng chậm: 500 mg/lần, cách 24 giờ một lần.
5 - 29	Uống 250 - 500 mg/lần, cách 18 giờ một lần. Tiêm tĩnh mạch: 200 - 400 mg, cách 18 - 24 giờ một lần.

Trẻ em và trẻ vị thành niên:
Hiện nay chưa có liều khuyến cáo đối với trẻ em có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút. Các trẻ em có tổn thương thận vừa và nặng đều bị loại khỏi nghiên cứu.
Người bệnh thẩm tách: Chỉ một lượng nhỏ ciprofloxacin được chuyển qua thẩm phân máu hoặc màng bụng (10%); Liều thường dùng: Uống 250 - 500 mg/lần, cách 24 giờ một lần sau khi thẩm tách.

Tương tác thuốc
Uống ciprofloxacin đồng thời với theophylin, clozapin, ropinirol, tizanidin có thể làm tăng nồng độ của các thuốc này trong huyết thanh. Vì vậy, chống chỉ định dùng đồng thời ciprofloxacin với tizanidin; cần kiểm tra nồng độ theophylin trong máu và có thể giảm liều theophylin nếu buộc phải dùng 2 loại thuốc; với clozapin và ropinirol cũng có thể sử dụng có sự theo dõi lâm sàng với sự điều chỉnh liều khi cần thiết.
Ciprofloxacin làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông uống như warfarin và thuốc uống chống đái tháo đường glibenclamid. Cần kiểm tra thường xuyên prothrombin huyết hoặc glucose huyết khi dùng các thuốc này.
Ciprofloxacin có thể làm tăng tác dụng của bendamustin, cafein, corticosteroid, pentoxifylin.
Methotrexat tiết qua ống thận có thể bị ức chế bởi ciprofloxacin, làm tăng tác dụng độc của thuốc.
Dùng đồng thời các thuốc chống viêm không steroid (ibuprofen, indomethacin...), insulin sẽ làm tăng tác dụng phụ của ciprofloxacin.
Các ion như nhôm, calci, magnesi, kẽm và sắt làm giảm sự hấp thu của ciprofloxacin uống khi cho uống đồng thời. Các chế phẩm có sắt (fumarat, gluconat, sulfat) làm giảm đáng kể sự hấp thu ciprofloxacin ở ruột; Các chế phẩm có kẽm ảnh hưởng ít hơn. Tránh dùng cùng lúc ciprofloxacin với các chế phẩm có sắt hoặc kẽm; nên uống các thứ thuốc này càng xa nhau càng tốt. Dùng chung thuốc chống toan có nhôm và magnesi sẽ làm giảm nồng độ trong huyết thanh và giảm sinh khả dụng của ciprofloxacin. Không nên uống ciprofloxacin cùng với các thuốc chống toan, cần uống các thuốc này xa nhau (nên uống thuốc chống toan 2 - 4 giờ trước khi uống ciprofloxacin) tuy cách này cũng không giải quyết triệt để được vấn đề.
Độ hấp thu ciprofloxacin có thể bị giảm đi một nửa nếu dùng đồng thời một số thuốc gây độc tế bào (cyclophosphamid, vincristin, doxorubicin, cytosin arabinosid, mitozantron).
Nếu dùng cùng với didanosin thì nồng độ ciprofloxacin bị giảm đáng kể. Nên uống ciprofloxacin trước didanosin 2 giờ hoặc sau didanosin 6 giờ.
Uống chung với sucralfat sẽ làm giảm hấp thu ciprofloxacin một cách đáng kể. Nên cho uống kháng sinh 2 - 6 giờ trước khi uống sucralfat.
Ciprofloxacin và cyclosporin dùng đồng thời có thể gây tăng nhất thời creatinin huyết thanh. Nên kiểm tra creatinin huyết mỗi tuần 2 lần.
Nồng độ phenytoin trong huyết thanh bị thay đổi khi cho dùng cùng với ciprofloxacin.
Ciprofloxacin có thể làm giảm tác dụng của mycophenolat, phenytoin, sulfonylurê, vắc xin thương hàn.
Ciprofloxacin nên tránh dùng cùng với quinidin, procainamid, amiodaron, sotalol và các thuốc cùng nhóm. Ciprofloxacin cũng nên tránh dùng với kháng histamin astemizol và terfenadin, cisaprid, erythromycin, pentamidin, phenothiazin hoặc thuốc chống trầm cảm ba vòng.
Probenecid làm giảm mức lọc cầu thận và giảm bài tiết ở ống thận, do đó làm giảm đào thải thuốc qua nước tiểu, làm tăng nồng độ của thuốc trong huyết tương.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản viên nén và nang ciprofloxacin hydroclorid trong lọ kín ở nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ánh sáng cực tím mạnh.
Dung dịch ciprofloxacin hydroclorid trong nước có pH từ 1,5 đến 7,5, giữ ở nhiệt độ phòng có thể bền vững trong ít nhất 14 ngày.
Bảo quản dung dịch tiêm ciprofloxacin lactat đậm đặc ở nhiệt độ 5 - 25 °C và dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch ciprofloxacin ở nhiệt độ 5 - 30 °C. Chế phẩm thuốc tiêm phải bảo quản tránh ánh sáng và tránh để đóng băng. Thuốc tiêm bột và dung dịch đậm đặc để tiêm truyền tĩnh mạch sau khi pha loãng với dung môi thích hợp tạo thành dung dịch có nồng độ từ 0,5 - 2,0 mg/ml có thể ổn định trong 14 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ phòng hoặc trong tủ lạnh ở 2 - 8 °C.
Bảo quản thuốc tra mắt ciprofloxacin hydroclorid ở nhiệt độ 2 - 30 °C, trong lọ kín tránh ánh sáng.

Tương kỵ
Dung dịch tiêm truyền ciprofloxacin có pH từ 3,9 đến 4,5 và tương kỵ với các thuốc tiêm không ổn định về mặt lý hóa ở khoảng pH này. Đã thấy có tương kỵ giữa ciprofloxacin và heparin natri, giữa ciprofloxacin hoặc pefloxacin với penicilin, fluocloxacilin, amoxicilin, dạng kết hợp amoxicilin và kali clavulanat, aminophylin và clindamycin. Vì vậy, không được trộn thuốc tiêm ciprofloxacin với các thuốc tiêm khác có pH cao.

Quá liều và xử trí
Nếu đã uống phải một liều lớn thì cần xem xét để áp dụng những biện pháp sau: Gây nôn, rửa dạ dày, lợi niệu. Theo dõi người bệnh cẩn thận và điều trị hỗ trợ, ví dụ như truyền bù đủ dịch.

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

Tên thương mại
Agicipro; Amfacin; Aristin-C; Axoflox-500; Becacipro; Beekipocin; BinexRofcin Tab.; Biocip; Bloci; Brown & Burk Ciprofloxacin; Cadiciprolox; Ceflox-500; Cenpro; Centaurcip; Ceteco Ciprocent 500; Cifga; Cifin; Cifomed 500; Cifzy; Cilox RVN; Ciloxan; Cinarosip; Cinfax; Cipad 500; Cipamtec; Ciplife; Ciplox; Ciploxe; Cipmedic; Cipmyan 500; Cipolon; Ciprinol; Ciprobay; Ciprofot; Ciproglobe; Ciproheal; Ciprolet; Ciprolotil; Cipromarksans; Cipronex-500; Cipthasone; Citopcin; Citrio; Civox; Cixalof; Cixapro; Coducipro 500; Cophacip; C-Pac; CSTAT; Davylox; Decintear OPH; Demotini; Diflox; ĐlogeCipro; Dorociplo; Ecip; Ecoflox 500; Euprocin; Eurocapro; Eyecipro; Flokinox; Fudcipro; Furect I.V; Gepfprol Infusion; Getcipro; Getoxl; Glocip 500; Gom Gom; H2K Ciprofloxacin infusion; Hadipro; Hadolmax; Hasancip; Heacipro; Huceti; Ikoquin-500; Isotic quiflocin; Kacipro; Kaprocin; Kinolinon; Ladinin Sol. IV. INF.; Lufocin; Medicipro; Medxacin; Mekociprox; Meyercipro; Micipro; Nafacipro; NDC-Ciprofloxacin; Neuprolox; Opecipro 500; Oracipon; Pharmabay; Philproeye Eye Drops; Picaroxin; Picilox 200mg inj; pms-Ciprofloxacin; Prolaxi; Proxacin; Pycip; Quafacip; Quindrops; Quinobact; Quinrox; Qupron; Recipro; Rezocip; Robcipro; Samchundangcipmax eye drops; SaViCipro; Scanax 500; SCD Ciprofloxacin; Seozec; Sepratis; Serviflox 500; Silfo; Sungwon Adcock; Supolox 500; Sydracxin; Tarvicipro; Tiphacipro 500; Tocinpro; VacoCipdex; Viprolox 500; Young Il Ciprofloxacin; Zecipox; Zybid 500.

CISAPRID

Tên chung quốc tế: Cisapride.

Mã ATC: A03FA02.

Loại thuốc: Thuốc tăng vận động dạ dày, ruột.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 10 mg, 20 mg.
Hỗn dịch để uống: 1 mg/ml (450 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Cisaprid là một thuốc tăng vận động cơ trơn có cấu trúc hóa học giống metoclopramid. Thuốc có tác dụng tăng giải phóng acetylcholin từ đầu tận cùng dây thần kinh sau hạch của đám rối thần kinh cơ ruột và có tính chất đối kháng với thụ thể serotonin 5-HT_3 và là chất chủ vận thụ thể serotonin 5-HT_4 *in vitro*. Khác với metoclopramid, cisaprid không có tác dụng trực tiếp tiết acetylcholin, chống tiết dopamin hay không trực tiếp chống nôn và không có ảnh hưởng đến tiết dịch vị hay prolactin huyết thanh. Cisaprid kích thích vận động tất cả các phần của đường tiêu hóa, kể cả thực quản và ruột già. Thuốc không có tác dụng lên chức năng dạ dày bình thường và không vượt quá cơ chế nội môi bình thường.
Cisaprid làm tăng nhu động thực quản và trương lực cơ thắt tâm vị ở người bệnh trào ngược dạ dày - thực quản. Cũng như metoclopramid, cisaprid tăng cường đẩy thức ăn ra khỏi dạ dày và tăng cường vận chuyển ở ruột từ tá tràng đến van hồi - manh tràng, do tác dụng kích thích cơ trơn của thuốc phối hợp sự vận động của dạ dày, môn vị và tá tràng. Tuy nhiên, không như metoclopramid, cisaprid cũng làm tăng vận động đại tràng và tăng đẩy thức ăn qua manh tràng và đại tràng lên đồng thời có thể làm tăng số lần đại tiện ở cả người khỏe và người bị táo bón, một phần cũng có thể do thuốc làm giảm trương lực cơ thắt hậu môn. Nghiên cứu điện sinh trên động vật cho thấy cisaprid kéo dài thời gian khử cực trên tim mà không làm chậm tính dẫn truyền, dẫn đến kéo dài điện thế tác động (hội chứng QT). Thuốc đã bị rút khỏi thị trường Mỹ và Anh.
Dược động học
Cisaprid được hấp thu nhanh sau khi uống, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được sau 1 - 1,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của cisaprid từ 35 - 40%. Thức ăn làm tăng sinh khả dụng của thuốc, nhưng không tăng mức độ hấp thu. Có tới 98% cisaprid liên kết với protein huyết tương, chủ yếu với albumin. Thể tích phân bố khoảng 2,4 lít/kg. Độ thanh thải là 6,0 lít/giờ. Tỷ lệ thuốc phân bố trong sữa/huyết tương là 0,045. Cisaprid được chuyển hóa nhiều nhờ CYP 3A4, thoạt đầu thành norcisaprid, có tác dụng bằng khoảng 1/6 thuốc mẹ. Cisaprid bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi với tỷ lệ < 1%. Norcisaprid được bài tiết qua đường thận và có tích lũy khi thận bị suy nặng. 90% thuốc được bài xuất ra phân và nước tiểu dưới dạng chuyển hóa.
Nồng độ cân bằng động lực trong huyết thanh người già cao hơn, vì nửa đời của cisaprid và/hoặc norcisaprid kéo dài vừa phải.
Nửa đời của thuốc ở người khỏe mạnh là 8,5 - 1,5 giờ, kéo dài ở người bị suy gan nặng, nhưng tăng không đáng kể ở người suy thận.

Chỉ định
Chứng ợ nóng về đêm, viêm thực quản do trào ngược dạ dày - thực quản. Điều trị duy trì viêm thực quản do trào ngược dạ dày.
Táo bón mạn tính và loạn tiêu hóa chức năng.
Chứng dạ dày giảm co bóp.
Chứng giả tắc ruột kiểu thần kinh.

Chống chỉ định
Quá mẫn với cisaprid hoặc thành phần khác của thuốc.
Chảy máu đường tiêu hóa, tắc cơ học đường tiêu hóa.
Thủng đường tiêu hóa hoặc trường hợp bị nguy hiểm khi kích thích vận động đường tiêu hóa.
Suy đa tạng, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).
Dùng đồng thời với ketoconazol, itraconazol, miconazol, fluconazol, erythromycin, clarithromycin, troleandomycin và ritonavir.
Người bệnh đã có khoảng QT kéo dài, người bệnh có nguy cơ bị kéo dài khoảng QT, như do bị giảm kali huyết hoặc thiếu magnesi, hoặc khi điều trị đồng thời với thuốc khác, có thể gây tăng khoảng QT.
Tiền sử có rối loạn nhịp thất, nhịp chậm, thiếu máu cơ tim, suy tim sung huyết.
Rối loạn điện giải (hạ K^+ hoặc Mg^{2+}).
Suy thận.
Trẻ sơ sinh đẻ non trong 3 tháng đầu sau sinh.

Thận trọng

Người mang thai, người cho con bú, trẻ đẻ non, có triệu chứng tắc cơ học.

Khi kích thích đường tiêu hóa có thể bị nguy hiểm như tắc, thủng và chảy máu đường tiêu hóa.

Những thông số cần theo dõi:

Theo dõi nồng độ thuốc trong huyết thanh khi bắt đầu và khi ngừng điều trị vì thuốc có khoảng điều trị hẹp.

Ở những người bệnh đang uống thuốc chống đông, theo dõi thời gian prothrombin trong vài ngày khi bắt đầu điều trị hoặc khi ngừng cisaprid.

Thời kỳ mang thai

Cisaprid gây độc với bào thai chuột cống và thỏ. Chưa có đủ nghiên cứu trên người mang thai. Chỉ nên dùng cisaprid cho người mang thai khi hiệu quả điều trị hơn hẳn rủi ro có thể xảy ra với bào thai.

Thời kỳ cho con bú

Cisaprid được bài tiết qua sữa mẹ, vậy nên thận trọng khi dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú. Tác dụng trên trẻ em chưa được rõ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng phụ xuất hiện đôi khi phụ thuộc vào liều dùng, đôi khi không phụ thuộc. Thường gặp nhất là ỉa chảy và đau bụng (khoảng 10%).

Những phản ứng này thường xảy ra do tác dụng dược lý của cisaprid và dần sẽ hết.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, đau bụng, đầy hơi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau đầu thoáng qua, chóng mặt.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng quá mẫn, đỏ bừng da, ngứa, thở ngắn, sưng mặt.

Hệ thần kinh trung ương: Triệu chứng ngoài bó tháp, cơn động kinh.

Nội tiết: Bệnh to vú ở đàn ông, tiết nhiều sữa.

Gan: Tăng enzym gan.

Tiết niệu: Tiểu tiện nhiều lần.

Chú ý: Một số ít trường hợp có khoảng cách QT kéo dài và/hoặc có xoắn đỉnh đã thấy ở những người đã bị bệnh tim hoặc có nguy cơ loạn nhịp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi tác dụng phụ, đặc biệt là ỉa chảy và co cứng bụng.

Cần giảm liều khi thấy ỉa chảy ở trẻ em nhỏ. Nếu có đau bụng, với liều 20 mg/kg, thì liều khuyến cáo dùng trong 24 giờ nên giảm 1/2.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn:

Điều trị triệu chứng ợ nóng về đêm hoặc viêm thực quản do trào ngược dạ dày - thực quản:

10 mg, 4 lần/ngày, uống 15 phút trước khi ăn và trước khi ngủ; có thể tăng liều tới 20 mg, 4 lần/ngày, nếu cần.

Điều trị duy trì viêm thực quản do trào ngược dạ dày - thực quản:

10 - 20 mg, 2 lần/ngày, tùy thuộc vào mức độ viêm nặng hay nhẹ lúc đầu.

Loạn tiêu hóa chức năng hoặc táo bón mạn tính: 5 - 10 mg, 3 lần/ngày.

Liệt nhẹ dạ dày triệu chứng: 10 mg, 3 - 4 lần/ngày.

Trẻ sơ sinh: 0,15 - 0,2 mg/kg/lần, 3 - 4 lần/ngày. Liều tối đa 0,8 mg/kg/ngày.

Trẻ em: 0,15 - 0,3 mg/kg/lần, 3 - 4 lần/ngày. Liều tối đa 10 mg/lần.

Chú ý: Với người bệnh suy gan nặng, giảm liều hàng ngày bằng 50% liều thông thường.

Sau thẩm tách máu, không cần phải tăng liều cisaprid.

Tương tác thuốc

Cisaprid làm tăng tác dụng an thần của các benzodiazepin và rượu.

Sự tăng đẩy nhanh thức ăn khỏi dạ dày có thể ảnh hưởng đến mức độ hấp thu (tăng hoặc giảm) những thuốc uống khác.

Cisaprid có thể làm tăng thời gian đông máu ở người bệnh uống các thuốc chống đông.

Những thuốc ức chế CYP 3A4 ở gan có thể làm tăng đáng kể nồng độ cisaprid huyết thanh và làm kéo dài khoảng QT, dẫn đến loạn nhịp thất, xoắn đỉnh và thậm chí có thể tử vong.

Cisaprid làm tăng tác dụng của nifedipin, quinin.

Warfarin, diazepam, cimetidin, ranitidin, thuốc ức chế thần kinh trung ương, erythromycin, các macrolid và các chất chống nấm triazol như ketoconazol hoặc miconazol, các thuốc ức chế protease làm tăng nồng độ cisaprid.

Nước ép bưởi làm tăng sinh khả dụng của cisaprid.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 15 - 25 ^{o}C, tránh ẩm và ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Nôn oẹ, sôi bụng, đầy bụng, đại, tiểu tiện nhiều lần.

Xử trí: Rửa dạ dày và/hoặc cho dùng than hoạt, theo dõi người bệnh chặt chẽ và điều trị hỗ trợ toàn thân.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Bansinica.

CISPLATIN

Tên chung quốc tế: Cisplatin.

Mã ATC: L01XA01.

Loại thuốc: Thuốc hóa trị liệu chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 10 mg/20 ml, 25 mg/50 ml, 50 mg/100 ml.

Lọ 10 mg, 25 mg, 50 mg bột đông khô, kèm một ống dung môi để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cisplatin là một thuốc ung thư chứa platin, có tác dụng độc với tế bào, chống u và có đặc tính sinh hóa học tương tự như các chất alkyl hóa. Thuốc thường được dùng trong nhiều phác đồ điều trị do tương đối ít gây độc cho huyết học. Cisplatin tạo thành các liên kết chéo bên trong và giữa các sợi DNA, nên làm thay đổi cấu trúc của DNA và ức chế tổng hợp DNA.

Ngoài ra, ở một mức độ thấp hơn, cisplatin ức chế tổng hợp protein và RNA. Thuốc không có tác dụng đặc hiệu trên một pha nào của chu kỳ tế bào. Cisplatin cũng có tác dụng ức chế miễn dịch gây mẫn cảm với quang tuyến và kháng vi khuẩn.

Cơ chế tế bào kháng thuốc chứa platin chưa được làm rõ, nhưng tế bào kháng thuốc có thể liên quan đến tế bào giảm hấp thu thuốc hoặc do tăng cường sửa chữa của DNA và có thể liên quan đến tăng trong tế bào nồng độ phức hợp sulfhydryl gồm có glutathion

hoặc metallothionein. Glutathion có một vai trò chủ yếu bảo vệ tế bào chống lại tác động của một số độc tố bao gồm cả một số thuốc chống ung thư.

Dược động học

Dược động học thay đổi nhiều, tùy theo liều lượng, tốc độ truyền, bồi phụ nước qua đường tĩnh mạch và dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu. Mối liên quan giữa tác dụng điều trị hoặc độc tính với nồng độ cisplatin hoặc platin trong huyết tương chưa được xác định rõ ràng. Tuy nhiên, nghiên cứu *in vitro* cho thấy chỉ có cisplatin không gắn vào protein hoặc các sản phẩm chứa platin là gây độc cho tế bào.

Hấp thu: Sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh cisplatin trong 1 - 5 phút, hoặc truyền tĩnh mạch nhanh trong 15 phút, nồng độ thuốc và platin trong huyết tương đạt ngay tối đa. Sau khi tiêm nhanh tĩnh mạch 1 liều 50 mg/m^2 cisplatin trong 3 - 5 phút cho người bệnh có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết tương của cisplatin nguyên vẹn là 2,3 microgam/ml, của platin toàn bộ là 4,7 microgam/ml và của platin không gắn vào protein là 2,7 microgam/ml. Khi truyền tĩnh mạch cisplatin trong vòng 6 hoặc 24 giờ, nồng độ huyết tương của platin toàn bộ tăng dần trong khi truyền, và đạt ngay đỉnh sau khi truyền hết. Sau khi truyền tĩnh mạch trong 6 giờ 1 liều 100 mg/m^2 cho người có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết tương của platin toàn bộ là 2,5 - 5,3 microgam/ml và của platin không gắn vào protein là 0,22 - 0,73 microgam/ml.

Truyền tĩnh mạch đồng thời cisplatin và manitol làm tăng nồng độ đỉnh trong huyết tương của platin không gắn vào protein, nhưng cũng có nghiên cứu cho rằng không có tác dụng đối với nồng độ trong huyết tương của cisplatin nguyên vẹn, platin toàn bộ hoặc platin không gắn vào protein.

Phân bố: Sau khi cho cisplatin bằng đường tĩnh mạch, platin được phân bố rộng rãi vào dịch và mô cơ thể với nồng độ cao nhất: thận, gan và tuyến tiền liệt; nồng độ thấp hơn: cơ bàng quang, tinh hoàn, tụy và lách; platin cũng phân bố vào tiểu tràng và đại tràng, tuyến thượng thận, tim, phổi, hạch, tuyến giáp, túi mật, tuyến ức, não, tiểu não, buồng trứng và tử cung. Platin tích lũy trong mô và tới 6 tháng sau khi tiêm vẫn còn phát hiện được. Platin phân bố ít nhất vào bạch cầu và hồng cầu. Thể tích phân bố platin ở người lớn sau khi tiêm tĩnh mạch: 20 - 80 lít. Platin phân bố nhanh vào dịch màng phổi, màng bụng sau khi truyền tĩnh mạch. Cisplatin vào sữa mẹ và có ít số liệu cho rằng thuốc qua nhau thai. Platin từ cisplatin, nhanh chóng gắn mạnh vào protein của các mô và huyết tương. Gắn này không đảo ngược được, và tăng theo thời gian. Dưới 2 - 10% platin trong máu không gắn vào protein vài giờ sau khi tiêm tĩnh mạch cisplatin.

Đào thải: Sau khi tiêm hoặc truyền tĩnh mạch cisplatin, nồng độ trong huyết tương của cisplatin nguyên vẹn, platin toàn bộ và platin không gắn vào protein giảm theo 1 pha và 2 pha tương ứng. Ở người có chức năng thận bình thường, sau khi tiêm hoặc truyền nhanh cisplatin, nửa đời thải trừ của cisplatin nguyên vẹn: khoảng 20 phút; platin toàn bộ: 8,1 - 49 phút ở pha đầu và 30,5 - 107 giờ ở pha cuối; platin không gắn vào protein: 2,7 - 30 phút ở pha đầu và 32 - 53,5 phút ở pha cuối.

Ở trẻ em có chức năng thận bình thường, nửa đời đào thải trong huyết thanh của platin toàn bộ: khoảng 25 phút ở pha đầu và 44 giờ ở pha cuối; của platin không gắn vào protein: khoảng 1,3 giờ. Chuyển hóa cisplatin chưa được biết đầy đủ. Cho tới nay chưa có chứng cứ nào về thuốc được chuyển hóa qua enzym. Cisplatin nguyên vẹn và các sản phẩm chứa platin được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu; platin đào thải qua phân không đáng kể. Cisplatin và các sản phẩm chứa platin trải qua tuần hoàn ruột - gan.

Sau khi tiêm hoặc truyền tĩnh mạch nhanh cisplatin ở người có chức năng thận bình thường, khoảng 15 - 50% liều đào thải vào nước tiểu trong vòng 24 - 48 giờ, phần lớn trong 4 - 6 giờ đầu.

Ở người suy thận, đào thải cisplatin và các sản phẩm chứa platin chưa được đánh giá đầy đủ, có thể nồng độ trong huyết tương của platin không gắn protein tăng.

Cisplatin và/hoặc các sản phẩm chứa platin được loại bỏ rất ít qua thẩm phân máu.

Chỉ định

Cisplatin có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác để điều trị:

Ung thư tinh hoàn đã di căn, ung thư buồng trứng giai đoạn muộn đã được phẫu thuật hoặc chiếu tia xạ.

Ung thư đầu và cổ đã trơ với các thuốc khác.

Ung thư nội mạc tử cung, ung thư cổ tử cung, ung thư thực quản, ung thư phổi tế bào nhỏ và không tế bào nhỏ, một số ung thư ở trẻ em (u Wilms).

Ung thư bàng quang giai đoạn muộn không còn khả năng điều trị tại chỗ (phẫu thuật, tia xạ), cisplatin được dùng đơn độc trong trường hợp này. Không nên coi cisplatin là cách lựa chọn đầu tiên để chữa ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, mà chỉ dùng phối hợp với các phương pháp phẫu thuật hoặc xạ trị để điều trị các ung thư đó ở giai đoạn muộn hoặc tái phát.

Chống chỉ định

Tuyệt đối: Bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với cisplatin hoặc với các hợp chất có platin.

Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

Tương đối: Bệnh nhân có thương tổn thận, rối loạn thính giác hoặc bị suy tủy.

Cisplatin cũng chống chỉ định ở bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh > 200 micromol/lít. Chỉ được dùng lại nếu nồng độ creatinin huyết thanh < 140 micromol/lít và urê máu < 9 micromol/lít.

Thận trọng

Cisplatin chỉ được dùng dưới sự theo dõi của thầy thuốc có kinh nghiệm điều trị bằng các thuốc độc với tế bào và chỉ khi xét thấy lợi ích dùng cisplatin lớn hơn nguy cơ do thuốc gây ra. Cần chuẩn bị đủ các phương tiện để có thể xử lý các tai biến.

Thuốc dễ gây thương tổn chức năng thận, nhà sản xuất khuyến cáo phải làm điện giải đồ, nồng độ creatinin huyết thanh và độ thanh thải creatinin, urê huyết trước khi bắt đầu điều trị và trước mỗi lần lặp lại liệu trình cisplatin, phải ngừng thuốc nếu nồng độ creatinin huyết thanh trên 1,5 mg/dl; thương tổn thính giác, nhất là đối với trẻ em, nên cần đo thính lực trước và trong khi điều trị; suy tủy xương, nhà sản xuất khuyến cáo phải giám sát số lượng tế bào máu ngoại vi hàng tuần hoặc cách 2 tuần; mất nước và dị ứng với hợp chất có platin. Cần chú ý đặc biệt khi dùng phối hợp cisplatin với các thuốc gây độc nhiều trên thận hoặc với các thuốc hóa trị liệu chống ung thư khác dễ bị tích lũy khi có thương tổn thận.

Thời kỳ mang thai

Cisplatin không được dùng cho người mang thai. Phụ nữ trong tuổi sinh đẻ nên dùng các biện pháp tránh thai thích hợp và chỉ dùng cisplatin khi cân nhắc thấy lợi ích hơn hẳn nguy cơ mà thuốc có thể gây ra. Nếu người bệnh mang thai trong khi dùng thuốc, cần được thông báo là thuốc có thể gây hại cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Cisplatin vào sữa mẹ. Do thuốc có nguy cơ cao gây tác hại nặng cho trẻ, không được cho trẻ bú trong khi mẹ dùng cisplatin.

Tác dụng không mong muốn ADR

Cisplatin có độc tính cao và thường ít được dung nạp hơn so với carboplatin. Các ADR chính làm hạn chế liều dùng do cisplatin

bao gồm các độc tính không do huyết học như độc tính đối với thận, thính lực, thần kinh, nôn, trong khi đó, liệu pháp carboplatin lại bị hạn chế bởi các độc tính về huyết học như giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu. Sự khác biệt về độc tính và dược động học của các thuốc có thể là yếu tố quyết định quan trọng trong lựa chọn cisplatin hay carboplatin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Suy tủy xương (giảm bạch cầu, tiểu cầu và thiếu máu) thường vừa phải và hồi phục được (25%).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn (100%). Chuyển hóa: Tăng acid uric máu (25%).

Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại biên, mất vị giác.

Niệu - sinh dục: Hoại tử ống thận kèm thoái hóa ống thận và phù kẽ (25%).

Tai: Ù tai , giảm thính lực (30%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Gan: Tăng enzym gan (AST, phosphatase kiềm).

Chuyển hóa: Giảm magnesi huyết, giảm calci huyết, giảm kali huyết, giảm phosphat huyết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Tuần hoàn: Độc với tim.

Mắt: Giảm thị lực ở các mức độ khác nhau.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng phản vệ thường xuất hiện trong vòng vài phút sau khi dùng cisplatin và có thể khắc phục bằng tiêm tĩnh mạch epinephrin, corticosteroid và thuốc kháng histamin.

Độc tính với thận: Suy thận do tích lũy và tùy thuộc liều dùng làm hạn chế liều cisplatin. Độc tính với thận thường xuất hiện vào tuần thứ hai sau điều trị, biểu hiện bằng tăng urê, acid uric và creatinin máu và giảm độ thanh thải creatinin. Truyền dịch trước và sau điều trị sẽ làm giảm độc tính với thận. Chức năng thận phải được phục hồi mới được dùng thuốc tiếp.

Suy tủy xương cũng do tích lũy và tùy thuộc liều dùng. Tiểu cầu và bạch cầu giảm nhiều nhất thường sau 18 - 23 ngày (trong khoảng 7 - 45 ngày) và hầu hết các bệnh nhân phục hồi sau 39 ngày (khoảng 13 - 62 ngày). Giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu nặng hơn nếu dùng liều trên 50 mg/m^2. Chỉ được dùng lại cisplatin khi tiểu cầu trên 100 000/mm^3 và bạch cầu trên 4 000/mm^3.

Thiếu máu: Hemoglobin giảm trên 2 g/100 ml máu ở một số lớn bệnh nhân, thường sau vài đợt điều trị. Trong những trường hợp nặng, có thể cần truyền hồng cầu. Đã có báo cáo thấy thiếu máu tiêu huyết có test Coombs dương tính khi dùng cisplatin. Ở những người nhạy cảm, dùng cisplatin những đợt sau đó có thể làm tăng tiêu huyết.

Buồn nôn và nôn: Thường bắt đầu 1 - 4 giờ sau khi dùng thuốc và có thể kéo dài đến một tuần. Buồn nôn và nôn xảy ra ở hầu hết các bệnh nhân được điều trị bằng cisplatin và đôi khi nôn nhiều quá nên phải giảm liều hoặc ngừng điều trị. Có thể làm giảm bớt bằng thuốc chống nôn.

Độc tính với thính giác: Thường xảy ra khi thuốc tích lũy hoặc dùng liều cao. Thường gặp ù tai và giảm thính lực, ù tai thường khỏi, chỉ kéo dài vài giờ đến một tuần sau khi ngừng điều trị. Giảm thính lực ở tần số 4 000 - 8 000 Hz, một bên tai hoặc cả hai bên; đôi khi nói chuyện bình thường cũng không nghe được. Độc tính ở tai nặng hơn ở trẻ em. Tần số và cường độ rối loạn thính giác tăng khi điều trị lặp lại. Thương tổn nặng có thể không hồi phục. Cần kiểm tra thính lực để tránh các triệu chứng độc với thính giác.

Rối loạn điện giải và chuyển hóa: Giảm magnesi huyết thường xảy ra, có thể do thương tổn ống thận làm thất thoát các ion magnesi; sau đó là giảm calci huyết và gây ra chuột rút, giật rung, run hoặc co giật; do đó cần theo dõi các chất điện giải.

Có thể xảy ra tăng acid uric huyết, đặc biệt khi dùng liều cao trên 50 mg/m^2. Nồng độ acid uric cao nhất xảy ra khoảng 3 - 5 ngày sau khi dùng thuốc. Dùng alopurinol có thể làm giảm nồng độ acid uric trong huyết thanh.

Độc tính với thần kinh: Các biểu hiện thần kinh bị nhiễm độc thường thấy sau đợt điều trị kéo dài (4 - 7 tháng), gồm có dị cảm đầu chi, rung giật, yếu cơ, mất vị giác, chuột rút, co giật ở một số bệnh nhân. Thương tổn có thể không phục hồi. Nếu những triệu chứng trên bắt đầu xảy ra, phải ngừng thuốc.

Mắt: Thị lực giảm với các mức độ khác nhau sau khi dùng cisplatin, đặc biệt là khi phối hợp với các thuốc chống ung thư khác. Thị lực hầu hết được phục hồi sau khi ngừng cisplatin.

Độc tính với gan: Cisplatin vào gan nhiều và gây độc cho gan: AST và phosphatase kiềm tăng. Cần thận trọng khi gan đang có thương tổn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Cisplatin được truyền tĩnh mạch. Thuốc cũng được tiêm vào trong động mạch và trong màng bụng. Bộ truyền tĩnh mạch không được chứa nhôm. Phải đọc kỹ hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất.

Phải tiếp nước đầy đủ cho người bệnh trước và trong 24 giờ sau khi cho cisplatin để bảo đảm tiểu tiện tốt và giảm thiểu độc tính cho thận. Nhà sản xuất thường khuyến cáo truyền tĩnh mạch 1 - 2 lít dịch trong 8 - 12 giờ trước khi cho thuốc. Ở người lớn, trừ khi có chống chỉ định, thường truyền dịch duy nhất hoặc kèm theo manitol và/hoặc furosemid với tốc độ ban đầu đủ để duy trì bài niệu 150 - 400 ml/giờ trong khi cho cisplatin và ít nhất trong 4 - 6 giờ sau khi cho cisplatin, và sau đó, duy trì bài niệu 100 - 200 ml hoặc hơn mỗi giờ trong 18 - 24 giờ tiếp theo, hoặc cho tới khi ngừng nôn và có thể uống được. Thường cho thêm kali clorid (10 - 20 mEq/lít) vào dịch truyền trong khi cho cisplatin và/hoặc sau khi cho cisplatin để bù mất kali. Truyền tĩnh mạch: Nhà sản xuất khuyến cáo phải pha loãng liều cisplatin cần thiết vào 2 lít dung dịch dextrose (glucose) 5% và dung dịch natri clorid 0,33% hoặc 0,45% chứa 18,75 g manitol mỗi lít (nghĩa là 37,5 g trong 2 lít) và truyền tĩnh mạch trong vòng 6 - 8 giờ. Cần phải theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Truyền vào động mạch: Cisplatin thường được pha vào dung dịch natri clorid 0,9% (300 ml cho liều < 300 mg và 450 ml cho liều > 300 mg) chứa một lượng nhỏ heparin natri (thí dụ 3 000 đv) và truyền trong vòng 2 - 4 giờ (dao động 1 - 24 giờ).

Truyền nhỏ giọt vào trong màng bụng: Qua ống thông Tenckhoff hoặc ống thông dùng trong thẩm phân màng bụng, sau khi đã dẫn lưu một phần hoặc toàn bộ khoang màng bụng. Liều cisplatin đã được pha vào 2 lít dung dịch natri clorid 0,9% ấm và cho chảy theo trọng lực trong 10 phút; Sau 4 giờ để lưu, khoang bụng được dẫn lưu càng nhiều càng tốt.

Liều lượng: Liều cisplatin phải dựa vào đáp ứng lâm sàng thận, huyết học và thính lực và dung nạp thuốc của người bệnh để đạt được kết quả điều trị tối đa với tác dụng phụ tối thiểu. Thầy thuốc phải tham khảo kỹ các phác đồ đã công bố về liều lượng của cisplatin và các thuốc hóa trị liệu khác, phương pháp và trình tự cho thuốc. Với liều thường dùng, một liệu trình cisplatin không được dùng quá 1 lần cách nhau 3 - 4 tuần. Không được lặp lại liệu trình cisplatin nếu chức năng thận, huyết học và thính lực chưa trở về giới hạn có thể chấp nhận được và luôn luôn phải sẵn sàng đối phó phản ứng phản vệ. Cisplatin là một thuốc có nguy cơ gây nôn cao, nên phải

cho thuốc chống nôn.

Ung thư tinh hoàn: Liều thông thường trong phối hợp hóa trị liệu (thí dụ với bleomycin và etoposid): Cisplatin 20 mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch hàng ngày trong 5 ngày liền, cách 3 tuần/1 liệu trình cho 3 hoặc 4 liệu trình. Thường chỉ cần 3 liệu trình.

Ung thư buồng trứng (giai đoạn muộn): Khi phối hợp với paclitaxel, liều cisplatin 75 mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 tuần. Khi phối hợp với cyclophosphamid, liều thông thường cisplatin 50 - 100 mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 - 4 tuần. Nếu cisplatin dùng đơn độc, nhà sản xuất khuyến cáo liều 100 mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 4 tuần, nhưng một số thầy thuốc chuyên khoa khuyến cáo liều 50 - 100 mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 tuần.

Ung thư bàng quang (giai đoạn muộn): Liều thông thường cisplatin: 50 - 70 mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 - 4 tuần, phụ thuộc vào mức độ xạ trị và/hoặc hóa trị liệu trước. Đối với người bệnh đã được điều trị mạnh từ trước, liều ban đầu khuyến cáo: 50 mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 4 tuần.

Ung thư vùng đầu và cổ: Cisplatin đơn độc: 80 - 120 mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 tuần hoặc 50 mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch vào ngày thứ nhất và ngày thứ 8 của mỗi 4 tuần. Nếu dùng phối hợp, liều cisplatin thông thường là 50 - 120 mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch, số lần dùng thuốc phụ thuộc vào phác đồ đã dùng.

Ung thư cổ tử cung: Ung thư cổ tử cung xâm lấn: Cisplatin đơn độc: 40 mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi tuần, phối hợp với xạ trị, cho tới tối đa 6 liều. Khi kết hợp với hóa trị liệu (thí dụ cisplatin và fluorouracil), cisplatin 50 - 75 mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch cùng với xạ trị tùy theo phác đồ đã dùng.

Ung thư cổ tử cung tái phát hoặc di căn: Cisplatin đơn độc hoặc phối hợp: 50 mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 tuần, cho tới tối đa 6 liều.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ: Khi dùng phối hợp hóa trị liệu, cisplatin: 75 - 100 mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 - 4 tuần, phụ thuộc vào phác đồ.

Ung thư thực quản (giai đoạn muộn): Cisplatin đơn độc: 50 - 120 mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 - 4 tuần. Khi phối hợp với hóa trị liệu khác, cisplatin: 75 - 100 mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 - 4 tuần.

Liều tiêm trong động mạch: (để điều trị ung thư khu trú trong 1 vùng, bao gồm ung thư bàng quang giai đoạn muộn, di căn do u melanin ác tính, sarcom xương). Liều cispaltin: 75 - 150 mg/m^2 diện tích cơ thể, cách nhau 2 - 5 tuần, ít nhất 1 - 4 liệu trình.

Liều tiêm trong màng bụng: Để điều trị u trong màng bụng (carcinom, carcinoid, u trung biểu mô buồng trứng) gây cổ trướng. Cisplatin: 60 - 100 mg/m^2 1 lần mỗi 3 tuần.

Trẻ em: Liều chưa được xác định. Để điều trị sarcom xương, hoặc u nguyên bào thần kinh, cisplatin đã được dùng với liều 90 mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 tuần hoặc 30 mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi tuần. Để điều trị u não tái phát, cisplatin đã được cho 60 mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi ngày trong 2 ngày liền, mỗi 3 - 4 tuần.

Suy thận: Chống chỉ định.

Thao tác và xử lý thuốc thải bỏ

Cũng như đối với tất cả các thuốc chữa ung thư, người thao tác pha dung dịch tiêm cisplatin phải được huấn luyện chu đáo. Nên pha dung dịch tiêm cisplatin ở một phòng riêng.

Trong khi thao tác với cisplatin, phải có áo choàng bảo vệ, khẩu trang, găng tay, kính bảo hộ. Nếu không may thuốc dây vào da hoặc niêm mạc, phải rửa ngay bằng xà phòng và nước thật kỹ.

Phải dùng bơm tiêm có pit-tông vừa khít, ruột kim tiêm phải rộng để tránh tạo các bọt khí khi pha thuốc. Bọt khí cũng giảm nếu dùng thêm một kim thông khí khi pha thuốc.

Các vật liệu dùng để pha và các vật dụng có dính cisplatin phải được cho vào túi ni lông 2 lần và thiêu cháy ở 1 100 °C.

Thuốc bị rơi vãi và cách xử trí: Nếu thuốc bị rớt ra ngoài, cần khống chế vùng bị nhiễm. Người xử trí cần dùng 2 lần găng, đeo khẩu trang, mặc áo choàng và đeo kính phòng hộ. Hạn chế vùng nhiễm bằng cách phủ lên đó một khăn thấm hút hoặc các hạt hấp phụ. Cũng có thể xử lý bằng natri hypoclorit 5%. Thu thập tất cả các vật liệu dính thuốc và các mảnh vỡ cho vào một túi bằng chất dẻo, kín, có ghi bên ngoài là "Rác rất độc với tế bào, cần thiêu cháy ở 1 100 °C". Vùng nhiễm thuốc sau khi đã xử lý, cần rửa sạch với rất nhiều nước.

Tương tác thuốc

Các thuốc độc với thận và với tai như các kháng sinh aminoglycosid hoặc các thuốc lợi niệu tác dụng trên quai Henle làm tăng tác dụng độc trên thận và trên tai của cisplatin.

Cisplatin tương tác với phenytoin. Nghiên cứu trên động vật cho thấy cisplatin có tác dụng hiệp đồng với etoposid, bleomycin, doxorubicin, fluorouracil, methotrexat, vinblastin, vincristin đối với một số u.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc để ở 15 - 25 °C. Không để trong tủ lạnh. Tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Có thể trộn cisplatin với các thuốc kìm tế bào khác trong điều trị một số loại ung thư như vinblastin, bleomycin, actinomycin D, cyclophosphamid, doxorubicin, hexamethylmelamin, 5-fluorouracil, methotrexat.

Hóa trị liệu phối hợp gồm cisplatin, bleomycin, etoposid và vinblastin điều trị kết quả tới 85% bệnh nhân ung thư tinh hoàn tiến triển. Thuốc cũng có ích trong ung thư buồng trứng, đặc biệt khi dùng với paclitaxel, cyclophosphamid hoặc doxorubicin. Điều đáng lưu ý là thuốc làm cho các tế bào ung thư tăng nhạy cảm khi chiếu tia.

Cisplatin tương tác với nhôm, tạo thành kết tủa đen, vì vậy, các dụng cụ tiêm truyền không được chứa nhôm.

Quá liều và xử trí

Xử trí: Tuy hiện nay chưa xác định được thuốc giải độc cho cisplatin dùng quá liều, một số hợp chất sulfhydryl (thiol) ái nhân (gây khử) (như glutathion, acetylcystein, mesna) có thể làm bất hoạt cisplatin và tác động như những chất bảo vệ hóa học (như bảo vệ chống lại độc tính với thận). Tuy nhiên, tiềm năng lợi ích của các thuốc này còn phải được xác định. Lợi ích của nhiều thuốc đó, nếu có, còn bị hạn chế nếu cho muộn vài giờ sau khi dùng cisplatin, vì đa số platin đã có thể gắn vào protein và không ở dạng phản ứng. Về lý thuyết, các thuốc dithiocarbamat (như dithiocarb DDTC, amifostin) có thể có tiềm năng lợi ích hơn, vì các thuốc này có thể phản ứng với platin ngay cả sau khi gắn vào protein và có thể kích thích đào thải một lượng lớn platin qua mật. Vai trò của các thuốc trên cần phải làm sáng tỏ thêm.

Khi ngộ độc và dùng quá liều, thường điều trị theo triệu chứng. Thẩm phân máu ít loại bỏ được platin, ngay cả thực hiện trong vòng 4 giờ đầu. Thay rút huyết tương có thể loại bỏ được platin gắn vào protein, như vậy cải thiện được nhiễm độc. Nếu nôn liên tục, có thể dùng các thuốc chống nôn (thuốc đối kháng thụ thể serotonin typ 3, dexamethason và aprepitant). Các thuốc tạo máu (như sargramostim [GM-CSF] có thể giúp ích trong xử trí suy tủy và thẩm phân máu có thể cần để xử trí suy thận.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Cispa-50; Cisplaton; DBL Cisplatin; Kupunistin; Platosin.

CLARITHROMYCIN

Tên chung quốc tế: Clarithromycin.

Mã ATC: J01FA09.

Loại thuốc: Kháng sinh macrolid bán tổng hợp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên bao phim: 250 mg và 500 mg.
Viên nén, viên bao phim tác dụng kéo dài: 500 mg.
Hỗn dịch uống: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml.
Thuốc tiêm truyền (dạng thuốc tiêm bột): Lọ 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clarithromycin là kháng sinh macrolid bán tổng hợp. Clarithromycin thường có tác dụng kìm khuẩn đối với nhiều vi khuẩn Gram dương và một số vi khuẩn Gram âm. Thuốc có thể có tác dụng diệt khuẩn ở liều cao hoặc đối với những chủng rất nhạy cảm. Clarithromycin ức chế sự tổng hợp protein ở vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn với tiểu đơn vị 50S ribosom, vì vậy ngăn chặn sự di chuyển của aminocyl transfer-RNA và ức chế sự tổng hợp polypeptid. Vị trí tác dụng của clarithromycin cũng là vị trí tác dụng của erythromycin, clindamycin, lincomycin và cloramphenicol.

Phổ kháng khuẩn:

In vitro, clarithromycin có tác dụng tương tự hoặc mạnh hơn erythromycin đối với các vi khuẩn nhạy cảm với erythromycin và cũng có hoạt tính chống một số vi sinh (như *Mycobacteria* không điển hình, *Toxoplasma*).

Vi khuẩn nhạy cảm:

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương: Clarithromycin có tác dụng *in vitro* mạnh hơn erythromycin đối với các vi khuẩn nhạy cảm *streptococci* và *staphylococci.*

Clarithromycin cũng có tác dụng trên một vài trực khuẩn hiếu khí Gram dương như *Listeria monocytogenes* và một số *Corynebacterium.*

Vi khuẩn hiếu khí Gram âm: *In vitro,* clarithromycin có hoạt tính đối với một số vi khuẩn Gram âm như *Neisseria gonorrhoeae và Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Haemophilus influenzae, H. parainfluenzae, Pasteurella multocida.* Clarithromycin có tác dụng *in vitro* mạnh hơn erythromycin với *Legionella* spp., *Campylobacter* spp. *Bordetella pertussis.* Clarithromycin có tác dụng với hầu hết các chủng *Helicobacter pylori;* thuốc có tác dụng trên *Helicobacter pylori* mạnh hơn các macrolid khác.

Clarithromycin có tác dụng mạnh hơn erythromycin và azithromycin đối với *Mycobacteria* bao gồm *Mycobacterium avium* phức hợp, và *M. leprae*.

Các vi khuẩn hiếu khí khác: Clarithromycin có tác dụng với *Mycoplasma pneumonia, Ureaplasma urealyticum*, *Clamydia trachomatis* và một số chủng của *C. pneumoniae*.

Vi khuẩn kỵ khí: *In vitro*, clarithromycin có hoạt tính với hầu hết các chủng *Peptococcus, Peptostreptococcus, Clostridium perfringens, Propionibacterium acnes,* các chủng *Prevotella* spp., *Bacteroides fragilis.*

Các vi khuẩn khác nhạy cảm với thuốc bao gồm *Toxoplasma gondii, Gardnerella vaginalis, Borrelia burgdorferi* và *Cryptosporidis*.

Chất chuyển hóa 14-hydroxy clarithromycin có hoạt tính và có thể hiệp đồng *in vitro* với thuốc mẹ để làm tăng đáng kể hoạt tính của clarithromycin trên lâm sàng đối với *Haemophilus influenzae*, *Legionella* spp.

Kháng thuốc:

Kháng các kháng sinh macrolid thường liên quan đến thay đổi ở vị trí đích gắn với kháng sinh, nhưng kháng thuốc cũng còn do sự tăng cường đẩy kháng sinh ra ngoài của vi khuẩn. Sự kháng thuốc có thể qua trung gian nhiễm sắc thể hoặc plasmid. Vi khuẩn kháng macrolid tạo ra một enzym làm methyl hóa adenin còn dư lại ở RNA của ribosom và cuối cùng ức chế kháng sinh gắn vào ribosom.

Các vi khuẩn kháng erythromycin thường kháng tất cả các macrolid vì những thuốc này đều kích thích enzym methylase.

Kháng erythromycin của *Streptococcus pneumoniae* thường kháng chéo với clarithromycin. Các chủng vi khuẩn kháng penicillin cũng kháng cao với clarithromycin và đã phân lập được *Helicobacter pylori* kháng thuốc. Do sự kháng thuốc phát triển nhanh với *M. avium* khi dùng riêng clarithromycin nên liệu pháp điều trị kết hợp thường được khuyến cáo.

Hầu hết các *enterococci* như *Enterococcus faecalis* đã kháng cả clarithromycin và erythromycin.

Kháng thuốc đã xảy ra với các vi khuẩn như: *Staphylococcus* kháng oxacilin, *Staphylococcus* coagulase âm tính (*S. epidermidis*). Enterobacteriaceae (*Salmonella enteriditis; Yersinia enterocolitica, Shigella* và *Vibrio* spp.

Dược động học

Clarithromycin khi uống được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và chịu sự chuyển hóa đầu tiên ở mức độ cao, sinh khả dụng tuyệt đối của clarithromycin khoảng 55%. Mức hấp thụ gần như không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được khoảng 2 - 3 giờ sau khi uống. Nồng độ ổn định đạt được trong khoảng 3 - 4 ngày; nồng độ đỉnh của clarithromycin và chất chuyển hóa chính 14-hydroxy clarithromycin theo thứ tự khoảng 1 và 0,6 microgam/ml, sau khi uống viên nén 250 mg, cách 12 giờ một lần. Cho cùng liều dưới dạng hỗn dịch lúc đói tạo nồng độ ổn định trong huyết tương khoảng 2 microgam/ml đối với clarithromycin và khoảng 0,7 microgam/ml đối với 14-hydroxyclarithromycin.

Dược động học của clarithromycin không tuyến tính và phụ thuộc liều. Các liều lớn có thể tạo nên các nồng độ đỉnh tăng không theo tỷ lệ thuận do chuyển hóa thuốc bị bão hòa. Sự phụ thuộc không tuyến tính sẽ không đáng kể nếu dùng liều khuyến cáo là 250 - 500 mg, cách 8 giờ hoặc 12 giờ một lần.

Chất chuyển hóa chính là 14-hydroxy clarithromycin cũng có hoạt tính và có thể tăng cường hoạt tính của clarithromycin *in vitro.*

Clarithromycin và chất chuyển hóa chính 14-hydroxy clarithromycin được phân bố rộng rãi và nồng độ trong mô vượt nồng độ trong huyết thanh do một phần thuốc được thu nạp vào trong tế bào. Khoảng 42 - 72% nồng độ thuốc gắn với protein huyết tương. Ở nồng độ điều trị thông thường, clarithromycin được phát hiện có trong sữa mẹ và trong dịch não tủy nhưng hiệu quả trong điều trị viêm màng não còn chưa rõ. Thuốc chuyển hóa nhiều ở gan và thải ra phân qua đường mật (5 - 10% thuốc mẹ). Một phần đáng kể được thải qua nước tiểu. Khoảng 20 và 30% theo thứ tự ứng với liều 250 mg và 500 mg dạng viên nén và khoảng 40% với liều 250 mg dạng hỗn dịch được thải qua nước tiểu dưới dạng không bị chuyển hóa. 14-hydroxy clarithromycin cũng như các chất chuyển hóa khác được thải qua nước tiểu 10 -15% liều. Nửa đời của clarithromycin và 14-hydroxy clarithromycin khoảng 3 - 4 giờ và 5 - 6 giờ theo thứ tự khi người bệnh uống 250 mg clarithromycin, cách 12 giờ

một lần; khoảng 5 - 7 giờ và 7 - 9 giờ khi người bệnh uống liều 500 mg, cách 8 - 12 giờ một lần. Nửa đời thải trừ bị kéo dài ở người bệnh suy thận.

Tình hình vi khuẩn kháng các kháng sinh nhóm macrolid ở Việt Nam có chiều hướng tăng nhanh. Các vi khuẩn kháng erythromycin thường cũng kháng với các macrolid khác bao gồm clarithromycin.

Chỉ định

Điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp như viêm amidan, viêm tai giữa, viêm xoang cấp, viêm phế quản mạn có đợt cấp, viêm phổi cộng đồng; nhiễm khuẩn da và các mô mềm do vi khuẩn nhạy cảm.

Dự phòng và điều trị nhiễm *Mycobacteria avium* complex (MAC) ở người nhiễm HIV nặng.

Điều trị nhiễm *Legionella pneumophila*: Thuốc được lựa chọn là macrolid (thường là azithromycin) hoặc fluoroquinolon; ho gà, bệnh phong; *Toxoplasma.*

Dự phòng viêm màng tim nhiễm khuẩn khi dị ứng với penicilin.

Clarithromycin được dùng phối hợp với một thuốc ức chế bơm proton hoặc một thuốc đối kháng thụ thể histamin H_2 và với một thuốc kháng khuẩn khác để tiệt trừ *Helicobacter pylori* trong điều trị bệnh loét dạ dày - tá tràng đang tiến triển: Thí dụ: Phối hợp với amoxicilin và lansoprazol hoặc omeprazol (liệu pháp 3 thuốc).

Clarithromycin có thể được lựa chọn dùng với pyrimethamin trong điều trị bệnh do nhiễm *Toxoplasmosis.*

Chống chỉ định

Dị ứng với các macrolid hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Chống chỉ định tuyệt đối dùng chung với terfenadin, đặc biệt trong trường hợp bị bệnh tim như loạn nhịp, nhịp chậm, khoảng QT kéo dài, bệnh thiếu máu cơ tim cục bộ hoặc mất cân bằng điện giải.

Chống chỉ định dùng đồng thời với các alcaloid nấm cựa gà (ergotamin, dihydroergotamin), astemizol, pimozid, cisaprid, dabigatran etexilat.

Thận trọng

Ở người bệnh có tổn thương gan nhưng chức năng thận bình thường thường không cần điều chỉnh liều clarithromycin. Tuy nhiên, ở người bệnh có tổn thương thận nặng nhưng có hoặc không có tổn thương gan, phải giảm liều hoặc kéo dài khoảng cách giữa các lần cho thuốc.

Cần sử dụng thận trọng cho người bệnh bị suy thận hoặc suy gan. Cần điều chỉnh liều cho người bệnh suy thận nặng. Sử dụng thận trọng cho người bệnh bị nhược cơ. Độc tính colchicin (bao gồm cả nguy hiểm đến tính mạng) đã xảy ra khi dùng đồng thời với clarithromycin.

Dùng clarithromycin dài ngày có thể làm các vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc phát triển quá mức, đặc biệt nhiễm *Clostridium difficile* gây ỉa chảy và viêm kết tràng. Nhất thiết phải theo dõi người bệnh và làm kháng sinh đồ thường xuyên để có biện pháp điều trị thích hợp theo kháng sinh đồ.

Tránh sử dụng hoặc sử dụng thận trọng đối với người bệnh có khoảng thời gian QT kéo dài hoặc loạn nhịp thất, bệnh tim đã có từ trước. Dùng thận trọng cho người bệnh bị bệnh động mạnh vành.

Tránh sử dụng viên giải phóng chậm cho người bệnh đã biết bị hẹp đường tiêu hóa.

An toàn và tác dụng của clarithromycin đối trẻ dưới 6 tháng tuổi chưa được đánh giá. Độ an toàn của thuốc cho trẻ em trên 20 tháng tuổi bị nhiễm *M. avium* phức hợp cũng chưa được đánh giá. Không nên cho trẻ em dùng viên nén tác dụng kéo dài.

Thời kỳ mang thai

Clarithromycin qua được nhau thai. Mặc dù không có các bằng chứng về ngộ độc thai và quái thai trong các nghiên cứu trên động vật, hiện cũng chưa có các nghiên cứu thỏa đáng và được kiểm tra chặt chẽ về việc dùng clarithromycin cho người mang thai hoặc khi sinh đẻ; vì vậy, không dùng clarithromycin cho người mang thai, trừ khi không còn liệu pháp nào thay thế và phải theo dõi thật cẩn thận.

Thời kỳ cho con bú

Sử dụng thận trọng khi dùng clarithromycin cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Clarithromycin dung nạp tốt, trên lâm sàng các ADR hầu như chỉ ở mức nhẹ hoặc thoáng qua; chỉ khoảng 1% tác dụng nghiêm trọng được báo cáo. Các ADR theo đường uống của clarithromycin tương tự hoặc nhẹ hơn erythromycin. ADR theo đường uống chủ yếu trên đường tiêu hóa.

Thường gặp, ADR >1/100 (1% - 10%)

Tiêu hóa: Vị giác bất thường, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, đau dạ dày, chứng khó tiêu. Rối loạn tiêu hóa, đặc biệt là ở người bệnh trẻ với tần xuất 5%. Cũng có thể bị viêm đại tràng màng giả từ nhẹ đến đe dọa tính mạng.

Toàn thân: Phản ứng quá mẫn như ngứa, mày đay, ban da, kích ứng.

TKTW: Đau đầu.

Da: Phát ban.

Gan: Tăng thời gian prothrombin.

Thận: Tăng BUN.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Các triệu chứng ứ mật (đau bụng trên, đôi khi đau nhiều), buồn nôn, nôn.

Gan: Chức năng gan bất thường, bilirubin huyết thanh tăng và thường kèm theo vàng da, sốt phát ban và tăng bạch cầu ưa eosin.

Thính giác: Điếc (nếu dùng liều cao) thần kinh thính giác có thể hồi phục.

Các tác dụng phụ khác (<1%):

Viêm ruột do *Clostridium dificile*, tăng phosphatase kiềm, phản vệ, biếng ăn, lo âu, tăng lú lẫn, mất phương hướng, tăng GGT, viêm lưỡi, ảo giác, giảm thính lực, suy gan, viêm gan, hạ glucose máu, mất ngủ, kéo dài thời gian QT, động kinh, tăng creatinin huyết thanh, hội chứng Stevens-Johnson, viêm dạ dày, giảm tiểu cầu, đổi màu lưỡi, đổi màu răng, tăng men gan, run, loạn nhịp thất, chóng mặt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng clarithromycin và cần hỗ trợ chức năng sống, nếu đã dùng liều rất cao.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Clarithromycin có thể dùng uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch.

Viên nén và hỗn dịch, cho uống không cần chú ý tới bữa ăn. Hỗn dịch clarithromycin có thể cho uống với sữa. Viên nén giải phóng chậm nên uống cùng thức ăn.

Dạng cốm clarithromycin để pha hỗn dịch uống: Pha bằng cách thêm một lượng nước vào lọ thuốc để tạo thành hỗn dịch chứa 125 hoặc 250 mg clarithromycin/5 ml. Nước nên chia làm 2 lần thêm và lắc kỹ sau mỗi lần thêm. Lắc mạnh hỗn dịch trước khi dùng.

Thuốc tiêm truyền: Đối với tiêm truyền tĩnh mạch không liên tục, pha loãng dung dịch hoàn nguyên với dung dịch tiêm glucose 5% hoặc dung dịch tiêm natri clorid 0,9% để được dung dịch có chứa 2 mg/ml clarithromycin và tiêm vào tĩnh mạch lớn trong thời gian 60 phút.

Thời gian điều trị clarithromycin còn tùy thuộc vào loại nhiễm khuẩn và mức độ nặng nhẹ của bệnh và thường kéo dài 7 - 14 ngày.

Liều lượng:

Người lớn:

Uống 250 - 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần hoặc viên giải phóng chậm 1 000 mg (2 viên 500 mg)/lần, 1 lần/ngày; trong 7 - 14 ngày.

Tiêm truyền: 500 mg/lần, 2 lần/ngày. Tiêm truyền trong 2 - 5 ngày, sau đó có thể chuyển sang uống.

Trẻ em:

Trẻ em từ sáu tháng tuổi trở nên: Uống 7,5 mg/kg/lần, cách 12 giờ một lần (tối đa 500 mg/lần).

Một số gợi ý về liều lượng cho một số bệnh cụ thể:

Trẻ em:

Viêm phổi cộng đồng, viêm xoang, viêm phế quản, viêm da và cấu trúc da: 15 mg/kg/ngày, chia 2 lần, 12 giờ một lần; trong 10 - 12 ngày.

Nhiễm Mycobacteria (phòng và điều trị): 7,5 mg/kg (tới 500 mg), hai lần một ngày. Độ an toàn của clarithromycin đối với MAC (*Mycobacterium avium* complex) chưa được nghiên cứu cho trẻ dưới 20 tháng tuổi.

Ho gà: Trẻ từ 1 - 5 tháng tuổi: 15 mg/kg/ngày, chia 2 lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 ngày. Trẻ từ 6 tháng tuổi trở lên: 15 mg/kg/ngày, chia 2 lần, 12 giờ một lần (liều tối đa 1 g/ngày).

Dự phòng đối với viêm màng trong tim: Ngăn ngừa nhiễm khuẩn viêm màng trong tim cho trẻ phải phẫu thuật răng, đường hô hấp, thực quản*:* 15 mg/kg, 30 - 60 phút trước khi tiến hành.

Người lớn:

Viêm phế quản mạn tính, đợt cấp tính nặng: 250 - 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần hoặc viên giải phóng chậm 1 000 mg (2 viên 500 mg)/lần, 1 lần/ngày; trong 7 - 14 ngày.

Viêm xoang cấp tính: 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần hoặc viên giải phóng chậm 1 000 mg (2 viên 500 mg)/lần, 1 lần/ngày; trong 14 ngày.

Nhiễm *Mycobacteria* (phòng và điều trị): 500 mg, 2 lần/ngày (kết hợp với thuốc khác như ethambutol, rifampin).

Nhiễm Helicobacter pylori và loét tá tràng: Dùng trị liệu pháp phối hợp 3 hoặc 4 thuốc: Bismuth subsalicylat, amoxicilin, kháng thụ thể H_2 hoặc thuốc ức chế bơm proton: Với liều 500 mg/lần, cách 8 giờ - 12 giờ một lần, trong 10 - 14 ngày.

Viêm amidan, viêm họng: 250 mg/lần, cách 12 giờ/lần trong 10 ngày.

Viêm phổi: 250 mg/lần, cách 12 giờ một lần hoặc 1 000 mg, viên giải phóng chậm, ngày một lần, trong 7 ngày.

Dự phòng đối với viêm màng trong tim: Khi làm thủ thuật ở răng, đường hô hấp, thực quản*:* Dùng một liều đơn 500 mg, 1 giờ trước khi tiến hành.

Viêm da và cấu trúc da: 250 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày.

Nhiễm *Mycobacterium avium:* Điều trị viêm da do nhiễm *Mycobacterium avium*: 500 mg, ngày 2 lần, trong ít nhất 3 tháng.

Điều chỉnh liều cho người suy thận

Các chỉ số dược động học ở người cao tuổi và người lớn trẻ tuổi tương tự như nhau. Không cần điều chỉnh liều clarithromycin ở người suy gan và người có chức năng thận bình thường.

Điều chỉnh liều ở người suy thận được gợi ý như sau:

Cl_{cr}< 30 ml/phút: Dùng 1/2 liều bình thường hoặc kéo dài gấp đôi khoảng cách giữa các lần cho thuốc.

Trường hợp phối hợp với ritonavir:

Cl_{cr} : 30 - 60 ml/phút: Giảm 50 % liều dùng.

Cl_{cr} < 30 - 60 ml/phút: Giảm 75% liều dùng.

Tương tác thuốc

Các kháng sinh macrolid có khả năng ức chế chuyển hóa các thuốc khác trong gan. Tương tác này có thể làm tăng nồng độ huyết thanh của các thuốc khác và khi phối hợp cần giám sát chặt nồng độ các thuốc.

Chống chỉ định dùng đồng thời clarithromycin với các thuốc sau: Alfuzosin, cisaprid, pimozid, dabigatran etexilat, disopyramid, nilotinib, ranolazin, rivaroxaban, salmeterol, silodosin, tetrabenazin, thioridazin, topotecan, ziprasidon, các alcaloid nấm cựa gà (ergotamin, dihydroergotamin), astemizol.

Clarithromycin có thể làm tăng tác dụng độc của các thuốc sau: Alfentanil, alfuzosin, alosetron, các thuốc chống nấm, benzodiazepin, thuốc chẹn kênh calci, carbamazepin, glycosid tim, ciclesonid, cilostazol, cisaprid, clozapin, colchicin, corticosteroid, cyclosporin, chất nền CYP3A4, dabigatran etexilat, disopyramid, eletriptan, eplerenon, các alcaloid nấm cựa gà, các chất ức chế HMG-CoA reductase, fentanyl, fesoterodin, ixabepilon, maraviroc, nilotinib, pimozid, quinidin, ranolazin, repaglinid, các dẫn xuất của rifammycin, rivaroxaban, salmeterol, silodosin, sirolimus, sorafenib, tacrolimus, temsirolimus, tetrabenazin, dẫn xuất của theophylin, thoridazin, topotecan, chất đối kháng vitamin K, ziprasidon, zopiclon.

Tác dụng của clarithromycin có thể tăng lên khi dùng đồng thời với các thuốc sau: Alfuzosin, thuốc chống nấm, ciprofloxacin, các chất ức chế CYP3A4, dasatinib, gadobutrol, nilotinib, các chất ức chế protease.

Clarithromycin có thể làm giảm tác dụng của các thuốc sau: Clopidogrel, vắc xin thương hàn.

Tác dụng của clarithromycin có thể bị giảm khi dùng với các thuốc sau: Các tác nhân gây cảm ứng CYP3A4, deferasirox, etravirin, các chất ức chế protease.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén và cốm để pha hỗn dịch uống ở nhiệt độ từ 15 - 30 ^oC, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng. Hỗn dịch cốm đã hoàn nguyên không để đông lạnh; hỗn dịch ổn định trong 14 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ phòng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các triệu chứng nặng về tiêu hóa như buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy.

Xử trí: Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Thẩm phân máu không tác dụng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Agiclari; Amfarex 500; Aurocartin; Aziclar; Bacpen; Baspeo; Baxpel 500; Becaclary; Becoclari; Biclary 250; Binoclar; Cadiclarin; Cagenine; Captomed; Caricin; Cetecocenclar; Cholacid; Clabact; Cladimax-250; Clamisel; Clar; Clarbact; ClariDHG; Clarigen; Clarikop; Clarilide; Clarimycin -250; Clarineo; Clarisol - 500; Claritab; Claritek; Clarithro; Claritra; Claritron; Clarividi; Clariwin-125; Clarixten; Clarmark; Clarocin; Claroma; Claromycin; Clartas-250; Clathrimax; Clathycin; Clazexin sachet; Cleron; Daclarit; Dexcir; ĐlogeClary; Fonclar; Fromilid; Fudmycin; Hasanclar MR; HuCLARI 500; Huminjung Tabs.; Ifimycin; Inclar 250; Inclar DS 125; Inclar OD; Kalecin; Klacid; Klacid Forte; Klacid MR; Klaromax; Klerimed; Laclomez; Larykid; Macrolacin; Macrolon 250; Mahicep; Meceta 250; Meyerclari; Monoclarium; NDC-Clarithromycin; Neklitro-500; NIC-CLARI; Opeclari; Orokin; Pharmaniaga; pms-Clarithromycin; Pymeclarocil; Remeclar; Rengat; Rexlar; Sanclary; Sweta-clarit; Topclar 500; Uberlacid; Vanmocla; Victolid; Vifalari; Vinacla; Vpclary; Zecnyl; Zocin-250.

CLINDAMYCIN

Tên chung quốc tế: Clindamycin.

Mã ATC: J01FF01, G01AA10, D10AF01.

Loại thuốc: Kháng sinh họ lincosamid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Clindamycin được dùng dưới dạng clindamycin hydroclorid hydrat, clindamycin palmitat hydroclorid và clindamycin phosphat ester. Liều và hàm lượng thuốc được biểu thị dưới dạng clindamycin: 1 mg clindamycin tương ứng theo thứ tự với 1,1 g clindamycin hydroclorid, 1,6 g clindamycin palmitat hydroclorid và 1,2 g clindamycin phosphat.

Dạng uống:

Viên nang (clindamycin hydroclorid): 75 mg, 150 mg và 300 mg,

Cốm pha dung dịch uống (clindamycin palmitat hydroclorid): 75 mg/5 ml,

Dạng tiêm (clindamycin phosphat): 150 mg/ml, 300 mg/2 ml, 600 mg/4 ml, 900 mg/6 ml.

Dạng dùng tại chỗ: Kem bôi (clindamycin phosphat) 1%, 2%; miếng gạc bão hòa dung dịch 1%, dung dịch 1%.

Viên đạn, nang đặt âm đạo: 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clindamycin thuộc nhóm lincosamid, là một kháng sinh bán tổng hợp dẫn xuất của lincomycin lấy từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces lincolnensis*. Clindamycin có tác dụng kìm khuẩn hoặc diệt khuẩn tùy theo nồng độ thuốc đạt được ở vị trí nhiễm khuẩn và mức độ nhạy cảm của vi khuẩn đối với thuốc. Clindamycin palmitat hydroclorid và clindamycin phosphat không có hoạt tính cho tới khi được thủy phân nhanh *in vivo* thành clindamycin tự do có hoạt tính. Clindamycin ức chế tổng hợp protein ở vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn với tiểu đơn vị 50S ribosom, tác dụng chính là ức chế sự tạo thành các liên kết peptid. Vị trí tác dụng của clindamycin cũng giống vị trí tác dụng của erythromycin, lincomycin và cloramphenicol.

Phổ kháng khuẩn

Nhạy cảm: Vi khuẩn Gram dương ưa khí: *Streptococci, Staphylococci, Bacillus anthracis và Corynebacterium diphteriae.* Vi khuẩn Gram dương kỵ khí: *Eubacterium*, *Propionibacterium, Peptococcus và Peptostreptococcus* spp., nhiều chủng *Clostridium perfringens* và *C. tetani*.

Một số chủng *Actinomyces* spp. và *Nocardia asteroides.*

Một vài hoạt tính kháng *Toxoplasma gondii* và *Plasmodium* spp.

Kháng thuốc

Cơ chế kháng thuốc mắc phải của vi khuẩn đối với clindamycin là do methyl hóa RNA trong tiểu đơn vị 50S ribosom của vi khuẩn; kiểu kháng này thường qua trung gian plasmid. Kháng thuốc xảy ra ở mức độ khác nhau trên các vùng miền theo phân bố địa lý. Có sự kháng chéo giữa clindamycin, lincomycin và erythromycin vì những thuốc này đều tác dụng lên cùng một vị trí của ribosom vi khuẩn.

Các loại vi khuẩn sau đây thường kháng clindamycin:

Hầu hết các vi khuẩn Gram âm ưa khí bao gồm *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. và *Acinetobacter* spp., thực tế đã kháng clindamycin cũng như erythromycin, *Neisseria gonorrhoeae, N. meningitidis, Haemophilus influenzae,* Enterococci đều đã kháng thuốc. *Mycoplasma* spp., cùng một vài chủng *Staphylococcus aureus* kháng methicilin cũng đã kháng với clindamycin.

Theo một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ kháng trong nhóm *B. fragilis* khoảng 25% hoặc cao hơn. Một số vi khuẩn kỵ khí đã ít nhiều kháng clindamycin: *Clostridium* spp. (10 - 20%), *Peptostreptococci* (8%), *Fusobacterium* spp. (9%), chủng *Prevotella* (11%).

Dược động học

Clindamycin bền vững trong môi trường acid. Khoảng 90% liều uống của clindamycin hydroclorid được hấp thu trong đường tiêu hóa. Sự hấp thu không bị giảm đi đáng kể khi uống cùng thức ăn, nhưng tốc độ hấp thu có thể bị giảm. Trước khi hấp thu clindamycin palmitat hydroclorid và clindamycin phosphat bị thủy phân ở đường tiêu hóa tạo thành clindamycin có hoạt tính. Sau khi uống khoảng 1 giờ liều 150, 300 và 600 mg (tính theo clindamycin), nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương tương ứng là 2 - 3 microgam/ml, 4 microgam/ml và 8 microgam/ml. Nồng độ trung bình vào khoảng 700 nanogam/ml sau 6 giờ.

Khi dùng đường tiêm, clindamycin phosphat không hoạt tính sinh học cũng được thủy phân thành clindamycin. Sau khi tiêm bắp liều tương ứng với 300 mg clindamycin, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được khoảng 6 microgam/ml trong vòng 3 giờ; nồng độ đỉnh trong huyết tương là 9 microgam/ml khi tiêm liều 600 mg clindamycin phosphat. Đối với trẻ em nồng độ đỉnh đạt được trong khoảng 1 giờ. Khi tiêm truyền tĩnh mạch với liều như trên, nồng độ đỉnh là 7 - 10 microgam/ml đạt được sau khi tiêm.

Một lượng nhỏ clindamycin có thể được hấp thu sau khi dùng chế phẩm tại chỗ trên da. Sinh khả dụng từ các chế phẩm dùng tại chỗ dạng hydroclorid và phosphat thứ tự khoảng 7,5% và 2%. Khoảng 5% liều kem dùng đường âm đạo và khoảng 30% viên đặt âm đạo được hấp thu vào cơ thể.

Clindamycin được phân bố rộng khắp trong các dịch và mô của cơ thể, gồm cả xương, nhưng sự phân bố không đạt được nồng độ có ý nghĩa lâm sàng trong dịch não tủy. Thuốc khuyếch tán qua nhau thai vào tuần hoàn thai; thuốc cũng có xuất hiện trong sữa mẹ và có nồng độ cao trong mật. Thuốc tích lũy trong bạch cầu và đại thực bào. Trên 90% nồng độ clindamycin trong vòng tuần hoàn liên kết với protein huyết tương. Nửa đời của thuốc là 2 - 3 giờ nhưng có thể kéo dài ở trẻ sơ sinh thiếu tháng và những người bệnh suy thận nặng.

Clindamycin có thể chuyển hóa ở gan tạo thành chất chuyển hóa N-demethyl và sulfoxid có hoạt tính và một số chất chuyển hóa khác không có hoạt tính. Khoảng 10% liều được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng hoạt tính hay chất chuyển hóa và khoảng 4% bài tiết qua phân; số còn lại bài tiết chậm dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính sau vài ngày.

Không thể thải loại clindamycin một cách có hiệu quả bằng thẩm tích máu hoặc thẩm phân màng bụng.

Tuổi tác không làm thay đổi dược động học của clindamycin nếu chức năng gan thận bình thường.

Chỉ định

Clindamycin được dùng điều trị các nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn kỵ khí, đặc biệt do *Bacteroides fragilis*. Clindamycin cũng được dùng điều trị các bệnh do nhiễm vi khuẩn Gram dương như *Streptococci, Staphylococci* (gồm cả chủng đã kháng meticilin) và *Pneumococci.* Tuy nhiên, do nguy cơ cao gây viêm đại tràng giả mạc, clindamycin không phải là thuốc lựa chọn đầu tiên; chỉ nên cho dùng khi không có thuốc thay thế phù hợp.

Clindamycin được dùng điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm trong những trường hợp sau: Tai mũi họng do *S.pneumoniae* kháng penicilin, viêm phế quản phổi, răng hàm mặt, da, trứng cá, sinh dục, xương khớp, nhiễm khuẩn huyết (trừ viêm màng não). Nhiễm khuẩn trong ổ bụng như viêm phúc mạc và áp xe trong ổ bụng; nhiễm khuẩn vết thương mưng mủ (phẫu thuật hoặc chấn thương). Sốt sản (đường sinh dục), nhiễm khuẩn nặng

vùng chậu hông và đường sinh dục nữ như: Viêm màng trong tử cung, áp xe vòi trứng không do lậu cầu, viêm tế bào chậu hông, nhiễm khuẩn băng quấn ở âm đạo sau khi phẫu thuật do vi khuẩn kỵ khí. Chấn thương xuyên mắt, viêm nội nhãn. Nhiễm vi khuẩn hoại thư sinh hơi.

Dự phòng: Viêm màng trong tim nhiễm khuẩn khi làm thủ thuật ở răng, đường hô hấp trong trường hợp dị ứng với beta-lactam.

Ngoài ra, clindamycin còn phối hợp với quinin uống để điều trị sốt rét kháng cloroquin; với primaquin để điều trị viêm phổi do *Pneumocystin jiroveci*; với pyrimethamin để điều trị bệnh Toxoplasma.

Phác đồ nhiều thuốc để điều trị bệnh than do hít phải bào tử bệnh than, bệnh than ở da nặng.

Dùng tại chỗ chữa trứng cá và trứng cá đỏ.

Chống chỉ định

Người bệnh mẫn cảm với clindamycin, lincomycin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Các sản phẩm dùng tại chỗ và đường âm đạo ngoài các chống chỉ định trên, cần chống chỉ định cho người bệnh đã có viêm đại tràng giả mạc, viêm ruột non và viêm ruột kết mạn tính. Không sử dụng thuốc tiêm có chứa benzyl alcohol cho trẻ sơ sinh.

Thận trọng

Nếu người bệnh bị ỉa chảy liên tục trong quá trình dùng clindamycin nên ngừng dùng thuốc hoặc chỉ tiếp tục dùng nếu có sự theo dõi người bệnh chặt chẽ và có những liệu pháp điều trị phù hợp tiếp theo.

Phải thận trọng đối với người có bệnh đường tiêu hóa hoặc có tiền sử viêm đại tràng. Người bệnh cao tuổi nhạy cảm đặc biệt với thuốc, cần theo dõi cẩn thận nhu động ruột và bệnh ỉa chảy.

Clindamycin tích lũy ở những người bệnh suy gan nặng, do đó phải điều chỉnh liều dùng; nếu sử dụng trong thời gian dài, cần theo dõi định kỳ chức năng gan, thận và công thức tế bào máu.

Dùng clindamycin có thể làm các vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc phát triển quá mức. Nhất thiết phải theo dõi người bệnh và làm kháng sinh đồ thường xuyên để có biện pháp điều trị thích hợp.

Clindamycin cần sử dụng thận trọng cho người bị suy thận và suy gan nặng, khi dùng liều cao cho những người bệnh này cần theo dõi nồng độ clindamycin trong huyết thanh.

Do các sản phẩm có clindamycin dùng âm đạo có thể giảm tác dụng của dụng cụ tránh thai, không nên dùng đồng thời hoặc trong 3 - 5 ngày sau khi điều trị.

Dùng thận trọng các dạng sản phẩm có chứa benzyl alcohol và tatrazin.

Trẻ em <16 tuổi khi dùng thuốc cần thường xuyên theo dõi chức năng của các cơ quan trong cơ thể. Nên tránh dùng thuốc tiêm có chất bảo quản benzyl alcohol cho trẻ sơ sinh, tuy nhiên Hội nhi khoa Hoa Kỳ (The American Academy of Pediatric: AAP) cho rằng nếu có một lượng nhỏ chất bảo quản thì không nên cấm sử dụng.

Không nên dùng thuốc để điều trị nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương.

Clindamycin dung nạp kém ở bệnh nhân AIDS.

Clindamycin không an toàn cho người bệnh bị loạn chuyển hóa porphyrin, tránh dùng cho người bị rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính.

Tránh tiêm tĩnh mạch nhanh.

Thời kỳ mang thai

Độ an toàn khi dùng clindamycin cho phụ nữ mang thai chưa được xác định. Hiện không có các bằng chứng về ngộ độc thai và quái thai trong các nghiên cứu trên động vật nhưng cũng chưa có các nghiên cứu thỏa đáng và được kiểm tra chặt chẽ về việc dùng clindamycin cho người mang thai hoặc khi sinh đẻ; vì vậy không dùng clindamycin cho người mang thai, trừ khi thật cần thiết, không còn liệu pháp nào thay thế và phải theo dõi thật cẩn thận.

Thời kỳ cho con bú

Clindamycin bài tiết vào sữa mẹ (khoảng 0,7 - 3,8 microgam/ml), vì vậy nên tránh cho con bú trong thời gian điều trị thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường xảy ra khi dùng clindamycin đường uống, tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch.

Clindamycin có nguy cơ cao gây viêm đại tràng giả mạc do độc tố của *Clostridium difficile* tăng quá mức. Điều này xảy ra khi những vi khuẩn thường có ở đường ruột bị clindamycin phá hủy (đặc biệt ở người cao tuổi và những người có chức năng thận giảm). Ở một số người bệnh (0,1 - 10%) viêm đại tràng giả mạc có thể phát triển rất nặng và dẫn đến tử vong. Viêm đại tràng giả mạc được đặc trưng bởi: Đau bụng, ỉa chảy, sốt, có chất nhày và máu trong phân. Soi trực tràng thấy những mảng trắng vàng trên niêm mạc đại tràng.

ADR của clindamycin ở đường tiêu hóa gây ỉa chảy có thể tới 20% ở người bệnh sau khi dùng thuốc uống hoặc tiêm.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy do *Clostridium difficile,* đau bụng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Mày đay, ngứa, hội chứng Stevens-Johnson, phát ban.

Khác: Phản ứng tại chỗ sau tiêm bắp, viêm tắc tĩnh mạch sau tiêm tĩnh mạch.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Tim mạch: Tim ngừng đập (tiêm tĩnh mạch).

Sinh dục - niệu: Viêm âm đạo.

Thận: Chức năng thận bất thường

Toàn thân: Sốc phản vệ.

Da: Ban đỏ da, viêm tróc da.

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin; giảm bạch cầu trung tính hồi phục được, chứng mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng giả mạc, viêm thực quản.

Gan: Vàng da, chức năng gan bất thường.

ADR của chế phẩm tại chỗ:

>10 %: Khô da, ngứa, rát, ban đỏ, bong vảy.

<1%: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, viêm đại tràng giả mạc, phản ứng quá mẫn.

Âm đạo: Viêm đường niệu - âm đạo do nấm *Candida*, ngứa âm đạo (> 10%); viêm âm hộ - âm đạo, đau âm đạo, viêm âm đạo do *Trichomonas*, nhiễm nấm (< 1%).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng clindamycin nếu ỉa chảy hoặc viêm đại tràng xảy ra, điều trị bằng metronidazol liều 250 - 500 mg uống, 6 giờ một lần, trong 7 - 10 ngày. Dùng nhựa trao đổi anion như: Cholestyramin hoặc colestipol để hấp thụ độc tố của *Clostridium difficile*. Cholestyramin không được uống đồng thời với metronidazol vì metronodazol liên kết với cholestyramin và bị mất hoạt tính. Không thể loại clindamycin khỏi máu một cách có hiệu quả bằng thẩm tách.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Clindamycin có thể uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, bôi trực tiếp hoặc đặt âm đạo. Clindamycin hydroclorid hydrat, clindamycin palmitat hydroclorid dùng cho đường uống; clindamycin phosphat được sử dụng cho đường tiêm.

Dùng đường uống: Viên hoặc dung dịch uống có thể cho dùng với thức ăn hoặc không; dạng viên nên cho uống với một cốc

nước (nhiều nước) để tránh kích ứng.

Pha dung dịch uống: Pha dung dịch uống có hàm lượng 75 mg clindamycin/5 ml, bằng cách thêm 75 ml nước vào lọ 100 ml; chia làm 2 lần thêm, lúc đầu thêm phần lớn lượng nước vào lọ và lắc kỹ, sau đó thêm phần nước còn lại và lắc đến khi đồng nhất.

Dùng đường tiêm: Tiêm bắp sâu, vị trí tiêm luân phiên; không nên tiêm bắp quá 600 mg một lần. Tiêm truyền tĩnh mạch với dung dịch được pha loãng có nồng độ không vượt quá 18 mg/ml với tốc độ không quá 30 mg/phút và không được vượt quá 1 200 mg trong 1 giờ. Tiêm truyền tĩnh mạch không liên tục trong khoảng thời gian ít nhất 10 - 60 phút. Tiêm truyền tĩnh mạch liên tục có thể bắt đầu truyền nhanh ở liều đầu tiên (thường là trong vòng 30 phút), sau đó truyền liên tục 0,75 đến 1,25 mg/phút.

Đường âm đạo: Bôi kem trực tiếp vào sâu trong âm đạo, không gây khó chịu hoặc đặt viên đặt âm đạo và nên rửa sạch trước khi đặt lần tiếp theo.

Kem: Cho trực tiếp vào dụng cụ để bôi lên bề mặt, không dùng bằng tay.

Liều lượng:

Thời gian điều trị với clindamycin tùy thuộc vào loại bệnh nhiễm khuẩn và mức độ nặng nhẹ của bệnh. Trong nhiễm khuẩn do *Streptococcus* beta tan máu nhóm A, điều trị clindamycin phải tiếp tục ít nhất 10 ngày. Trong các nhiễm khuẩn nặng như viêm màng trong tim hoặc viêm xương tủy, phải điều trị ít nhất là 6 tuần.

Liều thường dùng:

Trẻ em:

Uống: 8 - 20 mg/kg/ngày dạng hydroclorid và 8 - 25 mg/kg/ngày dạng palmitat, chia 3 - 4 lần (liều tối thiểu của dạng palmitat là 37,5 mg, 3 lần/ngày).

Tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch:

Trẻ dưới một tháng tuổi: 15 - 20 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần.

Trẻ trên tháng tuổi: 20 - 40 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần.

Người lớn:

Uống: 150 - 450 mg/lần, cách 6 - 8 giờ/lần; liều tối đa: 1,8 g/ngày.

Tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch: 0,6 - 1,2 g/ngày, chia làm 2 - 4 lần; trong nhiễm khuẩn nặng có thể dùng 2,7 g/ngày và liều tối đa là 4,8 g/ngày cho những trường hợp nguy hiểm đến tính mạng.

Liều điều trị một số bệnh cụ thể:

Trẻ em:

Bệnh than: Tiêm tĩnh mạch: 7,5 mg/kg/lần, cách 6 giờ một lần.

Nhiễm ký sinh trùng babesia (hiếm gặp): Uống 20 - 40 mg/kg/ngày, chia 3 lần cách 8 giờ/lần, trong 7 ngày, phối hợp thêm với quinin.

Viêm miệng hầu: Uống 10 - 20 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 liều bằng nhau. Tiêm tĩnh mạch: 15 - 25 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 liều bằng nhau.

Dự phòng viêm màng trong tim: Uống 20 mg/kg, trước khi phẫu thuật 30 - 60 phút. Tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp: 20 mg/kg trước khi phẫu thuật 30 - 60 phút. Không nên tiêm bắp cho người bệnh đang điều trị với thuốc chống đông. Nói chung chỉ dùng đường tiêm cho người bệnh không có khả năng dung nạp hoặc hấp thụ thuốc bằng đường uống.

Trẻ em từ 12 tuổi trở lên và người lớn:

Trị trứng cá: Gel, gạc, dung dịch: Bôi một lớp mỏng, 2 lần/ngày. Dạng thuốc bọt: 1 lần/ngày.

Người lớn:

Viêm màng ối: Tiêm tĩnh mạch 450 - 900 mg/lần; cách 8 giờ/lần.

Bệnh than: Tiêm tĩnh mạch 900 mg/lần, cách 8 giờ/lần, kết hợp với ciprofloxacin hoặc doxycyclin.

Nhiễm ký sinh trùng Babesia: Uống 600 mg/lần, 3 lần/ngày, trong 7 ngày, kết hợp với quinin. I.V: 1,2 g/lần, hai lần/ngày trong 7 ngày, kết hợp với quinin.

Nhiễm khuẩn âm đạo: Trong âm đạo: Viên đạn 100 mg đặt âm đạo trước khi đi ngủ, trong 3 hoặc 7 ngày liên tục cho người bệnh không mang thai và 7 ngày liên tục cho người bệnh mang thai.

Vết thương do bị động vật cắn: Uống 300 mg/lần, 4 lần/ngày, phối hợp với fluoroquinolon.

Viêm cơ mủ hoại thư: Tiêm tĩnh mạch 900 mg/lần, cách 8 giờ/lần, phối hợp với penicilin G.

Nhiễm khuẩn Streptococcus nhóm B (dự phòng trước sinh): Tiêm tĩnh mạch 900 mg/lần, cách 8 giờ cho tới lúc sinh.

Viêm miệng hầu: Uống 150 - 450 mg/lần, cách 6 giờ/lần, trong 7 ngày, tối đa 1,8 g/ngày. Tiêm tĩnh mạch 600 - 900 mg/lần, cách 8 giờ một lần.

Bệnh viêm tiểu khung: Tiêm tĩnh mạch 900 mg/lần, cách 8 giờ/lần, phối hợp với gentamicin 2 mg/kg; sau đó 1,5 mg/kg, cách 8 giờ/lần; phối hợp với doxycyclin 100 mg/lần, 2 lần/ngày tới khi hoàn thành 14 ngày trong liệu pháp điều trị.

Bệnh viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci*: Tiêm tĩnh mạch 600 mg/lần, cách 8 giờ/lần, phối hợp với primaquin hoặc pentamidin trong 21 ngày.

Dự phòng viêm màng trong tim: Uống 600 mg, 30 - 60 phút trước khi làm thủ thuật. Tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp 600 mg, 30 - 60 phút trước khi phẫu thuật.

Không nên tiêm bắp cho người bệnh đang điều trị với thuốc chống đông. Nói chung chỉ dùng đường tiêm cho người bệnh không có khả năng dung nạp hoặc hấp thu thuốc bằng đường uống.

Dự phòng nhiễm khuẩn huyết ở người bệnh thay khớp gối phải trải qua phẫu thuật răng: Uống 600 mg 1 giờ trước khi làm phẫu thuật. Tiêm tĩnh mạch 600 mg 1 giờ trước khi phẫu thuật (đối với người bệnh không thể uống được).

Hội chứng sốc nhiễm độc: Tiêm tĩnh mạch 900 mg/lần, cách 8 giờ/lần, phối hợp với penicilin G hoặc ceftriaxon.

Nhiễm Toxoplasma: Uống, tiêm tĩnh mạch 600 mg/lần, cách 6 giờ/lần, phối hợp với pyrimethamin và acid folinic.

Sốt sản (nhiễm trùng đường sinh dục): Đối với sản phụ sốt nhưng không có biểu hiện ốm lâm sàng, điều trị theo kinh nghiệm là: Amoxycilin + acid clavulanic; nhưng nếu sốt kéo dài hơn 48 giờ: Uống clindamycin 300 mg, cách 8 giờ/lần (nếu do *Mycoplasma*) cho đến khi hết sốt hoặc uống 500 mg erythromycin (nếu do *Ureaplasma*).

Chấn thương xuyên mắt: Tiêm tĩnh mạch gentamicin 1,5 mg/kg cùng với clindamycin 600 mg.

Hoại thư sinh hơi ở những người bệnh mẫn cảm với penicilin: Clindamycin 600 mg, tiêm tĩnh mạch 8 giờ/lần.

Viêm phổi sặc: Tiêm tĩnh mạch chậm 600 mg clindamycin, 8 giờ/lần, sau đó uống 300 mg clindamycin, 6 giờ/lần, trong 10 - 14 ngày.

Người suy thận và suy gan: Nên giảm liều clindamycin đối với người bệnh suy gan hoặc suy thận nặng, không cần thiết điều chỉnh giảm liều nếu suy thận nhẹ đến vừa và bệnh gan.

Tương tác thuốc

Clindamycin có tác dụng phong bế thần kinh cơ nên có thể làm tăng tác dụng của các thuốc phong bế thần kinh cơ khác, bởi vậy nên sử dụng rất thận trọng khi người bệnh đang dùng các thuốc này và những người bệnh này cần được theo dõi vì tác dụng phong bế thần kinh cơ kéo dài.

Clindamycin không nên dùng đồng thời với những thuốc sau:

Thuốc tránh thai steroid uống, vì làm giảm tác dụng của những thuốc này.

Erythromycin, vì các thuốc này tác dụng ở cùng một vị trí trên ribosom vi khuẩn; bởi vậy liên kết của thuốc này với ribosom vi khuẩn có thể ức chế tác dụng của thuốc kia.

Diphenoxylat, loperamid hoặc opiat (những chất chống nhu động ruột), những thuốc này có thể làm trầm trọng thêm hội chứng viêm đại tràng do dùng clindamycin vì chúng làm chậm thải độc tố.
Hỗn dịch kaolin - pectin, vì làm giảm hấp thu clindamycin.
Clindamycin có thể làm giảm tác dụng của vắc xin thương hàn.
Clindamycin kháng lại hoạt tính kháng sinh của các aminoglycosid *in vitro*. Tuy nhiên, *in vivo* sự kháng này không được chứng minh, clindamycin đã sử dụng thành công trong kết hợp với một aminoglycosid và sự giảm hoạt tính không thấy rõ.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản thuốc ở nhiệt độ không vượt quá 30 °C trong bao bì kín.
Dung dịch uống sau khi hoàn nguyên với nước có thể ổn định 2 tuần ở nhiệt độ phòng; không được để đông băng.
Dung dịch tiêm truyền ổn định trong 16 ngày ở nhiệt độ phòng, 32 ngày khi để đông lạnh (4 °C) và ít nhất 8 tuần khi để đông băng (-10 °C). Thuốc đã sử dụng phải bỏ phần còn lại sau 24 giờ.

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

Tên thương mại
Azaroin Gel; Azicin-DaeHan cap; Clamycef capsule; Claxyl; Clinda; Clindacine; Clindamark; Clindaneu; Clindastad; Clindathepharm; Clindesse; Clinecid; Clintaxin; Clinwas Gel Topico; Clinzaxim; Clyodas; Crocin; Dakina; Daklin-300; Dalacin C; Dalacin T; Dofaxim; Fabaclinc; Flamiclinda; Forzid; Fukanzol; Hancidine; Ibadaline; Iklind; Kojarclinda; Lindacap; Nakai; Napecolin; NDC-Clindamycin 150; Newgenneolacincap; Parsavon; Pyclin; Sadaclin; Sungwon Adcock Clindamycin; T3 Mycin; Thendacin; Unilimadin; Vioclin 600; Withus Clindamycin; YSPTidact; Zeclax; Zolmycin 150; Zurer-300; Zynonym.

CLIOQUINOL

Tên chung quốc tế: Clioquinol.

Mã ATC: D08AH30, D09AA10, G01AC02, P01AA02, S02AA05.

Loại thuốc: Kháng nấm (dùng ngoài).

Dạng thuốc và hàm lượng
Kem, thuốc mỡ: 3%.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Clioquinol là một dẫn chất của 8-hydroxyquinolin đã được halogen hoá, có tác dụng kháng nấm và kháng khuẩn phổ rộng. Cơ chế kháng khuẩn là do sự oxy hóa và giải phóng ra iod tự do của thuốc, nắm bắt và làm mất hoạt tính bề mặt vi khuẩn và những vi lượng kim loại cần thiết cho sự phát triển của vi khuẩn. Thuốc được dùng dưới dạng kem hoặc thuốc mỡ 3% để điều trị tại chỗ nấm chân, nấm bẹn và một số nấm da. Tuy trước đây clioquinol được điều trị hăm bẹn ở trẻ nhỏ, nhưng hiện nay chống chỉ định dùng cho trẻ dưới 2 tuổi. Thuốc thường được dùng cùng với một corticosteroid để điều trị viêm da biến chứng nhiễm khuẩn hoặc nhiễm nấm. Thuốc cũng đã được dùng dưới dạng giọt để điều trị viêm tai ngoài.
Clioquinol không có hiệu quả điều trị nấm da đầu và nấm móng.
Trước đây, thuốc đã được uống để điều trị lỵ amip, nhưng hiện nay đã bỏ vì gây độc thần kinh. Tuy nhiên, do clioquinol có tác dụng tạo phức với đồng (Cu) và kẽm (Zn), nên thuốc uống đã được nghiên cứu một thời gian để điều trị bệnh Alzheimer nhưng không kết quả và đã ngừng nghiên cứu thêm.

Dược động học
Thuốc hấp thu nhanh và nhiều khi bôi ngoài da, nhất là nếu da được băng kín (băng bịt) sau khi bôi thuốc hoặc nếu bôi thuốc lên vùng da bị trầy xước hay bôi thuốc trên diện rộng. Nếu dùng clioquinol phối hợp với một corticoid dùng ngoài da dưới dạng kem hoặc thuốc mỡ, thuốc hấp thu toàn thân khoảng 2 - 3% liều dùng. Nhưng nếu clioquinol đơn độc dạng kem 3% được bôi, sau đó băng bịt trong 12 giờ, ước tính có tới 40% liều dùng đã được hấp thu qua da trong thời gian đó. Thuốc hấp thu toàn thân đủ để ảnh hưởng tới xét nghiệm chức năng tuyến giáp. Nếu bôi thuốc trên diện rộng hoặc vào vùng da bị trầy xước, có thể làm tăng hàm lượng iod liên kết protein trong vòng một tuần. Hàm lượng iod liên kết protein cũng có thể tăng nếu bôi thuốc kéo dài hơn một tuần dù chỉ bôi trên một diện tích nhỏ.

Chỉ định
Điều trị các bệnh nấm trên bề mặt da bao gồm nấm da vùng chân, đùi, râu; chàm bội nhiễm, nhiễm khuẩn da, bỏng nhẹ có nhiễm khuẩn. Viêm nang lông, chốc
Dự phòng và điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn da nhẹ. Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng, cần dùng phối hợp thêm các thuốc kháng sinh hoặc chống nấm đường toàn thân.
Clioquinol cũng có thể được dùng phối hợp với corticoid trong những bệnh viêm da có kèm theo nhiễm vi khuẩn hoặc nấm, hoặc trong thuốc nhỏ tai để điều trị viêm tai ngoài.

Chống chỉ định
Người bệnh quá mẫn với thuốc hoặc với các dẫn chất khác của quinolon, iod, các chế phẩm chứa iod hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.
Trẻ em dưới 2 tuổi.

Thận trọng
Clioquinol được xếp loại là chất gây dị ứng tiếp xúc và có thể gây mẫn cảm, đặc biệt là khi bôi lên da người bệnh bị eczema.
Các người bệnh mẫn cảm với cloroquin, hydroxyquinolin và các dẫn chất quinolin khác (ví dụ một số thuốc chống sốt rét), iod hay các chế phẩm chứa iod có thể mẫn cảm với clioquinol.
Dùng thuốc kéo dài có thể làm tăng sinh các chủng nấm không nhạy cảm và cần được điều trị thích hợp.
Thuốc có thể làm ảnh hưởng tới các kết quả xét nghiệm chức năng tuyến giáp: Làm tăng đáng kể nồng độ iod liên kết protein hoặc iod có thể chiết bằng butanol, làm giảm sự hấp thu iod phóng xạ. Vì vậy chỉ được làm các xét nghiệm này sau khi ngừng thuốc ít nhất 1 tháng.
Cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho người bệnh suy gan hoặc suy thận.
Không nên dùng cho trẻ em do thuốc có nguy cơ gây độc thần kinh và thị giác (gây viêm dây thần kinh thị giác, teo mắt, bệnh thần kinh thị giác - tủy sống bán cấp). Nên lựa chọn những chế phẩm khác ít độc hơn khi dùng cho trẻ em. Clioquinol cũng có thể làm cho xét nghiệm sắt clorid tìm acid phenylceton niệu có kết quả dương tính giả nếu thuốc có trong nước tiểu hoặc tã lót của trẻ sơ sinh.

Thời kỳ mang thai
Chưa ghi nhận tác dụng có hại nào của thuốc đối với phụ nữ mang thai. Tuy nhiên, cần sử dụng thận trọng, chỉ dùng khi nào không có thuốc thay thế và cân nhắc lợi/hại.

Thời kỳ cho con bú
Không rõ thuốc có bài tiết vào sữa hay không. Chưa ghi nhận tác dụng có hại nào của thuốc khi dùng cho phụ nữ cho con bú. Cần sử dụng thận trọng ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Các biểu hiện mẫn cảm trên da như bỏng rát, ngứa, ban da, đỏ, phù nề và các dấu hiệu kích ứng da khác không có trước khi điều trị hoặc trở nên trầm trọng hơn trong khi điều trị.
Thuốc có thể làm vàng da, quần áo. Viêm da tiếp xúc.
Ghi chú: ADR nặng nhất khi uống, bao gồm bệnh viêm thần kinh thị giác, tủy bán cấp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Ngừng thuốc nếu người bệnh có các biểu hiện mẫn cảm trên da do bôi thuốc.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Bôi thuốc lên vùng da bị bệnh sau khi đã được rửa sạch bằng xà phòng và nước, thấm khô. Tránh bôi thuốc vào vùng gần mắt và mắt. Nếu bị dính thuốc vào mắt, cần rửa kỹ với nước. Không được băng bịt vùng bôi thuốc. Không được bôi thuốc lên vùng da bị loét rộng. Không nên bôi thuốc quá 1 tuần trừ khi có chỉ định.
Liều lượng:
Bôi một lớp mỏng lên vùng tổn thương, 2 - 3 lần/ngày.
Đối với nấm ở gan bàn chân, cần chú ý bôi thuốc vào các kẽ ngón chân. Điều trị thường kéo dài 4 tuần khi điều trị nấm bàn chân hoặc nấm da và kéo dài 2 tuần khi điều trị nấm bẹn. Nếu không đỡ, phải ngừng thuốc và phải đi khám lại.

Tương kỵ
Clioquinol có thể chuyển màu vàng khi tiếp xúc với không khí, làm bẩn quần áo, da, tóc và móng. Thuốc tương kỵ với các tác nhân oxy hóa.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản thuốc ở nhiệt độ từ 15 - 30 ^{o}C, trong những tuýp gập lại được hoặc bao bì kín, tránh ánh sáng. Không để đông lạnh.

Quá liều và xử trí
Không có thông tin về quá liều clioquinol khi dùng bôi ngoài da.
Trước đây clioquinol được dùng uống để điều trị lỵ amip, để phòng và điều trị tiêu chảy khi đi du lịch nhưng sau đó đã bị cấm vì có thể gây độc thần kinh nặng. Bệnh viêm dây thần kinh thị giác - tủy bán cấp có thể xảy ra với các biểu hiện đặc trưng của bệnh viêm dây thần kinh ngoại vi, bao gồm teo dây thần kinh thị giác và viêm tủy. Đau bụng, tiêu chảy thường xuất hiện trước các dấu hiệu về thần kinh như mất cảm giác ở chân, tiến triển tới liệt hai chân; giảm thị lực đôi khi dẫn tới mù. Người bệnh thường có những sắc tố màu xanh lá cây điển hình là phức chất của clioquinol và sắt ở lưỡi, trong phân và nước tiểu. Những rối loạn về não như lú lẫn, chứng quên quá khứ cũng được báo cáo. Một số người bệnh có thể hồi phục sau khi ngừng thuốc, một số khác bị tàn tật vĩnh viễn.

Thông tin qui chế
Clioquinol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

CLOBETASOL PROPIONAT

Tên chung quốc tế: Clobetasol propionate.

Mã ATC: D07AD01.

Loại thuốc: Corticosteroid tác dụng tại chỗ nhóm 1 (tác dụng mạnh nhất).

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc kem, thuốc mỡ, thuốc gel, thuốc bọt, dung dịch bôi: 0,05% trong tuyp hoặc ống vỏ nhôm hoặc vỏ nhựa 15, 30, 45, 60 g (hoặc ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Clobetasol propionat là một corticosteroid tổng hợp tương tự prednisolon, có hoạt tính glucocorticoid rất mạnh và hoạt tính mineralocorticoid yếu, được dùng tại chỗ để điều trị một số bệnh ngoài da khác nhau.
Khi dùng tại chỗ trên diện rộng hoặc khi da bị rách, nứt, hoặc khi băng kín, thuốc có thể hấp thu với lượng đủ để gây ra tác dụng toàn thân.
Giống như các corticosteroid dùng tại chỗ khác, clobetasol propionat có tác dụng chống viêm, chống ngứa và co mạch. Cơ chế chính xác tác dụng chống viêm của clobetasol propionat dùng tại chỗ trong điều trị các bệnh ngoài da có đáp ứng với corticosteroid còn chưa rõ. Có thể thuốc gây cảm ứng các protein gọi chung là lipocortin có tác dụng ức chế phosphorylase A_2. Các protein này kiểm soát sự sinh tổng hợp các chất trung gian gây viêm mạnh như prostaglandin và leucotrien, bằng cách ức chế giải phóng acid arachidonic, một tiền chất chung của prostaglandin và leucotrien. Acid arachidonic được giải phóng từ phospholipid màng nhờ phospholipase A_2.
Dược động học
Clobetasol propionat dùng tại chỗ có thể hấp thu được qua da bình thường (còn nguyên vẹn). Mức độ hấp thu tại chỗ qua da phụ thuộc vào nhiều yếu tố như lượng thuốc bôi, tá dược dùng chế tạo thuốc, tính toàn vẹn của hàng rào biểu bì, băng kín trong thời gian lâu, mức độ viêm da, tình trạng bệnh khác ở da. Dạng thuốc gel hấp thu tốt hơn dạng thuốc kem.
Khi thuốc đã được hấp thu qua da, clobetasol propionat sẽ trải qua quá trình dược động học như khi dùng toàn thân. Thuốc bị chuyển hóa chủ yếu ở gan; sau đó, được thải trừ qua thận và một phần qua mật, rồi theo phân ra ngoài.

Chỉ định
Điều trị tại chỗ ngắn ngày (dưới 2 tuần) đối với các biểu hiện viêm, ngứa do các bệnh da vừa hoặc nặng đáp ứng với corticosteroid, bao gồm cả các bệnh da vùng đầu, eczema kháng corticosteroid tác dụng yếu.

Chống chỉ định
Không dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi.
Không dùng điều trị bệnh trứng cá và trứng cá đỏ, viêm da quanh miệng.
Không được dùng thuốc này duy nhất để điều trị bệnh vảy nến diện rộng.
Không được tra mắt hoặc uống.
Không được dùng bôi ở mặt, háng, nách hoặc dùng trong âm đạo.
Người mẫn cảm với clobetasol propionat, với corticosteroid khác hoặc với một thành phần nào đó có trong thuốc.
Tổn thương da do virus, nấm.
Nhiễm khuẩn chủ yếu ở da đầu.
Nhiễm virus, nấm, hoặc lao da.

Thận trọng
Phải báo cho người bệnh biết, clobetasol propionat là một thuốc rất mạnh, phải dùng theo đúng chỉ định của thầy thuốc, chỉ được dùng ngoài da, không được dùng lâu quá thời gian chỉ định, không được băng bịt kín, trừ khi có chỉ định của thầy thuốc, không được lạm dụng dùng cho các trường hợp không đúng chỉ định, phải báo ngay cho thầy thuốc biết. Khi có những biểu hiện của tác dụng không mong muốn hoặc khi dùng thuốc trên diện rộng hoặc băng kín, phải định kỳ đánh giá tình trạng hoạt động của trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận (HPA) bằng các phép thử (test) đặc hiệu.
Do diện tích da trên trọng lượng cơ thể ở trẻ em lớn hơn so với người lớn, nên trẻ em dễ bị ức chế trục HPA và hội chứng Cushing

khi dùng corticosteroid bôi ngoài da. Do đó trẻ em dễ có nguy cơ bị suy tuyến thượng thận hơn so với người lớn trong và sau khi dùng thuốc. Vì vậy, không dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Với người cao tuổi (trên 65 tuổi), chưa thấy có sự khác nhau về hiệu quả và tai biến của thuốc này so với người trẻ. Tuy nhiên, cần dùng liều thấp nhất có thể được.

Nếu đồng thời bị nhiễm khuẩn hoặc nhiễm nấm trong khi điều trị clobetasol, phải kết hợp dùng thuốc kháng sinh hoặc thuốc kháng nấm thích hợp. Nếu nhiễm khuẩn, nhiễm nấm không kiểm soát được ngay, phải ngừng clobetasol cho đến khi đã kiểm soát được nhiễm khuẩn, nhiễm nấm. Nhiều dạng thuốc clobetasol propionat có thêm kháng sinh như neomycin và kháng nấm như nystatin.

Khi dùng clobetasol propionat dạng bọt, kem, nếu bị kích ứng, phải ngừng clobetasol và thay bằng thuốc thích hợp khác. Dạng bọt dễ cháy, phải tránh đứng gần lửa hoặc hút thuốc trong và ngay sau khi bôi thuốc.

Thời kỳ mang thai

Tiêm dưới da clobetasol propionat liều 0,05 mg/kg/ngày cho chuột và thỏ, đã thấy tiêu thai và gây quái thai. Dị dạng thai thường biểu hiện bằng biến dạng hệ xương và khe hở vòm miệng. Chưa có đủ số liệu nghiên cứu tác dụng trên thai ở người mang thai, khi bôi ngoài clobetasol propionat. Tuy nhiên, thuốc có thể hấp thu qua da. Nên cân nhắc giữa lợi ích cho mẹ và nguy cơ cho thai. Nếu thật cần phải dùng, cũng không nên dùng liều cao và thời gian kéo dài.

Thời kỳ cho con bú

Dùng corticosteroid toàn thân, đã thấy thuốc có trong sữa mẹ, làm chậm sự phát triển của trẻ bú mẹ, ảnh hưởng đến sự sản xuất glucocorticoid nội sinh và gây ra nhiều tai biến khác. Chưa nghiên cứu trên phụ nữ nuôi con bú dùng thuốc bôi ngoài, xem thuốc có vào sữa mẹ với số lượng đủ gây độc hại cho trẻ hay không. Dù sao, nếu bôi nhiều và dùng lâu thì không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Bỏng rát (< 2%), đau nhói như bị côn trùng đốt (< 2%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Ngứa, ban da, khô da, viêm nang lông, nhiễm khuẩn hoặc nhiễm nấm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da: Teo da, rạn nứt da, tê cóng tay, xuất hiện kiểu trứng cá - hạt kê ở da, giảm sắc tố da, viêm da quanh miệng, viêm da tiếp xúc dị ứng.

Chuyển hoá: Tai biến quan trọng nhất là sau khi bôi, nếu thuốc hấp thu nhiều qua da vào tuần hoàn sẽ ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận, gây suy thượng thận, hội chứng Cushing, tăng glucose huyết và glucose niệu ở một số người bệnh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để tránh suy thượng thận, khi dùng lâu và bôi trên diện rộng (dùng liều cao), cần đánh giá chức năng thượng thận vì có thể bị ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận (trục HPA), bằng các nghiệm pháp như nghiệm pháp kích thích bằng ACTH, nghiệm pháp xác định cortisol trong huyết tương và cortisol tự do trong nước tiểu. Nếu thấy có biểu hiện suy thượng thận, phải cố gắng thử ngừng thuốc, phải giảm số lần bôi, hoặc thay bằng một glucocorticoid có hoạt tính thấp hơn. Khi ngừng thuốc, chức năng trục HPA thường hồi phục nhanh và hoàn toàn, nhưng nếu thấy có biểu hiện thiếu glucocorticoid, phải bổ sung bằng cách uống corticosteroid.

Liều lượng và cách dùng

Bôi một lớp mỏng kem, mỡ, gel, thuốc xức hoặc bọt clobetasol propionat và xoa nhẹ lên vùng da bị bệnh, ngày 2 lần vào sáng và chiều tối.

Nếu bị bệnh ở da đầu, nên ưu tiên dùng dạng thuốc bọt. Lộn ngược ống thuốc, bóp nhẹ để thuốc vào chỗ bị bệnh. Không nên dùng tay lấy thuốc, vì thuốc bọt sẽ chảy ra ngay khi tiếp xúc với da ấm. Vén tóc ra khỏi vùng bị bệnh để bôi thuốc đúng vào vùng cần điều trị. Sau đó, xoa nhẹ vào vùng da đầu có thuốc, cho đến khi hết. Cũng dùng ngày 2 lần, sáng và chiều tối. Bôi thuốc xong, nên để hở, chỉ băng kín lại nếu có chỉ định của thầy thuốc.

Thuốc tác dụng rất mạnh, vì vậy chỉ bôi một lượng vừa đủ lên chỗ bị bệnh, không nên dùng quá 2 g một lần. Nếu chỗ bị bệnh quá lớn, cũng không được dùng quá 50 g mỗi tuần và không được dùng quá 2 tuần.

Khi đã thấy bệnh khỏi, nên ngừng thuốc. Nếu dùng thuốc được 2 tuần mà không thấy có đáp ứng, phải ngừng thuốc và xem lại việc chẩn đoán.

Dạng kem có chất làm dịu (emollient cream), trong điều trị bệnh vảy nến từng mảng vừa hoặc nặng, nếu dùng trên diện tích từ 5 - 10% diện tích cơ thể, có thể dùng đến 4 tuần. Nhưng từ tuần thứ 3, phải theo dõi thường xuyên sự ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận.

Do clobetasol propionat có nhiều dạng thuốc bôi khác nhau, mỗi dạng lại có thể có những đặc điểm riêng tuỳ theo nhà sản xuất, cần đọc kỹ và làm theo đúng như tờ hướng dẫn sử dụng thuốc đính kèm với mỗi sản phẩm thuốc.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời thuốc bôi clobetasol propionat và thuốc corticosteroid khác (uống, tiêm hoặc xịt mũi) dễ làm tăng nguy cơ quá liều glucocorticoid dẫn đến ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận.

Clobetasol làm tăng tác dụng của defarasirox. Tác dụng của clobetasol bị tăng lên bởi telaprevir. Clobetasol làm giảm tác dụng của aldesleukin, corticorelin, telaprevir, hyaluronidase.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc kem hoặc mỡ clobetasol propionat phải đựng trong đồ bao gói kín, bảo quản ở nhiệt độ thường 15 - 30 ^{o}C, tránh ánh sáng. Dạng kem không để trong tủ lạnh, cũng không được để ở nhiệt độ cao. Không được để chồng chất, ép mạnh lên tuýp thuốc. Dạng gel bảo quản ở 2 - 30 ^{o}C. Dạng dung dịch bảo quản ở 4 - 25 ^{o}C và không được sử dụng gần nguồn lửa. Dạng bọt bảo quản ở 20 - 25 ^{o}C, tránh lửa.

Tương kỵ

Thuốc dễ bị bắt lửa, nhất là dạng thuốc bọt, tránh dùng gần nơi có ngọn lửa, hoặc bật lửa hút thuốc trong và ngay sau khi bôi thuốc.

Quá liều và xử trí

Dùng quá liều làm tăng hấp thu qua da vào tuần hoàn; nếu đủ lượng sẽ gây tai biến toàn thân, đặc biệt là suy thượng thận, hội chứng Cushing, tăng glucose huyết, glucose niệu.

Xử trí: Ngừng thuốc, chức năng trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận thường phục hồi nhanh. Nhưng đôi khi sau ngừng thuốc có biểu hiện thiếu glucocorticoid, phải dùng corticosteroid một thời gian; tùy trường hợp mà dùng loại hoạt tính trung bình hoặc mạnh.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Amfacort; Becortmin; Betaclo; Clobap; Cloleo; Dermovate; Glovate gel; HoeCloderm; Jait; Medodermone; Neutasol; Philclobate; Sensoderm; Soscort; Temclocort; Tempovate; Uniderm.

CLOFAZIMIN

Tên chung quốc tế: Clofazimine.

Mã ATC: J04BA01.

Loại thuốc: Thuốc trị phong.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang: 50 mg, 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clofazimin thuộc nhóm thuốc nhuộm phenazin, có tác dụng chống viêm và chống *Mycobacterium*. Cơ chế tác dụng của clofazimin trên *Mycobacterium* chưa được biết rõ. Thuốc liên kết ưu tiên với DNA và ức chế sự sao chép và phát triển của *Mycobacterium*. Clofazimin gắn với DNA chủ yếu tại chuỗi base có chứa guanin, thuốc gắn ưu tiên với DNA của *Mycobacterium* do tỷ lệ guanin và cystein trong DNA này tương đối cao so với DNA của người.

In vivo, clofazimin có tác dụng diệt khuẩn chậm đối với vi khuẩn bệnh phong *Mycobacterium leprae*, tuy nhiên, khó đánh giá tác dụng của thuốc trên vi khuẩn, vì chưa thể nuôi cấy được vi khuẩn bệnh phong *in vitro*. Clofazimin có tác dụng diệt khuẩn đối với *M. tuberculosis* và *M. marinum in vitro,* nhưng chỉ có tác dụng kìm khuẩn đối với các *Mycobacterium* khác bao gồm cả phức hợp *M. avium* (*M. avium* complex-MAC). Các *Mycobacterium* khác nằm trong phổ tác dụng của clofazimin còn bao gồm *M. bovis*, *M. chelonei*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. simiae*, *M. ulcerans*.

Ở *in vitro*, *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. ulcerans* thường bị ức chế ở nồng độ clofazimin 0,01 - 0,33 microgam/ml và *M. kansasii*, *M. marium* bị ức chế bởi nồng độ clofazimin 0,15 - 6,4 microgam/ml.

Clofazimin có tính chất sơ nước cao nên phải hòa tan trong dung môi hữu cơ (thí dụ: dimethyl sulfoxid, dioxan, methoxyethanol hoặc dimethylformamid) để dùng làm xét nghiệm nhạy cảm thuốc ở *in vitro*.

Clofazimin có tác dụng chống viêm và miễn dịch cả *in vitro* và *in vivo*, tuy cơ chế chính xác của các tác dụng đó chưa được biết đầy đủ. *In vitro*, clofazimin ức chế sự di chuyển bạch cầu trung tính (sự ức chế này tăng dần lên và phụ thuộc liều dùng) và ức chế sự chuyển dạng lympho bào do chất gây gián phân. Tác dụng chống viêm và ức chế miễn dịch của clofazimin cùng với tác dụng chống *Mycobacterium* đóng góp rõ ràng vào hiệu quả của thuốc trong điều trị bệnh phong và hồng ban nút do phong.

Cho đến nay, kháng chéo giữa clofazimin với rifampicin hay dapson vẫn chưa được ghi nhận.

Dược động học

Clofazimin được hấp thu không hoàn toàn qua đường tiêu hóa sau khi uống. Sinh khả dụng thay đổi nhiều giữa các cá thể và phụ thuộc vào nhiều yếu tố như kích thước tiểu phân, dạng thuốc, liều dùng và có hay không có thức ăn trong đường tiêu hóa. Sự có mặt của thức ăn trong đường tiêu hóa có thể làm tăng tốc độ và mức độ hấp thu.

Người khoẻ mạnh uống một liều 200 mg clofazimin, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 4 - 12 giờ. Kết quả nghiên cứu uống nhiều liều cho thấy chỉ có thể đạt được nồng độ thuốc ổn định trong huyết tương sau ít nhất 30 ngày điều trị. Người bệnh phong uống clofazimin liều 100 hoặc 300 mg một lần hàng ngày, nồng độ trung bình ổn định trong huyết tương tương ứng là 0,7 hoặc 1 microgam/ml. Tuy nhiên, mối quan hệ giữa nồng độ clofazimin và tác dụng điều trị của thuốc vẫn chưa được xác định.

Clofazimin là chất rất ưa mỡ, nên được phân bố chủ yếu vào mô mỡ và tế bào hệ lưới nội mô. Thuốc qua nhau thai, tiết được vào sữa và không phân bố vào não và dịch não tủy. Sau khi uống một liều đơn clofazimin, nửa đời thải trừ pha cuối khoảng 8 ngày.Sau khi uống nhiều liều, nửa đời trong mô của thuốc rất khác nhau, vào khoảng từ 25 cho đến 90 ngày. Thuốc tồn tại trong các mô của cơ thể trong thời gian dài và thải trừ rất chậm. Clofazimin được tìm thấy trong da và hạch bạch huyết mạc treo ruột tương ứng là 2 và 4 năm sau khi đã ngừng dùng thuốc. Clofazimin bài tiết chủ yếu dưới dạng không đổi qua phân, cả phần không hấp thu và phần đã thải trừ qua mật. Thuốc chỉ bài tiết qua nước tiểu với lượng nhỏ. Một lượng nhỏ được bài tiết qua tuyến bã nhờn và tuyến mồ hôi.

Ở bệnh nhân phong, khi uống clofazimin, thuốc phân bố và tích lũy dạng tinh thể với nồng độ cao nhất ở hạch bạch huyết màng treo ruột, các mô mỡ, tuyến thượng thận, gan, túi mật, lách. Nồng độ thấp nhất ở da, ruột non, phổi, tim, thận, tụy, cơ, xương. Tinh thể clofazimin cũng tìm thấy ở tủy xương, đờm, mồ hôi, giác mạc, mống mắt, kết mạc.

Chỉ định

Bệnh phong: Dùng clofazimin phối hợp với các thuốc khác để điều trị phong thể nhiều vi khuẩn, kể cả phong u kháng dapson và phong u có phản ứng hồng ban nút.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với clofazimin.

Thận trọng

Thận trọng với người bệnh có triệu chứng tiêu hóa như đau bụng, ỉa chảy. Nếu người bệnh bị đau bụng nóng rát, buồn nôn, nôn, ỉa chảy khi điều trị bằng clofazimin, thì nên giảm liều và nếu cần, tăng khoảng cách thời gian uống thuốc hoặc ngừng thuốc.

An toàn và hiệu quả của clofazimin ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định. Thuốc đã được dùng cho một số ít trẻ em.

Người bệnh dùng clofazimin phải được thông báo thuốc có thể gây đổi màu từ hồng sang nâu đen ở da cũng như ở kết mạc, nước mắt, mồ hôi, đờm, nước tiểu, phân, nước mũi, tinh dịch và sữa. Phải khuyên người bệnh là hiện tượng đổi màu da tuy có hồi phục nhưng có thể phải mất vài tháng hoặc vài năm sau khi ngừng dùng clofazimin.

Sử dụng thận trọng trên người bị suy gan, thận, người mang thai và thời kì cho con bú.

Khi cần sử dụng với liều hàng ngày vượt quá 100 mg, chỉ nên dùng trong thời gian ngắn nhất có thể và dưới sự giám sát của thầy thuốc.

Thời kỳ mang thai

Clofazimin qua nhau thai và da của một số trẻ mới sinh bị đổi màu. Da đổi màu nhạt dần trong năm đầu. Một vài trẻ sơ sinh đã tử vong khi mẹ dùng thuốc trong thời kỳ mang thai, nhưng liên quan nhân quả với clofazimin chưa được xác định. Do đó, thuốc chỉ dùng cho người mang thai khi xét thấy lợi ích lớn hơn nguy cơ có thể có cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Clofazimin bài tiết vào sữa mẹ và da của trẻ bú mẹ có thể bị đổi màu. Do vậy chỉ dùng thuốc cho bà mẹ cho con bú khi có chỉ định rõ ràng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Clofazimin dung nạp tốt ở liều 100 mg hàng ngày hoặc thấp hơn. Những phản ứng có hại thường gặp chủ yếu ở da, mắt và đường tiêu hóa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Da: Thay đổi màu da từ hồng sang nâu đen, vảy cá, khô da, nổi ban, ngứa.

Mắt: Đổi màu kết mạc, khô mắt, ngứa mắt, bị kích thích, chảy nước mắt.

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, ỉa chảy, đau bụng.

Phản ứng khác: Tăng nồng độ glucose huyết, phân và nước tiểu đổi màu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Phù, đau mạch.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, hoa mắt, buồn ngủ, mệt mỏi, đau đầu.

Tiêu hóa: Tắc ruột, chảy máu đường tiêu hóa, chán ăn, táo bón, sút cân.

Gan: Viêm gan, vàng da, tăng albumin, bilirubin và AST trong huyết thanh.

Liều lượng và cách dùng

Clofazimin dùng theo đường uống và nên uống vào bữa ăn để hấp thu thuốc tối đa.

Người lớn:

Điều trị phong thể nhiều vi khuẩn (có hơn 5 tổn thương): Phác đồ được Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo dùng phối hợp với nhiều thuốc chống phong: clofazimin (50 mg một lần hàng ngày hoặc 100 mg một lần dùng cách ngày, cộng thêm liều 300 mg một lần hàng tháng), dapson (100 mg một lần hàng ngày) và rifampin (600 mg một lần hàng tháng). Điều trị trong một năm.

Nếu bệnh nhân phong thể nhiều vi khuẩn không chấp nhận hoặc không dung nạp clofazimin, khuyến cáo dùng rifampin (600 mg một lần hàng tháng), ofloxacin (400 mg một lần hàng tháng) và minocyclin (100 mg một lần hàng tháng) điều trị trong 24 tháng.

Nếu bệnh nhân không thể dùng rifampin vì tác dụng không mong muốn nặng, bệnh gian phát hoặc *M. leprae* kháng rifampin, Tổ chức y tế khuyến cáo dùng phác đồ clofazimin (50 mg một lần hàng ngày), ofloxacin (400 mg một lần hàng ngày) và minocyclin (100 mg một lần hàng ngày) dùng trong 6 tháng, tiếp theo dùng phác đồ clofazimin (50 mg một lần hàng ngày), và/hoặc ofloxacin (400 mg một lần hàng ngày) hoặc dùng minocyclin (100 mg một lần hàng ngày), dùng ít nhất thêm 18 tháng.

Điều trị phong ít vi khuẩn: Thông thường khuyến cáo sử dụng phác đồ 2 thuốc gồm rifampicin và dapson. Nếu bệnh nhân không dùng được dapson thì thay thế bằng clofazimin (dùng liều khuyến cáo như trong điều trị phong thể nhiều vi khuẩn) trong 6 tháng.

Điều trị phản ứng hồng ban nút do phong: Liều clofazimin 100 - 300 mg uống hàng ngày. Liều lên đến 300 mg/ngày, chia thành 2 - 3 liều nhỏ, thời gian dùng thuốc tới 3 tháng. Liều dùng clofazimin nên được giảm dần cho tới liều thấp nhất có hiệu quả (thí dụ tới 100 mg/ngày), giảm càng sớm càng tốt sau khi đã kiểm soát được giai đoạn kịch phát. Nếu bệnh nặng, cần điều trị clofazimin ban đầu kéo dài (tới 7 tháng) và mở rộng điều trị thuốc (thêm 9 - 24 tháng) để ngăn ngừa bệnh tái phát.

Trẻ em: Để điều trị phong do đa trực khuẩn, Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo, trẻ em 10 - 14 tuổi uống clofazimin (50 mg dùng hàng ngày cộng thêm liều 150 mg một lần hàng tháng), dapson (50 mg một lần hàng ngày) và rifampin (450 mg một lần hàng tháng). Trẻ em dưới 10 tuổi nếu cần thiết phải dùng thì nên chỉnh liều phù hợp, ví dụ rifampicin (300 mg dùng một lần hàng tháng) kết hợp clofazimin (25 mg/lần, uống 2 lần/tuần cộng thêm liều 100 mg dùng một lần hàng tháng), dapson (25 mg một lần hàng ngày). Điều trị trong 12 tháng.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời clofazimin không ảnh hưởng đến dược động học của dapson, nhưng có bằng chứng là dapson có thể làm giảm hoặc mất một vài tác dụng chống viêm của clofazimin, nên cần phải tăng liều khi dùng cùng với dapson so với khi dùng clofazimin đơn độc. Tuy nhiên, cho tới nay vẫn chưa có bằng chứng clofazimin và dapson cản trở lẫn nhau về tác dụng chống *Mycobacterium*.

Clofazimin có thể làm giảm tốc độ hấp thu rifampin, làm rifampin chậm đạt tới nồng độ đỉnh trong huyết tương, nhưng không ảnh hưởng đến nồng độ và nửa đời của rifampin trong huyết tương hoặc thải trừ rifampin qua nước tiểu. Việc điều trị phối hợp clofazimin, dapson và rifampin vẫn được khuyên dùng.

Dùng isoniazid đồng thời có thể làm tăng nồng độ clofazimin trong nước tiểu, huyết tương và giảm nồng độ thuốc trên da.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản nang clofazimin trong lọ kín, tránh ẩm, ở nhiệt độ 30 ºC hoặc thấp hơn.

Quá liều và xử trí

Nhiễm độc cấp tính: Loại thuốc khỏi dạ dày bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Clofazimin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

CLOFIBRAT

Tên chung quốc tế: Clofibrate.

Mã ATC: C10AB01.

Loại thuốc: Thuốc chống rối loạn lipid máu (nhóm fibrat).

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clofibrat là thuốc chống tăng lipid máu. Thuốc làm hạ lipid huyết thanh bằng cách giảm lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) giàu triglycerid. Có thể làm giảm cholesterol huyết thanh, đặc biệt ở những người tăng cholesterol do có mặt lipoprotein tỷ trọng trung gian (IDL) trong chứng tăng lipoprotein máu typ III. Cũng có thể làm tăng nhẹ lipoprotein tỷ trọng cao (HDL). Cơ chế tác dụng chưa được xác định rõ. Clofibrat có thể ức chế giải phóng các lipoprotein ở gan (đặc biệt là VLDL), làm tăng tác dụng của lipoprotein lipase và tăng bài xuất các sterol trung tính ở phân. Clofibrat có thể làm gián đoạn sinh tổng hợp cholesterol trước chặng tạo mevalonat.

Clofibrat làm giảm nồng độ triglycerid huyết thanh nhiều hơn giảm nồng độ cholesterol huyết thanh; do đó thuốc không có hiệu quả cho người bệnh chỉ tăng đơn thuần cholesterol. Sử dụng clofibrat trong chứng tăng lipoprotein máu typ II cũng hạn chế vì tác dụng thất thường trên cholesterol. Không khuyến cáo dùng rộng rãi clofibrat trong cộng đồng để dự phòng bệnh tim thiếu máu cục bộ.

Clofibrat đã được nghiên cứu sử dụng để điều trị chứng vàng da sinh lý ở trẻ sơ sinh và dự phòng vàng da ở trẻ sinh thiếu tháng với liều đơn 50 mg/kg.

Dược động học

Clofibrat hấp thu dễ và gần như hoàn toàn ở đường tiêu hóa. Thuốc được các enzym huyết thanh thủy phân nhanh chóng thành acid tự do là acid clofibric, vẫn còn hoạt tính của clofibrat. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của acid clofibric 4 - 6 giờ sau khi uống một liều duy nhất 500 mg clofibrat ở người khỏe mạnh khoảng 49 - 53 microgam/ml. Khoảng 95 - 98% acid clofibric liên kết với protein huyết tương. Nửa đời thải trừ của acid clofibric khoảng 12 - 35 giờ (trung bình là 12 - 22 giờ) ở người lớn khỏe mạnh và 29 - 88 giờ ở người suy thận. Xấp xỉ 95 - 99% liều uống clofibrat bài tiết vào nước tiểu ở dạng acid clofibric tự do và liên hợp.

Chỉ định

Clofibrat được chỉ định cho chứng loạn beta lipoprotein máu tiên phát (tăng lipid máu typ III) không đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn.

Clofibrat dùng trong điều trị người bệnh trưởng thành có nồng độ triglycerid huyết thanh rất cao (tăng lipid máu typ IV và V) có nguy cơ đau bụng và viêm tụy (điển hình là những người có nồng độ triglycerid huyết thanh cao trên 2 000 mg/dl) mà không đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn và giảm uống rượu và ở người bệnh có nồng độ triglycerid huyết thanh từ 1 000 - 2 000 mg/dl, đã có tiền sử viêm tụy hoặc đau bụng tái phát điển hình của viêm tụy.

Clofibrat không có hiệu quả trong tăng triglycerid máu ở chứng tăng lipid máu typ I mà ở đó chylomicron và triglycerid huyết tương tăng nhưng lại kèm theo hàm lượng VLDL bình thường. Quan sát kỹ huyết tương để tủ lạnh 12 - 14 giờ, giúp phân biệt có hiệu quả các typ tăng lipoprotein máu I, IV và V.

Những năm trước đây, clofibrat là thuốc hạ lipid được kê đơn rộng rãi nhất. Nhưng việc sử dụng thuốc này đã giảm rất nhiều sau khi thử nghiệm của Tổ chức Y tế thế giới cho thấy mặc dù hạ được 9% hàm lượng cholesterol, nhưng điều trị bằng clofibrat không hạ được các sự cố tim mạch mà còn làm tăng tỷ lệ tử vong toàn bộ trong đó có tử vong thứ phát do phải mổ cắt bỏ túi mật vì sỏi mật.

Chống chỉ định

Quá mẫn với clofibrat.

Suy giảm nặng chức năng thận hoặc gan.

Xơ gan ứ mật tiên phát (dùng clofibrat có thể làm tăng cholesterol máu vốn đã tăng ở những người bệnh này).

Thận trọng

Cho tới nay không có bằng chứng vững chắc là clofibrat có tác dụng làm giảm tỷ lệ tử vong tim mạch, và vì có thể có những tác dụng ngoại ý nghiêm trọng nặng (ví dụ sỏi mật, ung thư) liên quan đến dùng thuốc này, nên clofibrat chỉ được dùng cho những người bệnh đã được chọn lựa cẩn thận (xem phần Chỉ định).

Trước khi bắt đầu điều trị với clofibrat, nên thử kiểm soát lipid huyết thanh bằng chế độ ăn thích hợp, làm giảm cân ở người béo phì, tập thể dục, kiểm soát đái tháo đường v.v... Cần thường xuyên định lượng lipid huyết thanh trong vài tháng đầu uống clofibrat và sau đó định lượng theo định kỳ. Phải ngừng thuốc sau 3 tháng nếu đáp ứng không đầy đủ.

Sỏi mật có thể là một tác dụng ngoại ý của liệu pháp clofibrat, vì vậy phải tiến hành những thủ thuật chẩn đoán thích hợp nếu xuất hiện dấu hiệu và triệu chứng liên quan đến bệnh về mật.

Trong thời gian điều trị bằng clofibrat, phải thường xuyên định lượng transaminase huyết thanh và làm các thử nghiệm chức năng gan khác, vì có thể có những bất thường về các thông số này. Nếu các thử nghiệm chức năng gan tăng bền vững hoặc có những bất thường quá mức, thì phải ngừng thuốc. Sử dụng clofibrat phải thận trọng ở những người bệnh có tiền sử vàng da hoặc bệnh gan.

Phải định kỳ theo dõi công thức máu toàn bộ vì đã có thông báo về thiếu máu và giảm bạch cầu ở người bệnh dùng clofibrat.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù không biết clofibrat có thể gây tác hại cho thai nhi khi phụ nữ uống trong thời gian mang thai hay không, vẫn cần chống chỉ định dùng clofibrat cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Vì acid clofibric là chất chuyển hóa có hoạt tính của clofibrat được phát hiện trong sữa mẹ, nên chống chỉ định dùng thuốc này cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường gặp nhất là các triệu chứng tiêu hóa nhất thời, ỉa chảy và giảm khả năng tình dục.

Thường gặp, ADR > 1/100

Chung: Giảm khả năng tình dục.

Tiêu hóa: Đau bụng, khó tiêu, buồn nôn, ỉa chảy.

Gan: Sỏi mật.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Chung: Nhức đầu, mỏi mệt.

Cơ - xương: Bệnh cơ, đau cơ bao gồm triệu chứng/hội chứng giống viêm cơ và tiêu cơ vân.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Chung: Chóng mặt, tăng cân.

Da: Ban da, ngứa.

Gan: Tăng transaminase.

Khác: Rụng lông, tóc. Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt và loạn nhịp tim đã được thông báo ở người bệnh điều trị bằng clofibrat.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chưa có thông tin về cách xử trí ADR, nếu xuất hiện ADR phải ngưng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Uống 1,5 - 2 g mỗi ngày, chia làm 2 - 4 lần.

Nên uống clofibrat cùng với thức ăn để giảm rối loạn tiêu hóa.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp clofibrat với các thuốc chống đông loại dicoumarol/warfarin: Dùng cùng với clofibrat có thể làm tăng đáng kể tác dụng chống đông; nếu dùng, cần điều chỉnh liều thuốc chống đông dựa vào kết quả xác định thường xuyên thời gian prothrombin. Một số nhà lâm sàng khuyên nên giảm thuốc chống đông xuống một nửa liều.

Thuốc uống chống đái tháo đường, đặc biệt là tolbutamid: Dùng cùng clofibrat có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết, do clofibrat đẩy các thuốc này ra khỏi vị trí liên kết với albumin huyết tương và như vậy có thể cần phải điều chỉnh liều của chúng. Glipizid và glyburid, do có đặc tính liên kết không ion nên có thể không bị ảnh hưởng nhiều như các thuốc uống chống đái tháo đường khác, tuy nhiên nếu dùng cùng với clofibrat, cũng nên thận trọng.

Acid chenodesoxycholic hoặc acid ursodesoxycholic: Có thể bị giảm tác dụng nếu dùng cùng với clofibrat vì clofibrat có khuynh hướng làm tăng bão hòa cholesterol ở mật.

Các chất ức chế HMG-CoA reductase dùng cùng với clofibrat có thể làm tăng nguy cơ bị tiêu cơ vân, mặc dù chưa có thông báo về các trường hợp tiêu cơ vân khi dùng clofibrat cùng với các chất ức chế HMG-CoA reductase; tuy nhiên đã có thông báo về tiêu cơ vân khi dùng fibrat khác (gemfibrozil) cùng với lovastatin.

Probenecid dùng cùng clofibrat có thể làm giảm thanh thải chuyển hóa và thanh thải thận, và làm thay đổi mức liên kết của clofibrat với protein huyết tương, do đó làm tăng tác dụng điều trị và độc tính của clofibrat.

Rifampicin dùng cùng với clofibrat có thể làm tăng chuyển hóa của clofibrat bằng cách cảm ứng các enzym microsom ở gan, kết

quả là hạ đáng kể nồng độ clofibrat trong huyết thanh.
Các thuốc uống tránh thai, nếu dùng đồng thời, có thể thay đổi hiệu lực của clofibrat.

Độ ổn định và bảo quản
Phải bảo quản nang chứa clofibrat lỏng trong đồ đựng đậy kín, tránh ánh sáng và để ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất là 15 - 30 °C. Tránh để đông lạnh các nang chứa chất lỏng này.

Quá liều và xử trí
Chưa có thông báo nào về quá liều. Nếu xảy ra, phải dùng các biện pháp hỗ trợ điều trị triệu chứng.

CLOMIPHEN/CLOMIFEN

Tên chung quốc tế: Clomifene (Clomiphene).

Mã ATC: G03GB02.

Loại thuốc: Thuốc kháng estrogen/thuốc gây phóng noãn.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 50 mg clomiphen citrat.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Clomiphen là một chất không steroid gồm hỗn hợp 2 đồng phân. Thuốc có cả tác dụng estrogen lẫn tác dụng kháng estrogen (kháng estrogen do đồng phân E-isome). Thuốc có tác dụng kích thích rụng trứng, được cho là do tác dụng kháng estrogen. Nó kích thích bài tiết hormon gonadotropin tuyến yên, có thể do phong bế hồi tác âm của estrogen tại thụ thể ở vùng dưới đồi và tuyến yên.
Thuốc được dùng rộng rãi nhất để chữa vô sinh không phóng noãn. Sự điều trị cũng sẽ không thành công ở phụ nữ mà không còn có khả năng rụng trứng và chồng bị vô sinh. Nó cũng không có tác dụng trong trường hợp suy tuyến yên và suy buồng trứng nguyên phát.
Dược động học:
Thuốc dùng đường uống.
Khởi đầu tác dụng: Sự rụng trứng xảy ra sau 5 - 10 ngày của 1 đợt điều trị
Thời gian tác dụng: Tác dụng của thuốc được tích tụ. Sự rụng trứng có thể xảy ra ở vòng kinh tiếp ngay sau đợt uống thuốc cuối cùng.
Nửa đời thải trừ: 5 - 7 ngày.
Thời gian đỉnh huyết tương: Khoảng 6 giờ.
Khi uống, clomiphen hấp thu ở đường tiêu hóa, chuyển hóa ở gan và đào thải chủ yếu theo phân, lượng nhỏ qua nước tiểu. Khoảng 51% liều uống và 37% liều tiêm tĩnh mạch được đào thải trong vòng 5 ngày. Thuốc vẫn còn tiếp tục được đào thải 6 tuần sau khi dùng, do lượng thuốc còn lại vẫn tái luân chuyển qua chu trình gan - ruột.
Clomiphen được dùng nhiều để gây phóng noãn ở phụ nữ không phóng noãn.

Chỉ định
Điều trị vô sinh do không phóng noãn. Điều trị chỉ thành công nếu người vợ có khả năng phóng noãn và người chồng có tinh trùng.

Chống chỉ định
Đang mang thai: Không dùng clomiphen khi nghi ngờ đang mang thai. Cần đo thân nhiệt cơ sở đều đặn trong suốt các chu kỳ dùng thuốc và phải ngừng dùng thuốc khi nghi ngờ có thai. Nếu sau khi dùng clomiphen mà thân nhiệt là hai pha và không thấy có kinh nguyệt, cần phải chẩn đoán phân biệt khả năng có u nang buồng trứng hoặc/và có thai. Đợt điều trị tiếp theo phải chờ cho đến khi đã có chẩn đoán chính xác.
Bệnh gan hay có tiền sử bệnh gan.
U tuyến yên, tăng prolactin huyết.
U nang buồng trứng (trừ buồng trứng đa nang).
Chảy máu tử cung bất thường chưa rõ nguyên nhân.
Quá mẫn với clomiphen (mờ mắt, phản ứng dị ứng).

Thận trọng
Thăm khám bằng siêu âm, định lượng hormon trước và trong khi điều trị rất cần thiết, thậm chí bắt buộc. Trị liệu bằng clomiphen (đặc biệt khi phối hợp với gonadotropin) chỉ được tiến hành tại các trung tâm chuyên khoa.
Trị liệu phải được theo dõi chặt chẽ và chỉ được bắt đầu vào ngày thứ 5 của chu kỳ kinh nguyệt tự nhiên hoặc phóng noãn nhân tạo.
Để có kết quả tốt cần phải tính toán thời gian giao hợp cho đúng lúc. Để cho chu kỳ đáp ứng phóng noãn đều đặn thì mỗi đợt trị liệu bằng clomiphen phải được bắt đầu vào quãng ngày thứ 5 của chu kỳ kinh nguyệt, khi phóng noãn đã được xác định.
Điều trị bằng clomiphen tuân theo quy luật tác dụng giảm dần: khả năng thụ thai sẽ giảm đi sau số đợt điều trị. Nếu sau 3 lần có đáp ứng phóng noãn với clomiphen mà vẫn không thụ thai thì không nên tiếp tục điều trị bằng clomiphen nữa.
Tăng liều sẽ làm tăng kích thích buồng trứng và tăng các tác dụng phụ.

Thời kỳ mang thai
Mặc dù chưa có số liệu về liên quan giữa thuốc và các dị tật bẩm sinh, vì lý do an toàn, chỉ nên bắt đầu mỗi đợt điều trị bằng clomiphen sau khi đã chắc chắn là người bệnh không mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Không dùng clomiphen cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Tỷ lệ đa thai sau khi gây phóng noãn bằng clomiphen là cao.
Thường gặp, ADR > 1/100
Toàn thân: Nhức đầu.
Tuần hoàn: Cơn bốc hỏa.
Tiêu hóa: Đau bụng khó chịu, buồn nôn, nôn.
Thần kinh: Kích thích, mất ngủ.
Tiết niệu - sinh dục: Cương vú, buồng trứng to lên.
Da: Tóc khô.
Thị giác: Nhìn mờ.
Khác: Chóng mặt, hoa mắt.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Toàn thân: Tăng cân, mệt mỏi.
Da: Nổi mày đay, viêm da dị ứng, rụng tóc (hồi phục được).
Thần kinh: Trầm cảm.
Tiết niệu - sinh dục: Chảy máu tử cung bất thường, đi tiểu nhiều.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Tác dụng phụ có thể xuất hiện ngay cả với liều thấp. Có thể làm giảm thiểu tác dụng phụ bằng cách đánh giá lâm sàng thật cẩn thận trước khi điều trị, thận trọng khi tính liều và theo dõi bằng siêu âm nếu nghi ngờ có u nang buồng trứng.
Do tác dụng phụ đáng kể nhất là tăng kích thích buồng trứng, dẫn đến tạo thành nang hoàng tuyến ở buồng trứng, làm người bệnh bị đau nhiều trước và sau thời điểm rụng trứng. Cần thăm khám vùng đáy chậu hay siêu âm để xác định kích thước bình thường buồng trứng trước khi tiếp tục điều trị.
Cần phải thông báo cho người bệnh biết về các rối loạn thị giác có thể xảy ra (nhìn mờ, điểm tối...) khi dùng clomiphen, khiến cho sinh hoạt và làm việc khó khăn, nhất là ở môi trường có độ chiếu sáng thay đổi. Người bệnh có bất kỳ rối loạn thị giác nào đều phải ngừng thuốc và cần được thăm khám mắt toàn diện.

Liều lượng và cách dùng
Chỉ có các thầy thuốc có kinh nghiệm về phụ khoa hay nội tiết

mới được sử dụng clomiphen. Cần chọn lựa người bệnh dùng clomiphen một cách cẩn thận sau khi đã thăm khám để đánh giá xem có đủ các điều kiện sau không:
Có chức năng gan bình thường.
Có lượng estrogen nội sinh bình thường (đánh giá qua phiến đồ âm đạo, sinh thiết niêm mạc tử cung, định lượng estrogen trong nước tiểu và trong huyết thanh, đáp ứng chảy máu với progesteron). Nồng độ estrogen thấp, tuy không thuận lợi nhưng vẫn có thể có kết quả điều trị tốt.
Không bị rối loạn tiên phát chức năng tuyến yên hoặc buồng trứng (clomiphen không có tác dụng trong các trường hợp đó), không bị các bệnh gây loạn năng buồng trứng như bệnh tuyến giáp hay tuyến thượng thận (clomiphen không thể thay thế trị liệu thích hợp cho các bệnh này).
Liều bắt đầu của clomiphen là 50 mg/ngày trong 5 ngày, từ ngày thứ 5 của chu kỳ kinh nguyệt. Cần theo dõi giai đoạn hoàng thể để xác định xem có phóng noãn hay không.
Nếu sau đợt điều trị đầu tiên mà không thấy có phóng noãn thì có thể bắt đầu đợt điều trị thứ hai với liều 100 mg/ngày, trong 5 ngày. Khoảng cách giữa hai đợt điều trị là 1 tháng. Chỉ tăng liều clomiphen ở người bệnh không có đáp ứng với đợt điều trị thứ nhất. Không được tăng liều hoặc tăng thời gian trị liệu quá 100 mg/ngày trong 5 ngày. Không được điều trị quá 3 đợt mà cần chẩn đoán lại ở các người bệnh không có đáp ứng với trị liệu. Nếu tổng liều dùng là 6 đợt mà không có hiệu quả thì ngừng.
Tỷ lệ phóng noãn đạt được khoảng 70% người bệnh (thống kê trên 5 000 trường hợp).
Clomiphen cũng được dùng chữa vô sinh nam trong trường hợp do thiếu năng tinh trùng, để kích thích giải phóng gonadotropin và nâng khả năng sinh tinh, nhưng kết quả còn hạn chế.

Tương tác thuốc
Trong trường hợp đặc biệt, clomiphen có thể dùng phối hợp với HMG (human menopausal gonadotrophin; gonadotropin ở phụ nữ mãn kinh) nhằm kích thích nang noãn phát triển và với HCG (human chorionic gonadotrophin; gonadotropin của nhau thai người) để kích thích rụng trứng. Trong trường hợp này, tác dụng phụ của clomiphen tăng lên đáng kể (có thể gây tử vong): kích thích buồng trứng quá mức gây đau đớn, nang chức năng của buồng trứng có thể vỡ gây cổ trướng, tràn dịch màng phổi, huyết khối, giảm protein máu, cô đặc máu, và nguy cơ đa thai ở hơn 30% người bệnh.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản thuốc nhiệt độ phòng, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Thông tin qui chế
Clomifen citrat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại
ClomHexal 50; Clomid; Clomifene; Clostilbegyt; Duinum; Ovophene; Ovuclon; Profertil; Roranime; Serophene.

CLOMIPRAMIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Clomipramine hydrochloride.

Mã ATC: N06AA04.

Loại thuốc: Thuốc chống trầm cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 10 mg, 25 mg, 75 mg.
Nang: 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg.
Viên nén tác dụng kéo dài: 75 mg

Dược lý và cơ chế tác dụng
Clomipramin là thuốc chống trầm cảm ba vòng, dẫn chất của dibenzazepin, tương tự như imipramin, nhưng khác ở vị trí gắn clor trên chuỗi bên. Dược lý học của clomipramin rất phức tạp và giống các thuốc chống trầm cảm khác về nhiều mặt, nhất là giống cơ chế của các thuốc ức chế chọn lọc sự tái nhập serotonin nên chủ yếu làm tăng tác dụng dược lý của serotonin (5-HT). Tác dụng dược lý *in vivo* của thuốc không đặc hiệu như tác dụng *in vitro* do chất chuyển hóa là desmethylclomipramin có tác dụng ức chế sự tái nhập noradrenalin. Do điều này và cũng do nhiều tác dụng khác nữa, clomipramin cũng có tác dụng dược lý giống như các thuốc chống trầm cảm ba vòng khác.
Cơ chế tác dụng của clomipramin trong điều trị rối loạn ám ảnh cưỡng bức chưa biết rõ, nhưng có thể liên quan đến việc clomipramin điều chỉnh lại sự mất điều hòa serotonin, một trong những nguyên nhân của rối loạn ám ảnh cưỡng bức. Tuy nhiên cần có nhiều nghiên cứu tiếp theo để xác nhận giả thuyết này. Giống như các thuốc chống trầm cảm 3 vòng khác, cơ chế chống trầm cảm chính xác của clomipramin cũng chưa được rõ. Clomipramin phong bế tái nhập serotonin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó là desmethylclomipramin phong bế tái nhập noradrenalin ở các màng tế bào thần kinh trước synap. Do đó, tác dụng của serotonin và noradrenalin có thể tăng lên. Tuy nhiên, người ta cũng cho rằng sự thay đổi của các thụ thể sau synap mới là cơ chế tác dụng chính của các thuốc chống trầm cảm khi dùng dài ngày. Cũng giống như các thuốc chống trầm cảm khác, clomipramin và desmethylclomipramin theo thời gian sẽ làm thay đổi tính nhạy cảm của các thụ thể với các monoamin là những chất được coi là có liên quan đến tác dụng chống trầm cảm của thuốc; điều này cũng giải thích tại sao tác dụng của thuốc chậm xuất hiện.
Clomipramin cũng có tác dụng kháng dopamin do gắn vào các thụ thể sau synap của các chất khángdopamin. Clomipramin cũng gắn vào các thụ thể với acetylcholin và do đó có tác dụng kháng phó giao cảm rõ rệt. Kết quả là trị liệu bằng clomipramin có thể gây tác dụng phụ ở trung ương và ở ngoại vi do ức chế các thụ thể acetylcholin kiểu muscarin (ví dụ: khô miệng, mờ mắt, bí tiểu tiện, táo bón, lú lẫn). Ngoài ra, clomipramin còn gắn với các thụ thể giao cảm alpha$_1$, alpha$_2$, thụ thể histamin và thụ thể opiat và thể hiện tác dụng kháng histamin và tác dụng chẹn thụ thể giao cảm alpha$_1$ ở liều điều trị.
Clomipramin hình như có tác dụng bình thường hóa chuyển hóa ở các vùng não có liên quan đến bệnh sinh của rối loạn ám ảnh cưỡng bức (vỏ não vùng trán và nhân đuôi).
Dược động học
Clomipramin sau khi uống được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Do thuốc bị chuyển hóa mạnh khi qua gan lần đầu nên sinh khả dụng của thuốc sau khi uống bị giảm xuống, chỉ còn khoảng 50%. Sinh khả dụng của viên nang và dung dịch uống tương đương nhau. Thức ăn hình như không có ảnh hưởng đến sinh khả dụng của dạng viên nang.
Sau khi uống liều một lần 50 mg, nồng độ đỉnh huyết tương của clomipramin (khoảng 56 - 154 nanogam/ml) thường xuất hiện trong vòng 2 - 6 giờ. Giống như các thuốc chống trầm cảm ba vòng khác, với cùng một liều, nồng độ clomipramin trong huyết tương giữa các cá thể khác nhau rất nhiều, có phần do chuyển hóa của thuốc chịu ảnh hưởng của yếu tố di truyền.
Sau khi uống liều nhiều lần, trạng thái cân bằng ổn định về nồng độ của clomipramin trong huyết tương xuất hiện trong vòng 1 - 2 tuần. Trạng thái cân bằng ổn định về nồng độ của desmethylclomipramin

trong huyết tương cũng xảy ra vào khoảng thời gian đó hoặc muộn hơn. Dùng thuốc dài ngày nồng độ trong huyết tương của desmethylclomipramin thường cao hơn thuốc mẹ.

Sau khi uống clomipramin và desmethylclomipramin nhanh chóng được phân bố rộng khắp và gắn rất nhiều (97%) vào protein của huyết tương và của mô. Thể tích phân bố của clomipramin ở người khoẻ mạnh khoảng 17 lít/kg (9 - 27 lít/kg). Thuốc đi qua các hàng rào ưa mỡ rất dễ dàng; điều này giải thích vì sao nồng độ thuốc lại cao ở các mô có ái tính mạnh với mỡ. Clomipramin và desmethylclomipramin đều đi qua hàng rào máu - não, qua nhau thai và phân bố vào sữa mẹ.

Các nghiên cứu cho thấy nồng độ thuốc trong huyết tương và AUC của clomipramin và desmethylclomipramin không tuyến tính trong khoảng liều dùng từ 25 - 150 mg/ngày gợi ý rằng chuyển hóa của clomipramin và desmethylclomipramin có thể bão hòa. Cần lưu ý đến đặc điểm này khi đánh giá các dữ liệu dược động học hiện có do các dữ liệu này thu được từ những người bệnh dùng mức liều 150 mg/ngày. Nếu clomipramin và desmethylclomipramin thể hiện dược động học không tuyến tính ở mức liều vượt quá 150 mg/ngày, thời gian bán thải của thuốc ở mức liều gần giới hạn trên của liều khuyến cáo (ví dụ 200 - 250 mg/ngày) có thể kéo dài hơn. Ở các mức liều này, thuốc có thể tích lũy làm tăng nguy cơ có tác dụng không mong muốn phụ thuộc liều hoặc phụ thuộc nồng độ thuốc trong huyết tương, đặc biệt là co giật.

Nửa đời trong huyết tương của clomipramin vào khoảng 32 giờ (từ 19 - 37 giờ) và desmethylclomipramin là 69 giờ (từ 54 - 77 giờ) sau khi dùng đơn liều 150 mg. Con đường chuyển hóa quan trọng nhất của clomipramin là demethyl hóa để tạo thành desmethylclomipramin. Sau đó clomipramin và desmethylclomipramin được hydroxyl - hóa và N-oxy hóa tại gan. Clomipramin được đào thải nhiều qua nước tiểu (60%), chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa tự do hoặc dạng liên hợp (glucuronid hoặc sulfat). Phần còn lại được đào thải ở phân. Ảnh hưởng của tình trạng suy gan, suy thận lên dược động học của clomipramin chưa được nghiên cứu đầy đủ.

Dược động học trên các nhóm đối tượng đặc biệt:

Ở người già (trên 65 tuổi), nồng độ thuốc trong máu cao hơn so với người bệnh trẻ tuổi (18 - 40 tuổi) do giảm chuyển hóa.

Nồng độ trong huyết tương của clomipramin thấp hơn ở người hút thuốc so với người không hút thuốc

Chỉ định

Các triệu chứng trầm cảm, đặc biệt là khi cần tác dụng an thần.

Rối loạn ám ảnh cưỡng bức và tình trạng ám ảnh ghê sợ.

Hỗ trợ điều trị mất trương lực liên quan đến chứng ngủ rũ.

Tuy nhiên, trên đối tượng trẻ em và trẻ vị thành niên (từ 0 - 17 tuổi), chưa có đủ bằng chứng về an toàn và hiệu quả trong điều trị trầm cảm, tình trạng ám ảnh ghê sợ và mất trương lực liên quan đến chứng ngủ rũ và các chỉ định này chưa được khuyến cáo chính thức.

Thuốc cũng được sử dụng trong một số bệnh lý khác (tuy chưa được cơ quan Quản lý Dược Hoa Kỳ và Châu Âu cấp phép chính thức) như:

Cơn hoảng sợ có hoặc không kèm theo chứng sợ khoảng trống;

Đau mạn tính: Tương tự các thuốc chống trầm cảm khác, thuốc được sử dụng đơn độc hay phối hợp với các thuốc giảm đau thông thường trong đau mạn tính, bao gồm đau trung ương, đau không rõ nguyên nhân, đau đầu, bệnh lý thần kinh ngoại vi do đái tháo đường, và đau do nguyên nhân thần kinh khác;

Thuốc còn được sử dụng trên một số ít các người bệnh có rối loạn tự kỷ, tật tự nhổ râu - tóc, tật tự gặm móng tay (một dạng rối loạn thói tật), chứng nói lắp, rối loạn ăn uống, xuất tinh sớm và hội chứng tiền kinh nguyệt.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với clomipramin hay với các thuốc chống trầm cảm ba vòng loại benzazepin.

Mẫn cảm với một hoặc nhiều thành phần của chế phẩm.

Người bệnh mới hồi phục sau nhồi máu cơ tim.

Trạng thái hưng cảm.

Người bệnh bị blôc tim hoặc loạn nhịp tim.

Không được kết hợp clomipramin với các thuốc ức chế monoamino oxidase (IMAO) không chọn lọc (chuyển từ trị liệu bằng IMAO sang trị liệu bằng clomipramin và ngược lại cần cách nhau ít nhất 3 tuần). Do đôi khi ở các người bệnh dùng đồng thời cả IMAO và các thuốc chống trầm cảm ba vòng xuất hiện các phản ứng rất độc và có khi nguy hiểm đến tính mạng (trụy tim mạch, tăng huyết áp kịch phát, sốt cao, co giật) nên phải chống chỉ định tuyệt đối việc dùng đồng thời hai loại thuốc này.

Thận trọng

Cần theo dõi người bệnh cẩn thận (về tâm trí và cơ thể) khi bắt đầu trị liệu.

Người bệnh trầm cảm hoặc có các rối loạn tâm thần sử dụng các thuốc chống trầm cảm nói chung cũng như clomipramin có thể có nguy cơ tự sát hoặc có ý định tự sát, kể cả khi có cải thiện lâm sàng. Các người bệnh có nguy cơ cao là các người bệnh có tiền sử thực hiện hành vi tự sát, hoặc những người bệnh thể hiện rõ rệt ý định tự sát từ trước khi bắt đầu điều trị, và người bệnh dưới 25 tuổi. Do vậy cần giám sát chặt chẽ người bệnh, đặc biệt là là trong giai đoạn đầu điều trị. Người bệnh dùng các thuốc chống trầm cảm nói chung và clomipramin nói riêng, với bất kỳ chỉ định nào, được khuyến cáo là cần giám sát chặt chẽ về các biểu hiện lâm sàng cho thấy tình trạng xấu đi, nguy cơ tự sát, thay đổi hành vi bất thường. Mặc dù chưa được khẳng định chắc chắn, nhưng các biểu hiện như tình trạng kích động, lo âu, cơn hoảng sợ, mất ngủ, kích thích, chống đối, gây gổ, cơn xung động, đứng ngồi không yên, hưng cảm nhẹ hoặc hưng cảm dường như là các triệu chứng tiên lượng cho tự sát. Do vậy, cần cân nhắc thay đổi chế độ liều hoặc ngừng điều trị nếu triệu chứng trầm cảm tiến triển xấu hơn, người bệnh tự sát hoặc có các biểu hiện tiên lượng cho các tình trạng này, đặc biệt là khi các biểu hiện là nặng, khởi phát đột ngột hoặc mới xuất hiện.

Thuốc có thể gây khởi phát cơn loạn thần ở các người bệnh tâm thần phân liệt.

Thuốc cũng khởi phát cơn hưng cảm/cơn hưng cảm nhẹ ở các người bệnh có rối loạn cảm xúc chu kỳ. Ở những người bệnh này, cần giảm liều hoặc ngừng thuốc và dùng một thuốc chống loạn thần. Ở các người bệnh có rối loạn hoảng sợ có thể có biểu hiện lo âu nặng lên lúc bắt đầu điều trị với thuốc chống trầm cảm, chủ yếu trong vài ngày đầu và dần giảm đi trong vòng hai tuần.

Cần tránh ngừng thuốc đột ngột do có thể có tác dụng không mong muốn. Nếu cần ngừng thuốc thì nên giảm liều nhanh nhất có thể được, nhưng cần biết về tác dụng phụ có thể có.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng làm hạ ngưỡng co giật, do vậy cần sử dụng thận trọng trên người bệnh bị động kinh hoặc có các yếu tố làm tăng nguy cơ như tổn thương não, sử dụng đồng thời các thuốc làm hạ ngưỡng co giật, người nghiện rượu hoặc ngừng sử dụng các thuốc có tác dụng chống co giật (như benzodiazepin). Cần được tăng cường điều trị bệnh động kinh trước và trong khi điều trị bằng clomipramin và không dùng liều cao hơn liều khuyến cáo.

Nếu có dự kiến gây mê toàn thân thì phải ngừng dùng clomipramin nhiều ngày trước khi phẫu thuật (tùy theo tình trạng lâm sàng cho phép) và cần trao đổi với bác sĩ gây mê về khả năng tương tác có thể xảy ra.

Clomipramin có thể gây ngủ gà và gây kém tập trung nên có thể làm giảm khả năng tư duy và thể lực để lái xe, vận hành máy móc

hoặc thực hiện các công việc phức tạp.

Do thuốc được báo cáo là gây giảm bạch cầu hạt trên một số ít các trường hợp, nên định kỳ xét nghiệm công thức máu, nhất là khi có kèm theo sốt, viêm họng, hay có bất kỳ dấu hiệu nhiễm khuẩn nào.

Trước khi điều trị, cần kiểm tra huyết áp của người bệnh do các người bệnh huyết áp thấp hoặc không ổn định có thể bị hạ huyết áp.

Cần đặc biệt chú ý và thận trọng với các người bệnh tim, người phải điều trị nghẽn nhĩ - thất và loạn nhịp. Người bệnh phải được thường xuyên kiểm tra tim mạch. Cần điều chỉnh từng bước liều clomipramin. Người bệnh sử dụng clomipramin có nguy cơ kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh, đặc biệt ở các người bệnh sử dụng mức liều cao hoặc có nồng độ cao hơn ngưỡng điều trị, hoặc dùng cùng các thuốc ức chế tái nhập serotonin chọn lọc (SSRI). Do vậy tránh sử dụng đồng thời với các thuốc có thể gây tích lũy clomipramin và các thuốc cùng gây kéo dài khoảng QT. Hạ kali máu là một yếu tố nguy cơ của ADR này, do vậy cần điều trị hạ kali máu trước khi bắt đầu điều trị với clomipramin.

Hội chứng serotonin (tăng thân nhiệt, kích động, co giật, sảng và hôn mê) có thể xảy ra khi clomipramin dùng cùng với các thuốc có tác dụng trên hệ serotoninergic như SSRI, SNaRI, các thuốc chống trầm cảm ba vòng, lithi. Do vậy, cần tránh sử dụng đồng thời với các thuốc có thể gây tích lũy clomipramin. Đối với fluoxetin, cần phải dùng cách 2 - 3 tuần để thải trừ hết thuốc.

Cần sử dụng thận trọng trên một số người bệnh:

Người bệnh cường giáp do có nguy cơ ngộ độc tim.

Người bệnh tăng nhãn áp, có tiền sử bị glôcôm góc hẹp, bí tiểu tiện do tuyến tiền liệt phì đại do tác dụng kháng phó giao cảm của thuốc làm các bệnh này nặng lên.

Người bệnh có u tủy thượng thận do dễ xuất hiện cơn tăng huyết áp.

Người bị bệnh thận hoặc bị bệnh gan nặng (cần theo dõi và định lượng enzym của gan).

Người bệnh cao tuổi bị sa sút trí tuệ và người bệnh bị tổn thương não do dễ nhạy cảm với các tác dụng phụ kháng phó giao cảm của thuốc hơn là người bệnh trung niên. Cần phải giảm liều ở người cao tuổi (thường chỉ dùng 1/2 liều). Hơn nữa, người cao tuổi có khả năng xảy ra tác dụng không mong muốn, đặc biệt là kích động lú lẫn và hạ huyết áp tư thế.

Thời kỳ mang thai

Clomipramin đi qua nhau thai và vào thai. Người ta chưa rõ thuốc có tác dụng gây quái thai hay không.

Ở trẻ sơ sinh có mẹ uống clomipramin liều cao có thể có những biểu hiện của hội chứng cai thuốc hoặc các tác dụng không mong muốn như tăng kích thích, bồn chồn, run, co giật, chướng bụng, hạ hoặc tăng huyết áp, tăng hoặc giảm trương lực cơ, nhịp thở nhanh, nhiễm toan hô hấp, xanh tím, khó ăn, hạ thân nhiệt, ngủ lịm, toát mồ hôi. Chỉ dùng cho phụ nữ mang thai khi lợi ích vượt trội nguy cơ. Nếu bắt buộc phải dùng thì chỉ dùng trong một thời gian ngắn và phải giảm liều trong ba tháng cuối thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Ngay cả với liều điều trị, clomipramin vào sữa mẹ cũng có khả năng gây tác dụng trên trẻ. Cần ngừng cho con bú khi điều trị clomipramin hoặc ngừng điều trị clomipramin trong thời kỳ cho con bú tùy thuộc tầm quan trọng của thuốc với mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phần lớn những tác dụng không mong muốn được biết đều là những biểu hiện do tác dụng kháng phó giao cảm của thuốc (khô miệng, táo bón, bí tiểu tiện). Phản ứng thường gặp nhất là an thần (20%) và rối loạn điều tiết (khoảng 10%). Người bệnh cao tuổi nhạy cảm đặc biệt với tác dụng phụ do kháng phó giao cảm, các phản ứng thần kinh, tâm trí và tim mạch.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: An thần, mất định hướng, chóng mặt, nhức đầu (52%, trẻ em 28%), mệt mỏi, toát mồ hôi (29%, trẻ em 9%), ù tai (6%).

Tuần hoàn: Hạ huyết áp thế đứng (6%), đánh trống ngực (4%), nhịp tim nhanh (4%), rối loạn trên điện tâm đồ (sóng T dẹt hay đảo ngược, khoảng ST thay đổi).

Tiêu hóa: Buồn nôn (33%, trẻ em 9%), táo bón (47%, trẻ em 29%), khô miệng (84%, trẻ em 63%), khó tiêu (22%, trẻ em 13%), chán ăn (12%, trẻ em 22%), thèm ăn (11%), rối loạn vị giác (8%), tiêu chảy, đau bụng (11%).

Gan - mật: Tăng transaminase.

Thần kinh: Run (54%), hoa mắt chóng mặt (54%), rung giật cơ (13%, trẻ em 2%), dị cảm (9%), yếu cơ (1%), tăng trương lực cơ (4%).

Tâm thần: Buồn ngủ (54%), lú lẫn kèm theo mất định hướng và ảo giác (đặc biệt ở người cao tuổi và người bệnh Parkinson) (3%), lo âu (9%), kích động (3%), rối loạn giấc ngủ (25%), hưng cảm, hưng cảm nhẹ, chống đối (trẻ em 2%), giảm trí nhớ (9%), uể oải, rối loạn lời nói (3%), mất nhân cách (2%), mất ngủ (25%, trẻ em 11%), ác mộng (3%), triệu chứng trầm cảm nặng hơn, mất tập trung (5%).

Mắt: Rối loạn điều tiết, mờ mắt, giãn đồng tử (2%).

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng cân, chảy sữa, vú to ở nam giới.

Tiết niệu - sinh dục: Giảm ham muốn tình dục, liệt dương (20%), xuất tinh yếu (42%), rối loạn tiểu tiện (14%, trẻ em 4%).

Da: Phản ứng dị ứng (ban da, mày đay - 8%), ngứa (6%), nhạy cảm ánh sáng.

Hội chứng cai thuốc: Các triệu chứng sau thường gặp khi ngừng thuốc hoặc giảm liều đột ngột: Buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, mất ngủ, đau đầu, căng thẳng và lo lắng.

Ít gặp, 1/100 > ADR >1/1 000

Tuần hoàn: Tăng huyết áp, loạn nhịp.

Tiêu hóa: Nôn.

Da: Ngoại ban, phù ở mặt và ở lưỡi.

Thần kinh: Run, co giật (có liên quan tới liều), mất điều hòa.

Tâm thần: Hoạt hóa các triệu chứng loạn thần.

Tiết niệu - sinh dục: Bí tiểu tiện.

Tai: Ù tai.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Chán ăn, ngất, sốt, phù.

Tuần hoàn: Rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất (QRS rộng, kéo dài khoảng QT, PR dài), xoắn đỉnh (đặc biệt trên người bệnh hạ kali máu).

Máu: Giảm bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, ban xuất huyết.

Nội tiết: Bài tiết không đủ hormon chống lợi niệu ADH.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, liệt ruột non, viêm tuyến mang tai.

Da: Rụng tóc, phản ứng tại chỗ sau khi tiêm tĩnh mạch (viêm tĩnh mạch huyết khối, viêm mạch bạch huyết, phản ứng da dị ứng), phù (tại chỗ hoặc toàn thân).

Gan: Viêm gan có hoặc không có vàng da.

Thần kinh: Thay đổi điện não đồ, sốt cao, hội chứng an thần kinh ác tính.

Tâm thần: Ảo giác (ở người bệnh tâm thần phân liệt), mê sảng (ở người bệnh cao tuổi).

Miễn dịch: Viêm phế nang dị ứng (viêm phổi dị ứng) có hoặc không có bạch cầu ưa eosin, phản ứng phản vệ/kiểu phản vệ bao gồm cả hạ huyết áp.

Mắt: Tăng nhãn áp.

Không rõ tần suất: Ý tưởng và hành vi tự sát. Các trường hợp này được báo cáo trong khi sử dụng thuốc hoặc sau khi ngừng thuốc một thời gian ngắn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể dự phòng và điều trị các tác dụng phụ bằng cách giảm liều hay dùng thêm thuốc khác để bổ trợ hoặc điều chỉnh.

Trong trường hợp bị các tác dụng phụ nặng, nhất là về thần kinh hay tâm thần, hoặc có phản ứng dị ứng thể hiện ở da thì cần ngừng ngay clomipramin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cần xác định liều theo từng người bệnh một cách cẩn thận vì giữa các người bệnh có sự khác biệt nhiều và liều dùng thay đổi tùy theo tình trạng bệnh. Cần cố gắng đạt tác dụng điều trị tốt nhất với liều thấp nhất. Điều này đặc biệt quan trọng ở người cao tuổi và ở trẻ nhỏ vì ở những người bệnh này, hệ thần kinh thực vật kém ổn định hơn so với người bệnh ở các lứa tuổi khác.

Với viên nén bao, viên tác dụng kéo dài nguyên vẹn: Không được nhai thuốc hoặc bẻ thuốc, phải nuốt chửng cả viên, sau bữa ăn.

Trong một số trường hợp, nhất là ở bệnh viện, liều cần thiết ban đầu có thể tới 100 mg/ngày, liều này có thể tăng dần lên tới 200 mg/ngày nếu cần.

Trong điều trị duy trì, liều hàng ngày thường là 50 - 100 mg (cao nhất là 150 mg ở người bệnh dưới 60 tuổi, khoẻ mạnh), uống làm một lần trước khi đi ngủ. Khi đã có tác dụng và khi tình trạng của người bệnh tiến bộ rõ rệt thì cần giảm liều sao cho vẫn giữ được kết quả với liều thấp nhất. Cần điều trị ít nhất là 3 - 6 tháng sau khi đã có tiến triển rõ rệt. Vì có nguy cơ tái phát nên cần ngừng thuốc dần dần và phải theo dõi người bệnh thật cẩn thận.

Liều dùng:

Rối loạn ám ảnh cưỡng bức:

Liều ban đầu nên dùng ở người lớn, trẻ em và vị thành niên là 25 mg/ngày. Cần phải tăng liều một cách từ từ trong 2 tuần lễ đầu lên tới khoảng 100 mg/ngày ở người lớn tùy theo khả năng dung nạp thuốc. Liều lượng ở trẻ em và vị thành niên cũng phải tăng dần dần trong 2 tuần đầu, tùy theo mức dung nạp; tới mức tối đa là 3 mg/kg hay 100 mg/ngày, (tùy theo mức liều nào thấp hơn). Liều mỗi ngày có thể uống 1 lần hoặc chia làm 2 hay 3 lần. Có thể chuyển ngay từ cách uống viên nén 25 mg, ngày 3 lần sang cách uống viên nén 75 mg, ngày 1 lần. Uống thuốc vào buổi tối rất thuận lợi và rất tốt. Giai đoạn thử liều ban đầu này có mục đích là giảm tối đa các tác dụng có hại của thuốc bằng cách làm khả năng dung nạp thuốc xuất hiện hoặc để cho người bệnh có thời gian để thích nghi nếu sự dung nạp không xảy ra. Trong nhiều tuần lễ tiếp theo, có thể tăng liều dần dần, đến tối đa là 250 mg/ngày ở người lớn và 3 mg/kg hoặc 200 mg/ngày ở trẻ em và vị thành niên (tùy theo mức liều nào thấp hơn). Với người lớn, không được vượt quá liều 250 mg/ngày; với trẻ em hoặc vị thành niên không được vượt quá 3 mg/kg/ngày vì sẽ tăng nguy cơ co giật. Do nửa đời thải trừ của clomipramin và của desmethylclomipramin dài nên phải mất ít nhất là 2 - 3 tuần (có thể lâu hơn) thì mới đạt đến giai đoạn ổn định nồng độ trong huyết tương. Do vậy, nếu tiếp tục tăng liều, nên chờ 2 - 3 tuần sau giai đoạn tăng liều đầu tiên. Vì rối loạn ám ảnh - cưỡng bức là bệnh lý mạn tính do vậy nên tiếp tục điều trị cho người bệnh có đáp ứng. Liều duy trì thường là từ 50 đến 100 mg/ngày. Nên tiếp tục trị liệu bằng clomipramin từ 6 đến 18 tháng sau khi đã hết các triệu chứng trầm cảm rồi hãy nghĩ đến ngừng thuốc. Tuy nhiên, trong giai đoạn duy trì, cần phải điều chỉnh liều sao cho người bệnh được duy trì ở liều thấp nhất có hiệu quả và người bệnh cần phải được đánh giá định kỳ nhằm xác định xem có cần tiếp tục điều trị hay không. Không được ngừng thuốc đột ngột vì sẽ gây ra hội chứng thiếu thuốc và trạng thái tâm trí của người bệnh có thể xấu đi. Bởi vậy, cần phải giảm dần liều thuốc trong khoảng thời gian 2 tuần rồi mới ngừng hẳn và cần phải theo dõi người bệnh thật chặt chẽ khi đã thôi uống clomipramin.

Nếu trong vòng 1 tháng mà không thấy có tiến bộ nào thì cần phải khám chuyên khoa lại cho người bệnh.

Trong điều trị trầm cảm ở người lớn: Uống 10 mg/ngày, tăng dần lên 30-150 mg/ngày, nếu cần, chia làm nhiều lần trong ngày hoặc dùng một lần vào lúc đi ngủ. Liều tối đa 250 mg/ngày được sử dụng cho các trường hợp nặng.

Hỗ trợ điều trị chứng mất trương lực có kèm theo cơn ngủ rũ: Liều thường dùng 10 - 75 mg/ngày.

Hội chứng hoảng sợ có hoặc không kèm theo chứng sợ khoảng trống: Liều có tác dụng là từ 12,5 đến 150 mg/ngày (liều tối đa là 200 mg/ngày). Có thể phải dùng liều cao hơn đối với người bệnh mắc chứng ghê sợ khoảng trống. Nói chung, phần lớn người bệnh bị cơn hoảng sợ có đáp ứng tốt với liều không quá 50 mg/ngày.

Người bệnh bị chứng lo âu: Trong giai đoạn đầu dùng thuốc, clomipramin có thể làm tăng triệu chứng của bệnh. Các triệu chứng lo âu sẽ hết trong vòng 1 - 2 tuần; tuy nhiên có thể phải dùng thêm thuốc thuộc nhóm benzodiazepin trong 2 tuần trị liệu đầu tiên ở những người bệnh này. Liều clomipramin ban đầu cũng cần phải thấp hơn và sau đó tăng dần cho đến khi có đáp ứng lâm sàng.

Đau mạn tính: Liều clomipramin thường dùng từ 100 đến 250 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Các thuốc tác dụng trên hệ serotoninergic: Hội chứng serotonin có thể xảy ra khi clomipramin được phối hợp với các chất ức chế tái thu nhận chọn lọc serotonin (SSRI), thuốc ức chế tái thu nhận chọn lọc serotonin và noradrenalin (SNaRI), các thuốc chống trầm cảm ba vòng và lithi.

Các thuốc ức chế TKTW: Clomipramin làm tăng tác dụng của rượu và các thuốc ức chế TKTW như các barbiturat, benzodiazepin, các thuốc gây mê toàn thân.

Các thuốc an thần kinh: Sử dụng đồng thời có thể làm tăng nồng độ của các thuốc chống trầm cảm, hạ ngưỡng co giật, và động kinh. Phối hợp với thioridazin có thể gây loạn nhịp tim nặng.

Các thuốc chống đông: Các thuốc chống trầm cảm ba vòng làm tăng tác dụng chống đông của coumarin do làm giảm chuyển hóa ở gan. Cần giám sát prothrombin huyết tương.

Các thuốc kháng cholinergic: Các thuốc chống trầm cảm ba vòng làm tăng tác dụng của các thuốc này (như các phenothiazin, kháng histamin, atropin, biperiden) trên mắt, TKTW, ruột và bàng quang.

Các thuốc chẹn tế bào thần kinh hệ adrenalin: Clomipramin có thể làm giảm hoặc đối kháng tác dụng hạ huyết áp của guanethidin, betanidin, reserpin, clonidin và alpha-methyldopa. Người bệnh cần sử dụng các nhóm thuốc khác để điều trị tăng huyết áp (ví dụ các thuốc chẹn beta, giãn mạch).

Các thuốc giống giao cảm: Thuốc có thể làm tăng tác dụng trên tim mạch của adrenalin, phenylephrin và phenylpropanolamin.

Các thuốc chống trầm cảm ba vòng không nên sử dụng cùng với các thuốc chống loạn nhịp kiểu quinidin.

Các thuốc gây cảm ứng enzym gan: Các thuốc hoạt hóa hệ CYP ở gan (các barbiturat, carbamazepin, phenytoin, nicotin và các thuốc tránh thai dùng đường uống) làm giảm nồng độ huyết tương và do vậy làm giảm hiệu quả của clomipramin. Cần điều chỉnh liều dùng.

Các thuốc lợi tiểu: Các thuốc lợi tiểu có thể làm giảm kali máu, làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh.

Sử dụng cùng các thuốc ức chế cytochrom P_{450} typ 2D6 làm tăng nồng độ clomipramin huyết tương và các thuốc kéo dài khoảng QT sẽ làm gia tăng nguy cơ xoắn đỉnh.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản viên nén/nang clomipramin hydroclorid trong lọ kín, ở nhiệt độ dưới 30 °C tránh nơi ẩm thấp.

Quá liều và xử trí
Cấp tính: Các dấu hiệu và triệu chứng quá liều clomipramin cũng giống như của các thuốc chống trầm cảm ba vòng khác và có nhiều mức độ nặng nhẹ khác nhau, tùy thuộc vào nhiều yếu tố (lượng thuốc đã uống, tuổi tác, thời gian tính từ lúc uống thuốc). Các triệu chứng thường xuất hiện trong vòng 4 giờ đầu tiên và nặng nhất sau khoảng 24 giờ. Do thuốc hấp thu chậm, thời gian bán thải dài, có chu kỳ gan ruột, người bệnh vẫn có nguy cơ cho đến tận 4 - 6 ngày. Các triệu chứng đầu tiên (thường không đe dọa tính mạng và chủ yếu là do tác dụng kháng phó giao cảm của thuốc) xuất hiện sau khi uống quá liều từ 30 phút đến 2 giờ thường là suy hô hấp, khô miệng, nôn. Tiếp theo là các triệu chứng thần kinh cơ: giãy giụa, run, múa vờn, rối loạn điều phối, ưỡn cong người (như bị uốn ván), giãn đồng tử, giảm phản xạ sau đó tăng phản xạ, thân nhiệt hạ, co giật; và các rối loạn tim - mạch (rối loạn dẫn truyền và tái cực, loạn nhịp, hạ huyết áp).
Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Các biện pháp được áp dụng trong trường hợp quá liều cấp là:
Phải đưa ngay người bệnh vào bệnh viện và theo dõi chặt trong ít nhất 72 giờ.
Nhanh chóng làm bất hoạt và đào thải thuốc bằng cách gây nôn rồi cho uống than hoạt nếu người bệnh tỉnh. Không gây nôn ở người bệnh hôn mê.
Tiến hành các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ:
Theo dõi chặt huyết áp, hô hấp, điện tim liên tục, pH máu, cân bằng nước - điện giải.
Trợ tim - mạch và hỗ trợ hô hấp là điều quan trọng nhất. Cần điều chỉnh cân bằng nước - điện giải và toan - kiềm máu, hô hấp hỗ trợ, giúp đưa thân nhiệt về bình thường (tăng hoặc hạ thân nhiệt); chống co giật (nên dùng diazepam); điều trị hạ huyết áp (để người bệnh nằm đầu dốc - chân cao, truyền dung dịch natri bicarbonat chống giảm thể tích tuần hoàn); điều trị loạn nhịp tim bằng phenytoin, lidocain, propranolol v.v...
Người bệnh chủ ý uống quá liều cần phải được theo dõi một cách đặc biệt chặt chẽ, nhất là sau khi đã qua giai đoạn nguy kịch để tránh tự sát lại. Nên có trị liệu tâm thần trước và sau khi ra viện.

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

Tên thương mại
Clomidep.

CLONAZEPAM

Tên chung quốc tế: Clonazepam.

Mã ATC: N03AE01.

Loại thuốc: Thuốc chống co giật.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên có rãnh, dễ bẻ, chứa 0,5 mg hoặc 1 mg hoặc 2 mg clonazepam.
Ống tiêm chứa 1 mg trong 1 ml và một ống chứa 1 ml nước cất vô khuẩn để pha loãng thuốc ngay trước khi tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Clonazepam là một benzodiazepin có cấu trúc hóa học tương tự diazepam, có tác dụng chống co giật mạnh. Trên động vật thực nghiệm, clonazepam phòng ngừa cơn co giật do tiêm pentylentetrazol hoặc do kích thích bằng điện, ánh sáng (mức độ kém hơn). Ở người, clonazepam có thể làm mất các sóng nhọn trong động kinh vắng ý thức (động kinh cơn nhỏ) và có thể làm giảm tần số, biên độ, thời gian và lan rộng của phóng điện trong động kinh cơn nhỏ. Ngoài tác dụng chống co giật, clonazepam còn có tác dụng an thần, gây ngủ, giải lo âu, giãn cơ, làm mất trí nhớ. Cơ chế chính xác của tác dụng chống co giật và chống hoảng sợ của thuốc còn chưa rõ, tuy nhiên tác dụng này ít nhất cũng liên quan đến khả năng là thuốc làm tăng hoạt tính của acid gamma aminobutyric (GABA), là chất dẫn truyền ức chế chủ yếu của hệ TKTW.
Thuốc dùng để điều trị các loại động kinh nhưng ích lợi bị hạn chế do phát triển nhờn thuốc và gây buồn ngủ, do đó các thuốc chống động kinh khác được ưa dùng hơn.
Dược động học
Hấp thu: Dùng đường uống, clonazepam được hấp thu nhanh và tốt. Sinh khả dụng khoảng 90%. Nồng độ đỉnh huyết tương đạt được sau khi uống từ 1 - 4 giờ. Tuy chưa xác định được rõ ràng nồng độ clonazepam trong huyết tương cần thiết để có tác dụng chống co giật, một số nghiên cứu cho rằng nồng độ tối ưu có thể là 20 - 80 nanogam/ml. Nồng độ này có thể duy trì được ở người lớn khi uống 6 mg/ngày chia làm 3 lần và ở trẻ em 6 - 13 tuổi uống 1,5 - 4 mg/ngày chia làm 3 lần. Tác dụng chống co giật thường bắt đầu trong vòng 20 - 60 phút và thời gian tác dụng thường kéo dài 6 - 8 giờ ở trẻ nhỏ và trẻ em, còn ở người lớn có thể tới 12 giờ.
Phân bố: Có ít thông tin về phân bố của clonazepam. Thuốc gắn vào protein huyết tương khoảng 85%. Thuốc qua hàng rào máu - não, qua nhau thai và vào sữa.
Chuyển hóa: Thuốc được chuyển hóa chính ở gan, tạo thành 7-aminoclonazepam, 7-acetaminoclonazepam và các dẫn chất 3-hydroxy của các chất chuyển hoá và của clonazepam. Chất chuyển hóa chính của thuốc là 7- aminoclonazepam không có hoạt tính.
Đào thải: Nửa đời đào thải từ 18,7 giờ đến 39 giờ. Bài tiết chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng chuyển hóa, một lượng nhỏ của thuốc (không quá 2%) được đào thải dưới dạng không đổi.

Chỉ định
Dùng đơn trị liệu tạm thời hoặc phối hợp với một thuốc động kinh khác trong điều trị động kinh.
Bệnh động kinh: Mọi hình thái động kinh và co giật, đặc biệt với động kinh cơn nhỏ điển hình hoặc không điển hình, trạng thái động kinh, hội chứng Lennox-Gastaut. Hiệu quả của thuốc bị hạn chế khi dùng lâu và thuốc gây buồn ngủ.
Chứng hoảng sợ: Clonazepam cũng dùng điều trị các chứng hoảng sợ có hoặc không kèm theo chứng ghê sợ khoảng trống.

Chống chỉ định
Người bệnh có tiền sử mẫn cảm với các chất benzodiazepin.
Suy hô hấp nặng.
Hội chứng ngừng thở khi ngủ.
Suy gan nặng, cấp hoặc mạn. Bệnh glôcôm góc đóng cấp.
Bệnh nhược cơ.

Thận trọng
Đối với glôcôm góc mở đang được điều trị.
Đối với người bệnh có rối loạn chức năng thận (để tránh tích tụ các chất chuyển hóa của clonazepam) hoặc có bệnh hô hấp (vì thuốc gây tăng tiết nước bọt và có khả năng ức chế hô hấp).
Thận trọng khi ngừng thuốc ở người bệnh động kinh: Ngừng clonazepam đột ngột ở người bệnh đã dùng thuốc dài hạn và với

liều cao có thể gây trạng thái động kinh (hội chứng cai thuốc), do đó việc ngừng clonazepam phải được tiến hành từng bước và đồng thời có thể chỉ định một thuốc chống co giật khác thay thế.
Tránh uống rượu hoặc các thuốc chứa rượu và thận trọng với người nghiện một thuốc khác vì có khả năng gây nghiện (nhiễm độc mạn tính).
Do clonazepam có khả năng làm suy giảm khả năng phán đoán tư duy hoặc vận động, nên người bệnh dùng thuốc cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.
Khi dùng thuốc cho những người bệnh mắc động kinh phức hợp thì clonazepam có thể làm gia tăng tỷ lệ xuất hiện hoặc thúc đẩy xuất hiện nhanh các cơn động kinh co giật toàn bộ. Trong trường hợp này, cần sử dụng thêm các thuốc chống co giật khác hoặc tăng liều lượng thuốc. Sử dụng đồng thời cả 2 thuốc acid valproic và clonazepam có thể làm xuất hiện động kinh liên tục cơn vắng.

Thời kỳ mang thai
Trong một số báo cáo cho thấy có sự liên quan giữa người mang thai bị động kinh dùng thuốc chống co giật với gia tăng tỷ lệ khuyết tật ở trẻ sinh ra (thường gặp là sứt môi và dị dạng tim mạch) gấp 2 - 3 lần so với các bà mẹ bình thường, nhưng mối liên quan nhân quả chưa được xác định. Nhưng nếu ngừng thuốc đột ngột thì có thể làm cho bệnh động kinh ở người mẹ nặng lên và như vậy sẽ ảnh hưởng xấu tới thai nhi. Trong trường hợp cá biệt, khi mức độ nặng và tần xuất cơn động kinh không gây vấn đề khi ngừng thuốc thì có thể cân nhắc ngừng thuốc trước hoặc trong khi mang thai. Tuy nhiên, không thể chắc chắn là nguy cơ những cơn nhỏ có gây hại cho thai nhi hay không, thầy thuốc cần cân nhắc. Nhà sản xuất cho rằng đại đa số phụ nữ dùng liệu pháp chống co giật vẫn đẻ con bình thường. Chưa xác định được tính an toàn khi dùng clonazepam cho người mang thai. Ở chuột cống và thỏ đã thấy thuốc có tác hại cho bào thai. Ở người, nguy cơ gây dị tật của clonazepin rất thấp. Tuy vậy, tránh dùng clonazepam trong 3 tháng đầu thai kỳ. Tránh kê đơn liều cao clonazepam trong 3 tháng cuối thai kỳ vì có thể gây tác dụng phụ cho thai nhi như giảm trương lực cơ, suy hô hấp; sau khi sinh vài tuần, trẻ sơ sinh có thể mắc hội chứng cai thuốc.
Clonazepam chỉ nên dùng ở phụ nữ mang thai hoặc sẽ mang thai khi thuốc được coi là thuốc thiết yếu. Trong khi mang thai, nếu điều trị động kinh có kết quả bằng clonazepam thì không được ngừng thuốc.

Thời kỳ cho con bú
Những người mẹ đang dùng clonazepam không được cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Những tác dụng không mong muốn quan sát thấy đều do tác dụng an thần và giãn cơ của clonazepam gây nên. Những phản ứng thường xuất hiện là: Buồn ngủ, rối loạn điều phối, rối loạn tác phong, biến đổi nhân cách. Đôi khi có tăng tiết nước bọt và tăng tiết dịch phế quản. Hiếm gặp trường hợp thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và suy hô hấp.
Thường gặp, ADR >1/100
Thần kinh trung ương: Buồn ngủ (xấp xỉ 50%).
Cơ xương: Rối loạn điều phối (30%).
Tâm thần: Rối loạn hành vi (25%), lú lẫn, giảm khả năng trí tuệ, quên những việc về trước.
Tiêu hóa: Táo bón, đau bụng.
Sinh dục nữ: Thống kinh.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Toàn thân: Tăng cân, phù nề.
Thần kinh: Đau nửa đầu, dị cảm, run.
Tâm thần: Mất ngủ, lo lắng, bị kích thích và ác mộng.
Tiêu hóa: Khó chịu vùng bụng, viêm dạ dày - ruột, rối loạn tiêu hóa, tăng tiết nước bọt.
Hô hấp: Tăng tiết phế quản.
Tim mạch: Đau ngực, hồi hộp.
Cơ xương: Đau lưng, đau khớp.
Sinh dục nữ: Rối loạn kinh nguyệt, đau vú.
Sinh dục nam: Giảm phóng tinh, giảm khả năng tình dục.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu. Hô hấp: Suy hô hấp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Những phản ứng không mong muốn do thuốc thường xảy ra nhất thời và thoái biến trong khi điều trị. Những phản ứng đó thường xảy ra sớm trong quá trình điều trị và trong một chừng mực nhất định có thể tránh được bằng cách tăng liều lượng dần dần. Clonazepam có thể gây tăng tiết nước bọt và dịch phế quản, đặc biệt ở nhũ nhi và trẻ em, do đó cần giám sát đảm bảo thông khí tốt.
Dùng clonazepam dài ngày dẫn đến phụ thuộc thuốc. Triệu chứng cai thuốc (co giật, loạn thần, ảo giác, rối loạn hành vi, run, co cứng cơ và bụng) xảy ra sau khi đột ngột ngừng sử dụng clonazepam. Triệu chứng cai thuốc nặng thường chỉ thấy ở những người bệnh dùng thuốc quá liều với thời gian kéo dài. Ở người bệnh dùng clonazepam với liều điều trị liên tục trong nhiều tháng nếu ngừng thuốc đột ngột, triệu chứng cai thuốc thường xảy ra nhẹ hơn (bồn chồn, mất ngủ). Do đó sau khi dùng thuốc điều trị dài ngày, phải ngừng thuốc từ từ.
Sự giảm hiệu quả của thuốc đối với tác dụng chống co giật của clonazepam xuất hiện ở khoảng 1/3 người bệnh trong vòng 3 - 6 tháng kể từ khi bắt đầu dùng thuốc. Do có sự giảm hiệu quả của clonazepam nên cần thay bằng acid valproic trong điều trị động kinh rung giật cơ và bằng ethosuximid trong điều trị động kinh cơn nhỏ.

Liều lượng và cách dùng
Bệnh động kinh:
Bắt đầu dùng liều nhỏ rồi tăng dần cho tới liều tối ưu tuỳ theo đáp ứng của người bệnh. Tổng liều trong ngày được chia làm 3 lần. Khi đạt được liều duy trì, liều cả ngày cho uống 1 lần vào lúc đi ngủ.
Người lớn: Liều khởi đầu là 1 mg (0,5 mg ở người cao tuổi), tối đa không quá 1,5 mg, uống vào buổi tối trong 4 đêm. Liều có thể được tăng thêm 0,5 - 1 mg, cách ba ngày tăng một lần cho đến khi kiểm soát được cơn động kinh với tác dụng không mong muốn tối thiểu. Liều duy trì thông thường là 4 - 8 mg/ngày. Tổng liều không được vượt quá 20 mg/ngày.
Trẻ em:
Trẻ từ 5 tuổi trở xuống: Khởi đầu 250 microgam, uống vào buổi tối, trong 4 tối, tăng dần trong 2 - 4 tuần (có thể thực hiện: liều tăng thêm 0,25 - 0,50 mg, cách 3 ngày tăng một lần) đến liều duy trì 0,5 - 1 mg (với trẻ từ 1 tuổi trở xuống) và 1 - 3 mg (với trẻ từ 1 - 5 tuổi). Có thể chia làm 3 lần nếu cần thiết.
Trẻ trên 5 tuổi - 12 tuổi: Khởi đầu 500 microgam, uống vào buổi tối, trong 4 tối, tăng dần trong 2 - 4 tuần (có thể thực hiện: liều tăng thêm 0,25 - 0,50 mg, cách 3 ngày tăng một lần) đến liều duy trì 3 - 6 mg. Có thể chia làm 3 lần nếu cần thiết.
Trẻ trên 12 tuổi - 18 tuổi: Khởi đầu 1 mg, uống vào buổi tối, trong 4 tối, tăng dần trong 2 - 4 tuần (có thể thực hiện: liều tăng thêm 0,25 - 0,50 mg, cách 3 ngày tăng một lần) đến liều duy trì 4 - 8 mg (với trẻ 5 - 12 tuổi). Có thể chia làm 3 - 4 lần nếu cần thiết.
Trạng thái động kinh:
Người lớn, liều thường dùng là 1 mg, tiêm tĩnh mạch chậm trong vòng ít nhất 2 phút hoặc tiêm truyền tĩnh mạch, lặp lại nếu cần.
Trẻ em:

Tiêm tĩnh mạch chậm trong vòng ít nhất 2 phút, pha loãng thuốc cùng với nước cất pha tiêm để có nồng độ 500 microgam/ml. Liều ở trẻ sơ sinh là 100 microgam/kg, lặp lại sau 24 giờ nếu cần; trẻ 1 tháng - 12 tuổi, liều 50 microgam/kg (tối đa 1 mg), lặp lại nếu cần. Trẻ 12 - 18 tuổi, liều 1 mg, lặp lại nếu cần.

Truyền tĩnh mạch: Pha loãng thuốc cùng với dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để có nồng độ 12 microgam/ml, cách dùng và liều dùng như sau:

Trẻ 1 tháng - 12 tuổi: Bắt đầu tiêm tĩnh mạch chậm với liều 50 microgam/kg (tối đa 1 mg), tiếp theo truyền tĩnh mạch 10 microgam/kg/giờ, điều chỉnh theo đáp ứng, liều tối đa 60 microgam/kg/giờ.

Trẻ 12 tuổi - 18 tuổi: Bắt đầu tiêm tĩnh mạch chậm với liều 1 mg, tiếp theo truyền tĩnh mạch 10 microgam/kg/giờ, điều chỉnh theo đáp ứng, liều tối đa 60 microgam/kg/giờ.

Chứng hoảng sợ:

Người lớn: Liều khởi đầu là 0,25 mg mỗi lần, dùng hai lần trong ngày. Có thể tăng lên sau 3 ngày tới tổng liều 1 mg/ngày. Một số bệnh nhân có thể tăng tối đa 4 mg/ngày. Để giảm buồn ngủ, uống 1 lần vào ban đêm.

Trẻ em: Chưa có kinh nghiệm sử dụng lâm sàng clonazepam trong điều trị chứng hoảng sợ với người bệnh dưới 18 tuổi.

Ngừng điều trị phải giảm thuốc từ từ, cách 3 ngày giảm 0,125 mg cho tới khi dừng hẳn. Tránh uống rượu và các thuốc chứa rượu trong khi dùng thuốc.

Tương tác thuốc

Sử dụng clonazepam đồng thời với những thuốc gây cảm ứng cytochrom gan P_{450} như phenytoin và phenobarbital có thể làm tăng chuyển hóa của clonazepam và làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương. Tác dụng ức chế thần kinh trung ương của clonazepam cũng như của các thuốc benzodiazepin khác tăng lên khi sử dụng rượu, thuốc gây mê, thuốc ngủ, thuốc giải lo, thuốc chống loạn thần, thuốc ức chế monoamin oxydase (IMAO) và các thuốc chống co giật khác. Tuy chưa có nghiên cứu lâm sàng, nhưng dựa trên mối liên quan của cytochrom P_{450} 3A với chuyển hóa clonazepam, các chất ức chế hệ thống enzym này, đặc biệt các thuốc chống nấm loại uống, phải được dùng thận trọng cho người bệnh đang dùng clonazepam. Clonazepam không làm thay đổi dược động học của các thuốc phenytoin, carbamazepin, hoặc phenobarbital.

Tương kỵ

Dạng thuốc tiêm tương kỵ với bicarbonat. Thuốc bị hấp thu bởi bộ dây truyền có chứa PVC (nếu bộ dây truyền có chứa PVC thì việc truyền tĩnh mạch cần hoàn thành trong vòng 2 giờ).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng khi dùng clonazepam quá liều cũng giống như triệu chứng do các thuốc ức chế thần kinh trung ương gây nên, bao gồm: ngủ gà, lú lẫn, hôn mê, giảm phản xạ.

Xử trí khi dùng thuốc quá liều: Theo dõi hô hấp, mạch và huyết áp; rửa dạ dày ngay nếu dùng thuốc qua đường uống; truyền dịch tĩnh mạch và bảo đảm thông khí tốt. Trường hợp hạ huyết áp có thể dùng thuốc noradrenalin.

Flumazenil là một thuốc đối kháng đặc hiệu với thụ thể của benzodiazepin, dùng để thanh giải tác dụng an thần của các thuốc benzodiazepin và có thể sử dụng trong trường hợp dùng benzodiazepin quá liều. Cần cảnh giác khi dùng flumazenil vì có nguy cơ gây cơn động kinh, đặc biệt ở những người bệnh đã dùng dài ngày các thuốc benzodiazepin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C.

Thông tin qui chế

Thuốc hướng tâm thần.

Tên thương mại

Alzocalm; Antaspan; Opezepam.

CLONIDIN

Tên chung quốc tế: Clonidine.

Mã ATC: C02AC01, N02CX02, S01EA04.

Loại thuốc: Thuốc chủ vận chọn lọc alpha$_2$-adrenergic. Thuốc chống tăng huyết áp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Các chế phẩm dùng dạng clonidin hydroclorid.

Thuốc tiêm: 100 microgam/ml (10 ml), không có chất bảo quản

Hệ điều trị qua da: 0,1 mg/24 giờ (2,5 mg/3,5 cm^2); 0,2 mg/24 giờ (5 mg/7 cm^2); 0,3 mg/24 giờ (7,5 mg/10,5 cm^2).

Viên nén: 0,1 mg; 0,2 mg; 0,3 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clonidin là thuốc chủ vận chọn lọc alpha$_2$-adrenergic trên thần kinh trung ương, ức chế trung tâm vận mạch giao cảm ở hành não làm giảm hoạt động của hệ giao cảm ngoại vi đưa đến giảm sức cản mạch máu ngoại vi và mạch thận gây nên hạ huyết áp tâm thu, tâm trương và chậm nhịp tim.

Mặt khác, những thụ thể noradrenergic gắn với imidazolin có ở não và ở những mô ngoại biên cũng có thể làm trung gian cho tác dụng hạ huyết áp của clonidin.

Clonidin làm giảm tiết ở những sợi tiền hạch giao cảm của thần kinh tạng cũng như ở những sợi hậu hạch giao cảm của những dây thần kinh tim.

Ngoài ra, tác dụng chống tăng huyết áp của clonidin còn có thể thông qua sự hoạt hóa những thụ thể alpha$_2$ trước si-náp, làm giảm tiết noradrenalin từ những đầu tận dây thần kinh giao cảm ngoại biên. Clonidin làm giảm bài tiết qua nước tiểu và nồng độ noradrenalin trong huyết tương. Ngoài ra thuốc còn làm giảm nồng độ renin và aldosteron ở một số người bệnh tăng huyết áp.

Tác dụng dược lý chủ yếu của clonidin bao gồm những thay đổi về huyết áp và nhịp tim. Tuy nhiên, thuốc còn có những tác dụng quan trọng khác như giảm đau, giảm các triệu chứng khi cai các chất dạng thuốc phiện, hạ nhãn áp v.v... Khoảng 2 giờ sau khi dùng thuốc đã thấy tác dụng chống tăng huyết áp tối đa, và thời gian tác dụng kéo dài phụ thuộc vào liều. Khoảng 10 giờ sau một liều duy nhất 75 microgam, tác dụng chống tăng huyết áp tối đa vẫn còn 70 - 75%. Khoảng 24 đến 48 giờ sau đó, thường huyết áp không bị ảnh hưởng. Có thể phối hợp clonidin với phần lớn những thuốc chống tăng huyết áp và với thuốc lợi tiểu.

Tiêm ngoài màng cứng clonidin có thể làm giảm đau tại các thụ thể adrenergic alpha$_2$ trước si-náp và sau si-náp ở cột sống do ngăn cản truyền tín hiệu đau; chỉ xảy ra giảm đau ở những vùng cơ thể được phân bố thần kinh bởi những đoạn tủy sống có đủ nồng độ gây giảm đau của clonidin. Do clonidin tác dụng qua thụ thể alpha$_2$ ở não (ở nhân lục, locus ceruleus) nên làm giảm những triệu chứng cai thuốc xảy ra ở những người bệnh ngừng sử dụng những chất dạng thuốc phiện.

Clonidin sau khi uống được hấp thu tốt và sinh khả dụng là 75% đến 95%. Có sự tương quan chặt chẽ giữa nồng độ clonidin trong huyết tương và tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc. Sau khi uống nồng độ đỉnh trong huyết tương và tác dụng hạ huyết áp tối đa từ 1 đến 3 giờ. Trong máu thuốc được gắn vào protein với tỷ lệ 20 - 40%.

Clonidin tan trong lipid nên được phân phối vào hầu hết các tổ chức trong cơ thể và có thể tích phân bố 2,1 kg nên việc loại bỏ clonidin ra khỏi cơ thể bằng thẩm tách máu sẽ không hiệu quả. Trong cơ thể thuốc được tập trung nồng độ cao nhất ở thận, gan, dạ dày - ruột. Mặc dù được phân bố vào dịch não tủy nhưng nồng độ trong não đạt được rất thấp.

Clonidin được chuyển hóa chủ yếu ở gan tạo ra 4 chất chuyển hóa không còn hoạt tính và được thải trừ chủ yếu qua thận dưới dạng đã chuyển hóa hoặc chưa chuyển hóa. Thuốc có chu kỳ gan ruột. Ở người có chức năng thận bình thường nửa đời thải trừ của thuốc dao động từ 6 đến 24 giờ. Đối với người có chức năng thận giảm, nửa đời thải trừ của thuốc có thể kéo dài từ 18 - 41 giờ. Do đó cần phải điều chỉnh liều lượng đối với người bệnh suy thận nặng.

Thuốc được hấp thu qua da, da vùng trước ngực và cánh tay hấp thu thuốc nhanh hơn các vùng khác. Sau khi dán thuốc trên da 2 - 3 ngày có thể đạt được nồng độ điều trị trong máu. Do vậy, có thể dùng dạng dán chứa clonidin thay thế cho dạng uống. Khi dùng dạng dán trên da tốc độ giải phóng thuốc gần như không đổi trong một tuần; sau khi bóc bỏ miếng dán, nồng độ thuốc trong huyết tương vẫn ổn định trong khoảng 8 giờ, sau đó giảm dần trong vài ngày; sự giảm này làm cho huyết áp dần dần trở lại như trước điều trị.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp nhẹ và vừa, dùng một mình hoặc phối hợp với những thuốc chống tăng huyết áp khác. Không nên dùng clonidin làm thuốc hàng đầu để điều trị tăng huyết áp.

Là thuốc lựa chọn hàng thứ hai để làm giảm những triệu chứng cường giao cảm nặng khi cai nghiện các chất dạng thuốc phiện hoặc nicotin hoặc rượu.

Điều trị đau: Tiêm ngoài màng cứng cùng với những chế phẩm dạng thuốc phiện, để điều trị đau nặng ở người bị ung thư khi các biện pháp làm giảm đau khác kém hiệu quả (có hiệu lực nhất ở người bệnh có đau do bệnh thần kinh).

Dùng để chẩn đoán tăng huyết áp do bệnh u tế bào ưa crôm. Nếu sau khi uống 0,3 mg clonidin mà nồng độ noradrenalin trong huyết tương không giảm, thì có thể chẩn đoán là có u tế bào ưa crôm. Trường hợp nồng độ noradrenalin trong huyết tương giảm, thì có thể chẩn đoán là cường thần kinh giao cảm.

Những chỉ định khác của clonidin gồm: Dự phòng bệnh đau nửa đầu, tăng nhãn áp, ỉa chảy do đái tháo đường, tiền mê, rối loạn vận mạch kỳ mãn kinh, hội chứng Tourette (rối loạn chuyển hóa dopamin, noradrenalin, serotonin).

Chống chỉ định

Quá mẫn với clonidin hydroclorid hoặc một thành phần nào của chế phẩm thuốc.

Hội chứng suy nút xoang (sick sinus syndrome).

Thận trọng

Dùng thận trọng đối với người có bệnh mạch não, suy động mạch vành, suy thận và bệnh Raynaud.

Không ngừng thuốc đột ngột, vì huyết áp có thể tăng nhanh trở lại và những triệu chứng do tăng quá mức hệ giao cảm (tăng tần số tim, run, kích động, bồn chồn, mất ngủ, ra mồ hôi, đánh trống ngực). Có nguy cơ tăng huyết áp hồi ứng nghiêm trọng.

Nếu phải ngừng thuốc, cần giảm dần liều trong một tuần hoặc lâu hơn (2 - 4 ngày đối với thuốc tiêm ngoài màng cứng).

Không dùng clonidin để làm giảm đau trong sản khoa, sau khi đẻ hoặc xung quanh thời gian phẫu thuật, hoặc ở những người không ổn định vững chắc về huyết động do không thể chịu đựng huyết áp thấp và nhịp tim chậm.

Nên dùng thuốc tiêm clonidin qua một dụng cụ tiêm truyền liên tục ngoài màng cứng.

Do thuốc gây ức chế thần kinh trung ương nên không dùng thuốc khi lái tàu xe, vận hành máy móc, làm trên giàn giáo xây dựng hoặc những công việc cần phải tập trung cao.

Thời kỳ mang thai

Clonidin qua được nhau thai và chưa thấy nguy cơ về dị dạng thai do dùng clonidin trong thời kỳ thai nghén. Tuy nhiên cho đến nay chưa có nghiên cứu đánh giá đầy đủ sự ảnh hưởng của thuốc đến phụ nữ mang thai nên chỉ sử dụng thuốc khi thật sự cần thiết. Phải dùng cẩn thận thuốc này, vì có khả năng gây tăng huyết áp hồi ứng nghiêm trọng khi ngừng thuốc đột ngột. Đối với tất cả những thuốc chống tăng huyết áp sử dụng trong thời kỳ mang thai, điều quan trọng là phải xem xét và bảo vệ lưu lượng máu đầy đủ đến nhau thai.

Thời kỳ cho con bú

Clonidin được bài tiết qua sữa. Đã thấy có hạ huyết áp ở trẻ nhỏ bú sữa mẹ khi người mẹ dùng clonidin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tùy theo đường dùng clonidin mà tỷ lệ các ADR xảy ra khác nhau. Tỷ lệ các ADR tác gặp với tỷ lệ cao nhất khi dùng clonidin đường uống.

ADR chủ yếu của clonidin là khô miệng và buồn ngủ (khoảng 40%). Có thể xảy ra loạn chức năng sinh dục. Đã nhận xét thấy nhịp tim chậm rõ rệt ở một số trường hợp. Những ADR này phụ thuộc vào liều.

Dùng miếng dán chứa clonidin ngấm qua da gây các ADR giống như khi dùng đường uống nhưng tỷ lệ ít hơn và ít trầm trọng hơn. Ngoài ra, dạng này còn có thể gây viêm da tiếp xúc.

Những phản ứng cai thuốc đã xảy ra khi ngừng thuốc đột ngột sau liệu pháp dài hạn với clonidin ở một số người bệnh tăng huyết áp. Cũng có nguy cơ xảy ra tăng huyết áp hồi ứng nghiêm trọng khi ngừng thuốc đột ngột.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Ngủ gà, mệt nhọc.

Tiêu hóa: Buồn nôn, miệng khô.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp tư thế đứng.

Sinh dục: Giảm hoạt động tình dục

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Thần kinh trung ương: Ức chế.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, táo bón, thay đổi xét nghiệm enzym đánh giá chức năng gan mức độ nhẹ hoặc trung bình.

Da: Ngoại ban.

Tăng cân có thể do giữ muối nước, thường xuất hiện sớm đặc biệt ở người kèm theo suy tim.

Hay đi tiểu đêm

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Liệt dương.

Tuần hoàn: Đánh trống ngực, cơn nhịp nhanh hoặc nhịp chậm.

Thần kinh trung ương: Ảo giác.

Dạ dày - ruột: Tắc ruột do liệt.

Mắt: Rối loạn điều tiết.

Cơ xương: Đau cơ, đau khớp, chuột rút.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những thông số cần theo dõi cẩn thận: Huyết áp đo ở tư thế đứng và ngồi/nằm ngửa, tần số và độ sâu hô hấp, sự giảm đau, trạng thái tâm thần, nhịp tim chậm (có thể điều trị bằng atropin).

Khi xảy ra những tác dụng không mong muốn, có thể giảm liều lượng thuốc. Phải đặt miếng dán chứa clonidin mỗi tuần một lần vào lúc đi ngủ, trên một vùng sạch sẽ, không có lông ở phần trên

và mặt ngoài của cánh tay hoặc ngực; thay đổi luân phiên những chỗ dán mỗi tuần một lần. Có thể làm giảm vết đỏ da dưới chỗ dán bằng cách bơm một khí dung corticosteroid cục bộ ở vùng đó trước khi đặt miếng dán.

Khi ngừng thuốc, phải giảm dần liều trong 2 - 4 ngày, để tránh tăng huyết áp hồi ứng; trong khi tiêm ngoài màng cứng, theo dõi cẩn thận trạng thái tim mạch và hô hấp.

Người bệnh không ngừng dùng thuốc nếu chưa có chỉ dẫn của thầy thuốc; kiểm tra hàng ngày để biết chắc là miếng dán hãy còn tại chỗ; thuốc có thể gây ngủ gà, suy giảm sự phối hợp và óc suy xét; phải hết sức thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Liều lượng và cách dùng

Tăng huyết áp nhẹ hoặc vừa:

Người lớn:

Uống: Khởi đầu 0,1 mg/lần mỗi ngày 2 lần. Liều duy trì thường dùng 0,2 - 1,2 mg/ngày, chia thành 2 - 4 liều nhỏ. Liều tối đa: 2,4 mg/ngày.

Hệ điều trị qua da (miếng dán): Cứ cách 7 ngày dán 1 lần. Khởi đầu dùng miếng dán giải phóng 0,1 mg/ngày. Có thể điều chỉnh liều sau 1 hoặc 2 tuần (thay miếng dán giải phóng 0,2 mg/ngày...).

Người cao tuổi: Khởi đầu 0,1 mg mỗi ngày 1 lần vào lúc đi ngủ, tăng dần liều theo cần thiết.

Trường hợp suy thận: Khởi đầu dùng 50% đến 75% của liều bình thường cho người có độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút.

Trẻ em dưới 12 tuổi: Độ an toàn và tính hiệu quả của thuốc chưa được xác định.

Điều trị triệu chứng trong cai nghiện thuốc phiện hoặc nicotin: 0,1 mg/lần, mỗi ngày 2 lần, tới liều tối đa 0,4 mg/ngày trong 3 - 4 tuần.

Giảm đau: Tiêm truyền ngoài màng cứng.

Người lớn: Liều khởi đầu 30 microgam/giờ, dò liều theo sự cần thiết để giảm đau hoặc xuất hiện ADR, nên coi là một liệu pháp phụ thêm vào liệu pháp tiêm chế phẩm có thuốc phiện trong tủy sống.

Trẻ em: Liều khởi đầu 0,5 microgam/kg/giờ, điều chỉnh theo đáp ứng lâm sàng.

Độ an toàn và tính hiệu quả của thuốc chỉ được xác định ở trẻ lớn thực hiện được kỹ thuật tiêm truyền ngoài màng cứng.

Khi cần ngừng điều trị với clonidin, phải giảm liều dần dần trong vài ngày (3 - 5 ngày). Trong trường hợp ngừng thuốc quá nhanh như khi quên uống thuốc, có thể xảy ra những triệu chứng cai nghiện gồm đánh trống ngực, bồn chồn, tình trạng kích động, bồn chồn vận động và trong một số trường hợp có tăng huyết áp hồi ứng cao hơn mức huyết áp ban đầu trước khi bắt đầu điều trị. Kiểu tác dụng không mong muốn này thường thấy chủ yếu ở người có tăng huyết áp rất nặng, đang được điều trị đồng thời với những thuốc chống tăng huyết áp khác. Vì thế thuốc chẹn beta và clonidin có thể gây những tác dụng bùng phát huyết áp khi ngừng thuốc. Nếu xuất hiện những triệu chứng như vậy khi ngừng thuốc, cần bắt đầu điều trị lại với clonidin và lần ngừng clonidin này phải từ từ. Nếu tiêm nhanh tĩnh mạch, có nguy cơ xảy ra tăng huyết áp nghịch thường. Khi có u tế bào ưa crôm, clonidin không có tác dụng.

Tương tác thuốc

Những thuốc chống trầm cảm 3 vòng đối kháng với tác dụng gây hạ huyết áp của clonidin.

Những thuốc chẹn beta có thể làm tăng khả năng chậm nhịp tim ở người đang dùng clonidin và có thể làm tăng nguy cơ tăng huyết áp hồi ứng nặng khi ngừng thuốc, do đó phải ngừng thuốc chẹn beta trong ít ngày (7 - 10 ngày) trước khi bắt đầu điều trị với clonidin. Vì clonidin gây chậm nhịp tim và ức chế dẫn truyền nhĩ thất nên phải hết sức thận trọng khi phối hợp với guanethidin, thuốc chẹn kênh calci, glycosid tim.

Những thuốc chống trầm cảm ba vòng làm tăng nguy cơ của đáp ứng tăng huyết áp khi ngừng clonidin đột ngột.

Những thuốc giảm đau gây ngủ có thể làm tăng tác dụng gây hạ huyết áp của clonidin. Ethanol và barbiturat có thể làm tăng sự ức chế hệ thần kinh trung ương.

Tiêm ngoài màng cứng clonidin có thể kéo dài tác dụng phong bế cảm giác và vận động của những thuốc gây tê.

Clonidin có thể làm tăng tác dụng của alcol và thuốc an thần.

Clonidin có tác dụng hiệp đồng với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác nên khi phối hợp cần phải chỉnh liều cẩn thận.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 ^{o}C và tránh ánh sáng.

Dung dịch để tiêm truyền ngoài màng cứng được cung cấp là một dung dịch nước không chứa chất bảo quản, không có chất gây sốt, vô khuẩn (pH 5 - 7).

Quá liều và xử trí

Những triệu chứng quá liều gồm: Nhịp tim chậm, ức chế hệ thần kinh trung ương, hạ nhiệt, ỉa chảy, ức chế hô hấp, ngừng thở.

Việc điều trị chủ yếu là để hỗ trợ và chữa triệu chứng. Sự hạ huyết áp thường đáp ứng với truyền dịch tĩnh mạch hoặc đặt người bệnh ở tư thế Trendelenburg (chậu hông cao hơn đầu). Có thể dùng naloxon để điều trị sự ức chế hệ thần kinh trung ương và/hoặc ngạt thở; tiêm tĩnh mạch với liều 0,4 - 2 mg, tiêm nhắc lại tùy theo sự cần thiết hoặc dùng dưới dạng dung dịch tiêm truyền.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Tepirace.

CLOPIDOGREL

Tên chung quốc tế: Clopidogrel.

Mã ATC: B01AC04.

Loại thuốc: Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 75 mg; 300 mg.

Dạng uống có thể ở các loại muối khác nhau với liều tính theo dạng base: 75 mg clopidogrel tương đương 111,86 mg clopidogrel besilat; 97,86 mg clopidogrel bisulfat; 83,50 mg clopidogrel hydroclorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clopidogrel là một dẫn chất thienopyridin có cấu trúc và tác dụng dược lý tương tự ticlopidin, là chất ức chế kết tập tiểu cầu.

Clopidogrel là tiền chất (prodrug) với tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu phụ thuộc vào chuyển hóa ở gan thành chất chuyển hóa thiol có hoạt tính.

Chuyển hóa sinh học xảy ra qua 2 bước: Clopidogrel bị oxy hóa ban đầu thành chất chuyển hóa trung gian là 2-oxo-clopidogrel, sau đó chuyển hóa tiếp thành chất chuyển hóa thiol có hoạt tính. Con đường chuyển hóa liên quan một số isoenzym cytochrom P_{450} (ví dụ như CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6).

Clopidogrel là một chất ức chế thụ thể adenosin diphosphat (ADP receptor), chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel gắn chọn lọc và không cạnh tranh với ái lực thấp vào vị trí P2Y12 của thụ thể ADP trên bề mặt tiểu cầu, do đó sẽ ức chế sự gắn của ADP vào thụ thể và dẫn tới ức chế hoạt hóa phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa tiểu cầu, phức hợp này cần thiết để gắn fibrinogen -

tiểu cầu làm ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel còn ức chế giải phóng hạt đặc (chứa ADP, calci và serotonin) tiểu cầu qua trung gian ADP và hạt alfa (chứa fibrinogen và thrombospondin), các hạt này chứa các chất có tác dụng tăng cường ngưng tập tiểu cầu. Tiểu cầu tiếp xúc với clopidogrel duy trì ảnh hưởng đến hết đời sống của tiểu cầu (7 - 10 ngày). Không giống như aspirin, clopidogrel và ticlopidin ức chế ngưng tập tiểu cầu không bất hoạt cyclooxygenase để ngăn chặn tổng hợp prostaglandin và thromboxan A.

Clopidogrel có hiệu quả hơn aspirin để làm giảm nguy cơ các tai biến tim mạch và có độ an toàn tương tự. Tuy vậy, nhiều nhà lâm sàng vẫn chọn aspirin ưu tiên khi điều trị lâu dài kháng tiểu cầu trong bệnh mạch vành vì rẻ và không có chống chỉ định. Do clopidogrel an toàn hơn ticlodipin và có thể dùng 1 lần/ngày (trong khi ticlopidin dùng 2 lần/ngày), nên nhiều nhà lâm sàng ưu tiên dùng clopidogrel hơn ticlopidin.

Khi uống liều hàng ngày clopidogrel 75 mg, tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu xuất hiện trong ngày điều trị đầu tiên và đạt được ức chế 40 - 60% ở mức ổn định khoảng 3 - 7 ngày. Sau khi ngừng thuốc, sự ngưng tập tiểu cầu và thời gian chảy máu trở về mức ban đầu trong vòng 5 ngày.

Dược động học

Clopidogrel hấp thu nhanh và không hoàn toàn qua đường uống, lượng hấp thu ít nhất 50% liều uống. Khi uống liều 75mg clopidogrel, nồng độ clopidogrel trong huyết tương ở thời điểm 2 giờ sau khi uống rất thấp, thường dưới giới hạn định lượng (0,00025 mg/lít). Nồng độ cao nhất của chất chuyển hóa chính trong huyết tương của clopidogrel (dẫn chất acid carboxylic không hoạt tính đối với ngưng tập tiểu cầu) là 3 mg/lít ở thời điểm 1 giờ sau khi uống.

Clopidogrel là tiền chất và được chuyển hóa qua gan, phần lớn thành dẫn chất carboxylic acid là chất chuyển hóa không hoạt tính. Chuyển hóa qua gan bởi isoenzym cytochrome P_{450} bao gồm CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6. Chất chuyển hóa có hoạt tính là một dẫn chất thiol, nhưng rất không ổn định nếu tách ra khỏi huyết tương. Clopidogrel và chất chuyển hóa chính gắn với protein huyết tương tỷ lệ cao (98% và 94%).

Clopidogrel và các chất chuyển hóa được thải trừ qua nước tiểu và phân. Khoảng 50% liều uống được thải trừ qua nước tiểu và 46% thải trừ qua phân. Nửa đời thải trừ của chất chuyển hóa chính là 8 giờ sau khi uống liều đơn và liều lặp lại.

Nghiên cứu dược động học của chất chuyển hóa chính cho thấy sinh khả dụng của clopidogrel không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Dược lý học di truyền: Tính đa hình thái gen của CYP2C19 có thể ảnh hưởng đến đáp ứng dược động học và dược lực học của clopidogrel.

CYP2C19 tham gia vào tạo cả 2 chất chuyển hóa có hoạt tính và chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel. Dược động học và tác dụng kháng tiểu cầu của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel khi định lượng bằng thực nghiệm ngưng tập tiểu cầu ngoài cơ thể khác nhau tùy theo genotyp của CYP2C19. Các biến thể di truyền của enzym CYP_{450} khác cũng có thể tác động đến tạo chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel.

Alen CYP2C19*1 tương ứng với chức năng chuyển hóa đầy đủ, trong khi đó alen CYP2C19*2 và CYP2C19*3 không có chức năng. Tỷ lệ những người mang alen CYP2C19 giảm chức năng trong quần thể chung phụ thuộc vào chủng tộc. Đa số những người có chuyển hóa kém da trắng (85%), châu Á (99%) có alen giảm chức năng CYP2C19*2 và CYP2C19*3. Các alen khác ít chức năng và cũng ít gặp hơn.

Nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh nhân có tình trạng chuyển hóa kém và trung gian có tỷ lệ cao biến cố tim mạch (tử vong, nhồi máu cơ tim và đột quỵ) hoặc huyết khối do đặt stent so với người có chuyển hóa mạnh.

Chỉ định

Dự phòng bậc hai làm giảm nguy cơ tai biến tim mạch sau nhồi máu cơ tim, đột quỵ và bệnh lý động mạch ngoại biên. Clopidogrel được lựa chọn thay thế aspirin trong dự phòng các biến cố tim mạch, mạch não ở những bệnh nhân cần dự phòng bằng thuốc kháng tiểu cầu.

Điều trị hội chứng mạch vành cấp (đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên và nhồi máu cơ tim có ST chênh lên).

Điều trị hội chứng đau thắt ngực ổn định mạn tính: Clopidogrel được sử dụng thay thế aspirin ở những bệnh nhân có đau thắt ngực ổn định mạn tính không thể dung nạp aspirin. Những bệnh nhân bệnh mạch vành có triệu chứng với nguy cơ cao dẫn tới biến cố tim mạch nên phối hợp aspirin với clopidogrel.

Các tình trạng vữa xơ động mạch và thiếu máu cơ tim khác: Clopidogrel được khuyến cáo sử dụng như một thuốc chống kết tập tiểu cầu thay thế hoặc phối hợp với aspirin trong dự phòng huyết khối ở bệnh nhân sau phẫu thuật bắc cầu mạch vành sử dụng tĩnh mạch hiển ghép nối.

Phối hợp với aspirin để dự phòng tái hẹp mạch sau can thiệp mạch qua da và đặt stent mạch vành.

Clopidogrel có thể được lựa chọn trong liệu pháp kháng tiểu cầu ở những bệnh nhân thay van tim nhân tạo mà không thể dùng aspirin hoặc dùng aspirin nhưng có biến chứng huyết khối.

Chống chỉ định

Bệnh nhân được biết dị ứng với clopidogrel hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc. Biểu hiện chảy máu bệnh lý hoạt động (ví dụ loét dạ dày - tá tràng, chảy máu nội sọ).

Thận trọng

Do clopidogrel làm kéo dài thời gian chảy máu, cần thận trọng khi sử dụng cho những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu do chấn thương, phẫu thuật, hoặc chảy máu bệnh lý như loét dạ dày tá tràng, chảy máu nội nhãn, chảy máu nội sọ. Nếu bệnh nhân cần phẫu thuật, phải ngừng thuốc trước 5 ngày.

Khi nghi có xuất huyết hoặc rối loạn về huyết học trong quá trình điều trị bằng clopidogrel phải xét nghiệm số lượng hồng cầu và các xét nghiệm thích hợp khác.

Xuất huyết giảm tiểu cầu (trong vòng 2 tuần điều trị đầu tiên) đã xảy ra ở một số trường hợp dẫn tới tử vong, trong trường hợp xảy ra xuất huyết giảm tiểu cầu cần thay huyết tương cấp cứu.

Ở những bệnh nhân có tiền sử cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quỵ, có nguy cơ tái phát cơn thiếu máu não cục bộ, nếu kết hợp điều trị dự phòng bằng aspirin phối hợp với clopidogrel tăng hiệu quả so với dùng clopidogrel đơn thuần mà còn làm tăng nguy cơ chảy máu lớn.

Nguy cơ chảy máu tiêu hóa tăng khi sử dụng clopidogrel, do đó phải thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có tổn thương ở đường tiêu hóa có xu hướng chảy máu như bị loét. Trong thời gian điều trị bằng clopidogrel cũng cần thận trọng nếu sử dụng các thuốc khác có nguy cơ gây loét đường tiêu hóa.

Những bệnh nhân có suy gan hoặc suy thận cũng cần sử dụng thận trọng. Cho đến nay, có rất ít các thông tin liên quan đến tính an toàn của clopidogrel đối với các đối tượng này.

Cần thông báo cho bệnh nhân biết họ dễ bị bầm tím và chảy máu, thời gian chảy máu kéo dài trong thời gian sử dụng clopidogrel. Bệnh nhân cũng cần thông báo cho thầy thuốc và nha sĩ rằng họ

đang sử dụng clopidogrel trước khi họ phải phẫu thuật hoặc dùng thuốc khác.

Ở bệnh nhân đang dùng thuốc kháng tiểu cầu 2 thuốc (clopidogrel và aspirin) sau đặt stent giải phóng thuốc chậm, có một số bằng chứng cho thấy tỷ lệ huyết khối muộn trong stent (thường dẫn tới nhồi máu cơ tim và/hoặc tử vong) tăng cao sau khi ngừng clopidogrel, ngay cả ở những bệnh nhân đã điều trị dài ngày. Thời gian điều trị tối ưu 2 thuốc kháng tiểu cầu còn chưa được biết, có thể tiếp tục vô hạn định ở những người có nguy cơ chảy máu thấp. Mặc dù thường khuyến cáo ngừng clopidogrel trước dự định phẫu thuật, nên cân nhắc dựa trên nguy cơ chảy máu của từng bệnh nhân để quyết định.

Thời kỳ mang thai

Thực nghiệm trên thỏ và chuột không thấy ảnh hưởng của clopidogrel gây độc tính cho thai nhi. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào tiến hành trên phụ nữ có thai. Do đó, chỉ sử dụng clopidogrel cho những phụ nữ có thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Thực nghiệm trên động vật cho thấy clopidogrel và chất chuyển hóa được bài tiết qua sữa. Cho đến nay, chưa có thông tin cho biết clopidogrel có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do đó cần cân nhắc việc ngừng cho con bú trong thời gian dùng clopidogrel hoặc ngừng clopidogrel tùy thuộc vào mức độ cần thiết phải dùng thuốc ở người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chảy máu là ADR thường gặp nhất của clopidogrel, chảy máu có thể xảy ra ở bất kỳ vị trí nào. Nguy cơ chảy máu phụ thuộc nhiều yếu tố, bao gồm cả những thuốc dùng kèm có thể ảnh hưởng đến tình trạng đông máu và tính nhạy cảm của bệnh nhân.

Rất thường gặp, 3/100 < ARD < 10/100

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa có thể đến 27%, có thể gặp đau bụng, nôn, chán ăn, viêm dạ dày, táo bón.

Tim mạch: Đau ngực (8%), phù mạch (4%), tăng huyết áp (4%).

Hệ thần kinh trung ương: Đau đầu (3 - 8%), chóng mặt (2 - 6%), mệt mỏi (3%), đau mỏi người (6%).

Da: Ngứa (4%), ban đỏ (3%).

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng cholesterol máu (4%).

Tiết niệu: Nhiễm khuẩn tiết niệu (3%).

Huyết học: Chảy máu (lớn 4%, nhỏ 5%), ban đỏ (5%), chảy máu cam (3%).

Gan: Bất thường chức năng gan (< 3%).

Cơ và xương: Đau khớp (6%), đau lưng (6%).

Hô hấp: Khó thở (5%), viêm mũi (4%), viêm phế quản (4%), nhiễm trùng hô hấp trên (9%).

Hội chứng giả cúm (8%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 3/100

Tim mạch: Rung nhĩ, suy tim, nhịp nhanh, ngất.

Thần kinh: Sốt, mất ngủ, chóng mặt, lo âu.

Da: Chàm.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng uric máu, goute.

Tiêu hóa: Táo bón, chảy máu tiên hóa, nôn.

Tiết niệu: Viêm bàng quang.

Huyết học: Thiếu máu, chảy máu.

Thần kinh cơ xương: Chuột rút, đau dây thần kinh, yếu cơ.

Mắt: Đục thủy tinh thể, viêm kết mạc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Các ADR này ít gặp nhưng trầm trọng, có thể đe dọa tính mạng: Suy gan cấp, mất bạch cầu hạt, dị ứng, phản vệ, phát ban, phù mạch, thiếu máu, tăng bilirubin máu, co thắt phế quản, hồng ban đa dạng nhiễm sắc, chảy máu màng phổi, viêm gan, viêm phổi kẽ, chảy máu nội sọ, hoại tử thiếu máu cục bộ, chảy máu nội nhãn, viêm tụy, hội chứng Stevens-Johnson, giảm tiểu cầu, xuất huyết giảm tiểu cầu, hoại tử da nhiễm độc, viêm mạch, giảm bạch cầu trung tính trầm trọng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi định kỳ các thông số các dấu hiệu thiếu máu, hemoglobin, hematocrit trong quá trình điều trị bằng clopidogrel.

Thay huyết tương cấp cứu trong trường hợp xuất huyết giảm tiểu cầu.

Liều lượng và cách dùng

Liều được tính theo clopidogrel, phải chú ý đến dược lý học di truyền ở người chuyển hóa kém.

Liều uống hàng ngày ở người lớn là 75 mg/ngày.

Sau nhồi máu cơ tim, đột quỵ; bệnh lý động mạch ngoại biên: 75 mg/ngày, uống 1 lần.

Hội chứng mạch vành cấp:

Đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên: Nếu bệnh nhân được lựa chọn can thiệp mạch vành qua da, liều nạp ban đầu 300 mg trước khi can thiệp ít nhất 2 giờ, sau đó 75 mg/ngày (phối hợp với 75 - 325 mg aspirin/ngày). Nếu bệnh nhân không thể dùng aspirin thì dùng liều đầu tiên clopidogrel 300 - 600 mg trước can thiệp ít nhất 24 giờ, sau đó là 75 mg/ngày, kéo dài ít nhất 12 tháng.

Nhồi máu cơ tim có ST chênh lên: Nếu bệnh nhân điều trị bảo tồn thì uống clopidogrel 75 mg/ngày (phối hợp với aspirin 75 mg - 162 mg/ngày). Thời gian điều trị < 28 ngày, thường là cho đến khi ra viện. Có thể dùng 1 liều đầu tiên 300 - 600 mg/ngày nếu bệnh nhân có chỉ định can thiệp mạch vành. Sau can thiệp mạch vành, bệnh nhân tiếp tục uống 75 mg/ngày, kéo dài ít nhất 12 tháng.

Đặt stent động mạch vành ở bệnh nhân không có nguy cơ cao chảy máu hoặc có vấn đề về dung nạp clopidogrel: Thời gian điều trị lý tưởng là 12 tháng sau đặt stent giải phóng thuốc chậm, liều điều trị hàng ngày. Thời gian điều trị tối thiểu 1 tháng nếu đặt stent kim loại trần, 3 tháng với đặt stent giải phóng sirolimus và 6 tháng nếu stent giải phóng paclitaxel. Nếu ngừng thuốc điều trị sớm có thể dẫn tới huyết khối trong stent và nhồi máu cơ tim (gây nhồi máu cơ tim và/hoặc tử vong).

Hiệu chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận, người già là không cần thiết.

Liều dùng cho trẻ em: Chưa có thông tin về liều tối ưu cho trẻ em, các thông tin về liều ở trẻ em rất hạn chế, cần có các nghiên cứu tiếp tục. Nghiên cứu cho thấy trẻ < 24 tháng dùng 0,2 mg/kg/ngày, dùng 1 lần/ngày có hiệu quả tương đương như người lớn dùng liều thông thường. Đối với trẻ em > 2 tuổi, chưa có liều tối ưu được khuyến cáo, tuy nhiên không được dùng liều cao hơn của người lớn, có thể dùng liều ban đầu 1 mg/kg, sau đó hiệu chỉnh tùy theo đáp ứng.

Tương tác thuốc

Tương tác dược động học:

Các thuốc ảnh hưởng hoặc chuyển hóa bởi cytochrom P_{450} có thể gây tương tác dược động học, do clopidogrel ức chế chuyển hóa của isoenzym CYP2C19 làm tăng nồng độ các thuốc sau: phenytoin, tamoxifen, tolbutamid, warfarin, torsemid, fluvastatin, thuốc chống viêm không steroid.

Các thuốc ức chế CYP2C19 (ví dụ omeprazol, cimetidin, fluconazol, ketoconazol, etravirin, felbamat, fluoxetin, fluvoxamin) có thể làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương của clopidogrel và làm giảm tác dụng kháng tiểu cầu.

Tăng tác dụng/độc tính:
Clopidogrel có thể làm tăng tác dụng/độc tính của các thuốc sau: thuốc chống đông, thuốc chống tiểu cầu, thuốc hủy cục máu đông, drotrecogin alfa, ibritumomab, salicylat, tositumomab, warfarin.
Tác dụng của clopidogrel tăng lên khi dùng cùng các thuốc sau: dasatinib, thuốc chống viêm không steroid, ethyl ester của acid omega-3, pentosan natri polysulfat, prostacyclin, dẫn chất rifamycin.
Sử dụng clopidogrel phối hợp với cilostazol có thể cộng hợp tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu. Do đó cần thận trọng khi sử dụng phối hợp cilostazol với clopidogrel, đồng thời phải theo dõi thời gian chảy máu nếu có phối hợp.
Giảm tác dụng:
Thuốc ức chế bơm proton có thể gây tương tác dược động học với clopidogrel (làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel) và tương tác dược lực học (làm giảm tác dụng kháng tiểu cầu), do thuốc ức chế bơm proton ức chế CYP2C19 làm cho giảm tác dụng của clopidogrel.
Tác dụng của clopidogrel có thể giảm đi khi dùng kèm các thuốc sau: Các thuốc chẹn kênh calci, kháng sinh nhóm macrolid, thuốc chống viêm không steroid, thuốc ức chế bơm proton, các thuốc ức chế CYP2C19.
Tránh phối hợp: Nhà sản xuất khuyến cáo tránh phối hợp clopidogrel với những thuốc được biết có tác dụng ức chế CYP2C19 như omeprazol, cimetidin, fluconazol, ketoconazol, voriconazol, etravirin, felbamat, fluoxetin, fluvoxamin, ticlopidin.
Tương tác với một số thảo dược: Một số thảo dược làm tăng tác dụng kháng tiểu cầu của clopidogrel: Cỏ linh lăng, cây hồi, quả việt quất, cây dứa, húng chanh, dầu quả anh thảo, tỏi, nghệ, gừng, sâm, bạch quả, hạt nho, trà xanh, hạt dẻ, cam thảo, đinh hương đỏ, tần bì, cỏ ba lá, liễu.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở 25 ^{o}C, cho phép bảo quản trong khoảng 15 - 30 ^{o}C.

Quá liều và xử trí
Quá liều clopidogrel có thể dẫn tới chảy máu kéo dài và biến chứng của chảy máu. Thực nghiệm trên động vật đã cho thấy các biểu hiện của quá liều. Các triệu chứng của quá liều clopidogrel là nôn, mệt lả, khó thở, chảy máu tiêu hóa. Thực nghiệm cho thấy một liều uống clopidogrel 1 500 mg hoặc 2 000 mg/kg đã gây tử vong cho chuột nhắt và chuột cống; liều 3 000 mg/kg gây tử vong cho khỉ đầu chó.
Xử trí quá liều clopidogrel bằng truyền tiểu cầu để làm đối kháng tác dụng dược lý của clopidogrel.

Thông tin qui chế
Clopidogrel có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

CLORAL HYDRAT

Tên chung quốc tế: Chloral hydrate.

Mã ATC: N05CC01.

Loại thuốc: Thuốc an thần gây ngủ.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nang 250 mg, 500 mg; sirô 50 mg/ml, 100 mg/ml;
Thuốc đạn 325 mg, 500 mg, 650 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Cloral hydrat là thuốc an thần gây ngủ thuộc nhóm các tác nhân gây ức chế hệ thần kinh trung ương không chọn lọc. Thuốc có tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương tương tự paraldehyd và barbiturat. Cơ chế tác dụng của thuốc chưa được biết đầy đủ. Tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của cloral hydrat được cho là do chất chuyển hoá của nó là tricloroethanol có hoạt tính. Tùy thuộc liều lượng, thuốc có tác dụng gây trấn tĩnh hoặc buồn ngủ (an thần), ngủ (gây ngủ sinh lý), vô thức, hôn mê, mê phẫu thuật, suy hô hấp và mất điều hòa tim mạch gây tử vong. Ngoài tác dụng gây ngủ, trước kia thuốc còn được dùng để an thần cho trẻ em trước khi làm một số thủ thuật. Thuốc rất kích ứng da và niêm mạc, có vị khó chịu, gây buồn nôn và đôi khi nôn nếu thuốc không được pha loãng và uống lúc đói. Thuốc ít có tác dụng giảm đau, ít có tác dụng chống co giật. Hiện nay thuốc ít được dùng.
Dược động học
Hấp thu: Cloral hydrat hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa sau khi uống hoặc đặt thuốc ở hậu môn. Chưa biết nồng độ huyết tương của cloral hydrat (hoặc của chất chuyển hoá chính tricloroethanol) cần thiết để gây an thần hoặc ngủ. Khi uống liều duy nhất 15 mg/kg, nồng độ đỉnh tricloroethanol trong huyết tương dao động từ 7 - 10 microgam/ml. Uống 500 mg tới 1 g cloral hydrat gây ngủ trong vòng 30 phút đến 1 giờ và kéo dài khoảng 4 - 8 giờ.
Phân bố: Đã tìm thấy cloral hydrat và/hoặc chất chuyển hoá có hoạt tính tricloroethanol trong dịch não tuỷ, máu trong dây nhau, máu thai nhi, và nước ối. Chỉ một lượng nhỏ chất chuyển hoá có hoạt tính vào sữa.
Thải trừ: Cloral hydrat được chuyển hoá ở gan và hồng cầu để tạo thành tricloroethanol (là chất chuyển hoá có hoạt tính) nhờ chủ yếu vào alcol dehydrogenase ở gan và một số enzym khác. Nửa đời huyết tương của tricloroethanol vào khoảng 8 - 11 giờ. Một lượng nhỏ cloral hydrat và một lượng lớn hơn tricloroethanol được oxy hoá thành acid tricloroacetic (là chất chuyển hoá không hoạt tính) ở gan và thận. Tricloroethanol cũng có thể liên hợp với acid glucuronic để tạo thành tricloroethanol glucuronid (acid urocloralic) là chất chuyển hoá không hoạt tính. Các chất chuyển hoá trên được bài tiết chậm vào nước tiểu. Một số tricloroethanol glucuronid có thể được bài tiết vào mật và đào thải qua phân. Cloral hydrat không bài tiết vào nước tiểu dưới dạng không chuyển hoá.

Chỉ định
Dùng trước phẫu thuật để giảm lo lắng và gây an thần và/hoặc gây ngủ. Trước đây, thuốc được dùng để điều trị chứng mất ngủ. Tuy nhiên, thuốc này chỉ có tác dụng gây ngủ khi sử dụng trong thời gian ngắn. Nếu dùng dài ngày trên 2 tuần sẽ mất hiệu lực. Hiện nay đã có nhiều thuốc khác tốt hơn thay thế.

Chống chỉ định
Người suy gan và suy thận nặng.
Người bị bệnh tim, nghiện rượu, nghiện ma túy. Không dùng dạng uống cho bệnh nhân viêm thực quản, viêm hoặc loét dạ dày, tá tràng.
Không dùng dạng thuốc đặt trực tràng cho người viêm đại tràng vì bệnh có thể nặng thêm.
Người có tiền sử đặc ứng hoặc mẫn cảm với cloral hydrat.

Thận trọng
Không nên dùng liều cao cloral hydrat cho người bị bệnh tim nặng. Khi dùng liên tục liều điều trị, chưa thấy tác động xấu đến tim.
Phải dùng thận trọng cloral hydrat cho người bị suy sụp tinh thần nặng, có khuynh hướng tự sát, hoặc có tiền sử nghiện thuốc, nghiện rượu.
Cloral hydrat được dùng cho trẻ em để gây an thần trong một số thủ thuật về răng và nội khoa. Tuy nhiên không khuyến cáo dùng thuốc này cho trẻ em khi cần phải lặp lại liều, vì các chất chuyển hóa tricloroethanol và acid tricloracetic tích lại có tiềm năng gây ức chế quá mức thần kinh trung ương, tăng bilirubin tự do và liên hợp ở

trẻ sơ sinh, giảm bilirubin gắn với albumin và góp phần gây nhiễm acid chuyển hóa.

Đã có báo cáo về tử vong ở trẻ em liên quan đến sử dụng cloral hydrat để gây an thần trước khi tiến hành các thủ thuật chẩn đoán hoặc điều trị. Vì vậy chỉ dùng thuốc này cho trẻ em tại các cơ sở y tế để có điều kiện theo dõi mức tỉnh táo của trẻ cho tới khi có thể xuất viện.

Bệnh nhân cao tuổi thường có vấn đề về chức năng gan và thận, cần phải giảm liều. Thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc vì thuốc có tác dụng gây buồn ngủ.

Thời kỳ mang thai

Sử dụng kéo dài cloral hydrat trong thời kỳ mang thai có thể gây cho trẻ sơ sinh phụ thuộc vào thuốc. Vì vậy cloral hydrat không nên dùng trong khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Cloral hydrat tiết vào sữa mẹ và có thể gây ngủ gà ở trẻ nhỏ khi mẹ dùng thuốc này. Thuốc không nên dùng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Buồn nôn, nôn, đau dạ dày.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Phản ứng dị ứng (ban da), lóng ngóng, loạng choạng, tiêu chảy, chóng mặt, mất điều hòa, ngủ lơ mơ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Lú lẫn, ảo giác, kích động bất thường.

Liều lượng và cách dùng

Dùng uống hoặc đặt trực tràng.

Cách dùng thuốc theo đường uống: Nuốt cả viên với cốc nước đầy (240 ml), liều siro cần hòa loãng vào 120 ml nước để giảm kích ứng dạ dày.

Không dùng đồ uống có rượu; chỉ dùng trong thời gian ngắn; nếu dùng dài ngày, khi ngừng phải giảm dần để tránh triệu chứng cai thuốc.

Người lớn:

Gây ngủ: Uống, 500 mg đến 1 000 mg trước khi đi ngủ từ 15 đến 30 phút. Liều tối đa không nên vượt quá 2 g/ngày. Đặt hậu môn: 0,65 - 1,3 g, đặt 30 phút trước khi đi ngủ.

An thần ban ngày: 250 mg, uống 3 lần trong ngày sau bữa ăn. Đặt hậu môn: 325 - 650 mg, 3 lần mỗi ngày (liều tối đa mỗi ngày 1 950 mg).

An thần trước phẫu thuật: Uống 500 mg đến 1000 mg trước phẫu thuật 30 phút.

Xử trí các triệu chứng cai rượu: Liều uống thông thường: 500 mg - 1 g, lặp lại cách nhau 6 giờ một lần nếu cần cho tới liều tối đa 2 g /ngày.

Trẻ em:

Gây ngủ: Uống 50 mg/kg (liều đơn tối đa 1 g). Đặt hậu môn: 325 mg/18 kg, 1 lần mỗi ngày trước khi đi ngủ.

An thần: Uống 8 mg/kg, 3 lần mỗi ngày (liều tối đa 500 mg, 3 lần mỗi ngày). Đặt hậu môn 325 mg/36 kg, không vượt quá 1 liều trong 24 giờ.

Trước khi tiến hành các thủ thuật về răng hoặc nội khoa: Uống liều thông thường 20 - 25 mg/kg thể trọng trước khi làm thủ thuật (không vượt quá 1 liều 1 g ở nhũ nhi hoặc 1 liều 2 g ở trẻ em). Đặt hậu môn 25 - 100 mg/kg/liều trước khi làm thủ thuật (không vượt quá 1 liều 1 g ở nhũ nhi hoặc 1 liều 2 g ở trẻ em).

Tương tác thuốc

Khi dùng cloral hydrat cùng với các chất chống đông máu, nhất là cùng với warfarin có thể dẫn đến làm tăng tác dụng giảm prothrombin huyết của warfarin do acid tricloroacetic, là chất chuyển hoá của cloral hydrat đã đẩy warfarin ra khỏi vị trí gắn với albumin huyết tương nên làm tăng nhất thời warfarin tự do trong huyết tương. Như vậy, nếu phối hợp, nên giảm liều thuốc chống đông máu hoặc thay cloral hydrat bằng một thuốc gây ngủ khác (chẳng hạn như một benzodiazepin) không ảnh hưởng đến chống đông máu.

Trong vòng 24 giờ sau khi uống cloral hydrat, khi tiêm tĩnh mạch furosemid cho một số người bệnh bị nhồi máu cơ tim và suy tim sung huyết thấy có phản ứng như vã mồ hôi, nóng bừng và huyết áp biến đổi bao gồm cả tăng huyết áp. Do đó, nên dùng một thuốc gây ngủ khác (thí dụ 1 benzodiazepin) khi cần phải tiêm furosemid tĩnh mạch.

Cloral hydrat và rượu ức chế chuyển hóa lẫn nhau và kéo dài ức chế thần kinh trung ương, có thể gây giãn mạch và hạ huyết áp.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản 15 - 30 ^{o}C, trong đồ đựng kín, dạng sirô không được để đóng băng.

Tương kỵ

Cloral hydrat tương kỵ với kiềm, kiềm thổ, carbonat kiềm, barbiturat hòa tan, borax, tanin, iodid, tác nhân oxy hóa, permanganat, và rượu (cloral cồn có thể kết tủa bên ngoài). Nó tạo thành dạng hỗn dịch chất lỏng khi nghiền nhỏ thuốc với một vài thành phần hữu cơ như camphor, menthol, phenazon, phenol, thymol, và các muối quinin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Nôn, có khi gây hoại tử dạ dày, suy hô hấp, loạn nhịp tim, hạ nhiệt, đồng tử co, hạ huyết áp và hôn mê. Nếu người bệnh sống được có thể bị vàng da do tổn thương gan và bị albumin niệu do tổn thương thận. Liều 4 g có thể gây những bệnh lý trầm trọng và 10 g có thể gây tử vong.

Xử trí:

Rửa dạ dày. Nếu hôn mê, phải đặt nội khí quản trước khi rửa dạ dày.

Sử dụng các biện pháp hỗ trợ hô hấp và tuần hoàn. Duy trì thân nhiệt bình thường.

Hô hấp nhân tạo với oxy, nếu cần thiết.

Liên tục theo dõi tim là quan trọng, nhất là với bệnh nhân có bệnh tim.

Bồi phụ nước và điện giải, duy trì tốt lưu lượng nước tiểu.

Có thể phải dùng thận nhân tạo để thúc đẩy đào thải tricloroethanol.

Thông tin qui chế

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

CLORAMBUCIL

Tên chung quốc tế: Chlorambucil.

Mã ATC: L01AA02.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, nhóm alkyl hóa, dẫn chất mù tạc nitrogen (nitrogen mustard).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén hoặc viên bao đường: 2 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clorambucil là một thuốc alkyl hóa ngăn cản sự sao chép ADN và

sự phiên mã ARN, do đó làm rối loạn sự tổng hợp acid nucleic. Thuốc có tác dụng không đặc hiệu với các pha của chu kỳ phân chia tế bào và cũng gây độc cả cho các tế bào không tăng sinh.
Chất chuyển hóa chủ yếu của clorambucil (acid phenylacetic mù tạc nitrogen) cũng là một hợp chất alkyl hóa có 2 nhóm chức năng và có tác dụng chống ung thư gần bằng clorambucil trên một số dòng tế bào ung thư ở người. Do đó, chất chuyển hóa này có thể góp phần vào tác dụng chống ung thư của clorambucil *in vivo*.
Clorambucil cũng có một số tác dụng ức chế miễn dịch, chủ yếu do ức chế các tế bào lympho. Thuốc có tác dụng chậm nhất và ít độc nhất so với các dẫn chất mù tạc nitrogen hiện có.
Dược động học
Clorambucil hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hoá. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 1 giờ, còn nồng độ đỉnh của acid phenylacetic mù tạc nitrogen đạt được sau 2 - 4 giờ. Lúc này, nồng độ của chất chuyển hóa thường cao hơn nồng độ của clorambucil 45%.
Thể tích phân bố của clorambucil là 0,14 - 0,24 lít/kg.
Clorambucil và chất chuyển hóa liên kết mạnh với protein trong huyết tương và trong mô. Trong huyết tương, chúng liên kết với protein đến 99%. Clorambucil qua được hàng rào nhau thai, nhưng còn chưa biết có vào được sữa hay không.
Clorambucil được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Cả clorambucil và acid phenylacetic mù tạc nitrogen đều bị hydroxyl hóa thành các dẫn chất monohydroxy và dihydroxy. Nửa đời của clorambucil là 1,5 giờ, còn của acid phenylacetic mù tạc nitrogen là 2,5 giờ.
Clorambucil bị thải trừ qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hoá (15% đến 60%), chỉ có 1% ở dạng clorambucil và acid phenylacetic mù tạc nitrogen.
Sinh khả dụng của clorambucil là 70 - 80% và bị giảm còn 10 - 20% khi dùng với thức ăn. Tránh dùng clorambucil với thức ăn có tính acid, các đồ ăn nóng và cay.
Clorambucil không thể thẩm tích được.

Chỉ định
Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho, u lympho ác tính không Hodgkin, bệnh Hodgkin, bệnh macroglobulin huyết và một số bệnh không thuộc ung thư như hội chứng thận hư tái phát nhiều lần hoặc phụ thuộc hoặc kháng corticosteroid. Ngoài ra, clorambucil đã được dùng trong viêm màng mạch nho vô căn dai dẳng, hội chứng Behcet, thiếu máu tan máu tự miễn do ngưng kết tố lạnh, bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh viêm khớp dạng thấp mạn tính thể nặng không đáp ứng với điều trị thông thường, bệnh viêm mạch kèm viêm khớp dạng thấp. Còn dùng chữa bệnh u sùi dạng nấm.

Chống chỉ định
Suy tủy xương nặng, rối loạn chuyển hóa porphyrin.
Bệnh nhân mẫn cảm với thuốc, hoặc mẫn cảm chéo với thuốc alkyl hóa khác.
Bệnh nhân không đáp ứng với điều trị clorambucil trước đó.

Thận trọng
Cần thông báo cho người bệnh biết là dùng thuốc có thể gây ra rất nhiều tai biến. Vì vậy, không bao giờ được tự ý dùng thuốc và phải dùng thuốc theo đúng chỉ định của thầy thuốc.
Suy tủy xương làm giảm các loại huyết cầu, giảm bạch cầu dễ dẫn đến nhiễm khuẩn, giảm tiểu cầu dễ dẫn đến xuất huyết là tác dụng độc hại thường gặp và nặng nhất khi dùng clorambucil. Cần theo dõi hàng tuần số lượng bạch cầu và tiểu cầu trong quá trình điều trị.
Không nên dùng clorambucil đủ liều như thường lệ nếu dùng sau một liệu trình đầy đủ chiếu tia xạ hoặc sau khi dùng hóa chất phối hợp nhiều thuốc tấn công. Tuy vậy, clorambucil có thể dùng với liều thông thường cùng với liều thấp xạ trị, khi chiếu tia vào một vùng riêng lẻ cách xa tủy xương.
Dùng thận trọng với người bị suy giảm chức năng thận và chức năng gan.
Trẻ em bị hội chứng thận hư, người bệnh dùng liều cao và người có tiền sử co giật dễ bị co giật.
Clorambucil dễ gây kích ứng, tránh để tiếp xúc với da và niêm mạc. Nước tiểu sau khi dùng thuốc trong vòng 24 giờ, nếu dây bẩn vào quần áo cũng dễ gây kích ứng da.
Độc tính về suy giảm miễn dịch tăng ở người cao tuổi. Bắt đầu với các liều thường dùng thấp nhất ở người lớn cho người cao tuổi. Các dấu hiệu về nhiễm trùng có thể không xảy ra ở người cao tuổi, nhưng hôn mê và lú lẫn là các dấu hiệu thường thấy hơn bệnh nhiễm trùng.

Thời kỳ mang thai
Clorambucil có thể gây hại cho thai, làm thai dị dạng, nên chống chỉ định.

Thời kỳ cho con bú
Chưa biết clorambucil có tiết được vào sữa mẹ không, nhưng do thuốc gây độc hại nặng cho trẻ, nên nếu mẹ bắt buộc phải dùng thuốc thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
Huyết học: Thiếu máu, bệnh cầu thứ phát, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm lympho bào, giảm bạch cầu trung tính (25%; liên quan đến liều và thời gian sử dụng; khởi phát: 3 tuần; phục hồi: 10 ngày sau liều cuối cùng), thiếu máu. Suy tủy xương không hồi phục, ức chế tủy xương.
Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm loét miệng do tiếp xúc với thuốc.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Thần kinh trung ương: Run, co giật rung cơ, lú lẫn, vật vã, mất điều hòa, ảo giác, liệt mềm.
Da: Dị ứng, mày đay, phù mạch.
Phổi: Xơ phổi, viêm phổi kẽ.
Gan: Độc gan, vàng da.
Nội tiết, chuyển hóa: Gây tổn thương nhiễm sắc tử, nhiễm sắc thể, gây tổn hại cơ quan sinh dục như mất tinh trùng, vô kinh dẫn đến vô sinh, gây đột biến gen và quái thai
Tiết niệu: Viêm bàng quang.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Thần kinh: Cơn động kinh cục bộ hoặc toàn thân, sốt, viêm thần kinh ngoại biên.
Da: Phản ứng quá mẫn da như ban da, hồng ban đa dạng, hoại tử biểu mô, hội chứng Stevens-Johnson.
Ung thư: Ung thư thứ phát, thường gặp nhất là bệnh bạch cầu.
Mắt: Giảm thị lực và teo mắt.
Nội tiết và chuyển hóa: Vô kinh, vô sinh, hội chứng tăng tiết ADH bất thường.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Cần xét nghiệm máu hàng tuần. Đặc biệt có thể xảy ra suy tủy không hồi phục, khi tổng liều trong liệu trình xấp xỉ 6,5 mg/kg. Nếu bạch cầu dưới 3 000 hoặc tiểu cầu dưới 100 000/mm^3, thì phải ngừng thuốc. Nếu ngừng thuốc sớm thì suy tủy phục hồi được. Tiến hành điều trị hỗ trợ, truyền các thành phần máu, sử dụng kháng sinh chống nhiễm khuẩn.
Để làm giảm tai biến đường tiêu hóa, nên uống thuốc vào lúc đi ngủ và uống thuốc chống nôn. Clorambucil ít gây các rối loạn tiêu hóa, trừ khi uống một lần liều 20 mg hoặc cao hơn, thường

nhẹ và hết mặc dù tiếp tục dùng thuốc.
Các tác dụng không mong muốn về thần kinh thường hết sau khi ngừng thuốc. Nếu thấy phát ban, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, phải ngừng thuốc ngay. Viêm phổi kẽ hoặc xơ phổi thường hết sau khi ngừng thuốc và dùng corticosteroid. Tuy nhiên, có một số biến chứng phổi tiến triển, mặc dù đã ngừng thuốc và một số đã tử vong.
Để tránh bệnh ung thư thứ phát, chỉ được dùng clorambucil khi thật cần thiết, đặc biệt đối với các bệnh không phải thuộc ung thư.

Liều lượng và cách dùng
Liều dùng thông thường
Liều clorambucil phải được điều chỉnh sao cho thuốc dung nạp tốt, đáp ứng lâm sàng cao với tác dụng không mong muốn ít nhất.
Người lớn: Liều khởi đầu hoặc liều dùng trong những đợt điều trị ngắn là 0,1 - 0,2 mg/kg/ngày, uống một lần mỗi ngày trong 3 - 6 tuần, thường dùng 4 - 10 mg/ngày; hoặc có thể dùng 3 - 6 mg/m^2/ngày.
Trẻ em: Ngày 0,1 - 0,2 mg/kg hoặc 4,5 mg/m^2, uống mỗi ngày một lần.
Nếu clorambucil dùng đợt 4 tuần liền, hoặc sau một đợt điều trị tia xạ, hoặc sau khi điều trị bằng thuốc có thể gây suy tủy, hoặc nếu trước khi điều trị, số bạch cầu, tiểu cầu giảm do bệnh tủy xương, thì liều dùng không được quá 0,1 mg/kg/ngày (người lớn 6 mg). Liều lượng về sau phải được điều chỉnh, nếu cần, dựa vào huyết đồ. Liệu trình ngắn được coi là an toàn hơn liệu pháp duy trì liên tục, tuy cả hai đều có hiệu quả.
Thường điều trị theo đợt rồi nghỉ. Nếu cần điều trị duy trì, thì liều dùng phải thấp, khoảng từ 0,03 mg/kg/ngày và không được quá 0,1 mg/kg/ngày, thông thường người lớn ngày 2 - 4 mg.
Để giảm tai biến trên đường tiêu hoá, nên uống thuốc lúc đi ngủ có kèm thêm thuốc chống nôn.
Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho
Có thể dùng liều thông thường như trên, nhưng liều dùng chỉ 0,1 mg/kg/ngày.
Có thể dùng theo cách 2 tuần một lần. Liều khởi đầu là 0,4 mg/kg. Cứ sau 2 tuần lại tăng thêm 0,1 mg/kg cho đến khi có đáp ứng hoặc có biểu hiện suy tuỷ. Sau đó, điều chỉnh liều để chỉ giữ ở mức suy tủy nhẹ. Mỗi lần dùng clorambucil, kết hợp dùng prednison ngày 80 mg trong 5 ngày. Đã có trường hợp dùng clorambucil đến mức 130 mg/lần.
Nhiều thầy thuốc lại dùng theo phác đồ 4 tuần một lần. Liều khởi đầu 0,4 mg/kg. Cứ sau 4 tuần lại tăng liều lên thêm 0,2 mg/kg cho đến khi có đáp ứng hoặc có biểu hiện suy tuỷ. Sau đó, điều chỉnh liều để chỉ giữ ở mức suy tủy nhẹ. Mỗi lần dùng clorambucil, kết hợp dùng prednison, liều khởi đầu 0,8 mg/kg/ngày. Cứ sau 3 - 5 ngày, lại giảm liều prednison 0,2 mg/kg/ngày, cho đến còn 0,2 mg/kg/ngày, rồi ngừng prednison trong đợt đó. Từ liều clorambucil thứ ba, dùng prednison ngày 0,5 - 0,8 mg/kg/ngày trong 7 ngày. Đã có trường hợp dùng clorambucil đến liều 1,5 - 2 mg/kg/ngày.
Thời gian điều trị kéo dài 3 - 12 tháng cho đến khi thu được đáp ứng tối ưu. Sau 12 tháng, nếu bệnh giảm hoàn toàn thì ngừng thuốc, và dùng lại nếu bệnh tái phát; nếu bệnh chỉ giảm một phần sau 12 tháng, thì tùy tình hình, có thể điều trị tiếp hoặc chuyển sang thuốc khác.
U lympho ác tính không Hodgkin và bệnh Hodgkin
Liều dùng thông thường có thể được áp dụng. Tuy nhiên, người bệnh u lympho ác tính không Hodgkin, chỉ cần dùng liều 0,1 mg/kg/ngày; còn người bệnh bị bệnh Hodgkin, dùng liều 0,2 mg/kg/ngày. Nhiều thầy thuốc cho dùng 2 tuần một lần, liều khởi đầu 0,4 mg/kg. Cứ sau 2 tuần, lại tăng liều thêm 0,1 mg/kg cho đến khi có đáp ứng hoặc có biểu hiện suy tủy. Sau đó, điều chỉnh liều để chỉ giữ ở mức suy tủy nhẹ.
Thời gian điều trị 6 - 12 tháng. Nếu bệnh thoái lui hoàn toàn, thì ngừng điều trị, và dùng lại khi bệnh tái phát.
Bệnh macroglobulin huyết
Ngày 2 - 10 mg liên tục cho đến 9 năm.
Có thể dùng phác đồ mỗi đợt 10 ngày, mỗi ngày 8 mg/m^2 phối hợp với prednison 30 mg/m^2, cứ 6 - 8 tuần dùng một đợt. Nếu người bệnh có đáp ứng tốt thì ngừng thuốc sau 18 tháng và điều trị lại, nếu tái phát.
Các bệnh khác
Khi điều trị các bệnh khác không thuộc bệnh ung thư, cần phải chú ý là chính clorambucil là thuốc gây ung thư.
Trong hội chứng thận hư ở trẻ em, dùng liều 0,1 - 0,2 mg/kg/ngày, kèm prednison trong 8 - 12 tuần. Đối với một vài người bệnh, có thể phải thêm một đợt điều trị. Tổng liều tối đa clorambucil trong một liệu trình được khuyến cáo là 8 - 14 mg/kg.
Trong điều trị viêm màng mạch nho và những thể có liên quan như hội chứng Behcet, liều dùng là 0,1 - 0,2 mg/kg/ngày (người lớn 6 -12 mg/ngày), thường kéo dài ít nhất 1 năm.

Tương tác thuốc
Clorambucil có thể làm tăng tác dụng và độc tính của natalizumab, vắc xin sống và làm giảm tác dụng của vắc xin bất hoạt.
Trastuzumab có thể làm tăng tác dụng của clorambucil, ngược lại cây thuốc thuộc chi *Echinacea* làm giảm tác dụng của clorambucil.

Độ ổn định và bảo quản
Thuốc viên được bảo quản ở 2 - 8 °C, trong đồ bao gói kín, để nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Biểu hiện: Độc trên thần kinh, từ vật vã, mất điều hoà đến lên cơn co giật, hôn mê. Trong 4 trường hợp ngộ độc cấp ở trẻ em, không thấy rõ di chứng tổn thương thần kinh. Một người lớn đã uống liều 280 mg (4,1 mg/kg) trong 5 ngày, nhưng không có biểu hiện gì, ngoài giảm huyết cầu vừa phải và đã hồi phục trong vòng 30 ngày. Xét nghiệm thấy giảm các loại huyết cầu.
Xử trí: Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.
Dùng các biện pháp cấp cứu, hỗ trợ chung. Nên gây nôn nếu bệnh nhân mới uống thuốc và hoàn toàn tỉnh táo. Có thể tiến hành rửa dạ dày nếu bệnh nhân hôn mê và có cơn động kinh. Có thể dùng than hoạt sau khi rửa dạ dày hoặc gây nôn. Phải làm huyết đồ ít nhất 3 lần mỗi tuần cho đến khi hết triệu chứng suy tủy, xử trí các triệu chứng phát sinh. Truyền các thành phần của máu nếu cần. Thẩm tách máu không có kết quả.

CLORAMPHENICOL

Tên chung quốc tế: Chloramphenicol.

Mã ATC: J01B A01; D06AX02; D10AF03; G01AA05; S01AA01 S02AA01, S03AA08.

Loại thuốc: Kháng sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén và nang 0,25 g cloramphenicol hay cloramphenicol palmitat.

Lọ 1,0 g cloramphenicol (dạng natri succinat) để pha tiêm.
Thuốc nhỏ mắt (5 ml, 10 ml) 0,4%, 0,5% cloramphenicol.
Tuýp 5 g mỡ tra mắt 1% cloramphenicol.
Mỡ hoặc kem bôi ngoài da 1%, 5% cloramphenicol.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cloramphenicol là kháng sinh, ban đầu được phân lập từ *Streptomyces venezuelae*, nay được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp. Cloramphenicol thường có tác dụng kìm khuẩn, nhưng có thể diệt khuẩn ở nồng độ cao hoặc đối với những vi khuẩn nhạy cảm cao.

Cloramphenicol ức chế tổng hợp protein ở những vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn vào tiểu thể 50S của ribosom. Thuốc có cùng vị trí tác dụng với erythromycin, clindamycin, lincomycin, oleandomycin và troleandomycin.

Cloramphenicol cũng ức chế tổng hợp protein ở những tế bào tăng sinh nhanh của động vật có vú; tác dụng gây ức chế tủy xương có hồi phục của cloramphenicol có thể là hậu quả của ức chế tổng hợp protein trong ty thể các tế bào tủy xương. Cloramphenicol có hoạt tính ức chế miễn dịch nếu cho dùng toàn thân trước khi kháng nguyên kích thích cơ thể; tuy vậy, đáp ứng kháng thể có thể không bị ảnh hưởng đáng kể khi dùng cloramphenicol sau kháng nguyên.

Phổ kháng khuẩn

Cloramphenicol có tác dụng trên nhiều chủng vi khuẩn, mặc dù trong phần lớn các trường hợp có thể tìm được kháng sinh ít độc tính hơn để thay thế.

Vi khuẩn Gram dương: Các tụ cầu Gram dương như *S. epidermidis,* một số chủng *S. aureus,* và các liên cầu như *S. pneumoniae*, *S. pyogenes, Viridans streptococci* nhạy cảm với thuốc; Tụ cầu kháng meticilin và *Enterococcus faecalis* thường kháng thuốc. Các trực khuẩn Gram dương như *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, và một số chủng kỵ khí như *Peptococcus* và *Peptostreptococcus* spp. thường nhạy cảm.

Vi khuẩn Gram âm: Cầu khuẩn Gram âm như *Neisseria meningitidis* và *N. gonorrhoeae* nhạy cảm cao; Các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm khác bao gồm *Haemophilus influenzae* và một số chủng như *Bordetella pertussis*, *Brucella abortus*, *Campylobacter* spp., *Legionella pneumophila, Pasteurella*, *Vibrio* spp. Các chủng vi khuẩn họ Enterobacteriaceae có độ nhạy cảm rất khác nhau, nhiều chủng đã kháng mắc phải với cloramphenicol. *Pseudomonas aeruginosa* thường kháng thuốc, mặc dù *Burkholderia* spp. có thể nhạy cảm. Một số chủng Gram âm kỵ khí có thể nhạy cảm hoặc nhạy cảm trung gian, bao gồm *Bacteroides fragilis*, *Veillonella*, và *Fusobacterium* spp.

Các vi khuẩn nhạy cảm khác bao gồm *Actinomyces* spp., *Leptospira* spp., *Treponema pallidum*, *Chlamydiaceae, Mycoplasma* spp., *và Rickettsia* spp.

Cloramphenicol không có tác dụng trên nấm, protozoa và virus.

Kháng thuốc

Nhiều vi khuẩn có sự kháng thuốc cao với cloramphenicol ở Việt Nam; thuốc này gần như không có tác dụng đối với *Escherichia coli, Shigella flexneri, Enterobacter* spp., *Staphylococcus aureus, Salmonella typhi, Streptococcus pneumoniae* và ít có tác dụng đối với *Streptococcus pyogenes*.

Dược động học

Cloramphenicol được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Cloramphenicol palmitat thủy phân trong đường tiêu hóa và được hấp thu dưới dạng cloramphenicol tự do. Ở người lớn khỏe mạnh, sau khi uống liều 1 g cloramphenicol, nồng độ đỉnh trung bình cloramphenicol trong huyết tương đạt khoảng 11 microgam/ml trong vòng 1 - 3 giờ. Ở người lớn khỏe mạnh uống liều 1 g cloramphenicol, cứ 6 giờ một lần, tổng cộng 8 liều, nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình đạt khoảng 18 microgam/ml sau liều thứ 5 và trung bình đạt 8 - 14 microgam/ml trong 48 giờ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch cloramphenicol natri succinat, có sự khác nhau đáng kể giữa các cá thể về nồng độ cloramphenicol trong huyết tương, tùy theo độ thanh thải của thận. Khi tiêm tĩnh mạch liều 1 g cloramphenicol natri succinat cho người lớn khoẻ mạnh, nồng độ cloramphenicol trong huyết tương xê dịch trong khoảng 4,9 - 12 microgam/ml sau 1 giờ, và 0 - 5,9 microgam/ml sau 4 giờ.

Sau khi dùng tại chỗ ở mắt, cloramphenicol được hấp thu vào thủy dịch. Những nghiên cứu ở người bệnh đục thủy tinh thể cho thấy mức độ hấp thu thay đổi theo dạng thuốc và số lần dùng thuốc. Nồng độ thuốc trong thủy dịch cao nhất khi dùng thuốc mỡ tra mắt cloramphenicol nhiều lần trong ngày.

Cloramphenicol phân bố rộng khắp trong phần lớn mô cơ thể và dịch, kể cả nước bọt, dịch cổ trướng, dịch màng phổi, hoạt dịch, thủy dịch và dịch kính. Nồng độ thuốc cao nhất trong gan và thận. Nồng độ trong dịch não - tủy bằng 21 - 50% nồng độ trong huyết tương ở người bệnh không bị viêm màng não và bằng 45 - 89% ở người bệnh bị viêm màng não. Cloramphenicol gắn kết khoảng 60% với protein huyết tương.

Nửa đời huyết tương của cloramphenicol ở người lớn có chức năng gan và thận bình thường là 1,5 - 4,1 giờ. Vì ở trẻ đẻ non và trẻ sơ sinh, khả năng liên hợp glucuronid và thải trừ thận chưa hoàn thiện nên những liều cloramphenicol thường dùng thích hợp với trẻ lớn lại có thể gây nồng độ thuốc trong huyết tương quá cao và kéo dài ở trẻ sơ sinh. Nửa đời huyết tương là 24 giờ hoặc dài hơn ở trẻ nhỏ 1 - 2 ngày tuổi, và khoảng 10 giờ ở trẻ nhỏ 10 - 16 ngày tuổi. Nửa đời huyết tương của cloramphenicol kéo dài ở người bệnh có chức năng gan suy giảm. Ở người bệnh có chức năng thận suy giảm, nửa đời huyết tương của cloramphenicol kéo dài không đáng kể.

Cloramphenicol bị khử hoạt chủ yếu ở gan do glucuronyl transferase. Ở người lớn có chức năng gan và thận bình thường, khoảng 68 - 99% một liều uống cloramphenicol thải trừ qua nước tiểu trong 3 ngày; 5 - 15% liều này thải trừ dưới dạng không đổi trong nước tiểu qua lọc cầu thận và phần còn lại thải trừ qua ống thận, dưới dạng những chất chuyển hóa không hoạt tính. Ở người lớn có chức năng thận và gan bình thường, sau khi tiêm tĩnh mạch cloramphenicol natri sucinat, khoảng 30% liều bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu; tuy vậy, tỷ lệ liều bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu biến thiên đáng kể, trong phạm vi 6 - 80% ở trẻ sơ sinh và trẻ em. Một lượng nhỏ cloramphenicol dưới dạng không đổi bài tiết trong mật và phân sau khi uống thuốc.

Thẩm tách phúc mạc không ảnh hưởng đến nồng độ cloramphenicol trong huyết tương và thẩm tách thận nhân tạo chỉ loại trừ một lượng thuốc nhỏ.

Chỉ định

Chỉ dùng cloramphenicol để điều trị những nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn nhạy cảm, khi những thuốc ít độc hơn không hiệu quả hoặc bị chống chỉ định.

Nhiễm khuẩn do Rickettsia:

Mặc dù các tetracyclin thường là thuốc lựa chọn để điều trị bệnh do Rickettsia tsutsugamuski hay gặp ở Việt Nam và vùng Đông Nam Á, bệnh sốt đốm (Rocky mountain spotted fever) do *Rickettsia rickettsii* và những nhiễm khuẩn khác do *Rickettsia,* cloramphenicol là thuốc lựa chọn đối với nhiễm khuẩn do *Rickettsia* khi không thể dùng tetracyclin. Có thể dùng cloramphenicol để điều trị nhiễm khuẩn do *Rickettsia* ở trẻ em dưới 8 tuổi và người mang thai, vì phải tránh dùng tetracyclin ở những người bệnh này; tuy vậy, phải cân nhắc giữa những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng,

đôi khi gây tử vong của liệu pháp cloramphenicol, với nguy cơ của liệu pháp tetracyclin (ví dụ, sự biến màu của răng) ở những người bệnh này.

Bệnh thương hàn:

Hiện nay không còn dùng cloramphenicol trong điều trị bệnh thương hàn do *Salmonella typhi* (vì chỉ còn dưới 20% trường hợp nhạy cảm). Cephalosporin thế hệ 3 như ceftriaxon hoặc fluoroquinolon được dùng để điều trị bệnh thương hàn khi các vi khuẩn gây bệnh kháng ampicilin, cotrimoxazol và cloramphenicol. Có bằng chứng là khoảng 10% người bệnh dùng cloramphenicol để điều trị bệnh thương hàn trở thành những người mang *S. typhi* tạm thời hoặc lâu dài. Không dùng cloramphenicol để điều trị trường hợp mang mầm bệnh thương hàn.

Nhiễm khuẩn do Haemophilus:

Không nên dùng cloramphenicol làm thuốc chọn lựa đầu tiên để điều trị viêm màng não và những nhiễm khuẩn khác do *Haemophilus influenzae,* khi có thể dùng các kháng sinh khác có tác dụng, có khả năng khuếch tán vào dịch não tủy và ít độc hơn cloramphenicol (ví dụ một số cephalosporin thế hệ 3).

Những nhiễm khuẩn khác:

Tỷ lệ *S. pneumoniae* kháng cloramphenicol ở Việt nam là 42%. Cloramphenicol không có tác dụng đối với *Ps. aeruginosa*, và không được dùng để điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn này gây ra. Cloramphenicol được dùng tại chỗ để điều trị nhiễm khuẩn bề mặt ở mắt hoặc nhiễm khuẩn tai do những vi khuẩn nhạy cảm gây ra, dù thực tế là phần lớn những trường hợp này thường nhẹ và tự thuyên giảm. Đặc biệt, cloramphenicol được dùng tại chỗ kết hợp với corticosteroid trong một số trường hợp nhiễm khuẩn mắt. Tuy vậy, phải cân nhắc lợi ích của liệu pháp kết hợp này với sự giảm sức đề kháng đối với nhiễm khuẩn, nấm hoặc virus, và sự làm mất những dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm khuẩn hoặc của phản ứng quá mẫn do corticosteroid.

Chú ý: Cloramphenicol dùng tại chỗ cũng có thể gây các phản ứng có hại nghiêm trọng do vậy cần tránh lạm dụng và tránh dùng dài ngày.

Không dùng thuốc này toàn thân để điều trị những nhiễm khuẩn thông thường, để dự phòng nhiễm khuẩn, hoặc khi không được chỉ định.

Trước khi bắt đầu liệu pháp cloramphenicol, cần lấy mẫu thích hợp để xác định vi khuẩn gây bệnh và thử nghiệm độ nhạy cảm *in vitro*. Có thể bắt đầu liệu pháp cloramphenicol trong khi chờ kết quả thử nghiệm độ nhạy cảm, nhưng phải ngừng thuốc khi thử nghiệm cho thấy vi khuẩn gây bệnh kháng cloramphenicol, hoặc nếu vi khuẩn nhạy cảm với những thuốc ít độc hơn.

Chống chỉ định

Chống chỉ định cloramphenicol đối với người bệnh có bệnh sử quá mẫn và/hoặc phản ứng độc hại do thuốc.

Phụ nữ mang thai, phụ nữ cho con bú.

Loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Không được dùng cloramphenicol để điều trị những nhiễm khuẩn thông thường hoặc trong những trường hợp không được chỉ định, như cảm lạnh, cúm, nhiễm khuẩn họng; hoặc làm thuốc dự phòng nhiễm khuẩn.

Thận trọng

Những phản ứng nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong, ở người bệnh dùng cloramphenicol đã được thông báo. Cần phải điều trị người bệnh dùng cloramphenicol tại bệnh viện để có thể thực hiện những xét nghiệm thích hợp và khám nghiệm lâm sàng.

Tác dụng trên huyết học: Một trong những phản ứng bất lợi nghiêm trọng nhất của cloramphenicol là ức chế tủy xương. Mặc dù hiếm, thiếu máu không tái tạo, thiếu máu giảm sản, giảm tiểu cầu, và giảm bạch cầu hạt đã xảy ra cả trong hoặc sau khi điều trị ngắn hoặc kéo dài cloramphenicol. Có hai loại ức chế tủy xương: loại thứ nhất không phụ thuộc liều, ức chế tủy xương không thuận nghịch, dẫn đến thiếu máu không tái tạo với tỷ lệ tử vong là 50% hoặc cao hơn, chủ yếu do xuất huyết hoặc nhiễm trùng. Loại tác dụng bất lợi này có thể xảy ra ngay sau đơn liều cloramphenicol, nhưng thường gặp hơn sau khi ngừng cloramphenicol vài tuần đến vài tháng. Thường gặp giảm toàn thể tế bào máu ngoại vi, nhưng trong một vài trường hợp chỉ giảm một hoặc hai dòng tế bào máu (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu). Loại ức chế tủy xương thứ hai phổ biến hơn và có phụ thuộc liều, thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Loại tác dụng bất lợi này được biểu hiện bởi thiếu máu, giảm hồng cầu lưới, giảm bạch cầu, tăng nồng độ sắt trong huyết thanh, tăng dự trữ sắt huyết thanh. Loại tác dụng bất lợi này thường xảy ra khi nồng độ cloramphenicol trong huyết tương vượt quá 25 microgam/ml hoặc khi dùng cho người lớn với liều trên 4 g/ngày. Cần định kỳ kiểm tra công thức máu trong khi sử dụng cloramphenicol. Phải ngừng liệu pháp cloramphenicol nếu xảy ra giảm hồng cầu lưới, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, hoặc các triệu chứng huyết học bất thường khác được quy cho cloramphenicol. Không thể dựa vào những xét nghiệm máu ngoại biên để tiên đoán sự ức chế tủy xương không hồi phục và thiếu máu không tái tạo có xảy ra hay không.

Hội chứng xám: Hội chứng này có thể xảy ra khi dùng cloramphenicol trên trẻ sơ sinh thiếu tháng và trẻ sơ sinh, phần lớn các trường hợp gặp khi dùng thuốc ngay trong vòng 48 giờ đầu đời của trẻ. Hội chứng xám cũng có thể xảy ra ở trẻ đến 2 tuổi và ở những trẻ sinh ra bởi các bà mẹ đã sử dụng cloramphenicol trong giai đoạn cuối của thai kỳ hoặc khi chuyển dạ. Các triệu chứng của hội chứng xám thường xuất hiện 2 - 9 ngày sau khi bắt đầu điều trị cloramphenicol với các biểu hiện bỏ ăn, trướng bụng, có hoặc không có nôn, xanh tím tiến triển, trụy mạch có thể kèm theo rối loạn hô hấp, tử vong có thể xảy ra trong vòng vài giờ. Nếu ngừng sớm cloramphenicol ngay sau khi xuất hiện triệu chứng, tác dụng bất lợi này có thể đảo ngược và hồi phục hoàn toàn sau đó. Hội chứng xám là hậu quả của nồng độ thuốc quá cao do trẻ nhỏ không đủ khả năng liên hợp thuốc hoặc thải trừ thuốc dạng không liên hợp.

Tác dụng trên thần kinh: Viêm dây thần kinh thị giác, hiếm khi dẫn đến mù mắt, đã được báo cáo sau khi điều trị dài hạn cloramphenicol liều cao. Viêm dây thần kinh ngoại vi cũng đã xảy ra sau khi điều trị cloramphenicol lâu dài. Nếu xảy ra viêm dây thần kinh thị giác hoặc viêm dây thần kinh ngoại vi, nên dừng ngay lập tức cloramphenicol.

Thận trọng khác: Cũng như những kháng sinh khác, dùng cloramphenicol có thể dẫn đến sự sinh trưởng quá mức những vi khuẩn không nhạy cảm, kể cả nấm. Nếu xảy ra bội nhiễm, phải tiến hành liệu pháp thích hợp.

Phải dùng thận trọng cloramphenicol cho người bệnh suy giảm chức năng thận và/hoặc gan và giảm liều lượng theo tỷ lệ tương ứng.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được sự an toàn của liệu pháp cloramphenicol đối với người mang thai. Cloramphenicol dễ dàng đi qua nhau thai, và nồng độ trong huyết tương thai nhi có thể bằng 30 - 80% nồng độ huyết tương đồng thời của mẹ. Không sử dụng cloramphenicol cho phụ nữ có thai, lưu ý nếu dùng cloramphenicol cho phụ nữ mang thai gần đến kỳ sinh nở hoặc trong khi chuyển dạ có thể gây hội chứng xám ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Cloramphenicol được phân bố vào trong sữa. Không sử dụng cho phụ nữ đang cho con bú vì có thể gây suy tủy xương ở trẻ. Nồng độ thuốc trong sữa mẹ thường không đủ để gây hội chứng xám cho con.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những tác dụng không mong muốn của cloramphenicol có thể rất nghiêm trọng, do đó phải tránh việc điều trị kéo dài hoặc nhắc lại. Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nhất là thiếu máu không tái tạo, không phục hồi do suy tủy xương, thường gây tử vong và có tần xuất khoảng 1 trong 10 000 ca điều trị. Độc tính với tủy xương xảy ra dưới hai dạng: Phụ thuộc vào liều và không phụ thuộc vào liều. Những tác dụng không mong muốn về thần kinh phụ thuộc vào liều và đôi khi có thể phục hồi.

Thường gặp, ADR > 1/100

Da: Ngoại ban.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu với giảm hồng cầu lưới, tất cả có thể phục hồi.

Da: Mày đay.

Khác: Phản ứng quá mẫn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Nhức đầu.

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu, thiếu máu không tái tạo (với tỷ lệ 1/10 000 - 1/40 000).

Thần kinh: Viêm dây thần kinh thị giác, viêm đa thần kinh ngoại biên, liệt cơ mắt, lú lẫn.

Khác: Hội chứng xám ở trẻ sơ sinh, và trẻ nhỏ dưới 2 tuần tuổi (đặc biệt nguy cơ ở liều cao).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng ngay cloramphenicol nếu xảy ra những tác dụng không mong muốn như giảm hồng cầu lưới, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, những triệu chứng huyết học bất thường khác có thể quy do cloramphenicol, hoặc viêm dây thần kinh thị giác hay ngoại biên.

Liều lượng và cách dùng

Dùng toàn thân:

Liều lượng được tính theo cloramphenicol base (1,7 g cloramphenicol palmitat và 1,4 g cloramphenicol natri succinat tương đương với 1 g cloramphenicol base).

Đường uống: Trẻ em uống 50 mg/kg thể trọng/ngày, chia thành 4 liều nhỏ.

Người lớn uống 1 - 2 g/ngày, chia làm 4 lần.

Do hiệu lực của cloramphenicol giảm nhiều và do nguy cơ độc máu cao nên hạn chế dùng dạng thuốc theo đường uống.

Thuốc tiêm: Cloramphenicol natri succinat được tiêm tĩnh mạch (TM). Để tiêm TM, cho 10 ml nước để pha loãng (ví dụ, nước vô khuẩn để tiêm, thuốc tiêm dextrose 5%) vào lọ chứa 1 g cloramphenicol để được dung dịch chứa 100 mg cloramphenicol trong 1 ml; tiêm TM liều thuốc nói trên trong thời gian ít nhất là 1 phút.

Liều tiêm TM cloramphenicol thường dùng đối với người lớn và trẻ em có chức năng thận và gan bình thường là 50 mg/kg mỗi ngày, chia thành những liều bằng nhau, cứ 6 giờ tiêm một lần. Trường hợp nhiễm khuẩn do vi khuẩn có mức độ kháng thuốc trung bình, ban đầu dùng liều 75 mg/kg mỗi ngày, rồi giảm liều xuống 50 mg/kg mỗi ngày trong thời gian sớm nhất có thể được.

Trong trường hợp không có thuốc khác thay thế, có thể dùng cloramphenicol cho trẻ sơ sinh đủ tháng và thiếu tháng dưới 2 tuần tuổi với liều 25 mg/kg/ngày chia làm 4 lần. Trẻ đủ tháng trên 2 tuần tuổi có thể dùng 50 mg/kg/ngày, chia làm 4 lần. Việc theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương là cần thiết để tránh ngộ độc.

Dùng tại chỗ

Nhiễm khuẩn mắt: Cloramphenicol succinat được dùng tại chỗ ở mắt dưới dạng dung dịch 0,16%, 0,25%, hoặc 0,5% hoặc thuốc mỡ 1%. Để điều trị nhiễm khuẩn bề mặt ở mắt, nhỏ 1 hoặc 2 giọt dung dịch tra mắt cloramphenicol, hoặc cho một lượng nhỏ thuốc mỡ tra mắt vào túi kết mạc dưới, cứ 3 - 6 giờ một lần, hoặc thường xuyên hơn nếu cần. Sau 48 giờ đầu, có thể tăng khoảng cách giữa các lần dùng thuốc. Cần tiếp tục điều trị ít nhất 48 giờ sau khi mắt có vẻ bình thường.

Nhiễm khuẩn tai: Cloramphenicol được dùng trong điều trị viêm tai ngoài do vi khuẩn, dưới dạng dung dịch nhỏ tai 5% hoặc 10%.

Tương tác thuốc

Cloramphenicol ức chế enzym cytochrom P_{450} ở gan, là enzym chịu trách nhiệm về chuyển hóa của nhiều thuốc.

Cloramphenicol có thể tác động tới chuyển hóa của clorpropamid, dicumarol, phenytoin và tolbutamid do ức chế hoạt tính các men của microsom, và như vậy có thể kéo dài nửa đời huyết tương và làm tăng tác dụng của những thuốc này; do đó phải hiệu chỉnh một cách phù hợp liều lượng những thuốc này. Ngoài ra, cloramphenicol có thể kéo dài thời gian prothrombin ở người bệnh nhận liệu pháp chống đông vì tác động tới sự sản sinh vitamin K của vi khuẩn đường ruột.

Dùng đồng thời cloramphenicol và phenobarbital có thể dẫn đến giảm nồng độ thuốc kháng sinh trong huyết tương vì phenobarbital gây cảm ứng enzym cytochrom P_{450} có khả năng phá hủy cloramphenicol.

Khi dùng đồng thời với những chế phẩm sắt, vitamin B_{12} hoặc acid folic, cloramphenicol có thể làm chậm đáp ứng với những thuốc này. Do đó, nếu có thể được, nên tránh liệu pháp cloramphenicol ở người bệnh thiếu máu dùng chế phẩm sắt, vitamin B_{12}, hoặc acid folic.

Vì rifampin gây cảm ứng những enzym của microsom cần cho chuyển hóa cloramphenicol, dùng đồng thời những thuốc này có thể dẫn đến giảm nồng độ cloramphenicol trong huyết tương.

Nên tránh dùng đồng thời cloramphenicol với những thuốc có thể gây suy giảm tủy xương.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản bột cloramphenicol natri succinat vô khuẩn để tiêm ở nhiệt độ 15 - 25 °C.

Sau khi pha với nước vô khuẩn để tiêm, thuốc tiêm cloramphenicol natri succinat ổn định trong 30 ngày ở 15 - 25 °C. Không dùng dung dịch cloramphenicol succinat vẩn đục.

Quá liều và xử trí

Những triệu chứng quá liều gồm thiếu máu, nhiễm toan chuyển hóa, hạ thân nhiệt và hạ huyết áp. Điều trị triệu chứng sau khi rửa dạ dày.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Agicloram; Cloramed; Cloraxin; Clornicol; Clorocid; Cloromycetin; Ivis Cloram; Mifanicol.

CLORAZEPAT

Tên chung quốc tế: Clorazepate.

Mã ATC: N05BA05.

Loại thuốc: Giải lo âu (an thần) nhóm benzodiazepin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén; nang dikali clorazepat: 3,75 mg; 7,5 mg và 15 mg;
Viên tác dụng kéo dài: 11,25 mg và 22,5 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clorazepat là một benzodiazepin tác dụng kéo dài. Thuốc có tác dụng an thần, gây ngủ, giải lo âu, chống động kinh và giãn cơ, nhưng chủ yếu được dùng điều trị ngắn ngày trạng thái lo âu, hỗ trợ trong điều trị động kinh và hội chứng cai rượu. Nói chung, các benzodiazepin đều có tác dụng tương tự, nhưng sự khác nhau về dược động học có thể là yếu tố quan trọng để lựa chọn thuốc.

Cơ chế tác dụng: Giống các benzodiazepin khác, clorazepat có khả năng gắn đặc hiệu và có ái lực cao vào thụ thể benzodiazepin. Sau khi gắn vào thụ thể benzodiazepin, clorazepat làm tăng cường ái lực của GABA trên phức hợp thụ thể GABA - kênh Cl^- làm tăng tác dụng ức chế hệ TKTW.

Dược động học

Hấp thu: Hấp thu tốt theo đường uống. Thời gian bắt đầu có tác dụng: 1 - 2 giờ sau khi uống. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 1 giờ.

Phân bố: Thuốc phân bố rộng khắp các mô, qua được hàng rào máu - não, nhau thai và sữa mẹ. Thuốc liên kết với protein huyết tương cao.

Chuyển hóa: Bản thân clorazepat là dạng chưa có hoạt tính. Khi uống, clorazepat nhanh chóng bị khử carboxyl ở dịch acid của dạ dày tạo thành desmethyldiazepam (nordiazepam) là chất chuyển hóa có hoạt tính, chất này được hấp thu vào máu. Nồng độ trong huyết tương của nordiazepam tăng tỉ lệ với liều clorazepat và cho thấy có tích lũy vừa phải khi dùng thuốc nhắc lại. Tốc độ chuyển hóa của clorazepat thành desmethyldiazepam bị giảm khi pH dạ dày tăng. Thuốc tiếp tục được chuyển hóa ở gan tạo chất chuyển hóa oxazepam còn hoạt tính.

Thải trừ: Chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng liên hợp với acid glucuronic và acid sulfuric. Nửa đời thải trừ của desmethyldiazepam từ 48 - 96 giờ. Nửa đời thải trừ của oxazepam: 6 - 8 giờ.

Chỉ định

Trạng thái căng thẳng, lo âu (điều trị ngắn ngày).
Tình trạng kích động do cai rượu cấp.
Chống co giật trong điều trị động kinh cục bộ.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với clorazepat hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc (có thể mẫn cảm chéo với các benzodiazepin khác).
Glôcôm góc đóng.
Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Không nên dùng thuốc cho bệnh nhi dưới 9 tuổi, người bệnh trầm cảm hoặc các rối loạn tâm thần khác. Sử dụng thận trọng với người cao tuổi, người suy kiệt, người bệnh suy gan (bao gồm cả người nghiện rượu), người bệnh suy thận. Các chất chuyển hóa còn hoạt tính với thời gian bán thải dài có thể gây tích lũy và gia tăng tác dụng không mong muốn. Sử dụng thận trọng với người bệnh mắc các bệnh hô hấp hoặc giảm phản xạ nôn. Tránh sử dụng cho người bệnh có tiền sử ngừng thở khi ngủ.

Thuốc gây ức chế TKTW (liên quan đến liều) do vậy gây buồn ngủ, chóng mặt, lú lẫn hoặc rối loạn điều phối, điều này làm giảm sút khả năng cả về mặt thể chất và tinh thần của người bệnh. Sử dụng thận trọng với người bệnh đang vận hành máy móc, tàu xe (những công việc cần sự tỉnh táo). Sử dụng thận trọng với người bệnh đang dùng các thuốc ức chế thần kinh hoặc các thuốc ảnh hưởng đến thần kinh khác như rượu hoặc các thuốc an thần gây ngủ khác. Việc sử dụng benzodiazepin thường đi kèm với ngã hoặc chấn thương do vậy sử dụng thận trọng với những đối tượng có nguy cơ này cao (đặc biệt là người già).

Sử dụng thận trọng với người bệnh trầm cảm đặc biệt những người có nguy cơ tự sát. Sử dụng thận trọng với người bệnh có tiền sử lệ thuộc thuốc. Benzodiazepin thường gây lệ thuộc thuốc và xuất hiện các triệu chứng cai thuốc khi ngừng sử dụng hoặc giảm liều. Các triệu chứng cai thuốc cấp, bao gồm cả động kinh, xuất hiện sau khi sử dụng flumazenil cho người bệnh dùng benzodiazepin trong thời gian dài.

Benzodiazepin thường gây mất trí nhớ trong quá khứ (quên ngược chiều). Các trạng thái hưng phấn, kích động, hiếu động thái quá cũng được thông báo khi sử dụng benzodiazepin đặc biệt cho trẻ em/thanh thiếu niên hoặc người bệnh tâm thần.

Thời kỳ mang thai

Cũng như các benzodiazepin khác, thuốc qua được nhau thai vào thai nhi nên có thể gây tác hại đến bào thai như gây khuyết tật bẩm sinh, tăng bilirubin máu, ngạt thở, hạ thân nhiệt… Vì vậy, benzodiazepin nói chung và clorazepat nói riêng không nên dùng cho người mang thai, đặc biệt trong 3 tháng đầu.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc phân bố vào sữa mẹ và có thể gây ADR cho trẻ bú. Vì vậy, người đang nuôi con bú không nên dùng clorazepat. Nếu bắt buộc phải dùng thuốc thì không nên cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của clorazepat phụ thuộc vào liều dùng và chủ yếu liên quan đến tác dụng dược lý. ADR thường gặp nhất trên hệ TKTW.

Thường gặp, ADR >1/100

Tình trạng ngủ gà.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, giảm chú ý, mất điều hòa, giảm trí nhớ, lú lẫn, đặc biệt với người cao tuổi.

Cơ - xương: Yếu cơ, vận động mất điều phối.

Da: Phát ban.

Khác: Hạ huyết áp, rối loạn tiêu hóa, khô miệng, bí tiểu, run, rối loạn thị giác, rối loạn về máu, buồn nôn, nôn, táo bón, vàng da, tăng transaminase, nhìn mờ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Mất ngủ, kích thích, ban da, mệt mỏi, trầm cảm, rối loạn chức năng gan, thận.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR trên TKTW thường xảy ra trong những ngày đầu dùng thuốc và sẽ tự hết dần khi tiếp tục điều trị hoặc khi giảm liều. Các đối tượng người cao tuổi, gầy yếu, trẻ em, người suy gan hoặc albumin huyết tương thấp hay gặp ADR hơn. Vì vậy, các đối tượng này cần được điều trị khởi đầu với liều thấp, sau điều chỉnh dần theo đáp ứng của người bệnh.

Dùng clorazepat kéo dài có thể dẫn đến nghiện thuốc. Triệu chứng cai thuốc (co giật, run, cứng cơ bụng, toát mồ hôi) xảy ra khi ngừng thuốc đột ngột. Vì vậy, thông thường sau khi dùng thuốc liều cao và/hoặc kéo dài thì không nên ngừng thuốc đột ngột mà giảm liều dần dần. Để tránh nghiện thuốc, tốt nhất nên dùng liều thấp và dùng trong thời gian ngắn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc uống, liều uống chia làm 1 - 4 lần mỗi ngày. Khi bắt đầu điều trị, không dùng viên uống giải phóng chậm. Liều

dùng phải điều chỉnh tùy theo từng người bệnh và phải dùng liều thấp nhất mà vẫn có hiệu lực (đặc biệt với người cao tuổi, suy nhược, có bệnh gan hoặc có albumin trong huyết thanh thấp) để tránh an thần, buồn ngủ quá. Tránh ngừng thuốc đột ngột ở người dùng thuốc kéo dài. Thời gian điều trị càng ngắn càng tốt. Phải thường xuyên đánh giá lại chỉ định, nhất là khi không còn triệu chứng. Nói chung toàn bộ thời gian điều trị, kể cả thời gian giảm liều dần không nên vượt quá 8 - 12 tuần đối với đa số trường hợp.

Liều lượng:

Trẻ em 9 - 12 tuổi:

Chống co giật: Liều khởi đầu mỗi lần 3,75 - 7,5 mg, ngày 2 lần. Tăng dần liều theo tuần (mỗi tuần tăng 3,75 mg) nhưng không quá 60 mg/ngày, chia 2 - 3 lần trong ngày.

Trẻ em > 12 tuổi và người lớn:

Chống co giật: Liều khởi đầu 7,5 mg/lần, ngày 2 - 3 lần. Tăng dần liều theo tuần (mỗi tuần tăng 7,5 mg) nhưng không quá 90 mg/ngày.

Người lớn:

Giải lo âu: Viên nén mỗi lần uống 7,5 - 15 mg, ngày 2 - 4 lần hoặc viên nén tác dụng kéo dài hàm lượng 11,25 và 22,5 mg, ngày uống 1 viên vào giờ đi ngủ.

Hội chứng cai rượu: Ngày đầu tiên, khởi đầu dùng liều 30 mg, sau đó 15 mg, ngày 2 - 4 lần; liều tối đa 90 mg/ngày. Các ngày tiếp theo dùng liều giảm dần.

Tương tác thuốc

Các tương tác làm tăng tác dụng:

Clorazepat làm tăng tác dụng và độc tính của: clozapin, phenytoin và các thuốc ức chế TKTW khác.

Các thuốc làm tăng tác dụng của clorazepat gồm: Các thuốc chống nấm (dẫn xuất azol điều trị toàn thân như fluconazol); các thuốc chẹn kênh calci; cimetidin; các chất ức chế enzym CYP3A, aprepitant, dasatinib, disulfiram, fosaprepitant, isoniazid; kháng sinh macrolid; nefazodon; thuốc tránh thai đường uống (hoạt chất estrogen); thuốc tránh thai đường uống (hoạt chất progestin); các chất ức chế protease; các thuốc ức chế bơm proton; các thuốc ức chế chọn lọc thu hồi serotonin, ritonavir, saquinavir, fosamprenavir.

Các tương tác làm giảm tác dụng:

Các thuốc làm giảm tác dụng của clorazepat: Carbamazepin; các chất cảm ứng mạnh enzym CYP3A4; deferasirox; dẫn chất của rifamycin; dẫn chất của theophylin; yohimbin, tocilizumab.

Ngoài ra clorazepat còn tương tác với rượu, thức ăn hoặc các thuốc có nguồn gốc thảo dược: Khi dùng cùng với rượu clorazepat có thể làm tăng nguy cơ ức chế TKTW vì vậy tránh uống rượu trong thời gian dùng thuốc.

Nước ép bưởi làm tăng nồng độ clorazepat trong huyết thanh, tăng độc tính của thuốc.

Độ ổn định và bảo quản

Clorazepat không bền trong nước và bị phân hủy khi gặp ẩm tạo ra chất khí carbon dioxyd. Vì vậy, nên bảo quản ở nhiệt độ từ 20 - 25 ^{o}C trong lọ nút kín tránh ẩm và ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Dùng quá liều clorazepat thường gây các triệu chứng buồn ngủ, buồn nôn, nôn, suy hô hấp, hôn mê.

Xử trí quá liều clorazepat cũng tuân theo nguyên tắc chung như khi quá liều các thuốc ức chế thần kinh trung ương. Nếu mới uống thuốc cần dùng các biện pháp gây nôn, rửa ruột, cho uống than hoạt. Theo dõi hô hấp, tim mạch và huyết áp để có các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ thích hợp. Có thể dùng chất đối kháng là flumazenil để hủy tác dụng của clorazepat. Khi dùng flumazenil cũng phải theo dõi người bệnh để tránh tai biến.

Thông tin qui chế

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

Thuốc hướng tâm thần.

Tên thương mại

Tranxene.

CLORHEXIDIN

Tên chung quốc tế: Chlorhexidine.

Mã ATC: A01AB03, B05CA02, D08AC02, R02AA05, S01AX09, S02AA09, S03AA04, D09AA12.

Loại thuốc: Thuốc sát khuẩn và khử khuẩn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch sát trùng ngoài da: Băng gạc tẩm thuốc 20%; gạc tẩm (bão hòa dung dịch) 0,5% với isopropyl alcol 70% (lau tay); dung dịch 0,5% với isopropyl alcol 70% (rửa tay); dung dịch 1% với alcol 61% (sát khuẩn bàn tay); dung dịch 2% (làm sạch da), dung dịch 4% (sát khuẩn bàn tay trước khi phẫu thuật); dung dịch 4% (làm sạch da).

Sát khuẩn răng miệng: Dung dịch súc miệng: 0,12%; 0,1 - 0,2%; khí dung, gel 1%; viên tác dụng kéo dài: 2,5 mg để đặt vào túi lợi quanh răng.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clorhexidin, một bisbiguanid sát khuẩn và khử khuẩn, có hiệu quả trên phạm vi rộng đối với các vi khuẩn Gram dương và Gram âm, men, nấm da và các virus ưa lipid. Hiệu quả của thuốc đối với vi khuẩn Gram dương tốt hơn so với Gram âm. Thuốc ít nhạy cảm đối với *Pseudomonas* và *Proteus,* gần như không có hiệu quả với *Mycobacteria.* Thuốc không có hoạt tính trên các bào tử vi khuẩn trừ khi ở nhiệt độ cao và có hoạt tính mạnh nhất ở môi trường trung tính hoặc acid nhẹ (pH 5,5 - 7). Kết hợp clorhexidin với cetrimid hoặc dung dịch cồn làm tăng hiệu quả điều trị.

Cơ chế tác dụng: Clorhexidin là một cation, hoạt tính kháng khuẩn của thuốc là do lực hút giữa clorhexidin mang điện tích dương và màng tế bào vi khuẩn mang điện tích âm. Clorhexidin bị hút bám trên bề mặt tế bào các vi khuẩn nhạy cảm thành một phức chất bền vững có chứa phosphat. Phức chất này phá vỡ toàn bộ màng tế bào vi khuẩn. Ở nồng độ thấp, thuốc có tác dụng kìm khuẩn. Ở nồng độ cao, thuốc diệt khuẩn không hồi phục. Không giống như các chất khử khuẩn chứa iod, hoạt tính kháng nhiễm của clorhexidin không bị giảm khi có các chất hữu cơ như máu. Khi dùng tại chỗ (như trên da, khoang miệng), clorhexidin có tác dụng kháng nhiễm kéo dài, ngăn cản vi khuẩn nhạy cảm tăng trưởng trở lại.

Dược động học

Clorhexidin hấp thu kém qua niêm mạc đường tiêu hóa và hấp thu kém sau khi bôi ở da. Sau khi cho thuốc vào âm đạo, một lượng nhỏ hấp thu toàn thân.

Sau khi dùng thuốc tại chỗ ở da nguyên vẹn, thuốc hấp thu vào các lớp ngoài da và có tác dụng kháng khuẩn kéo dài. 93% thuốc (clorhexidin gluconat gắn phóng xạ) vẫn còn thấy ở da không băng kín sau 5 giờ. Mức độ hấp thu thuốc toàn thân được đánh giá sau khi bôi trên da clorhexidin gluconat phóng xạ (dưới dạng chất làm sạch da 4% hoặc dung dịch 5%) ở da người khỏe mạnh (bôi thuốc 1 lần) và để lại trên da trong 3 giờ, sau đó tìm thấy khoảng 96 - 98% chất phóng xạ ở da, không có chất phóng xạ ở máu hoặc nước tiểu và khoảng 0,007% liều đã tìm thấy ở phân. Khi tắm cho một số

trẻ nhỏ bằng chất làm sạch clorhexidin 4% hoặc dùng dung dịch clorhexidin 1% trong alcol để chăm sóc rốn cho trẻ đẻ non, thấy có nồng độ thấp thuốc trong máu. Dung dịch 1% trong alcohol, khi chăm sóc rốn cho trẻ sơ sinh đủ tháng, không thấy thuốc trong máu. Ở người mang thai, dùng dung dịch 2% thuốc để rửa âm đạo trong khi chuyển dạ, nồng độ clorhexidin phát hiện trong máu dao động từ 0,01 - 0,083 microgam/ml ở khoảng 33% người bệnh.

Phân bố: Chưa biết rõ thuốc có qua nhau thai và vào sữa mẹ không.

Thải trừ: Sau khi bôi ngoài da, lượng thuốc được hấp thu vào cơ thể phần lớn được đào thải qua phân dưới dạng không biến đổi.

Chỉ định

Chuẩn bị trước khi phẫu thuật: Sát khuẩn bàn tay cho phẫu thuật viên; chuẩn bị vùng da người bệnh trước khi phẫu thuật (kể cả khử khuẩn toàn thân); vệ sinh bàn tay nhân viên y tế; chuẩn bị vị trí đặt ống cathete và chăm sóc sau khi đặt.

Sát khuẩn vết thương tại chỗ: Làm sạch vết thương nông ngoài da và toàn thân.

Khử khuẩn khoang miệng: Vệ sinh răng miệng; điều trị viêm lợi; phòng sâu răng.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với clorhexidin và các thành phần của thuốc.

Không dùng clorhexidin vào não, màng não, các mô dễ nhạy cảm và tai giữa. Thuốc có thể gây điếc nếu nhỏ vào tai giữa.

Thận trọng

Dung dịch súc miệng:

Thông báo cho người bệnh dung dịch súc miệng clorhexidin gluconat có thể làm răng, lưỡi bắt màu, nhưng không ảnh hưởng gì đến sức khỏe và có thể làm mất màu bằng các kỹ thuật chuyên khoa thông thường. Thuốc có thể làm thay đổi vị giác đặc biệt với kẹo, vị mặn và chua, vị đắng ít tác động.

Dung dịch súc miệng chưa rõ tác dụng với chu nha viêm, nhưng vì dung dịch súc miệng không thể vào sâu được các túi quanh răng, nên thường không có tác dụng đối với chu nha viêm nặng, lâu ngày.

Khi dùng dung dịch súc miệng, làm tăng sỏi trên lợi. Nhà sản xuất khuyến cáo phải lấy chất lắng đọng của sỏi cách nhau không quá 6 tháng.

Viên thuốc nhỏ (chip) đặt vào túi lợi quanh răng: Điều trị các túi áp-xe cấp quanh răng bằng viên thuốc nhỏ (chip) cho tới nay chưa được nghiên cứu, nhà sản xuất không khuyến cáo dùng. Cần thông báo cho người bệnh tránh dùng chỉ vệ sinh răng ở vị trí đặt viên thuốc trong 10 ngày sau khi đặt vì sợi chỉ có thể làm rơi viên thuốc. Nếu rơi, phải thông báo ngay cho thầy thuốc. Trong tuần đầu sau khi đặt thuốc, có thể thấy độ nhạy cảm nhẹ hoặc vừa là bình thường, nhưng nếu thấy đau, sưng hoặc các triệu chứng khác, phải thông báo cho thầy thuốc.

Dung dịch sát khuẩn:

Tránh thuốc tiếp xúc với mắt, trừ khi đó là dung dịch loãng chuyên dùng cho mắt. Clorhexidin có thể gây kích ứng mắt, nếu lỡ chạm vào mắt phải rửa mắt ngay lập tức bằng nước và giữ mi mắt cách xa nhau trong ít nhất 15 phút.

Dung dịch sát trùng da 2% hoặc 4% không nên dùng để sát trùng da trước khi phẫu thuật ở mặt và đầu.

Đối với niêm mạc và vết thương hở cần thận trọng, chỉ dùng sát khuẩn trên bề mặt vết thương ở nồng độ thấp nhất (0,05%) để giảm nguy cơ sốc phản vệ.

Để tránh tầm tay trẻ em và xa nơi có lửa hoặc tia lửa điện.

Bơm và kim tiêm ngâm trong dung dịch clorhexidin cần được rửa kỹ với nước muối hoặc nước vô khuẩn trước khi dùng.

Thời kỳ mang thai

Không thấy có tác dụng có hại ở trẻ sơ sinh, thậm chí dùng cho mẹ nhiều trong khi đẻ. Chỉ một lượng rất nhỏ clorhexidin xâm nhập được vào tuần hoàn của mẹ nên chắc chắn vào thai cũng ít. Dù sao, trong 3 tháng đầu của thai kỳ, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Sự có mặt của clorhexidin trong sữa mẹ có thể không có ý nghĩa lâm sàng, vì chỉ một lượng rất nhỏ hấp thu được vào tuần hoàn của mẹ sau khi rửa âm đạo. Cần chú ý là núm vú của mẹ cần phải rửa với nước thật sạch, nếu đã bôi clorhexidin vào đó để khử khuẩn, mặc dù hấp thu của thuốc qua đường tiêu hóa rất kém.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng mẫn cảm da có thể xảy ra trong điều trị viêm da tiếp xúc. Phản ứng mẫn cảm nặng hiếm khi xảy ra khi sử dụng clorhexidin tại chỗ. Dung dịch nồng độ cao có thể gây kích ứng kết mạc và các mô nhạy cảm khác.

Clorhexidin gây ra màu nâu ở lưỡi và răng, nhưng hồi phục sau khi ngừng điều trị. Có thể gây tê lưỡi. Có thể xảy ra rối loạn vị giác tạm thời và cảm giác nóng rát ở lưỡi khi mới dùng thuốc.

Mũi: Có thể xảy ra giảm khứu giác tạm thời.

Mắt: Đã có trường hợp bị hỏng giác mạc khi dùng clorhexidin gluconat để khử trùng trước khi phẫu thuật da mặt và có thể gây hỏng nghiêm trọng giác mạc trong khi dùng dung dịch clorhexidin để rửa mắt. Một số tác dụng có hại khác như teo mống mắt, viêm loét kết mạc, giác mạc.

Đã có trường hợp bong niêm mạc miệng và đôi khi sưng tuyến mang tai khi dùng dung dịch súc miệng. Nếu xảy ra bong niêm mạc, phải pha loãng gấp đôi dung dịch súc miệng với nước.

Đặt viên thuốc nhỏ (chip) vào túi lợi quanh răng có thể gây đau răng, gãy răng, lung lay răng.

Phản ứng mẫn cảm cấp tính có thể xảy ra khi tiệt trùng phẫu thuật. Triệu chứng xuất hiện 15 - 45 phút sau khi bắt đầu phẫu thuật bao gồm giảm huyết áp, mày đay, mạch nhanh, co thắt phế quản, có thể gây sốc, trụy mạch, ngừng tim.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Chóng mặt.

Tuần hoàn: Nhịp tim nhanh.

Tiêu hóa: Khô miệng.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Da: Phản ứng mẫn cảm, kích ứng da.

Toàn thân: Viêm miệng, các phản ứng dị ứng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Sốc phản vệ, viêm tuyến mang tai.

Da: Mày đay, dị ứng da.

Hô hấp: Viêm đường hô hấp trên, viêm xoang, viêm phế quản, hen.

Toàn thân: Triệu chứng giống cúm, viêm họng, viêm mũi, đau đầu, đau lưng, đau khớp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hậu quả chính của việc nuốt phải thuốc là gây kích ứng và nhiễm độc, nhưng rất hiếm khi xảy ra. Tuy nhiên, để tránh nguy cơ kích ứng nên uống một lượng nhỏ sữa hoặc nước trước khi dùng thuốc bằng đường miệng. Trường hợp cấp tính, nên rửa dạ dày và dùng thuốc chống dị ứng.

Các phản ứng không mong muốn thường nhẹ và hồi phục. Nếu có phản ứng nặng (sốc phản vệ) phải điều trị chống sốc.

Liều lượng và cách dùng

Chỉ dùng tại chỗ.

Chuẩn bị vùng phẫu thuật: Dung dịch clorhexidin gluconat 2 - 4%: Bôi tùy ý dung dịch lên vị trí rạch và dùng gạc lau ít nhất 2 phút. Sau đó lau khô bằng 1 khăn vô khuẩn. Có thể lặp lại thêm 2 phút và sau đó lại lau khô bằng khăn vô khuẩn.

Sát khuẩn bàn tay cho phẫu thuật viên: Dung dịch clorhexidin

gluconat 2 - 4%: 5 ml dung dịch, cọ trong 3 phút và rửa sạch, rửa thêm 3 phút nữa.
Vệ sinh bàn tay cho nhân viên y tế: Dung dịch clorhexidin gluconat 2 - 4%: Rửa tay bằng nước ấm, dùng khoảng 5 ml dung dịch, xoa nổi bọt và rửa sạch trong 15 giây. Dung dịch 0,5 - 1%: Bàn tay phải sạch và khô, dùng 5ml dung dịch 0,5% hoặc 2ml dung dịch 1%, cọ bàn tay mạnh cho tới khi khô (15 giây), không dùng khăn lau khô.
Làm sạch vết thương nông ở da và toàn thân: Dung dịch clorhexidin gluconat 2 - 4%: Phải làm sạch vùng da cần làm sạch bằng nhiều nước trước khi bôi dung dịch. Bôi một lượng tối thiểu thuốc lên da hoặc vết thương, rửa nhẹ nhàng và sau đó rửa sạch thật kỹ.
Chuẩn bị vị trí đặt ống cathete: Dùng dung dịch 2%, để cho khô trước khi đặt ống cathete.
Viêm lợi: Người lớn: Súc miệng dung dịch clorhexidin gluconat 0,12%, ngày 2 lần, mỗi lần 15 ml trong 30 giây (sáng và chiều sau khi đánh răng).
Nha chu viêm: Người lớn: Một viên tác dụng kéo dài (chip) 2,5 mg clorhexidin gluconat để đặt dưới lợi (vào túi lợi quanh răng) do thầy thuốc chuyên khoa đặt sâu 5 mm hoặc hơn. Nhà sản xuất cho rằng có thể đặt tới 8 viên thuốc mỗi lần đến khám. Cách 3 tháng lại đặt 1 viên thuốc mới. Nếu các túi quanh răng không đáp ứng với điều trị trong vòng 9 - 12 tháng, phải chuyển phương pháp điều trị (như điều trị phối hợp, phẫu thuật).

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ phòng. Tránh ánh sáng.
Dung dịch muối của clorhexidin trong nước có thể bị nhiễm khuẩn. Để giảm nguy cơ này, phải dùng chế phẩm đã tiệt khuẩn; khi cần, phải pha ngay trước khi dùng theo nồng độ yêu cầu và phải có biện pháp thích hợp để phòng ngừa bị nhiễm khuẩn trong khi bảo quản hoặc pha loãng.

Tương kỵ
Các muối clorhexidin tương kỵ với xà phòng và các chất anion khác, và với tất cả các chất dùng để ổn định dịch treo như các alginat và gôm tragacanth, bột không tan như kaolin, bột kết hợp của calci, magnesi và kẽm. Clorhexidin acetat tương kỵ với kali iodid. Clorhexidin có thể bị trung hòa bởi nước cứng. Thuốc đánh răng có thể chứa chất diện hoạt anionic như natri laurylsulfat, làm giảm tác dụng sát khuẩn của clohexidin vì vậy phải dùng cách nhau ít nhất 30 phút.
Ở nồng độ 0,05%, các muối clorhexidin tương kỵ với các borat, bicarbonat, carbonat, clorid, citrat, nitrat, phosphat và sulfat, tạo thành các muối có độ tan thấp và có thể kết tủa. Pha loãng ở nồng độ 0,01% hoặc loãng hơn, các muối này thường tan. Trong nước cứng các muối có thể trở thành không tan. Các muối clorhexidin bị mất hoạt tính khi có các sợi trong dung dịch.
Vải vóc đã tiếp xúc với dung dịch clorhexidin có thể chuyển thành màu nâu nếu đem tẩy trắng bằng hypoclorit. Khi đó cần tẩy thay thế hypoclorit bằng cách tẩy với peroxid (nước oxy già).
Clorhexidin tương hợp với một số chất. Ví dụ clorhexidin thường được phối hợp với thuốc tê như tetracain, lidocain; với các thuốc khử khuẩn hoặc sát khuẩn khác như cetrimid, cloresol, hexamidin.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng:
Nếu thuốc hấp thu quá mức qua niêm mạc miệng hoặc niêm mạc âm đạo, có thể xảy ra quá liều và gây tác dụng có hại trên thần kinh và tim mạch.
Nếu không may uống hoặc tiêm phải clorhexidin, có thể xảy ra tan máu.
Trẻ sơ sinh bú mẹ đang dùng thuốc xịt tại chỗ để phòng viêm vú, có biểu hiện nhiều đợt xanh tím, tim đập chậm.
Xử trí:
Nếu tan máu, có thể phải truyền máu. Một số nhà sản xuất khuyến cáo rửa dạ dày cấp bằng sữa, lòng trắng trứng, gelatin hoặc một ít xà phòng sau khi uống nhầm. Tuy vậy, một số thận trọng chống lại rửa dạ dày vì sợ vỡ thủng các vùng loét và khuyến cáo cho ăn sữa. Chưa có số liệu về lợi ích dùng than hoạt, thuốc tẩy hoặc thẩm phân máu khi quá liều clorhexidin. Tuy vậy, do có nhiều chế phẩm clorhexidin gluconat chứa alcol, thẩm phân máu hoặc màng bụng có thể thích hợp sau quá liều nặng.
Nếu clorhexidin gluconat tiếp xúc với mắt, phải rửa mắt bằng nước sạch, giữ mi mắt cách xa nhau trong ít nhất 15 phút.

Thông tin qui chế
Clorhexidin digluconat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại
Cleangum.

CLORMETHIN HYDROCLORID
(Meclorethamin hydroclorid)

Tên chung quốc tế: Chlormethine hydrochloride.
Mechlorethamin hydrochloride

Mã ATC: L01AA05.

Loại thuốc: Thuốc chữa ung thư, loại alkyl hóa, nhóm mustard.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc bột pha tiêm: Lọ 10 mg, dạng muối hydroclorid tiêm tĩnh mạch (ống dung môi đóng kèm).
Thuốc mỡ dùng ngoài: 0,01% hoặc 0,02%.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Clormethin hoặc meclorethamin là một thuốc alkyl hoá, có tác dụng không đặc hiệu đến các pha của chu kỳ phân chia tế bào. Trong cơ thể, clormethin chuyển thành ion ethylenimmoni. Ion này alkyl hóa hoặc liên kết với nhiều cấu trúc phân tử trong tế bào. Chúng liên kết chéo với các sợi của phân tử DNA và RNA, nên ức chế sự tổng hợp protein, ngăn cản sự sao chép tế bào nói chung, trong đó có tế bào ung thư.
Dược động học
Dược động học của clormethin chưa được nghiên cứu đầy đủ. Khi tiêm tĩnh mạch, clormethin chuyển hóa nhanh thành ion ethylenimmoni và gây ra tác dụng nhanh. Khi tiêm vào các khoang thanh mạc, clormethin hấp thu không hoàn toàn vào tuần hoàn là do dịch cơ thể và mô làm mất hoạt tính clormethin.
Clormethin có hấp thu khi uống, nhưng gây kích ứng mạnh đường tiêu hóa, nên thường dùng đường tiêm hoặc bôi ngoài.
Nửa đời trong huyết tương ít hơn 1 phút.
Clormethin được thải trừ qua thận dưới dạng các chất chuyển hoá (50 %, trong vòng 24 giờ). Chỉ khoảng dưới 0,01% ở dạng thuốc chưa bị chuyển hóa.

Chỉ định
Bệnh Hodgkin, u lympho không Hodgkin, u sùi dạng nấm.

Chống chỉ định
Suy tủy xương nặng.
Nhiễm khuẩn cấp nặng.
Mẫn cảm với thuốc.
Chống chỉ định tương đối:
Cần cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích trong các trường hợp sau:
Có biểu hiện suy tủy; nhiễm khuẩn.

Bệnh zona, thủy đậu đang bị hoặc mới khỏi.
Bệnh gút, sỏi thận do acid uric.
Người bệnh đang dùng thuốc độc tế bào hoặc đang được xạ trị.
Người bệnh mang thai.

Thận trọng
Thuốc rất độc và rất kích ứng, dễ gây phồng rộp da khi tiếp xúc với da hoặc niêm mạc, nên người sử dụng phải được huấn luyện. Tránh để thuốc tiếp xúc với mắt.
Thuốc rất dễ gây nôn nặng, nhất là khi dùng liều cao, vì vậy nên cho thuốc chống nôn trước khi tiêm thuốc.
Thuốc gây suy tủy, nên trước và trong khi điều trị phải làm huyết đồ theo dõi. Thuốc làm giảm tiểu cầu, dễ gây ra xuất huyết; vì vậy, tránh gây chảy máu khi đánh răng, cạo râu, tránh dùng các vật sắc nhọn gây chảy máu, tránh các vận động có thể gây ra bầm tím.
Thuốc làm tăng acid uric huyết, cần uống nước đầy đủ và cho dự phòng alopurinol 2 - 3 ngày trước và suốt trong thời kỳ điều trị, nhất là khi điều trị u lympho khi kích thước hạch lớn, để tránh tăng acid uric huyết, gây sỏi thận.
Thuốc làm giảm miễn dịch, nên người bệnh không được tiếp xúc với người bị thủy đậu, zona, hoặc không tiêm phòng vắc xin virus sống.
Nước tiểu người bệnh trong vòng 48 giờ sau khi dùng thuốc cũng gây kích ứng da và niêm mạc; vì vậy, phải mặc quần áo phòng hộ và quần áo thay ra phải xử lý riêng.
Thuốc rất kích ứng với các mô, do vậy không nên dùng đường tiêm bắp, dưới da và đường uống.

Thời kỳ mang thai
Clormethin có thể gây quái thai, gây biến chủng và gây ung thư cho thai, đặc biệt là 3 tháng đầu của thai kỳ. Vì vậy không dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Chỉ dùng khi không còn biện pháp nào khác để cứu người bệnh và phải biết rõ là thai sẽ bị tổn hại.

Thời kỳ cho con bú
Còn chưa đủ thông tin về thuốc có bài tiết vào sữa không nhưng do thuốc có thể gây biến chứng và ung thư, nên nếu mẹ sử dụng thuốc thì không được cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Rất thường gặp, ADR > 10/100
Tiêu hoá: Buồn nôn và nôn xảy ra ở 90% người bệnh sau khi tiêm thuốc được 1 - 3 giờ. Nôn giảm sau 8 giờ, còn buồn nôn kéo dài đến 24 giờ.
Sinh dục: Thuốc ức chế tuyến sinh dục; ở nữ, tuổi sinh sản rút ngắn do mãn kinh sớm hoặc vô kinh; ở nam, gây vô tinh trùng, nên dẫn đến vô sinh. Tai biến này có liên quan đến liều dùng và thời gian dùng thuốc.
Máu: Suy tủy xương nên thiếu máu, giảm tiểu cầu gây ra xuất huyết, giảm lympho bào, thường xảy ra trong vòng 24 giờ sau liều dùng đầu tiên, giảm bạch cầu hạt xảy ra trong vòng 6 - 8 ngày sau khi dùng thuốc, kéo dài 10 ngày đến 3 tuần; thường phải sau 4 tuần, các thông số huyết học mới phục hồi. Ung thư bạch cầu thứ phát. Dùng liều cao hơn 400 microgam/kg đã có trường hợp tử vong.
Da: Ngứa, ban da, rát sần, nhiều nốt chấm đỏ trên da. Đau ở chỗ tiêm có thể kéo dài 4 - 6 tuần.
Tai: Chóng mặt, ù tai, giảm thính lực, có khi điếc.
Nhiễm khuẩn: Do ức chế miễn dịch và giảm bạch cầu đa nhân.
Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100
Huyết học: Tăng acid uric huyết gây sỏi thận, tăng hoạt độ acid isocitric dehydrogenase, giảm cholinesterase.
Thận: Sỏi thận do tăng acid uric huyết.
Cơ - xương: Đau khớp, đau thắt lưng, đau sườn, sưng chân, yếu cơ xương.
Mạch: Chứng huyết khối, viêm tĩnh mạch huyết khối, tràn máu thoát mạch, hoại tử mô và tróc da. Xảy ra nhiều hơn, nếu dùng thuốc nồng độ cao.
Tiêu hoá: Chán ăn, có vị kim loại, ỉa chảy.
Thần kinh: Lú lẫn, buồn ngủ, nhức đầu, ảo giác, tê liệt chi dưới, run.
U ác tính thứ phát.
Tóc: Rụng tóc.
Khác: Quá mẫn, sốc phản vệ, chảy nước mắt, toát mồ hôi.
Ít gặp, ADR < 1/100
Huyết học: Thiếu máu tan máu.
Hô hấp: Hơi thở ngắn, thở khò khè.
Gan: Độc gan gây vàng mắt, vàng da.
Tiêu hoá: Loét đường tiêu hóa, phân đen màu hắc ín.
Thần kinh ngoại vi: Tê cóng, đau nhói dây thần kinh; nóng bừng chân, tay, mặt.
Khác: Hôn mê, tăng áp lực nội sọ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn đã nêu ở trên. Đối với các thông số huyết học, enzym, nồng độ acid uric, phải xác định khi bắt đầu điều trị và định kỳ trong quá trình điều trị. Nếu thấy quá nặng hoặc quá bất thường, phải ngừng điều trị.
Buồn nôn và nôn có thể giảm nhiều nếu người bệnh được dùng trước thuốc chống nôn như metoclopramid hoặc domperidon; dùng thuốc an thần như barbiturat, clorpromazin. Nếu dùng thuốc an thần thì nên dùng vào buổi tối.
Tai biến nghiêm trọng nhất ảnh hưởng đến sức khoẻ người bệnh và cũng là nhân tố chính để xem xét có nên dùng thuốc tiếp hay không là suy tủy làm giảm các huyết cầu. Nếu tai biến nặng, phải truyền máu, hoặc truyền loại huyết cầu bị suy giảm nghiêm trọng nhất như bạch cầu hay tiểu cầu, tùy kết quả xét nghiệm. Chỉ dùng lại clormethin khi các thông số huyết học đã phục hồi.
Nồng độ acid uric trong máu cao và bệnh thận do acid uric có thể phòng ngừa bằng cách bù nhiều nước và nếu cần, dùng alopurinol. Kiềm hóa nước tiểu cũng cần thiết khi nồng độ acid uric trong máu cao.
Clormethin là một thuốc rất độc, dễ gây phồng rộp, loét da và niêm mạc; tay dính thuốc, nếu cho vào mũi sẽ bị loét mũi; thuốc bắn vào mắt có thể bị mù. Khi lỡ để thuốc vào da hoặc niêm mạc, phải tưới nhiều nước ít nhất trong 15 phút vào vùng có thuốc, sau đó tưới dung dịch natri thiosulfat 2%. Nếu thuốc vào mắt, phải rửa bằng dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch muối rửa mắt; nếu không đỡ, phải đưa đến chuyên khoa mắt.
Tiêm thuốc ra ngoài mạch sẽ gây kích ứng mạnh, sinh vảy hoặc hoại tử. Nếu thuốc ra ngoài mạch, phải thấm bằng dung dịch natri thiosulfat đẳng trương 4%, lidocain 1% và đắp nước đá, luân phiên nhau nhiều lần trong 6 - 12 giờ.

Liều lượng và cách dùng
Phải có thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm sử dụng hóa trị liệu ung thư chỉ định điều trị và theo dõi trong suốt quá trình điều trị.
Liều dùng, phác đồ điều trị và đường dùng phải tùy theo bệnh tật, đáp ứng điều trị và tai biến. Nếu tính liều theo cân nặng, phải chú ý đến người tăng cân do phù, cổ trướng, giữ nước.
Bệnh Hodgkin, u lympho không Hodgkin
Để chữa các trường hợp này, nếu dùng clormethin đơn trị liệu, liều clormethin hydroclorid thường là 400 microgam/kg, dùng một lần, nhưng có thể chia thành 2 - 4 lần vào các ngày liên tiếp. Nồng độ tiêm tĩnh mạch là 1 mg/ml, pha với nước cất tiêm hoặc dung dịch vô khuẩn natri clorid 0,9%.

Thường tiêm trong 2 phút vào dây dẫn của bộ truyền tĩnh mạch đang truyền natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để tránh nguy cơ thuốc ra ngoài mạch và làm giảm tai biến huyết khối tĩnh mạch. Liều lớn hơn 400 microgam/kg dễ gây suy tủy, xuất huyết, nhiễm khuẩn, và đã xảy ra tử vong; mặc dù có trường hợp đã dùng đến liều 800 microgam/kg, nhưng người bệnh dung nạp được.

Cần dùng thuốc chống nôn và thuốc an thần trước khi dùng clormethin để giảm nôn và buồn nôn; bù đủ dịch cho cơ thể (truyền dịch hoặc uống) để thải trừ acid uric được thuận lợi.

Chỉ khi chức năng tủy xương (số lượng các huyết cầu) phục hồi, mới được dùng lại clormethin.

Trong điều trị bệnh Hodgkin, thường dùng phác đồ MOPP gồm clormethin (meclorethamin), vincristin (oncovin), procarbazin và prednison (hoặc prednisolon). Thường dùng theo chu kỳ 4 - 6 tuần. Mỗi chu kỳ, clormethin được dùng vào ngày 1 và ngày 8 với liều mỗi lần 6 mg/m^2 diện tích bề mặt cơ thể.

U sùi dạng nấm

Giai đoạn đầu, có thể bôi thuốc tại chỗ, dùng dung dịch hoặc thuốc mỡ clormethin 0,01 - 0,02%. Bôi trực tiếp vào chỗ tổn thương, không được bôi vào chỗ da lành. Giữ trong 5 phút. Chỉ được rửa sau khi bôi 3 giờ. Thời gian đầu, mỗi ngày bôi một lần; sau thưa dần, tuỳ theo đáp ứng với thuốc. Giai đoạn cuối nặng, cũng có thể dùng đường tiêm tĩnh mạch như trên.

Cách pha thuốc

Đổ ống dung môi pha tiêm vào lọ thuốc, lắc nhẹ cho tan hoàn toàn, được dung dịch trong suốt không màu.

Để tiêm tĩnh mạch, thường pha nồng độ 0,1% (1 mg/ml). Để tiêm vào khoang thanh mạc hoặc bôi ngoài, thường pha thuốc với nồng độ 0,01% hoặc 0,02%.

Phải pha thuốc ở một phòng riêng. Người thao tác với thuốc phải được huấn luyện, đi găng, đeo kính, đeo khẩu trang; không được để thuốc vương vãi ra vùng thao tác. Pha xong thuốc phải dùng ngay để tránh phân hủy thuốc.

Dung dịch thuốc đã pha ra không dùng, phải hủy bằng cách trộn với đồng thể tích dung dịch natri thiosulfat 5% và dung dịch natri hydrocarbonat 5% và để trong 45 phút.

Các dụng cụ thao tác với thuốc (kim tiêm, bơm tiêm, lọ, ống tiêm, găng tay, bộ tiêm truyền, dụng cụ thủy tinh) phải ngâm vào hỗn hợp methanol - nước có 2,5% natri hydrocarbonat hoặc natri hydroxyd để khử độc trước khi vứt bỏ.

Viêm da do clormethin được xử lý bằng cách ngừng dùng thuốc và sử dụng prednison toàn thân hoặc dùng glucocorticoid tại chỗ đến khi hết các phản ứng viêm.

Tương tác thuốc

Với người bị bệnh gút đang dùng alopurinol, colchicin, probenecid hoặc sulfinpyrazon, clormethin có thể làm tăng rất cao nồng độ acid uric trong máu; do đó cần điều chỉnh liều thuốc chống gút. Khi phối hợp với clormethin, alopurinol (thuốc ức chế sản xuất acid uric) là thuốc được ưa dùng hơn để phòng ngừa bệnh thận do acid uric.

Khi phối hợp với các thuốc khác cũng gây ức chế tủy xương hoặc phối hợp với xạ trị, rất dễ xảy ra suy tủy, làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu. Cần điều chỉnh giảm liều clormethin tùy theo số lượng huyết cầu trong máu.

Khi dùng đồng thời clormethin với vắc xin virus chết, đáp ứng kháng thể của người bệnh giảm, là do clormethin ức chế cơ chế bảo vệ bình thường của cơ thể.

Khi phối hợp với vắc xin virus sống, clormethin làm tăng khả năng phát triển của virus vắc xin, nên gây ra nhiều tác dụng không mong muốn, làm giảm đáp ứng kháng thể của người bệnh với vắc xin.

Những người tiếp xúc với người bệnh dùng clormethin, đặc biệt là người nhà người bệnh không được uống vắc xin phòng bại liệt.

Clormethin có thể làm tăng tác dụng của natalizumab. Thuốc có thể làm tăng tác dụng của clormethin là trastuzumab, và thuốc có thể làm giảm tác dụng của clormethin là cây thuốc thuộc chi *Echinacea.*

Độ ổn định và bảo quản

Lọ thuốc bột phải nút kín, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, không quá 40 °C, tránh ẩm và tránh ánh sáng. Dung dịch 0,2% có pH 3,0 - 5,0.

Dung dịch clormethin mất hoạt tính rất nhanh, đặc biệt là ở pH trung tính hoặc kiềm. Chỉ được pha thành dung dịch ngay trước khi sử dụng, dung dịch tạo thành chỉ ổn định trong vòng 15 đến 60 phút sau khi pha loãng.

Dung dịch clormethin 0,1% trong nước cất tiêm hoặc trong dung dịch natri clorid 0,9%, sau 6 giờ mất 10% hoạt tính ở nhiệt độ thường; mất 4 - 6% hoạt tính ở 4 °C.

Dung dịch pha loãng để truyền tĩnh mạch với 500 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% trong túi nhựa dẻo PVC, bị mất hoạt tính 10 - 15% sau 6 giờ ở nhiệt độ phòng.

Clormethin hydroclorid hòa trong aceton rồi pha thành thuốc mỡ với parafin mềm màu trắng để điều trị u sùi dạng nấm có thể bảo quản được 84 ngày ở 4 °C và 40 ngày ở 37 °C.

Tương kỵ

Không pha clormethin lẫn với các thuốc khác vì mất hoạt tính, thậm chí kết tủa.

Quá liều và xử trí

Khi dùng quá liều, thuốc gây rất nhiều tai biến (xem phần tác dụng không mong muốn, nhưng mức độ nặng hơn). Tai biến quan trọng nhất ảnh hưởng đến tính mạng là suy tủy dẫn đến nhiễm khuẩn, xuất huyết.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Để khắc phục suy tuỷ, cần truyền máu; truyền riêng bạch cầu, tiểu cầu tuỳ theo huyết cầu nào giảm nặng nhất. Có thể phải dùng kháng sinh phổ rộng để chống nhiễm khuẩn.

Xử trí quá liều gồm các biện pháp hỗ trợ chung, điều trị triệu chứng như dùng thuốc giảm đau, bù dịch.

Chỉ dùng lại clormethin khi các thông số huyết học đã phục hồi ở mức độ chấp nhận được.

CLOROQUIN

Tên chung quốc tế: Chloroquine.

Mã ATC: P01BA01.

Loại thuốc: Thuốc điều trị sốt rét, diệt amip, chống thấp khớp, điều trị lupus ban đỏ.

Dạng thuốc và hàm lượng

100 mg cloroquin base tương ứng 161 mg cloroquin phosphat, tương ứng 136 mg cloroquin sulfat. Viên nén 100 mg, 150 mg và 250 mg cloroquin base. Viên nén cloroquin sulfat; viên nén cloroquin phosphat; thuốc tiêm cloroquin hydroclorid chứa khoảng 47,5 mg đến 52,5 mg cloroquin dihydroclorid/ml. Thuốc tiêm cloroquin sulfat; thuốc tiêm cloroquin phosphat.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cloroquin là một dẫn chất của 4-aminoquinolin được sử dụng rộng rãi trong phòng và điều trị sốt rét. Cloroquin có tác dụng tốt trên các thể hồng cầu của *P. vivax, P. malariae* và hầu hết các chủng

P. falciparum (trừ thể giao tử). Tuy nhiên tình trạng kháng thuốc xảy ra phổ biến, thực tế hiện cloroquin không được sử dụng điều trị *P. falciparum* ở hầu hết các vùng trên thế giới. Cơ chế tác dụng chống sốt rét còn chưa rõ nhưng có thể do thuốc tác động đến quá trình tiêu haemoglobin bằng cách tăng pH trong nang của tế bào ký sinh trùng sốt rét. Thuốc cũng cản trở sự tổng hợp nucleoprotein của ký sinh trùng sốt rét. Thuốc có thể ức chế một số enzym có lẽ một phần do tương tác với DNA. Cơ chế kháng thuốc liên quan đến những biến đổi di truyền, làm giảm nồng độ của cloroquin ở vị trí tác dụng trên không bào ký sinh trùng thông qua gen vận chuyển *Pf*CRT và *Pf*MDR.

Dược động học

Cloroquin hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn ở đường tiêu hóa, chỉ có một tỷ lệ nhỏ được thấy trong phân. Qua đường tiêm bắp và tiêm dưới da, thuốc cũng được hấp thu rất nhanh. Khoảng 60% thuốc trong huyết tương liên kết với các thành phần không khuếch tán của huyết tương. Cloroquin phân bố rộng khắp các mô trong cơ thể, thể tích phân bố biểu kiến lớn, bao gồm cả nhau thai và sữa mẹ. Cloroquin tích lũy với nồng độ cao trong các mô như thận, gan, phổi, lách và tế bào chứa sắc tố như da và mắt. Một lượng thuốc đáng kể tích tụ trong các mô. Ở động vật, thuốc tập trung nhiều ở bạch cầu, nồng độ thuốc trong gan, thận, lách và phổi cao gấp 200 đến 700 lần trong huyết tương. Trong khi đó ở não, tủy sống thuốc tập trung chỉ cao gấp 10 đến 30 lần trong huyết tương. Cloroquin chuyển hóa chính ở gan, sản phẩm chuyển hóa chính là monodesethylcloroquin có hoạt tính diệt ký sinh trùng *P. falcifarum*, một lượng nhỏ bisdesethyl cloroquin và các chất khác chưa xác định được đặc tính. Cloroquin và chất chuyển hóa của nó thải trừ rất chậm, nhưng tăng lên khi nước tiểu bị acid hóa, nửa đời bán thải từ 1 - 2 tháng. Khoảng hơn một nửa lượng cloroquin thải trừ qua đường nước tiểu ở dạng không biến đổi và khoảng 10% dưới dạng monodesethyl. Cloroquin có thể tồn lưu nhiều tháng hoặc nhiều năm trong cơ thể sau khi ngừng thuốc.

Chỉ định

Cloroquin được chỉ định dùng để phòng ngừa hoặc điều trị sốt rét cấp tính do *P. malariae, P. vivax, P. ovale* và chủng *P. falciparum* nhạy cảm với thuốc.

Thuốc cũng được dùng để diệt amíp ngoài ruột.

Viêm đa khớp dạng thấp, lupus ban đỏ, phản ứng dị ứng với ánh sáng (da nhạy cảm với ánh sáng).

Chống chỉ định

Quá mẫn với các hợp chất 4-aminoquinolin.

Có các thay đổi về thị lực, võng mạc gây ra bởi 4-aminoquinolin hoặc bất kỳ nguyên nhân khác. Tuy nhiên, trong điều trị sốt rét cấp do những chủng plasmodium nhạy cảm, cần cân nhắc kỹ giữa lợi ích và rủi ro đối với người bệnh.

Thận trọng

Cần khám mắt trước khi dùng thuốc dài ngày và theo dõi trong suốt quá trình điều trị.

Chú ý những người có bệnh về gan, thận, hoặc có những vấn đề về chuyển hóa porphyrin, bệnh vẩy nến, tiền sử động kinh. Những người bệnh thiếu hụt enzym G6PD, cần theo dõi hiện tượng thiếu máu do tăng quá trình phá hủy hồng cầu trong thời gian dùng cloroquin.

Chú ý khi tiêm cloroquin tĩnh mạch cần truyền chậm vì có thể gây độc cho tim.

Cần chú ý khi sử dụng thuốc cho những người nghiện rượu, vì thuốc có khả năng tích lũy ở gan.

Nếu thấy có rối loạn máu nặng trong khi đang điều trị thì ngừng thuốc ngay.

Nếu người bệnh dùng thuốc trong một thời gian dài, cần có các xét nghiệm đều đặn về công thức máu.

Thời kỳ mang thai

Có một vài trường hợp nghi liên quan trong việc sử dụng cloroquin gây quái thai ở phụ nữ mang thai, kể cả việc ảnh hưởng tới sức nghe và thị lực. Vì vậy, cloroquin chỉ được sử dụng để phòng sốt rét cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Cloroquin dùng an toàn đối với phụ nữ cho con bú ở cả liều điều trị lẫn dự phòng. Tuy cloroquin và sản phẩm chuyển hóa monodesethyl được đào thải qua sữa nhưng lượng mà trẻ bú thì còn xa so với liều điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung, khi sử dụng liều cao và kéo dài, cloroquin có ảnh hưởng lên thị lực của người bệnh, nhưng ảnh hưởng này thường hết khi ngừng dùng thuốc. Ngoài ra, thuốc này cũng có một số ADR khác như: tác dụng trên thần kinh cơ, đường tiêu hóa, dị ứng da, trên thần kinh trung ương, và có thể có cả trên tim. Cụ thể như sau:

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau đầu.

Da: Phát ban, ngứa.

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, ỉa chảy.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tâm thần: Loạn tâm thần, lo âu, thay đổi nhân cách.

Mắt: Nhìn mờ, bệnh giác mạc, giảm thị lực, bệnh võng mạc.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Giảm thính lực, điếc, bệnh thần kinh cơ, bệnh cơ.

Tóc: Rụng tóc, biến đổi sắc tố của tóc.

Da: Nhạy cảm ánh sáng, bắt mầu các màng niêm dịch, màu xanh đen.

Máu: Suy tủy, mất bạch cầu hạt có phục hồi, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính.

Thần kinh trung ương: Co giật, ù tai.

Tuần hoàn: Độc tính với hệ tim mạch, ngừng tim, ngừng thở.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi gặp ADR với các biểu hiện trên, có thể xử trí như các trường hợp của triệu chứng quá liều (xem mục quá liều và xử trí).

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng của cloroquin thông thường được tính bằng cloroquin base. 300 mg cloroquin base tương đương với 500 mg cloroquin phosphat hoặc 400 mg cloroquin sulfat. Cloroquin base 40 mg tương đương với 50 mg cloroquin hydroclorid. Uống thuốc trong bữa ăn làm tăng tác dụng sinh học. Điều trị cơn sốt rét cấp tính do *P. vivax, P. ovale, P. malariae* và chủng *P. falciparum* nhạy cảm với thuốc:

Liều uống thường dùng cho người lớn và trẻ em: Tổng liều uống trong 3 ngày thông thường tương đương với liều cloroquin base 25 mg/kg/thể trọng. Cách dùng như sau: lần đầu 10 mg/kg, sau 6 - 8 giờ: 5 mg/kg, 2 ngày sau uống 5 mg/kg/ngày. Hoặc 2 ngày đầu: 10 mg/kg/ngày, ngày thứ ba: 5 mg/kg.

Đôi khi đối với người lớn, liều dùng không cần tính theo thể trọng, mà dùng như sau: Ngày đầu, lần thứ nhất 600 mg, sau 6 - 8 giờ 300 mg, hai ngày tiếp theo 300 mg/ngày.

Thuốc tiêm: Có thể dùng trong trường hợp rất nặng hoặc người bệnh không thể uống được. Phác đồ tiêm cho người lớn và trẻ em được Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo như sau:

Cho một liều nạp tương đương với 10 mg cloroquin base/kg, truyền nhỏ giọt tĩnh mạch cùng với dung dịch natri clorid đẳng trương kéo dài ít nhất trong 8 giờ và sau đó truyền thêm 3 lần nữa trong 24 giờ

sau với liều 5 mg/kg/lần, mỗi lần truyền kéo dài 8 giờ. Một cách khác, toàn bộ quá trình điều trị có thể cho trong 30 giờ, mỗi lần truyền trong 6 giờ với liều 5 mg/kg. Phải theo dõi chặt chẽ hạ huyết áp và các dấu hiệu khác về độc tính đối với tim mạch.

Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da đã được dùng khi không thể tiêm tĩnh mạch được.

Liều tiêm bắp hoặc dưới da đối với người lớn và trẻ em: 3,5 mg/kg cách 6 giờ/1 lần hoặc 2,5 mg/kg cách 4 giờ/lần cho tới tổng liều tương đương với 25 mg cloroquin base/kg.

Khi tình trạng người bệnh cho phép, phải chuyển sang dùng thuốc uống ngay.

Liều tiêm bắp hoặc tiêm dưới da một lần không bao giờ được quá 5 mg cloroquin base/kg vì trẻ em đặc biệt nhạy cảm với tác dụng của L_4 - aminoquinolin. Phản ứng thuốc nghiêm trọng và chết đột ngột đã được báo cáo sau khi tiêm cho trẻ em.

Chương trình phòng chống sốt rét Việt Nam dùng viên cloroquin phosphat 250 mg (tương ứng 150 mg cloroquin base ngày đầu 10 mg/kg, ngày thứ hai 10 mg/kg và ba 5 mg/kg) cụ thể như sau:

Dưới 1 tuổi, ngày đầu 1/2 viên, ngày hai 1/2 viên, ngày ba 1/4 viên; từ 1 đến dưới 5 tuổi, ngày đầu 1 viên (chia 2 lần), ngày hai 1 viên, ngày ba 1/2 viên; từ 5 đến dưới 12 tuổi, ngày đầu 2 viên, ngày hai 1 viên, ngày ba 1 viên; từ 12 đến 15 tuổi, ngày đầu 3 viên, ngày hai 3 viên, ngày ba 1 và 1/2 viên; và trên 15 tuổi, ngày đầu 4 viên, ngày hai 4 viên, ngày ba 2 viên.

Điều trị dự phòng cho khu vực miền núi phía Bắc, khu 4 cũ, đồng bằng sông Hồng và đồng bằng sông Cửu long, cho dân từ vùng không có sốt rét hoặc vùng có sốt rét lưu hành (SRLH) nhẹ đi vào vùng SRLH nặng trong thời gian dài: Cloroquin phosphat, viên 250 mg (150 mg cloroquin, base).

Người lớn: 2 viên/tuần.

Trẻ em: Dưới 4 tháng: 1/4 viên/tuần; 4 tháng - 2 tuổi: 1/2 viên/tuần; 3 - 4 tuổi: 3/4 viên/tuần; 5 - 10 tuổi: 1 viên/tuần; trên 11 tuổi: 2 viên/tuần. Bắt đầu uống 1 tuần trước khi đi vào vùng sốt rét và uống liên tục cho tới khi ra khỏi vùng sốt rét 4 tuần.

Liều dùng cho các bệnh khác:

Viêm gan do amip: Dùng phối hợp với emetin hoặc dehydroemetin khi không dùng được metronidazol. Hai ngày đầu, mỗi ngày 600 mg cloroquin base, sau đó 300 mg/ngày, trong vòng 2 đến 3 tuần. Đối với trẻ em: Liều gợi ý: 6 mg cloroquin base/kg/ngày cho trong 3 tuần. Liều tối đa một ngày: 300 mg/ngày.

Lupus ban đỏ hình đĩa và hệ thống: Người lớn bắt đầu dùng 150 - 300 mg đến khi triệu chứng bệnh giảm có thể dùng liều 150 mg/ngày; trẻ em dùng 3 mg/kg thể trọng.

Viêm khớp dạng thấp: Liều dùng 150 mg/ngày (liều tối đa 2,5 mg/kg/ngày). Dùng khoảng 6 tháng, trong những trường hợp đặc biệt có thể dùng 10 tháng/năm. Nên hạn chế sử dụng vì độc tính của thuốc.

Phản ứng dị ứng ánh sáng: Người lớn 150 - 300 mg/ngày cloroquin base trong thời gian tiếp xúc với nắng to; trẻ em (liều tối đa) 3 mg/kg thể trọng.

Loạn chuyển hóa porphyrin biểu hiện muộn ở da: Dùng liều thấp cloroquin phosphat, mỗi lần 125 mg, 2 lần/tuần.

Tương tác thuốc

Các thuốc kháng acid hoặc kaolin có thể làm giảm hấp thu cloroquin, vì vậy chỉ uống cloroquin sau khi dùng các thuốc này 4 giờ.

Cimetidin giảm chuyển hóa và thải trừ, tăng thể tích phân bố của cloroquin. Ranitidin có ảnh hưởng lên dược động học của cloroquin.

Khi sử dụng cloroquin với các thuốc chống sốt rét khác như quinin, mefloquin, amodiaquin, artemisinin, hoặc fansidar có thể xuất hiện cơ chế đối kháng, làm giảm khả năng diệt *P. falciparum in vitro.* Sử dụng cloroquin đồng thời với quinin có thể có tác dụng đối kháng. Ngoài ra, dùng đồng thời cloroquin với proguanil có thể tăng tai biến loét miệng liên quan đến proguanil.

Với các thuốc kháng khuẩn khác: Dùng đồng thời với metronidazol có thể gây phản ứng loạn trương lực cấp; cloroquin làm giảm khả năng hấp thu ampicilin.

Mặc dù dự phòng sốt rét bằng cloroquin có thể làm giảm đáp ứng kháng thể với vắc xin phòng dại (tế bào lưỡng bội ở người) nhưng đáp ứng miễn dịch với các vắc xin khác trong Chương trình tiêm chủng (uốn ván, bạch hầu, sởi, bại liệt, thương hàn và BCG) không bị ảnh hưởng bởi dự phòng cloroquin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tốt nhất ở 15 - 30 ^oC trong bao bì kín, tránh ẩm và ánh sáng. Để xa tầm với của trẻ em.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các triệu chứng quá liều có thể xuất hiện trong phút chốc như: đau đầu, choáng váng, rối loạn thị lực, nôn mửa, buồn nôn, trụy tim mạch, co giật, sau đó là ngừng tim, ngừng thở đột ngột. Điện tâm đồ có thể cho thấy ngừng tâm nhĩ, nhịp nút nhĩ - thất, thời gian truyền dẫn nội thất kéo dài, nhịp tim chậm dẫn tới rung tâm thất hoặc ngừng tim.

Xử trí: Khi có triệu chứng quá liều, cần gấp rút gây nôn hoặc rửa dạ dày trước khi đưa người bệnh đến bệnh viện. Có thể dùng than hoạt với liều gấp khoảng 5 lần lượng cloroquin người bệnh đã dùng.

Nếu xuất hiện co giật, có thể dùng barbiturat tác dụng nhanh.

Trong trường hợp thiếu oxy, cần cung cấp oxy hoặc hô hấp nhân tạo, đôi khi phải áp dụng biện pháp mở thông khí quản, đặt ống khí quản, sau đó tiếp tục áp dụng biện pháp rửa dạ dày nếu cần.

Trong trường hợp tụt huyết áp, có thể dùng các thuốc nâng huyết áp. Những người bệnh đặc biệt có thể áp dụng phương pháp thẩm tách màng bụng hoặc truyền thay máu để giảm nồng độ thuốc trong máu. Người bệnh qua được cơn cấp tính và không còn triệu chứng vẫn cần theo dõi chặt chẽ ít nhất 6 giờ.

Trong trường hợp quá liều và mẫn cảm, truyền nhiều dịch và dùng 8 g amoni clorid (cho người lớn) hàng ngày, chia nhiều lần để acid hóa nước tiểu, hỗ trợ cho quá trình lợi tiểu.

Thông tin qui chế

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

CLOROTHIAZID

Tên chung quốc tế: Chlorothiazide.

Mã ATC: C03AA04.

Loại thuốc: Thuốc lợi tiểu thuộc nhóm thiazid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 250 mg; 500 mg;

Thuốc bột pha tiêm: Lọ 500 g;

Hỗn dịch uống: 250 mg/5 ml (chứa 0,5% ethanol và acid benzoic).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clorothiazid và các thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng sự bài tiết natri clorid và nước, do cơ chế ức chế sự tái hấp thu các ion Na^+ và

Cl^- ở đầu ống lượn xa. Các chất điện giải khác, đặc biệt là kali và magnesi cũng tăng bài tiết, còn calci lại giảm bài tiết. Clorothiazid và các thuốc lợi tiểu thiazid cũng làm giảm hoạt tính enzym carbonic anhydrase, nên bicarbonat tăng bài tiết, nhưng tác dụng này thường yếu so với tác dụng bài tiết Cl^-, do đó không làm thay đổi đáng kể pH nước tiểu. Tác dụng lợi tiểu của các thiazid ở mức trung bình, vì gần 90% lượng các chất đã lọc qua thận được tái hấp thu, trước khi đến ống lượn xa là nơi tác dụng của những thuốc này (tối đa chỉ có 5% lượng ion natri lọc qua thận được bài tiết).

Clorothiazid và các thiazid khác có tác dụng hạ huyết áp, trước hết có lẽ là do giảm thể tích huyết tương và dịch ngoại bào liên quan đến bài niệu natri, quá trình này rất ngắn. Sau đó, trong quá trình dùng thuốc, tác dụng hạ huyết áp tùy thuộc vào sự giảm sức cản ngoại vi, thông qua sự thích nghi dần của các mạch máu trước tình trạng giảm nồng độ Na^+. Vì vậy, tác dụng hạ huyết áp của các thiazid thể hiện chậm sau một, hai tuần, còn tác dụng lợi tiểu xuất hiện nhanh, có thể thấy ngay sau vài giờ.

Ngược lại, thuốc có tác dụng chống lợi niệu ở người đái tháo nhạt vì vậy có thể được dùng để điều trị đái tháo nhạt. Ngoài ra, thuốc còn có thể được dùng để phòng sỏi thận ở người bị tăng calci niệu.

Dược động học

Sau khi uống, clorothiazid hấp thu tương đối nhanh nhưng hấp thu không hoàn toàn và khác nhau qua đường dạ dày - ruột.

Gắn với protein huyết tương: Từ 20% đến 80%; nửa đời trong huyết tương: 45 - 120 phút; thải trừ ở dạng không chuyển hóa, hầu hết qua thận trong vòng 24 giờ đầu, chỉ có một lượng nhỏ vào mật; nửa đời thải trừ: 1 - 2 giờ, tuy tác dụng lâm sàng kéo dài tới khoảng 6 - 12 giờ; tác dụng xuất hiện sau 2 giờ; nồng độ đỉnh sau 4 giờ.

Sinh khả dụng khi uống: 10 - 21%, thức ăn làm tăng sinh khả dụng của thuốc.

Chú ý: Các thiazid lợi tiểu kém hiệu lực ở người suy thận, hơn nữa còn có thể làm giảm chức năng thận.

Khi tiêm, tác dụng lợi tiểu bắt đầu sau 15 phút, mạnh nhất sau 30 phút và kéo dài 2 giờ.

Không có hiện tượng quen thuốc khi dùng thuốc lâu dài.

Tác dụng hạ huyết áp của clorothiazid có thể có sau 3 - 4 ngày điều trị, tuy có thể đến 3 - 4 tuần mới có tác dụng tối ưu. Tác dụng kéo dài một tuần, sau khi ngừng dùng thuốc.

Điều quan trọng cần biết là tác dụng chống tăng huyết áp của clorothiazid thường đạt được tốt nhất ở liều 125 mg. Các hướng dẫn điều trị đều nhấn mạnh cần dùng liều thấp nhất và tối ưu, giảm được ADR. Vấn đề quan trọng là phải chờ đủ thời gian để đánh giá sự đáp ứng của cơ thể đối với tác dụng hạ huyết áp của clorothiazid, vì tác dụng trên sức cản ngoại vi cần phải có thời gian mới thể hiện rõ.

Chỉ định

Phù do suy tim, phù do các căn nguyên khác (gan, thận), do corticosteroid, estrogen. Để điều trị phù phổi cấp, furosemid là thuốc lợi tiểu mạnh được lựa chọn ưu tiên, chứ không phải các thiazid.

Tăng huyết áp: Dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác, như thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin (ACE - I) hoặc thuốc chẹn beta.

Đái tháo nhạt (trung ương hoặc do thận).

Chống chỉ định

Suy gan, suy thận nặng (vô niệu).

Bệnh gút.

Mẫn cảm với các thiazid và với các dẫn chất sulfonamid; chứng giảm kali huyết; giảm natri huyết; tăng calci huyết; tăng acid uric huyết có triệu chứng; bệnh Addison.

Thận trọng

Tất cả những người bệnh dùng clorothiazid phải được theo dõi định kỳ chất điện giải trong huyết thanh và nước tiểu (Na, Cl, K, Ca, Mg), nhất là người dùng corticosteroid, ACTH, digitalis, quinidin.

Người suy thận, vì có thể làm suy thận nặng thêm.

Người suy gan: Dễ bị hôn mê gan.

Người bị gút: Bệnh nặng lên.

Người đái tháo đường: Chú ý điều chỉnh liều (insulin, thuốc hạ glucose huyết) vì clorothiazid có thể gây tăng đường huyết.

Tác dụng hạ huyết áp của clorothiazid tăng trên người bệnh sau cắt bỏ thần kinh giao cảm.

Tăng cholesterol và triglycerid trong máu khi dùng clorothiazid. Vì vậy, cần thận trọng với những người có cholesterol máu trung bình và cao; người có triglycerid máu cao.

Chú ý khi dùng thuốc ở người cao tuổi.

Người bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE): Bệnh nặng lên.

Thời kỳ mang thai

Đã có nhiều báo cáo chứng minh rằng: Các thuốc lợi tiểu thiazid và các thuốc giống thiazid cũng như các thuốc lợi tiểu quai đều qua nhau thai vào thai nhi, gây ra rối loạn điện giải, giảm tiểu cầu và chứng vàng da ở trẻ sơ sinh. Trong 3 tháng cuối của thai kỳ, cần tránh các thuốc này.

Thời kỳ cho con bú

Clorothiazid vào được sữa mẹ với một lượng nhỏ. Cho 11 bà mẹ uống một liều đơn 500 mg, rồi lấy mẫu từ sữa và máu sau 1, 2 và 3 giờ. Tất cả các mẫu đều có nồng độ dưới 1 microgam/ml và tính toán cho thấy rằng trẻ em sẽ nhận không quá 1 mg thuốc mỗi ngày. Do đó hội Hàn lâm Nhi khoa Hoa Kỳ cho rằng không có tác dụng phụ được ghi nhận ở trẻ nên clorothiazid có thể dùng cho phụ nữ đang nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Clorothiazid có thể gây mất nhiều kali. Tác dụng này phụ thuộc vào liều lượng, nên ADR có thể giảm bớt khi giảm liều. Sử dụng liều thấp 125 mg/ngày, thường là liều thích hợp cho điều trị chống tăng huyết áp, giảm được nguy cơ mất quá mức kali, cũng giảm nguy cơ tăng acid uric máu và giảm nguy cơ tác dụng có hại trong chuyển hóa glucid. Khi điều trị cách nhật, đáp ứng quá mức dẫn đến mất cân bằng điện giải không mong muốn cũng ít xảy ra hơn. ADR hay gặp ở người bệnh suy chức năng gan, suy tim nặng và người cao tuổi.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, nhức đầu.

Chuyển hóa: Giảm kali máu, tăng acid uric máu, tăng glucose máu, tăng lipid máu.

Tuần hoàn: Giảm thể tích ngoại bào.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp tư thế, loạn nhịp tim.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, táo bón, ỉa chảy, co thắt ruột.

Da: Mày đay, nhiễm cảm ánh sáng, ban.

Chuyển hóa: Giảm magnesi, giảm natri, giảm kali, giảm clor, kiềm hóa máu, giảm phosphat máu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng mẫn cảm, giảm tình dục, sốt.

Máu: Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan máu.

Thần kinh: Dị cảm, rối loạn giấc ngủ, trầm cảm.

Da: Viêm mạch, ban xuất huyết.

Tiêu hóa: Viêm gan, vàng da, ứ mật, viêm tụy.

Hô hấp: Khó thở, viêm phổi, phù phổi.

Sinh dục tiết niệu: Suy thận, viêm thận kẽ.
Mắt: Mờ mắt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hạ kali máu: Có thể tránh và điều trị bằng cách dùng thuốc lợi tiểu giảm bài xuất kali hoặc bằng bổ sung kali. Không cần thiết phải bổ sung kali tức thì khi nồng độ kali huyết thanh lớn hơn 3,0 micromol/lít. Cần thiết bổ sung kali ở người bệnh có nguy cơ lớn mất nhiều kali như suy tim nặng, đang dùng digitoxin hoặc đang dùng liều cao thuốc lợi tiểu và ở người suy gan nặng.
Chỉ bổ sung kali riêng thôi không đủ để điều trị hạ kali máu ở người bị thiếu cả magnesi máu.
Giảm clo máu thường nhẹ, ít khi phải xử trí, trừ khi bị suy gan nặng, suy thận nặng. Cần thiết phải bổ sung clorid khi điều trị chứng nhiễm kiềm chuyển hóa.
Giảm natri máu do máu bị pha loãng: Điều trị tốt nhất là hạn chế đưa nước vào cơ thể. Nếu thực sự giảm natri máu, thì bổ sung natri là cách điều trị thích hợp.

Liều lượng và cách dùng

Clorothiazid và các thuốc lợi tiểu thiazid nói chung nên sử dụng với liều thấp nhất có tác dụng, đặc biệt ở người cao tuổi. Nhìn chung, liều điều trị tăng huyết áp thường thấp hơn liều chữa phù. Thuốc không có tác dụng đối với người có Cl_{cr} < 30 ml/phút. Cần điều chỉnh liều cho từng người bệnh.
Liều dùng hàng ngày nên ưu tiên sử dụng vào buổi sáng. Điều quan trọng là cung cấp đầy đủ kali trong chế độ ăn hoặc bổ sung hàng ngày.
Phù, đái tháo nhạt: Liều thường dùng là 250 - 1 000 mg/24 giờ, uống 1 lần hoặc chia 2 lần trong ngày. Có thể cho uống cách nhật hoặc uống trong 3 - 5 ngày hàng tuần liều trên. Thông thường, liều không vượt quá 2 g/24 giờ. Nếu phải dùng liều cao, thì nên thay thế bằng một thuốc lợi tiểu mạnh.
Tăng huyết áp: Liều thường dùng ban đầu là 125 mg (có thể 250 mg) mỗi ngày, uống 1 lần hoặc chia 2 lần. Sau đó, có thể tăng liều lên một cách từ từ cho đến khi đạt được đáp ứng điều trị mong muốn, ADR trở nên không dung nạp hoặc đến một liều tối đa uống cho người lớn là 500 mg mỗi ngày. Tuy nhiên, nên dùng liều duy trì thấp nhất. Rất ít người phải dùng đến 500 mg mỗi ngày. Trong trường hợp này, nên dùng phối hợp với một thuốc hạ huyết áp khác.
Thuốc tiêm tĩnh mạch chỉ dùng trong trường hợp cấp cứu hoặc khi người bệnh không thể uống được. Có thể tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm truyền tĩnh mạch, không bao giờ được tiêm dưới da hoặc tiêm bắp và phải tránh không để dung dịch tiêm thoát ra ngoài mạch máu vì thuốc gây kích ứng mô rất mạnh. Liều thường dùng cho người lớn là 0,5 - 1 g/lần, 1 - 2 lần/ngày. Thêm 18 ml nước cất pha tiêm vào lọ thuốc bột, lắc nhẹ cho tan để tạo dung dịch đẳng trương chứa 28 mg clorothiazid natri/1 ml (không được dùng ít hơn 18 ml dung môi).
Liều dùng cho trẻ em:
Để điều trị phù và tăng huyết áp, đối với trẻ từ 6 tháng đến 12 tuổi: Dùng 10 - 20 mg/kg/24 giờ, uống 1 lần hoặc chia 2 lần; không vượt quá 375 mg trong 24 giờ ở trẻ nhỏ tới 2 tuổi, hoặc quá 1 g/24 giờ ở trẻ trên 2 - 12 tuổi. Ở trẻ dưới 6 tháng tuổi, liều có thể lên tới 30 mg/kg thể trọng/24 giờ, chia làm 2 lần.
Đái tháo nhạt: Dùng 10 - 20 mg/kg, ngày 2 lần.
Không nên dùng thuốc tiêm cho trẻ em, nên dùng dạng hỗn dịch và lắc kỹ trước khi dùng.

Tương tác thuốc

Các thuốc sau đây, khi phối hợp, có thể tương tác với thuốc lợi tiểu thiazid:
Rượu, barbiturat hoặc thuốc ngủ gây nghiện: Tăng khả năng gây hạ huyết áp thế đứng.
Thuốc chống đái tháo đường: Cần điều chỉnh liều do tăng glucose huyết.
Các thuốc hạ huyết áp khác: Tác dụng cộng hoặc tăng khả năng gây hạ huyết áp.
Nhựa cholestyramin hoặc colestipol: Có thể gắn thuốc lợi tiểu thiazid, nên làm giảm hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa.
Corticosteroid, ACTH amphotericin B: Làm tăng mất điện giải, đặc biệt là giảm kali máu.
Digitalis: Làm tăng độc tính của digitalis do làm giảm nhiều kali máu.
Diazoxid: Có thể làm tăng glucose máu.
Amin tăng huyết áp (thí dụ norepinephrin): Đáp ứng với amin tăng huyết áp có thể giảm.
Thuốc giãn cơ (thí dụ tubocurarin): Có thể tăng đáp ứng với thuốc giãn cơ.
Lithi: Không nên dùng cùng thuốc lợi tiểu, vì giảm thanh thải lithi ở thận và tăng độc tính của lithi.
Thuốc chống viêm không steroid: Có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, natri niệu và tác dụng hạ huyết áp của thiazid ở một số người. Vì vậy, nếu dùng đồng thời, phải theo dõi để xem có đạt hiệu quả mong muốn về lợi tiểu không.
Quinidin: Dễ gây xoắn đỉnh, làm rung thất, gây chết, vì thiazid lợi tiểu gây hạ kali máu, do đó làm tăng nguy cơ xoắn đỉnh do quinidin.
Thức ăn: Tránh dùng cam thảo do giữ nước, natri và làm tăng mất kali.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc sau khi đã pha chế và giữ ở nhiệt độ phòng chỉ được dùng trong vòng 24 giờ. Thuốc bị biến màu, tức bị hỏng, không được dùng.
Lọ thuốc bột đông khô bảo quản ở nhiệt độ 2 - 25 °C. Thuốc viên và hỗn dịch uống cần được bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ phòng (15 - 30 °C) và tránh ẩm. Hỗn dịch uống cần tránh để đông lạnh.

Tương kỵ

Dung dịch thuốc tiêm tương hợp với dextrose hoặc natri clorid để tiêm tĩnh mạch.
Không được phối hợp thuốc với máu toàn phần hoặc sản phẩm dẫn xuất của máu.
Dạng muối natri của clorothiazid được báo cáo là không tương hợp với các chế phẩm tiêm của các thuốc sau: clorpromazin hydroclorid, codein phosphat, hydralazin hydroclorid, insulin, norepinephrin bitartrat, levorphanol tartrat, methadon hydroclorid, morphin sulfat, polymycin B sulfat, procain hydroclorid, proclorperazin mesylat, promazin hydroclorid, promethazin hydroclorid, streptomycin sulfat, tetracyclin hydroclorid và vancomycin hydroclorid.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:
Biểu hiện chủ yếu là rối loạn nước và điện giải do bài niệu nhiều.
Xử trí:
Rửa dạ dày với than hoạt (nếu mới uống).
Bù nước và điện giải, lập lại cân bằng acid - base.
Trong trường hợp hạ huyết áp, có thể dùng norepinephrin 4 mg/lít, tiêm truyền tĩnh mạch chậm hoặc dopamin 5 microgam/kg/phút.

CLORPHENIRAMIN
(Clorphenamin)

Tên chung quốc tế: Chlorpheniramine (Chlorphenamine).

Mã ATC: R06AB04.

Loại thuốc: Thuốc kháng histamin, thế hệ thứ nhất.

Dạng bào chế và hàm lượng

Viên nén: 4 mg, 8 mg, 12 mg; Viên nén tác dụng kéo dài: 8 mg, 12 mg.

Nang: 4 mg, 12 mg. Nang tác dụng kéo dài: 8 mg, 12 mg.

Sirô: 2 mg/5 ml, 8mg/5ml.

Thuốc tiêm: 10 mg/ml (tiêm bắp, tĩnh mạch, dưới da), 100 mg/ml (chỉ dùng cho tiêm bắp và dưới da).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clorpheniramin là một hỗn hợp đồng phân đối quang có tác dụng kháng histamin, an thần trung bình nhưng cũng có thể kích thích nghịch thường, đặc biệt ở trẻ nhỏ và kháng muscarin. Clopheniramin maleat dẫn xuất từ alkylamin là kháng histamin an thần thuộc thế hệ thứ nhất. Một đồng phân dextro của thuốc là dexclopheniramin có tác dụng mạnh gấp 2 lần.Như hầu hết các kháng histamin khác, clorpheniramin làm giảm hoặc làm mất các tác dụng chính của histamin trong cơ thể bằng cách cạnh tranh phong bế có đảo ngược histamin ở các thụ thể H_1 ở các mô trên đường tiêu hóa, thành mạch và đường hô hấp; thuốc không làm mất hoạt tính của histamin hoặc ngăn cản tổng hợp hoặc giải phóng histamin.

Clopheniramin maleat và dexclopheniramin maleat được dùng để điều trị triệu chứng các bệnh dị ứng như mày đay, phù mạch, viêm mũi dị ứng, viêm màng tiếp hợp dị ứng, ngứa. Thuốc là thành phần phổ biến trong nhiều chế phẩm để điều trị ho, cảm lạnh. Tuy vậy, các chế phẩm này phải dùng thận trọng cho trẻ em và thường phải tránh dùng cho trẻ nhỏ dưới 2 tuổi, vì có nguy cơ gây tử vong.

Dược động học

Clorpheniramin maleat hấp thu tốt nhưng tương đối chậm vì thuốc chuyển hóa nhiều ở niêm mạc đường tiêu hóa và chuyển hóa bước đầu ở gan khi uống và xuất hiện trong huyết tương trong vòng 30 - 60 phút. Nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong khoảng 2,5 đến 6 giờ sau khi uống. Khoảng 25 - 45% liều đơn vào được tuần hoàn toàn thân dưới dạng thuốc không chuyển hóa. Sinh khả dụng thấp, đạt 25 - 50%. Khoảng 70% thuốc trong tuần hoàn liên kết với protein. Thể tích phân bố khoảng 2,5-3,2 lít/kg (người lớn) và 3,8 lít/kg (trẻ em).

Clorpheniramin maleat chuyển hóa nhanh và nhiều. Các chất chuyển hóa gồm có desmethyl-didesmethyl-clorpheniramin và một số chất chưa được xác định, một hoặc nhiều chất trong số đó có hoạt tính. Nồng độ clorpheniramin trong huyết thanh không tương quan đúng với tác dụng kháng histamin vì còn một chất chuyển hóa chưa xác định cũng có tác dụng. Thời gian tác dụng của thuốc kéo dài từ 4 - 6 giờ, ngắn hơn dự đoán so với các thông số dược động.

Thuốc được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không đổi hoặc chuyển hóa, sự bài tiết phụ thuộc vào pH và lưu lượng nước tiểu. Giảm bài tiết nhiều khi pH nước tiểu tăng và lưu lượng nước tiểu giảm. Chỉ một lượng nhỏ được thấy trong phân. Người lớn có chức năng gan, thận bình thường nửa đời thải trừ của clorpheniramin dao động từ 12 - 43 giờ và đối với trẻ em từ 5,2 - 23,1 giờ. Ở người bệnh suy thận mạn, nửa đời thải trừ kéo dài tới 280 - 330 giờ. Một số viên nén clorpheniramin được bào chế dưới dạng tác dụng kéo dài, dưới dạng viên nén 2 lớp. Lớp ngoài được hòa tan và hấp thu giống như viên nén thông thường. Lớp trong chỉ được hấp thu sau 4 - 6 giờ. Tác dụng của những viên nén kéo dài bằng tác dụng của hai viên nén thông thường, uống cách nhau khoảng 6 giờ.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng: Viêm mũi dị ứng mùa và quanh năm, mày đay.

Điều trị sốc phản vệ (điều trị bổ sung).

Chống chỉ định

Quá mẫn với clorpheniramin hoặc bất cứ thành phần nào của chế phẩm.

Người bệnh đang cơn hen cấp.

Người bệnh có triệu chứng phì đại tuyến tiền liệt.

Glôcôm góc hẹp.

Bí tiểu tiện.

Hẹp môn vị.

Người nuôi con bú.

Trẻ sơ sinh đủ tháng và thiếu tháng

Chế phẩm điều trị ho, cảm lạnh (bán không cần đơn) cho trẻ dưới 2 tuổi.

Thận trọng

Do tác dụng kháng muscarimin cần thận trọng khi dùng cho người bị phì đại tuyến tiền liệt, tắc đường niệu, tắc môn vị tá tràng, và làm trầm trọng thêm ở người bệnh nhược cơ.

Tác dụng an thần của clorpheniramin tăng lên khi uống rượu và khi dùng đồng thời với các thuốc an thần khác.

Có nguy cơ biến chứng đường hô hấp, suy giảm hô hấp và ngừng thở ở người bị bệnh phổi tắc nghẽn hay ở trẻ em nhỏ. Phải thận trọng khi có bệnh phổi mạn tính, thở ngắn hoặc khó thở, hen phế quản.

Có nguy cơ bị sâu răng ở những người bệnh điều trị thời gian dài, do tác dụng kháng muscarin gây khô miệng.

Thuốc có thể gây ngủ gà, chóng mặt, hoa mắt, nhìn mờ, và suy giảm tâm thần vận động trong một số người bệnh và có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy. Cần tránh dùng cho người đang lái xe hoặc điều khiển máy móc.

Tránh dùng cho người bệnh bị tăng nhãn áp như bị glôcôm.

Dùng thuốc thận trọng với người cao tuổi (> 60 tuổi) vì những người này thường tăng nhạy cảm với tác dụng kháng muscarin.

Trẻ em rất nhạy cảm với các tác dụng không mong muốn và có thể gây kích thích thần kinh nên hết sức thận trọng khi dùng clorpheniramin cho các bệnh nhân này, nhất là ở trẻ có tiền sử động kinh.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng cho người mang thai khi thật cần thiết. Dùng thuốc trong 3 tháng cuối của thai kỳ có thể dẫn đến những phản ứng nghiêm trọng (như cơn động kinh) ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Không có bằng chứng khẳng định clorpheniramin có thể được tiết qua sữa mẹ hay không nhưng các thuốc kháng H_1 khác được tìm thấy trong sữa. Vì các thuốc kháng histamin có thể gây phản ứng nghiêm trọng với trẻ bú mẹ, nên cần cân nhắc hoặc không cho con bú hoặc không dùng thuốc, tùy thuộc mức độ cần thiết của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi dùng với liều điều trị, ADR phổ biến nhất là buồn ngủ, mệt mỏi, chóng mặt, mất phối hợp động tác và tác dụng kháng muscarin nhẹ, các ADR này thường hết sau vài ngày điều trị. Trẻ em (đặc biệt là sơ sinh) và người cao tuổi rất nhạy cảm với tác dụng kháng muscarin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Ức chế hệ TKTW: Ngủ từ ngủ nhẹ đến ngủ sâu, mệt mỏi, chóng mặt, mất phối hợp động tác (đôi khi kích thích nghịch lý, đặc biệt ở trẻ nhỏ, dùng liều cao ở người cao tuổi hay trẻ em).

Nhức đầu, rối loạn tâm thần - vận động.
Tác dụng kháng muscarin: Khô miệng, đờm đặc, nhìn mờ, bí tiểu tiện, táo bón, tăng trào ngược dạ dày.
Ít gặp: 1/1 000 < ADR < 1/100
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau vùng thượng vị.
Tim: Đánh trống ngực, loạn nhịp tim.
Da: Phát ban, phản ứng mẫn cảm (co thắt phế quản, phù mạch và phản vệ).
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Huyết học: Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, thiếu máu huyết tán, giảm tiểu cầu.
ADR khác: Co giật, vã mồ hôi, đau cơ, dị cảm, tác dụng ngoại tháp, rối loạn giấc ngủ, trầm cảm, lú lẫn, ù tai, hạ huyết áp, rụng tóc.

Liều lượng và cách dùng
Liều lượng clorpheniramin và dexclorpheniramin được sử dụng tùy theo đáp ứng và sự dung nạp của từng bệnh nhân. Liều lượng dexclorpheniramin chỉ khoảng một nửa liều clorpheniramin.
Cách dùng:
Viên nén, sirô: Uống lúc no hoặc trước khi đi ngủ. Viên tác dụng kéo dài: không nhai, không bẻ. Thuốc tiêm: tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm trong vòng 1 phút. Dạng viên tác dụng kéo dài không khuyên dùng cho trẻ em. Viên tác dụng kéo dài 12 mg duy trì giải phóng dược chất trong vòng 12 giờ.
Liều dexclopheniramin bằng khoảng 50% liều clopheniramin. Liều lượng thay đổi tùy theo từng người bệnh, phụ thuộc vào đáp ứng và dung nạp của từng người bệnh.
Liều lượng:
Viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm, mày đay :
Người lớn: Clorpheniramin maleat:
Uống: 4 mg cách 4 - 6 giờ/lần. Tối đa: 24 mg/ngày (người cao tuổi tối đa 12 mg/ngày)
Trẻ em: Uống: 1 tháng tuổi - 2 tuổi: 1 mg, 2 lần/ngày; 2 - 6 tuổi: 1 mg cách 4 - 6 giờ/lần, tối đa 6 mg/ngày; 6 - 12 tuổi: 2 mg, cách 4 - 6 giờ/lần, tối đa: 12 mg/ngày; 12 - 18 tuổi: 4 mg cách 4 - 6 giờ/lần, tối đa 24 mg/ngày.
Điều trị hỗ trợ (bổ sung) sốc phản vệ: Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch trong 1 phút.
Người lớn: 10 mg, có thể lặp lại nếu cần cho tới tối đa 4 liều/24 giờ.
Trẻ em dưới 6 tháng: 250 microgam/kg (tối đa 2,5 mg), lặp lại nếu cần, tối đa: 4 lần/24 giờ. 6 tháng - 6 tuổi: 2,5 mg, lặp lại nếu cần, tối đa: 4 lần/24 giờ. 6 - 12 tuổi: 5 mg, lặp lại nếu cần, tối đa: 4 lần/24 giờ. 12 - 18 tuổi: 10 mg, lặp lại nếu cần, tối đa: 4 lần/24 giờ.
Dexclorpheniramin maleat: liều cho bằng 1/2 liều clorpheniramin maleat.
Viên tác dụng kéo dài: Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Mỗi 12 giờ uống 1 viên, ngày uống không quá 2 viên, nuốt nguyên vẹn, không bẻ viên.
Phản ứng dị ứng cấp: Uống 12 mg, chia 1 - 2 lần.
Phản ứng dị ứng không biến chứng: 5 - 20 mg, tiêm bắp, dưới da, hoặc tĩnh mạch.
Điều trị hỗ trợ trong sốc phản vệ: 10 - 20 mg, tiêm tĩnh mạch.

Tương tác thuốc
Các thuốc ức chế monoamin oxydase làm kéo dài và tăng tác dụng kháng muscarin của thuốc kháng histamin.
Ethanol hoặc các thuốc an thần gây ngủ có thể tăng tác dụng ức chế hệ TKTW của clorpheniramin.
Clorpheniramin ức chế chuyển hóa phenytoin và có thể dẫn đến ngộ độc phenytoin.
Các thuốc ức chế CYP3A4 như: Dasatinib, pramilintid làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của clorpheniramin.
Thuốc làm giảm tác dụng của các chất ức chế cholinesterase và betahistidin.
Người bệnh dùng thuốc ức chế monoamin oxidase (MAO) trong vòng 14 ngày, tính đến thời điểm điều trị bằng clorpheniramin vì tính chất kháng muscarin của clorpheniramin bị tăng lên bởi các chất ức chế MAO.

Độ ổn định và bảo quản
Viên nén tác dụng kéo dài để nơi khô, mát. Sirô để nơi mát và tối. Thuốc tiêm tránh ánh sáng. Bảo quản dưới 30 ^{o}C.

Tương kỵ
Clorpheniramin tương kỵ với calci clorid, kanamycin sulfat, noradrenalin acid tartrat, pentobarbital, meglumin adipiodon.

Quá liều và xử trí
Liều gây chết của clorpheniramin khoảng 25 - 50 mg/kg thể trọng. Những triệu chứng và dấu hiệu quá liều bao gồm ngủ nhiều, kích thích nghịch thường hệ TKTW, loạn tâm thần, cơn động kinh, ngừng thở, co giật, tác dụng kháng muscarin, phản ứng loạn trương lực và trụy tim mạch, loạn nhịp.
Điều trị triệu chứng và hỗ trợ chức năng sống, cần chú ý đặc biệt đến chức năng gan, thận, hô hấp, tim và cân bằng nước, điện giải.
Rửa dạ dày hoặc gây nôn bằng sirô ipecacuanha. Sau đó, cho dùng than hoạt và thuốc tẩy để hạn chế hấp thu.
Khi gặp hạ huyết áp và loạn nhịp, cần được điều trị tích cực. Có thể điều trị co giật bằng tiêm tĩnh mạch diazepam hoặc phenytoin. Có thể phải truyền máu trong những ca nặng.

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

Tên thương mại
Abochlorphe; Agitec-F; Allerfar; Allermine; Axcel Chlorpheniramine; Clophehadi; Codofril; Coldrine; Histotoc; pms-Chlorpheniramin; T-Lophe; Vudu-Clorpheniramin.

CLORPROMAZIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Chlorpromazine hydrochloride.

Mã ATC: N05AA01

Loại thuốc: Thuốc chống loạn thần phenothiazin điển hình (thế hệ thứ nhất).

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg.
Viên nang giải phóng chậm: 30 mg, 75 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg.
Dung dịch uống: 30 mg/ml, 40 mg/ml, 100 mg/ml
Sirô: 10 mg/5 ml, 25 mg/5 ml, 100 mg/5 ml. Ống tiêm: 25 mg/ml.
Thuốc đạn: 25 mg, 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Clorpromazin là một dẫn chất của phenothiazin có tác dụng chống loạn thần và nhiều tác dụng khác do chẹn các thụ thể sau xinap như:
Thụ thể dopamin, chủ yếu dopamin D_2 ở vùng giữa hồi viền, có tác dụng chống loạn thần nhưng cũng có thể gây các triệu chứng ngoại tháp. Do chẹn dopamin ở não nên luân chuyển dopamin ở

não cũng tăng lên;
Thụ thể serotonin (5-HT_1 và 5-HT_2) có tác dụng giải lo âu, chống tính hung hăng gây gổ, làm giảm tác dụng ngoại tháp, làm tăng cân;
Thụ thể histamin (thụ thể H_1), có tác dụng an thần, buồn ngủ, chống nôn;
Thụ thể alpha$_1$ và alpha$_2$ adrenalin, có tính chất chống lại tác dụng của hệ thần kinh giao cảm, làm giảm huyết áp, làm tim đập nhanh;
Thụ thể muscarin, làm khô miệng, táo bón, nhưng tác dụng kháng cholin có thể làm giảm tác dụng ngoại tháp.
Ngoài ra, thuốc còn có thể làm giảm giải phóng hormon hạ đồi và tuyến yên, ức chế trung tâm điều hòa thân nhiệt, làm giãn cơ xương.
Dược động học:
Hấp thu: Clorpromazin hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và đường tiêm. Sau khi uống, thuốc phải chuyển hóa nhiều (trong niêm mạc đường tiêu hóa) trong thời gian hấp thu và chuyển hóa bước đầu qua gan. Chưa rõ ở người clorpromazin và các chất chuyển hóa có qua tuần hoàn ruột - gan không.
Cùng một liều uống, nồng độ đỉnh thuốc trong huyết tương thay đổi rất nhiều giữa các cá nhân.
Sự thay đổi này được coi là do sự khác nhau giữa các cá nhân về sinh khả dụng, có thể do khác nhau có tính chất di truyền về tốc độ chuyển hóa bước đầu.
Sau khi uống clorpromazin dưới dạng viên, thuốc bắt đầu tác dụng trong vòng 30 - 60 phút và kéo dài trong 4 - 6 giờ. Sau khi uống viên giải phóng chậm, thuốc bắt đầu tác dụng khoảng 30 - 60 phút và kéo dài trong 10 - 12 giờ. Sau khi đặt thuốc hậu môn, thuốc bắt đầu tác dụng thường chậm hơn so với uống và thuốc tác dụng kéo dài trong 3 - 4 giờ. Phân bố: Clorpromazin được phân bố rộng rãi trong đa số các mô và dịch trong cơ thể. Thuốc qua hàng rào máu - não; nồng độ thuốc trong não cao hơn trong huyết tương. 92 - 97% clorpromazin gắn vào protein, chủ yếu là albumin ở nồng độ thuốc trong huyết tương 0,01 - 1 microgam/ml. Clorpromazin và các chất chuyển hóa qua nhau thai và vào sữa mẹ.
Đào thải: Thuốc chuyển hóa mạnh chủ yếu trong gan và thận. Khoảng 10 - 12 chất chuyển hóa đã xác định được ở người. Các con đường chuyển hóa của clorpromazin bao gồm hydroxyl hóa và liên hợp với acid glucuronic, N-oxy hóa, oxy hóa nguyên tử sulfur và khử nhóm alkyl. Tuy nửa đời huyết tương của bản thân clorpromazin đã được báo cáo là vào khoảng 30 giờ, đào thải các chất chuyển hóa có thể rất kéo dài.

Chỉ định
Trạng thái loạn thần cấp và mạn tính (tâm thần phân liệt cấp, mạn tính).
Làm giảm cơn hưng phấn cấp như trong bệnh lưỡng cực.
Kiểm soát các hành vi kích động, bạo lực gây hấn ở người lớn và trẻ em đôi khi gặp ở một số loạn thần khác.
Một số chỉ định khác: Điều trị bổ trợ ngắn ngày cho lo âu nặng, làm giảm lo lắng trước khi phẫu thuật ở người lớn và trẻ em.
Điều trị chống một vài dạng nôn, buồn nôn ở người lớn và trẻ em. Thuốc không hiệu quả đối với buồn nôn và nôn do đi tàu xe.
Điều trị nấc liên tục khó trị.
Điều trị phụ trong uốn ván ở người lớn và trẻ em. Dùng trong đông miên liệu pháp (giảm thân nhiệt).

Chống chỉ định
Mẫn cảm với clorpromazin hoặc với bất cứ thành phần nào khác của dạng thuốc. Có thể có mẫn cảm chéo với các phenothiazin khác.
Bệnh glôcôm góc đóng.
Bí tiểu tiện do phì đại tuyến tiền liệt. Tiền sử giảm bạch cầu hạt.
Ức chế hệ thần kinh trung ương nặng, hôn mê, bệnh nặng ở gan hoặc tim.
Bệnh nhược cơ.

Thận trọng
Trong khi dùng clorpromazin nếu thấy sốt cao không rõ nguyên nhân, phải ngừng thuốc ngay vì có thể là hội chứng sốt cao ác tính hay gặp do dùng thuốc chống loạn thần. Cần chú ý đến tình trạng cơ thể mất nước.
Clorpromazin có thể gây kéo dài khoảng cách QT. Tác dụng này có nguy cơ gây xoắn đỉnh, nguy cơ này tăng lên khi có nhịp tim chậm, giảm kali huyết, QT kéo dài bẩm sinh hay mắc phải (do kết hợp với các thuốc khác dễ gây kéo dài QT).
Thận trọng khi dùng thuốc cho người bị ung thư vú hoặc bị u phụ thuộc prolactin khác vì có thể làm tăng nồng độ prolactin.
Thuốc có thể làm thay đổi điều hòa thân nhiệt hoặc che lấp độc tính của các thuốc khác do tác dụng làm mất nôn.
Clorpromazin không được dùng cho người cao tuổi bị loạn thần do sa sút trí tuệ vì có thể gây tăng nguy cơ tai biến mạch não.
Thận trọng khi dùng thuốc cho người cao tuổi vì dễ gây hạ huyết áp thế đứng, buồn ngủ, triệu chứng ngoại tháp, táo bón mạn tính, phì đại tuyến tiền liệt.
Thận trọng khi dùng thuốc cho người mắc các bệnh tim phổi vì thuốc có tác dụng của quinidin, làm tim đập nhanh, hạ huyết áp thế đứng.
Thận trọng khi dùng cho người bị bệnh gan, thận nặng vì nguy cơ tích lũy thuốc.
Phải theo dõi mắt, huyết học đều đặn khi dùng thuốc kéo dài.
Tránh ngừng thuốc đột ngột và chú ý thuốc tiêm có chứa sulfit có thể gây phản ứng dị ứng mạnh.

Thời kỳ mang thai
Duy trì cân bằng trạng thái tâm trí cho người mẹ suốt trong thời kỳ mang thai là điều mong muốn. Khi đã dùng thuốc, cần phải duy trì liều tối thiểu có hiệu quả suốt trong thời kỳ mang thai. Clorpromazin có thể kéo dài chuyển dạ và phải ngừng thuốc cho tới khi cổ tử cung mở được 3 tới 4 cm. Cần phải theo dõi trẻ sơ sinh vì khi mẹ dùng liều cao, trẻ có thể có các dấu hiệu của tác dụng atropin (tim đập nhanh, tăng kích thích, trướng bụng, chậm đại tiện phân xu), các dấu hiệu ngoại tháp (tăng trương lực cơ, run), ngủ li bì. Dùng thuốc chống loạn thần ở phụ nữ mang thai không khác ở người không mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Thuốc vào sữa, ngừng cho con bú khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Các tác dụng không mong muốn của clorpromazin thường phụ thuộc vào liều dùng, thời gian điều trị và bệnh lý. Ngoài ra, ở những người có bệnh về tim, gan, máu, nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn cao hơn. Các ADR thường biểu hiện ở hệ tim mạch và hệ thần kinh trung ương.
Thường gặp, ADR > 1/100
Toàn thân: Mệt mỏi, chóng mặt, hạ huyết áp, nhất là huyết áp thế đứng khi tiêm tĩnh mạch, nhịp nhanh.
Hệ thần kinh: Loạn động muộn khi điều trị lâu dài, hội chứng Parkinson, trạng thái bồn chồn không yên.
Nội tiết: Chứng vú to ở đàn ông, tăng tiết sữa. Tiêu hóa: Khô miệng, nguy cơ sâu răng.
Tim: Loạn nhịp.
Da: Phản ứng dị ứng, tăng mẫn cảm với ánh sáng.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Tiêu hóa: Táo bón.
Sinh dục - tiết niệu: Bí tiểu tiện. Mắt: Rối loạn điều tiết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Hệ thần kinh: Hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh.

Toàn thân: Các phản ứng dị ứng bao gồm cả sốc phản vệ.

Máu: Giảm bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Sinh dục - tiết niệu: Liệt dương, rối loạn xuất tinh. Gan: Viêm gan, vàng da do ứ mật.

Mắt: Biến đổi giác mạc và thủy tinh thể, bệnh võng mạc biểu mô, bệnh võng mạc nhiễm sắc tố.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn của clorpromazin phụ thuộc vào liều dùng, thời gian điều trị và thường biểu hiện ở hệ tim mạch và hệ thần kinh. Ở hệ tim mạch, thường xảy ra hạ huyết áp, nhất là huyết áp tư thế đứng. Khi uống, nhất là khi tiêm và ở người cao tuổi, phải nằm nghỉ ít nhất 30 phút sau khi tiêm. Để tránh xảy ra xoắn đỉnh, người bệnh phải dùng đủ nước, kiểm tra kali huyết, không phối hợp với các thuốc làm giảm kali huyết hoặc dễ gây xoắn đỉnh.

Ở hệ thần kinh, hội chứng Parkinson có thể điều trị bằng các thuốc chống Parkinson có tính chất kháng cholin hoặc bằng amantadin. Nguy hiểm nhất là hội chứng ác tính do thuốc loạn thần kinh có thể gây tử vong. Phải ngừng thuốc ngay. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ. Không có điều trị đặc hiệu. Dùng dantrolen hoặc bromocriptin có thể giúp ích. Loạn động muộn: Phải giảm liều thuốc hoặc ngừng thuốc khi thấy xuất hiện những dấu hiệu sớm nhất của loạn động muộn để phòng bệnh không hồi phục.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Clorpromazin không được tiêm dưới da vì có thể gây hoại tử da nặng. Clorpromazin hydroclorid có thể uống, tiêm bắp sâu, hoặc tiêm trực tiếp tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Tiêm tĩnh mạch trực tiếp chỉ dùng để chống nôn trong khi phẫu thuật và để điều trị bổ trợ trong bệnh uốn ván. Tiêm truyền tĩnh mạch chỉ dùng để điều trị nấc kéo dài khó trị. Khi tiêm, người bệnh phải nằm ít nhất 30 phút sau khi tiêm.

Tiêm bắp: Thuốc có thể pha loãng với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch procain hydroclorid 2%. Nếu tiêm tĩnh mạch trực tiếp, thuốc tiêm phải pha loãng với dung dịch natri clorid 0,9% để có nồng độ không vượt quá 1 mg/ml và tiêm với tốc độ 1 mg/phút ở người lớn và 0,5 mg/phút ở trẻ em. Để truyền tĩnh mạch, thuốc tiêm phải pha vào 500 - 1000 ml dung dịch natri clorid 0,9% và truyền chậm.

Liều lượng:

Liều lượng thay đổi tùy theo từng người bệnh và thể bệnh.

Bệnh loạn thần:

Người lớn: Không nằm viện: nhẹ (lo âu nhiều, căng thẳng, kích động), liều khởi đầu thông thường: Uống 30 - 75 mg/ngày chia làm 2 - 4 lần. Nếu bệnh nặng vừa: 25 mg/lần uống 3 lần mỗi ngày. Sau 1 đến 2 ngày, có thể tăng liều dần, mỗi tuần tăng 2 lần vào khoảng 20 - 50 mg cho tới khi kiểm soát được triệu chứng. Nhiều người bệnh thấy đỡ trong tuần đầu điều trị, nhưng đáp ứng tối ưu có khi phải cần đến vài tuần hoặc tháng. Khi đạt được liều tối ưu, phải duy trì liều này trong 2 tuần và sau đó giảm dần cho tới khi đạt được liều thấp nhất có hiệu quả. Liều thông thường trong thời gian điều trị duy trì là 200 mg mỗi ngày, có trường hợp đã dùng tới liều 800 mg/ngày.

Để có tác dụng nhanh, tiêm bắp sâu: Liều đầu tiên 25 mg, liều này có thể nhắc lại sau 1 giờ nếu cần. Khi bệnh đã đỡ, cho uống với liều 25 - 50 mg/lần, 3 lần mỗi ngày.

Người bệnh nằm viện: Liều thông thường tiêm bắp: 25 mg. Một giờ sau, tiêm thêm 25 - 50 mg nếu cần. Liều tiêm bắp tiếp theo phải tăng dần trong vài ngày tới liều tối đa 400 mg cách 4 - 6 giờ cho tới khi kiểm soát được triệu chứng. Thông thường, bệnh nhân trở lại yên tĩnh, hợp tác trong vòng 24 - 48 giờ sau khi bắt đầu điều trị. Lúc đó, thay tiêm bằng uống và liều tăng lên cho tới khi bệnh nhân trở nên bình tĩnh. Liều uống 500 mg/ngày thường đủ cho đa số người bệnh, nhưng cũng có trường hợp phải dùng đến 2 g/ngày.

Trẻ em từ 6 tháng trở lên: Liều uống khởi đầu thông thường: 0,55 mg/kg cách 4 - 6 giờ /lần nếu cần. Liều khởi đầu dùng viên đạn: 1,1 mg/kg cách 6 - 8 giờ/lần nếu cần. Liều tiêm bắp thường dùng: 0,55 mg/kg cách 6 - 8 giờ/lần nếu cần. Liều tiếp theo có thể tăng dần nếu cần.

Ở trẻ em bị bệnh nặng, có thể dùng liều cao hơn (50 - 100 mg/ngày); một số cần tới liều 200 mg/ngày. Liều tối đa tiêm bắp ở trẻ dưới 5 tuổi và trẻ có cân nặng dưới 22,7 kg: 40 mg/ngày. Liều tối đa tiêm bắp ở trẻ em 5 - 12 tuổi và có cân nặng 22,7 - 45,5 kg không được vượt quá 75 mg/ngày.

Buồn nôn và nôn, người lớn: Uống: 10 - 25 mg, cách 4 - 6 giờ/lần nếu cần. Đặt thuốc hậu môn: 100 mg, cách 6 - 8 giờ/lần nếu cần. Tiêm bắp: 25 mg. Nếu không bị hạ huyết áp, có thể tiêm bắp thêm 25 - 50 mg, cách 3 - 4 giờ/lần nếu cần, cho tới khi hết nôn; lúc đó thay tiêm bằng uống.

Trẻ em: Từ 6 tháng tuổi trở lên: Uống: 0,55 mg/kg cách 4 - 6 giờ/lần, nếu cần. Đặt thuốc hậu môn: 1,1 mg/kg cách 6 - 8 giờ/lần nếu cần. Tiêm bắp: 0,55 mg/kg cách 6 - 8 giờ/lần nếu cần. Liều tối đa giống liều tối đa dùng trong bệnh loạn thần.

Nấc liên tục khó trị: Người lớn, uống: 25 - 50 mg, 3 - 4 lần mỗi ngày. Nếu nấc vẫn còn trong 2 - 3 ngày, tiêm bắp 25 - 50 mg. Nếu vẫn nấc, cho truyền tĩnh mạch chậm 25 - 50 mg.

Uốn ván: Người lớn, tiêm bắp: 25 - 50 mg, 3 - 4 lần mỗi ngày. Thường kết hợp với barbiturat. Tiêm tĩnh mạch trực tiếp: 25 - 50 mg. Trẻ em: Liều dùng giống như trên.

Chống nôn lo âu trước phẫu thuật: Người lớn: Uống 25 - 50 mg, 2 - 3 giờ trước khi phẫu thuật. Nếu tiêm bắp: 12,5 - 25 mg cho 1 - 2 giờ trước khi phẫu thuật. Trẻ em từ 6 tháng tuổi trở lên, liều uống hay tiêm bắp: 0,55 mg/kg cho 2 - 3 giờ hoặc 1 - 2 giờ trước khi phẫu thuật.

Người cao tuổi, yếu: 1/3 đến 1/2 liều người lớn.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp với nilotinib, tamoxifen, thioridazin, ziprasidon.

Tăng tác dụng/độc tính: Clorpromazin có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của rượu (ethyl), thuốc giảm đau (opioid), thuốc kháng cholin; thuốc chẹn beta; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương; các thuốc có cơ chất CYP 2D6; desmopressin; fesoterodin; haloperidol; thuốc gây kéo dài khoảng QT; tamoxifen, thioridazin, acid valproic, ziprasidon.

Nồng độ/tác dụng của clorpromazin có thể tăng do: Chất ức chế acetylcholesterase; alfuzosin; thuốc chống bệnh sốt rét; thuốc chẹn beta; ciprofloxacin; chất ức chế CYP 2D6 (mạnh); darunavir; gadobutrol; haloperidol; các bào chế có lithi; nilotinib; pramlintid; tetrabenazin.

Tác dụng bị giảm: Clorpromazin có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của amphetamin; thuốc chống Parkinson (thuốc chủ vận dopamin); tramadol.

Nồng độ/tác dụng của clorpromazin có thể bị giảm do các thuốc kháng acid dạ dày; các thuốc có lithi.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 ºC. Tránh ánh sáng. Dung dịch uống hoặc tiêm có thể biến màu vàng nhạt, nhưng nếu biến màu rõ rệt hoặc có kết tủa, phải loại bỏ.

Tương kỵ
Clorpromazin tương kỵ lý hóa với một số thuốc. Tương kỵ phụ thuộc vào một số yếu tố như nồng độ các thuốc, các dung dịch pha đặc hiệu, pH, nhiệt độ. Phải tham khảo thông tin. Không nên trộn lẫn clorpromazin trong cùng một bơm tiêm với các thuốc khác.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Chủ yếu là ức chế hệ thần kinh trung ương đi đến hôn mê, hội chứng Parkinson rất nặng, hạ huyết áp, rối loạn hô hấp tim mạch.
Xử trí: Điều trị triệu chứng, không có thuốc đặc trị. Phải theo dõi hô hấp và tim mạch liên tục (có nguy cơ khoảng QT kéo dài) cho tới khi bệnh nhân hồi phục.

Thông tin quy chế
Clorpromazin hydroclorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Aminazin; Fabmina.

CLORPROPAMID

Tên chung quốc tế: Chlorpropamide.

Mã ATC: A10BB02.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường nhóm sulfonylurê.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 100 mg, 250 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Là thuốc hạ đường máu thuộc nhóm sulfonylurê thế hệ thứ nhất**.** Clorpropamid gây giảm đường huyết chủ yếu do kích thích tế bào beta tuyến tụy tiết insulin nội sinh. Giống như các sulfonylurê khác, clorpropamid chỉ có tác dụng khi tế bào beta còn một phần hoạt động. Dùng dài ngày, các sulfonylurê còn có một số tác dụng khác ngoài tụy góp phần làm giảm đường huyết, như tăng sử dụng glucose ở ngoại vi, ức chế tân tạo glucose ở gan và có thể cả tăng tính nhạy cảm hoặc số lượng thụ thể insulin ở ngoại vi. Clorpropamid cũng còn có tác dụng làm tăng khả năng hoạt động hoặc tận dụng lượng vasopressin còn lại lưu hành trong tuần hoàn với tế bào ống thận. Do đó, làm giảm lượng nước tiểu ở những người mắc bệnh đái tháo nhạt thể trung ương.
Hấp thu: Clorpropamid được hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa. Tác dụng hạ đường huyết của clorpropamid xuất hiện trong vòng 1 giờ, đạt cao nhất sau 3 - 6 giờ và còn tồn tại trong vòng 24 giờ sau. Trong số các thuốc sulfonylurê chống đái tháo đường hiện có, clorpropamid có thời gian tác dụng dài nhất. Sau khi uống dài ngày, thuốc không tích lũy trong huyết tương, tốc độ hấp thu và đào thải ổn định trong khoảng 5 - 7 ngày.
Phân bố: Clorpropamid liên kết mạnh với protein huyết tương (83 - 95%).
Thải trừ: Thuốc chuyển hóa ở gan (khoảng 80%), cả chất chuyển hóa và dạng chưa chuyển hóa thải trừ ra ngoài theo nước tiểu. Trong vòng 96 giờ, 80 - 90% liều uống thải trừ ra nước tiểu. Tốc độ thải trừ qua nước tiểu của clorpropamid phụ thuộc vào pH nước tiểu, sự thay đổi của pH nước tiểu có thể ảnh hưởng đến tác dụng hạ đường huyết của thuốc. Tốc độ thải trừ clorpropamid tăng lên trong trường hợp nước tiểu bị nhiễm kiềm và giảm khi nước tiểu bị acid hóa. Clorpropamid có nửa đời thải trừ khoảng 36 giờ.
Clorpropamid qua được nhau thai và sữa mẹ.

Chỉ định
Clorpropamid dùng điều trị bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin (typ 2) mà không kiểm soát được đường huyết đầy đủ bằng chế độ ăn.

Chống chỉ định
Đái tháo đường phụ thuộc insulin (typ 1).
Đái tháo đường nhiễm toan - ceton, tiền hôn mê đái tháo đường.
Phẫu thuật lớn, nhiễm khuẩn nặng hoặc chấn thương nặng.
Suy thận, suy gan hoặc suy tuyến giáp nặng.
Có tiền sử dị ứng với sulfamid.
Thời kỳ mang thai hoặc cho con bú.

Thận trọng
Khi dùng các sulfonylurê có thể xảy ra hạ glucose huyết. Để tránh những đợt hạ glucose huyết, cần thận trọng đối với người bị bệnh thận hoặc gan, vì cả hai bệnh này làm tăng nguy cơ hạ glucose huyết. Người cao tuổi, ốm yếu, thiếu dinh dưỡng, thiểu năng tuyến thượng thận hoặc tuyến yên thường rất nhạy cảm với sự giảm glucose huyết của các thuốc chống đái tháo đường và có thể khó nhận ra tình trạng hạ glucose huyết (đặc biệt ở người cao tuổi và ở người đang dùng các thuốc chẹn beta adrenergic).
Do nửa đời thải trừ của clorpropamid dài, nên với bệnh nhân hạ glucose huyết trong khi điều trị, phải theo dõi sát liều và cho ăn nhiều bữa ít nhất trong 3 - 5 ngày. Có thể nhập viện và tiêm tĩnh mạch glucose.
Khi người bệnh đã ổn định theo một chế độ điều trị nào đó mà bị sốt, chấn thương, nhiễm khuẩn hoặc phẫu thuật, cần phải ngừng clorpropamid và thay bằng insulin. Vì trong những trường hợp này, các sulfonylurê thường không đủ hiệu lực để kiểm soát đái tháo đường. Phải theo dõi định kỳ glucose huyết và glucose niệu.
Sử dụng thận trọng với bệnh nhân lái tàu xe và vận hành máy móc (do thuốc có nguy cơ hạ đường huyết)
Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử rối loạn chuyển hóa porphyrin gan vì thuốc có thể làm trầm trọng thêm tình trạng này.

Thời kỳ mang thai
Không được dùng clorpropamid cho người mang thai. Clorpropamid gây dị dạng và chậm phát triển thai nhi (insulin được lựa chọn trong điều trị đái tháo đường khi mang thai).

Thời kỳ cho con bú
Clorpropamid bài tiết vào sữa. Không khuyến cáo dùng thuốc này với phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Hầu hết các tác dụng không mong muốn của clorpropamid là phụ thuộc liều, sẽ mất dần hoặc về bình thường sau khi giảm liều hoặc ngừng thuốc.
Các tác dụng phụ của clorpropamid bao gồm rối loạn tiêu hóa như chán ăn, buồn nôn, nôn, đau thượng vị, đau bụng, táo bón, tiêu chảy, tăng thèm ăn và các triệu chứng thần kinh như đau đầu, suy nhược, chóng mặt, dị cảm.
Quá mẫn cảm hoặc các phản ứng đặc ứng như vàng da, phát ban, rối loạn máu, thường xảy ra trong vòng 6 tuần đầu sau khi bắt đầu điều trị, thường là nhẹ và hồi phục sau khi ngừng thuốc. Clorpropamid gây ra vàng da ứ mật. Rối loạn chuyển hóa porphyrin gan và phản ứng giống như disulfiram (xem tương tác thuốc - rượu).
Giống như các sulfonylurê, clorpropamid đôi khi có thể gây giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và thiếu máu nhẹ. Những tác dụng bất lợi trên huyết học thường là lành tính và giảm dần sau khi ngừng thuốc. Ngoài ra, thuốc cũng có thể gây mất bạch cầu hạt, tán huyết, thiếu máu bất sản và tăng bạch cầu ái toan.

Hạ đường huyết quá mức có thể do quá liều hoặc trong quá trình điều trị kết hợp với thuốc hạ đường huyết khác. Nếu hạ đường huyết xảy ra, ngay lập tức đánh giá và điều chỉnh liều insulin hoặc clorpropamid.

Tăng cân, cơ chế có thể do sự gia tăng bài tiết insulin (tăng thèm ăn), kích thích thủy phân lipid trong mô mỡ, hoặc tăng nồng độ leptin trong máu.

Phù nề kèm giảm natri huyết, có thể do tăng hoạt tính của hormon chống lợi niệu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thường uống clorpropamid mỗi ngày một lần vào bữa ăn sáng. Nếu kém dung nạp có thể chia làm 2 lần trước bữa ăn sáng và tối.

Trong khi dùng thuốc, vẫn phải duy trì chế độ ăn kiêng của người bệnh đái tháo đường.

Liều dùng:

Liều người lớn: Thay đổi theo từng người tùy mức độ nặng nhẹ của bệnh. Khởi đầu thường dùng 250 mg/ngày, sau đó cứ 3 - 5 ngày lại tăng hoặc giảm thêm 50 - 125 mg cho tới khi kiểm soát đái tháo đường có kết quả. Liều duy trì thường là 250 mg/ngày. Một số người bệnh đái tháo đường nhẹ đáp ứng tốt với liều 100 mg hoặc thấp hơn. Người bệnh nặng phải dùng liều 500 mg/ngày. Bệnh nhân không đáp ứng với liều 500 mg/ngày thường cũng không đáp ứng với liều cao hơn; không khuyến cáo dùng liều duy trì vượt quá 750 mg/ngày.

Với người cao tuổi dễ nhạy cảm với tác dụng hạ đường huyết của clorpropamid do vậy liều khởi đầu nên từ 100 - 125 mg, ngày 1 lần, sau đó cứ 3 - 5 ngày tăng thêm hoặc giảm 50 - 125 mg cho tới khi đạt kết quả.

Người suy thận: Với bệnh nhân có Cl_{cr} < 50 ml/phút nên tránh sử dụng. Với bệnh nhân thẩm phân (lọc máu ngoài thận) thay thế bằng lọc máu hấp phụ. Với bệnh nhân lọc màng bụng không cần dùng liều bổ sung.

Người suy gan: Giảm liều là cần thiết do thuốc chuyển hóa mạnh ở gan.

Tương tác thuốc

Các thuốc sau đây có thể tương tác với clorpropamid:

Rượu: Phản ứng giống disulfiram (co cứng cơ bụng, buồn nôn, nôn, nhức đầu, đỏ bừng, hạ đường huyết) có thể xảy ra với mọi sulfonylurê nhưng hay gặp nhất với clorpropamid. Cơ chế có thể do việc dùng đồng thời clorpropamid và rượu làm tăng nồng độ acetaldehyd trong huyết tương.

Glucocorticoid, amphetamin, barbiturat, salbutamol, terbutalin, hydantoin, baclofen, bumetanid, thuốc chẹn calci, acetazolamid, clorthalidon, thuốc uống tránh thai, ACTH, dextrothyroxin, adrenalin, acid ethacrynic, furosemid, thuốc lợi tiểu thiazid, hormon tuyến giáp khi phối hợp với clorpropamid có thể làm tăng nồng độ glucose trong máu, có thể cần phải điều chỉnh liều lượng của một hoặc cả hai thuốc.

Alopurinol: Tăng nguy cơ hạ đường huyết do ức chế tiết clorpropamid ở ống thận.

Steroid tăng dưỡng, androgen: Tăng nguy cơ hạ đường huyết, có thể phải điều chỉnh liều thuốc đái tháo đường.

Thuốc chống đông máu, dẫn xuất coumarin và indandion: Khởi đầu có thể làm tăng nồng độ của cả thuốc chống đông máu và sulfonylurê trong huyết tương; nếu tiếp tục điều trị có thể xảy ra giảm nồng độ thuốc chống đông máu trong huyết tương và tăng chuyển hóa của sulfonylurê ở gan.

Các thuốc chống viêm không steroid, cloramphenicol, clofibrat, các chất ức chế monoaminoxydase, probenecid, salicylat, sulfonamid làm tăng nguy cơ hạ đường huyết do cạnh tranh đẩy sulfonylurê ra khỏi liên kết với protein huyết tương.

Các thuốc chẹn beta có thể làm che lấp một số triệu chứng của hạ đường huyết (đánh trống ngực, nhịp tim nhanh), cần tăng cường theo dõi người bệnh.

Ketoconazol, miconazol: Làm giảm chuyển hóa của sulfonylurê, dẫn đến hạ đường huyết nặng.

Rifampicin: Làm tăng chuyển hóa của sulfonylurê.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 40 °C, tốt nhất là 15 - 30 °C, trong bao gói kín.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Hạ glucose huyết (bồn chồn, liên tục ớn lạnh, đổ mồ hôi, lú lẫn, giảm thân nhiệt, da tái nhợt, khó khăn trong tập trung suy nghĩ, buồn ngủ, đói cồn cào, liên tục đau đầu, đau bụng, liên tục buồn nôn, tình trạng kích động, nhịp tim nhanh, cơn động kinh, run, đi không vững, mệt mỏi hoặc yếu ớt, thị giác thay đổi, liên tục nôn, hôn mê). Có thể kéo dài vài ngày vì thuốc thải trừ chậm.

Xử trí:

Trường hợp nhẹ: Điều trị hạ đường huyết bằng cách ăn ngay một ít đường viên glucose, nước hoa quả, hay dùng nhất là uống một cốc nước pha thêm 2 - 3 thìa cà phê đường.

Điều chỉnh liều thuốc chống đái tháo đường. Nếu cần phải điều chỉnh lại khẩu phần ăn.

Trường hợp nặng: Nếu có triệu chứng hạ đường huyết nặng, phải cấp cứu ngay.

Nếu nghi ngờ hoặc chẩn đoán hôn mê do hạ glucose máu, người bệnh cần được tiêm truyền nhanh dung dịch ưu trương glucose 50%, sau đó tiếp tục truyền dung dịch glucose 10% với tốc độ có thể duy trì glucose huyết ở mức độ trên 5,6 mmol/lít (1 000 mg/lít). Cần theo dõi người bệnh trong vòng 24 đến 48 giờ, vì tình trạng hạ glucose máu có thể tái phát mặc dù người bệnh có vẻ bình phục về lâm sàng. Thời kỳ này có thể kéo dài từ 3 đến 5 ngày hoặc lâu hơn.

Thông tin qui chế

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

CLORTALIDON

Tên chung quốc tế: Chlortalidone.

Mã ATC: C03BA04.

Loại thuốc: Lợi tiểu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 15 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clortalidon là một sulfonamid có tác dụng giống các thuốc lợi tiểu thiazid. Tùy theo liều, clortalidon làm tăng thải trừ muối và nước, do ức chế tái hấp thu Na^+ và Cl^- trong các ống thận. Do tăng bài xuất Na^+, dẫn đến tăng thải trừ thứ phát K^+ và bicarbonat và thuốc cũng có nguy cơ làm tăng thải trừ Mg^{2+}, như vậy làm giảm khả năng hấp thụ K^+. Do đó trong khi điều trị, có thể phải cho thêm Mg^{2+} để xử trí những trường hợp giảm kali huyết khó chữa. Clortalidon làm giảm thải trừ calci. Tác dụng chống tăng huyết áp của clortalidon xuất hiện dần dần và thường đạt hiệu quả tối đa ở ngay những liều thấp 12,5 - 25 mg. Nên dùng liều tối ưu thấp nhất để tránh những tác dụng bất lợi về chuyển hóa. Tác dụng hạ huyết áp phát triển dần dần trong 1 - 2 tuần. Tác dụng lợi tiểu xuất hiện

trung bình 2 giờ sau khi uống thuốc và đạt mức tối đa sau khoảng 12 giờ. Tác dụng lợi tiểu của một liều thuốc có thể kéo dài 72 giờ. Tác dụng hạ huyết áp là do giảm thể tích huyết tương lúc ban đầu và giảm hiệu suất của tim. Trong điều trị liên tục, tác dụng chống tăng huyết áp là do giảm sức cản của toàn bộ mạch máu ngoại biên. Tác dụng này phát triển chậm hơn nhiều so với tác dụng lợi tiểu xuất hiện tức thời.

Clortalidon làm tăng tác dụng của những thuốc chống tăng huyết áp khác. Tác dụng chống hội chứng Ménière là do giảm tích nước nội dịch. Cần phải tránh những liều quá cao thường gây giảm kali huyết và những phản ứng bất lợi về chuyển hóa. Sự giảm kali huyết như vậy có thể là một biến chứng quan trọng ở một số người bệnh.

Dược động học

Sau khi uống, tác dụng đạt mức tối đa sau 2 - 6 giờ, sự hấp thu sau khi uống là 60 - 70%. Nửa đời trung bình trong huyết tương khoảng 35 - 55 giờ, và có thể kéo dài tới 81 giờ trong suy thận kèm vô niệu.

Trong máu, khoảng 75% thuốc liên kết với protein huyết tương. Thuốc chuyển hóa ở gan. Khoảng 50 - 65% thải ở dạng không đổi trong nước tiểu, 10% thải ở dạng không đổi trong mật.

Viên nén Thalitone bào chế với povidon làm tăng khả dụng sinh học của clortalidon thêm được 4 - 16% so với dung dịch uống. Vì vậy, viên nén Thalitone không tương đương sinh học với các dạng bào chế khác của clortalidon trên cơ sở so sánh mg với mg.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp từ nhẹ đến vừa, dùng đơn độc hoặc phối hợp với những thuốc chống tăng huyết áp khác.

Dùng làm thuốc hỗ trợ trong điều trị phù do suy tim mạn mức độ nhẹ hoặc trung bình, xơ gan, và liệu pháp corticosteroid và oestrogen.

Clortalidon cũng có tác dụng tốt trong chứng phù do những thể khác nhau của rối loạn chức năng thận như hội chứng thận hư, viêm cầu thận cấp và suy thận mạn tính.

Thuốc lợi tiểu này có hiệu quả trong trường hợp cần bài niệu ở mức độ vừa; nếu cần bài niệu mạnh, nên dùng thuốc lợi tiểu quai.

Những nghiên cứu gần đây cho thấy clortalidon có hiệu quả điều trị tăng huyết áp tâm thu riêng lẻ ở người cao tuổi.

Chống chỉ định

Suy gan và suy thận nặng.

Bệnh gút thể hiện rõ.

Bệnh Addison.

Quá mẫn với clortalidon hoặc các thành phần khác của chế phẩm.

Mẫn cảm chéo với các thiazid hoặc sulfonamid khác.

Không dùng cho người vô niệu.

Thận trọng

Tuy không có chống chỉ định dùng clortalidon cho người bệnh đái tháo đường, nhưng cần chú ý đặc biệt đến chuyển hóa carbohydrat ở những người bệnh này.

Dùng thận trọng clortalidon đối với người xơ vữa động mạch vành hoặc động mạch não.

Clortalidon có thể gây nguy cơ loạn nhịp ở người thiếu máu cục bộ ở tim, nếu thuốc gây giảm kali huyết.

Dùng clortalidon thận trọng với người bệnh thận. Ở người bị bệnh thận, clortalidon hoặc những thuốc có liên quan có thể thúc đẩy urê huyết. Tác dụng tích lũy thuốc có thể phát triển ở người suy thận.

Không nên dùng thuốc ở bệnh nhân có nồng độ creatinin trong huyết tương lớn hơn 2,5 mg/dl.

Dùng thận trọng clortalidon ở người suy gan mức độ nhẹ và trung bình hoặc bệnh gan tiến triển, vì những thay đổi nhỏ về cân bằng dịch và chất điện giải có thể thúc đẩy hôn mê gan.

Phản ứng mẫn cảm có thể xảy ra ở người có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản.

Đã có thông báo về khả năng làm tăng bệnh hoặc kích hoạt bệnh lupus ban đỏ hệ thống của những thuốc lợi tiểu thiazid có liên quan cấu trúc với clortalidon. Tuy nhiên, không có thông báo về tác dụng gây lupus ban đỏ hệ thống sau khi uống clortalidon.

Cần sử dụng thận trọng ở người bị giảm kali huyết, giảm natri huyết và tăng calci huyết.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc lợi tiểu thiazid và các thuốc có liên quan với thiazid có thể qua hàng rào nhau - thai và gây mất cân bằng điện giải nghiêm trọng trong thai, và những phản ứng khác như đã thấy ở người lớn. Cũng có thông báo về chứng giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh. Đặc biệt, trong 3 tháng cuối thai kỳ, những thuốc này được coi là không thích hợp, và nếu thật cần thiết, thì nên dùng liều rất thấp. Không nên dùng để điều trị tăng huyết áp trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Clortalidon bài tiết qua sữa với lượng rất nhỏ, và có thể gây những phản ứng không mong muốn ở trẻ bú sữa mẹ. Cần cân nhắc xem nên ngừng cho bú hoặc ngừng thuốc, có lưu ý đến nhu cầu điều trị bệnh của người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Clortalidon gây tăng bài tiết K^+. Tác dụng bất lợi này phụ thuộc rõ rệt vào liều, do đó chỉ nên dùng clortalidon ở những liều thấp. Những liều trên 25 mg không làm tăng tác dụng chống tăng huyết áp, mà chỉ có thể làm tăng nguy cơ về các ADR. Nếu cần bài niệu mạnh, nên dùng thuốc lợi tiểu quai thay vì dùng liều cao clortalidon.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, mệt mỏi, nhức đầu.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp tư thế đứng.

Tiêu hóa: Đau bụng.

Da: Mày đay.

Chuyển hóa: Giảm kali huyết, tăng acid uric huyết thanh, tăng glucose huyết, tăng lipid huyết thanh (tất cả những tác dụng này xảy ra với liều cao).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Toàn thân: Chán ăn, liệt dương.

Tuần hoàn: Loạn nhịp tim (nguy cơ đặc biệt trong trường hợp bệnh thiếu máu cục bộ ở tim, kết hợp với giảm kali huyết).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, táo bón.

Chuyển hóa: Giảm magnesi huyết, giảm natri huyết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu.

Thần kinh trung ương: Dị cảm.

Da: Ban xuất huyết, viêm mạch.

Gan: Ứ mật trong gan/vàng da, viêm tụy.

Hô hấp: Suy hô hấp, viêm phổi, phù phổi.

Chuyển hóa: Tăng calci huyết, nhiễm kiềm giảm clor huyết.

Tiết niệu - sinh dục: Suy thận, viêm thận kẽ.

Mắt: Cận thị.

Sự tăng acid uric huyết thanh có thể thúc đẩy bệnh gút ở những người có tố bẩm bệnh này.

Rượu, các thuốc gây mê hoặc thuốc an thần làm tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.

Về các chất điện giải: Nếu có triệu chứng giảm kali huyết và nhiễm kiềm giảm clor huyết, cần phục hồi cân bằng điện giải.

Trong điều trị dài hạn với clortalidon, điều quan trọng là người

bệnh phải có đủ lượng K^+ trong chế độ ăn. Nếu mất K^+ tăng lên do ỉa chảy hoặc nôn, trong các trường hợp bị phù và trong điều trị đồng thời với digitalis, glucocorticoid hoặc ACTH và ở người bệnh xơ gan, cần phải bổ sung K^+. Nếu uống K^+, cũng cần xem xét nhu cầu về Mg^{2+}, để làm tăng sự hấp thu K^+.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Rối loạn điện giải có liên quan với liều, nhưng vẫn có thể xảy ra ngay cả với liều clortalidon thấp nhất. Cần phải xác định các chất điện giải trong huyết thanh trước điều trị và định kỳ trong khi điều trị. Xét nghiệm chất điện giải trong huyết thanh và nước tiểu đặc biệt quan trọng khi người bệnh nôn nhiều hoặc được tiêm truyền dịch.

Người bệnh dùng clortalidon cần được theo dõi về các dấu hiệu lâm sàng do mất cân bằng điện giải, gồm khô miệng, khát nước, yếu ớt, ngủ lịm, ngủ gà, bồn chồn, đau cơ hoặc chuột rút, mỏi cơ, hạ huyết áp, giảm bài niệu, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực và các rối loạn tiêu hóa như buồn nôn và nôn.

Giảm kali huyết làm tăng độc tính của digitalis.

Sự thiếu hụt clorid nói chung nhẹ và thường không cần phải điều trị đặc biệt, trừ những trường hợp khác thường (bệnh gan hoặc thận).

Nếu bị giảm natri huyết do pha loãng máu, có thể xảy ra ở những người bệnh phù vào lúc thời tiết nóng bức, biện pháp điều trị thích hợp là hạn chế uống nước hơn là dùng muối, trừ một số ít trường hợp giảm natri huyết đe dọa đời sống.

Liều lượng và cách dùng

Bắt đầu điều trị với liều thấp nhất có thể được, rồi dò liều tùy theo đáp ứng của người bệnh. Dùng một liều duy nhất vào bữa ăn buổi sáng, không cần chia làm nhiều lần uống.

Người lớn: Dùng uống:

Tăng huyết áp: Bắt đầu điều trị cho phần lớn người bệnh với một liều duy nhất hàng ngày 15 mg. Nếu không đạt tác dụng đầy đủ, có thể tăng liều lên 30 mg, và rồi lên một liều duy nhất mỗi ngày 45 - 50 mg. Những liều trên 25 mg thường rất ít khi có tác dụng chống tăng huyết áp tốt hơn, và sau một thời gian thuốc mới phát huy tác dụng, do đó phải đợi ít nhất 2 tuần.

Nếu cần phải có thêm hiệu lực, nên điều trị bổ sung với một thuốc chống tăng huyết áp khác.

Người cao tuổi: Phần lớn người bệnh cao tuổi không cần giảm huyết áp khẩn cấp, liều bắt đầu là 12,5 mg clortalidon mỗi ngày. Ngoài ra, khi dùng một thuốc để điều trị, liều tối đa hàng ngày không nên quá 25 mg clortalidon. Không dùng liều cao hơn vì có thể không an toàn.

Phù: Bắt đầu với liều 30 đến 60 mg hàng ngày hoặc 60 mg cách ngày. Một số người có thể cần đến liều 90 mg với khoảng cách thời gian như trên. Tuy nhiên, những liều cao hơn mức đó thường không cho kết quả lớn hơn. Một biện pháp khác là dùng thuốc lợi tiểu quai có hiệu lực mạnh hơn.

Liều duy trì: Thường thấp hơn liều ban đầu và được hiệu chỉnh tùy theo từng người. Hiệu lực được duy trì tốt khi dùng liên tục.

Khoảng cách thời gian dùng thuốc khi suy thận: Hệ số thanh thải creatinin nhỏ hơn 10 ml/phút cần cho thuốc 48 giờ/lần.

Điều trị hội chứng Ménière: Trong 4 - 6 tuần đầu, dùng 50 mg (đôi khi 100 mg) vào buổi sáng. Trường hợp có tác dụng tốt, giảm liều xuống mức thấp nhất có thể được, và thường ngừng thuốc sau 2 - 3 tháng điều trị.

Liều trẻ em: Thường dùng 2 mg/kg thể trọng, ngày uống một lần, mỗi tuần uống 3 ngày. Liều được điều chỉnh tùy theo đáp ứng của bệnh nhi.

Tương tác thuốc

Giảm tác dụng:

Phối hợp các thuốc chống viêm không steroid với clortalidon có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp.

Dùng đồng thời clortalidon với ma hoàng có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của clortalidon.

Dùng đồng thời clortalidon với yohimbin có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu của clortalidon.

Nhựa cholestyramin làm giảm hấp thu các thiazid.

Clortalidon làm giảm tác dụng của các thuốc uống hạ đường huyết.

Tăng tác dụng:

Furosemid và các thuốc lợi tiểu quai khác có thể làm tăng tác dụng của clortalidon.

Tăng độc tính:

Độc tính có thể gia tăng khi dùng đồng thời clortalidon với các glycosid tim, hydrocortison, gossypol và bepridil (do giảm kali huyết), với lithi (do giảm độ thanh thải), với flecainid (do mất cân bằng điện giải), với dofetilid, sotalol, levometadyl, và probenecid.

Dùng đồng thời clortalidon với cam thảo có thể làm tăng nguy cơ hạ kali huyết và/hoặc giảm hiệu quả của clortalidon.

Dùng đồng thời clortalidon với các thuốc ức chế men chuyển có thể dẫn đến nguy cơ hạ huyết áp thế đứng, với calcitriol có thể làm tăng calci huyết, với diazoxid có thể làm tăng đường huyết, với calci carbonat có thể dẫn đến hội chứng sữa - kiềm nhẹ (tăng calci huyết, nhiễm kiềm chuyển hóa, suy thận), với dronedaron có thể làm tăng nguy cơ hạ kali và magnesi huyết.

Dùng đồng thời clortalidon với porfimer có thể dẫn đến sự tổn thương nội bào lan rộng ở các mô nhạy cảm với ánh sáng.

Độ ổn định và bảo quản

Clortalidon cần bảo quản dưới 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Tăng vận động, bài niệu, ngủ lịm, lẫn, yếu cơ và hôn mê.

Xử lý: Làm sạch dạ dày - ruột và điều trị hỗ trợ bằng tiêm truyền dịch tĩnh mạch các chất điện giải, và dùng thuốc nâng huyết áp theo đường tĩnh mạch, nếu cần thiết.

CLOTRIMAZOL

Tên chung quốc tế: Clotrimazole.

Mã ATC: A01AB18, D01AC01, G01AF02.

Loại thuốc: Thuốc chống nấm tại chỗ, phổ rộng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viêm ngậm 10 mg.

Dùng ngoài: Kem 1%, dung dịch 1%, thuốc rửa 1%.

Kem bôi âm đạo 1%, 2%.

Viên nén đặt âm đạo 100 mg, 200 mg.

Dạng kem phối hợp với một số thuốc khác như betamethason, hydrocortison để dùng ngoài.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clotrimazol là một thuốc chống nấm tổng hợp thuộc nhóm imidazol phổ rộng được dùng điều trị tại chỗ các trường hợp bệnh nấm trên da. Cơ chế tác dụng của clotrimazol là liên kết với các phospholipid trong màng tế bào nấm, làm thay đổi tính thấm của màng, gây mất các chất thiết yếu nội bào dẫn đến tiêu hủy tế bào nấm.

Phổ tác dụng:

In vitro, clotrimazol có tác dụng kìm hãm và diệt nấm, tùy theo

nồng độ, với các chủng *Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Epidermophyton floccosum, Microsporum canis* và các loài *Candida*. Ngoài ra cũng có tác dụng đến một số vi khuẩn Gram dương (*Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes*), vi khuẩn Gram âm (*Bacteroides, Gardnerella vaginalis), Trichomonas*. Nhưng những thử nghiệm về tính nhạy cảm của nấm với thuốc không giúp để dự đoán loại nấm nào sẽ đáp ứng với điều trị. Hoạt tính kháng khuẩn hoặc kháng ký sinh trùng cũng ít giúp ích trong lâm sàng. Tác dụng tại chỗ của thuốc trên bề mặt da phụ thuộc không những vào týp tổn thương và cơ chế tác dụng của thuốc mà còn vào độ nhớt, tính không ưa nước, độ acid của chế phẩm.

Kháng thuốc: Kháng tự nhiên với clotrimazol hiếm gặp. Chỉ phân lập được một chủng *Candida guilliermondi* kháng clotrimazol. Kháng nhóm thuốc azol đã dần dần xuất hiện khi điều trị kéo dài và đã điều trị thất bại ở người nhiễm HIV giai đoạn cuối và nhiễm nấm *Candida* ở miệng - họng hoặc thực quản. Kháng chéo phổ biến giữa các azol.

Dược động học

Tác dụng tại chỗ chống nấm của thuốc ngậm phụ thuộc vào nồng độ của thuốc tại miệng, không có tác dụng toàn thân. Ở người lớn, thuốc ngậm với liều 200 mg mỗi ngày cho nồng độ trong huyết tương từ 0,32 - 0,35 microgam/ml. Lượng thuốc hấp thu được chuyển hóa ở gan rồi đào thải ra phân và nước tiểu.

Dùng bôi trên da hoặc dùng đường âm đạo, clotrimazol rất ít được hấp thu vào máu:

6 giờ sau khi bôi kem và dung dịch 1% clotrimazol có gắn đồng vị phóng xạ trên da nguyên vẹn và trên da bị viêm cấp, nồng độ clotrimazol thay đổi từ 100 microgam/ml trong lớp sừng đến 0,5 - 1 microgam/ml trong lớp gai và 0,1 microgam/ml trong lớp mô dưới da. Sau khi đặt âm đạo viên nén clotrimazol ^{14}C 100 mg, nồng độ đỉnh huyết thanh trung bình chỉ tương đương 0,03 microgam clotrimazol/ml sau 1 - 2 ngày và xấp xỉ 0,01 microgam/ml sau 8 - 24 giờ nếu dùng 5 g kem clotrimazol ^{14}C 1%.

Chỉ định

Clotrimazol được chỉ định để điều trị tại chỗ các bệnh nấm như: Bệnh nấm *Candida* ở miệng, họng; bệnh nấm da, bệnh nấm *Candida* ngoài da, nấm kẽ ngón tay, kẽ chân, cũng như bệnh nấm *Candida* ở âm hộ, âm đạo, lang ben do *Malassezia furfur*, viêm móng và quanh móng...

Chống chỉ định

Chống chỉ định nếu người bệnh có mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Không dùng clotrimazol cho điều trị nhiễm nấm toàn thân.

Không dùng clotrimazol đường miệng cho trẻ dưới 3 tuổi, vì chưa xác định hiệu quả và độ an toàn.

Nếu có kích ứng hoặc mẫn cảm khi dùng clotrimazol, phải ngừng thuốc và điều trị thích hợp.

Phải điều trị thuốc đủ thời gian mặc dù các triệu chứng có thuyên giảm. Sau 4 tuần điều trị, nếu không đỡ cần khám lại.

Báo với thầy thuốc nếu có biểu hiện tăng kích ứng ở vùng bôi thuốc (đỏ, ngứa, bỏng, mụn nước, sưng), dấu hiệu của sự quá mẫn.

Tránh các nguồn gây nhiễm khuẩn hoặc tái nhiễm.

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ các số liệu nghiên cứu trên người mang thai trong 3 tháng đầu. Thuốc này chỉ được dùng cho người mang thai trong 3 tháng đầu khi có chỉ định rõ ràng của bác sĩ.

Thời kỳ cho con bú

Vẫn chưa biết liệu thuốc có bài tiết qua sữa không, thận trọng khi dùng cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng đường miệng: Những phản ứng phụ thường gặp chiếm 5%: kích ứng và rối loạn tiêu hóa, nôn, buồn nôn. Các triệu chứng về tiết niệu như đái rắt, đái máu.

Tăng enzym gan (> 10%); giảm bạch cầu trung tính, trầm cảm.

Dùng tại chỗ: Các phản ứng tại chỗ (> 1%) bao gồm nóng rát, kích ứng, viêm da dị ứng do tiếp xúc, đau rát vùng bôi thuốc ở da hoặc âm đạo.

Liều lượng và cách dùng

Dùng đường miệng để điều trị tại chỗ: Ngậm viên thuốc 10 mg cho tới khi tan hoàn toàn, mất khoảng 15 - 30 phút. Nuốt nước bọt trong khi ngậm. Không nhai hoặc nuốt cả viên. Mỗi ngày dùng 5 lần, trong 14 ngày liền.

Dự phòng nấm *Candida* ở miệng ở người dùng thuốc ức chế miễn dịch: Viên ngậm 10 mg, ngày 3 lần.

Dùng ngoài da: Bôi nhẹ một lượng thuốc vừa đủ lên vùng da bị bệnh, 2 lần/ngày. Nếu bệnh không đỡ sau 4 tuần điều trị, cần phải xem lại chẩn đoán. Bệnh thường đỡ trong vòng 1 tuần. Có khi phải điều trị đến 8 tuần.

Điều trị nấm âm đạo: Đặt một viên 100 mg vào âm đạo mỗi tối trước khi đi ngủ, dùng liền trong 7 ngày, hoặc một viên 500 mg, chỉ một lần. Dạng kem: Dùng 5 g/lần/ngày trong 7 - 14 ngày.

Tương tác thuốc

Chưa có thông báo về tác dụng hiệp đồng hay đối kháng giữa clotrimazol và nystatin, amphotericin B hay flucytosin với các loài *C. albicans*.

Nồng độ tacrolimus trong huyết thanh của người bệnh ghép gan tăng lên khi dùng đồng thời với clotrimazol. Do vậy nên giảm liều tacrolimus theo nhu cầu.

Độ ổn định và bảo quản

Kem, dung dịch, thuốc rửa: 2 - 30 °C; Kem bôi âm đạo: 15 - 30 °C; Thuốc viên bảo quản dưới 30 °C.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Amfuncid; Aphaneten; Bigys; Biroxime; Biroxime-V; Bosgyno; Cafunten; Calcrem; Candid; Candid Mouth Paint; Candid-V; Canesten; Cangyno; Cantrisol; Cenesthen; Chimitol; Clocan; Clogynaz; Clomacid; Clomaz; Clomaz-forte; Clorifort; Clotrid-V; Clotrikam-V; Clotrimark; Clougit; Clovagine; Clovamark; Clovaszol; Comadine; Favorite; Fistazol; Funesten; Fungiderm; Gynaemed; Hatasten; Hoecandazole; Metrima; Nidason; Ozia Canazol; Patylcrem; Quacimol; Shinpoong Cristan; Slemfort; Stadmazol; Tanvari; Tolmasa; Veganime; Vigirmazone; Zipda.

CLOXACILIN

Tên chung quốc tế: Cloxacillin.

Mã ATC: J01CF02.

Loại thuốc: Penicilin kháng penicilinase.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang: 250 mg, 500 mg;

Dung dịch uống: Lọ 125 mg cloxacilin natri để pha dung dịch uống 125 mg/5 ml;

Bột pha tiêm: Lọ 250 mg, 500 mg bột vô trùng để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cloxacilin là kháng sinh bán tổng hợp thuộc họ Betalactamin, nhóm Penicilin M, có tác dụng diệt khuẩn và chống tụ cầu khuẩn. Cơ chế tác dụng: Ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn theo cơ chế giống như benzylpenicilin, nhưng kháng penicilinase của *Staphylococcus*. Vì vậy thuốc có hoạt tính chống *Staphylococcus* sinh hoặc không sinh penicilinase với nồng độ tối thiểu ức chế khoảng 0,25 - 0,5 microgam/ml. Nhưng cloxacilin không có hoạt tính với *Staphylococcus aureus* kháng methicilin (MRSA) do vi khuẩn này có những protein gắn penicilin (PBP) biến đổi. Hoạt tính đối với *Streptococcus* như *Streptococcus pneumoniae* và *Streptococcus pyogenes* thấp hơn benzylpenicilin, nhưng thường đủ tác dụng khi các vi khuẩn này cùng có mặt với *Staphylococcus* kháng penicilin. Cloxacilin không có hiệu lực với *Enterococcus faecalis*.

Dược động học

Cloxacilin natri uống không được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa và hơn nữa hấp thu còn bị giảm khi có thức ăn trong dạ dày. Sau khi uống một liều 500 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được từ 7 - 15 microgam/ml lúc đói, sau 1 - 2 giờ. Hấp thu tốt hơn nếu tiêm bắp và sau khi tiêm một liều 500 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt khoảng 15 microgam/ml trong vòng 30 phút. Khi tăng gấp đôi liều, nồng độ trong huyết tương cũng tăng lên gấp đôi. Khoảng 94% cloxacilin trong tuần hoàn gắn với protein huyết tương. Nửa đời của cloxacilin là từ 0,5 - 1 giờ. Đối với trẻ sơ sinh, nửa đời kéo dài hơn.

Cloxacilin đi qua nhau thai và phân bố vào sữa mẹ. Thuốc ít khuếch tán vào dịch não tủy trừ khi màng não bị viêm. Nồng độ điều trị có thể đạt được trong dịch màng phổi, hoạt dịch của khớp và trong xương.

Cloxacilin chuyển hóa ở mức độ hạn chế. Thuốc ở dạng chưa biến đổi và các chất chuyển hóa được bài tiết trong nước tiểu bằng cách lọc qua cầu thận và bài tiết ở ống thận. Khoảng 35% liều uống đào thải qua nước tiểu và tới 10% trong mật.

Cloxacilin không được thải loại bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Cloxacilin dùng tương tự như flucloxacilin trong điều trị các nhiễm khuẩn do tụ cầu khuẩn kháng benzylpenicilin.

Cloxacilin dạng tiêm dùng để điều trị các nhiễm khuẩn nặng do *Staphylococcus* sinh hoặc không sinh penicilinase khi cần nồng độ cao trong huyết tương, bao gồm nhiễm khuẩn xương và khớp, viêm nội tâm mạc, viêm màng bụng (kết hợp với thẩm tách màng bụng liên tục ngoại trú), viêm phổi, bệnh lý về da (bao gồm cả nhiễm khuẩn mô mềm), các nhiễm khuẩn phẫu thuật (dự phòng).

Cloxacilin uống để điều trị khởi đầu các nhiễm khuẩn nhẹ và vừa do tụ cầu sinh hoặc không sinh penicilinase hoặc để điều trị tiếp sau khi điều trị bằng đường tiêm do nhiễm khuẩn nặng. Không dùng cloxacilin uống trong điều trị viêm màng não.

Chống chỉ định

Dị ứng với beta-lactam (các penicilin, cephalosporin) hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Cần thận trọng đối với tất cả các biểu hiện dị ứng. Phải ngừng thuốc ngay và chuẩn bị phương tiện cấp cứu, đề phòng sốc phản vệ ở người điều trị bằng beta-lactam.

Chú ý cloxacilin có thể gây rối loạn tiêu hóa, kém hấp thu, tăng sinh các vi khuẩn không nhạy cảm.

Cần rất thận trọng khi dùng cho trẻ sơ sinh, tốt nhất là không dùng vì nguy cơ tăng bilirubin huyết do cạnh tranh gắn vào protein huyết thanh (gây vàng da nhân).

Cần sử dụng thận trọng trong các trường hợp tương tự với flucloxacilin. Giống như flucloxacilin thuốc có thể gây viêm gan, vàng da ứ mật; sẽ trở lại bình thường sau 2 tháng ngừng thuốc; người cao tuổi và người có thời gian dùng thuốc trên 2 tuần có nguy cơ cao hơn. Dùng thận trọng với ở người bị bệnh gan nặng.

Người dị ứng với cephalosporin cũng có thể dị ứng với cloxacilin.

Không cần giảm liều khi suy thận.

Khi dùng liều cao cho người suy thận nặng hoặc có tổn thương hàng rào máu - não, sẽ có nguy cơ gây biến chứng dạng co giật. Lúc đó cần giảm liều và/hoặc cần điều trị triệu chứng co giật.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu về sinh sản trên súc vật có dùng các penicilin kháng penicilinase không thấy có bằng chứng về suy yếu khả năng sinh sản hoặc nguy hại cho thai. Kinh nghiệm lâm sàng về sử dụng penicilin ở người trong thời kỳ mang thai không thấy có bằng chứng có hại đối với thai. Tuy nhiên chưa có những nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát chặt chẽ về sử dụng an toàn cloxacilin trong thời kỳ mang thai, nên chỉ dùng cloxacilin trong thời kỳ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Cloxacilin phân bố vào sữa, phải thận trọng khi dùng thuốc này cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường gặp nhất là phản ứng quá mẫn, đặc biệt là nổi hay phát ban ở da, đôi khi có choáng hay sốc phản vệ. Người suy thận cũng có nguy cơ cao.

ADR thường xảy ra là phát ban (khoảng 4% người bệnh tiêm cloxacilin). Đối với người bệnh uống cloxacilin, các ADR thường gặp là các triệu chứng tiêu hóa phụ thuộc theo liều uống.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy.

Da: Phát ban ở da.

Khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối sau khi tiêm tĩnh mạch.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Mày đay.

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Sốc phản vệ.

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng giả mạc.

Gan: Viêm gan, vàng da ứ mật.

Tiết niệu - sinh dục: Rối loạn chức năng thận có thể tăng creatinin huyết thanh.

Chú ý:

Viêm đại tràng giả mạc là do tăng trưởng quá mức *Clostridium difficile* và độc tố. Có thể điều trị bằng metronidazol. Người cao tuổi hoặc người dễ mắc bệnh cần phải rất thận trọng đối với ADR này.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Như đối với benzylpenicilin, để xử trí sốc phản vệ, cần có sẵn adrenalin và phương tiện hồi sức cấp cứu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cloxacilin thường được dùng để uống hoặc tiêm (tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền) dưới dạng muối natri. Liều lượng được biểu thị theo cloxacilin base tương đương. 1,09 g cloxacilin natri tương đương với 1,00 g cloxacilin.

Nên uống thuốc trước khi ăn một giờ hoặc ít nhất sau khi ăn 2 giờ, vì thức ăn trong dạ dày làm giảm hấp thu thuốc.
Thuốc có thể đùng theo đường tiêm trong khớp, tiêm trong màng phổi và thuốc xông.
Nói chung người bệnh suy giảm chức năng thận không cần giảm liều, trừ khi suy thận nặng.
Cloxacilin có thể dùng kết hợp với các kháng sinh khác như ampicilin để tạo ra phổ tác dụng rộng hơn trên các vi khuẩn kháng penicilinase.
Cloxacilin benzathin chỉ được sử dụng trong thuốc thú y.

Liều lượng:

Người lớn:
Liều uống thường dùng 250 - 500 mg/lần, ngày 4 lần. Liều tiêm thường khoảng 1 - 2 g , cách 6 giờ một lần. Đối với nhiễm khuẩn nặng như viêm màng não hoặc viêm màng trong tim có thể sử dụng 2 g cách 4 giờ một lần.
Liều cho một số bệnh cụ thể như sau:
Nhiễm khuẩn ngoài da và các mô liên kết: Uống 250 - 500 mg/lần, ngày 4 lần hoặc tiêm bắp 250 - 500 mg cứ 6 giờ một lần; tiêm tĩnh mạch chậm 250 - 500 mg trong 3 - 4 phút, 3 - 4 lần trong 24 giờ.
Viêm nội tâm mạc do Staphylococcus: Truyền dịch liên tục 6 g/trong 24 giờ.
Có thể tiêm trong khớp 500 mg cloxacilin/ngày, nếu cần hòa tan trong dung dịch lidocain hydroclorid 0,5% hoặc tiêm trong màng phổi.
Xông khí dung: 4 lần/ngày (bột tiêm cloxacilin 125 - 250 mg được hòa tan trong 3 ml nước cất vô khuẩn).
Nhiễm khuẩn huyết hoặc viêm màng não: Tiêm tĩnh mạch 100 mg/kg thể trọng trong 24 giờ chia làm 4 - 6 lần tiêm.
Thời gian điều trị phụ thuộc vào loại và mức độ nặng của nhiễm khuẩn và đáp ứng lâm sàng và vi khuẩn học. Đối với đa số nhiễm tụ cầu, liệu pháp kéo dài ít nhất 14 ngày; có thể cần phải kéo dài hơn đối với viêm tủy xương, viêm nội tâm mạc hoặc các ổ nhiễm khuẩn khác.
Trường hợp viêm tủy xương hay các bệnh nhiễm khuẩn khác có khó khăn đặc biệt trong việc đạt nồng độ cao tại chỗ, điều trị có thể kéo dài nhiều tháng và có khi cả năm.
Trẻ em:
Cloxacilin có thể dùng cho trẻ sơ sinh và trẻ em để điều trị các nhiễm khuẩn, đặc biệt là nhiễm tụ cầu sinh beta-lactamase, với liều khuyến cáo như sau:
Trẻ sơ sinh 7 ngày tuổi hoặc nhỏ hơn, cân nặng dưới 2 kg: 25 mg/kg, cách 12 giờ một lần, uống hoặc tiêm tĩnh mạch.
Trẻ sơ sinh 7 - 28 ngày tuổi, cân nặng dưới 2 kg hoặc trẻ 7 ngày tuổi hoặc nhỏ hơn cân nặng 2 kg hoặc hơn: 25 mg/kg cách 8 giờ/lần, uống hoặc tiêm tĩnh mạch.
Trẻ 7 đến 28 ngày tuổi, cân nặng 2 kg hoặc hơn: 25 mg/kg, cách 6 giờ/lần, uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Điều trị viêm màng não: Liều nên tăng gấp đôi và tiêm tĩnh mạch.
Trẻ em ≥ 1 tháng tuổi, cân nặng dưới 20 kg: 50 - 100 mg/kg/ngày (tối đa 4 g) chia làm 4 lần, uống hoặc tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Đối với nhiễm khuẩn nặng: Liều tới 200 mg/kg/ngày (tối đa 12 g), chia làm nhiều lần, có thể tiêm tĩnh mạch.
Trẻ ≥ 1 tháng tuổi, cân nặng 20 kg hoặc hơn: Dùng liều như với người lớn.

Tương tác thuốc

Như đối với các penicilin khác, trộn cloxacilin với các aminoglycosid *in vitro* sẽ làm mất tác dụng lẫn nhau đáng kể. Nếu cần thiết phải dùng cả 2 loại kháng sinh này, phải tiêm ở hai vị trí khác nhau, cách nhau ít nhất 1 giờ.
Việc dùng đồng thời liều cao cloxacilin với các chất chống đông máu (coumarin, hoặc dẫn xuất indandion hoặc heparin) có thể làm tăng nguy cơ chảy máu vì các penicilin ức chế kết tụ tiểu cầu và do đó cần phải theo dõi cẩn thận người bệnh về dấu hiệu xuất huyết.
Không nên dùng cloxacilin với các chất làm tan huyết khối vì có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết nặng.
Việc sử dụng cloxacilin với các thuốc độc hại gan có thể tăng thêm mức độ độc hại gan.
Nồng độ trong máu của cloxacilin tăng lên nếu dùng cùng với probenecid do probenecid làm giảm bài tiết các penicilin qua ống thận và tăng nguy cơ độc hại nếu dùng chung.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nang và thuốc tiêm cloxacilin natri tốt nhất ở khoảng 15 - 30 °C, trong bao bì kín, nếu như không có chỉ dẫn khác của nhà sản xuất. Thuốc uống pha thành dung dịch, nếu để tủ lạnh (2 - 8 °C) vẫn giữ được hiệu lực trong 14 ngày; nếu để ở nhiệt độ phòng, thuốc giữ được hiệu lực trong 3 ngày.
Cloxacilin tiêm, pha với dung môi thích hợp, giữ được hiệu lực trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng (25 °C) hoặc 72 giờ nếu để tủ lạnh (2 - 8 °C).

Tương kỵ

Không được trộn các kháng sinh aminoglycosid với cloxacilin cũng như với các kháng sinh beta-lactam, vì các thuốc nay làm mất tác dụng lẫn nhau *in vitro*. Nếu có chỉ định điều trị phối hợp, phải tiêm thuốc ở hai chỗ khác nhau, cách nhau ít nhất một giờ. Thuốc cũng tương kỵ với tetracyclin, erythromycin và polymyxin B sulfat.

Quá liều và xử trí

Giảm liều, ngừng dùng thuốc.
Điều trị ngộ độc hoặc dị ứng như với benzylpenicilin.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Cloxidil 500; Tazam; Xacimax.

CLOZAPIN

Tên chung quốc tế: Clozapine

Mã ATC: N05AH02

Loại thuốc: Thuốc an thần kinh không điển hình/thuốc chống loạn thần không điển hình.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25 mg, 100 mg.
Viên ngậm: 50 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clozapin là thuốc an thần kinh/thuốc chống loạn thần không điển hình đầu tiên của thế hệ thứ hai và là dẫn chất của dibenzodiazepin. Thuốc có nhiều đặc tính dược lý khác với các thuốc an thần kinh kinh điển dẫn chất của phenothiazin hay butyrophenon như ít gây hội chứng ngoại tháp, ít làm tăng tiết prolactin hơn.
Cơ chế tác dụng chống loạn thần của clozapin còn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Cơ chế này bao gồm sự tham gia của các hệ dẫn truyền thần kinh serotoninergic, adrenergic và cholinergic ở thần kinh trung ương đồng thời có liên quan đến tác dụng chọn lọc vùng trên hệ dopaminergic ở vùng viền. Clozapin có ái lực gắn yếu với thụ thể của dopamin (D1, D2, D3, D5) ở vùng thể vân và vùng hậu

yên, nhưng có ái lực gắn vừa hoặc mạnh với thụ thể D4. Điều này tạo sự khác biệt giữa clozapin và các thuốc chống loạn thần kinh điển khác (ít gây tác dụng ngoại tháp, ít làm tăng tiết prolactin, ít gây loạn động muộn).

Tác dụng đối kháng thụ thể alpha-adrenergic giải thích một phần tác dụng an thần, giãn cơ và các tác dụng khác trên tim mạch của clozapin. Clozapin cũng có tác dụng kháng cholinergic nên có thể gây khô miệng, mê sảng ở một số bệnh nhân. Tác dụng đối kháng thụ thể 5HT-2 ở thần kinh trung ương, thụ thể 5HT-3 ở thần kinh trung ương và ngoại vi liên quan một phần đến tác dụng an thần sâu, đến hiệu quả trên các triệu chứng âm tính của tâm thần phân liệt và làm tăng cân trong quá trình điều trị bằng clozapin. Clozapin có hoạt tính rõ rệt trên acid γ-aminobutyric (GABA) là chất có tác dụng ức chế các nơ ron dopaminergic. Trái với tác dụng của các thuốc chống loạn thần kinh điển, clozapin làm tăng quay vòng GABA ở thể vân và nhân accubens. Việc tăng quay vòng và giải phóng GABA ở thể vân có thể làm giảm phản ứng ngoại tháp, còn ở nhân accubens có thể liên quan đến tác dụng chống loạn thần. Thuốc cũng có tác dụng đối kháng với thụ thể của histamin ở thần kinh trung ương, gây ra tác dụng an thần, hạ huyết áp và tăng cân. Trên điện não đồ, clozapin làm tăng hoạt tính sóng delta và theta, làm chậm tần suất sóng alpha trội. Ở một số bệnh nhân, clozapin làm giảm nhiều thời gian tiềm tàng và tăng nhiều thời gian giấc ngủ giai đoạn động mắt nhanh (REM). Động kinh do clozapin phụ thuộc vào liều, thường tích lũy sau một năm sử dụng thuốc với liều 600 - 900 mg/ngày ở khoảng 5% số bệnh nhân được điều trị. Nếu dùng clozapin dưới 300 mg/ngày, tỷ lệ co giật khoảng 1 - 2%.

Clozapin có thể ức chế tủy xương mạnh dẫn đến mất bạch cầu hạt, thậm chí có thể gây tử vong. Mất bạch cầu hạt không liên quan rõ ràng đến bất cứ đặc điểm nào của bệnh nhân và không thể dự đoán thông qua liều lượng hoặc thời gian điều trị. Tuy vậy, tỷ lệ cao nhất thường gặp trong 6 tháng đầu điều trị clozapin cho bệnh nhân trên 50 tuổi. Cơ chế chính xác gây mất bạch cầu hạt do clozapin còn chưa được xác định rõ, nhưng có thể liên quan đến cơ chế miễn dịch và cơ chế gây độc của thuốc hoặc dẫn chất chuyển hóa của thuốc.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, clozapin hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua ống tiêu hóa (chủ yếu ở tiểu tràng), tuy nhiên do bị chuyển hóa bước 1 ở gan nên sinh khả dụng đường uống chỉ đạt 50 - 60%. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu thuốc. Nồng độ thuốc trong máu đạt cực đại khoảng 2,5 giờ sau khi dùng thuốc. Nồng độ thuốc trong huyết tương đạt trạng thái ổn định sau 7 - 10 ngày với liều nhắc lại, với nồng độ đỉnh trung bình 319 nanogam/ml đạt được sau khi dùng liều 100 mg, 2 lần/ngày. Có sự biến thiên lớn giữa các cá thể về nồng độ thuốc đạt được trong huyết tương sau khi dùng cùng 1 liều. Tác dụng dược lý xuất hiện khoảng 15 phút sau khi dùng thuốc và duy trì trong 4 - 12 giờ sau đó. Ở bệnh nhân tâm thần phân liệt, tác dụng an thần thể hiện rõ trong vòng một vài giờ sau khi uống liều đầu tiên, tác dụng tối đa đạt được trong vòng 7 ngày. Tuy nhiên, sau khi bắt đầu điều trị với clozapin, tác dụng chống loạn thần thường chậm hơn, xuất hiện trong vòng một đến vài tuần, tác dụng tối đa có thể cần vài tháng điều trị. Khoảng nồng độ điều trị của clozapin trong huyết tương còn chưa được xác định rõ. Mối tương quan giữa nồng độ thuốc trong máu và hiệu quả điều trị của clozapin chưa được xác lập.

Phân bố: Clozapin và các chất chuyển hóa phân bố nhanh và nhiều vào các mô trong đó có thần kinh trung ương. Thể tích phân bố của thuốc khoảng 4,65 lít/kg. Ở bệnh nhân tâm thần phân liệt, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình 1,6 lít/kg. Do thể tích phân bố nhỏ hơn so với các thuốc chống loạn thần khác nên clozapin ít bị lưu giữ lại ở các mô hơn. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương khoảng 97%.

Chuyển hóa: Clozapin được chuyển hóa ở gan trước khi thải trừ bằng các phản ứng N-demethyl hóa, N-oxy hóa, hydroxyl hóa, 3'-carbon-oxy hóa, epoxyl hóa chủ yếu thông qua CYP1A2 sau đó được liên hợp với acid glucuronic. Dẫn chất chuyển hóa demethyl (norclozapin) còn giữ được một phần hoạt tính của clozapin.

Thải trừ: Sau khi uống liều đơn 75 mg, nửa đời thải trừ trong huyết tương của clozapin khoảng 8 giờ (dao động từ 4 giờ đến 12 giờ). Nửa đời thải trừ sau khi dùng liều nhắc lại 100 mg, 2 lần/ngày ở trạng thái ổn định vào khoảng 12 giờ (dao động từ 4 đến 66 giờ). Clozapin được đào thải chủ yếu dưới dạng các dẫn chất chuyển hóa, một phần nhỏ (2 - 5%) dưới dạng nguyên vẹn qua nước tiểu và phân.

Chỉ định

Kiểm soát các triệu chứng của tâm thần phân liệt ở các bệnh nhân không đáp ứng hoặc không dung nạp với các thuốc chống loạn thần kinh điển khác.

Trên bệnh nhân nhi, mặc dù hiệu quả và độ an toàn của clozapin ở trẻ em và vị thành niên dưới 16 tuổi còn chưa được thiết lập nhưng clozapin đã được sử dụng có hiệu quả trong kiểm soát tâm thần phân liệt ở bệnh nhân ở lứa tuổi này đã kháng lại các thuốc khác. Thuốc được chỉ định cho các trường hợp đã thất bại điều trị với ít nhất 2 thuốc an thần kinh khác (trong đó có 1 thuốc an thần kinh không điển hình) 4 - 6 tuần sau khi dùng liều điều trị của các thuốc này.

Giảm nguy cơ tái phát các hành vi tự sát ở bệnh nhân tâm thần phân liệt hoặc mắc các chứng loạn thần khác.

Điều trị các triệu chứng loạn thần, kích động xuất hiện trong bệnh Parkinson.

Chống chỉ định

Động kinh khó chữa trị.

Suy tủy hoặc đang dùng các thuốc ức chế hoạt động của tủy xương.

Tiền sử mất bạch cầu hạt hoặc đang mắc hội chứng mất bạch cầu hạt nặng.

Các bệnh nhân không có khả năng theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị chức năng tạo máu liên quan đến tác dụng không mong muốn của thuốc.

Mắc bệnh tim nặng (như viêm cơ tim).

Tiền sử suy tuần hoàn.

Liệt ruột.

Các trường hợp ngộ độc thuốc, hôn mê hoặc ức chế mạnh hệ thần kinh trung ương.

Các hội chứng tâm thần liên quan đến rượu.

Quá mẫn với clozapin.

Thận trọng

Nguy cơ mất bạch cầu hạt (số lượng bạch cầu < 2 000 tế bào/mm^3; số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính < 500 tế bào/mm^3) cao hơn khi điều trị bằng clozapin so với các thuốc an thần kinh kinh điển khác. Tiêu bạch cầu hạt đôi khi có thể đe dọa tính mạng của bệnh nhân nếu không được phát hiện sớm và không ngừng clozapin kịp thời. Vì vậy, chỉ kê đơn clozapin cho các bệnh nhân được xét nghiệm máu trước khi điều trị (bao gồm công thức bạch cầu và số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính) và có khả năng theo dõi định kỳ xét nghiệm này trong quá trình điều trị. Giới hạn chỉ kê đơn clozapin cho các bệnh nhân có số lượng bạch cầu và số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính trước điều

trị tương ứng ≥ 3 500 tế bào/mm^3 và 2 000 tế bào/mm^3, sau đó được theo dõi các xét nghiệm này 1 lần/tuần trong vòng 18 tuần đầu tiên và ít nhất 1 lần/tháng sau đó trong thời gian điều trị và trong vòng ít nhất 4 tuần sau khi ngừng clozapin. Ngừng ngay clozapin khi số lượng bạch cầu giảm xuống dưới 3 000 tế bào/mm^3 hoặc số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính giảm xuống dưới 1 500 tế bào/mm^3. Ngoài ra, cũng cần theo dõi các biểu hiện sốt, đau họng hay bất cứ biểu hiện nào khác của nhiễm khuẩn trong quá trình điều trị.

Cần giảm dần liều trong vòng 1 - 2 tuần và theo dõi chặt bệnh nhân trong thời gian này trước khi ngừng điều trị bằng clozapin để tránh hiện tượng phản hồi của các triệu chứng tâm thần.

Nguy cơ gây viêm cơ tim và bệnh cơ tim có thể gây nguy hiểm đến tính mạng bệnh nhân đã được báo cáo khi sử dụng clozapin. Nguy cơ viêm cơ tim thường xảy ra trong vòng 2 tháng đầu điều trị. Vì vậy, cần thăm khám kỹ, làm điện tâm đồ để phát hiện các bất thường về tim mạch trước khi bắt đầu điều trị bằng clozapin. Với các bệnh nhân có bất thường về tim mạch hoặc có tiền sử bệnh tim mạch, chỉ sử dụng clozapin sau khi đã thận trọng cân nhắc nguy cơ - lợi ích. Cần nghi ngờ viêm cơ tim hoặc bệnh cơ tim khi thấy xuất hiện tim nhanh kéo dài lúc nghỉ, đặc biệt trong vòng 2 tháng đầu điều trị, có kèm theo hoặc không kèm theo đánh trống ngực, loạn nhịp, đau ngực và các dấu hiệu khác của suy tim (mệt mỏi vô căn, khó thở, thở nhanh). Dừng ngay clozapin nếu nghi ngờ xuất hiện viêm cơ tim hoặc bệnh cơ tim và chuyển bệnh nhân đến điều trị tại chuyên khoa tim mạch.

Hạ huyết áp tư thế có thể xuất hiện trong giai đoạn đầu điều trị bằng clozapin. Vì vậy, có thể cần hiệu chỉnh liều và theo dõi chặt bệnh nhân trong giai đoạn này.

Thận trọng khi sử dụng clozapin cho bệnh nhân có nguy cơ táo bón, tắc ruột (tiền sử bệnh đại tràng hoặc phẫu thuật đại tràng, bệnh nhân đang được điều trị bằng các thuốc kháng cholinergic khác), bệnh nhân phì đại lành tính tuyến tiền liệt, bệnh nhân glôcôm góc hẹp do tác dụng kháng cholinergic của clozapin có thể làm nặng thêm các bệnh lý này.

Thận trọng khi sử dụng clozapin cho bệnh nhân có tiền sử động kinh, chấn thương vùng đầu hoặc đang được điều trị bằng các thuốc có khả năng làm giảm ngưỡng động kinh do tác dụng co giật phụ thuộc vào liều có thể xuất hiện trong quá trình điều trị bằng clozapin.

Thận trọng khi sử dụng clozapin cho bệnh nhân đái tháo đường hoặc có rối loạn chuyển hóa glucose, cần theo dõi chặt nồng độ glucose trong máu do khả năng làm tăng đường huyết của clozapin, đôi khi đi kèm với nhiễm toan ceton, hôn mê tăng áp lực thẩm thấu đã được báo cáo, cũng như khả năng gây tăng cân gây ra bởi clozapin tương tự như các thuốc chống loạn thần khác.

Thận trọng khi sử dụng clozapin cho bệnh nhân có tiền sử bệnh gan, tránh sử dụng cho bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hoặc suy gan do suy giảm chức năng gan bao gồm viêm gan đã được báo cáo liên quan đến sử dụng clozapin. Cần làm xét nghiệm đánh giá chức năng gan khi xuất hiện buồn nôn, nôn, mệt mỏi ở bệnh nhân đang được điều trị bằng clozapin.

Thận trọng khi sử dụng clozapin cho trẻ em. Độ an toàn và hiệu quả của clozapin chưa được xác lập ở trẻ em < 16 tuổi. Tuy vậy, thuốc đã được sử dụng để điều trị tâm thần phân liệt không đáp ứng với các thuốc khác. Cần thận trọng do nguy cơ cao tác dụng không mong muốn trên huyết học và nguy cơ xuất hiện co giật trên trẻ không có tiền sử động kinh. Nguy cơ xuất hiện giảm bạch cầu đa nhân trung tính, động kinh liên quan đến clozapin cao hơn ở lứa tuổi này.

Thận trọng khi sử dụng clozapin cho người cao tuổi. Khả năng nhạy cảm hơn với các thuốc điều chỉnh rối loạn tâm thần (tăng tần suất xuất hiện rối loạn vận động chậm) cần được theo dõi. Liều dùng cần được hiệu chỉnh chặt chẽ với liều thấp nhất có thể khi bắt đầu điều trị.

Thời kỳ mang thai

Tuy trên động vật không cho thấy ảnh hưởng của clozapin trên thai nhưng do thiếu các dữ liệu chặt chẽ trên người nên cần thận trọng khi sử dụng cho phụ nữ mang thai và cân nhắc nguy cơ - lợi ích trước khi bắt đầu điều trị cho đối tượng này.

Thời kỳ cho con bú

Clozapin có thể được bài xuất vào sữa có gây ra các tác dụng ức chế thần kinh trung ương ở trẻ bú mẹ, do vậy cần tránh không sử dụng clozapin cho phụ nữ đang cho con bú hoặc không cho con bú khi bắt buộc phải điều trị cho người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Tim mạch: Nhịp tim nhanh, đau ngực, thay đổi trên điện tâm đồ, tăng huyết áp, hạ huyết áp, bất tỉnh.

Thần kinh trung ương: Hoa mắt, chóng mặt, mất ngủ, bồn chồn, động kinh, đau đầu, ác mộng, cử động nghịch thường, lẫn lộn, co cứng cơ, tăng động, rối loạn điều phối, nói lắp, trầm cảm, lo âu.

Thần kinh cơ và cơ xương: Run, yếu cơ, cứng cơ, đau cơ, co rút cơ.

Tiêu hóa: Táo bón, tăng cân, buồn nôn, nôn, tăng tiết nước bọt, khó chịu/cảm giác bỏng rát vùng thượng vị, chán ăn, tiêu chảy.

Hô hấp: Khó thở, xung huyết mũi.

Sinh dục - tiết niệu: Xuất tinh bất thường (xuất tinh sớm, xuất tinh chậm, bất lực), bí tiểu tiện

Huyết học: Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu, tiêu bạch cầu hạt

Gan: Xét nghiệm chức năng gan bất thường.

Da: Ban da.

Mắt: Bất thường về thị lực.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Loạn nhịp (thất và nhĩ), nhịp chậm, viêm gan, vàng da, viêm thận kẽ, hội chứng yếu cơ, glôcôm góc hẹp, hội chứng an thần kinh ác tính, hạ thân nhiệt, trạng thái động kinh.

Hiếm gặp,10 000 <ADR < 1/1 000

Thiếu máu, tăng glucose máu.

Rất hiếm gặp: ADR < 1/10 000

Hôn mê toan ceton, hôn mê tăng áp lực thẩm thấu, tăng triglycerid, tăng cholesterol, loạn vận động muộn, viêm cơ tim, bệnh cơ tim, giảm tiểu cầu, huyết khối tắc mạch, tắc ruột, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng trên da.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR phần lớn là do tác dụng dược lý của clozapin, trừ mất bạch cầu hạt. Do nguy cơ này, clozapin chỉ dành để điều trị tâm thần phân liệt không đáp ứng với các thuốc khác và các loạn thần xuất hiện trong quá trình điều trị bệnh Parkinson.

Tuy một số ADR thường xuất hiện khi giảm liều hoặc ngừng thuốc, một số ADR khác có thể không hồi phục và có thể gây tử vong tuy hiếm gặp. Do mất bạch cầu hạt là nguy cơ thực sự do clozapin, có thể kéo dài suốt thời gian điều trị và cả khi ngừng thuốc, đồng thời có thể gây tử vong nếu không được phát hiện sớm và dừng thuốc kịp thời, nên trước, trong và sau khi điều trị bằng clozapin, bắt buộc phải có điều kiện xét nghiệm số lượng bạch cầu và số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính. Nếu thấy số lượng bạch cầu < 2 000 tế bào/mm^3 và/hoặc số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính < 1 000 tế bào/mm^3 phải ngừng điều trị và không được dùng lại thuốc, đồng thời phải theo dõi các biểu hiện nhiễm khuẩn và cân

nhắc điều trị hỗ trợ bằng các thuốc kích thích tạo máu (filgrastim). Khi giảm bạch cầu hạt được chẩn đoán và ngừng kịp thời clozapin, bệnh nhân thường hồi phục trong vòng 7 - 28 ngày sau đó.

Nếu số lượng bạch cầu ái toan tăng > 4 000 tế bào/mm^3, phải ngừng tạm thời clozapin cho đến khi số lượng bạch cầu ái toan giảm xuống < 3 000 tế bào/mm^3.

Co giật do clozapin có thể liên quan đến việc tăng liều thuốc quá nhanh, đặc biệt ở người có tiền sử động kinh hoặc có sử dụng đồng thời các thuốc làm tăng nồng độ clozapin trong huyết tương. Nếu xuất hiện co giật hoặc co giật toàn thể phải giảm liều clozapin và sử dụng thuốc chống co giật nếu cần thiết.

Buồn ngủ thường xảy ra trong quá trình điều trị bằng clozapin nhưng thường giảm dần sau 1 - 4 tuần điều trị và thường hết nếu điều trị kéo dài. Để khắc phục, có thể sử dụng thuốc trước khi đi ngủ.

Ngừng thuốc đột ngột (như trong trường hợp do giảm bạch cầu hoặc mất bạch cầu) có thể làm các triệu chứng loạn thần trở lại. Có thể khắc phục bằng cách dùng một thuốc chống loạn thần khác.

Sốt > 38 ^oC trong 3 tuần đầu, thường xuất hiện vào giữa ngày 5 - 20 điều trị. Sốt thường lành tính và tự hết. Tuy vậy, cần thận trọng phân biệt với sốt do nhiễm khuẩn và kiểm tra chặt công thức máu.

Nhịp tim nhanh, hạ huyết áp thế đứng có hoặc không kèm theo ngất, đặc biệt có thể xuất hiện trong những tuần đầu điều trị, thường do tăng nhanh và mạnh liều clozapin. Nguy cơ hạ huyết áp thế đứng có thể giảm bằng dùng liều thấp rồi tăng dần liều với mức độ vừa phải. Nhịp nhanh có thể kéo dài suốt thời gian điều trị nhưng nếu nhịp tim nhanh kéo dài liên tục lúc nghỉ, kèm theo đánh trống ngực, loạn nhịp tim, đau ngực, mệt mỏi vô căn, khó thở, thở nhanh, sốt thì cần nghĩ đến viêm cơ tim do clozapin và phải ngừng thuốc ngay.

Tăng cân có thể xuất hiện trong quá trình điều trị. Cần hướng dẫn chế độ ăn và chế độ tập luyện cho bệnh nhân trong thời gian dùng thuốc.

Tăng tiết nước bọt, một phản ứng nghịch thường của thuốc, thường giảm trong vài tuần. Táo bón nếu xuất hiện thường được điều trị triệu chứng.

Không nên dùng meclopramid để điều trị nôn nếu xuất hiện trong thời gian điều trị do nguy cơ gây hội chứng Parkinson và loạn động muộn.

Do nguy cơ gây tăng glucose huyết nặng, đôi khi kết hợp với hôn mê nhiễm toan ceton, tăng áp lực thẩm thấu ở bệnh nhân dùng clozapin, cần khuyến cáo bệnh nhân đái tháo đường, hoặc người có nguy cơ mắc đái tháo đường (béo phì, tiền sử gia đình có đái tháo đường) phải kiểm tra đường huyết lúc đói trước và trong khi điều trị clozapin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Clozapin được dùng đường uống, có thể uống trong bữa ăn hoặc cách xa bữa ăn. Viên ngậm chứa clozapin chỉ nên được tách khỏi vỉ thiếc ngay trước khi sử dụng, đặt ngay vào miệng để được hòa tan bởi nước bọt, sau đó được nuốt với nước hoặc không cần dùng nước. Khi dùng 1/2 viên ngậm chứa clozapin, phần còn lại của viên thuốc phải bỏ đi, không được để lại vỉ thiếc để sử dụng sau đó.

Liều dùng của clozapin phải được hiệu chỉnh thận trọng trên từng bệnh nhân và sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả. Liều dùng nên được tăng dần và chia thành nhiều liều trong ngày khi khởi đầu điều trị để giảm thiểu ADR.

Liều dùng cho người lớn trên 18 tuổi:

Điều trị tâm thần phân liệt: Ngày đầu tiên: 12,5 mg, 1 hoặc 2 lần/ngày (người cao tuổi 12,5 mg, 1 lần/ngày), ngày thứ hai: 25 - 50 mg, 1 hoặc 2 lần/ngày (người cao tuổi 25 - 37,5 mg, 1 lần/ngày) sau đó tăng dần liều (thêm 25 - 50 mg/ngày cho mỗi lần tăng; người cao tuổi thêm tối đa 25 mg/ngày) tùy thuộc vào dung nạp của bệnh nhân trong vòng 14 - 21 ngày cho đến khi đạt mức liều 300 mg/ngày, chia làm nhiều lần (sử dụng liều lớn hơn trước khi đi ngủ, tối đa 200 mg). Trong trường hợp cần thiết, có thể tiếp tục tăng liều thêm (thêm 50 - 100 mg sau mỗi tuần) để đạt liều điều trị thường dùng trong khoảng 250 - 400 mg/ngày (tối đa 900 mg/ngày). Thời gian điều trị tối ưu chưa được biết rõ nhưng thường kéo dài ít nhất 12 tuần, có thể lên tới 5 - 9 tháng nếu bệnh không tiến triển xấu đi hoặc xuất hiện độc tính nghiêm trọng của thuốc. Lưu ý khi đã đạt được đáp ứng điều trị, cần tiếp tục điều trị với liều thấp nhất có hiệu quả. Sau khi đã kiểm soát được các triệu chứng, cần thận trọng giảm liều tới liều duy trì tối thiểu có hiệu quả.

Chú ý: Trong trường hợp điều trị lại sau khi ngừng clozapin trước đó, cần tôn trọng khoảng cách ít nhất 2 ngày giữa 2 đợt điều trị, bắt đầu bằng liều 12,5 mg, 1 hoặc 2 lần/ngày trong ngày đầu tiên, giai đoạn tăng liều nhanh có thể nhanh hơn so với giai đoạn điều trị trước đó. Tuy nhiên cần hết sức thận trọng nếu có xuất hiện ngừng tim hoặc hô hấp trước đó khi sử dụng liều khởi đầu.

Giảm nguy cơ tái phát các hành vi tự tử ở bệnh nhân tâm thần phân liệt hoặc mắc các loạn thần khác: Bắt đầu: 12,5 mg, 1 hoặc 2 lần/ngày, sau đó tăng dần liều tùy theo đáp ứng của bệnh nhân (tăng 25 - 50 mg/ngày cho mỗi lần tăng) đến mức liều 300 - 450 mg/ngày sau 2 tuần. Liều trung bình thường dùng khoảng 300 mg/ngày (dao động từ 12,5 mg đến 900 mg/ngày). Thời gian điều trị nên được kéo dài ít nhất 2 năm nếu như bệnh không tiến triển xấu đi hoặc xuất hiện độc tính nghiêm trọng của thuốc. Nhu cầu sử dụng thuốc thêm sau khoảng thời gian này cần được quyết định sau khám lâm sàng và đánh giá nguy cơ.

Điều trị các triệu chứng loạn thần, kích động xuất hiện trong bệnh Parkinson: Bắt đầu 12,5 mg/ngày trước khi đi ngủ, sau đó tăng dần tùy theo đáp ứng của bệnh nhân với mức liều tăng 12,5 mg, tăng 2 lần/tuần. Liều thường dùng dao động từ 25 mg đến 37,5 mg/ngày, dùng trước khi đi ngủ (tối đa 50 mg/ngày). Trong trường hợp ngoại lệ, có thể tiếp tục tăng liều thêm (thêm 12,5 mg mỗi tuần) đến mức liều tối đa 100 mg/ngày, chia 1 - 2 lần.

Liều dùng cho trẻ em từ 12 đến 18 tuổi:

Điều trị tâm thần phân liệt không đáp ứng hoặc không dung nạp với các thuốc an thần kinh kinh điển khác, dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc chuyên khoa tâm thần. Dùng 12,5 mg, 1 hoặc 2 lần/ngày trong ngày đầu tiên, 25 - 50 mg, 1 hoặc 2 lần/ngày trong ngày thứ hai, sau đó tăng dần liều (thêm 25 - 50 mg/ngày cho mỗi lần tăng) tùy thuộc vào dung nạp của bệnh nhân trong khoảng thời gian từ 14 - 21 ngày cho đến khi đạt mức liều 300 mg/ngày, chia làm nhiều lần (liều cao hơn trước khi đi ngủ, tối đa 200 mg). Nếu cần, có thể tiếp tục tăng liều thêm (thêm 50 - 100 mg sau mỗi tuần) để đạt liều điều trị thường dùng từ 250 - 400 mg/ngày (tối đa 900 mg/ngày).

Chú ý: Trong trường hợp điều trị lại sau khi ngừng clozapin trước đó, cần tôn trọng khoảng cách ít nhất 2 ngày giữa 2 đợt điều trị, bắt đầu bằng liều 12,5 mg, 1 hoặc 2 lần/ngày trong ngày đầu tiên, giai đoạn tăng liều nhanh có thể nhanh hơn so với giai đoạn điều trị trước đó. Tuy nhiên cần hết sức thận trọng nếu có xuất hiện ngừng tim hoặc hô hấp trước đó khi sử dụng liều khởi đầu.

*Suy thận:*Không sử dụng clozapin cho bệnh nhân suy thận nặng.

Tương tác thuốc

Tránh không nên phối hợp: Không nên phối hợp clozapin với các thuốc có tác dụng ức chế tủy xương (carbamazepin, cotrimoxazol,

cloramphenicol, penicilamin, sulfamid kháng khuẩn, thuốc chống ung thư, thuốc giảm đau dẫn chất của pyrazolon như azapropazon, phenylbutazon, thuốc an thần kinh tác dụng kéo dài dùng đường tiêm hoặc cấy dưới da) do làm tăng nguy cơ ức chế tủy xương; với droperidol do tăng nguy cơ độc tính trên tim (kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, ngừng tim); với metoclopramid do tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng ngoại tháp.

Làm tăng tác dụng và độc tính của clozapin: Dùng đồng thời clozapin với các thuốc benzodiazepin có thể làm tăng nguy cơ ức chế tuần hoàn dẫn tới ngừng tim và hô hấp. Rượu, các thuốc ức chế men MAO (IMAO), các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác (bao gồm cả các thuốc giảm đau opioid và các dẫn chất benzodiazepin) làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương khi dùng cùng với clozapin. Lithi có thể làm tăng khả năng xuất hiện hội chứng an thần kinh ác tính khi dùng cùng với clozapin. Các thuốc ức chế CYP450 (cafein, cimetidin, erythromycin, quinidin, một số thuốc chống trầm cảm như fluvoxamin, paroxetin, fluoxetin, sertralin, các dẫn chất phenothiazin, các thuốc chống loạn nhịp nhóm IC như propafenon, flecainid, encainid, ciprofloxacin, ritonavir) làm tăng nồng độ trong máu do đó có thể làm tăng tác dụng và độc tính của clozapin.

Làm giảm tác dụng của clozapin: Các thuốc gây cảm ứng CYP450 (phenobarbital, carbamazepin, phenytoin, rifampicin, omeprazol, nicotin) làm giảm nồng độ trong máu do đó có thể làm giảm tác dụng của clozapin.

Làm tăng tác dụng và độc tính của một số thuốc khác: Clozapin làm tăng tác dụng (táo bón, khô miệng, bí tiểu, an thần, rối loạn thị giác) của các thuốc kháng cholinergic, làm tăng tác dụng hạ áp của các thuốc chống tăng huyết áp.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén có chứa clozapin cần được bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C. Viên nén phân tán chứa clozapin cần được bảo quản trong vỉ thiếc kín, ở nhiệt độ không quá 25 °C.

Quá liều và xử trí

Quá liều cấp:

Quá liều gây tử vong ở người lớn thường ở mức liều trên 2,5 g. Ở trẻ em, quá liều khi dùng 50 - 200 mg cũng đã gây ra các nhiễm độc ở mức độ vừa đến nặng (thay đổi tâm trí, tăng trương lực cơ, triệu chứng ngoại tháp). Các triệu chứng: Bất tỉnh, ức chế thần kinh trung ương, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, suy hô hấp, viêm phổi, tăng tiết nước bọt, đôi khi xuất hiện cơn động kinh đã được ghi nhận.

Xử trí:

Chủ yếu là điều trị triệu chứng và chăm sóc hỗ trợ kèm theo dõi chặt chức năng tim mạch và các dấu hiệu sinh tồn. Cho uống than hoạt tính kèm theo sorbitol để loại bỏ và ngăn cản hấp thu phần thuốc còn lưu lại trong đường tiêu hóa. Theo dõi cân bằng điện giải và cân bằng acid-base. Có thể sử dụng physostigmin nếu có biểu hiện ngộ độc kháng cholinergic nặng. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Lọc máu và thẩm phân phúc mạc có vai trò rất hạn chế trong điều trị ngộ độc cấp clozapin.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Beclozine 25; Clozapyl; Clozipex 25; Lepigin; Leponex; Oribron; Ozadep; Sunsizopin; Zapilep.

CODEIN PHOSPHAT

Tên chung quốc tế: Codeine phosphate.

Mã ATC: R05DA04.

Loại thuốc: Giảm đau gây ngủ và giảm ho.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 15 mg, 30 mg, 60 mg.
Ống tiêm: 15, 30, 60 mg/ml; 600 mg, 1200 mg/20 ml.
Sirô: 25 mg/ml.
Thuốc nước: 3 mg, 15 mg/5 ml.
Dung dịch uống: Codein phosphat 5 mg/5 ml.
Dịch treo: Codein phosphat 5 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Codein là một dẫn chất của phenanthren, có tên khác là methylmorphin, nhóm methyl thay thế vị trí của hydro ở nhóm hydroxyl liên kết với nhân thơm trong phân tử morphin, do vậy codein có tác dụng dược lý tương tự morphin, tức là có tác dụng giảm đau và giảm ho. So với morphin, codein được hấp thu tốt hơn ở dạng uống, ít gây táo bón và ít gây co thắt mật hơn. Ở liều điều trị, ít gây ức chế hô hấp (60% thấp hơn so với morphin) và ít gây nghiện hơn morphin và hiệu lực giảm đau kém hơn nhiều so với morphin.

Codein và muối của nó có tác dụng giảm đau trong trường hợp đau nhẹ và vừa (tác dụng giảm đau của codein có thể là do sự biến đổi khoảng 10 % liều sử dụng thành morphin). Khi dùng với mục đích giảm đau thì codein nên cho với liều thấp nhất có tác dụng để giảm sự lệ thuộc vào thuốc và thường kết hợp với các thuốc giảm đau không steroid như aspirin, ibuprofen, paracetamol để tăng hiệu quả giảm đau do tác dụng cộng hợp (cơ chế tác dụng giảm đau của các thuốc khác nhau).

Codein và muối của nó có tác dụng giảm ho do tác dụng trực tiếp lên trung tâm gây ho ở hành não; codein làm khô dịch tiết đường hô hấp và làm tăng độ quánh của dịch tiết phế quản. Codein không đủ hiệu lực để giảm ho nặng. Codein là thuốc giảm ho trong trường hợp ho khan làm mất ngủ.

Codein gây giảm nhu động ruột, vì vậy là một thuốc rất tốt trong điều trị ỉa chảy do bệnh thần kinh do đái tháo đường. Không được chỉ định khi bị ỉa chảy cấp và ỉa chảy do nhiễm khuẩn.

Dược động học:

Codein và muối của nó được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Sau khi uống, nồng độ đỉnh codein phosphat trong máu đạt được sau 1 giờ. Codein bị chuyển hóa ở gan bởi khử methyl (tại vị trí O- và N-methyl trong phân tử) tạo thành morphin, norcodein và những chất chuyển hóa khác như normorphin và hydrocodon. Sự chuyển hóa thành morphin gián tiếp chịu tác dụng của cytochrom P_{450} isoenzym CYP2D6 và tác dụng này rất khác nhau do ảnh hưởng của cấu trúc gen.

Codein và sản phẩm chuyển hóa của nó được thải trừ chủ yếu qua thận và vào nước tiểu dưới dạng liên hợp với acid glucuronic. Nửa đời thải trừ là 3 - 4 giờ sau khi uống hoặc tiêm bắp. Codein qua được nhau thai và phân bố vào sữa mẹ.

Chỉ định

Người lớn: Giảm đau từ nhẹ đến vừa, thường cho cùng với các thuốc giảm đau không phải opi như aspirin, ibuprofen, hoặc paracetamol.

Giảm triệu chứng ho khan làm mất ngủ.

Điều trị triệu chứng ỉa chảy cấp.

Trẻ em: Chỉ giới hạn dùng để điều trị một thời gian ngắn (tối đa 3 ngày) và với liều thấp nhất có hiệu quả, đau vừa cấp tính ở trẻ em

trên 12 tuổi khi không đáp ứng với các thuốc giảm đau khác như paracetamol hoặc ibuprofen.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với codein hoặc các thành phần khác của thuốc.
Suy hô hấp cấp.
Nguy cơ liệt ruột; trướng bụng, bệnh ỉa chảy cấp như viêm đại tràng loét hoặc viêm đại tràng do kháng sinh.
Các bệnh kèm theo tăng áp lực nội sọ hoặc chấn thương sọ não (vì ngăn cản chẩn đoán dựa vào đáp ứng đồng tử).
Bệnh nhân hôn mê.
Chống chỉ định cho mọi lứa tuổi khi đã biết người bệnh thuộc loại chuyển hóa cực nhanh codein.
Suy gan.
Chống chỉ định giảm đau cho tất cả các trẻ em (dưới 18 tuổi) thực hiện cắt amiđan, nạo V.A để điều trị cơn ngừng thở khi ngủ.
Không dùng cho trẻ em có vấn đề về thở, bao gồm các bệnh về thần kinh cơ, các bệnh về tim hoặc hô hấp nặng, nhiễm khuẩn hô hấp, đa chấn thương hoặc phẫu thuật rộng.
Mẹ cho con bú vì thuốc có thể vào sữa.
Chống chỉ định để điều trị ỉa chảy cấp ở trẻ dưới 12 tuổi. Trẻ trên 12 tuổi, nếu cần, có thể dùng liều như liều người lớn.

Thận trọng

Các chế phẩm chứa codein dùng chữa ho phải dùng với liều nhỏ nhất và ngắn nhất để giảm thiểu nhờn thuốc và nghiện thuốc. Phải giảm liều đối với người có nguy cơ xấu như quá ít tuổi hoặc quá già hoặc đang dùng các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác.
Không nên dùng các chế phẩm chứa codein chữa ho bán tự do trên thị trường cho trẻ em dưới 18 tuổi vì ít hiệu quả và có nguy cơ gây nghiện (Theo MHRA: Cơ quan điều chỉnh Thuốc và các sản phẩm chăm sóc sức khoẻ). Tuy vậy, codein vẫn được cấp phép để làm dịu ho khan ở trẻ em trên 12 tuổi.
Cần thận trọng khi dùng codein cho người bị hen, hoặc khí phế thũng vì codein có thể thúc đẩy suy hô hấp do tăng quánh các chất tiết ở phế quản và làm mất phản xạ ho.
Nhờn thuốc và nghiện thuốc có thể xảy ra khi dùng thuốc kéo dài.
Phải cảnh báo cho người dùng codein khi phải vận hành máy, lái xe.
Codein phải dùng thận trọng ở người suy nhược hoặc ở người mới mổ lồng ngực hoặc mổ bụng vì mất phản xạ ho có thể dẫn đến ứ đờm sau mổ.
Codein phải dùng thận trọng cho người mẹ đang nuôi con bằng sữa mẹ khi người mẹ được biết hoặc nghi ngờ thuộc nhóm người có chuyển hoá codein cực nhanh thành morphin (do tác dụng của cytochrom P_{450} isoenzym CYP2D6) vì có thể gây tử vong cho trẻ bú mẹ do nhiễm độc morphin

Thời kỳ mang thai

Không dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chỉ dùng khi thật cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100
Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, khát và có cảm giác khác lạ.
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, táo bón.
Tiết niệu: Bí đái, đái ít.
Tim mạch: Mạch nhanh, mạch chậm, hồi hộp, yếu mệt, hạ huyết áp thế đứng.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Phản ứng dị ứng: Ngứa, mày đay.
Thần kinh: Suy hô hấp, an dịu, sảng khoái, bồn chồn.
Tiêu hóa: Đau dạ dày, co thắt ống mật.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Dị ứng: Phản ứng phản vệ.
Thần kinh: Ảo giác, mất phương hướng, rối loạn thị giác, co giật.
Tim mạch: Suy tuần hoàn.
Loại khác: Đỏ mặt, toát mồ hôi, mệt mỏi.
Nghiện thuốc: Dùng codein trong thời gian dài với liều từ 240 - 540 mg/ngày có thể gây nghiện thuốc. Các biểu hiện thường gặp khi thiếu thuốc là bồn chồn, run, co giật cơ, toát mồ hôi, chảy nước mũi. Có thể gây lệ thuộc thuốc về tâm lý, về thân thể và gây quen thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR thường ít xảy ra khi dùng liều điều trị thông thường bằng đường uống. Buồn nôn, nôn, táo bón khi dùng liều lặp lại nhiều lần. Tránh dùng liều cao, hoặc kéo dài. Nếu cần có thể sử dụng thuốc nhuận tràng hoặc thụt tháo.

Liều lượng và cách dùng

Codein phosphat thường dùng theo đường uống. Phải dùng liều thấp nhất có hiệu quả và ít lần nhất nếu có thể để giảm lệ thuộc thuốc. Liều phải giảm đối với người suy nhược và người cao tuổi hoặc trẻ nhỏ nhẹ cân.
Đau nhẹ và vừa: Liều codein phosphat uống và tiêm bắp, tiêm dưới da tương tự nhau ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi.
Người lớn: Uống, mỗi lần 30 mg cách nhau 4 giờ nếu cần thiết; liều thông thường dao động từ 15 - 60 mg, tối đa là 240 mg/ngày.
Trẻ em 12 - 18 tuổi, uống hoặc tiêm bắp, 30 - 60 mg cách nhau 6 giờ, nếu cần; tối đa 240 mg/ngày; tối đa 3 ngày.
Ho khan: Thường dùng dạng sirô.
Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên: 10 - 20 mg/1 lần, 3 - 4 lần trong ngày, không vượt quá 120 mg/ngày.
Ỉa chảy cấp: Điều trị triệu chứng ngắn ngày, người lớn, 30 mg uống 3 - 4 lần mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Tác dụng giảm đau của codein tăng lên khi phối hợp với aspirin và paracetamol, nhưng lại giảm hoặc mất tác dụng bởi quinidin.
Codein làm giảm chuyển hóa cyclosporin do ức chế enzym cytochrom P_{450}.
Codein thường làm tăng tác dụng của các thuốc chủ vận thuốc phiện khác, thuốc mê, thuốc trấn tĩnh, thuốc an thần, và thuốc ngủ, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc ức chế monoamin oxidase, rượu, và các thuốc ức chế thần kinh khác.

Bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, trong bao bì kín. Bảo quản codein phosphat tiêm tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 40 ^{o}C.

Tương kỵ

Có thể kết hợp codein với aspirin, paracetamol, một số thuốc giảm ho như guaifenesin.
Không được kết hợp với các dung dịch chứa aminophylin, amoni clorid, natri amobarbital, natri pentobarbital, natri phenobarbital, natri methicilin, natri nitrofurantoin, natri clorothiazid, natri bicarbonat, natri iodid, natri thiopental, natri heparin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Suy hô hấp (giảm nhịp thở, hô hấp Cheyne-Stokes, xanh tím). Lơ mơ dẫn đến trạng thái đờ đẫn hoặc hôn mê, mềm cơ, da lạnh và ẩm, đôi khi mạch chậm và hạ huyết áp. Trong trường hợp nặng: Ngừng thở, trụy mạch, ngừng tim và có thể tử vong.
Xử trí: Phải hồi phục hô hấp bằng cách cung cấp dưỡng khí và hô

hấp hỗ trợ có kiểm soát. Chỉ định naloxon ngay bằng đường tiêm tĩnh mạch trong trường hợp nặng.

Thông tin qui chế

Codein phosphat kết hợp với terpin hydrat có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Thuốc gây nghiện.

Tên thương mại

Relcodin.

COLCHICIN

Tên chung quốc tế: Colchicine.

Mã ATC: M04AC01.

Loại thuốc: Chống bệnh gút.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 0,25 mg; 0,5 mg; 0,6 mg; 1 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Colchicin, một dẫn chất của phenanthren, lấy được từ cây *Colchicum* (cây Bả chó). Tác dụng dược lý chính của colchicin là chống bệnh gút. Thuốc có tác dụng chống viêm yếu và không có tác dụng giảm đau. Thuốc không có tác dụng bài tiết acid uric qua nước tiểu, không có tác dụng đối với nồng độ, tính hoà tan hoặc gắn vào protein huyết thanh của urat trong huyết thanh. Tuy cơ chế tác dụng chống bệnh gút của colchicin chưa được biết đầy đủ, thuốc làm giảm đáp ứng viêm đối với lắng đọng các tinh thể mononatri urat lên các mô của khớp, có thể bằng cách ức chế chuyển hoá, di chuyển, hoá ứng động của bạch cầu đa nhân và/hoặc các chức năng của các bạch cầu khác. Colchicin cũng ngăn cản natri urat lắng đọng bằng cách trực tiếp làm bạch cầu đa nhân giảm sản xuất acid lactic và làm giảm thực bào nên gián tiếp giảm tạo acid. (tính acid tạo thuận lợi cho các vi tinh thể urat lắng đọng). Khi uống colchicin trong vòng vài giờ đầu đợt gút cấp, trên 90% người bệnh đáp ứng tốt; nếu uống muộn hơn, sau 24 giờ, chỉ 75% người bệnh đáp ứng tốt. Tuy vậy, colchicin được coi là thuốc đứng hàng thứ hai, vì dễ gây độc khi dùng liều cao, nên có thể dùng để điều trị đợt gút cấp khi bệnh nhân không đáp ứng hoặc không dung nạp được các thuốc chống viêm không steroid như indometacin, ibuprofen, naproxen.

Tác dụng chống phân bào: Colchicin ức chế giai đoạn giữa (metaphase) và giai đoạn sau (anaphase) của quá trình phân chia tế bào do tác động lên thoi và lên sự biến đổi gel-sol. Sự biến đổi thể gel và thể sol ở các tế bào chưa phân chia cũng bị ức chế.

Tác dụng chống phân bào của colchicin gây ra các tác dụng có hại lên các mô đang tăng sinh như tủy xương, da và lông tóc.

Các tác dụng khác: *In vitro*, colchicin ức chế sự tiết ra protein A amyloid là 1 protein được tế bào gan tổng hợp và là thành phần chủ yếu của nhiễm amyloid trong bệnh Sốt Địa trung hải có tính chất gia đình.

Colchicin uống gây ra một hội chứng kém hấp thu hồi phục được như giảm hấp thu cyanocobalamin (vitamin B_{12}), mỡ, natri, kali, nitơ, xylose và các đường được vận chuyển tích cực khác, như vậy dẫn đến giảm nồng độ cholesterol và caroten trong huyết thanh. Các tác dụng này do colchicin tác động lên niêm mạc hồi tràng. Colchicin làm giảm hoạt tính của lactic dehydrogenase và làm tăng hoạt tính của enzym lysosom của niêm mạc ruột. Ngoài ra, colchicin còn làm giảm thân nhiệt, ức chế trung tâm hô hấp, co thắt mạch máu làm tăng huyết áp thông qua kích thích trung tâm vận mạch.

Dược động học

Hấp thu: Colchicin được hấp thu ở ống tiêu hóa và chuyển hoá một phần ở gan. Thuốc và các chất chuyển hoá vào lại đường ruột qua mật và thuốc không chuyển hoá được hấp thu từ ruột (vòng tuần hoàn ruột - gan). Nồng độ colchicin trong huyết tương giảm 1 - 2 giờ sau khi uống và sau đó lại tăng lên, có khả năng là do tái hấp thu thuốc chưa chuyển hóa.

Phân bố: Sau khi tái hấp thu, colchicin nhanh chóng loại khỏi huyết tương và phân bố vào các mô. Colchicin tập trung ở bạch cầu. Thuốc và các chất chuyển hoá cũng phân bố vào các mô khác bao gồm thận, gan, lách và ruột trừ tim, cơ xương, và não. Thuốc phân bố vào sữa mẹ và nếu uống dài ngày với liều 1 - 1,5 mg/ngày, nồng độ đỉnh của thuốc trong sữa tương tự như nồng độ trong huyết thanh và dao động từ 1,9 đến 8,6 nanogam/ml.

Đào thải: Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều điều trị duy nhất, colchicin nhanh chóng bị loại khỏi huyết tương; nửa đời trong huyết tương khoảng 20 phút. Nửa đời của thuốc trong bạch cầu khoảng 60 giờ. Colchicin bị khử acetyl một phần ở gan và cũng bị chuyển hoá chậm ở các mô khác. Colchicin và các chất chuyển hoá chủ yếu đào thải vào phân, một số ít vào nước tiểu. Bệnh nhân suy thận nặng đào thải ít hoặc không đào thải colchicin hoặc các chất chuyển hoá vào nước tiểu, làm nửa đời thuốc trong huyết tương kéo dài hơn.

Chỉ định

Đợt cấp của bệnh gút: Colchicin cần uống sớm trong vòng vài giờ đầu, nếu uống muộn sau 24 giờ bị bệnh, kết quả kém hơn.

Phòng tái phát viêm khớp do gút và điều trị dài ngày bệnh gút: Colchicin cần phối hợp với alopurinol hoặc một thuốc acid uric - niệu (như probenecid, sulfinpyrazol) để làm giảm nồng độ urat trong huyết thanh. Liều dự phòng colchicin phải cho trước khi bắt đầu cho alopurinol hoặc liệu pháp acid uric - niệu vì nồng độ urat huyết thanh thay đổi đột ngột có thể thúc đẩy đợt gút cấp. Sau khi nồng độ urat huyết tương đã giảm tới mức mong muốn và không xảy ra đợt gút cấp nào trong vòng 3 - 6 tháng, có thể ngừng colchicin và có thể tiếp tục điều trị đơn độc thuốc làm giảm urat. Colchicin thường phối hợp với probenecid để điều trị dự phòng gút mạn tính.

Sốt Địa trung hải có tính chất gia đình (sốt chu kỳ) và nhiễm dạng tinh bột (Amyloidosis).

Viêm khớp trong sarcoidose, viêm khớp kèm theo nốt u hồng ban, viêm sụn khớp cấp có calci hóa.

Chống chỉ định

Suy thận nặng. Suy gan nặng.

Bệnh đường tiêu hoá nặng.

Bệnh tim nặng hoặc loạn đông máu. Mẫn cảm với colchicin.

Thận trọng

Khi dùng để điều trị đợt gút cấp: Phải thận trọng ở người suy thận hoặc suy gan.

Thận trọng với người mắc bệnh tim, bệnh gan, thận hay bệnh tiêu hóa. Bệnh nhân cao tuổi bị suy nhược dễ bị ngộ độc do tích tụ thuốc.

Không được tiêm colchicin vào cơ thể theo đường dưới da hay tiêm bắp vì sẽ gây đau nhiều ở chỗ tiêm.

Nhà sản xuất khuyến cáo khi điều trị lâu dài colchicin, phải định kỳ đếm tế bào máu. Ngoài ra, định lượng nồng độ creatinin kinase huyết thanh (CK, creatin phosphokinase, CPK) ít nhất 6 tháng một lần ở người suy thận (thanh thải creatinin ≤ 50 ml/phút) vì những bệnh nhân này có tăng nguy cơ bị bệnh cơ và suy tuỷ.

Thời kỳ mang thai
Tránh dùng colchicin cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Colchicin đào thải qua sữa mẹ. Người ta chưa thấy trẻ bị ngộ độc qua đường sữa nhưng người mẹ có thể tránh làm nồng độ thuốc cao trong sữa bằng cách uống thuốc vào buổi tối trước khi ngủ và cho con bú sau 8 giờ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
Buồn nôn, nôn, đau bụng.
Với liều cao: Ỉa chảy nặng, chảy máu dạ dày - ruột, nổi ban, tổn thương thận.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Viêm thần kinh ngoại biên, rụng tóc, rối loạn về máu (trị liệu dài ngày), giảm tinh trùng (hồi phục được).

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Tác dụng phụ thường gặp nhất khi uống colchicin là buồn nôn, đau bụng, nôn và ỉa chảy. Cần ngừng dùng colchicin nếu có các triệu chứng rối loạn tiêu hóa trên vì đó là các dấu hiệu báo động sớm về khả năng có thể sẽ bị ngộ độc nặng hơn. Trị liệu chỉ được tiếp tục khi hết các triệu chứng trên và thường sau 24 - 48 giờ. Có thể dùng các thuốc chống ỉa chảy hay thuốc làm chậm nhu động ruột để điều trị ỉa chảy do colchicin gây ra.
Điều trị dài ngày: Cần theo dõi đều đặn xem người bệnh có bị tác dụng phụ không, kiểm tra đều đặn các tế bào máu, công thức bạch cầu.
Khi có các tác dụng phụ thì phải hiểu đó là dấu hiệu đầu tiên của ngộ độc. Nên ngừng dùng colchicin hoặc phải giảm liều.

Liều lượng và cách dùng
Đợt gút cấp: Liều ban đầu là 0,5 - 1,2 mg, sau đó cứ cách 1 giờ lại uống 0,50 - 0,60 mg hoặc cứ cách 2 giờ lại uống 1 - 1,2 mg cho đến khi hết đau hoặc bị nôn hay ỉa chảy. Tổng liều trung bình colchicin uống trong một đợt điều trị là 4 - 6 mg. Đau và sưng khớp thường giảm sau 12 giờ và thường hết hẳn sau khi dùng thuốc 48 - 72 giờ. Nếu uống lại thì đợt uống mới phải cách lần uống cũ 3 ngày nếu không thì colchicin có thể gây độc vì thuốc có thể bị tích tụ.
Dự phòng viêm khớp gút tái phát (bệnh nhân có 1 hoặc vài đợt cấp mỗi năm): Uống colchicin liều thường dùng 0,6 mg/ngày, 3 - 4 lần mỗi tuần. Dự phòng cho người bị gút phải phẫu thuật (ngay cả tiểu phẫu): 0,6 mg/lần, 3 lần mỗi ngày trong 3 ngày trước và 3 ngày sau phẫu thuật.
Bệnh sốt chu kỳ (Sốt Địa trung hải có tính chất gia đình). Dự phòng lâu dài: Uống 1 - 2 mg/ngày chia thành nhiều liều nhỏ. Nếu có rối loạn tiêu hoá, rút liều xuống 0,6 mg/ngày. Ở trẻ em, độ an toàn và hiệu quả chưa được xác định. Colchicin đã được dùng để dự phòng lâu dài: 0,5 mg/ngày cho trẻ dưới 5 tuổi; 1 mg/ngày cho trẻ 5 - 10 tuổi; 1,5 mg/ngày cho trẻ trên 10 tuổi.
Điều trị xơ hóa đường mật nguyên phát: Uống 0,5 mg colchicin, 2 lần/ngày, lặp lại nhiều ngày.
Điều trị xơ gan: Mỗi tuần uống 5 ngày, mỗi ngày 1 mg.
Liều lượng ở người suy thận và suy gan: Vì thanh thải colchicin bị giảm và nửa đời đào thải tăng ở người suy thận, nhà sản xuất khuyến cáo phải thận trọng khi dùng thuốc ở người có biểu hiện sớm tổn thương thận. Đối với người có thanh thải creatinin vượt quá 50 ml/phút, có thể uống 0,6 mg/lần, 2 lần mỗi ngày. Nếu thanh thải creatinin 35 - 50 ml/phút, có thể uống 0,6 mg/ngày. Nếu thanh thải creatinin 10 - 34 ml/phút, có thể uống 0,6 mg cách 2 - 3 ngày 1 lần. Phải tránh dùng thuốc khi thanh thải creatinin < 10 ml/phút. Colchicin thường không được dùng cho người bệnh làm thẩm phân máu.

Tương tác thuốc
Dùng đồng thời colchicin và ciclosporin làm tăng độc tính của ciclosporin.
Colchicin làm giảm hấp thu vitamin B_{12} do tác động độc đối với niêm mạc ruột non. Sự hấp thu này có thể được phục hồi.
Colchicin có thể tăng đáp ứng với các thuốc giống thần kinh giao cảm và thuốc ức chế thần kinh.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Nhiễm độc có thể xảy ra khi dùng liều cao lặp lại nhiều lần hoặc dùng 1 lần. Tử vong đã xảy ra với liều thấp 7 mg, tuy có người đã sống sót với liều cao hơn nhiều. Liều gây độc khoảng 10 mg. Liều gây chết ở người ước khoảng 65 mg. Tử vong đã xảy ra khi tiêm tĩnh mạch liều gây tích luỹ 5,5 mg. Ngộ độc colchicin chủ yếu là do ý đồ tự tử. Ngộ độc rất nặng và tỷ lệ tử vong rất cao (30%).
Các triệu chứng ngộ độc xuất hiện sau khi uống thuốc từ 1 đến 8 giờ: Đau bụng nhiều và lan tỏa, nôn nhiều, liệt ruột, ỉa chảy nhiều có thể có máu. Ngoài ra còn có thể bị viêm dạ dày, đau khớp, hạ calci huyết, sốt, phát ban, kể cả ban như sốt hồng ban, sau đó là mất nước dẫn đến thiểu niệu. Tổn thương thận dẫn đến thiểu niệu và đái ra máu. Gan to và các transaminase tăng rất cao. Tổn thương mạch nặng gây sốc và trụy tim mạch. Các rối loạn về máu (tăng bạch cầu rồi sau đó là giảm bạch cầu và tiểu cầu do tổn thương tủy), thở nhanh, rụng tóc (vào ngày thứ 10). Nhược cơ nặng và có thể liệt thần kinh trung ương đi lên trong lúc bệnh nhân vẫn nhận biết được. Tử vong thường xảy ra vào ngày thứ 2 hoặc ngày thứ 3 do rối loạn nước - điện giải, suy hô hấp, trụy tim mạch và nhiễm khuẩn huyết.
Xử trí: Không có thuốc kháng độc đặc hiệu cho ngộ độc colchicin. Mảnh Fab đặc hiệu của colchicin điều chế từ kháng huyết thanh dê đã được dùng để điều trị nhiễm độc nặng đe doạ tính mạng. Dùng 480 mg mảnh Fab đặc hiệu của colchicin cho một bệnh nhân sau khi uống colchicin liều 1 mg/kg, đã làm tăng gấp 6 lần bài tiết colchicin qua nước tiểu. Nếu uống colchicin, trong vài giờ đầu, có thể rửa dạ dày hoặc gây nôn. Có thể cho than hoạt. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ: giảm đau bụng bằng atropin, chống sốc, hỗ trợ hô hấp. Có thể dùng filgrastim để điều trị giảm huyết cầu toàn thể do nhiễm độc colchicin. Lợi ích của thẩm phân máu, cưỡng bức lợi niệu, truyền lọc máu qua than hoạt hoặc thẩm phân màng bụng trong điều trị quá liều colchicin chưa được xác định.

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

Tên thương mại
Auschicin; Celogot; Cocilone; Colchifar; Colchin-gut; Colcine Tablets "Honten"; Colocin; Coloxvis; Coloxvis - Fort; Dochicin; Kupcolkin; Oripicin; Osagoute; SaVi Colchicine 1.

COLISTIN

Tên chung quốc tế: Colistin.

Mã ATC: A07AA10, J01XB01.

Loại thuốc: Kháng sinh (thuộc nhóm polymycin).

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 1 500 000 đvqt colistin sulfat (tương đương với 50 mg

colistin base).
Sirô: 250 000 đvqt/5 ml (colistin sulfat).
Thuốc tiêm dạng bột 500 000 đvqt/lọ (tương đương với 40 mg colistin methansulfonat hoặc 16,66 mg colistin base); 1 000 000 đvqt/lọ (tương đương với 80 mg colistin methansulfonat hoặc 33,33 mg colistin base). Dung môi để pha kèm theo: Ống 3 ml dung dịch natri clorid 0,9%.
Thuốc tiêm chứa natri colistimetat tương đương với 150 mg colistin.
Thuốc dùng tại chỗ: Thuốc nước nhỏ tai, nhỏ mắt; thuốc mỡ tra mắt.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Trong dung dịch, natri colistimetat bị thủy phân thành colistin có hoạt tính.
Colistin là thuốc kháng sinh nhóm polymyxin, thường dùng để điều trị những trường hợp nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm, đặc biệt là các trường hợp nhiễm *Pseudomonas aeruginosa* (mặc dù hiện nay người ta thường dùng các kháng sinh khác ít độc hơn để điều trị nhiễm khuẩn toàn thân như các aminoglycosid, carboxypenicilin, ureidopenicilin và cephalosporin). Phổ kháng khuẩn và cơ chế tác dụng của colistin cũng tương tự như của polymyxin B, nhưng dạng colistin sulfat có tác dụng hơi kém hơn, còn dạng colistin natri colistimetat (methansulfonat) có tác dụng kém hơn polymyxin B nhiều. Các polymyxin có tác dụng diệt khuẩn ngay cả với tế bào ở trạng thái nghỉ, vì thuốc làm thay đổi tính thấm thấu chọn lọc của màng tế bào. Nồng độ thuốc tối thiểu ức chế (MIC) phần lớn các loại vi khuẩn nhạy cảm là từ 0,01 đến 4 microgam/ml. Nồng độ có tác dụng đối với các chủng *Pseudomonas aeruginosa* nhạy cảm với thuốc thường thấp hơn 8 microgam/ml.
Colistin tác dụng tại phổi chỉ giới hạn ở các vi khuẩn Gram âm: *Pseudomonas aeruginosa, E. Coli, Klebsiella, Enterobacter, Salmonella, Shigella, Haemophillus, Bordetella pertussis, Pasteurella, Citrobacter, Acinetobacter* (MIC = 0,25 - 1 microgam/ml). Chưa thấy nói đến vi khuẩn trở nên kháng thuốc theo cơ chế di truyền hay qua trung gian plasmid.
Vi khuẩn kháng tự nhiên với colistin: Vi khuẩn Gram dương, cầu khuẩn Gram âm, *Proteus, Providencia, Mycobacteria* và vi khuẩn kỵ khí.
Có kháng chéo với polymyxin B.
Dùng colistin sulfat uống để điều trị nhiễm khuẩn đường tiêu hóa và dùng kết hợp với các thuốc khác để chống nhiễm khuẩn có chọn lọc ở đường tiêu hóa cho người bệnh có nguy cơ cao bị nhiễm khuẩn nội sinh. Sau khi uống, colistin phát huy tác dụng kháng sinh tại chỗ ở ruột; thuốc không ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn ruột ở trẻ em được nuôi dưỡng bình thường nhưng lại gây rối loạn nặng hệ vi khuẩn ruột ở trẻ được nuôi bằng đường tiêm truyền.
Dùng natri colistimetat tiêm để điều trị nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm khuẩn thận, nhiễm khuẩn đường niệu - dục do các vi khuẩn nhạy cảm với thuốc.
Trong một số trường hợp cá biệt, dùng colistin tại chỗ để chữa viêm tai ngoài, bội nhiễm vết bỏng nông, vết loét ở chi dưới; đôi khi còn dùng natri colistimetat theo cách hít để điều trị nhiễm khuẩn hô hấp, đặc biệt ở người bệnh bị xơ nang.
Cũng giống như đối với bất kỳ kháng sinh nào khác, chỉ định dùng colistin phải dựa trên kháng sinh đồ.
Dược động học
Colistin sulfat và natri colistimetat được hấp thu rất kém ở đường tiêu hóa (chỉ khoảng 0,5%) và không được hấp thu qua niêm mạc hoặc da lành. Sau khi uống, thuốc đào thải qua phân dưới dạng không đổi. Sau khi tiêm bắp natri colistimetat với liều tương đương 150 mg colistin từ 2 đến 3 giờ, thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương. Khi dùng đường tiêm tĩnh mạch, thuốc đạt nồng độ đỉnh cao hơn nhưng giảm nhanh hơn so với đường tiêm bắp. *In vivo*, một tỷ lệ nhỏ natri colistimetat có thể bị thủy phân thành colistin. Colistin gắn lỏng lẻo vào các mô, song dạng natri colistimetat thì không kết gắn. Colistin không qua hàng rào máu - não, và xuất hiện rất ít trong dịch nhãn cầu, dịch ổ khớp, dịch màng phổi. Colistin gắn 50% với protein huyết tương. Colistin có thể qua được nhau thai và bài xuất vào sữa mẹ.
Nửa đời huyết tương là từ 2 - 3 giờ. Colistin natri colistimetat đào thải chủ yếu nhờ quá trình lọc ở cầu thận dưới dạng không đổi hoặc dạng chuyển hóa. Trong vòng 24 giờ, có thể tới 80% liều thuốc đã tiêm xuất hiện trong nước tiểu. Ở trẻ em thuốc đào thải nhanh hơn so với người lớn và thuốc đào thải chậm ở người bị suy giảm chức năng thận. Ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 20 ml/phút, nửa đời của natri colistimetat từ 10 - 20 giờ, ở bệnh nhân bí tiểu, nửa đời của thuốc tăng lên tới 2 - 3 ngày.

Chỉ định
Chỉ sử dụng khi không dùng được những thuốc khác trong các điều trị sau:
Điều trị nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, và phối hợp với các thuốc khác để khử nhiễm chọn lọc ở đường tiêu hóa cho người bệnh có nguy cơ cao bị nhiễm khuẩn nội sinh (dùng theo đường uống).
Nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm: Nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm khuẩn thận, nhiễm khuẩn đường niệu - sinh dục do các vi khuẩn nhạy cảm (dùng theo đường tiêm).
Điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp (hít natri colistimetat), đặc biệt ở người bệnh bị xơ nang.
Điều trị nhiễm khuẩn tai ngoài (dùng colistin sulfat và natri colistimetat để nhỏ vào tai).

Chống chỉ định
Người bệnh dị ứng với polymyxin hoặc các thành phần khác của thuốc.
Trẻ em dưới 2 tháng tuổi.
Người bị bệnh nhược cơ.
Người bệnh bị suy thận nặng, người bệnh đang dùng thuốc khác độc đối với thận.
Người bệnh gây mê có dùng hydroxydion (Viadril).

Thận trọng
Thuốc có thể gây rối loạn thần kinh thoáng qua nên cần thông báo với bệnh nhân tránh các hoạt động cần sự tập trung hoặc phối hợp vận động như phẫu thuật, lái xe…
Cần theo dõi chức năng thận, nếu có dấu hiệu giảm bài tiết nước tiểu hoặc tăng nồng độ urê, creatinin huyết thanh, cần ngưng thuốc ngay lập tức. Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có nguy cơ suy thận (ví dụ: bệnh nhân cao tuổi). Đặc biệt thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy thận, cần điều chỉnh liều theo mức độ suy thận.
Thuốc có thể gây ức chế thần kinh - cơ (liệt) ở người bệnh mắc bệnh phổi mạn tính, có thể dẫn đến tử vong do ngừng thở.
Dùng thuốc dài ngày có thể dẫn đến phát triển quá mức các vi khuẩn không nhạy cảm, đặc biệt *Proteus*.
Nếu bôi thuốc trên một vùng da rộng bị tổn thương, thuốc có thể được hấp thu vào máu.
Tuyệt đối không mang kính áp tròng trong suốt thời gian điều trị bằng colistin ở mắt.

Thời kỳ mang thai
Colistin có thể đi qua nhau thai, thuốc chỉ sử dụng trong thời kỳ mang thai khi lợi ích vượt trội so với nguy hại có thể có đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú
Colistin được bài tiết trong sữa. Mặc dù nồng độ thấp, nhưng có thể có ba vấn đề đối với trẻ bú mẹ: Biến đổi hệ vi khuẩn ở ruột, tác dụng trực tiếp trên trẻ và ảnh hưởng đến kết quả nuôi cấy nếu

cần thiết phải làm khi có sốt phải khám toàn bộ. Không nên dùng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khoảng 20% người bệnh dùng colistin bị các tác dụng có hại cho thận. Ngoài tác dụng phụ hay gặp nhất là hoại tử ống thận, còn gặp cả viêm thận kẽ. Dùng thuốc liều cao, kéo dài, suy thận là các yếu tố dễ gây nguy cơ có hại cho thận. Các tổn thương thận do colistin gây ra thường hồi phục được nhưng cũng có trường hợp vẫn nặng lên sau khi đã ngừng dùng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Phản ứng dị ứng: Sốt do thuốc. Cũng như các polymyxin khác, colistin kích ứng phế quản do có tác dụng gây giải phóng histamin. Phản ứng này có thể xảy ra rất nhanh và điều trị bằng thuốc gây giãn phế quản không có tác dụng.

Hệ thần kinh (có tới 7% người bệnh có chức năng thận bình thường bị ảnh hưởng): Tê quanh môi, rối loạn vận mạch, hoa mắt. Ở bệnh nhân suy thận, có thể xuất hiện các độc tính nghiêm trọng với hệ thần kinh như: Lú lẫn, hôn mê, loạn thần, co giật.

Thận: Suy thận hồi phục được.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Phản ứng dị ứng: Phát ban sần, tổn thương da.

Hệ thần kinh: Mất điều hòa vận động, co giật, mất phương hướng, ngừng thở.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, viêm ruột kết màng giả.

Tại chỗ: Đau tại chỗ tiêm.

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Suy thận (khi dùng liều > 10 000 000 đvqt/ngày) có thể phục hồi sau khi ngừng colistin.

Kích ứng màng não (tiêm thuốc vào ống tủy).

Điếc, tổn thương ốc tai (khi nhỏ thuốc qua màng nhĩ bị thủng).

Gây ức chế thần kinh - cơ.

Độc tính trên gan.

Giảm bạch cầu hạt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần theo dõi người bệnh để phát hiện sớm các triệu chứng ngộ độc thuốc. Khi đó, cần ngừng ngay thuốc.

Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Hỗ trợ hô hấp, điều chỉnh cân bằng điện giải nếu cần thiết.

Cần theo dõi chức năng thận, nếu có dấu hiệu giảm bài tiết nước tiểu hoặc tăng nồng độ nitơ urê, creatinin huyết thanh, cần ngừng thuốc ngay lập tức.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Pha tiêm: Bột pha tiêm natri colistimetat tương đương 150 mg colistin được tạo thành dung dịch với 2 ml nước cất pha tiêm, lắc nhẹ để tránh tạo bọt. Dung dịch tiêm tạo thành nên được dùng ngay hoặc bảo quản trong vòng 24 giờ.

Đối với tiêm tĩnh mạch: Tiêm 1/2 liều hàng ngày trực tiếp vào tĩnh mạch trong vòng 3 - 5 phút, 12 giờ tiêm một lần.

Đối với truyền tĩnh mạch liên tục: Tiêm trực tiếp 1/2 liều hàng ngày vào tĩnh mạch trong vòng 3 - 5 phút, phần còn lại pha trong dung dịch tương hợp, truyền tĩnh mạch chậm sau đó 1 - 2 giờ. Tốc độ truyền đối với người có chức năng thận bình thường là 5 - 6 mg/giờ. Với bệnh nhân có suy thận, cần điều chỉnh tốc độ truyền theo mức độ suy thận. Dung dịch pha tiêm và thể tích dung dịch phụ thuộc vào nhu cầu dịch và điện giải của bệnh nhân.

Dung dịch tương hợp pha tiêm bao gồm: Natri clorid 0,9%, dung dịch dextrose 5%, hỗn hợp dextrose 5% và natri clorid 0,225%, 0,45% hoặc 0,9%, dung dịch ringer lactat, dung dịch đường biến 10% (saccarose).

Liều dùng

Uống: Liều uống thường dùng mỗi lần 1,5 đến 3 triệu đơn vị quốc tế colistin sulfat (50 đến 100 mg colistin base), ngày ba lần. Trẻ nặng dưới 15 kg: Mỗi lần 250 000 đến 500 000 đvqt (8,3 - 16,6 mg colistin base), ngày ba lần. Trẻ nặng 15 đến 30 kg: Mỗi lần 750 000 đến 1 500 000 đvqt (25 đến 50 mg colistin base), ngày ba lần.

Tiêm (natri colistimetat): Liều tiêm bắp và tĩnh mạch đối với trẻ em và người lớn có chức năng thận bình thường là 2,5 - 5 mg/kg/ngày (tính theo colistin), chia làm 2 - 4 lần tùy theo mức độ nghiêm trọng của tình trạng nhiễm khuẩn.

Để điều trị nhiễm khuẩn hô hấp ở người lớn và xơ cứng bì ở trẻ em, đặc biệt với chủng *P. aeruginosa* có thể dùng dạng hít với liều tương đương 33,33 - 66,66 mg colistin (tương đương 1 - 2 triệu đvqt), 2 - 3 lần/ngày.

Điều chỉnh liều ở người bệnh suy thận cần căn cứ vào nồng độ creatinin huyết tương hoặc hệ số thanh thải creatinin của người bệnh:

Nồng độ creatinin huyết tương (mg/lít)	Hệ số thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều khuyên dùng (đvqt/kg/ngày)	Liều tối đa (đvqt/kg/ngày)
< 15	> 80	50 000	150 000
15 - < 35	80 - 30	30 000	60 000
35 - 100	< 30 - 5	15 000	30000
> 100	< 5	cứ 2 hoặc 3 ngày 1 000 000 đvqt	30 000 đvqt/kg sau đó 1 000 000 đvqt 2 lần/tuần
	Vô niệu	1 000 000 đvqt sau mỗi lần lọc máu	30 000 đvqt/kg sau đó 1 000 000 đvqt sau mỗi lần lọc máu

Điều chỉnh liều (tính theo cân nặng) tùy thuộc vào nồng độ creatinin huyết tương:

- Nồng độ creatinin từ 1,3 - 1,5 mg/dl: 75 - 115 mg/lần, ngày 2 lần (tương đương liều 2,5 - 3,8 mg/kg/ngày).
- Nồng độ creatinin từ 1,6 - 2,5 mg/dl: 66 - 150 mg/lần, ngày 1 - 2 lần (tương đương liều 2,5 mg/kg/ngày).
- Nồng độ creatinin từ 2,6 - 4 mg/dl: 100 - 150 mg/lần, 36 giờ dùng 1 lần (tương đương liều 1,5 mg/kg/lần).

Gợi ý sử dụng:

Ỉa chảy cấp: Liều trẻ em: 250 000 đvqt/kg/ngày, chia làm 3 - 4 lần uống; Người lớn: 100 000 - 150 000 đvqt/kg/ngày, chia làm 3 - 4 lần. Không được dùng thuốc quá 7 ngày. Phải chú ý bù nước tùy theo mức độ nặng nhẹ của ỉa chảy và các yếu tố khác như tuổi và cơ địa của người bệnh.

Viêm màng não: Có thể tiêm colistin vào ống tủy.

Trẻ em: 10 000 - 20 000 đơn vị quốc tế/ngày.

Người lớn: 60 000 đvqt/ngày (bắt đầu bằng 20 000 đvqt ngày thứ nhất và 40 000 đvqt ngày thứ hai).

Natri colistimetat còn dùng tiêm dưới kết mạc và dùng để rửa bàng quang.

Natri colistimetat và colistin sulfat cũng được dùng tại chỗ, thường là phối hợp với các kháng sinh khác để điều trị nhiễm khuẩn tai ngoài. Cần kiểm tra kỹ màng nhĩ trước khi cho nhỏ tai vì nếu màng nhĩ bị thủng thì colistin có thể gây ra tổn thương không phục hồi (điếc, rối loạn thăng bằng do tổn thương ốc tai...). Không được sử dụng tại chỗ quá 8 - 10 ngày để tránh bội nhiễm do các chủng kháng colistin.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng/độc tính

Natri colistimetat có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của các chất ức chế thần kinh cơ như alcuronium, amikacin, atracurium, cisatracurium, doxacurium, fazadinium, galamin, hexafluorenium, metocurin, mivacurium, pancuronium, pipecuronium, rapacuronium, rocuronium, tubocurarin, vecuronium.

Nồng độ natri colistimetat có thể tăng lên khi dùng đồng thời với aminoglycosid, amphotericin B, capreomycin, polymyxin B, vancomycin.

Giảm tác dụng/độc tính

Natri colistimetat có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong lọ kín và tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 25 °C. Dung dịch tiêm tạo thành với nước cất có thể bảo quản ở 2 - 8 °C trong vòng 7 ngày. Dung dịch tiêm tạo thành với các dung dịch tương hợp khác nên sử dụng trong vòng 24 giờ.

Có thể sử dụng dạng sirô trong 8 ngày sau khi pha, nếu để ở nơi mát.

Tương kỵ

Natri colistimetat có thể tương kỵ vật lý và/hoặc hóa học với một số thuốc nhưng sự tương kỵ tùy thuộc vào nhiều yếu tố: Nồng độ thuốc, dung dịch pha, pH, nhiệt độ.

Quá liều và xử trí

Trường hợp uống quá liều: Gây nôn, rửa dạ dày, uống than hoạt. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ tùy theo triệu chứng và mức độ nặng nhẹ.

Nên thay máu nếu có điều kiện vì lọc máu và thẩm tách màng bụng không có tác dụng đào thải colistin.

Thông tin qui chế

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

COTRIMOXAZOL

Tên chung quốc tế: Sulfamethoxazole - Trimethoprim (Co-trimoxazole).

Mã ATC: J01EE01.

Loại thuốc: Kháng sinh, hỗn hợp sulfamethoxazol và trimethoprim với tỷ lệ 5/1.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: Sulfamethoxazol 400 mg + trimethoprim 80 mg; Sulfamethoxazo l 800 mg + trimethoprim 160 mg;

Hỗn dịch: Sulfamethoxazol 40 mg + trimethoprim 8 mg trong 1 ml;

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch: Lọ 10 ml và 30 ml chứa: Sulfamethoxazol 80 mg/ml và trimethoprim 16 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cotrimoxazol thường có tác dụng diệt khuẩn. Cotrimoxazol là một phối hợp gồm sulfamethoxazol (5 phần) và trimethoprim (1 phần). Cotrimoxazol tác dụng bằng cách ức chế liên tiếp các enzym trong chuyển hoá acid folic. Sulfamethoxazol là một sulfonamid có tác dụng kìm khuẩn bằng cách ức chế sự tạo thành dihydrofolic acid của vi khuẩn. Trimethoprim là một dẫn chất của pyrimidin có tác dụng diệt khuẩn và bằng cách ức chế enzym dihydrofolat reductase của vi khuẩn, trimethoprim ức chế sự tạo thành acid tetrahydrofolic từ acid dihydrofolic. Bằng cách ức chế tổng hợp acid tetrahydrofolic, cotrimoxazol ức chế tổng hợp thimidin của vi khuẩn. Sự ức chế 2 bước liên tiếp trong chuyển hoá acid folic đã cho cotrimoxazol tác dụng có tính chất hiệp đồng kháng khuẩn. Cơ chế hiệp đồng này cũng chống lại sự phát triển vi khuẩn kháng thuốc và làm cho thuốc có tác dụng ngay cả khi vi khuẩn kháng lại từng thành phần của thuốc.

Tác dụng tối ưu *in vitro* chống lại đa số vi sinh vật được thấy ở tỷ lệ 1 phần trimethoprim với 20 phần sulfamethoxazol. Chế phẩm cotrimoxazol (TMP/SMX) được phối hợp với tỷ lệ 1 : 5; do sự khác biệt về dược động học của 2 thuốc nên trong cơ thể tỷ lệ nồng độ đỉnh đạt xấp xỉ 1 : 20. Tính hiệu quả của cotrimoxazol phụ thuộc nhiều vào tính nhạy cảm của vi sinh vật đối với trimethroprim hơn là với sulfamethoxazol. Nhiều vi sinh vật kháng với sulfamethoxazol nhưng nhạy cảm hoặc nhạy cảm vừa với trimethoprim tỏ ra nhạy cảm có tính chất hiệp đồng với cotrimoxazol.

Các vi sinh vật sau đây thường nhạy cảm với thuốc: *E. coli, Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp., Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus* indol dương tính, bao gồm cả *P. vulgaris, H. influenzae* (bao gồm cả các chủng kháng ampicilin), *S. pneumoniae*, *Shigella flexneri* và *Shigella sonnei*, *Pneumocystis carinii* (hiện nay là *Pneumocystis jiroveci).*

Cotrimoxazol có một vài tác dụng đối với *Plasmodium falciparum* và *Toxoplasma gondii.*

Các vi sinh vật thường kháng thuốc là: *Enterococcus, Pseudomonas, Campylobacter,* vi khuẩn kỵ khí, não mô cầu, lậu cầu, *Mycoplasma.*

Kháng thuốc cotrimoxazol phát triển chậm trong ống nghiệm hơn so với từng thành phần đơn độc của thuốc. Tính kháng này tăng ở cả vi sinh vật Gram dương và Gram âm, nhưng chủ yếu ở *Enterobacter*.

Ở Việt Nam, sự kháng cotrimoxazol phát triển rất nhanh, nhiều vi khuẩn trong các năm 70 - 80 thường nhạy cảm với cotrimoxazol, nay đã kháng mạnh (*Haemophilus influenzae, E. coli, Klebsiella, Proteus* spp*., Enterobacter, Salmonella typhi...*).

Vi khuẩn	% kháng thuốc (1992)	% kháng thuốc (1997)
Salmonella typhi	9,52	85
H. influenzae	31,58	75,7
Str. pneumoniae	44,3	83,9

Tính kháng cotrimoxazol của vi khuẩn khác nhau theo từng vùng (Bắc, Trung, Nam), nông thôn hay thành thị, nên đòi hỏi thầy thuốc có sự cân nhắc lựa chọn thuốc kỹ.

Dược động học

Hấp thu: Cotrimoxazol hấp thu nhanh và tốt ở đường tiêu hoá. Sau khi uống 1 - 4 giờ một liều duy nhất cotrimoxazol chứa 160 mg trimethoprim và 800 mg sulfamethoxazol, nồng độ đỉnh trong huyết thanh của trimethoprim là 1 - 2 microgam/ml và của sulfamethoxazol không gắn với protein huyết thanh là 40 - 60 microgam/ml. Sau khi uống nhiều liều, nồng độ đỉnh thuốc trong huyết thanh ở trạng thái ổn định thường lớn hơn 50% nồng độ khi uống một liều duy nhất. Sau khi uống cotrimoxazol, tỷ lệ nồng độ trong huyết thanh của trimethoprim trên nồng độ của sulfamethoxazol ở trạng thái ổn định thường là 1 : 20. Sau khi truyền tĩnh mạch 160 mg trimethoprim và 800 mg sulfamethoxazol cách 8 giờ 1 lần ở người lớn chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết thanh của trimethoprim khoảng 9 microgam/ml và của sulfamethoxazol khoảng 105 microgam/ml. Nồng độ thấp nhất trong huyết thanh ở trạng thái ổn định của trimethoprim khoảng 6 microgam/ml và của sulfamethoxazol khoảng 70 microgam/ml.

Phân bố: Cả 2 thuốc đều phân bố rộng rãi vào các mô và dịch trong cơ thể, bao gồm cả dịch não tuỷ. Thể tích phân bố của trimethoprim (100 - 120 lít) lớn hơn thể tích phân bố của sulfamethoxazol (12 - 18 lít). Ở người bệnh có màng não không bị viêm, nồng độ trimethoprim trong dịch não tuỷ bằng 50% và của sulfamethoxazol trong dịch não tuỷ bằng 40% so với nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Khoảng 44% trimethoprim và khoảng 70% sulfamethoxazol gắn

vào protein huyết tương. Cả trimethoprim và sulfamethoxazol đều qua nhau thai và ở trong nước ối, nồng độ trimethoprim bằng 80% và nồng độ của sulfamethoxazol bằng 50% so với nồng độ thuốc tương ứng trong huyết thanh. Cả hai thuốc đều vào sữa, nồng độ của trimethoprim khoảng 125 và của sulfamethoxazol bằng 10% so với nồng độ thuốc tương ứng trong huyết thanh.

Đào thải: Ở người có chức năng thận bình thường, nửa đời trong huyết thanh của trimethoprim là 8 - 11 giờ, và của sulfamethoxazol bằng 10 - 13 giờ. Ở người lớn có hệ số thanh thải creatinin 10 - 30 ml/phút, nửa đời trong huyết thanh của trimethoprim có thể tăng tới 15 giờ. Ở người suy thận mạn, nửa đời của sulfamethoxazol có thể gấp 3 lần so với người có chức năng thận bình thường. Ở trẻ em dưới 1 tuổi, nửa đời trong huyết thanh của trimethoprim khoảng 7,7 giờ, còn ở trẻ em từ 1 - 10 tuổi khoảng 5,5 giờ. Cả hai thuốc đều chuyển hoá ở gan. Cả hai đào thải nhanh chóng qua thận. Ở người lớn chức năng thận bình thường, khoảng 50 - 60% trimethoprim và 45 - 70% sulfamethoxazol liều uống đào thải vào nước tiểu trong 24 giờ. Khoảng 80% lượng trimethoprim và 20% lượng sulfamethoxazol tìm thấy trong nước tiểu dạng không đổi. Chỉ một lượng nhỏ trimethoprim bài tiết vào phân qua mật. Thẩm phân máu chỉ loại bỏ được một phần trimethoprim và sulfamethoxazol hoạt tính.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm với cotrimoxazol:

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu:

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới không biến chứng.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu mạn tính, tái phát ở nữ trưởng thành.

Viêm tuyến tiền liệt nhiễm khuẩn.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp:

Đợt cấp viêm phế quản mạn.

Viêm phổi cấp ở trẻ em.

Viêm tai giữa cấp ở trẻ em.

Viêm xoang má cấp người lớn.

Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa:

Lỵ trực khuẩn (tuy nhiên, kháng thuốc phổ biến tăng).

Thuốc hàng hai trong điều trị thương hàn (ceftriaxon hoặc một fluoroquinolon thường được ưa dùng).

Nhiễm khuẩn do *Pneumocystis carinii* (hiện nay *Pneumocystis jiroveci)*.

Viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (trước đây là *Pneumocystis carinii).*

Chống chỉ định

Suy thận nặng mà không giám sát được nồng độ thuốc trong huyết tương; người bệnh được xác định thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ do thiếu acid folic; mẫn cảm với sulfonamid hoặc với trimethoprim; trẻ nhỏ dưới 2 tháng tuổi.

Thận trọng

Chức năng thận suy giảm; dễ bị thiếu hụt acid folic như người bệnh cao tuổi và khi dùng cotrimoxazol liều cao dài ngày; mất nước; suy dinh dưỡng. TMP/SMX có thể gây thiếu máu tan huyết ở người thiếu hụt G6PD.

Nhà sản xuất khuyến cáo phải theo dõi huyết học khi dùng cotrimoxazol, đặc biệt khi có các dấu hiệu rối loạn về máu. Phải ngừng ngay thuốc khi thấy xuất hiện phát ban hoặc có thay đổi bất thường về máu.

Phải đặc biệt theo dõi sát khi dùng thuốc cho người nhiễm HIV vì những người này đặc biệt có tỷ lệ cao về tai biến phụ (sốt, các phản ứng về da và huyết học).

Thời kỳ mang thai

Sulfonamid có thể gây vàng da ở trẻ em thời kỳ chu sinh do việc đẩy bilirubin ra khỏi albumin. Vì trimethoprim và sulfamethoxazol có thể cản trở chuyển hóa acid folic, thuốc chỉ dùng lúc mang thai khi thật cần thiết. Nếu cần phải dùng thuốc trong thời kỳ có thai, điều quan trọng là phải dùng thêm acid folic. Nhà sản xuất khuyến cáo chống chỉ định khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Phụ nữ trong thời kỳ cho con bú không được dùng TMP/SMX. Trẻ sơ sinh rất nhạy cảm với tác dụng độc của thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Xảy ra ở 10% người bệnh. Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất xảy ra ở đường tiêu hóa (5%) và các phản ứng trên da xảy ra tối thiểu ở 2% người bệnh dùng thuốc: Ngoại ban, mụn phỏng. Các ADR thường nhẹ nhưng đôi khi xảy ra hội chứng nhiễm độc da rất nặng có thể gây chết, như hội chứng Lyell.

TMX/SMX không được dùng cho người bệnh đã xác định bị thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ thứ phát do thiếu acid folic hoặc người bệnh bị bệnh gan nặng, có thể viêm gan nhiễm độc.

Hay gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Sốt.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm lưỡi.

Da: Ngứa, ngoại ban.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, ban xuất huyết.

Da: Mày đay.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, bệnh huyết thanh.

Máu: Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt và giảm toàn thể huyết cầu.

Thần kinh: Viêm màng não vô khuẩn.

Da: Hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), hội chứng Stevens-Johnson, ban đỏ đa dạng, phù mạch, mẫn cảm ánh sáng.

Gan: Vàng da, ứ mật ở gan, hoại tử gan.

Chuyển hóa: Tăng kali huyết, giảm đường huyết. Tâm thần: Ảo giác.

Sinh dục - tiết niệu: Suy thận, viêm thận kẽ, sỏi thận.

Tai: Ù tai.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Dùng acid folic 5 - 10 mg/ngày có thể tránh được ADR do thiếu acid folic mà không làm giảm tác dụng kháng khuẩn. Cần chú ý là tình trạng cơ thể thiếu acid folic không được phản ánh đầy đủ qua nồng độ acid folic huyết thanh. Thiếu máu hồng cầu khổng lồ và đôi khi giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu có thể dùng leucovorin (acid folinic). Nếu có dấu hiệu suy tủy ở người dùng cotrimoxazol, phải cho leucovorin liều 5 - 15 mg/ngày cho tới khi các thông số huyết học trở lại bình thường.

Liều cao trimethoprim trong điều trị viêm phổi do *Pneumocystis carinii* gây tăng dần dần kali huyết nhưng có thể trở lại bình thường. Nguy cơ tăng kali huyết cũng xảy ra ở liều thường dùng và cần được xem xét, đặc biệt khi dùng đồng thời các thuốc làm tăng kali huyết khác hoặc trong trường hợp suy thận.

Người bệnh cần được chỉ dẫn uống đủ nước để tránh thuốc kết tinh thành sỏi. Không phơi nắng để tránh phản ứng mẫn cảm ánh sáng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cotrimoxazol có loại uống và loại tiêm truyền tĩnh mạch. Thuốc tiêm không được tiêm bắp. Dung dịch đậm đặc cotrimoxazol tiêm truyền TMP/SMX phải pha loãng: Cứ 5 ml dung dịch đậm đặc chứa 80 mg trimethoprim pha với 125 ml dung dịch glucose 5%. Ở người bệnh phải hạn chế đưa nước, cứ 5 ml dung dịch đậm đặc có thể pha với 75 ml dung dịch tiêm glucose 5%. Sau khi pha với dung dịch glucose, dung dịch không được để lạnh và phải

dùng trong vòng 6 giờ. Không được trộn với thuốc hoặc dung dịch khác. Tránh truyền nhanh hoặc bơm thẳng vào tĩnh mạch. Phải loại bỏ dung dịch nếu thấy vẩn đục hoặc có kết tinh. Liều tiêm truyền tương tự như liều uống.

Liều lượng:

Liều cotrimoxazol được tính theo trimethoprim trong phối hợp cố định chứa sulfamethoxazol 5 mg và trimethoprim 1 mg.

Viêm tai giữa cấp: Trẻ em từ 2 tháng tuổi trở lên: liều thông thường của cotrimoxazol là 8 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày chia thành 2 liều nhỏ cách nhau 12 giờ. Thời gian điều trị thông thường 10 ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: Do vi khuẩn nhạy cảm như *E.coli, Proteus, Klebsiella, Morganella morganii* hoặc *Enterobacter.*

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới không biến chứng:

Người lớn: 160 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) cách nhau 12 giờ, trong 3 ngày hoặc trong 7 đến 10 ngày.

Trẻ em: 8 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày chia thành 2 liều nhỏ cách nhau 12 giờ.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu mạn tính hoặc tái phát (nữ trưởng thành) hoặc viêm tuyến tiền liệt: Điều trị: Liều người lớn 160 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) cách 12 giờ 1 lần trong 10 - 14 ngày đối với nhiễm khuẩn đường tiết niệu mạn tính hoặc tái phát hoặc trong 3 - 6 tháng đối với viêm tuyến tiền liệt. Dự phòng nhiễm khuẩn mạn hoặc tái phát đường tiết niệu: Người lớn liều 40 - 80 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/ngày hoặc 3 lần/tuần trong 3 - 6 tháng. Trẻ em từ 2 tháng tuổi trở lên, liều thông thường 8 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày chia làm 2 liều nhỏ cách nhau 12 giờ/1 lần.

Đối với nhiễm khuẩn nặng đường tiết niệu ở trẻ em 2 tháng tuổi trở lên và ở người lớn liều thông thường trimethoprim tiêm tĩnh mạch là 8 - 10 mg/kg/ngày (trong cotrimoxazol tiêm) chia làm 2 - 4 liều nhỏ đều nhau cho cách 6, 8 hoặc 12 giờ/1 lần, cho tới 14 ngày.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp:

Đợt cấp viêm phế quản mạn:

Người lớn: Liều thông thường 160 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/1 lần, cho cách nhau 12 giờ, trong 14 ngày.

Viêm họng do liên cầu khuẩn: Không dùng thuốc này.

Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa:

Lỵ trực khuẩn (S. flexneri hoặc S. sonnei):

Người lớn: Liều thông thường 160 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/1 lần, cho cách nhau 12 giờ, trong 5 ngày.

Trẻ em: 8 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày, chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ, cho trong 5 ngày. Liều tiêm tĩnh mạch cho trẻ em từ 2 tháng tuổi trở lên và người lớn: 8 - 10 mg/kg/ngày (trong cotrimoxazol tiêm) chia làm 2 - 4 liều nhỏ bằng nhau cho cách nhau 6, 8 hoặc 12 giờ/1 lần, cho trong 5 ngày.

Bệnh brucella: Trẻ em liều uống trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 10 mg/kg/ngày (tối đa 480 mg/ngày) chia làm 2 liều nhỏ, cho trong 4 - 6 tuần.

Bệnh tả: Người lớn liều 160 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) ngày uống 2 lần cách nhau 12 giờ, uống trong 3 ngày. Trẻ em liều trimethoprim 4 - 5 mg/kg (trong viên cotrimoxazol) ngày uống 2 lần cách nhau 12 giờ, uống trong 3 ngày. Phối hợp với truyền dịch và điện giải.

Bệnh dịch hạch: Dự phòng cho người tiếp xúc với người bị bệnh dịch hạch phổi. Người lớn liều trimethoprim 320 - 640 mg/ngày (trong viên cotrimoxazol) chia làm 2 liều nhỏ đều nhau uống cách nhau 12 giờ, uống trong 7 ngày. Trẻ em ít nhất từ 2 tháng tuổi trở lên: 8 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày chia làm 2 liều nhỏ bằng nhau, uống cách nhau 12 giờ, uống trong 7 ngày.

Viêm phổi do Pneumocystis carinii (Pneumocystis jiroveci):

Điều trị: Trẻ em và người lớn: Liều uống hoặc tiêm thông thường của trimethoprim (trong cotrimoxazol uống hoặc tiêm) là 15 - 20 mg/kg/ngày chia làm 3 hoặc 4 liều nhỏ bằng nhau. Thời gian điều trị thông thường là 14 - 21 ngày.

Dự phòng tiên phát hoặc thứ phát: Ở người lớn và thiếu niên nhiễm HIV: Liều uống trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 160 mg/1 lần/ngày. Một cách khác cũng được khuyến cáo: Liều uống trimethoprim 80 mg/1 lần/ngày. Dự phòng ở trẻ em, bao gồm cả trẻ nhiễm HIV: Phác đồ uống gián đoạn liều trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 150 mg/ngày chia làm 2 liều nhỏ, uống trong 3 ngày liền mỗi tuần.

Bệnh toxoplasma: Dự phòng tiên phát ở người lớn và thiếu niên liều trimethoprim uống (trong viên cotrimoxazol) là 160 mg/1 lần/ngày hoặc 80 mg/1 lần/ngày. Dự phòng tiên phát ở trẻ em nhiễm HIV, liều trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 150/m^2/ngày chia làm 2 liều nhỏ.

Người bệnh suy thận: Khi chức năng thận bị giảm, liều lượng được giảm theo bảng sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều khuyên dùng
> 30	Liều thông thường
15 - 30	1/2 liều thường dùng
< 15	Không dùng

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu, đặc biệt thiazid, làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu ở người già. Sulfonamid có thể ức chế gắn protein và bài tiết qua thận của methotrexat và vì vậy giảm đào thải, tăng tác dụng của methotrexat. Cotrimoxazol dùng đồng thời với pyrimethamin trên 25 mg/tuần làm tăng nguy cơ thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.

Cotrimoxazol ức chế chuyển hóa phenytoin ở gan, có khả năng làm tăng quá mức tác dụng của phenytoin.

Cotrimoxazol có thể kéo dài thời gian prothrombin ở người bệnh đang dùng warfarin.

Cotrimoxazol dùng cùng với cyclosporin có thể gây độc cho thận ở người ghép thận nhưng có thể hồi phục.

Cotrimoxazol dùng cùng với digoxin làm tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh, thường thấy ở người cao tuổi. Phải giám sát nồng độ digoxin trong huyết thanh khi phối hợp.

Phối hợp cotrimoxazol với indomethacin có thể làm tăng nồng độ sulfamethoxazol trong huyết tương.

Dùng đồng thời thuốc chống trầm cảm ba vòng với cotrimoxazol có thể làm giảm tính hiệu quả của thuốc chống trầm cảm.

Mê sảng nhiễm độc đã được báo cáo sau khi dùng cotrimoxazol cùng amantadin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc để tiêm truyền bảo quản ở nhiệt độ phòng (15 - 30 °C). Không được làm lạnh và phải dùng trong vòng 6 giờ sau khi đã pha loãng để truyền. Thuốc viên và hỗn dịch bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chán ăn, buồn nôn, nôn, đau đầu, bất tỉnh. Loạn tạo máu và vàng da là biểu hiện muộn của dùng quá liều. Ức chế tủy.

Xử trí: Gây nôn, rửa dạ dày.

Acid hóa nước tiểu để tăng đào thải trimethoprim. Nếu có dấu hiệu ức chế tủy, người bệnh cần dùng leucovorin (acid folinic) 5 - 15 mg/ngày cho đến khi hồi phục tạo máu.

Thẩm phân máu chỉ loại bỏ được một lượng khiêm tốn thuốc. Thẩm phân màng bụng không hiệu quả.

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

CROMOLYN

Tên chung quốc tế: Cromoglicic acid.

Mã ATC: A07EB01, D11AH03, R01AC01, R03BC01, S01GX01.

Loại thuốc: Thuốc chống dị ứng.

Dạng thuốc và hàm lượng
Bình xịt khí dung định liều 0,8 mg/liều xịt, bình 112 liều, 200 liều.
Bình xịt khí dung qua mũi 5,2 mg/liều xịt, bình 100 liều, 200 liều.
Bình phun mù 20 mg/2 ml. Nang bột hít 20 mg.
Dung dịch uống 20 mg/ml.
Lọ 3,5 ml dung dịch 20 mg/ml, 40 mg/ml để tra mắt.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Cromolyn có tác dụng bảo vệ dưỡng bào (mastocyte) đã mẫn cảm không bị mất hạt do các phản ứng kết hợp kháng nguyên - kháng thể typ IgE gây ra và do đó ngăn không cho giải phóng các chất trung gian phản vệ như histamin, leucotrien. Thuốc có thể tác dụng do làm nghẽn kênh calci ở màng (dưỡng bào) (ngăn calci từ ngoài đi vào trong dưỡng bào). Cromolyn còn giảm đáp ứng quá mức của phế quản. Tuy vậy gần đây một số nghiên cứu cho thấy thuốc có tác dụng chống co thắt phế quản do khí lạnh, khi thở sâu, nhanh hoặc dị nguyên. Thuốc tác dụng tại chỗ.
Cromolyn không có tác dụng trực tiếp chống viêm hay kháng histamin, kháng adrenergic, kháng serotonin hoặc giống tác dụng của corticosteroid. Thuốc không có tác dụng gây giãn phế quản. Do đó, cromolyn không được dùng để điều trị cơn hen cấp hoặc trạng thái hen. Cromolyn được dùng làm thuốc bổ trợ trong điều trị bệnh hen để giảm số lần cơn hen, giảm ho, giảm xuất tiết đờm, và/hoặc giảm nhu cầu phải dùng thuốc khác (thí dụ corticosteroid) đang dùng. Thuốc cũng được dùng để dự phòng co thắt phế quản do gắng sức hoặc do lạnh, ô nhiễm môi trường. Hiệu quả cromolyn thường có trong vòng 2 - 4 tuần điều trị. Chỉ tiếp tục điều trị cromolyn cho người bệnh có cải thiện về lâm sàng hoặc giảm nhu cầu thuốc đang dùng. Khó tiên đoán được người bị hen nào sẽ đáp ứng tốt với cromolyn. Thông thường, người trẻ tuổi bị hen ngoại lai (test da dương tính) đáp ứng tốt hơn với cromolyn so với người nhiều tuổi bị hen nội tại (test da âm tính).
Dược động học: Chỉ có khoảng 8% lượng thuốc hít vào được hấp thu ở phổi. Phần còn lại được nuốt rồi thải ra ngoài. Khi cromolyn dùng theo các đường khác thì hấp thu kém hơn nhiều (xịt mũi: dưới 7%; nhỏ mắt: 0,03%; uống: 1%). Cromolyn gắn thuận nghịch với protein (60 - 70%). Thuốc phân bố ở gan (84% sau 3 ngày), thận (2% sau 24 giờ); nồng độ thuốc ở dịch não tủy và ở nhau thai là không đáng kể. Thể tích phân bố là 0,13 lít/kg. Cromolyn không bị chuyển hóa và đào thải dưới dạng nguyên vẹn theo phân (80%), nước tiểu (30 - 50%). Dùng theo mọi đường vẫn có thể thấy có cromolyn trong phân. Nửa đời thải trừ là 80 - 90 phút.

Chỉ định
Thuốc bổ trợ trong điều trị hen dai dẳng nhẹ (nghĩa là khi triệu chứng hen ban ngày trên 2 lần/tuần nhưng dưới 1 lần/ngày và triệu chứng hen ban đêm 3 - 4 lần/tháng).
Phòng cơn co thắt phế quản do gắng sức hay do lạnh, dị nguyên, chất gây ô nhiễm môi trường…).
Viêm mũi dị ứng.
Viêm kết mạc dị ứng.
Bệnh tăng dưỡng bào (mastocytosis).

Chống chỉ định
Quá mẫn với cromolyn hay với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm; thở khò khè cấp.
Dùng dạng thuốc khí dung có định liều cho người bị bệnh mạch vành hoặc loạn nhịp tim (do thuốc khí dung có chất đẩy clorofluorocarbon).

Thận trọng
Cromolyn không phải là thuốc làm giãn phế quản, nên không được dùng để điều trị cơn hen cấp, nhất là trạng thái hen.
Phải khuyến cáo người bệnh không dùng đường uống để điều trị hen phế quản vì thuốc hấp thu rất ít qua đường tiêu hóa.
Cần khuyến cáo người bệnh dùng cromolyn đường hít qua miệng phải dùng thuốc cách nhau đều đặn và thuốc không làm bệnh đỡ ngay, mà phải dùng liên tục đều đặn trong vòng 2 - 4 tuần mới có tác dụng.
Cần thận trọng khi giảm liều hoặc ngừng cromolyn ở người hen vì cơn hen có thể trở lại.
Khi điều trị cromolyn, có thể thận trọng giảm dần liều corticosteroid, nhưng nếu hen lại nặng lên, hoặc khi có stress, phẫu thuật, chấn thương hoặc một bệnh nặng khác, phải dùng trở lại corticosteroid đầy đủ.
Có thể phải giảm liều hoặc ngừng cromolyn nếu người bệnh bị suy thận hoặc gan vì cromolyn bài tiết qua mật và nước tiểu.
Phải ngừng cromolyn khi có viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin trong khi điều trị hít qua miệng.
Phải ngừng thuốc xịt mũi khi bị viêm xoang. Thuốc nhỏ mắt có thể gây rát bỏng ở mặt. Không dùng kính sát tròng hoặc thuốc nhỏ mắt khác khi đang dùng dung dịch nhỏ mắt cromolyn natri, nếu chưa có ý kiến của thầy thuốc.

Thời kỳ mang thai
Thuốc không có ảnh hưởng xấu lên thai nhưng chỉ nên dùng thuốc cho người mang thai nếu thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Không có dữ liệu đáng tin cậy.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
Thần kinh: Nhức đầu, buồn ngủ.
Tiêu hóa: Kích ứng miệng, buồn nôn, đau dạ dày, viêm dạ dày ruột (ở người bị hen, các triệu chứng thường là nhẹ và sẽ hết khi ngừng thuốc).
Mắt: Đau nhói hay đau rát ở mắt thoáng qua (dùng trong nhãn khoa), co đồng tử.
Hô hấp: Kích ứng họng, co thắt phế quản nhẹ.
Da: Viêm da.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Hô hấp: Co thắt phế quản nặng, thâm nhiễm phổi kèm theo tăng bạch cầu ái toan.
Tiêu hóa: Viêm tuyến mang tai.
Tiết niệu: Khó tiểu tiện.
Phản ứng quá mẫn (trong điều trị hen) có thể xảy ra vài phút sau khi hít thuốc: Ngứa, nổi mày đay, thở khò khè, hạ huyết áp, phù nề miệng - họng, phù mạch mặt, yếu cơ, suy hô hấp, tăng bạch cầu ái toan, xuất hiện kháng thể kháng nhân trong huyết thanh. Thôi dùng thuốc và có hay không dùng corticoid sẽ làm mất các triệu chứng trên.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Ngừng dùng thuốc. Không được dùng lại cromolyn cho người đã bị tác dụng phụ nghiêm trọng của thuốc.

Liều lượng và cách dùng
Hen:
Tác dụng của thuốc xuất hiện sau 2 đến 6 tuần. Cần bổ sung cromolyn vào trị liệu đã có khi người bệnh đã ổn định về mặt lâm sàng (đã qua cơn cấp tính, đường dẫn khí thông, người bệnh thở dễ dàng). Trị liệu khác vẫn cần phải được tiếp tục cho đến khi có tiến bộ lâm sàng do tác dụng của cromolyn và nhờ đó có thể giảm dần liều các thuốc khác.
Thuốc xịt có định liều: Liều ban đầu nên dùng để điều trị hen ở trẻ từ 5 tuổi trở lên là 2 lần xịt (800 microgram/mỗi lần xịt) bằng bình xịt, ngày 4 lần cách đều nhau. Khi người bệnh đã ổn định nhờ cromolyn và không cần phải dùng corticosteroid nữa thì có thể giảm dần số lần dùng cromolyn từ 4 xuống 3 rồi 2 lần một ngày. Nếu tình trạng lâm sàng xấu đi thì có thể cần phải tăng liều cromolyn và/hoặc các thuốc khác.
Dung dịch phun sương: Để điều trị hen, liều được khuyên dùng cho trẻ trên 2 tuổi là 20 mg (lượng thuốc có trong một ống thuốc nước 2 ml) ngày 4 lần cách đều nhau bằng máy phun sương. Khi người bệnh đã ổn định nhờ cromolyn và không cần thiết phải dùng corticosteroid nữa thì có thể giảm dần số lần dùng cromolyn từ 4 xuống 3 rồi 2 lần một ngày. Nếu tình trạng lâm sàng xấu đi có thể cần phải tăng liều cromolyn và/ hoặc các thuốc khác.
Dự phòng cơn co thắt phế quản do gắng sức, lạnh hay do ô nhiễm môi trường:
Thuốc xịt có định liều: 2 lần xịt thuốc ngay trước khi tiếp xúc các yếu tố gây cơn; không nên dùng thuốc sớm quá 60 phút.
Dung dịch phun sương: Thường dùng 20 mg qua máy phun sương, hít thuốc ngay trước khi tiếp xúc các yếu tố gây xuất hiện cơn; không nên dùng thuốc sớm quá 60 phút.
Viêm mũi dị ứng:
Liều thông thường ban đầu dùng cho người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên là xịt vào mỗi bên mũi 1 liều 5,2 mg, ngày 3 hoặc 4 lần cách đều nhau; có thể kéo dài đến 12 tuần. Tác dụng của thuốc xuất hiện sau 2 đến 4 tuần. Duy trì: 5,2 mg vào mỗi bên mũi cách 8 - 12 giờ/ lần. Khi cần, có thể tăng tới 6 lần/ngày.
Viêm kết mạc dị ứng:
Liều thông thường ban đầu dùng cho người lớn và trẻ em từ 4 tuổi trở lên là từ 1 đến 2 giọt dung dịch cromolyn 4% dùng cho nhãn khoa (1 giọt chứa khoảng 1,6 mg cromolyn natri) vào mỗi mắt, ngày 4 - 6 lần cách đều nhau. Tác dụng của thuốc xuất hiện sau từ vài ngày đến 6 tuần. Không được dùng quá số lần quy định (4 - 6 lần/ngày).
Bệnh tăng dưỡng bào (mastocytosis):
Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Liều thường dùng ban đầu là 200 mg natri cromolyn, uống 4 lần mỗi ngày, ít nhất 30 phút trước bữa ăn và lúc đi ngủ.
Trẻ em từ 2 đến 12 tuổi: Liều thường dùng ban đầu là 100 mg, uống 4 lần mỗi ngày, ít nhất 30 phút trước các bữa ăn và lúc đi ngủ.
Trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ dưới 2 tuổi: Liều thường dùng ban đầu là 20 mg/kg mỗi ngày, chia làm 4 lần. Tuy nhiên, ở nhóm bệnh nhân này, thuốc chỉ được thăm dò dùng đối với trẻ có bệnh nặng, mà lợi ích rõ ràng vượt trội so với nguy hại.
Nếu sau 2 - 3 tuần dùng thuốc với liều khởi đầu mà đáp ứng không đạt thì có thể tăng liều tùy theo đáp ứng lâm sàng nhưng không được vượt quá 20 mg/kg mỗi ngày cho trẻ dưới 6 tháng tuổi, 30 mg/kg mỗi ngày cho trẻ từ 6 tháng đến 2 năm tuổi, hoặc 40 mg/kg cho người lớn và trẻ từ 2 năm tuổi trở lên.
Khi mà đáp ứng điều trị đã đạt được, thì cần thăm dò giảm dần cho tới liều tối thiểu có hiệu quả, duy trì dài hạn để đề phòng tái phát.

Tương tác thuốc
Cromolyn dùng trong nhãn khoa có thể được dùng đồng thời với atropin sulfat nhỏ mắt, với thuốc nhỏ mắt prednisolon acetat 1% cộng phenylephrin 0,12%.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản thuốc nơi khô, mát, nhiệt độ không quá 30 ºC, tránh ánh sáng mặt trời.
Không được chọc thủng hoặc đốt các bình đựng thuốc, ngay cả khi đã dùng hết thuốc.

Quá liều và xử trí
Không cần biện pháp đặc biệt nào. Chỉ cần theo dõi lâm sàng.

Tên thương mại
Cromal.

CROTAMITON

Tên chung quốc tế: Crotamiton

Loại thuốc: Thuốc diệt ghẻ và trị ngứa, dùng ngoài.

Dạng thuốc và hàm lượng
Kem: 10%, tuýp 30 g, 40 g, 60 100 g.
Hỗn dịch dùng ngoài 10%, lọ 100 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Crotamiton là một thuốc diệt ghẻ (*Sarcoptes scabiei*) ở người và điều trị triệu chứng ngứa trên da. Cơ chế tác dụng diệt ghẻ và chống ngứa chưa được biết rõ.
Crotamiton diệt được con ghẻ ở người, nhưng hiện nay có nhiều loại thuốc hiệu quả hơn được ưa dùng như permethrin, lindan hoặc diethylphtalat. Ở trẻ nhỏ dưới 2 tuổi, phụ nữ mang thai hoặc cho con bú, người bị viêm da diện rộng, permethrin 5%, crotamiton 10% và một số thuốc diệt ghẻ khác được ưa dùng hơn lindan 1% vì tiềm năng gây độc của lindan. Với những đối tượng nói trên, trước đây crotamiton được coi là thuốc diệt ghẻ lựa chọn ưu tiên và hiện nay permethrin 5% là thuốc được ưa dùng hơn vì ít hấp thu qua da và tương đối an toàn khi bôi. Các thuốc diệt ghẻ, bao gồm cả crotamiton, không hiệu quả trong dự phòng bệnh ghẻ. Sự đề kháng crotamiton của *Sarcoptes scabiei* chưa được nghiên cứu đầy đủ.
Crotamiton cũng đã được dùng để diệt chấy rận, nhưng hiệu quả và độ an toàn của thuốc chưa xác định rõ. Crotamiton gây độc với *Pediculus humanus capitis* (chấy) và *Pediculushumanus corporis* (rận). Để diệt chấy rận trên đầu, dùng crotamiton 10% bôi lên da đầu và để trong 24 giờ, sau đó rửa thật sạch.
Crotamiton điều trị triệu chứng ngứa do dị ứng, do côn trùng đốt, nhưng hiệu quả của thuốc dựa nhiều vào các nghiên cứu chưa được kiểm chứng.
Dược động học
Không có các thông tin về hấp thu toàn thân của crotamiton khi dùng ngoài da.

Chỉ định
Điều trị ghẻ (*Sarcoptes scabiei*). Hiện nay ít dùng với tác dụng này do có thuốc khác thay thế tốt hơn.
Điều trị triệu chứng ngứa.

Chống chỉ định
Có tiền sử mẫn cảm hoặc dị ứng với thuốc.
Bị kích ứng do bôi thuốc.
Viêm da chảy nước cấp tính.

Thận trọng
Không được bôi thuốc lên những vùng gần mắt, miệng, âm đạo, lỗ niệu đạo và các niêm mạc khác hoặc lên vùng bị trợt da. Nếu bị dính thuốc vào mắt, xung quanh mắt, miệng, xung quanh miệng phải rửa thật sạch với nhiều nước.
Không bôi thuốc lên vùng da đang bị viêm, bề mặt da bị trầy

xước chảy máu, rỉ nước cho tới khi tình trạng viêm đã đỡ hẳn. Nếu người bệnh bị kích ứng hay có biểu hiện của quá mẫn do bôi thuốc, cần ngừng thuốc ngay và có biện pháp điều trị thích hợp. Hiệu quả và độ an toàn của thuốc khi dùng cho trẻ em chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai
Chưa có các nghiên cứu trên người và động vật mang thai. Chưa rõ thuốc có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai không, vì vậy chỉ dùng crotamiton cho phụ nữ mang thai khi thực sự cần thiết, đặc biệt trong ba tháng đầu.

Thời kỳ cho con bú
Chưa có tài liệu nào công bố những tác hại của thuốc khi dùng cho phụ nữ cho con bú. Thận trọng khi dùng cho phụ nữ đang cho con bú. Không bôi thuốc vào núm vú và vùng da xung quanh.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Khi bôi ngoài với liều phù hợp, thuốc có độc tính rất thấp.
Hiếm gặp, ADR < 1/1000
Các biểu hiện kích ứng nhẹ tại chỗ như mẩn ngứa, viêm kết mạc. Dùng kéo dài có thể gây dị ứng da nhạy cảm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Ngừng thuốc nếu người bệnh bị kích ứng da nặng hoặc có biểu hiện của quá mẫn do bôi thuốc.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Thuốc chỉ được dùng ngoài. Không bôi thuốc lên mặt, mắt hoặc miệng. Hỗn dịch crotamiton cần được lắc kỹ trước khi dùng.
Điều trị ghẻ:
Bệnh nhân cần được tắm sạch bằng xà phòng, rửa sạch hết các vảy da, sau đó lau khô người. Bôi một lớp mỏng kem hoặc hỗn dịch dùng ngoài crotamiton 10% lên toàn bộ bề mặt da của cơ thể từ cổ tới chân, bao gồm cả gan bàn chân của trẻ chưa biết đi, chú ý đặc biệt đến các nếp gấp da (nách, bẹn, kẽ ngón chân, ngón tay…) và xoa nhẹ nhàng. Không được bôi thuốc vào mặt, mắt, miệng, niêm mạc và lỗ niệu đạo. Người lớn mỗi lần bôi khoảng 30 g kem là đủ. Trẻ em cần dùng ít hơn.
Bôi thuốc lần thứ 2 sau 24 giờ. 48 giờ sau lần bôi thuốc cuối cùng, người bệnh tắm để loại bỏ hết thuốc. Nên bôi thuốc vào buổi tối. Có thể nhắc lại điều trị sau 7 - 10 ngày nếu xuất hiện thấy rõ có con ghẻ sống.
Cần chú ý là sau khi điều trị bằng crotamiton, người bệnh có thể còn bị ngứa kéo dài thêm một đến vài tuần do mẫn cảm với con ghẻ. Triệu chứng này không có nghĩa là điều trị thất bại và không nên dùng lại thuốc. Có thể dùng kháng histamin uống và bôi corticosteroid tại chỗ để đỡ ngứa.
Quần áo và chăn màn, giường của người bệnh cần được vệ sinh sạch sẽ để tránh tái nhiễm bệnh. Không nhất thiết phải tẩy trùng khu vực sinh sống của người bệnh.
Điều trị ngứa:
Bôi thuốc vào vùng da bị tổn thương và xoa nhẹ nhàng cho tới khi thuốc ngấm hết. Có thể lặp lại nếu cần. Với trẻ em dưới 3 tuổi, bôi thuốc 1 lần/ngày.

Độ ổn định và bảo quản
Thuốc được bảo quản ở nhiệt độ phòng từ 15 - 30 ^{o}C, tránh ẩm, tránh ánh sáng. Không để đông lạnh. Hỗn dịch dùng ngoài cần lắc kỹ trước khi dùng.

Quá liều và xử trí
Chưa có thông tin về quá liều crotamiton khi dùng bôi ngoài da, tuy nhiên đã có báo cáo 1 trường hợp bị xanh tím sau khi bôi quá nhiều kem crotamiton.
Nếu uống crotamiton có thể gây đau rát như bỏng, kích ứng ở miệng, thực quản, niêm mạc dạ dày cùng các triệu chứng như nôn, buồn nôn, đau bụng. Đã có 1 trường hợp người bệnh 23 tuổi bị co giật sau khi uống crotamiton, phải điều trị bằng diazepam.
Xử trí: Loại bỏ phần thuốc còn chưa được hấp thu ở ống tiêu hóa như rửa dạ dày, uống than hoạt… Điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng.

Thông tin qui chế
Crotamiton có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Azaton; Crotamiton Stada; Eurax; Moz-Bite.

CYANOCOBALAMIN VÀ HYDROXOCOBALAMIN

Tên chung quốc tế: Cyanocobalamin and hydroxocobalamin.

Mã ATC: Cyanocobalamin: B03BA01.
Hydroxocobalamin: B03BA03, V03AB33.

Loại thuốc: Thuốc chống thiếu máu.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén hàm lượng từ 10 microgam đến 1500 microgam.
Viên nén phối hợp vitamin B_{12} và các vitamin khác.
Ống tiêm 30 microgam/1 ml, 100 microgam/1 ml, 500 microgam/1 ml, 1 mg/1 ml.
Ống tiêm phối hợp vitamin B_{12} và các vitamin khác.
Gel cyanocobalamin dùng đường mũi 0,5 mg/0,1 ml.
Lọ bột đông khô pha thuốc tiêm hydroxocobalamin 2,5 g (để điều trị ngộ độc cyanid).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Vitamin B_{12} là tên gọi chung cho một nhóm các hợp chất có chứa cobalt (các cobalamin), trong đó cyanocobalamin và hydroxocobalamin là hai thuốc chính được dùng trong lâm sàng. Trong cơ thể người, các cobalamin này tạo thành các coenzym hoạt động là methylcobalamin (mecobalamin) và 5-deoxyadenosylcobalamin (cobamamid) rất cần thiết cho các tế bào sao chép và tăng trưởng, tạo máu, tổng hợp nucleoprotein và myelin. Methylcobalamin rất cần để tạo methionin và dẫn chất là S-adenosylmethionin từ homocystein.
Methylcobalamin cũng liên quan chặt chẽ với acid folic trong một số con đường chuyển hóa quan trọng. Khi nồng độ vitamin B_{12} không đủ sẽ gây ra suy giảm chức năng của một số dạng acid folic cần thiết khác ở trong tế bào. Bất thường về huyết học ở những người bệnh thiếu vitamin B_{12} là do quá trình này. 5-deoxyadenosylcobalamin rất cần cho sự đồng phân hóa, chuyển L-methylmalonyl CoA thành succinyl CoA. Vitamin B_{12} rất cần thiết cho tất cả các mô có tốc độ sinh trưởng mạnh như các mô tạo máu, ruột non, tử cung. Thiếu vitamin B_{12} có thể gây tổn thương không hồi phục ở hệ thống thần kinh, myelin bị phá hủy, đã thấy các tế bào thần kinh ở cột sống và vỏ não bị chết, gây ra một số triệu chứng thần kinh như dị cảm ở bàn tay, chân, mất phản xạ gân xương, lú lẫn, mất trí nhớ, ảo giác, rối loạn tâm thần. Các tổn thương thần kinh này có thể xảy ra mà không có thay đổi trong hệ thống tạo máu. Vì vậy thiếu hụt vitamin B_{12} cũng cần phải đặt ra đối với người cao tuổi bị sa sút trí tuệ hoặc có biểu hiện tâm thần ngay cả khi không có thiếu máu. Cơ chế gây tổn thương thần kinh do thiếu vitamin B_{12} còn chưa được biết rõ, có thể do thiếu hụt methionin synthetase và do methionin không chuyển được sang S-adenosylmethionin.
Các chỉ định của cyanocobalamin và hydroxocobalamin tương tự như nhau, nhưng trong điều trị hydroxocobalamin đã hoàn toàn thay thế cyanocobalamin vì được giữ trong cơ thể lâu hơn và để

điều trị duy trì có thể cho cách nhau tới 3 tháng. Trong điều trị thiếu vitamin B_{12} bằng cyanocobalamin, tổn thương dây thần kinh thị giác có thể nặng lên. Hydroxocobalamin còn có ái lực mạnh đối với ion cyanid nên đã được dùng làm thuốc giải độc khi nhiễm độc cyanid. Tuy vậy, một số người bệnh điều trị bằng hydroxocobalamin đã thấy xuất hiện kháng thể kháng phức hợp hydroxocobalamin-transcobalamin II.

Dạng gel dùng trong mũi khi các triệu chứng về huyết học đã giảm sau khi tiêm vitamin B_{12}.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, vitamin nhóm B được hấp thu ngay ở đường tiêu hóa.

Vitamin B_{12} được hấp thu ở nửa cuối hồi tràng. Khi tới dạ dày, dưới tác dụng của dịch vị, vitamin B_{12} được giải phóng từ protein thức ăn, sau đó được gắn với yếu tố nội tại (một glycoprotein do tế bào thành dạ dày tiết ra) tạo thành phức hợp vitamin B_{12} - yếu tố nội tại. Khi phức hợp này xuống tới phần cuối hồi tràng sẽ gắn vào các thụ thể trên niêm mạc hồi tràng, sau đó được hấp thu tích cực vào tuần hoàn. Để gắn vào thụ thể, cần phải có calci và pH > 5,4. Hấp thu giảm ở những người thiếu yếu tố nội tại, hội chứng kém hấp thu, bị bệnh hoặc bất thường ở ruột hoặc sau cắt dạ dày. Một lượng nhỏ vitamin B_{12} cũng được hấp thu thụ động qua khuếch tán.

Vào máu, vitamin B_{12} gắn vào transcobalamin II là một globulin trong huyết tương để được vận chuyển tới các mô. Hydroxocobalamin gắn với transcobalamin nhiều hơn và được giữ lại trong cơ thể lâu hơn cyanocobalamin.

Gan là nơi chứa tới 90% lượng dự trữ của vitamin B_{12}, một số dự trữ ở thận.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 8 - 12 giờ và sau tiêm bắp 1 giờ. Sau liều dùng qua đường mũi, nồng độ đỉnh trong huyết tương của cyanocobalamin đạt được trong 1 - 2 giờ. Sinh khả dụng của chế phẩm dùng đường mũi đạt khoảng 7 - 11% so với tiêm bắp.

Chuyển hóa ở gan. Nửa đời thải trừ khoảng 6 ngày. Vitamin B_{12} được thải trừ qua mật và có chu kỳ gan - ruột. Vitamin B_{12} vượt quá nhu cầu hàng ngày được thải qua nước tiểu phần lớn dưới dạng không chuyển hóa.

Vitamin B_{12} qua được nhau thai và phân phối vào sữa mẹ.

Chỉ định

Điều trị và dự phòng thiếu vitamin B_{12}.

Phòng thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ kèm thiếu vitamin B_{12} sau cắt dạ dày, do hội chứng kém hấp thu.

Thiếu máu ác tính và các thiếu máu hồng cầu to khác.

Dùng trong nghiệm pháp Schilling để kiểm tra sự hấp thu và tình trạng thiếu vitamin B_{12}.

Hydroxocobalamin có thể dùng điều trị giảm thị lực do hút thuốc lá và bệnh teo thần kinh thị giác Leber's. Điều trị sai sót bẩm sinh của chuyển hóa vitamin B_{12}.

Điều trị ngộ độc cyanid.

Chống chỉ định

Có tiền sử dị ứng với các cobalamin.

U ác tính, do vitamin B_{12} làm tăng trưởng các mô có tốc độ sinh trưởng cao, nên có nguy cơ làm u tiến triển.

Không dùng cyanocobalamin điều trị bệnh Leber's hoặc giảm thị lực do hút thuốc lá.

Thận trọng

Không chỉ định khi chưa có chẩn đoán xác định. Thường xuyên theo dõi máu của người bệnh.

Đa số thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ là do thiếu vitamin B_{12} hoặc acid folic. Nhất thiết phải xác định được nguyên nhân trước khi điều trị, không được dùng acid folic để điều trị thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ chưa xác dịnh được nguyên nhân, trừ khi phối hợp với vitamin B_{12}, nếu không sẽ thúc đẩy tổn thương thần kinh do thiếu vitamin B_{12}.

Thời kỳ mang thai

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ trên người. Chưa có vấn đề gì xảy ra khi dùng vitamin B_{12} với liều khuyến cáo hàng ngày. Khi dùng với liều điều trị, cần cân nhắc giữa lợi ích cho mẹ và nguy hại tiềm năng cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Vitamin B_{12} có phân bố vào sữa mẹ. Chưa có vấn đề gì xảy ra khi dùng thuốc với liều khuyến cáo hàng ngày. Khi phải dùng vitamin B_{12} cho người mẹ trong trường hợp bệnh lý, cho con bú không phải là một chống chỉ định.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng dị ứng tuy hiếm gặp, nhưng đôi khi rất nặng có thể gây chết người sau khi tiêm các chế phẩm có cobalamin. Đã có kháng thể kháng phức hợp hydroxocobalamin-transcobalamin II trong quá trình điều trị bằng hydroxocobalamin.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, sốt, đau đầu, hoa mắt, co thắt phế quản, phù mạch miệng - hầu.

Ngoài da: Phản ứng dạng trứng cá, mày đay, ban đỏ, ngứa.

Đau, xơ cứng tại chỗ tiêm, tụ máu ở chi sau khi tiêm.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Loạn nhịp tim thứ phát do hạ kali huyết khi bắt đầu điều trị.

Cyanocobalamin dùng đường mũi có thể gây viêm mũi, buồn nôn, đau đầu.

Hydroxocobalamin dùng liều cao để điều trị ngộ độc cyanid: Nước tiểu màu đỏ, ban đỏ, ban dạng trứng cá, tăng huyết áp, buồn nôn, nhức đầu, giảm bạch cầu lympho, phản ứng tại vị trí truyền.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ, tự hết, trừ phản ứng phản vệ. Phải điều trị cấp cứu phản ứng phản vệ bằng tiêm adrenalin, hô hấp nhân tạo, thở oxy.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Cyanocobalamin và hydroxocobalamin thường dùng đường tiêm bắp. Cyanocobalamin cũng dùng đường uống và đường mũi. Uống cyanocobalamin có thể dùng để điều trị hoặc phòng ngừa thiếu hụt vitamin B_{12} do chế độ ăn. Cobalamin cũng có thể dùng đường dưới lưỡi, hiệu quả tương tự như dùng đường uống. Cách dùng hiện nay có 2 khuynh hướng: Dùng liều cao (Anh) và dùng liều thấp (Mỹ).

Liều lượng:

Dùng liều cao:

Thiếu máu ác tính và các thiếu máu hồng cầu to khác không kèm tổn thương thần kinh:

Liều người lớn và trẻ em:

Hydroxocobalamin (hoặc cyanocobalamin) tiêm bắp 250 - 1 000 microgam, cách một ngày tiêm một lần trong 1 - 2 tuần, sau đó mỗi tuần tiêm bắp 250 microgam đến khi số lượng tế bào máu trở lại bình thường. Điều trị duy trì: 1 000 microgam hydroxocobalamin tiêm bắp cách 2 - 3 tháng một lần (tiêm hàng tháng nếu dùng cyanocobalamin).

Thiếu máu ác tính và các thiếu máu hồng cầu to khác kèm tổn thương thần kinh: Hydroxocobalamin lúc đầu tiêm bắp 1 000 microgam, cách một ngày tiêm một lần cho đến khi bệnh không cải thiện thêm nữa, sau đó cách 2 tháng cho tiêm bắp một lần 1 000 microgam.

Dự phòng thiếu máu do thiếu vitamin B_{12}: Tiêm bắp hydroxocobalamin 1 000 microgam, cách 2 - 3 tháng tiêm một lần, hoặc cyanocobalamin 250 - 1 000 microgam, mỗi tháng tiêm một lần.

Thiếu vitamin B_{12} do chế độ ăn (ăn chay…): Cyanocobalamin

uống 50 - 150 microgam/ngày giữa bữa ăn.
Dùng liều thấp:
Điều trị thiếu hụt vitamin B_{12}:
Tiêm bắp cyanocobalamin 100 microgam/ngày trong 7 ngày, sau đó cách một ngày tiêm một lần trong 7 ngày tiếp theo, sau đó cách 3 - 4 ngày tiêm một lần trong 2 - 3 tuần; hoặc hydroxocobalamin 30 - 50 microgam tiêm bắp hàng ngày trong 5 - 10 ngày.
Liều duy trì (cả cyanocobalamin và hydroxocobalamin): Tiêm bắp 100 - 200 microgam mỗi tháng một lần, dựa vào kết quả theo dõi về huyết học. Hoặc cyanocobalamin dùng đường mũi mỗi lần 500 microgam, mỗi tuần một lần. Liều uống tới 1 000 microgam cyanocobalamin đã được dùng. Ở người bệnh có hấp thu bình thường qua đường tiêu hóa, liều 1 - 25 microgam/ngày được coi là đủ để bổ sung cho chế độ ăn.
Các triệu chứng về huyết học thường cải thiện nhanh, các triệu chứng thần kinh thường cải thiện chậm hơn, một số trường hợp không giảm hoàn toàn.
Cobamamid và mecobalamin cũng được dùng trong thiếu hụt vitamin B_{12}.
Trẻ em:
Điều trị thiếu hụt vitamin B_{12}: Hydroxocobalamin tiêm bắp 30 - 50 microgam mỗi ngày trong 2 tuần hoặc lâu hơn (tổng liều 1 - 5 mg).
Liều duy trì: Tiêm bắp 100 microgam mỗi tháng một lần khi cần thiết (tiêm suốt đời).
Lưu ý: Cyanocobalamin tiêm có chứa chất bảo quản benzyl alcohol không dùng cho trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non vì có thể gây độc dẫn đến tử vong.
Điều trị giảm thị lực do hút thuốc lá và bệnh teo thần kinh thị giác Leber's: Hydroxocobalamin liều khởi đầu là tiêm bắp 1 000 microgam mỗi ngày trong 2 tuần, sau đó mỗi lần 1 000 microgam, 2 lần trong một tuần cho đến khi các triệu chứng không cải thiện thêm, sau đó 1 000 microgam mỗi 1 - 3 tháng.
Rối loạn chuyển hóa acid amino (một số người bệnh có homocystein niệu hoặc acid methylmalonic niệu): Tiêm bắp liều khởi đầu 1 mg mỗi ngày, trong 5 - 7 ngày ở trẻ từ 1 tháng tuổi. Giảm liều theo đáp ứng, tới 1 mg một lần hoặc hai lần hàng tuần. Một số trẻ đáp ứng với liều duy trì 5 - 10 mg một lần hoặc hai lần mỗi tuần bằng đường uống.
Điều trị ngộ độc cyanid: Dùng cùng với sự hỗ trợ tuần hoàn và hô hấp. Liều bắt đầu dùng cho người lớn là 5 g truyền tĩnh mạch trong 15 phút (khoảng 15 ml/phút). Tùy vào mức độ ngộ độc và đáp ứng lâm sàng, có thể truyền liều thứ hai 5 g, tổng liều là 10 g. Tốc độ truyền liều thứ hai từ 15 phút tới 2 giờ, tùy theo chỉ định lâm sàng.
Chuẩn bị dung dịch truyền: Mỗi lọ 2,5 g hydroxocobalamin được pha trong 100 ml dung dịch natri clorid 0,9%. Nếu không sẵn dung dịch natri clorid 0,9%, có thể dùng dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch ringer lactat. Sau khi pha loãng, phải úp ngược lọ nhiều lần, nhưng không lắc trong ít nhất 30 giây trước khi truyền. Dung dịch đã pha ổn định trong 6 giờ ở nhiệt độ không quá 40 ºC, không làm đông lạnh.
Dùng để chẩn đoán thiếu vitamin B_{12}: Test Schilling. Phải dùng vitamin B_{12} gắn phóng xạ ^{57}Co hoặc ^{58}Co uống cùng với tiêm bắp vitamin B_{12}. Lấy nước tiểu 24 giờ để tìm lượng vitamin B_{12} được đào thải.

Tương tác thuốc
Hấp thu vitamin B_{12} từ đường tiêu hóa có thể bị giảm khi dùng cùng neomycin, acid aminosalicylic, các thuốc kháng thụ thể histamin H_2 và colchicin.
Nồng độ trong huyết thanh có thể bị giảm khi dùng đồng thời với thuốc tránh thai đường uống. Cloramphenicol dùng ngoài đường tiêu hóa có thể làm giảm tác dụng của vitamin B_{12} trong bệnh thiếu máu.
Tác dụng điều trị của vitamin B_{12} có thể bị giảm khi dùng đồng thời với omeprazol. Omeprazol làm giảm acid dịch vị, nên làm giảm hấp thu vitamin B_{12}. Nếu dùng phối hợp, nên tiêm vitamin B_{12}.

Độ ổn định và bảo quản
Cyanocobalamin dạng viên: Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ºC, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng. Cyanocobalamin dạng gel và cyanocobalamin, hydroxocobalamin dạng tiêm: Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ºC, tránh ánh sáng, tránh đông lạnh.

Tương kỵ
Có thể trộn vitamin B_{12} trong dung dịch với vitamin B_1, vitamin B_6 hoặc với sắt fumarat, acid ascorbic, acid folic, đồng sulfat, hoặc với fructose sắt và acid folic trong một số dạng thuốc tiêm. Cyanocobalamin tương kỵ với dung dịch natri warfarin tiêm.

Quá liều và xử trí
Chưa có thông tin.
Hydroxocobalamin dùng liều cao để điều trị ngộ độc cyanid: Nếu quá liều xảy ra, điều trị trực tiếp các triệu chứng, có thể thẩm phân máu trong trường hợp độc tính liên quan rõ rệt đến hydroxocobalamin.

Thông tin qui chế
Cyanocobalamin và hydroxocobalamin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013. Hydroxocobalamin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

CYCLOPENTOLAT HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Cyclopentolate hydrochloride.

Mã ATC: S01FA04.

Loại thuốc: Thuốc kháng muscarin, nhỏ mắt.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dung dịch nhỏ mắt cyclopentolat hydroclorid 0,5%, 1% và 2%. Có thể phối hợp cyclopentolat hydroclorid 0,2% với phenylephrin hydroclorid 1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Cyclopentolat hydroclorid là một amin bậc 3 có tác dụng kháng muscarinic tương tự atropin, gây liệt cơ thể mi và giãn đồng tử, dùng cho các thăm khám, chẩn đoán bệnh ở mắt và điều trị viêm mống mắt, viêm thể mi. Sau khi nhỏ mắt, cyclopentolat hydroclorid phong bế tác dụng của acetylcholin trên mắt gây giảm các xung lực phó giao cảm đến cơ vòng mống mắt và cơ thể mi, gây giãn đồng tử và liệt điều tiết.
Dược động học
Cyclopentolat có tác dụng nhanh hơn và thời gian tác dụng ngắn hơn atropin, hoặc homatropin.Tác dụng giãn đồng tử tối đa đạt được sau khi nhỏ mắt 30 - 60 phút, kéo dài tới 24 giờ. Tuy nhiên trên một số bệnh nhân, có thể kéo dài tới vài ngày. Tác dụng gây liệt điều tiết tối đa đạt được từ 25 đến 75 phút và kéo dài 6 đến 24 giờ.

Chỉ định
Gây giãn đồng tử, dùng cho các thăm khám ở mắt và đáy mắt.
Gây liệt điều tiết, dùng để đánh giá khúc xạ mắt.
Viêm mống mắt, viêm thể mi.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với các thành phần của thuốc.
Glôcôm góc đóng.

Thận trọng
Không nên dùng cho trẻ dưới 3 tháng tuổi vì nguy cơ giảm thị lực.

Thận trọng khi dùng cho trẻ nhỏ vì tăng nguy cơ tác dụng phụ toàn thân như rối loạn hành vi hoặc tâm thần, đặc biệt khi dùng dung dịch 2%. Để tránh hấp thu thuốc vào vòng tuần hoàn chung, cần dùng ngón tay ấn vào góc trong mắt trong và sau khi nhỏ thuốc 2 - 3 phút, nhằm ngăn thuốc chảy xuống miệng. Rửa sạch tay của người nhỏ thuốc và tay trẻ sau khi dùng thuốc. Trẻ nhỏ cần được giám sát chặt chẽ trong ít nhất 30 phút sau khi nhỏ thuốc.
Sau khi nhỏ thuốc, bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy. Nên bảo vệ mắt khỏi ánh nắng mặt trời và tránh tiếp xúc với môi trường ô nhiễm.
Những bệnh nhân dùng dung dịch cyclopentolat hydroclorid phối hợp với phenylephrin hydroclorid, cần lưu ý đến những tác dụng không mong muốn, chống chỉ định và thận trọng của cả phenylephrin hydroclorid.

Thời kỳ mang thai
Không biết cyclopentolat hydroclorid có gây hại với thai nhi hay không, tuy nhiên có thể dùng được cho phụ nữ có thai trong trường hợp thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Không biết cyclopentolat hydroclorid có qua được sữa mẹ hay không. Vì phần lớn các thuốc đều qua được sữa mẹ nên cần dùng thận trọng cyclopentolat hydroclorid cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Tại mắt: Cảm giác nhức mắt hoặc tăng nhãn áp thoáng qua, dùng kéo dài có thể gây kích ứng tại chỗ, sung huyết, phù và viêm giác mạc.
Toàn thân: Nhỏ mắt dung dịch cyclopentolat hydroclorid có thể gây tác dụng kháng muscarinic toàn thân giống atropin, đặc biệt khi dùng thường xuyên, kéo dài và dùng cho trẻ nhỏ. Tác dụng không mong muốn cũng có thể gặp trên thần kinh trung ương, bao gồm: Rối loạn thần kinh trung ương, rối loạn tâm thần và rối loạn hành vi. Các tác dụng này thường gặp với dung dịch 2%, đặc biệt trên trẻ nhỏ, xuất hiện sau khi nhỏ mắt 30 - 45 phút, các triệu chứng biểu hiện là: Mất điều hòa, mất vận cơ, nói không tự chủ, tăng hoạt động, động kinh, ảo giác, mất định hướng không gian và thời gian, giảm trí nhớ, hay quên, nhịp tim nhanh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Ngừng tra thuốc. Cho bệnh nhân uống nhiều nước, nghỉ ngơi, theo dõi toàn thân.

Liều lượng và cách dùng
Để tạo ra tác dụng giãn đồng tử và liệt điều tiết:
Người lớn: Nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch cyclopentolat hydroclorid 0,5%; 1% hoặc 2% vào mắt trước khi tiến hành thủ thuật 40 - 50 phút. Có thể nhỏ thêm giọt thứ hai sau 5 - 10 phút nếu cần thiết.
Với những người có mống mắt sẫm màu, có thể dùng liều cao hơn hoặc dùng dung dịch 2%. Mặc dù tác dụng giãn đồng tử và liệt điều tiết có thể hồi phục sau 24 giờ, song 1 - 2 giọt pilocarpin 1% hoặc 2% nhỏ vào mắt có thể rút ngắn thời gian hồi phục xuống còn 3 - 4 giờ ở hầu hết bệnh nhân.
Nồng độ cyclopentolat hydroclorid dùng cho trẻ em được lựa chọn dựa vào cân nặng, màu mống mắt và tiền sử giãn đồng tử. Với trẻ em, nhỏ 1 giọt dung dịch cyclopentolat hydroclorid 0,5%; 1% hoặc 2% vào mắt, nếu cần thiết có thể nhỏ lần thứ hai 1 giọt dung dịch cyclopentolat hydroclorid 0,5% hoặc 1% sau 5 - 10 phút. Ở những trẻ nhỏ, chỉ nên nhỏ 1 giọt dung dịch 0,5%. Sau khi nhỏ thuốc, trẻ em cần được giám sát chặt chẽ trong ít nhất 30 phút (xem thêm phần thận trọng).
Để điều trị viêm mống mắt và viêm thể mi:
Nhỏ 1 giọt dung dịch cyclopentolat hydroclorid 0,5% vào mắt, có thể nhỏ 4 lần/ngày.
Trẻ em dùng dung dịch cyclopentolat hydroclorid 0,5%, nhỏ 2 - 4 lần/ngày.
Với những người có màu mống mắt tối, có thể dùng dung dịch 1%.

Tương tác thuốc
Cũng giống atropin, tác dụng của cyclopentolat hydroclorid tăng lên khi dùng cùng các thuốc có hoạt tính kháng muscarinic khác như amantadin, hoặc một số thuốc kháng histamin, thuốc chống loạn thần nhóm phenothiazin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng.
Các thuốc ức chế MAO có thể làm tăng tác dụng kháng muscarinic của cyclopentolat hydroclorid do ức chế enzym chuyển hóa thuốc.
Tác dụng kháng muscarinic của thuốc có thể đối kháng với tác dụng trên dạ dày - ruột của cisaprid, domperidon, và metoclopramid.
Thuốc kháng muscarinic và thuốc giống phó giao cảm cũng tương tác với nhau trên mọi mặt tác dụng.

Độ ổn định và bảo quản
Dung dịch nhỏ mắt cyclopentolat hydroclorid cần được đựng trong lọ kín, bảo quản ở nhiệt độ 8 - 27 ^{o}C.

Quá liều và xử trí
Đã có báo cáo về hiện tượng lạm dụng thuốc xảy ra với cyclopentolat hydroclorid khi bệnh nhân nhỏ vào 2 mắt 200 - 400 giọt cyclopentolat hydroclorid hàng ngày trong 4 tháng liên tục, có lẽ đã có tác dụng về thần kinh trung ương và có các dấu hiệu: nôn, buồn nôn dữ dội, mệt mỏi, run cơ khi ngừng thuốc.
Khi sử dụng dung dịch cyclopentolat hydroclorid liều cao hoặc cho trẻ nhỏ có thể xuất hiện các triệu chứng toàn thân từ nhẹ đến vừa như: mệt mỏi, buồn nôn, mê sảng, thay đổi cảm xúc, khóc không kiểm soát, mất cân bằng, nhịp tim nhanh, có thể thay đổi huyết áp. Các triệu chứng này sẽ được phục hồi sau từ 1 giờ đến vài ngày.

CYCLOPHOSPHAMID

Tên chung quốc tế: Cyclophosphamide.

Mã ATC: L01AA01.

Loại thuốc: Tác nhân alkyl hóa chống ung thư; thuốc giảm miễn dịch.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dạng uống: Viên nén 25 mg, 50 mg (cyclophosphamid khan).
Dạng tiêm: Bột pha tiêm (cyclophosphamid khan): Lọ 500 mg, 1 g, 2 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Cyclophosphamid là một tác nhân alkyl hoá chống ung thư, thuộc nhóm oxazaphosphorin. Thuốc là một "tiền dược" chỉ tác dụng khi vào trong cơ thể được chuyển hoá ở gan thành các chất chuyển hoá có hoạt tính và cyclophosphamid hoạt động như một tác nhân alkyl hoá, ngăn cản DNA sao chép và RNA phiên mã, cuối cùng dẫn đến phá vỡ chức năng acid nucleic. Thuốc cũng có đặc tính phosphoryl hoá làm tăng độc cho tế bào. Trái với nhiều thuốc chống ung thư khác, tác dụng của các thuốc alkyl hoá tuy phụ thuộc vào sự tăng sinh của tế bào nhưng không có tính chất đặc hiệu đối với chu trình phân chia tế bào và thuốc có thể tác động vào bất kỳ giai đoạn nào của chu trình tế bào. Tuy vậy, độc tính thường bộc lộ khi tế bào vào pha S (tổng hợp). Tế bào tỏ ra nhạy cảm với thuốc ở cuối G_1 hoặc S hơn là ở G_2 gián phân. Độc tính đối với tế bào của cyclophosphamid tuy tương tự như các thuốc alkyl hoá khác nhưng cũng có những điểm khác. Thuốc làm giảm tiểu cầu ít hơn trong khi đó làm rụng tóc nhiều hơn. Không có các biểu hiện nặng cấp hay muộn ở hệ thần kinh dù dùng liều thông thường hay dùng liều cao. Tuy nhiên, có thể gây buồn nôn hoặc nôn. Thuốc không gây rộp da hoặc kích ứng tại chỗ.

Cyclophosphamid còn có hoạt tính ức chế miễn dịch mạnh. Cơ chế tác dụng cũng tương tự như cơ chế chống ung thư. Cả 2 tế bào B và T đều bị cyclophosphamid tác động tuy độc tính cao hơn ở tế bào B vì tốc độ hồi phục chậm hơn. Hậu quả là thuốc có tác dụng ức chế miễn dịch thể dịch lớn hơn. Cyclophosphamid có tác dụng không đồng đều đối với miễn dịch qua trung gian tế bào T, có một số đáp ứng qua trung gian tế bào bị ức chế, một số khác lại bị kích thích.

Dược động học

Hấp thu: Cyclophosphamid sau khi uống được hấp thu tốt, khả dụng sinh học lớn hơn 75%. Nồng độ cyclophosphamid tối đa trong huyết tương đạt được khoảng 1 giờ. Nồng độ các chất chuyển hoá của cyclophosphamid đạt mức tối đa khoảng 2 - 3 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch một liều.

Phân bố: Cyclophosphamid và các chất chuyển hoá được phân bố khắp cơ thể, bao gồm não và dịch não tuỷ, nhưng có thể nồng độ không đủ để điều trị bệnh bạch cầu màng não. Cyclophosphamid đi qua nhau thai và vào sữa mẹ. Thể tích phân bố của cyclophosphamid là 0,48 - 0,71 lít/kg. Mức độ liên kết của thuốc dạng không biến đổi với protein huyết tương thấp (dao động từ 0 đến 10%), nhưng một số sản phẩm chuyển hóa lại liên kết ở mức lớn hơn 60%.

Đào thải: Nửa đời trong huyết thanh sau khi tiêm tĩnh mạch cyclophosphamid dao động từ 3 - 12 giờ; tuy nhiên, thuốc và/hoặc các chất chuyển hoá có thể phát hiện trong huyết thanh tới 72 giờ sau khi tiêm.

Cyclophosphamid được chuyển hoá ở gan nhờ hệ thống enzym oxidase có chức năng hỗn hợp của microsom ở gan thành 4-hydroxycyclophosphamid cân bằng với aldophosphamid. Nhờ enzym, 4-hydroxycyclophosphamid chuyển hoá thành 4-ketocyclophosphamid, và aldophosphamid có thể chuyển hoá thành carboxyphosphamid, phosphoramid mù tạt và acrolein. Phosphoramid mù tạt và acrolein làm thuốc có độc tính đối với tế bào, còn 4-ketocyclophosphamid và carboxyphosphamid không có hoạt tính sinh học thực sự. Tuy vậy, vẫn còn tranh cãi về độc tính của 4-ketocyclophosphamid.

Cyclophosphamid và các chất chuyển hoá chủ yếu đào thải vào nước tiểu, khoảng 36 - 99% liều đào thải trong vòng 48 giờ, trong số lượng đào thải có khoảng 5 - 30% thuốc không đổi.

Chỉ định

Cyclophosphamid thường được phối hợp với nhiều thuốc khác để điều trị nhiều bệnh ác tính khác nhau gồm:

Các u lympho ác tính: U lympho Hodgkin và không Hodgkin, u lympho Burkitt, u lympho lymphoblast, u lympho tế bào hỗn hợp và u lympho mô bào.

Đa u tủy xương.

Bệnh bạch cầu mạn tính thể lymphocyt: Cyclophosphamid được coi là một trong những thuốc được chọn, thuốc được phối hợp với busulfan để chuẩn bị trước khi ghép khác gen cùng loài tế bào tiền sinh huyết học cho người bị bệnh bạch cầu mạn tuỷ bào. Bệnh bạch cầu cấp thể nguyên bào lympho, đặc biệt ở trẻ em.

U sùi dạng nấm (giai đoạn muộn) còn gọi là u lympho tế bào T ở da.

U nguyên bào thần kinh: Cyclophosphamid dùng đơn độc hoặc tốt hơn nên dùng phối hợp.

Ung thư buồng trứng.

U nguyên bào võng mạc.

Ung thư vú.

Ung thư phổi tế bào nhỏ.

Sarcom cơ vân.

Các chỉ định khác: Liều cao: Chuẩn bị cho ghép tuỷ hoặc cơ quan tự thân hoặc khác gen cùng loài.

Liều thấp: Viêm đa khớp dạng thấp tiến triển, bệnh u hạt Wegener, một số dạng lupus ban đỏ lan toả cấp tính nặng, bệnh thận tự miễn kháng corticosteroid. Do cyclophosphamid có tiềm năng gây nhiều tai biến nặng, nên phải thận trọng khi dùng thuốc để ức chế miễn dịch và chỉ dùng khi bệnh tự miễn đã kháng corticosteroid hoặc các thuốc khác ít độc hơn hoặc chỉ dùng hạn chế ngắn ngày khi có thể.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với thuốc.

Đã bị viêm bàng quang xuất huyết từ trước, nhiễm khuẩn đường tiết niệu cấp.

Vắc xin phòng bệnh sốt vàng, vắc xin sống giảm độc lực. Đang bị hoặc mới bị thuỷ đậu, zona.

Thận trọng

Cyclophosphamid là một thuốc rất độc có chỉ số điều trị thấp nên phải được các thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm sử dụng và phải được giám sát liên tục.

Vì thuốc có tác dụng ức chế miễn dịch nên dễ bị nhiễm khuẩn hoặc dễ gây xuất huyết. Cần hướng dẫn người bệnh khi thấy sốt, đau họng hoặc chảy máu bất thường, phải báo ngay thầy thuốc. Phải giám sát huyết học cẩn thận, ít nhất mỗi tuần một lần trong vài tháng đầu điều trị hoặc cho tới khi đạt được liều duy trì, sau đó cách 2 - 3 tuần/1 lần. Giảm bạch cầu có liên quan đến liều dùng nên có thể dựa vào đó để điều chỉnh liều.

Để phòng viêm bàng quang xuất huyết, cần khuyên người uống nhiều nước và đi tiểu luôn. Cần hướng dẫn người bệnh tăng uống nước trong 24 giờ trước, trong và ít nhất 24 giờ sau khi dùng cyclophosphamid. Đồng thời phải thường xuyên kiểm tra nước tiểu tìm hồng cầu vì thường xuất hiện trước khi xảy ra viêm bàng quang xuất huyết. Vì biến chứng này có thể gây tử vong, nên phải ngừng thuốc ngay.

Phải thận trọng đối với người bệnh bị nhiễm khuẩn, nấm, ký sinh trùng hoặc virus (thuỷ đậu, zona) đặc biệt những người đang dùng hoặc mới dùng liệu pháp corticosteroid. Phải ngừng hoặc giảm liều cyclophosphamid.

Phải dùng thận trọng cyclophosphamid cho người cắt bỏ tuyến thượng thận vì độc tính của cyclophosphamid có thể tăng. Có thể cần thiết phải điều chỉnh cả hai liều lượng corticoid thay thế và cyclophosphamid.

Phải thận trọng dùng cyclophosphamid cho người bị giảm bạch cầu nặng, giảm tiểu cầu, thâm nhiễm tế bào ung thư vào tuỷ xương, liệu pháp xạ trị trước đây hoặc dùng các thuốc độc tế bào khác, suy gan hoặc thận.

Người bệnh cần được thông báo dùng liều cao cyclophosphamid có thể gây độc cho tuyến sinh dục.

Thời kỳ mang thai

Cyclophosphamid gây sảy thai, gây biến dị và gây quái thai, đặc biệt trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Cả vợ và chồng đều phải áp dụng các biện pháp tránh thai tích cực trong thời gian dùng thuốc và tối thiểu 3 tháng sau điều trị thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Cyclophosphamid tích tụ trong sữa mẹ với số lượng có nguy cơ cho trẻ bú mẹ. Các bà mẹ nên ngừng cho con bú trong thời gian điều trị bằng cyclophosphamid.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Cyclophosphamid có tác dụng ức chế mọi tế bào tăng sinh trong cơ thể, đặc biệt là các tế bào tủy xương và các tế bào biểu mô đường tiêu hóa. Phần lớn các tác dụng không mong muốn đều liên quan tới liều sử dụng. Ức chế tủy xương là tác dụng không mong muốn dễ gặp khi dùng liều cao điều trị cấp, nên cần phải giảm liều hoặc kéo dài khoảng cách giữa các lần sử dụng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Giảm bạch cầu có hồi phục, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Tiêu hóa: Biếng ăn, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm miệng, viêm

niêm mạc.
Da: Ngoại ban, ban da, đỏ bừng mặt, nổi mày đay, rụng tóc lông.
Tiết niệu - sinh dục: Viêm bàng quang vô khuẩn, đái máu vi thể và đái máu đại thể.
Thần kinh trung ương: Đau đầu.
Mắt: Viêm kết mạc.
Gan: Vàng da.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Tuần hoàn: Rối loạn chức năng tim (dùng liều cao), suy tim sung huyết.
Thần kinh trung ương: Chóng mặt.
Da: Sạm da/móng tay.
Thận: Hoại tử ống thận.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Máu: Mất bạch cầu hạt.
Tuần hoàn: Độc tính tim, hoại tử tim hoặc viêm cơ tim xuất huyết.
Hô hấp: Sung huyết mũi, xơ phổi kẽ.
Tiết niệu sinh dục: Vô kinh, không có tinh trùng.
Bộ phận khác: Khối u thứ phát, phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Một trong những ADR thường gặp khi dùng cyclophosphamid là nhiễm độc về máu, nhưng thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Giảm bạch cầu được coi là tác dụng chờ đợi của liệu pháp cyclophosphamid và có thể nặng. Giảm bạch cầu thấp nhất thường vào 8 - 15 ngày sau một liều đơn cyclophosphamid và thường hồi phục trong vòng 17 - 28 ngày. Giảm tiểu cầu ít phổ biến hơn, thấp nhất vào 10 - 15 ngày sau khi dùng thuốc và thường ít nặng.
Buồn nôn, nôn thường hay xảy ra với cyclophosphamid, đặc biệt khi dùng liều cao. Nôn có thể xảy ra cấp tính trong vòng 24 giờ điều trị, hoặc muộn trên 24 giờ hoặc buồn nôn, nôn trước khi uống liều sau. Có thể dùng các thuốc chống nôn (thí dụ domperidon, ondansetron, metoclorpramid). Nếu không đỡ, cho thêm lorazepam (1 - 2 mg uống). Khi thật cần thiết, thận trọng dùng dexamethason (6 - 10 mg uống).
Viêm bàng quang xuất huyết vô khuẩn xảy ra tới 20% người bệnh (đặc biệt trẻ em) khi điều trị lâu dài cyclophosphamid. Phải hướng dẫn người bệnh uống nhiều nước trước, trong và ít nhất 24 giờ sau khi điều trị cyclophosphamid và phải đi tiểu nhiều lần. Phải thường xuyên kiểm tra nước tiểu, tìm hồng cầu. Đái ra máu thường tự hết sau vài ngày sau khi ngừng thuốc, nhưng cũng có khi kéo dài vài tháng. Có thể dự phòng viêm bàng quang xuất huyết bằng mesna (natri 2-mercaptoethanesulfonat).
Rụng tóc xảy ra khoảng 33% người bệnh sau 3 tuần từ khi bắt đầu điều trị, nhưng thường hồi phục. Nguy hiểm nhất là xơ phổi kẽ và nhiễm độc tim thường gây tử vong khi dùng cyclophosphamid liều cao. Cần phát hiện sớm các biểu hiện khó thở, suy tim để ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Chỉ được sử dụng cyclophosphamid tại nơi có phương tiện theo dõi thường xuyên các thông số huyết học, sinh hóa và lâm sàng trước, trong và sau khi sử dụng thuốc và theo sự hướng dẫn của chuyên gia ung thư. Cyclophosphamid thường được dùng theo đường uống, tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Nếu để tiêm tĩnh mạch trực tiếp, bột tiêm cyclophosphamid (dạng ngậm 1 phân tử nước) được hoàn nguyên bằng cách thêm dung dịch natri clorid vô khuẩn 0,9%. Nếu để truyền tĩnh mạch, bột cyclophosphamid để tiêm (dạng ngậm 1 phân tử nước) được hoàn nguyên bằng thêm nước vô khuẩn để tiêm. Dung dịch này *nhược trương không được tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch*. Bột để tiêm cyclophosphamid (dạng ngậm 1 phân tử nước) được hoàn nguyên bằng cách thêm 25 ml dung dịch pha vào lọ 500 mg, 50 ml vào lọ 1 g, hoặc 100 ml vào lọ 2 g. Sau khi thêm dung dịch pha vào lọ, phải lắc mạnh để hoà tan thuốc. Nếu bột không hoà tan ngay hoàn toàn, phải chờ trong vài phút.
Dung dịch cyclophosphamid đã hoàn nguyên để tiêm truyền tĩnh mạch phải pha loãng vào một trong những dung dịch sau đây: Dung dịch dextrose 5%, dung dịch dextrose 5% và dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch dextrose 5% và dung dịch Ringer, dung dịch Ringer lactat, dung dịch natri clorid 0,45%, hoặc dung dịch natri lactat 1/6 M. Trước khi dùng, phải kiểm tra xem thuốc pha có vẩn đục hoặc biến màu không.
Dung dịch pha chế để uống ngay: Hoà tan bột cyclophosphamid để tiêm vào cồn ngọt (elixir) để được nồng độ 1 - 5 mg/ml. Uống lúc đói với nhiều nước. Nhà sản xuất khuyến cáo dung dịch pha đựng trong lọ thủy tinh, để trong tủ lạnh và dùng trong vòng 14 ngày.

Liều lượng:

Phụ thuộc vào từng người bệnh: Tình trạng chung, các liệu pháp dùng kèm, typ và tình trạng khối u, đáp ứng của người bệnh. Ba phác đồ sau đây được sử dụng mang tính hướng dẫn, liều lượng dưới đây được tính theo cyclophosphamid khan (53,45 mg cyclophosphamid ngậm 1 phân tử nước tương đương với 50 mg cyclophosphamid khan).
Một số phác đồ được cấp phép:
Liều thấp: 80 - 240 mg/m^2 (2 - 6 mg/kg) liều duy nhất một tuần một lần tiêm tĩnh mạch, hoặc uống chia thành nhiều liều nhỏ.
Liều trung bình: 400 - 600 mg/m^2 (10 - 15 mg/kg) liều duy nhất một tuần một lần tiêm tĩnh mạch. Liều cao: 800 - 1 600 mg/m^2 (20 - 40 mg/kg) liều duy nhất tiêm tĩnh mạch, cứ 10 - 20 ngày/lần. Một số phác đồ khác:
100 - 300 mg/ngày chia làm nhiều liều uống.
80 - 300 mg/m^2 /ngày tiêm tĩnh mạch duy nhất 1 liều.
300 - 600 mg/m^2 /tuần tiêm tĩnh mạch 1 liều duy nhất.
600 - 1 500 mg/m^2 tiêm tĩnh mạch 1 lần duy nhất hoặc tiêm truyền tĩnh mạch ngắn cách nhau từ 10 - 20 ngày.
Mesna được khuyến cáo dùng khi liều duy nhất cyclophosphamid trên 2 g, nhưng cũng có nhà sản xuất khuyến cáo dùng mesna khi cyclophosphamid dùng liều 10 mg/kg.
Ở Mỹ, người lớn và trẻ em có huyết học bình thường đơn trị bằng cyclophosphamid, liều đầu tiên 40 - 50 mg/kg được chia thành nhiều liều nhỏ để tiêm tĩnh mạch trong 2 - 5 ngày, tuy trong thực tế điều trị ung thư thường kết hợp nhiều thuốc. Hoặc một số phác đồ khác cũng được phép: 3 - 5 mg/kg, 2 lần mỗi tuần tiêm tĩnh mạch. Hoặc 10 - 15 mg/kg cứ 7 - 10 ngày/1 lần tiêm tĩnh mạch. Hoặc 1 - 5 mg/kg uống hàng ngày.
Trẻ em: Liều đầu tiên: Uống 2 - 8 mg/kg/ngày hoặc 60 - 250 mg/m^2/ngày chia thành nhiều liều nhỏ, cho trong 6 ngày hoặc hơn, và liều duy trì uống 2 - 5 mg/kg hoặc 50 - 150 mg/m^2 2 lần mỗi tuần.
Ức chế miễn dịch:
Uống: Viêm khớp dạng thấp: 1,5 - 2 mg/kg/ngày. Liều tối đa 3 mg/kg/ngày.
Hội chứng thận hư có tổn thương tối thiểu ở trẻ em (khi điều trị bằng corticosteroid thất bại): Uống 2,5 - 3 mg/kg/ngày trong 60 - 90 ngày. Ở nam, nếu điều trị tới 60 ngày, có nguy cơ ít hoặc không có tinh trùng. Nếu kéo dài tới 90 ngày, tăng nguy cơ vô sinh.
Trong ghép tủy, liều dùng còn cao hơn nhiều (tới 60 mg/kg/ngày, trong 2 ngày).
Dùng liều cao hơn phải có sự quyết định của thầy thuốc có kinh nghiệm về hóa trị liệu ung thư.
Cần giảm liều cyclophosphamid nếu được sử dụng phối hợp với các thuốc chống ung thư khác hoặc với xạ trị và ở người bệnh suy tủy xương.
Liều lượng trong suy thận hoặc suy gan: Tác dụng của suy thận hoặc suy gan đối với đào thải cyclophosphamid chưa được làm rõ. Nhà sản xuất khuyến cáo phải thận trọng và giám sát cẩn thận biểu

hiện nhiễm độc ở người bệnh nhưng không đưa ra khuyến cáo nào đặc biệt về điều chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Cyclophosphamid có thể làm giảm nồng độ digoxin trong huyết thanh.

Alopurinol có thể làm tăng suy tủy và dẫn đến tăng đáng kể các sản phẩm chuyển hóa gây độc tế bào của cyclophosphamid.

Cyclophosphamid làm giảm nồng độ pseudo-cholinesterase trong huyết thanh và có thể kéo dài tác dụng phong bế thần kinh cơ của sucinylcholin; cần thận trọng khi dùng với halothan, oxyd nitơ và sucinylcholin.

Cloramphenicol làm cho nửa đời của cyclophosphamid dài thêm, dẫn đến tăng độc tính.

Cimetidin ức chế sự chuyển hóa của các thuốc ở gan và có thể làm tăng hoặc làm giảm sự hoạt hóa cyclophosphamid.

Với doxorubicin, cyclophosphamid có thể làm tăng độc tính ở tim của các anthracyclin.

Phenobarbital và phenytoin cảm ứng các enzym ở gan và làm tăng nhanh việc tạo các sản phẩm chuyển hóa của cyclophosphamid đồng thời làm giảm nửa đời của thuốc mẹ trong huyết thanh.

Tetrahydrocannabinol làm tăng tác dụng giảm miễn dịch của cyclophosphamid trong các nghiên cứu trên động vật.

Thuốc lợi tiểu thiazid: Có thể làm giảm bạch cầu kéo dài.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc viên và các lọ thuốc bột tiêm chưa pha nơi khô mát, tránh ánh sáng. Cyclophosphamid có thể phân hủy thành dạng gel ẩm nếu để trên 32 °C, vì vậy không bao giờ được bảo quản thành phẩm này tại nơi có thể tích tụ nhiệt như để gần các lò sưởi, v.v... Sau khi pha, dung dịch tiêm còn tác dụng trong 24 giờ nếu bảo quản ở nhiệt độ phòng và còn tác dụng trong 6 ngày nếu được bảo quản trong tủ lạnh. Dung dịch pha không chứa chất bảo quản chống vi khuẩn, vì vậy phải cẩn thận để đảm bảo độ vô khuẩn của dung dịch pha.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Những hậu quả nghiêm trọng nhất do quá liều là ức chế mạnh tủy xương, viêm bàng quang xuất huyết, và nguy hiểm nhất là độc tính ở tim dưới hình thức loạn nhịp và suy tim nặng.

Ức chế tủy xương thường tự hồi phục. Có thể làm giảm ức chế tủy xương bằng cách truyền hồng cầu, tiểu cầu hoặc bạch cầu. Có thể cần dùng đến kháng sinh phổ rộng để phòng chống nhiễm khuẩn.

Ở bệnh nhân điều trị cyclophosphamid mỗi đợt từ 4 đến 10 ngày, nếu tổng liều mỗi đợt vượt quá 140 mg/kg (5,2 g/m^2) tổn thương tim biểu hiện bằng suy tim đã xảy ra trong vòng 15 ngày kể từ liều đầu tiên. Rối loạn bài tiết nước kèm theo tăng cân, giảm natri huyết, nước tiểu cô đặc không thích hợp đã được báo cáo sau khi dùng liều cyclophosphamid vượt quá 50 mg/kg (2 g/m^2). Ít nhất một trường hợp đã tử vong khi dùng nhầm liều 4 g/m^2/ngày dùng trong 4 ngày (đáng lẽ tổng liều 4 g/m^2 cho trong 4 ngày chia thành liều nhỏ 1 g/m^2/ngày). Nguy cơ độc cho tim tăng lên khi dùng cyclophosphamid đồng thời với xạ trị hoặc cùng với thuốc có tiềm năng độc cho tim khác (thí dụ anthracyclin).

Xử trí: Nếu nghi ngờ hoặc biết rõ là quá liều cyclophosphamid, phải cho bệnh nhân vào bệnh viện để điều trị hỗ trợ toàn diện. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Tuy cyclophosphamid về lý thuyết có thể thẩm phân được, nhưng cho tới giờ, chưa có nghiên cứu nào được thực hiện để đánh giá hiệu quả.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Cycram For inj; Endoxan.

CYCLOSERIN

Tên chung quốc tế: Cycloserine.

Mã ATC: J04AB01.

Loại thuốc: Kháng sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 250 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cycloserin là kháng sinh tách ra từ *Streptomyces orchidaceus* hoặc *Streptomyces garyphalus* và cũng được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp hóa học. Thuốc có cấu trúc giống acid amin d-alanin, vì thế cycloserin ức chế tổng hợp vỏ tế bào của các vi khuẩn nhạy cảm bằng cách cạnh tranh với d-alanin để sáp nhập vào vỏ tế bào vi khuẩn. Cycloserin có thể kìm khuẩn hoặc diệt khuẩn tuỳ theo nồng độ thuốc tại vị trí tổn thương và tính nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh. *In vitro,* tính kháng khuẩn của cycloserin có thể bị d-alanin ức chế.

Phổ tác dụng: Cycloserin có tác dụng *in vitro* và *in vivo* đối với *Mycobacterium tuberculosis, M. bovis* và một số chủng *M. kansasii, M. marinum, M. ulcerans, M. avium, M. smegmatis,* và *M. intracellulare.* Thuốc cũng có tác dụng đối với một số vi khuẩn Gram dương và Gram âm bao gồm *Staphylococcus aureus, Enterobacter* và *Escherichia coli*. *In vitro,* trong môi trường không có d-alanin, nồng độ tối thiểu ức chế (MIC) của thuốc là 5 - 30 microgam/ml đối với đa số *Mycobacteria* nhạy cảm và trên 50 microgam/ml đối với phần lớn *E. coli* nhạy cảm.

Kháng thuốc: Kháng thuốc tự nhiên và mắc phải đã thấy *in vitro* và *in vivo* ở chủng *M. tuberculosis*. Các chủng *M. tuberculosis* lúc đầu nhạy cảm trở thành kháng cycloserin nhanh chóng khi cycloserin dùng đơn độc để điều trị lao. Khi dùng cycloserin phối hợp với nhiều thuốc chống lao khác, kháng thuốc xuất hiện chậm hơn hoặc bị ngăn chặn. Không có chứng cứ nào có kháng chéo giữa cycloserin và các thuốc chống lao khác.

Người ta đã thấy có hiện tượng kháng thuốc tự nhiên và mắc phải đối với cycloserin của chủng *Mycobacterium tuberculosis* trong phòng thí nghiệm và trên lâm sàng. Cycloserin khi phối hợp với các thuốc hàng đầu chống lao khác (streptomycin, isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamid) đã có tác dụng trong điều trị lao kháng thuốc. Vì tình hình kháng thuốc đang lan rộng trên thế giới, nên cần phải dùng hạn chế cycloserin, chỉ dành cycloserin để điều trị những người bệnh đã mắc lao kháng thuốc.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, 70% đến 90% cycloserin được hấp thu nhanh chóng. Nồng độ đỉnh trong máu đạt được khoảng 10 microgam/ml sau 3 - 4 giờ khi uống liều 250 mg và có nồng độ từ 20 - 30 microgam/ml khi uống lặp lại liều cách nhau 12 giờ. Có thể có một lượng thuốc tích luỹ ở người bệnh có chức năng thận bình thường trong vòng 3 ngày đầu điều trị bằng cycloserin.

Phân bố: Cycloserin được phân bố rộng rãi vào các mô và dịch trong cơ thể gồm có phổi, cổ trướng, dịch màng phổi, dịch màng hoạt dịch với nồng độ xấp xỉ bằng nồng độ thuốc trong huyết thanh. Cycloserin cũng phân bố vào mật, đờm và mô bạch huyết. Nồng độ cycloserin trong dịch não tuỷ bằng 50 - 80% nồng độ thuốc đồng thời trong huyết tương ở người bệnh có màng não không viêm và bằng 80 - 100% nồng độ thuốc đồng thời trong huyết tương ở người bệnh có màng não bị viêm. Cycloserin không gắn với protein huyết tương. Cycloserin dễ dàng qua nhau thai và phân bố

vào nước ối. Cycloserin phân bố vào sữa mẹ.
Đào thải: Nửa đời của cycloserin trong huyết tương xấp xỉ 10 giờ ở người bệnh có chức năng thận bình thường. Nồng độ cycloserin trong huyết tương cao hơn và nửa đời kéo dài hơn ở người bệnh có chức năng thận bị tổn hại.
Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, 60 - 70% một liều uống cycloserin được đào thải không thay đổi qua lọc cầu thận vào nước tiểu trong 24 giờ. Tốc độ đào thải tối đa trong vòng 2 - 6 giờ đầu; khoảng 50% liều đào thải trong vòng 12 giờ. Một lượng nhỏ cycloserin cũng đào thải vào phân. Phần còn lại của liều bị chuyển hoá nhưng không xác định được chất chuyển hoá.
Cycloserin có thể bị tích lũy đến nồng độ độc ở người bệnh suy thận; có thể loại thuốc ra khỏi cơ thể bằng thẩm phân máu.

Chỉ định
Bệnh lao kháng thuốc (dùng kết hợp với các thuốc chống lao khác).
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu (chỉ dùng khi các thuốc hiệu quả hơn và ít độc hơn có chống chỉ định và vi khuẩn gây bệnh được chứng minh có nhạy cảm với cycloserin).

Chống chỉ định
Quá mẫn với cycloserin, động kinh, trầm cảm, lo âu nặng, loạn tâm thần, suy thận nặng, nghiện rượu.

Thận trọng
Cần theo dõi sát người bệnh trong 2 tuần đầu điều trị ở người bệnh dùng 500 mg cycloserin mỗi ngày, vì khoảng 30% người bệnh có tai biến phụ về thần kinh.
Phải định lượng nồng độ cycloserin trong huyết tương mỗi tuần 1 lần ở người bệnh dùng trên 500 mg cycloserin mỗi ngày, ở bệnh nhân bị giảm chức năng thận và ở người có biểu hiện nhiễm độc. Nhà sản xuất khuyến cáo liều phải được điều chỉnh để duy trì nồng độ thuốc trong máu dưới 30 microgam/ml.
Các xét nghiệm về gan, thận và huyết học phải được thực hiện trong quá trình điều trị cycloserin. Phải giảm liều và/hoặc số lần cho thuốc ở người bệnh suy thận, khi có các triệu chứng nhiễm độc cấp.

Thời kỳ mang thai
Chỉ dùng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Do tiềm năng tác dụng không mong muốn của cycloserin ở trẻ đang bú mẹ, vì vậy nên cho trẻ ngừng bú khi người mẹ cần thiết phải dùng cycloserin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất thuộc hệ thần kinh trung ương, thường xuất hiện nhiều vào 2 tuần đầu điều trị và mất đi khi ngừng thuốc. Các biểu hiện thường thấy là ngủ gà, đau đầu, run rẩy, loạn vận ngôn, chóng mặt, lú lẫn, hốt hoảng, kích thích, trạng thái tâm thần, có ý định tự tử, hoang tưởng, phản ứng giảm trương lực, co giật cơ, rung giật, tăng phản xạ, loạn thị, liệt nhẹ, cơn co cứng giật rung hoặc vắng ý thức. Dùng liều cao cycloserin hoặc uống rượu trong khi điều trị sẽ làm tăng nguy cơ co giật. Rất hiếm gặp viêm gan.
Thường gặp, ADR > 1/100
Thần kinh trung ương: Đau đầu, hoa mắt, lo âu, chóng mặt, ngủ gà, run rẩy, co giật, trầm cảm.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Thần kinh trung ương: Thay đổi tâm thần, thay đổi nhân cách, kích thích, hung dữ.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Da: Ban đỏ.
Máu: Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, thiếu máu nguyên hồng cầu nhiễm sắt.
Chuyển hóa: Giảm hấp thu calci, magnesi; giảm tổng hợp protein.
Tác dụng khác: Thiếu vitamin B_{12}, thiếu acid folic, loạn nhịp tim.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Các tác dụng không mong muốn ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương sẽ giảm nhẹ nếu nồng độ thuốc trong máu không quá 30 microgam/ml. Nếu có các triệu chứng ngộ độc thần kinh, cần giảm liều hoặc ngừng thuốc. Có thể giảm nhẹ hoặc phòng tránh một số tác dụng ngộ độc thần kinh bằng cách dùng kết hợp với 100 - 300 mg pyridoxin hydroclorid hàng ngày, chia nhỏ liều.
Dùng các thuốc chống co giật và an thần để giảm co giật và trạng thái lo lắng, run rẩy.

Liều lượng và cách dùng
Dùng theo đường uống, kết hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị lao.
Người lớn: Bắt đầu 250 mg/lần, 12 giờ một lần, trong 2 tuần đầu, sau đó thận trọng điều chỉnh liều để duy trì nồng độ thuốc trong máu dưới 30 microgam/ml. Đa số người lớn dùng liều 500 mg/ngày cho tới 1 g/ngày chia thành nhiều liều nhỏ bằng nhau; liều cao hơn không được khuyến cáo. Đối với người lớn và trẻ em từ 15 tuổi trở lên, có thể dùng liều 10 - 15 mg/kg (cho tới 1 g/ngày) mỗi ngày chia làm 2 lần.
Trẻ em: Theo nhà sản xuất, tính an toàn và liều tối ưu cho trẻ em chưa được xác định. Bắt đầu 10 mg/kg thể trọng một ngày và điều chỉnh liều theo nồng độ thuốc trong máu và đáp ứng của thuốc. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu cấp: Liều thông thường người lớn: 250 mg cách nhau 12 giờ 1 lần trong 2 tuần.
Chú ý: Phải theo dõi nồng độ thuốc trong máu, đặc biệt đối với người suy thận hoặc khi dùng liều vượt quá 500 mg/ngày hoặc có dấu hiệu ngộ độc. Nồng độ thuốc trong máu không được vượt quá 30 microgam/ml. Người bệnh suy thận (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút) không nên sử dụng cycloserin do tăng nguy cơ ngộ độc thần kinh.

Tương tác thuốc
Cycloserin làm tăng tác dụng của rượu và phenytoin. Tác dụng không mong muốn của cycloserin đối với hệ thần kinh trung ương tăng lên khi dùng phối hợp với isoniazid và ethionamid.
Cycloserin có tính đối kháng với pyridoxin và làm tăng thải trừ pyridoxin ở thận; nhu cầu về pyridoxin có thể tăng ở người bệnh dùng cycloserin.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản nang cycloserin trong bao bì kín ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất ở 15 - 30 °C. Cycloserin bền vững trong môi trường kiềm, nhưng bị phân hủy nhanh trong môi trường trung tính hoặc acid.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Đau đầu, chóng mặt, lú lẫn, ngủ gà, tăng kích thích, dị cảm, loạn vận ngôn và tâm thần. Liệt nhẹ, co giật, và hôn mê có thể xảy ra khi dùng quá liều cycloserin nhiều.
Xử trí: Gây nôn và/hoặc rửa dạ dày.
Dùng than hoạt và thuốc xổ 4 giờ một lần cho đến khi tình trạng ổn định.
Điều trị hỗ trợ: Dùng thuốc chống co giật để kiểm soát co giật. Dùng 200 - 300 mg pyridoxin hydroclorid hàng ngày chia nhiều lần để điều trị ngộ độc thần kinh.

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

Tên thương mại
Coxerin; Cyclorin; Tubenarine.

CYTARABIN

Tên chung quốc tế: Cytarabine.

Mã ATC: L01BC01.

Loại thuốc: Chống ung thư, chống chuyển hóa, độc tế bào.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm: Ống 100 mg/5 ml và ống 500 mg/10 ml;
Bột đông khô pha tiêm: Lọ 100 mg; 500 mg; 1 g hoặc 2 g (đóng kèm ống dung môi pha tiêm);
Liposom đông khô pha tiêm: Lọ 50 mg/5 ml (đóng kèm ống dung môi pha tiêm).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cytarabin (1-β-D-arabinofuranosylcytosin; Ara-C), chất tương tự desoxycytosin nucleosid là một trong những chất chống chuyển hóa có vai trò quan trọng trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy. Cytarabin có tác dụng chống ung thư thông qua cơ chế đặc hiệu đối với pha S của quá trình phân chia tế bào hoạt động (không có tác dụng trên pha nghỉ) và ức chế tổng hợp DNA kèm theo tác dụng kìm hãm hoặc diệt tế bào ung thư. Thuốc có tác dụng rất ít trên RNA và quá trình tổng hợp protein. Trong tế bào, dưới sự xúc tác của deoxycytidin kinase, Ara-C được chuyển thành dạng 5'-monophosphat nucleotide (Ara-CMP). Ara-CMP sau đó phản ứng với deoxynulceotid thích hợp để tạo thành dạng diphosphat và triphosphat (Ara-CDP và Ara-CTP). Ara-CTP cạnh tranh với deoxycytidin 5'-triphosphat (dCTP) để tích hợp vào DNA và RNA. Tuy nhiên tác động chính là ức chế DNA polymerase dẫn đến làm giảm tổng hợp DNA ở cả quá trình sao chép và sửa chữa. Không thấy có hiện tượng kháng chéo giữa cytarabin và các thuốc chống ung thư khác.

Cơ chế kháng cytarabin: Đáp ứng đối với Ara-C bị tác động khá lớn bởi hoạt tính của các enzym đồng hóa hoặc dị hóa liên quan đến chuyển thuốc sang dạng Ara-CTP. Enzym deoxycytidin kinase chuyển Ara-C thành Ara-CMP là enzym có tỷ lệ giới hạn. Một enzym thoái giáng quan trọng là cytidin deaminase có khả năng khử amin Ara-C thành chất chuyển hóa 1-β-d-arabinofuranosyluracil (Ara-U, arauridin) không còn độc tính. Cytidin deaminase được tìm thấy ở dạng có hoạt tính cao trong nhiều tế bào, bao gồm cả một số loại tế bào ung thư. Enzym thoái giáng thứ hai là dCMP deaminase, chuyển Ara-CMP thành chất chuyển hóa Ara-UMP không hoạt tính. Tăng tổng hợp và lưu giữ Ara-CTP trong tế bào bạch cầu đi liền với việc kéo dài tác dụng trên bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy. Do đó, khả năng vận chuyển Ara-C của tế bào cũng có tác động tới đáp ứng lâm sàng. Vì nồng độ thuốc trong huyết tương giảm xuống rất nhanh dưới mức cần thiết để bão hòa vận chuyển và hoạt hóa các quá trình, chế độ liều cao (2 đến 3 g/m^2 mỗi 12 giờ, dùng 6 liều) đã được áp dụng để đạt được nồng độ trong huyết thanh cao hơn 20 đến 50 lần nhằm cải thiện kết quả điều trị. Cytarabin liều cao được dùng để điều trị bệnh bạch cầu khi dùng liều bình thường đã có tình trạng kháng thuốc tương đối.

Dược động học

Cytarabin không có tác dụng qua đường uống, chỉ dưới 20% liều được hấp thu qua đường tiêu hóa. Hiệu quả lâm sàng sau khi tiêm dưới da hay truyền tĩnh mạch liên tục tỏ ra tốt hơn so với cách tiêm một lượng lớn vào tĩnh mạch. Nguyên nhân có lẽ là vì phần lớn thuốc chưa kịp tác dụng lên tế bào ung thư trong máu đã bị phân bố rất nhanh ra ngoài vòng tuần hoàn ngay sau khi tiêm nhanh vào tĩnh mạch. Khi truyền tĩnh mạch liên tục, thuốc đạt được nồng độ tương đối hằng định trong huyết tương trong 8 - 24 giờ.

Cytarabin phân bố nhanh vào các mô và dịch cơ thể bao gồm gan, huyết tương, bạch cầu hạt ngoại vi. Sau khi tiêm tĩnh mạch, cytarabin qua hàng rào máu - não không nhiều, nhưng vì hoạt tính deaminase trong dịch não tủy thấp nên nồng độ thuốc đạt được sau khi tiêm truyền tĩnh mạch chậm hoặc tiêm vào ống sống được duy trì lâu hơn trong dịch não tủy so với huyết tương. Khi tiêm dưới da hoặc tiêm truyền tĩnh mạch liên tục, nồng độ thuốc trong dịch não tủy cao hơn so với khi tiêm tĩnh mạch nhanh và bằng khoảng 40 - 60% nồng độ trong huyết tương. Cytarabin có tỷ lệ gắn protein khoảng 15%, thể tích phân bố khoảng 0,7 lít/kg và độ thanh thải toàn phần khoảng 40 ml/phút/kg. Thuốc qua được nhau thai, nhưng không rõ cytarabin và chất chuyển hóa có phân bố vào sữa mẹ hay không. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc mất nhanh khỏi huyết tương với nửa đời ban đầu khoảng 10 phút và nửa đời thải trừ pha cuối khoảng 1 - 3 giờ. Sau khi tiêm vào ống tủy sống, nửa đời trong dịch não tủy khoảng 2 giờ. Cytarabin bị chuyển hóa nhanh và rộng chủ yếu ở gan (nhưng cũng có chuyển hóa tại thận, niêm mạc tiêu hóa, bạch cầu hạt và một ít tại các mô khác) bởi cytidin deaminase thành chất chuyển hóa không hoạt tính Ara-U. Sau phân bố pha đầu, hơn 80% lượng thuốc trong huyết tương dưới dạng Ara-U. Trong dịch não tủy, vì nồng độ cytidin deaminase thấp nên chỉ một lượng nhỏ cytarabin bị chuyển thành Ara-U. Trong tế bào, cytarabin được chuyển hóa bởi deoxycytidin kinase và các nucleotide kinase khác thành cytarabin triphosphat (Ara-CTP) là dạng có hoạt tính. Ara-CTP sau đó bị bất hoạt bởi pyrimidin nucleoside deaminase thành dẫn xuất uracil. Trong vòng 24 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh, tiêm bắp, tiêm dưới da, tiêm truyền tĩnh mạch liên tục hay tiêm vào ống tủy sống, khoảng 70 - 80% liều dùng được bài xuất qua nước tiểu, trong đó 90% dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính Ara-U và khoảng 10% dưới dạng cytarabin không bị chuyển hóa.

Thuốc tiêm cytarabin trong liposom là một dạng bào chế giải phóng chậm được dùng theo đường tiêm vào ống tủy sống. Thuốc đạt nồng độ đỉnh dưới dạng tự do trong cả não thất và vùng tủy thắt lưng sau 5 giờ tiêm cytarabin trong liposom vào ống tủy sống vùng thắt lưng hoặc vùng ổ não thất. Sau khi dùng theo đường này, thuốc trong tuần hoàn chung hầu như không đáng kể vì tỷ lệ chuyển từ dịch não tủy sang huyết tương rất chậm. Cytarabin dạng hỗn dịch liposom tiêm vào trong ống tủy sống có nửa đời thải trừ pha cuối khoảng 100 - 263 giờ. Sau khi tiêm liều chuẩn 50 mg, nồng độ cytarabin duy trì ở mức độc tế bào trung bình 12 ngày, do đó nên tránh chọc dò tủy sống nhắc lại.

Chỉ định

Cytarabin, phối hợp với một số thuốc chống ung thư khác như thioguanin và doxorubicin hay daunorubicin, được chỉ định chủ yếu để điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy ở người lớn và trẻ em. Thuốc cũng được chỉ định cho các bệnh bạch cầu cấp khác (bệnh bạch cầu cấp dòng lympho và giai đoạn cấp của bệnh bạch cầu mạn dòng tủy). Tiêm trong ống tủy sống được dùng để phòng và điều trị bệnh bạch cầu màng não. Liều cao được chỉ định để điều trị một số trường hợp đặc biệt bệnh bạch cầu kháng thuốc với liều thông thường.

Dạng thuốc cytarabin trong liposom tiêm trong ống tủy sống được chỉ định điều trị u lympho màng não.

Chống chỉ định

Đối với những người bệnh mẫn cảm với các chế phẩm chứa cytarabin.

Không dùng cho người nhiễm khuẩn màng não hoạt động.

Thận trọng

Cytarabin là thuốc có độc tính cao và chỉ số điều trị hẹp. Đáp ứng điều trị thường đi liền với độc tính. Phải dùng thuốc dưới sự giám sát của bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng các thuốc chống ung thư. Chỉ bác sĩ có kinh nghiệm dùng các chất chống ung thư theo đường tiêm vào trong ống tủy sống mới được sử dụng dạng

thuốc trong liposom.
Cytarabin là một thuốc ức chế mạnh tủy xương, vì vậy, cần thận trọng đối với những người bệnh bị suy tủy từ trước do thuốc. Người bệnh dùng cytarabin phải được theo dõi chặt chẽ, đồng thời cần được kiểm tra số lượng bạch cầu và tiểu cầu hàng ngày trong thời gian điều trị. Sau khi các tế bào non đã hết ở máu ngoại vi, phải thường xuyên làm tủy đồ. Phải chuẩn bị sẵn phương tiện để xử trí ngay các tai biến có thể gây tử vong do suy tủy như nhiễm khuẩn do giảm bạch cầu hạt và rối loạn những yếu tố bảo vệ khác, như chảy máu thứ phát do giảm tiểu cầu.
Cytarabin có thể gây tăng acid uric huyết do hủy nhanh các tế bào ung thư. Phải giám sát acid uric huyết của người bệnh.
Định kì kiểm tra chức năng gan, thận trong quá trình điều trị bằng cytarabin. Giảm liều đối với người bệnh suy giảm chức năng gan.
Khi điều trị liều cao, nguy cơ xuất hiện tác dụng phụ ở thần kinh trung ương sẽ cao đối với những người bệnh đã điều trị từ trước bằng hóa chất qua tiêm trong ống tủy sống hay đã được xạ trị; vì vậy không nên dùng quá liều 2 g/m^2 mỗi lần, tiêm truyền từ 1 đến 3 giờ, mỗi lần cách nhau 12 giờ, cho tới 12 lần.
Cần tránh điều trị cytarabin đồng thời với truyền bạch cầu hạt vì sẽ gây suy hô hấp nặng.
Không bao giờ được dùng các yếu tố tăng trưởng như GCSF (yếu tố kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt) trước hay trong thời gian hóa trị liệu chống ung thư vì chúng kích thích tiêu diệt các tế bào ở người bệnh. Do đó, chỉ được dùng các yếu tố kích thích tăng sinh này sau khi kết thúc dùng thuốc chống ung thư.
Khi dùng dạng cytarabin trong liposom, người bệnh cần phải được thông báo trước về tác dụng không mong muốn có thể gặp phải bao gồm đau đầu, nôn, buồn nôn, sốt cũng như dấu hiệu và triệu chứng sớm của ngộ độc thần kinh. Nên dùng dexamethason đồng thời khi khởi đầu mỗi chu trình điều trị bằng cytarabin trong liposom. Bệnh nhân cần được hướng dẫn cách thông báo cho bác sĩ biết nếu xuất hiện triệu chứng ngộ độc thần kinh hoặc nếu không dung nạp dexamethason theo đường uống. Bệnh nhân dùng cytarabin trong liposom tiêm trong ống tủy sống cần được giám sát chặt chẽ. Nếu độc tính trên thần kinh xuất hiện, cần giảm liều hoặc ngừng trị liệu. Mặc dù khi dùng theo đường tiêm trong ống tủy sống, dạng cytarabin trong tuần hoàn chung rất thấp nhưng khả năng độc với hệ tạo máu bao gồm giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu vẫn có thể xảy ra, vì thế bệnh nhân cần được theo dõi độc tính trên hệ tạo máu trong suốt quá trình điều trị bằng đường dùng này.

Thời kỳ mang thai
Cytarabin rất độc cho thai trong 3 tháng đầu thai kỳ, vì vậy được chỉ định nghiêm ngặt sau khi đã cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích cho mẹ và nguy cơ đối với con. Phụ nữ trong độ tuổi sinh nở cần được cảnh báo tránh mang thai trong thời gian dùng thuốc.

Thời kỳ cho con bú
Chưa có dữ liệu tin cậy về lượng cytarabin trong sữa mẹ. Tuy nhiên do độc tính cao, không nên cho con bú trong thời gian đang điều trị bằng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Phản ứng không mong muốn đối với cytarabin phụ thuộc vào liều lượng và liệu trình điều trị. Tác dụng không mong muốn chủ yếu của cytarabin là độc tính trên hệ tạo máu do ức chế tủy, phổ biến nhất là giảm bạch cầu thường xuất hiện sau 5 - 10 ngày sau dùng thuốc. Độc tính trên thần kinh và đường tiêu hóa thường nặng, đôi khi đe dọa tính mạng khi dùng liều cao.
Thường gặp, ADR >1/100
Toàn thân: Sốt.
Máu: Thiếu máu, bệnh nguyên hồng cầu khổng lồ, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.
Hệ thần kinh trung ương: Liệt 2 chi dưới khi tiêm vào trong ống tủy sống, viêm dây thần kinh, chóng mặt, kích động, trầm cảm, lo âu.
Tiêu hóa: Biếng ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, khó nuốt, trĩ, viêm niêm mạc.
Da: Ban đỏ, phát ban, ngứa, viêm mạch, rụng tóc.
Tim mạch: Viêm tĩnh mạch huyết khối, chậm nhịp tim, ngất.
Thần kinh cơ và xương: Yếu cơ, dáng đi bất thường, đau chi, run, giảm phản xạ, đau khớp, cứng cổ, bệnh thần kinh ngoại vi.
Tiết niệu: Nhiễm trùng đường tiểu, tiểu tiện không tự chủ được, bí tiểu.
Nội tiết và chuyển hóa: Mất nước, giảm kali, tăng đường huyết.
Gan: Những phản ứng gan hồi phục, tăng các transaminase.
Mắt: Viêm kết mạc xuất huyết hồi phục, nhìn mờ.
Hô hấp: Khó thở, ho.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Toàn thân: Đau đầu.
Thần kinh trung ương: Viêm dây thần kinh.
Với liều cao: Hội chứng tiểu não, thay đổi nhân cách, ngủ gà và hôn mê. Co giật sau khi tiêm vào trong ống tủy sống.
Cơ xương: Đau cơ.
Tim mạch: Viêm màng ngoài tim.
Da: Viêm mô dưới da ở chỗ tiêm, loét da, mày đay.
Bộ phận khác: Nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi.
Viêm tụy cấp đã được ghi nhận ở những người bệnh đã được điều trị bằng L-asparaginase trước khi dùng cytarabin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Quan trọng nhất là xử lý vấn đề suy tủy: Các biện pháp tích cực có thể cần thiết để chống nhiễm khuẩn và xuất huyết. Có thể cần truyền các sản phẩm của máu, truyền tiểu cầu để tránh giảm tiểu cầu gây xuất huyết.
Tiêm truyền liên tục cytarabin sẽ giảm bớt tác dụng phụ ở đường tiêu hóa so với tiêm tĩnh mạch. Nên dùng các corticosteroid tại chỗ để dự phòng viêm kết mạc xuất huyết, ví dụ dùng dexamethason 1% nhỏ mắt, mỗi 6 giờ nhỏ 1 - 2 giọt trong 2 - 7 ngày sau khi kết thúc điều trị bằng cytarabin. Có thể dùng GCSF (yếu tố kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt) nhưng chỉ được dùng sau khi kết thúc hóa trị liệu.
Đối với rụng tóc: Dùng garô da đầu, chườm đá lạnh để giảm nồng độ thuốc chống ung thư tới mức tối thiểu tại da đầu. Song phương pháp ít được sử dụng.
Có thể tránh hiện tượng tăng acid uric thứ phát do hội chứng ly giải u ở những người bệnh bị bệnh bạch cầu hoặc u lympho bằng cách thêm alopurinol vào phác đồ điều trị và uống nước đầy đủ nếu cần, có thể kiềm hóa nước tiểu.

Liều lượng và cách dùng
Có thể dùng cytarabin theo đường tiêm tĩnh mạch, truyền tĩnh mạch liên tục hay cách quãng, tiêm dưới da hoặc tiêm trong ống tủy sống. Liều lượng dựa vào đáp ứng và dung nạp của từng người bệnh.
Điều trị bạch cầu cấp dòng tủy: Điều trị cảm ứng để thuyên giảm bệnh bạch cầu cấp ở người lớn và trẻ em: Liều đơn trị liệu dạng thuốc thông thường: Truyền liên tục 6 mg/kg/ngày hoặc 200 mg/m^2/ngày, trong 5 ngày, các đợt điều trị cách nhau 2 tuần. Khi điều trị kết hợp với thuốc khác, có thể truyền liên tục 2 - 6 mg/kg/ngày (100 - 200 mg/m^2/ngày) hoặc chia thành 2 - 3 liều tiêm hay truyền tĩnh mạch, điều trị trong 5 - 10 ngày hay hàng ngày cho tới khi bệnh thuyên giảm. Liều duy trì, mặc dù có thay đổi, nhưng thường tiêm bắp hay dưới da một liều 1 - 1,5 mg/kg cách nhau 1 - 4 tuần. Hoặc có thể mỗi tháng tiêm tĩnh mạch hay truyền liên tục 1 - 6 mg/kg hoặc 70 - 200 mg/m^2/ngày trong 2 - 5 ngày.
Điều trị u lympho không Hodgkin trơ thuốc: Dùng liều cao dạng

cytarabin thông thường. Một phác đồ hay dùng là 2 - 3 g/m^2 tiêm truyền tĩnh mạch trong 1 - 3 giờ, cách 12 giờ một lần truyền, trong 2 đến 6 ngày (nghĩa là từ 4 - 12 liều). Dùng cytarabin liều cao phải rất cẩn thận và phải do thầy thuốc quen dùng phương pháp này.

Điều trị bệnh bạch cầu màng não và ung thư màng não: Tiêm trong ống tủy sống dạng cytarabin thông thường với liều phổ biến là 30 mg/m^2 một lần, cách nhau 4 ngày, cho tới khi dịch não tủy trở lại bình thường thì bổ sung thêm 1 liều. Để tiêm trong ống tủy sống không dùng dung môi có benzyl-alcol.

Điều trị u lympho màng não dùng dạng cytarabin trong liposom tiêm trong ống tủy sống: tiêm chậm trực tiếp vào khoang não thất hoặc chọc tủy sống vùng thắt lưng (1 đến 5 phút), điều trị cảm ứng 50 mg/lần, cách nhau 14 ngày, dùng 2 liều (tuần 1 và 3). Điều trị củng cố: 3 liều, mỗi liều cách nhau 14 ngày (tuần 5, 7 và 9), sau đó thêm 1 liều vào tuần 13. Điều trị duy trì: 4 liều, mỗi liều cách nhau 28 ngày (tuần 17, 21, 25 và 29). Khi thấy xuất hiện độc tính trên thần kinh liên quan đến thuốc, giảm liều xuống 25 mg. Ngừng dùng thuốc nếu độc tính vẫn còn. Bệnh nhân nên dùng dexamethason với liều 4 mg/lần, 2 lần/ngày (uống hoặc tiêm tĩnh mạch) khi bắt đầu một chu trình điều trị bằng cytarabin trong liposom. Sau khi tiêm trong tủy sống, người bệnh nên nằm yên khoảng 1 giờ.

Có thể không cần phải giảm liều ở những người bệnh bị giảm chức năng thận nhưng nên giảm liều đối với người suy gan. Một số hướng dẫn gợi ý, nếu có tăng transaminase hoặc bilirubin > 2 mg/dl nên giảm liều xuống một nửa, sau đó nếu hết biểu hiện độc tính trên gan có thể tăng liều lên.

Trong thời gian điều trị cần theo dõi số lượng bạch cầu và tiểu cầu. Nên ngừng thuốc nếu số lượng đó bị giảm nhanh hoặc giảm tới mức quá thấp (dưới 1 000/mm^3 đối với bạch cầu đa nhân trung tính và dưới 50 000/mm^3 đối với tiểu cầu).

Cách pha chế và sử dụng thuốc:

Dạng cytarabin thông thường: Có thể tiêm tĩnh mạch nhanh, truyền tĩnh mạch liên tục, tiêm dưới da hoặc tiêm trong ống tủy sống. Thuốc cũng có thể tiêm bắp hoặc tiêm truyền dưới da liên tục. Để tiêm tĩnh mạch, tiêm trong ống tủy sống, tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch, thuốc tiêm cytarabin dạng thông thường có thể pha loãng trong dung dịch tiêm tĩnh mạch như nước cất tiêm, dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9%. Chỉ các chế phẩm không có chất bảo quản của dạng cytarabin thông thường mới được tiêm trong ống tủy sống. Dạng cytarabin thông thường có alcol benzylic chỉ được tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da. Bột tiệt trùng cytarabin thông thường sau khi pha trong nước cất tiêm vô khuẩn có 0,945% alcol benzylic có thể dùng để tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da. Bột tiệt trùng thường được pha bằng cách thêm 5 ml dung môi vào lọ chứa 100 mg (20 mg/ml), hoặc 10 ml dung môi vào lọ chứa 500 mg (50 mg/ml), hoặc 10 ml dung môi vào lọ chứa 1 g (100 mg/ml), hoặc 20 ml dung môi vào lọ chứa 2 g (100 mg/ml). Liều cần thiết của dung dịch đã pha có thể tiêm tĩnh mạch hoặc có thể pha loãng tiếp với glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền tĩnh mạch. Thuốc pha trong dung môi có alcol benzylic không được tiêm trong ống tủy sống, không được dùng cho trẻ sơ sinh và không được dùng cho chế độ dùng liều cao. Cytarabin thường được tiêm trong ống tủy sống 5 - 15 ml, sau khi đã rút ra một thể tích tương đương dịch não tủy.

Dạng cytarabin trong liposom chỉ được tiêm trong ống tủy sống. Để tiêm vào trong ống tủy sống, dùng chính dạng cytarabin liposom có trên thị trường, không cần mà cũng không khuyến cáo phải pha hoặc hòa loãng. Dạng thuốc này không được có chất bảo quản. Những tiểu phân cytarabin có tỷ trọng lớn hơn dung môi nên có thể lắng đọng sau một thời gian. Các lọ thuốc tiêm cytarabin liposom cần để ở nhiệt độ phòng. Ngay trước khi rút thuốc khỏi lọ để dùng, lắc nhẹ hoặc lật ngược lọ thuốc để tạo thành hỗn dịch đồng nhất. Không được lắc mạnh. Thuốc tiêm cytarabin liposom khá độc, phải đi găng tay và thao tác cẩn thận. Nếu hỗn dịch cytarabin liposom tiếp xúc vào da, cần rửa ngay bằng xà phòng và nước; nếu tiếp xúc với niêm mạc, phải rửa thật sạch bằng nhiều nước. Thuốc tiêm cytarabin liposom chỉ được hút khỏi lọ ngay trước khi dùng trong vòng 4 giờ. Bỏ phần thuốc thừa không dùng đến và phải xử lý thích hợp. Không được trộn lẫn thuốc cytarabin liposom với bất cứ thuốc nào khác. Cytarabin liposom phải được tiêm trực tiếp vào dịch não tủy qua ổ não thất hoặc tiêm trực tiếp qua vùng thắt lưng vào trong ống tủy sống. Cần tiêm chậm trong 1 - 5 phút. Sau khi người bệnh được tiêm thuốc vào trong ống tủy sống vùng thắt lưng, thầy thuốc cần theo dõi các phản ứng không mong muốn của thuốc.

Cytarabin không độc đối với mô, vì vậy nếu lỡ tiêm ra ngoài mạch sẽ không nguy hiểm và không cần phải xử lý.

Tương tác thuốc

Khi 2 hay nhiều thuốc gây suy tủy (bao gồm cả chiếu tia) dùng đồng thời hoặc dùng liên tiếp với cytarabin, có thể xảy ra hiệp đồng, thuốc gây suy tủy mạnh hơn, do đó cần giảm liều cytarabin.

Có trường hợp dùng đồng thời cyclophosphamid với cytarabin liều cao để chuẩn bị ghép tủy đã gây tăng bệnh cơ tim dẫn đến tử vong.

Sử dụng cytarabin 48 giờ trước hoặc 10 phút sau khi bắt đầu điều trị bằng methotrexat có thể gây tác dụng hiệp đồng, tuy nhiên chưa có kết luận chắc chắn và cần phải điều chỉnh liều dựa vào theo dõi thường qui về huyết học.

Khi dùng đồng thời, fludarabin làm tăng nồng độ cytarabin trong tế bào.

Tránh dùng đồng thời các chất gây độc tế bào với clozapin vì làm tăng nguy cơ mất bạch cầu hạt.

Nên cẩn thận khi dùng cytarabin cùng với một vaccin, đặc biệt là với vắc xin virus sống vì cytarabin có thể làm suy giảm các cơ chế phòng vệ bình thường của cơ thể và sẽ làm giảm đáp ứng của kháng thể ở người bệnh đối với vắc xin. Khi bệnh bạch cầu đã thuyên giảm chỉ nên tiêm chủng vắc xin sống ít nhất 3 tháng sau đợt điều trị hóa chất lần cuối.

Cytarabin tương tác với gentamicin. Nghiên cứu trên những người bệnh đang dùng cytarabin và phải điều trị nhiễm khuẩn *K. pneumoniae* bằng gentamicin cho thấy thiếu sự đáp ứng điều trị nhanh chóng và do đó cần phải đánh giá lại hiệu quả của kháng sinh.

Trong khi điều trị với fluorocytosin, cytarabin ức chế tác dụng của thuốc này do làm giảm nồng độ trong huyết tương của fluorocytosin.

Các chất gây độc tế bào, trong đó có cytarabin làm giảm hấp thu qua đường tiêu hóa của digoxin. Nguyên nhân có thể là do các hóa chất chống ung thư tạm thời phá hủy niêm mạc ruột. Cần giám sát nồng độ digoxin trên những bệnh nhân dùng hóa trị liệu. Nên sử dụng digoxin dưới dạng viên nang chứa dịch lỏng hoặc elixir để giảm thiểu tương tác này vì thuốc sẽ được hấp thu tốt hơn.

Các chất gây độc tế bào cũng có thể làm giảm hấp thu phenytoin.

Độ ổn định và bảo quản

Các lọ bột cytarabin thông thường được bảo quản tránh ánh sáng ở nhiệt độ phòng 15 - 30 ^oC, tốt hơn là 25 ^0C. Dung dịch đã pha trong nước cất tiêm vô khuẩn có 0,945 alcol benzylic chứa 20, 50 hoặc 100 mg/ml ở pH khoảng 5 có thể bảo quản ở nhiệt độ phòng tới 48 giờ, nếu thấy có hiện tượng như sương mù thì không được dùng.

Thuốc tiêm liposom được bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 ^oC, tránh để đông lạnh và rung lắc mạnh. Thuốc tiêm liposom không chứa chất bảo quản nên dùng trong vòng 4 giờ sau khi rút thuốc khỏi lọ và không nên trộn lẫn với bất kì dạng thuốc nào.

Tương kỵ

Mặc dù trong y văn đã ghi cytarabin tương kỵ với dung dịch

fluorouracil và methotrexat nhưng một số nghiên cứu cho thấy cytarabin vẫn bền vững trong vài giờ khi hòa lẫn với methotrexat.

Quá liều và xử trí
Không có thuốc giải độc khi dùng quá liều cytarabin. Truyền tĩnh mạch 12 liều, mỗi liều 4,5 g/m^2, trong 1 giờ cách nhau 12 giờ, gây độc quá mức không hồi phục cho hệ thần kinh trung ương và chết. Dùng các liều đơn lên tới 3 g/m^2 tiêm tĩnh mạch nhanh không gây độc rõ rệt.
Để xử lý trường hợp quá liều và nhiễm độc cytarabin, cần phải ngừng điều trị, sau đó giải quyết vấn đề suy tủy bao gồm truyền máu toàn phần hay truyền tiểu cầu và điều trị bằng kháng sinh.
Thông tin về ngộ độc cấp cytarabin trong liposom còn rất hạn chế. Đã có trường hợp bệnh nhân bị tử vong sau 36 giờ dùng liều 125 mg đồng thời với xạ trị và trước đó được dùng methotrexat tiêm vào não thất. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho cytarabin trong liposom cũng như cytarabin được giải phóng ở dạng tự do. Trong trường hợp quá liều cytarabin tự do dùng theo đường tiêm trong ống tủy sống cần luân chuyển dịch não tủy bằng nước muối sinh lý đẳng trương. Nên cân nhắc phương pháp này khi quá liều cytarabin dạng hỗn dịch liposom. Chủ yếu là điều trị hỗ trợ và duy trì chức năng sống cho người bệnh.

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

Tên thương mại
Alexan.

DACARBAZIN

Tên chung quốc tế: Dacarbazine.

Mã ATC: L01AX04.

Loại thuốc: Chống ung thư

Dạng thuốc và hàm lượng
Lọ 100 mg, 200 mg, 500 mg dacarbazin để tiêm tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Dacarbazin là dimethyltriazen-imidazol-carboxamid (DTIC) có tác dụng chống ung thư. Thuốc đã từng được coi là một chất chống chuyển hóa, tác dụng bằng cách ức chế chuyển hóa purin và tổng hợp acid nucleic. Trong cơ thể, dacarbazin được chuyển hóa mạnh bởi hệ thống cytochrom P_{450} ở gan, nhờ phản ứng khử methyl. Sau đó dẫn xuất monomethyl tự tách ra thành 5-aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) và một hợp chất trung gian, có lẽ là diazomethan, chất này phân giải để tạo ra ion methyl carbonium. Ion này gắn vào các nhóm ái nhân trên acid nucleic và các đại phân tử khác; như vậy tác động như một tác nhân alkyl hóa. Vị trí 7 của guanin trên DNA đặc biệt dễ bị alkyl hóa.
Dacarbazin được coi là một tác nhân alkyl hóa, gây cản trở sự tổng hợp DNA, RNA và protein. Nhìn chung, thuốc có tác dụng mạnh nhất là ức chế tổng hợp RNA. Dacarbazin diệt các tế bào một cách chậm chạp và không thấy có tác dụng giảm miễn dịch ở người.
Dược động học
Dacarbazin ít được hấp thu bởi ống tiêu hóa. Sau khi được tiêm tĩnh mạch, thuốc nhanh chóng được phân bố, nửa đời huyết tương ban đầu là khoảng 20 phút, nửa đời sau cùng là khoảng 5 giờ. Thể tích phân bố lớn hơn lượng nước của cơ thể cho thấy thuốc có ở một số mô, có thể chủ yếu là ở gan. Chỉ có 5% thuốc gắn vào protein huyết tương. Dacarbazin qua được hàng rào máu - não với mức độ nhất định; nồng độ trong dịch não tủy bằng khoảng 14% nồng độ ở huyết tương. Dacarbazin bị chuyển hóa mạnh ở gan nhờ các isoenzym CYP1A2 và CYP2E1 của cytochrom P_{450} (và có thể bởi cả CYP1A1 của mô) thành chất chuyển hóa có hoạt tính 5-(3-methyl-1-triazeno)imidazol-4carboxamid (MTIC) rồi chất này tự phân giải thành chất chuyển hóa chính là 5-aminoimidazol-4-carboxamid (AIC). Sáu giờ sau khi tiêm, 40% lượng thuốc được đào thải qua nước tiểu, trong đó một nửa ở dạng không biến đổi. Thuốc được thanh thải khỏi huyết tương theo 2 pha; ở người có chức năng thận bình thường nửa đời của pha đầu là khoảng 19 phút, của pha cuối là 5 giờ. Ở người bệnh bị bệnh gan hoặc bệnh thận, nửa đời của thuốc bị kéo dài (tương ứng là 55 phút và 7,2 giờ).
Không biết rõ dacarbazin có vào nhau thai hoặc bài tiết qua sữa hay không.

Chỉ định
Dacarbazin được chỉ định dùng đơn độc trong điều trị ung thư hắc tố di căn, các ung thư mô liên kết (sarcom) và dùng phối hợp với các thuốc trị ung thư khác trong các ung thư biểu mô đại trực tràng, buồng trứng, vú, phổi, tinh hoàn, một số u đặc ở trẻ em, bệnh Hodgkin, u nguyên bào thần kinh, sarcom Kaposi và một số ung thư khác.

Chống chỉ định
Có tiền sử quá mẫn với dacarbazin này.
Phụ nữ mang thai hoặc sắp có thai, người mẹ cho con bú, người đã bị suy tủy nặng.

Thận trọng
Thuốc ra ngoài mạch khi tiêm tĩnh mạch có thể gây tổn thương mô và rất đau. Đau tại chỗ, cảm giác rát bỏng và kích ứng da ở nơi tiêm có thể dịu đi nếu được chườm nóng tại chỗ.
Tránh tiếp xúc với da và mắt khi dùng dacarbazin.

Thời kỳ mang thai
Khi dùng cho động vật, thuốc này gây ung thư biểu mô và quái thai, nhưng chưa có thông báo nào mô tả dùng dacarbazin gây ung thư hoặc quái thai trên người.
Tiếp xúc nghề nghiệp của phụ nữ đối với tác nhân chống ung thư trong khi mang thai có thể gây nguy hiểm cho thai nhi.
Nên dùng thuốc tránh thai trong khi điều trị và một tháng sau khi kết thúc điều trị.

Thời kỳ cho con bú
Chưa có dữ liệu. Tuy vậy trong thời gian điều trị với thuốc chống ung thư nên ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Suy tủy trước đây được coi là tác dụng phụ ng nghiêm trọng nhất. Nhưng thực tế suy tủy nghiêm trọng ít gặp ở những liều được khuyến cáo (điều trị 5 ngày với 200 - 300 mg/m^2/ngày). Suy tủy là tác dụng phụ nặng, đôi khi nguy hiểm đến tính mạng. Vì thế khi điều trị bằng dacarbazin cần liên tục kiểm tra công thức máu. Số lượng bạch cầu xuống thấp nhất thường vào khoảng 3 tuần sau khi bắt đầu điều trị.
Hoại tử gan gây tử vong cùng với tắc nghẽn huyết khối ồ ạt các tĩnh mạch nhỏ và trung bình ở một số người bệnh. Đây là tác dụng phụ rất nghiêm trọng. Transaminase tăng cao gặp ít nhất ở khoảng 50% số người bệnh. Nguy cơ độc tính trên gan gây chết người (ước tính khoảng 0,01%) cần được quan tâm đầy đủ khi điều trị.
Chán ăn, buồn nôn và nôn là các phản ứng phụ thường gặp nhất, chiếm hơn 90% số người bệnh, thường gặp khi bắt đầu điều trị, nhưng có thể giảm mức độ sau những ngày đầu.

Thường gặp, ADR > 1/100
Máu: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu (thường xuất hiện 2 - 4 tuần sau liều cuối cùng).
Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn.
Tác dụng khác: Đau ở chỗ tiêm tĩnh mạch.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Toàn thân: Tình trạng giống như cúm (sốt, đau cơ).
Da: Ngoại ban, ban đỏ.
Cơ: Liệt nhẹ mặt.
Tác dụng khác: Rụng tóc.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Toàn thân: Phản vệ.
Máu: Thiếu máu.
Tiêu hóa: Ỉa chảy.
Da: Nhạy cảm ánh sáng.
Thần kinh: Loạn cảm, lú lẫn, nhìn mờ, co giật, nhức đầu.
Gan (nguy kịch): Nhiễm độc gan gây chết người là hậu quả của huyết khối tắc tĩnh mạch gan và hoại tử tế bào gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Nếu người bệnh không ăn không uống quá nhiều trong khoảng 4 - 6 giờ trước khi điều trị, có thể giảm mức độ buồn nôn và nôn. Các thuốc chống nôn cũng có tác dụng tốt nếu được dùng trước khi tiêm dacarbazin. Tình trạng giống cúm thường xảy ra 1 tuần sau liều đơn dacarbazin, thường kéo dài 1 - 3 tuần và có thể trở lại sau lần điều trị tiếp bằng dacarbazin.

Liều lượng và cách dùng
Chỉ được dùng dacarbazin cho bệnh nhân nằm viện, dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm về hóa trị liệu ung thư và được theo dõi sát sao về chức năng tạo máu. Liều dùng dựa trên đáp ứng lâm sàng và dung nạp thuốc của bệnh nhân nhằm thu được hiệu quả điều trị tối ưu với tác dụng phụ ít nhất. Cần chú ý phòng và điều trị chứng nôn cấp và muộn cho bệnh nhân.
Dacarbazin được dùng theo đường tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Dacarbazin để tiêm phải được chuẩn bị trong điều kiện vô khuẩn, và khi tiêm cho người bệnh phải do những người đã được huấn luyện kỹ thực hiện. Khi thuốc rớt ra ngoài, kỹ thuật viên cần đi găng tay lau chùi sạch thuốc bị rơi vãi bằng bọt biển, vứt bọt biển vào túi chất dẻo và rửa bằng nước nhiều lần vùng rơi vãi thuốc. Các túi bằng chất dẻo đựng bọt biển bẩn cần hàn kín rồi đem đốt đi và đồng thời hủy các bao tay. Trường hợp truyền thuốc ra ngoài mạch, thường đau và có nguy cơ hoại tử, cần ngừng truyền ngay lập tức và tiếp tục truyền qua tĩnh mạch khác.
Dacarbazin 100 mg/lọ được pha với 9,9 ml nước cất pha tiêm; dacarbazin 200 mg/lọ được pha với 19,7 ml nước cất pha tiêm để được dung dịch có 10 mg/ml dacarbazin có pH 3,0 đến 4,0. Liều tính toán từ dung dịch này được hút vào bơm tiêm rồi tiêm tĩnh mạch trong vòng 1 - 2 phút. Có thể pha loãng tiếp dung dịch này bằng dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền tĩnh mạch trong vòng 15 - 30 phút để đỡ đau hơn.
Điều trị ung thư ác tính: Liều thường dùng: Truyền tĩnh mạch 2 - 4,5 mg/kg/ngày, trong 10 ngày. Có thể nhắc lại cứ 4 tuần 1 đợt. Một cách dùng khác là theo liều 250 mg/m^2 diện tích cơ thể/ngày, Truyền tĩnh mạch trong 5 ngày, có thể nhắc lại cứ 3 tuần 1 đợt. Liều dùng cho trẻ em: chưa được xác định. Có thể truyền dacarbazin vào động mạch vùng có u để làm tăng nồng độ thuốc được đưa trực tiếp đến khối u.
Điều trị bệnh Hodgkin: Dùng kết hợp dacarbazin với các thuốc trị ung thư khác: Với người lớn: Truyền tĩnh mạch liều 150 mg/m^2 diện tích cơ thể/ngày, trong 5 ngày, có thể nhắc lại cứ 4 tuần 1 đợt; hoặc truyền tĩnh mạch 375 mg/m^2 diện tích cơ thể/ngày, vào ngày thứ nhất khi dùng kết hợp với thuốc khác, cứ 15 ngày nhắc lại 1 lần.
Điều trị sarcom mô mềm: 250 mg/m^2/ngày (thường kết hợp với doxorubicin) trong 5 ngày; cứ mỗi 3 tuần nhắc lại 1 đợt.

Tương tác thuốc
Các chất gây cảm ứng enzym gan như barbiturat, rifampicin, phenytoin có thể thúc đẩy sự hoạt hóa dacarbazin thành aminoimidazol - carboxamid. Dacarbazin ức chế xanthin oxidase và có khả năng hoạt hóa các thuốc như mercaptopurin, azathioprin, alopurinol. Dacarbazin có thể gây hại cho đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin và tăng các tác dụng không mong muốn của vắc xin. Người bệnh dùng dacarbazin không nên tiêm chủng các vắc xin sống.
Dacarbazin có thể làm giảm tác dụng của levodopa.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản các ống thuốc bột được 3 năm trong điều kiện nhiệt độ 2 - 8 ^oC và tránh ánh sáng.
Dung dịch 10 mg/ml trong nước cất tiêm vô trùng bảo quản ở 4 ^oC ổn định được 72 giờ; ở nhiệt độ phòng bình thường ổn định được 8 giờ.
Dung dịch được pha loãng từ dung dịch 10 mg/ml với glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% ổn định tới 24 giờ nếu được bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 ^oC hoặc tới 8 giờ ở nhiệt độ phòng, có độ chiếu sáng bình thường.

Tương kỵ
Dacarbazin tương kỵ với hydrocortison natri succinat, nhưng không tương kỵ với hydrocortison natri phosphat.
Dung dịch dacarbazin đậm đặc (25 mg/ml) tương kỵ với heparin.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Suy tủy xương và các tác dụng trên hệ tiêu hóa như buồn nôn, nôn, ỉa chảy có thể xảy ra.
Xử trí: Ngừng dùng dacarbazin và truyền máu đối với suy tủy xương.

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

DACTINOMYCIN

Tên chung quốc tế: Dactinomycin.

Mã ATC: L01DA01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư (thuộc nhóm kháng sinh chống ung thư).

Dạng thuốc và hàm lượng
Bột pha tiêm: 500 microgam dactinomycin để hòa tan trong 1,1 ml nước vô khuẩn để tiêm không có các chất bảo quản.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Dactinomycin là một thuốc chống ung thư. Thuốc ức chế tăng sinh tế bào bằng cách tạo nên phức hợp vững bền với DNA và gây cản trở tổng hợp RNA phụ thuộc DNA. Tổng hợp protein và DNA cũng bị ức chế nhưng cần phải có nồng độ dactinomycin cao hơn so với ức chế tổng hợp RNA. Thuốc có thể tăng cường tác dụng độc tế bào của liệu pháp tia xạ. Dactinomycin cũng có tác dụng ức chế miễn dịch và cũng có một số hoạt tính làm giảm calci huyết tương tự như plicamycin.
Dactinomycin ức chế nhanh tăng sinh tế bào bình thường và tế bào ung thư và là một trong số những thuốc chống ung thư mạnh nhất

được biết. Trên động vật thực nghiệm, tuyến ức, lách, và các tổ chức bạch mạch khác teo nhỏ.

Dược động học

Dactinomycin được hấp thu kém ở đường tiêu hóa. Thuốc rất kích ứng nên phải tiêm tĩnh mạch. Sau khi tiêm tĩnh mạch, dactinomycin phân bố nhanh vào các mô, có nồng độ cao ở tủy xương và các tế bào có nhân, bao gồm cả bạch cầu hạt và lymphocyt.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm nhanh trong giờ đầu nhưng sau đó giảm chậm, nửa đời huyết tương cuối cùng vào khoảng 36 giờ. Thuốc ít bị chuyển hoá và bài tiết chậm vào nước tiểu và mật. Thuốc không qua hàng rào máu - não nhưng có lẽ qua nhau thai. Khoảng 30% liều thuốc đào thải vào nước tiểu và phân trong 9 ngày; thuốc đào thải vào nước tiểu chủ yếu dưới dạng không đổi. Chưa biết thuốc có vào sữa mẹ hay không.

Chỉ định

Dactinomycin được chỉ định dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc khác trong phác đồ đa hóa trị liệu, phối hợp với phẫu thuật và/ hoặc xạ trị để điều trị các u lá nuôi thời kỳ thai nghén ở nữ (ung thư nhau, u tuyến màng đệm), u Wilms, sarcom Kaposi, sarcom Ewing và sarcom mô mềm ở trẻ em (sarcom cơ vân), carcinom tinh hoàn không phải u tinh giai đoạn muộn.

Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng dactinomycin ở người mắc thủy đậu, zona vì có thể xảy ra bệnh toàn thân nặng, thậm chí tử vong. Không nên dùng cho trẻ em dưới 6 tháng tuổi vì rất nhạy cảm với độc tính của dactinomycin (bệnh viêm tắc tĩnh mạch gan có thể gây tử vong, đặc biệt ở trẻ em dưới 4 tuổi). Chống chỉ định dùng dactinomycin cho người mẫn cảm với thuốc hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Thuốc chỉ được dùng dưới sự giám sát thường xuyên của thầy thuốc có kinh nghiệm trong liệu pháp dùng các thuốc độc tế bào, vì dactinomycin là thuốc rất độc, có chỉ số điều trị thấp.

Phải hết sức thận trọng để tránh thuốc thoát mạch khi tiêm, cho nên thường dùng cách cho qua một ống thông để truyền tĩnh mạch chảy nhanh.

Phải đếm số lượng tiểu cầu và bạch cầu hàng ngày để phát hiện suy tủy; nếu một trong hai số lượng đó giảm nhiều, phải ngừng thuốc cho tới khi phục hồi lại.

Cần thông báo cho người bệnh phải đến thầy thuốc khi thấy sốt 38 ^{o}C hoặc hơn, và phải tránh xa người mắc bệnh cúm hoặc cảm lạnh (nguy cơ nhiễm khuẩn tăng).

Phải tăng cường chăm sóc miệng để giảm thiểu tác dụng viêm miệng.

Phải dùng dactinomycin thận trọng khi phối hợp với xạ trị vì hay có hồng ban sớm ở vùng da lành, niêm mạc miệng, họng; vùng chiếu tia xẫm màu, phù, bong da, phỏng nước đôi khi hoại tử. Viêm miệng, viêm lưỡi, đặc biệt thận trọng trong 2 tháng đầu sau xạ trị ở vùng bên phải để điều trị u Wilms vì đã có gan to, tăng AST (SGOT), cổ trướng ở một số người bệnh.

Thận trọng khi dùng dactinomycin cho người cao tuổi vì có nguy cơ lớn bị suy tủy. Người cao tuổi thường có chức năng gan, thận kém nên phải hết sức thận trọng.

Dactinomycin có thể gây ung thư thứ phát: Bệnh bạch cầu đã gặp ở người điều trị bằng xạ trị phối hợp với thuốc chống ung thư như dactinomycin.

Thời kỳ mang thai

Có nguy cơ sinh quái thai do độc tính của thuốc, đặc biệt trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Trong khi mang thai, chỉ dùng hóa liệu pháp chống ung thư khi có chỉ định thật sự cần thiết, sau khi đã cân nhắc kỹ giữa nguy cơ cho thai nhi và lợi ích cho người mẹ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông báo nào nói về dactinomycin dùng trong thời gian cho con bú ở người hoặc lượng thuốc bài tiết vào sữa mẹ, nếu có; tuy rằng trọng lượng phân tử tương đối cao của thuốc (khoảng 1 255) có thể ngăn cản thuốc bài tiết vào sữa, song phụ nữ dùng thuốc vẫn không được cho con bú vì nguy cơ tiềm năng tác dụng phụ rất nặng cho con.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của thuốc chống ung thư thông thường gồm buồn nôn và nôn, thường qua một cơ chế trung ương, và đôi khi rất nặng. Buồn nôn và nôn thường xảy ra vài giờ sau khi dùng thuốc và có thể kéo dài tới 24 giờ. Tuy nhiên, nhiều ADR của dactinomycin là do tác dụng kéo dài của thuốc. Độc tính huyết học là một trong những tác dụng không mong muốn chính, làm hạn chế liều dùng của dactinomycin và thường xảy ra từ 1 đến 7 ngày sau khi hoàn thành một liệu trình dactinomycin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Huyết học: Giảm số lượng tiểu cầu.

Toàn thân: Mệt mỏi, khó chịu.

Tại chỗ: Đau và đỏ ở vùng tiêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Tiêu hóa: Chán ăn, viêm miệng, viêm môi, viêm lưỡi, ỉa chảy.

Da: Rụng tóc, loét và hoại tử nếu thoát mạch.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Gan: Gan to, cổ trướng, tăng nồng độ AST (SGOT) huyết thanh, viêm gan.

Phản ứng dạng phản vệ.

Tác dụng khác: Đau cơ, giảm calci huyết, li bì, sốt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thuốc chống nôn có thể có hiệu quả để phòng hoặc điều trị buồn nôn và nôn. Nếu xuất hiện viêm miệng, ỉa chảy khi dùng dactinomycin, đặc biệt khi phối hợp với các thuốc chống ung thư khác, phải ngừng thuốc cho tới khi hết các triệu chứng trên. Phải tăng cường vệ sinh răng miệng để giảm thiểu tác dụng viêm miệng. ADR nghiêm trọng và phổ biến nhất là ức chế tủy xương và ức chế miễn dịch. Người bệnh có thể có nguy cơ rất cao nhiễm khuẩn nặng và lan tỏa. Cần hướng dẫn người bệnh phải báo ngay cho thầy thuốc nếu có sốt, đau họng, chảy máu hoặc bầm tím bất thường xảy ra. Phải đếm số lượng tiểu cầu và bạch cầu hàng ngày trong quá trình điều trị bằng dactinomycin để phát hiện ức chế tủy xương nặng. Ức chế tủy xương thường xảy ra 1 - 7 ngày sau khi hoàn thành đủ một liệu trình. Số lượng bạch cầu và tiểu cầu thấp nhất vào 14 - 21 ngày sau liệu trình và số lượng bạch cầu và tiểu cầu thường trở lại bình thường trong vòng 21 - 25 ngày. Phải giám sát chặt chẽ huyết học. Nếu có suy tủy nặng, nhất là khi phối hợp với các thuốc chống ung thư khác, phải ngừng thuốc cho đến khi hết các biểu hiện đó. Gần đây, đã có các biện pháp sử dụng các yếu tố kích thích quần thể tế bào để thúc đẩy tạo thành các tế bào máu thay thế. Các biện pháp tích cực (kháng sinh hoặc truyền các sản phẩm máu) có thể cần thiết để chống nhiễm khuẩn hoặc chảy máu.

Thông thường, nên tránh phối hợp xạ trị với dactinomycin để điều trị u Wilms, trừ khi thật cần thiết.

Tại chỗ: Nếu thấy có bất cứ dấu hiệu thoát mạch nào, phải ngừng ngay và thay vị trí tiêm. Nếu nghi có thoát mạch, chườm đá gián

đoạn vào vùng bị tổn thương trong 15 phút, ngày 4 lần, trong 3 ngày. Nếu phỏng nước, loét, đau kéo dài, có thể cần phải cắt lọc rộng, sau đó vá da.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Dactinomycin chỉ tiêm tĩnh mạch. Thuốc rất kích ứng các mô, và do đó, không được tiêm bắp hoặc dưới da. Phải cẩn thận để thuốc không thoát mạch. Pha 1,1 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ bột chứa 500 microgam dactinomycin để được khoảng 500 microgam/ml, tiêm tĩnh mạch trong vài phút.

Liều lượng: Để đạt được kết quả điều trị tối ưu với ADR thấp nhất, liều lượng dactinomycin phải căn cứ vào đáp ứng lâm sàng và huyết học, dung nạp thuốc ở người bệnh, đã hay không dùng hóa trị liệu khác hoặc xạ trị. Liều lượng phải tính theo diện tích da của cơ thể ở người béo hoặc phù. Nếu dùng xạ trị hoặc hóa trị liệu khác đồng thời hoặc trước khi cho dactinomycin, liều lượng dactinomycin cần phải giảm. Dactinomycin phải cho theo từng liệu trình ngắn, cách nhau 2 - 3 tuần và liều lượng tiêm tĩnh mạch cho mỗi liệu trình ở người lớn hoặc trẻ em phải không được quá 15 microgam/kg hoặc 400 - 600 microgam/m^2 hàng ngày, trong 5 ngày. Người lớn liều thường dùng tiêm tĩnh mạch: 500 microgam hàng ngày, tối đa trong 5 ngày.

Trẻ em liều thường dùng tiêm tĩnh mạch: 15 microgam/kg (tối đa 500 microgam) mỗi ngày, trong 5 ngày.

U Wilms: Dactinomycin 15 microgam/kg/ngày trong 5 ngày thường phối hợp với thuốc hoá trị liệu khác.

Sarcom cơ vân: 15 microgam/kg/ngày trong 5 ngày, phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác trong nhiều phác đồ điều trị.

Sarcom Ewing: Tuy dactinomycin vẫn được ghi dùng trong hóa trị liệu để điều trị Sarcom Ewing, nhưng hiện nay ít dùng. Hóa trị liệu chuẩn hiện nay gồm có vincristin, doxorubicin, và cyclophosphamid xen kẽ với ifosfamid và etoposid.

U lá nuôi: Khi dùng đơn trị liệu: 12 microgam/kg/ngày, trong 5 ngày. Nếu phối hợp với etoposid, methotrexat, acid folinic, vincristin, cyclophosphamid và cisplatin, liều dactinomycin là 500 microgam tiêm tĩnh mạch vào ngày 1 và 2 đã được dùng.

Ung thư tinh hoàn không phải u tinh có di căn: Dactinomycin đã được dùng với liều 1 000 microgam/m^2 tiêm tĩnh mạch vào ngày 1 trong một phác đồ có cyclophosphamid, bleomycin, vinblastin và cisplatin.

Liệu pháp tiêm truyền cô lập khu vực: Liều truyền thông thường: 50 microgam/kg đối với tiểu khung hoặc chi dưới và 35 microgam/kg đối với chi trên. Liều dactinomycin có thể cần phải giảm ở người béo hoặc trước đó đã dùng hóa trị liệu hoặc xạ trị.

Tương tác thuốc

Có thể xảy ra phản ứng nặng nếu dùng liều cao cả dactinomycin và xạ trị, hoặc nếu người bệnh đặc biệt nhạy cảm với liệu pháp phối hợp như vậy. Tiêm phòng đậu mùa hoặc các vắc xin sống khác có thể dẫn đến bệnh lan toàn thân đôi khi gây tử vong.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 40 °C, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng. Không để đông lạnh.

Tương kỵ

Dactinomycin gắn vào màng ester celulose dùng trong một số màng lọc. Như vậy, tránh dùng màng lọc khi phối hợp với dactinomycin.

Quá liều và xử trí

Khi dùng dactinomycin quá liều, phải ngừng thuốc ngay. Biểu hiện quá liều gồm có buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm miệng, loét đường tiêu hóa, ức chế tạo máu mạnh, suy thận cấp và tử vong.

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Chưa có thuốc giải độc, nhưng có thể dùng natri thiosulfat 25% với liều 1,6 ml trong 3 ml nước pha tiêm như là thuốc giải độc được khuyến cáo. Nên kiểm tra thường xuyên chức năng thận, gan và tủy xương.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Acmices.

DALTEPARIN

Tên chung quốc tế: Dalteparin.

Mã ATC: B01AB04.

Loại thuốc: Thuốc chống đông; heparin trọng lượng phân tử thấp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm chứa natri dalteparin tính theo đơn vị quốc tế kháng yếu tố Xa (đv): 2 500 đv/0,2 ml; 5 000 đv/0,2 ml; 7 500 (đv)/0,3 ml; 10 000 (đv)/1 ml; 95 000 (đv)/ 9,5 ml; 95 000 (đv)/3,8 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dalteparin là một heparin giải trùng hợp, được chế tạo bằng cách giáng vị heparin không phân đoạn có nguồn gốc từ niêm mạc ruột lợn bằng acid nitrơ. Dalteparin có tác dụng chống huyết khối bằng cách hoạt hóa antithrombin để tăng ức chế yếu tố Xa và thrombin. Dalteparin ức chế chủ yếu yếu tố đông máu Xa, trong khi chỉ ảnh hưởng ít đến thời gian đông máu.

Dalteparin (tiêm dưới da mỗi ngày 2 500 đơn vị) ít nhất cũng có hiệu quả bằng heparin không phân đoạn (tiêm dưới da mỗi ngày 2 lần, mỗi lần 5 000 đơn vị) trong dự phòng huyết khối nghẽn mạch ở người bệnh phải phẫu thuật bụng có nhiều nguy cơ.

Hiệu quả của dalteparin dường như phụ thuộc vào liều lượng.

Dược động học

Nồng độ đỉnh trung bình của hoạt tính kháng yếu tố Xa trong huyết tương sau khi tiêm dưới da liều duy nhất 2 500 và 5 000 đvqt tương ứng là 0,19 ± 0,04 và 0,41 ± 0,07 đvqt/ml và đạt được sau khoảng 4 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối, đo bằng hoạt tính kháng yếu tố Xa là 87 ± 6%. Hoạt tính đỉnh của kháng yếu tố Xa tăng theo tuyến tính nhiều hay ít cùng với liều trên cùng phạm vi liều lượng. Không có tích lũy đáng kể hoạt tính kháng yếu tố Xa khi tiêm dưới da liều 100 đvqt/kg ngày 2 lần, cho tới 7 ngày.

Thể tích phân bố đối với hoạt tính kháng yếu tố Xa của dalteparin là 40 - 60 ml/kg. Độ thanh thải trung bình trong huyết tương của hoạt tính kháng yếu tố Xa của dalteparin ở người bình thường tự nguyện sau khi tiêm tĩnh mạch liều duy nhất 30 và 120 đvqt hoạt tính kháng yếu tố Xa/kg tương ứng là 24,6 ± 5,4 và 15,6 ± 2,4 ml/giờ/kg tương ứng. Nửa đời trung bình tương ứng là 1,47 ± 0,3 và 2,5 ± 0,3 giờ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 40 và 60 đvqt/kg, nửa đời thải trừ cuối cùng trung bình tương ứng là 2,1 ± 0,3 và 2,3 ± 0,4 giờ. Nửa đời thải trừ dài hơn rõ rệt (3 đến 5 giờ) sau khi tiêm dưới da, có thể do hấp thu chậm. So sánh với heparin không phân đoạn, dalteparin có sinh khả dụng lớn hơn sau khi tiêm dưới da và có nửa đời dài hơn, nên cho phép tiêm ít lần hơn.

Ở người suy thận mạn cần phải lọc máu, nửa đời thải trừ cuối cùng trung bình của hoạt tính kháng yếu tố Xa dài hơn nhiều so với ở người tự nguyện khỏe mạnh, do đó có thể có tích lũy nhiều hơn ở người bệnh này.

Chỉ định

Dalteparin được dùng để dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu sau phẫu thuật có thể dẫn đến nghẽn mạch phổi ở người bệnh phải phẫu thuật ổ bụng (phẫu thuật chung, phụ khoa, tiết niệu) có nguy cơ biến chứng huyết khối nghẽn mạch, phải phẫu thuật thay khớp háng. Những người bệnh có nguy cơ biến chứng huyết khối nghẽn mạch bao gồm người trên 40 tuổi, người béo phì, người phải phẫu thuật cần gây mê trong thời gian hơn 30 phút, và người có thêm những yếu tố gây nguy cơ như có bệnh ác tính, hoặc tiền sử về huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc nghẽn mạch phổi. Những yếu tố khác gây nguy cơ gồm bất động kéo dài hoặc bại liệt, giãn tĩnh mạch, suy tim sung huyết, nhồi máu cơ tim, gãy xương chậu, háng, hoặc chi dưới, và có thể cả liệu pháp estrogen liều cao. Ngoài ra, những thay đổi bẩm sinh hoặc mắc phải về cơ chế cầm máu ví dụ trạng thái tăng đông máu (làm cho những người bệnh này dễ bị huyết khối nghẽn mạch) trở nên nghiêm trọng hơn khi phẫu thuật.

Dalteparin được dùng theo đường tĩnh mạch trong quá trình thẩm phân máu nhằm ngăn chặn huyết khối trong hệ thống tuần hoàn ngoài cơ thể.

Dalteparin còn được dùng đồng thời với aspirin hoặc/và các trị liệu khác (ví dụ: nitrat, thuốc chẹn beta-adrenergic, clopidogrel, glycoprotein tiểu cầu [GP] IIb/thuốc ức chế IIIa-receptor) để làm giảm nguy cơ bị thiếu máu cơ tim cấp ở người bệnh có hội chứng mạch vành cấp tính không có đoạn ST bị chênh cao.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với dalteparin, hoặc với heparin và những heparin có trọng lượng phân tử thấp khác, hoặc những chế phẩm từ lợn.

Bệnh mạch não hoặc đang có chảy máu khác, phình mạch não.

Giảm tiểu cầu kết hợp với thử nghiệm *in vitro* dương tính về kháng thể kháng tiểu cầu với sự có mặt của thuốc.

Tăng huyết áp nặng không được kiểm soát.

Chống chỉ định dùng đồng thời heparin có trọng lượng phân tử thấp và kỹ thuật gây tê vào trục não tủy (tủy sống/ngoài màng cứng), hoặc thủ thuật chọc tủy sống (vì nguy cơ khối tụ máu và thương tổn thần kinh, liệt lâu dài hoặc vĩnh viễn).

Thận trọng

Phải loại trừ khả năng rối loạn chảy máu tiềm ẩn trước khi bắt đầu liệu pháp dalteparin. Phải sử dụng dalteparin hết sức thận trọng ở người bệnh có nguy cơ cao về chảy máu, người bệnh mới sinh đẻ, hoặc giảm tiểu cầu, khuyết tật tiểu cầu, hoặc có tiền sử giảm tiểu cầu do heparin, viêm hoặc tràn dịch màng ngoài tim, nhiễm khuẩn màng trong tim, rối loạn chảy máu bẩm sinh hoặc mắc phải, loét đang hoạt động và bệnh loạn tái tạo mạch dạ dày - ruột, đột quỵ chảy máu, hoặc mới phẫu thuật não, cột sống, hoặc mắt, bệnh võng mạc đái tháo đường, suy giảm chức năng gan hoặc thận, mới chọc tủy sống thắt lưng, viêm mạch, dùng đồng thời với aspirin.

Giảm bất thường hematocrit hoặc huyết áp có thể cho biết có chảy máu và phải nhanh chóng đánh giá để xác định nơi chảy máu.

Phải theo dõi thường xuyên người bệnh dùng heparin có trọng lượng phân tử thấp về những dấu hiệu và triệu chứng tổn thương thần kinh khi gây tê trục thần kinh (gây tê tủy sống/ngoài màng cứng) hoặc khi chọc tủy sống.

Vì nguy cơ chảy máu tăng, phải dùng cẩn thận dalteparin ở người bệnh đang được điều trị với thuốc uống chống đông và/hoặc thuốc ức chế kết tập tiểu cầu.

Tăng AST và ALT gấp 3 lần giới hạn trên mức bình thường mà không kèm theo triệu chứng, đã gặp tương ứng ở 1,7 và 4,3% người bệnh đang điều trị bằng dalteparin. Sự tăng aminotransferase rõ rệt này cũng thấy ở người bệnh điều trị bằng heparin và các heparin có trọng lượng phân tử thấp khác, sau đó lại hoàn toàn hồi phục và hiếm khi kèm theo tăng bilirubin máu. Vì việc xác định aminotransferase là quan trọng trong chẩn đoán phân biệt nhồi máu cơ tim, bệnh gan và nghẽn mạch phổi, nên tăng aminotransferase do các thuốc như dalteparin phải được nhận định một cách thận trọng.

Phải thận trọng khi dùng dalteparin, vì có khả năng tăng kali huyết. Heparin đã làm tăng kali huyết do tác động đến aldosteron.

Thời kỳ mang thai

Dalteparin đã được dùng ở một số ít phụ nữ trong 3 tháng giữa hoặc 3 tháng cuối của thời kỳ mang thai để dự phòng hoặc điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu mà không thấy thuốc đi qua nhau thai và không có biểu hiện rõ rệt về tác dụng không mong muốn đối với thai hoặc đối với mẹ. Tuy vậy, cho tới nay còn ít công trình nghiên cứu đầy đủ và được kiểm tra về việc dùng dalteparin ở người mang thai, vì vậy chỉ nên dùng dalteparin cho người mang thai trong trường hợp thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ dalteparin phân bố vào sữa mẹ. Mặc dù một công trình nghiên cứu đã đánh giá lượng thuốc trong sữa đó không ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng, nhưng vẫn phải dùng dalteparin thận trọng cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dalteparin thường được dung nạp tốt. Mặc dù những tác dụng không mong muốn đối với dalteparin thường nhẹ, nhưng trong thử nghiệm lâm sàng đã phải ngừng thuốc ở khoảng 1 - 5% người bệnh dùng dalteparin, chủ yếu vì biến chứng chảy máu. Biến chứng chảy máu nhẹ với dalteparin có tỷ lệ tương tự hoặc thấp hơn so với heparin không phân đoạn. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của dalteparin là bọc máu ở nơi tiêm.

Thường gặp, ADR > 1/100

Huyết học: Chảy máu, bọc máu do vết thương.

Tại chỗ: Đau ở nơi tiêm, khối tụ máu nơi tiêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Sốt dị ứng.

Da: Ngứa, ban, ban bọng nước, hoại tử da.

Huyết học: Giảm tiểu cầu.

Tại chỗ: Phản ứng ở nơi tiêm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Khác: Phản ứng kiểu phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra huyết khối nghẽn mạch mặc dù đã điều trị dự phòng bằng dalteparin, phải ngừng thuốc và sử dụng liệu pháp thích hợp.

Nếu xảy ra chảy máu nghiêm trọng, phải dùng protamin sulfat ngay lập tức.

Nếu thấy có tổn thương thần kinh, cần phải điều trị khẩn cấp.

Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân có giảm tiểu cầu (bất kể mức độ nào) khi dùng dalteparin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Dalteparin được tiêm dưới da sâu; *Không được tiêm thuốc vào bắp thịt.* Người bệnh phải ở tư thế ngồi hoặc nằm ngửa trong khi tiêm thuốc. Tiêm vào vùng xung quanh rốn tuần tự theo hình chữ U, vào phía ngoài trên của đùi, hoặc vào vùng tứ giác ngoài trên của mông; hàng ngày phải thay đổi xen kẽ những nơi tiêm. Khi tiêm natri dalteparin vào vùng chung quanh rốn hoặc vào đùi, phải chọc

kim tiêm vào một nếp gấp da tạo nên giữa ngón cái và ngón trỏ; giữ da cho tới khi rút kim tiêm. Khi tiêm natri dalteparin, cắm toàn bộ chiều dài của kim tiêm vào nơi tiêm, theo một góc 45 - 90 º.

Liều lượng:

Không thể thay natri dalteparin bằng heparin không phân đoạn hoặc bằng heparin trọng lượng phân tử thấp khác trên cơ sở liều lượng như nhau: Một đơn vị cho một đơn vị (hoặc mg cho mg). Liều lượng natri dalteparin được biểu thị bằng đơn vị quốc tế kháng - yếu tố Xa (đvqt). Mỗi mg natri dalteparin tương đương với 156,25 đơn vị quốc tế. Để dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu sau phẫu thuật bụng ở người có nguy cơ biến chứng huyết khối tắc mạch từ vừa đến cao, liều natri dalteparin thường dùng là tiêm dưới da 2 500 đơn vị mỗi ngày. Liều đầu tiên phải tiêm 1 - 2 giờ trước phẫu thuật. Tiêm tiếp liều natri dalteparin 2 500 đơn vị mỗi ngày trong thời kỳ sau phẫu thuật, thường trong 5 - 10 ngày, cho đến khi nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu đã giảm.

Để dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu sau phẫu thuật bụng ở người có nguy cơ biến chứng huyết khối nghẽn mạch từ cao đến rất cao (ví dụ, người có bệnh ác tính, có tiền sử huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc nghẽn mạch phổi), có thể tiêm dưới da 5 000 đơn vị natri dalteparin vào buổi chiều trước phẫu thuật, tiếp theo đó, tiêm 5 000 đơn vị mỗi ngày trong thời kỳ sau phẫu thuật, thường trong 5 - 10 ngày, cho tới khi nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu đã giảm.

Có thể áp dụng cách dùng khác, tiêm dưới da 2 500 đơn vị dalteparin 1 - 2 giờ trước phẫu thuật; 12 giờ sau, tiêm một liều thứ hai 2 500 đơn vị và sau đó 5 000 đơn vị một lần mỗi ngày trong thời kỳ sau phẫu thuật, thường trong 5 - 10 ngày, cho tới khi nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu giảm.

Nếu thực hiện đúng chế độ dùng thuốc như trên thì nói chung không cần phải hiệu chỉnh liều lượng và theo dõi thường quy những thông số về đông máu.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu: Tiêm dưới da: 200 đvqt/kg (tối đa 18 000 đv) tiêm 1 liều đơn trong ngày (hoặc 100 đvqt/kg/lần, ngày 2 lần nếu có tăng nguy cơ chảy máu) kèm thêm điều trị chống đông máu bằng đường uống cho tới khi nồng độ phức hợp prothrombin nằm trong phạm vi điều trị (thông thường trong ít nhất 5 ngày).

Liều lượng trong suy gan và thận:

Nguyên tắc hiệu chỉnh liều lượng natri dalteparin ở người bệnh suy chức năng gan và thận chưa được xác định. Tuy vậy, cần sử dụng dalteparin một cách thận trọng ở người bệnh suy gan hoặc thận nặng. Có ít bằng chứng cho thấy thải trừ dalteparin có thể bị chậm lại ở người bệnh suy thận mạn tính cần phải thẩm tách máu.

Tương tác thuốc

Tăng độc tính: Cần thận trọng khi dùng aspirin, thuốc ức chế tiểu cầu khác, và thuốc uống chống đông kết hợp với dalteparin, vì nguy cơ chảy máu tăng lên.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc tiêm dalteparin natri được bảo quản ở nhiệt độ phòng có điều hòa 20 - 25 ºC.

Tương kỵ

Nói chung, không được trộn lẫn dalteparin với những thuốc tiêm hoặc dung dịch tiêm truyền khác trừ phi có những tư liệu riêng biệt về sự tương hợp xác nhận có thể trộn lẫn như vậy.

Quá liều và xử trí

Dalteparin tiêm quá liều có thể dẫn đến biến chứng chảy máu. Có thể làm ngừng biến chứng chảy máu bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm protamin sulfat (dung dịch 1%), với liều 1 mg protamin cho mỗi lượng 100 đơn vị quốc tế kháng yếu tố Xa của dalteparin đã dùng. Có thể tiêm truyền một liều thứ hai 0,5 mg protamin sulfat cho mỗi lượng 100 đơn vị quốc tế kháng yếu tố Xa của dalteparin, nếu thông số đông máu đo trong 2 - 4 giờ sau lần tiêm truyền protamin sulfat thứ nhất vẫn còn kéo dài. Ngay cả với liều protamin bổ sung này, thông số đông máu vẫn có thể kéo dài so với khi dùng heparin thường. Ở mọi trường hợp, hoạt tính kháng yếu tố Xa không bao giờ được trung hòa hoàn toàn (tối đa khoảng 60 - 70%).

Phải đặc biệt cẩn thận để tránh dùng protamin sulfat quá liều. Protamin sulfat có thể gây phản ứng hạ huyết áp và phản ứng dạng phản vệ nghiêm trọng. Protamin sulfat quá liều cũng có thể gây chảy máu. Vì phản ứng gây tử vong do protamin, đã được thông báo, thường giống phản ứng phản vệ, nên chỉ dùng protamin khi có sẵn những kỹ thuật hồi sức và điều trị choáng phản vệ.

Tên thương mại

Conpac.

DANAZOL

Tên chung quốc tế: Danazol.

Mã ATC: G03XA01.

Loại thuốc: Androgen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 50 mg, 100 mg, 200 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Danazol là một dẫn chất tổng hợp của ethinyl testosteron.

Danazol ức chế trục tuyến yên - buồng trứng nên ngăn cản tuyến yên và vùng dưới đồi tiết gonadotropin. Danazol ức chế tổng hợp các steroid giới tính và gắn vào các thụ thể steroid giới tính trong bào tương của mô đích, dẫn tới tác dụng kháng estrogen, tác dụng đồng hóa và androgen yếu. Thuốc mang đặc tính chuyển hóa và androgen yếu nhưng không có tác dụng estrogen và progestogen. Hoạt tính androgen liên quan đến liều. Ngoài ra, danazol còn làm giảm nhiều nồng độ IgG, IgM, IgA cũng như phospholipid và kháng thể tự miễn IgG ở những bệnh nhân viêm nội mạc tử cung có tăng kháng thể tự miễn. Danazol không ức chế tuyến yên giải phóng corticotropin và tuyến thượng thận giải phóng cortisol.

Một số nghiên cứu cho thấy ở phụ nữ, danazol ức chế bài tiết FSH và LH giữa chu kỳ và giảm nồng độ estradiol, progesteron trong huyết tương. Tuy nhiên, ở một số nghiên cứu khác không thấy thay đổi hoặc thay đổi rất ít nồng độ trong huyết tương của FSH, LH, estradiol, progesteron và prolactin sau khi dùng danazol. Ở nam giới điều trị bằng danazol cho thấy có giảm nồng độ FSH, LH, testosteron và dihydroepiandrosteron.

Trong điều trị bệnh nội mạc tử cung, danazol ức chế buồng trứng tạo steroid, do đó làm teo mô nội mạc tử cung bình thường và lạc chỗ. Không phóng noãn và tiếp theo là vô kinh xuất hiện khi điều trị được khoảng 6 - 8 tuần. Danazol còn làm giảm tỷ lệ phát triển nhu mô vú bất thường.

Những bệnh nhân bị phù mạch di truyền điều trị bằng danazol cho thấy nồng độ chất ức chế esterase bổ thể C1 trong huyết thanh tăng 4,5 lần và thành phần bổ thể C4 tăng 15 lần so với trước điều trị.

Ở những bệnh nhân thiếu yếu tố VIII (hemophilia A) và thiếu yếu tố IX (hemophilia B), danazol làm tăng nồng độ yếu tố VIII và yếu tố IX. Ngoài ra, danazol còn làm tăng nồng độ alpha$_1$-antitrypsin ở những bệnh nhân thiếu hụt yếu tố này.

Bệnh nhân xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát điều trị bằng danazol làm giảm đáng kể kháng thể IgG kháng tiểu cầu, đặc biệt ở những

bệnh nhân đã thất bại với cắt lách và các phương pháp điều trị khác (như colchicin, alcaloid dừa cạn, corticosteroid).

Dược động học

Danazol hấp thu tốt qua đường uống. Ở phụ nữ khỏe mạnh, khi uống liều danazol 400 mg 2 lần/ngày, trong 2 ngày liên tiếp, nồng độ cao nhất đạt được trong huyết tương khoảng 140 - 460 nanogam/ml, trung bình khoảng 260 nanogam/ml, 2 giờ sau khi uống liều cuối. Nghiên cứu sinh khả dụng cho thấy nồng độ danazol trong huyết tương không tăng tuyến tính so với liều uống. Khi tăng gấp đôi liều, nồng độ danazol trong huyết tương chỉ tăng 35 - 40%. Uống thuốc cùng với bữa ăn có nhiều mỡ (khoảng 30 g mỡ) có thể làm tăng sinh khả dụng và C_{max} cao gấp 3 - 4 lần so với uống lúc đói. Tuy nhiên, khi uống thuốc cùng bữa ăn làm thời gian đạt C_{max} chậm đi khoảng 30 phút.

Thông tin về phân bố và thải trừ danazol vẫn còn rất hạn chế. Danazol được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành 2-hydroxymethylethiesteron là chất chuyển hóa không hoạt tính.

Các chất chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu và phân. Nửa đời thải trừ của danazol khoảng 3 - 6 giờ sau khi uống 1 liều duy nhất, nhưng tăng lên đến 26 giờ nếu uống liều lặp lại. Danazol và các chất chuyển hóa có thể trải qua tuần hoàn gan - ruột.

Chỉ định

Lạc nội mạc tử cung: Điều trị giảm triệu chứng cho những trường hợp lạc nội mạc tử cung và/hoặc làm giảm các ổ lạc chỗ. Danazol có thể kết hợp với điều trị ngoại khoa hoặc điều trị nội tiết tố đơn thuần ở người không đáp ứng với điều trị khác, hoặc không dung nạp, hoặc chống chỉ định điều trị hormon.

Bệnh phù mạch di truyền: Điều trị dự phòng các thể phù mạch di truyền ở cả nam giới và nữ giới.

Các bệnh lý tuyến vú lành tính (u xơ tuyến vú lành tính ở phụ nữ, phì đại tuyến vú lành tính ở nam giới).

Rong kinh do rối loạn chức năng tử cung.

Điều trị làm mỏng nội mạc tử cung trước phẫu thuật.

Chống chỉ định

Chống chỉ định sử dụng danazol cho phụ nữ mang thai, phụ nữ cho con bú, bệnh nhân có chảy máu âm đạo bất thường chưa xác định được nguyên nhân. Chống chỉ định sử dụng ở những bệnh nhân suy gan, suy thận, suy tim, bệnh nhân porphyrin niệu. Dị ứng với danazol hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Trước khi kê đơn danazol cần đánh giá lợi ích - nguy cơ. Thuốc có hoạt tính trung bình của testosteron nên có thể gây các tác dụng androgen không hồi phục. Nên dùng biện pháp tránh thai không hormon.

Do danazol có thể gây ra tích nước nên cần sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử co giật, hội chứng đau nửa đầu, tình trạng phù, bệnh tim mạch, gan thận.

Cần xét nghiệm đánh giá chức năng gan định kỳ do danazol có thể gây rối loạn chức năng gan.

Khi điều trị bằng danazol, cần xét nghiệm định kỳ khoảng 3 - 4 tháng một lần về thể tích, độ đặc của tinh dịch, số lượng và khả năng chuyển động của tinh trùng, đặc biệt ở thanh niên. Cần theo dõi cẩn thận khả năng cương do ảnh hưởng của danazol đến hormon sinh dục nam, ảnh hưởng này có thể không giảm đi sau khi ngừng thuốc. Đối với nữ, thuốc có thể gây ức chế rụng trứng và giảm ham muốn tình dục.

Khi sử dụng lâu dài danazol có thể gây độc tế bào gan, có thể xuất hiện các khối u tế bào gan lành tính hoặc ác tính, nhưng có thể không biểu hiện triệu chứng cho đến khi xuất hiện các biến chứng hoặc đợt cấp. Nguy cơ đe dọa tính mạng do chảy máu ổ bụng.

Bệnh nhân điều trị bằng danazol có thể xuất hiện các triệu chứng giả u não, cần được kiểm tra thường xuyên, ngừng thuốc ngay nếu có triệu chứng và chuyển đến bác sĩ chuyên khoa thần kinh để điều trị.

Do danazol có thể gây rối loạn về lipoprotein máu (giảm lipoprotein tỷ trọng cao, tăng lipoprotein tỷ trọng thấp) do đó cần tính đến tăng nguy cơ bệnh lý về động mạch vành khi chỉ định điều trị danazol và cân nhắc lợi ích - nguy cơ.

Cần loại trừ ung thư tuyến vú trước khi chỉ định điều trị danazol ở những bệnh nhân có u xơ vú. Nếu khối u to ra ở những bệnh nhân u xơ tuyến vú điều trị danazol, cần phải làm xét nghiệm để chẩn đoán và loại trừ ung thư vú.

Điều trị danazol cũng nên thận trọng ở những người đã mắc các bệnh nội tiết - chuyển hóa khác như đái tháo đường, suy tuyến cận giáp, người có mức calci thấp trong máu.

Thời kỳ mang thai

Danazol có thể gây hại cho thai nhi. Tác dụng hormon sinh dục nam đối với thai nhi gây ra các rối loạn như phì đại âm vật, dính liền môi lớn và nếp gấp, gây ra bộ phận sinh dục nữ có hình dạng giống bìu, bất thường bộ phận sinh dục ngoài, bất thường phát triển âm đạo có thể có đối với thai nhi gái nếu người mẹ dùng danazol trong quá trình mang thai. Ngoài ra danazol có thể gây sảy thai. Phụ nữ đang trong độ tuổi sinh đẻ khi được chỉ định danazol cần được tư vấn sử dụng biện pháp tránh thai không sử dụng hormon và cảnh báo nguy cơ có hại đối với thai nhi nếu có thai trong quá trình điều trị. Nếu vô tình bệnh nhân uống danazol trong quá trình mang thai, hoặc có thai trong quá trình điều trị bằng danazol, cần ngừng thuốc và cho người mẹ biết về nguy cơ có hại cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Do danazol vào được trong sữa mẹ và có nguy cơ gây ra những phản ứng bất lợi trầm trọng cho trẻ bú sữa mẹ, do đó cần cân nhắc hoặc phải dừng thuốc hoặc ngừng cho trẻ bú tùy thuộc vào mức độ cần thiết sử dụng danazol của người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chưa có thông tin về tỷ lệ các ADR.

Hệ nội tiết: ADR thường gặp nhất của danazol là tác dụng androgen (hormon sinh dục nam) như: Mọc lông nhiều, vú nhỏ đi, thay đổi giọng nói, da hoặc tóc nhờn, nổi trứng cá, rụng tóc, tăng cân, phù. Hiếm gặp hơn có thể là to âm vật, teo tinh hoàn. Tác dụng giảm hormon estrogen như: Nóng bừng, vã mồ hôi, hồi hộp, tình cảm thay đổi thất thường, âm đạo khô, ngứa, nóng rát hoặc chảy máu. Hầu hết các ADR này giảm đi và hết sau khi ngừng thuốc, tuy nhiên có thể một số trường hợp ADR không mất đi sau ngừng thuốc.

Hệ tiết niệu sinh dục: Rối loạn chu kỳ kinh nguyệt (vòng kinh dài hoặc mất kinh) thường gặp ở hầu hết phụ nữ điều trị bằng danazol, phần lớn các trường hợp chu kỳ kinh sẽ trở về bình thường sau ngừng thuốc 2 - 3 tháng. Tuy nhiên, cũng có trường hợp mất kinh vĩnh viễn sau ngừng thuốc.

Gan: Thường gặp: Tăng transaminase huyết thanh. Ít gặp: Vàng da, viêm gan. Hiếm gặp: Ung thư tế bào gan, u gan ác tính trong trường hợp điều trị kéo dài. Có thể gặp trường hợp ứ máu trong gan.

Hệ TKTW: Thường gặp: Mệt mỏi, trầm cảm, chóng mặt, thay đổi tính tình. Ít gặp: Tăng áp lực nội sọ lành tính (giả u não) thể hiện bằng đau đầu, nôn hoặc buồn nôn, rối loạn trường nhìn. Hiếm gặp: Cơn co giật. Ngoài ra bệnh nhân có thể có Hội chứng Guillain-Barré.

Tim mạch: Ít gặp: Tăng huyết áp, nhịp tim nhanh. Ngoài ra có thể có tắc mạch do huyết khối.

Da: Thường gặp: Phản ứng dị ứng như mày đay, nổi ban, ngứa,

phù mặt, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng. Hiếm gặp hồng ban cố định nhiễm sắc.
Cơ xương: Chuột rút hoặc co thắt cơ; đau hoặc sưng khớp, cứng khớp; đau lưng.
Huyết học: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa acid (hiếm gặp).

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Danazol gây ra các ADR về nội tiết, các ADR này thường mất đi sau khi ngừng thuốc, tuy nhiên có một số trường hợp tác dụng androgen không hồi phục. Vì vậy cần theo dõi các dấu hiệu nam hóa.
Danazol có thể gây suy gan, do đó cần theo dõi định kỳ chức năng gan và transaminase ở những bệnh nhân điều trị bằng danazol. Ngoài ra có thể gặp trường hợp ứ máu cục bộ trong gan, u gan lành tính, ung thư tế bào gan, các ADR này thường không biểu hiện triệu chứng cho đến khi có các biến chứng có thể gây đe dọa tính mạng như chảy máu trong ổ bụng. Vì vậy, trong trường hợp điều trị kéo dài phải theo dõi phát hiện sớm các nguy cơ này.
Nguy cơ giả u não có thể xảy ra khi điều trị bằng danazol thể hiện bằng đau đầu, nôn, buồn nôn, rối loạn thị giác; cần soi đáy mắt, nếu có phù đáy mắt phải ngừng thuốc và chuyển ngay đến chuyên khoa thần kinh để điều trị.
Nếu trong quá trình điều trị bằng danazol ở bệnh nhân đã có u xơ vú mà khối u to ra cần phải kiểm tra để loại trừ ung thư vú.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Không nên uống cùng với bữa ăn có nhiều mỡ. Ở phụ nữ cần bắt đầu điều trị từ ngày thứ nhất của chu kỳ kinh nguyệt, hoặc khi có kết quả xét nghiệm khẳng định bệnh nhân không có thai. Liều hiệu quả thay đổi tùy theo từng người bệnh, vì vậy cần điều chỉnh liều tùy theo mỗi người bệnh để đạt được liều thấp nhất có hiệu quả.
Liều lượng: Lạc nội mạc tử cung mức độ nhẹ: Danazol 100 - 200 mg/lần, 2 lần/ngày liên tục trong 3 - 6 tháng, trong trường hợp cần thiết có thể điều trị tối đa 9 tháng. Điều trị cho đến khi hết chảy máu kinh.
Lạc nội mạc tử cung mức độ trung bình và nặng: Danazol 400 mg/lần, 2 lần/ngày trong 3 - 6 tháng, trong trường hợp cần thiết có thể điều trị tối đa 9 tháng. Có thể điều chỉnh liều dần dần tùy theo đáp ứng và dung nạp của người bệnh.
Điều trị trước nạo nội mạc tử cung: 400 - 800 mg/ngày chia làm 4 lần, trong vòng 3 - 6 tuần.
U xơ vú lành tính: Danazol 50 - 200 mg/lần, 2 lần/ngày, thay đổi liều tùy theo đáp ứng, điều trị liên tục trong vòng 3 - 6 tháng.
Vú to ở nam giới: Danazol 200 mg/ngày, dùng liên tục nếu sau 2 tháng không đáp ứng tăng liều lên đến 400 mg/ngày chia làm 4 lần. Thiếu niên nam và nam giới trưởng thành liều ban đầu 400 mg/ngày, chia làm 4 lần. Liều tối đa 800 mg/ngày. Thời gian điều trị thường là 6 tháng.
Bệnh phù mạch di truyền: Danazol 200 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày, tùy thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân. Khi đạt được liều phù hợp thì giảm dần liều đến 50% hoặc thấp hơn trong khoảng thời gian 1 - 3 tháng. Nếu có đợt cấp thì tăng lên liều hàng ngày đến 200 mg/ngày. Trong thời gian điều chỉnh liều, phải giám sát người bệnh chặt chẽ.
Điều trị rong kinh do rối loạn chức năng: Liều hàng ngày 200 mg/ngày trong thời gian ngắn. Sau 3 tháng, kiểm tra lại điều trị.
Liều điều trị ở trẻ em: Mặc dù tránh sử dụng danazol cho trẻ em do nhiều tác dụng không mong muốn, nhưng trong thực tế vẫn sử dụng điều trị vú to ở trẻ nam vị thành niên, liều dùng như người lớn. Đối với trẻ bị bệnh phù mạch di truyền, danazol được chỉ định khi các trị liệu khác không hiệu quả và những trẻ bị bệnh phù mạch gây đau bụng với tần xuất > 1 lần/tháng, sử dụng liều thấp nhất có hiệu lực, phác đồ điều trị ngắt quãng và cần được theo dõi chặt chẽ. Liều điều trị dự phòng dài ngày 50 - 200 mg/ngày (2,5 mg/kg/ngày) dùng cách nhật hoặc 3 ngày 1 lần. Liều dự phòng ngắn hạn 300 mg/ngày (5 mg/kg/ngày), 5 ngày trước phẫu thuật hoặc thủ thuật nha khoa và 48 giờ sau phẫu thuật.

Tương tác thuốc
Tránh phối hợp: Với các thuốc chống đái tháo đường (insulin, sulfamid hạ glucose huyết) do danazol gây đái tháo đường. Nếu cần phối hợp phải báo cho người bệnh biết và tự kiểm tra glucose huyết. Điều chỉnh liều thuốc điều trị đái tháo đường trong và sau khi điều trị danazol.
Tăng tác dụng/độc tính: Danazol có thể làm tăng tác dụng của carbamazepin, cyclosporin, tacrolimus, thuốc ức chế HMG-CoA reductase, thuốc kháng vitamin K. Nếu sử dụng danazol cùng với statin làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân.
Tương tác thuốc - thức ăn: Thức ăn làm chậm đạt được C_{max} trong huyết thanh, thức ăn có nhiều mỡ làm tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Độ ổn định và bảo quản
Danazol tương đối ổn định ở nhiệt độ phòng. Bảo quản viên nang trong lọ kín ở nhiệt độ thấp hơn 40 ^{o}C, tốt nhất ở 15 - 30 ^{o}C.

Quá liều và xử trí
Ít có khả năng quá liều cấp gây ra phản ứng nặng tức thì, do đó cần theo dõi các phản ứng muộn. Tuy nhiên, khi dùng than hoạt, hấp thu thuốc sẽ giảm đi.

Thông tin qui chế
Danazol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Anargil; Danarem 200; Kupdina; Peridal.

DANTROLEN NATRI

Tên chung quốc tế: Dantrolene sodium.

Mã ATC: M03CA01.

Loại thuốc: Thuốc trực tiếp giãn cơ vân.

Dạng thuốc và hàm lượng
Nang uống: 25 mg, 50 mg, 100 mg.
Lọ bột tiêm: Chứa một hỗn hợp đông khô vô khuẩn có 20 mg dantrolen natri, 3 g manitol và natri hydroxyd vừa đủ để có pH khoảng 9,5 khi pha với 60 ml nước vô khuẩn để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Dantrolen natri là thuốc giãn cơ tác dụng trực tiếp trên cơ vân. Thuốc làm mất tính co cơ khi bị kích thích, có thể do cản trở lưới cơ tương giải phóng calci. Do đó, ở người bị tổn thương nơron vận động ở vỏ não, thuốc làm giảm co cơ do kích thích trực tiếp hoặc thông qua phản xạ đi qua một hoặc nhiều synap. Ở người bị sốt cao ác tính do gây mê, thuốc có thể ngăn ngừa dị hóa cấp trong tế bào cơ vân. Thuốc không có tác dụng trên hoạt động điện ở synap thần kinh - cơ hoặc trong cơ, cũng như không tác động đến tốc độ tổng hợp hoặc giải phóng acetylcholin. Tác dụng phụ đến hệ thần kinh trung ương như buồn ngủ, chóng mặt có thể gián tiếp do giảm hoạt động cơ vân. Ở liều điều trị có hiệu quả, thuốc ít hoặc không tác động đến cơ trơn của tim hoặc ruột.
Dược động học
Khoảng 35% liều uống được hấp thu chậm qua đường tiêu hóa

nhưng hấp thu hầu như hoàn toàn. Nửa đời hấp thu khoảng 1,1 giờ ở người lớn và 1,4 giờ ở trẻ em. Ở người có tổn thương nơron vận động ở vỏ não, hiệu quả của thuốc có thể không rõ ràng trong vòng một tuần hoặc hơn, sau khi cho điều trị với liều uống ban đầu thông thường. Nồng độ thuốc và các chất chuyển hóa có hiệu quả điều trị trong máu biến đổi tùy theo người bệnh, từ 100 - 600 nanogam/ml hoặc hơn. Nồng độ đỉnh thường đạt được khoảng 5 giờ sau khi uống. Khi truyền tĩnh mạch, nồng độ thuốc trong máu giữ ở xấp xỉ mức ổn định trong 3 giờ hoặc hơn sau khi truyền xong. Dantrolen gắn nhiều với protein huyết tương.

Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan thành các chất chuyển hóa hydroxyl hóa và acetamid hóa có tác dụng giãn cơ nhẹ. Thuốc bài tiết qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa và một lượng nhỏ dưới dạng không biến đổi; một số bài tiết qua mật. Nửa đời đào thải sau khi uống khoảng 9 giờ; sau khi tiêm tĩnh mạch khoảng 12 giờ.

Chỉ định

Uống dantrolen natri để điều trị triệu chứng, giảm nhẹ tình trạng co cứng cơ mạn tính do tổn thương nơron vận động ở vỏ não như bệnh xơ cứng rải rác, bại não, tổn thương tủy sống và hội chứng đột quỵ. Thuốc không có chỉ định điều trị co cơ do bệnh thấp khớp hoặc chấn thương cơ xương và thuốc không có tác dụng trong điều trị bệnh xơ cứng cột bên teo cơ.

Thuốc cũng được tiêm tĩnh mạch cùng với các biện pháp hỗ trợ để điều trị cơn sốt cao ác tính.

Chống chỉ định

Co cứng cơ cấp tính hoặc có bệnh gan đang tiến triển như viêm gan và xơ gan.

Thận trọng

Phải thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh có tiền sử bệnh gan hoặc suy chức năng tim nặng do bệnh cơ tim hoặc suy chức năng phổi (đặc biệt người bị bệnh phổi tắc nghẽn). Phải xét nghiệm chức năng gan cho mọi người bệnh trước và trong khi điều trị; nếu trị số enzym gan tăng, thường phải ngừng thuốc. Nguy cơ tổn thương gan có thể tăng ở người trên 30 tuổi, ở nữ và ở người dùng liều trên 300 mg mỗi ngày.

Thuốc có thể gây buồn ngủ, người bệnh không được lái xe hoặc điều khiển máy. Tác dụng phụ này có thể kéo dài tới 2 ngày sau khi tiêm tĩnh mạch.

Thời kỳ mang thai

Thuốc dễ qua nhau thai. Tính an toàn của thuốc trong thời kỳ mang thai chưa được xác định rõ. Không nên dùng thuốc cho người mang thai hoặc có thể mang thai, trừ khi lợi ích có thể vượt trội nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng thuốc cho người mẹ trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn hầu như thường gặp ở người dùng dantrolen, tính an toàn và tính hiệu quả khi dùng thuốc lâu dài chưa được xác định. Tác dụng phụ nặng ít xảy ra khi tiêm tĩnh mạch ngắn ngày để điều trị sốt cao ác tính.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Buồn ngủ, chóng mặt, yếu cơ, khó chịu toàn thân, mệt mỏi.

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Táo bón, chảy máu dạ dày - ruột, chán ăn, khó nuốt, kích ứng dạ dày, co cứng bụng, buồn nôn và/hoặc nôn.

Thần kinh: Rối loạn nói, co giật, nhức đầu, rối loạn thị giác (nhìn đôi), vị giác thay đổi, mất ngủ, chảy nước dãi.

Sinh dục, tiết niệu: Tăng số lần tiểu tiện, tinh thể niệu, đái ra máu, khó cương dương vật, tiểu tiện không tự chủ và/hoặc bí đái.

Gan: Xét nghiệm chức năng gan bất thường.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Nhịp tim nhanh, huyết áp thất thường, viêm tĩnh mạch, suy tim.

Huyết học: Suy tủy, thiếu máu, giảm bạch cầu, u lympho bào, giảm tiểu cầu.

Tâm thần: Trầm cảm, lú lẫn, nóng tính.

Da: Tóc mọc bất thường, phát ban kiểu trứng cá, ngứa, mày đay, ban kiểu chàm, vã mồ hôi.

Cơ xương: Đau cơ, đau lưng.

Hô hấp: Cảm giác ngạt thở, suy hô hấp, phù phổi (kèm suy tim), tràn dịch màng phổi.

Gan: Vàng da, viêm gan (xảy ra khi dùng liều cao, thường xảy ra từ tháng thứ 1 đến tháng thứ 6 sau khi dùng thuốc).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phần lớn các tác dụng không mong muốn của dantrolen thường nhất thời, xảy ra sớm trong điều trị và thường có thể phòng ngừa bằng cách bắt đầu với liều thấp rồi tăng dần cho tới khi đạt liều tối ưu. Ỉa chảy có thể nặng, khi đó có thể cần phải tạm thời ngừng thuốc. Nếu ỉa chảy tái diễn khi cho thuốc trở lại, phải ngừng thuốc vĩnh viễn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Có thể pha hỗn dịch uống 1 lần bằng cách cho lượng chứa trong một số nang thích hợp vào nước quả hoặc chất lỏng để uống khác.

Để tiêm tĩnh mạch, phải pha bột tiêm với 60 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ có nhãn chứa 20 mg thuốc và lắc lọ cho tới khi dung dịch trong. Dung dịch thu được chứa 0,333 mg dantrolen natri trong 1 ml.

Liều dùng:

Co cứng cơ:

Phải điều chỉnh liều dùng cẩn thận theo nhu cầu và đáp ứng của người bệnh, dùng liều thấp nhất đạt đáp ứng tối ưu mà không gây tác dụng không mong muốn.

Người lớn: Liều uống khởi đầu là 25 mg/lần/ngày, dùng trong 7 ngày; tiếp theo, uống mỗi lần 25 mg, 3 lần/ngày, trong 7 ngày; sau đó uống 50 mg/lần, 3 lần/ngày, trong 7 ngày; tiếp theo uống 100 mg/lần, 3 lần/ngày trong 7 ngày nếu cần thiết. Có một số bệnh nhân cần tới 100 mg/lần, ngày uống 4 lần, không được vượt quá liều này (không quá 400 mg mỗi ngày).

Trẻ em trên 5 tuổi, liều khởi đầu là 0,5 mg/kg, uống 1 lần/ngày, trong 7 ngày; tiếp theo uống 0,5 mg/kg, 3 lần/ngày trong 7 ngày; sau đó 1 mg/kg, 3 lần/ngày trong 7 ngày; và tiếp theo uống 2 mg/kg, 3 lần/ngày trong 7 ngày nếu cần thiết. Không uống quá 400 mg/ngày. Nếu không đạt được hiệu quả điều trị thì không dùng thuốc quá 4 - 6 tuần.

Cơn sốt cao ác tính:

Phòng ngừa (người lớn hoặc trẻ em): Liều dantrolen uống 4 - 8 mg/kg mỗi ngày được chia thành 3 hoặc 4 liều nhỏ, uống trong 1 - 2 ngày trước khi phẫu thuật, với liều cuối cùng uống trước khi phẫu thuật khoảng 3 - 4 giờ, với một ít nước. Cũng có thể tiêm truyền tĩnh mạch một liều 2,5 mg/kg trong khoảng 1 giờ, bắt đầu truyền khoảng 1,25 giờ trước khi dự định gây mê; nếu cần thêm liều tiêm tĩnh mạch, phải tùy theo từng người bệnh, có thể tiêm trong khi phẫu thuật.

Điều trị: Liều khởi đầu tối thiểu cho người lớn hoặc trẻ em là 1 mg/kg tiêm tĩnh mạch nhanh. Có thể lặp lại liều khởi đầu nếu

cần, cho đến khi các triệu chứng bắt đầu rút xuống hoặc đạt được tổng liều tiêm tĩnh mạch tối đa là 10 mg/kg. Có thể lặp lại chế độ điều trị nếu triệu chứng trở lại. Cách điều trị này được phối hợp với truyền dung dịch natri bicarbonat, dextrose và insulin để chống tăng kali huyết, và để chủ động làm mát người bệnh. Chẩn đoán sớm và điều trị nhanh là tối quan trọng đối với bệnh này vì tỷ lệ tử vong lên đến trên 30%.

Tương tác thuốc

Tác dụng của dantrolen natri đến hệ thần kinh trung ương có thể tăng lên do rượu hoặc các thuốc ức chế thần kinh khác. Dùng đồng thời với estrogen hoặc với các thuốc được biết có độc tính với gan có thể làm tăng nguy cơ tổn hại gan. Không được phối hợp tiêm tĩnh mạch dantrolen natri với thuốc chẹn kênh calci (có thể gây rung thất và trụy tim mạch).

Dantrolen natri có thể làm tăng tác dụng chẹn thần kinh cơ do vecuronium.

Độ ổn định và bảo quản

Nang thuốc phải bảo quản trong lọ nút kín, để ở nhiệt độ dưới 40 ºC, tốt nhất ở 15 - 30 ºC. Bột tiêm phải bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 ºC và tránh để lâu ngoài ánh sáng.

Tuy dung dịch đã pha được ổn định trong vòng 6 giờ, song thuốc tiêm truyền tĩnh mạch nên pha ngay trước khi dùng.

Tương kỵ

Dantrolen natri không phù hợp với nước pha tiêm có chứa chất kìm khuẩn, với dung dịch tiêm glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% và các dung dịch acid khác.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều có thể bao gồm yếu cơ và biến đổi trạng thái ý thức (thí dụ: Li bì, hôn mê), nôn, ỉa chảy, tinh thể - niệu.

Khi quá liều cấp tính, phải dùng các biện pháp hỗ trợ chung cùng với rửa dạ dày ngay. Tiêm truyền tĩnh mạch một lượng khá lớn dịch để tránh khả năng bị tinh thể - niệu. Duy trì thông thoáng đường thở và có đầy đủ trang bị hồi sức. Theo dõi điện tâm đồ và người bệnh cẩn thận. Chưa biết thẩm phân có tác dụng trong điều trị quá liều dantrolen natri hay không.

Thông tin qui chế

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

DAPSON

Tên chung quốc tế: Dapsone.

Mã ATC: D10AX05, J04BA02.

Loại thuốc: Thuốc kháng khuẩn thuộc họ sulfon (kìm trực khuẩn Hansen gây bệnh phong).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 25 mg; 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dapson (4,4'-diaminodiphenylsulfon, DDS) là một sulfon tổng hợp có tính chất kìm khuẩn. Cơ chế tác dụng của dapson chưa được biết rõ. Do hoạt tính kháng khuẩn của dapson bị acid *p*-aminobenzoic (PABA) ức chế, nên có thể thuốc có một cơ chế tác dụng tương tự như sulfonamid ức chế các vi khuẩn nhạy cảm tổng hợp acid folic. Dapson còn có thể ức chế con đường chuyển hóa thứ hai hoạt hóa bổ thể và ngăn cản hệ thống gây độc cho tế bào qua trung gian myeloperoxidase của bạch cầu đa nhân trung tính. *In vitro*, dapson kích thích bạch cầu đa nhân trung tính di chuyển. Dapson cũng ức chế tổng hợp prostaglandin E_2 của bạch cầu đa nhân lấy từ người lành hoặc người bị bệnh phong.

Cơ chế tác dụng của dapson trong điều trị viêm da dạng herpes (dermatitis herpetiformis) còn chưa rõ, tuy nhiên, dapson làm bệnh đỡ nhưng không tác động đến lắng đọng bổ thể và IgA ở da. Dapson có thể đã tác dụng như một thuốc điều hòa miễn dịch khi dùng để điều trị viêm da dạng herpes và một số bệnh ngoài da khác.

Phổ tác dụng: Dapson có tác dụng kìm khuẩn *in vivo* đối với trực khuẩn phong (*Mycobacterium leprae*). Cũng có tác dụng với trực khuẩn lao và một số loài *Mycobacterium* khác. Dapson còn có một số tác dụng chống *Pneumocystis jiroveci* (trước đây là *Pneumocystis carinii*) và ký sinh trùng sốt rét *Plasmodium*.

Kháng thuốc: *Mycobacterium leprae* lúc đầu nhạy cảm với dapson có thể trở thành kháng thuốc trong thời gian điều trị nhưng kháng thuốc phát triển chậm. Kháng thuốc xảy ra 5 - 24 năm sau khi bắt đầu điều trị dapson. Kháng thuốc thường xảy ra nhất khi dùng liều thấp và gián đoạn. Kháng dapson nguyên phát hiếm có. Cho tới nay, chưa thấy có kháng chéo giữa dapson và clofazimin.

Trước đây dapson được dùng đơn độc để điều trị bệnh phong. Do sự gia tăng các chủng trực khuẩn phong kháng dapson, Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã khuyến cáo dùng phác đồ nhiều thuốc trên cơ sở rifampin để điều trị bệnh phong các thể (nhiều vi khuẩn hay ít vi khuẩn). Ngoài ra, dapson còn được dùng để điều trị viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* ở người mắc bệnh AIDS, bệnh *Toxoplasma* ở người nhiễm HIV, viêm da dạng herpes.

Dapson dùng phối hợp với pyrimethamin để điều trị hoặc dự phòng sốt rét do *Plasmodium falciparum* kháng cloroquin, khi không có hoặc chống chỉ định dùng các thuốc khác như doxycyclin, sulphadoxin, mefloquin.

Dược động học

Hấp thu: Dapson được hấp thu gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa, đạt nồng độ cao trong máu sau khi uống 2 - 8 giờ. Nồng độ ổn định ở khoảng 0,1 - 7 microgam/ml, trung bình là 2,3 microgam/ml sau 8 ngày điều trị với liều 200 mg/ngày. Dapson và chất chuyển hóa monoacetyl của nó qua vòng tuần hoàn gan - ruột.

Phân bố: Thể tích phân bố của thuốc là 1,5 - 2,5 lít/kg. Thuốc phân bố trong hầu hết các mô của cơ thể như da, cơ, thận và gan. Dapson có ở mồ hôi, nước bọt, đờm, nước mắt và mật. Thuốc đi qua nhau thai và bài tiết vào sữa mẹ. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương là 50 - 90%, monoacetyl dapson gắn hầu như hoàn toàn với protein huyết tương. Dapson có thể không vào mô mắt vì tổn thương mắt vẫn tiến triển tuy bệnh có thể đã được kiểm soát hoặc khỏi ở các nơi khác.

Đào thải: Nửa đời trong huyết tương của dapson biến thiên lớn giữa các người bệnh, dao động từ 10 đến 83 giờ, trung bình 20 - 30 giờ. Dapson acetyl hoá ở gan thành các dẫn chất monoacetyl và diacetyl. Chất chuyển hoá chính của dapson là monoacetyl dapson. Tốc độ acetyl hoá dapson phụ thuộc di truyền và thay đổi giữa các người bệnh. Thuốc cũng bị hydroxyl hoá ở gan thành hydroxylamin dapson. Chất này làm dapson gây ra methemoglobin và tan huyết. Đào thải chủ yếu qua nước tiểu, 20% mỗi liều đào thải dưới dạng không chuyển hóa. 70 - 85% đào thải vào nước tiểu dưới dạng chất chuyển hoá hoà tan trong nước, và một lượng nhỏ vào phân.

Uống than hoạt hoặc thẩm phân máu làm tăng đào thải dapson và chất chuyển hoá monoacetyl dapson.

Chỉ định

Điều trị phong. Viêm da dạng *Herpes.*

Viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci (P. carinii)*.

Bệnh *Toxoplasma* ở người nhiễm HIV.
Dự phòng sốt rét.

Chống chỉ định
Dị ứng với dapson hoặc sulphonamid; thiếu máu nặng.

Thận trọng
Cần thận trọng khi dùng dapson cho người thiếu hụt glucose 6-phosphat-dehydrogenase (G6PD), hoặc methemoglobin reductase hoặc hemoglobin M. Nếu người bệnh bị thiếu máu, phải điều trị thiếu máu trước khi bắt đầu dùng dapson.
Cần thận trọng khi kết hợp với các thuốc có khả năng gây huyết tán và ở người bệnh có bệnh kết hợp với tan máu (một số nhiễm khuẩn, đái tháo đường nhiễm ceton).
Phải thường xuyên làm huyết đồ như hàng tuần làm 1 lần trong tháng đầu, hàng tháng 1 lần trong 6 tháng sau, và sau đó, cách 6 tháng 1 lần. Nếu thấy giảm nặng tế bào máu, phải ngừng thuốc. Phải theo dõi test gan trước và trong khi điều trị dapson vì viêm gan nhiễm độc và vàng da ứ mật đã xảy ra.

Thời kỳ mang thai
Dapson đã được dùng rộng rãi để điều trị hoặc dự phòng sốt rét và điều trị phong, bệnh về da cho người mang thai mà không gây ngộ độc thai nhi hoặc khuyết tật bẩm sinh. Tuy nhiên, dapson chỉ nên dùng cho người mang thai khi thấy thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Dapson bài tiết vào sữa mẹ với số lượng đáng kể và do tiềm năng gây ung thư đã thấy ở động vật thí nghiệm, nên cân nhắc khi dùng cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Tác dụng phụ hay gặp nhất khi dùng dapson là thiếu máu tan huyết và methemoglobin huyết có liên quan đến liều. Tan huyết xảy ra ở đa số người bệnh dùng 200 mg hoặc hơn mỗi ngày. Nhà sản xuất cho rằng nồng độ hemoglobin thường giảm khoảng 1 - 2 g/dl, số lượng hồng cầu lưới tăng 2 - 12% và methemoglobin thường xảy ra. Trừ khi nặng, thường không cần ngừng thuốc.
Điều trị bệnh phong có hiệu quả bằng dapson và các thuốc chống phong khác thường dẫn đến thay đổi đột ngột tình trạng lâm sàng của người bệnh. Các thay đổi này được gọi là tình trạng phản ứng của bệnh phong. Tình trạng này được chia thành 2 typ: Phản ứng đảo ngược (typ 1) và phản ứng hồng ban nốt phong (typ 2) (erythema nodosum leprosum). Các phản ứng này được coi là một biểu hiện của bệnh hơn là một phản ứng có hại của phác đồ điều trị bệnh phong. Nói chung, phác đồ chống phong thông thường vẫn tiếp tục mặc dù có tình trạng bệnh phong phản ứng. Nếu có tổn thương thần kinh hoặc loét da nặng, dùng corticosteroid. Thuốc giảm đau, corticosteroid, hoặc phẫu thuật giảm chèn ép thân thần kinh bị phù nề thường được dùng để điều trị phản ứng đảo ngược (typ 1). Phản ứng typ 2 thường được điều trị bằng thuốc giảm đau, corticosteroid, và/hoặc thalidomid; clofazimin cũng có tác dụng chống viêm và có lợi trong điều trị typ 2.
Thường gặp, ADR > 1/100
Máu: Thiếu máu tan huyết, methemoglobin huyết.
Toàn thân: Quá mẫn (phát ban da).
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Toàn thân: Đau đầu.
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn.
Gan: Viêm gan.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Máu: Rối loạn tạo máu, mất bạch cầu hạt.
Da: Viêm da tróc vảy, ban dát sần, hoại tử biểu bì ngộ độc (hội chứng Lyell) và hội chứng Stevens-Johnson.
Thần kinh: Ngộ độc hệ thần kinh trung ương, thay đổi tâm thần hay tâm trạng, viêm thần kinh ngoại biên.
Gan: Tổn thương gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Ngừng ngay dapson nếu xảy ra phản ứng nhiễm độc da. Dùng liều cao corticosteroid nếu dị ứng hoặc viêm dây thần kinh xuất hiện trong khi dùng dapson. Tiêm truyền tĩnh mạch xanh methylen 1 - 2 mg/kg, tiêm nhắc lại sau 1 giờ nếu cần thiết, để điều trị methemoglobin máu. Không được dùng xanh methylen cho người bệnh thiếu hụt hoàn toàn G6PD vì sự khử của xanh methylen phụ thuộc vào G6PD. Có thể dự phòng một số tác dụng phụ của dapson về huyết học bằng acid ascorbic, folat và sắt. Điều trị tan huyết bằng cách truyền hồng cầu để thay thế hồng cầu bị phá hủy. Trừ khi nặng, huyết tán hoặc methemoglobin huyết thường không cần phải ngừng dapson.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Dapson dùng đường uống, có thể nghiền thuốc khi dùng cho trẻ em.
Liều lượng:
Bệnh phong:
Tổ chức Y tế thế giới hiện nay khuyến cáo như sau:
Bệnh phong ít vi khuẩn: Dapson 100 mg/ngày, uống hàng ngày, phối hợp với rifampicin 600 mg, 1 lần mỗi tháng, uống trong 6 tháng; sau đó người bệnh được khám hàng năm để phát hiện tái phát. Trẻ em 10 - 14 tuổi: Dapson 50 mg/ngày, uống hàng ngày, uống phối hợp với rifampin 450 mg, 1 lần mỗi tháng, uống trong 6 tháng. Trẻ em dưới 10 tuổi: Dapson 25 mg/ngày, phối hợp với rifampin 300 mg, 1 lần mỗi tháng, uống trong 6 tháng. Nếu có tác dụng phụ nặng liên quan đến dapson, thay thế bằng clofazimin liều như đã khuyến cáo điều trị phong nhiều vi khuẩn.
Bệnh phong nhiều vi khuẩn: Dapson 100 mg/ngày, uống hàng ngày, phối hợp với clofazimin (50 mg uống 1 lần hàng ngày cộng với 300 mg uống 1 lần mỗi tháng) và rifampicin 600 mg, uống 1 lần mỗi tháng, trong 12 tháng. Trẻ em 10 - 14 tuổi: Dapson 50 mg/ngày, uống hàng ngày, phối hợp với rifampin 450 mg, 1 lần mỗi tháng và clofazimin 50 mg cách 2 ngày 1 lần và 150 mg uống 1 lần mỗi tháng. Uống trong 12 tháng. Trẻ em dưới 10 tuổi: Dapson 25 mg/ngày, uống hàng ngày, phối hợp với rifampin 300 mg tháng uống 1 lần và clofazimin 50 mg mỗi tuần uống 2 lần và 100 mg mỗi tháng uống 1 lần. Uống trong 12 tháng. Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo cần phải giám sát liều lượng một số thuốc trong phác đồ (thí dụ liều uống mỗi tháng 1 lần). Phác đồ 12 tháng thường đáp ứng với đa số người bệnh bị phong nhiều vi khuẩn. Nhưng nếu không hiệu quả (bệnh nặng lên) sau khi hoàn thành 12 tháng điều trị, có thể thêm một liệu trình 12 tháng nữa. Nếu có phản ứng phụ nặng liên quan đến dapson, phải ngừng dapson, nhưng vẫn tiếp tục điều trị các thuốc còn lại với liều như cũ.
Dự phòng lây nhiễm cho những người tiếp xúc gần gũi với người bệnh phong nhiều vi khuẩn: Dapson 50 mg/ngày, trong 3 năm đối với người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên; 25 mg/ngày, trong 3 năm, cho trẻ em từ 6 - 12 tuổi; 25 mg/3 lần/tuần, trong 3 năm, cho trẻ em từ 2 - 5 tuổi; 12 mg/3 lần/tuần, trong 3 năm, cho trẻ từ 6 - 23 tháng tuổi; và 6 mg/3 lần/tuần, trong 3 năm, cho trẻ dưới 6 tháng tuổi.
Để loại bỏ hoàn toàn vi khuẩn phong, đề phòng tái phát, cần phải uống thuốc đủ thời gian, ngay cả khi người bệnh cảm thấy tốt hơn sau vài tuần hoặc vài tháng điều trị; thời gian dùng thuốc có thể kéo dài 3 năm hoặc suốt cuộc đời. Nếu ngừng dùng thuốc sớm, bệnh có thể tái phát. Cần uống thuốc vào đúng giờ qui định hàng ngày.
Viêm da dạng Herpes: Liều lượng phải điều chỉnh theo từng người

bệnh để tìm liều hàng ngày có hiệu quả nhất kiểm soát được ngứa và tổn thương trên da; sau đó, liều hàng ngày phải giảm tối đa đến liều duy trì tối thiểu có tác dụng. Liều ban đầu uống 50 mg/ngày, có thể tăng lên đến 300 mg/ngày, nếu không kiểm soát hoàn toàn được triệu chứng. Nên giảm liều, càng sớm càng tốt, xuống tới liều duy trì thấp nhất có hiệu quả. Đối với trẻ em, liều phải thấp hơn.

Sốt rét:

Ngăn chặn và phòng sốt rét do *Plasmodium falciparum* kháng cloroquin: Uống dapson 100 mg/lần/tuần phối hợp với pyrimethamin 12,5 mg/lần/tuần.

Trẻ em: Để phòng sốt rét do *P. falciparum* kháng cloroquin, uống dapson 2 mg/kg/tuần/1 lần phối hợp với pyrimethamin 0,25 mg/kg/tuần/1 lần. Dùng liên tục và tiếp thêm 6 tuần sau khi rời nơi có dịch sốt rét.

Viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (trước đây là *P. carinii*):

Điều trị: Dapson 100 mg/ngày/1 lần, phối hợp với trimethoprim 5 mg/kg uống 3 lần mỗi ngày; dùng trong 21 ngày.

Dự phòng: Uống dapson 50 mg/lần, ngày uống 2 lần hoặc 100 mg ngày uống 1 lần. Trẻ em trên 1 tháng tuổi: Uống 1 mg/kg cho tới 100 mg hàng ngày.

Nhiễm *Toxoplasma:* Dự phòng tiên phát nhiễm *Toxoplasma* ở người nhiễm HIV: Dapson 50 mg ngày uống 1 lần, phối hợp với pyrimethamin 50 mg mỗi tuần uống 1 lần và với leucovorin 25 mg uống mỗi tuần 1 lần. Dự phòng tiên phát nhiễm *toxoplasma* ở trẻ em nhiễm HIV từ 1 tháng tuổi trở lên: Dapson 2 mg/kg hoặc 15 mg/m^2 (tối đa 25 mg) mỗi ngày uống 1 lần, phối hợp với pyrimethamin 1 mg/kg ngày uống 1 lần, và với leucovorin 5 mg cách 3 ngày uống 1 lần.

Tương tác thuốc

Tác dụng kìm khuẩn của dapson bị giảm khi dùng đồng thời dapson với aminobenzoat. Sử dụng đồng thời dapson với dideoxinosin (ddI) làm giảm hấp thu dapson. Nồng độ thuốc trong máu của cả dapson và trimethoprim tăng lên khi sử dụng chúng đồng thời. Rifampicin và clofazimin làm giảm nồng độ huyết thanh của dapson từ 7 - 10 lần khi sử dụng chúng đồng thời; tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều dapson vì nồng độ dapson vẫn cao hơn nồng độ tối thiểu ức chế.

Thuốc gây tác dụng phụ về huyết học: Vì các thuốc có các tác dụng phụ về huyết học tương tự, dùng đồng thời một thuốc kháng acid folic (thí dụ như pyrimethamin) với dapson, có thể làm tăng nguy cơ tác dụng phụ về huyết học. Phải giám sát huyết học thường xuyên hơn khi phối hợp pyrimethamin với dapson.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ thấp hơn 40 ^oC, tốt nhất ở 15 - 30 ^oC trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Buồn nôn, nôn, sốt, kích thích, methemoglobin huyết. Co giật, xanh tím nặng. Huyết tán có thể xảy ra 7 - 14 ngày sau khi ngộ độc cấp.

Xử trí: Rửa dạ dày, dùng than hoạt. Khi người bệnh không thiếu hụt G6PD và bị methemoglobin huyết nặng, tiêm tĩnh mạch xanh methylen (1 - 2 mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm). Tác dụng thường hoàn toàn hết trong vòng 30 phút, nhưng có thể phải tiêm lại nếu methemoglobin trở lại. Thẩm tách máu có thể thúc đẩy việc thải trừ dapson và dẫn chất.

Thông tin qui chế

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

DAUNORUBICIN
(Daunomycin)

Tên chung quốc tế: Daunorubicin.

Mã ATC: L01DB02.

Loại thuốc: Chống ung thư/Kháng sinh loại anthracyclin glycosid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha tiêm: Lọ 20 mg, đóng kèm ống dung môi 4 ml (dạng daunorubicin hydroclorid, tính hàm lượng theo daunorubicin base).

Dung dịch tiêm: Lọ 20 mg/4 ml và 50 mg/10 ml (dạng daunorubicin hydroclorid).

Thuốc tiêm liposom: Lọ 50 mg/25 ml (dạng liposom daunorubicin citrat).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Daunorubicin là một kháng sinh có tác dụng chống ung thư thuộc dẫn chất anthracyclin glycosid, do *Streptomyces coeruleorubidus* sản sinh ra nhưng không dùng như một thuốc kháng khuẩn. Daunorubicin có tác dụng mạnh nhất đến pha S trong chu trình phân chia tế bào nhưng không đặc hiệu theo pha. Cơ chế chống ung thư của thuốc là gắn kết với DNA xen vào giữa các cặp base và ức chế tổng hợp DNA và RNA, làm rối loạn mẫu sao chép và ngăn cản phiên bản. Do đó, tác dụng chống ung thư tối đa được thực hiện ở pha tổng hợp DNA (pha S) của chu trình phân bào. Ngoài ra thuốc còn có tác dụng kháng khuẩn và ức chế miễn dịch.

Dược động học

Daunorubicin hydroclorid kích ứng mạnh các mô của cơ thể nên phải dùng thuốc theo đường tiêm tĩnh mạch. Thuốc được phân bố nhanh vào trong cơ thể, đặc biệt là lách, thận, gan, phổi và tim. Thuốc qua được nhau thai nhưng không qua được hàng rào máu - não. Thuốc hấp thu vào tế bào và gắn với các thành phần của tế bào, đặc biệt là acid nucleic. Khi dùng daunorubicin theo đường tiêm tĩnh mạch, thể tích phân bố là 1 006 - 1 055 lít/kg. Khoảng 63% thuốc gắn vào protein huyết tương, chủ yếu là albumin. Trong huyết tương, nửa đời phân bố của daunorubicin khoảng 45 phút và nửa đời thải trừ là 18,5 giờ. Chuyển hóa sinh học ở gan xảy ra nhanh (trong vòng một giờ), tạo thành một chất chuyển hóa chủ yếu là daunorubicinol có hoạt tính chống ung thư, có nửa đời trong huyết tương khoảng 26,7 giờ. Daunorubicin được chuyển hóa nhanh (trong vòng một giờ) và rộng ở gan và một số mô của cơ thể, chủ yếu bởi aldoketo reductase trong bào tương tạo thành một chất chuyển hóa chủ yếu là daunorubicinol có hoạt tính chống ung thư. Sau khi dùng daunorubicin, trong vòng 30 phút, khoảng 40% lượng thuốc trong huyết tương là daunorubicinol và 60% trong 4 giờ. Daunorubicin và các chất chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu và mật, trong đó 25% thải trừ ở dạng hoạt tính qua nước tiểu, khoảng 40% được thải trừ qua mật.

Daunorubicin citrat ở dạng liposom được bào chế với mục đích làm giảm phân bố thuốc vào các khoang ngoại vi, tăng phân bố vào các tổn thương sarcom Kaposi. Sau khi tiêm tĩnh mạch daunorubicin citrat dạng liposom liều đơn 40 mg/m^2, sau 30 - 60 phút, trung bình nồng độ đỉnh khoảng 18 microgam/ml. Daunorubicin citrat dạng liposom đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương cao hơn dạng qui ước. Dạng liposom thực chất làm chậm phân bố thuốc ra ngoài mạch nên không phân bố rộng vào các mô. Thuốc phân bố chủ yếu trong mạch chứ không phải ở ngoài mạch máu và mô như daunorubicin hydroclorid. Nửa đời trong huyết tương của daunorubicin quy ước ở giai đoạn đầu là 45 phút, ở giai đoạn cuối là 18,5 giờ. Sau khi tiêm daunorubicin quy ước 1 giờ thì ở trong huyết tương, chất chuyển hóa chủ yếu là daunorubicinol có nửa đời cuối cùng trung bình 26,7 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều đơn daunorubicin dạng

liposom 40 mg/m^2 cho bệnh nhân AIDS có sarcom Kaposi, nửa đời thải trừ trung bình là 4,4 giờ, ngắn hơn so với daunorubicin quy ước.

Chỉ định

Daunorubicin được chỉ định trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy và dòng lympho.

Daunorubicin ở dạng vi hạt liposom là thuốc lựa chọn hàng đầu điều trị bệnh sarcom Kaposi ở bệnh nhân bị AIDS tiến triển.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với daunorubicin và bất kì thành phần nào của dạng thuốc.

Không dùng cho người mới mắc hoặc đang mắc bệnh thủy đậu hoặc zona.

Không dùng đường tiêm bắp và tiêm dưới da.

Thận trọng

Daunorubicin là thuốc có độc tính cao và chỉ số điều trị hẹp. Đáp ứng điều trị thường đi kèm với biểu hiện độc tính của thuốc. Daunorubicin phải được dùng rất thận trọng, dưới sự theo dõi của bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm về hóa trị liệu chống ung thư.

Cần phải giảm liều trên bệnh nhân đồng thời đang trong quá trình xạ trị.

Độc tính chủ yếu của daunorubicin là ức chế tủy xương, đặc biệt có thể nặng với dòng bạch cầu hạt, nhưng tác dụng ít hơn đến tiểu cầu và hồng cầu. Cần kiểm tra công thức máu cẩn thận. Những người bệnh nhiễm HIV phải được theo dõi cẩn thận để phát hiện các biểu hiện của nhiễm khuẩn cơ hội hoặc gian phát.

Phải chú ý đặc biệt đến nguy cơ độc tính tim của daunorubicin, đặc biệt ở người bệnh trước đây đã dùng anthracyclin, hoặc người đã mắc bệnh tim. Do độc tính trên tim có thể xuất hiện sau khi ngừng điều trị bằng daunorubicin nhiều năm, vì thế cần đánh giá định kì dài hạn chức năng tim. Trẻ em có nguy cơ cao hơn đối với độc tính trên tim do daunorubicin gây ra.

Daunorubicin gây hoại tử mô tại chỗ thuốc bị thoát mạch, do đó sử dụng thuốc phải cẩn thận để đảm bảo thuốc không bị thoát mạch.

Cần giảm liều ở người bệnh suy gan hoặc suy thận.

Thuốc có thể tạm thời làm nước tiểu chuyển màu đỏ nên cần thông báo cho bệnh nhân biết trước.

Thời kỳ mang thai

Nên tránh dùng các thuốc daunorubicin chống ung thư, đặc biệt trong thời gian 3 tháng đầu của thai kỳ. Mặc dù thông tin còn chưa thật đầy đủ do ít trường hợp dùng thuốc chống ung thư khi mang thai, nên phải chú ý đến khả năng gây đột biến và gây ung thư của các thuốc loại này. Những nguy cơ khác đối với thai nhi bao gồm các tác dụng phụ gặp ở người lớn. Nói chung nên dùng thuốc tránh thai trong khi sử dụng các thuốc độc hại tế bào.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không, nhưng do khả năng thuốc có tác dụng phụ mạnh ở trẻ còn bú, nên bà mẹ cần ngừng cho con bú trong thời kì dùng daunorubicin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Độc tính trên hệ tạo máu xảy ra với tất cả bệnh nhân dùng daunorubicin. Suy tủy nặng xuất hiện ngay ở liều điều trị, dẫn đến nhiễm trùng hoặc chảy máu. Daunorubicin có thể gây ra 3 kiểu độc tính trên tim bao gồm: cấp tính, kiểu tạm thời; mạn tính, kiểu bán cấp liên quan đến liều tích lũy và kiểu xuất hiện chậm, biểu hiện nhiều năm sau điều trị bằng các anthracyclin.

Rất thường gặp, ADR ≥ 10/100

Tim: Điện tâm đồ bất thường (nhịp nhanh trên thất, sóng ST thay đổi, ngoại tâm thu nhĩ hoặc thất).

Thần kinh: Tổn thương thần kinh (13%) gồm: lo âu, đi loạng choạng, lú lẫn, ảo giác, co giật (5%), tăng trương lực cơ.

Hệ tạo máu: Ức chế tủy xương, suy tủy xương, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Da: Rụng tóc (phục hồi được).

Tiêu hóa: Buồn nôn và nôn nhẹ, viêm miệng.

Tiết niệu: Nước tiểu chuyển màu đỏ.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng acid uric máu.

Thường gặp, 1/100 ≤ ADR < 10/100

Tim: Suy tim sung huyết.

Da: Đỏ da tại chỗ tiêm, nước bọt, mồ hôi, nước mắt chuyển màu.

Tiêu hóa: Đau bụng, loét đường tiêu hóa, tiêu chảy.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng acid uric máu.

Ít gặp, ADR < 1/100

Phản ứng phản vệ, tăng bilirubin, viêm gan, vô sinh, phản ứng tại chỗ (viêm mô tế bào, đau, viêm tĩnh mạch huyết khối tại chỗ tiêm), nhồi máu cơ tim, viêm cơ tim, bong móng, viêm màng ngoài tim, bạch cầu thứ phát, ban da, mẫn cảm toàn thân, tăng men gan, sốt, đái rắt, viêm mũi, đau khớp, đau cơ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tác dụng phụ gây ức chế tủy xương của thuốc cần phải được dự phòng ở mọi trường hợp bằng cách điều trị nhiễm khuẩn trước khi dùng daunorubicin, cách ly người bệnh và điều trị hỗ trợ, kể cả sử dụng tiếp tục thuốc chống nhiễm khuẩn, dùng huyết tương giàu tiểu cầu, hoặc truyền máu tươi toàn phần và một số trường hợp truyền bạch cầu.

Để phòng ngừa hoặc giảm thiểu sự tăng acid uric máu, trước khi khởi đầu điều trị bệnh bạch cầu nên dùng alopurinol và nên kiểm tra nồng độ acid uric trong huyết thanh.

Liều dùng và cách dùng

Daunorubicin rất kích ứng với các mô, nên chỉ được dùng đường tĩnh mạch. Lượng thuốc 20 mg bột để pha tiêm trong lọ thường được pha với 4 ml nước cất tiêm để có dung dịch nồng độ 5 mg/ml. Khi pha lắc nhẹ cho thuốc tan hết. Lấy lượng thuốc định dùng vào 1 bơm tiêm có chứa từ 10 - 15 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% rồi tiêm chậm 2 - 3 phút vào dây truyền hoặc mạch nhánh của đường truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5%. Cần theo dõi cẩn thận vị trí truyền và vùng xung quanh để phát hiện thuốc thoát mạch và kích ứng tĩnh mạch.

Daunorubicin cũng được pha trong 100 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5% rồi truyền trong 30 - 45 phút.

Liều dùng daunorubicin dạng dung dịch tiêm nên căn cứ trên đáp ứng lâm sàng và tác dụng không mong muốn trên hệ tạo máu, khả năng dung nạp thuốc của người bệnh cũng như có hay không một hóa trị liệu hoặc xạ trị liệu đồng thời nhằm mục đích tối ưu hóa kết quả điều trị và giảm thiểu tác dụng không mong muốn.

Liều người lớn: 40 - 60 mg/m^2/ngày, một đợt điều trị bình thường 3 lần tiêm.

Dùng thuốc daunorubicin hydroclorid quy ước: Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy: Người dưới 60 tuổi dùng 45 mg/m^2/ngày (người 60 tuổi trở lên dùng 30 mg/m^2/ngày) trong 3 ngày liên tiếp của chu trình thứ nhất và trong 2 ngày liên tiếp của các chu trình tiếp theo. Có thể cần dùng đến 3 chu trình điều trị mới cho đáp ứng khả quan. Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho: Điều trị cảm ứng dùng 45 mg/m^2/ngày trong 3 ngày liên tiếp. Điều trị củng cố có thể bắt đầu sau khi bệnh thuyên giảm với điều trị cảm ứng. Tổng liều tích lũy không nên vượt quá 550 mg/m^2, vì nguy cơ độc tính trên tim và không nên quá 400 mg/m^2 ở những bệnh nhân xạ trị.

Liều trẻ em: Liều thường dùng 25 mg/m^2 vào ngày đầu của tuần.

Kết quả tốt thường đánh giá được sau 4 đợt điều trị. Nếu sau 4 đợt chưa khỏi, dùng thêm 1 - 2 đợt nữa. Trẻ dưới 2 tuổi hoặc diện tích da dưới 0,5 m^2 dùng 1 mg/kg/ngày.

Người cao tuổi: Daunorubicin được dùng thận trọng ở người có dự trữ tủy xương không đủ do tuổi già, cần giảm liều tới 50%.

Số lần tiêm dao động rất rộng giữa các người bệnh và phải được xác định tùy từng trường hợp cụ thể, phù hợp với sự đáp ứng và dung nạp thuốc.

Daunorubicin phải được truyền vào tĩnh mạch lớn và cho chảy tự do. Khi tiêm truyền lần 2 hoặc các lần tiếp theo, liều dùng và khoảng cách truyền tùy thuộc vào tác dụng của liều dùng trước đó và phải cân nhắc rất thận trọng, phải kiểm tra máu ngoại vi, và trong một số trường hợp, phải kiểm tra tủy xương. Tổng liều ở người lớn không nên quá 550 mg/m^2 vì nguy cơ nhiễm độc tim tích tụ, trẻ em trên 2 tuổi không quá 300 mg/m^2, trẻ em dưới 2 tuổi không quá 10 mg/kg.

Phải giảm liều dùng ở người suy gan, suy thận. Bệnh nhân suy thận có creatinin huyết thanh > 3 mg/dl: Dùng 50% liều thông thường. Bệnh nhân suy gan có bilirubin từ 1,2 - 3 mg/dl: Dùng 75% liều thông thường; bilirubin > 3 mg/dl: Dùng 50% liều thông thường.

Sarcom Kaposi ở bệnh nhân bị AIDS tiến triển, dùng dạng lipsom của daunorubicin citrat: Phải được pha loãng 1 : 1 với dung dịch tiêm dextrose 5% (không dùng dung dịch natri clorid 0,9%, hoặc có chất kìm khuẩn như cồn benzylic hoặc bất kỳ một dung dịch nào khác), để có một dung dịch 1 mg/ml và được truyền tĩnh mạch chậm trong 60 phút. Liều thường dùng ở người lớn: 40 mg/m^2 dùng mỗi 2 tuần 1 lần cho đến khi kiểm soát được tình trạng bệnh.

Tương tác thuốc

Phối hợp sử dụng daunorubicin với các thuốc dưới đây có thể gây tương tác: Alopurinol, colchicin, probenecid, hoặc sulfinpyrazon: daunorubicin có thể gây tăng nồng độ acid uric trong máu. Cần điều chỉnh liều của các thuốc chống gut để kiểm soát tăng acid uric máu và bệnh gút. Dùng alopurinol để phòng ngừa hoặc đảo ngược tác dụng tăng acid uric máu do daunorubicin có thể tốt hơn là các thuốc gây tăng bài xuất acid uric, vì chúng tạo nguy cơ gây bệnh thận do acid uric.

Các thuốc gây loạn tạo máu: Tác dụng gây giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu của daunorubicin tăng lên khi dùng đồng thời với các thuốc có tác dụng tương tự. Điều chỉnh liều daunorubicin nếu cần, dựa vào công thức máu.

Các thuốc ức chế tủy xương hoặc chiếu xạ: Sẽ làm tăng ức chế tủy xương, khi dùng cùng hoặc tiếp nhau, cần giảm liều.

Cyclophosphamid hoặc chiếu xạ vào vùng trung thất: Dùng đồng thời với daunorubicin có thể gây tăng độc với tim. Tổng liều daunorubicin được khuyến cáo không vượt quá 400 mg/m^2 diện tích cơ thể, khi dùng đồng thời.

Doxorubicin: Dùng daunorubicin ở người bệnh trước đó đã dùng doxorubicin sẽ tăng nguy cơ độc với tim, cần phải giảm liều. Không nên dùng daunorubicin ở người trước đây đã được điều trị doxorubicin hoặc daunorubicin với tổng liều đầy đủ. Ở người bệnh trước đây chưa dùng đủ tổng liều doxorubicin, tổng liều tích tụ của doxorubicin và daunorubicin không được vượt quá 550 mg/m^2 cơ thể.

Các thuốc độc với gan khác: Dùng đồng thời với daunorubicin gây nguy cơ ngộ độc, ví dụ: liều cao methotrexat có thể gây suy chức năng gan và tăng độc tính của daunorubicin nếu dùng daunorubicin tiếp sau methotrexat.

Daunorubicin hydroclorid có thể làm tăng nồng độ, tác dụng của natalizumab và làm giảm nồng độ, tác dụng của glycosid tim, vắc xin bất hoạt.

Các vắc xin virus sống: Vì cơ chế tự bảo vệ của cơ thể có thể bị giảm do dùng daunorubicin nên nếu dùng đồng thời có thể làm tăng khả năng nhân lên của virus vắc xin, làm tăng tác dụng phụ, giảm đáp ứng kháng thể. Việc tiêm chủng ở các người bệnh này chỉ có thể được thực hiện khi đã có sự kiểm soát rất chặt chẽ công thức máu và được bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm sử dụng daunorubicin đồng ý.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc bột để pha tiêm cần bảo quản ở nhiệt độ phòng 15 - 30 °C và tránh ánh sáng. Sau khi pha, dung dịch daunorubicin hydroclorid nên dùng ngay. Dung dịch ổn định 24 giờ ở nhiệt độ phòng, ổn định 48 giờ ở 2 - 8 °C, tránh ánh sáng.

Thuốc tiêm dung dịch daunorubicin hydroclorid được bảo quản ở tủ lạnh 2 - 8 °C, tránh ánh sáng. Sau khi pha loãng với natri clorid 0,9%, dung dịch ổn định 24 giờ ở 15 - 30 °C. Dung dịch không có chất bảo quản. Thuốc không dùng hết phải vứt bỏ.

Thuốc tiêm dạng liposom của daunorubicin citrat được bảo quản ở tủ lạnh 2 - 8 °C, không được để đông lạnh, tránh ánh sáng. Dung dịch đã pha loãng với glucose 5% theo hướng dẫn phải dùng ngay, và ổn định được 6 giờ khi bảo quản ở 2 - 8 °C.

Tương kỵ

Dung dịch tiêm daunorubicin tương kỵ với heparin natri, dexamethason natri phosphat và các dung dịch thuốc khác (kết tủa hoặc biến màu).

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều bao gồm suy tủy (đặc biệt là giảm bạch cầu hạt), yếu mệt, buồn nôn, nôn.

Cần điều trị hỗ trợ. Hình như hiệu quả điều trị và độc tính không thay đổi bởi thẩm phân màng bụng và lọc thận nhân tạo.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Daunocin.

DEFEROXAMIN

Tên chung quốc tế: Deferoxamine.

Mã ATC: V03AC01.

Loại thuốc: Thuốc giải độc do ngộ độc sắt, nhôm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: Lọ bột đông khô có chứa deferoxamin dưới dạng mesylat 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Deferoxamin được dùng như một chất bổ trợ trong điều trị ngộ độc sắt cấp, thuốc có hiệu quả cao khi được dùng sớm. Deferoxamin tác động theo cơ chế tạo phức với sắt bằng cách liên kết các ion sắt (III) vào ba nhóm hydroxamic của phân tử. Phức hợp tạo thành là ferrioxamin, hình thành ở nhiều mô, nhưng chủ yếu là trong huyết tương. Phức hợp này bền, tan trong nước và dễ dàng bài xuất qua thận. Trên lý thuyết, 1 gam deferoxamin mesylat có khả năng gắn được khoảng 85 mg sắt (dưới dạng ion sắt III), nhưng trên thực tế có lẽ không đạt được như vậy. Tuy nhiên, tốc độ tạo phức có vẻ phụ thuộc vào pH và nhanh nhất ở pH acid. Deferoxamin có ái lực cao và đặc hiệu với sắt, tác dụng chủ yếu đối với sắt dự trữ liên kết không chặt. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy deferoxamin loại được sắt từ ferritin, hemosiderin và ở mức độ yếu hơn từ transferrin, nhưng không loại được sắt từ cytochrom hoặc hemoglobin. Tuy

vậy, nồng độ sắt trong huyết tương giảm có thể còn do sắt chuyển từ máu vào các mô, điều này được quan sát thấy ở cả hai nhóm người bệnh nhiễm độc sắt kiểm chứng và nhóm được điều trị bằng deferoxamin. Deferoxamin không gây tăng bài xuất các chất điện giải và các kim loại vi lượng khác. Deferoxamin cũng tạo phức với nhôm và tăng thải trừ chất này qua thận và/hoặc có thể loại đi bằng thẩm tách. Về lý thuyết, 1 gam deferoxamin mesylat có thể gắn được 41 mg nhôm.

Dược động học

Deferoxamin mesylat hấp thu kém qua đường tiêu hóa (dưới 15%) khi niêm mạc còn nguyên vẹn nhưng hấp thu thuốc có thể tăng ở người bệnh bị nhiễm độc sắt. Sau khi tiêm, thuốc được phân bố rộng khắp trong cơ thể, thể tích phân bố là 2,6 lít/kg ở người khỏe; 1,9 lít/kg ở người thừa sắt mạn tính. Deferoxamin và ferioxamin thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Ferioxamin làm cho nước tiểu có màu hơi đỏ, chứng tỏ có sắt với nồng độ cao trong nước tiểu. Lượng sắt bài xuất dưới dạng ferioxamin biến đổi đáng kể tùy theo từng người bệnh. Đào thải sắt thường cao nhất lúc bắt đầu điều trị, chứng tỏ chỉ có dạng kim loại dễ tiếp cận mới được tạo phức. Không giống sắt, ferioxamin có thể loại bỏ bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Ngộ độc sắt cấp khi liều sắt có thể gây tử vong (180 - 300 mg/kg hoặc hơn tính theo sắt nguyên tố), hoặc khi nồng độ sắt trong huyết thanh trên 450 - 500 microgam/dl hoặc khi có dấu hiệu ngộ độc sắt nặng trên lâm sàng (hôn mê, sốc, hoặc co giật). Phải phối hợp với các biện pháp thường dùng trong ngộ độc sắt.

Thừa sắt mạn tính thứ phát do truyền máu thường xuyên trong điều trị bệnh thalassemia, thiếu máu bẩm sinh và thiếu máu khác. Không được dùng deferoxamin cho trẻ em dưới 3 tuổi khi có sắt dư ít, chỉ dùng khi làm test với deferoxamin thấy sắt bài xuất 1 mg hoặc hơn trong nước tiểu 24 giờ, hoặc nồng độ feritin trong huyết thanh đạt tới 1000 nanogam/ml, hoặc chờ cho trẻ tới 3 tuổi (điều trị sớm có thể làm chậm phát triển).

Chẩn đoán và điều trị nhiễm sắc tố sắt tiên phát. Điều trị tình trạng tích lũy nhôm ở người suy thận (nồng độ nhôm huyết thanh trên 60 microgam/lít).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Nhiễm khuẩn đang tiến triển. Suy thận nặng hoặc vô niệu.

Thận trọng

Tiêm tĩnh mạch nhanh deferoxamin có thể gây hiện tượng da đỏ bừng, mày đay, hạ huyết áp và sốc ở một vài người bệnh. Do vậy, nên dùng deferoxamin tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da chậm.

Thuốc làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, đặc biệt với *Yersinia enterolitica và Y. pseudotuberculosis.* Có thể gây nhiễm khuẩn huyết. Khi có sốt, viêm ruột, viêm ruột đại tràng cấp, đau bụng lan toả hoặc viêm họng, phải ngừng điều trị, làm các xét nghiệm vi khuẩn cần thiết và cho điều trị kháng sinh phù hợp. Sau khi khỏi, lại tiếp tục cho điều trị deferoxamin.

Đục thủy tinh thể có thể xảy ra (tuy hiếm gặp) ở người điều trị bằng deferoxamin dài hạn. Vì vậy cần định kỳ kiểm tra mắt và đo thính lực 3 tháng một lần cho những người bệnh điều trị dài hạn bằng thuốc này, nhất là khi dùng liều cao trên 50 mg/kg/ngày. Nếu phát hiện có nhiễm độc ở mắt, tai, phải giảm liều hoặc tạm ngừng thuốc.

Phải thận trọng khi dùng deferoxamin, nhất là khi dùng liều cao, vì có nguy cơ gây hội chứng suy thở cấp ở người lớn.

Phải thận trọng khi dùng deferoxamin cho trẻ nhỏ, nhất là dưới 3 tuổi, vì có nguy cơ làm trẻ chậm phát triển.

Trong trường hợp nghi có tổn thương tim do nhiễm độc sắt, vitamin C chỉ được dùng ngoài đợt điều trị mạnh bằng deferoxamin. Bổ sung vitamin C chỉ được bắt đầu sau tháng đầu điều trị đều đặn deferoxamin và chỉ ở người bệnh được điều trị đều đặn deferoxamin.

Cần thận trọng dùng deferoxamin liều cao ở người bị bệnh não do nhôm vì có thể làm tăng tổn thương thần kinh (thí dụ như co giật) do có thể tăng cấp tính nhôm trong máu. Ngoài ra, deferoxamin có thể thúc đẩy sa sút trí tuệ do thẩm phân. Điều trị trước deferoxamin khi có thừa nhôm có thể làm giảm nồng độ calci huyết thanh và làm nặng thêm chứng tăng năng tuyến cận giáp.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật, deferoxamin đã cho thấy làm chậm cốt hoá và dị dạng xương ở hai loài động vật với liều cao gấp 4,5 lần liều tối đa khuyến cáo ở người. Do đó, thuốc không được dùng cho người mang thai (đặc biệt trong thời kỳ đầu thai kỳ) hoặc ở phụ nữ có thể mang thai trừ khi lợi nhiều hơn nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Nên thận trọng khi dùng deferoxamin cho bà mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Da: Đau, sưng, ban đỏ, ngứa, nổi mẩn. Đôi khi kèm theo sốt, rét run và mệt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ có kèm sốc hoặc không, phù mạch.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, cơn động kinh, làm nặng thêm loạn thần kinh ở người bệnh bị bệnh não do nhôm.

Da: Ngứa, ngoại ban, nổi mày đay.

Gan: Tăng transaminase.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy.

Mắt: Nhìn mờ, quáng gà, mù màu, điểm tối, bệnh võng mạc, viêm dây thần kinh thị giác, giác mạc và thủy tinh thể bị ảnh hưởng.

Tai: Ù tai, giảm thính lực.

Có một số trường hợp bị thiếu máu không hồi phục, giảm tiểu cầu, rối loạn cảm giác ngoại vi, dị cảm, giảm chức năng gan, thận, khó thở, chứng xanh tím cũng như một vài trường hợp thâm nhiễm phổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều nếu có các phản ứng liên quan đến liều dùng như phản ứng ở mắt và tai. Giảm tốc độ tiêm truyền khi có phản ứng trên da.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Deferoxamin mesylat có thể tiêm bắp, truyền tĩnh mạch chậm, hoặc truyền dưới da qua 1 máy tiêm truyền định lượng mang đi được. Tiêm bắp được dùng để điều trị nhiễm độc sắt cấp và cho tất cả các bệnh nhân không bị sốc. Nếu bệnh nhân bị suy tim, hoặc sốc, truyền tĩnh mạch phải chậm. Truyền tĩnh mạch phải chuyển sang tiêm bắp ngay khi có thể. Không khuyến cáo truyền dưới da khi bị nhiễm độc sắt cấp. Trong điều trị nhiễm độc sắt mạn, deferoxamin có thể tiêm truyền chậm dưới da hoặc tiêm bắp; tiêm truyền dưới da được cho là phương pháp có hiệu quả hơn (thí dụ bệnh thalassemia).

Cách pha: Bột vô khuẩn deferoxamin mesylat được hoàn nguyên bằng cách cho thêm 5 hoặc 2 ml nước vô khuẩn để tiêm vào 1 lọ chứa 500 mg thuốc để cho 1 dung dịch chứa 100 mg hoặc 250 mg/ml, tương ứng. Dung dịch đã hoàn nguyên không pha loãng có thể tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Để tiêm truyền tĩnh mạch, dung dịch hoàn nguyên phải được pha vào dung dịch natri clorid 0,9% , dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch Ringer lactat và cho truyền với tốc độ không được quá 15 mg/kg/giờ đối với 1 000 mg đầu tiên. Về sau, tốc độ truyền tĩnh mạch không được vượt quá 125 mg/giờ.

Đối với truyền dưới da, tốc độ truyền phải tùy theo từng trường hợp nhưng thường từ 20 - 40 mg/kg trong 8 - 24 giờ: Thuận tiện nhất là cho truyền vào ban đêm khi phải truyền dưới da 8 - 12 giờ.

Liều dùng:

Ngộ độc sắt cấp:

Người lớn: Tiêm bắp 1 g lúc đầu, sau dùng tiếp 2 liều 0,5 g, cách nhau 4 giờ, tùy đáp ứng lâm sàng, có thể cho dùng thêm liều 0,5 g, cứ 4 - 12 giờ một lần, lên tới 6 g/ngày. Hoặc tiêm tĩnh mạch: 15 mg/kg/giờ.

Trẻ em: Tiêm bắp 50 mg/kg/lần, 6 giờ một lần, tối đa 6 g/ngày. Truyền tĩnh mạch 15 mg/kg/giờ, tối đa 6 g/ngày.

Thừa sắt mạn tính do truyền máu nhiều lần: Người lớn và trẻ em: Tiêm bắp 0,5 - 1 g/ngày; ngoài ra, cho truyền tĩnh mạch chậm 2 g deferoxamin cho mỗi đơn vị máu được truyền nhưng phải cho riêng rẽ. Tổng liều mỗi ngày không được quá 1 g khi không truyền máu hoặc 6 g khi truyền máu (ngay cả khi truyền 3 hoặc hơn 3 đơn vị máu hoặc khối lượng hồng cầu). Nếu tiêm truyền dưới da bằng dụng cụ truyền có theo dõi, và mang theo người được, liều thường dùng cho người lớn và trẻ em là 1 - 2 g (20 - 40 mg/kg). Thời gian truyền phải tùy theo từng người bệnh. Ở một số người bệnh, lượng sắt bài xuất sau 8 - 12 giờ truyền bằng lượng sắt bài xuất sau 24 giờ truyền.

Điều trị các bệnh do tích lũy sắt khác (bao gồm cả nhiễm sắc tố sắt nguyên phát): Liều lượng và số lần cho thuốc phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh và tốc độ đào thải sắt trong nước tiểu của từng người bệnh, liều deferoxamin 1 - 4 g/ngày cho tiêm truyền dưới da.

Chẩn đoán nhiễm sắc tố sắt nguyên phát: 0,5 - 1 g hoặc 10 mg/kg cân nặng tiêm bắp và định lượng sắt bài xuất trong nước tiểu 24 giờ. Bệnh nhân bị nhiễm sắc tố sắt nguyên phát bài xuất sắt trên 10 mg sắt trong nước tiểu 24 giờ.

Điều trị nhiễm độc thần kinh (như bệnh não) do nhôm và loạn dưỡng xương (bệnh nhuyễn xương) ở người suy thận mạn chạy thận nhân tạo: Deferoxamin dùng lâu dài có thể làm chậm suy giảm chức năng (thí dụ mất khả năng thực hiện những nhiệm vụ cơ bản đời sống) ở người bị sa sút trí tuệ nhưng không được khuyến cáo vì gây nhiều tác dụng phụ: Truyền trong 1 giờ, tuần 1 lần, vào đường truyền tĩnh mạch của mạch ngoài cơ thể một liều khoảng từ 10 - 20 mg/kg (0,8 g đến 1,2 g). Một phần nhỏ deferoxamin sẽ được loại bỏ trực tiếp vào dịch thẩm tách. Phần còn lại sẽ tạo phức với nhôm trong thời gian giữa 2 lần thẩm phân, và nhôm đã tạo phức với deferoxamin sẽ bị loại trong 2 buổi thẩm phân sau. Thời gian điều trị trong nhiều tháng, và tiếp tục khi còn tác dụng. Hiệu quả được theo dõi bằng test deferoxamin cứ 4 - 6 tháng 1 lần.

Tương tác thuốc

Vitamin C có thể gây rối loạn tim cho người bệnh đang điều trị bằng deferoxamin.

Dùng đồng thời với proclorperazin có thể gây mất ý thức tạm thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 25 ^{o}C, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Không nên pha thuốc với các dung môi khác ngoài chỉ dẫn vì thuốc có thể bị tủa.

Deferoxamin tương kỵ với heparin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Nhịp tim nhanh, hạ huyết áp và những triệu chứng về tiêu hóa.

Điều trị: Không có thuốc điều trị đặc hiệu. Những dấu hiệu và triệu chứng quá liều có thể hết khi giảm liều. Deferoxamin có thể thải loại được bằng thẩm tách máu.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Desfonak.

DEHYDROEMETIN

Tên chung quốc tế: Dehydroemetine.

Mã ATC: P01AX09.

Loại thuốc: Thuốc diệt ký sinh trùng đơn bào.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dùng dạng muối dehydroemetin hydroclorid. Cứ 100 mg dạng muối tương đương với 87 mg dạng base.

Thuốc tiêm: Ống tiêm 60 mg/ml, 30 mg/ml, 60 mg/2 ml, 20 mg/2 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dehydroemetin là dẫn chất tổng hợp của emetin, có tác dụng dược lý và cách dùng tương tự emetin, nhưng ít độc hơn. Dehydroemetin có hoạt tính trên amíp (*Entamoeba histolytica)* ở mô (chủ yếu ở thành ruột và gan), ít có tác dụng đối với amíp ở lòng ruột. Thuốc có tác dụng diệt amíp trực tiếp do cản trở sự chuyển dịch phân tử RNA thông tin dọc theo ribosom, nên ức chế sự tổng hợp protein, nhưng cơ chế tác dụng chính xác còn chưa biết đầy đủ. Dehydroemetin trước đây được dùng chủ yếu để điều trị lỵ amíp nặng hoặc áp xe gan do amíp, nhưng hiện nay ít dùng; chỉ dùng khi các thuốc khác không có hiệu quả hoặc gây các phản ứng có hại nặng.

Dược động học

Dehydroemetin phải tiêm bắp sâu, vì uống gây kích ứng mạnh, còn tiêm tĩnh mạch rất nguy hiểm do độc tính trên tim.

Sau khi tiêm bắp, thuốc phân bố rộng rãi vào các mô, đặc biệt là gan và phổi.

Dehydroemetin thải qua nước tiểu nhanh hơn emetin, nên ít tích lũy hơn và do đó ít độc hơn emetin. Nửa đời trong huyết tương là 2 ngày, còn của emetin là 5 ngày.

Chỉ định

Bệnh lỵ amíp nặng (khi không uống được các thuốc khác hoặc đã dùng các thuốc khác nhưng không đỡ) hoặc áp xe gan do amíp. Khi bị amíp gan, dehydroemetin thường được dùng với cloroquin; hoặc dùng để thay thế metronidazol tiêm (hoặc các dẫn chất 5-nitroimidazol khác) khi người bệnh không đáp ứng với metronidazol.

Bệnh sán lá gan.

Chỉ dùng thuốc này khi không có các thuốc khác an toàn hơn, hoặc có chống chỉ định.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Suy tim, suy thận.

Người mang thai (xem thêm phần Thời kỳ mang thai).

Thận trọng

Tránh dùng ở người bị bệnh tim, thận, bệnh thần kinh cơ hoặc thể trạng chung quá yếu. Thận trọng khi dùng ở trẻ em. Chỉ nên coi dehydroemetin là thuốc được lựa chọn cuối cùng. Dùng dehydroemetin luôn luôn phải có thầy thuốc theo dõi, nhất là độc tính trên tim. Phải ngừng luyện tập căng thẳng trong 4 - 5 tuần sau khi điều trị.

Thời kỳ mang thai

Dehydroemetin độc với thai. Tuy nhiên, bệnh lỵ do amíp có thể tiến triển trầm trọng và đột ngột vào cuối thai kỳ, trong trường hợp này dùng dehydroemetin có thể cứu sống được người mẹ.

Thời kỳ cho con bú

Cho đến nay vẫn chưa biết thuốc phân phối vào sữa mẹ đến mức nào.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn của thuốc cũng tương tự như khi dùng emetin nhưng nhẹ và ít gặp hơn.

Các phản ứng tại chỗ: Đau tại chỗ tiêm, dễ tạo thành áp xe. Ban kiểu eczema tại chỗ có thể do vô ý tiêm vào dưới da. Hiếm khi gặp ban da xuất huyết và mày đay.

Tác dụng trên thần kinh cơ: Thường gặp mệt mỏi và đau cơ, đặc biệt là ở các chi và cổ. Cũng có thể xảy ra khó thở. Các triệu chứng này phụ thuộc vào liều và thường là dấu hiệu báo trước độc tính trên tim.

Tác dụng trên tim: Hạ huyết áp, đau vùng trước tim, nhịp tim nhanh và loạn nhịp tim là những biểu hiện thường gặp nhất khi bị tổn thương tim. Những thay đổi điện tâm đồ, đặc biệt là sóng T dẹt hoặc đảo ngược và kéo dài khoảng QT là những biểu hiện sớm nhiễm độc tim.

Tác dụng trên hệ tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng.

Dehydroemetin có thể làm tăng các enzym trong gan mà không làm tổn hại nặng trên gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần theo dõi cẩn thận nhịp tim và huyết áp. Phải ngừng điều trị ngay, nếu thấy nhịp tim nhanh, hạ huyết áp quá nhiều hoặc điện tâm đồ có biến đổi lớn.

Yếu mệt và đau cơ thường xảy ra trước khi dẫn đến các hậu quả độc nghiêm trọng. Vì vậy, khi thấy các biểu hiện này, cần phải giảm liều.

Không nên dùng dehydroemetin sớm hơn 1,5 - 2 tháng sau khi điều trị bằng emetin, vì dễ gây độc trên tim.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn 1 mg/kg/ngày, nhưng tối đa không quá 60 mg/ngày, trong 4 - 6 ngày. Người cao tuổi và người bệnh nặng dùng liều 0,5 mg/kg/ngày.

Trẻ em: 1 mg/kg/ngày, không dùng quá 5 ngày. Cần tiêm thuốc sâu vào bắp thịt. Không tiêm tĩnh mạch vì dễ gây độc cho tim và cũng không hiệu quả hơn. Nếu cần điều trị nhắc lại, phải ngừng thuốc ít nhất 6 tuần.

Khi điều trị lỵ amíp, điều trị bổ sung tetracyclin để giảm nguy cơ bội nhiễm.

Khi điều trị áp xe gan do amíp, phải uống thêm cloroquin đồng thời hoặc ngay sau điều trị bằng dehydroemetin. Sau khi điều trị bằng dehydroemetin, tất cả người bệnh phải uống thêm diloxanid để loại bỏ amíp ở trong lòng ruột kết.

Tương tác thuốc

Tác dụng độc trên tim tăng lên nếu dùng phối hợp với các thuốc có thể gây loạn nhịp tim.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng. Tránh ánh sáng và nóng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Trường hợp quá liều (do chủ ý hay ngẫu nhiên, điều trị trong thời gian quá dài…), triệu chứng nhiễm độc thường là nhịp tim nhanh xoang trên 100 lần/phút, giảm huyết áp, tiếng tim mờ, xuất hiện tiếng ngựa phi. Điện tâm đồ thấy rối loạn tái cực và sóng T đảo ngược, điện thế thấp.

Xử trí: Điều trị triệu chứng.

DESLORATADIN

Tên chung quốc tế: Desloratadine.

Mã ATC: R06AX27.

Loại thuốc: Thuốc kháng histamin H_1.

Dạng thuốc và hàm lượng

Sirô: 0,5 mg/ml.

Viên nén, viên nén bao phim, viên ngậm: 5 mg; 2,5 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Desloratadin là chất chuyển hóa chính có tác dụng của loratadin - một thuốc kháng histamin ba vòng thế hệ 2, ít có tác dụng ức chế TKTW hơn thế hệ 1. Thuốc có tác dụng kháng chọn lọc thụ thể H_1 ngoại biên, làm giảm kéo dài triệu chứng của dị ứng, như: viêm mũi dị ứng, mày đay. Desloratadin có thể dùng một mình hoặc phối hợp với một thuốc chống xung huyết như pseudoephedrin sulfat.

Dược động học

Thời gian bắt đầu tác dụng: 1 giờ, thời gian đạt đỉnh tác dụng: 3 giờ, duy trì tác dụng trong 24 giờ. Chuyển hóa ở gan thành chất chuyển hóa có hoạt tính là 3-hydroxydesloratadin (chưa rõ qua enzym đặc hiệu nào), thải trừ theo con đường liên hợp với acid glucuronic. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương của desloratadin là 82 - 87%, của 3-hydroxydesloaratadin là 85 - 89%. Ở liều điều trị, desloratadin không ảnh hưởng hoặc không bị ảnh hưởng bởi hệ thống enzym chuyển hóa CYP ở gan. Thời gian bán thải là 27 giờ. Thải trừ qua nước tiểu và qua phân (dưới dạng chất chuyển hóa).

Chỉ định

Viêm mũi dị ứng.

Mày đay mạn tính vô căn.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với desloratadin, loratadin, hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Quá liều và nhiễm độc (bao gồm cả tử vong) đã được báo cáo ở trẻ nhỏ dưới 2 tuổi dùng các chế phẩm không kê đơn chứa thuốc kháng histamin, giảm ho, long đờm và chống xung huyết mũi đơn thuần hoặc phối hợp để giảm các triệu chứng của đường hô hấp trên. Cũng chưa có bằng chứng cho thấy hiệu quả rõ ràng của các chế phẩm này ở độ tuổi dưới 2 tuổi và liều thích hợp cũng chưa được công bố. Vì vậy, nên thận trọng khi dùng các thuốc không kê đơn (đơn thuần hoặc phối hợp) chứa thuốc kháng histamin, giảm ho, long đờm và chống xung huyết mũi để giảm ho, giảm triệu chứng cảm cúm cho trẻ dưới 2 tuổi.

Mặc dù hiếm gặp ngủ gà ở các thuốc kháng histamin thế hệ 2 hơn thế hệ 1, song có thể xuất hiện ở một số bệnh nhân, do đó phải thận trọng đối với những người lái xe hoặc vận hành máy. Uống rượu cũng nên tránh trong khi dùng thuốc.

Đôi khi có những báo cáo về co giật xuất hiện ở những bệnh nhân dùng thuốc kháng histamin, do đó cũng cần thận trọng khi dùng desloratadin cho những bệnh nhân có tiền sử động kinh.

Desloratadin thải trừ qua thận dưới dạng chất chuyển hóa còn hoạt tính, do đó cần lưu ý giảm liều trên bệnh nhân suy thận. Tương tự, cũng cần giảm liều desloratadin trên bệnh nhân suy gan.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù các nghiên cứu trên động vật cho thấy desloratadin không gây quái thai, song cũng nên thận trọng khi dùng desloratadin cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Desloratadin qua được sữa mẹ, vì thế không khuyến cáo sử dụng desloratadin cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Rất thường gặp, ADR > 10/100
Đau đầu.
Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100
Mệt mỏi, ngủ gà, chóng mặt.
Đau bụng kinh.
Khô miệng, buồn nôn, khó tiêu.
Đau cơ.
Viêm vùng hầu họng.

Liều lượng và cách dùng
Desloratadin được dùng bằng đường uống, một lần một ngày, không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.
Liều dùng trung bình: 5 mg/lần/ngày.
Trẻ từ 6 - 11 tháng tuổi: 1 mg, 1 lần/ngày.
Trẻ từ 1 - 5 tuổi: 1,25 mg, 1 lần/ngày.
Trẻ từ 6 - 11 tuổi: 2,5 mg, 1 lần/ngày.
Với bệnh nhân suy gan hoặc suy thận, liều dùng của desloratadin được khuyến cáo là 5 mg, uống cách ngày.

Tương tác thuốc
Desloratadin làm tăng nồng độ và tăng tác dụng của rượu, thuốc kháng cholin, thuốc ức chế TKTW, thuốc ức chế chọn lọc thu hồi serotonin.
Nồng độ và tác dụng của desloratadin có thể tăng lên bởi droperidol, hydroxyzin, chất ức chế P-glycoprotein, pramlintid.
Desloratadin làm giảm nồng độ và giảm tác dụng của thuốc ức chế acetylcholinesterase, benzylpeniciloyl polylysin, betahistin, amphetamin, thuốc cảm ứng P-glycoprotein.
Thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của desloratadin.
Có tiềm năng tương tác dược động học của desloratadin với các thuốc ảnh hưởng đến enzym chuyển hóa ở microsom gan như azithromycin, cimetidin, erythromycin, fluoxetin, ketoconazol. Tuy nhiên, không có những thay đổi quan trọng nào về ECG cũng như triệu chứng lâm sàng, thay đổi chức năng sống, hay tác dụng phụ nào được ghi nhận.

Độ ổn định và bảo quản
Sirô, viên nén, viên tan trong miệng: Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C, tránh ẩm và nhiệt độ quá nóng. Dùng viên tan trong miệng ngay sau khi mở bao bì. Dạng sirô cần tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Chưa phát hiện ra những thay đổi lâm sàng đáng kể khi dùng desloratadin tới liều 45 mg/ngày (gấp 9 lần liều điều trị). Trong trường hợp quá liều, điều trị như các biện pháp điều trị thông thường khác, bao gồm giảm hấp thu và điều trị triệu chứng. Desloratadin không được đào thải bằng đường thẩm phân phúc mạc.

Thông tin qui chế
Desloratadin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Aerius; Aerius Reditabs; Audocals; Bostanex; Bvpalin; Celtalex; Cititadin; Delerget; Delevon-5; Deloliz; Delopedil; Depola; Des OD; Descallerg; Desler; Desloget; Deslora; Deslorad; Deslornine; Deslotid; Desratel; Destacure; Destor; DL; D-lor; Dometin; Dozanavir; Dyldes; Eslorin-5; Eurodesa; Eurodora; Gesnixe; Ictit; Ladexnin; Loranic; Lorastad D; Loriday; Madolora; Pharmatadin; Qaderlo; Rinofil; Rodeslor; SaViDeslo; SaViDronat; Sedno; Sedtyl; Sketixe; Tadaritin; Tanadeslor; Vaco Loratadine S; Valdes; Zolastyn.

DESMOPRESSIN ACETAT

Tên chung quốc tế: Desmopressin acetate.

Mã ATC: H01BA02.

Loại thuốc: Chống lợi niệu (tương tự vasopressin). Chống xuất huyết.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 0,1 mg; 0,2 mg.
Thuốc tiêm: 4 microgam/ml dung dịch natri clorid 0,9%.
Thuốc nhỏ mũi: Lọ 2,5 ml (nồng độ: 100 microgam/ml, chứa chất bảo quản clorbutol 0,5%).
Thuốc xịt định liều: Lọ 5 ml, chứa 500 microgam gồm 50 liều xịt (chứa chất bảo quản clorbutol 0,5%).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Desmopressin là thuốc tổng hợp tương tự vasopressin có tác dụng chống lợi niệu kéo dài. Thuốc làm tăng tái hấp thu nước do tăng tính thấm tế bào ống góp của thận gây tăng độ thẩm thấu nước tiểu, đồng thời làm giảm bài niệu.
Desmopressin còn có tác dụng chống xuất huyết. Thuốc gây tăng hoạt tính của yếu tố đông máu VIII và yếu tố Willebrand trong huyết tương. Ngoài ra, thuốc có thể còn có tác dụng trực tiếp trên thành mạch. Desmopressin gây tăng huyết áp ít hơn nhiều so với vasopressin và ít tác dụng trên cơ trơn phủ tạng.
Dược động học
Hấp thu:
Thuốc được hấp thu qua niêm mạc mũi với sinh khả dụng khoảng 10 - 20%. Khi sử dụng dạng này với liều cho bệnh nhân đái tháo nhạt do thùy sau tuyến yên, tác dụng chống lợi niệu đạt được trong vòng 15 - 60 phút, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1- 5 giờ, tác dụng kéo dài 5 - 21 giờ và cuối cùng hết tác dụng trong vòng 60 - 90 phút nữa. Thời gian tác dụng kéo dài của desmopressin có thể do sự bất hoạt enzym của desmopressin chậm hơn vasopressin, cũng có thể do sự tích lũy của thuốc ở màng tế bào.
Khi dùng đường uống, thuốc được hấp thu rất ít, sinh khả dụng chỉ khoảng 5% so với dạng hấp thu qua niêm mạc mũi và khoảng 0,16% so với dạng tiêm tĩnh mạch.
Khi truyền tĩnh mạch, desmopressin làm tăng hoạt tính của yếu tố VIII trong vòng 15 - 30 phút và đạt tác dụng tối đa trong khoảng 90 phút đến 3 giờ sau truyền, tác dụng kéo dài 4 - 24 giờ ở những người bệnh bị bệnh hemophilia A nhẹ và kéo dài khoảng 3 giờ ở những người bệnh bị bệnh von Willebrand. Sự tăng hoạt tính của yếu tố VIII tùy thuộc vào liều, có thể tới tối đa 300 - 400% sau khi truyền tĩnh mạch liều 0,4 microgam/kg. Hoạt tính kháng nguyên liên quan đến yếu tố VIII trong huyết tương cũng đạt tối đa trong vòng 3 giờ sau khi truyền thuốc.
Phân bố: Sự phân bố của desmopressin chưa được xác định đầy đủ. Người ta chưa biết thuốc có qua nhau thai hay không. Desmopressin được phân bố vào sữa.
Sự chuyển hóa của thuốc còn chưa biết rõ. Khác với vasopressin, desmopressin không bị thoái giáng bởi các aminopeptidase hay các peptidase khác cắt oxytocin và vasopressin nội sinh trong huyết tương ở cuối thai kỳ.
Thải trừ: Desmopressin thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Với liều dạng phun xịt 150 - 450 microgam desmopressin acetat (tương đương 1 - 3 lần xịt dung dịch hàm lượng 1,5 mg/ml) nửa đời thải trừ của thuốc là 3,3 - 3,5 giờ. Với thuốc uống, nửa đời thải trừ của desmopressin acetat là không phụ thuộc liều và trung bình là 1,5 - 2,5 giờ.
Sau khi tiêm tĩnh mạch 2 - 3 microgam desmopressin acetat cho những người bệnh đái tháo nhạt do thùy sau tuyến yên, nồng độ

thuốc trong huyết tương giảm xuống theo 2 pha với trung bình nửa đời đầu trong huyết tương là 7,8 phút và trung bình nửa đời kết thúc trong huyết tương là 75,5 phút.

Sự thải trừ của desmopressin giảm dần theo sự suy giảm chức năng thận. Sau khi tiêm tĩnh mạch 2 microgam desmopressin acetat với bệnh nhân có chức năng thận bình thường (Cl_{cr} trung bình 103 ml/phút), với bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ nhẹ (Cl_{cr} trung bình 72 ml/phút), với bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ trung bình (Cl_{cr} trung bình 37 ml/phút), với bệnh nhân suy thận ở mức độ nặng (Cl_{cr} trung bình 16 ml/phút), nửa đời thải trừ của desmopressin trung bình lần lượt là 3,7 giờ ; 4,8 giờ ; 7,2 giờ và 10 giờ.

Chỉ định

Trong đái nhiều và uống nhiều:

Desmopressin được dùng để dự phòng và kiểm soát hiện tượng đái nhiều, uống nhiều, mất nước đi kèm với bệnh đái tháo nhạt do thiếu vasopressin (hormon chống bài niệu) của thùy sau tuyến yên (bệnh đái tháo nhạt do thùy sau tuyến yên); đồng thời được dùng để điều trị hiện tượng đái nhiều và uống nhiều nhất thời do chấn thương hay phẫu thuật vùng tuyến yên. Do hiệu quả của nó, với ưu điểm dễ dùng, thời gian tác dụng dài và tương đối ít tác dụng phụ, desmopressin là thuốc được chọn dùng trong bệnh đái tháo nhạt do trung ương. Để chỉ định cho trẻ em, người ta ưa dùng desmopressin hơn dùng vasopressin tiêm và các thuốc chống lợi niệu đường uống do thuốc đáp ứng tốt hơn và ít gặp tác dụng không mong muốn hơn. Desmopressin không có tác dụng trong điều trị đái tháo nhạt do tâm lý, bệnh thận, hạ kali huyết, tăng calci huyết, hoặc trường hợp dùng demeclocyclin hay lithi.

Chứng đái dầm ban đêm tiên phát

Dùng desmopressin dạng nhỏ mũi hoặc phun xịt để điều trị chứng đái dầm tiên phát. Có thể dùng riêng hoặc kết hợp với các biện pháp không dùng thuốc khác, thuốc tỏ ra có hiệu lực trong một số trường hợp không đáp ứng với các cách điều trị thông thường.

Bệnh hemophilia A và bệnh von Willebrand typ I

Dùng desmopressin dạng tiêm cho những người bệnh bị hemophilia A nhẹ hoặc bệnh von Willebrand kinh điển từ nhẹ đến trung bình (typ I) có nồng độ yếu tố VIII lớn hơn 5%. Dùng thuốc 15 - 30 phút trước khi phẫu thuật có tác dụng duy trì cầm máu. Thuốc thường làm ngừng chảy máu ở những người có tràn máu khớp tự nhiên hoặc do chấn thương, ổ tụ máu trong cơ hoặc chảy máu niêm mạc.

Chống chỉ định

Những người quá mẫn với desmopressin acetat hay bất kỳ thành phần nào trong chế phẩm.

Không dùng thuốc trong các trường hợp suy tim và những trường hợp khác cần điều trị bằng các thuốc lợi niệu.

Vì có nguy cơ gây kết dính và giảm tiểu cầu, không nên dùng thuốc ở người mắc bệnh von Willebrand typ II B hay typ tiểu cầu (bệnh von Willebrand giả).

Không dùng desmopressin cho những người có nồng độ yếu tố VIII ≤ 5% hoặc cho người bệnh có kháng thể kháng yếu tố VIII. Thuốc không được chỉ định để điều trị bệnh von Willebrand typ III và khi có dạng bất thường của kháng nguyên von Willebrand.

Bệnh nhân suy thận mức độ trung bình và nặng (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút), bệnh nhân hạ natri huyết hoặc có tiền sử hạ natri huyết.

Bệnh nhân khát nhiều do tâm lý hoặc khát nhiều ở bệnh nhân nghiện rượu.

Thận trọng

Trước khi kê đơn dùng desmopressin, cần loại trừ các trường hợp chẩn đoán khát nhiều do tâm lý và nghiện rượu. Không nên dùng cho người bệnh trên 65 tuổi và những người bị tăng huyết áp hay bị bệnh tim mạch.

Tất cả các chế phẩm desmopressin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm độc nước và hạ natri máu. Lượng nước uống nên được hạn chế một cách cẩn thận, đặc biệt ở trẻ em và người già, để giảm nguy cơ nhiễm độc nước và hạ natri máu. Tất cả các bệnh nhân điều trị với desmopressin nên được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng hạ natri máu (ví dụ như nhức đầu, buồn nôn/ nôn mửa, giảm natri máu, tăng cân, bồn chồn, mệt mỏi, thờ ơ, mất định hướng, chán nản, mất cảm giác ngon miệng, khó chịu, yếu cơ, co thắt hoặc chuột rút, tâm thần bất thường như ảo giác, giảm ý thức, rối loạn) các triệu chứng nghiêm trọng bao gồm co giật, hôn mê, ngừng thở.

Desmopressin nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân khát nhiều do thói quen hay tâm lý và những bệnh nhân đang sử dụng một số loại thuốc (ví dụ, thuốc chống trầm cảm ba vòng, các thuốc ức chế thu hồi chọn lọc serotonin) do tăng nguy cơ hạ natri máu.

Desmopressin nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ mất cân bằng nước và điện giải (ví dụ như xơ nang, suy tim, rối loạn chức năng thận).

Thận trọng với bệnh nhân suy động mạch vành, bệnh nhân tăng huyết áp, bệnh nhân mắc các chứng huyết khối vì thuốc có khả năng ảnh hưởng lên huyết khối.

Ở những bệnh nhân đái tháo nhạt, đái nhiều, khát nhiều mà phải đi kèm phẫu thuật hoặc chấn thương vùng đầu nên kiểm soát thể tích nước tiểu và áp lực thẩm thấu trong quá trình điều trị với desmopressin.

Thời kỳ mang thai

Trên lâm sàng, khi dùng desmopressin không thấy các tác dụng không mong muốn trên bào thai. Nghiên cứu về sinh sản ở chuột cống và thỏ khi dùng desmopressin ở liều gấp 12,5 lần liều gây cầm máu thông thường ở người hoặc gấp 125 lần liều chống lợi niệu đều không phát hiện thấy dấu hiệu có hại đối với bào thai. Mặc dù thuốc không có tác dụng co bóp tử cung ở liều chống lợi niệu song vẫn phải cân nhắc giữa khả năng điều trị với những nguy cơ có thể xảy ra.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có những nghiên cứu được kiểm định ở người đang cho con bú. Người ta chưa biết thuốc có bài tiết ra sữa hay không, song vẫn nên dùng thận trọng desmopressin khi đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dạng hấp thu qua niêm mạc mũi: Tác dụng không mong muốn thường ít và nhẹ. Có thể gặp viêm kết mạc, mắt phù nề, rối loạn chảy nước mắt, đau đầu, chóng mặt, suy nhược, ớn lạnh, nghẹt mũi, đau mũi, viêm mũi, chảy máu cam, đau họng, ho, nhiễm trùng đường hô hấp trên, đỏ bừng, buồn nôn, nôn mửa, đau bụng nhẹ hoặc rối loạn tiêu hóa, buồn ngủ, mất ngủ, đau, đau ngực, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, kích động với liều thông thường. Liều cao có thể gây tăng huyết áp, co giật, hôn mê do hạ natri huyết. Các tác dụng này thường mất đi khi giảm liều và số lần dùng, hiếm khi phải ngừng thuốc.

Dạng uống: Desmopressin acetat nói chung được dung nạp tốt khi dùng đường uống, nhưng thuốc bị bất hoạt nhanh bởi trypsin. Thuốc cũng bị bất hoạt ở các mô khác nhau bởi các peptidase.

Dạng tiêm: Các tác dụng không mong muốn thường ít và nhẹ, tuy nhiên có thể gặp huyết khối (ví dụ, huyết khối mạch máu não cấp tính, nhồi máu cơ tim cấp tính), đau đầu thoáng qua, buồn nôn, đau bụng nhẹ, đau âm hộ, ban đỏ tại chỗ, sưng, đau, đỏ bừng mặt, tăng nhẹ huyết áp. Các triệu chứng này thường biến mất cùng với việc giảm liều. Với liều lớn, desmopressin có thể gây nhịp tim nhanh,

hạ huyết áp. Nhiễm độc nước và hạ natri máu có thể gặp ở những bệnh nhân sử dụng vasopressin không phải với mục đích chống bài niệu. Phản ứng dị ứng nặng, sốc phản vệ hiếm khi xảy ra với desmopressin acetat dạng tiêm và dạng hấp thu qua niêm mạc mũi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những tác dụng không mong muốn khi dùng desmopressin thường mất đi khi giảm liều hay giảm số lần điều trị nhưng rất ít khi cần thiết phải ngừng hẳn thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc dùng qua đường mũi

Đái tháo nhạt do trung ương

Liều thường dùng ở người lớn: Liều khởi đầu 10 microgam, dùng buổi tối trước khi đi ngủ. Có thể tăng thêm các liều 2,5 microgam vào ban đêm cho tới khi ngủ yên giấc. Nếu lượng nước tiểu vẫn nhiều, có thể cho thêm một liều buổi sáng 10 microgam và bổ sung thêm liều để thu được tác dụng mong muốn. Để duy trì, cho dùng 10 - 40 microgam/ngày, liều duy nhất hay chia thành 2 hoặc 3 liều trong một ngày. Thường 1/4 đến 1/3 số người bệnh dùng liều duy nhất trong một ngày để duy trì là thích hợp nhưng cũng có một số người bệnh cần phải dùng 3 liều trong một ngày.

Liều thường dùng ở trẻ em: Chưa xác định được liều dùng cho trẻ dưới 3 tháng tuổi.

Trẻ từ 3 tháng đến 12 tuổi: Cho liều khởi đầu 5 microgam vào buổi tối trước khi đi ngủ, có thể tăng thêm các liều 2,5 microgam vào ban đêm cho tới khi ngủ yên giấc. Nếu lượng nước tiểu vẫn nhiều, có thể cho thêm một liều buổi sáng 5 microgam và điều chỉnh để có đáp ứng mong muốn. Để duy trì, cho dùng 2 - 4 microgam/kg/ngày hoặc 5 - 30 microgam/ngày với liều duy nhất hay chia thành 2 liều trong một ngày. Nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả cho bệnh nhân.

Đái dầm ban đêm

Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em trên 6 tuổi: Khởi đầu bơm vào mỗi mũi 10 microgam vào buổi tối trước khi đi ngủ (tổng liều trong một ngày là 20 microgam). Liều duy trì tùy theo đáp ứng của người bệnh, có thể thay đổi từ 10 - 40 microgam trong một ngày.

Trẻ em dưới 6 tuổi: Chưa xác định được liều dùng.

Thuốc tiêm

Chống lợi niệu: Người lớn, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch (trực tiếp) hoặc dưới da 2 - 4 microgam/ngày, thường chia thành 2 liều tiêm vào buổi sáng và buổi tối.

Chống xuất huyết: Người lớn và trẻ em 3 tháng tuổi trở lên, cân nặng trên 10 kg, truyền tĩnh mạch 0,3 microgam/kg pha loãng trong 50 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, truyền chậm 15 - 30 phút, liều có thể nhắc lại.

Ở trẻ em 3 tháng tuổi trở lên, cân nặng 10 kg hoặc ít hơn: Truyền tĩnh mạch 0,3 microgam/kg pha loãng trong 10 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% và truyền chậm 15 - 30 phút; liều có thể nhắc lại tùy theo kết quả xét nghiệm và tình trạng của người bệnh.

Không dùng cho trẻ em dưới 3 tháng tuổi.

Viên nén

Đái tháo nhạt do trung ương: Ở người lớn và trẻ em, liều khởi đầu uống 0,1 mg, 3 lần/ngày. Tổng liều bình thường 0,2 - 1,2 mg/ngày. Liều duy trì là 0,1 - 0,2 mg, 3 lần/ngày.

Đái dầm ban đêm: Người lớn và trẻ em trên 5 tuổi, uống 0,2 mg vào buổi tối trước khi đi ngủ, chỉ khi cần mới tăng liều tới 0,4 mg. Cần đánh giá lại nhu cầu tiếp tục điều trị sau ba tháng bằng cách không dùng desmopressin trong một thời gian ít nhất một tuần.

Tương tác thuốc

Ít có tương tác thuốc đặc biệt. Cần thận trọng khi dùng desmopressin ở những người bệnh đang điều trị bằng lithi, epinephrin liều cao, demeclocyclin, heparin hay rượu vì những chất này có thể làm giảm tác dụng chống lợi niệu của desmopressin.

Các thuốc như clorpropamid, urê hay fludrocortison có thể làm tăng đáp ứng chống lợi niệu. Nếu dùng clofibrat đồng thời với desmopressin sẽ gây tăng và kéo dài tác dụng chống lợi niệu của desmopressin. Các chất có tác dụng giải phóng hormon chống lợi niệu như thuốc chống trầm cảm 3 vòng, clorpromazin và carbamazepin có thể gây tác dụng hiệp đồng chống lợi niệu và tăng nguy cơ giữ nước trong cơ thể. Indomethacin có thể gây tăng mức độ đáp ứng với desmopressin nhưng không kéo dài.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch desmopressin acetat dạng nhỏ mũi hoặc phun mù có sẵn trên thị trường được bảo quản ở 2 - 8 °C, tránh làm đông lạnh và tránh ánh sáng. Hạn dùng 1 năm kể từ ngày sản xuất. Mặc dù dạng này luôn cần được để lạnh, song thuốc cũng bền vững ở nhiệt độ phòng (22 °C) trong 3 tuần, trong lọ kín và tiệt trùng.

Desmopressin acetat tiêm được bảo quản ở 2 - 8 °C, tránh để đông lạnh.

Desmopressin acetat viên được bảo quản ở nhiệt độ phòng trong khoảng 15 - 30 °C, tránh tiếp xúc với nhiệt độ hay ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Dùng quá liều desmopressin có thể dẫn đến giảm natri huyết và co giật. Thuốc làm tăng nguy cơ giữ nước. Nếu natri huyết giảm, ngừng dùng desmopressin ngay và hạn chế nước cho tới khi natri huyết thanh trở về bình thường. Nếu bị giữ nước nặng cần dùng furosemid.

Thông tin qui chế

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

DEXAMETHASON

Tên chung quốc tế: Dexamethasone.

Mã ATC: A01AC02, C05AA09, D07AB19, D07XB05, D10AA03, H02AB02, R01AD03, S01BA01, S01CB01, S02BA06, S03BA01.

Loại thuốc: Glucocorticoid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Cồn ngọt: 0,1 mg/ml, 0,5 mg/5 ml.

Dung dịch uống: 2 mg/5 ml, 0,5 mg/5 ml.

Viên nén: 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg.

Dung dịch tiêm dexamethason natri phosphat: 4 mg/ml, 10 mg/ml tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm vào khớp, tiêm vào thương tổn, tiêm vào mô mềm. Dung dịch tiêm dexamethason natri phosphat 24 mg/ml, chỉ dùng tiêm tĩnh mạch.

Hỗn dịch tiêm dexamethason acetat 8 mg/ml, chỉ dùng tiêm bắp, tiêm vào khớp, tiêm vào thương tổn, tiêm vào mô mềm. Tuyệt đối không tiêm tĩnh mạch.

Thuốc tra mắt: Dung dịch dexamethason natri phosphat 0,1%. Thuốc mỡ: 0,05%, 0,1%.

Thuốc tai - mũi - họng: Dung dịch nhỏ tai 0,1%, dung dịch phun mũi 0,25%.

Thuốc dùng ngoài da: Kem dexamethason natri phosphat 1 mg/1 g.

Thuốc phun: 10 mg/25 g.

Chú ý:

Hàm lượng và liều lượng của dexamethason natri phosphat được tính theo dexamethason base (1,1 mg dexamethason natri phosphat

tương ứng với khoảng 1 mg dexamethason phosphat. 1,2 mg dexamethason phosphat tương ứng với khoảng 1 mg dexamethason base).

Hàm lượng và liều lượng của dexamethason acetat được tính theo dexamethason base (1,1 mg dexamethason acetat tương ứng với 1 mg dexamethason base).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dexamethason là fluomethylprednisolon, glucocorticoid tổng hợp, hầu như không tan trong nước. Các glucocorticoid tác dụng bằng cách gắn kết vào thụ thể ở tế bào, chuyển vị vào nhân tế bào và ở đó tác động đến một số gen được dịch mã. Các glucocorticoid cũng còn có một số tác dụng trực tiếp, có thể không qua trung gian gắn kết vào thụ thể. Dexamethason có các tác dụng chính của glucocorticoid là chống viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch, còn tác dụng đến cân bằng điện giải thì rất ít. Về hoạt lực chống viêm, dexamethason mạnh hơn hydrocortison 30 lần, mạnh hơn prednisolon 7 lần.

Dexamethason được dùng uống, tiêm bắp, tiêm tại chỗ, hít hoặc bôi tại chỗ, để điều trị các bệnh mà corticosteroid được chỉ định (trừ suy tuyến thượng thận) như sốc do chảy máu, do chấn thương, do phẫu thuật, hoặc do nhiễm khuẩn; phù não do u não; các bệnh viêm khớp và mô mềm như viêm khớp dạng thấp, điều trị ngắn ngày dị ứng cấp tính tự khỏi, như phù thần kinh - mạch, hoặc các giai đoạn cấp, nặng lên của các bệnh dị ứng mạn tính, như hen phế quản hoặc bệnh huyết thanh. Dùng dexamethason phải kết hợp với điều trị kháng sinh toàn thân và các biện pháp hỗ trợ, khi cần. Dexamethason cũng được dùng tại chỗ để tra vào kết mạc, ống tai ngoài hoặc niêm mạc mũi để điều trị triệu chứng viêm hay dị ứng ở ống tai ngoài hoặc mắt. Liệu pháp corticosteroid tra mắt không chữa khỏi bệnh nên cần xác định hoặc loại trừ nguyên nhân viêm, nếu có thể.

Với liều tác dụng dược lý, dexamethason dùng toàn thân gây ức chế tuyến yên giải phóng corticotropin (ACTH), làm cho vỏ tuyến thượng thận ngừng tiết hormon corticosteroid nội sinh (gây suy vỏ tuyến thượng thận thứ phát). Nếu cần thiết phải điều trị bằng glucocorticoid lâu dài, chỉ dùng thuốc với liều thấp nhất có thể và thường chỉ dùng như một thuốc hỗ trợ cho điều trị khác. Khi ngừng liệu pháp toàn thân với liều dược lý, phải giảm liều dần, cho đến khi chức năng của trục dưới đồi - yên - thượng thận được hồi phục.

Dược động học

Nhìn chung, các corticoid được hấp thu tốt từ đường tiêu hóa, và cũng được hấp thu tốt ở ngay vị trí dùng thuốc và sau đó được phân bố vào tất cả các mô trong cơ thể. Thuốc qua nhau thai và một lượng nhỏ qua sữa. Sau khi tiêm, dexamethason natri phosphat thủy phân nhanh thành dexamethason. Khi uống, thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là 1 - 2 giờ; khi tiêm bắp là khoảng 8 giờ; khi tiêm tĩnh mạch với liều 20 mg, nồng độ đỉnh xuất hiện trong huyết tương sau 5 phút. Thuốc cũng liên kết với protein huyết tương (tới 77%) và chủ yếu là albumin. Thuốc được hấp thu cao ở gan, thận và các tuyến thượng thận. Chuyển hóa ở gan chậm và thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (65% liều bài tiết qua nước tiểu trong vòng 24 giờ), hầu hết ở dạng steroid không liên hợp. Nửa đời huyết tương là 3,5 - 4,5 giờ, nhưng khi nói đến tác dụng, thường dùng nửa đời sinh học. Nửa đời sinh học của dexamethason là 36 - 54 giờ, do vậy thuốc đặc biệt thích hợp với các bệnh cần có glucocorticoid tác dụng liên tục.

Chỉ định

Liệu pháp không đặc hiệu bằng steroid, khi cần điều trị tích cực, như điều trị trạng thái hen, bệnh dị ứng nặng, phản ứng sau truyền máu, viêm thanh quản rít.

Dùng phối hợp với các cách điều trị khác trong phù não, trong sốc do nhiều nguyên nhân khác nhau.

Phòng ngừa bằng steroid trong phẫu thuật khi dự trữ glucocorticoid được coi là không đủ, trừ suy vỏ tuyến thượng thận tiên phát (bệnh Addison).

Dùng dexamethason trước khi sinh trong chuyển dạ trước kỳ hạn (giữa 24 và 34 tuần) để thúc đẩy quá trình trưởng thành thai (ví dụ phổi, mạch máu não).

Liệu pháp bổ trợ bằng dexamethason trong điều trị viêm màng não phế cầu.

Dùng dexamethason để chẩn đoán và thử nghiệm hội chứng Cushing, phân biệt bệnh Cushing (tăng sản tuyến thượng thận do khuyết tật từ tuyến yên) và những dạng khác của hội chứng Cushing (do bài tiết lạc vị ACTH từ những khối u không thuộc tuyến yên hoặc do bài tiết cortisol từ những khối u tuyến thượng thận).

Dexamethason cũng được áp dụng nhiều để ngăn ngừa buồn nôn và nôn do hóa trị liệu ung thư gây ra.

Điều trị tại chỗ: Tiêm trong và quanh khớp ở người bệnh viêm khớp dạng thấp, thoái hóa xương khớp, viêm quanh khớp, viêm mỏm lồi cầu. Còn được dùng tại chỗ trong một số trường hợp bệnh lý tai mũi họng, nhãn khoa, ngoài da.

Chống chỉ định

Quá mẫn với dexamethason hoặc các hợp phần khác của chế phẩm; nhiễm nấm toàn thân, sốt rét thể não, nhiễm virus tại chỗ hoặc nhiễm khuẩn lao, lậu chưa kiểm soát được bằng thuốc kháng khuẩn và khớp bị hủy hoại nặng, trong nhãn khoa do nhiễm virus (*Herpes simplex* mắt thể hoạt động), nhiễm nấm hoặc nhiễm khuẩn lao ở mắt.

Thận trọng

Ở người bệnh nhiễm khuẩn hoặc nghi ngờ nhiễm khuẩn, phải đặc biệt chú ý và điều trị bằng các thuốc kháng khuẩn đặc hiệu là cần thiết trước tiên, do tác dụng ức chế miễn dịch nên dexamethason có thể gây nên những cơn kịch phát và lan rộng nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, người viêm màng não nhiễm khuẩn cần phải dùng dexamethason trước khi dùng các thuốc kháng khuẩn đặc hiệu để đề phòng viêm não do phản ứng với các mảnh xác vi khuẩn đã bị thuốc kháng khuẩn hủy diệt. Ở người loãng xương, hoặc mới phẫu thuật ruột, loạn tâm thần, loét dạ dày tá tràng, thủng giác mạc, đái tháo đường, tăng huyết áp, suy tim, suy thận, lao, thì cần phải theo dõi chặt chẽ và điều trị tích cực các bệnh đó nếu cần phải dùng dexamethason.

Thời kỳ mang thai

Các glucocorticoid có khả năng gây quái thai ở động vật. Tuy nhiên, điều đó không hoàn toàn đúng với người. Thuốc có thể làm giảm trọng lượng nhau thai và trọng lượng thai nhi. Thuốc cũng có thể gây ức chế tuyến thượng thận ở trẻ sơ sinh nếu người mẹ dùng thuốc kéo dài. Dùng glucocorticoid trước khi đẻ non đã chứng minh có khả năng bảo vệ chống nguy cơ hội chứng suy hô hấp sơ sinh và bệnh loạn sản phổi - phế quản do đẻ non.

Thời kỳ cho con bú

Dexamethason vào sữa mẹ và có nguy cơ đối với trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Rối loạn điện giải: Hạ kali huyết, giữ natri và nước gây tăng huyết áp và phù nề.

Nội tiết và chuyển hóa: Hội chứng dạng Cushing, giảm bài tiết ACTH, teo tuyến thượng thận, giảm dung nạp glucid, rối loạn kinh nguyệt.

Cơ xương: Teo cơ hồi phục, loãng xương, gãy xương bệnh lý, nứt đốt sống, hoại tử xương vô khuẩn.
Tiêu hóa: Loét dạ dày tá tràng, loét chảy máu, loét thủng, viêm tụy cấp.
Da: Teo da, ban đỏ, bầm máu, rậm lông.
Thần kinh: Mất ngủ, sảng khoái.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Quá mẫn, đôi khi gây choáng phản vệ, tăng bạch cầu, huyết khối tắc mạch, tăng cân, ngon miệng, buồn nôn, khó ở, nấc, áp xe vô khuẩn.
Triệu chứng và các dấu hiệu ngừng thuốc: Giảm quá nhanh liều thuốc sau khi điều trị kéo dài có thể dẫn tới suy thượng thận cấp, hạ huyết áp và chết. Ngừng thuốc đôi khi giống như tái phát bệnh. Điều trị tại chỗ, đặc biệt dùng trên diện rộng, khi da bị rách, hoặc khi nhỏ mũi, thuốc có thể hấp thu với số lượng đủ để gây tác dụng toàn thân. Điều trị kéo dài các sản phẩm tra mắt chứa corticosteroid gây tăng áp lực trong mắt và giảm thị lực.

Liều lượng và cách dùng
Hoạt tính chống viêm của 750 microgam dexamethason tương đương khoảng 5 mg prednisolon.
Dexamethason: Viên, cồn ngọt, dung dịch hoặc dung dịch đậm đặc.
Liều ban đầu người lớn: Uống 0,75 - 9 mg/ngày, tùy theo bệnh và thường chia làm 2 - 4 lần. Bệnh ít trầm trọng có thể dùng liều thấp hơn 0,75 mg/ngày, còn bệnh trầm trọng có thể cần liều cao hơn 9 mg/ngày.
Trẻ em: Uống 0,02 - 0,3 mg/kg/ngày, hoặc 0,6 - 10 mg/m^2/ngày chia làm 3 - 4 lần.
Dexamethason acetat: Tiêm bắp, trong khớp, trong tổn thương hoặc trong mô mềm.
Không tiêm bắp khi cần có tác dụng ngay và ngắn. Liều tiêm bắp ban đầu thông thường ở người lớn: 8 - 16 mg. Nếu cần, có thể cho thêm liều cách nhau 1 - 3 tuần.
Tiêm trong tổn thương: Liều thông thường là 0,8 - 1,6 mg/nơi tiêm.
Tiêm trong khớp hoặc mô mềm: Liều thường dùng 4 - 16 mg, tùy theo vị trí vùng bệnh và mức độ viêm. Liều có thể lặp lại, cách nhau 1 - 3 tuần. Liều dexamethason acetat cho trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định.
Dexamethason natri phosphat: Hít qua miệng, tiêm trong khớp, trong bao hoạt dịch, trong tổn thương mô mềm, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Thuốc được chỉ định tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch trong những trường hợp cấp cứu hoặc khi người bệnh không thể uống được. Cần lưu ý là tuy dexamethason natri phosphat được hấp thu nhanh tại vị trí tiêm bắp nhưng tỉ lệ hấp thu của thuốc vẫn chậm hơn so với tiêm tĩnh mạch.
Khi truyền tĩnh mạch, thuốc có thể được hòa loãng trong dung dịch tiêm dextrose hoặc natri clorid. Liều lượng dexamethason natri phosphat được tính theo dexamethason phosphat.
Liều tiêm bắp hoặc tĩnh mạch tùy thuộc vào bệnh và đáp ứng của người bệnh, nhưng liều ban đầu thường trong phạm vi từ 0,5 đến 24 mg/ngày.
Trẻ em có thể dùng 6 - 40 microgam/kg hoặc 0,235 - 1,2 mg/m^2, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, 1 hoặc 2 lần/ngày.
Sốc (do các nguyên nhân):
Liều 1 - 6 mg/kg dexamethason phosphat tiêm tĩnh mạch 1 lần hoặc 40 mg tiêm tĩnh mạch cách nhau 2 - 6 giờ/lần, nếu cần. Một cách khác, lúc đầu tiêm tĩnh mạch 20 mg, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 3 mg/kg/24 giờ. Điều trị sốc nặng dùng liều 2 - 6 mg/kg dexamethason natri phosphat tiêm tĩnh mạch chậm, thời gian tiêm tối thiểu là 3 - 5 phút. Liệu pháp liều cao phải được tiếp tục cho tới khi người bệnh ổn định và thường không được vượt quá 48 - 72 giờ.
Phù não:
Tiêm tĩnh mạch liều ban đầu tương ứng với 10 mg dexamethason phosphat, tiếp theo tiêm bắp 4 mg cách nhau 6 giờ/lần, cho tới khi hết triệu chứng phù não. Đáp ứng thường rõ trong vòng 12 - 24 giờ và liều lượng có thể giảm sau 2 - 4 ngày và ngừng dần trong thời gian từ 5 - 7 ngày. Khi có thể, thay tiêm bắp bằng uống dexamethason (1 - 3 mg/lần, uống 3 lần mỗi ngày). Có thể dùng phác đồ liều cao hơn nhiều trong phù não cấp đe dọa tính mạng, liều ban đầu tương ứng với 50 mg dexamethason natri phosphat tiêm tĩnh mạch, đồng thời giảm dần cứ 2 giờ giảm 8 mg liều tiêm tĩnh mạch trong thời gian 7 đến 13 ngày. Đối với người bệnh có u não không mổ được hoặc tái phát, liều duy trì dexamethason phosphat 2 mg, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, 2 hoặc 3 lần mỗi ngày, có thể có hiệu quả làm giảm triệu chứng tăng áp lực nội sọ. Liều trẻ em: Tiêm tĩnh mạch liều ban đầu 1 - 2 mg/kg/ngày (một liều đơn); liều duy trì 1 - 1,5 mg/kg/ngày (tối đa 16 mg /ngày), chia làm nhiều liều cách nhau 4 - 6 giờ, ngừng dần trong thời gian từ 1 - 6 tuần).
Đề phòng mất thính lực và di chứng thần kinh trong viêm màng não do H. influenzae hoặc phế cầu: 10 mg dexamethason phosphat, tiêm tĩnh mạch 4 lần/ngày, tiêm cùng lúc hoặc trong vòng 20 phút trước khi dùng liều kháng sinh đầu tiên và tiếp tục trong 4 ngày.
Dự phòng hội chứng suy thở ở trẻ sơ sinh:
Tiêm bắp cho mẹ, bắt đầu ít nhất 24 giờ hoặc sớm hơn (tốt nhất 48 - 72 giờ) trước khi chuyển dạ đẻ sớm: 4 mg cách nhau 8 giờ/lần, trong 2 ngày.
Bệnh dị ứng: Dị ứng cấp tính tự ổn định hoặc đợt cấp tính của dị ứng mạn.
Ngày đầu, tiêm bắp dexamethason phosphat 4 - 8 mg; ngày thứ 2 và 3, uống dexamethason 3 mg chia làm 2 liều; ngày thứ tư, uống 1,5 mg chia làm 2 liều; ngày thứ năm và sáu, uống mỗi ngày 1 liều duy nhất 0,75 mg, sau đó ngừng.
Bệnh do viêm:
Tiêm trong khớp: Khớp gối 2 - 4 mg. Khớp nhỏ hơn: 0,8 - 1 mg. Bao hoạt dịch: 2 - 3 mg. Hạch: 1 - 2 mg. Bao gân: 0,4 - 1 mg. Mô mềm: 2 - 6 mg. Có thể tiêm lặp lại cách 3 - 5 ngày/lần (bao hoạt dịch) hoặc cách 2 - 3 tuần/lần (khớp).
Phòng nôn và buồn nôn do hóa trị liệu ung thư: Dự phòng: Uống, tiêm tĩnh mạch 10 - 20 mg trước hóa trị liệu 15 - 30 phút vào mỗi ngày điều trị.
Chế độ tiêm truyền liên tục: Uống hoặc tiêm tĩnh mạch 10 mg/12 giờ vào mỗi ngày điều trị.
Hóa trị liệu gây nôn nhẹ: Uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch 4 mg mỗi 4 - 6 giờ.
Buồn nôn/nôn thể chậm: Uống 4 - 10 mg/lần, 1 - 2 lần/ngày, trong 2 - 4 ngày hoặc 8 mg/12 giờ trong 2 ngày; sau đó 4 mg/12 giờ trong 2 ngày hoặc 20 mg trước hóa trị liệu 1 giờ; sau đó 10 mg sau hóa trị liệu 12 giờ; sau đó 8 mg/12 giờ cho 4 liều; sau đó 4 mg/12 giờ cho 4 liều.
Liều trẻ em chống nôn (trước hóa trị liệu): Tiêm tĩnh mạch 10 mg/m^2 (liều khởi đầu), tiếp theo dùng liều 5 mg/m^2/6 giờ khi cần hoặc 5 - 20 mg trước hóa trị liệu 15 - 30 phút.
Viêm tắc thanh quản (Croup): Bệnh nhẹ chủ yếu là tự ổn định, nhưng dùng liều uống duy nhất dexamethason 150 microgam/kg có thể khỏi bệnh. Bệnh nặng (hoặc bệnh nhẹ nhưng có thể gây biến chứng) cần phải nhập viện, tại bệnh viện cho uống liều 150 microgam/kg thường sẽ giảm các triệu chứng; nếu cần có thể cho dùng lặp lại sau 12 giờ.
Rút ống hoặc phù khí quản: Uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch 0,5 - 2 mg/kg/ngày chia làm nhiều liều cách nhau 6 giờ, dùng trước khi rút ống 24 giờ và sau đó tiếp tục dùng 4 - 6 liều.
Chẩn đoán hội chứng Cushing: Uống 0,5 mg dexamethason cách

6 giờ một lần trong 48 giờ (lấy nước tiểu người bệnh trong 24 giờ để xác định nồng độ bài tiết của 17-hydroxycorticosteroid).
Phân biệt hội chứng Cushing do thừa ACTH với hội chứng Cushing do nguyên nhân khác: Uống 2 mg dexamethason cách 6 giờ một lần trong 48 giờ (lấy nước tiểu người bệnh trong 24 giờ để xác định nồng độ bài tiết của 17-hydroxycorticosteroid).
Nhãn khoa: Nhỏ 1 - 2 giọt hỗn dịch tra mắt dexamethason hay dung dịch tra mắt dexamethason natri phosphat vào túi kết mạc mỗi giờ một lần vào ban ngày và 2 giờ một lần vào ban đêm đối với liệu pháp khởi đầu trong trường hợp bệnh nặng. Viêm nhẹ hoặc vừa hoặc khi có đáp ứng tốt ở bệnh nặng, có thể giảm liều tra mắt mỗi lần 1 giọt cách nhau 4 - 8 giờ. Một cách khác, tra vào túi kết mạc 1,25 - 2,5 cm thuốc mỡ dexamethason natri phosphat 3 hoặc 4 lần/ngày lúc bắt đầu và sau đó 1 hoặc 2 lần/ngày. Cũng có thể tra thuốc mỡ vào ban đêm và dùng hỗn dịch hoặc dung dịch vào ban ngày để giảm các lần tra mắt ban đêm đối với các dạng thuốc nước. Nếu trong vòng vài ngày mà không giảm bệnh thì dừng thuốc và dùng liệu pháp khác. Thời gian điều trị phụ thuộc vào loại bệnh và tình trạng nặng nhẹ, có thể từ vài ngày đến vài tuần, tránh điều trị dài ngày. Khi ngừng thuốc phải giảm liều dần dần.
Điều trị tai: Nhỏ vào ống tai 3 - 4 giọt dung dịch nhỏ tai hoặc dung dịch tra mắt 0,1% dexamethason natri phosphat, 2 - 3 lần trong ngày. Hoặc có thể dùng bấc gạc bão hòa dung dịch nhỏ tai hoặc tra mắt nhét vào ống tai và để yên trong ống tai 12 - 24 giờ. Có thể lặp lại điều trị này nếu cần. Thời gian điều trị có thể từ vài ngày đến vài tuần. Sau khi có đáp ứng tốt, cần giảm liều và ngừng thuốc.
Nguyên tắc chung: Liều dùng cần thay đổi tùy theo từng người bệnh, mức độ viêm, diện viêm rộng hẹp, vị trí viêm và đáp ứng của người bệnh. Để giảm thiểu các tác dụng phụ, nên dùng liều nhỏ nhất có hiệu quả điều trị.
Thuốc có thời gian tác dụng dài (36 - 54 giờ) nên khi dùng liều cách nhật thì không có thời gian để phục hồi tuyến thượng thận giữa các liều.
Chứng suy thượng thận thứ cấp vì thuốc, có thể do ngừng thuốc quá nhanh, và có thể được hạn chế bằng cách giảm liều từ từ sau nhiều tuần hoặc nhiều tháng tùy thuộc vào liều dùng, thời gian điều trị, nhưng vẫn có thể còn tồn tại nhiều tháng sau khi đã ngừng thuốc.
Người bệnh cần tránh uống rượu, hạn chế cafein; không được giảm liều hoặc ngừng thuốc mà không được sự chấp thuận của bác sĩ; tránh phơi nhiễm với các bệnh sởi, thủy đậu; nếu bị phơi nhiễm cần thông báo ngay cho thầy thuốc; báo cho thầy thuốc biết nếu có đau thể cấp tính bao gồm sốt và các triệu chứng khác của nhiễm khuẩn. Người bệnh cần thông báo với thầy thuốc biết là đang dùng liệu pháp corticosteroid trước khi có một phẫu thuật nào đó hoặc bị thương. Đối với các thuốc dùng tại chỗ như mắt, tai mũi họng, ngoài da... cần xem kỹ hướng dẫn sử dụng của từng chế phẩm.

Tương tác thuốc

Tránh dùng đồng thời dexamethason với các thuốc sau đây: Everolimus, natalizumab, nilotinib, nisoldipin, ranolazin, tolvaptan, vắc xin (sống).
Tăng tác dụng/độc tính: Dexamethason có thể làm tăng tác dụng của amphotericin B, các chất ức chế acetylcholinesterase, cyclosporin, lenalidomid, thuốc lợi tiểu quai, natalizumab, thalidomid, thuốc chống viêm không steroid (chất ức chế COX-2), thuốc chống viêm không steroid (không chọn lọc), thuốc lợi tiểu quai, thuốc lợi tiểu thiazid, vắc xin (sống), warfarin.
Tác dụng của dexamethason có thể tăng bởi: Aprepitant; asparaginase; các chất chẹn kênh calci (không dihydropyridin); các chất chống nấm (các dẫn xuất azol, tác dụng toàn thân); các chất ức chế CYP3A4 (vừa); các chất ức chế CYP3A4 (mạnh); các dẫn xuất estrogen; các chất phong bế thần kinh cơ (không khử cực); các chất ức chế P-glycoprotein; các kháng sinh quinolon; dasatinib; salicylat; trastuzumab.
Dexamethason có thể làm giảm tác dụng của các chất nền CYP3A4, các chất nền P-glycoprotein; các tác nhân chống đái tháo đường; calcitriol; caspofungin; corticorelin; dabigatran etexilat; everolimus; isoniazid; maraviroc; nilotinib; nisoldipin; ranolazin; các salicylat; sorafenib; tolvaptan; vắc xin (bất hoạt).
Tác dụng của dexamethason có thể giảm bởi: Aminoglutethimid; barbiturat; các chất thu giữ acid mật; các chất cảm ứng CYP3A4 (mạnh); các chất gây cảm ứng p-glycoprotein; các chất kháng acid; các dẫn xuất rifamycin, deferasirox; primidon.
Dùng liệu pháp corticosteroid tác dụng toàn thân có thể cần chế độ ăn uống tăng lượng kali, vitamin A, vitamin B_6, C, D, folat, calci, kẽm và phospho và giảm natri.
Các barbiturat, phenytoin, rifampicin, rifabutin, carbamazepin, ephedrin, aminoglutethimid có thể làm tăng thanh thải corticosteroid nên làm giảm tác dụng điều trị.
Corticoid đối kháng tác dụng của các tác nhân gây hạ đường huyết (kể cả insulin), thuốc hạ huyết áp và thuốc lợi tiểu. Corticosteroid làm tăng tác dụng hạ kali huyết của acetazolamid, các thiazid lợi tiểu quai, carbenoxolon.
Hiệu lực của các dẫn chất cumarin chống đông máu có thể tăng khi dùng đồng thời với corticoid, nên cần kiểm tra chặt chẽ thời gian prothrombin để tránh chảy máu tự phát.
Sự thanh thải salicylat tăng khi dùng đồng thời với corticoid, vì vậy khi ngừng corticoid dễ bị ngộ độc salicylat.
Các thuốc lợi tiểu làm giảm kali huyết (ví dụ thiazid, furosemid) và amphotericin B có thể làm tăng tác dụng giảm kali huyết của glucocorticoid.

Độ ổn định và bảo quản

Dexamethason natri phosphat tiêm rất nhạy cảm với nhiệt độ, nên không được tiệt trùng thuốc trong nồi hấp. Bảo quản dưới 25 ºC, tránh ánh sáng, không để đông lạnh. Chỉ được pha loãng với natri clorid và glucose tiêm khi truyền tĩnh mạch và dịch truyền đã pha chỉ dùng trong vòng 24 giờ.

Tương kỵ

Dexamethason natri phosphat tương kỵ với daunorubicin, doxorubicin, vancomycin, không dùng phối hợp với các thuốc này. Dexamethason cũng tương kỵ với doxapram hydroclorid và glycopyrolat trong bơm tiêm.

Quá liều và xử trí

Quá liều glucocorticoid gây ngộ độc cấp hoặc gây chết rất hiếm. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Không có chỉ định cho việc điều trị ngộ độc mạn, trừ trường hợp người bệnh quá nhạy cảm với corticosteroid, gây bệnh lý; lúc đó cần điều trị các triệu chứng. Sốc phản vệ hoặc phản ứng quá mẫn có thể được điều trị bằng epinephrin, hô hấp nhân tạo và aminophylin. Người bệnh nên được giữ ấm và yên tĩnh.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Codudexon 0,5; Cor-F; Daewon Dexamethasone Inj; Dectancyl; Dehatacil; Dexa; Dexacare; Dexalbiotic Injection "Panbiotic"; Dexalife; Dexa-NIC; Dexapos; Dexone; Dexone-S; Dexpension; Dextazyne; Dexthason; Dipafen inj; Frandexa; Huons Dexamethasone Disodium Phosphate; Maxidex; Metazon; Meyerdex; Nadeper; Orbidex; Ori-decamin; Ozurdex;

Pharmasone; Predmex; Predmex-Nic; Prednicor-F; Prednisolon F; Prednisolon F-Nic; Presdilon; Siuguandexaron; Tadaxan; Tiphadeltacil; Union Dexamethasone; Viên nén 2 lớp Dexa; Xemino; Yuhandexacom inj.

DEXTRAN 1

Tên chung quốc tế: Dextran 1.

Mã ATC: B05AA05.

Loại thuốc: Dextran đơn phân tử có tác dụng ức chế kháng thể, dùng để phòng ngừa phản vệ do dextran cao phân tử.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch để tiêm tĩnh mạch: 3 g dextran 1 và 0,12 g natri clorid/20 ml; pH 4 - 6.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dextran 1 là một dextran có phân tử lượng thấp (khoảng 1 000 dalton) gồm một hỗn hợp isomalto oligosaccharid. Nhiều người mẫn cảm với dextran, mặc dù họ chưa bao giờ được truyền dextran, do ăn các thức ăn chứa các chất đường rất giống dextran. Do đó có nguy cơ bị các phản ứng kiểu bệnh huyết thanh, thường biểu hiện là phản vệ (1 - 2%). Tất cả các dịch keo tự nhiên và tổng hợp dùng để thay thế huyết tương đều có thể gây phản ứng phản vệ typ III qua trung gian phức hợp miễn dịch kháng thể - kháng nguyên. Phản ứng này được coi là cơ chế bệnh sinh của các phản ứng phản vệ nghiêm trọng ở người khi truyền dextran cao phân tử. Phản ứng phản vệ đặc biệt nặng xảy ra ở người bệnh đã có sẵn nồng độ cao kháng thể phản ứng với dextran (DRA: dextran-reactive antibodies). Thường chỉ cần một thể tích nhỏ dextran tiêm truyền đã làm xuất hiện phản ứng phản vệ và phản ứng này xuất hiện trong vài phút đầu sau khi bắt đầu truyền. Dextran 1 là dextran hoá trị một, hoạt động như một hapten, gắn một cách chọn lọc vào các kháng thể phản ứng với dextran trong huyết thanh để cạnh tranh với dextran cao phân tử. Nếu được tiêm tĩnh mạch 1 - 2 phút trước khi truyền dextran cao phân tử, thì thuốc có tác dụng ngăn cản tạo thành các phức hợp miễn dịch và như vậy ngăn ngừa phản ứng phản vệ. Tác dụng này phụ thuộc vào liều. Việc tiêm dextran 1 trước khi truyền dextran cao phân tử cho người bệnh là cần thiết và với liều đủ để trung hòa kháng thể. Tuy nhiên, chỉ để phòng ngừa phản ứng phản vệ nghiêm trọng chứ không làm giảm bớt các phản ứng nhẹ vì các phản ứng này có thể không phụ thuộc vào kháng thể.

Sau khi truyền dextran 48 giờ, nồng độ dextran trong huyết thanh giảm, còn nồng độ của kháng thể phản ứng với dextran tự do tăng lên; do vậy người bệnh sẽ có nguy cơ bị sốc phản vệ nếu lại được truyền dextran. Bởi vậy lại phải tiêm dextran 1 cho người bệnh trước mỗi lần truyền lại dextran.

Dược động học

Nửa đời thải trừ của dextran 1 là 30 phút. Dextran 1 hoàn toàn được lọc ở cầu thận và thải theo nước tiểu.

Chỉ định

Phòng phản ứng phản vệ do dextran cao phân tử.

Chống chỉ định

Không có chống chỉ định với dextran 1 khi đã có chỉ định truyền dextran cao phân tử.

Thận trọng

Nếu khoảng thời gian giữa tiêm dextran 1 và bắt đầu truyền dextran cao phân tử lâu hơn 15 phút, cần tiêm tĩnh mạch một liều dextran 1 nữa.

Nếu 48 giờ sau khi truyền dextran cao phân tử mà phải truyền dextran nữa thì lại phải tiêm cho người bệnh một liều dextran 1 như trước.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Buồn nôn, phản ứng dạng phản vệ.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, tim chậm.

Da (tự khỏi và không có ý nghĩa lâm sàng): Hồng ban, ngứa, nóng bừng.

Phản ứng phản vệ do dextran vẫn có thể xảy ra mặc dù đã dự phòng trước bằng dextran 1 (0,0096% số trường hợp). Các phản ứng này nặng nhưng không gây tử vong và xảy ra do nồng độ kháng thể kháng dextran trong huyết thanh quá cao.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng này thường nhẹ và không kéo dài. Không cần thiết phải điều trị đặc hiệu, nhưng phải sẵn sàng các phương tiện cấp cứu, adrenalin, glucocorticoid, dịch truyền.

Liều lượng và cách dùng

Muốn có tác dụng tối đa, cần tiêm nhanh 20 ml dung dịch 15% dextran 1 vào tĩnh mạch, 1 - 2 phút trước khi truyền dextran.

Nếu khoảng thời gian giữa tiêm dextran 1 và bắt đầu truyền dextran cao phân tử lâu hơn 15 phút, cần tiêm tĩnh mạch một liều dextran 1 nữa.

Nếu 48 giờ sau lần truyền dextran mà phải truyền dextran 1 nữa thì lại phải tiêm cho người bệnh một liều dextran 1 như trước.

Liều cho trẻ em: 0,3 ml/kg.

Tương kỵ

Các acid và base làm cho pH dưới 2 hoặc cao hơn 10 có thể phá vỡ cấu trúc dextran 1. Trong môi trường acid sẽ tạo ra glucose và acid saccharinic.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nơi có nhiệt độ dưới 30 ^{o}C, không để đông lạnh.

DEXTRAN 40

Tên chung quốc tế: Dextran 40.

Mã ATC: B05AA05.

Loại thuốc: Thuốc thay thế huyết tương.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch để truyền tĩnh mạch: 10% Dextran 40 trong dung dịch natri clorid 0,9%. Lọ 500 ml.

Dung dịch để truyền tĩnh mạch: 10% Dextran 40 trong dung dịch glucose 5%. Lọ 500 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dextran 40 là một polyme glucose phân tử lượng thấp, có phân tử lượng trung bình khoảng 40 000, phân tử lượng dao động trong phạm vi 10 000 - 90 000.

Dung dịch có tác dụng làm tăng nhanh thể tích tuần hoàn do tác dụng thẩm thấu của colloid trong dung dịch, kéo dịch từ khoang gian bào vào nội mạch. Mỗi gam dextran gắn với 20 - 25 ml nước. Kết quả là thể tích huyết tương tăng nhiều hơn đôi chút so với thể tích dung dịch dextran 40 được truyền. Thể tích huyết tương tối đa đạt được trong vòng vài phút sau khi truyền hết. Mức độ và thời gian kéo dài tăng thể tích huyết tương thay đổi tùy theo thể tích dung dịch dextran đã truyền, thể tích huyết tương trước khi truyền, và tốc độ thải trừ dextran qua thận. Tăng thể tích huyết tương làm tăng áp lực tĩnh mạch trung tâm, lưu lượng tim, thể tích tâm thu, huyết áp, lưu lượng tiểu tiện, tưới máu mao mạch, mạch đập rõ và

làm giảm tần số tim đập, sức cản mạch máu ngoại vi, độ nhớt của máu và thời gian vận chuyển trung bình.

Dung dịch có tác dụng cải thiện vi tuần hoàn, đề phòng huyết khối mà không ảnh hưởng đến định nhóm máu. Dextran 40 cải thiện vi tuần hoàn chủ yếu là ngăn chặn hoặc làm giảm các hồng cầu ngưng kết và/hoặc làm giảm độ nhớt của máu, nhưng cơ chế chính xác chưa biết. Dextran 40 có thể phủ lên hồng cầu, như vậy làm giảm lực liên kết và duy trì các hồng cầu ở trạng thái điện âm và làm các hồng cầu đẩy lẫn nhau. Dextran 40 cũng có thể phủ lên các phần tử hữu hình khác. Ngoài ra, thuốc còn có thể làm giảm tính cứng đờ của hồng cầu, như vậy làm các hồng cầu dễ dàng qua các mạch máu nhỏ.

Dược động học

Nồng độ dextran 40 trong huyết tương phụ thuộc vào tốc độ truyền, tổng số thuốc đã dùng và tốc độ thuốc đào thải ra khỏi huyết tương. Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, nồng độ thuốc trong huyết thanh sụt xuống nhanh trong giờ đầu sau khi truyền và sau đó chậm hơn nhiều. Các phân tử dextran có phân tử lượng 15 000 hoặc thấp hơn bị đào thải nhanh qua thận; do đó, phân bố dextran trong huyết tương, tùy theo phân tử lượng, sẽ ngả về phía polyme phân tử lượng cao. Khoảng 70% liều dextran 40 được đào thải không thay đổi vào nước tiểu trong vòng 24 giờ sau khi truyền. Phân tử dextran có phân tử lượng 50 000 hoặc cao hơn không được đào thải qua thận, nhưng bị giáng hoá chậm thành glucose và từ đó chuyển hoá thành carbon dioxyd và nước. Một lượng nhỏ dextran cũng được bài tiết vào đường tiêu hóa và đào thải qua phân.

Chỉ định

Sốc giảm thể tích tuần hoàn và giảm vi tuần hoàn do mất máu, chấn thương, nhiễm độc nhiễm khuẩn, bỏng, viêm tụy, viêm màng bụng: Khi chưa có máu, các sản phẩm của máu.

Phòng ngừa sốc do phẫu thuật.

Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch và tắc mạch phổi sau mổ hay sau chấn thương.

Cải thiện tuần hoàn địa phương và làm giảm nguy cơ huyết khối trong ghép cơ quan.

Làm dịch mồi trong các máy bơm tạo oxy để truyền trong tuần hoàn ngoài cơ thể.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với dextran. Cơ thể mất nước nhiều.

Suy thận, thiểu niệu, vô niệu.

Suy tim mất bù (nguy cơ quá tải tuần hoàn); phù phổi.

Cơ địa chảy máu; có nguy cơ chảy máu, giảm tiểu cầu; giảm fibrinogen - máu, rối loạn đông máu.

Thận trọng

Cần truyền chậm những mililít đầu tiên dextran để phát hiện sớm các dấu hiệu của phản ứng phản vệ có thể xảy ra. Bất cứ một dấu hiệu bất thường nào xuất hiện như rét run, nổi mày đay, cảm giác nghẹt thở, phải ngừng truyền ngay.

Liều lượng và tốc độ truyền phải phù hợp với tình trạng tim mạch để tránh nguy cơ làm tăng gánh tuần hoàn.

Trước khi truyền dextran, phải đánh giá cẩn thận tình trạng mất nước của người bệnh. Nếu có mất nước điện giải, cần điều trị song song bằng các dung dịch muối khoáng. Phải theo dõi lượng nước tiểu trong khi truyền dextran 40, nếu thấy thiểu niệu hoặc vô niệu, phải ngừng truyền ngay.

Khi truyền nhanh dextran 40, phải theo dõi chặt áp lực tĩnh mạch trung tâm, nếu thấy tăng quá nhanh hoặc bất cứ dấu hiệu lâm sàng nào của tăng gánh tuần hoàn thì phải ngừng truyền dextran ngay. Tránh truyền nhiều dextran 40 trên 1 lít/24 giờ và lặp lại trên 5 ngày, đặc biệt ở người cao tuổi, xơ cứng động mạch, và không được bù nước đầy đủ, vì có nguy cơ suy thận cấp thiểu niệu do tăng độ nhớt trong ống thận.

Phải theo dõi hematocrit người bệnh sau khi truyền dextran 40 để tránh làm hematocrit giảm xuống dưới 30% thể tích. Khi truyền một lượng lớn dextran, nồng độ protein huyết tương sẽ bị giảm.

Các xét nghiệm như định nhóm máu, phản ứng chéo, test gián tiếp Coombs không bị ảnh hưởng do truyền dextran. Chỉ những kỹ thuật dùng enzym để định nhóm máu mới bị rối loạn nhất thời. Tốt nhất, trước khi truyền, lấy máu để làm xét nghiệm. Dịch truyền dextran có thể làm sai lệch kết quả xét nghiệm đường huyết theo phương pháp o-toluidin, kết quả xét nghiệm đường niệu bằng phương pháp phân cực và nghiệm pháp Nylander.

Thời kỳ mang thai

Không dùng các dung dịch dextran khi gây tê ngoài màng cứng hoặc gây mê mổ đẻ nhằm mục đích dự phòng, vì có nguy cơ làm thai chết hoặc để lại di chứng thần kinh nặng cho trẻ sơ sinh. Cần phải tuân theo chỉ định một cách nghiêm túc và phải dùng dextran 1 trước để ức chế hapten và phòng ngừa phản ứng phản vệ.

Nghiên cứu trên động vật chưa được thực hiện. Chỉ dùng dextran 40 cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ/dạng phản vệ, sốt. Quá mẫn với dextran thường xảy ra trong vòng vài phút đầu khi bắt đầu truyền. Tỷ lệ này sẽ giảm xuống mức 1/7 000 nếu người bệnh được dùng dextran 1 trước khi truyền dextran 40.

Da: Đỏ bừng, nổi mày đay.

Suy thận cấp: Tỷ lệ suy thận cấp do dextran cao hơn ở người đã có tổn thương thận trước (creatinin huyết thanh ≥ 2,5 mg/100 ml). Cơ chế sinh bệnh rối loạn chức năng thận trong khi điều trị bằng dextran 40 chủ yếu là do tăng độ nhớt trong lòng ống thận, giảm lưu lượng qua ống thận, hấp thu chất keo vào tế bào ống thận bằng cơ chế ẩm bào và có thể còn do tổn thương trực tiếp biểu mô ống thận. Nguy cơ bị suy thận cấp tăng lên do các thuốc cản quang có liên quan đến cơ chế sinh bệnh suy thận do dextran. Cần theo dõi chức năng thận sát sao khi buộc phải dùng đồng thời dextran và chất cản quang.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cho người bệnh dùng trước dextran monome (dextran 1).

Cần tiêm nhanh 20 ml dung dịch 15% dextran 1 vào tĩnh mạch 1 - 2 phút trước khi truyền dextran 40. Nếu quá 15 phút mà chưa truyền dextran 40, phải tiêm lại dextran 1 như trên.

Hướng dẫn đề phòng và điều trị ADR

Phải theo dõi người bệnh thật sát sao trong lúc truyền 20 - 30 ml đầu tiên.

Phương tiện và thuốc hồi sức cấp cứu phải sẵn sàng.

Khi có những dấu hiệu của tác dụng không mong muốn thì phải ngừng truyền ngay.

Gợi ý điều trị phản ứng phản vệ

Nếu nghi ngờ có phản ứng phản vệ, trước hết cần tiêm 0,05 - 0,1 mg adrenalin vào bắp thịt hay vào tĩnh mạch (tác dụng của corticosteroid chỉ xuất hiện sau 5 - 10 phút).

Sau đó cần dùng glucocorticoid: Prednisolon 250 - 1 000 mg (tiêm tĩnh mạch) và cả phối hợp các thuốc ức chế thụ thể histamin H_1 và H_2. Cimetidin cùng với thuốc ức chế H_1 tỏ ra có tác dụng tốt để điều trị phản vệ.

Nếu cần, áp dụng các biện pháp khác như hô hấp hỗ trợ, xoa bóp tim.

Nếu chức năng thận bị suy giảm và nếu có thiểu niệu hay vô niệu, phải ngừng dùng dextran 40 và gây lợi tiểu bằng cách truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid đẳng trương; nếu vẫn còn thiểu niệu thì phải dùng furosemid hay manitol. Rút bỏ huyết tương là giải pháp thích hợp và có hiệu quả để thanh lọc huyết thanh.

Nếu xảy ra xuất huyết (vì dextran tương tác với yếu tố VIII) ở người bệnh bị thiếu tiềm ẩn yếu tố VIII, thì phải dùng chế phẩm đậm đặc chống hemophili.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng tùy từng trường hợp, theo yêu cầu lâm sàng. Lượng dextran cũng như tốc độ truyền cần phải được tính toán sao cho phù hợp với tình trạng cụ thể của người bệnh. Phải theo dõi sát sao áp lực động mạch và áp lực tĩnh mạch trung tâm. Nếu truyền dextran cho người bị mất nước, thì cần phải truyền cả các chất điện giải và nước.

Gợi ý liều điều trị sốc do mất máu và đề phòng sốc: Tổng liều dextran 40 trong dung dịch 10% trong 24 giờ đầu không được vượt quá 2 g/kg (20 ml/kg); nếu điều trị kéo dài quá 24 giờ, liều dùng không được vượt quá 1 g/kg (10 ml/kg) mỗi ngày. Điều trị không được tiếp tục quá 5 ngày. Liều khởi đầu 500 ml có thể truyền nhanh kèm theo giám sát chặt áp lực tĩnh mạch trung tâm. Liều còn lại phải truyền chậm. Nếu không theo dõi được áp lực tĩnh mạch trung tâm, phải truyền chậm hơn, và phải theo dõi các dấu hiệu của tăng gánh tuần hoàn.

Dự phòng huyết khối tĩnh mạch và tắc mạch phổi: Liệu pháp dextran 40 thường bắt đầu trong khi phẫu thuật. Vào ngày phẫu thuật, cho dextran 40 dưới dạng dung dịch 10% với liều 50 - 100 g (500 - 1 000 ml hoặc khoảng 10 ml/kg). Điều trị tiếp tục thêm 2 - 3 ngày với liều 50 g (500 ml) mỗi ngày. Sau đó, tùy nguy cơ biến chứng tắc mạch, có thể cho 50 g (500 ml)/ngày vào ngày thứ 2 và thứ 3 trong thời gian có nguy cơ, có thể tới 2 tuần.

Chuẩn bị cho máy tim phổi nhân tạo (trong mổ tim hở): Lượng dextran 40 thay đổi theo thể tích của máy. Thường dextran 40 nồng độ 10% được tiêm vào mạch truyền của máy với liều 1 - 2 g/kg (10 - 20 ml/kg); tổng liều không được vượt 2 g/kg (20 ml/kg).

Tương tác thuốc

Dextran làm tăng độc tính với thận của các aminoglycosid khi dùng đồng thời với các thuốc này. Tránh dùng cả hai thuốc trên trong trị liệu dài ngày. Dextran có ảnh hưởng lên sự cân bằng đông máu theo các cơ chế khác với cơ chế chống đông kinh điển. Bởi thế, khi điều trị phối hợp có thể gây ra xu hướng máu khó đông và cần phải được theo dõi cẩn thận. Dextran tương tác với yếu tố VIII, nên rối loạn về đông máu có thể xảy ra ở người bị thiếu giảm yếu tố VIII. Trong trường hợp này cần điều trị bằng chế phẩm đậm đặc chống hemophili.

Tương kỵ

Không được cho những thuốc sau đây vào dung dịch truyền dextran: Acid aminocaproic, ampicilin, acid ascorbic, clorpromazin, clortetracyclin, các barbiturat tan trong nước, phytomenadion, promethazin, streptokinase.

Clortetracyclin hydroclorid gây phản ứng tương kỵ (làm đục, tạo tủa).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng. Tránh để thuốc ở nơi nhiệt độ dao động nhiều.

Quá liều và xử trí

Có thể bị quá tải tuần hoàn: Phù phổi hoặc suy tim sung huyết.

Đề phòng quá liều dextran khi dùng cho người có tổn thương thận từ trước, phải điều chỉnh liều theo mức độ tổn thương thận. Nếu thấy thiểu niệu kèm nước tiểu quánh như sirô, phải ngừng điều trị và dùng thuốc lợi tiểu như furosemid hoặc truyền dịch phù hợp.

Thông tin qui chế

Dextran 40 có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

DEXTRAN 70

Tên chung quốc tế: Dextran 70.

Mã ATC: B05AA05.

Loại thuốc: Thuốc thay thế huyết tương.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch để truyền tĩnh mạch: 6% Dextran 70 trong dung dịch natri clorid 0,9%. Lọ 500 ml.

Dung dịch để truyền tĩnh mạch: 6% Dextran 70 trong dung dịch glucose 5%. Lọ 500 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dextran 70 là một polyme glucose có phân tử lượng trung bình khoảng 70 000, dao động từ 20 000 - 200 000. Liên kết trong polyme chủ yếu là liên kết 1,6 - glucosid. 500 ml dung dịch keo chứa 6% dextran 70 trong 0,9% natri clorid, cung cấp 77 mEq natri. Dextran 70 giống albumin người về phân tử lượng và tác dụng dược lý. Sau khi truyền tĩnh mạch, dung dịch 6% dextran 70 có áp lực thẩm thấu keo (colloid) tương tự như áp lực thẩm thấu của protein huyết tương và như vậy làm tăng thể tích huyết tương ít hơn so với các dextran phân tử lượng thấp hơn, nhưng tăng thể tích huyết tương này kéo dài hơn vì dextran 70 đào thải qua thận chậm hơn. Tăng thể tích tuần hoàn là do tác dụng thẩm thấu keo kéo nước từ gian bào vào trong lòng mạch máu. Thể tích huyết tương tăng nhiều nhất sau khi ngừng truyền dịch khoảng 1 giờ. Mức độ và thời gian thể tích huyết tương tăng phụ thuộc vào thể tích dịch truyền, thể tích huyết tương trước khi truyền, và tốc độ thận đào thải dextran 70. Thoạt đầu, lưu lượng tim, cung lượng tâm thu, áp lực nhĩ phải và áp lực tĩnh mạch tăng lên nhưng có thể trở về bình thường sau vài giờ. Dextran 70 làm giảm độ nhớt của máu, cản trở polyme hoá fibrin, có tác dụng kháng tiểu cầu, ức chế ngưng kết hồng cầu trong lòng mạch.

Dextran 70 được dùng sớm để bồi phụ dịch và làm tăng thể tích huyết tương trong điều trị hỗ trợ một số loại sốc hoặc đe dọa bị sốc khi chưa có máu toàn phần hoặc chế phẩm của máu hay khi tình trạng quá nguy cấp, không thể làm được phản ứng chéo cần thiết. Dextran 70 khác dextran 40 về trọng lượng phân tử, tác dụng lên vi tuần hoàn và cả tác dụng phụ. Dextran 70 có thể ức chế chức năng tiểu cầu.

Nhiều người mẫn cảm với dextran mà trước đây chưa tiếp xúc với dextran có thể do polysaccharid trong thức ăn hoặc vi khuẩn. Bởi vậy có nguy cơ bị các phản ứng kiểu bệnh huyết thanh hoặc ít hơn sốc phản vệ (1 - 2%). Có thể tránh được bằng cách dùng dextran phân tử nhỏ (dextran 1) trước khi truyền dextran 70. Dextran phân tử nhỏ (đơn phân; monome) gắn vào Fab của IgG và do đó ngăn nguy cơ xảy ra phản ứng kiểu bệnh huyết thanh. Vì vậy, dùng dextran 1 trước khi truyền là cần thiết.

Dược động học

Các phân tử dextran có phân tử lượng dưới 50 000 bị đào thải qua thận. Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, 50% liều dùng

được thải vào nước tiểu trong 24 giờ. Các phân tử lớn, không đào thải, có phân tử lượng bằng hoặc lớn hơn bị giáng hoá chậm thành carbon dioxyd và nước. Một lượng nhỏ dextran được bài tiết vào đường tiêu hóa và qua phân.

Chỉ định

Bồi phụ dịch sớm và làm tăng thể tích huyết tương trong sốc do bỏng, phẫu thuật, mất máu, chấn thương có giảm thể tích tuần hoàn.

Ngoài ra, đã từng được chỉ định để bổ trợ cho điều trị thận hư, nhiễm độc thai nghén cuối thai kỳ, phòng huyết khối tĩnh mạch sâu sau phẫu thuật.

Chống chỉ định

Tiền sử mẫn cảm với dextran.

Suy tim mất bù (nguy cơ quá tải tuần hoàn).

Rối loạn chảy máu nặng.

Mất dịch ngoại bào. Suy thận nặng.

Thận trọng

Cần truyền dextran chậm trong vài phút đầu tiên để phát hiện sớm những dấu hiệu của phản ứng phản vệ nếu có. Đã xảy ra những phản ứng nặng như giảm huyết áp (cần phân biệt với giảm huyết áp do bệnh). Những phản ứng này hiếm và thường xảy ra sớm trong vài phút đầu tiên khi bắt đầu truyền. Khi thấy các dấu hiệu bất thường như rét run, nổi mày đay, cảm giác nghẹt thở, phải ngừng truyền ngay. Liều lượng và tốc độ truyền phải phù hợp với tình trạng tim mạch của người bệnh để tránh nguy cơ tăng gánh tuần hoàn.

Tránh truyền nhiều hơn 1 lít/24 giờ và lặp lại trên 5 ngày, đặc biệt đối với người cao tuổi, xơ cứng động mạch và không được bù nước đầy đủ, vì có nguy cơ suy thận cấp gây thiểu niệu, vô niệu do tăng độ nhớt trong ống thận.

Nếu truyền dextran 70 cho người bệnh bị mất nước điện giải, mất cân bằng nước - điện giải phải được điều trị song song bằng các dung dịch muối khoáng.

Cần thận trọng khi truyền dextran 70 cho người bị giảm tiểu cầu, vì thuốc cản trở chức năng của tiểu cầu. Thời gian chảy máu có thể tạm thời kéo dài khi người bệnh dùng trên 1000 ml dung dịch 6% dextran 70. Yếu tố VIII giảm đáng kể, yếu tố V và IX lại càng giảm do tác dụng của máu bị loãng ra trong khi truyền. Các thay đổi này có chiều hướng nặng lên ở người bị chấn thương hoặc phải phẫu thuật lớn, nên cần phải theo dõi sát biến chứng chảy máu.

Phải theo dõi hematocrit người bệnh sau khi truyền dextran 70, tránh để giảm xuống dưới 30% thể tích. Cho một lượng lớn dextran 70 sẽ làm giảm nồng độ protein huyết tương.

Cần thận trọng dùng dextran 70 cho người có bệnh ở bụng hoặc phẫu thuật ruột vì thuốc gây các tai biến phụ về đường tiêu hóa.

Khả năng tăng gánh tuần hoàn luôn luôn phải được chú ý khi dùng dextran 70. Phải thận trọng khi người bệnh bị tổn thương thận hoặc ở người có nguy cơ cao bị phù phổi hoặc suy tim sung huyết. Đối với người bị hạn chế muối, cần nhớ là 500 ml dung dịch 6% dextran 70 trong dung dịch natri clorid 0,9% cung cấp 77 mEq Na và Cl.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng dextran 70 cho người mang thai khi thật cần thiết. Khi gây tê quanh màng cứng hoặc gây mê mổ đẻ nhằm mục đích dự phòng thì không được truyền dung dịch dextran vì có nguy cơ làm thai chết hoặc để lại di chứng thần kinh nặng cho trẻ sơ sinh. Phải tuân theo chỉ định một cách nghiêm túc và phải dùng dextran 1 trước cho người bệnh để ức chế hapten và đề phòng phản vệ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Các phản ứng phản vệ/dạng phản vệ như mày đay, sung huyết mũi, thở khò khè, tức ngực, giảm huyết áp nhẹ hoặc nặng có thể tử vong, sốt, đau khớp. Quá mẫn với dextran thường xảy ra sớm lúc mới truyền và ngay từ lần truyền đầu tiên. Điều này có thể ngăn chặn được một cách rất hữu hiệu bằng cách dùng dextran 1 trước khi truyền dextran 70.

Tuần hoàn: Quá tải, nhịp nhanh, hạ huyết áp.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn; ở người bệnh gây mê: nôn, đại tiện không tự chủ.

Suy thận cấp: Tỷ lệ suy thận do dextran cao hơn ở người bệnh có chức năng thận tổn thương từ trước (creatinin huyết thanh ≥ 2,5 mg/100 ml).

Tại chỗ: Viêm tắc tĩnh mạch tại vùng tiêm, nhiễm khuẩn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cho người bệnh dùng trước dextran monome (đơn phân; loại phân tử nhỏ như dextran 1)

Mọi dịch truyền keo bồi phụ dịch hiện nay, dù là tự nhiên hay tổng hợp, đều có thể gây phản ứng phản vệ hoặc kiểu phản vệ (phản ứng thuộc loại III) với các mức độ nặng nhẹ và tần suất khác nhau. Phản ứng phản vệ nặng chỉ xảy ra ở người bệnh đã có sẵn kháng thể IgG kháng dextran. Truyền dextran tạo những phức hợp lớn miễn dịch làm khởi động một chuỗi phản ứng dây chuyền các hệ thống enzym, ở bạch cầu và tiểu cầu. Người bệnh có tác dụng không mong muốn nặng đều có hiệu giá kháng thể phản ứng với dextran cao trong máu. Có thể phòng các tác dụng trên bằng cách phong bế các điểm phản ứng trên kháng thể bằng các monome dextran nhỏ. Cách làm là tiêm tĩnh mạch một lượng dextran có phân tử lượng rất nhỏ (dextran 1 có phân tử lượng 1 000 dalton) trước khi bắt đầu truyền dextran; như vậy sẽ ngăn chặn kháng thể phản ứng với dextran vốn có và đang lưu thông không tiếp xúc được với các vị trí kết hợp của kháng thể.

Hướng dẫn để phòng tác dụng không mong muốn

Dùng dextran 1 trước dextran 70 như đã nói ở trên. Phải theo dõi người bệnh thật sát sao trong lúc truyền 20 - 30 ml đầu tiên.

Phương tiện và thuốc hồi sức cấp cứu phải sẵn sàng.

Khi có dấu hiệu đầu tiên của tác dụng không mong muốn phải ngừng truyền ngay.

Gợi ý điều trị phản ứng phản vệ

Nếu nghi ngờ có phản ứng phản vệ, trước tiên cần tiêm 0,05 - 0,1 mg adrenalin vào bắp thịt hay vào tĩnh mạch (tác dụng của corticosteroid chỉ xuất hiện sau 5 - 10 phút).

Sau đó dùng glucocorticoid: Prednisolon 250 - 1 000 mg (tiêm tĩnh mạch) và cả phối hợp các thuốc ức chế thụ thể histamin H_1 và H_2. Cimetidin cùng với thuốc ức chế H_1 tỏ ra có tác dụng tốt để điều trị phản vệ.

Nếu cần, áp dụng các biện pháp khác như hô hấp hỗ trợ, xoa bóp tim.

Nếu chức năng thận suy giảm và nếu có thiểu niệu hay vô niệu: Phải ngừng dùng dextran 70 và gây lợi tiểu bằng cách truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid đẳng trương; nếu vẫn còn thiểu niệu thì phải dùng furosemid hay manitol; rút bỏ huyết tương là giải pháp thích hợp và có hiệu quả để thanh lọc dextran.

Nếu xảy ra xuất huyết (vì dextran tương tác với yếu tố VIII) ở người bệnh thiếu yếu tố VIII tiềm ẩn thì phải dùng các yếu tố đông máu (VIII) đậm đặc.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng và tốc độ truyền phụ thuộc vào lượng dịch bị mất và mức độ cô đặc của máu. Liều xác định theo nhu cầu cụ thể của từng người bệnh.

Liều tối đa dung dịch 6% dùng trong 24 giờ đầu cho người lớn là:

1,2 g/kg (20 ml/kg). Nếu phải truyền trên 24 giờ, liều không được quá 0,6 g/kg/ngày (10 ml/kg). Liều thường dùng ở người lớn là 30 g (500 ml). Nhà sản xuất cho rằng liều dùng cho trẻ em không được vượt quá 20 ml/kg. Tốc độ truyền ở người lớn trong trường hợp cấp cứu: 1,2 - 2,4 g/phút (20 - 40 ml/phút).
Tốc độ truyền cho người bệnh có thể tích tuần hoàn bình thường hoặc giảm ít không được nhanh hơn 0,24 g/phút (4 ml/phút).
Trẻ em: Độ an toàn và tính hiệu quả chưa được xác định. Liều lượng phải dựa theo cân nặng hoặc diện tích cơ thể. Tổng liều không được vượt quá 20 ml/kg.

Tương tác thuốc
Dextran có thể làm tăng độc tính với thận của aminoglycosid khi dùng đồng thời hai thuốc này. Tránh dùng cả hai thuốc này trong thời gian dài.

Độ ổn định và bảo quản
Chỉ được sử dụng dextran 70 khi dung dịch trong suốt. Dung dịch dextran để lâu hoặc nhiệt độ bảo quản thay đổi nhiều thì có thể tạo dextran dạng bông trong dung dịch. Có thể làm tan các bông dextran này bằng cách đun cách thủy ở 100 °C cho đến khi dung dịch trở nên hoàn toàn trong, hoặc để trong nồi hấp ở nhiệt độ 110 °C trong 15 phút. Dung dịch dextran 70 không có chất bảo quản. Phải loại bỏ lọ dùng chưa hết.
Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tốt nhất là ở nhiệt độ cố định 25 °C. Tránh để ở nơi có nhiệt độ thay đổi quá nhiều.

Tương kỵ
Không được cho thêm các thuốc sau đây vào trong dung dịch dextran: Acid aminocaproic, ampicilin, acid ascorbic, clorpromazin, clortetracyclin, barbiturat hòa tan, phytomenadion, promethazin, streptokinase. Clortetracyclin hydroclorid gây phản ứng tương kỵ (làm đục hay tạo tủa).

Thông tin qui chế
Dextran 70 có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

DEXTROMETHORPHAN

Tên chung quốc tế: Dextromethorphan.

Mã ATC: R05DA09.

Loại thuốc: Giảm ho khan.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nhai: 15 mg;
Nang: 15 mg, 30 mg;
Viên nén: 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 15 mg;
Sirô: 2,5 mg, 3,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, hoặc 15 mg trong 5 ml sirô;
Hỗn dịch: 30 mg/5 ml;
Dung dịch uống: 3,5 mg, 7,5 mg, hoặc 15 mg/ml.
Ghi chú: Trong nhiều chế phẩm trị ho và cảm lạnh, dextromethorphan được dùng phối hợp với nhiều thuốc khác như: Acetaminophen, pseudoephedrin, clorpheniramin, guaifenesin, phenylpropanolamin.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Dextromethorphan hydrobromid là thuốc giảm ho có tác dụng lên trung tâm ho ở hành não. Mặc dù cấu trúc hóa học có liên quan đến morphin, nhưng dextromethorphan không có tác dụng giảm đau và nói chung rất ít tác dụng an thần.
Dextromethorphan được dùng giảm ho do kích thích nhẹ ở phế quản và họng như cảm lạnh thông thường hoặc hít phải các chất kích thích. Dextromethorphan có hiệu quả nhất trong điều trị ho mạn tính, không có đờm. Thuốc thường được dùng phối hợp với nhiều chất khác trong điều trị triệu chứng đường hô hấp trên. Thuốc không có tác dụng long đờm.
Hiệu lực của dextromethorphan tương đương với hiệu lực của codein trong điều trị ho mạn tính. So với codein, dextromethorphan có tác dụng giảm ho kích ứng tương tự như codein, ít gây tác dụng phụ ở đường tiêu hóa hơn. Với liều điều trị, tác dụng chống ho của thuốc kéo dài được 5 - 6 giờ. Độc tính thấp, nhưng với liều rất cao có thể gây ức chế hệ TKTW.
Dược động học
Dextromethorphan được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và có tác dụng trong vòng 15 - 30 phút sau khi uống, kéo dài khoảng 6 - 8 giờ (12 giờ với dạng giải phóng chậm). Thuốc được chuyển hóa ở gan và bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi và các chất chuyển hóa demethyl, trong số đó có dextrorphan cũng có tác dụng giảm ho nhẹ.

Chỉ định
Điều trị triệu chứng ho do họng và phế quản bị kích thích khi cảm lạnh thông thường hoặc khi hít phải chất kích thích.
Ho không có đờm, mạn tính.
Chú ý: Ngăn chặn ho làm giảm cơ chế bảo vệ quan trọng của phổi, do vậy dùng thuốc giảm ho chưa hẳn là cách tốt nhất với người bệnh, đặc biệt là trẻ nhỏ.

Chống chỉ định
Quá mẫn cảm với dextromethorphan và các thành phần khác của thuốc
Người bệnh đang điều trị các thuốc ức chế monoamin oxydase (IMAO) vì có thể gây những phản ứng nặng như sốt cao, chóng mặt, tăng huyết áp, chảy máu não, thậm chí tử vong.
Trẻ em dưới 2 tuổi.

Thận trọng
Người bệnh bị ho có quá nhiều đờm và ho mạn tính ở người hút thuốc, hen hoặc giãn phế nang.
Người bệnh có nguy cơ hoặc đang bị suy giảm hô hấp.
Dùng dextromethorphan có liên quan đến giải phóng histamin và nên thận trọng với trẻ em bị dị ứng.
Lạm dụng và phụ thuộc dextromethorphan, có thể xảy ra (tuy hiếm), đặc biệt do dùng liều cao kéo dài.

Thời kỳ mang thai
Dextromethorphan được coi là an toàn khi dùng cho người mang thai và không có nguy cơ cho bào thai. Nhưng nên thận trọng khi dùng các chế phẩm phối hợp có chứa ethanol và nên tránh dùng trong khi mang thai. Một số tác giả khuyên người mang thai không nên dùng các chế phẩm có dextromethorphan.

Thời kỳ cho con bú
Tránh dùng các chế phẩm phối hợp dextromethorphan với ethanol cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR >1/100
Toàn thân: Mệt mỏi, chóng mặt.
Tuần hoàn: Nhịp tim nhanh.
Tiêu hóa: Buồn nôn
Da: Đỏ bừng
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Da: Nổi mày đay.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Thỉnh thoảng thấy buồn ngủ nhẹ, rối loạn tiêu hóa.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong trường hợp suy hô hấp và ức chế hệ TKTW, dùng naloxon liều 2 - 10 mg, tiêm tĩnh mạch có thể có tác dụng hồi phục.

Thông báo cho người bệnh: Thuốc có thể gây buồn ngủ, tránh dùng cùng các thuốc ức chế TKTW và rượu.

Liều lượng và cách dùng

Trẻ em 2 - 6 tuổi: Uống 2,5 - 5 mg, 4 giờ/lần, hoặc 7,5 mg, 6 - 8 giờ/lần, tối đa 30 mg/24 giờ.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: Uống 5 - 10 mg, 4 giờ/lần, hoặc 15 mg, 6 - 8 giờ/lần, tối đa 60 mg/24 giờ.

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Uống 10 - 20 mg, 4 giờ/lần, hoặc 30 mg, 6 - 8 giờ/lần, tối đa 120 mg/24 giờ.

Người cao tuổi: Liều giống của người lớn.

Dextromethorphan giải phóng chậm (hỗn hợp dextromethorphan và diethenylbenzen-ethenylbenzen sufonat copolymer) liều dùng được qui đổi tương đương dextromethorphan hydrobromid:

Trẻ em 2 - 6 tuổi: Uống 15 mg, 12 giờ/lần.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: Uống 30 mg, 12 giờ/lần.

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Uống 60 mg, 12 giờ/lần.

Những người bệnh có nguy cơ suy hô hấp và những người bệnh có ho khạc đờm, mủ, thời gian tối đa dùng thuốc không quá 7 ngày.

Tương tác thuốc

Dextromethorphan được chuyển hóa chính nhờ cytochrom P_{450} isoenzym CYP2D6, bởi vậy tương tác với các thuốc ức chế enzyme này như amiodarone, haloperidol, propafenon, thioridazin, quinidin làm giảm chuyển hóa của dextromethorphan ở gan, làm tăng nồng độ chất này trong huyết thanh và tăng các ADR của dextromethorphan.

Tránh dùng đồng thời với các thuốc ức chế MAO vì có thể gây phản ứng tương tác có hại.

Dùng đồng thời với các thuốc ức chế TKTW có thể tăng cường tác dụng ức chế TKTW của những thuốc này hoặc của dextromethorphan.

Valdecobid làm tăng nồng độ của dextromethorphan trong huyết thanh khi dùng cùng nhau. Detromethorphan dùng cùng linezolid gây hội chứng giống hội chứng serotonin. Memantin có thể làm tăng cả tần xuất và tác dụng không mong muốn của memantin và dextromethorphan bởi vậy tránh dùng kết hợp. Không dùng kết hợp với moclobemid.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, trong bao bì kín. Dung dịch có chứa dextromethorphan cần tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Dextromethorphan tương kỵ với penicilin, tetracyclin, salicylat, natri phenobarbital và nồng độ cao kali iodid, natri iodid.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Buồn nôn, nôn, buồn ngủ, nhìn mờ, rung giật nhãn cầu, bí tiểu tiện, trạng thái tê mê, ảo giác, mất điều hòa, suy hô hấp, co giật (thường xảy ra với trẻ em).

Xử trí: Điều trị hỗ trợ, dùng naloxon 2 mg tiêm tĩnh mạch, cho dùng nhắc lại nếu cần tới tổng liều 10 mg.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Alex; Ancou; Axcel Dextromethorphan-15 Syrup; Bisoltussin; Brodexin; Cadidexi; Coltoux; Depectin; Dexcon; Dexipharm; Dextanice; Dextroboston; Dexycron; DNT; Fuyuan Dextromethorphan; Methorfar; pms-Dexipharm; Rodilar; Tofluxine; Topsil cough; Ximeprox Tab; YSPNospan.

DEXTROPROPOXYPHEN

Cục Quản lý Dược đã có thông báo ngừng cấp giấy phép nhập khẩu, ngừng tiếp nhận hồ sơ đăng ký và không cấp số đăng ký đối với thuốc chứa dextropropoxyphen (xem Thông tin quy chế). Các thông tin dưới đây có tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Dextropropoxyphene.

Mã ATC: N02AC04.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau gây nghiện.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang dextropropoxyphen hydroclorid 65 mg.

Viên nén dextropropoxyphen napsylat 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dextropropoxyphen là thuốc giảm đau dạng opi có cấu trúc liên quan đến methadon. Tuy kém chọn lọc hơn morphin, nhưng dextropropoxyphen gắn chủ yếu vào thụ thể muy, làm giảm đau và cho tác dụng khác đến hệ TKTW tương tự như các thuốc giống morphin. Thuốc có tác dụng giảm đau nhẹ và trung bình. Dextropropoxyphen được dùng đường uống dưới dạng hydroclorid hoặc napsylat. Dextropropoxyphen làm giảm đau bằng một nửa tới 2/3 so với codein khi uống. Dextropropoxyphen hydroclorid, uống liều 90 mg đến 120 mg có tác dụng bằng liều 60 mg codein, là liều thường làm giảm đau bằng 600 mg aspirin. Không giống levopropoxyphen và codein, dextropropoxyphen không có hoặc có ít tác dụng chống ho. Dextropropoxyphen chủ yếu dùng phối hợp với các thuốc giảm đau có tác dụng chống viêm và hạ sốt khác, như với aspirin và paracetamol. Sự phối hợp này sẽ cho tác dụng giảm đau cao hơn so với riêng từng thuốc. Tuy vậy, một số nghiên cứu khác cho thấy không có sự khác biệt về giảm đau giữa aspirin hoặc acetaminophen đơn độc và các chế phẩm phối hợp một trong các thuốc đó với dextroproxyphen. Nghi ngờ giữa lợi ích và nguy cơ của dextroproxyphen.

Dược động học

Dextropropoxyphen được hấp thu nhanh tại đường tiêu hóa; dạng muối napsylat có khuynh hướng được hấp thu chậm hơn hydroclorid, nhưng cả hai đều qua chuyển hóa bước đầu mạnh. Nồng độ đỉnh huyết tương đạt được khoảng 2 đến 2,5 giờ sau khi uống. Thuốc phân bố nhanh và tập trung ở gan, phổi và não. Khoảng 80% dextropropoxyphen và chất chuyển hóa gắn với protein huyết tương. Dextropropoxyphen đi qua nhau thai và được phát hiện trong sữa mẹ.

Dextropropoxyphen bị khử N-methyl thành nordextropropoxyphen (norpropoxyphen) ở gan. Thuốc bài tiết vào nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa. Dextropropoxyphen và nordextropropoxyphen có nửa đời thải trừ dài, tương ứng với 6 đến 12 giờ và 30 đến 36 giờ, nửa đời thải trừ kéo dài hơn ở người cao tuổi. Tích lũy dextropropoxyphen và chất chuyển hóa có thể xảy ra khi cho liều lặp lại và nordextropropoxyphen có thể góp phần vào nhiễm độc khi quá liều.

Chỉ định

Đau từ nhẹ đến vừa. Thuốc chủ yếu dùng phối hợp với các thuốc giảm đau khác để có mức giảm đau mạnh hơn.

Chống chỉ định

Có khuynh hướng tự vẫn hoặc nghiện.

Tiền sử quá mẫn với thuốc hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.
Bị tổn thương thận nặng.
Hen nặng cấp tính hoặc tăng anhydrid carbonic huyết.
Suy thở nặng (Nếu không có sẵn phương tiện hồi sức cấp cứu).

Thận trọng
Phải giảm liều dextropropoxyphen ở người có tổn thương gan hoặc thận, vì nồng độ thuốc trong huyết thanh có thể tăng lên hoặc thải trừ thuốc có thể chậm lại ở các đối tượng trên.
Dùng dextropropoxyphen cho người phụ thuộc thuốc opi có thể dẫn đến các triệu chứng cai nghiện opi cấp; có thể tránh được các triệu chứng này bằng cách giảm dần liều lượng thuốc đã dùng, đồng thời dùng thay thế ngay bằng dextropropoxyphen.
Nguy cơ phát sinh quen thuốc, phụ thuộc tâm lý và phụ thuộc thể chất là các nguy cơ cần được xem xét ngay sau 1 tuần điều trị với liều lặp lại.
Người bệnh cần được cảnh báo dextropropoxyphen có thể làm phương hại đến khả năng thực hiện các nhiệm vụ nguy hiểm đòi hỏi phải tỉnh táo hoặc phối hợp động tác (thí dụ vận hành máy, lái xe).
Người bệnh không được dùng quá liều khuyến cáo và phải hạn chế uống rượu.
Không dùng dextropropoxyphen cho trẻ em. Với người cao tuổi, phải dùng liều thấp hơn, vì người cao tuổi nhạy cảm hơn với thuốc opiat.

Thời kỳ mang thai
Đã xảy ra triệu chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh khi người mẹ dùng dextropropoxyphen trong thời kỳ mang thai. Thuốc chỉ được dùng trong thời kỳ mang thai khi lợi ích tiềm năng vượt trội so với khả năng nguy hại cho thai.

Thời kỳ cho con bú
Dextropropoxyphen và sản phẩm chuyển hóa chính là norpropoxyphen phân bố vào sữa mẹ nên thuốc phải được dùng thận trọng cho người đang thời kỳ cho con bú. Tuy vậy, các nghiên cứu ở người dùng dextropropoxyphen trong thời kỳ cho con bú cho thấy không có tác dụng nguy hại nào đối với trẻ nhỏ bú mẹ. Nếu người mẹ cho con bú dùng dextropropoxyphen thì trẻ bú mẹ phải được theo dõi về các biểu hiện như an thần, bú ít, ngủ gà và ức chế hô hấp.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Với liều khuyến cáo, tác dụng không mong muốn của dextropropoxyphen tương tự như đối với codein, nhưng ít gây táo bón hơn và ít tác dụng phụ đối với đường mật hơn.
Thường gặp, ADR > 1/100
Thần kinh: Hoa mắt, chóng mặt, đau đầu, yếu cơ, an thần, ngủ gà.
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, táo bón.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Sảng khoái hoặc loạn tính khí.
Rối loạn thị giác.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Gan: Xét nghiệm chức năng gan bất thường và loạn chức năng gan (vàng da có hồi phục).
Giảm 17 - hydroxycorticoid và 17 - ketosteroid ở nước tiểu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
ADR thường nhẹ nếu người bệnh không dùng quá liều khuyến cáo và hạn chế uống rượu. Đã có thông báo quá liều gây tử vong với liều thấp bằng 650 - 1 300 mg (10 - 20 viên), thường phối hợp với paracetamol hoặc cùng với rượu. Ức chế hệ TKTW mạnh, thậm chí gây tử vong có thể xảy ra nhanh do lượng dextropropoxyphen cao trong huyết tương, trong nhiều trường hợp, tử vong đã xảy ra trong vòng 1 giờ.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Dextropropoxyphen hydroclorid và dextropropoxyphen napsylat được dùng theo đường uống. 100 mg dextropropoxyphen napsylat tương đương với 65 mg dextropropoxyphen hydroclorid
Liều lượng:
Người lớn:
Dextropropoxyphen hydroclorid: Liều thông thường người lớn: 65 mg/lần, cách 4 giờ/lần, khi cần. Liều khuyến cáo tối đa: 390 mg/ngày.
Dextropropoxyphen napsylat: Liều thông thường người lớn: 100 mg/lần, cách 4 giờ/lần, khi cần. Liều tối đa khuyến cáo: 600 mg/ngày.
Phải giảm liều ở người có tổn thương thận hoặc gan, người cao tuổi và liều uống phải cách xa hơn.
Để tránh triệu chứng cai thuốc ở người bệnh dùng dextropropoxyphen trong kéo dài trong vài tuần hoặc lâu hơn, phải giảm dần liều (thí dụ giảm 25 % đến 50 % liều hàng ngày) trước khi ngừng thuốc.
Trẻ em:
Không đủ số liệu nghiên cứu cho thấy sự an toàn.

Tương tác thuốc
Thuốc ức chế hệ TKTW, kể cả rượu, có thể góp phần vào tai biến của dextropropoxyphen.
Tác dụng gây co giật khi dùng liều cao dextropropoxyphen có thể tăng lên do thuốc kích thích hệ thần kinh trung ương.
Dextropropoxyphen tương tác với một số thuốc khác thông qua ức chế chuyển hóa ở gan như thuốc chống trầm cảm, benzodiazepin, chẹn beta, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin và warfarin; liệu pháp dextropropoxyphen có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của bất cứ một thuốc nào trong những thuốc trên tới mức nhiễm độc, nên cần phải xem xét giảm liều.
Nồng độ dextropropoxyphen trong huyết thanh có thể tăng bởi ritonavir dẫn tới nguy cơ ngộ độc, không được kết hợp hai thuốc này.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng:
Triệu chứng quá liều giống như triệu chứng nhiễm độc opi (hôn mê, ức chế hô hấp, trụy tuần hoàn và phù phổi) ngoài ra, người bệnh đã phụ thuộc thuốc có thể có phản ứng tâm thần và co giật. Có thể có bất thường dẫn truyền ở tim và loạn nhịp tim. Liều tối thiểu gây chết của dextropropoxyphen hydroclorid có thể bằng 9 - 19 mg/kg, nhưng đã có trường hợp còn sống sót với liều cao bằng 70 mg/kg. Nồng độ huyết tương vượt quá 10 microgam/ml có thể gây tử vong. Nhiều báo cáo cho thấy, khi quá liều dextropropoxyphen thì tử vong có thể xảy ra trong vòng 1 giờ đầu và cũng có thể xảy ra nhanh hơn (trong vòng 15 phút), nhất là khi dùng thuốc kết hợp với rượu và paracetamol.
Điều trị:
Gây nôn hoặc rửa dạ dày và dùng than hoạt có tác dụng trong vòng 1 giờ sau khi uống dextropropoxyphen.
Thẩm phân ít tác dụng.
Theo dõi điện tâm đồ là rất quan trọng. Chưa rõ là dextropropoxyphen hay sản phẩm chuyển hóa của nó có vai trò quan trọng trong việc gây tử vong khi quá liều. Tuy nhiên dextropropoxyphen và nordextropropoxyphen được cho là có tác dụng phong bế cục bộ và hoạt tính ổn định màng của dextropropoxyphen được cho là nguyên nhân chính gây ngừng tim.
Phải điều trị nhanh bằng naloxon (tiêm tĩnh mạch) và hỗ trợ hô hấp, đặc biệt cần thiết tăng cường biện pháp chống suy hô hấp

nhất là khi có rượu và sử dụng thuốc chống co giật mạnh. Naloxon không đảo ngược được triệu chứng của tim. Co giật cần được kiểm soát bằng thuốc chống co giật, nhưng cần phải nhớ tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của dextropropoxyphen có thể tăng lên. Các thuốc kích thích hệ thần kinh (cafein hoặc các amphetamin) không được dùng vì có nguy cơ gây tăng co giật.

Khi cần, thực hiện các biện pháp hỗ trợ toàn thân như truyền dịch tĩnh mạch, dùng thuốc nâng huyết áp.

Người bệnh quá liều dextropropoxyphen dùng dạng chế phẩm kết hợp với paracetamol hoặc aspirin thì cũng cần quan tâm điều trị ngộ độc các thành phần kết hợp trên.

Qua nhiều số liệu phân tích về tử vong do quá liều dextropropoxyphen, tháng 6/2009 Hội đồng thuốc Châu âu đã khuyến cáo rút bỏ hoàn toàn các chế phẩm có chứa dextropropoxyphen trên thị trường do hiệu quả của thuốc không lớn hơn nguy cơ mà thuốc gây ra. Trước đó, ở Anh, Thụy Sĩ và Thụy Điển cũng đã rút bỏ dextropropoxyphen khỏi thị trường. Ở Mỹ, các sản phẩm có chứa dextropropoxyphen vẫn được lưu hành trên thị trường và đồng thời nhiều biện pháp cảnh báo đã được thực hiện để giảm nguy cơ rủi ro cho người sử dụng.

Độ ổn định và bảo quản

Dextropropoxyphen hydroclorid ổn định trong dung dịch pH 2 - 3,5. Khi trộn với aspirin sẽ làm tăng nhanh sự phân huỷ aspirin.

Aspirin tương đối ổn định khi có dextropropoxyphen napsylat.

Bảo quản trong lọ kín và để ở nhiệt độ phòng.

Thông tin qui chế

Cục Quản lý Dược đã có Công văn số 3609/QLD-ĐK ngày 14/4/2010 thông báo ngừng cấp giấy phép nhập khẩu, ngừng tiếp nhận hồ sơ đăng ký và không cấp số đăng ký đối với thuốc chứa dextropropoxyphen.

Thuốc gây nghiện.

DIATRIZOAT

Tên chung quốc tế: Diatrizoate.

Mã ATC: V08AA01 (acid diatrizoic).

Loại thuốc: Chất cản quang thẩm thấu cao.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 100 ml dung dịch uống hoặc dùng qua trực tràng có hàm lượng 370 mg iod/ml. Ống hoặc lọ tiêm 10 ml, 20 ml, và lọ tiêm 50 ml, 100 ml, 250 ml, 500 ml dung dịch tiêm vô trùng chứa meglumin diatrizoat và natri diatrizoat với hàm lượng thay đổi chứa khoảng 145 mg, 309 mg, 325 mg, 370 mg iod/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Diatrizoat là chất cản quang iod dạng ion. Hai muối meglumin và muối natri diatrizoat đều được sử dụng rộng rãi trong X-quang chẩn đoán. Hỗn hợp hai muối thường được dùng kết hợp để giảm thiểu các tác dụng phụ. Sử dụng meglumin diatrizoat và natri diatrizoat không căn cứ vào tác dụng dược lý của chúng mà dựa vào sự phân bố và thải trừ của chúng trong cơ thể. Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, muối diatrizoat có thể tạo bài niệu thẩm thấu.

Dược động học

Các diatrizoat được hấp thụ rất kém qua đường tiêu hóa. Tỷ lệ liên kết với protein huyết thanh không đáng kể (dưới 5%). Diatrizoat được nhanh chóng thải trừ ở dạng không đổi qua lọc cầu thận, nếu không bị suy chức năng thận, trên 95% liều tiêm tĩnh mạch được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Khoảng từ 1 đến 2% liều sử dụng có thể thải trừ trong phân qua bài tiết mật và có thể qua niêm mạc ruột. Có thể phát hiện diatrizoat dạng vết trong các dịch khác của cơ thể như mồ hôi, nước mắt, nước bọt và dịch vị. Ở người bệnh bị suy thận nặng diatrizoat được thải trừ ra nước tiểu chậm và 10 - 50% liều tiêm vào mạch được thải trừ trong phân, chủ yếu qua bài tiết mật. Nửa đời của các diatrizoat thường từ 30 đến 60 phút, có thể tăng lên từ 20 đến 140 giờ ở những bệnh nhân suy thận. Diatrizoat qua nhau thai và bài tiết trong sữa mẹ. Diatrizoat được đào thải qua thẩm tách màng bụng hoặc thẩm tách thận nhân tạo.

Có thể quan sát được ngay hình ảnh các tĩnh mạch và động mạch sau khi tiêm mạch diatrizoat hoặc có thể quan sát được ngay tim và các mạch máu lớn vùng ngực sau khi đưa thuốc vào các buồng tim hoặc các mạch máu lớn liên quan bằng ống thông hoặc bằng cách tiêm tĩnh mạch. Cản quang sẽ tồn tại cho tới khi máu lưu thông hòa loãng dịch đưa vào. Có thể quan sát đường tiết niệu trong vòng 5 - 15 phút sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh dung dịch diatrizoat hoặc 5 - 30 phút sau khi bắt đầu tiêm truyền tĩnh mạch, tùy thuộc chức năng thận của người bệnh. Ở người bệnh suy thận, có thể sau 30 phút hoặc lâu hơn mà vẫn chưa quan sát được hình ảnh đường tiết niệu vì thuốc bài tiết chậm. Ở người suy thận nặng, có thể không quan sát được chút nào. Sự tăng cản quang cực đại trong chụp não bằng X quang cắt lớp vi tính thường xảy ra 5 - 40 phút sau khi tiêm tĩnh mạch dung dịch diatrizoat. Có thể quan sát được ngay các bộ phận đặc biệt của cơ thể sau khi tiêm diatrizoat vào vùng đó (thí dụ ống mật, lách, khoang khớp). Nhỏ dung dịch diatrizoat vào trong tử cung có thể quan sát được ngay tử cung và vòi tử cung. Uống dung dịch diatrizoat thông thường có thể quan sát được hình ảnh dạ dày ngay, hình ảnh ruột non trong vòng 30 - 90 phút và đại tràng trong vòng 4 giờ. Thụt diatrizoat thì có thể quan sát ngay tức khắc hình ảnh đại tràng.

Chỉ định

Thuốc tiêm và dung dịch meglumin diatrizoat và natri diatrizoat được sử dụng rộng rãi trong X-quang chẩn đoán bao gồm chụp X-quang mạch, đường tiết niệu, tăng cản quang trong chụp X-quang cắt lớp vi tính, chụp đường mật khi phẫu thuật, não thất, khớp, đĩa gian đốt sống, bàng quang.

Dung dịch uống hoặc dùng qua trực tràng meglumin diatrizoat và natri diatrizoat được sử dụng trong chụp X-quang đường tiêu hóa.

Dung dịch diatrizoat cũng được sử dụng để điều trị tắc ruột phân su không biến chứng và lồng ruột hồi - kết tràng ở trẻ em bằng cơ chế thẩm thấu, kéo nước vào trong lòng ruột, tống phân su ra ngoài.

Chống chỉ định

Chống chỉ định tuyệt đối trong chụp X-quang tủy sống.

Diatrizoat chống chỉ định đối với người bệnh có tiền sử quá mẫn với các chất cản quang chứa iod, người bệnh cường giáp rõ rệt và người bệnh suy tim mất bù.

Tránh dùng khi chụp X-quang mạch ở người bệnh homocystin - niệu. Không được dùng khi chụp X-quang tử cung - vòi trứng trong thời gian kinh nguyệt hoặc mang thai, hoặc với người bệnh đang bị viêm ở khoang chậu.

Tránh dùng khi chụp X-quang bụng trong thời gian mang thai.

Chống chỉ định trong chụp X-quang mạch ở não hoặc chụp X-quang cắt lớp não vi tính ở người bệnh bị xuất huyết dưới màng nhện.

Thận trọng

Phải rất thận trọng khi sử dụng diatrizoat cho những người bệnh bị hen hoặc có tiền sử dị ứng.

Cần thận trọng khi sử dụng diatrizoat cho những người bệnh bị suy gan hoặc suy thận nặng hoặc những người bệnh có nguy cơ cao bị suy thận, suy tuần hoàn, khí phế thũng, xơ cứng động mạch não, đái tháo đường lâu ngày, có ngưỡng động kinh thấp, cường giáp tiềm ẩn, u tuyến giáp nhẹ, mang thai. Cần phải điều chỉnh dịch và

chất điện giải cho những người bệnh bị mất nước trước khi sử dụng chất cản quang. Nếu bị mất nước, người bệnh đa u tủy có thể bị nguy cơ protein kết tủa trong các ống thận có thể dẫn đến vô niệu và suy thận gây tử vong.

Diatrizoat làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn ở những người bệnh tăng huyết áp nặng, bệnh tim giai đoạn muộn, u tế bào ưa crôm, bệnh hồng cầu hình liềm hoặc cường giáp. Cần phải cẩn trọng khi tiêm vào mạch diatrizoat cho những người bệnh bị những rối loạn tắc nghẽn mạch, người bệnh bị xơ cứng động mạch não.

Chất cản quang chứa iod có thể gây ảnh hưởng đến các xét nghiệm chức năng tuyến giáp, các xét nghiệm đông máu và một số xét nghiệm nước tiểu cũng có thể bị ảnh hưởng.

Nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn cao ở người bệnh tuổi cao hoặc trẻ nhỏ, ốm nặng, suy nhược.

Thời kỳ mang thai

Tính an toàn của meglumin diatrizoat và natri diatrizoat trong thời kỳ mang thai chưa được xác nhận. Chỉ nên dùng chất cản quang này cho người mang thai khi lợi ích vượt trội nguy cơ có thể xảy ra. Hơn nữa, phần lớn các bác sĩ lâm sàng cho rằng chụp X-quang bụng chọn lọc là chống chỉ định trong thời kỳ mang thai vì những nguy cơ của tia X đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Diatrizoat có bài tiết trong sữa mẹ. Do đó nên ngừng cho con bú trong thời gian sử dụng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các chất cản quang dạng ion có các ADR đặc thù, đặc biệt là khi dùng qua đường tiêm vào mạch máu. Tần suất các ADR do nhiều yếu tố tác động bao gồm tính thẩm thấu, đường và tốc độ sử dụng, thể tích, nồng độ và hệ số nhớt của dung dịch.

Tần suất chung ADR của các chất cản quang dạng ion dùng qua đường tiêm mạch máu là 3,9%. Phần lớn các phản ứng xảy ra trong vòng 5 đến 10 phút sau khi tiêm, nhưng cũng có thể xảy ra chậm hơn. Cần theo dõi chặt chẽ người bệnh trong ít nhất 30 - 60 phút sau khi tiêm.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Da: Mày đay, đỏ bừng, ban da ngứa.

Tim mạch: Hạ huyết áp hoặc tăng huyết áp, nhịp tim nhanh hoặc nhịp tim chậm, xanh xao.

Thần kinh cảm giác: Cảm giác nóng toàn thân.

ADR khác: Ra mồ hôi, đau cánh tay.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Đau bụng.

Hô hấp: Khó thở, ho, cơn hen, thở khò khè, co thắt thanh quản, co thắt phế quản, đau hoặc tức ngực, phù mặt hoặc phù thanh môn, chứng xanh tím.

Thần kinh cảm giác: Bồn chồn, đau đầu, chóng mặt, run, đau nhói dây thần kinh môi, lưỡi, miệng hoặc tay chân, tetani, rét run, kích động, liệt nửa người, rối loạn phát âm hoặc rối loạn thị giác, ngất.

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch huyết khối, đau, bỏng rát, đau nhức hoặc tê dại chỗ tiêm, co thắt tĩnh mạch, xẹp cục bộ tĩnh mạch tiêm, khối tụ máu, bầm máu, đốm xuất huyết ở mặt, ở kết mạc hoặc lan tỏa.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Hô hấp: Phù thanh quản hoặc phổi, phù thanh môn.

Tim mạch: Thiểu năng động mạch vành, loạn nhịp tim (thí dụ rung tâm thất), hội chứng nhồi máu cơ tim, ngừng tim.

Thần kinh: Sốc, động kinh (co giật), mất ý thức.

Chú ý: Phải đặc biệt thận trọng với các triệu chứng quá mẫn ngứa, hắt hơi, v.v... vì những biểu hiện này có thể là những triệu chứng ban đầu của phản ứng phản vệ.

Bệnh thận trong đái tháo đường có thể dẫn đến suy thận sau khi tiêm mạch chất cản quang. Điều này có thể làm cho người bệnh đang dùng biguanid sớm bị nhiễm acid lactic. Để đề phòng, nên ngừng sử dụng biguanid 48 giờ trước khi dùng chất cản quang và chỉ dùng lại sau khi chức năng thận đã hồi phục đầy đủ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chuẩn bị sẵn sàng đầy đủ tất cả các thuốc và phương tiện cấp cứu và thông thạo các cách xử trí tương ứng là điều kiện tiên quyết để xử lý có hiệu quả các sự cố của chất cản quang.

Dự phòng các phản ứng đặc thù:

Người bệnh có tiền sử dị ứng cần cho dùng trước thuốc kháng histamin và corticosteroid. Điều trị trước với prednisolon và diphenhydramin hydroclorid làm giảm tần suất các phản ứng toàn thân tức thì. Nên dùng steroid trước khi sử dụng chất cản quang khá lâu để dự phòng tai biến có hiệu lực.

Do có nguy cơ của cơn tăng huyết áp, những người bệnh nghi bị u tế bào ưa crôm nên được trị liệu trước với chất chẹn thụ thể alpha.

Người bệnh thuộc nhóm có nguy cơ nên được trị liệu dự phòng trước để hạn chế đến tối thiểu nguy cơ bị huyết khối và nghẽn mạch.

Điều trị các phản ứng:

Các triệu chứng chủ quan nhẹ, như cảm giác nóng và buồn nôn sẽ mất nhanh khi giảm tốc độ tiêm hoặc ngừng một lúc.

Nếu có các biểu hiện đầu tiên của sốc mới phát, ngừng dùng ngay chất cản quang và nếu cần, tiến hành liệu pháp đặc hiệu qua tĩnh mạch. Vì vậy, nên dùng một canun dẻo để đưa chất cản quang vào tĩnh mạch.

Nếu trong khi tiêm xuất hiện các tác dụng phụ rõ rệt hoặc nghi là bị dị ứng và khi ngừng một lúc mà phản ứng không mất hoặc thậm chí còn xấu hơn, thì có thể người bệnh bị quá mẫn và khi đó phải từ bỏ việc thăm dò phát hiện. Trường hợp bị phản ứng nặng, cần cho sử dụng steroid tiêm tĩnh mạch dựa theo kinh nghiệm và cho sử dụng oxy. Sốc hạ huyết áp không do tim thường đáp ứng tốt với liệu pháp truyền dịch, nhưng đôi lúc có thể phải dùng thuốc co mạch nâng huyết áp. Adrenalin là chỉ định trước hết đối với phản ứng co thắt phế quản và các phản ứng kiểu dị ứng khác nhưng phải sử dụng thận trọng để tránh loạn nhịp tim. Thuốc kháng histamin tiêm tĩnh mạch có tác dụng với phù thần kinh mạch, nhưng lại có thể làm nặng thêm phản ứng hạ huyết áp. Đối với các cơn co giật do nhiễm độc hóa chất, phải tiêm tĩnh mạch diazepam và thở oxygen.

Liều lượng và cách dùng

Dùng qua đường tiêm: Liều lượng và nồng độ meglumin diatrizoat và natri diatrizoat tiêm vào mạch thay đổi theo từng người bệnh cụ thể và tỉ lệ với diện tích của vùng đặc trưng của hệ mạch cần quan sát và mức độ loãng máu dự đoán ở vùng đó.

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Để chụp X-quang đường tiết niệu, dùng meglumin diatrizoat và natri diatrizoat qua đường tiêm tĩnh mạch, hoặc tiêm truyền hoặc tiêm ngược dòng. Liều trung bình cho người lớn có chức năng thận bình thường tương đương với 20 g iod, hoặc 300 mg iod/kg thể trọng/phút, tiêm tĩnh mạch. Nhưng cũng có nhiều phác đồ liều lượng khác để sử dụng. Để chụp X-quang mạch và tăng cản quang trong chụp X-quang cắt lớp vi tính, cần dùng thêm thuốc tê hoặc thuốc mê, và thuốc an thần hoặc thuốc giảm đau để làm giảm đau do sử dụng dịch cản quang có tính thẩm thấu lớn.

Trẻ em và trẻ sơ sinh: Chụp X-quang đường niệu trẻ còn bú và trẻ nhỏ nói chung cho thấy có độ cản quang thấp hơn so với chụp X-quang đường tiết niệu ở người lớn. Điều này được giải thích là do chức năng sinh lý non yếu của các nephron chưa trưởng thành. Vì vậy liều chỉ định tương đối cao:

Trẻ dưới 1 năm tuổi: 7 - 10 ml urografin 325/370; trẻ từ 1 - 2 tuổi: 10 - 12 ml urografin 325/370; trẻ từ 2 - 6 tuổi: 12 - 15 ml urografin 325/370; trẻ từ 6 - 12 tuổi: 15 - 20 ml urografin 325/370.
Ghi chú: Urografin 325/370 là tên thương mại của diatrizoat chứa 325 hoặc 370 mg iod/ml.
Dùng qua đường uống:
Người lớn và trẻ em từ 10 tuổi trở lên: Để quan sát dạ dày: 60 ml gastrografin (thuốc diatrizoat uống chứa 300 mg iod/ml) là đủ. Để theo dõi toàn bộ đường tiêu hóa, có thể cần đến 100 ml. Chụp X-quang cắt lớp vi tính: Nên dùng 1 - 1,5 lít dung dịch gastrografin 3% trong nước (30 ml/lít).
Người bệnh cao tuổi hoặc bị suy mòn: Nên pha loãng với cùng thể tích nước.
Trẻ em dưới 10 tuổi: Thường 15 - 30 ml gastrografin là đủ. Có thể pha loãng liều sử dụng với hai lần thể tích nước.
Trẻ còn bú và trẻ nhỏ: Nên pha loãng chất cản quang với 3 - 4 lần thể tích nước.
Dùng qua trực tràng:
Người lớn: Nên pha loãng chất cản quang với 3 - 4 lần thể tích nước. Thông thường không cần dùng quá 500 ml dung dịch gastrografin.
Trẻ em: Nên pha loãng chất cản quang với 4 - 5 lần thể tích nước; dưới 5 tuổi nên dùng dung dịch loãng hơn.

Tương tác thuốc
Thuốc tăng bài tiết acid uric có thể đẩy nhanh bệnh lý thận.
Nếu đang dùng metformin, có nhiều nguy cơ gây nhiễm acid lactic hơn.
Diatrizoat và strophantin K có thể có tác dụng hiệp đồng gây độc.
Việc điều trị trước đây bằng interleukin-2 có thể gây phản ứng quá mẫn không điển hình với chất cản quang dưới dạng nhiều kiểu phản ứng nhắc lại khác nhau gây độc và ta không thể phòng ngừa những phản ứng này bằng trị liệu trước với steroid được.
Hydralazin dường như làm tăng nguy cơ viêm mạch ở da cấp tính.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản tránh ánh sáng mạnh, tránh nóng. Có thể xuất hiện các tinh thể trong chế phẩm meglumin diatrizoat và natri diatrizoat. Có thể làm tan tinh thể bằng cách ngâm lọ thành phẩm vào nước nóng và lắc nhẹ. Tuổi thọ của thuốc là 5 năm đối với một số chế phẩm diatrizoat. Trường hợp thuốc tiêm sodium diatrizoat (như hypaque) tương đối ổn định, có thể hấp, nếu dung dịch tiêm có chứa tá dược natri calci edetat 0,0125% (khối lượng/thể tích). Nhưng không được hấp lần thứ hai vì có thể sinh ra amin tự do.

Tương kỵ
Chế phẩm meglumin diatrizoat và natri diatrizoat cũng có thể bị vẩn đục hoặc kết tủa ở pH 4 hoặc dưới 4.
Thuốc tiêm meglumin diatrizoat và natri diatrizoat tương kỵ về lý học với dung dịch protamin sulfat hoặc thuốc tiêm promethazin hydroclorid. Vì có thể tạo thành kết tủa nên khi tiêm không được trộn chung các chất cản quang và các thuốc dự phòng tai biến.

Quá liều và xử trí
Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho gastrografin. Cần điều trị triệu chứng.
Trường hợp quá liều do sơ xuất hoặc khi bị suy thận nặng, có thể loại bỏ chất cản quang bằng thẩm phân, và nên điều chỉnh cân bằng nước và chất điện giải. Nghiên cứu về độc tính cấp, không thấy có nguy cơ nhiễm độc thuốc cấp tính.

DIAZEPAM

Tên chung quốc tế: Diazepam.

Mã ATC: N05BA01.

Loại thuốc: An thần, giải lo âu, gây ngủ.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc uống: Dạng cồn thuốc, dạng sirô thuốc hoặc dạng dung dịch thuốc trong sorbitol 2 mg/5 ml; dung dịch uống 5 mg/5 ml; dung dịch uống đậm đặc 5 mg/1 ml;
Viên nén: 2 mg, 5 mg, 10 mg;
Nang: 2 mg, 5 mg, 10 mg.
Thuốc tiêm: Ống tiêm 10 mg/2 ml, lọ 50 mg/10 ml.
Thuốc trực tràng: Viên đạn 5 mg, 10 mg; dạng ống thụt trực tràng 5 mg, 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Diazepam là thuốc hướng thần nhóm benzodiazepin tác dụng kéo dài. Diazepam có tác dụng an thần làm giảm căng thẳng, kích động, lo âu và gây ngủ. Ngoài ra, diazepam còn làm giãn cơ, chống co giật. Thuốc được dùng trong thời gian ngắn để điều trị trạng thái lo âu, căng thẳng, dùng làm thuốc an thần, tiền mê, chống co giật (đặc biệt trạng thái động kinh và co giật do sốt cao), chống co cứng cơ và làm giảm hội chứng cai rượu.
Cơ chế: Diazepam gắn với các thụ thể benzodiazepin ở hệ thần kinh trung ương và các cơ quan ngoại vi đặc biệt. Thụ thể benzodiazepin trên hệ thần kinh trung ương có liên quan chặt chẽ với thụ thể của acid gama aminobutyric (GABA) - một chất dẫn truyền thần kinh chủ yếu gây ức chế ở não. Sau khi gắn với thụ thể benzodiazepin, diazepam làm tăng khả năng gắn GABA vào thụ thể GABA, gây tăng cường tác dụng ức chế thần kinh trung ương.
Dược động học
Diazepam được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống từ 0,5 đến 2 giờ. Tiêm bắp, sự hấp thu của diazepam có thể chậm và thất thường tùy theo vị trí tiêm. Nếu tiêm vào cơ delta, thuốc thường được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Dùng theo đường trực tràng, thuốc được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn.
Diazepam gắn mạnh vào protein huyết tương (95 - 99%). Thể tích phân bố trong khoảng từ 0,95 đến 2 lít/kg, phụ thuộc vào tuổi. Diazepam ưa lipid nên thấm vào nhanh trong dịch não - tủy. Diazepam và chất chuyển hóa chính N-desmethyl diazepam qua được nhau thai và bài tiết vào sữa mẹ.
Diazepam chuyển hóa chủ yếu ở gan, đặc biệt thông qua hệ enzym cytochrom P_{450} (CYP) 2C19. Các chất chuyển hóa, N-desmethyl diazepam (nordiazepam), termazepam và oxazepam xuất hiện trong nước tiểu dưới dạng liên hợp glucuronid, là những chất có hoạt tính. Chỉ 20% các chất chuyển hóa được phát hiện trong nước tiểu trong 72 giờ đầu.
Diazepam có nửa đời thải trừ hai pha, một pha phân bố ban đầu nhanh và một pha thải trừ cuối cùng kéo dài 1 - 2 ngày. Các chất chuyển hóa có hoạt tính N-desmethyl diazepam, termazepam và oxazepam, có nửa đời thải trừ tương ứng theo thứ tự 30 - 100 giờ, 10 - 20 giờ và 5 - 15 giờ.
Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, một phần qua mật, phụ thuộc vào tuổi và chức năng gan, thận. Thuốc chuyển hóa và thời gian đào thải ở trẻ sơ sinh chậm hơn nhiều so với trẻ lớn và người lớn. Ở người cao tuổi, thời gian đào thải kéo dài gấp 2 đến 4 lần. Thuốc cũng đào thải kéo dài ở người bệnh có chức năng thận bị tổn thương. Ở người bị bệnh gan (xơ gan, viêm gan), đào thải kéo dài gấp 2 lần.

Chỉ định
Diazepam được sử dụng trong những trạng thái lo âu, kích động, mất ngủ.
Trong trường hợp trầm cảm có kèm trạng thái lo âu, kích động, mất ngủ, có thể dùng diazepam cùng với các thuốc chống trầm cảm.
Sảng rượu cấp, các bệnh tiền sảng và hội chứng cai rượu cấp.

Co cứng cơ do não hoặc do thần kinh ngoại vi.
Co giật do sốt cao, trạng thái động kinh, co giật do ngộ độc thuốc.
Tiền mê trước khi phẫu thuật.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với benzodiazepin và các thành phần khác của thuốc.
Nhược cơ, suy hô hấp nặng.
Không nên sử dụng trong trạng thái ám ảnh hoặc sợ hãi. Không sử dụng đơn độc để điều trị trầm cảm hoặc lo âu kết hợp với trầm cảm vì có nguy cơ thúc đẩy tự sát ở nhóm người bệnh này.
Không dùng diazepam điều trị bệnh loạn thần mạn tính.
Không kết hợp diazepam với một benzodiazepin khác vì có thể gây chứng quên ở người bệnh. Không dùng diazepam khi có sự mất mát hoặc người thân chết vì có thể việc điều chỉnh tâm lý bị ức chế.

Thận trọng

Thận trọng với người bệnh giảm chức năng gan, thận, bệnh phổi mạn tính, bệnh glôcôm góc đóng hoặc tổn thương thực thể não, xơ cứng động mạch. Nghiện thuốc ít xảy ra khi sử dụng diazepam trong thời gian ngắn. Triệu chứng cai thuốc cũng có thể xảy ra với người bệnh dùng liều điều trị thông thường và trong thời gian ngắn, có thể có di chứng về tâm sinh lý bao gồm cả trầm cảm.Với người bệnh điều trị dài ngày các triệu chứng trên hay xảy ra hơn.
Cũng như với các benzodiazepin khác, cần rất thận trọng khi dùng diazepam điều trị cho người bệnh bị rối loạn nhân cách.
Diazepam làm giảm khả năng tập trung lái xe và vận hành máy móc và tăng tác dụng của rượu, vì vậy cần rất thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

Thời kỳ mang thai

Diazepam qua nhau thai vào thai nhi; sau thời gian điều trị dài, diazepam có thể gây hạ huyết áp thai nhi ảnh hưởng đến chức năng hô hấp và gây hạ thân nhiệt ở trẻ sơ sinh. Một số ít trường hợp thấy có triệu chứng cai thuốc rõ ràng ở trẻ mới sinh. Một số nghiên cứu trên súc vật cho thấy diazepam gây sứt môi, khuyết tật ở hệ thần kinh trung ương và rối loạn ứng xử.
Rất hạn chế dùng diazepam khi mang thai, chỉ dùng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Không dùng diazepam cho người cho con bú dưới 6 tháng tuổi vì có thể gây ngủ, tích lũy thuốc ở trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn phổ biến và phụ thuộc vào liều sử dụng. Người cao tuổi nhạy cảm hơn so với người trẻ. Phần lớn các tác dụng không mong muốn là an thần buồn ngủ với tỷ lệ 4 - 11%. Tác dụng an thần, buồn ngủ sẽ giảm nếu tiếp tục điều trị trong một thời gian.
Thường gặp, ADR > 1/100
Buồn ngủ.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Toàn thân: Chóng mặt, nhức đầu.
Thần kinh: Khó tập trung tư tưởng.
Cơ xương: Mất điều hòa, yếu cơ.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Thần kinh: Phản ứng nghịch thường như kích động, hung hăng, ảo giác.
Da: Dị ứng.
Gan: Vàng da, độc tính với gan, transaminase tăng, phosphatase kiềm tăng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Dùng diazepam kéo dài dẫn đến nghiện thuốc, không nên dùng quá 15 - 20 ngày. Hội chứng cai thuốc (co giật, run, co cứng cơ bụng, nôn, toát mồ hôi) xảy ra khi ngừng thuốc đột ngột. Các triệu chứng cai thuốc nặng hơn, thường giới hạn ở người dùng thuốc liều quá cao và trong thời gian dài. Thông thường các triệu chứng nhẹ hơn (khó ở, mất ngủ) có thể thấy khi ngừng thuốc đột ngột sau vài tháng dùng liều điều trị. Vì vậy thông thường sau khi điều trị tránh ngừng thuốc đột ngột mà phải giảm liều từ từ.
Để tránh nghiện thuốc, tốt nhất nên dùng ở mức liều thấp nhất có hiệu quả, ngắn ngày nhất và hạn chế chỉ định.

Liều lượng và cách dùng

Diazepam có thể dùng đường uống, đường trực tràng (viên đạn, dung dịch, gel), tiêm bắp hoặc tiêm hoặc truyền tĩnh mạch. Tiêm tĩnh mạch nên tiêm chậm, tốc độ không quá 1 ml (5 mg)/phút. Khi phải điều trị liên tục, để tránh nghiện thuốc nên dùng thuốc ở liều thấp nhất có hiệu quả và thời gian dùng không nên kéo dài quá 15 - 20 ngày.
Lo âu nặng: Uống: Người lớn 2 mg/lần, 3 lần/ngày, có thể tăng liều tới tối đa 30 mg/ngày; trẻ em trên 6 tháng tuổi dùng tới 10 mg/ngày. Dung dịch trực tràng: 500 microgam/kg thể trọng, có thể dùng nhắc lại sau 12 giờ. Đạn trực tràng: 10 - 30 mg. Tiêm bắp, tĩnh mạch: Tối đa 10 mg nhắc lại sau 4 giờ nếu cần.
Mất ngủ kèm lo âu: Người lớn 5 - 15 mg, tối đa 30 mg; trẻ em 1 - 5 mg uống trước khi đi ngủ.
Tiền mê, an dịu trong các thủ thuật: Uống 5 - 15 mg. Dung dịch trực tràng 10 mg. Tiêm tĩnh mạch 100 - 200 microgam/kg thể trọng.
Động kinh các loại: Uống 2 - 60 mg/ngày, chia nhiều lần. Gel trực tràng 200 - 500 microgam/kg thể trọng tùy thuộc vào tuổi, có thể dùng nhắc lại sau 4 - 12 giờ nếu cần.
Trạng thái động kinh, co giật do sốt cao, co giật do ngộ độc thuốc: Dùng dung dịch trực tràng, người lớn và trẻ em trên 10 kg: 500 microgam/kg thể trọng, có thể dùng nhắc lại cách 12 giờ/lần (dạng thuốc đạn trực tràng hấp thu chậm nên không thích hợp). Nếu không kiểm soát được co giật ở liều đầu tiên có thể lựa chọn thuốc chống động kinh khác. Đường tiêm tĩnh mạch 10 - 20 mg, dùng nhắc lại sau 30 - 60 phút nếu cần. Trẻ em: 200 - 300 microgam/kg thể trọng.
Co thắt cơ: Uống 2 - 15 mg, trường hợp nặng có thể tăng liều: Bại não người lớn có thể dùng tới 60 mg và trẻ em tới 40 mg. Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 10 mg, dùng nhắc lại sau 4 giờ nếu cần.
Co giật do uốn ván: Người lớn và trẻ em 100 - 300 microgam/kg, tiêm tĩnh mạch cứ 1 - 4 giờ tiêm một lần hoặc truyền tĩnh mạch 3 - 10 mg/kg/24giờ. Dung dịch trực tràng 500 microgam/kg, dùng nhắc lại cách 12 giờ/lần.
Hội chứng cai rượu: Uống 5 - 20 mg, nhắc lại sau 2 - 4 giờ nếu thấy cần (hoặc ngày đầu 10 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày, sau đó giảm xuống 5 mg, 3 - 4 lần/ngày). Trường hợp nặng, dùng đường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 10 - 20 mg.

Tương tác thuốc

Diazepam làm tăng ức chế hô hấp, an thần, ức chế tim mạch của các thuốc ức chế thần kinh trung ương và tâm thần: Thuốc giảm đau opioid, chống trầm cảm, kháng histamin, chống rối loạn tâm thần, gây mê, an thần gây ngủ khác và rượu, vì vậy nên thận trọng khi sử dụng đồng thời diazepam với các loại thuốc này. Đặc biệt khi dùng diazepam cùng thuốc giảm đau opioid (morphin) có thể gây ức chế hô hấp nặng vì vậy liều của diazepam phải giảm ít nhất 1/3 và tăng dần từng lượng nhỏ. Cimetidin và ciprofloxacin giảm độ thanh thải của diazepam, do đó làm tăng nồng độ diazepam trong huyết tương.
Isoniazid làm tăng thời gian bán thải của diazepam từ 34 - 45 giờ.
Thuốc tránh thai và omeprazol có thể làm tăng tác dụng của diazepam.
Cafein làm giảm tác dụng an thần của diazepam.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản tránh ánh sáng, ở nhiệt độ bằng hoặc dưới 25 °C. Không để ở nhiệt độ đóng băng (vì diazepam có thể bị kết tinh).

Tương kỵ

Không nên trộn hoặc pha loãng diazepam với các dung dịch khác hoặc thuốc khác trong bơm tiêm hoặc trong chai dịch truyền.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngủ gà, lú lẫn, hôn mê và giảm phản xạ.

Xử trí: Theo dõi hô hấp, mạch và huyết áp như trong tất cả trường hợp dùng thuốc quá liều. Rửa dạ dày ngay lập tức. Truyền dịch tĩnh mạch và thông khí đường hô hấp. Có thể chống hạ huyết áp bằng noradrenalin hoặc metaraminol. Thẩm phân ít có giá trị. Có thể dùng flumazenil để hủy bỏ một phần hay toàn bộ tác dụng an thần của benzodiazepin.

Thông tin qui chế

Thuốc hướng tâm thần.

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

Tên thương mại

Cetecoduxen; Mekoluxen; Pyme Sezipam; Sedupam; Seduxen; Valium.

DICLOFENAC

Tên chung quốc tế: Diclofenac.

Mã ATC: M01AB05, M02AA15, S01BC03, D11AX18

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Diclofenac được dùng chủ yếu dưới dạng muối natri. Muối diethylamoni và muối hydroxyethylpyrolidin được dùng bôi ngoài. Dạng base và muối kali cũng được dùng làm thuốc uống. Liều lượng diclofenac được tính theo diclofenac natri.

Viên bao tan trong ruột: 25 mg; 50 mg; 100 mg.

Ống tiêm: 75 mg/2 ml; 75 mg/3 ml.

Thuốc đạn: 25 mg; 100 mg.

Thuốc nhỏ mắt: 0,01%.

Thuốc gel để xoa ngoài 10 mg/g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Diclofenac là thuốc chống viêm không steroid, dẫn xuất từ acid phenylacetic. Thuốc có tác dụng chống viêm, giảm đau và giảm sốt nhanh. Cơ chế tác dụng chính xác chưa được biết rõ. Diclofenac là một chất ức chế mạnh hoạt tính của cyclooxygenase, ít nhất là hai isoenzym COX-1 và COX-2 để làm giảm tạo thành prostaglandin, prostacyclin, thromboxan là những chất trung gian của viêm. Ức chế COX-1 gây ra các tác dụng phụ ở niêm mạc dạ dày (ức chế tạo mucin là một chất có tác dụng bảo vệ đường tiêu hóa) và kết tập tiểu cầu. Tác dụng chống viêm, giảm đau, hạ sốt chủ yếu do ức chế COX-2.

Diclofenac nồng độ cao gây ức chế tạo các chất chuyển hóa khác của acid arachidonic bao gồm leukotrien và acid 5-hydroxyeicosatetraenoic (5-HETE). Diclofenac có thể ngăn cản di chuyển bạch cầu (bao gồm bạch cầu đa nhân) vào vị trí viêm. Tuy nhiên, ức chế hình thành leukotrien và di chuyển bạch cầu không do diclofenac ức chế trực tiếp lipooxygenase. Diclofenac cũng ức chế bạch cầu đa nhân giải phóng enzym của các thể tiêu bào và có thể ức chế sản xuất superoxid và hóa ứng động của bạch cầu đa nhân.

Thực nghiệm trên chuột cống, dựa trên trọng lượng, hiệu quả chống viêm của diclofenac thấp hơn piroxicam, và gấp khoảng 2,5, 10, 24, 80 hoặc 430 lần hiệu quả của indomethacin, naproxen, phenylbutazon, ibuprofen, hoặc aspirin, theo thứ tự. Thuốc không làm thay đổi tiến trình của bệnh và không ngăn được phá hủy khớp.

Nghiên cứu trên người, trên cơ sở trọng lượng, tác dụng giảm đau của diclofenac tương tự như codein và gấp khoảng 3 - 8, 8 - 16, và 12 - 18 lần tác dụng của naproxen, ibuprofen, và aspirin, theo thứ tự. Khi dùng kéo dài diclofenac, tác dụng giảm đau không bị giảm.

Cơ chế tác dụng hạ sốt nói chung của các thuốc chống viêm không steroid chưa rõ, nhưng có thể do ức chế tổng hợp prostaglandin ở hệ thần kinh trung ương (có thể ở hạ đồi). Trên chuột cống, tác dụng hạ sốt của diclofenac liều 0,5 mg/kg tương tự với tác dụng của liều 1, 2, 24, 35, 55, hoặc 185 mg/kg của indomethacin, ibuprofen, phenylbutazon, naproxen hoặc aspirin, theo thứ tự tương ứng.

Prostaglandin có vai trò duy trì tưới máu thận. Các thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp prostaglandin nên có thể gây viêm thận kẽ, viêm cầu thận, hoại tử nhú và hội chứng thận hư, đặc biệt ở những người bị bệnh thận hoặc suy tim mạn.

Diclofenac có thể ức chế tiểu cầu kết tập và có thể kéo dài thời gian chảy máu, do ức chế tổng hợp prostaglandin do COX-1.

Dược động học:

Hấp thu: Diclofenac natri và kali hấp thu hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa; vì thuốc chuyển hóa bước đầu mạnh ở gan, nên khoảng 50 - 60% liều diclofenac tới tuần hoàn dưới dạng không đổi. Thuốc cũng hấp thu qua đường hậu môn và qua da.

Thời gian tác dụng chậm khi uống viên giải phóng chậm, nhưng mức độ hấp thu không đổi.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương: Trong vòng 1 giờ (viên diclofenac kali) hoặc 2 - 3 giờ (viên diclofenac natri giải phóng chậm), hoặc 10 - 30 phút (uống dung dịch diclofenac natri), hoặc 1 giờ (đặt trực tràng). Thức ăn làm giảm tốc độ hấp thu của thuốc, nhưng không ảnh hưởng nhiều đến mức độ hấp thu. Thuốc chống acid cũng có thể làm giảm tốc độ hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. So với người khỏe mạnh, C_{max} khi uống giảm ở người viêm khớp dạng thấp, nhưng AUC không đổi. C_{max} tăng gấp 4 lần ở người cao tuổi và AUC tăng gấp 2 lần, mặc dù vậy, cũng không có thay đổi thực sự nào về liều dùng liên quan đến tuổi được báo cáo. Không có sự thay đổi về dược động học ở người suy thận.

Phân bố: Sau khi uống, thuốc phân bố vào dịch màng hoạt dịch, đạt nồng độ đỉnh khoảng 60 - 70% nồng độ đỉnh trong huyết tương, tuy nhiên sau 3 - 6 giờ, nồng độ ở dịch màng hoạt dịch của thuốc và chất chuyển hóa cao hơn nhiều nồng độ trong huyết tương. Thể tích phân bố: 1,3 - 1,4 lít/kg. Diclofenac gắn mạnh nhưng thuận - nghịch với protein, chủ yếu là albumin. Ở người bị viêm khớp dạng thấp, diclofenac gắn vào protein trong dịch hoạt dịch thấp hơn so với huyết tương.

Diclofenac và các chất chuyển hóa qua được nhau thai ở chuột nhắt và chuột cống. Khi uống liều 100 mg/ngày, nồng độ thuốc trong sữa mẹ không nhiều, nhưng ít nhất đã có người uống liều 150 mg/ngày, nồng độ diclofenac trong sữa xấp xỉ 100 nanogam/ml.

Thải trừ: Thuốc bài tiết qua nước tiểu và phân. Dưới 1% liều dạng không đổi thải trừ vào nước tiểu. Khoảng 60% liều thải trừ vào nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa, số còn lại thải trừ qua phân. Nửa đời thải trừ diclofenac không đổi trong huyết tương khoảng 1 - 2 giờ. Thanh thải toàn bộ trong huyết tương khoảng 263 ml/phút.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng lâu dài các loại viêm khớp mạn tính: Viêm đa khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, viêm khớp vẩy nến, một số thoái hóa khớp gây đau và tàn tật.

Điều trị triệu chứng ngắn ngày các đợt cấp viêm cạnh khớp (vai đau cấp, viêm gân, viêm bao hoạt dịch), viêm khớp do gút, đau lưng, đau rễ thần kinh nặng.
Điều trị triệu chứng đau sau phẫu thuật (chỉnh hình, phụ khoa, răng, chấn thương).
Điều trị thống kinh vô căn.
Viêm đa khớp dạng thấp thiếu niên.
Điều trị tại chỗ: Viêm sau mổ đục thủy tinh thể, giảm đau tạm thời và sợ ánh sáng sau phẫu thuật khúc xạ giác mạc.

Chống chỉ định
Quá mẫn với diclofenac, aspirin hay thuốc chống viêm không steroid khác (hen, viêm mũi, mày đay sau khi dùng aspirin).
Loét dạ dày tiến triển.
Người bị hen hay co thắt phế quản, chảy máu, bệnh tim mạch, suy thận nặng hoặc suy gan nặng.
Người đang dùng bất cứ thuốc chống đông máu nào (coumarin, thuốc chống kết tập tiểu cầu).
Người bị suy tim sung huyết, giảm thể tích tuần hoàn do thuốc lợi niệu hay do suy thận, tốc độ lọc cầu thận < 30 ml/phút (do nguy cơ xuất hiện suy thận).
Người bị bệnh chất tạo keo (nguy cơ xuất hiện viêm màng não vô khuẩn. Cần chú ý là tất cả các trường hợp bị viêm màng não vô khuẩn đều có trong tiền sử một bệnh tự miễn nào đó, như một yếu tố dễ mắc bệnh).
Người mang kính áp tròng không dùng thuốc nhỏ mắt diclofenac.
Giảm đau trong hoàn cảnh phẫu thuật ghép nối tắt động mạch vành do nguy cơ nhồi máu cơ tim và đột quỵ.
Không được bôi, dán thuốc lên vùng da bị tổn thương.

Thận trọng
Người có tiền sử loét, chảy máu hoặc thủng đường tiêu hóa.
Người bệnh suy thận, suy gan, bị lupus ban đỏ toàn thân.
Người bệnh tăng huyết áp hay bệnh tim có ứ nước hoặc phù.
Người có tiền sử bệnh gan. Cần theo dõi chức năng gan thường kỳ khi điều trị dài ngày bằng diclofenac.
Người có tiền sử rối loạn đông máu, chảy máu.
Cần khám nhãn khoa cho người bệnh bị rối loạn thị giác khi dùng diclofenac.
Diclofenac nhỏ mắt có thể làm chậm liền sẹo.

Thời kỳ mang thai
Chỉ dùng diclofenac cho người mang thai khi thật cần thiết và khi người bệnh không dùng được các thuốc chống viêm thuộc các nhóm khác và chỉ dùng với liều cần thiết thấp nhất. Không nên dùng thuốc trong ba tháng cuối thai kỳ (nguy cơ ức chế tử cung co bóp và làm ống động mạch đóng sớm, gây tăng áp lực tiểu tuần hoàn không hồi phục, suy thận ở thai).
Người định mang thai không nên dùng bất kỳ thuốc nào có tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin, kể cả diclofenac, vì ức chế phôi bào làm tổ.

Thời kỳ cho con bú
Diclofenac vào được sữa mẹ rất ít. Chưa có dữ liệu về tác dụng trên trẻ bú mẹ. Người mẹ cho con bú có thể dùng diclofenac khi cần phải dùng thuốc chống viêm không steroid.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Uống:
5 - 15% người bệnh dùng diclofenac có tác dụng không mong muốn ở bộ máy tiêu hóa.
Chú ý: Trong số các thuốc chống viêm không steroid, diclofenac độc hơn ibuprofen và ibuprofen là thuốc ít độc nhất nhưng vẫn hiệu quả.
Thường gặp, ADR > 1/100
Toàn thân: Nhức đầu, bồn chồn.
Tiêu hóa: Đau vùng thượng vị, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, trướng bụng, chán ăn, khó tiêu.
Gan: Tăng các transaminase.
Tai: Ù tai.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Toàn thân: Phù, dị ứng (đặc biệt co thắt phế quản ở người bệnh hen), choáng phản vệ kể cả tụt huyết áp, viêm mũi, mày đay.
Tiêu hóa: Đau bụng, chảy máu đường tiêu hóa, làm ổ loét tiến triển, nôn ra máu, ỉa máu, ỉa chảy lẫn máu, kích ứng tại chỗ (khi đặt thuốc vào trực tràng).
Hệ thần kinh: Buồn ngủ, ngủ gật, trầm cảm, mất ngủ, lo âu, khó chịu, dễ bị kích thích.
Da: Mày đay.
Hô hấp: Co thắt phế quản.
Mắt: Nhìn mờ, điểm tối thị giác, đau nhức mắt, nhìn đôi.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Toàn thân: Phù, phát ban, hội chứng Stevens-Johnson, rụng tóc.
Hệ thần kinh: Viêm màng não vô khuẩn.
Máu: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu.
Gan: Rối loạn co bóp túi mật, test chức năng gan bất thường, nhiễm độc gan (vàng da, viêm gan).
Tiết niệu: Viêm bàng quang, đái máu, suy thận cấp, viêm thận kẽ, hội chứng thận hư.
Dung dịch nhỏ mắt (giọt):
Rất thường gặp, ADR > 10/100
Mắt: Chảy nước mắt (30%), viêm giác mạc (28%), tăng nhãn áp (15%), ngứa mắt, cay mắt tạm thời (15%).
Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100
Tim mạch: Phù mặt (≤ 3%).
Thần kinh trung ương: Lảo đảo, đau đầu.
Da: Ngứa, phát ban.
Nội tiết, chuyển hóa: Ứ dịch.
Tiêu hóa: Trướng bụng, đau bụng, táo bón, ỉa chảy, khó tiêu, đầy bụng, thủng đường tiêu hóa, ợ nóng, buồn nôn, loét dạ dày - tá tràng/chảy máu dạ dày, nôn.
Thần kinh - cơ - xương: Đau cơ, yếu cơ.
Mắt (5%): Nhìn bất thường, nhìn mờ, viêm kết mạc, lắng đọng ở giác mạc, phù giác mạc, tổn thương giác mạc, đục giác mạc, chảy nước mắt, phù mi mắt đỏ, kích ứng đồng tử, ngứa, rối loạn chảy nước mắt, dị ứng ở mắt.
Hô hấp: Viêm mũi (≤ 3%).
Khác: Nhiễm virus (≤ 3%).
Ít gặp, ADR < 1/100
Loét trợt giác mạc, thâm nhiễm giác mạc, thủy giác mạc; viêm giác mạc nông có chấm.
Miếng dính tại chỗ:
Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100
Thần kinh trung ương: Lảo đảo, giảm cảm giác.
Da: Viêm da (2%), phản ứng dị ứng ở da.
Tiêu hóa: Buồn nôn (3%), loạn vị giác (2%), đau bụng, táo bón, viêm dạ dày, nôn, khô miệng.
Tại chỗ: Khô, kích ứng, hồng ban, teo da, mất màu da, tăng ra mồ hôi và nốt phỏng phù, ngứa.
Thần kinh cơ - xương và xương: Tăng động.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Khi có triệu chứng dị ứng với diclofenac phải ngừng thuốc ngay. Điều trị các tác dụng phụ là điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Liều lượng và cách dùng

Cần phải tính toán liều một cách thận trọng, tùy theo nhu cầu và đáp ứng của từng cá nhân và cần phải dùng liều thấp nhất có tác dụng. Liều tối đa là 150 mg (ở Mỹ là 200 mg). Trong trị liệu dài ngày, kết quả phần lớn xuất hiện trong 6 tháng đầu và thường được duy trì sau đó.

Viêm cột sống dính khớp: Uống 100 - 125 mg/ngày, chia làm nhiều lần (25 mg, bốn lần trong ngày, thêm một lần 25 mg vào lúc đi ngủ nếu cần).

Thoái hóa (hư) khớp: Uống 100 - 150 mg/ngày, chia làm nhiều lần (50 mg, hai đến ba lần một ngày, hoặc 75 mg, ngày hai lần). Điều trị dài ngày: 100 mg/ngày; không nên dùng liều cao hơn. Nếu đau nhiều về đêm, chuyển uống vào buổi tối trước khi đi ngủ.

Viêm khớp dạng thấp:

Viên giải phóng kéo dài diclofenac natri, viên giải phóng nhanh diclofenac kali hay viên bao tan ở ruột: Liều thường dùng uống 75 - 150 mg/ngày chia làm 2 - 3 lần. Nếu đặt viên đạn: 75 - 150 mg chia làm nhiều liều. Tổng liều tối đa 150 mg/ngày.

Điều trị dài ngày viêm khớp dạng thấp: Liều khuyên nên dùng là 100 mg/ngày và nếu cần tăng, lên tới 150 mg/ngày, chia hai lần.

Viêm đa khớp dạng thấp thiếu niên: Trẻ em từ 1 - 12 tuổi: 1 - 3 mg/kg/ngày, chia làm 2 - 3 lần.

Đau:

Đau cấp hay thống kinh nguyên phát: Viên giải phóng nhanh diclofenac kali 50 mg, ba lần một ngày. Một số người bệnh phải dùng liều khởi đầu 100 mg mới đỡ đau, tiếp theo 50 mg cách nhau 8 giờ nếu cần.

Ống tiêm 75 mg/3 ml: Điều trị ngắn ngày đợt cấp viêm khớp, đau lưng cấp, đau rễ thần kinh, cơn đau sỏi thận. Tiêm bắp mỗi ngày 1 lần. Có thể bổ sung thêm 1 viên 50 mg diclofenac. Tiêm mông sâu, nếu phải tiêm lặp lại, nên thay đổi vị trí tiêm. Nếu thấy tiêm đau nhiều, phải ngừng ngay. Thời gian điều trị 2 - 3 ngày (nếu cần, có thể cho điều trị tiếp bằng đường uống hoặc trực tràng).

Nhãn khoa: Người lớn:

Phẫu thuật đục thủy tinh thể: Nhỏ 1 giọt vào mắt bị bệnh, 4 lần một ngày, bắt đầu 24 giờ sau phẫu thuật và tiếp tục trong 2 tuần.

Phẫu thuật khúc xạ giác mạc: Nhỏ 1 - 2 giọt vào mắt phẫu thuật trong vòng 1 giờ trước khi phẫu thuật, trong vòng 15 phút sau khi phẫu thuật và tiếp tục 4 lần/ngày cho tới 3 ngày.

Bôi tại chỗ người lớn:

Dày sừng do ánh nắng: Bôi gel 3% vào vùng dày sừng ngày 2 lần; thời gian khuyến cáo điều trị 60 - 90 ngày.

Thoái hóa khớp: Liều tối đa gel 1% bôi toàn cơ thể không được vượt quá 32 g/ngày.

Chi dưới: Bôi 4 g gel 1% vào vùng đau 4 lần/ngày (tối đa 16 g/khớp/ngày).

Chi trên: Bôi 2 g gel 1% vào vùng đau 4 lần/ngày (tối đa 8 g/khớp/ngày).

Gel bôi tại chỗ không được bôi vào mắt, niêm mạc, vết thương hở, vùng bị nhiễm khuẩn. Tránh ánh nắng. Bôi thuốc rồi xoa nhẹ, để hở (không che đậy). Không rửa vùng bôi trong 1 giờ sau khi bôi. Tránh mặc quần áo, găng tay chân ít nhất 10 phút sau khi bôi. Đối với gel 3%, thường dùng 0,5 g gel để bôi vùng rộng 5 cm × 5 cm.

Liều dùng cho trẻ em: 2 - 3 mg/kg/ngày chia làm 2 - 4 lần/ngày.

Viêm do bệnh thấp: 2 - 3 mg/kg/ngày chia làm 2 - 3 lần/ngày.

Thuốc đạn:

Từ 6 - 8 tuổi: 1 viên 25 mg, 2 lần/ngày (50 mg/ngày).

Từ 8 - 10 tuổi: 1 viên 25 mg, 2 - 3 lần/ngày (50 - 75 mg/ngày).

Từ 10 - 12 tuổi: 1 viên 25 mg, 3 lần/ngày tới 2 viên 25 mg, 2 lần/ngày (75 - 100 mg/ngày).

Từ 12 - 15 tuổi: 2 viên 25 mg hoặc 1 viên 50 mg, 2 - 3 lần/ngày (100 - 150 mg/ngày).

Người suy thận: Không khuyến cáo dùng cho người suy thận nặng.

Người suy gan: Có thể phải điều chỉnh liều.

Người cao tuổi: Không có khuyến cáo đặc biệt, dùng theo liều của người lớn, tuy có thể có nhiều tai biến phụ hơn.

Tương tác thuốc

Diclofenac có thể làm tăng hay ức chế tác dụng của các thuốc khác.

Không nên dùng diclofenac phối hợp với:

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

Kháng sinh nhóm quinolon: Diclofenac và các thuốc chống viêm không steroid khác có thể làm tăng tác dụng phụ lên hệ thần kinh trung ương của kháng sinh nhóm quinolon, dẫn đến co giật (nhưng cần nghiên cứu thêm).

Aspirin hoặc glucocorticoid: Làm giảm nồng độ diclofenac trong huyết tương và làm tăng nguy cơ cũng như làm tăng nghiêm trọng tổn thương dạ dày - ruột.

Diflunisal: Dùng diflunisal đồng thời với diclofenac có thể làm tăng nồng độ diclofenac trong huyết tương, làm giảm độ thanh lọc diclofenac và có thể gây chảy máu rất nặng ở đường tiêu hóa.

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

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

Ticlopidin: Dùng cùng diclofenac làm tăng nguy cơ chảy máu.

Dụng cụ tránh thai đặt trong tử cung: Có tài liệu nói dùng diclofenac làm mất tác dụng tránh thai.

Methotrexat: Diclofenac làm tăng độc tính của methotrexat.

Có thể dùng diclofenac cùng với các thuốc sau nhưng phải theo dõi sát người bệnh:

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

Thuốc lợi tiểu: Có thể làm tăng nguy cơ suy thận thứ phát do giảm lưu lượng máu đến thận vì diclofenac ức chế prostaglandin.

Thuốc chữa tăng huyết áp (thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu).

Dùng thuốc chống toan có thể làm giảm kích ứng ruột bởi diclofenac nhưng lại có thể làm giảm nồng độ diclofenac trong huyết thanh.

Cimetidin có thể làm nồng độ diclofenac huyết thanh giảm đi một chút nhưng không làm giảm tác dụng chống viêm của thuốc. Cimetidin bảo vệ tá tràng khỏi tác dụng có hại của diclofenac.

Probenecid có thể làm nồng độ diclofenac tăng lên gấp đôi nếu được dùng đồng thời. Điều này có thể có tác dụng lâm sàng tốt ở người bị bệnh khớp nhưng lại có thể xảy ra ngộ độc diclofenac, đặc biệt ở những người bị suy giảm chức năng thận. Tác dụng thải acid uric - niệu không bị ảnh hưởng. Nếu cần thì giảm liều diclofenac.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc nơi khô và thoáng mát. Thuốc viên cần chống ẩm, bảo quản trong lọ kín ở nhiệt độ dưới 30 ºC. Thuốc gel bôi da bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ºC, tránh đóng băng.

Tương kỵ

Để tiêm truyền tĩnh mạch, phải pha loãng thuốc tiêm diclofenac chứa 25 mg/ml thành dung dịch chứa 5 mg/ml bằng dung dịch tiêm natri clorid đẳng trương, và phải truyền với tốc độ chậm (25 mg trong 10 phút).

Quá liều và xử trí

Liều gây chết ở người chưa biết, có người đã dùng tới 4 g.

Ngộ độc cấp diclofenac biểu hiện chủ yếu là các tác dụng phụ nặng lên hơn. Biện pháp chung là phải gây nôn ngay tức khắc hoặc rửa dạ dày, tiếp theo là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Sau khi đã gây nôn và rửa dạ dày, có thể dùng than hoạt để giảm hấp thu thuốc ở ống tiêu hóa và ở chu kỳ gan ruột. Thúc đẩy lợi tiểu, kiềm hóa nước tiểu, thẩm phân máu có thể không giúp ích để tăng đào thải diclofenac, vì thuốc gắn mạnh vào protein huyết tương. Nếu gây lợi tiểu thì phải theo dõi chặt chẽ cân bằng nước - điện giải vì có thể xảy ra rối loạn nặng về điện giải và ứ nước.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Aleclo; Amponac; Antalgine; Aofen gel; Bostaflam; Brudic; Caflaamtil; Caflaamtil Retard 75; Capflam; Cl-Nac; Clofonex 50; Codufenac; Colmyblu; Cophaflam 75; Cotilam; Daewon Tapain; Declonac; Deflam; Defnac; Dicloberl 50; Diclocare; Diclo-Denk 50; Diclofen; Diclofokal; Dicloglobe; Diclokey; Dicloran; Diclotabs-50; Diclothepharm; Diclovat; Dicomax; Dicopad; Dikren; Dilefenac; Dilofo; Dilorop; Dinax Inj; Dineren; Dobutane; Dotanac Inj.; Dynapar EC; Elaria; Euviflam 25; Eytanac; Fenactada; Fenaflam; Fenagi; Flector; Flector Tissugel EP; Gel Dobutane; Gynmerus; I-Gesic; Kalidren; Kapodez; Lifenac; Lofnac 100; Mbrinflam F.C.; Medcaflam; Medicleye; Mekofenac; Metalam; Mevolren; Meyerflam; Naderan; NDC-Diclofenac 50; Neo-Pyrazon; Newfenac; Oritaren Injection "Oriental"; Panaflex; Rhomatic 75; Riafen; Saminlac; Shinpoong Clofen; Softlam; Sosdol; Sosdol Fort; Tinaflam; Topflam; Tsar Diclofenac; Umeran 75; Umeran-potas 50; Unifenac Inj.; Uptaflam; Vifaren; Vifenac; Volden Fort; Volderfen emulgel; Volfenax; Volgasrene; Volgesic; Volhasan 75; Volnarel K; Voltaren; Voltex Kool; Voltfast; Voltimax 50; Voren Enteric; Women-Easy No Panx.

DIDANOSIN

Tên chung quốc tế: Didanosine.

Mã ATC: J05AF02.

Loại thuốc: Thuốc kháng retrovirus nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nhai, kháng acid: 25, 50, 100, 150, 200 mg.

Viên pha hỗn dịch: 25, 50, 100, 150 mg.

Nang tác dụng kéo dài: 125, 200, 250, 400 mg.

Bột thuốc pha uống, kháng acid: 100, 167, 250 mg.

Bột thuốc pha uống cho trẻ em: lọ 2 g, lọ 4 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Didanosin là một nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược, có tác dụng kháng retrovirus HIV (HIV-1 và HIV-2) và *in vitro* có vài tác dụng kháng virus viêm gan B nhưng ý nghĩa lâm sàng chưa rõ. Thuốc được sử dụng để điều trị nhiễm HIV và được dùng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Trong tế bào, didanosin được chuyển hóa qua nhiều bước thành 2,3-dideoxyadenosin-5-triphosphat (ddA-TP) là một chất chuyển hóa có hoạt tính. Do ddA-TP có cấu trúc tương tự 2'-deoxyadenosin-5'phosphat là cơ chất thông thường của enzym phiên mã ngược của virus nên chất này cạnh tranh để sáp nhập vào DNA của virus. ddA-TP gắn vào mạch DNA của virus và làm ngừng sớm sự tổng hợp DNA từ RNA của retrovirus.

Kháng thuốc: HIV giảm nhạy cảm với didanosin đã tạo ra được *in vitro* và đã phân lập được từ người đã điều trị bằng didanosin. Sau 1 năm điều trị bằng didanosin có thể sẽ xuất hiện các chủng đột biến ở các codon của enzym phiên mã ngược như L74V, V75T, K65R, Q159M, A62V… . Chủng đột biến L74V (valin thay thế leucin) làm giảm nhạy cảm với thuốc tới 60%.

Kháng chéo: Cần phải nghiên cứu thêm để đánh giá đầy đủ mức độ kháng chéo giữa các thuốc dideoxy nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược. Tuy HIV kháng zidovudin thường vẫn nhạy cảm với didanosin *in vitro*, nhưng có một số chủng cũng có thể kháng chéo với didanosin và/hoặc với zalcitabin. Kháng chéo với các thuốc ức chế protease HIV và các thuốc không nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược rất ít có khả năng xảy ra vì cơ chế tác dụng khác nhau.

Dược động học

Hấp thu: Mức độ hấp thu của didanosin uống phụ thuộc vào dạng thuốc, thức ăn có trong dạ dày và nhất là pH dịch vị, vì didanosin bị pH dạ dày nhanh chóng giáng hóa và làm thuốc mất tác dụng vì vậy thuốc được bào chế với chất kháng acid. Trong môi trường acid của dạ dày, didanosin bị chuyển hóa thành 2'-3'dideoxynosin và hypoxanthin là tiền chất của acid uric nên làm tăng acid uric huyết. Thuốc chứa trong viên nén giải phóng chậm được giải phóng ở ruột non.

Nếu uống didanosin vào bữa ăn, sinh khả dụng giảm đáng kể (khoảng 50%). Sau khi uống nang tác dụng kéo dài, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương thấp hơn khoảng 40% nồng độ đỉnh trong huyết tương của viên nhai hay phân tán có chất đệm. Ngoài ra, thời gian đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống nang giải phóng chậm là 2 giờ, so với viên nén khoảng 0,67 giờ.

Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch trong 1 giờ 1 liều didanosin duy nhất 0,4 mg/kg hoặc 5,1 mg/kg ở người nhiễm HIV, nồng độ đỉnh tương ứng trong huyết tương trung bình là 0,31 hoặc 5,1 microgam/ml. Nồng độ thuốc trong huyết tương nói chung tỷ lệ thuận với liều trong phạm vi 50 - 400 mg.

Thuốc không tích luỹ trong huyết tương hoặc nước tiểu sau khi uống hoặc truyền tĩnh mạch nhiều lần ở người lớn.

Ở trẻ em và thiếu niên, sau khi uống, didanosin hấp thu nhanh nhưng có thay đổi rất lớn về sinh khả dụng giữa các cá thể, so với người lớn. Sinh khả dụng didanosin khi uống ở trẻ em từ 7 tháng đến 19 tuổi, trung bình 19 - 42% (dao động 2 - 89%). Nồng độ thuốc trong huyết tương nói chung tỷ lệ thuận với liều uống trong phạm vi 80 - 180 mg/m^2.

Phân bố: Thể tích phân bố sau khi tiêm tĩnh mạch trung bình là 43,7 lít/m^2 ở người lớn và 28 lít/m^2 ở trẻ em bị bệnh.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, didanosin vào dịch não tủy, sau 1 giờ nồng độ thuốc trong dịch não tủy bằng khoảng 21% nồng độ trong huyết tương. Ở trẻ em, nồng độ didanosin trung bình trong dịch não - tủy khoảng 46% nồng độ trong huyết tương sau khi truyền tĩnh mạch 60 - 90 mg/m^2 hoặc sau khi uống liều 120 - 180 mg/m^2.

Didanosin qua nhau thai và vào nước ối. Chưa biết thuốc có vào sữa mẹ hay không. Thuốc gắn vào protein rất ít (5%).

Chuyển hoá: Chưa được đánh giá đầy đủ ở người. Do didanosin là một chất tương tự inosin, một purin nucleosid tự nhiên, nên người ta cho rằng didanosin được đào thải giống như purin nội sinh. Trong tế bào vật chủ, didanosin được chuyển nhanh chóng thành ddA-TP là một chất chuyển hóa có hoạt tính kháng virus. Cho tới nay, nửa đời ddA-TP trong tế bào *in vivo* chưa được xác định; *in vitro*, nửa đời ddA-TP trong tế bào khoảng từ 8 - 24 giờ.

Ở người lớn nhiễm HIV, nửa đời huyết tương didanosin trung bình 0,97 - 1,6 giờ (0,3 - 4,64 giờ). Ở trẻ em và thiếu niên (từ 8 tháng tuổi đến 19 tuổi) nhiễm HIV, nửa đời huyết tương trung bình 0,8 giờ (0,51 - 1,2 giờ). Ở trẻ sơ sinh và trẻ 2 tuần tuổi đến 4 tháng tuổi là 1,2 giờ.

Nửa đời huyết tương ở người bị suy thận thẩm phân khoảng 4,5 giờ.

Đào thải:

Ở người lớn, độ thanh thải ở thận bằng 50% độ thanh thải toàn thân (800 ml/phút), chứng tỏ ống thận bài tiết tích cực didanosin, kết hợp với lọc ở cầu thận. Sau khi uống, 20% liều được tìm thấy trong nước tiểu.

Ở trẻ em, độ thanh thải ở thận bằng khoảng 59% độ thanh thải toàn thân (315 ml/phút/m^2) chứng tỏ cả 2 đường thận và ngoài thận đã tham gia vào đào thải. Sau khi uống, khoảng 17% liều được tìm thấy trong nước tiểu.

Thẩm phân: 4 giờ thẩm phân máu làm giảm nồng độ didanosin trong huyết thanh khoảng 20%. Lượng thuốc lấy ra qua thẩm phân máu phụ thuộc vào nhiều yếu tố (loại ống, lưu lượng dịch thẩm phân…). Thẩm phân màng bụng ít tác dụng.

Không thấy có thay đổi lâm sàng có ý nghĩa về dược động học của didanosin ở phụ nữ mang thai.

Chỉ định

Didanosin phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác được chỉ định để điều trị nhiễm HIV-1 cho người lớn, thiếu niên và trẻ em.

Didanosin phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để dự phòng cho người sau phơi nhiễm do nghề nghiệp hoặc không do nghề nghiệp. Nếu có nguy cơ cao, có thể phối hợp thêm 1 thuốc thứ 3 kháng retrovirus (thường là indinavir, nelfinavir, efavirenz hoặc abacavir).

Chống chỉ định

Dị ứng với didanosin hoặc với thành phần của chế phẩm.

Người đang dùng alopurinol hoặc ribavirin.

Thận trọng

Người nghiện rượu. Phải tránh uống rượu khi dùng thuốc.

Người phải theo chế độ hạn chế muối (suy tim, xơ gan, bệnh gan nặng, phù ngoại vi hoặc phù phổi, huyết áp cao, suy thận, ngộ độc thai) vì trong chế phẩm có muối natri.

Người bị bệnh gút (vì didanosin làm tăng acid uric trong máu).

Người có tiền sử viêm tụy. Người có triglycerid cao uống didanosin có nguy cơ bị viêm tụy; nếu triglycerid tăng quá cao thì phải ngừng uống didanosin.

Tránh dùng đồng thời với các thuốc có khả năng gây viêm tụy (ví dụ, pentamidin tiêm tĩnh mạch) hoặc gây viêm dây thần kinh ngoại biên (ví dụ, metronidazol).

Thận trọng khi dùng cho người bệnh bị suy thận hoặc suy gan.

Thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh có gan to hoặc có nguy cơ bị mắc bệnh gan.

Didanosin không có tác dụng chống lây nhiễm virus HIV từ người này sang người khác. Bởi vậy người bệnh được điều trị bằng didanosin vẫn phải áp dụng các biện pháp thích hợp để tránh lây nhiễm virus sang người khác (không cho máu, dùng bao cao su…).

Thời kỳ mang thai

Didanosin đi qua nhau thai. Không dùng cho phụ nữ mang thai, trừ khi không thể sử dụng được các thuốc khác và chắc chắn lợi ích vượt hẳn nguy cơ có thể xảy ra.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có vào sữa mẹ hay không. Nếu đang cho con bú, phải ngừng cho bú khi dùng thuốc. Dù sao, phụ nữ có HIV cũng không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng độc chính của didanosin là có thể gây viêm tụy nặng, nhiễm toan acid lactic, gan to nhiễm mỡ, viêm thần kinh ngoại biên, thay đổi ở võng mạc, viêm dây thần kinh thị giác. Thuốc thường được dung nạp tốt ở người lớn khi dùng liều uống 10 mg/kg/ngày hoặc thấp hơn trong 6 - 38 tháng hoặc lâu hơn.

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Thần kinh: Lo âu, nhức đầu, dễ bị kích thích, mất ngủ, bồn chồn, viêm dây thần kinh ngoại biên (kiến bò, nóng rát, tê, đau ở bàn chân hoặc bàn tay).

Tiêu hoá: Khô miệng, ỉa chảy, đau bụng.

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tiêu hoá: Đau bụng, nôn, buồn nôn, ỉa chảy kéo dài, viêm tụy (người già có nguy cơ cao hơn người trẻ).

Da: Nổi mẩn, ngứa.

Gan: Tăng AST, ALT, tăng phosphatase kiềm.

Chuyển hóa: Acid uric tăng, tăng amylase, tăng lipase, tăng triglycerid trong máu, giảm kali, calci, magnesi huyết.

Ít gặp, ADR <1/100

Tim mạch: Bệnh cơ tim (thở nhanh, phù bàn chân, cẳng chân), nhồi máu cơ tim.

Toàn thân: Phản ứng quá mẫn, nhiễm acid lactic (có thể nguy hiểm đến tính mạng), hội chứng phục hồi miễn dịch, rối loạn phân bố mỡ.

Mắt: Mất sắc tố ở vùng rìa võng mạc, khô mắt, viêm dây thần kinh thị.

Tụy: Viêm tụy.

Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Da: Hội chứng Stevens-Johnson.

Gan: Viêm gan có vàng da, hội chứng nhiễm mỡ ở gan, suy gan, tăng áp suất tĩnh mạch cửa (không do xơ gan).

Cơ - xương: Đau cơ, đau khớp, tan cơ vân.

Thần kinh: Động kinh, co giật.

Khác: Sốt, suy thận cấp, rụng tóc, to tuyến nước bọt mang tai, viêm tuyến nước bọt, tăng hoặc giảm glucose huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi chặt chẽ sự xuất hiện các triệu chứng rối loạn thần kinh ngoại biên.

Làm các xét nghiệm định kỳ để theo dõi: Amylase, lipase, triglycerid, kali, acid uric huyết thanh. Nên thường xuyên kiểm tra chức năng gan. Ngừng dùng thuốc nếu chức năng gan xấu đi.

Phải theo dõi chặt chẽ người bệnh có tiền sử viêm tụy, người bệnh có triglycerid cao để phát hiện triệu chứng viêm tụy. Phải ngừng dùng didanosin khi thấy amylase hoặc lipase huyết tăng hoặc có dấu hiệu bị viêm tụy.

Phải giảm liều ở người bệnh bị suy thận, suy gan nếu cần.

Phải ngừng didanosin nếu thấy xuất hiện triệu chứng của viêm dây thần kinh ngoại biên; khi viêm dây thần kinh ngoại biên đã hết, phải giảm liều nếu dùng lại.

Ngừng dùng thuốc nếu nồng độ aminotransferase tăng nhanh, gan to dần, gan ứ mỡ, bị nhiễm acid lactic không rõ căn nguyên, nồng độ acid uric tăng.

Cần khám võng mạc, nhất là ở trẻ em và nếu có tổn thương võng mạc thì phải ngừng thuốc.

Ngừng didanosin nếu ADR nặng hoặc kéo dài.

Nếu nôn nhiều: Dùng thuốc chống nôn.

Dùng thuốc an thần, thuốc ngủ nếu bị kích thích, lo âu.

Dùng thuốc giảm đau.

Phải theo dõi bệnh nhân tại bệnh viện nếu bệnh nhân có ý định tự sát.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Viên nén để pha thành hỗn dịch để uống, hoặc để nhai, phải uống ít nhất 30 phút trước bữa ăn. Viên nang giải phóng chậm chứa các hạt kháng dịch vị phải uống ít nhất 2 giờ sau bữa ăn. Uống thuốc lúc no có thể làm giảm độ hấp thu tới 50%.

Với thuốc nang phải nuốt cả viên, không được nhai.

Nếu dùng dạng viên nén, có chất đệm, để nhai hoặc phân tán cần phải nhai kỹ hoặc hòa tan trong nước trước khi nuốt. Để hòa tan, phải cho 2 viên vào ít nhất 30 ml nước. Phải quấy cho tới khi có dạng phân tán đều và phải uống ngay. Mỗi liều phải dùng tối thiểu 2 viên để cung cấp đủ 1 lượng kháng acid. Có thể bảo quản dung dịch thuốc này ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ.

Thuốc bột có chất đệm để pha dung dịch: Đổ gói thuốc 1 liều chứa 100, 167 hoặc 250 mg vào một cốc chứa khoảng 120 ml. Quấy đều cho tới khi tan đều (khoảng 2 - 3 phút) (không pha trộn bột có chất đệm với nước hoa quả hoặc nước có chứa acid), khuấy cho tan hết rồi uống ngay.

Thuốc bột không có chất đệm để pha uống cho trẻ em được pha như sau: Đầu tiên bột được pha với nước để có nồng độ ban đầu 20 mg/ml. Sau đó trộn ngay dung dịch này với một thuốc kháng acid để có nồng độ cuối cùng 10 mg/ml hoặc 5 mg/ml. Cách làm cụ thể như sau:

Để có nồng độ ban đầu 20 mg/ml: Thêm 100 ml hoặc 200 ml nước vào lọ đựng bột didanosin 2 g hoặc 4 g tương ứng.

Để có nồng độ cuối cùng 10 mg/ml: Trộn ngay 1 thể tích dung dịch 20 mg/ml với cùng 1 thể tích hỗn dịch uống nhôm và magnesi hydroxyd (khả năng trung hoà acid khoảng 25 mEq/5 ml). Lọ pha phải bằng thủy tinh và nút kín. Có thể bảo quản dung dịch pha didanosin chứa chất đệm kháng acid trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8 ^{o}C trong 30 ngày. Trước khi dùng, phải lắc kỹ. Sau khi dùng, phải để lại trong tủ lạnh ở 2 - 8 ^{o}C. Phải lắc kỹ trước mỗi lần uống.

Liều lượng:

Liều ở người lớn được xác định dựa trên cân nặng, còn ở trẻ em dựa trên diện tích da hoặc cân nặng.

Điều trị nhiễm HIV: Có thể kết hợp didanosin (ddI) với các thuốc kháng retrovirus khác như trong các phác đồ abacavir (ABC) + ddI + nelfinavir (NFV); hoặc: stavudin (d4T) + ddI + NFV. Tuy nhiên, kết hợp d4T và ddI phải rất thận trọng vì làm tăng độc tính của thuốc (gây viêm tụy, viêm thần kinh ngoại biên, nhiễm toan acid lactic).

Người lớn:

Viên có chất đệm, để nhai hoặc phân tán:

≥ 60 kg: 200 mg/lần, ngày uống 2 lần, cách nhau 12 giờ; hoặc 400 mg ngày uống 1 lần.

< 60 kg: 125 mg/lần, ngày uống 2 lần, cách nhau 12 giờ, hoặc 250 mg/lần, ngày uống 1 lần.

Gói bột có chất đệm:

≥ 60 kg: 250 mg/lần, ngày uống 2 lần, cách nhau 12 giờ.

< 60 kg: 167 mg/lần, ngày uống 2 lần, cách nhau 12 giờ.

Nang giải phóng chậm: Chỉ uống 1 lần.

≥ 60 kg: 400 mg/lần ngày uống 1 lần.

< 60 kg: 250 mg/lần ngày uống 1 lần.

Liều trẻ em: Có thể cho trẻ từ 2 tuần tuổi, dựa vào tuổi và diện tích da.

Dùng bột không có chất đệm để pha chế:

Không xác định được liều cho trẻ sơ sinh dưới 2 tuần tuổi vì được động học của didanosin biến đổi quá nhiều.

Trẻ từ 2 tuần - 8 tháng tuổi: 100 mg/m^2, ngày 2 lần.

Trẻ > 8 tháng tuổi: 120 mg/m^2, ngày 2 lần.

Dựa trên tính chất dược động học, một số chuyên gia khuyên liều cho trẻ sơ sinh và trẻ dưới 90 ngày tuổi là 50 mg/m^2, cách 12 giờ 1 lần.

Dùng viên nang dựa vào cân nặng (cho trẻ có khả năng nuốt được viên nang):

20 - < 25 kg: 200 mg ngày 1 lần.

25 - < 60 kg: 250 mg ngày 1 lần.

≥ 60 kg: 400 mg ngày 1 lần.

Liều cho bệnh nhân (người lớn) bị suy thận:

Cl_{cr} (ml/phút)	Người bệnh cân nặng ≥ 60 kg		Người bệnh cân nặng < 60 kg	
	Thuốc bột	Nang tác dụng kéo dài	Thuốc bột	Nang tác dụng kéo dài
≥ 60	400 mg ngày 1 lần hoặc 200 mg ngày 2 lần	400 mg ngày 1 lần	250 mg ngày 1 lần hoặc 125 mg ngày 2 lần	250 mg ngày 1 lần
30 - 59	200 mg ngày 1 lần hoặc 100 mg ngày 2 lần	200 mg ngày 1 lần	150 mg ngày hoặc 75 mg ngày 2 lần	125 mg ngày 1 lần
10 - 29	150 mg ngày 1 lần	125 mg ngày 1 lần	100 mg ngày 1 lần	125 mg ngày 1 lần
< 10	100 mg ngày 1 lần	125 mg ngày 1 lần	75 mg ngày 1 lần	Dùng didanosin chế phẩm khác
Thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú	100 mg ngày 1 lần. Không cần thiết bổ sung thêm liều sau thẩm phân	125 mg ngày 1 lần	75 mg ngày 1 lần. Không cần thiết bổ sung thêm liều sau thẩm phân	Dùng didanosin chế phẩm khác

Phòng ngừa sau phơi nhiễm:

Phơi nhiễm do nghề nghiệp: Uống didanosin 200 mg, ngày 2 lần hoặc 400 mg, ngày 1 lần (người nặng < 60 kg: 125 mg ngày 2 lần hoặc 250 mg ngày 1 lần) dùng kết hợp với thuốc khác (lamivudin hoặc emtricitabin; nếu cần thì thêm 1 thuốc ức chế protease hoặc thuốc không phải nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược). Phác đồ 2 thuốc: didanosin 200 mg + stavudin 40 mg; ngày 2 lần, cách nhau 12 giờ (người ≥ 60 kg); didanosin 125 mg + stavudin 30 mg; ngày 2 lần, cách nhau 12 giờ (người < 60 kg). Phác đồ 3 thuốc: didanosin + stavudin với liều dùng và cách dùng như trên. Thuốc thứ ba là indinavir (800 mg, ngày 3 lần), hoặc nelfinavir (750 mg, ngày 3 lần hoặc 1250 mg, ngày 2 lần), hoặc efavirenz (600 mg, ngày 1 lần), hoặc abacavir (300 mg, ngày 2 lần). Phải dùng thuốc trong vòng vài giờ sau khi bị phơi nhiễm và dùng trong 4 tuần.

Phơi nhiễm không do nghề nghiệp: Uống didanosin 200 mg, ngày 2 lần hoặc 400 mg ngày, 1 lần (người nặng < 60 kg: 125 mg ngày 2 lần hoặc 250 mg ngày 1 lần) dùng kết hợp với ít nhất là 2 thuốc kháng retrovirus khác. Phải dùng thuốc trong vòng 72 giờ sau khi bị phơi nhiễm và dùng trong 4 tuần.

Bệnh nhân suy thận nặng và phải chạy thận nhân tạo: Phải uống thuốc 1 lần mỗi ngày và nên uống sau khi chạy thận nhân tạo.

Tương tác thuốc

Thuốc kháng acid dùng đồng thời làm tăng sinh khả dụng của didanosin uống.

Methadon làm giảm nồng độ didanosin trong huyết tương.

Ganciclovir hoặc valganciclovir dùng đồng thời có thể làm nồng độ didanosin tăng lên gấp đôi. Cần theo dõi nhiễm độc didanosin.

Tương tác với các thuốc kháng retrovirus:

Các thuốc chống sự xâm nhập hoặc thoát ra của virus HIV: Chưa thấy đối kháng giữa didanosin và maravioc.

Các thuốc ức chế integrase của HIV: Có thể có cộng tác dụng hoặc tác dụng hiệp đồng giữa didanosin và raltelnavir.

Các thuốc ức chế protease của HIV: Có thể có cộng tác dụng hoặc tác dụng hiệp đồng giữa didanosin và indibavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir.

Atanazavir: Uống đồng thời viên didanosin có chất đệm kháng acid và atanazavir làm giảm nồng độ và AUC của cả 2 thuốc. Uống viên didanosin giải phóng chậm đồng thời với atanazavir lúc no làm giảm nồng độ và AUC của didanosin nhưng không ảnh hưởng lên nồng độ atanazavir. Phải uống atanazavir lúc no 2 giờ trước hoặc 1 giờ sau khi uống didanosin có chất đệm (thuốc nước cho trẻ nhỏ trộn chất kháng acid) hoặc viên didanosin giải phóng chậm (uống lúc đói).

Darunavir dạng kết hợp và được thúc đẩy bởi ritonavir: Uống didanosin lúc đói, 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi uống darunavir (uống lúc ăn).

Indinavir: Uống didanosin có chất đệm đồng thời với indinavir làm AUC của indinavir giảm 84%. Phải dùng indinavir ít nhất 1 giờ trước hoặc sau khi uống didanosin có chất đệm (uống lúc no).

Lopinavir: Uống didanosin (lúc đói) 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi uống dung dịch lopinavir/ritonavir (cùng thức ăn). Có thể dùng didanosin đồng thời với thuốc viên lopinavir/ritonavir (uống lúc đói).

Nelfinavir: Uống didanosin (lúc đói) 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi uống nelfinavir (cùng thức ăn).

Ritonavir: Uống didanosin (200 mg, 12 giờ 1 lần) đồng thời với ritonavir (600 mg, 12 giờ 1 lần) trong 4 ngày làm giảm nồng độ đỉnh và AUC của didanosin 13 - 16% nhưng không ảnh hưởng có ý nghĩa lên dược động học của ritonavir.

Tipranavir: Dùng đồng thời với didanosin làm giảm nồng độ didanosin. Phải uống didanosin ít nhất là 2 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi uống tipranaivir dạng kết hợp và thúc đẩy bởi ritonavir.

Các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược không phải nucleosid: Didanosin cộng tác dụng hoặc tác dụng hiệp đồng với 1 số thuốc ức chế enzym phiên mã ngược không phải nucleosid (delavirdin, efavirenz, nevirapin).

Tenofovir: Dược động học của tenofovir không bị ảnh hưởng nhưng nồng độ đỉnh của didanosin tăng (28%) và AUC tăng (44%) và làm tăng nguy cơ bị viêm tụy. Tránh dùng kết hợp tenofovir và didanosin vì trị liệu sớm thất bại, làm sớm xuất hiện các đột biến kháng thuốc, giảm CD4 và tăng nguy cơ bị tác dụng phụ (viêm tụy, bệnh thần kinh), nhất là dùng trong trị liệu ban đầu cho bệnh nhân chưa dùng thuốc kháng retrovirus; tránh dùng phác đồ kết hợp tenofovir, didanosin và lamivudin (hoặc emtricitabin) cho trẻ nhỏ. Nếu buộc phải dùng cho người lớn thì phải giảm liều didanosin. Phải theo dõi sát sao bệnh nhân về các dấu hiệu bị độc do didanosin (viêm tụy, tăng lactat máu, nhiễm acid lactic, bệnh thần kinh ngoại biên) và đáp ứng lâm sàng. Nếu có dấu hiệu bị ngộ độc thì phải ngừng dùng didanosin.

Stavudin: Khi dùng đồng thời với didanosin làm tăng nguy cơ viêm tụy. Không dùng đồng thời 2 thuốc này và hydroxyurê. Chỉ kết hợp 2 thuốc nếu không còn cách khác.

Zidovudin: Didanosin làm giảm nồng độ đỉnh huyết tương và AUC của zidovudin ở người lớn. Ở trẻ nhỏ, 2 thuốc không có ảnh hưởng lên dược động học của nhau.

Didanosin dùng đồng thời với pentamidin, co-trimoxazol, hydroxyurê làm tăng nguy cơ viêm thận.

Alopurinol dùng đồng thời với didanosin làm AUC của didanosin tăng. Không dùng đồng thời.

Không dùng đồng thời didanosin và ribavirin vì làm tăng nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của didanosin trong tế bào, làm tăng độc tính của didanosin (bệnh thần kinh ngoại biên, viêm tụy, suy gan, nhiễm acid lactic).

Didanosin có chất đệm làm giảm nồng độ tetracyclin. Ở trẻ nhỏ, nên uống dung dịch didanosin 1 - 2 giờ trước hoặc sau khi dùng tetracyclin.

Dùng đồng thời didanosin với rượu, asparaginase, azathioprin, estrogen, furosemid, methyldopa, nitrofurantoin, pentamidin, co-trimoxazol, sulfonamid, tetracyclin, lợi niệu thiazid, acid valproic… làm tăng nguy cơ bị viêm tụy.

Dùng đồng thời didanosin với cloramphenicol, cisplatin, dapson, ethambutol, ethionamid, hydralazin, isoniazid, lithi, metronidazol, nitrofurantoin, nitrogen oxyd, phenytoin, stavudin, vincristin, zalcitabin làm tăng nguy cơ bị mắc viêm dây thần kinh ngoại biên.

Nếu dùng kết hợp didanosin với dapson, itraconazol, ketoconazol thì các thuốc này phải được uống trước hoặc sau didanosin ít nhất là 2 giờ.

Các thuốc cần môi trường acid dịch vị để được hấp thu tốt (các thuốc ức chế protease để điều trị HIV, các kháng sinh fluoroquinolon) phải được uống ít nhất là 2 giờ trước khi uống didanosin vì thuốc didanosin có chất đệm pH.

Không uống chế phẩm didanosin có chứa magnesi hoặc nhôm (để kháng acid) cùng với tetracyclin, các kháng sinh nhóm fluoroquinolon (ciprofloxacin, enoxacin, lomefloxacin, norfloxacin, ofloxacin) vì nồng độ trong máu của các thuốc này bị giảm. Các thuốc này cần được uống 2 giờ trước hoặc 6 giờ sau khi uống didanosin.

Thuốc chống nấm: Didanosin làm giảm nồng độ itraconazol, rifabutin làm tăng nồng độ didanosin nếu dùng đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc dạng viên nén, viên nang trong lọ kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng trực tiếp và nơi ẩm ướt.

Thuốc dạng bột đựng trong gói phải được bảo quản ở nơi khô ráo, mát, nhiệt độ 15 - 30 °C, phải dùng ngay sau khi mở gói, không được pha với nước hoa quả chua.

Thuốc đã được pha với nước thành dạng uống: Để ở nhiệt độ thường 15 - 30 °C và phải được dùng trong vòng 1 giờ.

Thuốc nước dùng cho trẻ em phải được bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8 °C, phải lắc thật kỹ trước mỗi lần dùng và không được để quá 30 ngày.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc điều trị đặc hiệu cho quá liều didanosin.

Tăng đào thải thuốc uống bằng cách gây nôn, uống than hoạt.

Điều trị triệu chứng, chăm sóc hỗ trợ: truyền dịch điều chỉnh nhiễm acid lactic, dùng thuốc kích thích tạo bạch cầu hạt (nếu có giảm bạch cầu và nhiễm khuẩn), thuốc co mạch (nếu bị suy nhiều cơ quan), có thể dùng riboflavin và L-carnitin trong trường hợp nhiễm acid lactic do thuốc ức chế enzym phiên mã ngược.

Lọc máu trong 3 - 4 giờ có thể lấy đi 20 - 35% liều lúc bắt đầu lọc máu. Thẩm phân màng bụng không có tác dụng.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Didanosine Stada.

DIETHYLCARBAMAZIN

Tên chung quốc tế: Diethylcarbamazine.

Mã ATC: P02CB02.

Loại thuốc: Diệt giun sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thường dùng dạng diethylcarbamazin citrat; 100 mg dạng citrat tương đương 51 mg dạng base.

Sirô hay dung dịch uống: 10 mg/ml; 24 mg/ml.

Viên nén: 50 mg, 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Diethylcarbamazin là dẫn chất tổng hợp của piperazin, có tác dụng chống các loại giun chỉ trưởng thành và ấu trùng *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori, Loa loa*. Thuốc làm các ấu trùng này biến mất nhanh khỏi máu người.

Thuốc diệt được ấu trùng giun chỉ *Onchocerca volvulus* ở da nhưng không diệt được ấu trùng ở các hạch, cục có chứa giun chỉ trưởng thành (giun cái); thuốc không có tác dụng diệt ấu trùng giun chỉ *Wuchereria bancrofti* trong dịch màng tinh hoàn (hydrocele) mặc dù thuốc có thâm nhập vào trong dịch. Cơ chế tác dụng của diethylcarbamazin đối với các ấu trùng giun chỉ nhạy cảm còn chưa biết rõ. Thuốc rất ít tác dụng *in vitro,* nhưng lại tác dụng rất nhanh *in vivo*. Có thể là do diethylcarbamazin làm rối loạn chuyển hoá acid arachidonic ở các tế bào nội mô của cả hai ấu trùng và vật chủ, dẫn đến co mạch và kết tập tiểu cầu và bạch cầu hạt xung quanh ký sinh trùng có màng đã bị tổn hại. Thuốc không tỏ ra làm hoạt hóa đáp ứng miễn dịch thích ứng mà có thể tác động đến đáp ứng miễn dịch bẩm sinh.

Đã có bằng chứng là diethylcarbamazin diệt được giun chỉ *Loa loa* trưởng thành và cũng có thể cả *Wuchereria bancrofti* và *Brugia malayi* trưởng thành nhưng tác dụng ít trên giun chỉ trưởng thành *Onchocerca volvulus*. Cơ chế tác dụng của thuốc đối với giun chỉ trưởng thành còn chưa được biết rõ. Một số nghiên cứu gợi ý là diethylcarbamazin đã làm phương hại đến quá trình hoạt động nội bào và đến vận chuyển một số đại phân tử đến màng sinh chất. Thuốc cũng ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch đặc hiệu và phản ứng viêm của vật chủ nhưng vẫn chưa xác định được cơ chế. Diethylcarbamazin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Nồng độ tối đa đạt được trong vòng 1 - 2 giờ sau khi uống một liều đơn độc và nửa đời trong huyết tương từ 2 - 10 giờ tùy thuộc vào pH nước tiểu. Thuốc chuyển hóa nhanh và mạnh, thải trừ qua cả đường niệu và ngoài đường niệu. Trên 50% liều uống xuất hiện trong nước tiểu acid, dưới dạng không biến đổi, nhưng giá trị này sẽ thấp nếu nước tiểu kiềm. Kiềm hóa nước tiểu sẽ làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương và kéo dài nửa đời trong huyết tương, làm tăng cả tác dụng điều trị và tăng độc tính. Do vậy phải giảm liều ở người có rối loạn chức năng thận và có nước tiểu kiềm.

Chỉ định

Nhiễm giun chỉ bạch mạch toàn thân (do giun chỉ *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori*). Nhiễm giun chỉ thể ẩn (bệnh tăng bạch cầu ưa eosin nhiệt đới ở phổi).

Nhiễm giun chỉ *Loa loa.*

Bệnh ấu trùng giun chỉ *Onchocerca* (chỉ dùng nếu không có sẵn ivermectin).

Bệnh ấu trùng *Toxocara canis* di chuyển nội tạng (visceral larva migrans).

Dự phòng nhiễm giun chỉ *Loa loa* cho người định cư tạm thời ở vùng có bệnh lưu hành.

Chống chỉ định

Không tuyệt đối chống chỉ định. Phải cẩn thận với người tăng huyết áp và suy thận.

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc. Tổn thương nặng ở mắt do giun chỉ *Onchocerca volvulus.*

Thận trọng

Nên tránh dùng thuốc đại trà ở những vùng có dịch địa phương *Onchocerca* hoặc *Loa loa*, mặc dù có thể dùng cho những người du lịch nước ngoài muốn phòng lây nhiễm. Cho dùng trước corticoid và kháng histamin để giảm thiểu các phản ứng gián tiếp do ấu trùng chết gây ra. Cần giảm liều ở người có rối loạn chức năng thận hay có nước tiểu kiềm. Người bệnh nghi có bệnh sốt rét cần được chữa sốt rét trước khi cho uống diethylcarbamazin, vì thuốc có thể gây tái phát nhiễm trùng sốt rét không có triệu chứng.

Người bệnh bị viêm bạch mạch do giun chỉ *Wuchereria bancrofti* hay *Brugia malayi* nên được điều trị vào giai đoạn bệnh không hoạt động, giữa các đợt bột phát.

Thận trọng khi dùng cho người có tiền sử bị co giật.

Thời kỳ mang thai

Không được dùng thuốc này.

Thời kỳ cho con bú

Không cho con bú trong khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phản ứng do thuốc:

Thường gặp: Nhức đầu, khó chịu, chán ăn, yếu mệt.

Ít gặp: Nôn, buồn nôn, chóng mặt, uể oải.

Phản ứng do protein lạ được phóng thích từ các ký sinh trùng chết ở người bệnh nhạy cảm:

Phản ứng trong nhiễm *Onchocerca*:

Mắt: Thị lực có thể bị tổn thương vĩnh viễn.

Da: Ngứa.

Phản ứng có thể nặng, đặc biệt nếu nhiễm trùng nặng và ấu trùng giun chỉ ở gần mắt.

Phản ứng trong nhiễm *W. bancrofti*, *B. malayi* và *Loa loa*: Phản ứng do ấu trùng giun chỉ *W. bancrofti* chết thường nhẹ, nặng hơn với *B. malayi* và rất nặng với *Loa loa*.

Thường gặp: Sốt, khó chịu, nhức đầu, triệu chứng tiêu hóa, ho, đau ngực, đau cơ khớp, ban sần, tăng bạch cầu.

Ít gặp: Tăng bạch cầu ưa acid, protein niệu.

Hiếm gặp: Xuất huyết võng mạc, bệnh não.

Từ ngày điều trị thứ 3 đến thứ 12, có thể có phản ứng tại chỗ như viêm bạch mạch, sưng to từng vùng, hoặc áp xe bạch huyết, nốt phỏng nhỏ, sần dẹt.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Uống sau bữa ăn. Trong tất cả các trường hợp, nên bắt đầu điều trị bằng liều thấp và cho corticoid, histamin trong 2 - 3 ngày để tránh nguy cơ phản ứng miễn dịch, nhất là đối với nhiễm giun chỉ *Loa loa*. Tỷ lệ viêm não màng não do điều trị nhiễm giun chỉ *Loa loa* là 1,25% với tỷ lệ tử vong khoảng 50% trong số đó. Phải ngừng ngay điều trị bằng diethylcarbamazin khi thấy xuất hiện dấu hiệu đầu tiên tổn thương não. Trong cộng đồng có bệnh giun chỉ lưu hành, không được điều trị đại trà bằng diethylcarbamazin cho những vùng có cả giun chỉ *Onchocerca volvolus* hoặc *Loa loa*, vì ngay cả với muối ăn chứa 0,1 - 0,4% diethylcarbamazin, thuốc này cũng có thể gây ra những phản ứng đặc biệt nghiêm trọng.

Liều lượng: Liều lượng diethylcarbamazin để dự phòng hoặc điều

trị bệnh giun chỉ dựa theo kinh nghiệm và thay đổi tùy theo địa phương. Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo như sau:
(Các liều dùng sau đây được tính theo diethylcarbamazin base).
Điều trị nhiễm *Loa loa:* Người lớn: Uống: Ngày đầu tiên 1 mg/kg uống 1 lần. Trong 2 ngày kế tiếp, liều gấp đôi (2 mg/kg/ngày vào ngày thứ 2 và 3) sau đó điều chỉnh liều cho tới 2 - 3 mg/kg ngày uống 3 lần trong 18 ngày sau.
Phòng bệnh cho người lớn: 300 mg mỗi tuần một lần cho đến khi không còn tiếp xúc với môi trường có thể nhiễm giun.
Điều trị nhiễm *Wuchereria bancrofti:*
Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi, uống 6 mg/kg/ngày chia làm 3 lần uống sau bữa ăn. Uống trong 12 ngày. Trẻ em dưới 10 tuổi, uống nửa liều người lớn.
Điều trị đại trà (cộng đồng): Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: 6 mg/kg chia làm 3 lần uống trong 24 giờ, mỗi năm uống 1 lần; Trẻ em dưới 10 tuổi, uống nửa liều người lớn.
Có thể kết hợp uống cùng với albendazol 400 mg/năm trong ít nhất 5 năm. Thử nghiệm ở Ấn Độ và Trung Quốc đã chứng tỏ dùng đều đặn trong 6 - 12 tháng muối ăn chứa diethylcarbamazin 0,1% có thể loại bỏ được *W. bancrofti*, nồng độ 0,3% trong 3 - 4 tháng có thể cần thiết cho vùng có bệnh giun chỉ *B. malayi* lưu hành.
Điều trị nhiễm *Brugia malayi* và *Brugia timori*: Điều trị cá nhân: Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: Uống 3 - 6 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần uống sau bữa ăn, uống trong 6 - 12 ngày; Trẻ em dưới 10 tuổi, uống nửa liều người lớn.
Điều trị cộng đồng: Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi, uống 3 - 6 mg/kg chia làm 3 lần trong 24 giờ. Uống 6 lần, cách nhau 1 tuần hoặc 1 tháng; Trẻ em dưới 10 tuổi, uống nửa liều người lớn.
Điều trị nhiễm giun chỉ thể ẩn (Bệnh tăng bạch cầu ưa eosin nhiệt đới ở phổi). Người lớn, uống 8 mg/kg/ngày, uống trong 14 ngày. Uống lặp lại nếu cần khi các triệu chứng quay trở lại. Cũng có nơi cho uống 1 liều test nhỏ 50 mg, nếu sau khi uống không có triệu chứng gì xuất hiện, cho uống liều "chuẩn" 6 mg/kg chia làm 3 lần mỗi ngày, uống trong 14 - 21 ngày.
Điều trị nhiễm *Onchocerca volvulus:*
Vì tỉ lệ người nhiễm loại giun này thấp và do phản ứng phụ nguy hại của diethylcarbamazin, nên thường chọn ivermectin để thay thế. Cả 2 thuốc này có tác dụng đối với ấu trùng giun, nhưng với giun trưởng thành thì kém, nên thường phối hợp dùng diethylcarbamazin với suramin (độc tính cao) để diệt giun trưởng thành. Tuy nhiên, vì mức độ trầm trọng của tác dụng phụ gây ra bởi ấu trùng chết nên phải do bác sĩ chuyên khoa chỉ định dùng thuốc và nên điều trị ở bệnh viện.
Điều trị nhiễm giun chỉ *Toxocara canis* (Bệnh ấu trùng di chuyển nội tạng): Để giảm bớt phản ứng miễn dịch do ấu trùng chết, liều lượng thường bắt đầu liều thấp 1 mg/kg ngày 2 lần và tăng dần tới 3 mg/kg ngày 2 lần. Uống trong 3 tuần (người lớn và trẻ em).

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong bao bì kín.

Quá liều và xử trí
Trừ khi vượt quá liều hàng ngày 8 - 10 mg/kg/ngày, phản ứng độc do diethylcarbamazin hiếm nghiêm trọng và thường hết sau vài ngày mặc dù vẫn tiếp tục điều trị. Các phản ứng gồm có chán ăn, buồn nôn, đau đầu và nôn. Các triệu chứng nặng chủ yếu là do đáp ứng trực tiếp hay gián tiếp của người bệnh đối với lượng ký sinh trùng chết, chủ yếu các ấu trùng. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế
Diethylcarbamazin dihydrogen citrat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

DIFLUNISAL

Tên chung quốc tế: Diflunisal.

Mã ATC: N02BA11.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên bao phim hoặc viên nén: 250 mg và 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Diflunisal, dẫn chất difluorophenyl của acid salicylic, là thuốc chống viêm không steroid (NSAID). Mặc dù diflunisal có cấu trúc và liên quan về mặt dược lý với salicylat nhưng thuốc không được thủy phân thành salicylat *in vivo*, do đó diflunisal không được xem là salicylat thật sự. Giống như các NSAID khác, thuốc có tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt. Thuốc có chung cơ chế tác dụng của các NSAID là ức chế tổng hợp prostaglandin, do ức chế cyclooxygenase-1 và -2 (COX-1 và COX-2) là các isoenzym xúc tác tạo thành prostaglandin trong qua trình tạo thành acid arachidonic.
Tương tự như các NSAID khác, diflunisal làm tăng thời gian chảy máu do ức chế tổng hợp prostaglandin ở tiểu cầu, dẫn đến ức chế kết tập tiểu cầu (tác dụng trên tiểu cầu liên quan đến liều dùng và có thể hồi phục; với liều thông thường, tác dụng này trung bình hoặc hơi yếu).
Vì diflunisal ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận, nên gây giảm lưu lượng máu đến thận. Ở người bệnh suy thận mạn tính, suy tim, hoặc suy gan và người bệnh có sự thay đổi thể tích huyết tương, giảm tạo thành prostaglandin ở thận có thể gây suy thận cấp, giữ nước và suy tim cấp.
Ức chế tổng hợp prostaglandin ở đường tiêu hóa làm giảm tạo chất nhày ở dạ dày (do ức chế tổng hợp prostaglandin được sản xuất do COX-1), điều này dẫn đến nguy cơ loét dạ dày, đặc biệt với người cao tuổi.
Khi dùng trong điều trị viêm khớp dạng thấp hoặc thoái hóa khớp, các NSAID thường được sử dụng để giảm đau và chống viêm. Các NSAID ức chế tổng hợp và giải phóng các chất trung gian gây đau và viêm (prostaglandin, bradykinin, histamin), do đó diflunisal làm nhẹ bớt các triệu chứng của bệnh như đau, cứng khớp, do đó cải thiện chức năng vận động khớp; nhưng diflunisal không làm ngừng quá trình viêm gây phá hủy khớp.
Tác dụng giảm đau, chống viêm, hạ sốt (yếu) của diflunisal chủ yếu thông qua ức chế COX-2 nên ức chế tổng hợp prostaglandin. Prostaglandin làm tăng sự nhạy cảm của các thụ thể đau với chất trung gian hóa học (như bradykinin, histamin). Trong lâm sàng, thuốc làm giảm đau rất mạnh trong các trường hợp đau sau phẫu thuật. Vì có nguy cơ gây chảy máu, không dùng diflunisal để điều trị đau liên quan đến chảy máu ở những chỗ khó phát hiện (đau sau khi bị tai nạn) hoặc đau liên quan đến chấn thương ở hệ thần kinh trung ương.
Tác dụng giảm đau của liều đơn 500 mg diflunisal tương tương với liều 650 mg aspirin, hoặc liều 600 - 650 mg acetaminophen.
Diflunisal có nửa đời dài. Bởi vậy, khi dùng liều đầu của diflunisal, tác dụng giảm đau chậm hơn, nhưng kéo dài hơn so với những thuốc có tác dụng giảm đau tương tự.

Dược động học

Diflunisal được hấp thu nhanh và hoàn toàn từ đường tiêu hóa. Thức ăn làm giảm nhẹ tốc độ hấp thu nhưng ít hoặc không ảnh hưởng tới mức độ hấp thu của thuốc. Hấp thu của diflunisal có thể giảm khi điều trị đồng thời với thuốc kháng acid. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc đạt được 2 - 3 giờ sau khi uống một liều diflunisal duy nhất. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 8 - 12 giờ. Nhóm thế difluorophenyl ở carbon số 1 có thể là nguyên nhân kéo dài nửa đời thải trừ của diflunisal. Vì nửa đời thải trừ dài và dược động học của thuốc không tuyến tính, nên phải sau vài ngày điều trị, nồng độ trong huyết tương của diflunisal mới đạt được trạng thái ổn định. Do đó dùng liều tấn công ban đầu có thể rút ngắn thời gian để đạt được nồng độ ở trạng thái ổn định của diflunisal.

Diflunisal liên kết nhiều với protein huyết tương (trên 99%). Thể tích phân bố của diflunisal là 7,53 lít. Nồng độ của diflunisal trong dịch hoạt dịch khoảng 70% nồng độ thuốc trong huyết tương. Diflunisal phân bố vào dịch não tủy một lượng nhỏ (khoảng 1% nồng độ trong máu) ở động vật sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc uống 50 - 100 mg/kg. Thuốc cũng qua nhau thai một lượng nhỏ ở động vật. Diflunisal tiết vào sữa mẹ với nồng độ khoảng 2 - 7% nồng độ thuốc trong huyết tương được định lượng đồng thời ở mẹ. Diflunisal chuyển hoá ở gan thành các glucuronid liên hợp mà không chuyển thành acid salicylic. Diflunisal và các chất chuyển hóa được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu; khoảng 90% liều điều trị của thuốc bài tiết ra nước tiểu dưới dạng glucuronid liên hợp, dưới 5% liều uống duy nhất của thuốc thải trừ theo phân.

Nửa đời thải trừ cuối cùng của diflunisal là 68 - 138 giờ ở người suy thận nặng.

Chỉ định

Xử trí cấp hoặc lâu dài đau nhẹ đến vừa như đau sau phẫu thuật (kể cả phẫu thuật răng), sau đẻ, phẫu thuật chỉnh hình (kể cả bong gân cơ xương hoặc đau do luyện tập) và đau nội tạng do ung thư, bao gồm cả thống kinh.

Điều trị triệu chứng (giảm đau và viêm) trong bệnh viêm khớp dạng thấp hoặc thoái hoá khớp. Thuốc không làm chậm tiến triển của bệnh.

Chống chỉ định

Không dùng diflunisal làm thuốc hạ sốt.

Quá mẫn với diflunisal hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Tiền sử bị cơn hen cấp, nổi mày đay, hoặc dễ bị viêm mũi nặng do dùng aspirin hoặc các NSAID khác.

Đang bị chảy máu đường tiêu hóa.

Xơ gan.

Suy tim nặng.

Người có nguy cơ chảy máu.

Người suy thận nặng với mức lọc cầu thận dưới 30 ml/phút.

Thận trọng

Người cao tuổi.

Người có tiền sử loét đường tiêu hóa, suy tim vừa/nhẹ, suy thận vừa/nhẹ, hoặc có bệnh gan nhẹ và người đang dùng thuốc lợi tiểu.

Thời kỳ mang thai

Không dùng diflunisal cho người mang thai, đặc biệt trong 3 tháng cuối của thai kỳ, vì giống như các thuốc có cơ chế ức chế tổng hợp và giải phóng prostaglandin khác, diflunisal gây nguy cơ tăng áp lực phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh, do đóng ống động mạch trước khi sinh. Diflunisal gây nguy cơ chảy máu ở thai và người mẹ. Diflunisal ức chế chức năng thận của thai, gây vô niệu cho trẻ sơ sinh. Diflunisal còn làm chậm chuyển dạ đẻ và kéo dài thời gian mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Diflunisal tiết vào sữa mẹ với nồng độ khoảng 2 - 7% nồng độ thuốc trong huyết tương. Vì thuốc có thể gây tác dụng ngoại ý nghiêm trọng cho trẻ bú mẹ, nên phải cân nhắc ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng ngoại ý của diflunisal thường nhẹ và chủ yếu là trên đường tiêu hóa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Đau bụng, loét đường tiêu hóa, khó tiêu, buồn nôn, nôn, đầy hơi, ỉa chảy và táo bón.

Da: Mẩn ngứa, ngoại ban.

Thần kinh trung ương: Nhức đầu, hoa mắt, chóng mặt và ngủ gà.

Giác quan: Ù tai.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Loét đường tiêu hóa, chảy máu đường tiêu hóa, thủng đường tiêu hóa, chán ăn, viêm miệng, viêm thực quản, viêm dạ dày.

Tim mạch - hô hấp: Phù, tăng huyết áp, suy tim sung huyết nặng lên, đau ngực, viêm mạch, tim đập nhanh, thở khò khè và thở ngắn.

Da: Toát mồ hôi, ngứa, ban đỏ.

Huyết học: Giảm tiểu cầu, ức chế tủy xương.

Thần kinh trung ương: Trầm cảm, mất ngủ, bồn chồn, chứng ngồi không yên, ảo giác, thay đổi tâm trạng, lú lẫn, và dị cảm.

Niệu - sinh dục: Chảy máu âm đạo, huyết niệu, protein niệu, suy thận và đái khó.

Giác quan: Nhìn mờ, thay đổi thị giác.

Khác: Nhức đầu, khó chịu, chức năng gan không bình thường, vàng da, ứ mật, viêm gan.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiêu hóa: Viêm tụy.

Da: Ban đỏ đa dạng, viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson, và hoại tử da nhiễm độc.

Niệu sinh dục: Viêm thận kẽ.

Huyết học: Mất bạch cầu hạt, thiếu máu tan máu.

Giác quan: Giảm sức nghe tạm thời.

Khác: Yếu mệt, phản ứng phản vệ cấp với co thắt phế quản, phù mạch, đỏ bừng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thầy thuốc cần theo dõi thường xuyên người bệnh về những dấu hiệu của hội chứng loét và chảy máu đường tiêu hóa, thông báo cho người bệnh theo dõi sát. Nếu những dấu hiệu đó xảy ra thì phải ngừng thuốc.

Khi điều trị thuốc cho người bệnh có suy tim vừa/nhẹ và suy thận hoặc bệnh gan nhẹ, cần theo dõi chặt chẽ cân bằng nước/điện giải vì có nguy cơ giữ nước.

Người bệnh đang dùng thuốc mà có rối loạn thị lực cần được kiểm tra, đánh giá về thị lực.

Liều lượng và cách dùng

Dùng diflunisal theo đường uống và có thể uống với nước, sữa hoặc thức ăn. Phải nuốt viên nén diflunisal cả viên nguyên vẹn, không nhai hoặc làm vỡ nát.

Nên dùng liều thấp nhất có hiệu qủa với thời gian ngắn nhất. Điều chỉnh liều theo đáp ứng của người bệnh. Liều duy trì mỗi ngày không nên vượt quá 1 500 mg.

Không nên sử dụng diflunisal cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Điều trị giảm đau: Liều tấn công đầu tiên 1 000 mg/lần, tiếp theo liều duy trì là 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần. Sau liều tấn công, một số người bệnh có thể cần dùng liều duy trì 500 mg, cách 8 giờ một lần.

Người bệnh nào cần liều thấp hơn (đau ít, nhẹ cân, đáp ứng cao…) có thể dùng liều tấn công đầu tiên là 500 mg/lần, tiếp theo là liều duy trì 250 mg/lần, cách nhau 8 - 12 giờ. Nếu không dùng liều tấn công đầu tiên, phải theo dõi người bệnh dùng diflunisal và đánh giá đáp ứng với điều trị trong 2 - 3 ngày sau khi bắt đầu điều trị.

Điều trị viêm khớp dạng thấp và thoái hoá khớp: Liều khuyến cáo là 500 - 1 000 mg/ngày, chia thành 2 lần, điều chỉnh theo đáp ứng. Liều tối đa: 1,5 g/ngày.

Nên điều chỉnh liều theo bản chất và mức độ đau.

Diflunisal không làm chậm tiến triển của bệnh, cần cân nhắc thêm liệu pháp điều trị cơ bản.

Điều chỉnh liều cho người suy thận: Liều diflunisal phải giảm khi người bệnh có chức năng thận bị suy giảm. Dùng thận trọng, Cl_{cr} < 50 ml/phút: Dùng 50% liều bình thường. Không dùng nếu suy thận nặng.

Tương tác thuốc

Indomethacin: Không sử dụng đồng thời với diflunisal vì làm tăng nồng độ indomethacin trong huyết tương khoảng 30 - 35%, đồng thời giảm thanh thải indomethacin ở thận và có thể gây chảy máu đường tiêu hóa dẫn đến tử vong.

Aspirin: Điều trị đồng thời với diflunisal gây giảm khoảng 15% nồng độ diflunisal trong huyết tương.

Codein: Điều trị đồng thời với diflunisal làm tăng hiệu quả giảm đau hơn khi sử dụng riêng từng thuốc.

Methotrexat: Không điều trị đồng thời với diflunisal, vì các NSAID làm giảm bài tiết methotrexat qua ống thận và gây tăng độc tính.

Ciclosporin: Điều trị đồng thời với NSAID gây độc do ciclosporin, có thể do giảm tổng hợp prostacyclin ở thận. Nên thận trọng và theo dõi chức năng thận khi dùng NSAID với cyclosporin.

Thuốc chống đông dùng theo đường uống: Điều trị đồng thời diflunisal với warfarin hoặc acenocoumarol gây kéo dài thời gian prothrombin, vì diflunisal thay thế cạnh tranh với các coumarin ở vị trí liên kết với protein. Bởi vậy cần theo dõi thời gian prothrombin trong và sau vài ngày, khi điều trị đồng thời diflunisal và các thuốc chống đông dùng theo đường uống. Có thể cần phải điều chỉnh liều các thuốc chống đông dùng theo đường uống khi dùng kết hợp với diflunisal.

Thuốc kháng acid: Điều trị đồng thời diflunisal với hỗn dịch nhôm hydroxyd làm giảm hấp thu diflunisal khoảng 40%.

Paracetamol: Điều trị đồng thời với diflunisal làm tăng nồng độ của paracetamol trong huyết tương khoảng 50%, nhưng nồng độ diflunisal trong huyết tương không thay đổi.

Các corticosteroid: Sử dụng đồng thời với các NSAID có thể gây tăng nguy cơ loét đường tiêu hóa, do đó không dùng đồng thời diflunisal với các corticosteroid đường toàn thân.

Probenecid: Nồng độ ổn định trung bình của diflunisal trong huyết tương tăng 65 % khi dùng đồng thời với probenecid, chủ yếu là do giảm sự tạo thành phenolic và acyl glucoronid. Tuy nhiên, nồng độ thuốc liên hợp glucuronid và sulfat trong huyết tương tăng do probenecid làm giảm thải trừ diflunisal ở thận.

Benzodiazepin: Nồng độ của oxazepam trong huyết tương có dấu hiệu giảm khi dùng đồng thời với diflunisal.

Thuốc lợi tiểu: Người bệnh dùng thuốc lợi tiểu có thể tăng nguy cơ suy thận thứ phát do diflunisal ức chế prostaglandin làm giảm lưu lượng máu thận.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 25 °C trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngủ gà, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, tăng thông khí, tim đập nhanh, ra mồ hôi, ù tai, rối loạn phương hướng, bất tỉnh và hôn mê. Có thể xảy ra giảm lượng nước tiểu và ngừng tim phổi.

Ngộ độc diflunisal có thể gây tử vong. Đã có báo cáo thuốc gây tử vong ở liều 15 g dùng đơn độc và ở liều 7,5 g khi kết hợp với các thuốc khác.

Xử trí: Không có thuốc đặc hiệu giải độc quá liều. Điều trị quá liều thường là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Có thể gây nôn, rửa dạ dày, sử dụng than hoạt để làm giảm sự hấp thu và tái hấp thu của diflunisal. Không thể áp dụng biện pháp thẩm tách máu vì diflunisal gắn kết nhiều với protein huyết tương.

DIGITOXIN

Tên chung quốc tế: Digitoxin.

Mã ATC: C01AA04.

Loại thuốc: Glucosid trợ tim. Thuốc chống loạn nhịp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao hoặc nang: 0,07 mg; 0,1 mg.

Dung dịch uống: 0,1% (1 mg/1 ml).

Ống tiêm: 0,2 mg/1 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Digitoxin là một glycosid trợ tim, thu được từ lá của *Digitalis purpurea*. Thuốc đã được dùng từ nhiều năm trong điều trị, nhưng hiện nay ít dùng digitoxin và digoxin hầu như đã thay thế. Cả hai đều là glycosid trợ tim, có tác dụng dược lý giống nhau, nhưng khác nhau về dược động. Đối với một tác dụng dược lý tương tự, digitoxin cần một nồng độ gấp 10 lần digoxin.

Digitoxin có tác dụng làm tăng co bóp cơ tim (tác dụng co cơ tim dương tính), vì vậy làm tăng lưu lượng tim. Cơ chế tác dụng là do digitoxin ức chế bơm Na^+/K^+ ATPase ở mặt ngoài màng tế bào cơ tim. Sự ức chế này làm tăng trao đổi natri - calci nội bào để làm tăng calci nội bào dẫn đến tăng tính co cơ. Digitoxin cũng làm giảm tính dẫn truyền trong nút N-T để tăng thời gian trơ hữu hiệu và làm giảm tốc độ dẫn truyền; tăng trương lực thần kinh đối giao cảm và giảm trương lực thần kinh giao cảm; tăng tính kích thích sợi cơ tim ở liều cao hơn liều điều trị.

Trong suy tim, lưu lượng tim tăng là nhờ tác dụng co cơ dương tính và tác dụng ngoài tim (giảm trương lực giao cảm) dẫn đến giảm tiền gánh và hậu gánh.

Dược động học:

Thuốc hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Nồng độ điều trị trong huyết tương có thể dao động từ 10 đến 35 nanogam/ml nhưng thay đổi nhiều giữa các người bệnh.

Trên 90% digitoxin gắn vào protein huyết tương.

Digitoxin đào thải ra ngoài cơ thể chậm và được chuyển hóa ở gan. Đa số các chất chuyển hóa không hoạt động, chất chuyển hóa chính và hoạt động là digoxin.

Digitoxin trải qua tuần hoàn gan - ruột. Digitoxin bài tiết vào nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa. Thuốc cũng bài tiết vào phân, và đường đào thải này chỉ có ý nghĩa khi suy chức năng thận. Nửa đời đào thải có thể tới 7 ngày hoặc hơn. Nửa đời thường không thay đổi ở người suy giảm chức năng thận.

Dược động của digitoxin có thể bị tuổi và các bệnh đồng thời tác động. Thuốc bắt đầu tác dụng chậm hơn các glycosid trợ tim khác (digoxin) và do đó không thích hợp so với digoxin. Khi làm cơ thể ngấm digitalin nhanh, sau khi uống, tác dụng của thuốc có thể rõ trong khoảng 2 giờ và tác dụng đầy đủ khoảng 12 giờ. Tác dụng

của thuốc kéo dài khoảng 3 tuần.
Digitoxin tích lũy trong cơ thể rất lâu, trung bình tới 21 ngày. Vì thế khi ngộ độc, thường kéo dài, nguy hiểm. Cho nên hiện nay thường được thay bằng digoxin chỉ tích lũy trong 6 ngày, nên dễ sử dụng hơn.

Chỉ định
Suy tim.
Làm chậm tần số thất trong loạn nhịp nhanh trên thất (cuồng động nhĩ, rung nhĩ, nhịp nhanh trên thất).

Chống chỉ định
Bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn (trừ khi có suy tim nặng và đồng thời có rung nhĩ), nghi ngộ độc digitalis, blốc tim độ 2 hoặc độ 3 mà không có máy tạo nhịp, mẫn cảm với thuốc, giảm kali máu chưa được điều trị. Loạn nhịp trên thất do đường dẫn truyền phụ như hội chứng Wolff-Parkinson-White. Nhịp nhanh thất hoặc rung thất, viêm cơ tim, viêm màng tim co thắt (trừ khi kiểm soát rung nhĩ hoặc cải thiện suy chức năng tâm thu - phải dùng thận trọng).

Thận trọng
Digitoxin dễ gây độc và có thể do tăng nồng độ trong huyết tương hoặc do tăng tính nhạy cảm với digitoxin. Hầu hết các thay đổi xấu tình trạng tim và tuần hoàn đều có thể làm tăng tính nhạy cảm với digitoxin, do đó phải thận trọng khi dùng digitoxin cho tất cả người bị bệnh tim mạch. Phải chú ý đến các dấu hiệu sớm nhiễm độc digitoxin và tần số tim thường phải duy trì trên 60 lần/phút. Nhiễm độc cũng có thể do dùng liều tấn công quá nhanh và do thuốc tích lũy do dùng liều duy trì, cũng như cơ thể bị ngộ độc cấp. Ngay cả khi tiêm thuốc tĩnh mạch, phải mất một số giờ mới có đáp ứng, nên vẫn còn nhịp nhanh không phải là lý do để vượt quá liều tiêm tĩnh mạch đã được khuyến cáo.
Phải dùng digitoxin thận trọng cho người bị blốc tim một phần, vì có thể gây ra blốc tim hoàn toàn. Cũng phải thận trọng trong các rối loạn nút xoang, viêm cơ tim (như viêm tim do thấp tim), trong nhồi máu cơ tim cấp, suy tim giai đoạn cuối, và trong các bệnh phổi nặng, do tính nhạy cảm của cơ tim tăng đối với digitoxin. Digitoxin cũng có thể làm tăng tính loạn nhịp ở người được đánh sốc điện, vì vậy phải ngừng digitoxin 1 - 2 ngày trước khi khử rung. Nếu buộc phải sốc điện ở bệnh nhân đã cho digitoxin thì phải đánh sốc điện với năng lượng thấp.
Mất cân bằng điện giải cũng như loạn năng giáp có thể tác động đến tính nhạy cảm với digitoxin. Tác dụng của digitoxin tăng lên do giảm kali huyết, giảm magnesi huyết, tăng calci huyết, giảm oxy mô và giảm năng giáp, và liều lượng digitoxin có thể cần phải giảm cho tới khi các biểu hiện trên được điều trị. Tăng năng giáp có thể làm giảm tác dụng của digitoxin.
Digitoxin phải thận trọng dùng cho người bệnh đã dùng thuốc này hoặc một glycosid trợ tim khác trong vòng 2 - 3 tuần trước. Có thể phải giảm liều.
Thường phải giảm liều và đo nồng độ digitoxin trong huyết tương ở người suy chức năng thận, người cao tuổi và trẻ sơ sinh.

Thời kì mang thai
Chưa thấy có nguy cơ, nhưng vì thuốc tích lũy rất lâu trong cơ thể nên phải thận trọng khi chỉ định dùng cho người mang thai. Nồng độ thuốc định lượng được vào cuối thời kì mang thai thường thấp hơn so với nồng độ thuốc nhiều tuần sau đẻ. Do vậy chỉ dùng thuốc khi thật cần thiết. Cần kiểm tra nồng độ thuốc trong huyết tương, nhất là khi gần thời gian đẻ, để đảm bảo nồng độ digitoxin thích đáng.

Thời kì cho con bú
Thuốc vào sữa rất ít, nồng độ rất thấp so với liều điều trị cho trẻ sơ sinh. Chưa thấy có nguy cơ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Ước tính khoảng 5 - 20% số người bệnh được điều trị bằng digitoxin có một vài tác dụng không mong muốn. Những ADR của digitalis thường xảy ra chủ yếu là do quá liều hoặc do sự mất cân bằng điện giải (đặc biệt đối với K, Ca và Mg), mất cân bằng acid - base, đặc biệt là nguy cơ nhiễm kiềm máu do giảm clor.
Thường gặp, ADR > 1/100
Toàn thân: Biếng ăn, mệt mỏi, nhức đầu.
Tuần hoàn: Rối loạn dẫn truyền, loạn nhịp tim.
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Thần kinh: Lú lẫn.
Mắt: Thị giác bất thường (rối loạn thị giác, nhìn mờ, nhìn thấy màu xanh - vàng).
Liều độc có thể gây ra hoặc làm trầm trọng bệnh suy tim.
Loạn nhịp thất và trên thất cũng có thể do dùng thuốc quá liều lúc đầu. Nói chung, loạn nhịp xảy ra và mức độ trầm trọng có liên quan đến tình trạng bệnh tim. Hầu như mọi loạn nhịp tim đều có thể xảy ra, nhưng phải đặc biệt chú ý đến nhịp nhanh trên thất, nhất là khi có blốc.
Loạn nhịp thất bao gồm các ngoại tâm thu, rung thất.
Loạn nhịp trên thất bao gồm blốc xoang nhĩ, blốc nhĩ thất, nhịp xoang chậm.
Ngộ độc mạn tính digitoxin thường kết hợp với giảm kali huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Với những ADR điện sinh lý thường gặp, chỉ cần điều chỉnh liều và theo dõi bằng biện pháp thích hợp. Nhịp xoang chậm, ngừng xoang, hoặc blốc nhĩ - thất độ hai hoặc độ ba thường đáp ứng với atropin, hoặc tạo nhịp thất tạm thời. Khi có dấu hiệu của tăng kích thích thất (nhất là khi có ngoại tâm thu), phải ngừng digitoxin. Các rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, ỉa chảy) thường là các triệu chứng đầu tiên của nhiễm độc digitoxin. Các triệu chứng này hết nhanh khi ngừng thuốc. Nhìn mờ, lú lẫn, ảo giác… đặc biệt ở người cao tuổi, phải nghĩ đến quá liều.
Hiện nay có một thuốc giải độc hữu hiệu khi bị ngộ độc digoxin hoặc digitoxin dưới dạng miễn dịch trị liệu kháng digitoxin. Kết quả thử nghiệm trên người lớn và trẻ em đã xác định hiệu lực và độ an toàn của liệu pháp với thuốc kháng digitoxin Fab trong điều trị ngộ độc digitoxin đe dọa tính mạng, gồm cả những trường hợp uống lượng lớn thuốc để tự vẫn (xem thêm "Quá liều và xử trí").

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Liều lượng cần phải điều chỉnh theo nhu cầu của từng người bệnh. Nồng độ điều trị của digitoxin trong huyết tương ở trạng thái ổn định có thể dao động từ 10 đến 35 nanogam/ml, liều cao hơn có thể gây nhiễm độc.
Nên dùng liều tấn công trong 1 - 2 ngày, sau đó chuyển sang liều duy trì. Cách khác có thể dùng liều "leo thang". Có mối liên quan giữa liều dùng và thể trọng. Thường uống thuốc hàng ngày vào cùng một thời điểm. Nhưng do thuốc thải trừ chậm, có thể điều hòa tổng mức digitoxin trong cơ thể bằng cách nghỉ thuốc một ngày mà không gây một sự thay đổi lớn của tổng hàm lượng thuốc trong cơ thể.
Phải giảm liều đối với người bị nhồi máu cơ tim cấp, giảm năng tuyến giáp, giảm kali huyết, tăng calci huyết và đối với người bệnh cao tuổi.
Liều lượng:
Người lớn: Liều uống 1 - 1,5 mg, chia thành nhiều liều nhỏ trong 24 giờ, nếu muốn làm ngấm nhanh digitalis; còn nếu muốn ngấm digitalis chậm, uống 200 microgam, ngày uống 2 lần trong 4 ngày.

Liều duy trì thông thường: 100 - 200 microgam/ngày; tuy vậy liều 100 microgam cho cách 1 ngày 1 lần có thể thỏa đáng.
Digitoxin có thể tiêm tĩnh mạch chậm khi nôn, hoặc không uống được. Liều duy trì: 70 - 100 microgam/ngày đã được dùng. Không nên tiêm bắp vì kích ứng.
Trẻ em: Kinh nghiệm và tài liệu về điều trị trẻ em bằng digitoxin rất hạn chế. Vì vậy nên điều trị trẻ em bằng digoxin.

Tương tác thuốc
Tránh phối hợp digitoxin với:
Muối calci tiêm tĩnh mạch: Nguy cơ rối loạn nhịp tim nặng, có thể gây tử vong.
Cỏ ban (*millepertuis*): Giảm digitoxin huyết, do tác dụng kích thích enzym của Cỏ ban.
Sultoprid: Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt gây xoắn đỉnh.
Phối hợp rất thận trọng do digitoxin:
Tăng tác dụng/độc tính:
Midodrin (thuốc giống giao cảm alpha): Tăng tác dụng làm chậm nhịp tim của midodrin, rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất và/hoặc trong thất.
Nồng độ/tác dụng của digitoxin có thể tăng do: Aminoquinolin (thuốc chống sốt rét); amiodaron; thuốc chống nấm (các dẫn xuất của azol; thuốc chống nấm toàn thân); atorvastatin; thuốc chẹn beta, calcitriol, thuốc chẹn calci (không phải dihydropyridin), carvedilol, conivaptan; cyclosporin, macrolid, milnacipran, nefazodon, thuốc chẹn thần kinh cơ, thuốc ức chế P-glycoprotein, thuốc lợi tiểu giữ kali, propafenon, thuốc ức chế protease, quinidin, quinin, ranolazin, spironolacton, telmisartan.
Giảm tác dụng:
Digitoxin có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của các thuốc chống ung thư (anthracyclin).
Nồng độ/tác dụng của digitoxin có thể bị giảm do: Các dẫn xuất của 5-ASA, acarbose, aminoglycosid, thuốc chống ung thư, anthracyclin, thuốc giữ acid mật (cholestyramin), kaolin, penicilamin, thuốc kích thích P-glycoprotein, thuốc lợi tiểu giữ kali, sucralfat.
Thức ăn chứa nhiều xơ (cám) hoặc thực phẩm giàu pectin có thể làm giảm hấp thu digitoxin qua đường uống. Duy trì lượng kali thỏa đáng trong chế độ ăn để giảm nguy cơ giảm kali huyết (giảm kali huyết làm tăng nguy cơ gây độc do digitoxin).

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ không quá 15 ^{o}C, tránh ánh sáng.
Digitoxin bị hấp phụ vào thủy tinh và chất dẻo khi ở trong dung dịch nước nhiều hơn khi ở trong dung dịch cồn 30%, hoặc trong huyết tương, hoặc trong nước tiểu.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng:
Rối loạn nhịp tim nặng, có thể gây tử vong: Tất cả các rối loạn về dẫn truyền và tính kích thích.
Rối loạn tiêu hóa (chán ăn, buồn nôn, nôn, ỉa chảy), nhức đầu, chóng mặt, nhìn thấy có màu vàng.
Xử trí:
Ngừng thuốc hoàn toàn (thường đủ để làm hết các triệu chứng). Nằm nghỉ. Không dùng thuốc chống loạn nhịp hoặc isoprenalin liều cao. Nếu nhịp chậm: Atropin, trong trường hợp kích thích quá mức cơ tim: Phenytoin, lidocain.
Nếu nhiễm độc rất nặng (1 lượng lớn): Chuyển bệnh viện chuyên khoa cấp cứu, rửa dạ dày sớm (dưới 3 giờ sau khi uống).
Sử dụng kháng thể đơn dòng đặc hiệu Fab.
Chú ý: Trong trường hợp quá liều, do mức độ cao của sự tái tuần hoàn ruột - gan của digitoxin, có thể giảm nhanh hơn nồng độ digitoxin trong cơ thể bằng cách cho người bệnh dùng cholestyramin hoặc than hoạt.

DIGOXIN

Tên chung quốc tế: Digoxin.

Mã ATC: C01AA05.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp tim, glycosid trợ tim.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc uống: Nang chứa dịch lỏng: 50 microgam, 100 microgam, 200 microgam.
Cồn ngọt: 50 microgam/ml (60 ml).
Viên nén: 125 microgam, 250 microgam, 500 microgam.
Thuốc tiêm: 100 microgam/ml (1 ml), 250 microgam/ml (2 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Digoxin là một glycosid trợ tim thu từ lá *Digitalis lanata*. Thuốc này hiện nay thường được dùng hơn digitoxin. Cả hai thuốc này đều có tác dụng dược lý giống nhau, nhưng khác nhau về đặc điểm dược động học.
Tác dụng chính của digoxin là làm tăng lực co bóp cơ tim (tác dụng co cơ tim dương tính) và làm tăng lưu lượng tim. Tăng tính co bóp cơ tim là do digoxin ức chế bơm Na^+/K^+ ATPase ở màng cơ tim làm cho sự trao đổi natri trong tế bào với kali ngoài tế bào nhằm cân bằng ion bị ức chế. Hậu quả là tăng calci nội bào do tăng đi vào tế bào qua kênh calci chậm và giảm hoạt động của bơm trao đổi natri - calci ra ngoài tế bào. Việc giữ calci nội bào tăng lên sẽ sử dụng nhiều hơn cho bộ máy co cơ, làm tăng co cơ. Digoxin làm giảm tính dẫn truyền của tim, đặc biệt là dẫn truyền qua nút nhĩ thất. Digoxin cũng có tác dụng trực tiếp lên cơ trơn mạch máu và có tác dụng gián tiếp trên hệ thần kinh tự chủ, và đặc biệt gây tăng hoạt tính thần kinh đối giao cảm. Giảm hoạt tính thần kinh giao cảm. Tăng tính kích thích sợi cơ tim ở liều cao trên liều điều trị do rút ngắn thời gian trơ, tăng tính tự động tế bào.
Trong suy tim, lưu lượng tim tăng là nhờ tác dụng co cơ dương tính và tác dụng ngoài tim (giảm hoạt tính hệ thần kinh giao cảm) dẫn đến giảm tiền gánh và hậu gánh.
Digoxin cải thiện được các triệu chứng của suy tim, tăng dung nạp với gắng sức, giảm tỷ lệ nhập viện nhưng không giảm được tỷ lệ tử vong. Digoxin được dành cho người suy tim có rung nhĩ và một số suy tim có nhịp xoang mặc dù đã dùng thuốc ức chế men chuyển, chẹn beta và lợi tiểu.
Dược động học
Hấp thu: Sau khi uống 1 viên nén hoặc cồn ngọt, khoảng 60 - 85% liều được hấp thu. Viên nang hấp thu khoảng 90 - 100%. Hấp thu chủ yếu ở ruột non. Thức ăn làm chậm tốc độ hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. Tuy vậy, hấp thu digoxin giảm khi uống đồng thời vào bữa ăn nhiều xơ. pH dạ dày không ảnh hưởng đến hấp thu. Hấp thu thuốc ở ruột có thể bị ảnh hưởng nếu người bệnh bị kém hấp thu, tuy nhiên cắt dạ dày một phần hoặc nối tắt hồi hỗng tràng không ảnh hưởng nhiều đến hấp thu. Với một liều cụ thể digoxin, nồng độ thuốc trong huyết tương thay đổi giữa các người bệnh và nồng độ thuốc có thể có tác dụng điều trị cho người này nhưng lại có tác dụng độc đối với người kia.
Tỷ lệ nồng độ digoxin ở cơ tim đối với nồng độ huyết tương thường không thay đổi ở từng người bệnh. Hấp thu digoxin ở cơ tim ở bất cứ nồng độ nào trong huyết tương cũng gần gấp đôi ở trẻ em so với người lớn. Nếu phải định lượng nồng độ thuốc trong huyết tương, phải lấy mẫu máu ít nhất 6 - 8 giờ sau liều hằng ngày và nên lấy

ngay trước liều hằng ngày tiếp đó. Nồng độ điều trị của digoxin trong huyết tương ở người lớn thường là 0,5 - 2 nanogam/ml. Ở một số người bệnh bị rung nhĩ để làm chậm nhịp thất, có thể cần phải đến nồng độ ổn định 2 - 4 nanogam/ml trong huyết tương.Ở người lớn, nồng độ digoxin ổn định trong huyết tương gây độc thường là trên 2 nanogam/ml (nhưng không phải bao giờ cũng gây độc). Ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ có thể dung nạp được nồng độ digoxin trong huyết tương cao hơn so với người lớn, nhưng nồng độ huyết tương cao hơn 2 nanogam/ml không thêm được lợi ích nào. Một số nhà lâm sàng cho rằng nồng độ ổn định 1,1 - 1,7 nanogam/ml trong huyết tương thường cho tác dụng điều trị thỏa đáng. Không được dùng duy nhất một định lượng nồng độ digoxin trong huyết tương để chỉnh liều, mà phải phân tích trong toàn cảnh lâm sàng.

Sau khi uống 1 liều 500 - 700 microgam dùng dạng viên, cồn ngọt hoặc nang, thuốc bắt đầu tác dụng khoảng 0,5 - 2 giờ và tác dụng tối đa 1- 4 giờ. Tác dụng dược lý có thể kéo dài 3 - 4 ngày sau khi ngừng thuốc ở người đã ngấm digitan.

Phân bố: Ở nồng độ điều trị trong huyết tương, khoảng 20 - 30% digoxin trong máu gắn vào protein huyết tương. Ở người suy thận nặng, thể tích phân bố digoxin nhỏ hơn so với người bình thường. Digoxin được phân bố rộng rãi trong các mô cơ thể, nồng độ cao nhất thấy ở tim, thận, ruột, dạ dày, gan, cơ xương. Nồng độ thấp nhất ở huyết tương và não. Ở cơ tim, digoxin tìm thấy ở hệ thống sarcolemma-T gắn vào một thụ thể (có thể là $Na^+.K^+$.ATPase). Chỉ một lượng nhỏ digoxin được phân bố vào mỡ. Digoxin qua nhau thai. Ở nữ mang thai đã ngấm digitan do dùng digoxin, nồng độ digoxin trong huyết tương mẹ và thai nhi bằng nhau. Nồng độ digoxin trong huyết tương mẹ và sữa tương tự.

Thải trừ:

Nửa đời (phân bố) ban đầu digoxin khoảng 30 phút sau khi tiêm tĩnh mạch ở người bệnh có chức năng thận bình thường và suy.

Nửa đời thải trừ ở người có chức năng thận bình thường: 34 - 44 giờ, kéo dài ở người suy thận 4,5 ngày hoặc lâu hơn. Kéo dài ở người giảm năng giáp và giảm ở người tăng năng giáp, không thay đổi ở người có lỗ dò mật.

Chuyển hóa: Ở phần lớn người bệnh, chỉ một lượng nhỏ digoxin được chuyển hóa, nhưng mức độ chuyển hóa thay đổi. Một số chuyển hóa được coi là ở gan, nhưng digoxin rõ ràng được chuyển hóa do vi khuẩn ở trong lòng đại tràng sau khi uống và có khả năng đào thải qua mật sau khi tiêm tĩnh mạch. Mức độ chuyển hoá do vi khuẩn ở đại tràng sau khi uống tỏ ra tỷ lệ nghịch với sinh khả dụng của chế phẩm. Digoxin bị tách từng bước phần đường để tạo thành digoxigenin-bisdigitoxosid, digoxigenin-monodigitoxosid và digoxi-genin; các chất chuyển hóa này có hoạt tính giảm dần đối với tim. Digoxigenin về sau epime hóa và/hoặc liên hợp để tạo thành các hợp chất không có hoạt tính đối với tim. Digoxin cũng bị khử vòng lacton để tạo thành dihydrodigoxin, chất này cũng từng bước bị tách phần đường để tạo thành dihydrodigoxigenin-bisdigitoxosid, dihydrodigoxigenin-monodigitoxosid và dihydrodi-goxigenin; các chất chuyển hóa này không có hoạt tính đối với tim. Ở khoảng 10% người bệnh dùng digoxin, khoảng hơn 40% thuốc bài tiết vào nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa. Do viên nang hấp thu nhanh và nhiều, nên dùng có thể giảm thiểu tạo thành các chất chuyển hóa ở các người bệnh này.

Digoxin bài tiết chủ yếu vào nước tiểu, chủ yếu dưới dạng thuốc không chuyển hóa, do lọc cầu thận và tiết tích cực qua ống thận; cũng có thể xảy ra tái hấp thu ống thận. Ở đa số người bệnh, một lượng nhỏ chất chuyển hóa cũng được bài tiết vào nước tiểu, nhưng ở một số người bệnh, khoảng 40% thuốc hoặc hơn đào thải vào nước tiểu là chất chuyển hóa. Ở người khỏe mạnh, khoảng 50 - 70% liều digoxin tiêm tĩnh mạch đào thải không chuyển hóa vào nước tiểu. Một lượng nhỏ chất chuyển hóa có hoạt tính đối với tim và digoxin không chuyển hóa cũng được bài tiết vào mật và phân. Ở người suy thận, đào thải digoxin và các chất chuyển hóa tăng trong phân.

Chuyển hóa và bài tiết digoxin không thay đổi rõ ở người bị bệnh gan có chức năng thận bình thường.

Chỉ định

Suy tim.

Loạn nhịp nhanh trên thất (cuồng nhĩ, rung nhĩ, nhịp nhanh trên thất).

Chống chỉ định

Blốc nhĩ thất độ 3, blốc nhĩ - thất độ 2; loạn nhịp trên thất do hội chứng Wolff - Parkinson - White đặc biệt khi có kèm rung nhĩ vì có nguy cơ gây rung thất hoặc nhịp nhanh thất; bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn (trừ khi có đồng thời rung nhĩ và suy tim, nhưng phải thận trọng). Phải thận trọng cao độ bằng giám sát điện tâm đồ (ĐTĐ) nếu người bệnh có nguy cơ cao tai biến tim phải điều trị.

Loạn nhịp nhanh thất hoặc rung thất; viêm cơ tim. Viêm màng tim co thắt (trừ phi để kiểm soát rung nhĩ hoặc cải thiện suy tim nhưng phải thận trọng). Hội chứng tăng cảm xoang cảnh. Hội chứng nhịp nhanh nhịp chậm.

Thận trọng

Digoxin dễ gây độc và có thể do tăng nồng độ trong huyết tương hoặc do tăng tính nhạy cảm với digoxin. Hầu hết các thay đổi xấu trong tình trạng tim và tuần hoàn đều có thể làm tăng tính nhạy cảm với digoxin, do đó phải thận trọng khi dùng digoxin cho tất cả người bệnh bị bệnh tim mạch. Phải chú ý đến các dấu hiệu sớm nhiễm độc digoxin và tần số tim thường phải duy trì trên 60 lần/phút. Nhiễm độc cũng có thể do dùng liều tấn công quá nhanh và do thuốc tích lũy do dùng liều duy trì, cũng như cơ thể bị ngộ độc cấp. Ngay cả khi tiêm thuốc tĩnh mạch, phải mất một số giờ mới có đáp ứng, nên vẫn còn nhịp nhanh không phải là lý do để vượt quá liều tiêm tĩnh mạch đã được khuyến cáo.

Phải dùng digoxin thận trọng cho người bị blốc nhĩ thất độ I, vì có thể gây ra blốc tim hoàn toàn. Cũng phải thận trọng trong các rối loạn nút xoang, viêm cơ tim (như viêm tim do thấp tim), trong nhồi máu cơ tim cấp, suy tim giai đoạn cuối, và trong các bệnh phổi nặng, do tính nhạy cảm của cơ tim tăng đối với digoxin. Digoxin cũng có thể làm tăng tính loạn nhịp ở người được sốc điện và phải ngừng digoxin 1 - 2 ngày trước khi khử rung nếu có thể. Nếu đánh sốc điện là thiết yếu và digoxin đã cho, phải đánh sốc điện với năng lượng thấp.

Mất cân bằng điện giải cũng như loạn năng giáp có thể tác động đến tính nhạy cảm với digoxin. Tác dụng của digoxin tăng lên do giảm kali huyết, giảm magnesi huyết, tăng calci huyết, giảm oxy mô và giảm năng giáp, và liều lượng digoxin có thể cần phải giảm cho tới khi các biểu hiện trên được điều trị. Tăng năng giáp có thể làm giảm tác dụng của digoxin.

Digoxin phải thận trọng dùng cho người bệnh đã dùng thuốc này hoặc một glycosid trợ tim khác trong vòng 2 - 3 tuần trước. Có thể phải giảm liều.

Thường phải giảm liều và đo nồng độ digoxin trong huyết tương ở người suy chức năng thận, người cao tuổi và trẻ sơ sinh.

Thời kỳ mang thai

Không có tư liệu về nguy cơ gây độc hại đối với thai, mặc dù digitalis đã được dùng từ lâu. Việc sử dụng được coi là an toàn, và khi cần cải thiện tuần hoàn, có thể dùng digitalis ở người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Digoxin được phân bố vào sữa người, nhưng với liều điều trị bình thường không chắc có nguy cơ tác dụng trên trẻ nhỏ bú sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

5 - 30% người bệnh dùng digoxin có ADR. Những ADR này do quá liều hoặc do kết quả của mất cân bằng điện giải ở người bệnh. Thay đổi cân bằng acid/base cũng có thể làm tăng nguy cơ ADR.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Nhịp tim chậm xoang, blốc nhĩ - thất, blốc xoang nhĩ, ngoại tâm thu nhĩ hoặc nút, loạn nhịp thất, nhịp đôi, nhịp ba, nhịp nhanh nhĩ với blốc nhĩ - thất.

Hệ thần kinh trung ương: Ngủ lơ mơ, nhức đầu, mệt mỏi, ngủ lịm, chóng mặt, mất phương hướng.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng kali huyết với ngộ độc cấp.

Tiêu hóa: Không dung nạp thức ăn, đau bụng, ỉa chảy.

Thần kinh - cơ và xương: Đau dây thần kinh.

Mắt: Nhìn mờ, vòng sáng, nhìn vàng hoặc xanh lá cây, nhìn đôi, sợ ánh sáng, ánh sáng lóe lên.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Với những ADR điện sinh lý thường gặp, chỉ cần điều chỉnh liều và theo dõi bằng biện pháp thích hợp. Nhịp xoang chậm, ngừng xoang, hoặc blốc nhĩ - thất độ hai hoặc độ ba thường đáp ứng với atropin, nếu cần tạo nhịp thất tạm thời. Khi có dấu hiệu của tăng kích thích thất (nhất là khi có ngoại tâm thu), phải ngừng digoxin. Các rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, ỉa chảy) thường là các triệu chứng đầu tiên của nhiễm độc digoxin. Các triệu chứng này hết nhanh khi ngừng thuốc. Nhìn mờ, lú lẫn, ảo giác… đặc biệt ở người cao tuổi, phải nghĩ đến quá liều.

Hiện nay có một thuốc giải độc hữu hiệu khi bị ngộ độc digoxin hoặc digitoxin dưới dạng miễn dịch trị liệu kháng digoxin. Kết quả thử nghiệm trên người lớn và trẻ em đã xác định hiệu lực và độ an toàn của liệu pháp với thuốc kháng digoxin Fab trong điều trị ngộ độc digoxin đe dọa tính mạng, gồm cả những trường hợp uống lượng lớn thuốc để tự vẫn (xem thêm mục Quá liều và xử trí).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Digoxin thường dùng qua đường uống: Ngày uống 1 lần. Đối với trẻ nhỏ và trẻ < 10 tuổi, nhà sản xuất khuyến cáo chia thành liều nhỏ. Nếu không uống được và cần tác dụng điều trị nhanh, có thể tiêm tĩnh mạch và chuyển ngay sang uống nếu có thể. Thuốc tiêm tĩnh mạch được pha loãng tiêm trong vòng ít nhất 5 phút hoặc pha loãng với một thể tích gấp 4 lần hoặc hơn nước cất vô khuẩn để tiêm hoặc dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% tiêm trong vòng ít nhất 5 phút. Dùng một thể tích dung môi ít hơn có thể gây kết tủa. Không nên tiêm nhanh vì có thể gây co thắt mạch máu toàn thân và động mạch vành. Sau khi tiêm tĩnh mạch, không được tráng bơm tiêm bằng dung dịch truyền. Không tiêm bắp vì kích ứng tại chỗ.

Liều lượng

Digoxin có chỉ số điều trị thấp. Liều thường dùng là liều trung bình đòi hỏi phải thay đổi nhiều, tùy theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bệnh, trạng thái chung, tình trạng tim mạch, chức năng thận, trọng lượng và tuổi của người bệnh, bệnh kèm theo, thuốc đang dùng và các yếu tố khác làm thay đổi dược động hoặc dược lý của digoxin, và nồng độ của digoxin trong huyết tương.

Phải chú ý đến sự khác nhau giữa sinh khả dụng của các thuốc tiêm và uống khi chuyển từ đường dùng này qua đường dùng kia. Khi chuyển từ uống (viên hoặc cồn ngọt) hoặc tiêm bắp sang tiêm tĩnh mạch, liều digoxin phải giảm khoảng 20 - 25%. Khi chuyển từ viên hoặc cồn ngọt hoặc tiêm bắp sang viên nang, liều digoxin phải giảm khoảng 20%.

Khi điều trị digoxin, phải theo dõi điện tâm đồ**.** Liều digoxin phải giảm ở người bị giảm kali huyết, giảm năng giáp, tổn thương cơ tim rộng hoặc rối loạn dẫn truyền, người cao tuổi, đặc biệt người có bệnh động mạch vành. Liều digoxin phải được chú ý đặc biệt khi người bệnh đang dùng đồng thời quinidin, vì độ thanh thải và thể tích phân bố của digoxin có thể bị giảm.

Suy tim sung huyết ở người lớn: Có hai cách cho digoxin (nhanh hay chậm) nhưng đều đạt được một tổng lượng digoxin tích lũy trong cơ thể.

Đạt nhanh nồng độ digoxin thích hợp: Liều tấn công dựa trên dự kiến lượng tích lũy digoxin cao nhất trong cơ thể, sau đó liều duy trì hàng ngày (tính theo % liều tấn công). Lượng tích lũy digoxin đỉnh 8 - 12 microgam/kg thường cho tác dụng điều trị với nguy cơ độc tính tối thiểu ở đa số người bệnh suy tim sung huyết, có nhịp xoang bình thường và chức năng thận bình thường.

Đạt chậm nồng độ digoxin thích hợp: Bắt đầu bằng 1 liều duy trì hàng ngày thích hợp, liều này làm cơ thể tích lũy digoxin chậm. Nồng độ ổn định digoxin trong huyết thanh đạt được trong khoảng bằng 5 lần nửa đời của thuốc đối với từng người bệnh; tùy theo chức năng thận, có thể phải mất 1 - 3 tuần.

Người lớn:

Uống tổng liều tấn công 0,75 - 1,5 mg digoxin.

Cho liều đầu tiên: 1/2 tổng liều tấn công, sau đó cho 1/4 tổng liều tấn công mỗi lần trong 2 lần sau, cách nhau 6 - 8 giờ, nhưng trước mỗi lần cho liều thêm, phải đánh giá cẩn thận đáp ứng lâm sàng của người bệnh. Khi đáp ứng lâm sàng đòi hỏi phải thay đổi tổng liều tấn công đã tính, thì liều duy trì phải dựa vào liều thực sự đã dùng. Có thể làm điện tim đồ 6 giờ sau mỗi liều để đánh giá tiềm năng nhiễm độc.

Tiêm tĩnh mạch: Tổng liều tấn công: 0,5 - 1 mg. Cách cho như trên.

Liều duy trì: Uống 0,125 - 0,5 mg/ngày. Liều duy trì thông thường 125 - 250 microgam/ngày, nhưng cũng có thể dao động từ 62,5 - 500 microgam/ngày.

Đối với suy tim nhẹ, không cần thiết phải dùng liều tấn công, có thể đạt chậm nồng độ digoxin thích hợp bằng cách dùng liều 250 microgam ngày uống 1 hoặc 2 lần.

Rung hoặc cuồng động nhĩ:

Đạt nhanh nồng độ digoxin thích hợp: Uống 0,75 - 1,5 mg trong 24 giờ, chia thành liều nhỏ.

Liều duy trì, uống: (tùy theo chức năng thận và liều tấn công đầu tiên): 125 - 250 microgam/ngày.

Liều tấn công cấp cứu (truyền tĩnh mạch nhưng ít khi cần thiết): 0,75 - 1,00 mg trong ít nhất 2 giờ, sau đó dùng liều duy trì bằng đường uống ngày sau.

Trẻ em: Loạn nhịp trên thất và suy tim mạn

Uống:

Sơ sinh dưới 1,5 kg: Ban đầu 25 microgam/kg chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 4 - 6 microgam/kg/ngày, chia làm 1 - 2 lần.

Sơ sinh 1,5 - 2,5 kg: Ban đầu 30 microgam/kg chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 4 - 6 microgam/kg/ngày, chia làm 1 - 2 lần.

Sơ sinh > 2,5 kg: Ban đầu 45 microgam/kg chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 10 microgam/kg/ngày chia làm 1 - 2 lần.

Trẻ em 1 tháng đến 2 năm: Ban đầu 45 microgam/kg, chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 10 microgam/kg/ngày chia làm 1 - 2 lần.

Trẻ em 2 - 5 tuổi: Ban đầu 35 microgam/kg, chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 10 microgam/kg/ngày chia làm 1 - 2 lần.

Trẻ em 5 - 10 tuổi: Ban đầu 25 microgam/kg (tối đa 750 microgam), chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 6 microgam/kg/ngày (tối đa 250 microgam/ngày) chia làm 1 - 2 lần.

Trẻ 10 - 18 tuổi: Ban đầu 0,75 - 1,5 mg chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 62,5 - 250 microgam/ngày, chia làm 1 - 2 lần (liều cao hơn có thể cần).

Tiêm truyền tĩnh mạch (ít khi cần thiết):
Sơ sinh dưới 1,5 kg: Ban đầu 20 microgam/kg chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 4 - 6 microgam/kg/ngày chia làm 1 - 2 lần.
Sơ sinh 1,5 - 2,5 kg: Ban đầu 30 microgam/kg chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 4 - 6 microgam/kg/ngày chia làm 1 - 2 lần.
Sơ sinh > 2,5 kg: Ban đầu 35 microgam/kg chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 10 microgam/kg/ngày chia làm 1 - 2 lần.
Trẻ 1 tháng - 2 tuổi: Ban đầu 35 microgam/kg chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 10 microgam/kg/ngày, chia làm 1 - 2 lần.
Trẻ 2 - 5 tuổi: Ban đầu 35 microgam/kg chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 10 microgam/kg/ngày chia làm 1 - 2 lần.
Trẻ em 5 - 10 tuổi: Ban đầu 25 microgam/kg chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 6 microgam/kg/ngày (tối đa 250 microgam/ngày) chia làm 1 - 2 lần.
Trẻ 10 - 18 tuổi: Ban đầu 0,5 - 1 mg chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 62,5 - 250 microgam/kg/ngày chia làm 1 - 2 lần.
Người cao tuổi: Phải giảm liều, đặc biệt ở người có bệnh động mạch vành. Từ 70 tuổi trở lên, liều duy trì thường bắt đầu 125 microgam ngày 1 lần (uống dạng viên).
Suy gan: Không cần điều chỉnh liều, nếu chức năng thận bình thường.
Suy thận:
Cl_{Cr} 10 - 50 ml/phút: Cho 25 - 75% liều hoặc cách 36 giờ/liều.
Cl_{Cr} < 10 ml/phút: Cho 10 - 20% liều hoặc cách 48 giờ/liều.
Giảm liều tấn công khoảng 50%.
Không thẩm phân được: (0 - 5%).
Thay đổi từ digitoxin sang digoxin:
Trong tuần thứ nhất, sau khi ngừng digitoxin, chỉ dùng nửa liều duy trì digoxin. Nếu không, sẽ có nguy cơ quá liều và ngộ độc, vì digitoxin có nửa đời thải trừ rất chậm. Sau một tuần đã dùng nửa liều duy trì, dùng digoxin với liều duy trì đầy đủ hàng ngày, bắt đầu từ đầu tuần thứ hai, sau khi ngừng digitoxin.

Tương tác thuốc
Tránh phối hợp digoxin với:
Muối calci tiêm tĩnh mạch: Nguy cơ rối loạn nhịp tim nặng, có thể gây tử vong.
Cỏ ban (*millepertuis*): Giảm digoxin huyết, do tác dụng kích thích enzym của Cỏ ban.
Sultoprid: Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt gây xoắn đỉnh.
Phối hợp rất thận trọng do digoxin:
Tăng tác dụng/độc tính:
Midodrin (thuốc giống giao cảm alpha): Tăng tác dụng làm chậm nhịp tim của midodrin, rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất và/hoặc trong thất.
Nồng độ/tác dụng của digoxin có thể tăng do: Aminoquinolin (thuốc chống sốt rét); amiadaron; thuốc chống nấm (các dẫn xuất của azol; thuốc chống nấm toàn thân); atorvastatin; thuốc chẹn beta, calcitriol, thuốc chẹn calci (không phải dihydropyridin), carvedilol, conivaptan; cyclosporin, macrolid, milnacipran, nefazodon, thuốc chẹn thần kinh cơ, thuốc ức chế P-glycoprotein, thuốc lợi tiểu giữ kali, propafenon, thuốc ức chế protease, quinidin, quinin, ranolazin, spironolacton, telmisartan.
Giảm tác dụng:
Digoxin có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của các thuốc chống ung thư (anthracyclin).
Nồng độ/tác dụng của digoxin có thể bị giảm do: Các dẫn xuất của 5-ASA, acarbose, aminoglycosid, thuốc chống ung thư (anthracyclin), thuốc giữ acid mật (cholestyramin), kaolin, penicilamin, thuốc kích thích P-glycoprotein, thuốc lợi tiểu giữ kali, sucralfat.
Thức ăn chứa nhiều xơ (cám) hoặc thực phẩm giàu pectin có thể làm giảm hấp thu digoxin qua đường uống. Duy trì lượng kali thỏa đáng trong chế độ ăn để giảm nguy cơ giảm kali huyết (giảm kali huyết làm tăng nguy cơ gây độc do digoxin).

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản chế phẩm digoxin ở nhiệt độ 15 - 25 ºC và tránh ánh sáng. Dung dịch pha loãng digoxin phải được dùng ngay.

Tương kỵ
Thuốc tiêm digoxin tương hợp với phần lớn các dịch truyền tĩnh mạch. Trước khi tiêm tĩnh mạch, phải pha loãng thuốc tiêm digoxin với thể tích ít nhất gấp 4 lần bằng nước cất vô khuẩn để tiêm, dịch truyền dextrose 5%, hoặc dịch truyền natri clorid 0,9%; nếu thể tích dịch pha loãng ít, dưới 4 lần, có thể gây tủa digoxin.

Quá liều và xử trí
Điều trị quá liều: Ngừng digoxin (thường chỉ cần ngừng digoxin nếu các triệu chứng không nghiêm trọng); dùng than hoạt, cholestyramin, hoặc colestipol để thúc đẩy thanh thải glycosid; dùng muối kali nếu có giảm kali huyết và giảm chức năng thận, nhưng không dùng nếu có tăng kali huyết hoặc blốc tim hoàn toàn, trừ khi những triệu chứng này có liên quan với nhịp tim nhanh trên thất. Những thuốc khác dùng điều trị loạn nhịp do ngộ độc digoxin là lidocain, procainamid, propranolol, và phenytoin. Tạo nhịp thất có thể tạm thời có tác dụng tốt trong trường hợp blốc tim nặng. Dùng một tác nhân chelat (ví dụ, EDTA), có tác dụng gắn kết calci, để điều trị loạn nhịp do ngộ độc digoxin, do giảm kali huyết, hoặc tăng calci huyết.
Khi quá liều digoxin đe dọa tính mạng, tiêm tĩnh mạch thuốc Fab miễn dịch kháng digoxin (từ cừu). Một lọ chứa 40 mg Fab miễn dịch với digoxin (từ cừu) có thể gắn kết khoảng 0,6 mg digoxin.

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

Tên thương mại
DigoxineQualy.

DIHYDROERGOTAMIN

Tên chung quốc tế: Dihydroergotamine.

Mã ATC: N02CA01.

Loại thuốc: Chống đau nửa đầu/hủy giao cảm alpha (alpha-adrenolytic).

Dạng thuốc và hàm lượng
Dùng muối mesylat hoặc tartrat.
Viên nén 1 mg, 5 mg.
Viên nén giải phóng kéo dài 2 mg.
Nang giải phóng kéo dài 2,5 mg, 5 mg.
Dung dịch uống 2 mg/ml.
Dung dịch xịt mũi định liều 4 mg/ml; 0,5 mg/1 lần xịt.
Dung dịch tiêm 1 mg/ml, 2 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Dihydroergotamin là ergotamin (alcaloid của nấm cựa gà) được hydro hóa, có tác dụng dược lý phức tạp. Thuốc có ái lực với cả hai thụ thể alpha-adrenergic và thụ thể serotoninergic, do đó vừa có tác dụng kích thích (liều điều trị) vừa ức chế (liều cao).
Trong giảm huyết áp thế đứng, dihydroergotamin có tác dụng chọn lọc gây co mạch các mạch chứa (tĩnh mạch, tiểu tĩnh mạch) mà hầu như không có tác dụng đến các mạch cản (động mạch, tiểu động

mạch). Tăng trương lực tĩnh mạch dẫn tới phân phối lại máu, do vậy sẽ ngăn tích máu quá nhiều ở tĩnh mạch.

Trong bệnh đau nửa đầu, lúc đầu, thuốc có tác dụng bù lại mức thiếu serotonin trong huyết tương. Sau đó, do kích thích tác dụng của serotonin nên đã chống lại mất trương lực của hệ mạch ngoài sọ, đặc biệt là hệ mạch cảnh đã bị giãn.

Dược động học

Sinh khả dụng của thuốc khi dùng đường uống rất thấp, khoảng 1%, do thuốc hấp thu không hoàn toàn từ đường tiêu hóa và bị chuyển hóa qua gan lần đầu rất mạnh. Sinh khả dụng theo đường xịt mũi là 43%. Nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương đạt được khoảng 1 - 2 giờ sau khi uống, khoảng 30 phút sau khi tiêm bắp, khoảng 15 - 45 phút sau khi tiêm dưới da và khoảng 45 - 55 phút sau khi xịt mũi. Tác dụng chống đau nửa đầu xuất hiện khoảng 15 - 30 phút sau khi tiêm bắp và kéo dài khoảng 3 - 4 giờ.

Dihydroergotamin liên kết với protein huyết tương khoảng 90 - 95%. Thể tích phân bố biểu kiến khoảng 14,5 lít/kg.

Thuốc chuyển hóa chủ yếu qua gan (96 - 99%). Chất chuyển hóa chính là 8'-β-hydroxydihydroergotamin có hoạt tính và đạt nồng độ trong huyết tương cao hơn chất mẹ. Thuốc được thải trừ chủ yếu bằng đường mật vào phân, dưới dạng các chất chuyển hóa, khoảng 5 - 10% thải trừ qua nước tiểu. Độ thanh thải tổng cộng của thuốc là 1,5 lít/phút. Thuốc thải trừ theo 2 pha với nửa đời thải trừ lần lượt là 1 - 2 giờ và 22 - 32 giờ.

Chỉ định

Đau đầu do vận mạch:

Cơn đau nửa đầu (migraine) có hoặc không có triệu chứng báo trước ở người trưởng thành: Dùng theo đường tiêm hoặc xịt mũi cho những bệnh nhân bị cơn đau vừa và nặng mà điều trị bằng các thuốc giảm đau ngoại vi và giảm đau trung ương không có hiệu quả.

Cơn đau đầu kiểu cụm (cluster headache).

Hạ huyết áp tư thế.

Dự phòng huyết khối tắc tĩnh mạch: Dùng phối hợp với heparin liều thấp để ngăn ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi ở bệnh nhân phải phẫu thuật lớn ở bụng, lồng ngực, khung chậu hoặc thay thế khớp gối.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với alcaloid nấm cựa gà. Người bị bệnh tim thiếu máu cục bộ (như đau thắt ngực, tiền sử bị nhồi máu cơ tim, đã từng bị thiếu máu cục bộ thoáng qua), co thắt động mạch vành (ví dụ như đau thắt ngực Prinzmetal), tăng huyết áp không kiểm soát được, bệnh động mạch ngoại vi, động mạch vành (đặc biệt cơn đau thắt ngực không ổn định), nhiễm khuẩn huyết, suy gan hoặc suy thận nặng, bệnh nhân sau khi phẫu thuật mạch. Chứng đau nửa đầu vùng nền não hoặc liệt nửa người.

Phụ nữ mang thai, phụ nữ cho con bú.

Chống chỉ định dùng phối hợp với các chất gây co mạch ngoại vi hoặc trung ương hoặc các thuốc ức chế mạnh cytochrom P_{450} 3A4.

Không sử dụng cho bệnh nhân điều trị bằng chất đồng vận thụ thể 5-HT1 (ví dụ sumatriptan) hoặc alcaloid nấm cựa gà (ví dụ ergotamin, methysergid) trong 24 giờ trước đó.

Bệnh nhân suy gan nặng hoặc suy thận nặng.

Thận trọng

Dihydroergotamin giống như alcaloid nấm cựa gà khác có thể gây co thắt mạch kể cả đau thắt ngực nhưng ít gặp hơn nhiều. Tác dụng này thường liên quan đến liều dùng. Tuy nhiên có một số người bệnh có thể nhạy cảm với thuốc.

Phản ứng co thắt mạch biểu thị ở co mạnh động mạch, sinh ra các dấu hiệu và triệu chứng của thiếu máu cục bộ mạch ngoại vi (ví dụ đau cơ, mất cảm giác, lạnh đầu chi, xanh nhợt và tím ngón chân, tay), đau thắt ngực hoặc hội chứng bất thường như thiếu máu cục bộ mạc treo ruột. Vì co thắt mạch kéo dài có thể gây hoại tử hoặc chết, nếu có dấu hiệu và triệu chứng của co mạch phải ngừng tiêm thuốc ngay.

Chỉ nên dùng dihydroergotamin cho các loại đau nửa đầu do vận mạch; thuốc không có tác dụng trong các loại đau đầu khác và thuốc không có tính chất giảm đau. Khi dùng thuốc, người bệnh nên báo ngay bác sĩ điều trị khi có các dấu hiệu sau đây: Mất cảm giác hay đau nhói đầu ngón chân, tay, đau cơ cánh tay, cẳng chân, yếu cơ chi dưới, đau ngực, nhịp tim chậm hoặc nhanh nhất thời, sưng, ngứa.

Không sử dụng dihydroergotamin để điều trị dự phòng đau nửa đầu.

Hiệu quả và độ an toàn của thuốc ở trẻ em chưa được xác lập.

Thời kỳ mang thai

Một lượng nhỏ dihydroergotamin qua nhau thai. Thuốc gây co thắt tử cung, giảm lưu lượng máu cung cấp cho thai nhi, vì vậy chống chỉ định cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc nấm cựa gà ức chế tiết prolactin. Dihydroergotamin bài tiết vào sữa mẹ, có thể gây nôn, ỉa chảy, mạch yếu, huyết áp không ổn định cho trẻ nhỏ, do vậy không được cho con bú trong khi dùng dihydroergotamin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Mạch ngoại vi: Chân bị chuột rút, đau nhức.

Tại chỗ đưa thuốc (dùng dạng xịt mũi): Kích ứng mũi họng (nghẹt mũi, khô mũi, chảy nước mũi, mất cảm giác, chảy máu cam, cảm giác nhức nhối, đau, rối loạn vị giác).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Toàn thân: Chóng mặt, lo âu, ra mồ hôi nhiều.

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Da: Ban, đỏ bừng.

Hô hấp: Khó thở.

Tuần hoàn: Co thắt mạch, tăng huyết áp.

Khác: Dị cảm, xơ hóa màng phổi và màng bụng (điều trị kéo dài).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Nhồi máu cơ tim và tai biến mạch máu não.

Liều lượng và cách dùng

Đau đầu do vận mạch: Để có tác dụng tốt nhất trong đau đầu do vận mạch phải dùng thuốc ngay khi bắt đầu có triệu chứng đầu tiên rõ rệt (nghĩa là trong giai đoạn tiền triệu: nếu có một triệu chứng hoặc lúc bắt đầu cơn đau). Lượng thuốc cần dùng, tốc độ và mức độ giảm đau liên quan trực tiếp đến dùng thuốc sớm hay muộn. Sau khi dùng liều khởi đầu, người bệnh cần nằm nghỉ và thư giãn trong phòng tối, yên tĩnh.

Tiêm: Để điều trị cơn đau đầu cấp tính ở người lớn, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da 1 mg, sau đó cách 1 giờ tiêm 1 mg cho đến khi cơn đau thuyên giảm hoặc tổng liều dùng là 3 mg trong 24 giờ. Nếu muốn có tác dụng nhanh hơn, có thể tiêm tĩnh mạch: tiêm chậm 1 mg trong 3 - 4 phút, 1 giờ sau tiêm thêm 1 mg nếu cần. Liều tiêm tĩnh mạch không được vượt quá 2 mg trong 24 giờ, và không được dùng lại trong vòng 4 ngày. Tổng liều dùng theo đường tiêm mỗi tuần không quá 6 mg.

Xịt mũi: Để điều trị cơn đau đầu cấp tính ở người lớn, khởi đầu với liều 0,5 mg, ứng với một lần xịt vào mỗi lỗ mũi, lặp lại sau 15 phút để tổng liều dùng là 2 mg. Liều dùng theo đường xịt mũi cho một cơn đau cấp không được vượt quá 2 mg. Không dùng thuốc dài ngày theo đường dùng này.

Hạ huyết áp tư thế:
Tiêm: Tiêm tĩnh mạch 10 microgam/kg/ngày hoặc tiêm bắp 0,5 - 1 mg/ngày.
Uống: Liều thông thường là 10 mg/ngày, chia làm nhiều lần, uống ngay trước bữa ăn. Có thể dùng tới 40 - 60 mg/ngày.
Dự phòng huyết khối tắc tĩnh mạch:
Dùng liều 500 microgam, phối hợp với heparin 5 000 đơn vị, cả hai tiêm dưới da 2 giờ trước khi tiến hành phẫu thuật. Sau đó cứ mỗi 8 đến 12 giờ tiêm một lần, trong 5 đến 7 ngày tùy thuộc vào nguy cơ sinh huyết khối.

Tương tác thuốc
Các thuốc ảnh hưởng tới chuyển hóa của enzym gan: Các thuốc ức chế cytochrom P_{450} (CYP) 3A4 như thuốc ức chế protease và các kháng sinh macrolid làm giảm hoạt tính chuyển hóa của các enzym gan. Dihydroergotamin chuyển hóa kém nên tích tụ lại trong cơ thể làm tăng tác dụng co mạch. Chống chỉ định dùng đồng thời dihydroergotamin với các thuốc này. Spiramycin và midecamycin bình thường không gây tương tác này.
Thuốc co mạch ngoại vi: Tương tác dược lực học, hiệp đồng làm tăng huyết áp quá mức. Vì vậy, chống chỉ định dùng đồng thời dihydroergotamin với các thuốc co mạch hoặc thuốc cường giao cảm.
Sumatriptan và các thuốc khác nhóm triptan: Tương tác dược lực học, hiệp đồng tác dụng làm co mạch. Vì vậy chống chỉ định dùng thuốc nhóm triptan cho các bệnh nhân có sử dụng dihydroergotamin trong vòng 24 giờ trước đó.
Alcaloid nấm cựa gà (ergotamin, methysergid): Làm tăng nguy cơ co thắt các động mạch chủ yếu ở một số người bệnh. Vì vậy chống chỉ định dùng các thuốc này cho những bệnh nhân có sử dụng dihydroergotamin trong vòng 24 giờ trước đó.
Thuốc chẹn beta giao cảm: Alcaloid nấm cựa gà gây co mạch. Thuốc chẹn beta phong bế giao cảm beta 2 cũng gây co mạch và làm giảm lưu lượng máu do giảm lưu lượng tim.
Nicotin: Nicotin có thể gây co mạch ở một số người bệnh, làm tăng tác dụng gây thiếu máu cục bộ của alcaloid nấm cựa gà.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong lọ nút kín. Tránh ánh sáng và nóng. Tốt nhất bảo quản dưới 25 °C, không để trong tủ lạnh hoặc đông lạnh. Nếu dung dịch chuyển màu không được dùng.

Quá liều và xử trí
Cho tới nay, chưa có thông báo nào về quá liều cấp với thuốc này. Vì có nguy cơ co mạch, nên tránh tiêm dihydroergotamin quá liều khuyến cáo. Quá liều có thể gây các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm độc nấm cựa gà: mất cảm giác, đau nhói, đau và xanh tím đầu chi kèm theo mất mạch hoặc mạch đập yếu; khó thở, tăng và/hoặc giảm huyết áp, lú lẫn, mê sảng, co giật và hôn mê; buồn nôn, nôn có mức độ và đau bụng.
Điều trị gồm có ngừng thuốc, đắp nóng tại vùng bị tổn thương, cho thuốc giãn mạch (natri nitroprusiat hoặc phentolamin) và chăm sóc để phòng ngừa tổn thương mô.
Nghiện và lệ thuộc thuốc: Hiện nay chưa có số liệu chứng tỏ có nghiện và lệ thuộc tâm lý với dihydroergotamin. Vì tính chất mạn tính của đau đầu vận mạch, cần khuyên người bệnh không được dùng quá liều khuyến cáo.

Thông tin qui chế
Dihydroergotamin mesylat có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Timmak.

DILOXANID

Tên chung quốc tế: Diloxanide.

Mã ATC: P01AC01.

Loại thuốc: Thuốc diệt amip/chống nguyên sinh động vật.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 500 mg diloxanid furoat.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Diloxanid là một dẫn chất của dicloroacetamid, có tác dụng chống động vật nguyên sinh, được sử dụng để điều trị nhiễm *Entamoeba histolytica* không có triệu chứng và một số động vật nguyên sinh khác. Thuốc có tác dụng chủ yếu diệt amip trong lòng ruột và được dùng để điều trị bệnh amip ở ruột. Thuốc được sử dụng đơn thuần ở người nhiễm amip thể kén không triệu chứng hoặc được dùng sau khi sử dụng thuốc diệt amip ở mô như metronidazol ở những bệnh nhân nhiễm amip có triệu chứng.
Diloxanid furoat là một tiền dược, bị thủy phân trong hệ tiêu hóa trước khi hấp thụ trong ruột thành diloxanid có hoạt tính và acid furoic. Cơ chế tác dụng của diloxanid còn chưa biết rõ. Thuốc diệt các thể tự dưỡng của *E. histolytica* để trở thành kén. Các kén này được bài tiết ra phân ở người nhiễm amip không triệu chứng.
Thuốc được chọn để điều trị lỵ amip không có triệu chứng lâm sàng với xét nghiệm có kén của *Entamoeba histolytica* ở trong phân, trong trường hợp này metronidazol hoặc tinidazol ít tác dụng. Diloxanid furoat được dùng đơn độc với một đợt điều trị khoảng 10 ngày đối với bệnh mạn tính hoặc sau khi điều trị với metronidazol hoặc tinidazol đối với trường hợp cấp tính.
Diloxanid furoat không có tác dụng chống amip ở ngoài ruột (gan, lách, phổi) nhưng để kết quả điều trị được triệt để trên toàn thân, nên cho người bệnh dùng 10 ngày diloxanid sau khi điều trị với metronidazol hoặc tinidazol nhằm tiêu diệt hoàn toàn amip trong ruột.
Dược động học
Diloxanid furoat hấp thu chậm qua đường tiêu hóa, do đó có thể đạt được một nồng độ thuốc thỏa đáng ở ống ruột trong một thời gian dài. Tuy vậy, diloxanid ở dạng tự do được hấp thu nhanh và có sinh khả dụng khoảng 90%.
Sinh chuyển hóa: Diloxanid furoat bị thủy phân mạnh thành diloxanid và acid furoic ở ống ruột trước khi được hấp thu. Diloxanid được hấp thu liên hợp mạnh với acid glucuronic; dạng liên hợp này không có hoạt tính. 99% diloxanid trở thành dạng glucuronid và 1% dưới dạng diloxanid tự do trong máu.
Thời gian đạt được nồng độ đỉnh là khoảng 2 giờ sau khi uống. Thời gian tác dụng khoảng 6 giờ.
Thải trừ: Qua thận: Khoảng 90% diloxanid đào thải nhanh qua nước tiểu dưới dạng glucuronid. Qua phân khoảng 10% dưới dạng diloxanid.

Chỉ định
Diloxanid là thuốc trị amip tác dụng chính trong lòng ruột, thuốc được chọn để điều trị lỵ amip đã chuyển sang thể kén và không có triệu chứng lâm sàng.
Thuốc cũng được dùng đồng thời hoặc sau khi đã điều trị bằng metronidazol hoặc tinidazol đối với nhiễm amip cấp (diệt amip thể hoạt động ở trong ruột hoặc thể ngoài ruột).

Chống chỉ định
Chống chỉ định cho người bệnh mẫn cảm với thuốc hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng
Thận trọng ở người mang thai và cho con bú. Tránh dùng quá liều.

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ thông tin về độ an toàn khi dùng diloxanid cho người mang thai. Không dùng thuốc này cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có đủ thông tin về độ an toàn khi dùng diloxanid cho người đang cho con bú. Không dùng thuốc này cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR có thể gặp tùy theo từng người. Đầy hơi là ADR phổ biến nhất trong khi điều trị với diloxanid. Đôi khi cũng xảy ra tác dụng phụ như nôn, ngứa và mày day.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Đầy hơi (khoảng 87%), chán ăn (3%), nôn (6%), ỉa chảy (2%), co cứng bụng (2%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Nhức đầu, ngủ lịm, chóng mặt, hoa mắt.

Mắt: Nhìn đôi (song thị).

Thần kinh ngoại vi: Dị cảm.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Diloxanid furoat chỉ dùng đường uống. Liều được biểu thị theo miligam diloxanid furoat.

Liều lượng:

Điều trị nhiễm amip mạn tính (người bệnh mang kén amip không triệu chứng):

Người lớn: 500 mg/lần, ngày uống 3 lần, uống trong 10 ngày. Nếu cần, điều trị có thể kéo dài đến 20 ngày.

Trẻ em cân nặng trên 25 kg: 20 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần, uống trong 10 ngày.

Điều trị nhiễm amip cấp: Cần điều trị bằng metronidazol hoặc tinidazol trước, sau đó tiếp theo bằng diloxanid furoat, liều như trên.

Dược thư Anh cho trẻ em (BNFC 2011 - 2012) gợi ý có thể dùng cho trẻ từ 1 tháng tuổi đến 12 năm tuổi với liều 6,6 mg/kg /lần, ngày uống 3 lần, trong 10 ngày; trẻ em từ 12 - 18 tuổi: Uống 500 mg/lần, ngày uống 3 lần, trong 10 ngày.

Thuốc hiện chưa được dùng phổ biến ở Việt Nam nên chưa đủ kinh nghiệm dùng cho trẻ em.

Thuốc hiện nay không còn sử dụng tại Hoa Kỳ. Thuốc vẫn được dùng ở Ấn Độ và nhiều nước khác.

Tương tác thuốc

Chưa thấy có thông báo về tương tác có hại của thuốc.

Diloxanid furoat thường dùng phối hợp với một thuốc diệt amip thích hợp, có tác dụng trên toàn cơ thể hoặc có tác dụng hỗn hợp (vừa tác dụng tại chỗ ở ruột, vừa tác dụng trên toàn cơ thể) như metronidazol, tinidazol, dehydroemetin, để đảm bảo điều trị được bệnh amip ở ngoài ruột.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng. Tránh ẩm và tránh ánh sáng.

Thông tin qui chế

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

DILTIAZEM

Tên chung quốc tế: Diltiazem.

Mã ATC: C08DB01.

Loại thuốc: Thuốc đối kháng (chẹn) calci, trị đau thắt ngực và tăng huyết áp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén diltiazem hydroclorid 60 mg.

Nang diltiazem hydroclorid 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg.

Viên nén giải phóng chậm diltiazem hydroclorid 60 mg, 90 mg và 120 mg.

Thuốc tiêm 25 mg; thuốc dùng đường truyền tĩnh mạch 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Diltiazem là một thuốc benzothiazepin chẹn calci, không thuộc nhóm dihydropyridin. Tác dụng dược lý chủ yếu của diltiazem là ức chế dòng đi vào của ion calci ở ngoài tế bào đi qua màng tế bào cơ tim và cơ trơn mạch máu mà không làm thay đổi nồng độ calci trong huyết thanh. Do "chẹn" lối vào của calci thông qua kênh calci ở cả hai cơ trơn mạch máu và cơ tim, diltiazem đã ức chế quá trình co bóp của các cơ này và làm giãn mạch ngoại biên và động mạch vành, đồng thời làm giảm ít tính co của cơ tim. Nhưng đặc tính giãn mạch của diltiazem không mạnh bằng nifedipin thuộc nhóm chẹn calci dihydropyridin. Không giống nifedipin, diltiazem ức chế hệ thống dẫn truyền tim, tác động chủ yếu vào nút nhĩ - thất và một phần nào đến nút xoang. Thuốc làm giãn mạch ngoại biên và động mạch vành, nên làm cơ tim giảm nhu cầu tiêu thụ oxy, giảm co bóp và làm giảm huyết áp. Các tác dụng dược lý phối hợp đó có lợi và làm cho thuốc này có hiệu quả như các thuốc chẹn beta trong điều trị đau thắt ngực và tăng huyết áp. Thuốc này được chỉ định khi các thuốc chẹn beta có chống chỉ định, kém dung nạp hoặc không hiệu quả. Do diltiazem có tác dụng ức chế dẫn truyền ở nút nhĩ - thất nên diltiazem còn được chỉ định điều trị một số loạn nhịp tim. Diltiazem thuộc nhóm IV thuốc chống loạn nhịp.

Dược động học:

Diltiazem được dùng dưới dạng muối hydroclorid. Dược động học của diltiazem biến thiên rất nhiều giữa những người dùng thuốc.

Hấp thu: Sau khi uống viên nén thông thường, khoảng 80% liều uống được hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá. Chỉ khoảng 40% liều uống tới được tuần hoàn toàn thân dưới dạng thuốc không đổi vì diltiazem đã qua chuyển hóa ban đầu rất mạnh ở gan. Sinh khả dụng khi uống và nồng độ thuốc trung bình trong huyết tương ở trạng thái ổn định tương đương sau khi uống nang giải phóng chậm 120 mg ngày uống 2 lần hoặc viên nén 60 mg ngày uống 4 lần. Tuy vậy, nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái ổn định thấp hơn và thời gian đạt được nồng độ đỉnh dài hơn khi dùng nang giải phóng chậm. Thức ăn không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu của nang giải phóng chậm; tuy nhiên, tốc độ hấp thu có thể tăng nếu uống nang giải phóng chậm vào bữa ăn có nhiều mỡ. Ở người cao tuổi khoẻ mạnh (65 - 77 tuổi) khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch diltiazem, AUC trung bình của thuốc tăng khoảng 50% so với người trẻ trưởng thành; sự tăng này được cho là do đào thải chậm hơn ở người cao tuổi. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh thường đạt được trong vòng 2 - 3 giờ sau khi uống viên nén và 4 - 11 giờ sau khi uống nang giải phóng chậm. Ở người trưởng thành khỏe mạnh, nếu tiêm tĩnh mạch trực tiếp trong 3 phút một liều duy nhất 10 hoặc 15 mg diltiazem hydroclorid, nồng độ trung bình trong huyết tương tương ứng là 104 hoặc 492 nanogam/ml. Sau khi truyền tĩnh mạch liên tục 10 hoặc 15 mg/giờ diltiazem, nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình tương ứng là 242 hoặc 470 nanogam/ml ở người bị flutter nhĩ/rung nhĩ và 170 hoặc 270 nanogam/ml ở người trưởng thành khỏe mạnh. Sau khi truyền tĩnh mạch liên tục với tốc độ 10 mg/giờ ở người khỏe mạnh, nồng độ diltiazem ổn định trong huyết tương trung bình khoảng 160 nanogam/ml.

Nồng độ 50 - 200 nanogam/ml trong huyết tương có tác dụng chống đau thắt ngực. Nang giải phóng chậm uống 1 lần/ngày kiểm soát được huyết áp trong 24 giờ. Khi truyền tĩnh mạch liên tục, nồng độ

diltiazem trong huyết tương cần thiết ở khoảng 80 - 300 nanogam/ml để làm giảm tần số tim đập khoảng 20 - 40% ở người bị flutter hoặc rung nhĩ; giảm tần số tim đập có khuynh hướng tương quan với nồng độ thuốc trong huyết tương ở các bệnh nhân đó nhưng không thấy ở người khỏe mạnh. Sau khi tiêm trực tiếp tĩnh mạch 1 hoặc 2 lần, tần số tim đập thường giảm trong vòng 3 phút và thường đạt mức tối đa trong vòng 2 - 7 phút và kéo dài trong 1 - 3 giờ; huyết áp giảm trong vòng 2 phút, đạt mức tối đa trong vòng 2 - 11 phút. Huyết áp nếu giảm thường ít kéo dài, nhưng có thể tới 1 - 3 giờ; tác dụng lên nút nhĩ - thất thường xuất hiện vài phút sau khi bắt đầu tiêm truyền tĩnh mạch liên tục và có thể kéo dài trong 0,5 - 10 giờ.

Phân bố: Diltiazem ưa mỡ và có thể tích phân bố cao khoảng từ 3 - 8 lít/kg. Diltiazem được phân bố nhanh và rộng khắp vào các mô trong cơ thể. Nồng độ thuốc trong sữa mẹ xấp xỉ nồng độ thuốc trong huyết thanh mẹ. Khoảng 70 - 85% gắn vào protein huyết tương, nhưng chỉ có 30 - 40% gắn vào albumin.

Đào thải: Diltiazem chuyển hóa nhanh và chủ yếu ở gan thành một vài chất chuyển hóa có hoạt tính là N-monodesmethyl và desacetyl diltiazem, đều có tác dụng làm giãn động mạch vành khoảng 25 - 50% so với tác dụng của diltiazem hydroclorid và thành ít nhất 5 chất chuyển hóa không có hoạt tính, chủ yếu thông qua CYP3A4. Thuốc được chuyển hóa chậm ở những người bị suy gan, những chất chuyển hóa thường ở dạng liên hợp glucuronid và sulfat.

Diltiazem được thải trừ chủ yếu vào nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa và 2 - 4% liều dưới dạng không biến đổi; số còn lại thải trừ qua phân. Nửa đời thải trừ của diltiazem trung bình khoảng 6 - 8 giờ nhưng có thể dao động từ 2 - 11 giờ. Mặc dù nửa đời thải trừ của thuốc không thay đổi khi dùng nhắc lại, vẫn có một lượng nhỏ diltiazem cũng như chất chuyển hóa desacetyl diltiazem được tích lũy trong huyết tương.

Ở người cao tuổi, nồng độ trong huyết tương cao hơn ở người trẻ, nhưng không có những thay đổi lớn về dược động học của diltiazem. Nồng độ trong huyết tương có xu hướng cao hơn ở những người xơ gan do giảm chuyển hóa oxy hóa. Với người suy thận, không cần phải điều chỉnh liều vì dược động học không thay đổi.

Chỉ định

Điều trị và dự phòng cơn đau thắt ngực, kể cả đau thắt ngực Prinzmetal, đau thắt ngực do bệnh động mạch vành mạn tính (stable angina), đau thắt ngực do suy mạch vành cấp, ST không chênh lên (unstable angina) khi đã dùng các thuốc chẹn beta và nitrat đủ liều nhưng không đỡ, hoặc không dung nạp, hoặc có chống chỉ định và khi người bệnh không có suy thất trái nặng, phù phổi hoặc các chống chỉ định khác của diltiazem.

Điều trị tăng huyết áp nhẹ và vừa (dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác và chỉ dùng loại uống giải phóng chậm), đặc biệt tăng huyết áp có nguy cơ cao bị bệnh mạch vành, kể cả người đái tháo đường.

Nhịp nhanh trên thất (dùng diltiazem tĩnh mạch), để chuyển nhanh sang nhịp xoang ở người bệnh có cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất (thí dụ kết hợp với hội chứng Wolff-Parkinson-White hoặc hội chứng Lown-Ganong-Levine) khi nhịp tim không đáp ứng với thao tác kích thích dây thần kinh phế vị hoặc adenosin. Kiểm soát tạm thời tần số nhanh của thất trong flutter hoặc rung nhĩ khi không có chống chỉ định.

Chống chỉ định

Hội chứng suy nút xoang (trừ khi đã đặt máy tạo nhịp thất).

Blốc nhĩ thất độ 2 và độ 3 (trừ khi đã đặt máy tạo nhịp thất).

Giảm huyết áp nặng (huyết áp tâm thu < 90 mmHg).

Dùng thuốc uống cho người bị nhồi máu cơ tim cấp có sung huyết phổi trên X-quang phổi.

Mẫn cảm với diltiazem.

Suy thất trái nặng kèm theo sung huyết phổi. Nhịp tim chậm < 50/phút.

Chống chỉ định tiêm tĩnh mạch: Khi bị sốc tim, nhịp nhanh thất, flutter nhĩ hoặc rung nhĩ có đường dẫn truyền phụ (thí dụ kèm hội chứng Wolff-Parkinson-White hoặc hội chứng Lown-Ganong-Levine) hoặc đồng thời hoặc vừa mới (trong vòng vài giờ) tiêm tĩnh mạch thuốc chẹn beta.

Thận trọng

Phải thận trọng khi tiêm tĩnh mạch lần đầu. Phải giám sát đái tháo đường, huyết áp và có đầy đủ phương tiện hồi sức sẵn sàng vì diltiazem làm giảm sức cản thành mạch ngoại biên nên có thể gây giảm huyết áp.

Phải thận trọng khi dùng diltiazem vì có tiềm năng gây chậm nhịp tim bất thường, nhất là ở người suy nút xoang hoặc blốc nhĩ - thất độ 2 và độ 3. Nhà sản xuất cho biết diltiazem hiếm gây blốc nhĩ thất độ 2 và 3. Nếu thấy xuất hiện blốc nhĩ thất độ cao ở người có nhịp xoang, phải ngừng ngay diltiazem tiêm tĩnh mạch và điều trị thích hợp.

Phải dùng thận trọng diltiazem cho người bị suy tim sung huyết, nhất là khi dùng đồng thời với thuốc chẹn beta hoặc digoxin vì diltiazem có thể thúc đẩy hoặc làm nặng suy tim. Bao giờ cũng phải kiểm tra xem có phù ngoại biên trong khi điều trị vì có thể là dấu hiệu của suy chức năng thất trái do thuốc.

Phải theo dõi các test chức năng gan AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, phosphatase kiềm và các dấu hiệu của tổn thương gan, thường xuất hiện sớm trong 1 - 8 tuần điều trị nhưng hồi phục sau khi ngừng điều trị.

Trong khi điều trị bằng diltiazem tĩnh mạch cơn nhanh kịch phát trên thất, có thể xuất hiện ngoại tâm thu thất nhưng không có ý nghĩa lâm sàng và sẽ hết.

Thời kỳ mang thai

Diltiazem có thể gây quái thai ở động vật thí nghiệm, tuy chưa có kinh nghiệm nào trên người mang thai, nhưng nói chung chống chỉ định đối với người mang thai hoặc nghi có thai.

Thời kỳ cho con bú

Diltiazem bài tiết qua sữa mẹ và chưa biết được ảnh hưởng có thể xảy ra với trẻ còn bú, do đó không nên cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Với liều điều trị, diltiazem thường dung nạp tốt. Các tai biến nghiêm trọng đòi hỏi phải ngừng hoặc điều chỉnh liều hiếm có; tuy vậy, khoảng 1% người bệnh phải ngừng thuốc vì các rối loạn tiêu hoá, phát ban ở da, và tim đập chậm.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Phù cổ chân, đau đầu, chóng mặt, ngủ gà.

Tuần hoàn: Blốc nhĩ thất độ 1.

Tiêu hóa: Buồn nôn, táo bón.

Da: Ngứa ngáy, ngoại ban.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Nhịp tim chậm, mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Ban ở mặt với cảm giác nóng bừng.

Tuần hoàn: Blốc nhĩ thất độ 2 và 3, ngừng xoang, đau thắt ngực tăng thêm, đánh trống ngực, tụt huyết áp, tim đập nhanh, ngoại tâm thu.

Tiêu hóa: Phì lợi, viêm gan.

Da: Ban đỏ đa dạng, phù Quincke.

Cơ xương khớp: Đau cơ, đau khớp.

Thần kinh: Lú lẫn hoặc mất ngủ.

Ban do quá mẫn cảm, thường nhẹ và thoáng qua nhưng một số ít trường hợp có thể bị ban đa dạng, viêm da tróc vảy. Tăng men gan thoáng qua và viêm gan.

Diltiazem cũng gây suy tim sung huyết, đòi hỏi chăm sóc kỹ người bệnh khi có suy chức năng thất trái.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong một số ít trường hợp có thể thấy tăng một số enzym gan (SGOT, SGPT, gamma GT, LDH) và phosphatase kiềm với triệu chứng tương tự viêm gan cấp. Vì thế cần phải theo dõi các thông số về gan đều đặn. Đặc biệt khi dùng liều cao và/hoặc có tiền sử bệnh tim, nhịp chậm, rối loạn dẫn truyền (blốc xoang nhĩ hoặc nhĩ thất), hạ huyết áp, đánh trống ngực và suy tim có thể xảy ra. Thầy thuốc cần theo dõi thường xuyên, xử lý tùy theo triệu chứng (xem mục Quá liều và xử trí).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Diltiazem có thể uống, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền tĩnh mạch.

Uống: Viên nén, uống ngày 3 - 4 lần trước khi ăn và lúc đi ngủ. Nang giải phóng chậm: Uống theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Viên nén giải phóng chậm: Ngày uống 1 lần, bất cứ lúc nào.

Tiêm tĩnh mạch: Phải theo dõi liên tục đái tháo đường và huyết áp trong khi tiêm. Hoàn nguyên theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Dung dịch tiêm chứa 5 mg/ml. Thời gian tiêm: 2 phút.

Tiêm truyền tĩnh mạch: Hoàn nguyên theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Pha loãng dung dịch tiêm chứa 5 mg/ml hoặc bột đã hoàn nguyên vào dung dịch thích ứng (thí dụ, dung dịch natri clorid 0,9%, dextrose 5% hoặc dung dịch dextrose 5% và natri clorid 0,45%). Pha 25, 50 hoặc 50 ml dung dịch tiêm chứa 5 mg/ml diltiazem hydroclorid vào 100, 250 hoặc 500 ml dung dịch thích ứng để có nồng độ diltiazem hydroclorid cuối cùng tương ứng 1, 0,83 hoặc 0,45 mg/ml.

Liều lượng:

Có nhiều dạng thuốc khác nhau nên liều lượng phụ thuộc vào dạng thuốc đã dùng.

Người lớn:

Đau thắt ngực typ Prinzmetal: Viên nén, lúc đầu 30 mg/lần, ngày uống 4 lần. Tăng dần liều cách nhau 1 - 2 ngày cho tới khi đạt được kết quả tối ưu. Liều duy trì thông thường: 180 - 360 mg/ngày. Sau khi đã kiểm soát được bệnh, phải giảm liều đến mức thấp nhất có hiệu quả. Người cao tuổi, liều có thể thấp hơn. Nhà sản xuất khuyến cáo phải dùng cẩn thận vì người bệnh thường có chức năng gan, thận, tim suy giảm đồng thời còn có thể có bệnh kèm theo. Nang giải phóng chậm: Uống lúc đầu 120 hoặc 180 mg, ngày uống 1 lần. Tùy theo đáp ứng của từng người bệnh, nếu cần phải tăng liều, phải sau 7 - 14 ngày.

Đau thắt ngực do bệnh động mạch vành mạn tính (chronic stable angina): Viên nén thông thường: Uống lúc đầu 30 mg/lần, 4 lần mỗi ngày. Cách 1 hoặc 2 ngày, tăng liều dần cho tới khi đạt được kết quả mong muốn. Liều duy trì hàng ngày: 180 - 360 mg. Giảm tới liều thấp nhất có kết quả. Nang giải phóng chậm: Uống lúc đầu 120 hoặc 120 - 180 mg, 1 lần mỗi ngày.

Tuỳ theo từng người bệnh, nếu cần phải tăng liều, tăng sau 7 - 14 ngày. Viên nén giải phóng chậm: Uống lúc đầu 180 mg, 1 lần mỗi ngày. Điều chỉnh liều nếu cần sau 7 - 14 ngày.

Tăng huyết áp: Nang giải phóng chậm: Huyết áp giảm tối đa trong vòng 14 ngày. Uống 180 - 240 mg, 1 lần mỗi ngày. Liều duy trì thông thường hàng ngày: 120 - 540 mg tùy theo nhà sản xuất. Viên nén giải phóng chậm: Uống lúc đầu 180 - 240 mg mỗi ngày; một số trường hợp đáp ứng với liều thấp hơn. Liều duy trì thông thường hàng ngày: 180 - 540 mg mỗi ngày. Viên nén thông thường: Uống lúc đầu 30 mg/lần, ngày uống 3 lần; có thể tăng tới liều tối đa 360 mg mỗi ngày chia thành 3 - 4 liều nhỏ. Nhưng không khuyến cáo dùng viên nén tác dụng nhanh để điều trị tăng huyết áp vì sợ giống tác dụng nhanh của nifedipin.

Nhịp nhanh trên thất: Nhịp nhanh kịch phát trên thất, nhịp nhanh bộ nối (Junctional tachycardia), nhịp nhanh lạc chỗ, nhịp nhanh nhĩ nhiều ổ: Tiêm tĩnh mạch lúc đầu 15 - 20 mg (hoặc 0,25 mg/kg) trong 2 phút. Nếu đáp ứng không thỏa đáng (nghĩa là không chuyển sang nhịp xoang bình thường), và nếu người bệnh dung nạp được thuốc, cho 1 liều thứ hai 20 - 25 mg (hoặc 0,35 mg/kg) sau liều ban đầu 15 phút. Liều cao hơn cũng không cho kết quả tốt hơn. Liều tiêm truyền tĩnh mạch duy trì thông thường là 5 - 15 mg/giờ, điều chỉnh liều dựa theo tần số tim đập. Người bệnh nhẹ cần phải tính liều theo trọng lượng cơ thể.

Kiểm soát tần số thất trong flutter nhĩ hoặc rung nhĩ: Tiêm trực tiếp tĩnh mạch lúc đầu 15 - 20 mg (hoặc 0,25 mg/kg) trong 2 phút. Nếu đáp ứng không thỏa đáng (nghĩa là chưa giảm được tần số thất như mong muốn) và nếu bệnh nhân dung nạp được thuốc, cho liều thứ hai, 20 - 25 mg (hoặc 0,35 mg/kg) trong 2 phút, sau 15 phút liều đầu tiên. Liều tiêm truyền duy trì ban đầu thực hiện với tốc độ 10 mg/giờ (dao động 5 - 15 mg/giờ). Tốc độ và thời gian truyền phải điều chỉnh cẩn thận tùy theo dung nạp của người bệnh (thí dụ như giảm huyết áp) và đáp ứng (thí dụ như giảm tần số tim đập). Truyền tĩnh mạch có thể tới 24 giờ.

Nên giảm liều ở người cao tuổi, hoặc người bệnh suy gan và/hoặc suy thận; đặc biệt, không tăng liều ở những người bệnh nhịp tim chậm dưới 50 nhịp/phút.

Tương tác thuốc

Thuốc chống loạn nhịp: Diltiazem có đặc tính chống loạn nhịp, do đó không nên dùng phối hợp với thuốc chống loạn nhịp khác vì chúng làm tăng các tác dụng ngoại ý trên tim do phối hợp tác dụng. Khi dùng phối hợp diltiazem với carbamazepin, ciclosporin, atanazavir: Có thể tăng nồng độ diltiazem trong huyết tương và có tác dụng cộng trên kéo dài khoảng PR. Phải thận trọng khi phối hợp. Giảm liều diltiazem khoảng 50% và theo dõi đái tháo đường.

Benzodiazepin (như midazolam, triazolam): Nồng độ benzodiazepin có thể tăng trong huyết tương làm tăng các tác dụng phụ (như ngủ nhiều, ức chế hô hấp). Buspiron: Tăng nồng độ buspiron trong huyết tương. Có thể phải điều chỉnh liều buspiron dựa trên đánh giá lâm sàng. Có tiềm năng làm tăng tác dụng và độc tính của buspiron.

Carbamazepin: Diltiazem làm tăng nồng độ carbamazepin trong huyết tương và tăng độc tính của carbamazepin (như chóng mặt, nhìn đôi, buồn nôn, chán ăn mất điều hòa, trầm cảm, ảo giác, v.v...). Nồng độ carbamazepin có thể tăng 40 - 70%. Tránh dùng phối hợp 2 thuốc đó nếu có thể.

Cyclosporin: Diltiazem làm tăng nồng độ cyclosporin trong máu, do đó làm tăng độc tính với thận. Diltiazem có thể ngăn cản chuyển hoá của cyclosporin do ức chế CYP3A4. Khi phối hợp, cần thận trọng điều chỉnh liều cyclosporin.

Digoxin: Nồng độ digoxin có thể tăng trong huyết tương, tuy vậy ý kiến chưa thống nhất. Có tiềm năng tác dụng cộng đối với dẫn truyền tim (kéo dài dẫn truyền trong nút nhĩ thất).

Thuốc đối kháng thụ thể H_2 (cimetidin, ranitidin): Khi sử dụng cimetidin đồng thời với diltiazem, có thể làm tăng nồng độ của diltiazem trong máu khoảng 58%. Phối hợp với ranitidin, một số thông số dược động của diltiazem thay đổi ít. Cimetidin và ranitidin làm tăng nồng độ đỉnh của deacetyldiltiazem trong huyết tương tương ứng khoảng 65 và 60%. Khi phối hợp, phải theo dõi cẩn thận tác dụng của diltiazem để điều chỉnh liều nếu cần.

Thuốc ức chế HMG-CoA reductase (lovastatin, pravastatin): Khi phối hợp với lovastatin, nồng độ lovastatin tăng trong huyết tương. Khi phối hợp với pravastatin, không thấy tăng pravastatin

trong huyết tương. Phải giám sát biểu hiện nhiễm độc lovastatin (như tiêu sợi cơ vân, viêm cơ).
Quinidin: Khi phối hợp 2 thuốc, có thể làm tăng AUC và nửa đời đào thải của quinidin vào khoảng 51 và 36% tương ứng. Khi phối hợp, phải theo dõi cẩn thận biểu hiện nhiễm độc quinidin và nếu cần, phải điều chỉnh liều quinidin.
Rifampin: Rifampin làm giảm sinh khả dụng và tăng độ thanh thải của diltiazem sau khi uống thông qua cảm ứng CYP3A4, là enzym chịu trách nhiệm về chuyển hoá của diltiazem. Phối hợp 2 thuốc này làm giảm nồng độ diltiazem trong huyết tương tới mức không phát hiện được. Tránh phối hợp nếu có thể, nên thay thuốc khác.
Theophylin: Diltiazem làm tăng nồng độ theophylin trong máu.
Thuốc chẹn beta adrenergic: Phối hợp diltiazem hoặc một thuốc chẹn calci không thuộc nhóm dihydropyridin khác với các thuốc chẹn beta có thể có tác dụng cộng làm giảm co bóp cơ tim, tần số tim, và dẫn truyền nhĩ thất. Không tiêm tĩnh mạch diltiazem và tiêm tĩnh mạch thuốc chẹn beta cách nhau trong vòng vài giờ.
Tăng nồng độ propranolol hoặc metaprolol khi phối hợp diltiazem với các thuốc này. Có thể cần phải điều chỉnh liều propranolol khi bắt đầu dùng hoặc ngừng diltiazem.
Thuốc gây mê: Có khả năng tăng ức chế co bóp cơ tim, tính dẫn truyền, tính tự động cũng như làm giãn mạch. Phải điều chỉnh liều cho mỗi thuốc. Thuốc chẹn alpha: Khi dùng đồng thời các thuốc chẹn thụ thể alpha với diltiazem (ví dụ prazosin) cần phải theo dõi chặt chẽ huyết áp động mạch, vì phối hợp 2 thuốc này có thể gây ra hiệp đồng tác dụng làm giảm huyết áp của người bệnh.

Độ ổn định và bảo quản
Thuốc diltiazem cần được bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 ^{o}C, trong bao gói kín, tránh ẩm và ánh sáng.
Diltiazem hydroclorid dạng tiêm trong lọ phải bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C, không được làm đóng băng. Diltiazem hydroclorid dạng tiêm có thể để ở nhiệt độ phòng tới 1 tháng, sau đó, phải loại bỏ. Diltiazem hydroclorid bột để tiêm trong bơm tiêm dùng 1 lần phải bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Tránh không được làm đóng băng bột.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Hầu hết người bệnh uống diltiazem quá liều sẽ dẫn đến hạ huyết áp sau khoảng 8 giờ dùng thuốc. Nhịp tim chậm và blốc nhĩ thất từ độ 1 chuyển sang độ 3, có thể dẫn đến ngừng tim. Nửa đời thải trừ của diltiazem sau khi dùng quá liều vào khoảng 5,5 đến 10,2 giờ.
Điều trị: Nếu người bệnh đến sớm: Cần rửa dạ dày và uống than hoạt để giảm khả năng hấp thu diltiazem.
Trong trường hợp hạ huyết áp có thể truyền dịch với một thuốc tăng huyết áp (như dopamin, levarterenol bitartrat, norepinephrin). Muối calci cũng có thể giúp ích trong điều trị giảm huyết áp và giải quyết một vài rối loạn tim mạch khác, tuy nhiên dùng muối calci để điều trị hạ huyết áp do quá liều diltiazem cho kết quả mâu thuẫn. Khi dùng muối calci tiêm tĩnh mạch, người bệnh phải được theo dõi calci huyết và nồng độ ion calci. Nếu có tim đập chậm, hoặc blốc nhĩ thất độ 2 hoặc độ 3, có thể tiêm tĩnh mạch atropin sulfat (0,6 - 1 mg). Nếu không đỡ, có thể thận trọng cho isoproterenol hydroclorid. Nếu thất bại có thể phải đặt máy tạo nhịp tim. Các thuốc giống thần kinh giao cảm (như isoproterenol, dopamin, dobutamin) và thuốc lợi tiểu có thể dùng để điều trị suy tim. Diltiazem không bị loại bỏ bằng thẩm phân máu hoặc thẩm phân màng bụng.

Tương kỵ
Có tiềm năng tương kỵ với nhiều thuốc bao gồm: Acetazolamid, aciclovir, aminophylin, ampicilin, ampicilin natri phối hợp với sulbactam natri, cefamandol, cefoperazol, diazepam, furosemid, heparin, hydrocortison natri succinat, insulin thường, methylprednisolon natri succinat, mezlocilin, nafcilin, phenytoin, rifampin, và natri bicarbonat; tuy nhiên, nhà sản xuất cho rằng dung dịch đã hoàn nguyên diltiazem hydroclorid trong bơm tiêm dùng 1 lần tương hợp với insulin (insulin thường; 100 đv/ml), cần tham khảo chỉ dẫn của nhà sản xuất.

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

Tên thương mại
Denazox; Eurozitum; Herbesser; Nocalzem; Tacalzem; Tildiem; Tilhasan 60; Tilhazem 60; YY Diltiazem Tab.

DIMENHYDRINAT

Tên chung quốc tế: Dimenhydrinate.

Mã ATC: R06AA02.

Loại thuốc: Thuốc kháng histamin (H1) gây ngủ, thế hệ thứ nhất.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén, viên nén bao phim: 25 mg, 50 mg.
Viên nén nhai: 25 mg, 50 mg.
Nang tác dụng kéo dài: 75 mg.
Dung dịch uống: 12,5 mg/5 ml, 15 mg/5 ml.
Sirô: 12,5 mg/5 ml, 15 mg/5 ml, 12,5 mg/4 ml.
Dung dịch tiêm: 10 mg/ml, 50 mg/ml.
Đạn đặt trực tràng: 25 mg, 75 mg, 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Dimenhydrinat là một thuốc kháng histamin H_1 thế hệ thứ nhất, thuộc nhóm dẫn xuất ethanolamin có tác dụng gây ngủ và kháng muscarin mạnh. Thuốc tác dụng bằng cách cạnh tranh với histamin ở thụ thể H_1. Ngoài tác dụng kháng histamin, dimenhydrinat còn có tác dụng kháng cholinergic, chống nôn và tác dụng an thần mạnh. Dimenhydrinat được dùng chủ yếu làm thuốc dự phòng (có hiệu quả hơn), chống nôn khi say tàu xe và chống chóng mặt. Cơ chế của các tác dụng này chưa biết chính xác, nhưng có thể liên quan tới dimenhydrinat làm giảm kích thích tiền đình, tác động đầu tiên đến ốc tai và khi dùng liều cao, tới các ống bán nguyệt của tai trong. Tác dụng chống nôn cũng có thể do tác động lên vùng nhận cảm hóa học (chemoreceptive trigger zone). Một số nhà nghiên cứu cho rằng dimenhydrinat ức chế acetylcholin là cơ chế tác dụng chính, vì kích thích acetylcholin ở hệ thống tiền đình và lưới có thể là nguyên nhân gây buồn nôn và nôn do say tàu xe.
Tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương thường giảm sau một vài ngày điều trị và hiệu quả chống nôn có thể giảm phần nào sau khi dùng kéo dài. Dimenhydrinat tuy là một kháng histamin nhưng chưa được đánh giá về tác dụng chống dị ứng.
Dược động học
Dimenhydrinat hấp thu tốt sau khi uống hoặc tiêm. Tác dụng chống nôn thường bắt đầu ngay sau tiêm tĩnh mạch, trong vòng 15 - 30 phút sau khi uống, 30 - 45 phút sau khi đặt trực tràng và 20 - 30 phút sau tiêm bắp. Thời gian tác dụng từ 3 - 6 giờ sau khi dùng thuốc. Có ít thông tin về phân bố và chuyển hóa của dimenhydrinat. Giống như các thuốc kháng histamin khác, thuốc có thể được phân bố rộng rãi vào các tổ chức trong cơ thể, qua được nhau thai, bị chuyển hóa ở gan và thải trừ qua nước tiểu. Một lượng nhỏ dimenhydrinat được phân bố vào sữa.

Chỉ định

Phòng và điều trị triệu chứng buồn nôn, nôn, chóng mặt khi say tàu xe. Điều trị triệu chứng nôn và chóng mặt trong bệnh Ménière và các rối loạn tiền đình khác.

Chống chỉ định

Quá mẫn với dimenhydrinat hoặc với các thuốc kháng histamin khác.

Glôcôm góc đóng.

Bí tiểu tiện liên quan đến bệnh lý ở niệu đạo - tuyến tiền liệt.

Trẻ em dưới 2 tuổi.

Thận trọng

Cần báo trước cho người bệnh phải thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc vì dimenhydrinat có tác dụng gây buồn ngủ nên làm giảm sự tỉnh táo.

Tránh dùng thuốc cùng rượu hoặc các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác vì làm tăng tác dụng buồn ngủ.

Do tác dụng kháng cholinergic của thuốc, phải cân nhắc kỹ trước khi dùng ở người táo bón mạn (nguy cơ liệt ruột), tắc bàng quang, phì đại tuyến tiền liệt vì làm nặng thêm tình trạng bệnh.

Tác dụng chống nôn của dimenhydrinat có thể gây trở ngại cho chẩn đoán viêm ruột thừa và che đậy các dấu hiệu nhiễm độc khi dùng quá liều các thuốc khác.

Thuốc có thể che lấp các triệu chứng độc đối với thính giác, do đó phải thận trọng ở những người bệnh có dùng các thuốc đặc biệt có độc tính đối với thính giác và phải theo dõi chặt chẽ khi dùng cùng với dimenhydrinat.

Cần thận trọng dùng thuốc cho người cao tuổi vì dễ bị hạ huyết áp thế đứng, chóng mặt và buồn nôn.

Phải thận trọng khi dùng cho người bị động kinh vì có thể gây co giật.

Lưu ý tá dược có trong dạng viên nén nhai: Tartrazin có thể gây các phản ứng dị ứng, kể cả hen phế quản ở những người mẫn cảm; aspartam bị chuyển hóa ở đường tiêu hóa thành phenylalanin sau khi uống, vì vậy phải lưu ý người có acid phenylpyruvic niệu và những người phải hạn chế đưa phenylalanin vào cơ thể.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ về sử dụng dimenhydrinat ở phụ nữ mang thai. Một số nghiên cứu lâm sàng cho biết dùng dimenhydrinat ở một số người mang thai không thấy có sự tăng nguy cơ bất thường đối với thai trong bất kỳ giai đoạn nào của thai kỳ. Các nghiên cứu trên động vật không thấy dimenhydrinat gây tác hại cho thai. Tuy nhiên, chỉ nên dùng dimenhydrinat trong thời kỳ mang thai khi thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Các thuốc kháng histamin thế hệ 1 có thể ức chế tiết sữa do tác dụng kháng cholinergic của thuốc. Một lượng nhỏ dimenhydrinat được phân bố vào sữa mẹ, có nguy cơ gây tác dụng có hại cho con. Vì vậy phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Buồn ngủ là ADR hay gặp nhất của dimenhydrinat. Một số tác dụng không mong muốn của dimenhydrinat có liên quan đến tác dụng kháng cholinergic của thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Buồn ngủ, đau đầu, hoa mắt, chóng mặt, mất phối hợp vận động.

Mắt: Nhìn mờ.

Khô miệng và đường hô hấp.

Thính giác: Ù tai.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Chán ăn, táo bón hoặc ỉa chảy.

Tiết niệu: Bí đái, khó tiểu tiện.

Tim mạch: Đánh trống ngực (nhịp tim nhanh), hạ huyết áp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh trung ương: Kích thích nghịch thường ở trẻ em, đôi khi ở người lớn: kích động, run, mất ngủ, co giật.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ. Buồn ngủ thường hết sau vài ngày dùng thuốc. Cần thận trọng đối với người cao tuổi, nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả để tránh bí đái do có thể có phì đại tuyến tiền liệt. Có thể uống thuốc cùng với thức ăn, sữa để tránh kích ứng dạ dày. Nếu khô mồm, có thể ngậm kẹo hoặc kẹo cao su không đường. Các ADR thường hết khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Dimenhydrinat dùng bằng đường uống, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Phòng và điều trị buồn nôn, nôn, chóng mặt do say tàu xe:

Phòng say tàu xe, liều đầu tiên phải uống 30 phút trước khi khởi hành.

Liều uống:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Mỗi lần 50 - 100 mg, cách 4 - 6 giờ/lần khi cần, không quá 400 mg/ngày.

Trẻ em từ 6 - 12 tuổi: Mỗi lần 25 - 50 mg, cách 6 - 8 giờ/lần khi cần, tối đa mỗi ngày 150 mg.

Trẻ em từ 2 - 6 tuổi: Mỗi lần 12,5 - 25 mg, cách 6 - 8 giờ/lần khi cần, tối đa mỗi ngày 75 mg;

Nang tác dụng kéo dài hàm lượng 75 mg chỉ dùng cho người lớn, mỗi lần uống 1 viên, cách 12 giờ uống một lần.

Liều tiêm:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch 50 - 100 mg cách 4 giờ/lần khi cần. Tiêm tĩnh mạch phải pha loãng 50 mg trong 10 ml dung dịch natri clorid 0,9%, tiêm chậm trong ít nhất 2 phút.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: Tiêm bắp 1,25 mg/kg hoặc 37,5 mg/m^2, 4 lần/ngày nếu cần, tối đa 150 mg/ngày.

Trẻ em 2 - 5 tuổi: Tiêm bắp 1,25 mg/kg hoặc 37,5 mg/m^2, 4 lần/ngày nếu cần, tối đa 75 mg/ngày.

Chưa xác định được liều tiêm tĩnh mạch ở trẻ em.

Đặt trực tràng:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Mỗi lần 50 mg, cách 8 - 12 giờ đặt lại nếu cần thiết.

Trẻ em 8 - 12 tuổi: Mỗi lần 25 - 50 mg, cách 8 - 12 giờ đặt lại nếu cần.

Trẻ em 6 - 8 tuổi: Mỗi lần 12,5 - 25 mg, cách 8 - 12 giờ đặt lại nếu cần.

Trẻ em 2 - 6 tuổi: 12,5 - 25 mg đặt 1 lần không lặp lại trừ khi có chỉ định của thầy thuốc.

Điều trị triệu chứng bệnh Ménière: Uống mỗi lần 25 - 50 mg, ngày 3 lần để điều trị duy trì hoặc 50 mg tiêm bắp trong cơn cấp.

Tương tác thuốc

Dimenhydrinat có thể làm tăng tác dụng của các thuốc ức chế thần kinh trung ương như rượu và barbiturat. Nếu dimenhydrinat được dùng đồng thời với các thuốc ức chế thần kinh trung ương thì cần thận trọng để tránh quá liều.

Vì dimenhydrinat cũng có tác dụng kháng cholinergic nên làm tăng tác dụng của các thuốc kháng cholinergic.

Khi dùng đồng thời với kháng sinh nhóm aminoglycosid hoặc các thuốc độc đối với thính giác khác, dimenhydrinat có thể làm che lấp các triệu chứng sớm của độc tính đối với thính giác.

Độ ổn định và bảo quản

Các chế phẩm của dimenhydrinat bảo quản ở nhiệt độ dưới 40 ^oC,

tốt hơn là 15 - 30 ºC, đựng trong lọ nút kín. Thuốc đạn bảo quản ở nhiệt độ 8 - 15 ºC. Tránh làm đông lạnh dung dịch uống và tiêm.

Tương kỵ

Dạng dung dịch dimenhydrinat tương kỵ với nhiều thuốc: Aminophylin, glycopyronium bromid, hydrocortison natri sucinat, hydroxyzin hydroclorid, meglumin adipiodon, một số phenothiazin và một số barbiturat. Những tương kỵ này phụ thuộc vào nhiều yếu tố (như nồng độ thuốc, dung môi, pH, nhiệt độ).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều dimenhydrinat thường xảy ra ở trẻ em. Các triệu chứng độc của dimenhydrinat ở trẻ em tương tự như quá liều atropin: Giãn đồng tử, đỏ mặt, sốt cao, kích động, ảo giác, lú lẫn, mất điều hòa, co giật, hôn mê, suy hô hấp, trụy tim mạch và có thể tử vong. Các triệu chứng có thể chậm trễ tới 2 giờ sau dùng thuốc, chết có thể xảy ra trong vòng 18 giờ.

Ở người lớn, liều 500 mg hoặc lớn hơn của dimenhydrinat có thể gây khó nói và khó nuốt, loạn tâm thần không thể phân biệt được với ngộ độc atropin.

Điều trị: Không có thuốc giải độc đặc hiệu khi quá liều các thuốc kháng histamin, chỉ điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Giảm hấp thu: Gây nôn thường không có hiệu quả. Khi không có cơn co giật, có thể rửa dạ dày sớm (sử dụng ống đặt nội khí quản có nút bịt để đề phòng hít phải các chất chứa trong dạ dày). Để người bệnh nằm yên để giảm thiểu kích thích thần kinh trung ương cho người bệnh.

Nếu người bệnh co giật, điều trị bằng diazepam ở người lớn và phenobarbital ở trẻ em. Có thể phải dùng máy hỗ trợ hô hấp.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Bestrip; Desick; Hanodimenal; Momvina; Naturimine 50; Phataumine; Stunarizin; Vomina 50.

DIMERCAPROL

Tên chung quốc tế: Dimercaprol.

Mã ATC: V03AB09.

Loại thuốc: Thuốc giải độc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm 50 hoặc 100 mg/ml pha trong dầu lạc trung tính và chất ổn định là benzyl benzoat.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dimercaprol là một chất dithiol đối kháng với kim loại nặng, tạo phức với arsen, chì, thủy ngân và các kim loại nặng khác. Thuốc cũng được dùng để điều trị nhiễm độc lewisit (một chất độc thể lỏng hay khí arsen hữu cơ gây rộp da) hoặc hỗn hợp mù tạt - lewisit. Thuốc còn có tên khác như BAL(British antilewisite), dimercaptopropanol và dithioglycerol. Một số kim loại nặng (đặc biệt là arsen, vàng, chì và thủy ngân) khi vào cơ thể liên kết với các nhóm sulfhydryl (-SH) của hệ thống enzym pyruvatoxydase, ức chế sự hoạt động bình thường của những enzym này. Các nhóm sulfhydryl của dimercaprol có ái lực mạnh hơn đối với kim loại nên tạo phức với những kim loại này và giải phóng trở lại các nhóm -SH tự do cho các enzym nói trên. Tuy vậy, dimercaprol không bảo vệ được các enzym phụ thuộc sulfhydryl chống lại một số kim loại như selen khi kim loại này đã ức chế các enzym bằng một quá trình oxy hóa.

Nếu ái lực của kim loại đối với dimercaprol mạnh hơn đối với các enzym, một phức hợp kim loại - dimercaprol (mercaptid) hình thành và được đào thải ra ngoài cơ thể. Tuy nhiên, phức hợp kim loại - dimercaprol có thể phân ly (đặc biệt trong môi trường acid hoặc khi nồng độ dimercaprol giảm) hoặc bị oxy hóa, như vậy sẽ giải phóng kim loại và gây độc trở lại. Vì lý do đó, liều lượng dimercaprol phải đủ để bảo đảm dư thừa dimercaprol tự do trong dịch cơ thể cho tới khi kim loại được đào thải hoàn toàn. Nhưng rõ ràng là không có thuốc giải độc kim loại nào hiệu quả hoàn toàn khi có một lượng kim loại quá nhiều trong cơ thể.

Dimercaprol không hiệu quả đối với nhiễm độc bạc hoặc ngộ độc cấp thali, teluri hoặc vanadi. Dimercaprol không được dùng để điều trị nhiễm độc sắt, cadmi, selen, hoặc uran vì phức hợp dimercaprol - kim loại tạo thành độc hơn bản thân kim loại. Dimercaprol không hiệu quả đối với nhiễm độc thủy ngân monoalkyl và ít tác dụng đối với nhiễm độc mạn thủy ngân.

Tuy dimercaprol ít có ái lực đối với các kim loại vi lượng thiết yếu trong cơ thể (trừ đồng) và thường không gây hội chứng thiếu hụt kim loại vi lượng, thuốc có thể ngăn cản tích lũy bình thường iod của tuyến giáp.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi tiêm bắp một liều điều trị, nồng độ đỉnh của thuốc trong máu đạt được trong vòng 30 - 60 phút. Dimercaprol hấp thu chậm qua da sau khi bôi tại chỗ.

Phân bố: Sau khi hấp thu, dimercaprol được phân bố khắp các mô (chủ yếu vào các khoang nội bào) bao gồm não, nồng độ thuốc cao nhất ở gan và thận.

Đào thải: Dimercaprol không được đào thải dưới dạng phức hợp dimercaprol - kim loại sẽ bị chuyển hóa nhanh thành những sản phẩm bất hoạt và đào thải vào nước tiểu và phân qua mật. Nghiên cứu trên động vật cho thấy một số thuốc có thể đào thải dưới dạng glucuronid liên hợp. Ở người, chuyển hóa và đào thải thuốc có thể hoàn toàn trong vòng 4 giờ. Vì phức hợp dimercaprol - kim loại phân ly nhanh chóng trong môi trường acid và đa số kim loại và dimercaprol đều độc đối với thận, nên kiềm hoá nước tiểu trong khi điều trị dimercaprol có thể ngăn chặn được sự phân ly và như vậy bảo vệ được thận.

Chỉ định

Điều trị ngộ độc cấp bởi một số các kim loại nặng như arsen, thủy ngân vô cơ, vàng.

Dùng phối hợp với dinatri calci edetat (calci EDTA) để điều trị ngộ độc chì, đặc biệt dùng tốt cho trẻ em.

Trong ngộ độc bismuth và antimony, kết quả dùng dimercaprol còn nghi ngờ, vì vậy chỉ định này không được chấp nhận.

Chống chỉ định

Ngộ độc sắt, cadmi, bạc, selen hoặc urani vì những phức dimercaprol - kim loại này còn độc hơn là kim loại riêng lẻ.

Suy gan trừ khi do nhiễm độc arsen.

Mẫn cảm với dimercaprol, dầu lạc.

Thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase.

Thận trọng

Thuốc có nguy cơ gây độc cho thận. Cần kiềm hoá nước tiểu trong khi điều trị, vì các phức hợp dimercaprol - kim loại phân ly trong môi trường acid và cả hai dimercaprol và kim loại đều độc cho thận. Phải thận trọng khi điều trị cho người tăng huyết áp.

Phải chú ý đến lượng nước tiểu của người bệnh, nếu thấy tiểu tiện ít, phải giảm liều. Nếu thấy suy thận vô niệu, phải ngừng thuốc.

Phải thận trọng khi điều trị một số phản ứng trong liệu pháp dùng vàng để điều trị viêm khớp dạng thấp, vì có thể bệnh viêm khớp lại nặng lên.

Phải thận trọng khi điều trị nhiễm độc chì cho trẻ em, vì liệu pháp tạo phức có thể làm tăng hấp thu chì qua đường tiêu hóa, nên chỉ điều trị cho trẻ em sống trong môi trường không có chì trong và sau khi điều trị.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù thuốc tiêm dimercaprol đã được sử dụng điều trị bệnh Wilson ở những người mang thai, nhưng vẫn chưa đủ thông tin để sử dụng cho người đang trong thời kỳ mang thai trong trường hợp bị ngộ độc. Vì vậy việc sử dụng dimercaprol ở những người này phải rất thận trọng.

Thời kỳ cho con bú

Chỉ sử dụng dimercaprol trong các trường hợp thật sự cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của dimercaprol xảy ra ở khoảng 50% số người bệnh tiêm bắp 5 mg/kg thể trọng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tuần hoàn: Tăng huyết áp tối đa và tối thiểu kèm theo nhịp tim nhanh.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn mửa và đau bụng.

Thần kinh trung ương: Cảm giác rát bỏng môi, miệng, họng; cảm giác bị nghẹt; đau họng, ngực hoặc tay.

Mắt, mũi: Viêm kết mạc, co thắt mí, chảy nước mắt, chảy nước mũi, nước bọt.

Tác dụng khác: Giật giật ở tay, cảm giác rát bỏng ở dương vật, đổ mồ hôi trán, tay và các vùng khác.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Đau và áp xe ở chỗ tiêm.

Trẻ em hay bị sốt hơn người lớn sau khi tiêm lần 2 hoặc lần 3, ngừng dùng sẽ hết phản ứng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR xảy ra thường kèm hiện tượng lo lắng và không yên tâm, nhưng các ADR hiếm khi nặng đến mức phải ngừng điều trị. Thông thường trước khi tiêm dimercaprol 30 phút, có thể uống 30 - 60 mg ephedrin sulfat hoặc cách nhau tối thiểu 4 giờ giữa các lần tiêm để giảm các phản ứng này.

Phức dimercaprol - kim loại dễ bị phá hủy ở môi trường acid, do vậy nên dùng phương pháp kiềm hóa nước tiểu để bảo vệ thận trong quá trình điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Tiêm bắp sâu.

Liều lượng: Nhiễm độc nặng arsen hoặc vàng: Người lớn: 3 mg/kg thể trọng, cứ 4 giờ một lần trong 2 ngày đầu, 4 lần/ngày trong ngày thứ ba, sau đó 2 lần/ngày trong 10 ngày hoặc cho tới khi hồi phục hoàn toàn.

Viêm da nặng do nhiễm độc vàng: Người lớn 2,5 mg/kg, cách 4 giờ/lần trong 2 ngày; sau đó, 2 lần/ngày trong khoảng 1 tuần.

Giảm tiểu cầu do nhiễm độc vàng: 100 mg, mỗi ngày cho 2 lần trong 15 ngày.

Thuốc mỡ 5% dimercaprol đã được dùng để bôi tại chỗ trên da do nhiễm độc arsen. Dung dịch dầu 5% - 10% để nhỏ mắt do nhiễm độc arsen.

Nhiễm độc thuỷ ngân cấp: Liều đầu tiên 5 mg/kg tiêm bắp, tiếp theo là 2,5 mg/kg cho 1 hoặc 2 lần mỗi ngày trong 10 ngày.

Nhiễm độc chì: Dimercaprol thường được phối hợp với natri calci edetat. Dimercaprol thường được cho trước vì natri calci edetat có thể làm chì chuyển vào hệ thần kinh trung ương. Dimercaprol: 4 mg/kg hoặc 75 - 83 mg/m^2 tiêm bắp đầu tiên. Ít nhất 4 giờ sau và sau đó cách nhau 4 giờ trong tối thiểu 3 ngày (thường là 5 ngày) cho dimercaprol 4 mg/kg hoặc 75 - 83 mg/ m^2 (450 - 500 mg/ m^2/ngày) và calci EDTA 250 mg/m^2 (1,5 g/ m^2/ngày), cả 2 cho tiêm bắp sâu đồng thời ở các vị trí tiêm riêng rẽ. Calci EDTA thường được tiêm tĩnh mạch trong vài giờ hoặc truyền tĩnh mạch liên tục (với liều 50 mg/kg/ngày). Phối hợp 2 thuốc tối thiểu trong 3 ngày, nếu chỉ dùng calci EDTA đơn độc có thể tiếp tục tổng cộng 5 ngày. Đối với bệnh nhân bị bệnh não do nhiễm độc chì, liệu pháp chelat hóa bằng cả 2 thuốc dimercaprol và calci EDTA phải tiếp tục cho tới khi bệnh nhân ổn định về lâm sàng trước khi thay đổi liệu pháp.

Nhiễm độc chất độc hoá học lewisit, hỗn hợp lewisit - mù tạt: 3 - 5 mg/kg tiêm bắp cách 4 giờ/lần, cho 4 liều. Liều lượng có thể điều chỉnh tuỳ theo mức độ tiếp xúc và mức độ nặng nhẹ của triệu chứng. Liều dùng cho trẻ em cũng tính theo cân nặng như của người lớn.

Người cao tuổi: Vì dimercaprol thải trừ qua thận, nên khi sử dụng thuốc cần theo dõi cẩn thận.

Tương tác thuốc

Không nên sử dụng các thuốc cung cấp sắt trong cùng thời gian điều trị bằng dimercaprol, vì sắt có thể tạo phức với thuốc này và gây độc cho người bệnh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 2 - 25 ^oC, tránh ánh sáng. Thuốc tiêm dimercaprol có thể bị vẩn đục ở nhiệt độ thấp khi trời lạnh. Nếu điều này xảy ra, có thể làm ấm nhẹ thuốc trước khi sử dụng.

Tương kỵ

Cho đến nay, chưa thấy hiện tượng tương kỵ nào đáng kể xảy ra với dimercaprol.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các phản ứng ADR thường nhẹ và nhất thời. Khi dùng liều 5 mg/kg tiêm bắp, khoảng một nửa số người bệnh có triệu chứng phụ. Nếu liều trên 5 mg/kg, đa số người bệnh nôn, co giật, sững sờ hoặc hôn mê, có thể xuất hiện trong vòng 30 phút sau khi tiêm và thường hết trong vòng 1 - 6 giờ. Đề phòng và điều trị, có thể cho ephedrin hoặc một kháng histamin. Đối với trẻ em, thường sốt. Sốt thường xuất hiện sau liều tiêm thứ 2 hoặc 3 và kéo dài cho tới khi ngừng thuốc.

Xử trí: Dự phòng và điều trị: Ephedrin sulfat uống 30 - 60 mg cho 30 phút trước mỗi lần tiêm dimercaprol. Cũng có thể dùng kháng histamin để làm nhẹ một số triệu chứng.

Thông tin qui chế

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

DINATRI CALCI EDETAT (Calci EDTA)

Tên chung quốc tế: Calcium disodium edetate (Calcium EDTA).

Mã ATC: V03AB03 (các edetat).

Loại thuốc: Chất tạo phức, thuốc giải độc chì.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: 200 mg/ml (5 ml, 10 ml).

Thuốc kem bôi da: Natri calci edetat 10%, điều trị tổn thương và nhạy cảm của da đối với kim loại nặng.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dinatri calci edetat làm giảm nồng độ chì trong máu và trong các nơi tích lũy chì ở cơ thể. Calci trong calci EDTA được thay thế bằng những kim loại hóa trị 2 và 3, đặc biệt là chì để tạo một phức hòa tan bền vững có thể bài tiết qua nước tiểu. Calci EDTA bão hòa với calci, do vậy có thể được dùng để tiêm tĩnh mạch với một lượng tương đối lớn mà không gây bất kỳ thay đổi đáng kể nào về nồng độ calci trong huyết thanh hoặc trong toàn cơ thể. Theo lý thuyết, 1 g calci EDTA tách được 620 mg chì, nhưng thực tế chỉ có 3 - 5 mg chì được bài tiết ra nước tiểu sau khi tiêm 1 g thuốc này cho người bệnh có triệu chứng ngộ độc chì cấp hoặc có nồng độ chì cao trong các mô mềm.

Calci EDTA đường tiêm làm tăng sự thải trừ kẽm trong nước tiểu, cadimi, mangan, sắt, đồng thải trừ ít hơn. Calci EDTA cũng tăng thải trừ urani, plutoni, yttri, và một số đồng vị phóng xạ khác. Mặc dù calci trong calci EDTA thay thế thủy ngân rất nhanh trên *in vitro* nhưng người bệnh bị ngộ độc thủy ngân không đáp ứng với thuốc này.

Calci EDTA được chỉ định khi nồng độ chì trong máu từ 25 - 44 microgam/dl kết hợp với nồng độ protoporphyrin hồng cầu từ 35 microgam/dl hoặc nồng độ chì trong máu từ 45 microgam/dl trở lên.

Không được dùng thay thế khi kiểm soát nhiễm độc chì và phòng nhiễm độc chì.

Dược động học

Calci EDTA hấp thu rất kém qua đường tiêu hóa, hơn nữa khi uống calci edetat có thể làm tăng hấp thu chì ở ruột vì phức chì tạo thành tan trong nước tốt hơn.

Calci EDTA được hấp thu tốt sau khi tiêm.

Khi dùng calci edetat tiêm tĩnh mạch trong điều trị ngộ độc chì, phức chì được bài tiết qua nước tiểu, bắt đầu trong vòng 1 giờ (khoảng 50% liều dùng) và đỉnh thải trừ (trên 95%) đạt trong vòng 24 giờ.

Calci EDTA phân bố chủ yếu vào dịch ngoại bào. Thuốc không thấm vào hồng cầu và không vào dịch não tủy với lượng đáng kể nào.

Calci EDTA không được chuyển hóa. Sau khi tiêm, thuốc bài tiết nhanh vào nước tiểu qua lọc ở cầu thận dưới dạng không đổi và dạng phức.

Chỉ định

Ngộ độc chì cấp và mạn tính, bệnh não do chì.

Có thể có ích trong điều trị ngộ độc kẽm, crôm, mangan, nickel, cadimi, sắt, đồng, thori, urani, plutoni, yttri và một số nguyên tố phóng xạ khác, nhưng không có tác dụng trong điều trị ngộ độc thủy ngân, vàng hoặc arsen.

Dùng bổ trợ trong chẩn đoán ngộ độc chì.

Chống chỉ định

Người bệnh bị bệnh thận nặng, vô niệu, thiểu niệu;

Người bị viêm gan.

Thận trọng

Không dùng quá liều chỉ định hàng ngày.

Tránh tiêm truyền tĩnh mạch nhanh trong điều trị bệnh não do chì; áp lực nội sọ có thể tăng đến mức gây tử vong.

Người bệnh suy thận, hoặc suy gan.

Có thể gây hoại tử ống thận và thận hư có thể tử vong, đặc biệt khi dùng liều cao.

Gây tăng thải trừ kẽm dưới dạng phức chất nên theo dõi để tránh thiếu kẽm trong quá trình điều trị.

Thời kỳ mang thai

Chưa có những nghiên cứu được kiểm soát đầy đủ về dùng dinatri calci edetat cho người mang thai, do vậy chỉ nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết dinatri calci edetat có vào sữa mẹ hay không, phải thận trọng khi dùng thuốc cho bà mẹ cho con bú hoặc ngừng cho con bú khi điều trị với calci edetat.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng độc chính và nguy hiểm nhất của dinatri calci edetat là gây hoại tử ống thận, có xu hướng xảy ra khi dùng liều hàng ngày quá cao và có thể dẫn đến bệnh thận hư gây tử vong.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thận: Hoại tử ống thận.

It gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp, loạn nhịp.

Máu: Tăng calci huyết, thiếu kẽm.

TKTW: Sốt, đau đầu, ớn lạnh.

Da: Tổn thương da.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa kèm đau bụng, ỉa chảy, co rút cơ.

Tại chỗ: Đau chỗ tiêm sau khi tiêm bắp, viêm tĩnh mạch huyết khối sau khi tiêm truyền tĩnh mạch (nồng độ trên 0,5%).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thay đổi chức năng ống lượn xa và cầu thận; glucose niệu; tăng số lần đi tiểu; phù do thoái hóa tế bào đầu ống thận (ngừng thuốc có thể hồi phục).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu vô niệu, tăng protein niệu hoặc đái máu, có nhiều tế bào biểu mô thận, hồng cầu trong nước tiểu trong khi điều trị thì ngừng thuốc ngay. Trong trường hợp nặng có thể phải lọc máu.

Pha loãng thuốc trước khi truyền tĩnh mạch để tránh viêm huyết khối tĩnh mạch.

Hạn chế dùng liều quá cao và dùng thuốc kéo dài, tối đa một đợt điều trị chỉ nên dùng dưới hoặc bằng 5 ngày.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Calci EDTA có thể tiêm bắp hoặc tiêm, truyền tĩnh mạch chậm. Liều tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch như nhau.

Đường tiêm bắp nên dùng cho người có bệnh não do chì và tăng áp lực nội sọ vì phải tránh đưa vào cơ thể quá nhiều dịch truyền, đối với trẻ em có thể cũng như vậy. Tuy nhiên, tiêm bắp calci EDTA rất đau và thường phải trộn lidocain hydroclorid 1% hoặc procain hydroclorid 1% với dung dịch calci EDTA để có nồng độ lidocain hoặc procain cuối cùng là 0,5% trước khi tiêm. Khi dùng một mình calci EDTA, liều một ngày được chia thành các phần bằng nhau, tiêm cách quãng 8 - 12 giờ. Nếu dùng kết hợp với dimercaprol thì liều một ngày được chia thành các phần bằng nhau, tiêm cách quãng luân phiên mỗi 4 giờ.

Tiêm tĩnh mạch: Liều một ngày được chia làm 2 phần bằng nhau, tiêm cách nhau 12 giờ.

Truyền tĩnh mạch: Pha loãng natri calci edetat với dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để có nồng độ natri calci edetat không được vượt quá 3 % (ví dụ: 1 g natri calci edetat với 250 - 500 ml dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%). Thời gian truyền phải kéo dài 12 - 20 giờ. Một đợt điều trị thường từ 3 - 5 ngày. Nếu cần điều trị nhắc lại (đợt 2) phải sau ít nhất 2 ngày. Sau đó không nên điều trị tiếp với calci edetat trong ít nhất 7 ngày.

Liều lượng:

Ngộ độc chì:

Tổng liều calci EDTA trong xử lý ngộ độc chì phụ thuộc vào đáp ứng và sự chịu đựng thuốc của bệnh nhân.

Nhiễm độc chì khi nồng độ chì trong máu 45 - 69 microgam/dl (không có triệu chứng): Truyền tĩnh mạch calci EDTA với liều

1 000 mg/m^2 một ngày (hoặc 60 - 80 mg/kg/ngày), dùng trong 5 ngày; tuy nhiên điều trị bằng uống succimer 30 mg/kg một ngày, dùng trong 5 ngày được ưa dùng hơn.
7 - 14 ngày sau đợt điều trị đầu tiên, nếu nồng độ chì tăng trở lại tới 45 microgam/dl hoặc hơn, nên điều trị nhắc lại đợt thứ 2 giống phác đồ của đợt 1. Các đợt điều trị tiếp theo phụ thuộc vào nồng độ chì trong máu của người bệnh.
Bệnh não do chì (có nồng độ chì trong máu trên 70 microgam/dl, có triệu chứng ngộ độc hoặc không):
Người lớn và trẻ em: Dùng phối hợp với dimercaprol:
Đầu tiên, dimercaprol 4 mg/kg hoặc 75 - 83 mg/m^2 (tức là 450 - 500 mg/m^2/ngày) tiêm bắp sâu, sau 4 giờ tiêm bắp sâu calci EDTA 250 mg/m^2 (1,5 g/m^2/ngày) khác vị trí tiêm dimercaprol; duy trì như vậy sau mỗi 4 giờ trong vòng 5 ngày. Cần tiếp tục điều trị bằng calci EDTA (không kết hợp với thuốc khác) khi nồng độ chì trong máu cao trở lại ở mức từ 45 microgam/dl trở lên, sau 5 - 7 ngày dừng đợt điều trị thứ nhất.
Người lớn: Dùng calci EDTA đơn độc.
Bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh 2 mg/dl hoặc ít hơn, dùng 1 g/ngày trong 5 ngày.
Bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh 2 - 3 mg/dl hoặc ít hơn, dùng 500 mg/24 giờ trong 5 ngày.
Bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh 3 - 4 mg/dl hoặc ít hơn dùng 500 mg/48 giờ trong 3 ngày.
Bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh trên 4 mg/dl hoặc ít hơn dùng 500 mg/1lần/tuần.
Cách dùng này sẽ được nhắc lại sau 1 tháng cho đến khi nồng độ chì trong máu giảm tới mức bình thường.
Theo dõi người bệnh khi điều trị
Theo dõi nồng độ urê trong máu, nồng độ calci, creatinin huyết thanh.
Theo dõi lượng nước tiểu trước khi bắt đầu điều trị và trong quá trình điều trị, đặc biệt đối với bệnh nhân mất nước do nôn. Việc bù nước cần được chú ý để duy trì đầy đủ lưu lượng nước tiểu trong suốt quá trình điều trị (nhất là ở trẻ em) để đảm bảo sự thải trừ thuốc và phức chất ở thận. Ở người bệnh suy thận cần dùng liều thấp hơn và khoảng cách dùng xa hơn. Định lượng protein niệu (hàng ngày trong mỗi đợt điều trị) hoặc tìm bằng chứng tổn thương ống thận.
Theo dõi tim: Kiểm tra định kỳ để phát hiện nhịp tim không đều, đặc biệt khi tiêm tĩnh mạch.
Truyền dịch ở mức tối thiểu nếu có phù não.
Nếu calci EDTA được truyền tĩnh mạch liên tục, cần phải ngừng truyền ít nhất 1 giờ trước khi lấy máu đo nồng độ chì để tránh tình trạng cho kết quả cao giả tạo.
Hỗ trợ chẩn đoán ngộ độc chì: Kết quả của phép thử bị ảnh hưởng bởi nồng độ sắt trong máu, do vậy cần thận trọng với bệnh nhân thiếu sắt.
Tiêm truyền tĩnh mạch trong 1 giờ hoặc tiêm bắp calci EDTA với liều 500 mg/m^2 (tối đa là 1 g). Thu nước tiểu của bệnh nhân trong vòng 24 giờ từ khi dùng thuốc (trong vòng 3 - 4 ngày với người bệnh suy thận) vào dụng cụ không có chì, xác định nồng độ chì trong nước tiểu. Nếu tỉ số nồng độ chì trong nước tiểu (microgam) đối với lượng calci EDTA (mg) lớn hơn 1 thì coi như có ngộ độc chì (test dương tính); Hoặc để thuận tiện hơn nhất là đối với trẻ nhỏ, có thể tiêm bắp liều 50 mg/kg (liều tối đa 1 g), thu nước tiểu trong vòng 6 - 8 giờ từ khi dùng thuốc, xác định nồng độ chì trong nước tiểu thu được. Nếu tỉ số nồng độ chì trong nước tiểu (microgam) đối với lượng calci EDTA (mg) lớn hơn 0,5 hoặc nồng độ chì trong nước tiểu lớn hơn 1 mg/lít thì coi như có ngộ độc chì (test dương tính).

Tương tác thuốc
Dùng đồng thời với kẽm - insulin sẽ giảm thời gian tác dụng của kẽm - insulin do xảy ra tạo phức với kẽm.
Dùng đồng thời với những thuốc cung cấp kẽm có thể làm giảm hiệu quả của dinatri calci edetat và phải ngừng điều trị cung cấp kẽm cho đến khi điều trị xong với calci EDTA.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C.

Tương kỵ
Calci EDTA tương kỵ với dung dịch dextrose 10%, Ringer lactat, Ringer, dung dịch 10% đường biến đổi, dung dịch 10% đường biến đổi trong natri clorid 0,9%, thuốc tiêm 1/6 M natri lactat, các chế phẩm của amphotericin B và hydralazin hydroclorid. Không trộn calci EDTA trong cùng bơm tiêm với dimercaprol.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Quá liều calci EDTA có thể làm tăng các triệu chứng ngộ độc chì nặng, do vậy, hầu hết các tác dụng độc xuất hiện có liên quan với ngộ độc chì như phù não, hoại tử ống thận.
Điều trị: Điều trị phù não bằng truyền manitol dùng nhắc lại. Cần duy trì tốt lượng nước tiểu bằng các thuốc lợi tiểu để tăng thải trừ thuốc. Cần phải theo dõi nồng độ kẽm trong máu.
Chưa rõ thẩm tách có thể loại được dinatri calci edetat hay không.

Thông tin qui chế
Natri calci edetat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

DIOSMECTIT

Tên chung quốc tế: Diosmectite.

Loại thuốc: Thuốc hấp phụ và làm săn niêm mạc đường tiêu hóa.

Mã ATC: A07BC05.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc bột pha hỗn dịch: Gói 3 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Diosmectit là silicat nhôm và magnesi tự nhiên có cấu trúc từng lớp lá mỏng xếp song song với nhau và có độ quánh dẻo cao, nên có khả năng rất lớn bao phủ niêm mạc đường tiêu hóa. Diosmectit tương tác với glycoprotein của niêm dịch bao phủ đường tiêu hóa nên làm tăng tác dụng bảo vệ lớp niêm mạc đường tiêu hóa khi bị các tác nhân lạ xâm hại. Thuốc có khả năng bám dính và hấp phụ cao tạo hàng rào bảo vệ niêm mạc tiêu hóa. Thuốc có khả năng gắn vào độc tố vi khuẩn ở ruột, nhưng đồng thời cũng có khả năng gắn vào các thuốc khác làm chậm hấp thu hoặc làm mất tác dụng, đặc biệt tetracyclin và trimethoprim (là những kháng sinh có thể được chỉ định ở trẻ em bị ỉa chảy).
Diosmectit không cản quang, không làm phân biến màu và với liều thường dùng thuốc không làm thay đổi thời gian chuyển vận sinh lý các chất qua ruột.
Dược động học
Diosmectit không hấp thu vào máu qua đường tiêu hóa và bị thải trừ hoàn toàn theo phân.

Chỉ định
Điều trị triệu chứng đau do viêm thực quản - dạ dày - tá tràng và đại tràng.
Ỉa chảy cấp và mạn tính sau khi đã bồi phụ đủ nước và điện giải mà còn ỉa chảy kéo dài. Diosmectit không có trong danh mục thuốc dùng trong Chương trình quốc gia phòng và chống ỉa chảy cấp ở trẻ em.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với diosmectit hoặc một thành phần của thuốc.
Chống chỉ định cho bệnh nhân không dung nạp fructose.
Không dùng chữa ỉa chảy cấp mất nước và điện giải nặng cho trẻ em, khi chưa bồi phụ đủ nước và điện giải

Thận trọng
Nếu ỉa chảy mất nước cần bù nước kết hợp dùng thuốc bằng đường uống hoặc tiêm truyền dịch tĩnh mạch, số lượng nước cần bù tùy theo tuổi, cơ địa người bệnh và mức độ bị tiêu chảy. Cần thận trọng khi dùng diosmectit để điều trị ỉa chảy nặng, vì thuốc có thể làm thay đổi độ đặc của phân và chưa biết có ngăn được mất nước và điện giải còn tiếp tục trong ỉa chảy cấp.
Cần thận trọng khi dùng diosmectit để điều trị ỉa chảy cấp cho người bệnh có tiền sử táo bón nặng vì dễ làm táo bón nặng thêm.
Cần thông báo cho người bệnh tự bổ sung nước như nước muối, nước đường để bù lại lượng nước đã mất do ỉa chảy. Lượng nước uống trung bình 1 ngày là 2 lít ở người lớn. Duy trì dinh dưỡng trong thời gian ỉa chảy, không ăn đồ ăn sống, đồ uống lạnh có đá.

Thời kỳ mang thai
Không có ghi nhận quái thai khi dùng thuốc ở động vật. Chỉ dùng thuốc khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Không có chống chỉ định với phụ nữ thời kỳ cho con bú. Chỉ dùng thuốc khi thật cần thiết

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Các tác dụng không mong muốn phần lớn xảy ra ở đường tiêu hóa.
Thường gặp, ADR > 1/100
Táo bón.
Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000
Đầy hơi, nôn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Cần giảm liều khi bị táo bón.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Pha gói thuốc thành dịch treo trước khi dùng. Trẻ em: Hòa mỗi gói thuốc với khoảng 50 ml nước, trước mỗi lần dùng thuốc cần lắc hoặc khuấy đều. Có thể thay nước bằng dịch thức ăn như cháo, nước canh, nước rau hoặc trộn kỹ với thức ăn nửa lỏng như món nghiền rau - quả. Người lớn: Pha 1 gói vào 1/4 cốc nước ấm, khuấy đều. Uống sau bữa ăn với người bệnh viêm thực quản. Uống xa bữa ăn với các chỉ định khác.
Trẻ em:
Dưới 1 tuổi ngày 1 gói, chia 2 - 3 lần. Ỉa chảy cấp cho tới ngày 2 gói trong 3 ngày đầu, sau đó ngày 1 gói.
Từ 1 - 2 tuổi ngày 1 - 2 gói, chia 2 - 3 lần. Ỉa chảy cấp cho tới ngày 4 gói trong 3 ngày đầu, sau đó ngày 2 gói.
Trên 2 tuổi ngày 2 - 3 gói, chia 2 - 3 lần.
Người lớn:
Mỗi lần 1 gói, 3 gói/ngày. Trường hợp ỉa chảy cấp liều khởi đầu có thể tới ngày 6 gói.
Riêng viêm loét trực tràng dùng cách thụt.
Thụt trực tràng:
Mỗi lần 1 - 3 gói hòa với 50 đến 100 ml nước ấm, rồi thụt. Ngày 1 - 3 lần.

Tương tác thuốc
Diosmectit có thể hấp phụ một số thuốc khác, do đó có thể ảnh hưởng đến thời gian và tỷ lệ hấp thu của các thuốc đó, nên uống diosmectit sau khi uống thuốc cần hấp thu khoảng 2 - 3 giờ.

Độ ổn định và bảo quản
Diosmectit được đựng trong gói kín, để ở nhiệt độ thường, bảo quản ở nơi khô ráo, tránh ẩm. Khi hút ẩm thuốc dễ bị chảy ướt và biến màu. Hạn dùng của thuốc thường không quá 36 tháng.

Tương kỵ
Cần tránh ẩm.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Dùng thuốc quá liều có thể dẫn đến táo bón hoặc ỉa chảy.
Xử trí: Cần ngừng dùng thuốc và điều trị triệu chứng.

Thông tin quy chế
Diosmectit có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Becosmec; Bosmect; Cezmeta; Diosta; Hamett; Mectathepharm; Opsmecto; Simarta; Smanetta; Smec-Meyer; Smeclife; Smecta; Smectaneo; Stamectin; Timestic.

DIPHENHYDRAMIN

Tên chung quốc tế: Diphenhydramine.
Mã ATC: D04AA32, R06AA02.
Loại thuốc: Thuốc kháng histamin; chất đối kháng thụ thể histamin H_1.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dùng dưới dạng muối hydroclorid, citrat hoặc diacefylinat.
Viên nén, viên bao 25 mg, 50 mg.
Viên nén để nhai 12,5 mg.
Nang 25 mg, 50 mg.
Dung dịch uống, sirô, cồn ngọt 12,5 mg/5 ml.
Thuốc tiêm diphenhydramin hydroclorid 10 mg/ml; 50 mg/ml.
Ngoài ra còn có các dạng thuốc uống kết hợp với các thuốc giảm đau, hạ sốt khác như paracetamol, aspirin, phenylephrin...
Dạng dùng tại chỗ: Kem, gel, dung dịch 1% và 2%.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Diphenhydramin là một thuốc kháng histamin H_1, thế hệ thứ nhất, thuộc nhóm dẫn xuất ethanolamin. Diphenhydramin cạnh tranh với histamin ở thụ thể histamin H_1 và do đó ngăn cản tác dụng của histamin, tác nhân gây ra các biểu hiện dị ứng đặc trưng ở đường hô hấp (ho), mũi (ngạt mũi, sổ mũi), da (ban đỏ, ngứa). Diphenhydramin còn có tác dụng gây ngủ và kháng cholinergic mạnh. Diphenhydramin được dùng để phòng và điều trị buồn nôn, nôn, chóng mặt do say tàu xe, tác dụng này một phần là do tính chất kháng cholinergic và ức chế hệ thần kinh trung ương của thuốc. Do tính chất kháng muscarin, diphenhydramin được dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống Parkinson khác để điều trị sớm chứng run trong hội chứng Parkinson và thuốc cũng có thể có ích trong điều trị các phản ứng ngoại tháp do thuốc gây ra. Nhưng cũng cần lưu ý là bản thân diphenhydramin cũng có thể gây phản ứng ngoại tháp. Thuốc còn được dùng để điều trị ngắn ngày chứng mất ngủ. Ngoài ra, thuốc còn được dùng để bôi ngoài da để điều trị chứng ngứa và đau do tổn thương da.
Dược động học:
Hấp thu: Diphenhydramin hydroclorid được hấp thu tốt bằng đường uống, tuy nhiên chuyển hóa bước đầu ở gan làm cho chỉ có khoảng 40 - 60 % diphenhydramin vào được hệ tuần hoàn và có tác dụng toàn thân. Thời gian đạt nồng độ đỉnh là 1 - 4 giờ sau khi uống một liều đơn. Thuốc có thể hấp thu qua da sau khi bôi thuốc

trên da và hiếm có tác dụng toàn thân.
Phân bố: Diphenhydramin phân bố rộng rãi vào các cơ quan, mô của cơ thể, bao gồm cả hệ thần kinh trung ương. Diphenhydramin qua được nhau thai và vào được sữa mẹ. Tỷ lệ liên kết với protein huyết cao, khoảng 80 - 85% *in vitro*. Tỉ lệ gắn với protein ít hơn ở người xơ gan và người châu Á (so với người da trắng).
Thải trừ: Diphenhydramin được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa, một lượng rất ít đào thải dưới dạng không chuyển hóa. Ở người khỏe mạnh, nửa đời thải trừ từ 2,4 - 9,3 giờ. Nửa đời thải trừ cuối cùng kéo dài ở người xơ gan.

Chỉ định
Giảm nhẹ các triệu chứng dị ứng do giải phóng histamin, bao gồm dị ứng mũi và bệnh da dị ứng.
Hỗ trợ giấc ngủ ban đêm.
Điều trị tạm thời ho và cảm lạnh.
Chống nôn và phòng say tàu xe.
Điều trị các phản ứng loạn trương lực do phenothiazin.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với diphenhydramin và những thuốc kháng histamin khác có cấu trúc hóa học tương tự.
Hen cấp tính.
Trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non.
Phụ nữ đang cho con bú.
Dùng gây tê tại chỗ (tiêm).

Thận trọng
Cần báo trước cho người bệnh phải thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc (vì dimenhydrinat có tác dụng làm buồn ngủ nên làm giảm sự tỉnh táo).
Người bệnh phải được cảnh báo không dùng đồ uống có cồn trong thời gian dùng thuốc vì làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương.
Phải đặc biệt thận trọng và tốt hơn là không dùng diphenhydramin cho người có phì đại tuyến tiền liệt, tắc bàng quang, hẹp môn vị, do tác dụng kháng cholinergic của thuốc. Tránh không dùng diphenhydramin cho người bị bệnh nhược cơ, người có glôcôm góc đóng.
Đã có báo cáo về một số trường hợp ngộ độc ở trẻ em khi dùng bôi ngoài da trên diện rộng (thường có tổn thương da) hoặc khi dùng đồng thời với dạng uống. Vì vậy khi dùng thuốc bôi tại chỗ phải theo đúng hướng dẫn sử dụng hoặc chỉ dẫn của bác sĩ và không dùng đồng thời với các dạng dùng khác của diphenhydramin.
Phải hết sức thận trọng khi dùng các loại thuốc ho, chống cảm cúm, ngạt mũi, bán tự do không đơn cho trẻ nhỏ có chứa diphenhydramin, vì đã xảy ra ngộ độc ở nhiều trẻ nhỏ dưới 2 tuổi (có cả tử vong). Nhiều nhà sản xuất khuyến cáo không dùng cho trẻ dưới 4 tuổi.
Cần thận trọng khi dùng cho người cao tuổi vì dễ nhạy cảm với các tác dụng phụ.

Thời kỳ mang thai
Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc không gây quái thai. Có dấu hiệu ngộ độc và triệu chứng ngưng thuốc ở trẻ sơ sinh có mẹ dùng liều cao hoặc dùng liên tục diphenhydramin ở giai đoạn cuối của thai kỳ. Thuốc không phải là kháng histamin được lựa chọn để điều trị viêm mũi dị ứng hay buồn nôn ở phụ nữ mang thai. Chưa có các nghiên cứu đầy đủ, được kiểm chứng trên phụ nữ mang thai, vì vậy chỉ dùng cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Thuốc qua được sữa mẹ vì vậy có thể gây ra các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng ở trẻ còn bú, cần phải lựa chọn giữa dùng thuốc và cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Tác dụng gây buồn ngủ là ADR có tỷ lệ cao nhất trong những thuốc kháng histamin loại ethanolamin (trong đó có diphenhydramin). Khoảng một nửa số người điều trị với liều thường dùng của các thuốc này bị ngủ gà. Tỷ lệ ADR về tiêu hóa thấp hơn. Những ADR khác có thể do tác dụng kháng muscarin gây nên. Tác dụng gây buồn ngủ có nguy cơ gây tai nạn cho người lái xe và người vận hành máy móc.
Thường gặp, ADR >1/100
Hệ thần kinh trung ương: Ngủ gà từ nhẹ đến vừa, nhức đầu, mệt mỏi, tình trạng kích động.
Hô hấp: Dịch tiết phế quản đặc hơn.
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, táo bón, đau bụng, khô miệng, ăn ngon miệng hơn, tăng cân, khô niêm mạc.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100
Tim mạch: Giảm huyết áp, đánh trống ngực, phù.
Hệ thần kinh trung ương: An thần, chóng mặt, kích thích nghịch thường, mất ngủ, trầm cảm.
Da: Mẫn cảm với ánh sáng, ban, phù mạch.
Sinh dục - niệu: Bí đái.
Gan: Viêm gan.
Thần kinh - cơ, xương: Đau cơ, dị cảm, run.
Mắt: Nhìn mờ.
Hô hấp: Co thắt phế quản, chảy máu cam.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Có thể làm giảm phần lớn các ADR nhẹ bằng cách giảm liều diphenhydramin hoặc dùng thuốc kháng histamin khác. Có thể làm giảm các triệu chứng về tiêu hóa bằng cách uống thuốc trong bữa ăn hoặc với sữa.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Có thể uống diphenhydramin cùng với thức ăn, nước hoặc sữa để làm giảm kích ứng dạ dày. Chỉ dùng đường tiêm khi không thể uống được. Khi tiêm bắp cần tiêm sâu. Khi tiêm tĩnh mạch phải tiêm chậm và để người bệnh ở tư thế nằm. Khi dùng diphenhydramin để dự phòng say tàu xe, cần phải uống ít nhất 30 phút, và tốt hơn là 1 - 2 giờ trước khi đi tàu xe.
Liều uống:
Liều uống thường dùng cho người lớn và thiếu niên:
Viêm mũi dị ứng, cảm lạnh: Mỗi lần uống 25 - 50 mg, cứ 4 - 6 giờ một lần.
Chống loạn trương lực cơ: Để trị bệnh Parkinson và hội chứng Parkinson sau viêm não, mỗi lần uống 25 mg, 3 lần mỗi ngày khi bắt đầu điều trị, sau đó tăng dần liều tới 50 mg, 4 lần mỗi ngày.
Chống nôn, hoặc chóng mặt: Mỗi lần uống 25 - 50 mg, 4 - 6 giờ một lần.
An thần, gây ngủ: Mỗi lần uống 50 mg, 20 - 30 phút trước khi đi ngủ. Không nên uống kéo dài quá 7 - 10 đêm.
Trị ho: Mỗi lần uống 25 mg, cứ 4 - 6 giờ một lần (dạng siro). Tự điều trị, không được vượt quá 150 mg/24 giờ.
Giới hạn kê đơn thông thường cho người lớn: Tối đa 300 mg/ngày.
Liều uống thường dùng cho trẻ em:
Trị ho, cảm lạnh, dị ứng, say tàu xe: Trẻ em từ 2 đến dưới 6 tuổi, mỗi lần uống 6,25 mg, cứ 4 - 6 giờ một lần, không quá 37,5 mg/ngày. Trẻ em 6 - 12 tuổi, uống 12,5 - 25 mg, cứ 4 - 6 giờ một lần, không uống quá 150 mg/ngày, trị ho không dùng quá 75 mg/ngày.
Liều tiêm:
Liều tiêm thường dùng cho người lớn và thiếu niên:
Viêm mũi dị ứng, cảm lạnh hoặc chống loạn trương lực cơ: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, 10 - 50 mg.

Chống nôn, hoặc chóng mặt: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 10 mg khi bắt đầu điều trị, có thể tăng tới 20 đến 50 mg, 2 hoặc 3 giờ một lần. Giới hạn kê đơn thông thường cho người lớn: Tối đa 100 mg/liều hoặc 400 mg/ngày. Tốc độ tiêm tĩnh mạch không được vượt quá 25 mg/phút.

Liều tiêm thường dùng cho trẻ em:

Chữa dị ứng, chống nôn, chóng mặt, say tàu xe: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 1,25 mg/kg hoặc 37,5 mg/m^2, 4 lần mỗi ngày, không tiêm quá 300 mg/ngày.

Chống loạn trương lực cơ: Tiêm bắp, tĩnh mạch 0,5 - 1 mg/kg/liều.

Liều dùng tại chỗ: Để giảm nhất thời ngứa và đau ở các bệnh ngoài da của người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên: bôi kem, thuốc xức hoặc dung dịch chứa 1 - 2% diphenhydramin hydroclorid vào vùng bị bệnh, 3 - 4 lần mỗi ngày.

Liều cho người cao tuổi: 25 mg, 2 - 3 lần mỗi ngày, tăng dần nếu cần.

Người suy thận: Cần tăng khoảng cách dùng thuốc: Tốc độ lọc cầu thận bằng hoặc hơn 50 ml/phút: cách 6 giờ/lần. Tốc độ lọc cầu thận 10 - 50 ml/phút (suy thận trung bình): cách 6 - 12 giờ/lần. Tốc độ lọc cầu thận dưới 10 ml/phút (suy thận nặng) cách 12 - 18 giờ/lần.

Tương tác thuốc

Thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương: Tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương có thể tăng khi dùng đồng thời thuốc kháng histamin với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác gồm barbiturat, thuốc an thần và rượu.

Thuốc ức chế monoamin oxydase (IMAO) kéo dài và làm tăng tác dụng kháng cholinergic của thuốc kháng histamin. Chống chỉ định thuốc kháng histamin ở người đang dùng thuốc IMAO.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản các chế phẩm diphenhydramin hydroclorid ở 15 - 30 °C và chống ẩm; tránh để đóng băng cồn ngọt, thuốc tiêm, dung dịch uống, hoặc thuốc xức dùng tại chỗ. Bảo quản thuốc tiêm và cồn ngọt tránh ánh sáng. Bảo quản nang, viên nén, cồn ngọt, dung dịch uống trong lọ kín.

Quá liều và xử trí

Tuy thuốc kháng histamin có chỉ số điều trị cao, nhưng quá liều có thể xảy ra tử vong, đặc biệt ở trẻ em. Có tư liệu về ngộ độc diphenhydramin ở trẻ em: Với liều 470 mg đã gây ngộ độc nặng ở một trẻ 2 tuổi, và liều 7,5 g gây ngộ độc nặng ở một trẻ 14 tuổi. Sau khi rửa dạ dày, ở cả 2 trường hợp vẫn còn các triệu chứng kháng cholinergic, QRS dãn rộng và tiêu cơ vân. Ở người lớn, đặc biệt khi dùng đồng thời với rượu, với phenothiazin, thuốc cũng có thể gây ngộ độc rất nặng. Triệu chứng ức chế hệ thần kinh trung ương biểu hiện chủ yếu là mất điều hòa, chóng mặt, co giật, ức chế hô hấp. Ức chế hô hấp đặc biệt nguy hiểm ở trẻ nhỏ. Triệu chứng ngoại tháp có thể xảy ra, nhưng thường muộn, sau khi uống thuốc an thần phenothiazin. Có nhịp nhanh xoang, kéo dài thời gian QT, blốc nhĩ - thất, phức hợp QRS dãn rộng, nhưng hiếm thấy loạn nhịp thất nghiêm trọng.

Xử trí: Nếu cần thì rửa dạ dày; chỉ gây nôn khi ngộ độc mới xảy ra, vì thuốc có tác dụng chống nôn, do đó thường cần phải rửa dạ dày và dùng thêm than hoạt. Trong trường hợp co giật, cần điều trị bằng diazepam 5 - 10 mg tiêm tĩnh mạch (trẻ em 0,1 - 0,2 mg/kg). Khi có triệu chứng kháng cholinergic nặng ở thần kinh trung ương, kích thích, ảo giác, có thể dùng physostigmin với liều 1 - 2 mg tiêm tĩnh mạch (trẻ em 0,02 - 0,04 mg/kg). Tiêm chậm tĩnh mạch liều này trong ít nhất 5 phút, có thể tiêm nhắc lại sau 30 - 60 phút. Tuy vậy, cần phải có sẵn atropin để đề phòng trường hợp dùng liều physostigmin quá cao. Khi bị giảm huyết áp, truyền dịch tĩnh mạch và nếu cần, truyền chậm tĩnh mạch noradrenalin. Một cách điều trị khác là truyền tĩnh mạch chậm dopamin (liều bắt đầu: 4 - 5 microgam/kg/phút).

Ở người bệnh có triệu chứng ngoại tháp khó điều trị, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 2 - 5 mg biperiden (trẻ em 0,04 mg/kg), có thể tiêm nhắc lại sau 30 phút.

Cần xem xét tiến hành hô hấp hỗ trợ. Không dùng các thuốc loại cafein, long não vì có thể gây co giật.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Dailycool; Dainakol; Dimedrol; Dimetex; Donaintra; Donerkol; Dovergo; Dramotion; Naofaramin; Nautamine; Nawtenim; Neo-Allerfar; Noatanmine; Nontamin-Extra; Nontamin-Fort; Sossleep; Sossleep Fort; Tusstadt.

DIPIVEFRIN

Tên chung quốc tế: Dipivefrine.

Mã ATC: S01EA02.

Loại thuốc: Thuốc điều trị glôcôm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 5 ml, 10 ml, 15 ml thuốc nhỏ mắt dipivefrin hydroclorid 0,1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dipivefrin hydroclorid là tiền dược chất của adrenalin, có ít hoặc không có tác dụng dược lý khi chưa bị thủy phân trong cơ thể thành adrenalin.

Trong mắt, dipivefrin chuyển thành adrenalin nhờ enzym thủy phân. Adrenalin được giải phóng là chất chủ vận adrenergic, có tác dụng làm giảm sản sinh thủy dịch và làm tăng thoát dịch ra ngoài mắt.

Tác dụng dược lý của dipivefrin khác adrenalin chủ yếu ở sự hấp thu trong mắt. Sau khi nhỏ vào mắt, dipivefrin làm giảm bớt tăng nhãn áp, còn với nhãn áp bình thường ở người mắc hoặc không mắc glôcôm, thì dipivefrin làm giảm ít hơn. Ở người bệnh tăng nhãn áp, nhỏ mắt bằng dipivefrin hydroclorid 0,1% làm giảm nhãn áp trung bình khoảng 15 - 25%. Dipivefrin làm giảm nhãn áp ở những nồng độ nhỏ mắt thấp hơn nhiều so với nồng độ adrenalin. Ở người bệnh glôcôm, sau khi nhỏ dipivefrin, xuất hiện giãn đồng tử phụ thuộc liều và thường bằng hoặc hơi ít hơn so với nhỏ adrenalin.

Dipivefrin hydroclorid thủy phân nhanh và hầu như hoàn toàn thành adrenalin bởi esterase có chủ yếu trong giác mạc, kết mạc và thủy dịch. Tác dụng dược lý của dipivefrin có thể kéo dài tới 2 tuần sau khi đã ngừng thuốc ở một số người bệnh. Giãn đồng tử xuất hiện trong vòng 30 phút và có thể kéo dài trong vài giờ.

Có thể thấy dipivefrin và các sản phẩm chuyển hóa trong giác mạc và thủy dịch.

Nửa đời thải trừ trung bình của dipivefrin từ giác mạc, thủy dịch, mống mắt và thể mi tương ứng là 1 giờ 48 phút, 1 giờ 54 phút và 3 giờ 6 phút.

Chỉ định

Thuốc nhỏ mắt dipivefrin hydroclorid được dùng để hạ nhãn áp trong điều trị glôcôm góc mở mạn tính. Giống như adrenalin, có thể dùng dipivefrin để điều trị ban đầu glôcôm góc mở, đặc biệt ở người trẻ, có bệnh nhẹ. Thuốc cũng có thể thay thế hoặc dùng như một thuốc phụ trợ cho các thuốc chẹn beta-adrenergic, thuốc co đồng tử dùng tại chỗ hoặc thuốc ức chế carbonic anhydrase dùng toàn thân trong phác đồ phối hợp thuốc để điều trị glôcôm.

Khi dùng phụ trợ cho một thuốc khác, tác dụng giảm nhãn áp của dipivefrin có thể tăng hơn.
Dipivefrin cũng được dùng trong điều trị glôcôm thứ phát và tăng áp lực nội nhãn.

Chống chỉ định
Glôcôm góc đóng.
Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc epinephrin.

Thận trọng
Phải dùng dipivefrin thận trọng ở người bệnh không có thủy tinh thể vì có thể gây phù hoàng điểm dạng nang.
Người bệnh phải được chỉ dẫn để ngừng dùng dipivefrin và hỏi ý kiến thầy thuốc nếu có dấu hiệu mẫn cảm hoặc bị kích ứng kéo dài hoặc tăng trong quá trình điều trị. Phải chú ý theo dõi phản ứng mẫn cảm chéo với dipivefrin ở người bệnh đã quá mẫn với adrenalin trước đó.
Trong tá dược có chứa natri metabisulfit có thể gây dị ứng cho những người có cơ địa dị ứng.
Thận trọng khi sử dụng cho người có bệnh tăng huyết áp, bệnh tim. Mặc dù các tác dụng không mong muốn toàn thân khi dùng dipivefrin thấp hơn khi dùng adrenalin, nhưng phải xem xét tình trạng tim mạch của người bệnh trước khi bắt đầu điều trị bằng dipivefrin. Người bệnh phải được kiểm tra nhãn áp, huyết áp và nhịp tim trong quá trình điều trị bằng dipivefrin.
Thuốc có nhiều tác dụng phụ trên giác mạc, võng mạc và toàn thân (bệnh nhân cao huyết áp). Cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân, dễ gây tổn hại giác mạc, phù võng mạc. Hiện nay thuốc rất ít được sử dụng.

Thời kỳ mang thai
Cho tới nay chưa có nghiên cứu đầy đủ về việc dùng dipivefrin cho người mang thai, nên tránh dùng thuốc cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Không biết dipivefrin có bài tiết vào sữa hay không. Tránh dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Khi nhỏ mắt dipivefrin hydroclorid, tác dụng không mong muốn thường ít xảy ra và nhẹ hơn so với adrenalin.
Thường gặp, ADR >1/100
Hệ thần kinh trung ương: Đau đầu.
Mắt: Kích ứng hoặc sung huyết và cảm giác rát bỏng giác mạc, đau ở mắt.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100
Mắt: Phù hoàng điểm dạng nang, viêm da mi eczema khô (không ngứa), ngứa, sung huyết rìa giác mạc, sợ ánh sáng hoặc nhạy cảm ánh sáng.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Hấp thu toàn thân: Tim đập nhanh hoặc không đều, tăng huyết áp, đau ngực, hen nặng lên (có thể do chế phẩm chứa natri metabisulfit).

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Ngừng thuốc nếu có các dấu hiệu mẫn cảm hoặc kích ứng tồn tại dai dẳng hoặc tăng lên trong quá trình điều trị.

Liều lượng và cách dùng
Điều trị ban đầu glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp: Nhỏ 1 giọt dung dịch dipivefrin hydroclorid 0,1%, cách 12 giờ/1 lần, vào mắt. Vì nhãn áp thay đổi trong ngày và có thể chưa ổn định trong vài ngày đến hàng tuần sau khi bắt đầu điều trị, nên phải đo nhãn áp nhiều lần trong ngày đầu, và sau đó đo theo định kỳ khi cần. Nếu cần làm giảm thêm nhãn áp ở người đang điều trị bằng dipivefrin, có thể thêm một thuốc nhỏ mắt làm co đồng tử, thuốc nhỏ mắt chẹn beta-adrenergic và/hoặc thuốc ức chế carbonic anhydrase có tác dụng toàn thân.
Khi dùng dipivefrin thay thế cho adrenalin trong liệu pháp một thuốc chống glôcôm, thì ngừng dùng adrenalin.
Khi dùng dipivefrin thay thế cho một thuốc khác (ngoài adrenalin) trong liệu pháp một thuốc chống glôcôm, thì nhỏ mắt 1 giọt dung dịch dipivefrin hydroclorid 0,1% cách 12 giờ/1 lần, trong khi đó vẫn tiếp tục nhỏ đồng thời thuốc khác trong 1 ngày; ngày hôm sau, tiếp tục nhỏ dipivefrin với liều trên, còn thuốc khác ngừng lại.
Ở người dùng nhiều thuốc để điều trị glôcôm, liệu pháp phải tùy theo từng cá nhân khi dùng thêm dipivefrin hoặc dùng dipivefrin thế cho một thuốc khác, trong phác đồ điều trị. Mỗi lần chỉ điều chỉnh 1 thuốc trong phác đồ và thường phải cách ít nhất 1 tuần mới điều chỉnh tiếp. Dipivefrin khởi đầu với liều 1 giọt dung dịch 0,1% cách 12 giờ/1 lần trong khi tiếp tục điều trị với các thuốc khác. Bắt đầu từ ngày hôm sau và tiếp tục trong thời gian tối thiểu một tuần cho đến khi có đáp ứng tối ưu, có thể giảm liều hoặc ngừng sử dụng một trong các thuốc khác. Sau đó điều chỉnh phác đồ điều trị còn lại theo đáp ứng nhãn áp của người bệnh.
Khi nhỏ thuốc vào mắt, cần dùng ngón tay ấn vào túi lệ trong quá trình nhỏ và giữ 1 - 2 phút sau khi nhỏ thuốc để làm giảm nguy cơ hấp thu thuốc và có tác dụng hệ thống; tránh để đầu của ống thuốc tiếp xúc trực tiếp vào mắt và da.

Tương tác thuốc
Tránh phối hợp: Tránh sử dụng đồng thời với lobenguan.
Tăng tác dụng/độc tính:
Các thuốc gây mê (như cloroform, cyclopropan, enfluran, halothan, isofluran, tricloroethylen) có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp thất nặng, vì các thuốc gây mê này làm tăng nhạy cảm của cơ tim với tác dụng của các thuốc giống giao cảm. Phải ngừng dipivefrin trước khi gây mê cho người bệnh với các thuốc gây mê này.
Các thuốc chẹn beta-adrenergic nhỏ mắt như betaxolol hoặc timolol dùng cùng với thuốc nhỏ mắt dipivefrin có thể làm tăng thêm tác dụng có lợi hạ nhãn áp.
Các thuốc giao cảm: Dùng dipivefrin cùng với các thuốc giao cảm có thể dẫn tới tăng tác dụng độc.
Giảm tác dụng: Dipivefrin làm giảm tác dụng của lobenguan; dipivefrin có thể bị giảm tác dụng bởi spironolacton.

Độ ổn định và bảo quản
Dung dịch nhỏ mắt dipivefrin hydroclorid bị sẫm màu dần khi để ra ngoài không khí và ánh sáng. Phải bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng và ở nhiệt độ dưới 25 ºC; tránh để đông lạnh. Chỉ dùng trong vòng 15 ngày sau khi mở lọ thuốc.
Dung dịch thuốc phải không màu; khi dung dịch bị sẫm màu là đã giảm hoạt lực, phải loại bỏ.

DIPYRIDAMOL

Tên chung quốc tế: Dipyridamole.

Mã ATC: B01AC07.

Loại thuốc: Thuốc kháng tiểu cầu, thuốc giãn mạch vành không nitrat.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 25 mg, 50 mg và 75 mg.
Nang giải phóng chậm 200 mg.
Ống tiêm: 10 mg/2 ml, 50 mg/10 ml (chỉ dùng trong chẩn đoán).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Dipyridamol làm tăng lưu lượng máu mạch vành và tăng bão hòa

oxy ở động mạch vành. Thuốc chủ yếu tác dụng lên sức cản tiểu động mạch vành, ít tác dụng tại vùng thiếu máu cục bộ vì ở đó các tiểu động mạch đã dãn rồi. Thuốc không tác dụng nhiều đến tiêu thụ oxy cơ tim và không làm giảm công của tim. Tiêm tĩnh mạch dipyridamol có thể làm giảm huyết áp, làm tăng chỉ số tim và cung lượng tim do làm giảm sức cản mạch hệ thống. Tuy nhiên dùng đường uống thường không làm thay đổi huyết áp và dòng chảy động mạch ngoại vi. Tác dụng làm giãn mạch vành của dipyridamol có lẽ là do thuốc có khả năng ức chế adenosin desaminase trong máu, do đó làm tích tụ adenosin, một chất làm giãn mạch mạnh. Dipyridamol cũng có thể ức chế adenosin hấp thụ vào mô, và thuốc bị mất tác dụng giãn mạch bởi các chất đối kháng thụ thể adenosin theophylin và aminophylin. Dipyridamol cũng có thể gây giãn mạch do làm chậm thủy phân 3,5'-adenosin monophosphat vòng (cAMP) bằng cách ức chế men phosphodiesterase.

Cơ chế ức chế ngưng tập tiểu cầu của dipyridamol còn chưa thật rõ. Cơ chế có thể liên quan đến sự hấp thụ vào mô của các hồng cầu và sự chuyển hóa của adenosin (là một tác nhân ức chế hoạt hóa tiểu cầu); có liên quan đến ức chế phosphodiesterase tiểu cầu, như vậy dẫn đến tích tụ adenosine monophosphat vòng bên trong các tiểu cầu; có liên quan đến sự kích thích trực tiếp giải phóng các eicosanoid như prostacyclin hoặc prostaglandin D_2, và/hoặc có liên quan đến ức chế tạo thromboxan$_2$. *In vitro,* dipyridamol nồng độ cao ức chế ngưng tập tiểu cầu gây ra bởi các chất như adenosin diphosphat (ADP), các tác nhân gây giải phóng tiểu cầu (thí dụ, collagen, thrombin), epinephrin và norepinephrin. Tuy nhiên, *in vivo,* dùng dipyridamol đơn độc liều 400 mg/ngày, không ức chế ngưng tập tiểu cầu do collagen hoặc ADP. Thuốc hình như không có tác dụng với các nồng độ prothrombin trong huyết tương nhưng có thể làm tăng số lượng tiểu cầu. Dipyridamol kéo dài thời gian sống sót của tiểu cầu ở người mắc bệnh van tim, ở những người này thời gian sống sót của tiểu cầu bị rút ngắn. Thuốc cũng duy trì số lượng tiểu cầu ở người bệnh đang trải qua phẫu thuật tim hở.

Cơ chế của dipyridamol tiêm tĩnh mạch làm giãn mạch giúp cho việc tái tưới máu cơ tim còn chưa biết thật rõ. Dipyridamol làm tăng lưu lượng máu trong các động mạch vành bình thường trong khi đó lại làm tăng rất ít, nếu có, ở các động mạch hẹp. Sự hấp thu vào mô cơ tim của thali - 201 tương ứng trực tiếp với lưu lượng máu mạch vành, vì vậy mà sự hấp thụ vào mô của thali clorid Tl 201 tương đối ít hơn cũng như dừng hấp thụ chậm hơn ở cơ tim được tưới máu bởi các động mạch vành hẹp so với động mạch vành bình thường và tăng sự khác biệt về lưu lương máu giữa những vùng được cung cấp bởi động mạch hẹp so với động mạch bình thường trong quá trình thử thali với truyền dipyridamol.

Dược động học

Thuốc uống dipyridamol hấp thu không hoàn toàn qua đường tiêu hóa, với mức độ thay đổi tùy theo cá thể. Sau khi uống một liều dipyridamol, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt trong vòng 45 - 150 phút (trung bình 75 phút). Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều dipyridamol (truyền 0,568 mg/kg trong 4 phút) nồng độ của thuốc trong huyết thanh là 4,6 microgam/ml. Dipyridamol phân bố rộng rãi trong các mô và có trong sữa mẹ. Một lượng nhỏ qua nhau thai. Thuốc liên kết khoảng 91 - 99% với protein huyết tương, chủ yếu với alpha-1-acid glycoprotein (alpha$_1$-AGP) và cả với albumin. Sau khi uống, nồng độ dipyridamol giảm dần theo 2 pha. Nửa đời của thuốc trong pha đầu khoảng 40 - 80 phút và nửa đời của pha đào thải cuối cùng khoảng 10 - 12 giờ.

Dipyridamol chuyển hóa ở gan và đào thải vào mật, chủ yếu ở dạng monoglucuronid và một lượng nhỏ ở dạng diglucuronid. Dipyridamol và các glucuronid của nó có thể theo vòng tuần hoàn ruột - gan và đào thải chủ yếu qua phân. Một lượng nhỏ đào thải qua nước tiểu. Độ thanh thải toàn phần trung bình là 2,3 - 3,5 ml/phút cho 1 kg thể trọng.

Chỉ định

Dipyridamol là thuốc phụ thêm cùng thuốc chống đông coumarin để giảm huyết khối ở người bệnh sau thay thế van tim nhân tạo; dùng cùng aspirin để dự phòng huyết khối động mạch vành; dùng kết hợp với aspirin hoặc warfarin để dự phòng các rối loạn nghẽn mạch huyết khối khác; cũng có thể cho dipyridamol trước phẫu thuật tim hở 2 ngày để dự phòng kích hoạt tiểu cầu do bơm đường vòng nhân tạo; dùng làm chất chẩn đoán tiêm tĩnh mạch (thử stress của dipyridamol) đối với bệnh động mạch vành.

Chống chỉ định

Sốc hoặc trụy tuần hoàn. Phản ứng quá mẫn với dipyridamol hoặc bất cứ thành phần nào có trong công thức.

Thận trọng

Phải dùng dipyridamol thận trọng ở người hạ huyết áp hoặc có bệnh mạch vành nặng (thí dụ, cơn đau thắt thất thường hoặc mới bị nhồi máu cơ tim), hẹp động mạch chủ dưới van, hoặc suy tim mất bù, bị rối loạn đông máu, bị suy gan. Dùng thận trọng ở người bệnh đang dùng chất kháng tiểu cầu khác hoặc chất chống đông. Không dùng thuốc tiêm tĩnh mạch dipyridamol cho những người mắc những bệnh nói trên hoặc cho những người bị loạn nhịp, rối loạn dẫn truyền, hen, hoặc có tiền sử co thắt phế quản. Cần có sẵn thuốc tiêm aminophylin (chất đối kháng thụ thể adenosin) để dùng trong trường hợp khẩn cấp hoặc cấp cứu khi dùng dipyridamol tiêm tĩnh mạch.

Mức độ an toàn và hiệu lực của thuốc uống dipyridamol, thuốc tiêm tĩnh mạch dipyridamol và thuốc uống hỗn hợp cố định của dipyridamol giải phóng chậm và aspirin ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được mức độ an toàn của dipyridamol đối với người mang thai. Vì cho tới nay chưa có những nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng về việc áp dụng dipyridamol cho người mang thai, nên chỉ dùng thuốc này cho người mang thai khi thật cần.

Thời kỳ cho con bú

Vì dipyridamol có phân bố một lượng nhỏ trong sữa mẹ, phải cân nhắc xem nên ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, có chú ý đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của dipyridamol đường uống thường liên quan với liều dùng và có thể hồi phục. Phần lớn ADR của dipyridamol uống có tính chất nhất thời và sẽ hết khi điều trị bằng dipyridamol dài ngày. Trong một số ít trường hợp đã xảy ra ADR tồn tại dài ngày hoặc không thể chịu đựng được nhưng hết khi ngừng thuốc.

Uống:

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Chóng mặt (14%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp, nhịp tim nhanh.

Thần kinh trung ương: Nhức đầu (2%), mệt.

Da: Ban (2%), ngứa.

Dạ dày - ruột: Rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn), đau bụng (6%), tiêu chảy.

Hô hấp: Khó thở.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Giãn mạch ngoại vi, đỏ bừng, ngất, phù, đau thắt ngực.

Thần kinh trung ương: Nhức nửa đầu.

Dạ dày - ruột: Ỉa chảy, nôn.
Gan: Rối loạn chức năng gan.
Thần kinh - cơ và xương: Yếu cơ, tăng trương lực cơ.
Hô hấp: Viêm mũi, thở sâu nhanh.
Khác: Phản ứng dị ứng, đau ngực.
Tiêm tĩnh mạch:
Rất thường gặp, ADR > 10/100
Tim mạch: Làm nặng thêm cơn đau thắt ngực (20%).
Thần kinh trung ương: Chóng mặt (12%), nhức đầu (12%).
Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100
Tim mạch: Hạ huyết áp (5%), tăng huyết áp (2%), huyết áp không ổn định (2%), ĐTĐ có bất thường (thay đổi ST-T, ngoại tâm thu; 5% đến 8%), đau (3%), nhịp tim nhanh (3%).
Thần kinh trung ương: Đỏ bừng (3%), mệt (1%).
Tiêu hóa: Buồn nôn (5%).
Thần kinh cơ và xương: Dị cảm (1%).
Hô hấp: Khó thở (3%).
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
(Giới hạn vào những ADR quan trọng hoặc đe dọa tính mạng)
Đau bụng, phối hợp không bình thường, phản ứng dị ứng (ngứa, ban da, mày đay), ăn ngon miệng hơn, loạn nhịp (nhịp nhanh thất, nhịp chậm, phong bế nhĩ thất, rung tâm nhĩ, suy tim), đau khớp, suy nhược, đau lưng, đau ngực, co thắt phế quản, bệnh cơ tim, ho, mất nhân cách, vã mồ hôi, khô miệng, rối loạn vị giác, rối loạn tiêu hóa, khó nuốt, đau tai, ĐTĐ có bất thường (không quy định rõ), phù nề, ợ hơi, đầy hơi, tăng trương lực, tăng thông khí, phản ứng tại chỗ tiêm, chân di chuyển khó khăn, khập khiễng lúc không, khó ở, nhồi máu cơ tim, đau cơ, hạ huyết áp tư thế đứng, tim đập nhanh, đau đáy chậu, viêm họng, đau màng phổi, đau thận, viêm mũi, lạnh run, chóng mặt, thị lực thất thường.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Trong trường hợp có ADR tồn tại dài ngày hoặc không thể chịu đựng được, nên ngừng dùng dipyridamol, ADR này sẽ mất đi.
Khi dùng thuốc tiêm tĩnh mạch dipyridamol giúp tái tưới máu cơ tim bằng thali cần chuẩn bị sẵn thuốc tiêm aminophylin để làm giảm những tác dụng không mong muốn như co thắt phế quản hoặc đau ngực. Cần theo dõi dấu hiệu sống trong khi truyền hoặc trong 10 - 15 phút sau khi truyền dipyridamol và cần làm điện tâm đồ, dùng tối thiểu một sóng điện tâm ở ngực. Nếu bị co thắt phế quản hoặc đau ngực nặng, cần phải tiêm tĩnh mạch chậm aminophylin (tốc độ 50 - 100 mg trong 30 - 60 giây) với liều từ 50 - 250 mg.
Người bệnh bị hạ huyết áp nặng phải được đặt nằm ngửa, đầu thấp và nghiêng, nếu cần, trước khi tiêm aminophylin. Nếu dùng liều khuyến cáo cao nhất của aminophylin (250 mg) mà không làm giảm được đau ngực trong vòng vài phút, có thể cho đặt dưới lưỡi nitroglycerin. Nếu vẫn tiếp tục bị đau ngực mặc dù đã dùng liệu pháp kết hợp như trên, thì cần xem xét đến khả năng nhồi máu cơ tim. Nếu điều kiện lâm sàng của người bệnh có tác dụng không mong muốn cho phép đươc chậm trễ 1 phút, thì có thể thực hiện tạo hình ảnh với thali trong một thời gian như vậy trước khi làm thay đổi hoàn toàn tác dụng dược lý của dipyridamol.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Dipyridamol được dùng uống hoặc tiêm tĩnh mạch.
Uống: Uống với nước lúc đói, 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi ăn, có thể uống với sữa hoặc thức ăn để giảm khó chịu đường tiêu hóa. Đối với nang hỗn hợp cố định của dipyridamol giải phóng chậm và aspirin, phải nuốt cả viên không được nhai; có thể uống nang này vào lúc nào cũng được, đói cũng như no.
Tiêm tĩnh mạch: Trước khi tiêm tĩnh mạch, phải pha loãng thuốc tiêm dipyridamol tối thiểu với 2 lần thể tích thuốc tiêm với dung dịch tiêm natri clorid 0,45%, dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dung dịch tiêm dextrose 5% để có thể tích cuối cùng khoảng 20 - 50 ml. Truyền dipyridamol không pha loãng có thể gây kích ứng tại chỗ.
Liều lượng
Liều dipyridamol thường dùng cho người lớn, khi uống cùng với thuốc chống đông coumarin để dự phòng biến chứng huyết khối tắc mạch sau thay thế van tim là 75 - 100 mg, 4 lần mỗi ngày, trước khi ăn.
Liều uống thường dùng cho trẻ em là 3 - 6 mg/kg/ngày, chia thành 3 liều nhỏ.
Khi dùng dạng thuốc giải phóng chậm (nang Persantine chậm), dùng đơn độc hoặc dùng với aspirin, để dự phòng thứ phát đột quỵ thiếu máu cục bộ và cơn thiếu máu cục bộ nhất thời hoặc phối hợp với thuốc uống chống đông để dự phòng huyết khối nghẽn mạch do van tim nhân tạo, liều thường dùng cho người lớn là 200 mg/lần, ngày 2 lần, nên uống cùng thức ăn.
Tiêm tĩnh mạch dipyridamol để thăm dò chức năng của hệ tim mạch: Chụp lấp lánh cơ tim, siêu âm tim. Thử stress dipyridamol (đánh giá tưới máu cơ tim): Truyền tĩnh mạch dipyridamol với tốc độ 0,142 mg/kg/phút (tổng liều là 0,57 mg/kg); liều tối đa 60 mg; tiêm thali-201 trong vòng 5 phút sau khi tiêm xong dipyridamol.
Ức chế ngưng tập tiểu cầu: Truyền tĩnh mạch 250 mg/ngày với tốc độ 10 mg/giờ; liều tối đa 400 mg/ngày (dùng liều thấp hơn với aspirin).

Tương tác thuốc
Vì dipyridamol có thể ức chế ngưng tập tiểu cầu, cần theo dõi chặt chẽ người bệnh dùng đồng thời heparin và dipyridamol để phòng chảy máu; tuy nhiên, chưa xác định được tỷ lệ thực sự của phản ứng này.
Với liều 400 mg mỗi ngày, dipyridamol không ảnh hưởng đến thời gian prothrombin và có thể dùng được cùng với thuốc chống đông đường uống. Dùng đồng thời dipyridamol và warfarin có vẻ không làm tăng tần số hoặc mức độ nghiêm trọng về chảy máu so với dùng warfarin một mình. Tuy nhiên, một số nhà lâm sàng khuyên nên duy trì thời gian prothrombin ở giới hạn thấp của phạm vi điều trị, khi dùng đồng thời những thuốc này, để tránh biến chứng chảy máu.
Dipyridamol có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương và tác dụng tim mạch của adenosin; có thể cần phải điều chỉnh liều adenosin. Methylxanthin là những chất đối kháng cạnh tranh thụ thể adenosine và aminophylin là thuốc có hiệu quả để chấm dứt các tác dụng không mong muốn kéo dài của dipyridamol. Dùng các dẫn xuất khác của xanthin (thí dụ, cafein) hoặc các liều duy trì của thuốc uống theophylin có thể làm mất tác dụng giãn mạch vành của dipyridamol và đưa đến kết quả tạo hình ảnh của thali âm tính giả.
Ở người bệnh được điều trị chứng nhược cơ nặng bằng chất kháng cholinesterase, dùng đồng thời với dipyridamol có thể giảm tác dụng kháng cholinesterase của những loại chất ức chế như thế và có khả năng làm trầm trọng thêm chứng nhược cơ nặng.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản viên nén dipyridamol trong những lọ kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 °C đến dưới 30 °C.
Bảo quản thành phẩm hỗn hợp cố định của dipyridamol giải phóng chậm và aspirin ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh độ ẩm cao.
Bảo quản thuốc tiêm dipyridamol ở nhiệt độ 15 - 25 °C, tránh làm đông lạnh và tránh ánh sáng. Không được trộn dipyridamol với các thuốc khác trong cùng bơm tiêm hoặc cùng bình tiêm truyền. Cần kiểm tra bằng mắt các thuốc tiêm trước khi dùng về sự vẩn đục và sự biến màu bất cứ khi nào bình chứa và dung dịch cho phép.

Quá liều và xử trí
Có ít thông tin về độc tính cấp của dipyridamol ở người. Dùng

dipyridamol quá liều có thể gây những triệu chứng chủ yếu do tăng mạnh tác dụng dược lý thường thấy của thuốc. Nếu giảm huyết áp, thường chỉ trong thời gian ngắn; tuy nhiên, khi cần, có thể dùng một thuốc co mạch. Thẩm tách máu không có hiệu quả trong xử trí quá liều dipyridamol, vì thuốc này gắn vào protein với tỷ lệ cao.

Thông tin qui chế

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

DISOPYRAMID

Tên chung quốc tế: Disopyramide.

Mã ATC: C01BA03.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng và liều lượng được biểu thị theo dạng disopyramid base.

1,3 g disopyramid phosphat tương đương với 1 g disopyramid base.

Nang: 100 mg, 150 mg (dùng dưới dạng disopyramid phosphat hoặc dạng base).

Viên nang giải phóng kéo dài: 100 mg, 150 mg (dùng dưới dạng disopyramid phosphat).

Viên nén: 250 mg (dùng dưới dạng phosphat).

Thuốc tiêm: 10 mg/ml, ống 5 ml (dùng dưới dạng phosphat).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Disopyramid là thuốc chống loạn nhịp nhóm IA, tương tự quinidin và procainamid, có tác dụng ức chế cơ tim, làm giảm tính dễ bị kích thích, tốc độ dẫn truyền và tính co của cơ tim. Disopyramid, giống như quinidin và procainamid, cũng có những tính chất kháng cholinergic có thể làm thay đổi những tác dụng trực tiếp trên cơ tim.

Disopyramid là một thuốc chống loạn nhịp nhóm I (ổn định màng). Giống như những thuốc chống loạn nhịp nhóm I khác, disopyramid gắn kết với những kênh natri nhanh ở trạng thái không hoạt động và như vậy làm giảm tốc độ khử cực tâm trương ở những tế bào có tính tự động tăng.

Giống như quinidin, procainamid và lidocain, disopyramid xóa tính tự động trong hệ His-Purkinje. Disopyramid làm giảm tính tự động của những ổ phát sinh loạn nhịp thất và nhĩ, rút ngắn hoặc không làm thay đổi thời gian phục hồi của nút xoang và làm giảm tốc độ dẫn truyền trong nhĩ và thất. Với những liều thường dùng, thuốc ít tác dụng trên tốc độ dẫn truyền qua nút nhĩ - thất hoặc hệ thống His-Purkinje, nhưng giảm tốc độ dẫn truyền qua đường phụ. Disopyramid thường kéo dài thời kỳ trơ hữu hiệu của nhĩ và thất. Thuốc thường ít có tác dụng trên thời kỳ trơ hữu hiệu của nút nhĩ - thất hoặc hệ His-Purkinje. Tuy vậy, không tiên đoán được tác dụng trên nút nhĩ - thất ở những người bệnh có rối loạn dẫn truyền từ trước. Với những liều thường dùng, disopyramid ít gây hoặc không gây kéo dài khoảng PR hoặc phức hợp QRS, nhưng khoảng QT hoặc khoảng QT hiệu chỉnh theo tốc độ (Q - Tc) có thể bị kéo dài. Với liều điều trị, disopyramid ít tác dụng trên tần số xoang lúc nghỉ và có tác dụng trực tiếp giảm sức co cơ tim. Ở người bệnh không có rối loạn chức năng cơ tim, cung lượng tim thường giảm 10 - 15%. Với những liều uống thường dùng, disopyramid thường không ảnh hưởng đến huyết áp. Hiếm khi xảy ra hạ huyết áp; huyết áp tâm thu giảm nhiều hơn huyết áp tâm trương. Disopyramid dường như không có tác dụng alpha- hoặc beta-adrenergic. Thuốc có tác dụng kháng cholinergic trên hệ tiêu hóa và hệ niệu - sinh dục.

In vitro, hoạt tính kháng cholinergic của disopyramid khoảng 0,06% so với atropin.

Dược động học

Disopyramid phosphat được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và 60 - 83% của liều vào đại tuần hoàn dưới dạng không đổi.

Nồng độ disopyramid trong huyết tương, cần thiết để có đáp ứng điều trị, thay đổi theo loại loạn nhịp tim, mức độ nghiêm trọng, thời gian kéo dài loạn nhịp và độ nhạy cảm của người bệnh đối với thuốc. Sau một liều uống 200 - 300 mg, tác dụng thường bắt đầu trong vòng từ 30 phút đến 3,5 giờ và kéo dài 1,5 - 8,5 giờ.

Disopyramid được phân bố khắp dịch ngoài tế bào của cơ thể nhưng không gắn rộng rãi vào các mô. Ở nồng độ có tác dụng điều trị trong huyết tương, disopyramid trong máu được phân bố gần bằng nhau giữa huyết tương và hồng cầu. Ở người bệnh suy thận, thể tích phân bố hơi giảm.

Tỷ lệ disopyramid gắn vào protein huyết tương thay đổi và giảm khi nồng độ thuốc và các chất chuyển hóa tăng; ở nồng độ có tác dụng điều trị trong huyết tương, disopyramid gắn với protein khoảng 50 - 65%.

Nửa đời trong huyết tương của disopyramid thay đổi từ 4 - 10 giờ trung bình 6,7 giờ và kéo dài ở người bệnh suy gan hoặc thận hoặc suy tim. Ở người bệnh có độ thanh thải creatinin dưới 40 ml/phút, nửa đời trong huyết tương biến đổi từ 8 - 18 giờ.

Disopyramid chuyển hóa trong gan thông qua cytochrom P_{450} CYP3A4. Ở người khỏe mạnh, nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa N-monodealkyl hóa của disopyramid là khoảng 10%. Chất chuyển hóa N-monodealkyl hóa có hoạt tính chống loạn nhịp yếu hơn, nhưng có hoạt tính kháng cholinergic mạnh hơn disopyramid. Khoảng 40 - 60% liều disopyramid uống được thải trừ trong nước tiểu dưới dạng không thay đổi, 15 - 25% dưới dạng N-monodealkyl hóa, và khoảng 10% là những chất chuyển hóa không xác định; khoảng 10% được bài tiết trong phân dưới dạng thuốc không thay đổi và các chất chuyển hóa. pH nước tiểu dường như không ảnh hưởng đến mức thải trừ disopyramid qua thận. Thuốc được loại trừ bằng phương pháp thẩm tách máu.

Chỉ định

Disopyramid được dùng để chặn và dự phòng tái phát loạn nhịp thất (ví dụ, nhịp nhanh thất kéo dài) đe dọa sự sống, đặc biệt loạn nhịp thất sau nhồi máu cơ tim.

Dự phòng và điều trị nhịp tim nhanh trên thất (rung, cuồng động nhĩ, nhất là có nhịp thất chậm).

Chống chỉ định

Chống chỉ định disopyramid khi có sốc tim hoặc blốc nhĩ - thất độ hai hoặc ba (nếu không đặt thiết bị tạo nhịp tim), khoảng QT kéo dài bẩm sinh, suy tim sung huyết mất bù hoặc có giảm huyết áp, khi đã biết có mẫn cảm với thuốc.

Chống chỉ định dùng đồng thời disopyramid và sparfloxacin.

Thận trọng

Cũng như những thuốc chống loạn nhịp khác để điều trị loạn nhịp đe dọa sự sống, phải bắt đầu liệu pháp disopyramid ở bệnh viện.

Vì disopyramid có khả năng gây loạn nhịp và vì các thuốc chống loạn nhịp không chứng tỏ làm tăng thời gian sống đối với những người bệnh có loạn nhịp không đe dọa tính mạng, disopyramid, cũng như những thuốc chống loạn nhịp khác, chỉ dành cho người bệnh có loạn nhịp thất đe dọa sự sống, không nên dùng disopyramid cho loạn nhịp tim ít nghiêm trọng. Tránh dùng disopyramid để điều trị người bệnh có ngoại tâm thu thất vô triệu chứng.

Vì disopyramid có tác dụng kháng cholinergic, nên không được dùng cho người bệnh đã bị bí tiểu tiện, trừ phi đã áp dụng những biện pháp điều trị bí tiểu tiện. Phải dùng thận trọng disopyramid ở những người bệnh có tiền sử gia đình về tăng nhãn áp góc đóng, và không được dùng disopyramid cho người bệnh có tăng nhãn áp

góc đóng, trừ phi có dùng liệu pháp cholinergic (ví dụ, thuốc nhỏ mắt pilocarpin) để làm mất những tác dụng kháng cholinergic của thuốc đối với mắt. Phải dùng disopyramid đặc biệt thận trọng ở những người bệnh có bệnh nhược cơ vì thuốc có thể làm sớm xảy ra cơn nhược cơ ở những người bệnh này.

Phải điều trị giảm kali huyết, nếu bị trước khi dùng disopyramid vì thuốc có thể không hiệu quả ở những người bệnh giảm kali huyết.

Không dùng disopyramid cho những người bệnh có suy tim sung huyết mất bù, trừ phi suy tim có đáp ứng với liệu pháp tối ưu (gồm cả việc điều trị bằng digitalis) và khi do một loạn nhịp (đáp ứng tốt với disopyramid) gây nên hoặc làm trầm trọng thêm; phải theo dõi cẩn thận người bệnh.

Người bệnh có khoảng QT kéo dài do quinidin có thể có nguy cơ đặc biệt phát triển QT kéo dài và loạn nhịp xấu đi trong khi điều trị bằng disopyramid. Người bệnh có cuồng động hoặc rung nhĩ phải được điều trị bằng digitalis trước khi dùng disopyramid để đảm bảo tăng dẫn truyền nhĩ - thất không dẫn tới nhịp thất nhanh. Phải dùng thận trọng disopyramid cho người bệnh có hội chứng suy nút xoang (gồm hội chứng nhịp chậm - nhịp nhanh), hội chứng Wolff-Parkinson-White, hoặc blốc nhánh bó His, vì không tiên đoán được tác dụng của thuốc trong những bệnh đó.

Khi dùng disopyramid, cần xem xét khả năng hạ đường huyết ở người có những bệnh như suy tim sung huyết, suy dinh dưỡng mạn tính, bệnh gan hoặc thận hoặc đang dùng những thuốc (ví dụ, thuốc chẹn beta-adrenergic, rượu) có thể làm tổn hại cơ chế thông thường điều hòa glucose khi không ăn; ở những người bệnh này, phải theo dõi cẩn thận glucose huyết.

Phải dùng disopyramid thận trọng và giảm liều ở người bệnh suy thận hoặc gan. Phải theo dõi cẩn thận điện tâm đồ ở những người bệnh này.

Thời kỳ mang thai

Disopyramid đi qua nhau thai. Cho đến nay chưa có nghiên cứu đầy đủ và đã được kiểm tra về việc dùng disopyramid phosphat ở người mang thai; kinh nghiệm sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai còn hạn chế. Không thể loại trừ khả năng thuốc gây độc hại đối với thai. Có báo cáo là disopyramid kích thích co bóp tử cung mang thai. Chỉ dùng disopyramid trong thời kỳ mang thai khi những lợi ích có thể đạt được biện minh cho những nguy cơ có thể xảy ra đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Disopyramid được phân bố trong sữa và tìm thấy thuốc trong huyết tương của trẻ. Do vậy, cần phải theo dõi các tác dụng không mong muốn của thuốc ở trẻ em đặc biệt là các tác dụng kháng muscarinic. Vì có thể xảy ra những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ, cần cân nhắc xem nên ngừng cho bú hay ngừng dùng thuốc, tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR trên tim mạch là hạ huyết áp và suy tim. ADR thường gặp phụ thuộc vào liều và có liên quan với tính kháng cholinergic của thuốc. ADR này có thể nhất thời, nhưng có thể lâu dài hoặc nghiêm trọng. Bí tiểu tiện là tác dụng kháng cholinergic nghiêm trọng nhất.

Thường gặp, ADR > 1/100

Niệu - sinh dục: Bí tiểu tiện, suy giảm tình dục.

Tim mạch: Đau ngực, suy tim, hạ huyết áp.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm kali huyết.

Tiêu hóa: Đau dạ dày, trướng bụng, khô miệng, táo bón, buồn nôn.

Thần kinh - cơ và xương: Yếu cơ.

Mắt: Nhìn mờ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Ngất và rối loạn dẫn truyền, bao gồm blốc nhĩ - thất, giãn rộng phức hợp QRS và kéo dài khoảng QT.

Hệ thần kinh trung ương: Mệt mỏi, khó chịu, kích động, loạn tâm thần cấp, trầm cảm, chóng mặt, nhức đầu, đau đớn.

Da: Ban toàn thân.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm đường huyết, có thể gây co bóp tử cung mang thai, tăng kali huyết có thể làm tăng độc tính, tăng cholesterol và triglycerid huyết.

Tiêu hóa: Táo bón, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đầy hơi, chán ăn, tăng cân, họng khô.

Gan: Ứ mật ở gan, tăng các enzym gan.

Mắt: Mắt khô.

Hô hấp: Khó thở, mũi khô.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu hạ huyết áp xảy ra ở người bệnh đang dùng disopyramid và không phải do loạn nhịp gây nên, phải ngừng disopyramid và nếu cần, chỉ bắt đầu lại với liều lượng thấp hơn, sau khi đã giải quyết hạ huyết áp.

Nếu suy tim sung huyết tăng nặng dần xảy ra ở người bệnh đang dùng disopyramid, phải ngừng disopyramid và nếu cần, chỉ bắt đầu lại với liều lượng thấp hơn, sau khi đã giải quyết suy tim.

Nếu blốc nhĩ - thất độ 1 phát triển ở người bệnh đang dùng disopyramid, phải giảm liều lượng. Nếu blốc nhĩ - thất độ 1 vẫn tồn tại, phải cân nhắc giữa lợi ích của việc chống loạn nhịp bằng disopyramid và nguy cơ có thể xảy ra blốc nhĩ - thất ở mức độ cao hơn. Nếu xảy ra blốc nhĩ - thất độ 2 hoặc độ 3, hoặc blốc một, hai, hoặc ba nhánh của bó His, phải ngừng thuốc, trừ phi nhịp thất được kiểm soát đầy đủ bằng máy tạo nhịp. Khi phức hợp QRS giãn quá rộng hoặc khoảng QT kéo dài xuất hiện, phải theo dõi chặt chẽ người bệnh và phải ngừng thuốc nếu phức hợp QRS giãn rộng hoặc khoảng QT kéo dài tới 25 - 50%.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Cần theo dõi điện tâm đồ trong khi điều trị bằng disopyramid, đặc biệt khi dùng thuốc cho người bệnh có nguy cơ cao về ADR như người có bệnh tim nặng, tăng huyết áp, hoặc bệnh gan hoặc thận.

Liều lượng

Liều disopyramid được biểu thị theo disopyramid base.

Phải hiệu chỉnh liều lượng cẩn thận tùy theo yêu cầu và đáp ứng cá nhân, trạng thái chung và trạng thái tim mạch của người bệnh. Phải giảm liều ở người bệnh suy thận vừa hoặc nặng, suy gan, có bệnh cơ tim, khả năng mất bù của tim, nhồi máu cơ tim cấp tính, và cân nặng dưới 50 kg.

Nồng độ disopyramid trong huyết tương khoảng 2 - 4 microgam/ml thường cần thiết để trị loạn nhịp thất; một số người bệnh cần dùng tới 7 microgam/ml để trị và dự phòng tái phát nhịp thất nhanh khó chữa. Độc tính tim mạch thường liên quan đến nồng độ disopyramid trong huyết tương lớn hơn 9 microgam/ml.

Liều disopyramid thường dùng cho người lớn là 400 - 800 mg mỗi ngày, chia thành nhiều liều nhỏ. Liều disopyramid thường dùng cho người lớn cân nặng hơn 50 kg là 150 mg, cứ 6 giờ một lần, dưới dạng nang thường hoặc 300 mg, cứ 12 giờ một lần, dưới dạng nang giải phóng kéo dài. Liều disopyramid thường dùng cho người lớn cân nặng dưới 50 kg là 100 mg, cứ 6 giờ một lần, dưới dạng nang thường hoặc 200 mg, cứ 12 giờ một lần, dưới dạng nang giải phóng kéo dài.

Khi cần kiểm soát nhanh loạn nhịp thất, có thể bắt đầu điều trị với 300 mg disopyramid (200 mg đối với người cân nặng dưới 50 kg) và sau đó là 150 mg, cứ 6 giờ một lần (nang thường); khi cần kiểm soát nhanh loạn nhịp thất không được dùng nang giải phóng kéo dài lúc bắt đầu điều trị.

Thường đạt được tác dụng điều trị ở 0,5 - 3 giờ sau khi dùng một liều nạp ban đầu 300 mg. Nếu không có đáp ứng điều trị và không có tác dụng độc xảy ra trong vòng 6 giờ sau liều ban đầu 300 mg, có thể dùng liều 200 mg với nang thường cứ 6 giờ một lần. Nếu không có đáp ứng với liều này trong vòng 48 giờ, phải ngừng thuốc và áp dụng liệu pháp khác hoặc phải cho người bệnh nằm viện, đánh giá cẩn thận, và theo dõi liên tục trong khi tăng liều disopyramid lên 250 mg hoặc 300 mg, cứ 6 giờ một lần. Ở một số ít người bệnh có nhịp thất nhanh nặng khó chữa, cần dùng tới 400 mg, cứ 6 giờ một lần. Ở người bệnh có bệnh cơ tim hoặc có thể tim mất bù, không được dùng liều nạp ban đầu, liều ban đầu không được dùng quá 100 mg và cứ 6 giờ một lần. Phải hiệu chỉnh liều lượng cẩn thận trong khi theo dõi chặt chẽ người bệnh về hạ huyết áp và/hoặc suy tim sung huyết.

Disopyramid có thể được tiêm chậm tĩnh mạch với liều 2 mg/kg thể trọng, tối đa không vượt quá 150 mg với tốc độ dưới 30mg/phút. Sau khi tiêm chậm tĩnh mạch, cho người bệnh uống ngay 200 mg disopyramid và cứ cách 8 giờ cho uống một lần trong 24 giờ. Trường hợp tái xuất hiện loạn nhịp có thể tiêm chậm tĩnh mạch nhắc lại liều 4 mg/kg và không vượt quá 300 mg trong một giờ đầu. Tổng liều cả tiêm tĩnh mạch và uống không vượt quá 800 mg/ngày.

Disopyramid có thể được truyền tĩnh mạch với liều 400 microgam/kg thể trọng trong một giờ hoặc 20 - 30 mg trong một giờ và tối đa không vượt quá 800 mg/ngày.

Khi người bệnh có chức năng thận bình thường đang dùng quinidin sulfat hoặc procainamid đổi sang dùng disopyramid, phải cho liều disopyramid thường dùng (không có liều nạp ban đầu) sau 6 - 12 giờ liều quinidin sulfat cuối cùng hoặc 3 - 6 giờ sau liều procainamid cuối cùng. Nếu ngừng quinidin hoặc procainamid có thể gây loạn nhịp đe dọa sự sống, người bệnh phải nằm bệnh viện và được theo dõi chặt chẽ. Khi đổi dạng thuốc từ nang thường disopyramid sang nang giải phóng kéo dài, có thể bắt đầu dùng nang giải phóng kéo dài 6 giờ sau khi dùng nang thường cuối cùng.

Ở trẻ em, chia tổng liều dùng mỗi ngày thành những liều nhỏ bằng nhau, cứ 6 giờ dùng một lần hoặc ở những khoảng cách thời gian theo nhu cầu cá nhân. Bệnh nhi phải nằm bệnh viện trong thời gian đầu điều trị và phải bắt đầu dò liều với mức thấp nhất trong phạm vi liều lượng khuyên dùng; phải theo dõi chặt chẽ nồng độ thuốc trong huyết tương và đáp ứng điều trị. Liều lượng disopyramid gợi ý dùng cho bệnh nhi là 10 - 30 mg/kg/ngày đối với trẻ em dưới 1 tuổi; 10 - 20 mg/kg/ngày đối với trẻ em 1 - 4 tuổi; 10 - 15 mg/kg/ngày đối với trẻ em 4 - 12 tuổi và 6 - 15 mg/kg/ngày đối với trẻ em 12 - 18 tuổi.

Liều lượng trong trường hợp suy giảm chức năng thận và gan:

Ở người bệnh có suy giảm trung bình chức năng thận (độ thanh thải creatinin lớn hơn 40 ml/phút) hoặc suy gan, liều disopyramid thường dùng là 100 mg, cứ 6 giờ một lần, dưới dạng nang thường hoặc 200 mg, cứ 12 giờ một lần, dưới dạng nang giải phóng chậm. Để kiểm soát nhanh nhịp nhanh thất ở những người bệnh này, có thể dùng liều bắt đầu 200 mg (dưới dạng nang thường).

Ở người bệnh có suy giảm nặng chức năng thận (độ thanh thải creatinin bằng hoặc dưới 40 ml/phút), liều thường dùng disopyramid (nang thường) là 100 mg (có hoặc không có liều ban đầu 150 mg) dùng ở những khoảng cách xấp xỉ dưới đây tùy theo độ thanh thải creatinin của người bệnh:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Khoảng cách dùng thuốc
30 - 40	cách 8 giờ 1 lần
15 - 30	cách 12 giờ 1 lần
< 15	cách 24 giờ 1 lần

Không dùng nang giải phóng kéo dài cho người bệnh có độ thanh thải creatinin bằng hoặc dưới 40 ml/phút.

Cần theo dõi điện tim cho bệnh nhân khi dùng disopyramid đường uống liều cao hoặc tiêm tĩnh mạch.

Tương tác thuốc

Thuốc chống loạn nhịp: Khi dùng đồng thời disopyramid với những thuốc chống loạn nhịp khác như quinidin, procainamid, lidocain, encainid, flecainid hoặc propafenon, tác dụng trên tim có thể cộng hợp hoặc đối kháng và độc tính có thể cộng hợp. Việc sử dụng đồng thời disopyramid và những thuốc chống loạn nhịp này chỉ nên dành để điều trị loạn nhịp đe dọa sự sống không đáp ứng với liệu pháp dùng một thuốc. Việc sử dụng đồng thời quinidin và disopyramid đã dẫn đến tăng nhẹ nồng độ disopyramid trong huyết tương và giảm nhẹ nồng độ quinidin trong huyết tương. Disopyramid không làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương.

Không nên dùng đồng thời disopyramid với verapamil tiêm tĩnh mạch hoặc uống, vì có thể có sự cộng hưởng tác dụng và suy chức năng thất trái. Phải ngừng disopyramid 48 giờ trước khi bắt đầu dùng verapamil và không được dùng lại disopyramid cho tới 24 giờ sau khi ngừng verapamil.

Thuốc kháng cholinergic: Tác dụng kháng cholinergic của disopyramid có thể cộng hưởng với những thuốc kháng cholinergic.

Thuốc ảnh hưởng đến enzym microsom gan:

Sự chuyển hóa của disopyramid qua CYP3A4 có thể bị ảnh hưởng bởi các chất gây cảm ứng tăng sinh hoặc ức chế enzym đưa đến thay đổi nồng độ thuốc trong máu và tốc độ thải trừ của thuốc.

Những thuốc gây cảm ứng CYP3A4 có thể làm tăng nhanh chuyển hóa disopyramid làm giảm nồng độ thuốc trong máu, giảm tác dụng: Phenytoin, phenobarbital, rifamycin. Khi dùng đồng thời những thuốc gây cảm ứng enzym microsom gan với disopyramid, phải theo dõi chặt chẽ nồng độ disopyramid trong huyết thanh để tránh nồng độ dưới mức có tác dụng điều trị.

Những thuốc gây ức chế CYP3A4 có thể làm giảm chuyển hóa disopyramid, làm tăng nồng độ thuốc trong máu, gây tăng tác dụng và độc tính (kéo dài khoảng QT và nhịp thất nhanh đa dạng): Erythromycin, azithromycin, clarithromycin, sparfloxacin. Khi dùng đồng thời những thuốc gây ức chế enzym microsom gan với disopyramid, phải theo dõi chặt chẽ nồng độ disopyramid trong huyết thanh để tránh nồng độ vượt mức có tác dụng điều trị.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc disopyramid phosphat trong lọ kín, ở nhiệt độ 30 ^{o}C hoặc thấp hơn.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Quá liều disopyramid gây những tác dụng kháng cholinergic, mất ý thức, hạ huyết áp, ngừng thở, những cơn ngạt thở, rối loạn dẫn truyền tim, loạn nhịp, phức hợp QRS và khoảng QT giãn rộng, nhịp tim chậm, suy tim sung huyết, vô tâm thu, và cơn động kinh. Quá liều disopyramid đã gây tử vong.

Xử trí:

Phải điều trị nhanh và mạnh khi quá liều disopyramid ngay cả khi không có triệu chứng. Không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với ngộ độc disopyramid. Điều trị quá liều disopyramid gồm gây nôn hoặc rửa dạ dày, liệu pháp hỗ trợ và theo dõi điện tâm đồ. Nếu cần, có thể sử dụng glycosid trợ tim, thuốc lợi tiểu, thuốc tăng huyết áp và thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm (ví dụ, isoproterenol, dopamin), và có thể dùng máy hô hấp hỗ trợ. Nếu xảy ra blốc nhĩ - thất nặng, có thể đặt máy tạo nhịp tim tạm thời. Thẩm tách máu có thể có ích.

DISULFIRAM

Tên chung quốc tế: Disulfiram.

Mã ATC: N07BB01, P03AA04.

Loại thuốc: Thuốc ức chế aldehyd dehydrogenase. Thuốc cai rượu.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén uống: 200 mg, 250 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Disulfiram là thuốc hỗ trợ điều trị nghiện rượu mạn tính. Disulfiram không phải là thuốc chữa khỏi bệnh và dường như tác dụng điều trị chỉ có ít giá trị, nếu không có sự quyết tâm của bệnh nhân và sự hỗ trợ của liệu pháp tâm thần.
Disulfiram ức chế aldehyd dehydrogenase, là một enzym cần thiết để oxy hóa acetaldehyd, chất này là một chất chuyển hóa của rượu. Kết quả là, acetaldehyd tích tụ trong máu gây nên nhiều triệu chứng rất khó chịu, do phản ứng disulfiram - alcol, xuất hiện ngay khi vừa uống, thậm chí chỉ uống với lượng nhỏ. Khi uống một lượng nhỏ rượu, sau khi uống disulfiram, nồng độ acetaldehyd trong máu có thể tăng gấp 5 - 10 lần nồng độ trước khi uống disulfiram. Nồng độ cao acetaldehyd trong máu được coi là đã gây ra các triệu chứng khó chịu của phản ứng disulfiram - alcol, nhưng một số nhà nghiên cứu lại cho rằng, các triệu chứng khó chịu này là do tạo thành hợp chất amoni bậc 4, một số khác lại cho là do chất chuyển hoá carbon disulfid của disulfiram. Các triệu chứng khó chịu disulfiram - alcol gồm có: Mặt đỏ, mạch đập mạnh, đau đầu kiểu giật, khó thở, buồn nôn, nôn, vã mồ hôi, khát, đau ngực, đánh trống ngực, tăng thông khí, tim đập nhanh, hạ huyết áp, ngất, lo âu, yếu cơ, chóng mặt, nhìn mờ và lú lẫn. Các triệu chứng này có thể xuất hiện ngay khi uống rượu và kéo dài 10 phút nếu nhẹ hoặc 30 phút nếu trung bình hoặc vài giờ nếu nặng. Người ta khuyến cáo rằng, sự điều trị nên được thực hiện ở bệnh viện hoặc những cơ sở chuyên biệt, để có điều kiện theo dõi bệnh nhân chặt chẽ.
Dược động học
Hấp thu: Disulfiram uống được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa; tuy vậy, có thể phải cần đến 3 - 12 giờ trước khi có tác dụng. Phản ứng độc với rượu còn kéo dài 1 - 2 tuần nữa sau khi ngừng uống disulfiram. Trong thời gian điều trị duy trì, 1 liều 500 mg disulfiram cho nồng độ trung bình trong máu 2,4 microgam/ml trong vòng 4 giờ.
Thải trừ: Disulfiram chuyển hóa từ từ ở gan thành diethyldithio-carbamat, diethylamin, carbondisulfid. Khoảng 5 - 20% liều uống không được hấp thu và thải qua phân dưới dạng không đổi. Còn lại hầu hết được thải qua nước tiểu dạng sulfat tự do và este hóa. Một phần nhỏ disulfiram có thể thải qua phổi trong khí thở ra dưới dạng carbon disulfid. Nghiên cứu với chất đồng vị phóng xạ cho thấy tới 20% disulfiram đã được hấp thu sẽ còn ở lại trong cơ thể 6 ngày sau khi dùng một liều 2 g; do đó cần quan tâm đến khả năng tích lũy của disulfiram.

Chỉ định
Điều trị nghiện rượu mạn tính. Chỉ có thầy thuốc mới được cho dùng disulfiram, và thường bắt đầu điều trị tại bệnh viện.

Chống chỉ định
Ngộ độc rượu, bệnh tim mạch, loạn thần.
Quá mẫn với disulfiram hoặc những dẫn chất thiuram khác (như những chất dùng làm thuốc trừ sâu hoặc để lưu hóa cao su). Người bệnh có tiền sử bệnh viêm da tiếp xúc với cao su phải được thử về sự quá mẫn với các dẫn chất thiuram trước khi dùng disulfiram.

Thận trọng
Phải cảnh báo cho người uống disulfiram tránh dùng sirô ho, nước sốt, giấm, rượu ngọt và những chế phẩm khác có chứa rượu. Dùng ngoài, thuốc xoa hoặc thuốc rửa có cồn, kể cả nước thơm dùng sau khi cạo râu và nước xoa lưng, có thể đủ để gây phản ứng disulfiram - rượu. Cần báo cho người bệnh biết là phản ứng disulfiram - rượu có thể xảy ra nhiều tuần sau khi đã ngừng dùng disulfiram. Người dùng disulfiram phải được thông báo đầy đủ về nguy cơ của liệu pháp disulfiram, hướng dẫn gia đình người bệnh về nguy cơ của phản ứng disulfiram - rượu, và cho họ biết không được dùng disulfiram để điều trị nhiễm độc rượu cấp tính ở người bệnh.
Vì viêm gan do quá mẫn và loạn tạo máu đã xảy ra với disulfiram, nên phải làm xét nghiệm transaminase ban đầu và tiếp theo cứ 10 - 14 ngày một lần. Phải dùng thận trọng, tốt nhất là không dùng disulfiram cho người bệnh đái tháo đường, suy giáp, cơn động kinh, thương tổn não, viêm thận mạn hoặc cấp tính, xơ gan hoặc suy gan, điện não đồ không bình thường, hoặc nghiện nhiều loại thuốc.
Phụ nữ mang thai cũng nên tránh, nếu có thể.
Các nhà sản xuất Mỹ đều kèm theo khuyến cáo, khi điều trị lâu dài, thường xuyên kiểm tra công thức máu và chức năng gan.

Thời kỳ mang thai
Chưa xác định được tính an toàn của việc sử dụng disulfiram trong thời kỳ mang thai. Chỉ sử dụng disulfiram trong thời kỳ mang thai khi kết quả có thể đạt được lợi hơn nguy cơ có thể xảy ra với thai. Chỉ mới ghi nhận được 2 trường hợp trẻ nhỏ bị dị tật chân tay do người mẹ khi mang thai uống disulfiram.

Thời kỳ cho con bú
Chưa xác định được tính an toàn của việc sử dụng disulfiram trong thời kỳ cho con bú. Phải cân nhắc xem hoặc ngừng cho bú hoặc ngừng uống thuốc, có lưu ý đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Chóng mặt, mệt rũ thường xảy ra khi điều trị lần đầu. Tiếp theo, các tác dụng khác đã ghi nhận được là: gây phát ban dạng trứng cá, mày đay, mệt nhọc, run, bồn chồn, nhức đầu, chóng mặt, làm thay đổi vị giác, có vị tỏi hoặc vị kim loại, và rối loạn tiêu hóa nhẹ, đặc biệt trong 2 tuần đầu điều trị.
Thường gặp, ADR >1/100
Hệ thần kinh trung ương: Ngủ lơ mơ, nhức đầu, mệt nhọc, thay đổi tâm trạng, độc thần kinh.
Da: Ban.
Tiêu hóa: Dư vị kim loại hoặc vị tỏi.
Sinh dục - niệu: Liệt dương.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Hệ thần kinh trung ương: Bệnh não.
Gan: Viêm gan.
Chú ý: Nếu đang dùng disulfiram mà lại uống rượu, thì sẽ có phản ứng disulfiram - rượu biểu hiện như: đỏ bừng mặt, toát mồ hôi, trụy tim mạch, nhồi máu cơ tim, chóng mặt, động kinh, đau đầu, buồn nôn, khó thở, đau ngực và thậm chí tử vong.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Ngủ lơ mơ, mệt nhọc, liệt dương, nhức đầu và dư vị kim loại hoặc vị tỏi, thường mất đi khi tiếp tục điều trị hoặc tạm thời giảm liều.
Ban da, nếu xảy ra, có thể kiểm soát bằng cách dùng đồng thời thuốc kháng histamin.
Khi dùng disulfiram, đã xảy ra nhiều trường hợp bị viêm gan tối cấp, hoặc ứ mật phải ghép gan, có trường hợp tử vong, nên nhà sản xuất khuyến cáo phải theo dõi test gan lúc bắt đầu điều trị và cứ 10 - 14 ngày làm 1 lần, đồng thời, phải giám sát huyết đồ và sinh hóa máu. Phải báo cáo ngay cho thầy thuốc khi thấy mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn, nôn, vàng da, nước tiểu sẫm màu.
Dùng liều thấp disulfiram cũng gây ra các ADR về hệ thần kinh,

nhưng ngừng uống rượu đột ngột cũng gây ra các triệu chứng thần kinh, nên rất khó phân biệt. Bệnh não thường giảm trong vòng từ 3 ngày đến 2 tuần sau khi ngừng disulfiram, tuy các triệu chứng có thể kéo dài tới 6 tháng. Viêm dây thần kinh ngoại biên có thể giảm chậm hơn, có khi tới 2 năm.

Điều trị các phản ứng ở người đang dùng liệu pháp disulfiram lại uống rượu thường là hỗ trợ và triệu chứng. Tuy phần lớn phản ứng disulfiram - rượu có thể tự hạn chế và không gây nguy cơ đe dọa đời sống người bệnh, vẫn phải xử trí phản ứng này ở trong bệnh viện và cần có đủ thiết bị và thuốc cấp cứu, vì đôi khi xảy ra loạn nhịp tim và hạ huyết áp nghiêm trọng. Có thể hỗ trợ hô hấp bằng thở oxygen hoặc hỗn hợp 95% oxygen và 5% carbon dioxyd. Điều trị phản ứng nặng giống như sốc: Tiêm truyền huyết tương hoặc dung dịch chất điện giải để duy trì tuần hoàn đầy đủ. Có thể dùng ephedrin sulfat để điều trị hạ huyết áp. Có thể xảy ra giảm kali huyết; do đó cần theo dõi nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt ở người bệnh dùng chế phẩm digitalis.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Disulfiram được dùng uống dưới dạng viên sủi bọt. Để bảo đảm uống thuốc đều, người bệnh phải uống thuốc dưới sự giám sát chặt chẽ.

Không được dùng disulfiram cho tới khi người bệnh đã nhịn uống rượu được ít nhất 12 giờ, và không bao giờ cho uống thuốc khi người bệnh chưa hiểu biết đầy đủ.

Liều lượng

Trong giai đoạn điều trị ban đầu, dùng liều tối đa 500 mg/ngày trong 1 đến 2 tuần. Sau đó dùng liều duy trì từ 125 đến 500 mg, tùy theo khả năng dung nạp các tác dụng không mong muốn. Liều hàng ngày nên uống vào buổi sáng. Có thể uống liều hàng ngày vào buổi tối nếu có ngủ lơ mơ.

Tiếp tục uống liên tục hàng ngày disulfiram cho tới khi tạo được cơ sở để tự kiềm chế lâu dài. Cần phải điều trị hàng tháng hay hàng năm. Phản ứng với rượu có thể kéo dài tới 14 ngày sau lần uống disulfiram cuối cùng.

Sự mô tả rõ ràng phản ứng disulfiram - rượu là cần thiết và thường phải đủ để răn đe người bệnh không uống rượu trong khi điều trị với disulfiram.

Tương tác thuốc

Disulfiram ảnh hưởng đến chuyển hóa ở gan của rượu, barbiturat, thuốc chống đông máu coumarin, paraldehyd, terfenadin, phenytoin và chất cùng loại, do đó có thể làm tăng nồng độ trong máu và độc tính của những thuốc này. Cần giảm liều thuốc chống đông máu coumarin và điều chỉnh liều phenytoin khi dùng đồng thời với disulfiram. Phải thận trọng khi dùng disulfiram cho người đang điều trị bằng phenytoin.

Không dùng disulfiram đồng thời với paraldehyd, vì giống như rượu, paraldehyd được chuyển hóa thành acetaldehyd trong gan.

Disulfiram có thể làm tăng nửa đời và kéo dài tác dụng của cafein.

Người bệnh đang dùng isoniazid trong khi điều trị với disulfiram có thể có thay đổi về hành vi, mất phối hợp, và dáng đi không vững; phải tránh dùng đồng thời những thuốc này.

Chống chỉ định disulfiram ở người đang dùng metronidazol vì dùng đồng thời đã gây loạn thần cấp tính và lú lẫn ở một số người bệnh.

Amprenavir (uống) chống chỉ định phối hợp với disulfiram.

Dùng đồng thời disulfiram và amitriptylin làm tăng phản ứng giữa rượu và disulfiram.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén disulfiram cần được bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng, ở 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Rối loạn tiêu hóa và nôn, điện não đồ không bình thường, ngủ lơ mơ, thay đổi ý thức, ảo giác, suy giảm khả năng nói, mất phối hợp, hôn mê.

Xử trí: Khi uống disulfiram do nhầm lẫn hoặc quá liều cấp tính, hút hoặc rửa dạ dày có thể có hiệu quả cùng với liệu pháp hỗ trợ.

Đã ghi nhận được 1 trường hợp trẻ em 6 tuổi, uống 250 mg, 4 lần một ngày, tổng là 13 liều, bị ngộ độc, nhưng đã tỉnh lại. Trong 6 trường hợp như trên, thì 1 em bị chết, 3 em hồi tỉnh nhưng bị tổn thương não nặng.

DITHRANOL

Tên chung quốc tế: Dithranol.

Mã ATC: D05AC01.

Loại thuốc: Thuốc chống vảy nến, dùng ngoài.

Dạng thuốc và hàm lượng

Mỡ dithranol: Dithranol trong vaselin vàng, nồng độ thường dùng là 0,1 - 2%.

Bột nhão dithranol: Dithranol trong bột nhão kẽm và acid salicylic, nồng độ thường dùng là 0,1 và 1% dithranol.

Kem dithranol: 0,1 - 2% dithranol, kem dithranol triacetat 1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dithranol là một trong những thuốc được lựa chọn hàng đầu để điều trị bệnh vảy nến mảng mạn tính ổn định. Dithranol làm tốc độ tăng sinh và sừng hóa của tế bào biểu bì trở lại mức bình thường bằng cách giảm hoạt động gián phân của quá trình tăng sản biểu bì trong bệnh vẩy nến. Thuốc ức chế tổng hợp DNA và có thể làm tăng giải phóng các dạng oxy hoạt động, làm rối loạn các quá trình chuyển hóa oxy hóa.

Dithranol ít hấp thu qua da. Dithranol thấm vào vùng da bị tổn thương và tổn thương vẩy nến nhanh hơn, với lượng lớn hơn da bình thường.

Chỉ định

Bệnh vảy nến bán cấp và mạn tính.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

Bệnh vảy nến cấp hoặc vảy nến có mụn mủ, viêm da.

Thận trọng

Bắt đầu điều trị phải dưới sự giám sát của thầy thuốc.

Phải dùng cẩn thận dithranol ở những vùng da nhạy cảm (chỗ nếp gấp da, trên mặt, ở bộ phận sinh dục), tránh tiếp xúc với mắt hoặc niêm mạc, với vùng da lành vì gây kích ứng nghiêm trọng. Khi dùng dithranol phải bảo vệ bằng găng tay hoặc bôi thuốc xong phải rửa tay. Thuốc để lại vết màu trên da, tóc, vải, chất dẻo và men. Các vết trên da, tóc sẽ mất chậm khi ngừng điều trị.

Thời kỳ mang thai

Dithranol có thể được hấp thu toàn thân. Chưa có các nghiên cứu trên động vật và người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Dithranol có thể được hấp thu toàn thân, nhưng không biết dithranol có phân phối vào sữa hay không và chưa có tài liệu nghiên cứu trên người.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dithranol có thể gây cảm giác bỏng rát, đặc biệt quanh vùng da có thương tổn. Người bệnh da trắng dễ mẫn cảm hơn người da sẫm màu. Dithranol kích ứng mắt và các niêm mạc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Nhuộm màu da (tím nâu), thường từ trung bình đến nặng, song ít khi phải ngừng điều trị.

Kích ứng da và viêm da (các phản ứng nghiêm trọng làm đỏ da, gây cảm giác nóng, đau và sưng tấy).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Dị ứng (ban da).

Chú ý: Nếu vô ý để thuốc dây vào mắt, có thể bị viêm kết mạc nặng, viêm giác mạc hoặc mờ đục giác mạc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu vùng da lành bị kích ứng, bôi vaselin quanh vùng bị kích ứng trước khi dùng dithranol.

Dạng kem dithranol ít nhuộm màu khăn tắm, quần áo đồ vải... hơn dạng mỡ. Nhiều tuần sau khi ngừng điều trị, da và tóc sẽ hết bị nhuộm màu. Một tiêu chuẩn để xác định nồng độ tối ưu khi dùng là xuất hiện hồng ban trên da lành kề bên tổn thương. Khi hồng ban xuất hiện, phải giảm liều lượng, số lần bôi và/hoặc thời gian điều trị. Khi đã đạt được nồng độ tối ưu, có thể bôi vaselin trên da lành quanh vùng tổn thương để bảo vệ trước khi bôi dithranol để giảm thiểu kích ứng.

Liều lượng và cách dùng

Dithranol được dùng riêng hoặc cùng với hắc ín (có hoặc không chiếu tia cực tím), là một trong những thuốc lựa chọn hàng đầu để điều trị bệnh vảy nến.

Dùng dithranol điều trị bệnh vảy nến bán cấp và mạn theo một trong hai cách sau:

Điều trị thông thường bắt đầu bôi thuốc mỡ hay bột nhão chứa 0,1% dithranol (0,05% đối với người da rất trắng), để trong vài giờ. Tăng dần nồng độ thuốc nếu cần tới 0,5%, đôi khi tới 1% và thời gian tiếp xúc có thể lâu qua đêm hoặc lâu hơn (bôi dithranol vào buổi tối và rửa sạch vào buổi sáng hôm sau). Thuốc bôi mỏng và đúng chỗ tổn thương. Khi điều trị ban đầu, nếu tổn thương lan rộng hoặc bị kích ứng mạnh, có thể phải giảm nồng độ dithranol hoặc số lần bôi thuốc, nếu cần phải ngừng điều trị. Sau mỗi thời gian điều trị, người bệnh phải tắm để loại bỏ dithranol còn dư lại.

Liệu pháp tiếp xúc ngắn: Sử dụng liệu pháp tiếp xúc ngắn là cách để giảm kích ứng hoặc nhuộm màu da, nhưng ít làm giảm hiệu quả, đặc biệt có lợi khi điều trị bệnh nhân ngoại trú. Thường bôi thuốc lên vùng tổn thương từ 10 đến 30 phút, có thể tới 60 phút hàng ngày, sau đó rửa sạch. Nồng độ thuốc dùng thường tăng dần từ 0,1% tới 2%, nhưng nồng độ tới 5% cũng đã được dùng. Vùng da lành xung quanh phải được bôi vaselin để bảo vệ.

Bôi da đầu: Da đầu cũng có thể điều trị bằng dithranol, tuy người có tóc màu sáng có thể bị biến màu. Dùng dạng kem dithranol 0,1 - 0,5% nếu để qua đêm, hoặc dithranol 1 - 2% để tối đa trong 1 giờ, sau đó gội sạch đầu.

Phải điều trị bệnh vẩy nến đến khi da hoàn toàn sạch tổn thương. Có thể cần phải điều trị từng đợt để duy trì đáp ứng.

Tương tác thuốc

Các thuốc gây mẫn cảm với ánh sáng có thể gây tăng tác dụng mẫn cảm với ánh sáng.

Thêm acid ascorbic (vitamin C) hoặc acid oxalic có thể làm tăng độ ổn định của dithranol.

Dùng corticosteroid tại chỗ kéo dài có thể làm bệnh vảy nến không ổn định, khi ngừng thuốc sẽ gây tác dụng hồi ứng. Nên ngừng corticosteroid một tuần trước khi điều trị bằng dithranol. Dùng vaselin hoặc thuốc làm mềm phù hợp khác trong khoảng thời gian một tuần này.

Độ ổn định và bảo quản

Ánh sáng và ẩm sẽ làm mất tác dụng của dithranol. Phải bảo quản dithranol ở nhiệt độ 8 - 15 ºC, trong hộp kín, tránh ánh sáng, tránh đông lạnh.

Tương kỵ

Các chất oxy hóa mạnh, ánh sáng, độ ẩm.

Quá liều và xử trí

Khi bắt đầu điều trị, nếu thấy kích ứng nghiêm trọng, ví dụ như nóng bỏng, mọc mụn mủ, cảm giác bỏng rát thì phải giảm liều hoặc ngừng dùng thuốc ngay nếu cần thiết.

DOBUTAMIN

Tên chung quốc tế: Dobutamine.

Mã ATC: C01CA07.

Loại thuốc: Thuốc chủ vận beta$_1$-adrenergic; thuốc kích thích tim.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm truyền tĩnh mạch:

Thường dùng dưới dạng dobutamin hydroclorid.

Loại dung dịch đậm đặc: 12,5 mg/ml (20 ml).

Loại pha sẵn thường pha trong dung dịch glucose 5%: 0,5 mg/ml; 1 mg/ml; 2 mg/ml; 4 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dobutamin là một catecholamin tổng hợp, có tác dụng co cơ tim, được sử dụng điều trị suy tim và sốc tim. Tác dụng dược lý của dobutamin tương đối phức tạp.

Dobutamin dùng trong lâm sàng là hỗn hợp racemic, trong đó đồng phân (-) của dobutamin là chất chủ vận của thụ thể alpha$_1$, đồng phân (+) là một chất chủ vận mạnh trên beta$_1$, nhưng cũng là chất chủ vận nhẹ trên beta$_2$. Hoạt tính tổng hợp của hai đồng phân cho một tác dụng tăng co cơ tim mạnh, tăng thể tích tâm thu, từ đó làm tăng cung lượng tim, nhưng ít ảnh hưởng đến tần số tim. Dobutamin ít gây nhịp tim nhanh và loạn nhịp hơn catecholamin nội sinh hoặc isoproterenol.

Với những liều tăng co cơ tim tương đương, dobutamin làm tăng tính tự động của nút xoang ở mức độ yếu hơn isoproterenol. Tuy nhiên, tác dụng tăng dẫn truyền nhĩ - thất và tăng các hoạt động ngoại tâm thu thất giống nhau đối với hai thuốc.

Không như dopamin, dobutamin không gây giải phóng noradrenalin nội sinh. Thuốc cũng không có tác động trên các thụ thể của hệ dopamin và không gây giãn mạch thận hay mạch mạc treo ruột.

Dược động học

Tiêm truyền tĩnh mạch, tác dụng xuất hiện nhanh, khởi đầu tác dụng trong vòng 2 phút.

Tác dụng đỉnh đạt được trong khoảng 10 phút kể từ khi bắt đầu truyền. Nửa đời huyết tương khoảng 2 phút.

Chuyển hóa: Dobutamin được chuyển hóa trong gan và mô thành những chất chuyển hóa không có hoạt tính, trong đó chủ yếu là những chất liên hợp glucuronic của dobutamin và 3-O-methyldobutamin.

Thải trừ: Những chất chuyển hóa được thải trừ trong nước tiểu.

Chỉ định

Dobutamin được chỉ định để làm tăng co cơ tim trong suy tim cấp (gặp trong sốc do tim, nhồi máu cơ tim). Thuốc cũng được dùng trong sốc nhiễm khuẩn. Có thể chỉ định dobutamin trong một số trường hợp khác như phẫu thuật tim, thông khí áp lực dương cuối thì thở ra nếu tác dụng làm tăng co cơ tim của thuốc là hữu ích.

Đối với suy tim sung huyết mạn tính, thuốc có thể được sử dụng điều trị nhưng phải thận trọng và không dùng dài hạn thuốc.

Thuốc còn được sử dụng trong nghiệm pháp gắng sức để chẩn đoán bằng siêu âm hoặc xạ hình tim bệnh động mạch vành.

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với dobutamin hoặc với bất kỳ thành phần nào trong chế phẩm (thí dụ natri bisulfit).

Những người bệnh tim phì đại tự phát do hẹp dưới van động mạch chủ.

Thận trọng

Phải bù đủ thể tích tuần hoàn trước khi dùng dobutamin.

Ngấm thuốc ra ngoài có thể gây viêm tại chỗ; sự thoát ra ngoài mạch do tiêm chệch có thể gây hoại tử da.

Cần giám sát điện tâm đồ, huyết áp và cung lượng tim, áp lực phổi (nếu có thể) trong quá trình dùng thuốc.

Dùng hết sức thận trọng sau nhồi máu cơ tim.

Phải pha loãng dung dịch đậm đặc dobutamin trước khi dùng.

Thời kỳ mang thai

Vì không có những nghiên cứu đầy đủ trên người mang thai, nên không sử dụng dobutamin trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích vượt trội so với tiềm năng nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết dobutamin có phân bố vào sữa mẹ hay không. Nếu người mẹ cần điều trị bằng dobutamin, thì phải ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tất cả những ADR đều phụ thuộc vào liều và có thể kiểm soát bằng việc giảm tốc độ tiêm truyền. Ở một số người bệnh, huyết áp và tần số tim có thể tăng một cách có ý nghĩa trong khi dùng dobutamin. Những người bệnh có bệnh sử về tăng huyết áp có thể dễ tăng huyết áp quá mức.

Vì dobutamin làm dễ dàng sự dẫn truyền nhĩ - thất, người bệnh rung nhĩ có nguy cơ tăng rõ rệt nhịp thất. Một số người bệnh có thể phát sinh ngoại tâm thu thất.

Cũng như với mọi thuốc tác dụng tăng co cơ tim khác, dobutamin có khả năng làm tăng mức độ nghiêm trọng của nhồi máu cơ tim do làm tăng nhu cầu oxy của cơ tim.

Việc sử dụng lặp lại dài hạn những thuốc tăng co cơ tim có ảnh hưởng tiêu cực đối với tình trạng của bệnh suy tim sung huyết mạn tính.

Đã có bằng chứng về sự phát sinh quen thuốc nếu liên tục tiêm truyền dobutamin kéo dài 72 giờ hoặc hơn; vì vậy, có thể phải dùng liều cao hơn để duy trì tác dụng như trước.

Thường gặp, ADR >1/100

Tuần hoàn: Tăng huyết áp tâm thu, tăng tần số tim, ngoại tâm thu thất, đau thắt ngực, đau ngực lan tỏa, đánh trống ngực.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Hô hấp: Thở nhanh nông.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Viêm tắc tĩnh mạch.

Da: Viêm tại chỗ trong trường hợp tiêm thuốc ra ngoài mạch máu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tuần hoàn: Nhịp nhanh thất, hạ huyết áp.

Chú ý:

Đa số người bệnh có đáp ứng tăng huyết áp tâm thu lên 10 - 15 - 20 mmHg, và tần số tim thường tăng lên 5 - 15 nhịp mỗi phút.

Ở những người bệnh có ngoại tâm thu thất, có thể có một số ít trường hợp có nhịp nhanh thất. Dobutamin, cũng như các thuốc chủ vận $beta_2$, làm giảm nồng độ K^+ huyết tương, và có thể dẫn đến hiện tượng hạ kali huyết (hiếm gặp).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu huyết áp và tần số tim tăng trong khi dùng dobutamin, thì có thể cần phải giảm tốc độ tiêm truyền.

Có thể dự phòng nguy cơ tăng tần số thất ở những người bệnh có rung nhĩ bằng digoxin hoặc bằng những biện pháp khác.

Cần phải cân nhắc lợi hại giữa nguy cơ có thể tăng mức độ nghiêm trọng của nhồi máu cơ tim khi dùng dobutamin và tình trạng lâm sàng chung của người bệnh.

Cần giám sát nồng độ kali huyết thanh trong quá trình điều trị bằng dobutamin.

Điều trị trường hợp tiêm dobutamin ra ngoài mạch máu: Trộn 5 mg phentolamin với 9 ml dung dịch muối đẳng trương, tiêm một lượng nhỏ dung dịch này vào vùng thuốc thoát mạch, sẽ hết tái nhợt ngay lập tức. Nếu tái nhợt trở lại, có thể cần phải tiêm bổ sung phentolamin.

Liều lượng và cách dùng

Tiêm truyền tĩnh mạch:

Người lớn: 2,5 - 10 microgam/kg/phút; tối đa: 40 microgam/kg/phút, chỉnh liều cho tới khi đạt tác dụng mong muốn.

Trẻ em:

Trẻ sơ sinh: Khởi đầu với liều 5 microgam/kg/phút, chỉnh liều theo đáp ứng; liều thường dùng 2 - 15 microgam/kg/phút; tối đa 20 microgam/kg/phút. Trẻ từ 1 tháng tuổi đến 18 tuổi: Khởi đầu với liều 5 microgam/kg/phút, chỉnh liều theo đáp ứng; liều thường dùng 2 - 20 microgam/kg/phút.

Tác dụng của dobutamin xuất hiện nhanh. Do đó, không cần có liều nạp ban đầu, và thường đạt những nồng độ ở trạng thái ổn định trong vòng 10 phút kể từ khi bắt đầu tiêm truyền. Tốc độ và thời gian tiêm truyền được xác định bởi đáp ứng lâm sàng và huyết động của người bệnh. Chỉnh liều lượng theo tần số tim, nhịp tim, huyết áp và lưu lượng nước tiểu.

Dùng một dụng cụ tiêm truyền để kiểm soát tốc độ chảy; tiêm truyền vào một tĩnh mạch lớn.

Phải pha loãng dung dịch đậm đặc dobutamin trước khi truyền, pha 20 ml dung dịch đậm đặc với ít nhất 50 ml dung dịch glucose 5%, dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,9%, dung dịch glucose 10%, dung dịch Ringer lactat, dung dịch glucose 5% trong dung dịch Ringer lactat, dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch natri lactat.

Nồng độ dobutamin tiêm truyền phụ thuộc vào liều lượng và nhu cầu dịch truyền cho từng người bệnh, nhưng không được vượt quá 5 000 microgam/ml.

Tương tác thuốc

Giảm tác dụng: Những thuốc phong bế beta-adrenergic dùng đồng thời làm giảm tác dụng của dobutamin, dẫn đến làm tăng sức cản ngoại biên.

Tăng độc tính: Những thuốc gây mê (halothan hoặc cyclopropan) dùng đồng thời với những liều thông thường của dobutamin có thể gây loạn nhịp thất nặng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ống tiêm dobutamin ở nhiệt độ 15 - 30 ºC, tránh quá nóng hoặc đông lạnh.

Dung dịch sau khi đã pha loãng nên được dùng trong vòng 24 giờ; loại bỏ phần thuốc không dùng đến.

Khi dung dịch chuyển sang màu hồng nhạt chứng tỏ có sự oxy hóa nhẹ, nhưng hiệu lực giảm không đáng kể.

Tương kỵ

Dobutamin tương kỵ với các dung dịch kiềm như natri bicarbonat; tương kỵ với các thuốc có tính kiềm như aminophylin, furosemid, natri thiopental; tương kỵ vật lý bumetanid, calci gluconat, insulin, diazepam, phenytoin; đã có báo cáo về tương kỵ với alteplase, heparin, natri warfarin.

Quá liều và xử trí
Những triệu chứng quá liều là tăng huyết áp và/hoặc nhịp tim nhanh. Phải giảm tốc độ tiêm truyền dobutamin hoặc ngừng tiêm truyền cho tới khi tình trạng ổn định trở lại.

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

Tên thương mại
Butavell; Cardiject; Dexdobu; Dobucin; Dobusafe; Dobutamex; Dobutamina; Dumin; Gendobu; Inoject; Ridulin Dobutamine.

DOCETAXEL

Tên chung quốc tế: Docetaxel.

Mã ATC: L01CD02.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dung dịch tiêm đậm đặc: 10 mg/ ml; 20 mg /ml; 20 mg/ 0,5 ml (để pha loãng truyền tĩnh mạch).
Thuốc bột đông khô pha tiêm: 20 mg; 80 mg; 160 mg (đóng kèm ống dung môi pha tiêm).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Docetaxel là một taxan bán tổng hợp tương tự như paclitaxel. Cũng giống như paclitaxel, docetaxel là thuốc kháng vi quản của thoi phân bào nhưng khác các thuốc kháng vi quản thông thường như alcaloid dừa cạn, colchicin, podophyllotoxin là cản trở sự trùng hợp tubulin, docetaxel lại tăng cường sự trùng hợp tubulin là protein của vi quản để tạo thành các vi quản ổn định nhưng không có chức năng hoạt động dẫn đến phá vỡ cân bằng động học hệ vi quản và làm ngừng chu kỳ phân bào ở pha G_2 và M nên ức chế sự sao chép tế bào.
Docetaxel có tác dụng mạnh gấp hơn 2 lần paclitaxel, kháng chéo không hoàn toàn với paclitaxel và không kháng chéo với fluorouracil và cisplatin.
Dược động học
Dược động học của docetaxel là tuyến tính, phụ thuộc liều. Sau liều 70 - 115 mg/m^2, truyền trong 1 - 2 giờ, diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) tỷ lệ với liều. Sau khi truyền tĩnh mạch, docetaxel được phân bố nhanh vào các mô. Thể tích phân bố ở giai đoạn ổn định vào khoảng 113 lít. Hơn 95% (97% ở bệnh nhân ung thư) thuốc gắn vào protein huyết tương. Thuốc bị chuyển hóa mạnh ở gan bởi isoenzym CYP3A4 và được đào thải chủ yếu theo phân (75%) dưới dạng các chất chuyển hóa. Khoảng 6% được đào thải qua nước tiểu. Nửa đời đào thải cuối cùng là khoảng 11 giờ. Thanh thải hoàn toàn khoảng 21 lít/giờ/m^2. Thanh thải thuốc giảm trong suy gan. Tuổi và giới không ảnh hưởng lên dược động học của thuốc.

Chỉ định
Ung thư vú.
Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ.
Ung thư tuyến tiền liệt.
Ung thư dạ dày.
Ung thư đầu - cổ.

Chống chỉ định
Dị ứng với docetaxel hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng
Phải thường xuyên và định kỳ làm xét nghiệm máu toàn phần.
Phải thường xuyên và định kỳ đánh giá chức năng gan, bilirubin, phosphatase kiềm.
Phải định kỳ theo dõi chức năng thận.
Phải theo dõi các biểu hiện quá mẫn, rối loạn cảm giác, ngộ độc đường tiêu hóa (ỉa chảy, viêm miệng), phản ứng da, giữ nước, chảy nước mắt, chít hẹp ống lệ.
Dặn bệnh nhân không dùng thuốc khác trong thời gian trị liệu nếu không có chỉ định của thầy thuốc, phải uống nước đủ (trừ khi có chỉ định hạn chế uống nước), dinh dưỡng hợp lý (ăn làm nhiều bữa nhỏ).
Dặn bệnh nhân thông báo ngay cho thầy thuốc nếu thấy các triệu chứng bất thường ở chỗ tiêm (đau, rát bỏng, sưng, đỏ ở chỗ tiêm).
Để tránh nhầm lẫn đáng tiếc, khi phát thuốc cần 2 người ở khoa dược kiểm tra xem thuốc được phát có đúng là docetaxel không. Tại khoa điều trị cần 2 điều dưỡng kiểm tra để thuốc được dùng cho đúng bệnh nhân.

Thời kỳ mang thai
Không dùng thuốc cho phụ nữ mang thai. Phụ nữ trong tuổi sinh đẻ phải dùng biện pháp tránh thai trong thời gian trị liệu và ít nhất là 3 tháng sau khi kết thúc trị liệu.

Thời kỳ cho con bú
Không rõ thuốc có được bài tiết vào sữa không. Phụ nữ phải ngừng cho con bú nếu dùng docetaxel.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
ADR của docetaxel liên quan đến liều dùng. ADR chính của docetaxel là ức chế tủy xương, biểu hiện là giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu. Tần xuất ADR tăng ở người bị suy chức năng gan và ở người dùng liều cao. Các ADR hay gặp nhất trong mọi chỉ định dùng docetaxel là nhiễm khuẩn, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, sốt do giảm tiểu cầu, quá mẫn, giảm tiểu cầu, bệnh thần kinh, rối loạn vị giác, khó thở, táo bón, chán ăn, rối loạn móng, giữ nước, nhược cơ, đau, buồn nôn, ỉa chảy, nôn, viêm niêm mạc, rụng tóc, phản ứng da, đau cơ.
Rất thường gặp, ADR > 10/100
Tim - mạch: Giữ nước (biểu hiện bằng tăng cân, phù).
TKTW: Chóng mặt, rối loạn cảm giác, sốt, rối loạn vận động.
Da: Rụng tóc, biến đổi ở móng, ở da và/hoặc ở mô dưới da, ngứa, nổi mẩn.
Tiêu hóa: Viêm miệng, ỉa chảy, buồn nôn, nôn.
Máu: Giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, thiếu máu, sốt có giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu (< 100 000/mm^3).
Gan: Tăng transaminase.
Thần kinh - cơ - xương: Mỏi mệt, đau nhức cơ, yếu ở đầu chi.
Hô hấp: Tức ngực, khó thở.
Khác: Nhiễm khuẩn, quá mẫn
Thường gặp, 10/100 > ADR > 1/100
Tim - mạch: Giảm phân số tống máu của thất trái, giãn mạch, huyết giảm giảm.
Tiêu hóa: Rối loạn vị giác.
Gan: Bilirubin tăng, phosphatase kiềm tăng.
Tại chỗ: Phản ứng tại chỗ tiêm (tăng sắc tố, viêm, tấy đỏ, khô da, viêm tĩnh mạch, thuốc thoát mạch, sưng tĩnh mạch).
Thần kinh - cơ - xương: Đau khớp
Ít gặp, ADR < 1/100
Máu: Bạch cầu cấp dòng tủy, đông máu nội mạch rải rác, hội chứng loạn sản tủy.
Tim - mạch: Loạn nhịp tim, rung nhĩ, cuồng động nhĩ, blốc nhĩ - thất, tràn dịch màng ngoài tim, đau thắt ngực, rối loạn điện tâm đồ, suy tim, nhồi máu cơ tim, thiếu máu cơ tim, tắc tĩnh mạch sâu, tăng huyết áp, nhịp nhanh xoang.

Thần kinh - tâm thần: Ngất, cơn vắng ý thức, động kinh, lú lẫn.
Tiêu hóa: Viêm đại tràng, táo bón, loét tá tràng, tắc ruột, thủng ruột, viêm đại tràng thiếu máu, xuất huyết tiêu hóa, viêm thực quản.
Hô hấp: Khó thở, suy hô hấp cấp, tràn dịch màng phổi, xơ phổi, co thắt phế quản, viêm phổi kẽ, tắc động mạch phổi.
Da: Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì do nhiễm độc.
Thận: Suy thận.
Tai: Giảm thính lực, ngộ độc.
Mắt: Viêm kết mạc, chảy nhiều nước mắt, tắc ống lệ, rối loạn thị giác thoáng qua.
Gan: Viêm gan, cổ chướng.
Toàn thân: Sốc phản vệ, chảy máu, nhiễm khuẩn huyết, hội chứng Stevens - Johnson, suy đa cơ quan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để giảm thiểu sự xuất hiện và độ nặng của sự giữ nước và phản ứng quá mẫn, trước khi dùng docetaxel nên cho bệnh nhân uống trước corticosteroid; uống dexamethason 16 mg/ngày (chia 2 lần) trong 3 ngày. Trẻ: Uống hoặc tiêm tĩnh mạch dexamethason 3 mg/m^2, 2 lần cách nhau 6 giờ; bắt đầu dùng 12 giờ trước khi dùng docetaxel.
Trong điều trị ung thư dạ dày, ung thư đầu và cổ:
Bị ỉa chảy mức độ 3 lần thứ nhất giảm: 20% liều fluorouracil; lần thứ 2: giảm 20% liều docetaxel. Ỉa chảy mức độ 4 lần thứ nhất: giảm 20% liều fluorouracil và docetaxel; ngừng dùng thuốc nếu bị lần thứ 2. Dùng loperamid 2 mg, 4 giờ một lần trong 24 giờ. Nếu bị ỉa chảy nặng thì dùng octreotid, truyền dịch, kháng sinh và theo dõi điện giải.
Bị viêm miệng mức độ 3 lần thứ nhất: giảm 20% liều fluorouracil; lần thứ 2: ngừng dùng fluorouracil cho các chu kỳ tiếp theo; lần thứ 3: giảm 20% liều docetaxel. Viêm miệng mức độ 4 lần thứ nhất: ngừng dùng fluorouracil cho các chu kỳ tiếp theo; lần thứ 2: giảm 20% liều docetaxel. Điều trị bằng thuốc giảm đau tại chỗ hoặc toàn thân, thuốc bôi phủ niêm mạc (benzydamin).
Những biểu hiện mẫn cảm vừa (ngứa, bốc hỏa, phản ứng tại chỗ ở da) không cần phải ngừng thuốc nhưng nên truyền thuốc chậm hơn. Cân nhắc giảm liều với các ADR khác ở da.
Nếu có triệu chứng hoặc dấu hiệu của thuốc thoát ra ngoài mạch, phải ngừng truyền ngay và truyền lại ở một tĩnh mạch khác. Phải theo dõi các phản ứng tại chỗ của bệnh nhân.
Ngừng trị liệu và điều trị tích cực khi bị các phản ứng quá mẫn nặng.
Truyền hồng cầu nếu bị thiếu máu nặng.
Kháng sinh trị liệu nếu bị nhiễm khuẩn. Có thể dùng kháng sinh để phòng nhiễm khuẩn ở người bị giảm bạch cầu trung tính.
Hạn chế dùng dịch nếu có dấu hiệu giữ nước.
Dùng thuốc kháng histamin (có thể cùng với thuốc kích thích beta, corticosteroid hoặc noradrenalin) nếu bị mẫn cảm nhẹ hoặc vừa. Nếu bị nặng phải hô hấp hỗ trợ, truyền dịch và các biện pháp khác tùy theo từng trường hợp.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc chỉ được dùng theo đường truyền tĩnh mạch. Thời gian truyền thường là 1 giờ và có thể nhanh hơn nếu bệnh nhân không bị phản ứng ở lần truyền đầu tiên. Không truyền trong thời gian quá lâu (ví dụ: 6 - 24 giờ) hoặc những lần truyền gần nhau (ví dụ: cách nhau 5 ngày).
Cách pha thuốc: Phải thận trọng khi pha thuốc (đeo khẩu trang, đi găng tay). Nếu bị thuốc dây vào da, niêm mạc thì phải rửa ngay bằng xà phòng và nhiều nước. Chỉ lấy lọ thuốc đậm đặc hoặc lọ thuốc bột docetaxel ra khỏi tủ lạnh 5 phút trước khi pha loãng.
Với dung dịch thuốc đậm đặc: Phải pha loãng trước khi truyền theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Loại chỉ cần 1 bước pha loãng: Rút ra lượng docetaxel cần thiết từ lọ rồi bơm vào túi hoặc chai truyền chứa 250 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5% để có được dung dịch có nồng độ docetaxel 0,3 - 0,74 mg/ml. Nếu liều docetaxel lớn hơn 200 mg thì thể tích truyền tĩnh mạch phải lớn hơn nhưng vẫn phải đảm bảo là nồng độ không cao hơn 0,74 mg/ml. Trộn kỹ dung dịch pha loãng bằng cách xoay nhẹ chai/túi. Loại cần 2 bước pha loãng: bước 1 là rút hết dung môi trong lọ dung môi (được cung cấp cùng với lọ thuốc) rồi bơm vào lọ đựng dung dịch thuốc đậm đặc để có dung dịch ban đầu có nồng độ docetaxel 10 mg/ml. Lộn lên lộn xuống (không được lắc) lọ này trong ít nhất là 45 giây để trộn lẫn hoàn toàn. Dung dịch này phải trong nhưng có thể có một ít bọt ở trên do có polysorbat 80. Để yên vài phút cho tan bọt rồi tiếp tục pha loãng (có thể vẫn còn một chút bọt) thành dung dịch để truyền ngay hoặc để vào trong tủ lạnh hay ở nhiệt độ phòng trong vòng 8 giờ. Để pha dung dịch thuốc truyền ngay, rút ra lượng docetaxel cần thiết từ lọ có nồng độ 10 mg/ml vừa pha rồi bơm vào túi hoặc chai truyền chứa 250 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5% để có được dung dịch có nồng độ docetaxel 0,3 - 0,74 mg/ml. Nếu liều docetaxel lớn hơn 200 mg thì thể tích truyền tĩnh mạch phải lớn hơn nhưng vẫn phải đảm bảo là nồng độ không cao hơn 0,74 mg/ml. Trộn kỹ dung dịch pha loãng bằng cách xoay nhẹ chai/túi.
Với dạng bột đông khô: Phải hòa tan rồi pha loãng để có dung dịch thuốc truyền tĩnh mạch. Dùng dung môi được nhà sản xuất cung cấp để hòa tan. Cho 1 ml dung môi vào lọ ghi có 20 mg docetaxel để có dung dịch chứa 20 mg trong 0,8 ml hoặc cho 4 ml dung môi vào lọ ghi có 80 mg docetaxel để có dung dịch có nồng độ docetaxel 24 mg/ml. Lắc mạnh lọ để thuốc tan hết. Thuốc trong lọ phải trong nhưng có thể có ít bọt do polysorbat 80. Để yên vài phút cho tan bọt rồi tiếp tục pha loãng thành dung dịch để truyền ngay hoặc để vào trong tủ lạnh hay ở nhiệt độ phòng trong vòng 8 giờ. Để có dung dịch cuối cùng truyền tĩnh mạch, rút ra lượng thuốc cần thiết và bơm vào chai/lọ chứa 250 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5% để có được dung dịch có nồng độ docetaxel 0,3 - 0,74 mg/ml. Nếu liều docetaxel lớn hơn 200 mg thì thể tích truyền tĩnh mạch phải lớn hơn nhưng vẫn phải đảm bảo là nồng độ không cao hơn 0,74 mg/ml. Trộn kỹ dung dịch pha loãng bằng cách xoay nhẹ chai/túi.
Sau khi pha loãng phải quan sát kỹ xem có tủa hoặc biến màu không. Nếu lọ dung dịch đục, có tủa thì phải loại bỏ.

Điều trị ung thư vú

Điều trị ung thư vú giai đoạn sớm (trị liệu kết hợp) cho bệnh nhân còn mổ được, có hạch: docetaxel được dùng kết hợp với doxorubicin và cyclophosphamid. Liều: docetaxel 75 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 1 giờ; sau khi đã truyền doxorubicin 50 mg/m^2 và 500 mg/m^2 cyclophosphamid 1 giờ. Cứ 3 tuần truyền một lần. Dùng 6 chu kỳ.
Điều trị ung thư vú giai đoạn muộn phát triển tại chỗ hoặc có di căn sau khi hóa trị liệu trước đó thất bại: Liều khuyên dùng là 60 - 100 mg/m^2 docetaxel truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, 3 tuần 1 lần nếu bệnh nhân dung nạp thuốc. Với bệnh nhân dù liều ban đầu là 60 mg/m^2 mà không bị tác dụng phụ nặng (sốt có giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu trung tính nặng hơn 1 tuần, phản ứng da nặng, bệnh thần kinh ngoại vi nặng) thì có thể dùng liều cao hơn. Chưa xác định được số chu kỳ trị liệu trên 4 - 5 chu kỳ.

Điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ

Điều trị bước 1 cho bệnh nhân ở giai đoạn muộn, không mổ được, u phát triển tại chỗ hoặc di căn: liều khuyên dùng là 75 mg/m^2 truyền tĩnh mạch 1 giờ; sau đó truyền tĩnh mạch cisplatin 75 mg/m^2 trong 30 - 60 phút. Cứ 3 tuần dùng 1 lần.

Điều trị bước 2 cho bệnh nhân giai đoạn muộn (đơn trị liệu): Docetaxel 75 mg/m^2, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ; 3 tuần 1 lần. Không nên dùng liều cao hơn vì độc tính của thuốc tăng mạnh ở những bệnh nhân này (huyết học, nhiễm khuẩn, tử vong do trị liệu).

Điều trị ung thư tuyến tiền liệt

Điều trị ung thư tuyến tiền liệt kháng hormon, di căn: Docetaxel 75 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 1 giờ; 3 tuần 1 lần. Prednisolon 5 mg uống ngày 2 lần, dùng liên tục.

Điều trị ung thư dạ dày

Cần dùng trước thuốc chống nôn và bồi phụ đủ nước trước khi truyền cisplatin. Có thể phải dùng yếu tố kích thích tạo bạch cầu hạt (G-CSF) để phòng ngừa sớm. Điều trị bước 1 ung thư biểu mô tuyến dạ dày có chỉ số toàn trạng KPS > 70: Docetaxel 75 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 1 giờ vào ngày 1; sau đó truyền tĩnh mạch cisplatin 75 mg/m^2 trong 1 - 3 giờ; sau khi truyền xong cisplatin thì truyền fluorouracil 750 mg/m^2 liên tục trong 24 giờ trong 5 ngày (từ ngày 1 đến ngày 5). Cứ 3 tuần 1 lần.

Điều trị ung thư đầu và cổ

Cần dùng trước thuốc chống nôn và bồi phụ đủ nước trước khi truyền cisplatin. Cần dùng thuốc kháng sinh phòng ngừa nhiễm khuẩn giảm bạch cầu trung tính.

Hóa trị liệu trước khi xạ trị ung thư biểu mô tế bào sừng vùng đầu, cổ giai đoạn muộn phát triển tại chỗ, không mổ được: Docetaxel 75 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 1 giờ (ngày 1), sau đó truyền cisplatin 75 mg/m^2 trong 1 giờ (ngày 1); sau khi truyền xong cisplatin thì truyền fluorouracil 750 mg/m^2 liên tục trong 24 giờ trong 5 ngày (từ ngày 1 đến ngày 5). Dùng phác đồ này 3 tuần một lần trong 4 chu kỳ. Sau đó xạ trị.

Hóa trị liệu trước hóa - xạ trị ung thư biểu mô tế bào sừng vùng đầu, cổ giai đoạn muộn phát triển tại chỗ, không mổ được hoặc bệnh ít có khả năng chữa bằng phẫu thuật hoặc người cần bảo tồn cơ quan: Docetaxel 75 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 1 giờ (ngày 1), sau đó truyền tĩnh mạch cisplatin 100 mg/m^2 trong 30 phút đến 3 giờ (ngày 1), sau đó truyền tiếp liên tục trong 24 giờ fluorouracil 1000 mg/m^2 trong 4 ngày (ngày 1 đến ngày 4). Dùng phác đồ này 3 tuần một lần trong 3 chu kỳ. Sau khi chấm dứt hóa trị liệu thì tiến hành hóa - xạ trị.

Thay đổi liều do độc tính và chống chỉ định tiếp tục trị liệu

Độc tính bao gồm sốt có giảm bạch cầu trung tính, bạch cầu trung tính ≤ 500/mm^3 hơn 1 tuần, phản ứng da nặng hoặc do tích lũy; với ung thư phổi không phải tế bào nhỏ còn có tiểu cầu < 25 000/mm^3 và các tác dụng phụ không phải huyết học mức độ 3/4.

Ung thư vú (đơn trị liệu): Nếu liều ban đầu là 100 mg/m^2 thì giảm xuống 75 mg/m^2; nếu bệnh nhân vẫn bị độc thì giảm xuống 55 mg/m^2 hoặc ngừng dùng thuốc. Ngừng thuốc nếu bị bệnh thần kinh ngoại biên ≥ mức độ 3. Bệnh nhân dùng liều ban đầu 60 mg/m^2 không bị độc thì có thể dùng liều cao hơn.

Ung thư vú (trị liệu kết hợp): Dùng phác đồ TAC (gồm Taxotere là tên khác của docetacel, Adriamycin là tên khác của doxorubicin và cyclophosphamid) khi bạch cầu trung tính ≥ 1 500/mm^3. Bệnh nhân bị sốt có giảm bạch cầu trung tính phải dùng yếu tố kích thích tạo bạch cầu hạt (G-CSF) trong tất cả các chu kỳ tiếp theo. Phải giảm liều docetaxel (60 mg/m^2) ở bệnh nhân vẫn còn bị sốt có giảm bạch cầu trung tính hoặc bệnh nhân bị phản ứng da nặng hay có triệu chứng/dấu hiệu rối loạn cảm giác mức độ vừa. Bệnh nhân bị viêm miệng độ 3 hoặc độ 4 phải dùng liều 60 mg/m^2. Nếu sau khi đã giảm liều mà bệnh nhân vẫn có triệu chứng bị độc thì phải ngừng dùng thuốc.

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (đơn trị liệu): Tạm ngừng liều ban đầu 75 mg/m^2 ở bệnh nhân bị độc ≥ mức độ 3 cho đến khi hết bị độc rồi lại dùng tiếp với liều đã giảm xuống còn 55 mg/m^2. Ngừng dùng thuốc ở bệnh nhân bị rối loạn thần kinh ngoại biên ≥ mức độ 3.

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (trị liệu kết hợp với cisplatin): Bệnh nhân dùng liều ban đầu 75 mg/m^2 phải giảm xuống liều 65 mg/m^2 ở các chu kỳ tiếp theo; nếu cần có thể giảm liều xuống còn 50 mg/m^2.

Ung thư tuyến tiền liệt: Giảm xuống liều 60 mg/m^2; ngừng thuốc nếu vẫn còn bị tác dụng phụ ở các liều thấp hơn.

Ung thư dạ dày, ung thư đầu và cổ: Có thể phải giảm liều cisplatin hoặc hoãn trị liệu cisplatin nếu bị bệnh thần kinh ngoại biên, độc lên tai, độc lên thận. Phải dùng yếu tố kích thích tạo bạch cầu hạt (G-CSF) cho bệnh nhân bị nhiễm khuẩn có giảm bạch cầu trung tính hoặc bạch cầu ở tất cả các chu kỳ tiếp theo. Nếu dùng (G-CSF) mà vẫn bị biến chứng do giảm tiểu cầu thì phải giảm các liều tiếp theo xuống 45 mg/m^2. Với bệnh nhân bị giảm tiểu cầu độ 4 thì phải giảm liều từ 75 mg/m^2 xuống 60 mg/m^2. Ngừng dùng thuốc nếu vẫn bị độc tính của thuốc.

Điều chỉnh liều theo suy thận, suy gan

Thuốc thải trừ qua thận rất ít (< 6%) nên không cần điều chỉnh liều khi bị suy thận. Thẩm tách máu không loại bỏ được thuốc nên có thể dùng thuốc trước hoặc sau khi thẩm tách máu.

Không dùng docetaxel cho người có bilirubin toàn phần cao hơn giới hạn trên của người bình thường. Hoặc AST và/hoặc ALT > 1,5 lần giới hạn trên của người bình thường cùng với phosphatase kiềm > 2,5 lần giới hạn trên của người bình thường.

Với bệnh nhân suy gan và bị ung thư biểu mô tuyến dạ dày: AST/ALT > 2,5 đến ≤ 5 lần giới hạn trên của người bình thường: dùng 80% liều; nếu AST/ALT > 1,5 đến ≤ 5 lần giới hạn trên của người bình thường và phosphatase kiềm > 2,5 đến ≤ 5 lần giới hạn trên của người bình thường: dùng 80% liều; nếu AST/ALT > 5 và/hoặc phosphatase kiềm > 5 lần giới hạn trên của người bình thường: ngừng dùng docetaxel. Theo Floyd (2006) thì nếu AST/ALT cao hơn 1,6 đến 6 lần: dùng 75% liều; AST/ALT cao hơn 6 lần giới hạn trên của người bình thường: Liều tùy theo từng trường hợp lâm sàng.

Tương tác thuốc

Các thuốc ức chế isoenzym CYP3A4 của cytochrom P_{450} (atanazavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, voriconazol) làm tăng nồng độ docetaxel. Tránh dùng đồng thời các thuốc này với docetaxel. Trong trường hợp không thể tránh được thì phải giảm liều docetaxel (tới 50%) và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân về dấu hiệu ngộ độc. Ketoconazol (200 mg, ngày 1 lần, dùng trong 3 ngày) dùng cùng docetaxel (10 mg/m^2 tĩnh mạch) làm tăng nồng độ docetaxel 2,2 lần và làm giảm độ thanh thải docetaxel 49%.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc đậm đặc để tiêm (10 mg/ml) trong lọ thuốc chưa mở ở nhiệt độ 25 °C (15 - 30 °C) và trong bao bì kín để tránh ánh sáng.

Thuốc bột đông khô được bảo quản ở tủ lạnh 2 - 8 °C. Chỉ lấy lọ thuốc ra khỏi tủ lạnh 5 phút trước khi pha để dùng. Lọ thuốc dùng nhiều lần (lọ 80 mg, 160 mg): giữa các lần dùng, các lọ còn thuốc đã pha (dung dịch đậm đặc) ổn định tới 28 ngày nếu được để trong tủ lạnh (2 - 8 °C) và tránh ánh sáng.

Dịch đã pha để truyền (ở nhiệt độ phòng và có ánh sáng) phải được sử dụng trong vòng 4 giờ (kể cả 1 giờ truyền).

Tương kỵ

Không dùng túi, dây truyền, dụng cụ truyền bằng chất dẻo PVC (polyvinyl clorid). Phải pha và đựng dung dịch đã pha trong chai

lọ thủy tinh vô khuẩn hoặc túi polypropylen, hoặc túi polyolefin. Dùng dây truyền polyethylen.

Quá liều và xử trí

Các dấu hiệu quá liều docetaxel cũng là các dấu hiệu thường thấy của ADR (gồm cả ức chế tủy xương, nhiễm độc thần kinh ngoại biên và viêm niêm mạc). Không có thuốc giải độc đặc hiệu để điều trị quá liều docetaxel.

Nếu dùng quá liều, phải chuyển bệnh nhân vào khoa chăm sóc đặc biệt để theo dõi chặt chẽ các chức năng sinh tồn, điều trị hỗ trợ và can thiệp kịp thời. Ngay sau khi phát hiện quá liều phải dùng ngay yếu tố kích thích tạo máu (G-CSF).

Docetaxel được đào thải rất ít qua thận nên thẩm tách máu không có tác dụng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Bestdocel; Daxotel; Docetaxel Teva; Docetere; Doxekal; Esolat; Hospira Docetaxel; Oncodocel; Tadocel; Taxewell; Taxotere; Terexol.

DOCUSAT

Tên chung quốc tế: Docusate.

Mã ATC: A06AA02.

Loại thuốc: Thuốc nhuận tràng làm mềm phân. Thuốc nhuận tràng kích thích. Chất diện hoạt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 50 mg, 100 mg, 250 mg.

Viên nén: 50 mg, 100 mg.

Dung dịch uống dùng cho trẻ em: 12,5 mg/5 ml; dùng cho người lớn: 10 mg/ml.

Sirô: 16,7 mg/5 ml, 20 mg/5 ml, 60 mg/15 ml.

Dung dịch thụt vào trực tràng: 120 mg/gói 10 g, 200 mg/5 ml, 283 mg/5 ml, 50 mg/ml.

Dạng phối hợp:

Viên nang: Docusat natri 100 mg và casanthranol 30 mg.

Viên nén: Docusat natri 50 mg và senosid 3,6 mg.

Dung dịch uống: Docusat natri 20 mg/5 ml và casanthranol 10 mg/5 ml.

Hỗn dịch thụt vào trực tràng: Docusat natri 283 mg/4 ml và benzocain 20 mg/4 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Docusat là chất diện hoạt có tính chất anion có tác dụng chủ yếu làm tăng dịch thấm vào trong phân, làm mềm phân, giúp đại tiện dễ dàng. Tác dụng nhuận tràng của thuốc có thể còn do kích thích làm tăng bài tiết nước và điện giải trong đại tràng. Sau khi dùng docusat, nồng độ AMP vòng tăng lên trong các tế bào niêm mạc đại tràng, có thể làm thay đổi tính thấm của các tế bào này, từ đó làm bài tiết ion, gây tích lũy dịch, có tác dụng nhuận tràng. Vì vậy, có thể docusat tác động theo cả hai cơ chế, vừa như là chất làm mềm phân (tác dụng chủ yếu), vừa là chất kích thích.

Docusat đã được dùng để làm mềm ráy tai trong tai bằng dung dịch 0,5% hoặc 5%.

Ducusat được dùng dưới dạng muối natri, calci hoặc kali.

Dược động học

Các muối docusat được hấp thu qua đường tiêu hóa (tá tràng hoặc hỗng tràng). Dùng đường uống, tác dụng bắt đầu sau 12 - 72 giờ (có thể tới 3 - 5 ngày). Dùng đường trực tràng, tác dụng bắt đầu sau 5 - 20 phút. Thuốc được bài tiết trong mật và thải trừ theo phân. Docusat natri phân bố được vào sữa mẹ.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng táo bón, nhất là giúp đại tiện dễ dàng đối với người bị trĩ, nứt hậu môn, hoặc tránh gắng sức khi đi đại tiện sau nhồi máu cơ tim.

Phụ trợ làm sạch ruột trước khi tiến hành X quang ổ bụng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc.

Tắc ruột. Đau bụng cấp chưa rõ nguyên nhân.

Không dùng bằng đường trực tràng ở người bị bệnh trĩ hoặc bị nứt hậu môn.

Dùng phối hợp với dầu khoáng (dầu parafin).

Thận trọng

Tránh dùng thuốc kéo dài vì có thể làm đại tràng giảm trương lực và hạ kali huyết (bệnh do thuốc nhuận tràng).

Thời kỳ mang thai

Mẹ dùng docusat trong thời kỳ mang thai có thể gây hạ magnesi huyết thứ phát ở trẻ sơ sinh. Thận trọng khi dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Tránh dùng trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Docusat bài tiết vào được sữa mẹ. Tránh dùng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn hiếm xảy ra khi dùng docusat: Buồn nôn, kích ứng họng (chủ yếu khi dùng dạng lỏng), ỉa chảy, đau, co cứng bụng nhẹ và thoáng qua, ban trên da.

Đau hoặc chảy máu hậu môn - trực tràng đôi khi xảy ra khi dùng thuốc bằng đường trực tràng.

Trong một nghiên cứu *in vitro* thấy docusat natri gây độc với các tế bào gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR rất hiếm và nhẹ nhàng, không cần phải xử trí, tự hết.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Liều uống của các muối docusat thay đổi tùy theo mức độ nghiêm trọng của bệnh và đáp ứng của người bệnh. Phải điều chỉnh liều theo đáp ứng của từng cá thể.

Dạng dung dịch uống docusat natri (không gồm siro) khi uống phải hòa với 120 ml sữa hoặc nước trái cây để che lấp vị đắng của thuốc và tránh kích ứng họng.

Uống nhiều nước trong ngày, không uống quá 7 ngày thuốc nhuận tràng.

Liều dùng

Đường uống:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Uống 50 - 300 mg/ngày, có thể tới 500 mg/ngày, chia làm nhiều lần nhưng thường một liều uống trước khi đi ngủ là đủ. Khi bắt đầu điều trị, nên dùng liều cao, sau đó điều chỉnh theo đáp ứng (thí dụ dùng liều 200 mg). Tác dụng thường rõ vào ngày 1 - 3 sau liều đầu tiên. Docusat calci uống 240 mg/ngày.

Trẻ em: Chỉ dùng cho trẻ em ≥ 6 tháng tuổi bị táo bón mạn tính. Chỉ dùng dạng dung dịch uống dành cho trẻ em.

6 tháng - 2 tuổi: Mỗi lần uống 12,5 mg, ngày 3 lần.

2 - 12 tuổi: Mỗi lần uống 12,5 - 25 mg, ngày 3 lần.

Liều cho trẻ em không nên vượt quá 120 mg/ngày.

Đường trực tràng: Thụt vào trực tràng 50 - 120 mg.

Docusat cũng được dùng phối hợp với thuốc nhuận tràng kích thích nhóm anthraquinon như casanthranol, senna.
Để phụ trợ khi tiến hành X quang ổ bụng: Người lớn: Uống 400 mg với thuốc cản quang bari sulfat. Trẻ em: Uống 75 mg với thuốc cản quang bari sulfat (dùng dạng dung dịch uống dành cho trẻ em). Trẻ em ≥ 12 tuổi dùng liều như người lớn.

Tương tác thuốc
Docusat có thể tăng cường sự hấp thu qua đường tiêu hóa của các thuốc khác như parafin lỏng (không được dùng đồng thời 2 thuốc này với nhau), danthron hoặc phenolphtalein. Dùng cách xa các thuốc khác ít nhất 2 giờ.
Giảm liều của thuốc nhuận tràng anthraquinon nếu dùng cùng docusat.
Dùng đồng thời docusat với aspirin làm tăng tác dụng không mong muốn trên niêm mạc đường tiêu hóa.

Độ ổn định và bảo quản
Dạng viên nang để trong bao bì kín, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C.
Dạng dung dịch để trong lọ kín.
Dạng sirô để trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Ỉa chảy, đau bụng và hội chứng mất nước.
Xử trí: Điều trị triệu chứng, lập lại cân bằng nước và điện giải.

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

DOMPERIDON

Tên chung quốc tế: Domperidone.

Mã ATC: A03FA03.

Loại thuốc: Thuốc chống nôn/thuốc đối kháng dopamin.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 10 mg.
Hỗn dịch uống: 30 mg/30 ml.
Thuốc đạn: 30 mg.
Ống tiêm: 10 mg/2 ml.
Cốm sủi: 10 mg/gói.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Domperidon là chất đối kháng thụ thể cả thụ thể D_1 và D_2 của dopamin, tương tự như metoclopramid. Do thuốc hầu như không có tác dụng lên các thụ thể dopamin ở não nên domperidon không có ảnh hưởng lên tâm thần và thần kinh. Domperidon thúc đẩy nhu động của dạ dày (prokinetic agent), làm tăng trương lực cơ thắt tâm vị và làm tăng biên độ mở rộng của cơ thắt môn vị sau bữa ăn, nhưng lại không ảnh hưởng lên sự bài tiết của dạ dày. Thuốc dùng để điều trị triệu chứng buồn nôn và nôn cấp, cả buồn nôn và nôn do dùng levodopa hoặc bromocriptin ở người bệnh Parkinson. Tuy nhiên, do không vào được thần kinh trung ương, chỉ tác dụng ở ngoại biên (trên vùng cò súng, chemoreceptor trigger zone, CTZ ở sàn não thất 4 và trên ống tiêu hóa) nên tác dụng chống nôn của domperidon không bằng metoclopramid nhưng ít gây hội chứng ngoại tháp hơn. Domperidon cũng có khả năng đối kháng lại tác dụng ức chế bài tiết prolactin gây ra bởi dopamin hoặc apomorphin, làm tăng rõ rệt nồng độ prolactin trong huyết tương.
Dược động học
Domperidon được hấp thu ở đường tiêu hóa, nhưng có sinh khả dụng đường uống thấp (uống lúc đói chỉ vào khoảng 15%) do chuyển hóa bước đầu của thuốc qua gan và chuyển hóa ở ruột. Thuốc cũng được hấp thu khi đặt trực tràng với sinh khả dụng tương đương với sinh khả dụng sau khi uống, nhưng nồng độ đỉnh trong huyết tương chỉ bằng 1/3 nồng độ đỉnh đạt được sau khi uống và hấp thu chậm hơn (đạt nồng độ đỉnh sau 1 giờ so với 30 phút sau khi uống hoặc tiêm bắp). Sinh khả dụng đường tiêm bắp đạt khoảng 90% với nồng độ đỉnh đạt sau khoảng 30 phút. Sinh khả dụng của thuốc sau khi uống tăng lên rõ rệt (từ 13% lên khoảng 23%) nếu uống thuốc 90 phút sau khi ăn, nhưng thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương thì chậm lại.
Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng từ 91% đến 93%. Thể tích phân bố của thuốc khoảng 5,71 lít/kg thể trọng. Có khoảng 0,2% đến 0,8% lượng thuốc có khả năng xâm nhập qua hàng rào nhau thai.
Thuốc chuyển hóa rất nhanh và nhiều ở gan nhờ quá trình hydroxyl hóa và khử N-alkyl oxy hóa. Nửa đời thải trừ ở người khỏe mạnh khoảng 7,5 giờ và kéo dài ở người có suy giảm chức năng thận (nửa đời thải trừ có thể tăng lên đến 21 giờ trên bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết tương lớn hơn 530 mmol/lít). Không có hiện tượng thuốc bị tích tụ trong cơ thể do suy thận, vì độ thanh thải của thận thấp hơn nhiều so với độ thanh thải toàn phần của huyết tương. Domperidon đào thải theo phân và nước tiểu, chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa: 30% liều uống đào thải theo nước tiểu trong 24 giờ (0,4% ở dạng nguyên vẹn); 66% đào thải theo phân trong vòng 4 ngày (10% ở dạng nguyên vẹn). Domperidon hầu như không qua hàng rào máu - não.

Chỉ định
Điều trị ngắn hạn triệu chứng buồn nôn và nôn nặng do nhiều nguyên nhân khác nhau như sau dùng hóa trị liệu điều trị ung thư, do levodopa hoặc bromocriptin trong điều trị bệnh Parkinson. Thuốc ít khi được dùng với tác dụng chống nôn kéo dài hoặc phòng ngừa nôn hậu phẫu.
Điều trị triệu chứng chứng khó tiêu không liên quan đến loét.
Điều trị triệu chứng của hội chứng trào ngược dạ dày - thực quản.
Thúc đẩy nhu động dạ dày trong chứng liệt ruột nhẹ ở bệnh nhân tiểu đường, sau bữa ăn do thức ăn chậm xuống ruột.

Chống chỉ định
Quá mẫn với domperidon.
Rối loạn dẫn truyền tim hoặc bệnh tim.
Suy gan vừa và nặng.
Dùng phối hợp với thuốc kéo dài khoảng cách QT, hoặc với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (như cimetidin, ketoconazol, erythromycin) do có khả năng gia tăng nguy cơ làm kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ.
Dùng phối hợp với các chất chống nôn ức chế thụ thể nenrokinin-1 ở não.
Chảy máu đường tiêu hóa hoặc thủng đường tiêu hóa.
Tắc ruột cơ học.
U tuyến yên tiết prolactin (prolactinome). Phụ nữ mang thai.

Thận trọng
Chỉ được dùng domperidon không quá 12 tuần cho người bệnh Parkinson. Có thể xuất hiện các tác dụng có hại ở thần kinh trung ương. Chỉ dùng domperidon cho người bệnh Parkinson khi các biện pháp chống nôn khác an toàn hơn không có tác dụng.
Thận trọng khi dùng cho người bệnh có rối loạn điện giải rõ rệt (hạ kali huyết, hạ magnesi huyết). Phải giảm 30 - 50% liều ở người bệnh suy thận và cho uống thuốc làm nhiều lần trong ngày.
Domperidon rất ít khi được dùng theo đường tiêm. Nếu dùng domperidon theo đường tĩnh mạch thì phải thật thận trọng, đặc biệt là trên bệnh nhân có tiền sử loạn nhịp tim hoặc hạ kali huyết.

Tiêm tĩnh mạch domperidon có thể gây co giật, rối loạn vận động cấp, loạn nhịp tâm thất, ngừng tim và tử vong. Hiện nay nhiều nước đã cấm sử dụng domperidon đường tiêm.

Thời kỳ mang thai
Chưa có dữ liệu về độ an toàn của domperidon trên người, tuy nhiên sử dụng thuốc trên động vật đã thấy thuốc có khả năng gây dị tật thai do vậy không dùng thuốc cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Một lượng nhỏ domperidon được bài tiết vào sữa mẹ (tỷ lệ nồng độ thuốc trong sữa mẹ/huyết tương là 0,03); tuy nhiên do có khả năng gây độc tính cao trên mẹ nên không dùng thuốc này cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000
Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, tiêu chảy, khô miệng.
Thần kinh trung ương: Đau đầu, mất ngủ.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Domperidon khó qua được hàng rào máu - não và ít có khả năng hơn metoclopramid gây ra các tác dụng ở thần kinh trung ương như phản ứng ngoại tháp (bao gồm rối loạn trương lực cơ cấp và hội chứng an thần kinh ác tính), co giật. Rối loạn ngoại tháp và buồn ngủ xảy ra với tỷ lệ rất thấp và thường do rối loạn tính thấm của hàng rào máu - não (trẻ đẻ non, tổn thương màng não) hoặc do quá liều.
Chảy sữa, rối loạn kinh nguyệt, mất kinh, vú to hoặc đau tức vú, giảm khoái cảm do tăng prolactin huyết thanh có thể gặp ở người bệnh dùng thuốc liều cao dài ngày.
Nguy cơ loạn nhịp thất nặng hoặc tử vong đột ngột do tim mạch cao hơn ở người bệnh dùng liều hàng ngày trên 30 mg và người bệnh trên 60 tuổi.
Phản ứng dị ứng bao gồm sốc phản vệ, mày đay, phù Quinck rất hiếm gặp khi dùng domperidon.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Ngừng dùng thuốc và điều trị triệu chứng.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Thuốc dùng chủ yếu theo đường uống, rất hiếm khi dùng đường tiêm. Nên uống thuốc 15 - 30 phút trước bữa ăn.
Đường tiêm: Hiện nay nhiều nước đã cấm không tiêm tĩnh mạch domperidon, nên khuyến cáo không sử dụng thuốc qua đường này cho bệnh nhân.
Nên dùng domperidon với liều thấp nhất có hiệu quả.
Liều dùng:
Người lớn và trẻ em cân nặng trên 35 kg: Uống 10 - 20 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày, tối đa 80 mg/ngày. Hoặc đặt thuốc vào trực tràng 30 - 60 mg/lần, 2 lần/ngày.
Trẻ em:
Điều trị nôn và buồn nôn: Dùng đường uống cho trẻ cân nặng đến 35 kg: uống 250 - 500 microgram/kg cân nặng/lần, 3 - 4 lần/ngày, tối đa 2,4 mg/kg/ngày. Đường đặt trực tràng: trẻ có cân nặng từ 15 - 35 kg: 30 mg/lần, 2 lần/ngày (hoặc mỗi ngày đặt vào trực tràng 4 mg/kg, chia làm nhiều lần). Không dùng đường đặt trực tràng cho trẻ có cân nặng dưới 15 kg.
Điều trị trào ngược dạ dày - thực quản, thúc đẩy nhu động đường tiêu hóa: trẻ sơ sinh: uống 100 - 300 microgam/kg/lần, 4 - 6 lần/ngày; trẻ từ 1 tháng - 12 tuổi: uống 200 - 400 microgam/kg/lần (tối đa 20 mg/lần), 3 - 4 lần/ngày; trẻ từ 12 - 18 tuổi: uống 10 - 20 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày.

Tương tác thuốc
Thuốc giảm đau opioid và các thuốc kháng cholinergic có thể đối kháng tác dụng của domperidon trên nhu động đường tiêu hóa.
Các thuốc ức chế enzym chuyển hóa thuốc CYP3A4 ở gan (như ketoconazol và các azol chống nấm khác, erythromycin, clarithromycin, amiodaron, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, diltiazem, verapamil) có thể làm giảm chuyển hóa của domperidon, làm gia tăng nguy cơ gây kéo dài đoạn QT trên điện tâm đồ và nguy cơ gây loạn nhịp tim. Vì vậy nên tránh dùng cùng các thuốc này với domperidon.
Domperidon có thể đối kháng tác dụng làm giảm prolactin huyết tương của bromocriptin. Domperidon có thể làm tăng tốc độ hấp thu qua đường tiêu hóa của paracetamol do làm thay đổi nhu động đường tiêu hóa.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản thuốc trong bao bì kín.
Hỗn dịch uống chỉ sử dụng trong vòng 3 tháng sau khi mở lọ thuốc.

Tương kỵ
Hầu như không có tương kỵ với các thuốc khác.

Quá liều và xử trí
Quá liều domperidon thường xuất hiện các biểu hiện buồn ngủ, mất khả năng xác định phương hướng, hội chứng ngoại tháp, đặc biệt hay gặp ở trẻ em. Xử trí ngộ độc cấp và quá liều: rửa dạ dày, dùng than hoạt, điều trị triệu chứng. Các thuốc kháng cholinergic hoặc các thuốc điều trị Parkinson có khả năng giúp kiểm soát hội chứng ngoại tháp trong trường hợp quá liều.

Thông tin qui chế
Domperidon có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Dompenyl-M; Dompidone; Dompil-10; Domridon; Donalium; Dotium; Glomoti-M; Mofirum; Motiridon; Notalium -UP; Opedom; Operidone; Sagolium-M; Savidome; SP-Dom

DONEPEZIL HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Donepezil hydrochloride.

Mã ATC: N06DA02.

Loại thuốc: Thuốc ức chế acetylcholinesterase có thể hồi phục (tác dụng trung tâm).

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên bao phim: 5 mg, 10 mg, 23 mg.
Viên ngậm: 5 mg, 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Donepezil hydroclorid, dẫn xuất của piperidin, là một thuốc ức chế acetylcholinesterase có tác dụng trung tâm và có thể hồi phục. Thuốc là một chất đối kháng cholinesterase gắn thuận nghịch vào cholinesterase (như acetylcholinesterase) và làm bất hoạt chất này và như vậy ức chế sự thủy phân của acetylcholin. Điều này làm tăng nồng độ acetylcholin ở các synap cholinergic. Hoạt tính kháng acetylcholinesterase của donepezil tương đối đặc trưng đối với acetylcholinesterase ở não so với sự ức chế của butyrylcholinesterase ở các mô ngoại biên.
Sự thiếu hụt acetylcholin do mất chọn lọc các tế bào thần kinh cholinergic ở vỏ não, thùy trán, thùy đỉnh, thùy thái dương, nhân trám và hồi hải mã, và cũng tại các hạch nền và hạ khâu não được thừa nhận là một trong các đặc trưng sinh lý bệnh học đầu tiên của bệnh Alzheimer làm mất trí nhớ và thiếu hụt nhận thức. Vì vỏ não thiếu hụt chất dẫn truyền thần kinh này đã giải thích được một số biểu hiện lâm sàng của sự sa sút trí tuệ nhẹ và vừa, nên

việc tăng cường chức năng cholinergic bằng một thuốc ức chế acetylcholinesterase như tacrin hoặc donepezil là một trong các phương pháp điều trị. Vì nhiều hệ thống tế bào thần kinh trung tâm cuối cùng đi đến thoái hóa rộng ở bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer, nên về lý thuyết, hiệu lực của các thuốc kháng cholinesterase có thể giảm sút khi bệnh tiến triển và khi còn ít tế bào thần kinh cholinergic hoạt động.

Dược động học

Hấp thu: Donepezil hydroclorid hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, nồng độ tối đa của viên nén 10 mg trong huyết tương đạt được trong vòng 3 - 4 giờ sau khi uống.

Phân bố: Thể tích phân bố sau khi uống là 12 - 16 lít/kg. Sự gắn với protein huyết tương là 96%, chủ yếu với albumin (75%) và alpha 1-acid glycoprotein (21%).

Chuyển hóa: Donepezil được chuyển hóa một phần qua isoenzym CYP3A4 và với mức độ ít hơn qua CYP2D6 thành bốn chất chuyển hóa chủ yếu, trong đó hai chất có hoạt tính. Khoảng 11% của liều hiện diện trong huyết tương dưới dạng 6-O-desmethyldonepezil có hoạt tính tương tự như donepezil.

Nồng độ ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 15 ngày sau khi bắt đầu điều trị.

Thải trừ: Trong 10 ngày, khoảng 57% của liều dùng được thu hồi từ nước tiểu dưới dạng thuốc không thay đổi (17%) và các chất chuyển hóa; khoảng 15% từ phân; 28% còn lại không thu hồi được, có thể do có sự tích lũy. Nửa đời thải trừ là khoảng 70 giờ.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng và làm giảm tạm thời chứng sa sút trí tuệ nhẹ và vừa trong bệnh Alzheimer (sa sút trí tuệ trước tuổi già hoặc sa sút trí tuệ tuổi già).

Chống chỉ định

Quá mẫn với donepezil, các dẫn xuất của piperidin hoặc bất cứ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng

Donepezil và các thuốc ức chế acetylcholinesterase khác có thể có tác dụng cường thần kinh đối giao cảm; gây nhịp tim chậm và/hoặc blốc tim ở bệnh nhân có hoặc không có tiền sử bệnh tim; các cơn ngất do dùng donepezil. Nhịp tim chậm được coi là một chống chỉ định tương đối trong việc dùng các thuốc ức chế acetylcholinesterase tác dụng trung tâm. Dùng thận trọng ở bệnh nhân có hội chứng suy nút xoang hoặc các bất thường khác về dẫn truyền ở tim trên tâm thất.

Dùng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử cơn động kinh, các thuốc có tác dụng giống cholin có khả năng gây các cơn co giật toàn thân, mặc dù cơn co giật cũng có thể do bệnh Alzheimer. Dùng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử hen hoặc viêm phổi tắc nghẽn mạn tính, có nguy cơ bị loét dạ dày (ví dụ, trước đây đã dùng các thuốc NSAID), hoặc ở bệnh nhân bị bí tiểu.

Donepezil có thể làm tăng tác dụng phong bế thần kinh - cơ của các thuốc phong bế thần kinh - cơ khử cực (như sucinylcholin). Không dùng donepezil cho bệnh nhân sau phẫu thuật bàng quang hoặc tiêu hóa.

Tác dụng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc: Chóng mặt, ngủ gà, mệt mỏi và co cứng cơ có thể xảy ra, đặc biệt khi bắt đầu điều trị hay khi tăng liều dùng donepezil, nên cần phải thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Thời kỳ mang thai

Không có dữ liệu lâm sàng về việc dùng donepezil hydroclorid cho phụ nữ mang thai, do đó không dùng thuốc này cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết donepezil hydroclorid có tiết vào sữa người hay không và không có dữ liệu về việc dùng thuốc này cho phụ nữ đang cho con bú. Do đó, phụ nữ đang dùng donepezil không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR thường gặp nhất là tiêu chảy, co cứng cơ, mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn, nôn, chóng mặt, mất ngủ.

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Mất ngủ, nhức đầu, đau, mệt mỏi, choáng váng, giấc mơ khác thường, tình trạng kích động, ảo giác, trầm cảm, lú lẫn, dễ xúc động, rối loạn nhân cách, sốt, ngủ lơ mơ, tiếng rên khác thường, hung hăng, lo âu, mất ngôn ngữ, hoang tưởng, bồn chồn, dễ bị kích thích, chóng mặt.

Tim mạch: Tăng huyết áp, đau ngực, chảy máu, ngất, hạ huyết áp, rung tâm nhĩ, điện tâm đồ bất thường, phù, suy tim, phù ngoại biên, giãn mạch.

Hô hấp: Viêm phế quản, ho tăng lên, khó thở, viêm họng, viêm phổi.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, chán ăn, giảm cân nặng, đau bụng, táo bón, khó tiêu, đau thượng vị, đại tiện mất chủ động, viêm dạ dày - ruột, đau răng.

Da: Vết thâm tím, eczema, ngứa, ban, loét da, mày đay.

Nội tiết và chuyển hóa: Mất nước, tăng lipid máu, giảm tình dục.

Sinh dục-niệu: Đi tiểu luôn, đái dầm, viêm bàng quang, tiểu tiện ra máu, tiểu tiện đêm, glucose niệu.

Huyết học: Đụng giập, thiếu máu.

Gan: Tăng alkalin phosphatase.

Thần kinh - cơ và xương: Co cứng cơ, đau lưng, tăng creatinin phosphokinase, viêm khớp, mất điều phối, gãy xương, dáng đi khác thường, tăng lactat dehydrogenase, dị cảm, run, yếu ớt.

Mắt: Nhìn mờ, đục thủy tinh thể, kích thích mắt.

Khác: Nhiễm khuẩn, nhiễm nấm, toát mồ hôi, triệu chứng cúm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Động kinh.

Tim mạch: Nhịp tim chậm.

Tiêu hóa: Chảy máu tiêu hóa, loét dạ dày - tá tràng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

TKTW: Triệu chứng ngoại tháp.

Tim mạch: Đau thắt ngực, blốc xoang - nhĩ, blốc dẫn truyền nhĩ-thất.

Tiêu hóa: Loét tiêu hóa, chảy máu dạ dày - ruột.

Gan: Rối loạn chức năng gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong các trường hợp xảy ra ảo giác, tình trạng kích động và hành vi hung hăng, cần giảm liều hoặc ngừng điều trị với donepezil. Trong trường hợp rối loạn chức năng gan không rõ nguyên nhân, nên cân nhắc việc ngừng điều trị với donepezil.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Donepezil được dùng uống không cần quan tâm đến bữa ăn; thức ăn không ảnh hưởng đến tốc độ và mức độ hấp thu của donepezil. Với viên nén 5 mg hoặc 10 mg, nuốt toàn bộ viên với nước, không bẻ hoặc làm vỡ. Với viên nén 23 mg, nuốt toàn bộ với nước, không làm vỡ hoặc nhai do có sự thay đổi tốc độ hấp thu. Viên ngậm: đặt trên lưỡi cho viên hòa tan rồi nuốt không cần nước.

Liều lượng:

Sa sút trí tuệ trong bệnh Alzheimer nhẹ và vừa:

Người lớn: Donepezil hydroclorid được dùng với liều ban đầu 5 mg ngày một lần, uống vào buổi tối ngay trước khi đi ngủ. Nên duy trì liều 5 mg ngày một lần trong 4 - 6 tuần để có thể đánh giá

đáp ứng lâm sàng ban đầu đối với việc điều trị cũng như giúp đạt được nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định. Sau 4 - 6 tuần, nếu cần thiết, có thể tăng liều lên 10 mg mỗi ngày một lần.
Ở bệnh nhân có triệu chứng nghiêm trọng, sau ba tháng, có thể xem xét tăng thêm đến liều 23 mg ngày một lần. Cần đánh giá lại hiệu quả lâm sàng một cách đều đặn.
Các thông số theo dõi: Hành vi, tâm trạng, chức năng ruột, chức năng nhận thức, chức năng chung (như các hoạt động của đời sống hàng ngày).
Người suy thận, suy gan: Không cần phải điều chỉnh liều donepezil hydroclorid ở người suy thận hoặc suy gan ở mức độ nhẹ hoặc vừa vì tình trạng này không ảnh hưởng đến độ thanh thải của thuốc.
Trẻ em: Không khuyến cáo dùng donepezil hydroclorid cho trẻ em.

Tương tác thuốc
Sự chuyển hóa ở gan của donepezil qua hệ thống cytochrom P_{450} đã được chứng minh. Nồng độ donepezil trong huyết tương có thể tăng lên do các thuốc ức chế isoenzym CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol và erythromycin, và do các thuốc ức chế isoenzym CYP2D6 như fluoxetin và quinidin. Nồng độ/tác dụng của donepezil cũng có thể tăng lên do conivaptan, corticosteroid (toàn thân). Ngược lại, nồng độ của donepezil trong huyết tương có thể bị giảm do các chất gây cảm ứng enzym như rifampicin, phenytoin, carbamazepin và rượu. Nồng độ/tác dụng của donepezil cũng có thể bị giảm bởi các thuốc kháng cholinergic, peginterferon alpha 2b, tocilizumab.
Donepezil có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc chống loạn thần, thuốc chẹn beta, thuốc chủ vận cholinergic, sucinylcholin.
Donepezil có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của các thuốc kháng cholinergic, các thuốc phong bế thần kinh - cơ (không khử cực).

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nơi khô ráo, ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Việc dùng quá liều với thuốc ức chế acetylcholinesterase có thể đưa đến cơn tiết acetylcholin, biểu hiện là buồn nôn, nôn nặng, tiết nước bọt, đổ mồ hôi, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, giảm hô hấp, đột quỵ và co giật. Có khả năng làm tăng nhược cơ và có thể dẫn đến tử vong nếu các cơ hô hấp bị ảnh hưởng.
Xử trí: Trong bất cứ trường hợp quá liều với thuốc ức chế acetylcholinesterase nào, nên dùng các biện pháp hỗ trợ toàn thân. Thuốc kháng cholinergic như atropin có thể được sử dụng làm thuốc giải độc trong trường hợp quá liều với donepezil. Atropin sulfat được dùng với liều khởi đầu 1 - 2 mg, tiêm tĩnh mạch; liều kế tiếp được dựa trên đáp ứng lâm sàng.

Thông tin quy chế
Donepezil có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Aricept; Aricept Evess.

DOPAMIN

Tên chung quốc tế: Dopamine.

Mã ATC: C01CA04.

Loại thuốc: Thuốc kích thích thụ thể $beta_1$ và alpha, giải phóng adrenalin của hệ thần kinh giao cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng:
Ống tiêm chứa dopamin hydroclorid: 200 mg/5 ml, 400 mg/10 ml, 400 mg/5 ml, 800 mg/5 ml. Tá dược: Natri metabisulfit 1%.
Chú ý natri bisulfit là chất chống oxy hóa có thể gây ra hoặc làm nặng các phản ứng phản vệ.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Dopamin kích thích trực tiếp thụ thể $alpha_1$, $alpha_2$ và $beta_1$-adrenergic và gián tiếp giải phóng noradrenalin từ đầu mút tận cùng của thần kinh giao cảm và hậu hạch giao cảm, hạch tự động tạo ra các tác dụng khác nhau. Trên tim dopamin có tác dụng tăng co bóp cơ tim, nên làm lưu lượng và thể tích nhát bóp tăng. Dopamin với liều thấp hoặc trung bình không gây loạn nhịp nhanh. Thuốc thường làm tăng huyết áp tâm thu và hiệu số huyết áp chênh lệch.
Với liều thấp từ 1 - 5 microgam/kg/phút, huyết áp tâm trương tăng nhẹ vì sức cản ngoại vi toàn thể thường không bị ảnh hưởng ở liều này. Dopamin liều thấp gây giãn mạch thận và mạch mạc treo ruột làm tăng lưu lượng máu đến thận, tăng lọc cầu thận, nước tiểu và bài tiết natri. Tác dụng này không bị mất bởi các thuốc chẹn alpa, beta, atropin hoặc kháng histamin. Do vậy, tác dụng này có thể do dopamin kích thích trực tiếp đến các thụ thể dopamin ở hệ mạch thận và mạch mạc treo ruột. Sự tăng lượng nước tiểu do dopamin không gây bất cứ một sự giảm nào về áp lực thẩm thấu nước tiểu.
Với liều trung bình (5 - 20 microgam/kg/phút), dopamin có tác dụng kích thích thụ thể beta cùng với tác dụng dopamin. Thuốc làm tăng tính co bóp cơ tim và tần số tim tăng rất nhẹ. Dopamin có tác dụng co cơ dương tính và làm giảm sức cản ngoại vi toàn thể (giãn mao mạch).
Với liều cao (> 20 microgam/kg/phút), dopamin kích thích rõ rệt thụ thể alpha, làm co mạch ngoại vi và mạch thận, tăng cả hai huyết áp tâm thu và tâm trương và làm giảm bài niệu.
Dược động học
Dopamin bị chuyển hóa nhanh và mất tác dụng nhanh ở đường tiêu hóa nên không dùng đường uống và do tác dụng co mạch nên dopamine cũng không dùng đường tiêm dưới da và tiêm bắp, chỉ duy nhất tiêm tĩnh mạch. Tác dụng làm tăng huyết áp của dopamin có thể thấy rõ ngay 1 - 2 phút sau khi tiêm truyền tĩnh mạch. Tác dụng này kéo dài khi tiếp tục tiêm truyền và sẽ giảm trong vòng 10 phút sau khi ngừng truyền. Thời gian tác dụng của dopamin kéo dài 1 giờ ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế MAO. Dopamin chuyển hóa ở gan, thận, và huyết tương thông qua monoaminoxydase (MAO) và catechol-O-methyl transferase (COMT) tạo thành 2 chất chuyển hóa mất hoạt tính. Ngoài ra khoảng 25% liều dopamin bị chuyển hóa tạo thành noradrenalin ở đầu mút tận cùng thần kinh giao cảm. Nửa đời là 1,25 phút (xấp xỉ 2 phút). Dopamin được phân phối rộng khắp cơ thể nhưng không đi qua hàng rào máu - não và chưa biết có đi qua rau thai hay không. Dopamin được bài tiết 80% trong vòng 24 giờ qua thận chủ yếu dưới dạng đã chuyển hóa và với lượng rất ít đào thải ở dạng chưa chuyển hóa. Nửa đời pha alpha là 1 - 2 phút. Nửa đời pha beta là 6 - 9 phút.

Chỉ định
Chống sốc do nhồi máu cơ tim, chấn thương, nhiễm khuẩn huyết và phẫu thuật tim khi cần thuốc tăng co cơ tim hồi sinh tim phổi. Dopamin đặc biệt hữu ích trong điều trị suy thận cấp có giảm tưới máu thận hoặc đái ít. Tuy nhiên để dopamin có tác dụng, đầu tiên phải truyền dịch để bù giảm thể tích máu. Dopamin được coi là thuốc thông dụng trong điều trị suy tim sung huyết cấp và suy tim mạn mất bù không đáp ứng với digoxin và thuốc lợi niệu.

Chống chỉ định
U tế bào ưa crôm, loạn nhịp nhanh, rung thất, bệnh thiếu máu cục bộ tim, cường giáp trạng. Tránh dùng cùng với thuốc gây mê halothan.

Thận trọng
Phải bù trước tình trạng giảm thể tích máu.

Giám sát chặt chẽ các thông số tim mạch (huyết áp, áp lực tĩnh mạch trung tâm, lượng nước tiểu từng giờ...).
Trong trường hợp các bệnh động mạch ngoại vi như bệnh Raynaud, viêm nội mạc động mạch đái tháo đường, bệnh Buerger hoặc bệnh mạch máu khác, phải dùng dopamin liều thấp và sau tăng dần. Trong khi tiêm truyền, bệnh nhân có thể bị co mạch đặc biệt ở liều cao.
Suy tim: Dopamin có lợi trong điều trị suy tim cấp do giảm co bóp cơ tim. Tuy nhiên khi dòng chảy ra bị nghẽn (trong hẹp van động mạch chủ hoặc hẹp động mạch phổi, hoặc hẹp dưới van động mạch chủ do phì đại vách liên thất), lưu lượng tim có thể giảm khi cho dopamin, vì do tăng hậu tải.
Nhồi máu cơ tim: Vì nguy cơ co mạch có thể xảy ra ngay cả với liều thấp, cần đặc biệt theo dõi. Phải ngừng dopamin hoặc phải giảm liều khi thấy người bệnh đau, có nhịp nhanh xoang trên 120 chu kỳ/phút, ngoại tâm thu thất đa dạng từng nhóm hoặc thành chuỗi, hoặc nhịp nhanh thất, hoặc trên điện tâm đồ có dấu hiệu thiếu máu cục bộ hay tổn thương.
Suy gan: Vì dopamin chuyển hóa ở gan, nên người bệnh suy gan có thể cần phải tiêm truyền tốc độ chậm.

Thời kỳ mang thai

Tác dụng của dopamin trên thai không biết rõ. Vì vậy chỉ dùng thuốc này cho người mang thai khi đã cân nhắc kỹ lợi ích vượt trội tiềm năng nguy hại.

Thời kỳ cho con bú

Không biết dopamin có phân bố vào sữa hay không. Phải thận trọng khi dùng thuốc này cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết các phản ứng có hại đều liên quan đến dược lý và liều của thuốc. Các phản ứng có hại bao gồm nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, cơn đau thắt ngực, hạ huyết áp, thở nông, buồn nôn, nôn,và đau đầu. Co mạch có thể dẫn đến hoại tử, suy thận. Có thể có ngoại tâm thu thất. Nếu tiêm dopamin ra ngoài tĩnh mạch hoặc tiêm vào dưới da thì da hoặc mô có thể bị hoại tử. Do đó, cần tiêm truyền dopamin vào tĩnh mạch lớn qua một ống thông cố định chắc chắn (catheter).
Thường gặp, ADR > 1/100
Toàn thân: Đau đầu.
Tuần hoàn: Đau thắt ngực, tăng huyết áp, co mạch, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, nhịp tim chậm.
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.
Hô hấp: Khó thở.
Cơ quan khác: Hoại tử khi tiêm để thuốc ra ngoài mạch.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Toàn thân: Phản ứng dị ứng.
Tuần hoàn: Dẫn truyền lạc hướng, phức bộ QRS giãn rộng, loạn nhịp tim, hạ huyết áp.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Tuần hoàn: Ngoại tâm thu.
Thần kinh: Lo hãi.
Da: Dựng chân lông.
Chuyển hóa: Tăng nitơ huyết.
Cơ quan khác: Xanh tím ngoại biên.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Vì nửa đời dopamin chỉ khoảng 2 phút, nên đa số các phản ứng không mong muốn có thể giải quyết bằng ngừng hoặc giảm tốc độ truyền.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Phải bù giảm thể tích tuần hoàn trước khi cho dopamin.
Giám sát chặt chẽ các thông số tim mạch (huyết áp, áp lực tĩnh mạch trung tâm hoặc áp lực mao mạch phổi, lượng nước tiểu từng giờ...).
Chỉ dùng tiêm truyền tĩnh mạch hoặc dùng 1 bơm tiêm có lưu lượng hằng định.
Dopamin có thể pha loãng vào dung dịch glucose 5%, 10% hoặc 20%, dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch Ringer lactat. Không được pha vào các dụng dịch kiềm. Dung dịch đã pha có thể bền vững trong 24 giờ.

Bảng hướng dẫn cách pha dopamin:

mg	Thể tích (thuốc tiêm)	Thể tích dung môi	Nồng độ cuối cùng
200	5 ml (1 ống 40 mg/ml)	250 ml	800 mg/l
200	5 ml (1 ống 40 mg/ml)	500 ml	400 mg/l
400	5 ml (1 ống 80 mg/ml)	500 ml	800 mg/l
800	5 ml (1 ống 160 mg/ml)	500 ml	1 600 mg/l

Liều lượng:

Liều lượng phụ thuộc vào tác dụng không mong muốn và thay đổi theo mỗi người bệnh. Lúc đầu, nên dùng liều thấp: 2 - 5 microgam/kg/phút truyền tĩnh mạch và tăng dần tùy theo tiến triển của các thông số giám sát cho tới khi đạt liều 10 hoặc 15 hoặc 20 microgam/kg/phút.
Cuối thời gian điều trị, liều phải giảm dần, cách nửa giờ giảm một lần với sự giám sát chặt chẽ các thông số tim mạch.
Trẻ em và người cao tuổi: Giống như liều người lớn.

Tương tác thuốc

Vì dopamin được chuyển hóa bởi enzym monoaminoxydase (MAO), nên các thuốc ức chế enzym này sẽ làm tăng hiệu lực của dopamin. Cần bắt đầu liều dopamin bằng 1/10 liều thường dùng cho những người bệnh đang dùng thuốc ức chế MAO.
Tránh kết hợp dopamin với phenytoin: có thể dẫn tới hạ huyết áp và chậm nhịp tim. Nếu cần điều trị chống co giật, nên dùng thuốc khác thay cho phenytoin.
Cần điều chỉnh liều dopamin khi kết hợp với các thuốc chẹn alpha, chẹn beta, butyrophenon, thuốc lợi tiểu, phenothiazin, thuốc ức chế tái thu nhận MAO không chọn lọc, maprotilin, modobemid, oxytocin, vasopressin, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc co mạch, epinephrin.
Tác dụng trên tim của dopamin bị các thuốc chẹn beta như propranolol và metoprolol đối kháng. Co mạch ngoại vi do dopamin liều cao bị các thuốc chẹn alpha đối kháng. Tuy nhiên, tác dụng giãn mạch thận và mạch mạc treo ruột của dopamin không bị ảnh hưởng bởi các thuốc chẹn alpha và beta.
Butyrophenon (như haloperidol) và phenothiazin có thể làm mất tác dụng giãn mạch thận và mạch mạc treo ruột (ở liều thấp của dopamin). Dùng đồng thời với thuốc vasopressin (hormon kháng lợi niệu), thuốc co mạch và oxytocin có thể gây tăng huyết áp nặng.
Ở bệnh nhân được gây mê bằng halothan, cyclopropan, dopamin có thể gây loạn nhịp thất và tăng huyết áp.
Dopamin có thể kéo dài thời gian nửa đời của tolazolin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C, tránh ánh sáng, tránh để đông lạnh.
Chỉ pha loãng dung dịch tiêm ngay trước khi dùng.
Sau khi pha loãng trong 250 - 500 ml dung dịch nước muối sinh lý hoặc dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,45% hoặc dung dịch Ringer lactat để tiêm truyền tĩnh mạch, dopamin có thể bền vững trong 24 giờ.

Không được dùng khi dung dịch dopamin có màu sẫm hơn màu vàng nhạt hoặc bị biến màu.

Tương kỵ

Dopamin bị mất hoạt tính khi pha loãng trong dung dịch kiềm (dung dịch trở thành từ hồng đến tím). Vì vậy không được pha trong natri bicarbonat 5% hoặc các dung dịch kiềm khác. Sự tương kỵ cũng xảy ra khi trộn dopamin với các tác nhân oxy hóa, muối sắt, furosemid, thiopental, insulin, alteplase, ampicilin, amphotericin B, gentamicin, cefalothin, oxacilin.

Quá liều và xử trí

Độc tính liên quan đến liều như nhịp tim nhanh và đau thắt ngực được điều trị bằng điều chỉnh tốc độ truyền hoặc ngừng thuốc. Nếu thuốc tiêm lọt ra ngoài tĩnh mạch, phải tiêm ngấm vùng xung quanh càng sớm càng tốt với 5 - 10 mg phentolamin pha loãng thành 10 - 15 ml với dung dịch natri clorid đẳng trương để hạn chế hoại tử.

Nếu dùng dopamin ở liều cao hoặc ở người bệnh bị nghẽn mạch ngoại vi cần giám sát màu da và nhiệt độ ở các đầu chi. Giám sát chặt chẽ lưu lượng nước tiểu, nhịp tim, huyết áp trong khi truyền dopamin. Trường hợp huyết áp tâm trương tăng cao, phải giảm tốc độ truyền và cần theo dõi người bệnh cẩn thận, kể cả hiện tượng co mạch có thể xảy ra.

Do thuốc có thời gian tác dụng ngắn nên khi quá liều chỉ cần dùng các biện pháp chống độc thông thường cũng đủ giải quyết. Trường hợp quá liều cao có độc tính nặng có thể dùng phentolamin.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Clofedi Inj.; Dohumic; Dopamine larjan; Dopavas; Inopan; Limdopa; Unidopa.

DORIPENEM

Tên chung quốc tế: Doripenem.

Mã ATC: J01DH04.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm carbapenem, họ beta-lactam.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ bột pha tiêm chứa doripenem monohydrat tương đương với 250 mg, 500 mg doripenem.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Doripenem là một kháng sinh tổng hợp nhóm carbapenem, có cấu trúc và tác dụng dược lý tương tự như imipenem. Doripenem bền vững với tác dụng thủy phân của dehydropeptidase-I (DHP-1) có ở vi nhung mao của tế bào ống lượn gần của thận hơn so với imipenem, vì vậy không cần dùng cùng với chất ức chế DHP-1 như cilastatin.

Doripenem ức chế sự tổng hợp vách tế bào vi khuẩn bằng cách gắn với protein liên kết penicilin (PBP) để làm bất hoạt các protein này, từ đó có tác dụng diệt khuẩn. Thuốc có ái lực mạnh nhất với PBP 2 và PBP 3 của *Pseudomonas aeruginosa* và PBP 2 của *Escherichia coli*.

In vitro, doripenem có khả năng ức chế hoặc bị ức chế yếu bởi các thuốc kháng khuẩn khác. Thuốc có tác dụng cộng hoặc hiệp đồng yếu với amikacin và levofloxacin đối với *Pseudomonas aeruginosa*, với daptomycin, linezolid, levofloxacin và vancomycin đối với các vi khuẩn Gram dương.

Doripenem có phổ tác dụng rộng, trên nhiều loại vi khuẩn Gram âm, Gram dương hiếu khí và một số vi khuẩn kỵ khí. Phổ tác dụng của doripenem tương tự như meropenem và imipenem, tuy nhiên doripenem có phần mạnh hơn so với các carbapenem khác trên *Enterobacteriaceae* và *Pseudomonas aeruginosa.*

Doripenem có tác dụng *in vitro* và trên lâm sàng đối với vi khuẩn Gram dương hiếu khí tùy tiện, bao gồm *Streptococcus intermedius* và *Streptococcus constellatus.* Thuốc cũng có tác dụng *in vitro* đối với *Staphylococcus aureus* (bao gồm các chủng nhạy cảm với oxacilin/ methicilin), *S. epidermidis, S.agalactiae* (streptococci nhóm B) và *S. pyogenes* (strepcocci nhóm A beta tan huyết).

Doripenem có tác dụng *in vitro* và trên lâm sàng đối với vi khuẩn Gram âm hiếu khí tùy tiện, bao gồm *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa và Acinetobacter baumannii.* Thuốc cũng có tác dụng *in vitro* đối với *Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, E. derogenes, K. oxytoca, Morganella morganii, Serratia marcescens* và một số chủng *Burkhoderia cepacia.*

Doripenem có tác dụng *in vitro* và trên lâm sàng đối với nhiều vi khuẩn kị khí, bao gồm *Bacteroides fragilis*, *B. caccae, B. thetaiotaomicron, B. uniformis, B. vulgatus* và *Peptostreptococcus micros*.

Kháng thuốc: Cơ chế kháng thuốc của vi khuẩn đối với doripenem bao gồm bất hoạt thuốc bởi enzym thủy phân carbapenem (metallo-beta-lactamase), PBP đột biến hoặc thu nhận được, giảm tính thấm lớp màng ngoài và thoát chủ động. Doripenem bền vững với hầu hết các beta-lactamase bao gồm các penicilinase và cephalosporinase do các vi khuẩn Gram dương và Gram âm tiết ra, tuy nhiên không bền với tác dụng thủy phân của các beta lactamase thủy phân carbapenem. Tụ cầu kháng meticilin bao giờ cũng coi là kháng doripenem.

Kháng chéo có thể xảy ra giữa doripenem và các kháng sinh carbapenem khác, tuy nhiên một số chủng cô lập (ví dụ như vài chủng *P. aeruginosa*) kháng với các carbapenem khác vẫn nhạy cảm với doripenem.

Dược động học

Dược động học của doripenem tuyến tính trong khoảng liều truyền tĩnh mạch 0,5 - 1 g. Sau khi truyền tĩnh mạch 500 mg doripenem trong 1 giờ, nồng độ tối đa đo được trong huyết tương là 23 microgam/ml, giảm thành 10 microgam/ml sau 1,5 giờ và 1 microgam/ml sau 6 giờ. Doripenem liên kết với protein huyết tương dưới 10% và được phân bố rộng rãi tới các mô và dịch của cơ thể, bao gồm các tổ chức trong ổ bụng, dịch rỉ màng bụng, mật, mô túi mật và nước tiểu. Thể tích phân bố ở trạng thái cân bằng ở người trưởng thành khỏe mạnh là 16,8 lít (dao động từ 8,09 - 55,5 lít). Doripenem chuyển hóa một phần thành chất chuyển hóa mở vòng không còn hoạt tính (doripenem M1), chủ yếu nhờ dehydropeptidase-I. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy thuốc không chuyển hóa bởi các enzym gan cytochrom P_{450}. Doripenem thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi qua thận, nhờ bài tiết ở ống thận và lọc qua cầu thận. Sau khi dùng một liều đơn doripenem 500 mg, 75% liều ban đầu ở dạng không đổi và 15% liều ban đầu dưới dạng chất chuyển hóa được tìm thấy trong nước tiểu trong vòng 48 giờ. Ít hơn 1% liều dùng thải trừ qua phân. Doripenem không bị tích lũy khi dùng chế độ liều lặp lại ở người có chức năng thận bình thường. Nửa đời thải trừ trong huyết thanh của thuốc khoảng 1 giờ, kéo dài hơn ở người suy thận. Thuốc bị loại trừ bởi thẩm tách máu.

Liên quan dược lực học/dược động học:

Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã chứng minh, giống như các kháng sinh khác họ beta-lactam, thời gian có nồng độ doripenem trong huyết tương cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) là thông số

tương quan tốt nhất với hiệu quả. Tương tự như các kháng sinh phụ thuộc thời gian khác, doripenem có tác dụng kìm khuẩn khi thời gian có nồng độ huyết tương cao hơn MIC (T > MIC) dưới 40% và có tác dụng diệt khuẩn khi T > MIC đạt trên 40%. Kéo dài thời gian truyền thuốc (đến 4 giờ) có hiệu quả làm tăng T > MIC trên 40% tới 81%, do đó nên truyền thuốc trong 4 giờ cho người bệnh bị viêm phổi mắc phải tại bệnh viện, kể cả viêm phổi mắc phải trong khi phải thông khí hỗ trợ. Ở những bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng hoặc suy giảm miễn dịch, việc truyền thuốc trong 4 giờ sẽ phù hợp hơn vì MIC của doripenem đối với các vi khuẩn gây bệnh trong những trường hợp này đã được xác định hoặc nghi ngờ là lớn hơn 0,5 mg/l. Chế độ liều 500 mg doripenem truyền trong 4 giờ, cứ 8 giờ một lần được ưu tiên ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường và bị nhiễm các vi khuẩn gây bệnh có MIC với doripenem ≤ 4 mg/lít.

Chỉ định

Doripenem được chỉ định cho các trường hợp nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm với thuốc. Bao gồm: nhiễm khuẩn trong ổ bụng phức tạp, nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp, nhiễm khuẩn đường hô hấp bao gồm viêm phổi mắc phải tại bệnh viện (kể cả bệnh nhân viêm phổi do thở máy) và viêm phổi ở bệnh nhân xơ hang.

Chống chỉ định

Quá mẫn với doripenem hoặc các thuốc khác cùng nhóm carbapenem. Có tiền sử bị phản ứng phản vệ khi dùng beta-lactam.

Thận trọng

Không được dùng doripenem theo đường hít vì có thể gây viêm phổi.

Thận trọng khi sử dụng cho các bệnh nhân quá mẫn với các carbapenem khác, các penicilin, hoặc cephalosporin, do tăng nguy cơ xảy ra phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng.

Bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với nhiều dị nguyên khác nhau cũng tăng nguy cơ bị phản ứng quá mẫn đe dọa tính mạng với beta-lactam.

Không nên sử dụng đồng thời doripenem với probenecid. Thận trọng khi sử dụng đồng thời với acid valproic, cần theo dõi nồng độ acid valproic trong huyết thanh.

Cần giảm liều khi sử dụng cho bệnh nhân suy thận vừa và nặng, đồng thời thường xuyên theo dõi bệnh nhân.

Co giật và các phản ứng bất lợi trên TKTW đã được báo cáo khi sử dụng các carbapenem khác (imipenem, ertapenem, meropenem), nguy cơ tăng lên ở những người sẵn có bệnh ở hệ TKTW (ví dụ như tổn thương não, tiền sử động kinh) hoặc bị suy chức năng thận. Đã có những báo cáo về bệnh nhân bị co giật khi sử dụng doripenem, tuy nhiên quan hệ nhân quả chưa được xác định.

Sử dụng kháng sinh có thể làm bội nhiễm các loại nấm và vi khuẩn không nhạy cảm, bao gồm tiêu chảy do *C. difficile* và viêm ruột kết giả mạc. Vì vậy cần theo dõi và có chẩn đoán phù hợp nếu bệnh nhân bị tiêu chảy thứ phát khi điều trị bằng doripenem.

Để hạn chế sự phát triển các vi khuẩn kháng thuốc và duy trì hiệu quả của doripenem, cũng như các kháng sinh khác, chỉ sử dụng doripenem cho các trường hợp đã được chẩn đoán xác định hoặc nghi ngờ chắc chắn là nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm với thuốc. Cần căn cứ trên xét nghiệm vi khuẩn (nếu có) khi lựa chọn kháng sinh. Theo dõi bệnh nhân cẩn thận trong quá trình điều trị, nếu xảy ra bội nhiễm, cần có biện pháp can thiệp thích hợp. Tránh dùng doripenem kéo dài.

Các chỉ số cần theo dõi trong quá trình điều trị: Biểu hiện của phản ứng phản vệ khi dùng liều đầu tiên, định kỳ theo dõi chức năng thận, cân nhắc theo dõi các chỉ số huyết học nếu dùng kéo dài.

Thời kỳ mang thai

Trong các nghiên cứu trên động vật, doripenem không gây tác dụng bất lợi nào đối với thai nhi. Chưa có các nghiên cứu có đối chứng được thực hiện trên phụ nữ có thai và không rõ thuốc có gây hại cho thai nhi hay không. Chỉ sử dụng doripenem cho phụ nữ có thai sau khi cân nhắc kỹ, thấy lợi ích vượt trội nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ thuốc có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Nghiên cứu trên chuột cho thấy doripenem và chất chuyển hóa có bài tiết vào sữa. Cân nhắc lợi ích của việc cho trẻ tiếp tục hay ngừng bú mẹ khi sử dụng doripenem cho phụ nữ đang nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong các nghiên cứu pha 2 và 3, khi dùng doripenem với liều 500 mg cách 8 giờ một lần, tỉ lệ gặp ADR là 32%. Tỉ lệ bệnh nhân sử dụng doripenem phải ngừng thuốc do ADR là 0,1%.

Rất thường gặp, ADR >1/10

TKTW: Đau đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, tiêu chảy.

Thường gặp, 1/10 > ADR >1/100

Nhiễm khuẩn: Nhiễm candida ở miệng, nhiễm nấm âm đạo.

Da và tổ chức dưới da: Ban (bao gồm cả viêm da dị ứng/bọng nước, ban đỏ, ban sần, mày đay và ban đỏ đa dạng).

Gan, mật: Tăng enzym gan.

Máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu.

Thận: Suy giảm chức năng thận.

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch.

Ít gặp, 1/100 > ADR >1/1 000

Tiêu hóa: Viêm đại tràng do *C. difficile.*

Máu và hệ bạch huyết: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Miễn dịch: Phản ứng quá mẫn.

Chưa xác định tần suất: Hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, sốc phản vệ, co giật, viêm phổi kẽ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra phản ứng quá mẫn ở bệnh nhân dùng doripenem, cần ngừng thuốc và áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp (ví dụ epinephrin, corticosteroid, truyền dịch, truyền kháng histamin, các amin tăng huyết áp, thở oxygen và duy trì đường thở).

Nếu bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi điều trị bằng doripenem, cần theo dõi và có chẩn đoán, điều trị phù hợp. Một số trường hợp tiêu chảy và viêm đại tràng giả mạc có thể hết khi ngừng thuốc, tuy nhiên với các trường hợp nặng, cần truyền dịch và điện giải, bổ sung protein và sử dụng các thuốc có tác dụng đối với *C. difficile* (metronidazol đường uống hoặc vancomycin).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Doripenem được truyền tĩnh mạch trong 1 giờ hoặc 4 giờ.

Hoàn nguyên: Thêm 10 ml nước cất pha tiêm hoặc dung dịch tiêm natri chlorid 0,9% vào lọ thuốc 250 mg hoặc 500 mg doripenem, lắc nhẹ để tạo hỗn dịch 25 mg/ml hoặc 50 mg/ml. Hỗn dịch này bắt buộc phải được pha loãng tiếp trước khi tiêm truyền cho bệnh nhân.

Pha loãng trước khi truyền:

Hỗn dịch sau khi hoàn nguyên được pha loãng tiếp bằng cách bơm vào túi dịch truyền 50 ml hoặc 100 ml (lọ bột 250 mg) hoặc 100 ml (lọ bột 500 mg) dung dịch natri chlorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5%, lắc đều để tạo dung dịch trong suốt.

Liều dùng cho người lớn:

Doripenem dùng ở dạng mononhydrat nhưng liều được khuyến cáo theo lượng doripenem khan. 1,04 g doripenem monohydrat tương

đương khoảng 1 g doripenem khan.
Liều thường dùng của doripenem là 500 mg, cứ 8 giờ dùng 1 lần, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ. Trong những trường hợp nhiễm khuẩn rất nặng hoặc gây ra bởi những chủng vi khuẩn ít nhạy cảm, cần truyền thuốc kéo dài trong 4 giờ. Thời gian của đợt điều trị có thể từ 5 - 14 ngày, tùy thuộc vào vị trí nhiễm khuẩn, vào mức độ nặng và đáp ứng của bệnh nhân trên lâm sàng. Sau ít nhất là 3 ngày điều trị bằng doripenem truyền tĩnh mạch, tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân, có thể chuyển sang dùng kháng sinh thích hợp đường uống.
Liều dùng ở trẻ em:
Không sử dụng doripenem cho trẻ em dưới 18 tuổi do độ an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được xác định.
Bệnh nhân suy thận:
Cần giảm liều doripenem khi dùng cho bệnh nhân có Cl_{cr} < 50 ml/phút. Bệnh nhân có Cl_{cr} từ 30 - 50 ml/phút dùng 250 mg, cách mỗi 8 giờ, Cl_{cr} từ 11 - 29 ml/phút dùng 250 mg cách mỗi 12 giờ.
Doripenem bị thải loại trong khi thẩm tách máu, tuy nhiên chưa đủ dữ liệu để khuyến cáo điều chỉnh liều ở bệnh nhân thẩm tách máu, vì vậy nên tránh dùng thuốc cho các đối tượng này.
Bệnh nhân suy gan: Chưa có thông số về dược động học của doripenem ở bệnh nhân suy gan. Vì doripenem không chuyển hóa qua gan nên suy giảm chức năng gan sẽ không ảnh hưởng đến dược động học của thuốc.
Người cao tuổi: Không cần hiệu chỉnh liều doripenem ở bệnh nhân trên 65 tuổi có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên cần lựa chọn liều dùng cẩn thận vì bệnh nhân cao tuổi thường bị giảm chức năng thận hoặc tăng nitơ huyết trước thận so với người trẻ tuổi.

Tương tác thuốc
Acid valproic: Doripenem làm giảm nồng độ acid valproic xuống dưới giới hạn điều trị mong muốn, có thể làm tăng nguy cơ bị cơn động kinh, cần thận trọng khi dùng phối hợp. Cơ chế tương tác chưa được biết, tuy nhiên carbapenem có thể ức chế thủy phân glucuronid của acid valproic.
Probenecid: Probenecid làm giảm bài tiết doripenem qua ống thận, làm tăng nồng độ thuốc trong máu và kéo dài thời gian thải trừ thuốc. Nên tránh sử dụng đồng thời.
Các thuốc kháng sinh khác: Nghiên cứu *in vitro* cho thấy ít có khả năng doripenem đối kháng hoặc bị đối kháng tác dụng bởi các kháng sinh khác (như amikacin, co-trimoxazol, daptomycin, levofloxacin, linezolid, vancomycin).
Các thuốc ảnh hưởng tới hoặc chuyển hóa bởi enzym microsom gan: Nghiên cứu *in vitro* cho thấy không có khả năng xảy ra tương tác.
Các thuốc chuyển hóa bởi uridin diphosphat-glucuronosyl- transferase 1A1 (UGT 1A1): Nghiên cứu *in vitro* cho thấy doripenem không gây cảm ứng UGT 1A1.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản lọ thuốc bột ở nhiệt độ phòng 15 - 30 °C.
Hỗn dịch thuốc sau khi hoàn nguyên có thể ổn định trong khoảng 1 giờ trước khi pha loãng tiếp và không được để đông lạnh.
Dung dịch thuốc đã pha loãng để truyền tĩnh mạch: Nếu pha trong dung dịch natri chlorid 0,9% sẽ ổn định trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng (bao gồm cả thời gian truyền thuốc) hoặc trong 72 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh (nhiệt độ 2 - 8 °C, bao gồm cả thời gian truyền thuốc); nếu pha trong glucose 5% sẽ ổn định trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng (bao gồm cả thời gian truyền thuốc) hoặc trong 24 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh (nhiệt độ 2 - 8 °C, bao gồm cả thời gian truyền thuốc).

Tương kỵ
Ngoài dung dịch natri chlorid 0,9% hoặc glucose 5% nêu trên, không được trộn doripenem với bất kỳ thuốc nào khác.

Quá liều và xử trí
Khi quá liều doripenem cần ngừng dùng thuốc và điều trị triệu chứng cho tới khi thuốc thải trừ hết qua thận. Doripenem có thể được thải trừ nhờ thẩm tách máu nhưng hiện chưa có thông tin phù hợp về việc tiến hành thẩm tách máu khi quá liều doripenem.

Tên thương mại
Dionem; Doribax.

DOXAZOSIN

Tên chung quốc tế: Doxazosin.

Mã ATC: C02CA04.

Loại thuốc: Thuốc ức chế thụ thể alpha-adrenergic. Thuốc kháng alpha-adrenergic.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 1 mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Doxazosin (thường dùng dưới dạng mesylat) là tác nhân ức chế thụ thể $alpha_1$-adrenergic ở sau sinap, là một dẫn chất của quinazolin. Về mặt tác dụng và cách dùng, tương tự như prazosin, nhưng hiệu lực kéo dài hơn. Thuốc được dùng để điều trị bệnh tăng huyết áp và phì đại lành tính tuyến tiền liệt, giảm triệu chứng tắc nghẽn đường tiểu.
Tác dụng hạ huyết áp của doxazosin là làm giảm sức cản ngoại vi do giãn cả động mạch và tĩnh mạch, và giảm lượng máu từ tĩnh mạch về tim. Doxazosin làm giảm cả huyết áp thế nằm và thế đứng. Doxazosin không làm thay đổi nhịp tim và dòng máu từ tim ra ở tư thế nằm. Nói chung là các đáp ứng của tim không bị ảnh hưởng. Tác dụng của doxazosin trên hệ tim mạch được điều hòa bởi hoạt tính của thuốc tại thụ thể $alpha_1$ trên cơ trơn mạch. Các thụ thể $alpha_1$-adrenergic trên các cơ trơn khác, không phải là mạch máu cũng chịu tác dụng (như cơ thắt đáy bàng quang, cơ thắt dạ dày - ruột, cơ thắt bao u tuyến tiền liệt, cơ thắt tử cung) và các mô không mang cơ (như hệ thần kinh, gan, thận).
Ngoài tác dụng chống tăng huyết áp, doxazosin còn làm tăng chút ít nồng độ lipoprotein tỷ trọng cao (HDL), tỷ lệ HDL/cholesterol toàn phần, làm giảm chút ít nồng độ lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL), nồng độ cholesterol toàn phần và triglycerid. Do đó thuốc đặc biệt có lợi cho người bệnh tăng huyết áp có kèm theo tăng lipid huyết. Thuốc còn có tác dụng làm giảm đường huyết nên dùng thích hợp cho người bệnh đái tháo đường và kháng insulin.
Doxazosin mesylat cũng dùng thích hợp cho người bệnh có cùng một lúc bệnh hen và phì đại thất trái và cho người bệnh cao tuổi. Dùng doxazosin để điều trị cho kết quả giảm phì đại thất trái, do giảm hoạt tính của renin. Doxazosin ức chế kết tập tiểu cầu và tăng tính chất hoạt hóa plasminogen trong các mô.
Trong điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt, doxazosin đối kháng một cách có chọn lọc với co bóp tuyến tiền liệt, màng bọc tiền liệt, đáy bàng quang và niệu đạo; các co bóp này diễn ra qua trung gian các thụ thể $alpha_1$-adrenergic, do đó trương lực các cơ quan trên đều giảm. Kết quả là áp lực niệu đạo, lực cản bài niệu từ bàng quang đều giảm, giải thoát tắc nghẽn đường tiểu tiện và làm biến chuyển các triệu chứng phì đại lành tính tuyến tiền liệt.

Dược động học

Hấp thu: Doxazosin hấp thu tốt khi uống, nồng độ đỉnh đạt được sau 2 - 3 giờ. Sinh khả dụng khoảng 65%. Thuốc được chuyển hóa mạnh ở gan và bài xuất qua phân dưới dạng chất chuyển hóa, một lượng nhỏ ở dạng không biến đổi. Quá trình bài xuất từ huyết tương diễn ra theo 2 pha với thời gian bán thải cuối cùng khoảng 22 giờ. Dược động học của thuốc không thay đổi ở bệnh nhân suy thận. Doxazosin liên kết khoảng 98% với protein huyết tương và không bị loại trừ khi thẩm tách máu.

Chỉ định

Bệnh tăng huyết áp. Ở đa số người bệnh, có thể dùng một mình doxazosin để kiểm soát huyết áp. Nhưng khi đơn trị liệu chống tăng huyết áp mà vẫn chưa kiểm soát được thì có thể dùng doxazosin phối hợp với thuốc lợi tiểu thiazid, thuốc phong bế thụ thể beta-adrenergic, thuốc chẹn kênh calci, hoặc thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Phì đại lành tính tuyến tiền liệt: Dùng doxazosin điều trị tắc nghẽn đường tiểu tiện và cả những triệu chứng do tắc nghẽn hoặc kích thích kèm theo phì đại lành tính tuyến tiền liệt. Doxazosin có thể dùng cho những người bệnh phì đại lành tính tuyến tiền liệt có tăng huyết áp hoặc huyết áp bình thường. Những người bệnh vừa tăng huyết áp vừa phì đại lành tính tuyến tiền liệt có thể điều trị có hiệu quả cả hai bệnh với doxazosin đơn trị liệu. Doxazosin cải thiện nhanh chóng cả về triệu chứng và tình trạng bài niệu trên 66 - 71% người bệnh dùng thuốc.

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với dẫn chất quinazolin (như prazosin, tetrazosin).

Quá mẫn với doxazolin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Có thể gây hạ huyết áp thế đứng hoặc ngất, đặc biệt sau khi dùng liều đầu tiên. Tình trạng tương tự cũng xảy ra khi ngừng điều trị vài ngày, hoặc tăng liều quá nhanh hoặc phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác đặc biệt là các chất dãn mạch. Phải ngừng dùng thuốc khi có cơn đau thắt ngực hoặc tình trạng bệnh xấu đi.

Do doxazosin được thải trừ hầu như hoàn toàn qua chuyển hóa ở gan, nên phải dùng một cách thận trọng đối với người bệnh có tổn thương gan. Người bệnh có tổn thương chức năng thận vẫn dùng doxazosin với liều thường dùng, do không có những thay đổi về dược động học ở những người bệnh này. Người bệnh đảm đương những công việc có thể nguy hiểm như vận hành máy móc, lái xe có động cơ khi dùng doxazosin cần được cảnh báo về khả năng xuất hiện buồn ngủ, chóng mặt. Thận trọng khi dùng doxazosin ở người bệnh đang dùng các thuốc khác có ảnh hưởng đến thanh thải doxazosin ở gan (như cimetidin).

Thời kỳ mang thai

Một số nghiên cứu cho thấy, doxazosin gây chết phôi. Cũng đã ghi nhận được một vài trường hợp thuốc gây kìm hãm phát triển trẻ em sau khi sinh.

Do thiếu những nghiên cứu có đối chứng đầy đủ trên người mang thai nên tính an toàn sử dụng doxazosin trong thời kỳ mang thai chưa được xác định. Thuốc chỉ được dùng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Các thí nghiệm trên động vật cho thấy doxazosin tích tụ trong sữa, tính an toàn sử dụng doxazosin trong thời gian đang cho con bú chưa được xác định, do đó phải thận trọng khi dùng doxazosin ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tần số xuất hiện tác dụng không mong muốn ở người bệnh dùng doxazosin để điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt thường thấp hơn so với những người bệnh dùng doxazosin điều trị tăng huyết áp; tuy nhiên liều lượng thuốc dùng cho phì đại lành tính tuyến tiền liệt thường thấp hơn liều dùng cho tăng huyết áp.

Rất thường gặp, ADR >10/100

Hệ thần kinh: Chóng mặt, hoa mắt (5 - 19%), đau đầu (5 - 14%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Hạ huyết áp thế đứng (liên quan đến liều 0,3 - 2%), phù (3 - 4%), hạ huyết áp (2%), đánh trống ngực (1 - 2%), đau ngực (1 - 2%), loạn nhịp (1%), ngất (2%).

Thần kinh: Mệt mỏi (8 - 12%), ngủ gà (1 - 5%), suy nhược (2%), đau (2%), chóng mặt (2 - 4%), thiếu máu (1%), chán ăn (1%).

Da: Ban đỏ (1%), kích ứng (1%).

Nội tiết và chuyển hóa: Suy giảm tình dục.

Tiêu hóa: Đau bụng (2%), ỉa chảy (2%), khó tiêu (1 - 2%), nôn (1 - 2%), táo bón (1%).

Sinh dục, tiết niệu: Viêm đường tiết niệu (1%), liệt dương (1%), đa niệu (2%), đái dầm (1%).

Thần kinh cơ và xương: Đau lưng (2 - 3%), yếu mệt (1 - 7%), đau khớp (1%), yếu cơ (1%), đau cơ (1%).

Mắt: Khó nhìn (1 - 2%), viêm kết mạc (1%).

Tai: Ù tai.

Hô hấp: Viêm đường hô hấp (5%); viêm mũi (3%), rối loạn thở (1%).

Ít gặp, ADR < 1/100

Viêm họng, đau ngực, dị ứng, buồn nôn, lú lẫn, sốt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng không mong muốn thường nhẹ và vừa. Chỉ phải ngừng dùng thuốc do ADR ở một số ít người bệnh tăng huyết áp. Nguyên nhân chính phải ngừng dùng thuốc ở người bệnh tăng huyết áp là do những hiệu ứng do tư thế, phù, mệt mỏi và rối loạn nhịp tim. Phản ứng không mong muốn nghiêm trọng nhất trong sử dụng doxazosin là tụt huyết áp kèm theo ngất và các hiệu ứng do tư thế (buồn ngủ, hoa mắt, chóng mặt). Hiệu ứng tư thế do doxazosin gây nên có liên quan đến liều lượng và đặc biệt liên quan với tư thế đứng sau khi dùng liều ban đầu, và thường xảy ra vào khoảng 2 - 6 giờ sau khi dùng thuốc; do đó dùng doxazosin phải bắt đầu bằng liều thấp và phải theo dõi huyết áp trong suốt thời gian trên sau khi dùng thuốc. Điều đáng quan tâm khi dùng doxazosin là dùng liều khởi đầu không được quá 1 mg/ngày, và phải tăng liều từ từ theo đáp ứng của người bệnh. Có thể giảm thiểu nguy cơ xảy ra ngất ở liều đầu tiên bằng cách khởi đầu liều thấp, giảm hạn chế muối, và không dùng thuốc lợi tiểu trước khi dùng doxazosin. Nếu xuất hiện ngất, cần để người bệnh ở tư thế nằm và điều trị hỗ trợ nếu cần. Người bệnh cần được thông báo trước là nếu xuất hiện bất kỳ một triệu chứng nào do tư thế gây nên thì cần phải nằm hoặc ngồi. Cũng cần đề phòng, tránh những tình thế mà khi ngất xảy ra, có thể dẫn đến chấn thương. Người bệnh đang dùng doxazosin khi dùng thêm các thuốc chống tăng huyết áp khác phải thận trọng.

Liều lượng và cách dùng

Doxazosin mesylat được dùng bằng đường uống.

Bệnh tăng huyết áp: Liều khởi đầu cho người bệnh trưởng thành là 1,2 mg doxazosin mesilat tương ứng với 1 mg doxazosin, uống 1 lần/ngày. Hiệu quả đạt được thường xuất hiện khoảng 2 - 6 giờ sau khi dùng thuốc và duy trì được 24 giờ. Để tránh hiện tượng trụy mạch ở một số bệnh nhân, liều đầu mới dùng nên uống lúc đi ngủ. Dùng doxazosin với liều hàng ngày 1 mg mà huyết áp chưa được kiểm soát thỏa đáng thì có thể tăng lên 2 mg, 1 lần/ngày; và cứ hai tuần lại cho liều tiếp theo gấp đôi liều trước đó cho đến khi huyết áp được kiểm soát hoàn toàn. Liều tối đa hàng ngày không được quá 16 mg.

Phì đại lành tính tuyến tiền liệt: Liều khởi đầu hàng ngày là 1 mg vào lúc đi ngủ. Sau đó để đạt được kết quả mong muốn về cải thiện triệu chứng và niệu động học thì liều tiếp theo có thể tăng theo các bước 2, 4 và 8 mg/ngày, nếu cần. Liều tối đa hàng ngày cho điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt không quá 8 mg, và các lần tăng gấp đôi liều phải cách nhau không dưới 1 - 2 tuần.

Tương tác thuốc

Không có những tương tác có hại với các thuốc lợi tiểu thiazid, furosemid, các thuốc phong bế beta, các thuốc kháng sinh, thuốc uống hạ đường huyết, thuốc chống đông máu.

Giống như các thuốc phong bế alpha$_1$ khác, doxazosin có khả năng làm giảm tác dụng hạ huyết áp của clonidin.

Indomethacin và có lẽ cả những thuốc chống viêm không steroid khác, có thể đối kháng với tác dụng hạ huyết áp của doxazosin do ức chế tổng hợp prostaglandin và/hoặc giữ nước và natri.

Dùng phối hợp với cimetidin có thể làm tăng nhẹ nồng độ doxazosin trong huyết tương, nên cần phải điều chỉnh liều.

Estrogen tương tác đối kháng với doxazosin, vì tác dụng giữ nước của estrogen thường hay gây tăng huyết áp.

Tác dụng hạ huyết áp của doxazosin giảm đi khi dùng phối hợp với các thuốc kích thích thần kinh giao cảm, do đó người bệnh cần được theo dõi cẩn thận để khẳng định đang đạt được tác dụng mong muốn.

Độ ổn định và bảo quản

Doxazosin cần được bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 ^{o}C, trong lọ nút kín.

Quá liều và xử trí

Doxazosin dùng quá liều sẽ gây hạ huyết áp nghiêm trọng; cần đặt ngay người bệnh ở tư thế nằm, đầu thấp, và tiến hành thêm các biện pháp chữa trị sốc nếu có xuất hiện. Để điều trị sốc, có thể dùng các chất làm tăng thể tích huyết tương, sau đó dùng thuốc tăng huyết áp nếu cần.

Tiến hành các biện pháp hỗ trợ và điều trị triệu chứng, theo dõi tình trạng dịch và chất điện giải. Do doxazosin liên kết chặt với protein nên không có chỉ định thẩm phân máu.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Binexcadil; Capdufort; Carduran; Carudxan; Doxizavon; Genzosin; Misadin Tab.; Pazaro; Utoxol 2.

DOXEPIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Doxepin hydrochloride.

Mã ATC: N06AA12.

Loại thuốc: Thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc nang: 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg.

Viên nén: 3 mg, 6 mg.

Dung dịch uống đậm đặc: 10 mg/ml.

Kem bôi tại chỗ 5% (4,43% doxepin).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Doxepin hydroclorid là một thuốc chống trầm cảm ba vòng. Tất cả các thuốc chống trầm cảm ba vòng đều có tác dụng dược lý giống nhau. Tuy cơ chế tác dụng còn chưa biết chính xác, các thuốc này được coi là làm tăng nồng độ noradrenalin và/hoặc serotonin tại sinap hệ thần kinh trung ương. Các chất dẫn truyền thần kinh đó tăng lên thông qua ức chế màng tế bào thần kinh tiền sinap thu giữ các chất đó. Doxepin là một chất ức chế thu nhập lại noradrenalin trung bình và ức chế thu nhập lại serotonin yếu. Tác dụng điều trị bắt đầu muộn (từ 7 đến 28 ngày), có nhiều tác dụng phụ kháng cholinergic bằng imipramin, hơi kém amitriptylin nhưng nhiều hơn nortriptylin và gây ngủ giống như amitriptylin. Doxepin có thể gây hạ huyết áp thế đứng do chẹn alpha nhưng ít hơn so với imipramin hoặc amitriptylin. Thuốc còn có tác dụng kháng histamin và kháng serotoninergic.

Tác dụng duy trì giấc ngủ của doxepin chưa rõ, nhưng được cho là do tác dụng đối kháng thụ thể H_1.

Doxepin còn dùng làm thuốc bôi chống ngứa. Tuy cơ chế tác dụng chống ngứa chưa được rõ, nhưng doxepin có hoạt tính đối kháng mạnh thụ thể histamin H_1 và H_2.

Dược động học

Doxepin được hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa. Khoảng 55 - 87% liều hấp thu qua đường uống bị khử methyl mạnh do chuyển hóa bước đầu trong gan thành chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính là desmethyldoxepin. Nồng độ đỉnh đạt được sau 2 đến 4 giờ (trung bình 2,9 giờ) sau khi uống. Ở người tình nguyện khỏe mạnh, sau khi uống một liều 75 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được từ 8,8 - 45,8 nanogam/ml. Nồng độ đỉnh của chất chuyển hóa chính desmethyldoxepin từ 4,8 - 14,5 nanogam/ml đạt được sau 2 đến 10 giờ kể từ khi dùng thuốc. Đối với dạng bào chế viên nén, các nghiên cứu dược động học cho thấy AUC tăng lên 41% và nồng độ đỉnh C_{max} tăng lên 15%, đồng thời T_{max} chậm lại khoảng 3 giờ khi viên nén 6 mg được dùng cùng bữa ăn giàu chất béo so với uống lúc đói. Do vậy, để có tác dụng nhanh và hạn chế tác dụng ở ngày hôm sau, không nên uống viên nén 3 mg và 6 mg trong vòng 3 giờ trước hoặc sau bữa ăn với mục đích duy trì giấc ngủ. Nồng độ thuốc huyết tương sau khi dùng dạng bào chế kem bôi da ở 19 bệnh nhân bị chàm dao động từ mức không phát hiện được đến 47 nanogam/ml, những nồng độ này có thể gây ra các tác dụng phụ trên thần kinh trung ương và toàn thân. Đường chuyển hóa của cả doxepin và desmethyldoxepin bao gồm hydroxyl hóa và N oxy hóa.

Doxepin bài tiết vào nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa ở dạng tự do hoặc ở dạng liên hợp.

Doxepin và desmethyldoxepin phân bố rộng rãi khắp cơ thể và gắn nhiều với protein huyết tương và mô. Nửa đời huyết tương của doxepin khoảng từ 8 đến 24 giờ (trung bình 17 giờ), có thể tăng nhiều khi dùng quá liều; nửa đời của desmethyldoxepin từ 33 - 80 giờ (trung bình 51 giờ). Doxepin đi qua hàng rào máu - não và hàng rào nhau thai. Thuốc bài tiết vào sữa mẹ.

Chỉ định

Dạng nang 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg và dung dịch đậm đặc được chỉ định trong các trường hợp:

Bệnh nhân trầm cảm, đặc biệt khi cần đến tác dụng gây ngủ (ở người bệnh kích động và lo âu).

Các bệnh nhân bị bệnh tâm thần do nguyên nhân tâm lý (psychoneurotic) có trầm cảm hoặc lo âu.

Trầm cảm, lo âu ở người nghiện rượu (không dùng cùng với rượu).

Trầm cảm, lo âu liên quan đến các bệnh cơ thể (cần cân nhắc khả năng tương tác với thuốc khác bệnh nhân dùng kèm).

Rối loạn trầm cảm có loạn thần kèm theo lo âu bao gồm cả trầm cảm tuổi già và các rối loạn hưng - trầm cảm.

Dạng viên nén 3 mg, 6 mg: Thuốc được chỉ định trong trường hợp điều trị chứng mất ngủ (đặc trưng là khó duy trì giấc ngủ).

Dạng thuốc kem bôi: Thuốc được dùng để điều trị ngắn hạn (đến 8 ngày) nhằm kiểm soát cơn ngứa mức độ trung bình ở người lớn bị viêm da cơ địa hoặc lichen đơn dạng mạn tính.

Ngoài ra, tuy chưa được chấp thuận chính thức tại Hoa Kỳ và châu Âu, thuốc cũng được sử dụng trong điều trị ngứa trong mày đay vô căn, do lạnh, một số dạng bệnh lý da do viêm hoặc do dị ứng.

Chống chỉ định

Cả 4 dạng bào chế: Viên nang, dung dịch đậm đặc, viên nén hàm lượng 3 mg và 6 mg, kem bôi tại chỗ:

Bệnh nhân mẫn cảm với thuốc trầm cảm ba vòng, doxepin và bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Bệnh nhân bị glôcôm góc đóng, bệnh nhân có nguy cơ bí tiểu tiện.

Dạng viên nén và viên nang có thêm các chống chỉ định:

Bệnh nhân bị hưng cảm, bệnh lý gan nặng, phụ nữ cho con bú,

Bệnh nhân mới bị nhồi máu cơ tim.

Bệnh nhân sử dụng IMAO trong vòng 14 ngày.

Thận trọng

Đối với cả đường uống và đường bôi tại chỗ:

Hiện tượng ngủ gà thường gặp kể cả khi dùng dạng kem bôi tại chỗ (xảy ra ở khoảng 20% bệnh nhân), đặc biệt là những bệnh nhân bôi trên diện rộng (>10% diện tích cơ thể). Cần lưu ý bệnh nhân về nguy cơ này và thận trọng khi lái xe, vận hành máy móc khi điều trị với doxepin.

Kem thuốc không khuyến cáo dùng cho trẻ em.

Đối với dạng viên nang, dung dịch đậm đặc và dạng viên nén:

Người bệnh trầm cảm hoặc có các rối loạn tâm thần sử dụng các thuốc chống trầm cảm nói chung cũng như doxepin nói riêng có thể có nguy cơ tự sát hoặc có ý định tự sát, kể cả khi có cải thiện lâm sàng. Các bệnh nhân có nguy cơ cao là các bệnh nhân có tiền sử thực hiện hành vi tự sát hoặc những bệnh nhân thể hiện rõ rệt ý định tự sát từ trước khi bắt đầu điều trị và bệnh nhân dưới 25 tuổi. Người bệnh dùng các thuốc chống trầm cảm nói chung và doxepin nói riêng, với bất kỳ chỉ định nào, được khuyến cáo là cần giám sát chặt chẽ về các biểu hiện lâm sàng cho thấy tình trạng xấu đi, nguy cơ tự sát, thay đổi hành vi bất thường, đặc biệt là trong giai đoạn đầu điều trị và khi thay đổi liều, kể cả tăng và giảm liều. Mặc dù chưa được khẳng định chắc chắn, nhưng các biểu hiện như tình trạng kích động, lo âu, cơn hoảng sợ, mất ngủ, kích thích, chống đối, gây gổ, cơn xung động, đứng ngồi không yên, hưng cảm nhẹ hoặc hưng cảm dường như là các triệu chứng tiên lượng cho tự sát. Do vậy, cần cân nhắc thay đổi chế độ liều hoặc ngừng điều trị nếu triệu chứng trầm cảm tiến triển xấu hơn, bệnh nhân tự sát hoặc có các biểu hiện tiên lượng cho các tình trạng này, đặc biệt là khi các biểu hiện là nặng, khởi phát đột ngột hoặc mới xuất hiện.

Đối với dạng viên nén hàm lượng 3 mg, 6 mg:

Do rối loạn giấc ngủ là triệu chứng thường gặp ở nhiều bệnh lý nên chỉ điều trị triệu chứng mất ngủ sau khi đã đánh giá cẩn thận các bệnh lý mắc kèm ở bệnh nhân. Thất bại điều trị mất ngủ sau khoảng 7 đến 10 ngày cho thấy bệnh nhân có thể có bệnh lý nguyên phát cần đánh giá lại.

Những thay đổi về ý nghĩ và hành vi bất thường: Những hành vi bất thường như lái xe khi đang ngủ (lái xe khi đang không tỉnh táo sau khi uống thuốc ngủ và quên sự cố này) đã được báo cáo trên bệnh nhân lần đầu hoặc đã điều trị trước đó với thuốc doxepin. Nguy cơ tăng lên khi dùng cùng với rượu và các chất ức chế thần kinh trung ương, cũng như khi sử dụng thuốc vượt quá liều khuyến cáo. Các hành vi bất thường khác như chuẩn bị đồ ăn hoặc ăn uống, gọi điện thoại,... khi không tỉnh táo hoàn toàn và bệnh nhân không nhớ các hành vi này, cũng được báo cáo ở bệnh nhân dùng thuốc ngủ. Cần ngừng thuốc trên các bệnh nhân này.

Đối với dạng viên nang và dung dịch đậm đặc hàm lượng cao:

Thuốc cũng khởi phát cơn hưng cảm/cơn hưng cảm nhẹ ở các bệnh nhân có rối loạn lưỡng cực. Thuốc được khuyến cáo không nên dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi do chưa có nghiên cứu đầy đủ về an toàn và hiệu quả trên đối tượng này.

Chế độ liều một lần/ngày cần được điều chỉnh phù hợp với từng cá thể trên đối tượng bệnh nhân là người cao tuổi. Người bệnh cao tuổi dễ bị độc tính, đặc biệt là kích thích, lú lẫn và hạ huyết áp tư thế. Nên dùng liều thấp hơn và tăng liều chậm hơn để tránh nhiễm độc. Mặc dù có nguy cơ thấp hơn các thuốc chống trầm cảm ba vòng khác, thuốc vẫn cần thận trọng trên những bệnh nhân bị các bệnh tim mạch nặng như blốc tim, loạn nhịp tim. Phải dùng thuốc đặc biệt thận trọng ở người bị động kinh vì thuốc hạ thấp ngưỡng co giật. Người bệnh mắc phì đại lành tính tuyến tiền liệt có thể tăng nguy cơ bí tiểu.

Sử dụng thuốc thận trọng trên bệnh nhân suy gan, suy thận.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và chặt chẽ ở người mang thai. Đối với trẻ nhỏ có mẹ dùng thuốc trầm cảm ba vòng ngay trước khi sinh đã thấy có các vấn đề về tim (nhịp nhanh), bí tiểu hoặc tắc ruột, kích thích, suy hô hấp, co thắt cơ, co giật. Vì vậy thuốc này chỉ sử dụng cho người mang thai khi thật cần thiết theo chỉ định của bác sĩ chuyên khoa.

Thời kỳ cho con bú

Doxepin được thông báo gây ngủ và ức chế hô hấp ở trẻ bú mẹ dùng thuốc. Chống chỉ định dùng thuốc dạng viên nang và dung dịch đậm đặc hàm lượng cao cho bà mẹ đang cho con bú. Đối với dạng viên nén hàm lượng 3 mg và 6 mg để điều trị mất ngủ và kem bôi da: sử dụng thận trọng và cân nhắc ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, tùy thuộc vào tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi sử dụng theo đường uống:

Tác dụng không mong muốn của tất cả các thuốc chống trầm cảm ba vòng bao gồm tác dụng phụ kháng cholinergic, gây ngủ, độc cho tim, tăng cân.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tác dụng kháng cholinergic: Khô miệng, nhìn mờ, táo bón, đặc biệt ở người cao tuổi, khó tiểu tiện, tăng nhãn áp.

Rối loạn hành vi (đặc biệt ở trẻ em).

Buồn ngủ, chóng mặt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tâm thần: Hưng cảm nhẹ hoặc hưng cảm, lú lẫn (đặc biệt ở người cao tuổi).

Nội tiết: Tăng hoặc giảm hứng thú tình dục, sưng tinh hoàn, tăng hoặc giảm đường huyết.

Thần kinh: Hội chứng Parkinson.

Tim mạch: Loạn nhịp, hạ huyết áp, tim nhanh, ngất (đặc biệt với liều cao).

Các phản ứng dị ứng: Ban da, phù mặt, nhạy cảm ánh sáng, ngứa và mày đay

Các tác dụng khác: Ngủ gà, tăng cân, ớn lạnh, mệt mỏi, yếu ớt, đỏ mặt, rụng tóc, đau đầu, cơn hen cấp nặng lên, sốt cao

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Huyết học: Tăng bạch cầu ưa eosin và các biểu hiện ức chế tủy xương như mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và ban xuất huyết; thiếu máu tan máu.

Tim mạch: Biến đổi điện tâm đồ.

Nội tiết: Chảy sữa, hội chứng tiết không phù hợp hormon chống bài niệu (kích thích, giật cơ, yếu ớt, giảm natri huyết), vú to ở cả nam lẫn nữ.

Các tác dụng khác: Rụng tóc, ù tai, tăng cân, vàng da ứ mật, vã mồ hôi, run.

Khi dùng đường bôi tại chỗ:
Thường gặp, ADR > 1/100
Da: Cảm giác kim chích/bỏng rát (23%), phù (1%).
Thần kinh trung ương: Ngủ gà (22%), chóng mặt (2%), thay đổi cảm xúc (2%).
Tiêu hóa: Khô miệng (10%), thay đổi vị giác (2%).
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Toàn thân: Suy nhược, đau ngực, mệt mỏi,
Thần kinh trung ương: Ngủ lịm, loạn cảm, bất tỉnh.
Tâm thần: Ác mộng, lo âu, trầm cảm.
Da: Kích ứng da.
Miễn dịch: Viêm da dị ứng,
Mắt: Đỏ mắt, nhìn mờ.
Máu: Thiếu máu,
Tiêu hóa: Đau bụng, bệnh trào ngược dạ dày - thực quản, nôn, tê lưỡi.
Nhiễm khuẩn: Viêm phế quản, nhiễm nấm, viêm thanh quản, viêm xoang, nhiễm khuẩn răng, nhiễm khuẩn tiết niệu, nhiễm virus.
Chấn thương, ngộ độc: Tổn thương lưng, ngã, trật khớp.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Toàn thân: Dáng đi bất thường, phù ngoại vi.
Thần kinh trung ương: Tai biến mạch não.
Máu: Tăng tiểu cầu.
Tim mạch: Blốc nhĩ thất, trống ngực, nhịp tim nhanh, ngoại tâm thu thất.
Tâm thần: Lú lẫn, tăng khí sắc, mất ngủ, giảm hứng thú tình dục.
Tai và mê đạo: Đau tai, giảm thính lực, cảm giác say tàu xe, ù tai, thủng màng nhĩ.
Mắt: Co thắt mí, nhìn một thành hai, đau mắt, giảm tiết nước mắt.
Tiêu hóa: Khó tiêu, táo bón, co lợi, đại tiện phân có máu, rộp môi.
Gan - mật: Tăng bilirubin máu.
Miễn dịch: Quá mẫn.
Nhiễm khuẩn: Viêm mô tế bào do tụ cầu, nhiễm khuẩn mắt, viêm nang, viêm dạ dày ruột do virus, *Herpes zoster,* viêm bao gân nhiễm khuẩn, cúm, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, nấm móng, viêm họng, viêm phổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Buồn ngủ, khô miệng, nhìn mờ, táo bón và bí tiểu tiện (tất cả được gán cho tác dụng kháng muscarin) xảy ra sau liều ban đầu có khuynh hướng giảm đi cùng với điều trị. Nếu các triệu chứng này kéo dài, phải giảm liều.
Điều trị tăng dần dần, đặc biệt quan trọng đối với người cao tuổi vì dễ bị cơn chóng mặt hoặc ngất, do tác dụng hạ huyết áp của thuốc. Uống thuốc cùng với thức ăn để giảm kích ứng dạ dày ruột. Liều hàng ngày nên được uống một lần vào lúc đi ngủ vì các tác dụng không mong muốn như buồn ngủ quá mức hoặc chóng mặt có thể gây phiền hà hoặc nguy hiểm trong giờ làm việc. Tuy vậy ở người cao tuổi hoặc có bệnh tim mạch hoặc ở thiếu niên, trẻ em, nên chia liều nhỏ.
Trong đa số trường hợp hội chứng Parkinson, tác dụng nhẹ có thể hết khi giảm liều. Khi phản ứng nặng có thể phải dùng thuốc chống Parkinson.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Doxepin hydroclorid uống một lần hoặc chia thành liều nhỏ. Thuốc dạng kem bôi tại chỗ trên da không được bôi vào mắt, miệng hoặc vào âm đạo.
Liều dùng:
Chống trầm cảm: Liều thường dùng ở người lớn: Uống, liều đầu tiên 25 mg/một lần, ngày uống ba lần, điều chỉnh liều lượng dần dần khi cần và khi dung nạp được. Liều đến 100 mg có thể chia làm nhiều lần trong ngày hoặc 1 lần/ngày lúc đi ngủ, nhưng liều trên 100 mg/ngày thì phải chia làm nhiều lần uống. Có thể áp dụng chế độ liều nhiều lần/ngày, nhưng liều thuốc trước khi đi ngủ lớn hơn các liều khác để giảm tác dụng phụ ngủ gà cũng như giải quyết triệu chứng mất ngủ (nếu có) ở bệnh nhân.
Liều thông thường cho người cao tuổi:
Uống, liều đầu tiên 10 đến 50 mg một ngày, liều được điều chỉnh dần dần khi cần và dung nạp được; khoảng 30 đến 50 mg mỗi ngày có thể là đủ.
Trẻ em dưới 12 tuổi: Chưa xác định được liều lượng.
Viên doxepin hàm lượng 150mg chỉ phù hợp với điều trị duy trì và không được khuyến cáo cho điều trị khởi đầu.
Khi các triệu chứng đã được kiểm soát, cần giảm liều dần dần để đạt được mức liều thấp nhất có hiệu quả. Tránh ngừng thuốc đột ngột ở những bệnh nhân dùng liều cao, kéo dài.
Chống ngứa ở bệnh nhân viêm da cơ địa và lichen đơn mạn tính:
Để giảm ngứa trong một thời gian ngắn (< 8 ngày): Bôi một lớp kem mỏng doxepin hydroclorid 5% tại chỗ vào vùng da bị bệnh, ngày 4 lần cách nhau ít nhất từ 3 đến 4 giờ. Tránh sử dụng thuốc dài ngày (trên 8 ngày) do làm tăng hấp thu toàn thân.
Điều trị mất ngủ:
Thuốc được dùng 30 phút trước khi đi ngủ. Để hạn chế tác dụng không mong muốn trong ngày hôm sau, không nên dùng thuốc trong vòng 3 giờ trước hay sau ăn.
Người lớn: Liều 6 mg dùng một lần/ngày. Liều 3 mg có thể phù hợp với một số bệnh nhân.
Liều dùng cho người cao tuổi: Liều ban đầu là 3 mg, một lần/ngày cho người bệnh > 65 tuổi. Liều hàng ngày có thể tăng lên đến 6 mg, nếu cần.
Với chỉ định này, liều dùng không vượt quá 6 mg/ngày.

Tương tác thuốc
Doxepin chuyển hóa chủ yếu qua CYP 2D6 tại gan. Do vậy khi dùng cùng các thuốc ức chế hoặc là cơ chất của CYP 2D6 (ví dụ quinidin, chất ức chế tái thu nhận chọn lọc serotonin [SSRIs]), nồng độ doxepin trong huyết tương có thể tăng lên. Mức độ của tương tác này còn phụ thuộc vào tính biến thiên của tác dụng trên CYP 2D6.

Phối hợp chống chỉ định:
Thuốc ức chế MAO, bao gồm furazolidon, procarbazin và selegilin: Nguy cơ trụy mạch hoặc các đợt sốt cao, co giật nặng, cơn tăng huyết áp và tử vong. Thuốc chống trầm cảm ba vòng không được bắt đầu dùng trong vòng 2 tuần sau khi ngừng thuốc IMAO. Ngược lại, không dùng thuốc IMAO trong vòng ít nhất hai tuần sau khi ngừng thuốc trầm cảm ba vòng.
Sultoprid: Nguy cơ loạn nhịp thất, đặc biệt xoắn đỉnh.

Phối hợp không nên dùng:
Rượu, thuốc gây ức chế thần kinh trung ương: Nguy cơ tăng mạnh ức chế hệ thần kinh trung ương, ức chế hô hấp và tác dụng hạ huyết áp. Cần phải thận trọng, liều lượng của một hoặc cả hai thuốc phải giảm.
Thuốc giống giao cảm: Nguy cơ tăng tác dụng tim mạch, có thể gây loạn nhịp, tim nhanh, hoặc tăng huyết áp mạnh hoặc sốt cao. Phentolamin có thể kiểm soát được phản ứng phụ này.
Clonidin, guanethidin: Thuốc chống trầm cảm ba vòng làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của các thuốc này.

Phối hợp đòi hỏi phải thận trọng:
Thuốc chống co giật: Thuốc chống trầm cảm ba vòng hạ thấp ngưỡng co giật khi uống liều cao và giảm tác dụng của thuốc chống co giật.
Thuốc kháng histamin: Có thể làm tăng tác dụng kháng cholinergic, đặc biệt tăng lú lẫn, ảo giác và cơn ác mộng.

Cimetidin: Có thể ức chế chuyển hóa của thuốc chống trầm cảm ba vòng và làm tăng nồng độ huyết tương, dẫn đến nhiễm độc; có thể cần giảm liều thuốc chống trầm cảm ba vòng vào khoảng 20 đến 30% khi dùng cimetidin đồng thời.

Thuốc tránh thai uống hoặc estrogen: Dùng đồng thời thuốc chống trầm cảm ba vòng ở người dùng thuốc tránh thai uống hoặc estrogen lâu dài có thể làm tăng sinh khả dụng của thuốc chống trầm cảm ba vòng do ức chế chuyển hóa enzym gan, gây nhiễm độc; có thể cần điều chỉnh liều lượng thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Fluoxetin: Nồng độ huyết tương của thuốc chống trầm cảm ba vòng tăng, có thể do ức chế chuyển hóa thuốc chống trầm cảm ba vòng; phải giảm liều tới 50% khi dùng đồng thời với fluoxetin.

Độ ổn định và bảo quản

Nang và dung dịch uống đậm đặc doxepin được bảo quản tránh ánh nắng trực tiếp và đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C.

Tương kỵ

Dung dịch doxepin uống đậm đặc tương kỵ lý hóa với nhiều loại nước uống có khí carbonic.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Tăng tác dụng kháng cholinergic: Lú lẫn, hôn mê, rối loạn tim mạch nặng như loạn nhịp, tim nhanh, ức chế hô hấp.

Xử trí: Chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ, gồm có:

Rửa dạ dày. Cho than hoạt nhiều lần, kèm theo thuốc tẩy kích thích nhu động ruột.

Duy trì chức năng hô hấp, tim mạch. Duy trì nhiệt độ cơ thể. Giám sát chức năng tim (điện tâm đồ) trong ít nhất 5 ngày. Khi suy tim sung huyết, thận trọng dùng digitalis. Kiểm soát loạn nhịp tim bằng lidocain hoặc bằng kiềm hóa máu tới pH 7,4 - 7,5 với dung dịch natri bicarbonat tiêm tĩnh mạch.

Biện pháp thông thường để xử lý sốc tuần hoàn và nhiễm toan chuyển hóa.

Cho thuốc chống co giật (diazepam, paraldehyd, phenytoin hoặc cho hít thuốc gây mê) để kiểm soát co giật.

Các biện pháp như thẩm phân máu, màng bụng, thay thế máu và tăng bài niệu thường không có tác dụng vì thuốc gắn nhanh và mạnh vào protein mô.

DOXORUBICIN

Tên chung quốc tế: Doxorubicin.

Mã ATC: L01DB01.

Loại thuốc: Nhóm anthracyclin. Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ thuốc tiêm 10 mg, 20 mg, 50 mg doxorubicin hydroclorid dạng bột đông khô. Tá dược: lactose và methylparaben để làm cho hoạt chất dễ tan.

Lọ thuốc tiêm 10 mg/5 ml, 20 mg/10 ml, 50 mg/25 ml, 75 mg/37,5 ml (trong dung dịch natri clorid 0,9% và acid hydrocloric để điều chỉnh dung dịch có pH 3).

Lọ 20 mg/10 ml; 50 mg/25 ml dịch tiêm doxorubicin hydroclorid gắn liposom.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Doxorubicin là một kháng sinh thuộc nhóm anthracyclin gây độc tế bào được phân lập từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Hiện nay được tổng hợp từ daunorubicin. Doxorubicin kích ứng mạnh các mô và có thể gây hoại tử mô, ví dụ trong trường hợp tiêm ra ngoài mạch máu.

Hoạt tính sinh học của doxorubicin là do doxorubicin gắn vào DNA làm ức chế các enzym cần thiết để sao chép và phiên mã DNA. Doxorubicin gây gián đoạn mạnh chu kỳ phát triển tế bào ở giai đoạn phân bào S và giai đoạn gián phân, nhưng thuốc cũng tác dụng trên các giai đoạn khác của chu kỳ phát triển tế bào.

Doxorubicin có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với thuốc chống ung thư khác. Sự kháng thuốc chéo xảy ra khi khối u kháng cả doxorubicin và daunorubicin.

Dược động học

Chuyển hóa và phân bố doxorubicin vẫn đang được làm sáng tỏ. Doxorubicin chuyển hóa chủ yếu ở gan tạo thành doxorubicinon và các aglycon. Cần lưu ý là một vài chất chuyển hóa này cũng là các chất gây độc tế bào nhưng không độc hơn doxorubicin. Nồng độ cao các chất chuyển hóa xuất hiện nhanh trong huyết tương và qua giai đoạn phân bố với thời gian nửa đời ngắn. Chuyển hóa chậm ở người bị giảm chức năng gan.

Sau khi được tiêm vào tĩnh mạch, doxorubicin nhanh chóng rời khỏi máu, đi vào các mô nhất là phổi, gan, tim, lách, thận. Thể tích phân bố của doxorubixin hydroclorid khi tiêm tĩnh mạch là khoảng 700 - 1100 lít/m^2. Trong huyết tương khoảng 70% doxorubicin liên kết với protein. Doxorubicin qua hàng rào máu - não rất ít, nhưng thuốc qua được hàng rào nhau thai.

Thuốc được chuyển hóa nhanh ở gan, tạo thành các chất chuyển hóa, trong đó có chất có hoạt tính (adriamycinol). Trong vòng 5 ngày dùng thuốc, khoảng 5% liều đào thải qua thận; trong vòng 7 ngày, khoảng 40 - 50% thải trừ qua mật. Nếu chức năng gan giảm, thải trừ chậm hơn, cần giảm liều dùng. Đồ thị giảm đến hết nồng độ doxorubicin trong máu có 3 pha: nửa đời trung bình là 12 giờ, 3,3 giờ và khoảng 30 giờ.

Doxorubicin không dùng đường uống vì sinh khả dụng rất thấp (dưới 5%).

Chỉ định

Chỉ định chính

Ung thư vú, u xương ác tính (sarcom xương) và u xương Ewing, sarcom mô mềm, ung thư khí phế quản, u lympho ác tính cả 2 dạng (u Hodgkin và không Hodgkin), ung thư biểu mô tuyến giáp (carcinom tuyến giáp), ung thư Kaposi.

Ung thư đường tiết niệu và sinh dục: Ung thư tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư bàng quang, ung thư tinh hoàn. Khối u đặc của trẻ em: Sarcom cơ vân (rhabdomyosarcom), u nguyên bào thần kinh, u Wilm, bệnh bạch cầu cấp.

Trong điều trị ung thư, doxorubicin được dùng phối hợp với các thuốc chống ung thư khác trong hóa trị liệu và với các trị liệu khác (ngoại khoa, xạ trị).

Chỉ định tương đối

Ung thư tuyến tiền liệt, ung thư cổ tử cung, ung thư âm đạo, ung thư đầu cổ, ung thư dạ dày.

Có tác dụng tốt trên một số ung thư hiếm gặp như: Đa u tủy xương, u bao hoạt dịch ác tính, u quái ác tính và u nguyên bào võng mạc.

Chống chỉ định

Người bệnh bị bệnh tim.

Có biểu hiện suy giảm chức năng tủy xương rõ (số lượng bạch cầu đa nhân dưới 1 500/mm^3).

Loét miệng hoặc có cảm giác nóng rát ở miệng.

Người bệnh đã điều trị bằng doxorubicin hoặc daunorubicin với đủ liều tích lũy.

Quá mẫn với doxorubicin.

Thận trọng

Suy giảm chức năng tủy xương (chức năng tạo máu). Người bệnh đã điều trị bằng anthracyclin hoặc tia X liệu pháp ở vùng trung thất. Độc tính đối với tim vì anthracyclin có tính chất tích lũy do tăng liều và thời gian điều trị.

Người bị suy gan.

Người già và trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Doxorubicin có thể gây khuyết tật thai nhi và thường nặng, vì vậy việc chỉ định doxorubicin phải hết sức hạn chế sau khi đã cân nhắc giữa lợi ích của mẹ và tác hại đối với trẻ.

Thời kỳ cho con bú

Doxorubicin bài tiết vào sữa và có thể gây giảm khả năng miễn dịch, ung thư, giảm bạch cầu và ảnh hưởng lên sự tăng trưởng của trẻ. Người đang cho con bú cần điều trị bằng doxorubicin phải cai sữa cho con.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Điều trị bằng doxorubicin thường có nhiều tác dụng không mong muốn, một số phản ứng nghiêm trọng cần được theo dõi chặt chẽ và được thầy thuốc giúp đỡ. Tác dụng không mong muốn thường phụ thuộc vào đường dùng và liều dùng, tốc độ dùng, tần số dùng. Suy giảm chức năng tủy xương là phản ứng có hại rất nhạy với giới hạn liều dùng, nhưng có thể hồi phục. Buồn nôn, nôn và rụng tóc thường thấy ở tất cả các người bệnh. Một vấn đề cần chú ý là sự tích lũy thuốc gây độc cho tim, tổng liều tối đa không nên vượt giới hạn 550 mg/m^2 da (được tính trong cả cuộc đời người bệnh). Để làm giảm một số tác dụng phụ như hội chứng tay - chân, độc tính lên máu, viêm miệng, có thể giảm liều, giãn cách các liều dùng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Chán ăn, sốt, chóng mặt.

Hệ tạo máu: Suy giảm chức năng tủy xương, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Tuần hoàn: Bệnh cơ tim (2%), thay đổi điện tâm đồ (ECG) trong thời gian ngắn.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, viêm miệng, ỉa chảy, chán ăn.

Da: Rụng tóc, ban đỏ dọc theo tĩnh mạch tiêm thuốc, sẫm màu móng tay, bong móng.

Các loại khác: Phản ứng tại chỗ gây kích ứng bàng quang, niệu đạo (đái ra máu, viêm bàng quang xuất huyết), đặc biệt ngay sau khi bơm thuốc vào bàng quang.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Trên da: Phát ban, ban đỏ, mày đay lan rộng.

Tiết niệu - sinh dục: Tăng acid uric máu.

Tiêu hóa: Dùng cùng với cytarabin đôi khi gây loét và hoại tử đại tràng, đặc biệt biểu mô manh tràng. Cần chú ý theo dõi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, rét run, hoa mắt.

Mắt: Viêm kết mạc.

Máu: Suy tủy xương, mạnh nhất xảy ra sau 8 - 15 ngày điều trị, nhưng máu sẽ trở lại bình thường sau 21 ngày. Nên giảm liều hoặc kéo dài thời gian ngắt quãng dùng thuốc khi số lượng các tế bào máu trở lại bình thường trong thời gian mong muốn.

Tuần hoàn: Độc tính đối với tim là một tác dụng không mong muốn cần phải được hết sức chú ý trong khi điều trị lâu dài. Mức độ độc tính đối với tim liên quan tới tổng liều gây tích lũy.

Hai loại độc tính đối với tim được mô tả như sau: Biến đổi trên điện tâm đồ, loạn nhịp tim xảy ra ngay hoặc trong vòng vài giờ sau khi dùng thuốc. Những thay đổi này hồi phục được, nhưng ít có biểu hiện lâm sàng rõ ràng, đặc biệt cần phải chú ý nguy cơ loạn nhịp tim và sẵn sàng điều trị.

Bệnh cơ tim phụ thuộc vào tổng liều tích lũy, có thể phát triển sau một thời gian dài điều trị và gây hậu quả rất nghiêm trọng. Phản ứng này thường có đặc điểm là giảm biên độ phức hợp sóng QRS và tiến triển nhanh thành giãn cơ tim, thường không điều trị được bằng bất kỳ thuốc co sợi cơ tim nào. Để tránh bệnh cơ tim gây suy tim, phải chú ý không sử dụng tổng liều gây tích lũy là trên 550 mg/m^2 diện tích da.

Các yếu tố làm tăng nguy cơ bệnh cơ tim là chiếu tia xạ vào vùng trung thất ở người có mắc bệnh tim từ trước và người cao tuổi. Nguy cơ sẽ giảm nếu dùng thuốc theo chế độ hàng tuần. Theo dõi chức năng tim, đặc biệt là phân số tống máu thất trái bằng siêu âm tim là rất cần thiết. Tuy vậy có nhiều trường hợp bệnh cơ tim phát triển, thậm chí hàng năm sau khi ngừng điều trị. Đo cung lượng tim trong quá trình điều trị là cần thiết nhưng không nên đánh giá quá mức vì như vậy có sự đánh giá sai về an toàn. Nguy cơ luôn luôn cao nếu tổng liều vượt quá 550 mg/m^2 diện tích da.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn thường xảy ra 24 giờ đầu sau khi dùng thuốc. Viêm niêm mạc (viêm miệng, thực quản) sau 5 - 10 ngày, thường nặng và hay gặp hơn khi điều trị 3 ngày liên tục.

Loét và hoại tử biểu mô đại tràng, đặc biệt ở manh tràng có thể gây chảy máu và nhiễm khuẩn nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong. Vấn đề này đã gặp ở những người bệnh điều trị bệnh bạch cầu tủy bào cấp khi kết hợp doxorubicin và cytarabin trong 3 ngày.

Da: Rụng tóc, phụ thuộc vào liều sử dụng và có thể bình phục sau khi ngừng điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Doxurubicin kích ứng mô rất mạnh bởi vậy không được dùng để tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, chỉ được dùng theo đường tĩnh mạch. Pha thuốc thành dung dịch để sử dụng có nồng độ thuốc là 2 mg/ml, có thể dùng dung môi là dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5%, lượng dung môi tùy thuộc vào chế phẩm cụ thể: 5, 10, 25, 50 hay 75 ml dung môi tương ứng với lọ chứa 10, 20, 50, 100 hay 150 mg doxorubicin. Khi cho dung dịch hòa tan, thuốc sẽ tan nhanh trong 30 giây, chỉ cần lắc nhẹ, không cần dốc ngược lọ. Cần đeo găng tay cao su khi pha chế thuốc để tiêm. Tiêm tĩnh mạch là đường dùng phổ biến nhất và nên tiêm vào tĩnh mạch lớn. Thuốc đã pha cho qua một dây truyền tĩnh mạch nhỏ giọt trong 2 - 3 phút, như vậy sẽ làm giảm tối đa nguy cơ huyết khối hoặc thuốc thoát ra ngoài tĩnh mạch gây hoại tử. Tiêm động mạch đã được dùng nhưng kỹ thuật này rất nguy hiểm và không được khuyến cáo.

Bơm nhỏ giọt vào bàng quang ngày càng được dùng nhiều để điều trị các u nhú bàng quang và carcinom tại chỗ, nhưng không được dùng để điều trị các u đã xâm lấn vào thành bàng quang. Nồng độ doxorubicin trong bàng quang phải là 50 mg/50 ml (1 mg/ml). Để tránh thuốc bị pha loãng do nước tiểu, người bệnh không được uống bất cứ dịch nào 12 giờ trước khi bơm nhỏ giọt bàng quang. Dung dịch phải được giữ 1 giờ trong bàng quang, trong thời gian đó phải hướng dẫn người bệnh cứ 15 phút lại thay đổi tư thế (nằm nghiêng bên phải, bên trái) và cuối cùng phải đái hết.

Liều lượng:

Khi dùng doxorubicin phải có sự chỉ dẫn và theo dõi của bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm. Để có kết quả điều trị tốt nhất với ít tác dụng phụ nhất, liều dùng phải được dựa trên đáp ứng lâm sàng, tình trạng tim mạch, thận, gan, huyết học của bệnh nhân. Cần giảm liều ở bệnh nhân đã được xạ trị dài ngày trước đó hay ở các bệnh nhân bị các tế bào ác tính xâm nhập vào tủy xương (vì có thể dẫn đến ức chế tủy xương nặng). Liều lượng doxorubicin được ước lượng gián tiếp qua cân nặng cơ thể; nhưng nếu bệnh nhân có ứ đọng dịch bất thường (ví dụ: phù) thì phải tính theo diện tích cơ thể

(dựa trên cân nặng lý tưởng của bệnh nhân). Người lớn: Dùng một thuốc duy nhất (doxorubicin), liều bắt đầu 60 - 75 mg/m^2 diện tích da (1,2 - 2,4 mg/kg) tiêm tĩnh mạch, cách nhau 21 ngày/lần. Dùng liều thấp hơn đối với người bệnh suy tủy. Nếu kết hợp doxorubicin với một thuốc hóa trị liệu khác, giảm liều tới 30 - 40 mg/m^2 diện tích da; tiêm tĩnh mạch cách nhau 21 ngày. Một cách điều trị khác, dùng một thuốc duy nhất (doxorubicin) tiêm tĩnh mạch mỗi tuần 15 - 20 mg/m^2 hoặc 20 - 25 mg/m^2 diện tích da (0,4 - 0,8 mg/kg) tiêm tĩnh mạch trong 3 ngày liền, cách nhau 4 tuần. Để tránh bệnh cơ tim, tổng liều điều trị không được vượt quá 550 mg/m^2 diện tích da.

Trẻ em: Liều như người lớn có thể phù hợp, nhưng nên giảm liều.

Người cao tuổi: Tổng liều không được vượt quá 450 mg/m^2 diện tích da đối với người bệnh trên 70 tuổi. Liều người lớn có thể phù hợp, nhưng nên giảm liều nếu cần.

Người bị giảm chức năng gan, liều giảm như sau: Bilirubin huyết thanh là 24 - 50 micromol/lít (1,2 - 3,0 mg/100 ml): Liều khuyên dùng là 50% liều bình thường. Nếu trên 50 micromol/lít (trên 3,0 mg/100 ml): Nên dùng 25% liều bình thường.

Cần giảm liều ở người đã nhận xạ trị ở vùng ngực hay tim.

Giám sát người bệnh trong khi điều trị

Bắt đầu điều trị bằng doxorubicin đòi hỏi phải theo dõi sát người bệnh và làm nhiều xét nghiệm, nên người bệnh cần được nhập viện trong giai đoạn đầu điều trị. Đếm hồng cầu, bạch cầu, chức năng gan, tim (đặc biệt phân số tống máu thất trái bằng siêu âm tim) cần được thực hiện trước mỗi lần điều trị bằng doxorubicin.

Trong khi truyền, nếu người bệnh kêu buốt hoặc rát bỏng ở chỗ tiêm, có nghĩa là thuốc đã thoát ra ngoài thành mạch mặc dù hút máu vẫn ra tốt, phải ngừng truyền ngay và tìm một tĩnh mạch khác. Cần chườm lạnh vùng tiêm và có thể tiêm tại chỗ dexamethason hoặc hydrocortison để giảm tối thiểu hoại tử, cũng có thể bôi kem hydrocortison 1% vào chỗ tiêm.

Chú ý: Khi điều trị, nước tiểu sẽ có màu đỏ.

Tương tác thuốc

Doxorubicin làm tăng độc tính của mercaptopurin và azathioprin đối với gan.

Doxorubicin dùng cùng với propranolol sẽ làm tăng độc tính đối với tim.

Doxorubicin dùng đồng thời với actinomycin-D và plicamycin có trường hợp tử vong do bệnh cơ tim.

Tác dụng của doxorubicin có thể giảm khi sử dụng đồng thời với barbiturat.

Doxorubicin làm giảm hấp thu ciprofloxacin nhưng nguy cơ độc cho thần kinh tăng lên.

Doxorubicin làm giảm hấp thu phenytoin. Doxorubicin ức chế tác dụng kháng virus của stavudin.

Doxorubicin dùng đồng thời với vắc xin sống làm suy giảm miễn dịch.

Khi sử dụng đồng thời doxorubicin cùng với các thuốc gây độc tế bào khác như warfarin có thể làm tăng tác dụng của thuốc này và gây chảy máu trong một số trường hợp.

Verapamil làm tăng tác dụng của doxorubicin cả trong môi trường nuôi cấy mô và trên người bệnh. Thuốc làm tăng nồng độ của doxorubicin trong máu.

Cần giảm tổng liều doxorubicin ở người dùng các thuốc có độc tính với tim (ví dụ daunorubicin, cyclophosphamid).

Độ ổn định và bảo quản

Cần đọc kỹ thông tin hướng dẫn được in trên bao bì. Có chế phẩm chỉ được hòa tan trong dung dịch glucose 5%.

Thuốc dạng bột phải được bảo quản ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Thời hạn sử dụng tùy theo hãng sản xuất và chế phẩm.

Thuốc tiêm dạng dung dịch hoặc dạng gắn liposom phải được bảo quản tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Không được để đông lạnh thuốc tiêm dạng gắn liposom.

Dung dịch đã pha để sử dụng phải được để ở nơi tránh ánh sáng mặt trời; ở nhiệt độ phòng có thể bảo quản được tới 7 ngày; ở nhiệt độ 2 - 8 °C có thể tới 15 ngày.

Dung dịch tiêm doxorubicin và doxorubicin hydroclorid để pha tiêm, nên bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C, tránh ánh sáng.

Doxorubicin hòa tan nhanh. Chỉ sử dụng những dung dịch còn trong.

Khi pha chế dung dịch phải vô trùng và nên giữ ở nhiệt độ cao nhất là 8 °C, tránh ánh sáng. Để đảm bảo vô khuẩn, chỉ được phép bảo quản dung dịch sau khi pha chế trong vòng 12 giờ trước khi sử dụng.

Tương kỵ

Doxorubicin không được trộn với bất cứ thuốc nào sau đây (và cũng không được truyền nhỏ giọt trong cùng dây truyền): Heparin, fluorouracil, aminophylin, cephalothin, methotrexat, dexamethason, diazepam, hydrocortison, furosemid.

Doxorubicin bền vững trong dung dịch truyền phối hợp với vincristin. Một dung dịch phối hợp phổ biến trong dung dịch natri clorid 0,9% chứa doxorubicin 1,4 mg/lít và vincristin 0,33 mg/lít. Doxorubicin cũng có thể kết hợp với cyclophosphamid, dacarbazin, bleomycin, vinblastin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Triệu chứng quá liều giống như tác dụng dược lý của doxorubicin. Liều dùng duy nhất 250 mg và 500 mg đã gây tử vong. Sự quá liều có thể gây thoái hóa cấp cơ tim trong vòng 24 giờ và gây suy tủy nặng, ảnh hưởng này mạnh nhất sau 10 - 15 ngày sử dụng.

Suy tim có thể xảy ra chậm (6 tháng sau khi dùng thuốc quá liều). Người bệnh cần được theo dõi cẩn thận nếu có triệu chứng xuất hiện phải được điều trị ngay.

Xử trí: Điều trị hỗ trợ triệu chứng, cần đặc biệt chú ý điều trị và đề phòng những biến chứng nặng có thể xảy ra như chảy máu, nhiễm khuẩn nặng, suy giảm tủy xương kéo dài.

Truyền máu và chăm sóc người bệnh cẩn thận.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

A.D. Mycin inj.; Adorucin; Adrim; Caelyx; Chemodox; Doxopeg; Doxorubin; Doxotiz; Sindroxocin; Xorunwell; Zodox.

DOXYCYCLIN

Tên chung quốc tế: Doxycycline.

Mã ATC: A01AB22, J01AA02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm tetracyclin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng tính theo doxycyclin base.

Doxycyclin calci: Dịch treo uống 50 mg/5 ml.

Doxycyclin hyclat: Thuốc nang 50 mg, 100 mg. Nang giải phóng

chậm 100 mg.
Viên bao phim 100 mg.
Bột để tiêm truyền tĩnh mạch 100 mg, 200 mg.
Doxycyclin monohydrat*:* Thuốc nang 50 mg, 100 mg. Bột để pha dịch treo uống 25 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Doxycyclin là kháng sinh thuộc nhóm tetracylin, được tổng hợp từ oxytetracyclin. Doxycyclin là kháng sinh phổ rộng, có tác dụng kìm khuẩn. Thuốc ức chế vi khuẩn tổng hợp protein do gắn vào tiểu đơn vị 30S và có thể cả với 50S của ribosom vi khuẩn nhạy cảm; thuốc cũng có thể gây thay đổi ở màng bào tương. Doxycyclin có phạm vi kháng khuẩn rộng với vi khuẩn ưa khí và kỵ khí Gram dương và Gram âm, và cả với một số vi sinh vật kháng thuốc tác dụng với thành tế bào, như *Rickettsia, Coxiella burnetii, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia* spp., *Legionella* spp*., Ureaplasma*, một số *Mycobacterium* không điển hình, và *Plasmodium* spp.. Doxycyclin không có tác dụng trị nấm trên lâm sàng. Mặc dù vẫn có độc tính tương tự, doxycyclin ít độc với gan hơn, tác dụng phụ xuất hiện ít hơn (kích ứng tại chỗ, kích ứng dạ dày - ruột, rối loạn vi khuẩn chí ở ruột) so với các tetracyclin ưa nước do các loại này phải dùng với liều cao để đạt được nồng độ có tác dụng. Doxycyclin còn được ưa dùng hơn các tetracyclin khác vì được hấp thu tốt hơn và có nửa đời dài hơn, cho phép dùng thuốc ít lần trong một ngày. Ngoài ra, doxycyclin còn có thể dùng được cho người suy thận (tuy vẫn phải thận trọng). Nói chung, tetracyclin có tác dụng với vi khuẩn Gram dương ở nồng độ thấp hơn so với vi khuẩn Gram âm. Lúc đầu, cả doxycyclin và tetracyclin đều có tác dụng với hầu hết các chủng *Strep. pneumoniae,* nhưng hiện nay, phế cầu kháng thuốc thường gặp ở nhiều vùng của Việt nam. *Plasmodium falciparum* ở Việt nam thường kháng nhiều thuốc như cloroquin, sulfonamid và các thuốc chống sốt rét khác, nhưng vẫn có thể dùng doxycyclin để dự phòng.

Kháng các tetracyclin: Vi sinh vật kháng với một tetracyclin thì cũng kháng với các tetracyclin khác. *Escherichia coli* và có thể cả những chủng vi khuẩn khác đã kháng các tetracyclin chủ yếu qua trung gian plasmid. Theo báo cáo ASTS (1997 - 1998), ở Việt Nam, nhiều chủng vi khuẩn như *E. coli*, *Enterobacter*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhi, Staphylococcus aureus* đã kháng doxycyclin. Vì mức kháng cao của vi khuẩn, không thể dùng các tetracyclin để điều trị theo kinh nghiệm. Tuy vậy, các tetracyclin vẫn có hiệu quả trong những bệnh do *Rickettsia, Mycoplasma* và *Chlamydia.* Cần tham khảo thông tin về tình hình kháng doxycyclin, tetracyclin nói riêng và kháng thuốc kháng sinh nói chung trước khi dùng thuốc vì tỷ lệ kháng thuốc thay đổi theo vùng và theo thời gian.

Dược động học

Doxycyclin được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa (95% liều uống); thức ăn và sữa ít ảnh hưởng lên hấp thu. Vì các tetracyclin dễ tạo phức với các cation hóa trị 2 hoặc hóa trị 3 như calci, magnesi, nhôm, nên các thuốc kháng acid và các thuốc khác có chứa các cation nói trên ảnh hưởng đến hấp thu doxycyclin. Khoảng 80 - 95% doxycyclin trong máu được gắn vào protein huyết tương. Có thể uống doxycyclin 2 lần/ngày, vì thuốc có nửa đời dài (16 - 18 giờ). Đạt nồng độ huyết tương tối đa 3 microgam/ml, 2 giờ sau khi uống 200 mg doxycyclin liều đầu tiên và nồng độ huyết tương duy trì trên 1 microgam/ml trong 8 - 12 giờ. Nồng độ doxycyclin huyết tương khi uống tương đương khi tiêm.

Doxycyclin phân bố rộng trong cơ thể vào các mô và dịch tiết, gồm cả nước tiểu và tuyến tiền liệt. Thuốc tích lũy trong các tế bào lưới - nội mô của gan, lách, và tủy xương, và trong xương, ngà răng, và men răng chưa mọc. Doxycyclin dễ tan trong mỡ hơn tetracyclin. Nửa đời sinh học từ 12 đến 24 giờ.

Có sự khác biệt quan trọng là doxycyclin không được thải trừ qua thận giống như các tetracyclin khác, mà thải trừ chủ yếu qua phân (qua gan), thứ yếu qua nước tiểu (qua thận), và không được tích lũy nhiều như các tetracyclin khác ở người suy thận, do đó là một trong những tetracyclin an toàn nhất để điều trị nhiễm khuẩn ở người bệnh suy thận. Tuy nhiên, do doxycyclin ít được bài tiết qua thận nên phải dùng doxycyclin liều cao để điều trị nhiễm khuẩn đường niệu. Thẩm phân máu ít có tác dụng loại bỏ doxycyclin.

Chỉ định

Điều trị: bệnh *Brucella*; bệnh tả do *Vibrio cholerae*; u hạt bẹn do *Calymmatobacterium granulomatis*; hồng ban loang mạn tính do *Borrelia burgdorferi;* sốt hồi quy do *Borrelia recurrentis;* viêm niệu đạo không đặc hiệu do *Ureaplasma urealyticum;* "viêm phổi không điển hình" do *Mycoplasma pneumoniae;* bệnh do *Rickettsia rickettii*; sốt Q và bệnh do *Rickettsia akari*; bệnh sốt vẹt do *Chlamydia psittaci*; các bệnh Nicolas - Favre, viêm kết mạc hạt vùi, viêm niệu đạo không đặc hiệu và viêm cổ tử cung do *Chlamydia trachomatis*; viêm phổi do *Chlamydia pneumoniae*.

Dự phòng sốt rét do *P. falciparum* cho người đi du lịch thời gian ngắn đến vùng có chủng ký sinh trùng kháng cloroquin và/hoặc pyrimethamin - sulfadoxin.

Điều trị hỗ trợ bệnh nha chu viêm.

Điều trị lậu không có biến chứng, giang mai (ở bệnh nhân dị ứng với penicilin).

Phòng và chữa bệnh than do *Bacillus anthracis*.

Chống chỉ định

Quá mẫn với các tetracyclin, hoặc thuốc gây tê "loại cain" (ví dụ: Lidocain, procain).

Trẻ em dưới 8 tuổi (trừ trường hợp bị bệnh than).

Suy gan nặng.

Thận trọng

Ở trẻ dưới 8 tuổi, doxycyclin gây biến màu răng vĩnh viễn, giảm sản men răng, và giảm tốc độ phát triển chiều dài của bộ xương. Do đó không dùng doxycyclin cho người bệnh ở nhóm tuổi này trừ khi những thuốc kháng khuẩn khác không chắc có hiệu quả hoặc bị chống chỉ định.

Phải tránh dùng doxycyclin trong thời gian dài vì có thể gây bội nhiễm (nấm và vi khuẩn).

Tránh phơi nắng kéo dài vì có thể mẫn cảm với ánh sáng khi dùng doxycyclin.

Phải uống viên nén với tối thiểu một cốc nước đầy, và ở tư thế đứng, để tránh loét thực quản, hoặc để giảm kích ứng đường tiêu hóa.

Nồng độ doxycyclin ở người nghiện rượu có thể bị giảm mạnh xuống thấp hơn nồng độ điều trị.

Dùng viên nang doxycyclin giải phóng chậm có thể làm một số vi sinh vật phát triển, nhất là nấm *Candida*.

Bệnh nhân cần nói rõ với thầy thuốc mình có đang dùng thuốc tránh thai uống, có dự định mang thai hoặc cho con bú không.

Thời kỳ mang thai

Các tetracyclin phân bố qua nhau thai; không dùng doxycyclin trong nửa cuối thai kỳ vì doxycyclin có thể gây biến màu răng vĩnh viễn, giảm sản men răng, và có thể tích lũy trong xương, gây rối loạn cấu trúc xương. Ngoài ra, có thể xảy ra gan nhiễm mỡ ở phụ nữ mang thai, đặc biệt khi tiêm tĩnh mạch liều cao.

Thời kỳ cho con bú

Doxycyclin được bài tiết vào sữa và tạo phức hợp không hấp thu được với calci trong sữa. Không dùng doxycyclin cho người mẹ cho con bú hoặc phải thôi cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Doxycyclin có thể gây kích ứng đường tiêu hóa với mức độ khác nhau, thường gặp hơn sau khi uống. Doxycyclin có thể gây phản ứng từ nhẹ đến nặng ở da người dùng thuốc, khi phơi nắng (mẫn cảm với ánh sáng). Phần lớn độc hại gan xảy ra ở người tiêm liều cao doxycyclin, và cả khi uống liều cao. Người mang thai đặc biệt dễ bị thương tổn gan nặng do doxycyclin. Đầu tiên xuất hiện vàng da, tiếp đó là tăng urê máu, nhiễm acid, và sốc không hồi phục.

Thường gặp, ADR >1/100

Thần kinh: Nhức đầu, hội chứng cảm cúm thông thường, đau răng.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa (ỉa chảy, nôn, khó tiêu), viêm thực quản.

Khác: Đau khớp.

Ở người dùng viên nang đặt dưới lưỡi: Nhức đầu, hội chứng cảm cúm thông thường, đau lợi, đau răng, răng tăng nhạy cảm với nhiệt, chảy mủ lợi, tiết nhiều dịch.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Da: Ban, mẫn cảm ánh sáng.

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy.

Thần kinh: Nhức đầu, rối loạn thị giác.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu ưa eosin.

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

TKTW: Tăng áp lực nội sọ lành tính, thóp phồng ở trẻ nhỏ.

Tiêu hóa: Độc gan, viêm đại tràng do kháng sinh, răng kém phát triển.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần uống doxycyclin với nhiều nước để tránh kích thích thực quản và gây loét thực quản.

Nếu dùng viên ngậm dưới lưỡi thì cần tránh cọ, chải, xỉa răng 7 ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc.

Tránh nắng, tránh tia cực tím khi dùng doxycyclin. Nếu da mẩn đỏ thì phải ngừng thuốc ngay.

Có thể uống doxycyclin với thức ăn hoặc sữa nếu xảy ra kích ứng đường tiêu hóa, rối loạn tiêu hóa, buồn nôn và nôn. Nếu bội nhiễm, ngừng doxycyclin và áp dụng liệu pháp thích hợp.

Ngừng thuốc nếu có phồng thóp ở trẻ nhỏ và tăng áp lực nội sọ lành tính ở người lớn.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng tính theo doxycyclin base.

Uống: Liều uống thích hợp thay đổi tùy theo tính chất và mức độ nặng của nhiễm khuẩn.

Trẻ em: Trẻ em trên 8 tuổi nặng dưới 45 kg: 4 đến 5 mg/kg/ngày, chia thành 2 liều bằng nhau, cứ 12 giờ một lần trong ngày đầu, sau đó uống một nửa lượng này (2 đến 2,5 mg/kg), một lần duy nhất trong ngày; không được vượt quá 200 mg/ngày. Đối với bệnh nặng, uống liều 2 đến 2,5 mg/kg, cứ 12 giờ một lần. Với trẻ trên 8 tuổi nặng trên 45 kg: Liều giống như người lớn.

Tiêm: Doxycyclin là kháng sinh nhóm tetracyclin được ưa nhất khi dùng tiêm. Được dùng trong bệnh nặng, cho người không uống được thuốc, hoặc buồn nôn và nôn nhiều khi uống thuốc. Tuy vậy, hiện nay có rất ít chỉ định truyền tĩnh mạch tetracyclin, vì có những thuốc khác tốt hơn, hơn nữa thuốc có thể gây viêm tĩnh mạch huyết khối nặng. Không dùng các tetracyclin tiêm bắp vì kích ứng tại chỗ và kém hấp thu.

Liều thường dùng tiêm truyền tĩnh mạch doxycyclin là 200 mg, truyền làm một lần hoặc chia làm 2 lần trong ngày thứ nhất, và 100 mg đến 200 mg trong những ngày sau. Liều dùng cho trẻ em cân nặng dưới 45 kg là 4,4 mg/kg trong ngày thứ nhất, sau đó giảm liều một cách tương ứng.

Liều dùng trong suy thận: Mặc dù doxycyclin cũng thải trừ qua thận, người suy thận thường không cần giảm liều vì doxycyclin còn thải trừ qua gan, đường mật và đường tiêu hóa.

Liều doxycyclin cho người lớn là 200 mg/ngày cho ngày đầu tiên, cứ 12 giờ một lần; tiếp theo là 100 mg/ngày, ngày một lần. Nếu bị nhiễm khuẩn nặng thì duy trì liều 200 mg/ngày trong quá trình điều trị.

Điều trị nhiễm khuẩn lậu không có biến chứng: Uống 100 mg ngày 2 lần trong 7 ngày; hoặc uống 1 lần 300 mg, sau đó 1 giờ uống thêm 1 liều 300 mg nữa.

Điều trị giang mai cho bệnh nhân dị ứng với penicilin: Uống 100 - 200 mg, ngày 2 lần trong ít nhất là 14 ngày. Với người đã mắc giang mai trên 1 năm: 100 mg ngày 2 lần trong 28 ngày.

Phòng bệnh do xoắn trùng (leptospirosis): Uống 200 mg tuần 1 lần trong thời gian ở vùng có nguy cơ (tới 21 ngày) và uống 200 mg khi rời khỏi vùng có nguy cơ.

Phòng sốt rét ở người lớn: Uống 100 mg, ngày một lần. Liệu pháp dự phòng bắt đầu 1 hoặc 2 ngày trước khi đến vùng sốt rét, tiếp tục uống hàng ngày, và 4 tuần sau khi rời vùng sốt rét. Ở vùng có nguy cơ cao hoặc vùng có sốt rét kháng nhiều thuốc: Uống 100 mg/ngày; có thể uống dự phòng tới 2 năm.

Phòng sốt rét ở trẻ em trên 8 tuổi: Uống 2 mg/kg/ngày (tối đa 100 mg/ngày); bắt đầu uống 1 - 2 ngày trước khi đi vào vùng có bệnh lưu hành, tiếp tục uống hàng ngày trong thời gian ở vùng đó và uống trong 4 tuần sau khi rời khỏi vùng có bệnh lưu hành.

Điều trị sốt rét do falciparum kháng cloroquin ở vùng không có dịch: Uống 3 mg/kg/ngày, uống 1 lần, trong 7 ngày phối hợp với quinin.

Điều trị brucella: Uống 100 mg/lần, ngày 2 lần, uống trong 6 tuần cùng với rifampin hoặc streptomycin.

Điều trị nha chu viêm: Uống 20 mg, ngày 2 lần, cách nhau 12 giờ (vào buổi sáng và buổi tối), uống 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn. Nếu dùng viên ngậm giải phóng chậm, liều dùng phụ thuộc vào tình trạng cụ thể (kích thước, dạng, số lượng ổ viêm).

Phòng bệnh than sau khi hít phải vi khuẩn than ở người mẫn cảm với penicilin hoặc ciprofloxacin: 100 mg, ngày 2 lần trong 60 ngày. Cần phải kết hợp với 1 hoặc 2 thuốc kháng khuẩn khác. Trẻ em dưới 8 tuổi và trẻ trên 8 tuổi nặng dưới 45 kg: 2,2 mg/kg cách 12 giờ một lần trong 60 ngày. Trẻ trên 8 tuổi nặng hơn 45 kg: liều như người lớn. *Điều trị viêm niệu đạo không do lậu*: Uống 100 mg/lần, ngày 2 lần trong 7 ngày.

Điều trị viêm nội mạc tử cung, viêm phần phụ, viêm phúc mạc: Tiêm tĩnh mạch 100 mg, ngày 2 lần cùng với cefoxitin (cứ mỗi 6 giờ lại uống 2 g) trong 4 ngày và tiêm thêm trên 48 giờ sau khi tình trạng được cải thiện. Sau đó tiếp tục uống 100 mg, ngày 2 lần để hoàn thành trị liệu 10 - 14 ngày.

Điều trị nhiễm Chlamydia không có biến chứng: Liều ở người lớn và trẻ trên 8 tuổi, nặng hơn 45 kg: Uống 100 mg, ngày 2 lần trong ít nhất là 7 ngày.

Điều trị bệnh Lyme (bệnh do xoắn khuẩn *Borrelia burgdorferi*), *bệnh sốt Q* (do *Coxiella burnetii*), bệnh tularemia (do *Pasteurella tularensis*): Uống 100 mg, ngày 2 lần trong 14 - 21 ngày.

Điều trị bệnh rickettsia: Uống 100 mg ngày 2 lần trong 7 - 14 ngày.

Điều trị chứng mũi đỏ: Uống 40 mg ngày 1 lần vào buổi sáng.

Làm xơ màng phổi trong tràn dịch màng phổi: Bơm tưới 500 mg, liều một lần trong 30 - 50 ml dung dịch nước muối đẳng trương hoặc nước vô khuẩn.

Tương tác thuốc

Thuốc kháng acid chứa nhôm, calci, hoặc magnesi làm giảm hấp thu doxycyclin.

Muối sắt và bismuth subsalicylat, có thể làm giảm sinh khả dụng của doxycyclin.

Barbiturat, phenytoin, và carbamazepin có thể làm giảm nửa đời của doxycyclin do làm tăng chuyển hóa.
Doxycyclin có thể làm giảm hấp thu calci, sắt, magnesi, kẽm và các acid amin.
Doxycyclin có thể làm tăng tác dụng của thuốc chống đông warfarin.
Carbamazepin làm tăng nhanh chuyển hóa của doxycyclin.
Doxycyclin có thể làm tăng nồng độ ciclosporin trong huyết tương.
Rifampicin làm giảm nồng độ doxycyclin trong huyết tương.
Doxycyclin có thể làm giảm tác dụng của thuốc tránh thai dạng uống, của vắc xin chống thương hàn, của penicilin.
Dùng đồng thời doxycyclin với methoxyfluran có thể gây độc nặng lên thận.
Tránh dùng doxycyclin với penicilin do có thể có tác dụng đối kháng nhau.
Không dùng đồng thời với các dẫn chất của acid retinoic.
Doxycyclin làm tăng độc tính của các thuốc chẹn thần kinh - cơ, các dẫn chất của acid retinoic, các thuốc kháng vitamin K.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản viên nén và nang doxycyclin hyclat và nang doxycyclin monohydrat trong lọ kín, tránh ánh sáng ở nhiệt độ không quá 30 ºC, tốt hơn là ở 15 - 30 ºC. Bảo quản nang giải phóng chậm chứa doxycyclin hyclat bao tan trong ruột ở 15 - 25 ºC. Sau khi pha với nước, dịch treo uống doxycyclin monohydrat ổn định trong 2 tuần ở nhiệt độ phòng có điều hòa. Dung dịch doxycyclin hyclat chứa 0,1 - 1 mg doxycyclin/ml ổn định trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng có điều hòa khi được pha bằng dịch truyền tĩnh mạch sau: natri clorid 0,9%, dextrose 5%, Ringer, dung dịch đường nghịch chuyển 10%. Dung dịch doxycyclin hyclat pha ở nồng độ 0,1 - 1 mg doxycyclin/ml bằng dung dịch tiêm Ringer lactat hoặc dextrose 0,5% trong Ringer lactat phải được tiêm truyền trong vòng 6 giờ để bảo đảm độ ổn định. Trong khi tiêm truyền, phải bảo vệ tất cả dung dịch doxycyclin hyclat tránh ánh sáng trực tiếp.

Thông tin qui chế
Doxycyclin hydroclorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013. Doxycyclin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Axodox; Cadidox; Cyclindox; Doxat 100; Doxicap; Doxyglobe; Doxyklear; Doxymark-100; Doxythepharm; Grodoxin; Mixylin; Naphadocin; pms-Doxyclin; Tedoxy; Umidox-100.

DOXYLAMIN SUCCINAT

Tên chung quốc tế: Doxylamine succinate.

Mã ATC: R06AA09.

Loại thuốc: Thuốc kháng histamin H_1 thế hệ thứ nhất (gây an thần, buồn ngủ).

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 25 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Doxylamin là một dẫn chất ethanolamin, thuộc nhóm kháng histamin H_1 thế hệ thứ nhất, an thần có tác dụng kháng muscarinic và gây buồn ngủ mạnh. Tác dụng của doxylamin do đối kháng cạnh tranh có hồi phục với histamin tại thụ thể H_1, làm giảm hoặc làm mất các tác dụng của histamin trên tế bào đích, không làm bất hoạt hoặc ngăn cản tổng hợp histamin, hoặc trong đa số trường hợp không ngăn cản giải phóng histamin. Thuốc không đối kháng tác dụng tăng tiết dịch tiêu hóa của histamin (tác dụng thông qua thụ thể H_2). Doxylamin đối kháng tác dụng của histamin trên cơ trơn hệ tiêu hóa, tử cung, khí phế quản, mạch máu lớn. Thuốc đối kháng tác dụng tăng tính thấm mao mạch và gây phù của histamin.
Dược động học
Sau khi uống doxylamin succinat liều đơn 25 mg, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt khoảng 100 nanogam/ml trong vòng 2 - 3 giờ. Tác dụng an thần xuất hiện sau khi uống khoảng 30 phút. Nửa đời bán thải của thuốc trên người khỏe mạnh khoảng 10 giờ.

Chỉ định
Viêm mũi dị ứng và các triệu chứng dị ứng khác do tăng giải phóng histamin như viêm da dị ứng, mày đay, viêm da tiếp xúc, viêm kết mạc dị ứng.
Hỗ trợ điều trị ngắn hạn chứng mất ngủ.
Phối hợp với các thuốc khác để điều trị các triệu chứng cảm lạnh.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với doxylamin hoặc với các thành phần của thuốc.
Trẻ em dưới 6 tuổi.

Thận trọng
Ức chế thần kinh trung ương là tác dụng thường gặp của các thuốc kháng histamin ở liều thường dùng, đặc biệt đối với dẫn xuất ethanolamin. Doxylamin khi dùng dưới dạng thuốc không kê đơn (tự điều trị) có thể gây ngủ gật. Những người làm công việc đòi hỏi sự tỉnh táo (ví dụ: Người vận hành máy móc, lái xe) cần được cảnh báo trước khi dùng thuốc. Đồ uống có chứa cồn có thể gia tăng tiềm lực ức chế thần kinh trung ương. Ở một số người, đặc biệt là trẻ em, thuốc kháng histamin có thể gây tác dụng kích thích nghịch thường bao gồm bồn chồn, mất ngủ, run cơ, hồi hộp, thậm chí co giật. Thuốc kháng histamin cũng có thể làm tăng nguy cơ co giật trên người bệnh bị tổn thương vỏ não và nên thận trọng khi dùng thuốc trên bệnh nhân động kinh.
Chưa có dữ liệu về tính an toàn và hiệu lực của doxylamin khi dùng để hỗ trợ điều trị chứng mất ngủ cho trẻ em dưới 12 tuổi. Hơn nữa, trẻ em dùng thuốc kháng histamin có xu hướng bị tác dụng kích thích thần kinh trung ương nghịch thường cao hơn người lớn chứ không phải tác dụng ức chế. Chỉ dùng thuốc cho trẻ em dưới sự giám sát của nhân viên y tế.
Đã có báo cáo quá liều và ngộ độc (kể cả tử vong) ở trẻ em dưới 2 tuổi khi dùng các dạng chế phẩm chứa thuốc kháng histamin (bao gồm cả doxylamin), thuốc giảm ho, long đờm và chống sung huyết mũi đơn độc hoặc phối hợp để điều trị các triệu chứng nhiễm khuẩn đường hô hấp trên. Do chưa có bằng chứng về hiệu lực và tính an toàn, không nên dùng các dạng chế phẩm không kê đơn chứa doxylamin để điều trị ho và cảm cho trẻ em dưới 6 tuổi.
Nên sử dụng thận trọng đối với người bị glôcôm góc hẹp, phì đại tuyến tiền liệt, hẹp môn vị, tắc nghẽn cổ bàng quang.

Thời kỳ mang thai
Cho đến nay, chưa rõ về độc tính gây quái thai của doxylamin. Người mang thai cần tham vấn ý kiến của cán bộ y tế để cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi dùng doxylamin trong thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú
Không nên dùng thuốc trong thời kỳ nuôi con bú do thuốc có thể ảnh hưởng đến tiết sữa và có thể phân bố vào sữa mẹ. Thuốc có nguy cơ gây các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên trẻ bú mẹ dùng thuốc. Cần cân nhắc dừng cho bú hoặc ngừng sử dụng doxylamin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Giống các thuốc kháng histamin thế hệ 1, ADR thường gặp: Ức chế thần kinh trung ương (từ buồn ngủ đến ngủ sâu), mệt mỏi, chóng mặt, mất phối hợp, đau đầu, sa sút tâm thần vận động, các tác dụng kháng muscarinic (như khô miệng, giảm tiết dịch tiêu hóa, nhìn mờ, tiểu khó hoặc bí tiểu, táo bón, tăng trào ngược dạ dày).
Ít gặp: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau thượng vị, kích thích thần kinh nghịch thường (khi dùng với liều cao, ở trẻ em hoặc người cao tuổi).

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Tránh dùng cho trẻ em và người cao tuổi vì dễ bị kích thích thần kinh nghịch thường. Buồn ngủ, chóng mặt có thể giảm sau vài ngày điều trị, hoặc thay thế bằng thuốc kháng histamin thế hệ 2.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng
Doxylamin succinat được dùng theo đường uống.
Liều lượng
Các tình trạng dị ứng và phối hợp với các thuốc khác để điều trị các triệu chứng cảm lạnh:
Liều thông thường cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi dạng thuốc không kê đơn: 7,5 - 12,5 mg/lần, dùng cách mỗi 4 đến 6 giờ, một ngày không quá 75 mg. Nếu dùng thuốc dưới sự giám sát của bác sĩ, có thể dùng liều lên tới 25 mg, cách mỗi 4 đến 6 giờ hoặc 2 mg/kg/ngày hoặc 60 mg/m^2/ngày, chia thành nhiều lần, một ngày không quá 150 mg.
Liều dùng cho trẻ em từ 6 đến 12 tuổi dạng thuốc không kê đơn: 3,75 - 6,25 mg/lần, dùng cách mỗi 4 đến 6 giờ, một ngày không quá 37,5 mg. Nếu dùng thuốc dưới sự giám sát của bác sĩ, có thể dùng liều lên tới 12,5 mg, cách mỗi 4 đến 6 giờ hoặc 2 mg/kg/ngày hoặc 60 mg/m^2/ngày, chia thành nhiều lần, một ngày không quá 75 mg.
Hỗ trợ điều trị ngắn hạn chứng mất ngủ:
Liều thông thường cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi dạng thuốc không kê đơn: 25 mg uống trước khi đi ngủ 30 phút. Cần đi khám bệnh nếu mất ngủ quá 2 tuần liên tiếp.

Tương tác thuốc
Tăng tác dụng và độc tính:
Có thể xuất hiện tác dụng hiệp đồng ức chế thần kinh trung ương khi phối hợp với các chất ức chế thần kinh trung ương khác như các barbiturat, benzodiazepin, opioid, thuốc chống loạn thần, rượu. Vì vậy, cần thận trọng khi dùng đồng thời doxylamin với thuốc ức chế thần kinh trung ương để tránh quá liều. Tránh sử dụng đồ uống có chứa cồn trong thời gian dùng thuốc.
Khi dùng đồng thời với thuốc kháng muscarinic có thể gây tác dụng kháng muscarinic hiệp đồng ở cả trung ương và ngoại vi, có thể gây tác dụng không mong muốn nặng.
Thuốc ức chế MAO, clozapin có thể làm tăng tác dụng kháng muscarinic.
Giảm tác dụng:
Thuốc tránh thai phối hợp không làm thay đổi dược động học của doxylamin khi dùng liều đơn. Khi sử dụng đồng thời doxylamin và thuốc tránh thai phối hợp, đã có một số trường hợp mất tác dụng tránh thai.
Betahistin đối kháng tác dụng của thuốc kháng histamin.

Độ ổn định và bảo quản
Thuốc được bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Không có mối tương quan giữa lượng thuốc đã uống hoặc nồng độ thuốc trong huyết tương với tần suất và mức độ của triệu chứng quá liều.
Triệu chứng thường gặp nhất là mất ý thức. Có thể gặp biểu hiện loạn thần, động kinh và các triệu chứng kháng muscarinic như nhịp tim nhanh, giãn đồng tử. Một số trường hợp có myoglobin niệu kịch phát, tăng creatinin kinase và myoglobin niệu gợi ý khả năng doxylamin có độc tính trực tiếp lên cơ vân.
Xử trí quá liều thuốc kháng histanmin bao gồm điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ chức năng sống, nếu cần. Có thể gây nôn, áp dụng biện pháp rửa dạ dày hoặc dùng than hoạt nếu thời gian uống thuốc chưa lâu và người bệnh còn tỉnh. Nếu cần, có thể dùng thuốc gây tăng huyết áp như noradrenalin hoặc phenylephrin. Không nên dùng adrenalin vì adrenalin có khả năng gây hạ áp. Không nên dùng thuốc kích thích thần kinh trung ương vì có thể gây co giật. Dùng physostigmin để làm mất tác dụng kháng cholinergic trên thần kinh trung ương. Nếu co giật không đáp ứng với physostigmin, có thể truyền tĩnh mạch diazepam để kiểm soát.

ECONAZOL

Tên chung quốc tế: Econazole.

Mã ATC: D01AC03, G01AF05

Loại thuốc: Thuốc chống nấm dùng tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng
Econazol thường dùng dưới dạng econazol nitrat. Kem 1%; thuốc nước bôi ngoài 1% (lọ 30 ml); bột phun 1%; viên đặt âm đạo 150 mg. Kem phối hợp: Econazol nitrat 1% và hydrocortison 1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Econazol là một thuốc chống nấm tổng hợp (dẫn xuất imidazol) thường có tác dụng kìm nấm nhưng có thể diệt nấm ở nồng độ cao hoặc nấm nhạy cảm mạnh với thuốc. Thuốc có cấu tạo tương tự clotrimazol, ketoconazol, miconazol. Cơ chế tác dụng của econazol chưa được biết đầy đủ. Giống như một số dẫn chất imidazol khác, econazol có tác dụng kháng nấm và vi khuẩn do làm tăng tính thấm của màng tế bào và ngăn cản tác dụng của các enzym trong nấm hoặc vi khuẩn. Thuốc ức chế quá trình khử methyl C-14 của các sterol, gây ức chế sinh tổng hợp ergosterol hoặc các sterol khác, làm biến đổi tính thấm của màng tế bào nấm. Thuốc cũng gây cản trở tổng hợp protein, RNA và chuyển hóa lipid của nấm. Ở nồng độ cao, thuốc có thể làm tan rã hoàn toàn các cơ quan trong tế bào nấm.
Econazol có phổ kháng nấm rộng: *In vitro*, econazol có tác dụng đối với các nấm da *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton tonsurans, Microsporum canis, Microsporum audouini, Microsporum gypseum, Epidermophyton floccosum*, *Candida albicans* và các loài *Candida* khác, *Pityrosporon orbiculare* (*Malassezia furfur*). Thuốc cũng có tác dụng *in vitro* trên *S. aureus*, *S. epidermitis*, *P. pyogenes* và *Corynebacterium diphtheria* và *in vitro* trên *Trichomonas vaginalis*.
Kháng chéo có thể xảy ra giữa các thuốc chống nấm thuộc dẫn xuất imidazol (như clotrimazol, miconazol).
Dược động học
Econazol nitrat hấp thu qua da nhanh nhưng rất ít khi bôi thuốc trên da lành. Thuốc thấm vào lớp sừng cao nhất (1 070 - 1 410 microgam/cm^3) nồng độ thuốc ở biểu bì thấp hơn (0,95 - 20,6 microgam/cm^3), nhưng vẫn vượt xa nồng độ tối thiểu ức chế đối với các nấm da. Nồng độ ức chế của thuốc cũng đạt được ở sâu vùng giữa da. Không biết econazol bôi ngoài da có vào sữa hay không. Thuốc đã vào sữa khi cho chuột uống.

Đào thải: Chưa biết đầy đủ về chuyển hóa và đào thải của econazol nitrat. Sau khi bôi kem lên da lành, dưới 1% liều bôi được thải trừ qua nước tiểu và phân. Đa số lượng thuốc hấp thu toàn thân được thải qua nước tiểu trong vòng 24 giờ.

Chỉ định

Econazol không dùng để điều trị nấm toàn thân, mà chỉ dùng tại chỗ (da, âm đạo).

Điều trị các bệnh nấm ngoài da (chân, bẹn, thân, đùi, râu), lang ben, nấm loang.

Các bệnh nấm da do *Candida albicans*.

Viêm âm hộ, âm đạo, viêm bao quy đầu do nấm *Candida*.

Bệnh nấm ở tai (tai ngoài, ống tai).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với các chế phẩm là dẫn chất imidazol. Không bôi thuốc dạng kem 1% vào mắt hoặc trong âm đạo.

Thận trọng

Ngừng thuốc khi có mẫn cảm hoặc kích ứng hóa học.

Kem econazol chỉ dùng cho nhiễm *Candida*, nếu nghi ngờ do một bệnh lây qua đường tình dục nào khác, nên đi khám bác sĩ.

Trong điều trị viêm âm hộ, âm đạo, nên đi khám lại nếu có các biểu hiện sau đây:

Sau 7 ngày điều trị, các triệu chứng không thuyên giảm.

Sau 4 tuần điều trị, các triệu chứng lại tái phát.

Trong vòng 6 tháng, có từ 2 lần trở lên bị tái phát.

Không nên tự ý dùng thuốc khi có các triệu chứng: Chảy máu bất thường ở âm đạo; có khí hư lẫn máu; đau, loét hoặc phồng rộp ở âm hộ hoặc âm đạo; đau bụng dưới hoặc đái khó.

Tránh bôi thuốc lên mắt. Cần tuân thủ đầy đủ liều dùng một đợt điều trị. Cẩn thận khi có viêm da chàm hóa.

Tránh để econazol tiếp xúc với dụng cụ tránh thai bằng cao su, vì thuốc làm hỏng cao su.

Thời kỳ mang thai

Thực nghiệm ở động vật, econazol không gây quái thai, nhưng với liều cao, thuốc gây hại cho thai. Ở người, chưa có bằng chứng tác dụng của econazol đến thai. Tuy nhiên, cũng như các imidazol chống nấm khác, thuốc chỉ được dùng nếu thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có số liệu về econazol có bài tiết vào sữa ở người hay không. Thực nghiệm ở chuột, econazol phân bố vào sữa khi dùng liều cao. Thận trọng dùng thuốc đối với người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Phản ứng tại chỗ: Nóng, rát bỏng, đỏ, ngứa, viêm da tiếp xúc, kích ứng nhẹ ngay sau khi bôi.

Liều lượng và cách dùng

Econazol nitrat được dùng dưới dạng kem, thuốc nước bôi ngoài, bột xịt, dung dịch dùng ngoài để điều trị nấm da do *Candida*, lang ben, bôi ngày 1 - 3 lần, đợt điều trị từ 2 đến 4 tuần đến khi vết tổn thương trên da lành hẳn.

Dạng kem: Bôi lên vùng tổn thương và xát nhẹ. Không bôi kem 1% lên mắt hoặc dùng trong âm đạo.

Nấm ở da (thân, đùi, chân), nấm loang: Người lớn và trẻ em bôi ngày 1 lần, dùng trong 2 tuần, riêng nấm da chân dùng trong 1 tháng. Có thể điều trị dài ngày hơn, nếu cần. Bệnh thường đỡ trong vòng 1 - 2 tuần đầu điều trị. Nếu không đỡ sau thời gian đó, phải đánh giá lại chẩn đoán.

Nấm loang (vảy phấn) hay lang ben: Kem 1% bôi ngày 1 lần, trong 2 tuần. Bệnh thường khỏi, có thể ngừng thuốc. Nếu không đỡ xem lại chẩn đoán.

Nấm *Candida* ở da: Bôi kem 2 lần mỗi ngày, vào buổi sáng và buổi tối. Thời gian điều trị thông thường là 2 tuần, đôi khi tới 6 tuần. Nếu không đỡ xem lại chẩn đoán.

Nấm *Candida* âm đạo: Viên đặt âm đạo 150 mg, ngày 1 lần vào lúc đi ngủ, dùng 3 ngày liền, hoặc dùng một liều duy nhất loại viên đặt âm đạo có tác dụng kéo dài 150 mg. Có thể lặp lại nếu cần. Thuốc có hiệu quả trong liệu trình từ 3 - 14 ngày.

Kem 1% cũng được dùng bôi cho bộ phận sinh dục nam. Điều trị phải đủ 14 ngày, mặc dù các triệu chứng ngứa đã hết, điều trị luôn cho cả vợ chồng.

Tương tác thuốc

Corticosteroid: *In vitro*, corticosteroid (hydrocortison, triamcinolon acetonid) ức chế hoạt tính kháng nấm của econazol nitrat đối với *Saccharomyces cerevisiae* và *Candida albicans* tùy theo nồng độ, nhưng không có tác dụng đối với hoạt tính kháng khuẩn của econazol nitrat đối với *Staphylococcus*. Khi nồng độ tính theo trọng lượng của corticosteroid bằng hoặc lớn hơn nồng độ của econazol nitrat, hoạt tính kháng nấm bị ức chế mạnh; nhưng khi nồng độ corticosteroid chỉ bằng 1/10 nồng độ econazol nitrat, hoạt tính kháng nấm không bị ảnh hưởng. Nghiên cứu trên da lành ở người cho thấy nồng độ econazol nitrat (tính theo nồng độ mol) cao hơn 10 lần không làm thay đổi nhiều hiện tượng làm sạch bệnh khi bôi tại chỗ triamcinolon acetonid, điều này cho thấy thuốc kháng nấm không làm thay đổi hoạt tính của corticosteroid.

Nên tránh sử dụng xà phòng có pH acid (pH acid làm tăng nhanh phát triển nấm *Candida*).

Độ ổn định và bảo quản

Econazol có thể phá hủy cao su. Thuốc kem phải bảo quản ở 20 - 25 °C. Viên đặt âm đạo được bảo quản chỗ mát.

Quá liều và xử trí

Thuốc được dùng ngoài, chưa thấy có số liệu báo cáo về quá liều. Nhưng nếu nhầm lẫn uống phải liều cao, cần xử trí rửa dạ dày ngay.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Ecozole; Gynopazaryl Depot; Gyno-pevaryl depot; Lyhynax; Merusil; Predegyl; Stazol Vag. Supp.; Vogyno.

EFAVIRENZ

Tên chung quốc tế: Efavirenz.

Mã ATC: J05AG03.

Loại thuốc: Thuốc ức chế enzym phiên mã ngược, thuốc không nucleosid kháng retrovirus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 50 mg, 100 mg, 200 mg.

Viên nén bao phim: 600 mg.

Sirô uống: Lọ 30 mg/ml.

Viên nén bao phim kết hợp: 600 mg efavirenz, 300 mg tenofovir disoproxil fumarat, 200 mg emtricitabin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Efavirenz thuộc nhóm không nucleosid, có tác dụng ức chế không cạnh tranh (không gắn trực tiếp vào vị trí xúc tác của enzym) nhưng đặc hiệu lên enzym phiên mã ngược của HIV-1, do đó ức chế sự

nhân lên của HIV-1. Thuốc không gắn được vào enzym phiên mã ngược của HIV-2, nên không có tác dụng trên HIV-2. Efavirenz không ảnh hưởng lên hoạt tính của ADN polymerase alpha, beta, gamma, delta ở tế bào người bình thường nên không có tác dụng độc tế bào. Trên HIV-1, efavirenz có tác dụng hiệp đồng với các nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (didanosin, zalbitacin, zidovudin), với thuốc ức chế protease của HIV như indinavir.

Người ta đã thấy có sự kháng efavirenz trong một thời gian ngắn khi dùng đơn trị liệu. Do đó efavirenz không được dùng là thuốc duy nhất trong điều trị hoặc thêm vào một liệu pháp đã thất bại. Cơ chế kháng thuốc efavirenz của HIV còn chưa được biết hết nhưng sự đột biến enzym phiên mã ngược của HIV có vai trò quan trọng. Cũng như một số thuốc không nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (ví dụ, delavirdin, nevirapin), efavirenz thường gây các đột biến ở các vùng có chứa acid amin ở các vị trí 98 - 108 và 179 - 190 trên enzym phiên mã ngược. Efavirenz kháng chéo với các thuốc kháng virus thuộc nhóm không nucleosid như nevirapin, delavirdin nên khi điều trị bằng efavirenz thất bại thì không nên thay thế bằng nevirapin. Ở bệnh nhân kháng efavirenz khi dùng efavirenz kết hợp với các thuốc kháng virus khác (như indinavir hoặc zidovudin và lamivudin), người ta đã thấy các đột biến K103N, V108I, Y188L, G190S, K103N/V108I, K100I/K103N hoặc K103N/G190S. Ngoài ra còn có các đột biến acid amin ở các vị trí 98, 101, 106 và 225. Đột biến acid amin ở vị trí 103 (tức là K103N) là hay gặp nhất.

Dược động học:

Efavirenz được hấp thu ở ống tiêu hoá, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 5 giờ ở người bình thường sau khi uống một liều duy nhất từ 100 - 1 600 mg. Hấp thu thuốc sẽ kém hơn khi liều cao hơn 1 600 mg. Ở người bị nhiễm HIV, uống thuốc hàng ngày trong nhiều ngày, nồng độ đỉnh trong huyết tương cũng đạt được 3 - 5 giờ sau mỗi lần uống và nồng độ thuốc trong huyết tương đạt mức ổn định sau 6 - 7 ngày uống thuốc liên tục. Sinh khả dụng tăng nếu uống thuốc sau bữa ăn giàu chất béo. Efavirenz có thể uống cùng hoặc ngoài bữa ăn, tuy nhiên không nên uống cùng bữa ăn giàu mỡ. Có tới 99,5 - 99,75% thuốc gắn vào protein huyết tương. Thuốc đi qua hàng rào máu - não và có trong dịch não - tủy; nồng độ thuốc trong dịch não - tủy sau khi dùng efavirenz liều 200 - 600 mg ngày một lần trong hơn 1 tháng là 0,26 - 1,19% nồng độ thuốc trong huyết tương, tức là gấp 3 lần lượng thuốc tự do trong huyết tương. Thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi các isoenzym CYP3A4 và CYP2B6 của cytochrom P_{450} thành dạng không có tác dụng. Efavirenz hoạt hóa các enzym của cytochrom P_{450} và tự làm tăng chuyển hóa; nửa đời đào thải cuối cùng là 40 - 55 giờ sau khi uống liều 200 - 400 mg/ngày trong 10 ngày; là 52 - 76 giờ sau khi uống một liều duy nhất. Nửa đời đào thải cuối cùng kéo dài hơn ở người bị bệnh gan mạn tính và suy thận giai đoạn cuối. Khoảng 14 - 34% liều dùng được đào thải theo nước tiểu chủ yếu dưới dạng chuyển hóa, 16 - 61% được đào thải theo phân chủ yếu dưới dạng thuốc không bị thay đổi. Thuốc ít có khả năng bị loại khỏi cơ thể bằng chạy thận nhân tạo hoặc thẩm tách màng bụng vì thuốc gắn nhiều vào protein và chỉ dưới 1% thuốc được đào thải trong nước tiểu dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Dùng phối hợp với các thuốc chống retrovirus khác trong điều trị nhiễm HIV-1.

Phòng ngừa sau phơi nhiễm HIV do nghề nghiệp (dùng kết hợp với 2 nucleosid khác).

Phòng ngừa sau phơi nhiễm HIV không do nghề nghiệp (dùng kết hợp với 2 nucleosid khác).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc hoặc với một thành phần nào đó có trong chế phẩm thuốc.

Suy gan nặng.

Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Thuốc có thể gây chóng mặt, buồn ngủ. Thận trọng đối với người vận hành máy, lái xe.

Theo dõi enzym gan ở người bệnh bị bệnh gan nhẹ và vừa. Nếu ALT máu tăng cao hơn 3 lần so với bình thường thì phải tạm ngừng thuốc để theo dõi chức năng gan.

Thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh có tiền sử co giật, động kinh hoặc rối loạn tâm thần, nghiện ma túy.

Theo dõi cholesterol và triglycerid huyết trong quá trình điều trị.

Efavirenz cho kết quả dương tính giả với một số test phát hiện cannabinoid trong nước tiểu.

Phải ngừng thuốc khi thấy phát ban nặng kèm theo nốt phỏng nước, da bong, tổn thương niêm mạc hoặc sốt.

Do kinh nghiệm sử dụng còn ít, hơn nữa người cao tuổi thường có chức năng gan, thận, tim giảm nên cần thận trọng khi dùng thuốc cho người cao tuổi.

Efavirenz không có tác dụng chống lây nhiễm virus HIV từ người có HIV sang người khác. Bởi vậy người bệnh được điều trị bằng efavirenz vẫn phải áp dụng các biện pháp thích hợp để tránh lây nhiễm virus sang người khác (không cho máu, dùng bao cao su…).

Thời kỳ mang thai

Efavirenz gây quái thai và gây ung thư trên động vật. Tránh dùng efavirenz cho phụ nữ mang thai vì có thể gây quái thai; nếu buộc phải dùng vì lợi ích cho người mẹ thì phải nói rõ nguy cơ lên thai nhi cho người mẹ biết. Không dùng thuốc cho phụ nữ ở tuổi sinh đẻ cho tới khi chắc chắn là không mang thai và phải hướng dẫn người bệnh dùng các biện pháp ngừa thai chắc chắn, không dùng thuốc tránh thai uống.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc được bài tiết vào sữa chuột nhưng chưa rõ có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Phụ nữ dùng thuốc nên ngừng cho con bú. Dù sao, phụ nữ có HIV cũng không nên cho con bú để tránh lây nhiễm từ mẹ sang con.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Toàn thân: Sốt.

Thần kinh - tâm thần: Trầm cảm, chóng mặt, nhức đầu, mất ngủ hoặc buồn ngủ, kém tập trung, hay mơ, co giật, lo âu, đau. Có tới 50% số trường hợp bị rối loạn thần kinh - tâm thần khi được điều trị ban đầu.

Da: Ngứa, phát ban, hồng ban đa dạng.

Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, trướng bụng, khó tiêu.

Nội tiết - chuyển hóa: HDL tăng, cholesterol toàn phần tăng, triglycerid tăng.

Hô hấp: Ho.

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

TKTW: Kém tập trung, buồn ngủ, mệt mỏi, giấc mơ bất thường, bồn chồn, hoang tưởng.

Nội tiết - chuyển hóa: Glucose huyết tăng.

Tiêu hóa: Khó tiêu, đau bụng, amylase tăng, viêm tụy.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính.

Gan: Transaminase tăng (nhất là ở người bệnh bị viêm gan virus).

Ít gặp, ADR < 1/100

Thị giác: Rối loạn thị giác (song thị)

Toàn thân: Phản ứng dị ứng, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng phục hồi miễn dịch, phù chi trên, chi dưới, rối loạn phân bố mỡ, vú to.
Thần kinh - tâm thần: Viêm thần kinh ngoại biên, rối loạn điều hòa vận động, rối loạn thăng bằng, đau nửa đầu, ù tai, chóng mặt, nhức đầu, loạn cảm, ngất, ảo giác, có hành vi bất thường, phản ứng hung hãn, nói khó, lú lẫn, ý tưởng tự sát, loạn thần.
Cơ - xương: Đau cơ, bệnh về cơ, đau khớp.
Tiêu hóa: Kém hấp thu, suy gan, viêm gan.
Tụy: Viêm tụy (amylase máu tăng).
Hô hấp: Khó thở.
Da: Viêm da (mẫn cảm với ánh sáng).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hiện tượng phát ban ngoài da thường xuất hiện trong 2 tuần đầu tiên điều trị. Tần suất bị phát ban và mức độ nặng không liên quan đến liều dùng. Phải ngừng thuốc khi thấy phát ban nặng kèm theo nốt phỏng nước, da bong, tổn thương niêm mạc hoặc sốt. Các phát ban ngoài da nhẹ hoặc vừa có thể tự hết ở đa số người bệnh trong vòng 1 tháng mặc dù vẫn tiếp tục điều trị bằng efavirenz. Phát ban ở người lớn trung bình 16 ngày. Điều trị bằng thuốc kháng histamin, corticosteroid có thể làm nhẹ các triệu chứng và rút ngắn thời gian bị phát ban. Với trẻ em nên dùng thuốc kháng histamin để phòng ngừa phát ban vì tỷ lệ bị phát ban ở trẻ em cao. Có thể cân nhắc dùng kháng histamin và/hoặc corticosteroid khi dùng lại efavirenz cho người phải tạm ngừng vì phát ban.
52% người bệnh điều trị bằng efavirenz đã được thông báo có các triệu chứng về tâm - thần kinh, trong số đó có 2,6 % phải ngừng thuốc vì biểu hiện nặng. Các triệu chứng tâm - thần kinh thường xuất hiện trong vòng 1 - 2 ngày đầu điều trị và thường hết sau 2 - 4 tuần điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Efavirenz được dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác theo các phác đồ điều trị nhiễm HIV-1. Cần thay đổi phác đồ nếu cần thiết.
Thuốc dùng theo đường uống vào lúc đói. Thuốc có vị cay. Tránh uống thuốc vào bữa ăn có nhiều chất béo (lipid) vì làm tăng hấp thu thuốc. Trong 2 - 4 tuần đầu, nên uống thuốc trước lúc đi ngủ để thuốc được dung nạp tốt hơn, giảm thiểu các tai biến trên hệ TKTW (chóng mặt, mất ngủ, mất tập trung, ngủ gà, ác mộng). Nếu không thấy có ADR trên hệ TKTW, có thể uống vào một thời điểm thuận lợi trong ngày đối với người bệnh.
Nếu người bệnh không nuốt được cả viên, có thể mở viên nang cho vào thức ăn lỏng rồi uống. Không được bẻ viên nén. Uống viên kết hợp efavirenz, tenofovir disoproxil fumarat và emtricitabin lúc đói, tốt nhất là vào lúc đi ngủ để giảm thiểu ADR lên hệ thần kinh. Nếu đang dùng chế phẩm chỉ có efavirenz thì không được uống các chế phẩm khác có chứa efavirenz. Efavirenz được sử dụng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác nên phải theo dõi liên tục bệnh nhân để đánh giá độc tính và tiến triển bệnh và điều chỉnh phác đồ điều trị nếu cần.
Phải uống thuốc đúng giờ, nếu quên uống thuốc đúng giờ thì uống ngay khi nhớ ra. Nếu đã sát với giờ uống lần sau thì bỏ qua liều bị quên. Không uống chập hai liều một lúc.
Điều trị nhiễm HIV:
Kết hợp efavirenz với 2 thuốc thuộc nhóm nucleosid: stavudin (d4T), lamivudin (3TC) efavirenz (EFV) hoặc zidovudin (ZDV) + 3TC+ EFV
Liều người lớn và vị thành niên nặng ≤ 40 kg: 600 mg (viên nang hoặc viên nén), ngày một lần hoặc 720 mg (thuốc nước để uống), ngày một lần. Nếu dùng đồng thời với voriconazol thì liều khuyên dùng là: voriconazol 400 mg, 12 giờ 1 lần; efavirenz (viên nang) 300 mg, ngày 1 lần. Nếu dùng viên kết hợp chứa efavirenz (600 mg), tenofovir disoproxil fumarat (300 mg) và emtricitabin (200 mg) thì uống 1 viên/ngày.
Liều cho trẻ em từ 3 tuổi trở lên dựa theo cân nặng (10 - < 40 kg) như sau:

Cân nặng (kg)	Thuốc viên	Sirô (30 mg/ml)
10 - dưới 15 kg	200 mg; ngày 1 lần.	270 mg/ngày (9 ml); ngày 1 lần
15 - dưới 20 kg	250 mg; ngày 1 lần	300 mg/ngày (10 ml); ngày 1 lần
20 - dưới 25 kg	300 mg; ngày 1 lần	360 mg/ngày (12 ml); ngày 1 lần
25 - dưới 32,5 kg	350 mg; ngày 1 lần	450 mg/ngày (15 ml); ngày 1 lần
32,5 - dưới 40 kg	400 mg; ngày 1 lần	510 mg/ngày (17 ml); ngày 1 lần
≥ 40 kg	600 mg; ngày 1 lần vào buổi tối	750 mg/ngày (25 ml); ngày 1 lần vào buổi tối

Không có đủ dữ liệu ở trẻ em dưới 3 tuổi và ở trẻ nặng dưới 10 kg.
Phòng ngừa sau phơi nhiễm do nghề nghiệp: Uống 600 mg, ngày 1 lần vào buổi tối trước khi đi ngủ, dùng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác (thường với 2 thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược). Phải dùng sớm trong vòng vài giờ sau khi bị phơi nhiễm và dùng trong 4 tuần.
Phòng ngừa sau phơi nhiễm không do nghề nghiệp: Uống 600 mg, ngày 1 lần vào buổi tối trước khi đi ngủ, dùng kết hợp với 2 thuốc kháng retrovirus khác. Phải dùng sớm trong vòng 72 giờ sau khi bị phơi nhiễm và dùng trong 28 ngày.
Người cao tuổi: Chưa được nghiên cứu. Phải theo dõi cẩn thận và thận trọng khi dùng thuốc.
Suy thận: Tuy tác dụng dược động học chưa được nghiên cứu, nhưng chỉ có một lượng rất ít (< 1% liều) đào thải dưới dạng không đổi qua nước tiểu, nên ít tác dụng đến đào thải. Cần theo dõi thận trọng khi dùng thuốc. Có thể dùng viên kết hợp chứa efavirenz, tenofovir disoproxil fumarat và emtricitabin cho người lớn có Cl_{cr} ≥ 50 ml/phút nhưng không được dùng cho người có Cl_{cr} < 50 ml/phút.
Suy gan: Thuốc được chuyển hóa chủ yếu ở gan nên phải thận trọng khi dùng cho người bị suy chức năng gan. Với người bị suy gan nhẹ và vừa: dùng liều thông thường được khuyến cáo, nhưng phải theo dõi ADR liên quan đến liều.
Nếu dùng đồng thời với rifampin: Tăng liều efavirirenz lên 800 mg, ngày dùng 1 lần.
Chú ý: Sinh khả dụng của dạng thuốc nước thấp hơn của dạng thuốc viên, bởi vậy phải dùng liều cao hơn nếu dùng dạng thuốc nước.

Tương tác thuốc

Efavirenz có thể cạnh tranh với các thuốc cũng bị chuyển hóa bởi các isoenzym của cytochrom P_{450} trong đó có CYP3A4 và do đó có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương và độc tính của efavirenz và của các thuốc này.
Các thuốc kích thích enzym cytochrom P_{450} làm giảm nồng độ của efavirenz trong máu. Efavirenz lại hoạt động như một chất kích thích enzym và làm giảm nồng độ của các thuốc khác.
Không dùng kết hợp efavirenz với cisaprid, astemizol các alkaloid cựa lúa mạch, midazolam, pimozid, cây nọc sởi (*Hypericum perforatum*), triazolam vì efavirenz ức chế chuyển hóa và làm tăng nồng độ huyết tương của các thuốc này và làm tăng nguy cơ mắc ADR nặng và nguy hiểm như loạn nhịp tim, độc thần kinh… hoặc virus không đáp ứng với thuốc.
Các thuốc chống nấm:
Không dùng kết hợp efavirenz liều khuyên dùng với voriconazol liều khuyên dùng vì làm giảm nồng độ voriconazol tới 61 - 77% (giảm tác dụng của thuốc chống nấm) và làm tăng nồng độ efavirenz

tới 38% (tăng nguy cơ mắc ADR của efavirenz). Nếu phải dùng kết hợp thì phải điều chỉnh liều. Nhà sản xuất khuyên nên tăng liều duy trì của voriconazol lên 400 mg/12 giờ và giảm liều efavirenz còn 300 mg/ngày (phải dùng viên nang 300 mg; không được bẻ đôi viên nén 600 mg).

Efavirenz dùng đồng thời với itraconazol và posaconazol làm giảm đáng kể nồng độ huyết tương và AUC của itraconazol và posaconazol. Nên chọn thuốc chống nấm khác; nếu dùng thì phải theo dõi nồng độ itraconazol và posaconazol.

Các thuốc chống mycobacterium:

Rifabutin: Efavirenz làm giảm nồng độ huyết tương của rifabutin và chất chuyển hóa có tác dụng của rifabutin. Cần tăng liều rifabutin lên 450 - 600 mg, ngày 1 lần hoặc 600 mg, tuần 3 lần ở bệnh nhân dùng efavirenz mà phác đồ điều trị không có thuốc ức chế protease.

Rifampin: Làm giảm nồng độ huyết thanh của efavirenz. Có chuyên gia khuyên nếu dùng đồng thời với bệnh nhân < 60 kg nên dùng efavirenz 600 mg, ngày 1 lần hoặc 800 mg, ngày 1 lần.

Rifapentin: Không nên dùng đồng thời với efavirenz vì có tỷ lệ lao tái phát cao. Nên chọn thuốc kháng mycobacterium khác.

Maravioc: Efavirenz dùng đồng thời làm giảm đáng kể nồng độ huyết tương của maravioc. Nếu dùng đồng thời thì liều maravioc được khuyên dùng là 600 mg, ngày 2 lần. Nếu dùng maravioc với efavirenz và lopinavir/ritonavir hoặc saquinavir được tăng cường bởi ritonavir thì liều maravioc là 150 mg, ngày 2 lần.

Các thuốc ức chế protease:

Atanazavir: Efavirenz làm giảm mạnh nồng độ và AUC của atanazavir. Liều khuyên dùng cho người lớn chưa từng dùng thuốc là atanazavir 400 mg, ritonavir 100 mg, ngày 1 lần uống cùng bữa ăn, efavirenz 600 mg ngày 1 lần uống lúc đói. Không bao giờ được dùng atanazavir cùng với efavirenz nếu không có ritonavir liều thấp để làm tăng nồng độ của thuốc ức chế protease. Không dùng đồng thời atanazavir và efavirenz ở người đã từng được điều trị bằng thuốc kháng retrovirus trước đó.

Darunavir: Dùng đồng thời efavirenz và darunavir được tăng cường bởi ritonavir làm tăng AUC của efavirenz và làm giảm AUC của darunavir. Cần thận trọng và theo dõi cẩn thận nồng độ huyết tương của các thuốc.

Fosamprenavir: Dùng đồng thời efavirenz và fosamprenavir làm giảm nồng độ amprenavir (chất chuyển hóa có hoạt tính của posamprenavir). Nếu dùng đồng thời với fosamprenavir tăng cường bởi ritonavir thì liều fosamprenavir là 1,4 g, ngày 1 lần cùng với ritonavir 300 mg, ngày 1 lần; hoặc fosamprenavir 700 mg, ngày 2 lần và ritonaivir 100 mg, ngày 2 lần.

Indinavir: Dùng đồng thời efavirenz và indinavir làm giảm nồng độ của indinavir. Có thể tăng liều indinavir lên 1 g mỗi 8 giờ hoặc có thể dùng indinavir được tăng cường bởi ritonavir kết hợp với liều efavirenz thường dùng.

Lopinavir: Nhà sản xuất khuyên cần chỉnh liều lopinavir/ritonavir khi dùng đồng thời với efavirenz; liều phụ thuộc vào dạng chế phẩm lopinavir/ritonavir.

Nelfinavir: Dùng đồng thời efavirenz và nelfinavir làm tăng nồng độ và AUC của nelfinavir và làm giảm nồng độ và AUC của chất chuyển hóa chính của nelfinavir; nồng độ của efavirenz không bị thay đổi. Không cần chỉnh liều.

Ritonavir: Dùng đồng thời efavirenz và ritonavir làm tăng AUC của cả 2 thuốc, làm tăng tỷ lệ bị ADR và rối loạn kết quả xét nghiệm. Nếu dùng đồng thời phải theo dõi các enzym gan.

Saquinavir: Dùng đồng thời efavirenz và saquinavir làm giảm đáng kể nồng độ và AUC của saquinavir. Không sử dụng saquinavir là thuốc ức chế protease duy nhất trong phác đồ có efavirenz. Saquinavir (100 mg, ngày 2 lần) được tăng cường bởi ritonavir (100 mg, ngày 2 lần) có thể dùng đồng thời với efavirenz.

Tipranavir: Dùng đồng thời efavirenz và tipranavir làm giảm nồng độ và AUC của tipranavir. Tuy nhiên, nếu dùng efavirenz 600 mg, ngày 1 lần và tipranavir liều cao hơn (750 mg, ritonavir 200 mg, ngày 2 lần) thì không ảnh hưởng lên dược động học của tipranavir. Không cần chỉnh liều nếu dùng đồng thời.

Các thuốc không phải nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược:

Etravirin: Dùng đồng thời efavirenz và etravirin làm giảm nồng độ etravirin. Không kết hợp 2 thuốc này.

Nevirapin: Dùng đồng thời efavirenz và nevirapin làm giảm nồng độ efavirenz. Không dùng đồng thời 2 thuốc này.

Các thuốc nucleosid và nucleorid ức chế enzym phiên mã ngược:

Zidovudin, lamivudin, tenofovir và efavirenz dùng đồng thời không ảnh hưởng lên dược động học của nhau. Không cần phải chỉnh liều.

Abacavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir, zidovudin có cộng tác dụng với efavirenz lên HIV-1.

Kháng sinh macrolid:

Efavirenz làm giảm nồng độ và AUC của clarithromycin. Nên chọn thuốc khác thay thế clarithromycin (như azithromycin) vì tỷ lệ bị nổi mẩn cao.

Không có thay đổi dược động học có ý nghĩa lâm sàng khi dùng đồng thời azithromycin và efavirenz. Không cần chỉnh liều.

Thuốc tim mạch:

Các thuốc làm hạ lipid huyết: Nồng độ huyết tương của atorvastatin, pravastatin, simvastatin bị giảm khi dùng đồng thời với efavirenz. Phải chỉnh liều thuốc hạ lipid máu tùy theo đáp ứng ở từng người.

Thuốc chẹn kênh calci: Dùng đồng thời efavirenz và diltiazem làm giảm nồng độ của diltiazem và làm tăng nhẹ nồng độ của efavirenz. Nếu dùng đồng thời thì cần chỉnh liều diltiazem theo đáp ứng lâm sàng và không cần chỉnh liều efavirenz. Các thuốc là cơ chất của isoenzym 3A4 (CYP3A4) của cytochrom P_{450} như felodipin, nicardipin, nifedipin, verapamil cũng bị giảm nồng độ khi dùng đồng thời với efavirenz, do đó cần chỉnh liều các thuốc này theo đáp ứng lâm sàng. Không dùng đồng thời efavirenz và bepridil.

Các thuốc ảnh hưởng lên hệ TKTW:

Opiat và thuốc tương tự opiat: Dùng efavirenz và methadon trên bệnh nhân có HIV và tiền sử nghiện ma túy làm giảm mạnh nồng độ huyết tương và AUC của methadon và gây cơn nghiện. Khi dùng đồng thời 2 thuốc này cần tăng liều methadon (trung bình là tăng 22%), phải theo dõi cơn nghiện xuất hiện và thông báo cho bệnh nhân biết về tương tác thuốc.

Thuốc chống co giật: Dùng đồng thời efavirenz và carbamazepin, phenobarbital, phenytoin làm giảm nồng độ của cả efavirenz và thuốc chống co giật. Thận trọng khi dùng và phải theo dõi nồng độ huyết tương của thuốc chống co giật. Tốt nhất là nên chọn thuốc chống co giật khác. Dùng đồng thời efavirenz và acid valproic ở người lớn có HIV không làm thay đổi dược động học của cả 2 thuốc.

Các thuốc hướng thần: Dùng đồng thời efavirenz và các thuốc hướng thần có thể làm tăng tác dụng lên hệ TKTW. Không cần chỉnh liều cả 2 thuốc khi dùng efavirenz và paroxetin. Nếu dùng đồng thời với sertralin thì phải tăng liều sertralin theo đáp ứng lâm sàng. Không dùng đồng thời efavirenz và pimozid vì có thể gây ADR nặng và nguy hiểm như loạn nhịp tim. Rượu làm tăng tác dụng lên hệ TKTW của efavirenz.

Các thuốc ngủ và an thần: Không dùng đồng thời efavirenz và midazolam hoặc triazolam vì có thể gây ADR nặng và nguy hiểm như suy hô hấp. Dùng đồng thời efavirenz và lorazepam làm tăng nồng độ và AUC của lorazepam nhưng không cần chỉnh liều.

Các thuốc khác:
Nồng độ trong máu và tác dụng của warfarin có thể tăng hoặc giảm khi warfarin được dùng đồng thời với efavirenz. Phải theo dõi chặt chẽ bệnh nhân dùng đồng thời 2 thuốc này.
Efavirenz làm giảm nồng độ đỉnh của thuốc kháng histamin cetirizin 24% nhưng không ảnh hưởng lên AUC của efavirenz. Không cần chỉnh liều khi dùng kết hợp.
Efavirenz làm tăng nồng độ của cisaprid và làm tăng nguy cơ bị ADR nặng (loạn nhịp tim). Không dùng đồng thời 2 thuốc này.
Efavirenz làm giảm nồng độ và tác dụng của các thuốc tránh thai uống như ethinylestradiol. Cần dùng biện pháp tránh thai khác khi uống efavirenz.
Ăn bưởi, uống nước bưởi cùng với uống efavirenz làm chuyển hóa thuốc bị ức chế.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nơi khô ráo, mát (15 - 30 °C); tránh ánh sáng trực tiếp và nhiệt độ cao.

Quá liều và xử trí
Biểu hiện: Thông tin hiện nay về ngộ độc cấp efavirenz còn rất hạn chế. Các triệu chứng của quá liều chủ yếu là các biểu hiện rối loạn thần kinh: Không kiểm soát được vận động, chóng mặt, nhức đầu, khó tập trung, bồn chồn, lú lẫn, quên, khó ngủ. Tăng ADR về thần kinh, bao gồm cả co giật các cơ đã xảy ra ở một số người uống efavirenz 600 mg, 2 lần mỗi ngày (liều khuyến cáo: 600 mg 1 lần/ngày).
Không có thuốc giải độc đặc hiệu.
Nếu vừa uống xong: Gây nôn, rửa dạ dày, cho uống than hoạt.
Điều trị triệu chứng, theo dõi chặt chẽ các triệu chứng tim mạch - hô hấp.
Lọc máu không có tác dụng vì thuốc gắn nhiều vào protein.
Cần chú ý trợ giúp về tâm lý nếu người bệnh cố tình uống quá liều.

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

Tên thương mại
Aviranz;Efavula.

ENALAPRIL

Tên chung quốc tế: Enalapril.

Mã ATC: Enalapril maleat: C09AA02.

Loại thuốc: Thuốc chống tăng huyết áp, nhóm ức chế enzym chuyển angiotensin.

Dạng thuốc và hàm lượng
Enalapril maleat:
Viên nén 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg.
Chế phẩm kết hợp của enalapril maleat:
Viên nén 5 mg với 12,5 mg hydroclorothiazid; 10 mg với 25 mg hydroclorothiazid.
Enalaprilat:
Thuốc tiêm dung dịch enalaprilat: 1,25 mg/ml (Ống 1 ml, 2 ml, có chứa alcol benzylic).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Enalapril là một thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, có tác dụng nhờ enalaprilat là chất chuyển hóa của enalapril sau khi uống. Enalapril làm giảm huyết áp ở người huyết áp bình thường, người tăng huyết áp, và có tác dụng tốt đến huyết động ở người suy tim sung huyết, chủ yếu do ức chế hệ renin - angiotensin - aldosteron. Enalapril ngăn cản angiotensin I chuyển thành angiotensin II (chất gây co mạch mạnh) nhờ ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE). Ức chế ACE lúc đầu làm giảm nồng độ angiotensin II trong huyết tương và hậu quả là huyết áp cơ thể bị giảm một phần do giảm co mạch. Sự giảm angiotensin II này làm hoạt tính renin trong huyết tương (PRA = plasma renin activity) tăng và làm giảm tiết aldosteron. Tác dụng giảm huyết áp ban đầu của enalapril tỏ ra tỷ lệ với ức chế ACE trong máu, nhưng tác dụng giảm huyết áp của thuốc kéo dài hơn so với giảm nồng độ angiotensin II. Có ý kiến cho rằng tác dụng giảm huyết áp của thuốc ức chế ACE cũng có thể một phần do tác dụng tại chỗ (như ở thành mạch máu). Bằng cách làm giảm sản xuất angiotensin II tại chỗ, thuốc ức chế ACE có thể làm giảm trương lực của thành mạch bằng cách làm giảm co mạch trực tiếp do angiotensin II và/hoặc làm tăng hoạt tính hệ thần kinh giao cảm do angiotensin II. Trong khi dùng lâu dài enalapril, nồng độ angiotensin II trong huyết tương có thể trở lại mức trước khi điều trị, và ức chế hệ thống renin-angiotensin ở các mô (như ở thành mạch, thận) hơn là ở máu có thể là những yếu tố quyết định quan trọng hơn nhiều đối với tác dụng giảm huyết áp của thuốc, đặc biệt khi dùng lâu dài.
Enalapril đơn độc có thể có hiệu quả làm giảm huyết áp ở người tăng huyết áp có renin cao hoặc bình thường, nhưng thuốc cũng có thể làm giảm huyết áp ở người tăng huyết áp có renin thấp (người da đen có renin thấp ít hiệu quả hơn).
Nồng độ angiotensin II trong huyết tương giảm ban đầu làm vỏ tuyến thượng thận giảm tiết aldosteron, do đó, nồng độ huyết tương và bài tiết aldosteron trong nước tiểu cũng giảm. Tuy vậy, nồng độ aldosteron huyết tương có thể không giảm với liều thông thường của thuốc ức chế ACE ở một số người bệnh và có thể trở về mức trước khi điều trị ở một số người bệnh khác khi điều trị kéo dài. Ngoài ra, nồng độ aldosteron huyết tương có thể không phản ánh chính xác những thay đổi trong tiết aldosteron. Các nồng độ đó thường giảm lớn hơn khi đi hơn là khi nghỉ nằm ngửa. Có ý kiến cho rằng cho thêm spironolacton, một thuốc ức chế cạnh tranh tác dụng sinh lý của aldosteron, có thể làm tăng tác dụng ức chế của thuốc ức chế ACE đối với aldosteron. Enalapril làm bớt tăng aldosteron thứ phát ở người khỏe mạnh đang dùng thuốc lợi tiểu; thuốc cũng điều chỉnh giảm kali - huyết do thiazid và tăng bài tiết natri. Thuốc cũng cải thiện được cân bằng kali, PRA tăng, bài tiết aldosteron giảm, và làm giảm huyết áp ở một số ít người bị tăng aldosteron vô căn.
Bằng cách ức chế angiotensin II, các thuốc ức chế ACE có thể tác động đến giải phóng và hấp thu catecholamin ở các dây thần kinh noradrenergic và/hoặc có thể làm giảm tính nhạy cảm của mạch máu đối với các chất co mạch. Các thuốc ức chế ACE liều cao có thể ức chế giải phóng norepinephrin tiền sinap và hoạt tính thụ thể alpha-adrenalin sau sinap, do đó có thể cản trở các phản xạ thần kinh giao cảm, nhưng ý nghĩa lâm sàng chưa rõ.
ACE cũng giáng hóa chất giãn mạch bradykinin; ức chế ACE có thể gây tích lũy bradykinin trong huyết tương hoặc mô, kết quả là giãn mạch. Nhưng ở người dùng enalapril có đáp ứng, nồng độ bradykinin và/hoặc các chất chuyển hóa trong huyết tương và/hoặc trong nước tiểu không thay đổi. Nồng độ bradykinin trong huyết tương và nước tiểu có thể không chỉ ra được hoạt tính của chất này trong mô, và vai trò của nó, nếu có, trong tác dụng điều trị của enalapril còn phải làm sáng tỏ. Prostaglandin cũng có thể giữ một vai trò trung gian trong một số tác dụng dược lý của enalapril, vì thuốc có thể làm tăng sản xuất hoặc giải phóng prostaglandin; tuy nhiên, hiện nay chưa thấy enalapril tác động rõ đến prostaglandin. Cần đánh giá thêm để xác định tầm quan trọng của bất cứ tác dụng nào qua trung gian prostaglandin. Trong thời gian điều trị enalapril, nồng độ thromboxan và các chất chuyển hóa prostacyclin trong nước tiểu không thay đổi.

Ở người tăng huyết áp, enalapril làm giảm huyết áp bằng cách làm giảm sức cản toàn bộ ngoại vi kèm theo tăng nhẹ hoặc không tăng tần số tim, thể tích tâm thu hoặc hiệu suất tim. Thuốc gây giãn động mạch và có thể cả tĩnh mạch. Enalapril thường làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương khoảng 10 - 15% ở cả hai tư thế nằm và ngồi. Hạ huyết áp tư thế đứng và nhịp tim nhanh ít khi xảy ra, nhưng thường hay gặp hơn ở người giảm natri máu hoặc giảm thể tích máu.

Ở người suy tim sung huyết, enalapril, thường phối hợp với glycosid tim và thuốc lợi tiểu, làm giảm sức cản toàn bộ ngoại vi, áp lực động mạch phổi bít, kích thước tim, và áp lực động mạch trung bình và áp lực nhĩ phải. Chỉ số tim, hiệu suất tim, thể tích tâm thu và dung nạp gắng sức gia tăng. Enalapril làm giảm cả hậu gánh. Phì đại thất trái giảm sau 2 - 3 tháng dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, vì angiotensin II là 1 chất kích thích mạnh tăng sinh cơ tim.

Lưu lượng máu thận có thể tăng, nhưng độ lọc cầu thận thường không đổi trong quá trình điều trị bằng enalapril. Nitơ urê máu (BUN) và creatinin huyết thanh đôi khi tăng khi điều trị bằng enalapril lâu dài, nhưng hay gặp hơn ở người có tổn thương thận từ trước, ở người đồng thời điều trị với thuốc lợi tiểu và ở người suy tim sung huyết. Tuy vậy, ở một số người tăng huyết áp có tổn thương thận từ trước, lưu lượng máu thận và tốc độ lọc cầu thận có thể tăng thứ phát do tác dụng trong thận của enalapril. Ở người suy tim sung huyết và áp lực tưới máu thận dưới 70 mmHg, thanh thải creatinin sau 1 - 3 tháng điều trị enalapril đã thay đổi theo tuyến tính và ngược với PRA trước điều trị. Tuy nhiên, thanh thải creatinin không bị tác động rõ do thuốc khi áp lực tưới máu thận bằng 70 mmHg hoặc cao hơn. Tác dụng enalapril đến lưu lượng máu thận và lọc cầu thận ở người tăng huyết áp do mạch thận tương tự như ở người tăng huyết áp có chức năng thận bình thường, tuy nhiên, nitơ urê máu và nồng độ creatinin huyết thanh thường tăng nhất thời ở người bệnh tăng huyết áp do mạch thận.

Nồng độ kali huyết thanh có thể tăng do enalapril làm giảm tiết aldosteron, đặc biệt ở người có tổn thương chức năng thận. Cho lợi tiểu thiazid đồng thời có thể làm mất sự tăng đó. Bài tiết natri trong nước tiểu có thể tăng trong 2 - 3 ngày đầu điều trị enalapril và có thể kéo dài hơn ở một số người bệnh dùng lượng natri bình thường, có thể do tái hấp thu natri ống thận giảm. Tác dụng giảm huyết áp của enalapril cũng có thể một phần do giảm giữ nước và natri sau khi giảm tiết aldosteron. Tuy nhiên, trong thời gian điều trị enalapril, aldosteron chỉ giảm tiết ít.

Ở người đái tháo đường, enalapril làm giảm bài tiết protein - niệu. Enalapril cũng làm tăng độ nhạy cảm với insulin ở người tăng huyết áp bị hoặc không bị đái tháo đường.

Enalapril không làm giảm chuyển hóa lipid bất cứ mức độ nào.

Dược động học

Hấp thu: Enalapril maleat, hấp thu tốt sau khi uống. Enalaprilat mạnh hơn nhiều enalapril nhưng hấp thu kém qua đường tiêu hóa, chỉ khoảng 3 - 12% liều uống được hấp thu, nên enalaprilat được dùng ở dạng thuốc tiêm. Khoảng 55 - 75% liều uống enalapril được hấp thu nhanh sau khi uống ở người khỏe mạnh và người tăng huyết áp. Thức ăn không ảnh hưởng đến tốc độ hoặc mức độ hấp thu của enalapril. Sau khi uống, enalapril qua chuyển hóa bước đầu ở gan, bị thủy phân thành enalaprilat. Uống đồng thời enalapril maleat và hydroclorothiazid ít ảnh hưởng đến sinh khả dụng của mỗi thuốc.

Nồng độ đỉnh enalapril trong huyết thanh 40 - 80 nanogam/ml đạt được trong vòng 0,5 - 1,5 giờ sau khi uống một liều đơn 10 mg enalapril. Nồng độ đỉnh enalaprilat trong huyết thanh tăng tỷ lệ với liều uống enalapril từ 2,5 - 40 mg. Nồng độ huyết thanh ổn định của enalaprilat đạt được trong vòng 30 - 60 giờ ở người bệnh có chức năng thận bình thường uống enalapril liều 10 mg hàng ngày, trong 8 ngày mà không xảy ra tích lũy đáng kể chất chuyển hóa.

Tác dụng hạ huyết áp của một liều đơn uống enalapril thường rõ trong vòng 1 giờ và tối đa trong 4 - 8 giờ. Tác dụng giảm huyết áp của liều dùng thông thường thường kéo dài trong 12 - 24 giờ, nhưng có thể giảm về phía cuối. Giảm huyết áp có thể dần dần, và phải cần vài tuần điều trị trước khi đạt được đầy đủ tác dụng.

Sau khi tiêm tĩnh mạch enalaprilat, tác dụng hạ huyết áp thường rõ trong vòng 5 - 15 phút và tối đa trong vòng 1- 4 giờ; thời gian giảm huyết áp liên quan đến liều dùng, nhưng với liều khuyến cáo, thời gian tác dụng ở đa số người bệnh khoảng 6 giờ. Ức chế ACE huyết tương và giảm huyết áp có tương quan với nồng độ huyết tương enalaprilat 10 nanogam/ml, là nồng độ mà ACE huyết tương bị ức chế tối đa. Nếu ngừng enalapril hoặc enalaprilat, huyết áp dần dần trở lại mức trước điều trị; ngừng thuốc đột ngột, không thấy tăng huyết áp quá đà.

Tác dụng huyết động của enalapril bắt đầu chậm hơn và kéo dài hơn so với captopril. Ở suy tim sung huyết, tác dụng huyết động của enalapril thường rõ trong vòng 2 - 4 giờ và có thể kéo dài tới 24 giờ sau khi uống.

Phân bố: Phân bố enalapril vào mô và dịch thể ở người chưa biết đầy đủ.

Khoảng 50 - 60% enalaprilat gắn vào protein huyết tương. Đã xác định được 2 vị trí gắn, một vị trí ái lực thấp, dung lượng cao và một vị trí ái lực cao, dung lượng thấp. Thuốc gắn vào vị trí sau có thể là enalaprilat gắn vào ACE huyết thanh lưu thông, có thể giải thích cho đào thải cuối cùng của thuốc kéo dài.

Thông tin về phân bố vào hệ thần kinh trung ương còn hạn chế, nhưng enalapril qua hàng rào máu - não kém, hoặc không qua. Thuốc không tích lũy ở bất cứ mô nào sau khi dùng nhiều liều ở động vật. Thuốc qua nhau thai. Enalapril và enalaprilat vào sữa mẹ lượng rất ít.

Thải trừ: Khoảng 60% liều uống bài tiết vào nước tiểu ở dạng enalaprilat và dạng không chuyển hóa, phần còn lại của thuốc đào thải theo phân.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Suy tim (giảm tử vong và biến chứng ở người suy tim có triệu chứng và người loạn năng thất trái không triệu chứng).

Sau nhồi máu cơ tim (huyết động học đã ổn định).

Bệnh thận do đái tháo đường (tăng hoặc không tăng huyết áp).

Suy thận tuần tiến mạn.

Chống chỉ định

Dị ứng hoặc quá mẫn với thuốc.

Phù mạch khi mới bắt đầu điều trị như các chất ức chế ACE nói chung.

Hẹp động mạch thận hai bên thận hoặc hẹp động mạch thận ở người có thận đơn độc (một thận).

Hẹp van động mạch chủ, và bệnh cơ tim tắc nghẽn nặng.

Hạ huyết áp có trước.

Thận trọng

Phải thận trọng khi dùng thuốc ức chế ACE ban đầu cho người đang dùng thuốc lợi tiểu vì có thể bị tụt huyết áp.

Người có bệnh mạch máu ngoại biên hoặc xơ vữa động mạch toàn thể do có nguy cơ bị bệnh mạch thận không có biểu hiện (nguy cơ gây suy thận tiến triển, nặng).

Có nguy cơ mất bạch cầu hạt khi dùng thuốc ức chế ACE cho người bị bệnh colagen mạch máu. Phải theo dõi số lượng bạch cầu.

Người bị hẹp động mạch chủ nặng (nguy cơ giảm huyết áp nặng) hoặc bị bệnh cơ tim phì đại.

Người có bệnh sử phù mạch di truyền hoặc vô căn, phản ứng phản vệ (trong khi thẩm phân dùng màng polyacrylonitril hoặc trích rút lipoprotein tỷ trọng thấp dùng dextran sulfat, phải ngừng thuốc ức chế ACE).
Người giảm chức năng thận.
Đối với người nghi bị hẹp động mạch thận, cần phải định lượng creatinin máu trước khi bắt đầu điều trị.

Thời kỳ mang thai
Giống các chất ức chế ACE khác, enalapril có thể gây bệnh và tử vong cho thai nhi và trẻ sơ sinh khi người mẹ mang thai sử dụng thuốc. Sử dụng thuốc trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ có thể gây bệnh dẫn đến chết thai và tổn thương cho trẻ sơ sinh, gồm: Hạ huyết áp, giảm sản sọ sơ sinh, suy thận hồi phục hoặc không hồi phục và tử vong.
Phải ngừng dùng enalapril càng sớm càng tốt sau khi phát hiện có thai.

Thời kỳ cho con bú
Enalapril bài tiết vào sữa mẹ. Với liều điều trị thông thường, nguy cơ về tác dụng có hại cho trẻ bú sữa mẹ rất thấp.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
ADR thường nhẹ và thoáng qua, nhưng có khoảng 3% đến 6% người dùng thuốc phải ngừng điều trị.
Đã có biểu hiện hạ huyết áp triệu chứng khá nặng sau khi dùng liều enalapril đầu tiên; có đến 2 - 3% số người trong các thử nghiệm lâm sàng phải ngừng điều trị, đặc biệt với những người suy tim, hạ natri huyết, và với người cao tuổi được điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu.
Ở người suy tim sung huyết thường xuất hiện hạ huyết áp triệu chứng, chức năng thận xấu đi và tăng nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt trong thời gian đầu dùng enalapril ở người điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu.
Chức năng thận xấu đi (tăng nhất thời urê và tăng nồng độ creatinin huyết thanh) đã xảy ra ở khoảng 20% người tăng huyết áp do bệnh thận, đặc biệt ở những người hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở người chỉ có thận đơn độc (một thận).
Thường gặp, ADR > 1/100
Hệ thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, mệt mỏi, mất ngủ, dị cảm, loạn cảm.
Tiêu hóa: Rối loạn vị giác, ỉa chảy, buồn nôn, nôn và đau bụng.
Tim mạch: Phù mạch, hạ huyết áp nặng, hạ huyết áp tư thế đứng, ngất, đánh trống ngực, và đau ngực.
Da: Phát ban.
Hô hấp: Ho khan, có thể do tăng kinin ở mô hoặc prostaglandin ở phổi.
Khác: Suy thận.
Ít gặp: 1/1 000 < ADR <1/100
Huyết học: Giảm hemoglobin và hematocrit, giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính.
Niệu: Protein niệu.
Hệ thần kinh trung ương: Hốt hoảng, kích động, trầm cảm nặng.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Tiêu hóa: Tắc ruột, viêm tụy, viêm gan nhiễm độc ứ mật, tăng cảm niêm mạc miệng.
Khác: Quá mẫn, trầm cảm, nhìn mờ, ngạt mũi, đau cơ, co thắt phế quản và hen.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Khi bắt đầu điều trị, nên dùng thuốc với liều thấp và kiểm tra nồng độ natri huyết thanh.
Có thể xảy ra phù mạch, đặc biệt sau khi dùng liều enalapril đầu tiên, và nếu có thêm phù thanh quản có thể gây tử vong. Cần thông báo cho người bệnh về những dấu hiệu và triệu chứng của phù mạch (phù mặt, mắt, môi, lưỡi, hoặc khó thở), khi thấy có triệu chứng này phải ngừng dùng thuốc và thông báo ngay cho bác sỹ. Điều trị phù mạch ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, bao gồm các biện pháp sau:
Ngừng dùng enalapril và cho người bệnh vào viện; tiêm adrenalin dưới da; tiêm tĩnh mạch diphenhydramin hydroclorid; tiêm tĩnh mạch hydrocortison.
Định kỳ theo dõi và đếm bạch cầu ở người bệnh sử dụng enalapril, đặc biệt ở người suy thận.
Phải theo dõi huyết áp và chức năng thận chặt chẽ trước và sau khi bắt đầu điều trị.
Nếu không đạt được đáp ứng điều trị đủ trong vòng 4 tuần, nên tăng liều dùng hoặc điều trị thêm bằng những thuốc chống tăng huyết áp khác.
Khi có hạ huyết áp nặng cần truyền tĩnh mạch natri clorid 0,9%.
Enalapril thường không ảnh hưởng đến nồng độ kali huyết thanh. Nếu dùng enalapril cùng với thuốc lợi niệu có thể giảm nguy cơ giải phóng aldosteron thứ phát cùng với hạ kali máu. Ở người suy thận, enalapril có thể gây tăng nồng độ kali huyết thanh. Bởi vậy, không khuyến cáo dùng thuốc lợi niệu giữ kali và thuốc bổ sung kali cho người bệnh giảm chức năng thận vì có thể làm tăng kali máu. Nếu vẫn cần phải điều trị đồng thời với thuốc lợi niệu, phải hết sức thận trọng và thường xuyên đo kali huyết. Cần phải đo creatinin huyết trước khi bắt đầu điều trị thuốc cho người bệnh có nghi ngờ hẹp động mạch thận.
Trong phẫu thuật lớn hoặc trong khi gây mê bằng thuốc có tác dụng hạ huyết áp, enalapril có thể ngăn cản tạo angiotensin II, sau khi có giải phóng renin bù trừ dẫn đến hạ huyết áp kịch phát, cần được điều chỉnh bằng tăng thể tích tuần hoàn.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Uống viên hoặc uống ngay tức thì dung dịch pha enalapril maleat; tiêm tĩnh mạch enalaprilat.
Truyền tĩnh mạnh chậm, ít nhất trong 5 phút hoặc dung dịch tiêm có thể pha loãng tới 50 ml dung dịch tiêm tĩnh mạnh phù hợp.
Liều lượng:
Liều lượng enalapril maleat và enalaprilat phải được điều chỉnh theo dung nạp và đáp ứng của người bệnh.
Liều lượng của 2 thuốc không giống nhau, phải chú ý khi chuyển từ uống sang tiêm tĩnh mạnh hoặc ngược lại.
Khi bắt đầu dùng enalapril hoặc enalaprilat, phải chú ý đến nguy cơ giảm huyết áp. Nếu người bệnh đang dùng thuốc lợi tiểu, nên ngừng thuốc lợi tiểu, nếu có thể, 2 - 3 ngày trước khi cho enalapril. Nếu huyết áp không được kiểm soát tốt bằng thuốc ức chế ACE đơn độc, có thể cho lại thuốc lợi tiểu một cách thận trọng. Nếu không thể ngừng được thuốc lợi tiểu ở người bắt đầu uống thuốc ức chế ACE, cho uống một liều 2,5 mg enalapril ở người lớn để xác định mức độ tác dụng giảm huyết áp trong ít nhất 2 giờ và cho tới khi huyết áp ổn định trong ít nhất 1 giờ nữa.
Tăng huyết áp:
Uống: Chưa dùng thuốc lợi tiểu: Người lớn liều thông thường đầu tiên enalapril: 2,5 mg/ngày; Trẻ em: 1 tháng đến 16 tuổi: Enalapril: 0,08 mg/kg ngày 1 lần, tối đa 5 mg.
Điều chỉnh liều tùy theo đáp ứng của người bệnh. Nếu đáp ứng huyết áp không đủ vào cuối khoảng thời gian giữa 2 liều khi uống ngày 1 lần, có thể xem xét tăng liều hoặc chia thuốc làm 2 lần.
Vì giảm huyết áp có thể dần dần, liều lượng enalapril thường được điều chỉnh cách nhau 2 - 4 tuần nếu cần.
Liều duy trì thông thường enalapril ở người lớn: 10 - 40 mg/ngày, uống làm 1 hoặc 2 lần trong ngày.

Liều enalapril vượt quá 0,58 mg/kg hoặc quá 40 mg chưa được nghiên cứu ở trẻ em.

Nếu huyết áp không được kiểm soát tốt bằng enalapril đơn độc, có thể thêm một thuốc lợi tiểu.

Khi bắt đầu liệu pháp uống tiếp theo liệu pháp enalaprilat tĩnh mạnh cho người lớn chưa dùng thuốc lợi tiểu: Liều thông thường enalapril uống ban đầu: 5 mg uống 1 lần mỗi ngày. Điều chỉnh liều nếu cần. Khi bắt đầu liệu pháp uống tiếp theo liệu pháp enalaprilat tĩnh mạnh ở người lớn đang dùng thuốc lợi tiểu, liều ban đầu enalapril khuyến cáo ở người đáp ứng với enalaprilat 0,625 mg cách 6 giờ/lần là 2,5 mg uống 1 lần mỗi ngày và điều chỉnh liều về sau, nếu cần.

Tiêm tĩnh mạnh enalaprilat:

Cho người lớn chưa dùng thuốc lợi tiểu hoặc cho người chuyển từ liệu pháp enalapril (chưa dùng thuốc lợi tiểu): Liều enalaprilat tĩnh mạnh ban đầu khuyến cáo là 1,25 mg cách 6 giờ/lần. Huyết áp thường giảm trong vòng 15 phút nhưng đáp ứng tối đa sau liều đầu tiên có thể phải tới 4 giờ sau khi cho thuốc. Tác dụng tối đa của liều thứ 2 và các liều sau có thể vượt tác dụng của liều thứ nhất. Chưa có phác đồ điều trị nào hiệu quả hơn 1,25 mg cho cách nhau 6 giờ/lần. Trong các nghiên cứu ở người tăng huyết áp, enalaprilat không cho quá 48 giờ, nhưng một số công trình khác, đã cho tới 7 ngày.

Cho người lớn đang dùng thuốc lợi tiểu nhưng không uống được, liều enalaprilat tĩnh mạnh ban đầu được khuyến cáo: 0,625 mg. Huyết áp thường giảm trong vòng 15 phút. Tuy đa số tác dụng thường rõ trong vòng 1 giờ đầu, tác dụng giảm huyết áp tối đa có thể phải tới 4 giờ sau liều đầu tiên. Nếu huyết áp sau 1 giờ không thỏa đáng, có thể cho 1 liều khác 0,625 mg. Các liều cho thêm 1,25 mg có thể cho cách 6 giờ/lần.

Cơn tăng huyết áp ở người lớn: Cần giảm nhanh huyết áp (cấp cứu): Liều enalaprilat tĩnh mạnh: 1,25 - 5 mg lặp lại cách 6 giờ/lần, nếu cần. Mục đích của liệu pháp là làm giảm huyết áp trung bình không quá 25% trong vòng vài phút đến 1 giờ, tiếp theo là giảm thêm nếu ổn định 160/100 tới 110 mmHg trong vòng 2 - 6 giờ sau, tránh giảm quá mức huyết áp có thể thúc đẩy thiếu máu cục bộ ở thận, não, động mạch vành. Nếu huyết áp dung nạp tốt, người bệnh ổn định, có thể làm huyết áp giảm dần về hướng bình thường trong 24 - 48 giờ sau. Đối với người bị phình tách động mạch chủ, phải hạ huyết áp tâm thu dưới 100 mmHg nếu dung nạp được.

Để giảm nhanh huyết áp ở trẻ em (1 - 17 tuổi) bị tăng huyết áp nặng: enalaprilat tĩnh mạnh: 0,05 - 0,1 mg/kg cho 1 liều, tối đa 1 liều 1,25 mg.

Suy tim sung huyết: Điều trị trong bệnh viện vì nguy cơ tụt huyết áp cao.

Liệu pháp thuốc ức chế ACE không được bắt đầu cho người giảm huyết áp có nguy cơ bị sốc do tim và đòi hỏi phải tiêm truyền thuốc co mạch; một khi tình trạng bệnh nhân ổn định, phải đánh giá lại tình trạng trước khi dùng thuốc. Người bệnh bị suy tim sung huyết nặng, kèm hoặc không kèm tổn thương thận, phải được giám sát chặt (như chức năng thận, kali huyết) trong 2 tuần đầu liệu pháp enalapril và mỗi khi tăng liều hoặc dùng thêm thuốc lợi tiểu. Dùng liều thấp enalapril ban đầu và giảm liều thuốc lợi tiểu phối hợp có thể giảm nguy cơ giảm huyết áp ban đầu. Tuy vậy, lợi ích huyết động lâu dài của liều enalapril thấp (10 - 20 mg/ngày) trong suy tim chưa được xác định.

Tuy các triệu chứng của suy tim sung huyết có thể được cải thiện trong vòng 48 giờ sau khi bắt đầu dùng thuốc ức chế ACE ở một vài người bệnh, cải thiện này thường không rõ trong vài tuần hoặc tháng sau liệu pháp. Điều trị như vậy có thể làm giảm nguy cơ tiến triển của bệnh ngay cả khi không thấy các triệu chứng cải thiện. Do đó, liều lượng thường được điều chỉnh tới một đích được xác định trước rõ ràng (như ít nhất 20 mg enalapril hàng ngày) hoặc liều cao nhất dung nạp được, hơn là tùy theo đáp ứng, và liều thường có thể duy trì ở mức độ đó lâu dài.

Để điều trị suy tim sung huyết có triệu chứng, enalapril thường phối hợp với một glycosid cường tim, một thuốc lợi tiểu và một chẹn beta. Liều enalapril bắt đầu phải thấp, rồi điều chỉnh tăng dần lên.

Ở người lớn suy tim, có chức năng thận và nồng độ natri huyết thanh bình thường, liều enalapril thường dùng ban đầu là 2,5 mg ngày uống 1 hoặc 2 lần. Phải theo dõi giảm huyết áp.

Liều duy trì thông thường enalapril trong suy tim sung huyết: 5 - 20 mg mỗi ngày, thường chia làm 2 lần. Liều tối đa khuyến cáo: 40 mg mỗi ngày, thường chia làm 2 lần.

Loạn năng thất trái không triệu chứng:

Người lớn: Liều ban đầu 2,5 mg 2 lần mỗi ngày. Sau đó, điều chỉnh nếu dung nạp được cho tới liều đích hàng ngày: 20 mg chia làm 2 lần.

Điều chỉnh liều trong suy thận:

Uống: Enalapril.

Cl_{cr} trong khoảng 30 - 80 ml/phút: 5 mg/ngày, điều chỉnh lên tới tối đa 40 mg.

Cl_{cr} < 30 ml/phút: 2,5 mg/ngày, điều chỉnh cho tới khi kiểm soát được huyết áp

Suy tim kèm Na <130 mEq/lít hoặc creatinin huyết thanh > 1,6 mg/dl: Bắt đầu liều 2,5 mg/ngày, tăng lên 2 lần nếu cần cho tới liều tối đa hàng ngày 40 mg.

Tiêm tĩnh mạnh enalaprilat:

Cl_{cr} > 30 ml/phút: Bắt đầu bằng 1,25 mg cách 6 giờ/lần và tăng liều dựa trên đáp ứng.

Cl_{cr} < 30 ml/phút: Bắt đầu bằng 0,625 mg cách 6 giờ/lần và tăng liều dựa trên đáp ứng.

Thẩm phân máu: Thẩm phân trung bình (20 - 50%). Liều sau khi thẩm phân (0,625 mg tĩnh mạnh, cách 6 giờ/lần) hoặc cho 20 - 25% liều bổ sung sau khi thẩm phân. Thanh thải: 62 ml/phút.

Thẩm phân màng bụng: Không cần liều bổ sung.

Điều chỉnh liều trong suy gan:

Enalapril thủy phân thành enalaprilat có thể bị chậm, nhưng tác dụng dược lý không thay đổi; không cần điều chỉnh.

Tương tác thuốc

Thuốc lợi tiểu và thuốc làm hạ huyết áp: Sử dụng enalapril đồng thời với một số thuốc giãn mạch khác (ví dụ nitrat) hoặc các thuốc gây mê có thể gây hạ huyết áp trầm trọng. Bởi vậy trong trường hợp đó nên theo dõi người bệnh chặt chẽ và điều chỉnh bằng tăng thể tích tuần hoàn (truyền dịch).

Sử dụng enalapril đồng thời với thuốc lợi tiểu đôi khi có thể gây hạ huyết áp quá mức sau khi bắt đầu điều trị với enalapril. Trong trường hợp đó nên ngừng dùng thuốc lợi tiểu hoặc tăng dùng muối lên trước khi bắt đầu điều trị với enalapril.

Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc làm giảm huyết áp gây giải phóng renin (thí dụ thuốc lợi tiểu): Tác dụng hạ huyết áp của enalapril tăng lên bởi các thuốc làm giảm huyết áp gây giải phóng renin có tác dụng chống tăng huyết áp.

Thuốc làm tăng kali huyết: Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc làm tăng kali huyết thanh, ví dụ khi sử dụng đồng thời enalapril với các thuốc lợi niệu giữ kali, các chất bổ sung kali hoặc muối chứa kali, có thể gây tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở người suy thận, do đó nên theo dõi người bệnh chặt chẽ và thường xuyên theo dõi nồng độ kali huyết.

Lithi: Sử dụng enalapril đồng thời với lithi có thể làm tăng nồng độ lithi huyết dẫn đến nhiễm độc lithi.

Thuốc chống viêm không steroid: Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của enalapril, đôi khi dẫn đến giảm cấp chức năng thận. Tuy nhiên, mỗi thuốc riêng lẻ cũng có thể gây tác dụng này. Ngoài ra, aspirin và các thuốc chống viêm không steroid khác cũng có thể làm giảm tác dụng huyết động (chống suy tim) của các thuốc ức chế ACE. Aspirin và các thuốc NSAID khác đã tương tác với các cơ chế bù về huyết động trong suy tim hơn là tương tác với bản thân thuốc ức chế ACE. Nghiên cứu ở một số trung tâm cho thấy phối hợp thuốc ức chế ACE với một NSAID (thí dụ aspirin liều đơn 350 mg) cho người bệnh suy tim sung huyết đã làm giảm tác dụng tốt về huyết động của thuốc ức chế ACE và làm giảm tác dụng tốt của các thuốc này về tử vong và bệnh lý tim mạch. Người bệnh suy tim cần điều trị lâu dài nên tránh phối hợp thuốc ức chế ACE với aspirin và có thể thay thế aspirin bằng một thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu khác (thí dụ như clopidogel, ticlopidin). Các dữ liệu hiện có chưa đủ để khuyến cáo thay đổi dùng aspirin.

Thuốc tránh thai: Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc uống tránh thai gây tăng nguy cơ tổn thương mạch và khó kiểm soát huyết áp.

Các thuốc khác: Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc chẹn beta-adrenergic, methyldopa, các nitrat, thuốc chẹn calci, hydralazin, prazosin, và digoxin không cho thấy tác dụng phụ có ý nghĩa lâm sàng.

Enalapril có thể làm giảm nồng độ glucose huyết lúc đói ở người không bị đái tháo đường và có thể gây hạ glucose huyết ở người đái tháo đường đã được kiểm soát bằng insulin hoặc thuốc uống chống đái tháo đường. Cần nghiên cứu thêm về tác dụng giảm glucose huyết của enalapril.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản enalapril trong những bao bì kín, ở nơi khô và nhiệt độ dưới 30 ^{o}C. Tránh ẩm. Tránh dùng dung dịch uống pha ngay vì thuốc không đủ ổn định trong dung dịch. Sau khi pha loãng với dung dịch dextrose 5%, dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5% trong dung dịch Ringer lactat, dung dịch thuốc ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ

Dung dịch tiêm enalaprinat tương kỵ vật lý với amphotericin B và phenytoin natri.

Quá liều và xử trí

Tài liệu về quá liều của enalapril ở người còn hạn chế. Đặc điểm nổi bật của quá liều enalapril là hạ huyết áp nặng. Khi quá liều xảy ra, nên ngừng điều trị bằng enalapril và theo dõi người bệnh chặt chẽ, áp dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ như gây nôn, rửa dạ dày, truyền tĩnh mạch huyết tương và natri clorid để duy trì huyết áp và điều trị mất cân bằng điện giải. Thẩm tách máu có thể loại enalapril khỏi tuần hoàn.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Aginaril; Anelipra; Angonic; Auspril; Benalapril; Bidinatec; BQL 5; Cardicare; Cardigix; Cerepril; Daewoong Beartec; Donyd; DS-Pro Tab; Ednyt; ENA+HCT-Denk; Ena-Denk; Enafran; EnaHexal; EnaHexal; Enalatec; Enam; Enamigal; Enap; Enapanil Tab.; Enarenal; Enaril; Enaritab; Enassel; Encardil; Engipril; Engyst; Enphityl; Erilcar; Evatos; Glenamate-5; Gygaril; Hasitec; Hecavas; High-Pril; Invoril; Korantrec; Kuhnplex Tab.; Maxipril; Medcardil; Meyerlapril; Nalapran; NDC-Enalapril; Nuril-10; Orcadex; Pasapil; Phocodex; Renapril; Renatab; Reniate; Renitec; Rioplaril; Savi Laprol; Shinapril; SP Enalapril; Synenal; Tpenatec; TV-Enalapril; Vinlaril.

ENOXAPARIN NATRI

Tên chung quốc tế: Enoxaparin sodium.

Mã ATC: B01AB05.

Loại thuốc: Thuốc chống đông máu (thuốc chống huyết khối).

Dạng thuốc và hàm lượng

Enoxaparin natri có hoạt tính kháng yếu tố Xa xấp xỉ 100 đvqt/mg tính theo tiêu chuẩn quy chiếu lần thứ nhất của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) về heparin khối lượng phân tử thấp.

Enoxaparin natri tiêm dưới da:

Bơm tiêm nạp sẵn (không có chất bảo quản): 20 mg/0,2 ml, 30 mg/0,3 ml, 40 mg/0,4 ml.

Bơm tiêm khắc ngấn nạp sẵn (không có chất bảo quản): 60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml, 100 mg/1 ml, 120 mg/0,8 ml, 150 mg/1 ml.

Lọ thuốc tiêm đa liều (có chứa benzyl alcol): 300 mg/3 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Enoxaparin natri là một heparin có khối lượng phân tử thấp, khoảng 1/3 khối lượng phân tử của heparin thông thường (chưa phân đoạn) (4 500/12 000 daltons) có tác dụng chống đông máu, được chế tạo từ heparin niêm mạc ruột lợn bằng cách giảm khối lượng phân tử trong môi trường kiềm hợp chất ester benzyl của heparin. Thuốc làm tăng tác dụng đối với kháng thrombin III, nhưng khác với heparin không phân đoạn, có tỷ lệ hoạt tính kháng Xa (chống huyết khối) trên hoạt tính kháng IIa (chống thrombin) là 1 : 1; enoxaparin có đặc điểm là có hoạt tính kháng Xa cao và hoạt tính kháng IIa (kháng thrombin) thấp. Tỷ lệ giữa hai hoạt tính này khoảng 3,3 - 5,3. Enoxaparin có tác dụng chống huyết khối tương đương với heparin không phân đoạn, nhưng lại ít có nguy cơ gây chảy máu hơn.

Với liều dự phòng, enoxaparin không gây biến động nhiều về thời gian cephalin-kaolin (APTT). Với liều điều trị, ở thời điểm có tác dụng cao nhất, thời gian cephalin-kaolin có thể kéo dài gấp 1,5 - 2 lần thời gian chứng. Sự kéo dài này là phản ánh hoạt tính kháng thrombin còn tồn dư. Thuốc ít ức chế ngưng tập tiểu cầu hơn heparin không phân đoạn.

Dược động học

Sau khi tiêm dưới da, thuốc hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn, đạt sinh khả dụng gần 100%. Thể tích phân bố khoảng 4,3 lít (dựa trên hoạt tính kháng Xa). Thuốc chuyển hóa ở gan bằng quá trình khử sulfat và phân tách thành những mảnh có khối lượng phân tử nhỏ hơn (ít hoạt tính). Enoxaparin không liên kết với các protein liên kết heparin. Nửa đời thải trừ trong huyết tương, dựa trên hoạt tính kháng yếu tố Xa là từ 4,5 đến 7 giờ dài hơn 2 - 4 lần so với heparin thông thường và không phụ thuộc vào liều và có thể kéo dài khi bị suy thận mạn tính nặng. Ở người cao tuổi, chức năng thận có thể giảm, đào thải thuốc có thể chậm, nhưng những thay đổi này không làm thay đổi liều và lần tiêm thuốc khi chức năng thận bị suy nhẹ. Cần phải đánh giá chức năng thận ở người trên 75 tuổi trước khi dùng thuốc. Thời gian đạt đỉnh tác dụng sau khi tiêm dưới da là khoảng 3 - 5 giờ. Tác dụng kéo dài khoảng 24 giờ. Thuốc đào thải chủ yếu qua thận. Enoxaparin đào thải trong nước tiểu (40% liều; 10% dưới dạng mảnh hoạt tính).

So sánh với heparin thông thường (không phân đoạn), enoxaparin có sinh khả dụng lớn hơn (dựa vào hoạt tính kháng yếu tố Xa) sau

khi tiêm dưới da, và nửa đời thải trừ dài hơn và có thể tiên đoán được đáp ứng chống đông máu, nên cách dùng enoxaparin cũng đơn giản hơn không cần giám sát bằng xét nghiệm và cho tiêm trong ngày cũng thưa hơn.

Khối lượng phân tử, dược động học, hoạt tính *in vitro* và *in vivo* khác nhau giữa enoxaparin và heparin thông thường và các heparin có khối lượng phân tử thấp khác, nên không thể dùng thay thế cho nhau trên cơ sở đơn vị với đơn vị (hoặc mg/mg) được.

Chỉ định

Dự phòng huyết khối tắc tĩnh mạch trong phẫu thuật có nguy cơ vừa hoặc cao (phẫu thuật thay khớp háng, đầu gối, phẫu thuật bụng ở người trên 40 tuổi, béo phì), trong nội khoa (người bệnh phải nằm bất động lâu do bệnh kéo dài).

Dự phòng đông máu trong tuần hoàn ngoài cơ thể khi thẩm phân máu lâu ≤ 4 giờ.

Dự phòng huyết khối tắc tĩnh mạch sâu trên người bệnh có nguy cơ như suy tim độ III hay IV, suy hô hấp cấp, đợt nhiễm khuẩn cấp hay thấp khớp cấp có nguy cơ huyết khối tắc tĩnh mạch.

Điều trị huyết khối tắc tĩnh mạch sâu đã có.

Điều trị đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim không có sóng Q ở giai đoạn cấp, phối hợp với aspirin.

Điều trị nhồi máu cơ tim ST chênh cao cấp tính.

Chống chỉ định

Quá mẫn với enoxaparin, heparin hay các chế phẩm được chiết xuất từ động vật; quá mẫn với cồn benzylic (chỉ khi dùng lọ tiêm đa liều).

Tiền sử giảm tiểu cầu do heparin các loại.

Chảy máu hay có nguy cơ chảy máu do rối loạn đông máu, chấn thương.

Không được tiêm bắp.

Không dùng cho trẻ em dưới 3 tuổi lọ thuốc tiêm 300 mg/3 ml do có cồn benzylic.

Suy thận nặng (Cl_{cr} < 30 ml/phút) trừ khi thẩm phân. Trường hợp này, thay bằng heparin không phân đoạn.

Khi điều trị bằng heparin khối lượng phân tử thấp, không gây tê ngoài màng cứng hay tủy sống hoặc chọc dò tủy sống do nguy cơ máu tụ trong ống tủy với hệ quả nghiêm trọng.

Thận trọng

Có thể xảy ra mẫn cảm chéo khi đã bị mẫn cảm với heparin thông thường.

Không trộn lẫn với thuốc tiêm, tiêm truyền khác.

Thận trọng khi dùng cho người bệnh mới gây tê hoặc gây tê trước trục não - tủy (gây tê ngoài màng cứng hoặc tủy sống) vì có nguy cơ tụ máu ngoài màng cứng hoặc trong tủy sống dẫn đến liệt kéo dài hoặc vĩnh viễn. Cần cân nhắc nguy cơ so với lợi ích trước khi gây tê trục não - tủy; nguy cơ này tăng lên khi dùng đồng thời với những thuốc có tác dụng đến cầm máu như các thuốc chống viêm không steroid hoặc khi dùng cathete ngoài màng cứng để lại trong cơ thể để làm giảm đau, khi chọc tủy sống hoặc chọc lặp lại ngoài màng cứng hoặc chọc gây tổn thương hoặc người bệnh có tiền sử phẫu thuật cột sống hoặc bị biến dạng cột sống. Phải giám sát chặt chẽ tình trạng chảy máu nếu dùng enoxaparin trong khi hoặc ngay sau khi chọc vào vùng thắt lưng để chẩn đoán, gây tê ngoài màng cứng hoặc gây tê tủy sống.

Dùng enoxaparin cho người mang van tim nhân tạo chưa được nghiên cứu đầy đủ. Ngày nay nhà sản xuất cho rằng nếu dùng enoxaparin cho phụ nữ mang thai có van tim nhân tạo, phải giám sát thường xuyên nồng độ đỉnh và đáy của kháng yếu tố Xa và có thể cần thiết phải điều chỉnh liều để duy trì nồng độ kháng yếu tố Xa 0,7 - 1,2 đơn vị/ml 4 giờ sau khi dùng thuốc. Không được dùng enoxaparin trừ phi nồng độ kháng yếu tố Xa được giám sát 4 - 6 giờ sau khi dùng thuốc. Không được dùng thay thế (đơn vị với đơn vị) với heparin hoặc bất cứ các heparin khác có khối lượng phân tử thấp. Sử dụng thận trọng ở người có tiền sử giảm tiểu cầu do heparin. Theo dõi chặt chẽ người bệnh về các dấu hiệu hoặc triệu chứng chảy máu.

Rất thận trọng khi dùng trên người có nguy cơ chảy máu như viêm màng trong tim do vi khuẩn, bệnh ưa chảy máu, rối loạn chảy máu bẩm sinh hay mắc phải, người bệnh bị huyết áp cao không kiểm soát được, các bệnh đường tiêu hóa loạn sản mạch hoặc mới bị loét đường tiêu hóa, có bệnh sử đột quỵ xuất huyết, bị đái tháo đường đã tổn thương võng mạc, người mới phẫu thuật não, tủy sống và nhãn khoa, người đang dùng thuốc ức chế tiểu cầu và/hoặc đang dùng các thuốc chống đông máu dạng uống, người giảm tiểu cầu hoặc rối loạn chức năng tiểu cầu, người bị bệnh gan nặng

Người cao tuổi và người bị suy thận thải trừ thuốc chậm.

Cần hiệu chỉnh liều và theo dõi cẩn thận đối với người nhẹ cân (nữ < 45 kg, nam < 57 kg vì có thể có nguy cơ chảy máu cao hơn với liều dự phòng) hay suy thận (Cl_{cr} < 30 ml/phút); ví dụ, bỏ liều tiêm tĩnh mạch tổng liều một lần ở người bệnh nhồi máu cơ tim ST chênh cao từ 75 tuổi trở lên.

Vì lọ thuốc tiêm đa liều có chứa cồn benzylic nên phải dùng thận trọng ở người mang thai. Ở trẻ sơ sinh, cồn benzylic liều cao (> 100 mg/kg/ngày) đã gây độc tính tử vong (hội chứng thở hổn hển).

Theo dõi xét nghiệm: Vì có nguy cơ giảm tiểu cầu nặng, đôi khi gây huyết khối do heparin (nhưng ít hơn do heparin khối lượng phân tử thấp), nên cần phải theo dõi số lượng tiểu cầu. Cần theo dõi tăng kali huyết, có thể tăng kali huyết do ức chế sản sinh aldosteron Nếu dùng liều dự phòng, theo đúng liều hướng dẫn, không cần phải theo dõi xét nghiệm.

Kiểm tra trị giá kháng yếu tố Xa 6 giờ/lần trong 2 ngày để hiệu chỉnh liều chỉ khi cần thiết.

Thời kỳ mang thai

Enoxaparin không qua nhau thai.

Bản thân sự mang thai đã làm tăng nguy cơ huyết khối tắc mạch, nguy cơ này càng tăng lên ở phụ nữ mang thai có tiền sử bị huyết khối tắc mạch. Ở một số bệnh cảnh mang thai có nguy cơ cao bị tác dụng phụ của thuốc bao gồm bệnh ưa chảy máu mắc phải hoặc di truyền và đang dùng van tim nhân tạo cơ học. Nên thường xuyên theo dõi nồng độ kháng yếu tố Xa và điều chỉnh liều lượng enoxaparin natri ở phụ nữ mang thai đang dùng van tim nhân tạo cơ học để đảm bảo có tác dụng chống đông ổn định.

Tất cả người bệnh dùng thuốc chống đông như enoxaparin, kể cả phụ nữ mang thai đều có nguy cơ bị chảy máu. Xuất huyết có thể xảy ra ở bất cứ vị trí nào và có thể dẫn tới tử vong người mẹ và/hoặc thai nhi. Phụ nữ mang thai dùng enoxaparin cần phải được theo dõi cẩn thận về dấu hiệu và triệu chứng chảy máu hoặc chống đông máu quá mức. Cần phải đặc biệt xem xét sử dụng một chất chống đông tác dụng thấp hơn khi sắp đến ngày sinh. Cần phải báo cho người mang thai biết về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi và người mẹ nếu dùng enoxaparin trong khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không có chống chỉ định dùng enoxaparin ở người mẹ đang cho con bú, vì thuốc không chắc có thể hấp thu được ở hệ tiêu hóa của trẻ đang bú. Tuy nhiên vẫn phải dùng thận trọng cho các bà mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chảy máu nặng xuất hiện chủ yếu khi có các yếu tố nguy cơ kết hợp (tổn thương thực thể dễ chảy máu; phối hợp một số thuốc như acid acetyl salicylic liều chống đau..., tuổi cao, suy thận, nhẹ cân), hoặc không tuân thủ cách điều trị được khuyến cáo, nhất là về thời

gian điều trị và điều chỉnh liều theo cân nặng cơ thể. Trong thử nghiệm lâm sàng phẫu thuật thay thế khớp háng, chảy máu nặng xảy ra ở 4% người bệnh dùng enoxaparin so với 6% người bệnh dùng heparin không phân đoạn.

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Máu: Chảy máu nặng (khi có các yếu tố nguy cơ kết hợp bao gồm chảy máu nội sọ, chảy máu sau màng bụng, chảy máu trong mắt, tỉ lệ thay đổi theo chỉ định/quần thể, giảm tiểu cầu nhẹ và sớm, thiếu máu).

TKTW: Sốt, đau, lẫn.

Da: Ban đỏ, thâm tím.

Tiêu hóa: Nôn, tiêu chảy.

Gan: Tăng ALT, tăng AST.

Tại chỗ: Máu tụ tại chỗ tiêm, phản ứng tại chỗ (kích ứng, đau, bầm máu, ban đỏ).

Thận: Huyết niệu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu tụ trong cột sống (khi dùng enoxaparin cùng với gây tê tủy sống).

Giảm tiểu cầu do miễn dịch dị ứng (hiếm hơn nhưng nặng hơn nhiều và có thể gây huyết khối).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Biểu hiện dị ứng ở da hoặc toàn thân: Đám chàm, vết đốm ngứa ban đỏ, ngứa, mày đay, ban mụn nước giộp, ban xuất huyết, viêm mạch da (quá mẫn).

Hoại tử da ở vị trí tiêm.

Tăng nhất thời transaminase.

Tăng kali huyết, tăng lipid huyết, tăng triglycerid huyết.

Loãng xương khi dùng kéo dài.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chảy máu nặng chủ yếu là do kết hợp các nguy cơ và không tuân thủ cách điều trị đã được khuyến cáo. Cần phải chỉ định đúng và tuân theo các chỉ dẫn đã được khuyến cáo. Nếu thấy giảm tiểu cầu ở bất cứ mức độ nào, cần phải tiếp tục theo dõi tiểu cầu. Nếu thấy giảm tiểu cầu dưới 100 000/mm^3, phải ngừng thuốc ngay.

Nếu chảy máu nặng, có thể dùng protamin sulfat (xem Quá liều và xử trí).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Liều lượng của enoxaparin và heparin thông thường hoặc các heparin trọng lượng phân tử thấp khác không thể thay thế cho nhau trên cơ sở đơn vị với đơn vị hoặc mg với mg.

Enoxaparin tiêm dưới da (trừ chỉ định trong thẩm phân máu). Không tiêm bắp. Không đẩy không khí trong bơm tiêm ra ngoài (để tránh mất thuốc). Tiêm ở tư thế người bệnh nằm, vào vùng trước - bên và sau - bên trái và phải thành bụng. Phải tiêm thẳng góc (không tiêm ngang) vào nếp gấp da, ngập chiều dài của kim trong suốt khi bơm thuốc. Mỗi lần tiêm, phải đổi vị trí.

Liều lượng:

Dự phòng huyết khối tắc tĩnh mạch

Trong dự phòng huyết khối tắc tĩnh mạch trong các thủ thuật ngoại khoa, enoxaparin được dùng trong 7 - 10 ngày hoặc cho tới khi người bệnh đi lại được.

Với nguy cơ từ nhẹ đến vừa, tiêm 20 mg (2 000 đvqt) ngày 1 lần. Liều đầu tiên tiêm trước khi mổ 2 giờ.

Với người bệnh có nguy cơ cao, như người bệnh đang chịu phẫu thuật chỉnh hình, phải tăng liều lên là 40 mg (4 000 đvqt), ngày 1 lần; liều ban đầu tiêm trước khi mổ 12 giờ. Một cách khác, dùng liều 30 mg (3 000 đvqt) tiêm dưới da, hai lần mỗi ngày, tiêm lần đầu sau mổ trong vòng 12 đến 24 giờ. Sau phẫu thuật khớp háng, khớp gối, có thể tiếp tục tiêm enoxaparin với liều 40 mg (4 000 đvqt), ngày 1 lần trong 3 tuần tiếp theo.

Để dự phòng huyết khối tắc tĩnh mạch ở người bệnh nội khoa phải nằm bất động, dùng liều 40 mg (4 000 đvqt), ngày 1 lần trong ít nhất 6 ngày; việc điều trị phải tiếp tục cho đến khi người bệnh đi lại hoàn toàn, tối đa 14 ngày.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu

Để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, enoxaparin được tiêm dưới da với liều 1 mg/kg (100 đvqt/kg), cứ 12 giờ một lần hoặc 1,5 mg/kg (150 đvqt/kg), ngày 1 lần, trong ít nhất 5 ngày hoặc cho tới khi dùng thuốc chống đông uống (ở người bệnh mang thai, phải tính liều theo thể trọng lúc bắt đầu mang thai).

Dự phòng đông máu trong tuần hoàn ngoài cơ thể

Để dự phòng đông máu trong tuần hoàn ngoài cơ thể trong quá trình thẩm phân máu, tiêm vào đường động mạch của hệ thống 1 mg/kg (100 đvqt/kg) enoxaparin khi bắt đầu thẩm phân. Tác dụng của liều này thường đủ cho một buổi 4 giờ thẩm phân. Có thể cho thêm một liều 0,5 - 1 mg (50 - 100 đvqt/kg) nếu cần. Với người có nguy cơ chảy máu cao, giảm xuống còn 1/2 hoặc 3/4 liều.

Điều trị đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim không có sóng Q

Để chăm sóc người bệnh đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim không có sóng Q, dùng liều 1 mg/kg (100 đvqt/kg), tiêm dưới da cứ 12 giờ một lần. Điều trị thường kéo dài 2 - 8 ngày và kèm với aspirin liều thấp (100 - 325 mg, ngày 1 lần).

Điều trị nhồi máu cơ tim ST chênh cao cấp tính

Để điều trị nhồi máu cơ tim ST chênh cao cấp tính, liều enoxaparin khởi đầu là tiêm tĩnh mạch 30 mg (3 000 đvqt) với một liều tiêm dưới da 1 mg/kg (100 đvqt/kg) tiêm cùng một lúc. Các liều tiếp theo tiêm dưới da 1 mg/kg (100 đvqt/kg), cứ 12 giờ một lần trong 8 ngày hoặc cho đến khi ra viện. Hai liều tiêm dưới da đầu tiên mỗi liều không được quá 100 mg (10 000 đơn vị). Đối với người bệnh đang trải qua can thiệp động mạch vành qua da, phải cho thêm một liều tiêm tĩnh mạch 300 microgam/kg (30 đvqt/kg) vào lúc làm thủ thuật nếu liều tiêm dưới da cuối cùng đã cho trước đó quá 8 giờ. Đối với người bệnh trên 75 tuổi bị nhồi máu cơ tim cấp, chỉ được cho liều tiêm dưới da; liều khuyến cáo là 750 microgam/kg (75 đvqt/kg), cứ 12 giờ một lần, với hai liều tiêm dưới da đầu tiên mỗi liều không quá 75 mg (7 500 đvqt). Duy trì: Sau 2 liều đầu tiên, cho tiêm dưới da 750 microgam/kg cách nhau 12 giờ.

Liều dùng trong suy thận

Cần cẩn thận theo dõi khi dùng enoxaparin cho người bị suy thận nhẹ và vừa. Cần phải giảm liều ở người bị suy thận nặng (Cl_{cr} < 30 ml/phút), liều giảm khoảng 50%.

Liều dùng cho người nhẹ cân (nữ < 45 kg, nam < 57 kg): Có thể phải giảm liều, phải giám sát chặt các biểu hiện xuất hiện. Liều dùng cho người béo phì: Liều phải dựa vào cân nặng hiện có. Nồng độ kháng yếu tố Xa tăng xấp xỉ theo liều enoxaparin dựa trên cân nặng tới 144 kg.

Đối với phụ nữ mang thai có van tim nhân tạo: Phải dùng nồng độ kháng yếu tố Xa để giám sát tác dụng chống đông máu của enoxaparin và phải điều chỉnh liều enoxaparin khi cần. Liều phải được điều chỉnh để duy trì nồng độ kháng yếu tố Xa 0,7 - 1,2 đơn vị/ml 4 giờ sau khi cho enoxaparin.

Liều dùng cho trẻ em: Độ an toàn và liều lượng của enoxaparin cho trẻ em chưa được xác định.

Số lượng trẻ nhỏ và trẻ em dùng thuốc chống đông để điều trị huyết khối tắc mạch ngày càng tăng. Một số ít công trình nghiên cứu có đối chứng đã tiến hành ở nhóm tuổi này và nói chung các khuyến cáo đối với liệu pháp này đã được sửa cho phù hợp từ những chỉ dẫn sử dụng cho người lớn. Các heparin khối lượng phân

tử thấp có thể có một số lợi thế ở trẻ em. Đã dùng enoxaparin để dự phòng huyết khối tắc mạch ở trẻ em kể cả trẻ sơ sinh và để điều trị huyết khối tắc mạch ở trẻ em kể cả trẻ sơ sinh và trẻ sinh thiếu tháng. Các trẻ nhỏ tuổi (đặc biệt là trẻ sơ sinh) có thể cần cho liều cao hơn trẻ lớn tuổi.
Điều trị huyết khối cho trẻ em (tiêm dưới da):
Trẻ sơ sinh: 1,5 - 2 mg/kg, ngày 2 lần.
Trẻ 1 - 2 tháng tuổi: 1,5 mg/kg, ngày 2 lần.
Trẻ 2 tháng - 18 tuổi: 1 mg/kg, ngày 2 lần.
Dự phòng huyết khối cho trẻ em (tiêm dưới da):
Trẻ sơ sinh: 750 microgam/kg, ngày 2 lần.
Trẻ 1 - 2 tháng tuổi: 750 microgam/kg, ngày 2 lần.
Trẻ 2 tháng - 18 tuổi: 500 microgam/kg, ngày 2 lần. Tối đa: 40 mg/ngày.

Tương tác thuốc
Một số thuốc hay nhóm thuốc khi dùng đồng thời, có yếu tố nguy cơ phối hợp, có thể tạo thuận lợi cho sự xuất hiện tăng kali huyết: muối kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc ức chế angiotensin II, NSAID, các heparin, ciclosporin, tacrolimus và trimethoprim.
Có tương tác dược động học tiềm ẩn (tăng nguy cơ chảy máu) khi dùng phối hợp enoxaparin với các thuốc ức chế đông máu như thuốc chống đông, các thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu (ví dụ, các salicylat, dipyridamol, sulfinpyraxon, NSAID), thuốc tiêm dextran 40 (tăng ức chế chức năng của tiểu cầu). Nhà sản xuất khuyến cáo ngừng sử dụng những thuốc này trước khi bắt đầu sử dụng liệu pháp enoxaparin, vì dùng đồng thời có thể tăng nguy cơ xuất huyết. Nếu đã xem xét cân nhắc thấy việc dùng enoxaparin đồng thời với các thuốc có tác dụng đến cầm máu là cần thiết thì phải theo dõi cẩn thận về lâm sàng và xét nghiệm.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở 15 - 25 ^{o}C nguyên trong bao bì của nhà sản xuất. Không được để đông lạnh.
Phải dùng ngay khi đã lấy ra khỏi vỉ đựng bơm tiêm nạp sẵn.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Chủ yếu chảy máu nặng.
Xử trí: Nếu xuất huyết nặng do tiêm dưới da quá liều, có thể chỉ định dùng protamin sulfat, nhưng cần chú ý những điểm sau:
Hiệu quả thấp hơn nhiều so với quá liều do heparin thông thường (không phân đoạn).
Do tác dụng phụ (giảm huyết áp nặng và đặc biệt sốc phản vệ) của protamin sulfat, nên cần phải cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ trước khi dùng thuốc.
Để trung hòa phần lớn tác dụng của enoxaparin sau khi dùng quá liều, tiêm tĩnh mạch chậm protamin sulfat (dung dịch 1%). Liều lượng phụ thuộc vào liều heparin khối lượng phân tử thấp đã tiêm, thời gian kể từ khi tiêm thuốc và các xét nghiệm đông máu. Liều protamin sulfat để trung hòa phải bằng liều enoxaparin natri đã tiêm nếu đã dùng thuốc này trong 8 giờ trước đó (tức là phải cho 1 mg protamin sulfat để trung hòa 1 mg enoxaparin). Nếu đã dùng enoxaparin quá 8 giờ trước đó, có thể cho truyền 0,5 mg protamin sulfat đối với 1 mg enoxaparin natri đã dùng. Nếu thời gian hoạt hóa từng phần thromboplastin đo được sau lần truyền protamin sulfat đầu tiên 2 - 4 giờ vẫn kéo dài, thì có thể cho liều thứ hai 0,5 mg protamin sulfat cho 1 mg enoxaparin đã dùng. Nếu đã dùng enoxaparin quá 12 giờ có thể không cần sử dụng protamin sulfat. Tuy nhiên ngay cả sau những liều protamin sulfat cao hơn, thời gian hoạt hóa từng phần thromboplastin vẫn có thể kéo dài hơn trường hợp sau khi điều trị quá liều của heparin thông thường không phân đoạn, vì hoạt tính kháng yếu tố Xa không bao giờ trung hòa được hoàn toàn. Dùng protamin sulfat để xử lý quá liều enoxaparin chỉ trung hòa tối đa được khoảng 60% hoạt tính kháng yếu tố Xa.
Có thể cần phải chia nhỏ tổng liều đã tính cho protamin thành 2 - 4 liều, chia đều trong 24 giờ.
Dùng protamin sulfat có thể gây hạ huyết áp nặng và phản ứng phản vệ. Vì các phản ứng gây tử vong, thường giống với phản vệ, đã thấy xảy ra với protamin sulfat cho nên chỉ được cho dùng khi kỹ thuật hồi sức và xử lý sốc phản vệ đã được chuẩn bị sẵn sàng.

Thông tin quy chế
Enoxaparin natri có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Enoxaplen; Troynoxa-60.

ENTECAVIR

Tên chung quốc tế: Entecavir.

Mã ATC: J05AF10.

Loại thuốc: Thuốc kháng retrovirus, có tác dụng chống virus viêm gan B ở người (HBV).

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên bao phim: 0,5 mg và 1 mg.
Dung dịch uống (pha sẵn để dùng): 0,05 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Entecavir là một thuốc tổng hợp tương tự nucleosid purin dẫn xuất từ guanin có hoạt tính kháng virus viêm gan B ở người (HBV). Thuốc được các enzym trong tế bào phosphoryl hóa để tạo thành một chất chuyển hóa có hoạt tính, là entecavir triphosphat. Bằng cách cạnh tranh với cơ chất tự nhiên deoxyguanosin triphosphat, entecavir triphosphat ức chế DNA polymerase (enzym phiên mã ngược) của virus viêm gan B ở người, do đó đã ngăn chặn được mọi giai đoạn hoạt tính của enzym.
Phổ tác dụng: Entecavir có hoạt tính *in vitro* và *in vivo* chống lại HBV, bao gồm cả một số chủng HBV kháng lamivudin. Thuốc cũng có tác dụng hạn chế *in vitro* chống một số virus ở người, bao gồm virus *Herpes simplex* typ 1 và 2 (HSV-1 và HSV-2), virus *Varicella zoster* và cytomegalovirus nhưng thuốc không chứng tỏ có hiệu quả trong lâm sàng. Entecavir có một vài tác dụng đối với HIV-1 (nồng độ entecavir cần thiết để ức chế virus sao chép khoảng 50% [EC_{50}] đối với HIV-1 dao động từ 0,026 tới lớn hơn 10 microM).
Kháng thuốc: Khi điều trị lâu dài ở một số người bệnh, một số chứng cứ cho thấy HBV chậm giảm nhạy cảm với entecavir. Ở người bệnh từ trước chưa dùng thuốc nucleosid, cho dùng entecavir tới 96 tuần, virus trở lại gây bệnh nặng lên do kháng thuốc xảy ra dưới 1% người bệnh. Ở người bệnh kháng lamivudin, virus bùng phát trở lại do kháng entecavir xảy ra ở 1% người bệnh sau năm đầu điều trị và ở 9% người bệnh trong năm thứ hai điều trị.
Kháng entecavir xảy ra trong quá trình 2 bước, ban đầu là đột biến M204V/I tiếp theo là thay thế amino-acid ở rtI169, rtT184, stS202, hoặc rtM250.
Đã có kháng chéo giữa một số thuốc tương tự nucleosid có tác dụng chống HBV. HBV kháng lamivudin và kháng telbivudin đã thấy giảm nhạy cảm với entecavir *in vitro*. HBV kháng adenofir cũng thay đổi nhạy cảm với entecavir đã thấy *in vitro*. HBV phân lập từ người bệnh kháng lamivudin và thất bại với liệu pháp entecavir vẫn nhạy cảm với adenofir. Entecavir ức chế virus viêm gan B, ức chế cả các chủng virus viêm gan B kháng lamivudin và adefovir.

Dược động học:

Hấp thu: Entecavir hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa sau khi uống. Nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 30 đến 90 phút sau khi uống một liều và đạt được nồng độ ổn định sau 6 đến 10 ngày điều trị. Ở người khỏe mạnh, khi uống liều 0,5 mg, C_{max} đạt khoảng 4,2 nanogam/ml, uống liều 1 mg, C_{max} đạt khoảng 8,2 nanogam/ml. Với một liều trong 1 ngày, nửa đời trong huyết thanh khoảng 24 giờ. Thức ăn làm chậm và giảm hấp thu. Phải uống entecavir lúc đói (ít nhất 2 giờ sau hoặc 2 giờ trước bữa ăn).

Phân bố: Dựa trên dược động học của entecavir, thể tích phân bố biểu kiến ước lượng vượt toàn bộ nước cơ thể, cho thấy entecavir phân bố rộng rãi trong các mô. Sinh khả dụng của thuốc viên bằng sinh khả dụng của dung dịch uống nên hai thuốc có thể thay thế nhau. Entecavir gắn vào protein huyết tương khoảng 13% *in vitro*.

Chuyển hóa và đào thải: Entecavir không bị hệ thống cytochrom P_{450} chuyển hóa. Thuốc đào thải chủ yếu qua thận nhờ lọc cầu thận và tiết tích cực qua ống thận. Nửa đời đào thải cuối là 128 - 149 giờ. Một lượng nhỏ các chất liên hợp glucuronid và sulfat được tạo thành. Thẩm phân máu có thể loại bỏ được một phần entecavir.

Các liệu pháp hiện có để điều trị nhiễm HBV mạn tính (như entecavir, adefovir, lamivudin, telbivudin, tenofovir, interferon alfa, peginterferon alfa) chưa điều trị triệt căn được HBV mà chỉ có tác dụng ức chế sự phát triển của virus. Do đó, quyết định thời gian thích hợp để bắt đầu điều trị phải dựa vào tuổi của người bệnh, mức độ tổn thương gan, khả năng đáp ứng với điều trị, khả năng xuất hiện chủng HBV kháng thuốc, khả năng các tác dụng phụ, biến chứng và nồng độ DNA-HBV trong huyết thanh. Mục đích lâu dài của điều trị là để ngăn chặn xơ gan, suy gan, và carcinom tế bào gan.

Chỉ định

Điều trị nhiễm virus viêm gan B (HBV) mạn tính ở người lớn và trẻ em từ 16 tuổi trở lên có chứng cứ HBV tích cực sao chép tăng cao DNA-HBV trong máu và tăng dai dẳng nồng độ aminotransferase huyết thanh (ALT hoặc AST) hoặc có chứng cứ mô học về bệnh gan đang hoạt động. Chỉ định này là dựa vào đáp ứng về mô học, virus học, sinh hóa, huyết thanh học ở người lớn và trẻ em từ 16 tuổi trở lên trước đây chưa dùng thuốc kháng virus nucleosid và ở người lớn có HBV kháng lamivudin đồng thời có HBeAg - dương tính hoặc HBeAg - âm tính kèm theo chức năng gan còn bù. Dùng entecavir để điều trị viêm gan B mãn tính và virus viêm gan B kháng thuốc lamivudin.

Các dữ liệu còn hạn chế liên quan đến người bệnh đồng nhiễm HBV và HIV.

Chống chỉ định

Nhà sản xuất cho rằng cho tới nay chưa có chống chỉ định nào được biết đối với entecavir. Tuy vậy, chống chỉ định khi có tiền sử mẫn cảm với entecavir hoặc với bất cứ thành phần nào của thành phẩm. Phụ nữ mang thai, phụ nữ đang cho con bú, trẻ em dưới 16 tuổi.

Thận trọng

Viêm gan tự phát trở thành trầm trọng hay xảy ra và thường biểu hiện bằng tăng nhất thời nồng độ huyết thanh ALAT. Sau khi bắt đầu điều trị kháng virus, nồng độ huyết thanh ALAT có thể tăng ở người bệnh trong khi nồng độ huyết thanh DNA của HBV giảm. Trong số các người bệnh điều trị bằng entecavir, các đợt bệnh nặng lên xuất hiện trung bình 4 đến 5 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Ở người bệnh có bệnh gan còn bù, nồng độ huyết thanh ALAT tăng thường không kèm theo tăng bilirubin huyết như bệnh gan mất bù. Nếu người bệnh đã có xơ gan, có nguy cơ cao gan mất bù sau khi bệnh nặng lên. Do đó, trong khi điều trị, phải theo dõi chặt người bệnh về lâm sàng và sinh hóa. Một số trường hợp bệnh nặng lên do ngừng điều trị chống viêm gan B bằng entecavir đã được báo cáo. Bệnh nặng lên sau ngừng entecavir thường kết hợp với tăng nồng độ huyết thanh DNA của HBV và đa số trường hợp tự khỏi, nhưng một số trường hợp đã tử vong. Trong số những người bệnh trước đây chưa dùng thuốc tương tự nucleosid nay được điều trị bằng entecavir, các trường hợp nặng lên xuất hiện trung bình 23 đến 24 tuần sau khi ngừng điều trị. Phần lớn các trường hợp xảy ra ở người có HBeAg - âm tính. Phải theo dõi gan đều đặn cả về lâm sàng và sinh hóa ít nhất 6 tháng sau khi ngừng điều trị. Nếu tăng DNA-HBV hoặc nếu cần cần, cho điều trị lại 1 đợt khác.

Phải thận trọng khi điều trị cho người bệnh có gan mất bù vì nhiều tai biến phụ, có nguy cơ cao bị nhiễm toan acid lactic.

Phải thận trọng khi điều trị entecavir cho người nhiễm HBV mạn tính mà không phát hiện người đó cũng bị nhiễm HIV vì có nguy cơ làm xuất hiện các chủng HIV kháng các thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (NRTI). Trước khi bắt đầu điều trị entecavir, phải làm test HIV. Do có thể có nguy cơ làm xuất hiện HIV kháng NRTI nên không nên dùng entecavir để điều trị nhiễm HBV mạn tính ở người bệnh nhiễm HIV.

Phải thận trọng khi dùng entecavir để điều trị viêm gan B mạn tính vì có thể gây ra nhiễm toan acid lactic, gan to nhiều kèm nhiễm mỡ gan ở người bệnh dùng duy nhất các thuốc tương tự nucleosid hoặc phối hợp với các thuốc kháng virus khác. Đa số các trường hợp xảy ra ở phụ nữ; béo phì và điều trị lâu dài bằng các thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược cũng có thể là yếu tố nguy cơ. Phải dùng thận trọng các thuốc tương tự nucleosid cho người được biết có nguy cơ cao về bệnh gan, nhưng nhiễm toan acid lactic, gan to nhiều và nhiễm mỡ đã xảy ra ở người không có nguy cơ nào được biết. Phải ngừng ngay entecavir ở bất cứ người bệnh nào có dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm gợi ý nhiễm toan lactic hoặc nhiễm độc gan nặng ngay cả khi transaminase không tăng.

Chưa biết về độ an toàn và hiệu quả của entecavir đối với người ghép gan. Nếu phải dùng entecavir cho người ghép gan đã hoặc đang dùng một thuốc ức chế miễn dịch có thể tác động đến chức năng thận như cyclosporin, tacrolimus, phải giám sát cẩn thận chức năng thận trước và trong khi điều trị entecavir.

Đối với người cao tuổi từ 65 tuổi trở lên, kinh nghiệm còn ít chưa đủ để xác định xem đáp ứng có khác với người trẻ tuổi không. Do entecavir chủ yếu đào thải qua thận nên nguy cơ nhiễm độc do entecavir có thể tăng ở người suy thận. Người cao tuổi thường có chức năng thận suy giảm, cần điều chỉnh liều theo mức độ suy thận và phải theo dõi chức năng thận.

Điều chỉnh liều được khuyến cáo đối với người bệnh có $Cl_{cr} < 50$ ml/phút, bao gồm cả thẩm phân máu hoặc thẩm phân màng bụng ngoại trú.

Entecavir không làm giảm nguy cơ lây truyền virus sang người khác nên các biện pháp dự phòng truyền bệnh phải được thực hiện.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu nào ở người mang thai và cũng chưa có số liệu nào về tác dụng của entecavir đối với lây truyền bệnh HBV từ mẹ sang con; con sinh ra từ mẹ nhiễm HBV thường được khuyến cáo dùng phác đồ phối hợp vắc xin HBV và globulin miễn dịch viêm gan B (HBIG).

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết entecavir có vào sữa mẹ hay không. Ngừng cho bú hoặc thuốc tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ.

Tác dụng không mong muốn

Trong thử nghiệm lâm sàng, 3% hoặc hơn người bệnh được báo cáo có tác dụng không mong muốn như nhức đầu, mệt mỏi, chóng

mặt, buồn nôn. Ỉa chảy, khó tiêu, nôn, buồn ngủ, và mất ngủ cũng đã được báo cáo.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thận: Đái ra máu (9%), tăng creatinin (1 - 2%), glucose niệu (4%).

Tâm thần: Mất ngủ, nhức đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: Nôn, ỉa chảy, buồn nôn, khó tiêu.

Gan mật: Tăng transaminase (> 10%), tăng lipase (7%), tăng amylase (2 - 3%), tăng bilirubin huyết (2 - 3%).

Toàn thân: Mệt mỏi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Phát ban, rụng tóc.

Đầy bụng khó tiêu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Miễn dịch: Phản ứng phản vệ.

Một số trường hợp nhiễm toan acid lactic được báo cáo thường kết hợp với gan mất bù hoặc một bệnh nội khoa nặng khác hoặc đang dùng một số thuốc khác. Dùng entecavir liên tục trung bình 96 tuần chưa thấy dung nạp thuốc thay đổi.

Các bất thường về xét nghiệm phổ biến nhất trong thử nghiệm lâm sàng entecavir là tăng ALT (lớn hơn 5 lần mức cao của bình thường: ULN), đái ra máu, tăng lipase (ít nhất 2,1 lần ULN), đái ra glucose, tăng bilirubin huyết (lớn hơn gấp 2 lần ULN), tăng ALT (lớn hơn gấp 10 lần ULN và gấp 2 lần nồng độ lúc bắt đầu điều trị trong huyết thanh), tăng glucose huyết lúc đói (trên 250 mg/dl), và tăng creatinin (ít nhất 0,5 mg/dl).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nói chung, các ADR nhẹ thường tự hết, không cần xử trí. Đợt viêm gan trầm trọng có thể xảy ra sau khi ngừng liệu pháp chống HBV, bao gồm cả entecavir. Đợt trầm trọng biểu hiện bằng ALT tăng vọt gấp 10 lần mức cao bình thường (ULN) và gấp 2 lần nồng độ huyết thanh lúc bắt đầu điều trị. Thời gian trung bình xuất hiện bệnh trầm trọng khoảng 23 tuần sau khi ngừng điều trị. Bệnh trầm trọng sau khi ngừng điều trị thường kết hợp với tăng DNA của HBV và đa số tự khỏi. Phần lớn bệnh trầm trọng sau ngừng điều trị gặp ở người bệnh HbeAg - âm tính. Cần theo dõi gan đều đặn về lâm sàng và sinh hóa ít nhất 6 tháng sau khi ngừng điều trị. Nếu cần, có thể cho điều trị lại. Viêm gan trầm trọng lên cũng đã gặp trong khi đang điều trị HBV bằng entecavir trung bình 4 đến 5 tuần sau khi bắt đầu điều trị nhưng thường hết khi tiếp tục điều trị. Phải ngừng điều trị entecavir ở bất cứ người bệnh nào có biểu hiện lâm sàng hoặc xét nghiệm làm nghĩ đến nhiễm toan acid lactic hoặc nhiễm độc gan nặng (như gan to nhiễm mỡ, ngay cả khi transaminase không tăng).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Phải do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định và theo dõi.

Thuốc uống vào lúc đói, ít nhất 2 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn. Dung dịch uống không được hòa với nước hoặc với bất cứ chất lỏng nào khác. Thìa đong sau khi uống phải rửa sạch bằng nước.

Liều lượng:

Người lớn và trẻ em từ 16 tuổi trở lên nhiễm HBV mạn tính chưa bao giờ điều trị bằng các thuốc tương tự nucleosid, liều khuyến cáo: 0,5 mg 1 lần mỗi ngày.

Người lớn và trẻ em từ 16 tuổi trở lên có tiền sử nhiễm HBV máu trong khi điều trị lamivudin hoặc có HBV được biết kháng lamivudin hoặc telbivudin: 1 mg ngày uống 1 lần.

Thời gian dùng thuốc tối ưu chưa biết nhưng ít nhất phải 1 năm. Có thể ngừng điều trị:

Ở người HBeAg - dương tính, phải điều trị ít nhất cho tới khi chuyển đổi huyết thanh HBe [mất HBeAg và DNA của HBV trở nên âm tính (dưới ngưỡng phát hiện), kèm theo phát hiện kháng thể kháng HBe ở 2 lần lấy máu liên tiếp cách nhau ít nhất 3 đến 6 tháng] hoặc tới khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc trong trường hợp không có tác dụng sau 1 năm.

Ở người bệnh HBeAg - âm tính, phải điều trị ít nhất tới khi nồng độ DNA-HBV âm tính (dưới ngưỡng phát hiện) và chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc cho tới khi không thấy tác dụng. Trong trường hợp điều trị kéo dài trên 2 năm, cần phải thường xuyên đánh giá lại để xác định tiếp tục điều trị có thích hợp với người bệnh không.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều. Tuy vậy, cần nhớ chức năng thận thường kém ở người cao tuổi.

Suy thận: Phải điều chỉnh liều dựa vào Cl_{cr}. Giảm liều bằng cách dùng dung dịch uống. Nếu không có dung dịch uống sẵn, phải tăng khoảng cách giữa các liều. Theo nhà sản xuất, nên uống mỗi ngày 1 lần. Người bệnh thẩm phân máu phải uống liều entecavir sau buổi thẩm phân.

Cl_{cr} (ml/phút)	Liều khuyến cáo cho người chưa dùng nucleosid	Liều khuyến cáo cho người kháng lamivudin
≥ 50	0,5 mg ngày 1 lần	1 mg ngày 1 lần
30 - 49	0,25 mg ngày uống 1 lần* *hoặc* 0,5 mg cách 48 giờ 1 lần	0,5 mg ngày 1 lần
10 - 29	0,15 mg ngày 1 lần* *hoặc* 0,5 mg cách 72 giờ 1 lần	0,3 mg ngày 1 lần* *hoặc* 0,5 mg cách 48 giờ 1 lần
< 10	0,05 mg ngày 1 lần* *hoặc* 0,5 mg cách 5 - 7 ngày 1 lần	0,1 mg ngày uống 1 lần* *hoặc* 0,5 mg cách 72 giờ 1 lần

* Đối với liều < 0,5 mg nên dùng dung dịch uống

Tổn thương gan: Không cần điều chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Chưa có tương tác nào cần khuyến cáo tránh dùng đồng thời với entecavir.

Hàm lượng và tác dụng của entercavir có thể tăng bởi ganciclovir, valganciclovir, ribavirin.

Entecavir không phải là cơ chất và không ức chế hoặc kích thích các isozym cytochrom P_{450}(CYP). Ít có khả năng tương tác về dược động với các thuốc chuyển hóa do các isoenzym CYP.

Thuốc tác động đến thận hoặc đào thải qua thận: có khả năng tương tác dược động với các thuốc làm giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh với entecavir để tiết tích cực qua ống thận. Nồng độ huyết thanh entecavir hoặc thuốc phối hợp có thể tăng. Cần phải theo dõi các tai biến phụ.

Với adefovir, lamivudin, tenofovir, disoproxil: Không có tương tác.

Thuốc ức chế miễn dịch: Có khả năng tương tác về dược động (nồng độ huyết thanh entecavir tăng vì chức năng thận bị thay đổi) với cyclosporin hoặc tacrolimus. Phải giám sát chức năng thận trước và trong khi điều trị entecavir ở người (ghép gan) đang dùng cyclosporin, tacrolimus hoặc các thuốc ức chế miễn dịch khác có thể ảnh hưởng đến chức năng thận.

Nucleosid và các thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược: Không có tương tác về dược động với lamivudin hoặc tenofovir disoproxil fumarat.

Tương kỵ

Dung dịch uống không được hòa vào nước, các dung môi khác hoặc với các thuốc khác.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng. Dung dịch uống sau khi mở lọ, dung dịch có thể dùng tới thời hạn hết hạn ghi trên lọ.

Quá liều và xử trí
Dữ liệu về quá liều hiện nay còn hạn chế. Có người đã uống 20 mg/ngày trong 14 ngày và có người uống 1 liều 40 mg nhưng không có biểu hiện nhiễm độc. Khi uống quá liều, cần theo dõi diễn biến để xử trí.

Thông tin quy chế
Entercavir có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Baraclude; Barcavir; Caavirel; Entecavir Stada; Hepariv.

EPERISON HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Eperisone hydrochloride.

Mã ATC: M03BX09.

Loại thuốc: Thuốc giãn cơ vân.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 50 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Eperison hydroclorid làm giãn cơ vân và giãn mạch, do tác động của thuốc lên hệ thần kinh trung ương và trên cơ trơn mạch máu. Thuốc có hiệu quả điều trị ổn định trong việc cải thiện các triệu chứng có liên quan với chứng tăng trương lực cơ, do cắt đứt các vòng xoắn bệnh lý của sự co thắt cơ vân.
Eperison hydroclorid có tác động chủ yếu trên tủy sống làm giảm các phản xạ tủy và gây giãn cơ vân do làm giảm sự nhạy cảm của thoi cơ thông qua hệ thống ly tâm gamma. Thêm vào đó, tác dụng giãn mạch của thuốc làm tăng tuần hoàn. Do đó, eperison cắt đứt vòng xoắn bệnh lý bao gồm co cơ gây rối loạn tuần hoàn máu, sau đó gây đau và làm tăng thêm trương lực cơ.
Đã chứng minh eperison hydroclorid là một thuốc có hiệu quả lâm sàng trong việc cải thiện các triệu chứng của tăng trương lực cơ như co cứng của vai, đau đốt sống cổ, nhức đầu, hoa mắt, đau vùng thắt lưng và co cứng các đầu chi, có thể đi kèm với bệnh lý não tuỷ, hội chứng đốt sống cổ, viêm quanh khớp vai và đau cột sống, thắt lưng.
Dược động học
Eperison hydroclorid đã được sử dụng bằng đường uống ở những người lớn khoẻ mạnh với liều 150 mg/ngày trong 14 ngày liên tục. Vào ngày thứ 1, 8 và 14, thời gian trung bình dẫn đến nồng độ huyết tương tối đa nằm trong khoảng từ 1,6 đến 1,9 giờ. Nồng độ tối đa trung bình là 7,5 đến 7,9 nanogam/ml; thời gian bán hủy là 1,6 đến 1,8 giờ, và AUC là 19,7 đến 21,1 nanogam.giờ/ml. Thông số về nồng độ trong huyết tương của eperison hydroclorid được đo vào ngày thứ 8 và 14 không có sự thay đổi đáng kể so với ngày đầu tiên.

Chỉ định
Cải thiện các triệu chứng tăng trương lực cơ liên quan đến những bệnh sau: Hội chứng đốt sống cổ, viêm quanh khớp vai và đau cột sống thắt lưng.
Liệt cứng liên quan đến những bệnh sau: Bệnh mạch máu não, liệt cứng do tủy, thoái hóa đốt sống cổ, di chứng sau phẫu thuật (bao gồm cả u não tủy), di chứng sau chấn thương (chấn thương tủy, tổn thương đầu), xơ cứng cột bên teo cơ, bại não, thoái hóa tủy, bệnh mạch máu tủy và các bệnh lý não tủy khác.

Thận trọng
Yếu sức, chóng mặt hay buồn ngủ có thể xảy ra khi dùng thuốc. Ngừng dùng thuốc hay giảm liều khi có dấu hiệu đầu tiên của các triệu chứng đó. Bệnh nhân có rối loạn chức năng gan cần phải cẩn thận khi dùng thuốc.
Tác dụng trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc: Bệnh nhân dùng eperison hydroclorid không nên lái xe hoặc điều khiển máy móc.

Thời kỳ mang thai
Sự an toàn của eperison hydroclorid trong suốt thai kỳ chưa được hiểu rõ. Chỉ nên sử dụng thuốc này cho bệnh nhân mang thai hoặc phụ nữ nghi ngờ có thai, nếu kết quả điều trị mong đợi có giá trị hơn bất cứ nguy cơ nào có thể xảy ra đối với thai.

Thời kỳ cho con bú
Không khuyến cáo sử dụng eperison hydroclorid cho phụ nữ đang cho con bú. Nếu cần thiết phải dùng thuốc, người mẹ phải ngưng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Rối loạn chức năng gan, thận, số lượng hồng cầu hay trị số hemoglobin bất thường.
Các tác dụng không mong muốn khác
Phát ban, triệu chứng tâm thần kinh như mất ngủ, nhức đầu, cảm giác buồn ngủ, cảm giác co cứng hay tê cứng, run đầu chi.
Các triệu chứng tiêu hoá như buồn nôn, nôn, chán ăn, khô miệng, táo bón, tiêu chảy, đau bụng hoặc các triệu chứng rối loạn tiêu hoá khác; các triệu chứng rối loạn tiết niệu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Khi dùng eperison hydroclorid nên theo dõi các chức năng gan, thận và làm các xét nghiệm huyết học. Ngừng thuốc khi có dấu hiệu bất thường.

Liều lượng và cách dùng
Thông thường đối với người lớn, uống mỗi ngày 3 viên 50 mg, chia làm 3 lần sau mỗi bữa ăn. Liều lượng được điều chỉnh theo tuổi của bệnh nhân và mức độ trầm trọng của triệu chứng.

Tương tác thuốc
Một báo cáo có đề cập đến tình trạng rối loạn điều tiết mắt xảy ra sau khi dùng thuốc đồng thời methocarbamol với tolperison hydroclorid (một hợp chất có cấu trúc tương tự eperison hydroclorid).

Bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh ẩm sau khi mở bao bì.

Thông tin qui chế
Eperison có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Deonas; Doterco 50; Epelax; Epezan; Erisk; Euprisone; Gemfix; Gored; Hawonerixon; Koruan; Macnir; Myoless Tab; Myonal; Myotab tab.; Prime Apesone; Pvrison; Ryzonal; Sismyodine; Skeson; Ton-Dine F.C. Tab. "Standard"; Waisan; Wooridul eperison; Zonaxson.

EPHEDRIN

Tên chung quốc tế: Ephedrine.

Mã ATC: C01CA26, R01AA03, R01AB05, R03CA02, S01FB02.

Loại thuốc: Thuốc giống thần kinh giao cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ống tiêm 25 mg/ml, 50 mg/ml, khí dung, viên nén 10 mg, siro, thuốc nhỏ mũi 1 - 3%. *Ephedrin là thành phần chính trong Sulfarin (thuốc dùng để nhỏ mũi)*.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ephedrin kích thích cả 2 thụ thể alpha và beta. Tác dụng trên beta-adrenergic là do kích thích sản xuất AMP vòng bằng cách hoạt hóa enzym adenyl cyclase, còn tác dụng trên alpha-adrenergic là do ức chế hoạt tính của adenyl cyclase. Trái với epinephrin, ephedrin có tác dụng gián tiếp bằng cách giải phóng norepinephrin từ các vị trí dự trữ. Khi dùng ephedrin kéo dài hoặc liều cao, thuốc có thể làm cạn kiệt dự trữ norepinephrin ở các đoạn cuối của dây thần kinh giao cảm và có thể xảy ra hiện tượng giảm nhanh đáp ứng của tim và huyết áp đối với thuốc. Cũng có thể phế quản giảm nhanh đáp ứng với ephedrin, nhưng không phải do cạn kiệt norepinephrin. Tác dụng chủ yếu của liều điều trị ephedrin là giãn cơ trơn phế quản khi dự trữ norepinephrin không bị cạn kiệt, kích thích tim, tăng huyết áp tâm thu và tâm trương. Ephedrin tác dụng mạnh đến hệ TKTW sau khi uống.

Tác dụng lên hô hấp: Ephedrin làm giãn cơ trơn phế quản do kích thích thụ thể $beta_2$-adrenergic khi tiêm hoặc uống. Giãn phế quản sau khi uống xảy ra chậm hơn, ít mạnh hơn nhưng kéo dài hơn so với tiêm dưới da hoặc hít qua miệng.

Tác dụng lên tim mạch: Ephedrin tác dụng trên thụ thể β_1-adrenergic ở tim, làm tăng co bóp cơ tim khi dùng liều đơn thấp. Tuy vậy, trên động vật thực nghiệm, lặp lại nhiều lần liều thấp (0,5 mg/kg) hoặc dùng liều cao (2 - 5 mg/kg) có tác dụng giảm co bóp cơ tim. Tuy thuốc có thể làm tim đập nhanh thông qua nút xoang - nhĩ, nhưng tác dụng này có thể mất đi do tăng hoạt tính của thần kinh đối giao cảm (phản xạ tăng huyết áp). Cho nên, có thể có nhịp tim chậm, nhịp tim nhanh hoặc nhịp tim không đổi. Cung lượng tim có thể tăng, đặc biệt sau khi tiêm tĩnh mạch, nhưng cũng có thể giảm, có thể do tim đập chậm phản xạ. Do tác dụng tăng co bóp cơ tim, ephedrin làm tăng công của tim và làm cơ tim tăng tiêu thụ oxy và thường làm tăng áp lực động mạch phổi.

Ephedrin có thể làm giãn động mạch vành một cách gián tiếp, do tăng chuyển hóa ở tim, do kích thích tim trực tiếp. Ephedrin có thể gây giãn mạch do tác dụng lên thụ thể $beta_2$ và gây co mạch do tác dụng lên thụ thể alpha. Thuốc gây co tiểu động mạch ở da, niêm mạc, nội tạng và gây giãn tiểu động ở cơ xương. Các mạch máu ở phổi hoặc ở não có thể co hoặc giãn. Sức cản mạch máu ngoại vi có thể tăng, giảm hoặc không thay đổi sau khi dùng thuốc.

Co mạch máu thận do tiêm ephedrin làm giảm lưu lượng máu qua thận. Ở người hạ huyết áp, ephedrin lúc đầu có thể làm giảm lưu lượng nước tiểu và bài tiết natri và kali. Nếu không bị giảm thể tích máu, lưu lượng máu qua thận và tốc độ lọc cầu thận tăng khi huyết áp toàn thân tăng, nhưng sẽ giảm lại nếu huyết áp tăng thêm theo chiều hướng tăng huyết áp.

Ephedrin làm co mạch máu bị giãn ở niêm mạc mũi và làm đỡ sung huyết sau khi dùng tại chỗ, nhưng khi ngừng thuốc có hiện tượng bị ngạt mũi lại. Chưa rõ khi uống liều thông thường có làm hết sung huyết ở mũi không.

Tác dụng khác: Ephedrin có tác dụng kích thích hệ TKTW giống như amphetamin tuy nhẹ hơn. Ephedrin làm giãn cơ trơn đường tiêu hóa, làm co tam giác bàng quang và cơ thắt, làm giãn cơ mu bàng quang và gây bí tiểu tiện.

Thuốc thường làm giảm cơn co tử cung nhưng cũng có tác dụng kích thích đã được báo cáo. Dùng ephedrin trong khi sổ nhau để điều trị hạ huyết áp do gây tê tủy sống có thể cải thiện lưu lượng máu đến tử cung.

Ephedrin có thể làm tăng lực cơ ở người bị bệnh nhược cơ, cơ chế tác dụng chưa rõ.

Dược động học

Ephedrin được hấp thu dễ dàng và hoàn toàn sau khi uống, tiêm bắp và tiêm dưới da. Thể tích phân bố của thuốc khoảng 220 - 240 lít. Thuốc qua hàng rào nhau thai và phân bố vào sữa mẹ. Một phần nhỏ thuốc được chuyển hóa chậm ở gan. Ephedrin đào thải nhiều qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi. Nửa đời trong huyết tương từ 3 - 6 giờ, tùy thuộc vào pH của nước tiểu: nước tiểu càng acid thì đào thải càng tăng và nửa đời càng ngắn. Nửa đời thải trừ là 3 giờ khi acid hóa nước tiểu đến pH 5 và là 6 giờ, khi pH nước tiểu khoảng 6,3.

Chỉ định

Đường nhỏ mũi: Điều trị triệu chứng sung huyết mũi, thường đi kèm với cảm lạnh, viêm mũi dị ứng, viêm mũi, viêm xoang.

Đường tiêm:

Điều trị hạ huyết áp trong gây tê tủy sống.

Điều trị hỗ trợ hạ huyết áp trong những trường hợp hạ huyết áp chưa cải thiện khi đã bù đủ dịch tuần hoàn.

Đường uống và tiêm:

Điều trị hoặc dự phòng co thắt phế quản trong hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (nhưng không phải là thuốc được chọn đầu tiên).

Chống chỉ định

Quá mẫn với ephedrin.

Tăng huyết áp.

Đang điều trị bằng thuốc ức chế monoaminoxydase.

Cường giáp và không điều chỉnh được.

Hạ kali huyết chưa được điều trị.

Phì đại tuyến tiền liệt.

Bệnh tim do thiếu máu cục bộ.

Thận trọng

Sử dụng ephedrin như một thuốc nâng huyết áp phải đi kèm với việc bù đủ máu, huyết tương, dịch và điện giải.

Ephedrrin có thể gây tăng huyết áp và xuất huyết nội sọ, thường xảy ra trên bệnh nhân tăng huyết áp và cường giáp. Thuốc cũng gây đau thắt ngực ở bệnh nhân suy mạch vành hoặc nhồi máu cơ tim. Thuốc có thể gây loạn nhịp (có thể có tử vong) trên bệnh nhân có bệnh tim. Cần thận trọng trên các bệnh nhân có bệnh lý tim mạch (suy tim, đau thắt ngực), đang dùng digitalis, bệnh nhân bị đái tháo đường và cường giáp.

Thông thường không nên dùng ephedrin sau 4 giờ chiều vì thuốc có tác dụng kích thích hệ thần kinh trung ương, gây khó ngủ hoặc mất ngủ.

Không nên dùng ephedrin cho trẻ dưới 3 tuổi. Các chế phẩm điều trị cảm cúm có thành phần ephedrin không được bán khi không có đơn kê cho trẻ em dưới 2 tuổi.

Thận trọng khi chỉ định cho bệnh nhân cao tuổi và người suy thận do thuốc qua hàng rào máu - não và có thể gây lú lẫn.

Ephedrin có thể làm tăng nhãn áp, do đó cần thận trọng trên bệnh nhân bị glôcôm góc đóng. Dùng ephedrin thường xuyên hoặc kéo dài tại màng nhày niêm mạc có thể dẫn đến hiện tượng sung huyết mũi hồi ứng.

Dùng ephedrin kéo dài không gây tác dụng tích lũy thuốc, nhưng có thể gây quen thuốc và phụ thuộc vào thuốc, nghiện thuốc và có tác dụng không mong muốn như lo âu hoặc các triệu chứng của tâm thần phân liệt thể paranoid.

Thuốc có thể bị sử dụng sai mục đích và lạm dụng trong một số trường hợp như: để làm tăng thành tích thể thao và giảm cân (trong ngành thể thao), để kích thích thần kinh trung ương (thường gặp ở trẻ vị thành niên), để tổng hợp methamphetamin và methcathinon là những chất gây nghiện đã bị cấm sử dụng.

Liều ephedrin dùng dưới dạng khí dung hay thuốc nhỏ mũi vẫn có thể gây tác dụng toàn thân và vẫn có nguy cơ nghiện thuốc.

Cần hạn chế sử dụng ephedrin như một thuốc giãn phế quản do có các thuốc kích thích beta 2 hiệu quả hơn.
Vì ephedrin thực tế khi dùng có tác dụng co mạch, tăng huyết áp, tăng nhịp tim nên không dùng với các thuốc chống tăng huyết áp.

Thời kỳ mang thai
Phân loại sử dụng trong thai kỳ (US FDA): phân nhóm C
Ephedrin đi qua nhau thai. Vào lúc sổ nhau, nồng độ thuốc trong thai bằng khoảng 70% nồng độ trong máu mẹ. Ephedrin trong tuần hoàn thai nhi có thể là nguyên nhân chính làm thay đổi nhịp tim thai.
Chưa có bằng chứng là ephedrin có tác dụng gây quái thai ở người, nhưng không nên dùng trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú
Không nên dùng cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Ephedrin có thể gây bí đái. Các tác dụng phụ khác có thể xảy ra ngay với liều thường dùng. Không loại trừ khả năng gây nghiện thuốc kiểu amphetamin.
Thường gặp, ADR >1/100
Tuần hoàn: Đánh trống ngực.
TKTW: Ở người bệnh nhạy cảm, ngay cả với liều thấp ephedrin cũng có thể gây mất ngủ, lo lắng và lú lẫn, đặc biệt khi dùng đồng thời với cafein.
Tiết niệu: Bí đái, đái khó.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Toàn thân: Chóng mặt, nhức đầu, vã mồ hôi.
Tiêu hóa: Đau bụng, buồn nôn, nôn.
Thần kinh: Run, mất ngủ, lo lắng, bồn chồn.
Cơ xương: Yếu cơ.
Khác: Khát.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Tiêm ephedrin trong lúc đẻ có thể gây nhịp tim thai nhanh.
Ephedrin có thể gây an thần nghịch thường ở trẻ em.
Tự dùng thuốc quá nhiều có thể dẫn đến loạn tâm thần, nghiện thuốc.

Liều lượng và cách dùng
Điều trị sung huyết mũi kèm theo cảm lạnh, viêm mũi dị ứng, viêm mũi hay viêm xoang: Nhỏ mũi hay xịt dung dịch 0,5% (với trẻ nhỏ: dung dịch 0,25 - 0,5%). Không dùng quá 7 ngày liền, không nên dùng cho trẻ dưới 3 tuổi.
Điều trị tụt huyết áp trong khi gây tê tủy sống:
Tiêm bắp: 25 mg.
Tiêm tĩnh mạch chậm 5 - 25 mg, nhắc lại sau 5 - 10 phút nếu cần, sau đó tiêm nhắc lại mỗi 3 - 4 giờ, liều không vượt quá 150 mg/ngày.
Phòng cơn co thắt phế quản trong bệnh hen: Ephedrin hydroclorid hay ephedrin sulfat uống 15 - 60 mg, 3 - 4 lần/ngày, hoặc tiêm dưới da 15 - 50 mg, nếu cần có thể tiêm nhắc lại, tối đa 150 mg/ngày. Hiện nay ephedrin không được coi là thuốc chọn lọc để chữa hen nữa, người ta ưa dùng các thuốc kích thích chọn lọc lên thụ thể beta 2 hơn, ví dụ salbutamol.
Liều dùng cho trẻ em:
Uống hoặc tiêm dưới da: 3 mg/kg/ngày hoặc 25 - 100 mg/m^2/ngày, chia làm 4 - 6 lần, cách nhau 4 - 6 giờ.
Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch: 0,2 - 0,3 mg/kg/lần, nhắc lại mỗi 4 - 6 giờ.

Tương tác thuốc
Dùng các thuốc ức chế beta không chọn lọc sẽ làm giảm hoặc làm mất hoàn toàn tác dụng của các thuốc kích thích beta.
Ephedrin và dexamethason: Ephedrin làm tăng đào thải dexamethason.
Kiềm hóa nước tiểu bằng natri bicarbonat hay thuốc kiềm hóa nước tiểu khác gây tích tụ ephedrin và pseudoephedrin trong cơ thể; điều này có thể dẫn đến ngộ độc (run, lo lắng, mất ngủ, nhịp tim nhanh).
Toan hóa nước tiểu với amoni clorid có tác dụng ngược lại.
Nhôm hydroxyd có thể làm cho tác dụng của pseudoephedrin xuất hiện nhanh hơn.
Ephedrin phối hợp với theophylin không tác dụng mạnh hơn khi dùng theophylin một mình mà có nhiều tác dụng phụ hơn.
Các tương tác khác cũng giống như với adrenalin (xem Adrenalin) và với các thuốc giống giao cảm khác: Các thuốc ức chế enzym monoaminoxydase không chọn lọc: không nên dùng cùng với ephedrin vì có nguy cơ tăng huyết áp kịch phát có thể gây tử vong và tăng thân nhiệt. Nguy cơ này vẫn có thể xảy ra 15 ngày sau khi ngừng dùng thuốc ức chế MAO. Ephedrin có thể làm mất tác dụng hạ huyết áp của guanethidin, bethanidin và debrisoquin. Cần thận trọng khi phải gây mê bằng các thuốc mê halogen bay hơi. Nếu có thể được thì ngừng dùng ephedrin vài ngày trước khi gây mê. Cần chú ý là người bệnh đang điều trị thuốc chống tăng huyết áp nếu lại tự dùng thuốc khác có ephedrin thì có thể làm cho huyết áp tăng lên.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản thuốc trong lọ kín. Tránh ánh sáng.

Tương kỵ
Trong dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch, ephedrin tương kỵ vật lý với hydrocortison và với một vài barbiturat.

Quá liều và xử trí
Không có điều trị đặc hiệu đối với ngộ độc và quá liều, chỉ có điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Có thể làm tăng thải thuốc bằng cách toan hóa nước tiểu. Ở người lớn có thể liều gây tử vong là 50 mg/kg. Ở trẻ em tới 2 tuổi, liều tối thiểu gây chết bằng đường uống là 200 mg.

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

Tên thương mại
Ephedrine Aguettant; Forasm 10.

EPINEPHRIN
(Adrenalin)

Tên chung quốc tế: Epinephrine (Adrenaline).

Mã ATC: A01AD01, B02BC09, C01CA24, R03AA01, R01AA14, S01EA01.

Loại thuốc: Thuốc kích thích giao cảm, chất chủ vận trên receptor alpha/beta adrenergic.
Thuốc chống phản vệ
Thuốc hỗ trợ cho thuốc gây tê
Thuốc giãn phế quản
Thuốc chống sung huyết
Thuốc co mạch

Dạng thuốc và hàm lượng
Dung dịch tiêm 0,1 mg/ml (0,1:1 000), 1 mg/ml (1:1 000) adrenalin dưới dạng muối hydroclorid.
Thuốc nhỏ mắt, dung dịch 1%.
Thuốc phun định liều 280 microgram adrenalin acid tartrat mỗi lần phun.
Thuốc phối hợp với thuốc chống hen.

Thuốc phối hợp với thuốc khác.
Dung dịch khí dung: 0,22 mg/nhát xịt.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Adrenalin (epinephrin) là thuốc tác dụng trực tiếp giống giao cảm, kích thích cả thụ thể alpha và thụ thể beta, nhưng lên thụ thể beta mạnh hơn thụ thể alpha. Các tác dụng dược lý của adrenalin rất phức tạp. Tác dụng của thuốc tương tự như những gì xảy ra khi kích thích các sợi sau hạch giao cảm, tức là kích thích các sợi thần kinh tiết adrenalin. Tác dụng của thuốc thay đổi nhiều theo liều dùng và phản xạ bù trừ của cơ thể. Trên tim - mạch, adrenalin có tác dụng làm tăng tần số và tăng lực bóp cơ tim; làm tăng thể tích tâm thu và mức tiêu thụ oxy của cơ tim, tăng lưu lượng mạch vành, tăng sức cản ngoại vi gây tăng huyết áp tâm thu. Khi được truyền tĩnh mạch, thuốc làm giảm sức cản ngoại vi và huyết áp tâm trương, lúc đầu tần số tim tăng, nhưng sau đó giảm do phản xạ phó giao cảm. Thể tích huyết tương giảm do dịch không có protein đi vào khu vực ngoại bào. Adrenalin tăng khả năng kết dính của tiểu cầu và tăng đông máu. Trên bộ máy hô hấp, adrenalin kích thích hô hấp nhẹ, gây giãn phế quản mạnh, nhưng lại làm cho dịch tiết phế quản quánh hơn. Trên hệ thần kinh trung ương, tuy adrenalin ít ngấm vào, nhưng vẫn có tác dụng kích thích, thuốc ít ảnh hưởng lên lưu lượng tuần hoàn não. Khi nhỏ vào mắt thuốc ít gây giãn đồng tử. Trên hệ tiêu hóa, thuốc gây giảm trương lực và giảm bài tiết của ruột, làm tăng lưu lượng máu tạng. Trên hệ tiết niệu - sinh dục, adrenalin làm giảm mạnh lưu lượng máu thận (có thể tới 40%), nhưng mức lọc của cầu thận ít bị thay đổi; làm giảm trương lực bàng quang, nhưng lại làm tăng trương lực cơ trơn, nên có thể dẫn đến đái khó. Adrenalin ức chế cơn co tử cung đang mang thai. Trên chuyển hóa, adrenalin gây giảm tiết insulin, tăng tiết glucagon và tăng tốc độ phân giải glycogen dẫn đến tăng đường huyết; gây tăng hoạt tính của renin, tăng nồng độ acid béo tự do và kali trong huyết tương. Adrenalin có thể gây tăng chuyển hóa cơ bản 20 - 30% và cùng với co mạch ở da, có thể gây sốt.

Dược động học

Hấp thu

Hầu hết adrenalin uống vào bị bất hoạt bởi enzym phân giải ở ruột và bị chuyển hóa khi qua gan lần đầu.

Dạng hít hoặc khí dung: tác dụng xuất hiện chỉ sau 1 phút.

Thuốc có tác dụng nhanh khi được tiêm bắp hoặc dưới da (đường dưới da có chậm hơn tiêm bắp). Tác dụng co mạch tại chỗ thường xuất hiện sau 5 phút kể từ khi nhỏ hoặc tiêm vào nội nhãn cầu và thường kéo dài không quá 1 giờ. Khi nhỏ hoặc tiêm thuốc vào kết mạc, niêm mạc hoặc nội nhãn cầu, thuốc có thể hấp thu gây ra các tác động giống giao cảm trên phạm vi toàn thân.

Chuyển hóa

Dù được tiêm vào hay do tủy thượng thận tiết ra, thì phần lớn adrenalin vào tuần hoàn đều bị bất hoạt rất nhanh do được nhập vào tế bào thần kinh, do khuếch tán và do enzym phân giải ở gan và các mô. Enzym catechol-O-methyltransferase (COMT) bất hoạt adrenalin ngoại sinh và adrenalin nội sinh, còn enzym mono amino oxydase (MAO) chủ yếu bất hoạt catecholamin ở hệ thần kinh trung ương.

Thải trừ

Các sản phẩm chuyển hóa được bài xuất theo nước tiểu dưới dạng không còn hoạt tính, một số được bài xuất dưới dạng nguyên vẹn hoặc liên hợp.

Chỉ định

Việc chỉ định và sử dụng adrenalin phải do thầy thuốc có kinh nghiệm thực hiện.

Hồi sức tim phổi.

Cấp cứu choáng phản vệ và choáng dạng phản vệ (có giãn mạch hệ thống và cung lượng tim thấp), cấp cứu ngừng tim.

Cơn hen ác tính (phối hợp với các thuốc khác như glucocorticoid, salbutamol).

Glôcôm góc mở tiên phát.

Dùng tại chỗ để ngăn ngừa chảy máu bề mặt da và niêm mạc mắt, mũi, mồm, họng hầu trong khi phẫu thuật.

Phối hợp với thuốc gây tê tại chỗ và gây tê tủy sống để làm giảm hấp thu toàn thân và kéo dài thời gian tác dụng.

Chống chỉ định

Người bệnh bị gây mê bằng cyclopropan, halothan hay các thuốc mê nhóm halothan vì có thể gây ra rung thất.

Người đang dùng thuốc ức chế MAO trong vòng 2 tuần.

Người bệnh bị bệnh tim mạch nặng, người bị giãn cơ tim, suy mạch vành.

Người bệnh bí đái do tắc nghẽn.

Người bệnh bị glôcôm góc hẹp, người bệnh có nguy cơ bị glôcôm góc đóng.

Người bị tổn thương não, sốc không phải do phản vệ: không dùng dạng tiêm.

Trong các trường hợp chống chỉ định chung đối với thuốc co mạch: Đái tháo đường, người bệnh bị cường giáp, tăng huyết áp, thai phụ có huyết áp trên 130/80, (trừ trường hợp dùng phối hợp với thuốc gây tê tại chỗ để giảm hấp thu và kéo dài thời gian tác dụng)

Người quá mẫn với các amin giống giao cảm

Việc dùng đồng thời với thuốc tiêm gây tê tại chỗ ở một số vùng như ngón tay, ngón chân, tai có thể làm tăng nguy cơ co mạch và bị kết vảy ở những mô đó.

Đối với người đang cần điều trị cấp cứu sốc phản vệ, không có chống chỉ định tuyệt đối với việc dùng adrenalin.

Thận trọng

Cấm tuyệt đối tiêm adrenalin chưa được pha loãng vào tĩnh mạch.

Sử dụng thận trọng:

Ở người bệnh quá nhạy cảm với adrenalin, nhất là người bị cường giáp.

Ở người bệnh mắc các bệnh tim mạch (thiếu máu cục bộ cơ tim, loạn nhịp hay nhịp nhanh, bệnh mạch máu có tắc nghẽn (xơ vữa động mạch, tăng huyết áp, phình động mạch). Đau ngực ở người bệnh đã có cơn đau thắt ngực.

Người bệnh bị đái tháo đường hay bị glôcôm góc hẹp.

Người bệnh đang dùng glycosid tim, quinidin, thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Vô ý tiêm vào ngón chân, ngón tay, bàn tay, bàn chân có thể gây ra các phản ứng tại chỗ như tím tái, lạnh, mất cảm giác, bầm tím, chảy máu, ban đỏ, tổn thương xương. Nếu xảy ra các dấu hiệu trên, cần đến bác sĩ ngay lập tức.

Tiêm tĩnh mạch nhanh có thể gây tử vong do xuất huyết não hoặc loạn nhịp tim, tuy nhiên trong trường hợp ngừng tim mất mạch, cần tiêm tĩnh mạch nhanh.

Nhỏ mũi quá nhiều adrenalin có thể gây ra phản ứng sung huyết trở lại và tăng chảy nước mũi.

Không được nhỏ dung dịch adrenalin vào mắt người bệnh bị glôcôm góc hẹp hoặc người bệnh có nguy cơ bị glôcôm góc đóng.

Tránh dùng tại chỗ ở những vùng khi giảm tưới máu có thể gây tổn thương mô xung huyết (ví dụ: dương vật, tai, đầu chi).

Thời kỳ mang thai

Adrenalin đi qua nhau thai và vào vòng tuần hoàn thai nhi với một lượng rất ít. Người ta không cho rằng nó có tác dụng gây dị dạng thai nhi ở người.

Thử nghiệm trên chuột cho thấy adrenalin với liều gấp 25 lần liều

dùng trên người có thể gây quái thai.
Dùng adrenalin trong những tháng cuối của thai kỳ hoặc trong khi sinh có thể gây thiếu oxy cho thai nhi.
Chỉ nên dùng adrenalin cho phụ nữ mang thai khi những lợi ích thu được vượt quá những nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú
Chưa biết thuốc có vào sữa mẹ hay không, nhưng thuốc thường vào sữa mẹ, nên thận trọng không cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Các thuốc kích thích giao cảm có thể gây ra rất nhiều tác dụng có hại khác nhau. Phần lớn các tác dụng không mong muốn này giống như những gì xảy ra khi kích thích quá mạnh lên hệ thần kinh giao cảm.
Thường gặp, ADR > 1/100
Toàn thân: Đau đầu, mệt mỏi, đổ mồ hôi.
Tim mạch: Nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, hồi hộp, đánh trống ngực.
Thần kinh: Run, lo âu, chóng mặt, đau đầu, dị cảm.
Tiêu hóa: Tiết nhiều nước bọt.
Da: tái nhợt, toát mồ hôi
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Tim mạch: Loạn nhịp thất.
Tiêu hóa: Kém ăn, buồn nôn, nôn.
Thần kinh: Sợ hãi, bồn chồn, mất ngủ, dễ kích thích.
Tiết niệu - sinh dục: Đái khó, bí đái.
Hô hấp: Khó thở, phù phổi
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Tim mạch: Xuất huyết não, phù phổi (do tăng huyết áp), hoại thư (do co mạch), loạn nhịp tim, đau thắt ngực, tụt huyết áp, chóng mặt hoa mắt, ngất xỉu, ngừng tim, hoại tử mô (do adrenalin thoát ra ngoài mạch máu khi tiêm).
Thần kinh: Lú lẫn, rối loạn tâm thần, xuất huyết não.
Chuyển hóa: Rối loạn chuyển hóa, nhất là chuyển hóa glucose.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Vô ý tiêm vào ngón chân, ngón tay, bàn tay, bàn chân có thể gây ra các phản ứng tại chỗ như tím tái, lạnh, mất cảm giác, bầm tím, chảy máu, ban đỏ, tổn thương xương. Nếu xảy ra các dấu hiệu trên, cần đến bác sĩ ngay lập tức.
Cần ngừng thuốc và hỏi ý kiến thầy thuốc khi có xuất hiện những dấu hiệu như tăng nhạy cảm hoặc nếu cảm giác khó chịu xuất hiện và tăng lên trong quá trình dùng thuốc khi phẫu thuật.
Xử lý khi thuốc bị thoát vào mạch máu: Dùng phentolamin làm thuốc giải độc. Trộn 5 mg phentolamin với 9 ml dung dịch natri clorid 0,9%, tiêm một lượng nhỏ hỗn hợp này vào vùng bị thoát mạch. Chỗ bị tái nhợt sẽ hết ngay lập tức. Theo dõi vùng đó. Nếu tái phát hiện tượng tái nhợt, có thể tiêm thêm phentolamin.
Trong khi dùng thuốc, cần theo dõi chức năng phổi, nhịp tim, huyết áp, mức độ tái nhợt ở vị trí truyền, hiện tượng thoát mạch.
Trong quá trình truyền thuốc liên tục, cần theo dõi chức năng tim và huyết áp.
Nếu dùng điều trị tụt huyết áp, cần đánh giá thể tích nội mạch.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Dung dịch tiêm adrenalin có thể dùng tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, tiêm nội nhãn cầu, tiêm dưới da hoặc nội khí quản. Tiêm dưới da thường hấp thu chậm hơn và kém hiệu quả hơn. Tiêm bắp: Cần tránh tiêm vào mông, nên tiêm vào vùng phía trước bên ngoài của đùi trong trường hợp sốc phản vệ. Cấm tuyệt đối tiêm adrenalin chưa được pha loãng vào tĩnh mạch.
Dạng hít: Dung dịch cần pha loãng, hít trong vòng 15 phút trở lên.
Nội khí quản: Hòa thuốc trong nước cất. Khi thuốc qua cathete vượt qua đầu của ống khí quản, xịt thuốc nhanh vào khí quản, ngay lập tức bơm nhanh vài lần và tiếp tục ép ngực.
Liều lượng phải được tính toán theo mức độ nặng nhẹ và theo đáp ứng của từng người bệnh.
Gợi ý một số liều:
Choáng phản vệ: Adrenalin là thuốc ưu tiên lựa chọn để điều trị choáng phản vệ. Liều ban đầu nên dùng ở người lớn là tiêm dưới da hoặc tiêm bắp từ 0,3 đến 0,5 ml dung dịch 1:1 000, cứ 20 hoặc 30 phút tiêm nhắc lại một lần. Nếu tiêm bắp hoặc tiêm dưới da không có tác dụng, thì phải dùng đường tĩnh mạch; liều tiêm tĩnh mạch là từ 3 đến 5 ml dung dịch nồng độ 1:10 000; các lần cách nhau từ 5 đến 10 phút. Nếu trụy tim mạch nặng thì phải tiêm trực tiếp adrenalin vào tim. Trong trường hợp sốc, khó thở nặng hay khi có cản trở ở đường hô hấp thì nên dùng đường tĩnh mạch.
Ngừng tim: Adrenalin là thuốc ưu tiên để điều trị ngừng tim. Liều thường được khuyên dùng là tiêm tĩnh mạch từ 0,5 đến 1 mg, cách nhau từ 3 đến 5 phút. Với người đã bị ngừng tim trước khi vào viện thì có khi phải dùng liều cao hơn nhiều (tới 5 mg tiêm tĩnh mạch). Có thể truyền adrenalin liên tục (0,2 đến 0,6 mg/phút), nếu cần thiết. Cũng có thể tiêm thẳng vào tim 0,1 - 1,0 mg adrenalin pha trong vài ml dung dịch muối hay dung dịch glucose đẳng trương. Tiêm adrenalin vào tĩnh mạch, vào khí quản hay vào tim có tác dụng tốt trong điều trị ngừng tim do rung thất. Adrenalin chủ yếu được sử dụng trong trường hợp điều trị rung thất bằng sốc điện thất bại. Liều khuyên dùng ở trẻ em là 7 - 27 microgam/kg (trung bình là 10 microgam/kg).
Sốc nhiễm khuẩn: Trong trường hợp điều trị sốc nhiễm khuẩn nặng bằng truyền dịch, truyền dopamin một mình hoặc kết hợp với dobutamin bị thất bại, thì truyền adrenalin vào tĩnh mạch (0,5 đến 1 microgam/kg/phút) có thể có kết quả tốt.
Cơn hen phế quản nặng: Adrenalin là thuốc có thể được dùng để điều trị cơn hen cấp, do thuốc có tác dụng nhanh và làm giảm phù nề phế quản nên góp phần cải thiện dung tích sống. Adrenalin tiêm dưới da thường có tác dụng ngay tức khắc, nhưng vì tác dụng ngắn nên cứ 20 phút lại phải tiêm lại. Tiêm nhiều liều adrenalin dưới da có thể duy trì tác dụng của liều tiêm đầu tiên mà không gây tích lũy thuốc. Liều 0,5 mg adrenalin tiêm dưới da được coi là liều tối ưu để điều trị cơn hen cấp tính tốt, mà lại tác động ít nhất lên hệ tim - mạch. Không nên coi tăng huyết áp và tim nhanh là chống chỉ định đối với dùng adrenalin liều này, nếu người bệnh không bị bệnh tăng huyết áp hay bệnh tim từ trước.
Thở khò khè ở trẻ nhỏ: Adrenalin tiêm dưới da có tác dụng tốt để điều hòa cơn khó thở rít ở trẻ dưới 2 tuổi. Adrenalin (1 mg/1 ml) được tiêm với liều 0,01 ml/kg.
Đục nhân mắt: Nhỏ vào trong nhãn cầu dung dịch adrenalin 1 : 1 000 000 có tác dụng duy trì giãn đồng tử tốt và an toàn trong lúc mổ.
Ngộ độc cloroquin: Kết hợp diazepam và adrenalin cùng với hô hấp hỗ trợ có thể có tác dụng tốt để điều trị ngộ độc cloroquin. Adrenalin liều 0,25 microgam/kg tiêm tĩnh mạch bằng bơm tiêm tự động, sau đó truyền với liều 0,25 microgam/kg/phút cho đến khi huyết áp tâm thu cao hơn 100 mm Hg.
Viêm thanh - khí quản: Adrenalin dạng khí dung racemic hoặc levo - adrenalin cùng với các thuốc khác, bao gồm cả các steroid (như dexamethason) và dạng thuốc phun sương có tác dụng trong điều trị viêm thanh - khí quản gây khó thở ở trẻ từ 6 tháng đến 6 tuổi.
Glôcôm: Nhỏ adrenalin vào mắt bị glôcôm góc mở nguyên phát có tác dụng làm giảm kéo dài nhãn áp và gây co mạch màng tiếp hợp. Trong điều trị glôcôm góc mở nguyên phát và các glôcôm mạn tính khác, adrenalin thường được chỉ định bổ sung để chống co đồng tử.

Dùng phối hợp với timolol (sau 2 tuần dùng timolol thì dùng thêm adrenalin) có tác dụng tốt hơn.
Chảy máu đường tiêu hóa trên: Tiêm adrenalin qua nội soi có tác dụng tốt để điều trị các vết loét chảy máu ở người bệnh bị chảy máu đường tiêu hóa trên. Tiêm 0,5 ml dung dịch adrenalin (1:10 000) chia làm nhiều mũi vào giữa và xung quanh ổ chảy máu cho đến khi máu ngừng chảy.
Herpes simplex: Bôi dung dịch adrenalin (1:1 000) vào chỗ tổn thương có tác dụng làm giảm rất nhanh các triệu chứng và thúc đẩy quá trình liền sẹo. Bôi 30 phút một lần hoặc tùy yêu cầu nhằm duy trì vùng được bôi có màu nhợt trong 3 - 4 giờ đầu tiên.
Giảm đau trong sản khoa: Adrenalin thường được cho thêm vào các thuốc tê tại chỗ để tăng giảm đau hoặc để tăng cường và kéo dài gây tê ngoài màng cứng. Thêm 0,2 mg adrenalin vào hỗn hợp thuốc gây tê có 10 microgam sufentanil và 2,5 mg bupivacain có tác dụng kéo dài giảm đau khi đẻ mà không gây tác dụng phụ có ý nghĩa lâm sàng cho cả thai nhi lẫn người mẹ. Thêm adrenalin vào hỗn hợp sufentanil và bupivacain kéo dài đáng kể thời gian tê và làm giảm cảm giác mà không ảnh hưởng đến vận động.
Gây tê tại chỗ: Phối hợp adrenalin với các dung dịch thuốc tê tại chỗ (như tetracain/adrenalin/cocain hay tetracain/lidocain/adrenalin) có tác dụng giảm đau tốt trong một số tiểu phẫu thuật (khâu các vết rách không bị nhiễm khuẩn hay phức tạp ở mặt và da đầu) ở trẻ em.
Dương vật cương đau (priapism): Tiêm riêng adrenalin vào dương vật hay kết hợp với tiêm bắp leuprolid có tác dụng điều trị cơn đau dương vật. Tiêm vào dương vật 20 ml adrenalin 1:1 000 000 trong dung dịch natri clorid 0,9%, vừa tiêm, vừa hút ra.

Tương tác thuốc
Thuốc chẹn beta: Tác dụng làm tăng huyết áp của adrenalin tăng lên một cách đáng kể ở người bệnh dùng thuốc chẹn beta không chọn lọc như propranolol. Có thể xảy ra phản ứng tăng huyết áp và/ hoặc chậm nhịp tim đáng kể, nguy hiểm tới tính mạng. Không được dùng thuốc ức chế beta không chọn lọc (như propranolol) cho người bị hen, vì có thể gây ra co thắt phế quản.
Thuốc ức chế mono amino oxydase (MAO): Tác dụng làm tăng huyết áp của adrenalin có thể không thay đổi hoặc chỉ thay đổi ít ở người bệnh có dùng thuốc ức chế MAO.
Thuốc gây mê: Người bệnh bị gây mê bằng các thuốc mê bay hơi (cyclopropan, enfluran, halothan, isofluran, fluroxen, methoxyfluran, diethyl ether) có nguy cơ bị loạn nhịp tim nếu dùng adrenalin, trừ khi với liều rất nhỏ. Liều adrenalin không được quá 1 microgam/kg/30 phút nếu có dùng halothan; không được quá 3 microgam/kg/30 phút nếu dùng enfluran hay isofluran để đề phòng loạn nhịp thất. Trẻ em ít bị hơn.
Alkaloid của Rauwolfia: Khi có các alkaloid của *Rauwolfia,* thì tác dụng tăng huyết áp của adrenalin hơi tăng lên.
Thuốc chống trầm cảm ba vòng: Người bệnh được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm ba vòng có đáp ứng rất mạnh khi được tiêm adrenalin (tăng huyết áp, rối loạn nhịp tim...). Ngay các thuốc gây tê tại chỗ có adrenalin cũng không nên dùng cho những người bệnh này.
Ma hoàng, yohimbin: Tránh dùng đồng thời vì có thể gây kích thích thần kinh trung ương.

Tương kỵ
Adrenalin tương kỵ với các dung dịch kiềm (như natri bicarbonat).

Quá liều và xử trí
Do các tác dụng có hại của adrenalin tồn tại rất ngắn, vì adrenalin bị khử hoạt rất nhanh trong cơ thể, nên việc điều trị các phản ứng ngộ độc ở người bệnh nhạy cảm với thuốc hay do dùng quá liều chủ yếu là điều trị hỗ trợ. Tiêm ngay thuốc có tác dụng chẹn alpha (phentolamin), sau đó tiêm thuốc có tác dụng chẹn beta (propranolol) để chống lại tác dụng gây co mạch và loạn nhịp của adrenalin. Có thể dùng thuốc có tác dụng gây giãn mạch nhanh (glyceryl trinitrat).

Độ ổn định và bảo quản
Adrenalin nhạy cảm với ánh sáng và không khí.
Bảo quản thuốc ở tủ lạnh (2 - 8 °C), không để nơi nóng và tránh ánh sáng.
Phải bỏ nếu thấy thuốc chuyển sang màu nâu - hồng hoặc có cặn.

Thông tin qui chế
Epinephrin tatrat và epinephrin hydroclorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.
Epinephrin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Adrenalin.

EPIRUBICIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Epirubicin hydrochloride.

Mã ATC: L01DB03.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư nhóm anthracyclin.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc tiêm tĩnh mạch: Lọ 25 ml và 100 ml (nồng độ 2 mg/ml).
Thuốc bột pha tiêm: Lọ 10 mg; lọ 50 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Epirubicin là 4'-epime của doxorubicin và là dẫn chất bán tổng hợp của daunorubicin. Thuốc thuộc nhóm anthracyclin có tác dụng gây độc tế cho tế bào tương tự như doxorubicin và daunorubicin. Cơ chế tác dụng được cho là thuốc tạo thành một phức hợp với DNA bằng cách xen vào giữa các cặp base dẫn đến ức chế tổng hợp DNA và ức chế tổng hợp RNA phụ thuộc DNA. Sự tổng hợp protein cũng bị ức chế. Sự xen kẽ của thuốc vào giữa các cặp base kích hoạt topoisomerase làm tách rời DNA và tế bào bị chết. DNA helicase cũng bị ức chế nên sự sao chép và phiên mã bị ngăn chặn. Epirubicin còn tạo ra các gốc tự do độc với tế bào. Các nghiên cứu trên động vật và test *in vitro* cho thấy cơ chế tác dụng và tác dụng chống khối u của epirubicin và doxorubicin tương tự nhau nhưng epirubicin có chỉ số điều trị tốt hơn, ít độc tính về huyết học và tim hơn khi dùng liều tương đương tính theo mol. Để gây mức độ suy tủy tương đương, liều epirubicin có thể cao hơn liều doxorubicin khoảng 20%. Do có cùng cơ chế tác dụng, epirubicin và doxorubicin có phổ tác dụng tương tự chống nhiều u đặc và ung thư máu. *In vitro* có sự kháng chéo hoàn toàn giữa 2 anthracyclin này.
Thuốc được dùng để điều trị ung thư vú và ung thư bề mặt bàng quang. Epirubicin còn được dùng kết hợp với các thuốc chống ung thư khác để điều trị bệnh bạch cầu cấp, u lympho, đa u tủy xương, một số khối u rắn như ung thư Wilm's, ung thư dạ dày.
Dược động học
Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 90 mg/m^2 và 120 mg/m^2 cho bệnh nhân ung thư, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh tương ứng là 817 nanogam/ml và 1184 nanogam/ml. Nếu tiêm liều 150 mg/m^2, nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 3088 nanogam/ml đạt được sau 14 phút. Truyền tĩnh mạch liên tục epirubicin liều 6 mg/m^2/ngày: nồng độ ổn định trong huyết thanh đạt được sau 78 giờ và dao động từ 3 đến 15 microgam/lít; nồng độ epirubicin tương ứng là 0,4 - 4 microgam/lít. 77% thuốc gắn vào protein.
Epirubicin được phân bố rất nhanh và nhiều vào các mô, nửa đời

phân bố là 0,13 - 0,21 giờ. Thể tích phân bố trung bình sau một liều 60 - 150 mg/m^2 là 21 - 27 lít/kg. Epirubicin bị chuyển hóa mạnh ở gan, tạo thành epirubicinol (13-hydroxyepirubicin) có hoạt tính và một lượng đáng kể các dẫn xuất glucuronid không có hoạt tính. Epirubicin được đào thải chủ yếu qua mật; nửa đời đào thải huyết tương vào khoảng 30 - 40 giờ. Nửa đời đào thải của epirubicinol là 20 - 31 giờ. Khoảng 20 - 27% được đào thải qua thận, trong đó 6% là dưới dạng không đổi, còn lại là dưới dạng epirubicinol và các chất chuyển hóa khác. 10% liều được tìm thấy trong nước tiểu trong vòng 48 giờ. Thanh thải toàn thân là 1 - 1,5 lít/phút. Thuốc không qua hàng rào máu - não.

Chỉ định

Ung thư vú.

Ung thư bề mặt bàng quang.

Chống chỉ định

Người quá mẫn với epirubicin, với các anthracyclin, các anthracenedion hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Người bệnh có số lượng bạch cầu trung tính dưới 1,5 x 10^9/lít (1 500/mm^3).

Người bị bệnh cơ tim nặng, suy gan, người mới bị nhồi máu cơ tim.

Người từng được điều trị bằng anthracyclin tới liều tích tụ tối đa.

Thận trọng

Trẻ em và người già có nguy cơ cao bị độc lên tim.

Người bị suy gan: Không dùng cho người bị suy gan nặng. Phải giảm liều ở người bị suy gan nhẹ và vừa.

Người bị suy thận: Phải giảm liều ở người bị suy thận nặng.

Người bị suy tủy xương: Cần phải giảm liều .

Epirubicin rất độc và phải được các thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm chỉ định và giám sát điều trị. Bệnh nhân phải được thông báo các triệu chứng nhiễm độc do thuốc (viêm miệng, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, nhiễm khuẩn toàn thân) trước khi bắt đầu trị liệu bằng epirubicin. Trước và trong khi điều trị bằng epirubicin, phải theo dõi các chỉ số huyết học, chức năng gan, thận và tim. Phải giám sát các biểu hiện lâm sàng của suy tủy (giảm bạch cầu hạt, nhiễm khuẩn) và nhiễm độc tim (suy tim sung huyết) do liều tích lũy của epirubicin, đặc biệt là ở người cao tuổi và trẻ em. Phải ngừng ngay epirubicin khi có dấu hiệu đầu tiên của chức năng tim bị tổn thương.

Thời kỳ mang thai

Epirubicin gây đột biến, ung thư. Không dùng epirubicin cho phụ nữ mang thai. Cần giải thích cho phụ nữ trong tuổi sinh đẻ biết về các nguy đối với thai khi dùng epirubicin. Người đang được điều trị bằng epirubicin cần tránh mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết rõ epirubicin có được phân bố trong sữa không. Tuy nhiên, vì các anthracyclin khác có vào sữa và do epirubicin có khả năng gây ra các phản ứng phụ rất nặng ở trẻ nên người mẹ phải ngừng cho con bú khi được điều trị bằng epirubicin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Epirubicin hydroclorid là thuốc có độc tính cao, chỉ số điều trị thấp. Đáp ứng điều trị thường đi kèm với dấu hiệu bị ngộ độc. Tác dụng độc chính của thuốc là lên các mô bình thường tăng sinh nhanh, nhất là của tủy xương, ống tiêu hóa, niêm mạc miệng, nang lông.

Toàn thân: Sốt, chán ăn, nhiễm khuẩn, phản vệ (hiếm).

Tại chỗ: Kích ứng tĩnh mạch, hoại tử ở chỗ thuốc thoát mạch khi tiêm.

Da, niêm mạc: Rụng tóc, viêm niêm mạc, da và móng bị sẫm màu, mẫn cảm với ánh sáng, viêm kết mạc, viêm giác mạc, nổi mẩn, ngứa, nổi ban.

Máu: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt có phục hồi; bạch cầu giảm vào ngày 10 - 14; trở về mức trước khi dùng thuốc vào ngày 21. Tủy xương có thể bị ức chế mạnh. Tác dụng phụ thuộc liều.

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, ỉa chảy.

Tim mạch: Các biểu hiện sớm là nhịp nhanh xoang, điện tâm đồ bất thường (sóng ST-T biến đổi không đặc hiệu), blốc nhĩ thất, nhịp nhanh thất. Các biểu hiện muộn: Tổn thương cơ tim, giảm phân số bơm máu của thất trái, suy tim sung huyết có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ ngộ độc lên tim tăng nếu có bệnh tim trước đó, chiếu xạ vùng trung thất, vùng trước tim, đã được điều trị trước đó bằng các anthracyclin hoặc anthracedion, dùng đồng thời với các thuốc có độc tính với tim. Tác dụng độc lên tim phụ thuộc vào liều epirubicin tích tụ và biểu hiện giới hạn liều tích tụ gây độc. Xác suất bị suy tim ứ huyết ứng với liều tích tụ epirubicin ứng với liều 550, 700 và 900 mg/m^2 là 0,9; 1,6 và 3,3%. Nguy cơ suy tim ứ huyết tăng nhanh khi tổng liều tích tụ vượt quá 900 mg/m^2. Cần đánh giá phân số tống máu của tâm thất trái thường xuyên và ngừng thuốc ngay khi có dấu hiệu suy tim. Với các bệnh nhân có nguy cơ cao bị nhiễm độc epirubicin phải theo dõi thật chặt chẽ chức năng tim và cân nhắc lợi ích của dùng thuốc với nguy cơ bị suy tim. Viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối động mạch, tắc động mạch phổi có thể xảy ra.

Thần kinh: Cơn bốc hỏa, ngủ vùi.

Tiết niệu, sinh dục: Vô kinh không hồi phục ở phụ nữ, có thể gây rối loạn thể nhiễm sắc ở tinh trùng người. Bệnh nhân nam được điều trị bằng epirubicin cần dùng biện pháp tránh thai.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Epirubicin kích ứng mô rất mạnh nên được dùng theo đường tĩnh mạch, không được tiêm bắp thịt hoặc dưới da. Dung dịch để dùng phải được pha bởi người có kinh nghiệm, không mang thai và phải mang phương tiện bảo vệ (ví dụ; găng cao su), Phải rửa tay sau khi đã tháo bỏ găng. Nếu da, niêm mạc, mắt bị tiếp xúc với thuốc thì phải rửa ngay bằng thật nhiều nước, xà phòng và nước hoặc dung dịch natri bicarbonat. Tránh dùng bàn chải cứng làm xước da và phải theo dõi y khoa ngay. Trước khi dùng phải kiểm tra các dung dịch epirubicin để tiêm xem có vẩn đục hay thay đổi màu sắc không. Không nên tiêm trực tiếp thuốc vào tĩnh mạch mà phải truyền vào tĩnh mạch thuốc pha trong dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5%, thời gian tiêm là từ 3 đến 5 phút. Nếu truyền tĩnh mạch thì thời gian truyền có thể tới 30 phút. Tránh dùng các tĩnh mạch ở trên khớp hoặc tĩnh mạch ở xa. Tránh tiêm vào các tĩnh mạch nhỏ hoặc tiêm nhiều lần vào cùng một tĩnh mạch vì tĩnh mạch dễ bị xơ cứng. Phải hết sức tránh, không được để thuốc thoát khỏi mạch. Tốc độ truyền phụ thuộc vào thể tích dịch truyền và liều, thường là khoảng 3 - 20 phút. Nếu thấy nổi ban đỏ dọc theo tĩnh mạch được truyền hoặc cơn bốc hỏa ở mặt thì có thể là do truyền quá nhanh và sau đó có thể bị viêm tĩnh mạch tại chỗ hoặc viêm tắc tĩnh mạch. Thuốc có thể thoát mạch mà không có triệu chứng đau rát, thậm chí ngay cả khi hút máu qua kim truyền vẫn thấy máu trở về bình thường. Nếu có bất kỳ dấu hiệu nào là thuốc thoát mạch thì phải ngừng ngay và tìm chỗ khác để truyền. Epirubicin dễ gây nôn; có thể cho thuốc chống nôn trước khi dùng thuốc.

Liều dùng:

Để có kết quả điều trị tốt nhất với ít tác dụng phụ nhất, liều epirubicin phải được căn cứ vào đáp ứng lâm sàng, tim mạch, gan, thận, huyết học cũng như dung nạp thuốc của bệnh nhân và vào hóa trị liệu, xạ trị đang được sử dụng.

Nếu dùng epirubicin một mình thì liều thường dùng là 60 - 90 mg/m^2 tiêm một lần; lặp lại sau 3 tuần; có thể chia liều này cho 2 - 3 ngày nếu cần. Để điều trị ung thư giai đoạn cuối, dùng 12,5 - 25 mg/m^2, tuần 1 lần.

Điều trị ung thư vú sau phẫu thuật có hạch nách: Liều ban đầu được khuyên dùng là 100 - 120 mg/m^2 được tiêm vào ngày 1 của

chu kỳ hoặc chia làm 2 liều đều nhau tiêm vào ngày 1 và ngày 8 của mỗi chu kỳ. Liều này được lặp lại cách nhau 3 - 4 tuần. Trong thử nghiệm lâm sàng phác đồ 1 (FEC-100), 100 mg/m^2 epirubicin, 500 mg/m^2 fluorouracil và 500 mg/m^2 cyclophosphamid tất cả được truyền tĩnh mạch vào ngày 1, chu kỳ là 21 ngày và dùng trong 6 chu kỳ. Trong thử nghiệm phác đồ 2 (CEF-120), 60 mg/m^2 epirubicin và 500 mg/m^2 fluorouracil được truyền tĩnh mạch vào ngày 1 và ngày 8 của mỗi chu kỳ, kết hợp với uống 75 mg/m^2 cyclophosphamid vào ngày 1 và ngày 14 của mỗi chu kỳ; chu kỳ dài 28 ngày, trị liệu kéo dài 6 chu kỳ. Trong thời gian trị liệu có thể dùng đồng thời cotrimoxazol hoặc 1 fluoroquinolon để phòng nhiễm khuẩn.

Sau chu kỳ điều trị đầu tiên phải xem xét việc chỉnh liều dựa vào độc tính lên huyết học và ngoài huyết học. Nếu sau chu kỳ điều trị mà bệnh nhân có tiểu cầu giảm < 5,0 x 10^{10}/lít (50 000/mm^3), số lượng bạch cầu trung tính < 2,5 x 10^8/lít (250/ mm^3), có sốt giảm bạch cầu hoặc bị nhiễm độc độ 3 hoặc 4 thì liều của mỗi thuốc chống ung thư cho ngày 1 của chu kỳ tiếp theo chỉ là 75% liều của chu kỳ trước. Ngày 1 của chu kỳ tiếp theo phải hoãn lại cho đến khi số lượng tiểu cầu ít nhất cũng phải là 1,0 x 10^{11}/lít (100 000/mm^3), số lượng bạch cầu trung tính ít nhất là 1,5 x 10^9/lít (1 500/mm^3) và nhiễm độc không phải huyết học máu giảm xuống độ 1 hoặc tốt hơn. Với bệnh nhân dùng phác đồ liều chia nhỏ 2 lần vào ngày 1 và ngày 8 của chu kỳ thì liều anthracyclin, fluorouracil và cyclophosphamid vào ngày 8 chỉ bằng 75% liều của ngày 1 nếu số lượng tiểu cầu là 7,5 x 10^{10}/lít (75 000-100 000/mm^3); số lượng bạch cầu trung tính là 1,0 x 10^9/lít (1 000 - 1 499/mm^3). Nếu số lượng tiểu cầu vào ngày 8 < 7,5 x 10^{10}/lít (75 000/mm^3) hoặc số lượng bạch cầu trung tính 1,0 x 10^9/lít < 1 000/mm^3, hoặc bị nhiễm độc không phải huyết học độ 3 hoặc 4 thì không dùng các thuốc này vào ngày 8.

Điều trị ung thư bàng quang: Truyền nhỏ giọt thuốc vào bàng quang; mỗi tuần 50mg trong 50 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc nước cất để được dung dịch có nồng độ 0,1%, dùng trong 8 tuần. Nếu có dấu hiệu viêm bàng quang do hóa chất thì giảm liều mỗi tuần xuống còn 30 mg trong 50 ml. Với carcinom tại chỗ, nếu dung nạp được thì có thể tăng liều tới 80 mg trong 50 ml mỗi tuần. Để tránh tái phát ở bệnh nhân đã cắt bỏ khối u qua niệu đạo dùng liều 50 mg/tuần trong 4 tuần; sau đó 50 mg mỗi tháng 1 lần trong 11 tháng. Phải giữ các dung dịch ở trong bàng quang 1 giờ sau khi được bơm vào.

Kết hợp xạ trị với epirubicin làm tăng độc tính lên tế bào; bởi vậy thường không kết hợp xạ trị với các thuốc chống ung thư. Xạ trị được hoãn lại khi hóa trị đã chấm dứt để tránh độc tính chồng lên nhau. Epirubicin làm tăng độc tính của tia xạ lên tế bào. Dùng epirubicin sau xạ trị có thể gây đáp ứng viêm nhắc lại ở chỗ bị chiếu xạ.

Trường hợp đặc biệt:

Suy tủy (do điều trị mạnh hoặc có từ trước, hoặc tủy thâm nhiễm ung thư): Giảm liều epirubicin chu kỳ ban đầu còn 75 - 90 mg/m^2.

Suy gan: Phải giảm liều. Trong thử nghiệm lâm sàng, nồng độ bilirubin huyết thanh 1,2 - 3 mg/100 ml, hoặc nồng độ AST gấp 2 - 4 lần giới hạn trên của bình thường: giảm 50% liều epirubicin ban đầu được khuyến cáo. Nếu bilirubin > 3 mg/100 ml hoặc nồng độ AST gấp 4 lần giới hạn trên của bình thường: dùng 25% liều ban đầu. Nếu suy gan nặng: không dùng epirubicin.

Suy thận nặng (nồng độ creatinin huyết thanh > 5 mg/100 ml: Có thể phải giảm liều. Chưa có số liệu nghiên cứu trên người đang được thẩm phân.

Tương tác thuốc

Epirubicin tương tác với các thuốc chống ung thư khác: Làm tăng tác dụng dược lý cũng như độc tính của nhau. Nếu dùng kết hợp với các thuốc chống ung thư khác thì phải giảm liều epirubicin.

Dùng epirubicin ngay sau paclitaxel làm tăng độc tính của epirubicin, có thể do paclitaxel làm epirubicin chậm chuyển thành epirubicinol là chất chuyển hóa ít độc lên tủy xương hơn.

Epirubicin và thuốc có độc tính lên tim: Các thuốc có tác dụng lên tim có khả năng gây suy tim ứ máu (ví dụ; các thuốc chẹn kênh calci như verapamil).

Epirubicin và chiếu xạ: Có thể làm tăng độc tính và phản ứng viêm ở chỗ bị chiếu tia

Cimetidin làm tăng nồng độ epirubicin.

Epirubicin và các thuốc có tác dụng lên gan: epirubicin bị chuyển hóa mạnh ở gan nên chức năng gan có thể bị thay đổi khi dùng đồng thời với các thuốc có tác động lên gan, ảnh hưởng lên chuyển hóa, dược động, tác dụng và độc tính của các thuốc đó.

Epirubicin làm giảm hấp thu phenytoin.

Epirubicin ức chế chuyển hóa của fluorouracil.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ 2 - 8 °C, tránh ánh sáng.

Với nồng độ dùng trong điều trị, epirubicin không bị ánh sáng phân hủy đáng kể; do đó không cần thiết phải đặc biệt tránh ánh sáng trong khi dùng. Tuy nhiên, ở nồng độ thấp (dưới 500 microgam/ml) thì thuốc bị ánh sáng phân hủy nhiều.

Tương kỵ

Epirubicin hydroclorid gây kết tủa với heparin và fluorouracil.

Epirubicin tương kỵ với dung dịch có pH kiềm.

Không được trộn epirubicin với các thuốc khác trong cùng một bơm tiêm.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Còn thiếu tài liệu về quá liều epirubicin. Do việc điều trị bằng epirubicin chỉ được tiến hành tại các trung tâm chuyên khoa nên ít xảy ra ngộ độc do quá liều. Các triệu chứng quá liều có thể là đau miệng, cảm giác rét run, phân có máu (tươi hoặc đen), ho ra máu, thiểu niệu, khó thở, nghẹn.

Xử trí: Điều trị hỗ trợ bao gồm kháng sinh liệu pháp, truyền máu, truyền tiểu cầu, các yếu tố kích thích quần thể tế bào (colony stimulating factors), chăm sóc tăng cường cho tới khi hết các triệu chứng nhiễm độc. Cần theo dõi cẩn thận vì suy tim, giảm huyết cầu có thể xảy ra sau nhiều tháng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

4-Epeedo-50; Epibra; Episindan; Farmorubicina; Maxtecine; Otiden 10; Otiden 50.

ERGOMETRIN
(Ergonovin)

Tên chung quốc tế: Ergometrine.

Mã ATC: G02AB03.

Loại thuốc: Tăng co bóp cơ tử cung/ Alcaloid của nấm cựa gà

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén ergometrin maleat: 0,2 mg.

Ống tiêm ergometrin maleat: 0,2 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ergometrin maleat (ergonovin maleat) là một amin alcaloid của nấm cựa gà, có tác dụng trên tử cung mạnh hơn nhiều so với phần

lớn các alcaloid khác của nấm cựa gà, đặc biệt trên tử cung lúc chuyển dạ đẻ. Tác dụng chính là gây co tử cung mạnh, nhưng với liều cao, tác dụng co kéo dài, không có hoặc có rất ít thời kỳ cơ thư giãn, trái với oxytocin làm tử cung co nhịp nhàng và sinh lý hơn.
Ergometrin làm tăng biên độ, tần suất co tử cung, tăng trương lực cơ tử cung nên làm giảm chảy máu. Ergometrin cũng gây co mạch, chủ yếu các tĩnh mạch, gây tăng áp lực tĩnh mạch trung tâm, tăng huyết áp. Thuốc được coi là có tác dụng co cơ trơn thông qua hoạt tính hỗn hợp chủ vận - đối kháng ở các thụ thể alpha-adrenergic, dopaminergic, và tryptaminergic. Do tính chất tác dụng khác nhau trên tử cung, hiện nay oxytocin thường được khuyến cáo dùng để dự phòng và điều trị xuất huyết sau đẻ và sau sảy thai vì oxytocin bền vững hơn ergometrin. Tuy vậy, vẫn có thể dùng ergometrin khi không có sẵn oxytocin hoặc trong trường hợp cấp cứu.
Ergometrin đã từng được dùng làm test kích thích trong chẩn đoán đau thắt ngực Prinzmetal, nhưng hiện nay không được khuyến cáo.
Ergometrin còn làm co thắt mạch máu, làm tăng huyết áp và đôi khi, tuy hiếm gặp, gây thiếu máu ngoại vi, thậm chí gây hoại tử.
Sau sảy thai tự nhiên hoặc phá thai điều trị hoặc đẻ non, các chỉ định sau khi ra thai của ergometrin, oxytocin để hạn chế chảy máu và duy trì trương lực tử cung cũng tương tự như các chỉ định sau khi đẻ đủ tháng.
Dược động học
Ergometrin maleat được hấp thu nhanh sau khi uống và tiêm bắp. Khởi đầu tác dụng sau tiêm bắp là 2 - 5 phút và uống là 6 - 15 phút. Thuốc tác dụng kéo dài khi tiêm bắp là 3 giờ, tiêm tĩnh mạch là 45 phút và uống là 3 giờ. Thuốc được chuyển hoá ở gan. Nửa đời thải trừ tiêm tĩnh mạch là 120 phút. Thải trừ qua phân, một ít qua nước tiểu.

Chỉ định
Phòng hoặc điều trị chảy máu tử cung sau đẻ hoặc sau sẩy thai do tử cung mất trương lực hoặc co hồi không tốt.

Chống chỉ định
Đau thắt ngực không ổn định, mới bị nhồi máu cơ tim, tiền sử tai biến mạch máu não, tăng huyết áp nặng, tiền sử cơn thiếu máu cục bộ não thoảng qua, bệnh mạch vành, sản giật, tiền sản giật, bệnh mạch máu ngoại vi tắc nghẽn, hiện tượng Raynaud nặng, dị ứng, quá mẫn hoặc không dung nạp ergometrin, dọa sẩy thai tự nhiên, kích thích chuyển dạ, giai đoạn đầu và hai chuyển dạ đẻ, suy gan, suy thận.

Thận trọng
Vì ergometrin, có thể gây các tai biến nặng tim mạch nên phải hết sức thận trọng, tốt nhất là không dùng cho người bị tăng huyết áp, bệnh tim, nối tắt tĩnh mạch - nhĩ, hẹp van 2 lá hoặc bệnh mạch tắc nghẽn.
Cần tránh dùng kéo dài ergometrin, vì có thể gây nhiễm độc nấm cựa gà ở người nhạy cảm.
Cần thận trọng dùng cho người nhiễm khuẩn huyết, suy gan, suy thận, người đẻ nhiều lần.
Cần rất thận trọng dùng cho người nhiễm HIV xuất huyết sau đẻ do tử cung mất trương lực, vì ergometrin tương tác với các thuốc ức chế CYP 3A4 trong đó có các thuốc ức chế protease HIV, delavirdin hoặc nevirapin: chống chỉ định phối hợp.

Thời kỳ mang thai
Chống chỉ định dùng ergometrin trong thời kỳ mang thai. Co cứng cơ dạng uốn ván có thể dẫn đến giảm lưu lượng máu ở tử cung và nguy hại cho thai.

Thời kỳ cho con bú
Các alcaloid nấm cựa gà bài xuất vào sữa mẹ. Mặc dù chưa có thông báo ergometrin ức chế tiết sữa, các alcaloid nấm cựa gà khác ức chế tiết sữa. Các nghiên cứu cho thấy ergometrin ảnh hưởng đến bài tiết prolactin trong thời kỳ ngay sau đẻ, như vậy có thể làm chậm hoặc giảm tiết sữa nếu dùng thuốc kéo dài.
Các alcaloid nấm cựa gà có tiềm năng gây ngộ độc nấm cựa gà mạn tính ở trẻ em, nếu dùng liều cao hơn liều khuyến cáo hoặc dùng trong một thời gian dài hơn quy định.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Tim mạch: Nhịp tim chậm, co thắt mạch vành (đau thắt ngực), đánh trống ngực.
Tiêu hóa: Đau bụng, ỉa chảy.
Toàn thân: Nhức đầu, chóng mặt, ù tai.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Toàn thân: Phản ứng dị ứng, kể cả sốc.
Tim mạch: Ngừng tim hoặc loạn nhịp thất (bao gồm rung thất, nhịp tim nhanh), tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim, co thắt mạch ngoại vi phụ thuộc liều (ngứa da, đau tay, đau chân hoặc phần dưới lưng, nhợt nhạt hoặc lạnh tay, chân, yếu chân).

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Vì nguy cơ tác dụng không mong muốn trầm trọng tăng lên khi dùng ergometrin đường tĩnh mạch, nên chỉ nên dùng cách này trong cấp cứu, thí dụ chảy máu tử cung quá nhiều.
Nếu dùng đường tĩnh mạch, phải tiêm chậm trong ít nhất 1 phút. Một số nhà lâm sàng khuyên nên pha loãng dung dịch tới thể tích 5 ml với natri clorid 0,9% trước khi tiêm. Có thể uống thuốc chống nôn, thí dụ proclorperazin trước khi dùng ergometrin.
Ergometrin có thể uống, tiêm bắp hoặc khi cần thiết tiêm tĩnh mạch.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Uống, đặt dưới lưỡi, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Chỉ tiêm tĩnh mạch trường hợp cấp cứu, nặng. Phải tiêm tĩnh mạch chậm, ít nhất trong 1 phút. Có thể pha loãng liều tiêm tĩnh mạch vào 5 ml dung dịch natri clorid 0,9% trước khi tiêm.
Liều dùng:
Dự phòng và điều trị xuất huyết sau đẻ (khi vai trước thai nhi đã ra, hoặc ngay sau khi em bé đã ra): Tiêm bắp 0,2 mg (200 microgam). Liều này có thể lặp lại, nếu cần trong vòng 2 - 4 giờ. Sau khi tiêm bắp, để giảm thiểu xuất huyết muộn sau đẻ, có thể cho uống 0,2 - 0,4 mg cách 6 - 12 giờ cho tới khi đã qua giai đoạn mất trương lực (thường 48 giờ), có thể giảm liều để tử cung bớt co cứng.
Trường hợp cấp cứu: Xuất huyết tử cung ồ ạt (khi vai trước thai nhi đã ra, hoặc ngay sau khi em bé đã ra), tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất trong 1 phút 0,2 mg (200 microgam) hoặc 0,25 - 0,5 mg (250 - 500 microgam) để giảm nguy cơ tai biến phụ, đặc biệt tăng huyết áp. Sau khi tiêm, có thể cho uống 200 - 400 microgam mỗi ngày 2 - 4 lần cho tới khi qua khỏi nguy cơ tử cung không trương lực (thường là 48 giờ).

Tương tác thuốc
Tránh dùng phối hợp (chống chỉ định): Efavirenz, Posaconazol, thuốc ức chế protease, thuốc chủ vận thụ thể serotonin 5-HT1D, sibutramin, voriconazol.
Tăng tác dụng/độc tính:
Ergotamin có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc chủ vận thụ thể serotonin 5-HT1D (triptan), các thuốc điều hoà serotonin.
Nồng độ/tác dụng của ergometrin có thể tăng lên do: Almotriptan, amprenavir, atazanavir, azithromycin, bocaprevir, clarithromycin, clotrimazol, darunavir, delavirdir, dinoproston, dirithromycin, dopamin, efavirenz, eletriptan, erythromycin, fluconazol, fluoxetin,

flevoxamin, fosamprenavir, frovatriptan, indinavir, itraconazol, josamycin, ketoconazol, lopinavir, mepartricin, metronidazol, miokamycin, naratriptan, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, rizatriptan, saquinavir, spiramycin, roxithromycin, rokitamycin, sumatriptan, telaprevir, tipranavir, troleandomycin, voriconazol, zileuton, zolmitriptan.

Độ ổn định và bảo quản

Ergometrin maleat sẫm màu theo thời gian và khi tiếp xúc với ánh sáng. Phải bảo quản ống tiêm ergometrin tốt nhất là dưới 8 ºC và tránh ánh sáng. Tuy nhiên một số nhà sản xuất thuốc tiêm ergometrin maleat nói thuốc có thể bảo quản ở 15 - 30 ºC trong vòng 60 - 90 ngày. Viên nén và thuốc tiêm ergometrin phải bảo quản trong đồ đựng tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Các ống tiêm ergometrin maleat tương kỵ với nhiều thuốc khác nhau, nhưng sự tương kỵ phụ thuộc vào nhiều yếu tố (thí dụ nồng độ, pH và nhiệt độ).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều cấp:

Đau thắt ngực, tim đập chậm, lú lẫn, buồn ngủ, mạch nhanh, yếu, co đồng tử, co mạch ngoại vi nặng (các chi lạnh, nhợt hoặc tê cóng; đau cơ, da lạnh) ức chế hô hấp; co giật; mất ý thức; khát bất thường, tử cung co cứng kiểu tetani.

Triệu chứng quá liều mạn:

Cảm giác như kiến bò dưới da; hoại tử khô, liệt nửa người, viêm tắc tĩnh mạch. Chú ý: Nếu dùng thuốc đúng thì không có quá liều mạn tính.

Xử trí:

Ngừng ngay ergometrin. Vì không có thuốc đối kháng đặc hiệu nên điều trị chủ yếu là triệu chứng và hỗ trợ, gồm có:

Làm giảm hấp thu: Gây nôn, hoặc rửa dạ dày (nếu do uống) than hoạt. Không rõ gây lợi niệu cưỡng bức, thẩm phân phúc mạc, thẩm phân máu hoặc lọc máu qua màng than có làm ergometrin đào thải nhanh không.

Điều trị triệu chứng:

Nếu thiếu máu cơ tim cục bộ: Nitroglycerin

Nếu co giật: Diazepam hoặc phenytoin

Nếu thiếu máu cục bộ ngoại vi: Natri nitroprusiat, tolazolin hoặc phentolamin.

Nếu tăng huyết áp nặng: Natri nitroprusiat, clorpromazin 15 mg hoặc hydralazin.

Hỗ trợ: Duy trì hô hấp, cân bằng điện giải.

Theo dõi người bệnh liên tục.

Thông tin qui chế

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

ERGOTAMIN TARTRAT

Tên chung quốc tế: Ergotamine tartrate.

Mã ATC: N02CA02.

Loại thuốc: Thuốc chống đau nửa đầu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 1mg; viên ngậm dưới lưỡi 2 mg;

Bình xịt 22,5 mg/2,5 ml (0,36 mg/liều xịt).

Viên đặt trực tràng.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ergotamin là alcaloid của nấm cựa gà. Ở liều điều trị, ergotamin gây co mạch ngoại vi (nếu trương lực mạch giảm) chủ yếu do kích thích thụ thể alpha-adrenergic, tuy nhiên, thuốc gây giãn mạch ở các mạch có trương lực rất cao. Ở liều cao hơn, ergotamin cũng có tác dụng ức chế cạnh tranh alpha-adrenergic, nhưng tác dụng này được che dấu một phần bởi hoạt động chủ vận alpha-adrenergic của thuốc. Với liều điều trị, ergotamin cũng ức chế sự tái thu hồi norepinephrin ở ngọn dây giao cảm, do đó duy trì được nồng độ cao norepinephrin trong máu và làm tăng tác dụng co mạch của ergotamin. Ergotamin gây co mạch mạnh hơn các alcaloid nấm cựa gà khác nhưng tác dụng chẹn alpha-adrenergic thì kém hơn dihydroergotamin. Cơ chế tác dụng của thuốc trong việc loại trừ cơn đau do mạch có thể là do tác dụng co mạch trực tiếp trên các động mạch cảnh đã bị giãn, đồng thời làm giảm biên độ của nhịp rung, tác dụng của thuốc phần nào cũng có liên quan với catecholamin và serotonin.

Tác dụng của ergotamin trên huyết áp là không dự tính trước được, nhưng thường tác dụng này là yếu với liều thường dùng để điều trị đau nửa đầu. Thuốc thường gây ra chậm nhịp tim do hoạt tính phó giao cảm tăng lên và có thể do giảm trương lực giao cảm ở hệ thần kinh trung ương và tác dụng ức chế cơ tim trực tiếp. Ergotamin kích thích các thụ thể hóa học ở vùng gây đau (trigger zone) và có thể gây ra buồn nôn và nôn. Mặc dù ergotamin có tác dụng kiểu oxytocin nhưng thuốc kém tác dụng hơn nhiều so với ergometrin trong việc kích thích co thắt tử cung. Ergotamin có thể ức chế bài tiết prolactin.

Thuốc được dùng để điều trị đau đầu nặng, cảm giác đau giật ở đầu như đau nửa đầu và đau đầu do vận mạch. Đau đầu do vận mạch là loại đau đầu chưa rõ bệnh căn, nhưng một phần do nguồn gốc vận mạch. Người bệnh bị một hoặc nhiều cơn đau nửa đầu thời gian ngắn nhưng mãnh liệt, thường vào cùng một thời điểm trong ngày và hay bị vào ban đêm. Thời kỳ đau đầu do vận mạch kéo dài trong nhiều tuần.

Dược động học

Khi uống, sự hấp thu ergotamin tartrat không ổn định, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng 0,5 - 3 giờ. Khi dùng đường uống, thuốc trải qua chuyển hóa ở vòng tuần hoàn đầu ở gan, do vậy có sinh khả dụng thấp. Thuốc được dùng qua đường hít hoặc qua đường trực tràng để tránh chuyển hóa vòng đầu và dù đã có cải thiện phần nào nhưng sinh khả dụng cũng chỉ khoảng 5%. Hấp thu khi đặt dưới lưỡi rất thấp. Một nghiên cứu cho thấy tốc độ và mức độ hấp thu của ergotamin tartrat lớn hơn, đặc biệt trong những giờ đầu tiên, khi thuốc được uống cùng cafein, do cafein làm tăng tốc độ hòa tan của ergotamin.

Ergotamin qua hàng rào máu - não và có trong sữa. Ergotamin chuyển hóa mạnh ở gan qua hệ cytochrom P_{450}, chủ yếu qua phân nhóm 3A4; phần lớn sản phẩm chuyển hóa được thải trừ qua mật. Dạng không chuyển hóa thải trừ không ổn định qua nước bọt và chỉ có vết trong nước tiểu và trong phân. Nửa đời thải trừ của ergotamin từ 2 đến 3 giờ nhưng tác dụng co mạch vẫn còn 24 giờ hoặc lâu hơn khi thuốc không còn trong huyết tương.

Chỉ định

Đau nửa đầu (migrain) không đáp ứng với thuốc giảm đau không opioid.

Dự phòng ngắn hạn (< 2 tuần) cơn đau đầu trong thời kỳ đau đầu do vận mạch.

Chống chỉ định

Thuốc chống chỉ định trên các bệnh nhân có rối loạn mạch ngoại biên, bệnh mạch ngoại biên, tăng huyết áp, bệnh thiếu máu cục bộ

tim, tiền sử đau thắt tim do gắng sức, bệnh mạch vành, bệnh loét dạ dày, bệnh thận hoặc gan, suy dinh dưỡng, quá mẫn với nấm cựa gà, nhiễm khuẩn và người mang thai do tác dụng co cơ trơn tử cung của thuốc.

Chống chỉ định dùng đồng thời với các chất ức chế mạnh CYP 3A4 (bao gồm các chất ức chế protease, các thuốc kháng nấm nhóm azol và một số kháng sinh nhóm macrolid).

Thận trọng

Bệnh nhân dùng ergotamin cần được hướng dẫn để báo cáo cho bác sĩ các triệu chứng như dị cảm, đau ngực, đau cơ, đau bụng. Không được vượt quá liều tối đa khuyến cáo. Nếu các triệu chứng suy tuần hoàn xảy ra, cần ngừng ergotamin và giữ ấm đầu các chi bị ảnh hưởng. Ở các bệnh nhân bị co mạch ngoại biên nặng và đe dọa hoại tử mô, cần sử dụng natri nitroprusiat đường tĩnh mạch để điều trị co thắt mạch, tolazolin hydroclorid tiêm động mạch cũng được sử dụng.

Xơ hóa màng phổi và sau màng bụng đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng ergotamin. Dày xơ hóa động mạch chủ, van hai lá, van ba lá, và/hoặc van động mạch phổi cũng được báo cáo hiếm gặp ở bệnh nhân dùng thuốc dài ngày. Do vậy, không nên dùng dài ngày ergotamin, đồng thời, cần kiểm tra thường xuyên bệnh lý van tim, hoặc các biến chứng trên mạch và các xét nghiệm phù hợp (ví dụ như siêu âm tim, xét nghiệm lâm sàng, chụp X quang) cần được tiến hành nếu có dấu hiệu của các biến chứng trên mạch xảy ra.

Hiệu quả và an toàn của ergotamin trên trẻ em chưa được nghiên cứu kỹ.

Dùng thận trọng ergotamin cho người bị bệnh thiếu máu hoặc cường giáp nặng, vì có thể làm nặng thêm các triệu chứng tim mạch.

Tránh dùng ergotamin cho phụ nữ cho con bú, không dùng trong những trường hợp suy giảm chức năng gan và tình trạng nhiễm khuẩn do giảm thải trừ ergotamin.

Thời kỳ mang thai

Không dùng ergotamin trong khi mang thai do thuốc làm tăng khả năng đẻ non hoặc có thể gây sảy thai.

Thời kỳ cho con bú

Ergotamin bài tiết vào sữa và có thể gây những tác dụng không mong muốn như buồn nôn, ỉa chảy, mạch yếu, huyết áp không ổn định hoặc cơn co giật và có thể ngăn cản bài tiết sữa do ức chế bài tiết prolactin ở tuyến yên người mẹ, vì thế không dùng ergotamin trong thời gian cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Sau khi dùng liều điều trị, nôn và buồn nôn thường xảy ra ở khoảng 10% số bệnh nhân, đó là do tác dụng trực tiếp lên trung tâm nôn của ergotamin. Yếu cơ và đau cơ ở các chi, tê và đau nhói dây thần kinh ngón tay và ngón chân có thể xảy ra. Những người bệnh viêm nhiễm, đặc biệt những người bị nhiễm khuẩn nặng, bệnh gan, bệnh thận hoặc bệnh tắc mạch ngoại vi, có thể gặp dấu hiệu ngộ độc cấp hoặc mạn ở liều bình thường, tác dụng co mạch có nguy cơ cao hơn. Liều cao cũng gây ra bệnh thiếu máu cục bộ ruột, co thắt mạch mạc treo và gây hoại tử một phần lưỡi. Điều trị đau nửa đầu có thể dẫn tới biểu hiện hạ huyết áp lâm sàng của ngộ độc nấm cựa gà trong thời gian dài và từ đó gây bệnh tắc mạch ngoại vi. Cần theo dõi chặt chẽ huyết áp tâm thu ngoại vi ở những người dùng ergotamin thường xuyên.

Người dùng quá nhiều ergotamin hàng ngày trong thời gian dài có thể trở nên phụ thuộc thuốc và thường suy nhược thần kinh, mệt mỏi và tăng tần suất đau đầu. Khi ngừng thuốc, các bệnh nhân dùng dài ngày ergotamin có thể có hiện tượng đau đầu bật ngược, với tính chất đau có phần khác với cơn đau nửa đầu hoặc cơn đau đầu vận mạch ban đầu.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, đau bụng.

Thần kinh: Chóng mặt, dị cảm và giảm cảm giác các chi.

Ít gặp , 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Tiêu chảy.

Cơ - xương: Đau và yếu chi.

Mạch máu ngoại vi: Xanh tím, co thắt mạch ngoại biên.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh - tâm thần: Lú lẫn, co giật, đau đầu nặng, ngủ gà, rối loạn giấc ngủ, run, co giật, các tác dụng trên ngoại tháp, lo âu, trầm cảm, ảo giác.

Tim mạch: Tim đập nhanh hoặc chậm, loạn nhịp, tăng huyết áp, thiếu máu cục bộ cơ tim, nhồi máu cơ tim, xơ hóa van tim, hoại tử, huyết khối, các biểu hiện nhiễm độc ergotamin (mất mạch và tê ở chi). Co mạch máu dẫn đến thiếu máu cục bộ ở não, mắt, ruột, thận.

Cơ - xương - khớp: Đau cơ, đau khớp.

Tác dụng khác: Khó thở, nổi ban và mày đay, táo bón, khô môi, bí tiểu, rối loạn về máu, nhìn mờ, loét trực tràng và hậu môn khi dùng viên đặt trực tràng kéo dài.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu các triệu chứng của quá liều xảy ra, phải ngừng dùng thuốc. Sau khi ngừng thuốc, đau đầu nặng bật ngược (nếu có) vẫn dai dẳng vài ngày nữa và sau đó giảm đi.

Các triệu chứng co mạch ngoại vi thường hồi phục khi ngừng thuốc. Nếu các triệu chứng này nặng, cần duy trì tuần hoàn tại các vùng bị ảnh hưởng để tránh bị hoại tử. Trong trường hợp co thắt động mạch nặng, cần truyền tĩnh mạch natri nitroprusiat; heparin và dextran 40 cũng có thể được sử dụng để hạn chế nguy cơ huyết khối. Các thuốc giảm đau cũng được sử dụng để điều trị đau do thiếu máu cục bộ nặng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Ergotamin tartrat được dùng theo đường đặt dưới lưỡi tới khi tan hết. Không được nhai hoặc nuốt viên thuốc, vì khi ngậm thuốc được hấp thu vào máu nhanh hơn qua mao mạch của miệng. Không ăn, uống hoặc hút thuốc trong khi thuốc đang còn dưới lưỡi.

Ergotamin cũng có thể dùng đường uống, đường xịt họng hoặc dùng theo đường trực tràng dưới dạng viên đặt trực tràng.

Liều dùng:

Để điều trị đau nửa đầu không đáp ứng với thuốc giảm đau không opioid

Dùng càng sớm càng tốt ngay khi có triệu chứng đầu tiên của cơn đau đầu do vận mạch (ví dụ trong giai đoạn trước khi có triệu chứng, nếu có, hoặc ngay khi khởi phát cơn đau). Người ta cho rằng, dùng thuốc càng sớm, lượng thuốc sử dụng càng ít, tốc độ và mức độ giảm đau càng cao. Ngay sau liều đầu tiên, người bệnh cần nằm nghỉ trong phòng tối, yên tĩnh.

Viên ngậm dưới lưỡi hoặc uống:

Người lớn: 1 - 2 mg ergotamin. Sau liều đầu tiên, nếu vẫn chưa đỡ đau đầu, và không có tác dụng phụ xảy ra, có thể dùng tiếp các liều 1 mg, nhắc lại sau mỗi 30 phút cho đến khi cơn đau giảm bớt hoặc cho đến khi đã sử dụng tổng liều 6 mg. Tổng liều dùng không vượt quá 6 mg/cơn đau đầu (hoặc 24 giờ) và 10 mg trong một tuần, với khoảng cách giữa các đợt điều trị (24 giờ/đợt) liên tiếp phải ít nhất là 4 ngày.

Viên đặt trực tràng: Ergotamin dùng đường đặt trực tràng nếu đường uống không hiệu quả hoặc không dùng được. Liều dùng là 2 mg, lặp lại nếu cần sau 1 giờ. Liều dùng không vượt quá 4 mg

trong 24 giờ và không quá 10 mg trong 1 tuần, với khoảng cách giữa các đợt điều trị (24 giờ/đợt) liên tiếp phải ít nhất là 4 ngày.

Dùng đường xịt họng: Một liều chứa 360 microgram được xịt vào lúc khởi phát cơn đau và lặp lại, nếu cần, sau mỗi 5 phút. Không xịt quá 6 lần trong 24 giờ và không quá 12 lần trong một tuần, với khoảng cách giữa các đợt điều trị (24 giờ/đợt) liên tiếp phải ít nhất là 4 ngày.

Để dự phòng ngắn hạn các cơn đau đầu từng cụm: Liều phụ thuộc vào số lần đau đầu thường có trong ngày. Thuốc được dùng trước cơn đau đầu dự kiến từ 30 - 60 phút ở bệnh nhân có các cơn đau theo chu kỳ.

Đường uống hoặc đặt dưới lưỡi: Liều 3 - 4 mg/ngày (chia làm nhiều lần), dùng trong vòng 3 tuần. Có thể 1 - 2 mg, 1 lần/ngày là đủ, nhưng cũng có người bệnh phải dùng 2 hoặc 3 lần/ngày.

Đường đặt trực tràng: Đặt 1 - 2 mg/ lần. Ở bệnh nhân đau về đêm, 1 - 2 mg đặt trực tràng lúc đi ngủ, dùng ngắn hạn.

Bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ để không vượt quá liều tối đa trong một tuần đã được khuyến cáo.

Ghi chú: Để giảm nguy cơ lệ thuộc ergotamin, không dùng thuốc quá 2 lần/tuần, tốt nhất là cách nhau ít nhất 5 ngày.

Tương tác thuốc

Methysergid: Khi dùng đồng thời ergotamin và methysergid, có nguy cơ co mạch quá mức. Ở bệnh nhân đang dùng methysergid để dự phòng, liều dùng của ergotamin cần giảm xuống (khoảng 50%) và số lần sử dụng tối thiểu.

Nicotin: Do nicotin gây co mạch ở một số bệnh nhân, làm tăng nguy cơ thiếu máu cục bộ với các alcaloid nấm cựa gà, nên không nên dùng đồng thời ergotamin tartrat và nicotin.

Các thuốc chẹn beta giao cảm: Co thắt mạch ngoại biên đã được báo cáo ở một bệnh nhân đau nửa đầu sau khi dùng thêm propranolol vào liệu trình thông thường liều cao ergotamin đặt trực tràng. Mặc dù các trường hợp khác sử dụng cặp phối hợp này không gây ra biến chứng nào, nhưng co thắt động mạch cũng đã được báo cáo khi sử dụng phối hợp methysergid với propranolol và oxprenolol với ergotamin, do vậy cần thận trọng khi sử dụng ergotamin cùng với các thuốc chẹn beta.

Các chất chủ vận serotonin chọn lọc: Do các alcaloid nấm cựa gà có thể gây ra phản ứng co thắt mạch kéo dài và các dữ liệu ban đầu cho thấy tác dụng này có thể gia tăng khi sử dụng đồng thời với các chất chủ vận serotonin chọn lọc (ví dụ sumatriptan). Do vậy các alcaloid nấm cựa gà không nên sử dụng trong vòng 24 giờ với các thuốc chủ vận serotonin chọn lọc.

Các thuốc cường giao cảm: Cần tránh sử dụng đồng thời với các thuốc cường giao cảm (ví dụ các thuốc nâng huyết áp) do có thể làm tăng huyết áp quá mức.

Các thuốc ảnh hưởng trên hệ enzym ở microsom gan: Một số thuốc kháng sinh nhóm macrolid (erythromycin, clarithromycin, troleandomycin), các chất ức chế protease của HIV (như ritonavir, nelfinavir, indinavir) và các chất kháng nấm nhóm azol (như itraconazol, ketoconazol) có thể thay đổi chuyển hóa của ergotamin do ức chế enzym cytochrom P_{450} phân nhóm 3A4, làm tăng nồng độ của ergotamin và tăng nguy cơ co thắt mạch máu, có thể dẫn đến tử vong do thiếu máu cục bộ não và/hoặc thiếu máu cục bộ các chi. Do vậy, chống chỉ định dùng đồng thời ergotamin và các chất ức chế mạnh CYP 3A4.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc, tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng. Dạng viên đặt trực tràng, bảo quản lạnh từ 2 - 8 °C. Viên nén bảo quản ở 15 - 30 °C. Viên ngậm dưới lưỡi bảo quản ở 20 - 25 °C.

Quá liều và xử trí

Dấu hiệu quá liều: Các dấu hiệu của quá liều cấp tính bao gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy, cảm giác khát nhiều, lạnh, ngứa ran và ngứa trên da, mạch nhanh và yếu, tăng huyết áp hoặc tụt huyết áp, sốc, lú lẫn, co giật, bất tỉnh và tử vong cũng đã được báo cáo. Các triệu chứng co thắt mạch ngoại biên và rối loạn tim mạch tiếp theo cũng có thể xuất hiện, nhưng chậm hơn. Trong nhiễm độc mạn tính, thường do quá liều điều trị hoặc sử dụng thuốc trên các bệnh nhân nhạy cảm, thường có các dấu hiệu rối loạn tuần hoàn nặng. Các chi, đặc biệt là bàn chân và cẳng chân, trở nên tê, lạnh, cảm giác kiến bò, xanh xám hoặc xanh tím, đau cơ, có thể không có mạch ở chi bị ảnh hưởng. Thậm chí, có thể có hoại tử ở ngón chân hoặc đôi khi ở ngón tay. Xơ hóa màng phổi và màng bụng cũng hiếm khi được báo cáo và một số trường hợp có xơ hóa van tim. Đau đầu bật ngược cũng có thể xảy ra và là biểu hiện chính của các triệu chứng cai thuốc.

Điều trị quá liều: Điều trị ngộ độc cấp ergotamin là điều trị triệu chứng. Nếu bệnh nhân mới dùng thuốc và còn tỉnh thì có thể gây nôn. Nếu bệnh nhân hôn mê, có thể rửa dạ dày sau khi đặt nội khí quản. Có thể sử dụng than hoạt hoặc thuốc tẩy muối như magnesi sulfat. Để điều trị quá liều sau khi đặt trực tràng, việc thụt tháo cũng có thể giúp thải thuốc. Cần giữ ấm chi bị co thắt mạch để duy trì tuần hoàn. Nếu co thắt động mạch vẫn còn hoặc tổn thương mô do thiếu máu cục bộ sắp xảy ra, cần điều trị bằng các thuốc giãn mạch như natri nitroprussid hay tolazolin. Điều trị co giật bằng tiêm tĩnh mạch diazepam. Có thể làm giảm nôn, buồn nôn bằng atropin hoặc một thuốc chống nôn (ví dụ như một thuốc nhóm phenothiazin). Giảm thiểu nguy cơ huyết khối bằng heparin và dextran 40. Ergotamin có thể bị loại bằng cách thẩm tách.

Thông tin qui chế

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

ERLOTINIB HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Erlotinib hydrochloride.

Mã ATC: L01XE03.

Loại thuốc: Thuốc ức chế kinase, chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 25 mg; 100 mg; 150 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Erlotinib là chất ức chế kinase, có tác dụng chống ung thư. Cơ chế tác dụng của thuốc còn chưa hoàn toàn rõ nhưng đã biết là thuốc ức chế tyrosin kinase của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGFR-tyrosin kinase) có ở bề mặt tế bào lành và tế bào ung thư.

Dược động học

Erlotinib được hấp thu theo đường tiêu hóa; sinh khả dụng vào khoảng 60% khi uống lúc đói và có thể tăng lên tới 100% nếu uống lúc no. Nồng độ đỉnh huyết tương đạt được khoảng 4 giờ sau khi uống liều 150 mg. 93% thuốc gắn vào protein huyết tương (chủ yếu là albumin và α_1-glycoprotein acid). Erlotinib được chuyển hóa chủ yếu bởi coenzym CYP3A4 của cytochrom P_{450}, một phần nhỏ hơn bởi CYP1A1 (là enzym có chủ yếu ở ngoài gan) và CYP1A2. Thuốc được chuyển hóa theo các con đường khử methyl thành các chất OSI-420 và OSI-413, oxy hóa, và hydroxyl hóa nhân thơm. Nửa đời đào thải của thuốc vào khoảng 36 giờ. Độ thanh thải ở người hút thuốc lá cao hơn ở người không hút khoảng 24%. Hơn

80% liều được đào thải qua phân dưới dạng các chất chuyển hóa, khoảng 8% được đào thải qua nước tiểu.
Erlotinib được dùng theo đường uống dưới dạng hydroclorid nhưng liều được biểu thị bằng dạng base (109 mg erlotinib hydroclorid tương đương với khoảng 100 mg erlotinib).

Chỉ định
Điều trị bước 1 ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển có đột biến EGFR.
Điều trị bước 2 ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn khu trú hoặc di căn đã kháng lại ít nhất 1 phác đồ hóa trị liệu.
Ung thư tụy tiến triển tại chỗ, không phẫu thuật được hoặc đã có di căn (dùng phối hợp với gemcitabin trong trị liệu bước 1).

Chống chỉ định
Dị ứng với erlotinib hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng
Bệnh nhân bị suy gan.
Bệnh nhân đã hoặc đang mắc bệnh phổi, có bệnh lý phổi do đang hóa trị liệu hoặc đã hóa trị liệu/xạ trị trước đó.
Bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày, bệnh nhân đang dùng corticoid, thuốc chống viêm không steroid, hóa trị liệu bằng taxan.
Bệnh nhân bị mất nước.

Thời kỳ mang thai
Thuốc độc với thai. Tránh mang thai khi đang dùng thuốc. Dùng cho người có thai phải cảnh báo về nguy cơ có thể bị hỏng thai.

Thời kỳ cho con bú
Không rõ thuốc có được bài tiết qua sữa không. Phụ nữ dùng erlotinib nên ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Rất thường gặp, ADR >10/100
TKTW: Mệt mỏi (9 - 52%).
Da: Nổi mẩn (49 - 75% mức 3; 8% mức 4), ngứa (13%), khô da (12%).
Tiêu hóa: Ỉa chảy (20 - 54%, mức 3: 6%, mức 4 < 1%), chán ăn (9 - 52%), buồn nôn (33 - 40%), nôn (23 - 25%), viêm miệng (17 - 19%), đau bụng (11%).
Mắt: Viêm kết mạc (12%), viêm kết mạc - giác mạc kèm khô miệng (12%).
Hô hấp: Khó thở (41%), ho (33%).
Khác: Nhiễm khuẩn (24 - 34%).
Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100
Gan: Tăng ALT (mức 2: 4%)
Hô hấp: Viêm phổi/thâm nhiễm phổi (3%), xơ hóa phổi (3%).
Khác: Sụt cân (4%), trứng cá (6%).
ADR khi dùng kết hợp erlotinib và gemcitabin:
Tim - mạch: Huyết khối tĩnh mạch sâu (4%), tai biến mạch não (2%, kể cả xuất huyết não), nhồi máu cơ tim/thiếu máu cơ tim (2%), loạn nhịp, ngất, phù (37%).
TKTW: Sốt (36%), trầm cảm (19%), nhức đầu (15%), mệt mỏi (79%).
Da: Nổi mẩn (69%).
Tiêu hóa: Ỉa chảy (48%), sút cân (39%), viêm miệng (22%), liệt ruột, viêm tụy.
Huyết học: Thiếu máu tan huyết, thiếu máu tan huyết có giảm tiểu cầu do bệnh lý vi mạch (1%).
Gan: Tăng ALT (mức 2: 31%; mức 3: 13%; mức 4: < 1%); tăng AST (mức 2: 24%, mức 3: 10%, mức 4: < 1%), tăng bilirubin huyết (mức 2: 17%, mức 3: 10%, mức 4: < 1%).
Thận: Suy thận.
Hô hấp: Khó thở (24%), ho (16%), dấu hiệu tổn thương phổi kẽ (3%).
Khác: Nhiễm khuẩn (39%).

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Nếu xuất hiện biểu hiện cấp hoặc các dấu hiệu ở phổi tăng (khó thở, ho, sốt) thì phải ngừng dùng thuốc cho đến khi có chẩn đoán chắc chắn. Nếu chẩn đoán có bệnh phổi kẽ thì phải ngừng dùng thuốc và điều trị thích hợp.
Nếu bị mất nước, nhất là ở bệnh nhân có nguy cơ suy thận (có bệnh thận từ trước, đã dùng thuốc có thể gây suy thận hoặc các yếu tố khác như cao tuổi) thì phải ngừng dùng thuốc và tích cực bồi phụ nước.
Nếu các xét nghiệm chức năng gan xấu đi thì phải ngừng hoặc giảm liều erlotinib. Nếu bilirubin toàn phần lớn hơn 3 lần giới hạn tối đa và /hoặc nồng độ aminotransferase cao hơn 5 lần mức tối đa ở bệnh nhân có chức năng gan bình thường trước khi điều trị thì phải tạm ngừng hoặc ngừng hẳn erlotinib.
Nếu bị thủng đường tiêu hóa: Phải ngừng hẳn dùng thuốc.
Nếu bị ỉa chảy nặng, loperamid không có tác dụng hoặc tới mức bị mất nước: Phải giảm liều hoặc tạm ngừng dùng thuốc.
Nếu có phản ứng nặng ở da: Tạm ngừng hoặc thôi dùng thuốc.
Nếu bị độc tính cấp lên mắt hoặc biểu hiện độc nặng lên như đau nhức mắt thì phải tạm ngừng hoặc ngừng hẳn erlotinib.
Bệnh nhân uống đồng thời erlotinib với nước bưởi hoặc ăn bưởi (là chất ức chế mạnh CYP3A4) thì phải giảm liều nếu bị tác dụng phụ nặng.
Điều trị ức chế tủy: filgrastim (người lớn) liều ban đầu là 5 microgam/kg/ngày truyền tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da, hoặc Sargramostim: 250 microgam/m^2/ngày truyền tĩnh mạch chậm trong 4 giờ. Có thể dùng erythropoietin người tái tổ hợp để phòng hoặc chữa thiếu máu do thuốc chống ung thư.

Liều lượng và cách dùng
Liều thường dùng trong điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ là 150 mg/ngày; uống 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn. Không uống cùng với nước bưởi.
Liều được khuyên dùng trong điều trị ung thư tụy là 100 mg/ngày, uống 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn.
Trị liệu được tiếp tục cho đến khi thấy bệnh tiến triển hoặc bị độc tính đến mức không thể chấp nhận được. Nếu phải giảm liều thì phải giảm theo các nấc 50 mg. Phải thận trọng ở bệnh nhân bị suy gan hoặc suy thận.
Phải theo dõi thường xuyên chức năng gan (bilirubin toàn phần, các transaminase, phosphatase kiềm), chức năng thận và các điện giải.

Tương tác thuốc
Các thuốc ức chế izoenzym cytochrom P_{450} CYP3A4 (ketoconazol, atazanavir, clarythromycin, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandromycin, voriconazol, bưởi/nước bưởi) làm tăng nồng độ erlotinib. Tránh dùng kết hợp với các thuốc này. Nếu buộc phải dùng thì phải thận trọng và giảm liều nếu xuất hiện tác dụng phụ nặng.
Các thuốc kích thích CYP3A4 (rifampicin, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifapentin, cỏ St.John) làm tăng tốc độ chuyển hóa erlotinib. Nếu buộc phải dùng đồng thời erlotinib với các thuốc này phải tăng liều erlotinib nếu dùng đồng thời với các thuốc này thì phải xét đến việc tăng liều erlotinib. Khi ngừng các thuốc trên thì phải giảm liều erlotinib ngay lập tức.
Liều tối đa erlotinib khi dùng đồng thời với rifampicin là 450 mg.
Các thuốc làm tăng độ pH của đường tiêu hóa trên làm giảm độ hòa tan của erlotinib và làm giảm khả dụng sinh học của thuốc. Dùng đồng thời với omeprazol làm giảm 46% diện tích dưới đường cong

nồng độ - thời gian và làm giảm 61% nồng độ tối đa của erlotinib. Tăng liều erlotinib không khắc phục được tương tác này. Tốt nhất là tránh dùng đồng thời erlotinib với thuốc ức chế bơm proton. Về nguyên tắc, dùng thuốc kháng acid được coi như có thể thay thế cho thuốc ức chế thụ thể histamin H_2 hay thuốc ức chế bơm proton nhưng cũng chưa được nghiên cứu, do đó nếu buộc phải dùng thuốc kháng acid thì phải uống cách erlotinib nhiều giờ.

Warfarin có thể làm chảy máu ở đường tiêu hóa và ở ngoài đường tiêu hóa nặng hơn. Cần theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin ở người dùng đồng thời erlotinib và warfarin hoặc thuốc chống đông coumarin.

Hút thuốc lá làm giảm nồng độ erlotinib trong máu. Cần bỏ hút thuốc lá trong khi trị liệu với erlotinib. Nếu bệnh nhân vẫn hút thuốc thì phải tăng liều erlotinib một cách thận trọng (không được quá 300 mg). Phải theo dõi chặt chẽ về an toàn lâu dài (hơn 14 ngày) khi dùng thuốc với liều ban đầu cao hơn liều khuyên dùng ở bệnh nhân vẫn hút thuốc trong khi điều trị. Nếu bệnh nhân bỏ hút thuốc thì phải giảm ngay liều về liều ban đầu khuyên dùng.

Erlotinib làm tăng nồng độ/tác dụng của natalizumab, vắc xin (sống), thuốc kháng vitamin K.

Erlotinib làm giảm nồng độ/tác dụng của các glycosid tim, vắc xin (khử hoạt), thuốc kháng vitamin K.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Còn ít dữ liệu về quá liều erlotinib. Các dấu hiệu quá liều được cho là giống như tác dụng phụ khi dùng liều cao (ví dụ: ỉa chảy, đau bụng, nổi mẩn, tăng transaminase).

Nếu nghi quá liều: dùng than hoạt (không được dùng ipeca), điều trị hỗ trợ; theo dõi công thức máu, chức năng gan, cân bằng nước - điện giải, chụp X quang phổi.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Tarceva.

ERTAPENEM NATRI

Tên chung quốc tế: Ertapenem sodium.

Mã ATC: J01DH03.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm carbapenem, họ beta-lactam.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ bột pha tiêm chứa ertapenem natri tương đương với 1 g ertapenem base.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ertapenem là một kháng sinh tổng hợp nhóm carbapenem, có cấu trúc và tác dụng dược lý tương tự các thuốc trong nhóm là imipenem và meropenem. Khác với imipenem, ertapenem bền vững với tác dụng thủy phân của dehydropeptidase 1 (DHP-1) có ở vi nhung mao của tế bào ống lượn gần của thận, vì vậy không cần dùng cùng với chất ức chế DHP-1 như cilastatin.

Thuốc có tác dụng diệt khuẩn thông qua ức chế sự tổng hợp vách tế bào của các vi khuẩn Gram âm và Gram dương hiếu khí và kị khí do gắn với protein liên kết penicillin (PBP), và làm bất hoạt các protein này. Tác dụng của ertapenem có phần mạnh hơn so với imipenem *in vitro*, tuy nhiên phổ tác dụng của ertapenem hẹp hơn của imipenem. Ertapenem không có tác dụng đối với *Acinetobacter* và *Pseudomonas aeruginosa*.

Ertapenem có tác dụng trên các vi khuẩn Gram dương và Gram âm hiếu khí, các vi khuẩn kị khí. Thuốc bền vững với nhiều loại beta- lactamase (bao gồm penicilinase, cephalosporinase và beta-lactamase phổ rộng). Ertapenem có tác dụng trên các vi khuẩn *in vitro* và trên lâm sàng sau: *Staphylococcus aureus* (chỉ bao gồm các chủng nhạy cảm với methicilin) *Streptococcus pneumoniae* (chủng nhạy cảm penicilin), *S. pyogenes*, *S. agalactiae, Escherichia coli*, *Haemophylus influenzae* (chỉ bao gồm các chủng không tiết beta-lactamase), *Klebsiella pneumoniae*, *Moxarella catarrhalis, Bacteroides fragilis, B. distasonis, B. ovatus, B. thetaiotaomicron, B. uniformis, Clostrium clostridioforme, Eubacterium lentum, Peptostreptococcus* spp., *Porphyromonas asaccharolytica* và *Prevotella bivia*.

Dược động học

Sau khi truyền tĩnh mạch 1g ertapenem trong 30 phút cho người lớn, nồng độ đỉnh trong huyết tương thu được là 155 microgam/ml, ngay khi kết thúc truyền, giảm xuống còn 9 microgam/ml sau 12 giờ và 1 microgam/ml sau 24 giờ. Sau khi tiêm bắp liều như trên, nồng độ thuốc trong huyết tương khoảng 67 microgam/ml, đạt được sau 2 giờ. Sinh khả dụng của thuốc khi tiêm bắp là 90%.

Diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc trong huyết tương (AUC) với thời gian của ertapenem ở người lớn tăng tỉ lệ với liều trong khoảng liều từ 0,5 - 2 g. Không thấy có sự tích lũy thuốc ở người lớn khi dùng nhiều liều tĩnh mạch từ 0,5 - 2 g mỗi ngày.

Thuốc liên kết với protein huyết tương trên 90%. Ở người lớn, tỉ lệ liên kết protein của ertapenem giảm đi khi nồng độ thuốc tăng lên. Ertapenem không đẩy nhiều các thuốc gắn mạnh vào protein tuần hoàn như warfarin, ethinyl estradiol và norethindron. Thể tích phân bố của ertapenem ở người lớn là 0,12 lít/kg, ở trẻ 3 tháng đến 12 tuổi là 0,21 lít/kg và ở trẻ 13 - 17 tuổi là 0,17 lít/kg. Ertapenem có bài tiết vào sữa.

Một phần ertapenem bị thủy phân vòng beta-lactam bởi dehydropeptidase I ở thận thành chất chuyển hóa vòng mở không còn hoạt tính. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 4 giờ ở người lớn và khoảng 2,5 giờ ở trẻ từ 3 tháng đến 12 tuổi. Nửa đời thải trừ bị kéo dài hơn ở bệnh nhân suy thận. Khoảng 80% liều dùng được thải trừ qua thận, khoảng 38% ở dạng không đổi và 37% ở dạng đã chuyển hóa. Khoảng 10% liều dùng được thải trừ qua phân ở dạng không đổi. Độ thanh thải toàn phần ở người lớn là 1,8 lít/giờ, ở trẻ em là 0,64 - 1,02 ml/phút/kg.

Thẩm tách máu giúp loại trừ khoảng 30% lượng ertapenem.

Chỉ định

Ertapenem được sử dụng để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn từ vừa đến nặng ở người lớn, gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm, bao gồm nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng, nhiễm khuẩn vùng chậu cấp tính, nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da ở chân người bệnh đái tháo đường, viêm phổi mắc phải tại cộng đồng, nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Ertapenem còn được chỉ định dự phòng nhiễm khuẩn phẫu thuật ở người lớn trong phẫu thuật đại trực tràng.

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với ertapenem hoặc carbapenem. Có tiền sử bị phản ứng phản vệ khi dùng beta-lactam.

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với các thuốc gây tê loại amide không được sử dụng dung dịch ertapenem hòa tan trong lidocain clorid để tiêm bắp.

Thận trọng

Thận trọng khi sử dụng cho các bệnh nhân quá mẫn với kháng sinh nhóm beta-lactam (bao gồm các penicilin, cephalosporin), do tăng nguy cơ xảy ra phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng.

Bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với nhiều dị nguyên khác nhau cũng tăng nguy cơ bị phản ứng quá mẫn đe dọa tính mạng với beta-lactam.

Không nên sử dụng cho bệnh nhân nhi bị viêm màng não do khả năng thấm vào dịch não tủy của thuốc không đầy đủ.

Cần hiệu chỉnh liều dùng khi sử dụng cho bệnh nhân suy thận ($Cl_{cr} \leq 30$ ml/phút).

Co giật và các phản ứng bất lợi trên TKTW đã được báo cáo khi sử dụng ertapenem, nguy cơ tăng lên ở những người sẵn có bệnh ở hệ thống TKTW (ví dụ như tổn thương não, tiền sử động kinh) hoặc bị suy chức năng thận. Cần giảm liều hoặc ngừng dùng ertapenem nếu cần thiết.

Sử dụng đồng thời với ertapenem làm giảm nồng độ acid valproic hoặc divalproex natri trong máu, làm giảm tác dụng điều trị của thuốc.

Sử dụng kháng sinh có thể làm bội nhiễm các loại nấm và vi khuẩn không nhạy cảm, bao gồm tiêu chảy do *C. difficile* và viêm ruột kết giả mạc. Vì vậy cần theo dõi và có chẩn đoán phù hợp nếu bệnh nhân bị tiêu chảy thứ phát khi điều trị bằng ertapenem. Ngừng sử dụng thuốc và áp dụng điều trị đặc hiệu với *C. difficile* nếu cần.

Độ an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được xác định ở bệnh nhân nhi dưới 3 tháng tuổi.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ về sử dụng ertapenem cho phụ nữ mang thai nên chưa rõ ảnh hưởng của thuốc khi sử dụng cho đối tượng này. Vì vậy, chỉ sử dụng ertapenem cho phụ nữ mang thai nếu lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ gây hại cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Ertapenem bài tiết vào sữa. Do nguy cơ xảy ra các ADR với trẻ bú mẹ, nên tránh sử dụng ertapenem cho bệnh nhân đang nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR ≥1/100

Tim mạch: Phù, đau ngực, tăng huyết áp, tụt huyết áp, nhịp tim nhanh.

TKTW: Đau đầu, thay đổi trạng thái tâm thần (kích động, lẫn lộn, mất phương hướng, giảm tinh tường, ngủ gà), sốt, mất ngủ, chóng mặt, mệt mỏi.

Da: Mẩn, ngứa, ban.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng kali máu, tăng glucose máu, giảm kali máu.

Tiêu hóa: Đau bụng, táo bón, tiêu chảy, khó tiêu, nôn và buồn nôn, trào ngược acid.

Hệ sinh dục: Tăng số lượng bạch cầu trong nước tiểu, tăng số lượng hồng cầu trong nước tiểu, viêm âm đạo.

Huyết học: Tăng tiểu cầu, giảm hematocrit/hemoglobin, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Gan: Tăng enzym gan, tăng phosphatase kiềm, tăng albumin, tăng bilirubin (toàn phần).

Phản ứng tại chỗ: Phản ứng tại vị trí tiêm, viêm tĩnh mạch/viêm tĩnh mạch huyết khối, thoát mạch.

Thần kinh cơ và xương: Yếu, đau chân.

Thận: Tăng creatinin huyết thanh.

Hô hấp: Khó thở, ho, viêm họng, tiếng ran ở phổi, suy hô hấp.

Nghiêm trọng

Thần kinh: Co giật.

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, sốc phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra các ADR nghiêm trọng, cần ngừng dùng ertapenem và áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp.

Nếu bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi điều trị bằng ertapenem, cần theo dõi và có chẩn đoán, điều trị phù hợp.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng cho người lớn

Liều thông thường là 1 g, một lần mỗi ngày. Thời gian điều trị tùy thuộc vào loại và mức độ nhiễm khuẩn.

Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng: 5 - 14 ngày.

Nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da có biến chứng: 7 - 14 ngày.

Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng, nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng: 10 - 14 ngày; sau 3 ngày dùng đường tiêm, có thể chuyển sang điều trị kháng sinh đường uống nếu phù hợp trên lâm sàng.

Nhiễm khuẩn vùng chậu cấp tính: 3 - 10 ngày.

Dự phòng nhiễm khuẩn phẫu thuật đại trực tràng: Một liều duy nhất 1g, truyền tĩnh mạch trước khi phẫu thuật khoảng 1 giờ.

Liều dùng ở trẻ em

Trẻ từ 3 tháng đến 12 tuổi: Truyền tĩnh mạch 15 mg/kg, 2 lần mỗi ngày (tổng liều hàng ngày không vượt quá 1 g).

Bệnh nhân suy thận

Không cần giảm liều ertapenem khi dùng cho bệnh nhân suy thận có $Cl_{cr} \geq 30$ ml/phút. Bệnh nhân có $Cl_{cr} \leq 30$ ml/phút dùng liều 500 mg mỗi 24 giờ.

Bệnh nhân thẩm tách máu: Nếu liều ertapenem hàng ngày được dùng trong vòng 6 giờ trước khi thẩm tách, cần sử dụng thêm một liều 150 mg sau khi thẩm tách xong. Không cần bổ sung thêm liều nếu ertapenem được dùng trên 6 giờ trước khi thẩm tách máu.

Bệnh nhân suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều ertapenem.

Người cao tuổi: Không cần hiệu chỉnh liều ertapenem, trừ trường hợp bệnh nhân có suy thận.

Chưa có dữ liệu về hiệu chỉnh liều dùng ở trẻ em bị suy thận.

Cách dùng:

Ertapenem được dùng theo đường tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch trong khoảng 30 phút. Có thể truyền tĩnh mạch một lần mỗi ngày tới tối đa 14 ngày hoặc tiêm bắp tới tối đa 7 ngày.

Để truyền tĩnh mạch:

Cho người lớn: Hòa tan lọ bột 1 g ertapenem với 10 ml nước cất pha tiêm hoặc dung dịch natri clorid 0,9% pha tiêm, lắc kỹ sau đó pha loãng với 50 ml dung dịch natri clorid 0,9% pha tiêm;

Cho trẻ em: Hòa tan lọ bột 1 g ertapenem với 10 ml nước cất pha tiêm hoặc dung dịch natri clorid 0,9% pha tiêm, lắc kỹ sau đó pha loãng liều cần dùng với dung dịch natri clorid 0,9% pha tiêm để được dung dịch thuốc có nồng độ 20 mg/ml hoặc ít hơn.

Truyền tĩnh mạch trong khoảng 30 phút, cần hoàn thành việc truyền tĩnh mạch trong vòng 6 giờ kể từ khi pha thuốc.

Để tiêm bắp: Lọ bột ertapenem natri pha tiêm cần được pha với 3,2 ml dung dịch lidocain pha tiêm 1% (không chứa epinephrin), lắc kỹ để đảm bảo tan hết. Dung dịch này không được phép tiêm tĩnh mạch. Toàn bộ lọ thuốc sau đó được rút ra và tiêm bắp sâu vào một khối cơ lớn như mông hoặc phần ngoài của đùi. Thuốc sau khi pha phải được tiêm trong vòng 1 giờ.

Tương tác thuốc

Probenecid: Tương tác dược động học: Làm giảm thải trừ ertapenem. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời để kéo dài nửa đời thải trừ của ertapenem.

Acid valproic: Khi sử dụng đồng thời với carbapenem, nồng độ acid valproic trong huyết tương bị giảm xuống dưới giới hạn điều trị mong muốn, có nguy cơ gây cơn động kinh, vì vậy cần thận trọng khi dùng phối hợp.

Không có tương tác được ghi nhận giữa ertapenem và các thuốc chuyển hóa nhờ hệ enzym cytochrom tại gan hay các thuốc thải trừ nhờ p-glycoprotein.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản lọ thuốc bột ở nhiệt độ phòng 15 - 25 °C.

Dung dịch thuốc sau khi hoàn nguyên có thể bảo quản ở nhiệt độ phòng (15 - 25 °C) và truyền cho bệnh nhân trong vòng 6 giờ hoặc có thể giữ trong tủ lạnh (5 °C) cho tới 24 giờ và phải truyền trong vòng 4 giờ từ khi lấy ra khỏi tủ lạnh.

Không được làm đông lạnh dung dịch ertapenem natri.

Tương kỵ

Không pha ertapenem natri với các dung dịch có chứa glucose.

Do thiếu các nghiên cứu về khả năng tương hợp, không được pha lẫn ertapenem với các thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông tin cụ thể về điều trị quá liều ertapenem. Rất ít khả năng quá liều do cố ý. Tiêm tĩnh mạch thuốc với liều 2 g trong 30 phút hoặc 3 g trong 1 - 2 giờ ở người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng tần xuất nôn. Trong nghiên cứu lâm sàng ở người lớn, tiêm bắt cẩn 3 liều ertapenem 1g (3 g - biệt dược: Invanz) trong thời gian 24 giờ, làm 1 người bệnh bị ỉa chảy và chóng mặt nhất thời. Trong nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em, tiêm tĩnh mạch duy nhất 1 liều 40 mg/kg cho tới tối đa 2 g không gây độc. Trong trường hợp quá liều, phải ngừng ngay thuốc và cho điều trị hỗ trợ cho tới khi thuốc thải trừ hết qua thận. Nếu bệnh nhân bị co giật, tiêm tĩnh mạch benzodiazepin, barbiturat. Theo dõi tình trạng dịch và điện giải ở bệnh nhân bị nôn/tiêu chảy nặng. Một phần ertapenem có thể được thải trừ nhờ thẩm tách máu. Tuy nhiên, chưa có thông tin về dùng thẩm phân máu ở điều trị quá liều. Thường thì không cần thẩm tách máu khi dùng quá liều ertapenem, tuy nhiên cần cân nhắc ở bệnh nhân bị ngộ độc nghiêm trọng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Invanz.

ERYTHROMYCIN

Tên chung quốc tế: Erythromycin.

Mã ATC: D10AF02, J01FA01, S01AA17.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm macrolid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Erythromycin được sử dụng dưới dạng base, dạng muối, hoặc ester, nhưng liều lượng và hàm lượng biểu thị dưới dạng base. 1 g erythromycin base tương đương với dạng muối hoặc ester như sau: 1,44 g erythromycin estolat; 1,17 g erythromycin ethylsuccinat, 1,31 g erythromycin gluceptat; 1,49 g erythromycin lactobionat; 1,08 erythromycin propionat; 1,39 g erythromycin stearat.

Nang giải phóng chậm (chứa pellets bao tan trong ruột): 250 mg, 333 mg, 500 mg.

Viên nén giải phóng chậm (bao tan trong ruột): 250 mg, 333 mg, 500 mg.

Viên nén, nang, viên bao 250 mg, 500 mg;

Cốm pha hỗn dịch uống: 200 mg/5 ml (100 ml, 200 ml).

Hỗn dịch uống: 200 mg/5 ml (480 ml), 400 mg/5 ml (100 ml, 480 ml), 125 mg/5 ml, 500 mg/5 ml.

Bột pha hỗn dịch uống (dạng erythromycin ethylsuccinat): 200 mg/5 ml (100 ml, 200 ml).

Thuốc tiêm: Thuốc tiêm bột (dưới dạng erythromycin lactobionat): 500 mg, 1 g.

Dạng dùng tại chỗ:

Thuốc mỡ tra mắt: 0,5% (1g, 3,5 g); Mỡ 2% (25 g) để điều trị trứng cá.

Gel, thuốc mỡ (bôi tại chỗ): 2% (30 g, 60 g).

Dung dịch bôi 2% (60 ml) để điều trị trứng cá.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Erythromycin là kháng sinh nhóm macrolid, có phổ tác dụng rộng, chủ yếu là kìm khuẩn đối với nhiều vi khuẩn Gram dương và phổ hẹp hơn với Gram âm cũng như một số vi khuẩn khác bao gồm *Mycoplasma* spp.*,Chlamydiaceae* và *Rickettsia* spp.*, Spirochaetes*.

Cơ chế tác dụng của erythromycin và các macrolid khác là gắn thuận nghịch với tiểu đơn vị 50S của ribosom vi khuẩn nhạy cảm, kết quả là ức chế tổng hợp protein và từ đó ức chế tế bào vi khuẩn phát triển.

Tác dụng chính của erythromycin là kìm khuẩn nhưng có thể diệt khuẩn ở nồng độ cao đối với các chủng rất nhạy cảm. Vì macrolid xâm nhập ngay vào các tế bào bạch cầu và đại thực bào, nên có tiềm năng tác dụng hiệp đồng với cơ chế phòng vệ của người *in vivo*. Tác dụng của thuốc tăng lên ở pH kiềm nhẹ (khoảng pH 8,5), đặc biệt với các vi khuẩn Gram âm.

Phổ kháng khuẩn

Erythromycin có phổ tác dụng rộng, các vi khuẩn thường nhạy cảm với thuốc như sau:

Vi khuẩn Gram dương:

Các vi khuẩn gây bệnh bao gồm các cầu khuẩn Gram dương, các *Streptococcus* như *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes*. Tuy nhiên kháng thuốc đã tăng ở cả hai loại vi khuẩn này, đặc biệt đối với *Streptococcus pneumoniae* kháng penicillin.

Hầu hết các chủng *Staphylococcus aureus* vẫn còn nhạy cảm, mặc dù sự đề kháng tăng lên nhanh. Một vài chủng Enterococci cũng vẫn nhạy cảm.

Nhiều vi khuẩn Gram dương khác còn nhạy cảm với erythromycin trong đó có: *Bacillus anthracis, Corynebacterium diphteria, Erysipelothrix rhusioparthiae, Listeria monocytogenes*. Thuốc có tác dụng trung bình với các vi khuẩn kỵ khí như *Clostridium* spp., độ nhạy cảm thay đổi ở chủng *Nocardia* nhưng erythromycin vẫn còn tác dụng với *Propionibacterium acnes*.

Vi khuẩn Gram âm:

Erythromycin có tác dụng với các cầu khuẩn Gram âm như *Neisseria meningitidis, N. gonorrheae* và *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

Các vi khuẩn Gram âm khác có độ nhạy cảm thay đổi nhưng thuốc vẫn còn tác dụng hữu hiệu là: *Bordetella* spp., vài chủng *Brucella, Flavobacterium, Legionella* spp. và *Pasteurella, Haemophilus ducreyi* được ghi nhận còn nhạy cảm, nhưng *H. influenzae* lại ít nhạy cảm. Các *Enterobacteriaceae* nói chung không nhạy cảm, thường kháng thuốc, tuy vậy một vài chủng nhạy cảm với thuốc ở pH kiềm.

Các vi khuẩn yếm khí Gram âm: *Helicobacter pylori* và nhiều chủng *Campylobacter jejuni* còn nhạy cảm. Hầu hết các chủng *Bacteroides fragilis* và nhiều chủng *Fusobacterium* đều kháng erythromycin.

Các vi khuẩn khác nhạy cảm với thuốc gồm có: *Actinomyces, Chlamydia, Rickettsia* spp.*, Spirochete* như *Treponema pallidum* và *Borrelia burgdorferi*, một số Mycoplasma (nhất là *M. pneumoniae*) và một số *Mycobacteria* cơ hội như *Mycobacterium scrofulaceum* và *M. kansasii;* nhưng *M. intracellulare* lại thường kháng, kể cả *M. fortuitum*.

Các nấm, nấm men và virus đều kháng erythromycin.

Erythromycin có thể ức chế tác dụng của cloramphenicol hoặc các lincosamid như clindamycin hoặc lincomycin do vị trí gắn kết gần kề trên ribosom.

Sự kháng thuốc

Kháng thuốc của nhóm macrolid thường liên quan đến quá trình làm thay đổi vị trí đích của thuốc. Cơ chế kháng thuốc có thể qua trung gian nhiễm sắc thể hoặc plasmid. Vi khuẩn kháng thuốc sinh ra một enzym methyl hóa adenin trong ribosom RNA, dẫn tới ức chế sự gắn kết của thuốc với ribosom.

Sự kháng thuốc của các chủng vi khuẩn như *Haemophilus influenzae, Corynebacterium diphtheriae* và Staphylococci đặc biệt *S. aureus* đã phát triển trong quá trình điều trị với erythromycin.

Chủng Streptococci bao gồm *Streptococcus pyogenes (Streptococci β*-tan huyết nhóm *A), Streptococci* nhóm B, S. *pneumoniae và Streptococci viridans*, *H. pylory, M.pneumoniae, Escherichia coli, Campylobacter* spp. đã được báo cáo kháng erythromycin.

Kháng chéo đã xảy ra giữa erythromycin, các macrolid khác, các lincosamid và streptogramin B.

Các số liệu trong báo cáo ASTS cho thấy trong những năm 2000, các *Staphylococcus*, *Pneumococcus, Streptococcus* tan huyết nhóm A kháng erythromycin tăng lên nhiều, tỉ lệ đề kháng tăng đến 40% (*Streptococcus pneumoniae*), 55% (*Enterococcus faecalis*), 51% (*Streptococcus viridans*) và 59% (*Staphylococcus aureus*).

Sự kháng erythromycin tăng dần qua từng năm ở Việt Nam do sự lạm dụng các macrolid. Các macrolid nói chung và erythromycin nói riêng phải được hạn chế sử dụng, chỉ dùng khi cần, như vậy mới có cơ may giảm được sự kháng thuốc.

Dược động học

Erythromycin base không ổn định trong môi trường acid dạ dày, vì vậy sự hấp thu thay đổi và không ổn định. Dạng base thường bào chế viên bao phim hoặc viên bao tan trong ruột, dạng muối ổn định trong môi trường acid. Thức ăn có thể làm giảm sự hấp thu của dạng base hoặc dạng stearat, tuy nhiên mức độ còn phụ thuộc vào công thức bào chế. Dạng ester thường được hấp thu nhanh hơn và ít bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được từ 1 - 4 giờ sau khi dùng một liều thuốc, tùy theo dạng thuốc. Đạt nồng độ đỉnh khoảng 0,3 - 1,0 microgam/ml với liều 250 mg erythromycin base và từ 0,3 - 1,9 microgam/ml với liều 500 mg. Đối với dạng stearat cũng như vậy. Nồng độ đỉnh có thể cao hơn khi dùng 4 lần trong ngày. Nồng độ đỉnh khoảng 0,5 microgam/ml đạt được sau khi uống liều 250 mg dạng estolat hoặc 500 mg dạng ethylsuccinat. Với liều tiêm tĩnh mạch 200 mg gluceptat hoặc lactobionat đạt nồng độ đỉnh 3 - 4 microgam/ml.

Sinh khả dụng của erythromycin thay đổi từ 30 đến 65% tùy theo loại muối. Thuốc phân bố rộng khắp các dịch và mô, bao gồm cả dịch rỉ tai giữa, dịch tuyến tiền liệt, tinh dịch. Nồng độ cao được thấy ở gan, lách và đại thực bào. Thuốc thấm kém qua hàng rào máu não và có nồng độ thấp ở dịch não tủy.

Từ 70 đến 75% dạng base và khoảng 95 % dạng ester của estolat, propionat gắn với protein. Erythomycin qua nhau thai, nồng độ thuốc trong huyết tương của bào thai thay đổi bằng khoảng 5 - 20 % của người mẹ. Thuốc phân bố vào sữa, nồng độ bằng khoảng 50 % nồng độ trong huyết tương.

Nửa đời vào khoảng 1,5 - 2,5 giờ, có thể kéo dài hơn ở người bệnh suy thận, đã có báo cáo khoảng 4 -7 giờ ở người bị suy thận nặng.

Erythromycin một phần được chuyển hóa ở gan tạo thành dạng bất hoạt, chất chuyển hóa này chưa được xác định.

Erythromycin đào thải chủ yếu ở dạng không biến đổi qua mật và tái hấp thu ở ruột. Thải trừ qua nước tiểu từ 2 đến 15% dưới dạng không biến đổi.

Erythomycin hầu như không được thải loại bởi thẩm phân máu hoặc thẩm tích màng bụng.

Chỉ định

Erythromycin dùng để điều trị nhiều bệnh nhiễm khuẩn như viêm ruột do *Campylobacter*, hạ cam, bạch hầu, viêm tai giữa cấp tính, viêm đường hô hấp như viêm phế quản, viêm phổi và các nhiễm khuẩn do *Legionella*, viêm kết mạc trẻ sơ sinh và viêm kết mạc do *Chlamydia*, ho gà, viêm phổi (do *Mycoplasma*, *Chlamydia*, các loại viêm phổi không điển hình và cả do *Streptococcus*), nhiễm khuẩn da và cấu trúc da; trứng cá; viêm xoang; viêm vùng chậu, phối hợp với neomycin để phòng nhiễm khuẩn khi tiến hành phẫu thuật ruột. Thuốc có thể được dùng trong phác đồ gồm nhiều thuốc để điều trị bệnh than đường tiêu hóa hoặc đường thở; phòng bệnh bạch hầu ở người bệnh mất miễn dịch hoặc ho lâu ngày ở người bệnh giảm miễn dịch.

Erythromycin có thể dùng thay thế tetracyclin, thuận lợi hơn tetracyclin là có thể dùng cho người mang thai và các trẻ nhỏ, vì vậy rất có ích để trị các bệnh viêm phổi không điển hình do *Chlamydia hoặc* do *Haemophilus influenzae*.

Erythromycin cũng đươc dùng để phòng nhiễm khuẩn chu sinh hoặc nhiễm *Streptococcus* nhóm A, sốt thấp khớp và nhiễm khuẩn ở người bệnh cắt bỏ lách.

Erythromycin có thể dùng thay thế penicilin cho người bệnh dị ứng với penicilin, bao gồm một số bệnh lý khác nhau như bệnh do *Leptospira, Listeria,* viêm tai giữa, viêm vùng khung chậu, nhiễm khuẩn do tụ cầu, liên cầu, giang mai, liên cầu nhóm A, dự phòng thấp khớp.

Cả dạng uống và dùng tại chỗ đều được dùng điều trị bệnh trứng cá và trứng cá đỏ.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với erythromycin hoặc với bất cứ thành phần nào trong công thức. Người bệnh trước đây đã dùng erythromycin mà có rối loạn về gan, người trước đó bị bệnh vàng da, người bệnh có tiền sử bị điếc.

Việc sử dụng được coi như không an toàn đối với người bệnh rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp, vì gây các đợt cấp tính.

Không được phối hợp với terfenadin, đặc biệt trong trường hợp người bệnh có bệnh tim, loạn nhịp, nhịp tim chậm, khoảng QT kéo dài, tim thiếu máu cục bộ, hoặc người bệnh có rối loạn điện giải.

Chống chỉ định sử dụng đồng thời erythromycin với các thuốc: Cisaprid, pimozid.

Thận trọng

Cần sử dụng rất thận trọng các dạng erythromycin cho người bệnh đang có bệnh gan hoặc suy gan, nhất là phải tránh dạng erythromycin estolat. Dùng nhiều lần estolat hay dùng quá 10 ngày làm tăng nguy cơ nhiễm độc gan. Cần giảm liều estolat đối với người bệnh bị suy thận nặng. Nên kiểm tra theo dõi chức năng gan khi dùng thuốc.

Cũng cần phải rất thận trọng khi dùng với người bệnh loạn nhịp tim và có các bệnh khác về tim. Trong trường hợp này, tương tác thuốc có thể gây tác dụng phụ chết người.

Erythromycin lactobionat cần sử dụng rất thận trọng cho người bệnh bị suy thận nặng, phải giảm liều, đặc biệt đối với người bệnh có biểu hiện ngộ độc.

Erythromycin có thể làm yếu cơ nặng thêm đối với người bệnh bị chứng nhược cơ năng.

Erythromycin cần sử dụng thận trọng với người cao tuổi do nguy cơ về tác dụng phụ tăng.

Dùng erythromycin dài ngày có thể dẫn tới bội nhiễm nấm và vi khuẩn, đặc biệt nhiễm *Clostridium difficile* gây ỉa chảy và viêm

kết tràng.
Chứng hẹp môn vị phì đại ở trẻ em có thể có liên quan đến dùng macrolid trong đó có erythromycin trong thời kỳ cho con bú khi mẹ dùng macrolid .
Dung dịch tiêm có chứa alcol benzylic làm chất bảo quản gây độc cho hệ thần kinh, nên không được dùng cho trẻ em.

Thời kỳ mang thai
Erythromycin đi qua nhau thai. Mặc dù không có các bằng chứng về ngộ độc thai và quái thai trong các nghiên cứu trên động vật, nhưng chưa có các nghiên cứu thỏa đáng và được kiểm tra chặt chẽ về việc dùng erythromycin cho người mang thai hoặc khi sinh đẻ, vì vậy không dùng erythromycin cho người mang thai, trừ khi không còn liệu pháp nào thay thế và phải theo dõi thật cẩn thận.
Không dùng erythromycin estolat do làm tăng nguy cơ độc với gan và tăng tác dụng phụ đối với người mẹ và bào thai.

Thời kỳ cho con bú
Erythromycin tiết vào sữa mẹ, thuốc cần dùng thận trọng cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Erythromycin, dạng muối và ester của thuốc thường dung nạp tốt và hiếm có các phản ứng không mong muốn nặng. Tần xuất không rõ ràng và tỷ lệ có thể khác nhau tùy theo công thức thuốc. Khoảng 5 - 15% người bệnh dùng erythromycin có ADR. Phổ biến nhất là các tác dụng phụ về tiêu hóa. Tác dụng trên đường tiêu hóa liên quan đến liều và xuất hiện nhiều ở người trẻ hơn người cao tuổi.
Tuần hoàn: Kéo dài thời gian QT, loạn nhịp thất và chứng tim đập nhanh.
TKTW: Cơn động kinh.
Da: Ngoại ban, ngứa.
Tiêu hóa: Đau bụng, chán ăn, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, đau dạ dày, chứng khó tiêu. Chứng hẹp môn vị phì đại ở trẻ em, viêm đại tràng màng giả, viêm tụy.
Gan: Vàng da ứ mật (hầu như với dạng estolat), viêm gan, xét nghiệm chức năng gan bất thường (transaminase tăng, bilirubin huyết thanh tăng).
Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch và đau ở chỗ tiêm;
Thần kinh cơ và xương: Yếu cơ.
Toàn thân: Phản ứng dị ứng, quá mẫn, tăng huyết áp, mày đay.
Tai: Điếc, có hồi phục.
Dạng dùng tại chỗ: Ngứa, khô da, ban đỏ, tróc vảy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Một số tác dụng không mong muốn có thể hồi phục, cách xử trí là ngừng thuốc.
Tránh dùng erythromycin estolat hoặc erythromycin ethylsuccinat cho người bệnh có bệnh sơ viêm gan do điều trị bằng erythromycin.
Để tránh đau và kích ứng tĩnh mạch, truyền thuốc pha loãng tĩnh mạch liên tục hoặc ngắt quãng chậm trong 20 - 60 phút. Chỉ dùng tiêm truyền tĩnh mạch khi thật cần thiết để tránh các tai biến về tim mạch.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:
Viên nén bao phim hoặc nang giải phóng chậm hấp thu tốt và có thể cho uống không liên quan tới thức ăn. Viên nén hoặc nang giải phóng chậm có chứa hạt nhỏ (pellet) bao tan trong ruột hấp thu tốt khi cho uống sau bữa ăn ít nhất 30 phút và tốt hơn là nên uống trước hoặc sau bữa ăn 2 giờ. Nên uống nguyên cả viên thuốc, không chia nhỏ hoặc nghiền viên. Thuốc có thể uống với thức ăn để giảm kích ứng dạ dày nhưng không được uống với sữa hoặc đồ uống có tính acid.
Những người bệnh không thể dùng đường uống hoặc ốm nặng có thể dùng tiêm tĩnh mạch (dạng lactobionat, gluceptat) với liều tương tự liều uống. Để giảm nguy cơ gây kích ứng, viêm tĩnh mạch huyết khối, chỉ nên tiêm truyền tĩnh mạch liên tục hoặc không liên tục dung dịch có chứa không quá 0,5% erythromycin; tiêm tĩnh mạch không liên tục trong vòng 20 phút đến 60 phút. Truyền nhanh có thể làm tăng chứng loạn nhịp tim và hạ huyết áp.
Cách pha dung dịch tiêm: Trước tiên pha dung dịch gốc có chứa không quá 5% erythromycin, chỉ dùng nước để pha thuốc tiêm để pha dung dịch gốc. Pha loãng dung dịch gốc với dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dịch truyền thích hợp khác để được dung dịch có nồng độ 1 - 5 mg/ml trước khi sử dụng. Các dung dịch có tính acid như dung dịch tiêm glucose 5% trong nước chỉ được sử dụng khi đã trung tính với natri bicarbonat. Nếu dung dịch tiêm tĩnh mạch phải pha trong dung dịch glucose 5% thì chuẩn bị như sau: Thêm 0,5 ml dung dịch natri bicarbonat 8,4% vào 100 ml dung dịch glucose 5% trong nước).
Kem bôi: Ngoài dung dịch hoặc gel 2 - 4 % để điều trị trứng cá cũng có thể dùng chế phẩm kết hợp với benzoyl peroxid, ichthammol, tretinoin và kẽm acetat…
Liều lượng:
Người lớn:
Liều uống tương ứng với erythromycin là 250 mg/lần, cách 6 giờ một lần hoặc 333 mg cách 8 giờ một lần hoạc 500 mg/lần, cách 12 giờ/lần. Đối với các nhiễm khuẩn nặng có thể tăng tới 4 g/ngày, chia làm nhiều lần; chú ý khi dùng liều trên 1g/ngày phải chia đều liều uống thành 3 lần hoặc nhiều lần hơn.
Viêm mắt ở trẻ em và người lớn: Bôi thuốc lên vị trí mắt bị viêm (khoảng 1,25 cm), 2 - 6 lần/ngày.
Bôi tại chỗ: Trứng cá: Bôi vào diện tích da bị tổn thương 2 lần/ngày (sau khi đã rửa sạch và lau khô nhẹ).
Trẻ em:
Liều thường dùng khoảng 30 - 50 mg/kg/ngày, chia 2 - 4 lần. Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng, liều có thể tăng lên gấp đôi, nhưng không vượt quá 4 g/ngày. Chú ý khi dùng liều trên 1g/ngày phải chia đều liều uống ít nhất làm 3 lần.
Dựa theo tuổi: Liều thường dùng cho trẻ từ 1 tháng tuổi đến dưới 2 tuổi dùng 125 mg/lần, ngày 4 lần; trẻ em từ 2 - 8 tuổi dùng 250 mg/lần, ngày 4 lần.Trẻ trên 8 tuổi dùng 250 mg - 500 mg/lần, ngày 4 lần hoặc có thể cho dùng liều như liều thường dùng của người lớn. Tăng liều gấp đôi với nhiễm khuẩn nặng.
Đối với trẻ sơ sinh khuyến cáo dùng liều như sau:
(Theo khuyến cáo của Viện trẻ em Hoa kỳ): Trẻ sơ sinh nặng dưới 1,2 kg và dưới 1 tuần tuổi dùng 10 mg/kg uống cách 12 giờ một lần; trẻ một tuần tuổi hoặc lớn hơn và cân nặng bằng hoặc trên 1,2 kg dùng liều uống 10 mg/kg, cách 8 giờ /lần. Hoặc (theo Dược thư Anh): Trẻ sơ sinh dùng uống 12,5 mg/kg hoặc tiêm tĩnh mạch 10 - 12,5 mg/kg, cách 6 giờ/lần.
Dự phòng viêm kết mạc trẻ sơ sinh và viêm kết mạc do *Chlamydia*: Bôi thuốc mỡ (khoảng 0,5 - 1 cm) vào túi màng kết.
Liều đối với một số bệnh cụ thể:
Trẻ em:
Nhiễm *Bartonella sp* (bacillary angiomatosis [BA], *peliosis hepatis* [PH]):
Uống 40 mg/kg/ngày, chia 4 lần (tối đa 2 g/ngày) trong 3 tháng (BA) hoặc 4 tháng (PH).
Viêm kết mạc mắt ở trẻ sơ sinh (*C. trachomatis*) Uống 50 mg/kg/ngày, chia 4 lần, trong 14 ngày.
Nhiễm khuẩn nhẹ đến vừa: Uống 30 - 50 mg/kg/ngày, chia 2 - 4 lần.

Ho gà: Uống 40 - 50 mg/kg/ngày, chia 4 lần, trong 14 ngày; tối đa 2g/ngày (không nên dùng cho trẻ dưới 1 tháng do dễ bị hẹp phì đại môn vị trẻ nhỏ).
Viêm họng, viêm phế quản (do *Streptococcus*): Uống 20 mg/kg/ngày, chia 2 lần, trong 10 ngày (không kéo dài thời gian điều trị do tăng kháng thuốc).
Viêm phổi (*C. trachomatis*): Uống 50 mg/kg/ngày, chia 4 lần, trong 14 - 21 ngày.
Dự phòng nhiễm khuẩn khi tiến hành phẫu thuật ruột: Uống 20 mg/kg vào 1 giờ chiều, 2 giờ chiều và 11 giờ tối trong ngày trước phẫu thuật, kết hợp làm sạch ruột thụt tháo và uống neomycin.
Nhiễm khuẩn nặng: Tiêm tĩnh mạch 15 - 50 mg/kg/ngày; tối đa 4 g/ngày.
Người lớn:
Nhiễm *Bartonella sp* (*bacillary angiomatosis* [BA], *peliosis hepatis* [PH]: Uống 500 mg/lần, 4 lần/ngày, trong 3 tháng (BA) hoặc 4 tháng (PH).
Bệnh hạ cam: Uống 500 mg/lần, 3 lần/ngày, trong 7 ngày.
Viêm niệu đạo không do lậu (đồng nhiễm *C. trachomatis):* Uống 500 mg/lần, 4 lần/ngày, trong 7 ngày.
Nhiễm khuẩn do *Legionella*: Uống 1 - 4 g/ngày, chia nhiều lần, trong 21 ngày. *Chú ý:* Không kéo dài hơn thời gian điều trị và chỉ sử dụng cho người bệnh ngoại trú.
Ho gà: Uống 500 mg/lần, cách 6 giờ /lần, trong 14 ngày.
Dự phòng nhiễm khuẩn khi tiến hành phẫu thuật ruột: Uống 1 g vào 1 giờ chiều, 2 giờ chiều và 11 giờ tối trong ngày trước phẫu thuật kết hợp làm sạch ruột thụt tháo và uống neomycin.
Điều chỉnh thuốc cho người suy thận
Liều erythromycin tối đa là 1,5 g/ngày được khuyến cáo cho người lớn bị suy thận nặng.

Tương tác thuốc
Erythromycin ức chế hệ enzym Cytochrom P_{450}, có thể làm giảm chuyển hóa ở gan đối với các thuốc bị chuyển hóa bởi hệ enzym này, bao gồm một số các thuốc sau: Carbamazepin, cyclosporin, hexobarbital, phenytoin, alfentanil, disopyramid, lovastatin và bromocriptin; do vậy dùng đồng thời sẽ làm giảm thải trừ và tăng nồng độ các thuốc này trong huyết thanh. Cần theo dõi và điều chỉnh liều cho người bệnh.
Erythromycin bị chuyển hóa bởi isoenzym CYP3A, sử dụng đồng thời với các chất ức chế isoenzym CYP3A (fluconazol, ketoconazol, itaconazol, diltiazem, verapamil...) có thể làm tăng nồng độ erythromycin trong huyết thanh, liên quan đến tăng tỷ lệ đột tử do tim mà nguyên nhân có thể do tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT và loạn nhịp thất nghiêm trọng. Tránh dùng đồng thời erthromycin với các thuốc chống nấm trên cũng như các thuốc ức chế CYP3A.
Do nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ nặng, tránh sử dụng đồng thời erythromycin với các thuốc: Cisaprid, dabigatran, etexilat, disopyramid, các kháng sinh nhóm lincosamid, nilotinib, pimozid, silodosin, tetrabenazin, thioridazin, topolecan, ziprasidon.
Chống chỉ định dùng phối hợp astemizol hoặc terfenadin với erythromycin vì nguy cơ độc với tim như xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất và tử vong.
Erythromycin có thể ức chế chuyển hóa của carbamazepin và acid valproic, làm tăng nồng độ các thuốc này trong huyết tương và làm tăng độc tính. Nên thay thế kháng sinh khác đối với người bệnh đang dùng carbamazepin.
Erythromycin có thể làm tăng tác dụng và độc tính của các thuốc sau: Alfentanil, các benzodiazepin, thuốc chẹn kênh calci, carbamazepin, glycosid tim, cilostazol, cisaprid, clozapin, colchicin, corticosteroid (toàn thân), cyclosporin, rivaroxaban, salmeterol, dẫn xuất của xanthin, các chất đối kháng vitamin K, zopiclon, ziprasidon.
Tác dụng của erythromycin có thể tăng khi dùng đồng thời với các thuốc: Alfuzosin, ciprofloxacin, dasatinib, gadobutrol.
Erythromycin có thể làm giảm tác dụng của clopidogrel, zafirlukast, vắc xin thương hàn.
Tránh dùng rượu do làm giảm hấp thu erythromycin và tăng tác dụng phụ của rượu.
Erythromycin làm tăng nồng độ của digoxin, disopyramid trong máu, kéo dài khoảng thời gian QT và chứng tim đập nhanh. Erythromycin làm tăng nồng độ của quinidin trong máu và tăng độc tính cho tim.
Các thuốc kìm khuẩn có thể ảnh hưởng đến tác dụng diệt khuẩn của penicilin trong điều trị viêm màng não hoặc các trường hợp cần có tác dụng diệt khuẩn nhanh. Tốt nhất là tránh phối hợp.
Erythromycin có thể đẩy hoặc ngăn chặn không cho cloramphenicol hoặc lincomycin gắn với tiểu đơn vị 50S của ribosom vi khuẩn, do đó đối kháng tác dụng của những thuốc này.
Tránh dùng đồng thời erythromycin với diltiazem và verapamil do tăng nồng độ erythromycin trong máu dẫn đến tác dụng phụ cho tim; đồng thời nồng độ của diltiazem và verapamil trong máu cũng tăng và nguy cơ gây tác dung phụ của thuốc cao.
Erythromycin làm giảm sự thanh thải của các xanthin như aminophylin, theophylin, cafein, do đó làm tăng nồng độ của những chất này trong máu. Nếu cần, phải điều chỉnh liều.
Erythromycin có thể kéo dài quá mức thời gian prothrombin và làm tăng nguy cơ chảy máu khi điều trị kéo dài bằng warfarin, do làm giảm chuyển hóa và độ thanh thải của thuốc này. Cần phải điều chỉnh liều warfarin và theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin.
Erythromycin làm giảm độ thanh thải của midazolam hoặc triazolam và làm tăng tác dụng của những thuốc này.
Dùng liều cao erythromycin với các thuốc có độc tính với thính giác ở người bệnh suy thận có thể làm tăng tiềm năng độc tính với thính giác của những thuốc này.
Phối hợp erythromycin với các thuốc có độc tính với gan có thể làm tăng tiềm năng độc với gan.
Erythromycin ức chế chuyển hóa của ergotamin và làm tăng tác dụng co thắt mạch của thuốc này.
Thận trọng khi dùng erythromycin cùng với lovastatin vì có thể làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản thuốc viên và nang ở nhiệt độ dưới 30 ^oC, tránh ánh sáng và giữ trong lọ kín.
Bảo quản lọ thuốc bột pha tiêm ở 15 - 30 ^oC. Erythromycin lactobionat nên hoàn nguyên với nước để pha thuốc tiêm đã tiệt khuẩn, không có chất bảo quản để tránh tạo gel; dung dịch hoàn nguyên ổn định 2 tuần trong tủ lạnh và 8 giờ ở nhiệt độ phòng.
Dung dịch erythromycin tiêm truyền tĩnh mạch ổn định ở pH 6 - 8.
Hỗn dịch uống: Dạng cốm, sau khi pha bảo quản trong tủ lạnh và dùng trong 10 ngày. Dạng bột erythromycin ethylsuccinat sau khi pha có thể bảo quản ở nhiệt độ phòng và sử dụng trong 14 ngày.
Dạng kem, dung dịch để bôi và thuốc nhỏ mắt bảo quản ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ
Độ bền của các dẫn xuất erythromycin phụ thuộc pH. Sự phân hủy xảy ra rất nhanh ở pH lớn hơn 10 hoặc thấp hơn 5,5. Tương kỵ phụ thuộc vào nhiều yếu tố như nhiệt độ, nồng độ các dung dịch và các dung dịch để pha loãng. Tương kỵ có thể xảy ra khi chế phẩm erythromycin phối hợp với các thuốc hoặc các thành phẩm khác có tính acid hay kiềm cao. Đã có những thông báo về tương kỵ giữa các dạng pha tiêm của erythromycin (như gluceptat hoặc lactobionat)

với amikacin, aminophylin, barbiturat, một số cephalosporin như cephazolin, cephalothin, cloramphenicol, colistin sulfomethat natri, heparin natri, metaraminol, metoclopramid, phenytoin, streptomycin, tetracyclin và một số vitamin.

Quá liều và xử trí

Cho dùng epinephrin, corticosteroid và thuốc kháng histamin để xử trí các phản ứng dị ứng; thụt rửa dạ dày để loại trừ thuốc chưa hấp thu ra khỏi cơ thể; và khi cần dùng các biện pháp hỗ trợ.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Acneegel; Axcel Erythromycin ES; Axcel Erythromycin ES-200; Cadieryth; ĐlogeEry; Eighteengel; Elrygel Gel; Emycin DHG; E-mycit 250; E'rossan trị mụn; Ery Children; Eryacne; Erybiotic 250; Erybon-500; Erycaf; Eryderm; Eryfar; Eryfluid; EryMarom; Erymekophar; Erythom; Eurycin; Hypezin; NDC-Erythromycin 250; Nestromycin-250; Purecare; Stiemycin; Therykid; Tretinacne; Vudu-Erythromycin.

ERYTHROPOIETIN

Tên chung quốc tế: Erythropoietin.

Mã ATC: B03XA01.

Loại thuốc: Thuốc kích thích tạo hồng cầu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm (không có chất bảo quản): Lọ 2 000 đvqt/1 ml; 3 000 đvqt/1 ml; 4 000 đvqt/1 ml; 10 000 đvqt/1 ml; 40 000 đvqt/1 ml [chứa albumin người].

Thuốc tiêm có chất bảo quản: Lọ 20 000 đvqt/2 ml: 20 000 đvqt/1 ml [chứa albumin người và rượu benzyl].

Dược lý và cơ chế tác dụng

Erythropoietin là một hormon thiết yếu để tạo hồng cầu trong tủy xương. Phần lớn hormon này do thận sản xuất để đáp ứng với thiếu oxy mô, một phần nhỏ (10% đến 14%) do gan tổng hợp (gan là cơ quan chính sản xuất ra erythropoietin ở bào thai). Erythropoietin tác dụng như một yếu tố tăng trưởng, kích thích hoạt tính gián phân các tế bào gốc dòng hồng cầu và các tế bào tiền thân hồng cầu (tiền nguyên hồng cầu). Hormon này cũng còn có tác dụng gây biệt hóa, kích thích biến đổi đơn vị tạo cụm (CFU) thành tiền nguyên hồng cầu. Erythropoietin phóng thích hồng cầu lưới từ tủy xương đi vào dòng máu, ở đó hồng cầu lưới trưởng thành tạo thành hồng cầu, dẫn đến số lượng hồng cầu tăng lên, do đó nâng mức hematocrit và hemoglobin. Giảm oxy mô hoặc thiếu máu làm tăng tiết erythropoietin và ở điều kiện này lượng erythropoietin có thể đạt đến 1 000 lần nồng độ erythropoietin trong huyết thanh bình thường; đáp ứng này có thể bị suy giảm trong một vài tình trạng bệnh tật như suy thận mạn tính.

Erythropoietin sử dụng trong lâm sàng được sản xuất bằng kỹ thuật tái tổ hợp DNA và những dạng erythropoietin người tái tổ hợp này có tên là epoetin. Epoetin alpha, epoetin beta, epoetin gamma, epoetin omega, và epoetin zeta là những erythropoietin người tái tổ hợp có nguồn gốc từ một gen erythropoietin người dòng đơn (cloned). Tất cả các epoetin đều chứa 165 acid amin. Epoetin và erythropoietin tự nhiên hoàn toàn giống nhau về trình tự acid amin và có chuỗi oligosacharid rất giống nhau trong cấu trúc hydrat carbon. Phân tử của chúng có nhiều nhóm glycosyl nhưng khác nhau về vị trí các nhóm glycosyl. Epoetin delta là một erythropoietin người tái tổ hợp. Epoetin này có cùng trình tự acid amin và vị trí nhóm glycosyl như erythropoietin người. Epoetin có tác dụng sinh học như erythropoietin nội sinh và hoạt tính là 129 000 đơn vị cho 1 mg hormon.

Sau khi tiêm khoảng 1 tuần, epoetin làm tăng đáng kể tế bào gốc tạo máu ở ngoại vi. Trong vòng 3 đến 4 tuần, hematocrit tăng, phụ thuộc vào liều dùng. Các tế bào gốc (CFU - GM và CFU - mix) bình thường không phải là những tế bào sản xuất hồng cầu. Như vậy, khi được dùng với liều điều trị, epoetin có thể tác dụng lên cả hai dòng tế bào (dòng hồng cầu và dòng tủy).

Ở người bệnh thiếu máu do thiếu sắt hoặc do mất máu kín đáo, epoetin có thể không gây được đáp ứng hoặc duy trì tác dụng.

Dược động học:

Do bản chất là một protein, nên epoetin bị phân hủy ở đường tiêu hóa và phải dùng theo đường tiêm (truyền tĩnh mạch, tiêm dưới da, nhỏ giọt trong màng bụng). Dược động học của các epoetin có vài khác biệt, có thể do sự khác nhau về glycosyl hóa và do công thức bào chế của các thành phẩm. Dược động học của epoetin tiêm dưới da khác với khi tiêm tĩnh mạch và đường dưới da có ưu điểm hơn vì cho phép kéo dài tác dụng.

Epoetin phân bố nhanh vào huyết tương, gan, thận và tủy xương. Một ít thuốc chuyển hóa và bị phân hủy. Epoetin bài tiết phần lớn qua phân và một lượng nhỏ thuốc tìm thấy trong nước tiểu.

Epoetin alpha hấp thu chậm và không hoàn toàn sau khi tiêm dưới da, và có sinh khả dụng tuyệt đối vào khoảng 10 - 20%. Nồng độ đỉnh của epoetin alpha sau khi tiêm tĩnh mạch đạt được trong vòng 15 phút, và trong vòng 5 - 24 giờ sau khi tiêm dưới da. Nửa đời thải trừ của epoetin alpha sau liều tiêm tĩnh mạch là 4 - 13 giờ ở người bệnh suy thận mạn tính; nói chung nửa đời thải trừ giảm ở người bệnh có chức năng thận bình thường. Nửa đời thải trừ của epoetin alpha sau liều tiêm dưới da ước tính vào khoảng 24 giờ.

Epoetin beta cũng có hấp thu tương tự, chậm và không hoàn toàn, sau khi tiêm dưới da, và có sinh khả dụng tuyệt đối từ 23 - 42%. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh của epoetin beta sau liều tiêm dưới da đạt được trong vòng 12 - 28 giờ. Nửa đời thải trừ của epoetin beta sau liều tiêm tĩnh mạch là 4 - 12 giờ và nửa đời cuối sau liều tiêm dưới da là 13 - 28 giờ.

Epoetin delta có sinh khả dụng trong khoảng 26 - 36% sau khi tiêm dưới da, đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh sau 8 - 36 giờ, và có nửa đời thải trừ ở người bệnh khoảng 27 - 33 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc có nửa đời thải trừ vào khoảng 4 - 13 giờ ở người bệnh bị suy thận mạn tính, giá trị này là khoảng gấp đôi so với ở người khỏe mạnh.

Epoetin zeta có sinh khả dụng khoảng 20% sau khi tiêm dưới da, và đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh sau khoảng 12 - 18 giờ. Nửa đời thải trừ sau khi tiêm dưới da ước tính khoảng 24 giờ. Nửa đời thải trừ sau khi tiêm tĩnh mạch ở người khỏe mạnh khoảng 4 giờ, và ở người bệnh bị suy thận mạn tính khoảng 5 giờ; nửa đời thải trừ ở trẻ em khoảng 6 giờ.

Chỉ định

Điều trị thiếu máu (để nâng hoặc duy trì mức hồng cầu và giảm nhu cầu truyền máu) do suy thận mạn tính (kể cả ở người bệnh phải hay không phải chạy thận nhân tạo), ở người bệnh đang thẩm tách màng bụng (để giảm hoặc loại bỏ nhu cầu truyền máu).

Điều trị thiếu máu do hóa trị liệu ở người bị bệnh ác tính không ở tủy xương, thiếu máu do liên quan đến zidovudin ở người bệnh nhiễm HIV dương tính.

Điều trị thiếu máu đẳng sắc - hồng cầu bình thường bao gồm thiếu máu do các rối loạn viêm như viêm khớp dạng thấp.

Điều trị thiếu máu ở mức độ vừa phải (nhưng không thiếu sắt) ở người bệnh trước phẫu thuật chọn lọc (không phải tim hoặc mạch máu) nhằm tăng sản lượng máu thu thập để truyền máu tự thân, giảm nhu cầu truyền máu đồng loại.
Điều trị thiếu máu ở trẻ sơ sinh thiếu tháng.

Chống chỉ định
Tăng huyết áp không kiểm soát được.
Quá mẫn với albumin hoặc sản phẩm từ tế bào động vật có vú.
Giảm bạch cầu trung tính ở trẻ sơ sinh.

Thận trọng
Người bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim; người bệnh bị tăng huyết áp;
Người bệnh tăng trương lực cơ mà không kiểm soát được, chuột rút, có tiền sử động kinh;
Người bệnh suy gan mạn tính; người bệnh có khối u ác tính;
Người bệnh tăng tiểu cầu; người có bệnh về máu kể cả thiếu máu hồng cầu liềm, các hội chứng loạn sản tủy, tình trạng máu dễ đông.
Cần kiểm soát tốt chứng cao huyết áp trước khi bắt đầu điều trị và theo dõi huyết áp trong thời gian điều trị.
Dùng erythropoietin cho các vận động viên bị coi là dùng chất kích thích. Thiếu giám sát của thầy thuốc và không theo dõi tình trạng mất nước trong khi thi đấu đòi hỏi dai sức thì dễ xảy ra các hậu quả nghiêm trọng về sự thay đổi độ quánh của máu, có thể gây tử vong.
Tác dụng của erythropoietin bị chậm hoặc giảm do nhiều nguyên nhân như: thiếu sắt, nhiễm khuẩn, viêm hay ung thư, bệnh về máu (thalassemia, thiếu máu dai dẳng, rối loạn sinh tủy), thiếu acid folic hoặc thiếu vitamin B_{12}, tan máu, nhiễm độc nhôm. Cần phải kiểm tra những người bệnh có tiến triển giảm hiệu quả đột ngột. Nếu chẩn đoán bị loạn sản hồng cầu nguyên phát thì phải ngừng điều trị và tính đến việc thử kháng thể epoetin; không được cho người bệnh chuyển sang dùng loại epoetin khác.
Có thể tăng liều heparin ở người bệnh đang thẩm tách nhằm làm tăng thể tích hồng cầu đặc.
Cần theo dõi thường kỳ số lượng tiểu cầu, nồng độ hemoglobin và nồng độ kali huyết thanh.
Phải kiểm soát liều lượng cẩn thận tránh tăng quá nhanh hematocrit và hemoglobin, không để vượt quá các giá trị khuyến cáo vì sẽ tăng nguy cơ tăng huyết áp và các trường hợp huyết khối.

Thời kỳ mang thai
Không có bằng chứng rõ ràng cho thấy epoetin qua nhau thai. Vì thiếu máu và cần thiết truyền máu nhiều lần cũng gây nguy cơ đáng kể cho mẹ và thai nhi, nên chỉ dùng epoetin trong thời kỳ mang thai khi lợi ích dùng epoetin trội hơn nguy cơ được biết.

Thời kỳ cho con bú
Vì không biết epoietin có bài tiết vào sữa hay không nên phải dùng thuốc thận trọng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Các epoetin đều có dung nạp khá tốt, có tác dụng không mong muốn tương đối nhẹ và thường phụ thuộc vào liều. Tiêm tĩnh mạch hay gây ra tác dụng phụ nhiều hơn tiêm dưới da.
Rất thường gặp ADR > 10/100
Tuần hoàn: Tăng huyết áp (5 - 24%), các sự kiện huyết khối/mạch máu (phẫu thuật ghép đường vòng: 23%), phù nề (6 - 17%), huyết khối tĩnh mạch sâu (3 - 11%).
Thần kinh trung ương: Sốt (29 - 51%), chóng mặt (< 7 - 21%), mất ngủ (13 - 21%), đau đầu (10 - 19%).
Ngoài da: Ngứa (14 - 22%), đau ngoài da (4 - 18%), ban da (≤ 16%), trứng cá.
Tiêu hóa: Buồn nôn (11 - 58%), táo bón (42 - 53%), nôn (8 - 29%), tiêu chảy (9 - 21%), khó tiêu (7 - 11%).
Sinh dục - tiết niệu: Nhiễm khuẩn đường tiết niệu (3 - 12%).
Tại chỗ: Kích ứng và đau tại chỗ tiêm (< 10 - 29%).
Thần kinh - cơ, xương: Đau khớp (11%), dị cảm (11%).
Hô hấp: Ho (18%), sung huyết (15%), khó thở (13 - 14%), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (11%).
Thường gặp, ADR > 1/100
Toàn thân: Ớn lạnh và đau xương (triệu chứng "giống cảm cúm") chủ yếu ở vào mũi tiêm tĩnh mạch đầu tiên.
Tuần hoàn: Huyết khối nơi tiêm tĩnh mạch (7%), cục máu đông trong máy thẩm tích, tiểu cầu tăng tạm thời.
Máu: Thay đổi quá nhanh về hematocrit, tăng kali huyết.
Thần kinh: Chuột rút, cơn động kinh toàn thể (1 - 3%).
Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100 (giới hạn ở những ADR quan trọng hoặc đe dọa tính mạng)
Toàn thân: Phản ứng dị ứng, quá mẫn, mày đay, đau cơ.
Tuần hoàn: Thiếu máu (nặng, có hoặc không giảm tế bào máu khác), tai biến mạch máu não, nhồi máu cơ tim, nghẽn mạch phổi, giảm sinh dòng hồng cầu, huyết khối, huyết khối vi mạch, huyết khối tĩnh mạch thận, huyết khối tĩnh mạch thái dương, huyết khối động mạch võng mạc, viêm tĩnh mạch huyết khối, nhịp tim nhanh, cơn thiếu máu cục bộ nhất thời, kháng thể trung hòa.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Tuần hoàn: Tăng tiểu cầu, cơn đau thắt ngực.
Vã mồ hôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Cần theo dõi hematocrit một cách thường xuyên và điều chỉnh liều theo đáp ứng nồng độ hemoglobin.
Để tránh tăng đông máu gây tắc mạch, sau khi đã tiêm thuốc vào tĩnh mạch thì tiêm thêm ngay 10 ml dung dịch muối đẳng trương và tăng liều heparin trong khi chạy thận nhân tạo để phòng huyết khối.
Khi tăng huyết áp tới mức nguy hiểm mà các liệu pháp chống tăng huyết áp không có kết quả thì rạch tĩnh mạch để lấy máu ra có thể kết quả tốt.

Liều lượng và cách dùng
Tác dụng điều trị của erythropoietin phụ thuộc vào liều; tuy nhiên liều cao hơn 300 đơn vị/kg, tuần ba lần không cho kết quả tốt hơn.
Liều erythropoietin tối đa an toàn chưa được xác định. Nồng độ hemoglobin của người bệnh không được vượt quá 12 g/100 ml và không được tăng quá 1 g/100 ml trong 2 tuần trong thời gian điều trị đối với bất cứ người bệnh nào. Dùng thêm sắt hoặc L-carnitin làm tăng đáp ứng với erythropoietin, do đó có thể giảm liều thuốc cần dùng để kích thích tạo hồng cầu. Đáp ứng huyết học của epoetin bị giảm nếu sắt không được cung cấp đầy đủ, vì vậy cần theo dõi tình trạng sắt và cung cấp bổ sung nếu cần thiết đối với tất cả các người bệnh.
Các epoetin (alpha, beta, delta và zeta) là những erythropoietin người tái tổ hợp để sử dụng lâm sàng có cùng tác dụng dược lý như erythropoietin nội sinh.
Thiếu máu ở người bệnh suy thận mạn tính:
Epoetin alpha, epoetin beta hoặc epoetin delta được dùng theo đường tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da; epoetin zeta chỉ có thể dùng theo đường tiêm tĩnh mạch.
Đối với người bệnh thẩm tách máu, cần phải cho liều epoetin bằng đường tiêm tĩnh mạch, vì tiêm dưới da có nguy cơ gây giảm sinh dòng hồng cầu; có thể cho thuốc trong khi hoặc vào cuối đợt thẩm tách dùng đường vào mạch của thẩm tách. Đối với người bệnh chuẩn bị thẩm tách hoặc thẩm tách qua màng bụng (ở những người này không thể đưa thuốc dễ dàng bằng đường tĩnh mạch) phải đưa thuốc và bằng đường tiêm dưới da.
Mục đích của điều trị ở người lớn là làm tăng nồng độ hemoglobin

lên đến 10 - 12 g/ml hoặc làm tăng hematocrit lên đến 30 - 36%. Tính toán liều theo từng người bệnh để đạt và duy trì nồng độ hemoglobin trong giới hạn này. Cần theo dõi hemoglobin mỗi tuần 2 lần sau khi dùng liều khởi đầu cho đến khi nồng độ hemoglobin ổn định và xác lập được liều duy trì. Phải duy trì tốc độ tăng hemoglobin dần dần để giảm thiểu các tác dụng không mong muốn như tăng huyết áp, nên tăng theo tỉ lệ không quá 2 g/100 ml mỗi tháng.

Điều trị bằng epoetin alpha hoặc epoetin zeta

Epoetin alpha: Có thể tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch trong tối thiểu 1 phút; có thể tiêm tĩnh mạch chậm trong 5 phút trong trường hợp người bệnh có tác dụng không muốn giống cảm cúm.

Epoetin zeta: Có thể tiêm tĩnh mạch.

Liều người lớn đang thẩm tách máu hoặc chuẩn bị thẩm tách máu: Liều khởi đầu của epoetin alpha hoặc epoetin zeta mỗi lần là 50 đơn vị/kg, tuần 3 lần. Đối với epoetin alpha liều khởi đầu có thể cao hơn, mỗi lần là 50 - 100 đơn vị/kg, tuần 3 lần.

Có thể tăng liều cách quãng 4 tuần, mỗi lần 25 đơn vị/kg, tuần 3 lần cho đến khi đạt được kết quả mong muốn.

Người bệnh đang thẩm tách qua màng bụng: Có thể dùng liều khởi đầu, mỗi lần 50 đơn vị/kg, tuần 2 lần.

Đáp ứng không thỏa đáng hoặc thiếu đáp ứng: Nếu người bệnh không đạt được mức nồng độ đích của hemoglobin 10 - 12 g/100 ml sau các lần thăm dò liều thích hợp trong 12 tuần thì không tiếp tục tăng liều và dùng liều tối thiểu có hiệu quả để duy trì mức hemoglobin đủ để không phải truyền hồng cầu và đánh giá người bệnh về những nguyên nhân khác gây thiếu máu. Sau đó theo dõi chặt chẽ hemoglobin, nếu đáp ứng có cải thiện thì có thể tiếp tục điều chỉnh liều như đã khuyến cáo ở trên. Nếu đáp ứng không cải thiện thì ngừng hẳn epoetin và phải tiếp tục truyền hồng cầu trở lại.

Một khi đã đạt được mức hemoglobin mong muốn, cần điều chỉnh liều để điều trị duy trì:

Tổng liều duy trì hàng tuần thường dùng của epoetin alpha hoặc epoetin zeta ở người bệnh chuẩn bị thẩm tách là 50 - 100 đơn vị/kg chia thành 3 liều nhỏ, và ở người bệnh thẩm tách máu là vào khoảng 75 - 300 đơn vị/kg, chia thành 3 liều nhỏ. Ở người bệnh chuẩn bị thẩm tách thì tổng liều hàng tuần không được vượt quá 600 đơn vị/kg. Ở người bệnh đang thẩm tách qua màng bụng, tổng liều duy trì hàng tuần là 50 - 100 đơn vị/kg chia làm 2 liều nhỏ.

Liều trẻ em: Epoetin alpha hoặc epoetin zeta có thể dùng tiêm tĩnh mạch cho trẻ em đang thẩm tách máu. Liều khởi đầu mỗi lần 50 đơn vị/kg, tuần 3 lần. Có thể tăng liều cách quãng 4 tuần, mỗi lần tăng 25 đơn vị/kg, tuần 3 lần cho đến lúc đạt nồng độ đích hemoglobin 9,5 - 11 g/100 ml. Tổng liều duy trì hàng tuần thường dùng chia làm 3 liều nhỏ:

Người bệnh < 10 kg: 225 - 450 đơn vị/kg; người bệnh 10 - 30 kg: 180 - 450 đơn vị/kg; người bệnh > 30 kg: 90 - 300 đơn vị/kg.

Epoetin beta cũng được dùng tương tự để điều trị thiếu máu do suy thận mạn tính ở người bệnh thẩm tách máu và chuẩn bị thẩm tách máu. Có thể tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch trong 2 phút với các liều sau đây cho người lớn và trẻ em:

Liều khởi đầu tiêm dưới da là 60 đơn vị/kg/tuần, tiêm trong 4 tuần; có thể chia tổng liều hàng tuần để cho thành liều hàng ngày hoặc chia làm 3 lần trong tuần. Liều khởi đầu tiêm tĩnh mạch mỗi lần là 40 đơn vị/kg, tuần 3 lần, tiêm trong 4 tuần; sau đó có thể tăng liều đến 80 đơn vị/kg/lần, tuần 3 lần.

Sau đó có thể tăng liều epoetin beta cách quãng 4 tuần, đối với liều tiêm dưới da và cả tiêm tĩnh mạch, tăng từng nấc 60 đơn vị/kg mỗi tuần, chia làm nhiều liều nhỏ cho đến khi đạt được nồng độ mong muốn của hemoglobin hoặc hematocrit. Tổng liều hàng tuần của epoetin beta không được quá 720 đơn vị/kg.

Để duy trì, lúc đầu dùng ½ liều và sau đó cứ 1 hoặc 2 tuần điều chỉnh 1 lần tùy theo đáp ứng. Có thể chia liều duy trì tiêm dưới da hàng tuần thành 1, 3 hoặc 7 liều; ở người bệnh đã ở một liều tuần một lần thì có thể điều chỉnh thành cứ 2 tuần một liều độc nhất.

Epoetin delta cũng được dùng để điều trị thiếu máu của suy thận mạn tính ở người bệnh thẩm tách và chuẩn bị thẩm tách.

Liều khởi đầu tiêm dưới da 50 đơn vị/kg, 2 lần/tuần; liều khởi đầu tiêm tĩnh mạch 50 đơn vị/kg, 3 lần/tuần. Có thể điều chỉnh liều vào quãng 25 - 50%, cách ít nhất là 4 tuần, theo nhu cầu.

Thiếu máu ở người bệnh điều trị bằng zidovudin

Ở người lớn đang nhiễm HIV điều trị bằng zidovudin dùng epoetin có thể có lợi nếu nồng độ erythropoietin nội sinh trong huyết thanh ≤ 500 mili đơn vị/ml. Có thể tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch epoetin alpha với liều khởi đầu là 100 đơn vị/kg, 3 lần/tuần trong 8 tuần. Sau đó có thể tăng liều cách 4 đến 8 tuần vào quãng 50 - 100 đơn vị/kg, 3 lần/tuần tùy theo đáp ứng. Tuy nhiên, không chắc người bệnh đã có hiệu quả với liều 300 đơn vị/kg, 3 lần/tuần nếu liều này không gây được một đáp ứng thỏa mãn.

Thiếu máu do hóa trị liệu ung thư

Ở người lớn đang dùng hóa trị liệu để điều trị bệnh ác tính không thuộc dòng tủy, có thể dùng epoetin alpha, epoetin beta hoặc epoetin zeta tiêm dưới da để chữa thiếu máu triệu chứng, thường dùng khi nồng độ hemoglobin hạ xuống ≤ 10 g/100 ml. Phải nâng mức hemoglobin lên dần dần; không được vượt quá mức 2 g/100 ml/tháng và không được lớn hơn nồng độ tối ưu của hemoglobin 12 g/100 ml.

Liều khởi đầu của epoetin alpha hoặc epoetin zeta là 150 đơn vị/kg, 3 lần/tuần hoặc 450 đơn vị/kg, tuần 1 lần. Có thể tăng liều sau 4 đến 8 tuần, nếu cần, đến 300 đơn vị/kg, 3 lần/tuần. Nếu sau 4 tuần dùng liều cao hơn mà vẫn không có đáp ứng thỏa đáng thì phải ngừng điều trị. Cũng có thể cho epoetin alpha với liều 40 000 đơn vị tuần 1 lần, sau 6 tuần có thể tăng liều lên đến 60 000 đơn vị, nếu cần.

Liều khởi đầu của epoetin beta là 30 000 đơn vị (khoảng 450 đơn vị/kg), mỗi tuần dùng liều độc nhất hoặc chia thành 3 đến 7 liều nhỏ. Sau 4 tuần có thể tăng liều lên gấp đôi nếu cần, nhưng nếu sau 4 tuần dùng liều cao hơn mà vẫn không có đáp ứng thỏa đáng thì phải ngừng điều trị. Tổng liều hàng tuần không được vượt quá 60 000 đơn vị. Khi đã đạt được nồng độ hemoglobin mong muốn, cần giảm liều khoảng 25 - 50% để điều trị duy trì, và điều chỉnh khi cần thiết.

Sau khi kết thúc dùng hóa trị liệu phải ngừng sử dụng các epoetin, nhưng ở Anh có thể tiếp tục sử dụng epoetin alpha, epoetin beta hoặc epoetin zeta trong một tháng trở lại.

Ở trẻ em, có thể dùng epoetin alpha tiêm tĩnh mạch với liều độc nhất hàng tuần 600 đơn vị/kg (tối đa 40 000 đơn vị). Nếu cần thiết có thể tăng liều cách 4 tuần đến 900 đơn vị/kg (tối đa 60 000 đơn vị).

Người bệnh phẫu thuật

Có thể dùng epoetin alpha, epoetin beta hoặc epoetin zeta có bổ sung sắt để điều trị người bệnh thiếu máu (hemoglobin từ 10 đến 13 g/100 ml) chuẩn bị phẫu thuật chọn lọc (không phải tim hoặc mạch máu) nhằm giảm nhu cầu phải truyền máu đồng loại; hoặc người bệnh có nguy cơ cao mất máu nhiều cần phải được truyền máu trước, trong, và sau phẫu thuật.

Liều dùng để tăng sản lượng máu bản thân ở người lớn phụ thuộc vào lượng máu cần thu nhận và các yếu tố như thể tích máu toàn bộ và hematocrit của người bệnh. Có thể dùng epoetin alpha, epoetin beta hoặc epoetin zeta theo chế độ trị liệu sau đây:

Tiêm tĩnh mạch *epoetin alpha hoặc epoetin zeta* với liều 600 đơn vị/kg, 2 lần/tuần, bắt đầu dùng trước phẫu thuật 3 tuần.

Tiêm tĩnh mạch *epoetin beta* với liều không quá 800 đơn vị/kg, hoặc tiêm dưới da với liều không quá 600 đơn vị/kg, 2 lần/tuần trong 4 tuần trước phẫu thuật.

Để giảm nhu cầu truyền máu đồng loại ở người lớn, có thể dùng *epoetin alpha* tiêm dưới da với liều 600 đơn vị/kg, tuần 1 lần, bắt đầu 3 tuần trước phẫu thuật, và liều thứ tư cho vào ngày phẫu thuật. Cách khác, khi thời gian trước phẫu thuật bị ngắn, có thể tiêm dưới da với liều hàng ngày 300 đơn vị/kg trong 10 ngày trước phẫu thuật, vào ngày phẫu thuật và trong 4 ngày sau phẫu thuật. Cần bổ sung sắt đầy đủ. Kết hợp với folat, cyanocobalamin, uống hoặc tiêm sắt và tăng cường dinh dưỡng có thể làm hemoglobin hay hematocrit tăng mỗi ngày lên 5% hoặc hơn nữa.

Thiếu máu ở trẻ sơ sinh thiếu tháng

Epoetin beta cũng được dùng để dự phòng và điều trị thiếu máu của trẻ sơ sinh thiếu tháng có thể trọng thấp. Chỉ nên dùng những dạng bào chế không có chất bảo quản cho trẻ sơ sinh (những thành phẩm không chứa rượu benzyl).

Để điều trị thiếu máu của trẻ sơ sinh thiếu tháng dùng *epoetin beta* tiêm dưới da với liều 250 đơn vị/kg, 3 lần/tuần. Nên bắt đầu điều trị càng sớm càng tốt và tiếp tục trong 6 tuần.

Với những người bệnh bị thiếu máu rất nặng, nguy hiểm đến tính mạng mà không muốn hoặc không thể truyền máu được thì vẫn có thể cho dùng epoetin, mặc dù điều này chỉ có ý nghĩa nhân đạo vì không có gì đảm bảo trước là người bệnh có thể hồi phục.

Tương tác thuốc

Dùng các thuốc ức chế men chuyển đồng thời với erythropoietin có thể làm tăng nguy cơ bị tăng kali huyết, đặc biệt ở người bệnh giảm chức năng thận.

Độ ổn định và bảo quản

Phải bảo quản các lọ thuốc epoetin ở nhiệt độ từ 2 đến 8 °C. Không được để đông lạnh hoặc lắc.

Lọ đơn liều 1 ml không có chất bảo quản: Dùng một liều mỗi lọ. Không lấy thuốc lần thứ hai; vứt bỏ thuốc còn lại không dùng.

Lọ đơn liều (loại trừ loại lọ chứa 40 000 đơn vị/ml) ổn định ở nhiệt độ phòng trong 2 tuần. Lọ đơn liều chứa 40 000 đơn vị/ml ổn định ở nhiệt độ phòng trong 1 tuần.

Lọ đa liều 1 ml hoặc 2 ml có chất bảo quản. Bảo quản lọ thuốc ở 2 - 8 °C sau khi lấy thuốc lần đầu và giữa các lần lấy thuốc. Vứt bỏ thuốc còn lại sau khi lấy lần đầu 21 ngày.

Lọ đa liều (có chất bảo quản) ổn định ở nhiệt độ phòng trong 1 tuần.

Bơm tiêm chứa sẵn thuốc chứa 20 000 đơn vị/ml có chất bảo quản ổn định ở nhiệt độ 2 - 8 °C trong 6 tuần.

Dung dịch thuốc pha loãng 1:10 và 1:20 (1 phần epoetin và 19 phần natri clorid) ổn định ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ.

Trước khi tiêm dưới da, có thể pha loãng các dung dịch thuốc không có chất bảo quản với nước muối kìm khuẩn 0,9% (chứa rượu benzyl) với tỉ lệ 1:1. Các dung dịch pha loãng theo tỉ lệ 1:10 trong dung dịch dextrose ($D_{10}W$) có chứa 0,05% hoặc 0,1% albumin người ổn định trong 24 giờ.

Tương kỵ

Chế phẩm epoetin được đệm bằng dung dịch natri clorid/natri citrat đẳng trương có pH là 6,9 ± 0,3.

Không trộn epoetin với các thuốc khác.

Không cho thêm epoetin vào các dung dịch truyền tĩnh mạch.

Quá liều và xử trí

Giới hạn điều trị của epoetin rất rộng. Quá liều epoetin có thể gây tăng tác dụng dược lý của hormon. Có thể trích máu tĩnh mạch nếu nồng độ hemoglobin quá cao. Nếu cần, điều trị hỗ trợ thêm.

Thông tin qui chế

Erythropoietin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

Beta-poetin; Epokine Prefilled; Erihem; Erihos; Eripotin inj; Genoepo; Hemapo; Hemax; Mirafo prefilled; Pronivel; Tobaject; Wepox 4000.

ESCITALOPRAM

Tên chung quốc tế: Escitalopram

Mã ATC: N06AB10

Loại thuốc: Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc, thuốc chống trầm cảm

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch uống: 5 mg/5 ml (chai 240 ml).

Viên nén bao phim: 5 mg, 10 mg, 20 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Escitalopram là một chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc, là một thuốc chống trầm cảm dẫn chất phthalan vòng đôi. Escitalopram là đồng phân đối hình trái (S-enantiomer) của citalopram, một chất ức chế hấp thu serotonin chọn lọc có tỷ lệ đồng phân trái: Đồng phân phải là 50 : 50. Escitalopram khác biệt về cấu trúc so với các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc khác (như fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin) và các thuốc chống trầm cảm khác (như thuốc ức chế monoamin oxidase, thuốc chống trầm cảm ba vòng và bốn vòng). Escitalopram có khả năng ức chế tái hấp thu serotonin màng trước khớp thần kinh (synap) gấp 100 lần cao hơn loại đồng phân đối hình phải (R-enantiomer) và gấp 2 lần loại hỗn hợp đồng phân.

Tương tự như các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc khác, tác dụng chống trầm cảm của escitalopram bao gồm làm tăng tác dụng của serotonin trong hệ thần kinh trung ương. Escitalopram có rất ít hoặc không tác dụng tái hấp thu các chất dẫn truyền thần kinh khác như norepinephrin và dopamin. Thuốc không có ái lực hoặc ái lực rất thấp với các thụ thể α–adrenergic, β-adrenergic, dopamin D_{1-5}, histamin H_{1-3}, GABA-benzodiazepin, muscarinic M_{1-5}, 5-HT_{1-7} và các kênh ion (kênh calci, kali, clor, natri).

Escitalopram bắt đầu tác dụng trong vòng 1 tuần, nhưng thường thay đổi tùy theo từng người và đạt được đáp ứng lâm sàng đầy đủ vào khoảng 8 - 12 tuần điều trị.

Dược động học

Dược động học đơn liều hoặc đa liều của escitalopram là tuyến tính và tỷ lệ thuận với liều trong khoảng liều 10 - 30 mg/ngày. Sau khi uống liều đơn 20 mg escitalopram, nồng độ escitalopram cao nhất đạt được trong huyết tương ở thời điểm 5 giờ sau uống, nồng độ chất chuyển hóa chính S-DCT cao nhất ở 14 giờ sau khi uống. Sự hấp thu escitalopram không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Khi điều trị liều hàng ngày, nồng độ thuốc trong huyết tương ở trạng thái cân bằng đạt được sau một tuần. Sinh khả dụng tuyệt đối của citalopram khoảng 80%, thể tích phân bố là 12 lít/kg. Các dữ liệu đặc hiệu của escitalopram chưa có.

Escitalopram gắn với protein huyết tương khoảng 56%.

Thuốc được chuyển hóa qua gan nhờ CYP2C19 và CYP3A4 thành chất chuyển hóa có hoạt tính chủ yếu là S-demethylcitalopram (S-DCT) và S-didemethylcitalopram (S-DDCT). Các chất chuyển hóa có hoạt tính ức chế hấp thu serotonin kém hơn so với escitalopram. Thực nghiệm *in vivo* cho thấy escitalopram có tác dụng ức chế hấp thu serotonin cao gấp 7 lần so với chất chuyển hóa S-DCT và cao gấp 27 lần so với S-DDCT. Nồng độ chất chuyển hóa S-DCT trong huyết tương bằng khoảng 1/3 nồng độ escitalopram (chưa xác định được tỷ lệ nồng độ của S-DDCT).

Nửa đời thải trừ của escitalopram là 27 - 32 giờ, của chất chuyển hóa chính S-DCT là 59 giờ.
Thuốc được bài tiết chủ yếu vào nước tiểu (escitalopram 8%, SDCT 10%).
Những yếu tố ảnh hưởng đến dược động học
Không thấy sự khác biệt về dược động học của escitalopram giữa nam và nữ. Ở trẻ vị thành niên khỏe mạnh (12 - 17 tuổi) khi uống liều đơn 10 mg, AUC của escitalopram thấp hơn 19% và C_{max} cao hơn 26% so với người lớn uống cùng liều. Nhưng khi dùng đa liều điều trị trầm cảm thì không có sự khác biệt giữa người lớn trưởng thành và người bệnh 12 - 17 tuổi. Do đó không cần hiệu chỉnh liều đối với người bệnh tuổi thiếu niên.
Ở người trên 65 tuổi, khi dùng liều đơn hay đa liều, AUC và nửa đời thải trừ của escitalopram cao hơn người trẻ khoảng 50%, C_{max} không có sự khác biệt. Nguy cơ bị các ADR ở người già cao hơn so với người trẻ. Liều khuyến cáo dùng cho người cao tuổi là 10 mg.
Ở bệnh nhân suy gan, nửa đời thải trừ escitalopram cao gấp đôi so với người bình thường. Liều khuyến cáo cho đa số bệnh nhân suy gan là 10 mg.
Bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ và vừa, độ thanh thải escitalopram giảm đi khoảng 17% và chưa cần điều chỉnh liều. Chưa có thông tin về dược động học của escitalopram ở bệnh nhân suy thận nặng.

Chỉ định
Điều trị cấp và duy trì bệnh trầm cảm ở người lớn và trẻ em 12 - 17 tuổi.
Điều trị cấp chứng lo âu toàn thể ở người lớn.
Điều trị cơn hoảng sợ có hoặc không kèm theo ám ảnh sợ khoảng trống.
Điều trị chứng lo âu "xã hội" (sợ tiếp xúc với xã hội).
Điều trị chứng ám ảnh cưỡng bức.

Chống chỉ định
Không sử dụng escitalopram phối hợp với thuốc ức chế monoamin oxidase (IMAO) hoặc đã dùng IMAO liều cuối cùng trong vòng 14 ngày.
Không sử dụng escitalopram phối hợp với pimozid.
Tránh phối hợp với các thuốc gây kéo dài khoảng QT.
Quá mẫn với escitalopram, citalopram hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng
Nguy cơ triệu chứng trầm cảm tăng lên và xu hướng có hành vi tự sát: Theo dõi tình trạng tâm trí và hành vi, đề phòng người bệnh tự sát nếu biểu hiện lâm sàng xấu đi, nhất là thời điểm bắt đầu điều trị và khi thay đổi liều.
Nguy cơ xuất hiện hội chứng serotonin hoặc phản ứng giống hội chứng an thần ác tính ở mức độ trầm trọng có thể xảy ra khi sử dụng phối hợp với các thuốc kích thích serotonin (bao gồm các triptan), các thuốc làm rối loạn chuyển hóa serotonin (như IMAO) hoặc các thuốc chống loạn thần.
Tránh giảm liều hoặc ngừng thuốc đột ngột, cần giảm liều cẩn thận từng bước kéo dài trong vài tuần hay hàng tháng. Có thể xuất hiện các triệu chứng như chóng mặt, rối loạn giấc ngủ, nhức đầu, tiêu chảy. Các triệu chứng này thường giảm đi trong vòng 2 tuần.
Thận trọng khi sử dụng cho người bệnh có tiền sử co giật.
Cẩn thận trong khi sử dụng cho những bệnh nhân có tiền sử loạn thần vì nguy cơ có thể gây loạn thần, hưng cảm.
Thận trọng khi sử dụng thuốc phối hợp với các thuốc chống viêm giảm đau không steroid, aspirin, warfarin hoặc các thuốc có tác dụng lên quá trình đông máu vì nguy cơ gây chảy máu bất thường.
Thận trọng khi sử dụng cho những người vận hành máy móc vì escitalopram có thể gây rối loạn nhận thức và vận động.
Thận trọng khi sử dụng cho những bệnh nhân có bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan tăng nguy cơ rối loạn chuyển hóa hoặc đáp ứng huyết động học.

Thời kỳ mang thai
Cho đến nay chưa có thông tin những nghiên cứu phù hợp về sử dụng escitalopram ở phụ nữ có thai. Tuy nhiên, kết quả thực nghiệm trên động vật cho thấy escitalopram ảnh hưởng đến thai nhi. Vì vậy, trong trường hợp cần thiết sử dụng escitalopram ở phụ nữ mang thai, cần cân nhắc cẩn thận lợi ích đối với người mẹ và nguy cơ đối với thai nhi.
Nếu điều trị escitalopram từ đầu thai kỳ, việc ngừng thuốc phải cẩn thận từng bước, nhất là ở thai kỳ thứ ba, tránh ngừng thuốc đột ngột khi mang thai vì giảm liều hoặc ngừng thuốc nhanh ở phụ nữ mang thai có nguy cơ cao tái phát các triệu chứng trầm cảm.
Các triệu chứng sau đây có thể gặp ở trẻ sơ sinh ở những bà mẹ dùng escitalopram cuối thai kỳ: Suy hô hấp, xanh tím, ngừng thở, co giật, thân nhiệt không ổn định, khó cho ăn, nôn, hạ glucose huyết, tăng hoặc giảm trương lực cơ, run... Các triệu chứng này có thể do tác dụng của serotonin hoặc do ngừng điều trị. Đa số triệu chứng xuất hiện trong vòng 24 giờ sau khi sinh.

Thời kỳ cho con bú
Giống như các citalopram, escitalopram được phân bố vào trong sữa mẹ. Nguy cơ gây ra các tác dụng không mong muốn ở trẻ bú mẹ có điều trị escitalopram là ngủ gà quá mức, bú ít, giảm cân). Cân nhắc việc dừng thuốc hoặc ngừng cho bú dựa trên việc cân nhắc giữa nguy cơ đối với trẻ bú mẹ và tầm quan trọng của việc dùng escitalopram đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
ADR do escitalopram gây ra những hậu quả trầm trọng như: Hội chứng serotonin hoặc phản ứng giống hội chứng an thần ác tính. Biểu hiện hội chứng serotonin bằng sự thay đổi về tâm trí (kích động, ảo giác, hôn mê), rối loạn thần kinh thực vật (nhịp nhanh xoang, huyết áp không ổn định, tăng thân nhiệt), rối loạn thần kinh - cơ (tăng phản xạ, khó phối hợp động tác), rối loạn tiêu hóa (nôn, buồn nôn, tiêu chảy). Hội chứng serotonin ở mức độ trầm trọng được gọi là phản ứng giống hội chứng an thần ác tính, biểu hiện lâm sàng gồm sốt, tăng trương lực cơ, rối loạn thần kinh thực vật ở mức trầm trọng có thể gây rối loạn các dấu hiệu sinh tồn và rối loạn tinh thần.
Ngoài ra, có thể gặp hội chứng ngừng thuốc xảy ra khi ngừng thuốc đột ngột hoặc giảm liều nhanh. Các biểu hiện bao gồm: Tâm trạng khó chịu, cáu gắt, kích động, choáng váng, rối loạn cảm giác, lo lắng, nhức đầu, mệt mỏi, thay đổi tính tình, dễ xúc động, mất ngủ, hưng cảm.
Tỷ lệ các ADR như sau:
Rất thường gặp, ADR > 10/100
Thần kinh trung ương: Nhức đầu (24%), buồn ngủ (6 - 13%), mất ngủ (9 - 12%).
Tiêu hóa: Buồn nôn (15 - 18%).
Sinh dục: Rối loạn cương (9 - 14%).
Thường gặp, 10/100 > ADR > 1/100
TKTW: Mệt mỏi (5 - 8%), chóng mặt (5%), mơ mộng bất thường (3%), ngủ lịm (3%), ngáp (2%).
Nội tiết và chuyển hóa: Giảm ham muốn tình dục (3 - 7%), không đạt cực khoái (2 - 6%), rối loạn kinh nguyệt (2%).
Tiêu hóa: Khô miệng (6 - 9%), tiêu chảy (8%), táo bón (3 - 5%), giảm cảm giác ngon miệng (3%), khó tiêu (3%), nôn (3%), đau bụng (2%), đau răng (2%), đầy hơi (2%).
Sinh dục: Bất lực (2 - 3%).
Thần kinh cơ: Đau vai gáy (3%), dị cảm (2%).

Hô hấp: Viêm mũi (5%), viêm xoang (3%).
Khác: Hội chứng dạng cúm (5%), toát mồ hôi nhiều (4 - 5%).
Ít gặp ADR < 1/100
Suy thận cấp, mất bạch cầu hạt, dị ứng, phản vệ, thiếu máu, phù mạch, tăng cảm giác ngon miệng, rung nhĩ, tăng bilirubin máu, nhìn mờ, viêm phế quản, đau ngực suy tim, tai biến mạch não, rối loạn tập trung, lú lẫn, viêm da, phù, hồng ban đa dạng, nóng bừng, chảy máu tiêu hóa, thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu, hoại tử gan, viêm gan, tăng cholesterol, tăng/giảm đường huyết, tăng/giảm huyết áp, giảm kali/natri máu, cứng hàm, đau lưng, tăng enzym gan, mệt mỏi, rong kinh, rối loạn kinh nguyệt, đau nửa đầu, chuột rút, cứng cơ, yếu cơ, đau cơ, nhồi máu cơ tim, tắc mũi, hội chứng serotonin, hội chứng an thần kinh ác tính, ác mộng, hội chứng Parkinson, nhạy cảm ánh sáng, giảm prothrombin, tắc mạch phổi, QT kéo dài, chảy máu trực tràng, mất ngủ, tiêu cơ vân, co giật, hội chứng serotonin, hội chứng Stevens - Johnson, hoại tử da nhiễm độc, mày đay, có ý định tự sát, giảm tiểu cầu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu, huyết khối, xoắn đỉnh, run tay, đái rắt, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhịp nhanh thất, chóng mặt, rối loạn thị giác, tăng/giảm cân, hội chứng ngừng thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Các ADR thường thấy trong tuần điều trị thứ nhất hoặc thứ hai và thường giảm dần về cường độ và tần suất.
Không khuyến cáo dùng các thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin cho các trẻ em dưới 18 tuổi vì dễ có hành vi tự sát, hung hăng. Nếu dùng phải theo dõi chặt chẽ để phát hiện các triệu chứng tự sát.
Một số trường hợp bị chứng hoảng sợ khi dùng escitalopram có phản ứng lo âu nghịch thường lúc mới bắt đầu điều trị. Phản ứng nghịch thường này thường giảm sau 2 tuần đầu điều trị. Để giảm nguy cơ phản ứng này nên dùng liều thấp lúc điều trị ban đầu.
Nếu xuất hiện co giật, phải ngừng điều trị bằng escitalopram. Tránh dùng escitalopram cho người bệnh động kinh không ổn định.
Dùng escitalopram thận trọng cho người bệnh có tiền sử có các đợt hưng cảm, ngừng thuốc khi xuất hiện cơn hưng cảm.
Hội chứng serotonin và hội chứng an thần ác tính: Ngừng ngay escitalopram, các thuốc tăng serotonin, thuốc chống dopamin (bao gồm cả thuốc chống loạn thần) và điều trị triệu chứng, theo dõi các dấu hiệu tâm thần chặt chẽ. Điều trị đặc hiệu chưa có, dùng dantrolen hoặc bromocryptin là chất chủ vận dopamin có thể giúp ích.
Hội chứng ngừng thuốc đột ngột: Tránh ngừng thuốc đột ngột, phải giảm liều dần trong 1 - 2 tuần. Nếu có triệu chứng của hội chứng ngừng thuốc đột ngột khi giảm liều hoặc ngừng điều trị, cần dùng lại liều điều trị trước đó cho đến khi hết triệu chứng và giảm liều thật cẩn trọng từng bước.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Thuốc được dùng dưới dạng escitalopram oxalat, liều lượng được tính theo dạng base: 12,8 mg escitalopram oxalat tương đương 10 mg escitalopram.
Uống thuốc 1 lần/ngày vào buổi sáng hoặc buổi tối, cùng với bữa ăn hoặc ngoài bữa ăn. Viên nén và dung dịch uống tương đương về sinh học.
Theo dõi các tình trạng sau trong quá trình điều trị: Tình trạng tâm trí, ý định tự sát (từ lúc bắt đầu điều trị hoặc khi tăng/giảm liều), cảm giác bồn chồn, hưng phấn, mất kiểm soát tinh thần.

Liều lượng:
Trẻ em trên 12 tuổi: 10 mg uống 1 lần/ngày; có thể tăng liều lên đến 20 mg, uống 1 lần/ngày sau ít nhất 3 tuần.
Người lớn:
Liều thông thường 10 mg, uống 1 lần/ngày; có thể tăng liều lên đến 20 mg, uống 1 lần/ngày sau ít nhất 1 tuần.
Đợt trầm cảm nặng: 10 mg uống 1 lần/ngày; có thể tăng liều lên đến tối đa 20 mg, uống 1 lần/ngày. Thông thường tác dụng chống trầm cảm đạt được sau 2 - 4 tuần điều trị. Sau khi điều trị hết triệu chứng, tiếp tục điều trị củng cố ít nhất trong 6 tháng.
Điều trị chứng hoảng loạn có hoặc không kèm theo ám ảnh sợ khoảng trống: Liều ban đầu 5 mg/ngày trong tuần đầu, sau đó tăng lên 10 mg/ngày. Tùy theo đáp ứng có thể tăng liều lên đến tối đa 20 mg, uống 1 lần/ngày.
Điều trị chứng lo âu xã hội: Liều thông thường 10 mg, uống 1 lần/ngày, trong khoảng 2 - 4 tuần các triệu chứng mới giảm. Tùy theo đáp ứng của người bệnh có thể giảm liều đến 5 mg/ngày hoặc tăng đến liều tối đa 20 mg/ngày. Điều trị duy trì trong khoảng 12 tuần để duy trì đáp ứng điều trị.
Điều trị chứng lo âu toàn thể: Liều đầu tiên 10 mg/ngày, tùy theo đáp ứng của người bệnh, có thể tăng lên đến tối đa 20 mg/ngày. Điều trị lâu dài ở người đáp ứng với điều trị ở liều 20 mg/ngày đã được nghiên cứu ít nhất 6 tháng.
Điều trị chứng ám ảnh cưỡng bức: Liều đầu tiên 10 mg/ngày, tùy theo đáp ứng của người bệnh, có thể tăng lên đến tối đa 20 mg/ngày. Cần điều trị thời gian đủ để đảm bảo hết triệu chứng. Phải đánh giá thường xuyên lợi ích điều trị và liều lượng điều trị.
Liều dùng ở người trên 65 tuổi: Liều ban đầu bằng 1/2 liều thông thường khuyến cáo. Liều tối đa thấp hơn liều tối đa được khuyến cáo cho người lớn. Thông thường dùng 10 mg uống 1 lần/ngày.
Liều dùng ở bệnh nhân suy thận:
Suy thận mức độ nhẹ và vừa: Không cần hiệu chỉnh liều.
Suy thận nặng (Cl_{cr} < 20 ml/phút): Thận trọng khi sử dụng.
Liều dùng ở bệnh nhân suy gan:
Suy gan nhẹ và vừa: Liều ban đầu 5 mg/ngày, trong 2 tuần đầu, tùy theo đáp ứng có thể tăng đến 10 mg, uống 1 lần/ngày.
Người chuyển hóa chậm CYP2C19: Liều ban đầu 5 mg/ngày, trong 2 tuần đầu, tùy theo đáp ứng có thể tăng đến 10 mg, uống 1 lần/ngày.

Tương tác thuốc
Tránh sử dụng escitalopram với bất kỳ thuốc nào sau đây: Conivaptan, lobenguan ^{123}I, IMAO, xanh methylen, pimozid, tryptophan, citalopram.
Tương tác dược lực học:
Các thuốc chống viêm giảm đau không steroid và aspirin, thuốc tác động lên quá trình đông máu khi dùng chung với escitalopram làm tăng thời gian đông máu, tăng nguy cơ chảy máu.
Tương tác dược động học:
Escitalopram làm tăng C_{max} và AUC của các thuốc bị chuyển hóa bởi CYP2D6 (desipramin, metoprolol). Thuốc chẹn β-adrenergic như metoprolol khi sử dụng cùng estacilopram bị tương tác dược động học của metoprolol như tăng C_{max} lên 50%, AUC lên 82% và làm giảm tác dụng chọn lọc trên tim của metoprolol.
Các thuốc chống loạn thần và các thuốc đối kháng dopamin có tương tác dược động học với escitalopram vì nguy cơ gây ra hội chứng serotonin trầm trọng, hội chứng phản ứng an thần kinh ác tính.
Các thuốc đối kháng thụ thể 5-HT_1 (almotriptan, electriptan, frovatriptan, naratriptan, riratriptan, sumatriptan, zolmitriptan), thuốc ức chế MAO khi sử dụng cùng với escitalopram gây ra tương tác dược động học, nguy cơ gây hội chứng serotonin trầm trọng hoặc hội chứng phản ứng an thần kinh ác tính.
Một số thuốc kháng sinh như linezolid, isoniazid gây tương tác dược động học với escitalopram.
Cimetidin khi sử dụng cùng với estacilopram làm tăng AUC lên 39% và C_{max} lên 43%.

Tăng tác dụng/độc tính:
Escitalopram có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của thuốc chẹn alpha, thuốc chẹn beta, thuốc chống đông, thuốc chống trầm cảm (loại ức chế/đối kháng hấp thu serotonin chọn lọc), thuốc kháng tiểu cầu, aspirin, buspiron, carbamazepin, clozapin, collagenase (đường toàn thân), desmopressin, dextromethorphan, drotrecogin alfa, ibritumomab, lithi, methadon, xanh methylen, metoclopramid, mexiletin, thuốc chống viêm giảm đau không steroid, pimozid, risperidon, rivaroxaban, salicylat, các thuốc điều hòa serotonin, thuốc tiêu huyết khối, tositumomab, tramadol, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc đối kháng vitamin K.
Nồng độ/tác dụng của escitalopram có thể bị tăng lên do các thuốc sau: Ethyl alcohol, thuốc giảm đau nhóm opioid, thuốc chống loạn thần, buspiron, cimetidin, thuốc ức chế thần kinh trung ương, conivaptan, thuốc ức chế CYP2C19, CYP3A4; dasatinib, glucosamin, các thảo dược có tính chống đông/tính kháng tiểu cầu, linezolid, kháng sinh nhóm macrolid, IMAO, metoclopramid, omega-3-acid ethyl ester, pentosan polysulfat natri, pentoxifylin, prostacylin, tramadol, tryptophan, vitamin E.
Giảm tác dụng:
Escitalopram có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của các thuốc sau: Lobenguan ^{123}I, loflupan ^{123}I
Nồng độ/tác dụng của escitalopram có thể bị giảm do các thuốc sau: Carbamazepin, các thuốc cảm ứng CYP2C19, CYP3A4; cyproheptadin, deferasirox, thuốc chống viêm giảm đau không steroid, telaprevir, tocilizumab.
Tương tác thức ăn/thảo dược: Nếu uống rượu trong quá trình điều trị escitalopram sẽ làm tăng ức chế thần kinh trung ương.
Các loại thảo dược nếu dùng phối hợp với escitalopram làm tăng ức chế thần kinh trung ương như cây nữ lang (valerian), cỏ St John's wort, cây cava.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong đồ đựng kín, nơi khô mát, nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C.

Quá liều và xử trí
Cho đến nay, đã có những báo cáo trường hợp quá liều escitalopram nhưng không gây tử vong. Triệu chứng quá liều escitalopram bao gồm co giật, hôn mê, chóng mặt, hạ huyết áp, mất ngủ, nhịp nhanh xoang, ngủ gà, thay đổi điện tâm đồ (khoảng QT kéo dài, hiếm trường hợp có xoắn đỉnh), có thể suy thận cấp.
Xử trí: Duy trì đường thở đảm bảo thông khí và cung cấp oxy. Rửa dạ dày và dùng than hoạt. Theo dõi chặt chẽ tình trạng tim mạch và các chức năng sống cùng với điều trị triệu chứng. Do escitalopram có thể tích phân bố lớn, vì vậy dùng lợi tiểu mạnh và lọc máu ngoài thận không hiệu quả. Hiện nay chưa có thuốc điều trị đặc hiệu.

Tên thương mại
Diouf; Intalopram 10.

ESMOLOL HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Esmolol hydrochloride.

Mã ATC: C07AB09.

Loại thuốc: Thuốc chẹn beta$_1$ chọn lọc, tác dụng ngắn.

Dạng thuốc và hàm lượng
Lọ 5 ml, dung dịch tiêm tĩnh mạch 20 mg/ml.
Lọ 10 ml, dung dịch tiêm tĩnh mạch 10 mg/ml.
Túi 100 ml, dung dịch truyền tĩnh mạch 20 mg/ml.
Túi 250 ml, dung dịch truyền tĩnh mạch 10 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Esmolol hydroclorid là một thuốc chẹn beta$_1$ chọn lọc, tác dụng ngắn, có tác dụng dược lý tương tự các thuốc chẹn beta khác. Esmolol ức chế chọn lọc đáp ứng kích thích giao cảm bằng cách phong bế cạnh tranh các thụ thể beta$_1$ của tim và có tác dụng yếu trên các thụ thể beta$_2$ của cơ trơn phế quản và mạch máu.
Ở liều cao (trên 300 microgam/kg/phút), tính chọn lọc của esmolol trên thụ thể beta$_1$ giảm, thuốc ức chế cạnh tranh cả thụ thể beta$_1$ và beta$_2$.
Trong các nghiên cứu *in vitro*, tác dụng chẹn beta$_1$ của esmolol tính theo phân tử lượng chỉ bằng khoảng 1,5 - 2,5% propranolol, 7% labetalol hay 10 - 20% metoprolol. Trong các nghiên cứu *in vitro* ở động vật và người, tác dụng phong bế beta$_1$ của esmolol tính theo khối lượng, xấp xỉ 3 - 10% propranolol trong thử nghiệm ức chế nhịp tim nhanh do gắng sức hoặc do isoproterenol ở bệnh nhân đau thắt ngực đã ổn định hoặc người khỏe mạnh.
Ở liều thường dùng trên lâm sàng, esmolol không có tác dụng kích thích giao cảm nội tại hay tác dụng ổn định màng, cũng không có tác dụng ức chế alpha. Tuy nhiên thuốc có biểu hiện tác dụng kích thích giao cảm và tác dụng ổn định màng ở liều lớn hơn liều thường dùng trên lâm sàng.
Dược động học
Khi truyền tĩnh mạch với tốc độ 50 - 400 microgam/kg/phút, nồng độ thuốc trong máu ở trạng thái cân bằng đạt được trong vòng 10 - 30 phút. Nếu tiêm tĩnh mạch liều nạp 500 microgam/kg, rồi truyền với liều duy trì 50 - 300 microgam/kg/phút thì nồng độ thuốc ở trạng thái cân bằng đạt được sau 5 phút.
Có mối tương quan giữa nồng độ esmolol trong máu và tác dụng dược lý (ví dụ như giảm tần số tim). Tác dụng dược lý cũng cho thấy có liên quan với liều dùng ở các mức liều tới 200 microgam/kg/phút. Khi tiêm vượt quá liều 200 microgam/kg/phút cũng không làm giảm thêm được tần số tim. Ở liều cao thực sự (500 - 750 microgam/kg/phút), thuốc không ngăn chặn được tim đập nhanh do gắng sức, có thể do kích thích tim thứ phát do hạ huyết áp gây bởi esmolol. Sau khi ngừng truyền esmolol, mất chẹn beta rõ trong khoảng 1 - 2 phút, phục hồi rõ sau khoảng 10 - 20 phút và hết hoàn toàn sau khoảng 20 - 30 phút. Suy tim hoặc bị bệnh tim không làm kéo dài thời gian tác dụng của thuốc.
Thể tích phân bố của esmolol ở người lớn khỏe mạnh khoảng 3,4 lít/kg sau khi tiêm tĩnh mạch. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 55%, chủ yếu với albumin và α_1-acid glycoprotein (α_1-AGP). Không rõ thuốc có qua được nhau thai hay không.
Nồng độ thuốc trong máu giảm theo hai pha, nửa đời của esmolol ở pha phân bố ban đầu ($t_{½}\alpha$) khoảng 2 phút và ở pha thải trừ cuối cùng ($t_{½}\beta$) khoảng 9 phút (dao động từ 5 đến 23 phút). Esmolol thủy phân nhanh và nhiều tại hồng cầu nhờ esterase, tạo thành acid tự do (ASL 8123) và methanol. ASL 8123 không có tác dụng ức chế thụ thể β-adrenergic đáng kể ở người.
Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, phần lớn dưới dạng ASL 8123 (khoảng 73 - 88%) và ít hơn 2% ở dạng thuốc nguyên vẹn ban đầu. Có chưa đến 5% liều dùng thải trừ qua phân.
Do được chuyển hóa nhanh chóng tại máu, thuốc dạng nguyên vẹn không xuất hiện trong dịch thẩm phân.

Chỉ định
Loạn nhịp nhanh trên thất (bao gồm rung nhĩ, cuồng nhĩ, nhịp tim nhanh xoang).
Tăng huyết áp và/hoặc nhịp tim nhanh trong và sau phẫu thuật.
Ngoài ra thuốc còn được dùng cho trẻ bị tim bẩm sinh tứ chứng Fallot.

Chống chỉ định
Blốc nhĩ thất độ 2 và 3.
Nhịp tim chậm xoang.

Sốc nguồn gốc do tim.
Suy tim rõ.

Thận trọng
Ở người có bệnh co thắt phế quản, cần chỉnh liều thận trọng, ngừng truyền thuốc ngay nếu xuất hiện co thắt phế quản.
Ở bệnh nhân suy tim sung huyết, có nguy cơ làm suy giảm thêm khả năng co bóp cơ tim và làm suy tim trầm trọng thêm. Ngừng thuốc ngay khi xuất hiện dấu hiệu suy tim và có thể dùng thuốc điều trị đặc hiệu nếu cần (glycosid trợ tim và/hoặc thuốc lợi tiểu). Nếu nhất thiết phải tiếp tục điều trị bằng esmolol, khi những biểu hiện của suy tim giảm bớt, có thể truyền lại với tốc độ chậm hơn.
Thuốc có thể che lấp dấu hiệu nhịp tim nhanh do giảm glucose huyết ở bệnh nhân đái tháo đường.
Cần thận trọng khi dùng esmolol cho bệnh nhân suy giảm huyết động hoặc người bệnh đang sử dụng các thuốc làm giảm sức cản ngoại vi, giảm máu đến cơ tim, giảm co bóp cơ tim và/hoặc giảm lan truyền xung động điện tại cơ tim. Đã ghi nhận tử vong ở người bệnh có tình trạng bệnh phức hợp sử dụng esmolol để kiểm soát nhịp thất.
Các thuốc ức chế thụ thể β-adrenergic tiêm tĩnh mạch, bao gồm cả esmolol, cần được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân rung nhĩ cấp tính kèm suy chức năng thất trái nặng, giảm huyết áp hoặc có đường dẫn truyền phụ.
Không nên sử dụng esmolol ở người bệnh tăng huyết áp chủ yếu do co mạch đi kèm với giảm thân nhiệt.
Vì esmolol có thể gây hạ huyết áp nên cần kiểm tra huyết áp trước khi dùng esmolol, đặc biệt đối với người bệnh trước khi điều trị có huyết áp thấp (huyết áp tâm thu dưới 105 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương dưới 50 mmHg). Hạ huyết áp do thuốc có thể gây vã mồ hôi hoặc buồn ngủ nhưng thường là không có triệu chứng. Tác dụng này tăng tỉ lệ với liều dùng. Nhà sản xuất khuyến cáo không nên dùng liều vượt quá 200 microgam/kg/phút để điều trị nhịp tim nhanh trên thất.
Dùng thuốc cho bệnh nhân suy thận có nguy cơ gây ngộ độc thuốc.

Thời kỳ mang thai
Chưa có nghiên cứu có kiểm soát về sử dụng esmolol ở phụ nữ mang thai. Sử dụng thuốc trong thai kỳ cuối hoặc trong lúc chuyển dạ có thể gây chậm nhịp tim thai nhi, tiếp tục kéo dài sau khi đã ngừng truyền thuốc. Chỉ sử dụng esmolol cho phụ nữ mang thai khi lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú
Không rõ esmolol có bài tiết qua sữa mẹ hay không, vì vậy, cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho phụ nữ nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR >1/100
Tim mạch: Hạ huyết áp.
Thần kinh: Chóng mặt, ngủ gà, lẫn lộn, đau đầu, kích thích, suy nhược.
Da: Đau tại chỗ tiêm.
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.
Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000
Tim mạch: Thiếu máu ngoại vi, xanh xao, đỏ bừng, chậm nhịp tim, đau ngực, phù phổi, blốc tim, ngất.
Thần kinh: Mệt mỏi, suy nhược, trầm cảm, rối loạn ngôn ngữ, động kinh co cứng - giật rung, suy nghĩ bất thường.
Tiêu hóa: Táo bón, khó tiêu, chán ăn, đau bụng,
Hô hấp: Co thắt phế quản, khò khè, khó thở, nghẹt mũi, ran, ran ngáy.
Da: Phù, ban đỏ, đổi màu da tại vị trí tiêm, huyết khối tắc mạch và hoại tử da tại chỗ do thoát mạch.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Tim mạch: Sung huyết phổi, tăng áp lực động mạch phổi.
Thần kinh: Kích thích.
Tiêu hóa: Loạn vị giác.
Da: Thâm nhiễm tại chỗ tiêm và kích ứng tĩnh mạch, ban, ban đỏ, ban sần.
Khác: Bí tiểu, rối loạn thị giác, đau giữa vai, ớn lạnh, sốt, tăng LDH huyết thanh, giảm hemoglobin.
ADR nghiêm trọng
Tim mạch: Blốc tim
Miễn dịch: Phản vệ
Thần kinh: Động kinh
Hô hấp: Co thắt phế quản, phù phổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Khi xảy ra các ADR, cần giảm tốc độ truyền thuốc ngay lập tức hoặc ngừng truyền thuốc nếu cần.
Khi bị co thắt phế quản, cần ngừng truyền esmolol ngay, có thể sử dụng thuốc giãn phế quản (kích thích thụ thể β_2-adrenergic) nếu cần nhưng phải hết sức thận trọng, đặc biệt là khi bệnh nhân có thể đã có nhịp nhanh thất từ trước.
Nếu xảy ra phản ứng phản vệ ở bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế thụ thể β-adrenergic như esmolol, bệnh nhân thường đáp ứng kém hơn với liều epinephrin thông thường hoặc có thể có những đáp ứng nghịch lý với epinephrin được dùng để xử lý phản ứng phản vệ. Cân nhắc sử dụng glucagon hoặc ipratropium cho các bệnh nhân này. Ipratropium cũng có tác dụng điều trị co thắt phế quản đi kèm với phản ứng phản vệ ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế β-adrenergic.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:
Thuốc được đưa theo đường tĩnh mạch, nồng độ dung dịch không được vượt quá 10 mg/ml. Không được đưa thuốc vào các tĩnh mạch nhỏ hoặc qua kim bướm. Ở trẻ em, phải đưa thuốc thông qua cathete tĩnh mạch trung tâm.

Người lớn:
Loạn nhịp nhanh trên thất: Khởi đầu tiêm tĩnh mạch 500 microgam/kg trong khoảng 1 phút, sau đó truyền tĩnh mạch duy trì với tốc độ 50 microgam/kg/phút trong 4 phút. Nếu bệnh n hân đáp ứng tốt, duy trì tốc độ truyền này. Nếu chưa đạt được đáp ứng tốt trong vòng 5 phút đầu tiên, tiêm tĩnh mạch thêm 1 liều 500 microgam/kg trong khoảng 1 phút và tăng tốc độ truyền duy trì lên thành 100 microgam/kg/phút trong 4 phút. Nếu cần thiết, tiếp tục lặp lại chu trình điều trị như vậy cho tới khi đạt được đáp ứng đầy đủ của bệnh nhân, mỗi lần tốc độ truyền duy trì tăng thêm 50 microgam/kg/phút cho tới liều tối đa là 200 microgam/kg/phút. Mỗi lần điều chỉnh liều đều gồm có một liều nạp (tấn công) và một liều duy trì. Khi đã đạt được đáp ứng như mong muốn, tiếp tục duy trì truyền tĩnh mạch nếu cần, cho tới tối đa 48 giờ.
Khi chuyển sang dùng một thuốc điều trị loạn nhịp khác, 30 phút sau khi dùng thuốc thay thế, cần giảm liều esmolol đi 50% và 1 giờ sau khi dùng liều thứ 2 của thuốc thay thế, ngừng dùng esmolol.
Tăng huyết áp và nhịp tim nhanh trong quá trình phẫu thuật:
Trong lúc đang gây mê: Để kiểm soát ngay lập tức, tiêm tĩnh mạch 80 mg thuốc trong vòng 15 - 30 giây, sau đó truyền tĩnh mạch với tốc độ 150 microgam/kg/phút, tăng liều nếu cần tới tối đa 300 microgam/kg/phút.
Trong lúc hồi tỉnh sau gây mê: Truyền 500 microgam/kg/phút trong 4 phút, sau đó nếu cần thiết truyền duy trì với liều 300 microgam/kg/phút.
Sau cuộc phẫu thuật: Áp dụng chế độ liều và cách dùng giống như

xử trí loạn nhịp nhanh trên thất nêu ở trên.

Trẻ em:

Cấp cứu loạn nhịp tim và tăng huyết áp: Trẻ từ 1 tháng - 18 tuổi: Khởi đầu tiêm tĩnh mạch 500 microgam/kg trong khoảng 1 phút, sau đó truyền tĩnh mạch duy trì với tốc độ 50 microgam/kg/phút trong 4 phút (giảm tốc độ truyền nếu tần số tim thấp và huyết áp quá thấp). Nếu chưa đạt được đáp ứng tốt, tiêm tĩnh mạch thêm 1 liều 500 microgam/kg trong khoảng 1 phút và tăng tốc độ truyền duy trì lên thành 100 microgam/kg/phút trong 4 phút. Nếu cần thiết, tiếp tục lặp lại chu trình điều trị như vậy cho tới khi đạt được đáp ứng đầy đủ của người bệnh, mỗi lần tốc độ truyền duy trì tăng thêm 50 microgam/kg/phút cho tới khi đạt liều 200 microgam/kg/phút. Không khuyến cáo sử dụng liều trên 300 microgam/kg/phút.

Tứ chứng Fallot bẩm sinh: Trẻ sơ sinh: Khởi đầu tiêm tĩnh mạch 600 microgam/kg trong vòng 1 - 2 phút, nếu cần thiết, duy trì truyền tĩnh mạch 300 - 900 microgam/kg/phút.

Tương tác thuốc

Các thuốc tim mạch:

Sử dụng đồng thời esmolol và digoxin làm tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh 10 - 20%, digoxin không làm ảnh hưởng dược động học của esmolol. Phối hợp 2 thuốc trong điều trị loạn nhịp nhanh trên thất trong quá trình mổ tim có khả năng làm giảm nhịp tim tốt hơn dùng esmolol đơn độc.

Sử dụng đồng thời thuốc chẹn β-adrenergic tiêm tĩnh mạch và verapamil tiêm tĩnh mạch đã gây ra những phản ứng bất lợi nghiêm trọng như ngừng tim dẫn tới tử vong.

Không sử dụng esmolol ở bệnh nhân đang dùng các thuốc co mạch hoặc co cơ (inotropic) như dopamin, epinephrin, norepinephrin vì có nguy cơ ức chế co bóp cơ tim khi sức cản mạch toàn thân lớn.

Tần suất và mức độ phản ứng phản vệ tăng lên khi sử dụng thuốc ức chế thụ thể β-adrenergic; có thể có đáp ứng nghịch thường nếu xử lý bằng epinephrin. Trong trường hợp này, có thể dùng glucagon hoặc ipratropium.

Thuốc hủy catecholamin: Có thể cộng tác dụng khi sử dụng esmolol cùng với thuốc hủy catecholamin như reserpin. Cần thận trọng theo dõi tác dụng chậm nhịp tim hoặc giảm huyết áp quá mức.

Morphin: Dùng đồng thời, nồng độ esmolol trong máu ở trạng thái cân bằng tăng 50%. Do vậy cần thận trọng điều chỉnh lại liều esmolol.

Thuốc chẹn thần kinh cơ: Esmolol có thể kéo dài tới 60% tác dụng ức chế thần kinh cơ của sucinylcholin ở một số bệnh nhân, nhưng không ảnh hưởng đến thời gian khởi đầu tác dụng.

Nồng độ esmolol có thể tăng nhẹ khi dùng cùng warfarin, nên cần thận trọng điều chỉnh lại liều.

Độ ổn định và bảo quản

Esmolol hydrochlorid dạng tiêm, truyền trong bao bì kín, chưa mở được bảo quản ở nhiệt độ phòng (20 - 25 °C), tránh nơi quá nóng hoặc đóng băng.

Dung dịch esmolol hydroclorid pha chế ở nồng độ 10 mg/ml, ổn định ít nhất trong 24 giờ nếu để ở nhiệt độ 15 - 30 °C hoặc trong tủ lạnh trong các dung dịch sau: dextrose 5%; dextrose 5% và Ringer hoặc Ringer lactat; dextrose 5% và natri clorid 0,45 hoặc 0,9% ; Ringer lactat; natri clorid 0,45 hoặc 0,9%; dextrose 5% and kali clorid 40 mEq/lít.

Esmolol hydroclorid tương hợp về vật lý và hóa học với digoxin, dopamin hydroclorid, fentanyl citrat, lidocain hydroclorid, morphin sulfat, nitroglycerin, natri nitroprusiat, tuy nhiên tính tương hợp còn phụ thuộc vào một số yếu tố (nồng độ của thuốc, dung môi pha thuốc, pH của dung dịch, nhiệt độ). Chỉ được trộn lẫn esmolol hydroclorid với các thuốc tương hợp này sau khi đã pha loãng dung dịch tiêm tới nồng độ 10 mg/ml bằng một dung dịch truyền tĩnh mạch thích hợp.

Esmolol hydroclorid tương kị vật lý và/hoặc hóa học với diazepam, furosemid, natri bicarbonat, natri thiopental, warfarin. Không được trộn lẫn với các thuốc này.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngừng tim, hạ huyết áp, chậm nhịp có triệu chứng, blốc nhĩ thất nghiêm trọng, khiếm khuyết trong dẫn truyền tại tâm thất, giảm dẫn truyền, giảm co bóp cơ tim, suy tim cấp, sốc, co giật. Ở bệnh nhân nhạy cảm có thể xảy ra co thắt phế quản, hạ glucose huyết, phân ly điện cơ học, mất ý thức. Có thể dẫn tới tử vong hoặc tàn phế vĩnh viễn. Liều đã gây tử vong dao động rộng, từ 0,625 - 2,5 g (12,5 - 50 mg/kg). Thông thường, những người thoát chết là người có tuần hoàn chịu đựng được cho tới khi hết tác dụng của thuốc.

Xử trí: Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Ngừng thuốc ngay lập tức. Có thể dùng thuốc kháng cholinergic tiêm tĩnh mạch (ví dụ atropin sulfat) nếu bị chậm nhịp tim kèm triệu chứng. Glycosid trợ tim và/hoặc thuốc lợi tiểu có thể giải quyết tình trạng suy tim, truyền dịch hoặc thuốc tăng huyết áp được chỉ định trong trường hợp hạ huyết áp có triệu chứng. Glucagon tiêm tĩnh mạch được khuyến cáo cho ức chế cơ tim và hạ huyết áp gây ra do quá liều thuốc chẹn beta. Dùng thuốc tăng huyết áp hoặc thuốc hướng co cơ (dobutamin, dopamin, isoproterenol) để điều trị sốc do co bóp cơ tim không đủ. Sử dụng thuốc chủ vận β_2-adrenergic và/hoặc dẫn chất theophylin, hay ipratropium khi bệnh nhân bị co thắt phế quản. Một số trường hợp quá liều thuốc chẹn β-adrenergic cũng đã được xử trí bằng truyền calci và/hoặc truyền insulin cùng với glucose. Nếu dùng isoproterenol để điều trị sốc hoặc hạ huyết áp, cần hết sức thận trọng và tốt nhất là không dùng.

Thông tin qui chế

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

ESOMEPRAZOL

Tên chung quốc tế: Esomeprazole.

Mã ATC: A02BC05.

Loại thuốc: Thuốc ức chế bài tiết acid dạ dày thuộc nhóm ức chế bơm proton.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao tan trong ruột (dạng muối magnesi) 20 mg; 40 mg.

Nang (dạng muối magnesi) 20 mg; 40 mg chứa các hạt bao tan trong ruột.

Cốm pha hỗn dịch uống (dạng muối magnesi) gói 10 mg.

Bột đông khô (dạng muối natri), lọ 40 mg, kèm ống dung môi 5 ml hoặc 10 ml để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Esomeprazol là dạng đồng phân S của omeprazol, được dùng tương tự như omeprazol trong điều trị loét dạ dày - tá tràng, bệnh trào ngược dạ dày - thực quản và hội chứng Zollinger - Ellison.

Esomeprazol gắn với H^+/K^+-ATPase (còn gọi là bơm proton) ở tế bào thành của dạ dày, làm bất hoạt hệ thống enzym này, ngăn cản bước cuối cùng của sự bài tiết acid hydrocloric vào lòng dạ dày. Vì vậy esomeprazol có tác dụng ức chế dạ dày tiết lượng acid cơ bản và cả khi bị kích thích do bất kỳ tác nhân nào. Thuốc tác dụng mạnh, kéo dài.

Các thuốc ức chế bơm proton có tác dụng ức chế nhưng không tiệt

trừ được *Helicobacter pylori,* nên phải phối hợp với các kháng sinh (như amoxicilin, tetracyclin và clarithromycin) mới có thể tiệt trừ có hiệu quả vi khuẩn này.

Dược động học:

Esomeprazol hấp thu nhanh sau khi uống, đạt nồng độ cao nhất trong huyết tương sau 1 - 2 giờ. Sinh khả dụng của esomeprazol tăng lên theo liều dùng và khi dùng nhắc lại, đạt khoảng 68% khi dùng liều 20 mg và 89% khi dùng liều 40 mg. Thức ăn làm chậm và giảm hấp thu esomeprazol, nhưng không làm thay đổi có ý nghĩa tác dụng của thuốc đến độ acid trong dạ dày. Diện tích dưới đường cong (AUC) sau khi uống 1 liều duy nhất esomeprazol 40 mg vào bữa ăn so với lúc đói giảm từ 43% đến 53%. Do đó esomeprazol nên uống ít nhất 1 giờ trước bữa ăn. Khoảng 97% esomeprazol gắn vào protein huyết tương. Thuốc bị chuyển hóa chủ yếu ở gan nhờ hệ enzym cytochrom P_{450}, isoenzym CYP2C19 thành các chất chuyển hóa hydroxy và desmethyl không còn hoạt tính, phần còn lại được chuyển hóa qua isoenzym CYP3A4 thành esomeprazol sulfon. Khi dùng nhắc lại, chuyển hóa bước đầu qua gan và độ thanh thải của thuốc giảm, có thể do isoenzym CYP2C19 bị ức chế. Tuy nhiên, không có hiện tượng tích lũy thuốc khi dùng mỗi ngày 1 lần. Ở một số người vì thiếu CYP2C19 do di truyền (15 - 20% người châu Á) nên làm chuyển hóa esomeprazol bị chậm lại. Ở trạng thái ổn định, giá trị AUC ở người thiếu enzym CYP2C19 tăng khoảng 2 lần so với người có đủ enzym. Nửa đời trong huyết tương khoảng 1,3 giờ. Khoảng 80% liều uống được thải trừ dưới dạng các chất chuyển hóa không có hoạt tính trong nước tiểu, phần còn lại được thải trừ trong phân. Dưới 1% thuốc được thải trừ trong nước tiểu. Ở người suy gan nặng, giá trị AUC ở tình trạng ổn định cao hơn 2 - 3 lần so với người có chức năng gan bình thường, vì vậy có thể phải xem xét giảm liều esomeprazol ở những người bệnh này.

Chỉ định

Loét dạ dày - tá tràng.

Phòng và điều trị loét dạ dày - tá tràng do dùng thuốc chống viêm không steroid.

Phòng và điều trị loét do stress.

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản.

Hội chứng Zollinger - Ellison.

Xuất huyết do loét dạ dày - tá tràng nặng, sau khi điều trị bằng nội soi (để phòng xuất huyết tái phát).

Chống chỉ định

Quá mẫn với esomeprazol hoặc các thuốc ức chế bơm proton khác, hoặc quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Trước khi dùng thuốc ức chế bơm proton, phải loại trừ khả năng ung thư dạ dày vì thuốc có thể che lấp triệu chứng, làm chậm chẩn đoán ung thư.

Thận trọng khi dùng ở người bị bệnh gan, người mang thai hoặc cho con bú.

Dùng esomeprazol kéo dài có thể gây viêm teo dạ dày hoặc tăng nguy cơ nhiễm khuẩn (như viêm phổi mắc phải tại cộng đồng).

Có thể tăng nguy cơ tiêu chảy do *Clostridium difficile* khi dùng các thuốc ức chế bơm proton.

Khi dùng các thuốc ức chế bơm proton, đặc biệt khi dùng liều cao và kéo dài (≥ 1 năm), có thể làm tăng nguy cơ gãy xương chậu, xương cổ tay hoặc cột sống do loãng xương. Cơ chế của hiện tượng này chưa được giải thích, nhưng có thể do giảm hấp thu calci không hòa tan do tăng pH dạ dày. Khuyến cáo dùng liều thấp nhất có tác dụng trong thời gian ngắn nhất có thể, phù hợp với tình trạng lâm sàng. Những bệnh nhân có nguy cơ gãy xương do loãng xương nên dùng đủ calci và vitamin D, đánh giá tình trạng xương và quản lý theo hướng dẫn.

Hạ magnesi huyết (có hoặc không có triệu chứng) hiếm khi gặp ở người bệnh dùng thuốc ức chế bơm proton kéo dài (ít nhất 3 tháng hoặc trong hầu hết các trường hợp dùng kéo dài trên 1 năm).

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ khi dùng esomeprazol ở người mang thai. Trên động vật, chuột cống trắng uống esomeprazol liều 280 mg/kg/ngày (gấp 57 lần liều dùng trên người tính theo diện tích bề mặt cơ thể) và thỏ uống liều 86 mg/kg/ngày (gấp 35 lần liều dùng trên người tính theo diện tích bề mặt cơ thể) đã không thấy bằng chứng về suy giảm khả năng sinh sản hoặc độc đối với thai do esomeprazol. Tuy nhiên, chỉ sử dụng esomeprazol trong thời kỳ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết esomeprazol có bài tiết vào sữa hay không. Tuy nhiên, omeprazol được phân phối vào trong sữa của người.

Esomeprazol có khả năng gây ra các ADR ở trẻ bú mẹ, vì vậy phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, tùy theo tầm quan trọng của việc dùng thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, ban ngoài da.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, táo bón, đầy hơi, khô miệng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100.

Toàn thân: Mệt mỏi, mất ngủ, buồn ngủ, phát ban, ngứa, dị cảm.

Rối loạn thị giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Sốt, toát mồ hôi, phù ngoại biên, mẫn cảm với ánh sáng, rụng tóc, phản ứng quá mẫn (bao gồm mày đay, phù mạch, co thắt phế quản, sốc phản vệ).

TKTW: Kích động, trầm cảm, lú lẫn, ảo giác.

Hô hấp: nhiễm khuẩn hô hấp.

Huyết học: Giảm toàn thể huyết cầu, tăng bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Gan: Tăng enzym gan, viêm gan, vàng da, suy chức năng gan.

Tiêu hóa: Rối loạn vị giác, viêm miệng.

Chuyển hóa: Hạ magnesi huyết, hạ natri huyết, rối loạn chuyển hóa porphyrin

Cơ xương: Đau khớp, đau cơ, loãng xương, gãy xương.

Tiết niệu: Viêm thận kẽ.

Nội tiết: Chứng vú to ở nam.

Da: Ban bọng nước, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, viêm da.

Do làm giảm độ acid của dạ dày, các thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn ở đường tiêu hóa.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng thuốc khi có biểu hiện ADR nặng.

Liều lượng và cách dùng

Esomeprazol được dùng dưới dạng muối magnesi hoặc natri, nhưng liều được tính theo esomeprazol: 22,2 mg esomeprazol magnesi hoặc 21,3 mg esomeprazol natri tương đương với 20 mg esomeprazol.

Esomeprazol không ổn định trong môi trường acid, nên phải uống thuốc dưới dạng viên nén, nang hoặc cốm pha hỗn dịch uống chứa các hạt bao tan trong ruột để không bị phá hủy ở dạ dày và tăng sinh khả dụng.

Phải nuốt cả viên thuốc hoặc các hạt, không được nghiền nhỏ hoặc nhai. Tuy nhiên, nếu người bệnh khó nuốt, có thể mở viên nang, đổ từ từ các hạt thuốc bên trong nang vào một thìa canh nước đun sôi

để nguội hoặc nước táo, nước cam và nuốt ngay lập tức.
Uống thuốc ít nhất một giờ trước bữa ăn. Có thể dùng cùng thuốc kháng acid khi cần thiết để giảm đau.
Liều dùng cho người lớn:
Đường uống:
Điều trị loét dạ dày - tá tràng do nhiễm Helicobacter pylori: Esomeprazol là một thành phần trong phác đồ điều trị cùng với kháng sinh, ví dụ phác đồ 3 hoặc 4 thuốc (cùng với amoxicilin và clarithromycin hoặc clarithromycin, metronidazol và bismuth). Uống esomeprazol mỗi lần 20 mg, ngày 2 lần trong 7 ngày, hoặc mỗi ngày một lần 40 mg trong 10 ngày. Tùy tỷ lệ kháng thuốc ở từng địa phương để lựa chọn phác đồ phù hợp là 3 hoặc 4 thuốc phối hợp với nhau (amoxicilin, clarithromycin, metronidazol, tinidazol, tetracyclin, bismuth).
Điều trị loét dạ dày do dùng thuốc chống viêm không steroid hoặc dự phòng loét do stress: Uống mỗi ngày 20 mg trong 4 - 8 tuần. Dự phòng loét dạ dày ở những người có nguy cơ cao về biến chứng ở dạ dày - tá tràng, nhưng có yêu cầu phải tiếp tục điều trị bằng thuốc chống viêm không steroid: Uống mỗi ngày 20 mg hoặc 40 mg.
Điều trị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản nặng có viêm trợt thực quản: Uống mỗi ngày một lần 40 mg trong 4 tuần, có thể uống thêm 4 tuần nữa nếu cần. Hoặc cách khác, bắt đầu uống mỗi ngày 20 hoặc 40 mg trong 4 - 8 tuần, có thể uống thêm 4 - 8 tuần nữa nếu tổn thương chưa liền. Trường hợp nặng có thể tăng liều lên 80 mg/ngày chia 2 lần.
Điều trị duy trì sau khi đã khỏi viêm trợt thực quản hoặc để điều trị triệu chứng trong trường hợp không có viêm trợt thực quản: Uống mỗi ngày một lần 20 mg.
Điều trị hội chứng Zollinger - Ellison: Tùy theo từng cá thể và mức độ tăng tiết acid của dịch dạ dày, liều dùng mỗi ngày có thể cao hơn trong một số trường hợp, dùng một lần hoặc chia làm 2 lần trong ngày. Liều khởi đầu uống 40 mg, ngày 2 lần, sau đó điều chỉnh liều khi cần thiết. Đa số người bệnh có thể kiểm soát được bệnh ở liều 80 - 160 mg mỗi ngày, mặc dù có trường hợp đã phải dùng đến 240 mg mỗi ngày. Các liều lớn hơn 80 mg/ngày phải chia làm 2 lần.
Đường tiêm:
Esomeprazol tiêm (dạng muối natri): Liều tiêm tương tự liều uống, dùng đường tĩnh mạch trong bệnh trào ngược dạ dày - thực quản và loét do dùng thuốc chống viêm không steroid. Tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất trong 3 phút hoặc truyền tĩnh mạch trong 10 - 30 phút. Phòng ngừa xuất huyết tái phát trong loét dạ dày - tá tràng sau khi được điều trị bằng nội soi: Truyền tĩnh mạch 80 mg esomeprazol trong 30 phút, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 8 mg/giờ trong 72 giờ. Sau đó dùng đường uống, mỗi ngày một lần 40 mg trong 4 tuần.
Liều dùng cho trẻ em:
Esomeprazol dùng đường uống cho trẻ em để điều trị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản và viêm thực quản trợt xước.
Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản: Trẻ em 1 - 11 tuổi và trọng lượng ≥ 10 kg: Uống mỗi ngày một lần 10 mg, trong 8 tuần.
Viêm thực quản trợt xước, liều dùng dựa theo trọng lượng cơ thể và dùng mỗi ngày một lần trong 8 tuần:
Từ 10 tới 20 kg: 10 mg
≥ 20 kg: 10 hoặc 20 mg
Trẻ em ≥ 12 tuổi có thể dùng liều như người lớn.
Độ an toàn và hiệu quả của esomeprazol dùng đường uống để điều trị ngắn hạn bệnh trào ngược dạ dày - thực quản ở trẻ dưới 1 tuổi hoặc dùng trong các trường hợp khác chưa được xác lập.
Độ an toàn và hiệu quả của esomeprazol dùng đường tĩnh mạch ở trẻ em chưa được xác lập.
Người suy gan: Không cần phải giảm liều ở người suy gan nhẹ và trung bình. Suy gan nặng có thể cân nhắc dùng 20 mg một ngày, cả đường uống hoặc đường tĩnh mạch ở người ≥ 18 tuổi. Riêng khi dùng để phòng ngừa xuất huyết tái phát trong loét dạ dày - tá tràng sau khi được điều trị bằng nội soi ở người suy gan nặng: Lúc đầu truyền tĩnh mạch 80 mg esomeprazol trong 30 phút, sau đó có thể truyền tĩnh mạch liên tục 4 mg/giờ trong 72 giờ.
Liều uống tối đa mỗi ngày của esomeprazol là 20 mg ở người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi và 10 mg ở trẻ 1 - 11 tuổi.
Người suy thận: Không cần phải giảm liều ở người suy thận nhưng thận trọng ở người suy thận nặng vì kinh nghiệm sử dụng ở những bệnh nhân này còn hạn chế.
Người cao tuổi: Không cần phải giảm liều ở người cao tuổi.

Tương tác thuốc
Do ức chế bài tiết acid, esomeprazol làm tăng pH dạ dày, ảnh hưởng đến sinh khả dụng của các thuốc hấp thu phụ thuộc pH: ketoconazol, muối sắt, digoxin.
Esomeprazol tương tác dược động học với các thuốc chuyển hóa bởi hệ enzym cytochrom P_{450}, isoenzym CYP2C19 ở gan. Dùng đồng thời esomeprazol với cilostazol làm tăng nồng độ cilostazol và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó, xem xét giảm liều cilostazol.
Dùng đồng thời esomeprazol với voriconazol có thể làm tăng tiếp xúc với esomeprazol hơn gấp 2 lần, xem xét ở những bệnh nhân dùng liều cao esomeprazol (240 mg/ngày) như khi điều trị hội chứng Zollinger - Ellison.
Dùng esomeprazol với các thuốc gây cảm ứng CYP2C19 và CYP3A4 như rifampin làm giảm nồng độ esomeprazol, tránh dùng đồng thời.
Có thể tăng nguy cơ hạ magnesi huyết khi dùng esomeprazol cùng các thuốc cũng gây hạ magnesi huyết như thuốc lợi tiểu thiazid hoặc lợi tiểu quai. Kiểm tra nồng độ magnesi trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế bơm proton và định kỳ sau đó.
Atazanavir: Có thể làm thay đổi sự hấp thu khi uống atazanavir, làm giảm nồng độ thuốc này trong huyết tương, có thể làm giảm tác dụng kháng virus. Không nên dùng đồng thời thuốc ức chế bơm proton và atazanavir.
Clopidogrel: Dùng cùng thuốc ức chế bơm proton làm giảm nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel, làm giảm tác dụng kháng tiểu cầu.
Digoxin: Hạ magnesi huyết do dùng kéo dài thuốc ức chế bơm proton làm cơ tim tăng nhạy cảm với digoxin, có thể làm tăng nguy cơ độc với tim của digoxin. Ở người bệnh đang dùng digoxin, kiểm tra nồng độ magnesi trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế bơm proton và định kỳ sau đó.
Sucralfat: Ức chế hấp thu và làm giảm sinh khả dụng của thuốc ức chế bơm proton. Dùng các thuốc ức chế bơm proton ít nhất 30 phút trước khi dùng sucralfat.
Tacrolimus: Tăng nồng độ trong huyết thanh của tacrolimus.
Warfarin: Tăng INR và thời gian prothrombin khi dùng warfarin đồng thời với thuốc ức chế bơm proton, có thể gây chảy máu bất thường và tử vong. Theo dõi INR và thời gian prothrombin khi dùng đồng thời esomeprazol và warfarin.
Dùng đồng thời esomeprazol và clarithromycin làm tăng nồng độ esomeprazol và 14-hydroxyclarithromycin trong máu.
Dùng đồng thời esomeprazol và diazepam làm giảm chuyển hóa diazepam và tăng nồng độ diazepam trong huyết tương.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở 25 °C (cho phép từ 15 - 30 °C), đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng.
Dung dịch đã pha để ở nhiệt độ phòng (tối đa tới 30 °C) trong nhiều nhất 12 giờ.
Pha trộn: Để ở nhiệt độ phòng (tối đa tới 30 °C) trong nhiều nhất 6

giờ (trong 50 ml dung dịch dextrose 5%) hoặc 12 giờ (trong 50 ml dung dịch Ringer lactat hoặc natri clorid 0,9%).

Quá liều và xử trí

Chưa có báo cáo về quá liều esomeprazol ở người.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho esomeprazol. Chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Thẩm tách máu không có tác dụng tăng thải trừ thuốc vì thuốc gắn nhiều vào protein.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Ameprazol; Anserol; Binexsum 40; Clarimom; Colaezol; Dazunim; Emerazol; Esalep; Esapbe; Esocon; Esofirst; Esomarksans; Esomir; Esomy; Esonix; Esoxium caps; Esoxium inj; Espoan; Gasgood; Geopraz; Jacky 20; Leninrazol; Mepilori; Mufmix; Nexium; Orientmax; Pramebig; Prasocare; Prasogem 40; Prazogood; Raciper; Ritozol; Ronaeso; Ronasdo; Softprazol; Somelux; Stomagold; Topenti; Ulemac-40; Ulsek-40; Vespratab; Yesom-20.

ESTRADIOL

Tên chung quốc tế: Estradiol.

Mã ATC: G03CA03.

Loại thuốc: Hormon estrogen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên estradiol dạng siêu mịn: 0,5 mg, 1,0 mg, 2,0 mg.

Viên ethinyl estradiol: 0,02 mg, 0,05 mg, 0,5 mg.

Kem bôi âm đạo (estradiol): 0,01%

Vòng âm đạo (estradiol): 2 mg.

Miếng dán SR (estradiol): 37,5 microgam/ngày, 50 microgam/ngày, 75 microgam/ngày, 100 microgam/ngày.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Estradiol là estrogen có tác dụng mạnh nhất có trong tự nhiên và là estrogen chủ yếu ở tuổi sinh đẻ. Estradiol có tác dụng mạnh hơn so với estron và estriol. Estradiol và các estrogen khác có vai trò quan trọng đối với sự phát triển và duy trì bộ máy sinh sản và những đặc tính sinh dục phụ của nữ. Estrogen tác động trực tiếp làm tử cung, vòi trứng và âm đạo phát triển. Cùng với các hormon khác như hormon tạo hoàng thể (LH), hormon kích thích nang trứng (FSH) và progesteron, estradiol làm tuyến vú phát triển cả phần ống dẫn, phần chất đệm và lớp mỡ. Estradiol cùng với các hormon khác, đặc biệt với progesteron, có liên quan mật thiết đến quá trình thai nghén. Các hormon trên ảnh hưởng đến sự giải phóng các gonadotrophin tuyến yên và tham gia vào quá trình định hình và duy trì cấu trúc bè của xương, duy trì sự tăng sản của tế bào biểu mô, duy trì trương lực và tính đàn hồi của bộ phận sinh dục - tiết niệu cùng những thay đổi ở đầu xương dài, làm tuổi dậy thì có đợt tăng trưởng mạnh và kết thúc với nhiễm sắc tố ở núm vú và âm hộ. Ở nhiều phụ nữ mãn kinh, ngừng tiết estradiol làm mất cân bằng vận mạch và điều tiết thân nhiệt gây nên các triệu chứng "bốc hỏa", kèm theo rối loạn giấc ngủ, ra mồ hôi quá nhiều và hiện tượng teo dần bộ máy sinh dục - tiết niệu. Liệu pháp thay thế estradiol làm giảm nhẹ nhiều triệu chứng trên do thiếu hụt estradiol ở phụ nữ mãn kinh. Ở phần lớn phụ nữ mãn kinh, sự tiêu xương tăng dần do thiếu hụt estradiol gây nên bệnh loãng xương. Kết quả là xương trở nên thưa, yếu, dễ bị gãy đặc biệt là gãy đốt sống, gãy xương hông và xương cổ tay. Loãng xương là chỉ định quan trọng và có kết quả rõ rệt của estradiol. Cơ chế tác dụng chủ yếu là estrogen làm giảm sự tiêu xương. Estrogen được dùng như thuốc bổ sung trong phòng loãng xương chứ không thể khôi phục lại phần xương đã bị tiêu.

Dạng thuốc phối hợp estrogen - progestin có tác dụng tránh thai chủ yếu do ức chế hệ thống dưới đồi - tuyến yên dẫn đến ngăn ngừa rụng trứng: Estrogen ức chế tiết hormon kích thích nang trứng (FSH) dẫn đến ngăn chặn sự phát triển của nang trứng và hiện tượng rụng trứng không xảy ra, progestin ức chế hiện tượng tăng hormon tạo hoàng thể (LH) trước giai đoạn rụng trứng. Dùng lâu dài, dạng thuốc phối hợp này dẫn đến ức chế tiết FSH và LH của tuyến yên.

Estrogen cũng còn được dùng để điều trị viêm âm đạo và viêm niệu đạo thể teo do thiếu hụt estrogen. Ở tuổi mãn kinh, do lượng estrogen giảm nên đường sinh dục tiết niệu dưới bị teo, các mô âm đạo co lại, thành âm đạo trở nên mỏng và khô, những nếp gấp biến mất. Độ pH tăng làm vi khuẩn dễ phát triển. Ở tuổi già thường kèm theo nhiễm khuẩn mạn tính các bộ phận bị teo và gây nên tiểu tiện khó khăn, đau đớn khi giao hợp. Giải quyết những thay đổi này bằng cách điều trị toàn thân hoặc dùng kem bôi âm đạo có chứa estrogen (xơ teo âm hộ và ngứa một phần do thiếu hụt estrogen cũng được giải quyết bằng liệu pháp estrogen).

Nguy cơ và lợi ích của sử dụng estrogen:

Ung thư tử cung: Điều quan tâm lớn nhất trong việc dùng estrogen là khả năng phát triển ung thư. Bất luận dùng thuốc bằng đường nào, estrogen với liều lượng cần để giảm nhẹ những triệu chứng mãn kinh và phòng ngừa loãng xương thì đồng thời cũng kích thích mạnh mẽ sự phân bào và tăng sản của nội mạc tử cung. Liệu pháp dùng estrogen đơn độc làm gia tăng tỷ lệ xuất hiện quá sản nội mạc tử cung và nguy cơ carcinom nội mạc tử cung. Dùng progestin đồng thời với liệu pháp estrogen có thể giảm được nguy cơ gia tăng ung thư cổ tử cung do dùng estrogen gây nên.

Trong mỗi chu kỳ của liệu pháp estrogen, liên tục thêm progestin trong vòng 12 ngày sẽ phòng ngừa được sự kích thích quá mức nội mạc tử cung, hiện tượng này thường xảy ra khi dùng estrogen đơn độc, và làm biến đổi nội mạc ở giai đoạn tăng sản do estrogen gây nên, chuyển sang nội mạc ở giai đoạn bài tiết. Điều này làm giảm đáng kể tỷ lệ quá sản nội mạc tử cung gây xuất huyết bất thường và dẫn tới ung thư nội mạc tử cung.

Ung thư vú: Hiện nay có bằng chứng cho thấy có nguy cơ tăng nhẹ tỷ lệ ung thư vú ở phụ nữ mãn kinh dùng liệu pháp estrogen thay thế dài ngày. Do đó, trước khi dùng estrogen điều trị dài ngày, quá 5 năm, cần đánh giá cẩn thận về nguy cơ và lợi ích của liệu pháp. Nhưng một số công trình nghiên cứu khác lại cho rằng không có sự liên quan giữa liều thường dùng trong liệu pháp thay thế estrogen với ung thư vú.

Nguy cơ về bệnh huyết khối tắc mạch: Một số công trình nghiên cứu cho thấy ở những phụ nữ dùng liệu pháp thay thế estrogen có hiện tượng tăng đông máu, chủ yếu liên quan đến giảm hoạt độ kháng thrombin. Tác dụng này phụ thuộc vào liều lượng và thời gian sử dụng estrogen, và thường ít hơn so với khi dùng các thuốc tránh thai loại uống. Dùng estradiol với liều lớn hơn làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim, tắc nghẽn mạch phổi và viêm tĩnh mạch huyết khối.

Lợi ích trên tim mạch: Một số nghiên cứu cho thấy sử dụng liệu pháp estrogen (có hoặc không kèm progestin) đều làm giảm nguy cơ tim mạch. Đặc biệt là nhồi máu cơ tim, ở phụ nữ tuổi mãn kinh bị mắc bệnh đái tháo đường typ 2. Các số liệu cho thấy nguy cơ mắc giảm khoảng 50% ở phụ nữ điều trị với estrogen. Điều này hiện nay được công nhận là một lợi ích vô cùng quan trọng của liệu pháp thay thế hormon ở tuổi mãn kinh. Tuy cơ chế tác dụng bảo vệ tim mạch chưa được xác định hoàn toàn, người ta vẫn cho rằng tác

dụng có lợi đối với lipoprotein huyết tương của các estrogen đóng một vai trò chủ yếu, lượng lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) tăng, và lượng lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) giảm khi sử dụng estrogen. Tác động trực tiếp lên mạch vành cũng có liên quan đến cơ chế tác dụng của thuốc. Một vài nghiên cứu khác cũng chứng minh với liều 0,625 mg/ngày liệu pháp còn có tác dụng làm giảm mức insulin và glucose huyết tương lúc đói.

Dược động học

Estrogen và các ester đưa vào cơ thể được xử lý giống các hormon nội sinh. Estradiol được hấp thu tốt qua da, niêm mạc và đường tiêu hóa. Thuốc được phân bố rộng rãi trong cơ thể và có nồng độ cao ở các cơ quan đích của hormon sinh dục. Trong máu khoảng 60% estradiol kết hợp với albumin, 38% kết hợp với globulin liên kết hormon sinh dục và 2% ở dạng tự do. Estradiol chuyển hóa nhiều ở gan, chủ yếu chuyển thành estron, estriol và các dạng liên hợp glucuronid hoặc sulfat. Estrogen cũng có quá trình tái tuần hoàn ruột - gan thông qua liên hợp với sulfat và glucuronid ở gan, bài tiết các chất liên hợp ở mật vào ruột rồi thủy phân ở ruột và tiếp theo là tái hấp thu vào máu.

Vi khuẩn đường tiêu hóa sản xuất enzym thủy phân các dạng liên hợp estrogen đã được bài tiết vào đường tiêu hóa, sự thủy phân này dẫn đến hình thành tuần hoàn ruột - gan của dạng thuốc có hoạt tính dược lý. Các thuốc chống nhiễm khuẩn bằng cách phá vỡ hệ vi khuẩn đường ruột có thể làm giảm hoặc triệt tiêu tuần hoàn ruột - gan của estrogen và do đó làm giảm nồng độ estrogen trong máu. Cũng như các estrogen khác, estradiol chủ yếu được bài tiết theo nước tiểu và một lượng nhỏ theo phân, dưới 1% được bài tiết nguyên dạng trong nước tiểu và 50 - 80% bài tiết dưới dạng liên hợp.

Các estrogen tự nhiên, estriol và estron tác dụng kém estradiol, còn chất bán tổng hợp ethinyl estradiol có tác dụng qua đường uống, mạnh gấp 200 lần estradiol. Estradiol valerat và cypionat, sau khi được tiêm bắp, bị thủy phân chậm thành estradiol và acid tự do trong vài tuần.

Chỉ định

Hội chứng tiền mãn kinh và mãn kinh gồm các triệu chứng vận mạch như bốc hỏa, ra mồ hôi quá nhiều, teo dần đường sinh dục - tiết niệu.

Liệu pháp bổ sung trong phòng ngừa loãng xương tuổi mãn kinh.

Liệu pháp thay thế sinh lý trong các trường hợp thiểu loạn sản buồng trứng (hội chứng Turner) và mãn kinh sớm.

Mất 2 buồng trứng.

Thuốc tránh thai đường uống, trong trường hợp này dùng phối hợp estradiol với progestin.

Chống chỉ định

Xác định hoặc nghi ngờ ung thư vú, ung thư cổ tử cung hoặc các ung thư phụ khoa khác.

Viêm tắc tĩnh mạch thể hoạt động hoặc tiền sử có bệnh huyết khối tắc mạch.

Có tiền sử gia đình về ung thư phụ khoa.

Chảy máu bất thường đường sinh dục chưa rõ nguyên nhân.

Bệnh gan, thận hoặc tim nặng.

Thận trọng

Do estrogen có thể gây ứ dịch nên có thể làm bệnh trầm trọng thêm trong các trường hợp ứ dịch (như hen suyễn, động kinh, đau nửa đầu, bệnh tim hoặc thận). Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận trong khi dùng estrogen.

Cần sử dụng thận trọng estrogen đối với người bệnh tăng huyết áp và bệnh nhân có tăng calci huyết.

Thời kỳ mang thai

Estradiol không có hiệu quả với bất cứ mục đích nào trong thời kỳ mang thai, sử dụng thuốc có thể gây tác hại nghiêm trọng cho thai nhi. Không dùng estrogen cho phụ nữ trong suốt thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Không được dùng estradiol trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của estradiol có liên quan đến tác dụng kiểu estrogen và tác dụng đối với chuyển hóa chung của thuốc, gồm có ứ nước kèm theo phù, tăng cân, vú to và đau khi ấn, xuất huyết âm đạo, thay đổi ham muốn tình dục, nhức đầu, đau nhức nửa đầu, hoa mắt, thay đổi chức năng gan, vàng da, sỏi mật, giảm dung nạp glucose. Estrogen cũng gây buồn nôn, nôn, và các rối loạn đường tiêu hóa khác phụ thuộc vào liều dùng. Thuốc cũng gây phản ứng về da như da đồi mồi, phát ban và mày đay. Ban đỏ nút và ban đỏ đa dạng cũng đã xảy ra.

Đôi khi xảy ra tăng calci huyết, đặc biệt khi dùng estradiol trong ung thư ác tính di căn. Estradiol dùng với liều cao có thể làm tăng nguy cơ bệnh huyết khối tắc nghẽn mạch và tăng huyết áp.

Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nhất trong liệu pháp estradiol là nguy cơ ung thư nội mạc tử cung.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu, nhức nửa đầu.

Sinh dục tiết niệu: Chảy máu, vú đau khi ấn. Hệ thần kinh trung ương: Trầm cảm.

Da: Ban đỏ và kích ứng ở vùng bôi, dán thuốc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Ứ nước, phù.

Tiêu hóa: Buồn nôn, co cơ bụng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Chóng mặt hoa mắt, phản ứng dạng phản vệ, mày đay.

Tuần hoàn: Viêm tắc tĩnh mạch, tăng huyết áp.

Da: Viêm da dị ứng do tiếp xúc, ngứa toàn thân và phát ban.

Gan, mật: Rối loạn chức năng gan, vàng da ứ mật, sỏi túi mật.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đã có thông báo estrogen làm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ mãn kinh. Dùng thêm progestogen đồng thời với liệu pháp thay thế estrogen, có thể phòng ngừa được nguy cơ gia tăng ung thư nội mạc tử cung.

Cũng có thông báo ung thư vú xuất hiện nhiều hơn ở phụ nữ đã dùng estrogen trong một thời gian dài, do đó cần kiểm tra đều đặn tuyến vú đối với phụ nữ dùng dài ngày liệu pháp estrogen.

Giống như bất cứ liệu pháp hormon sinh dục nào, estradiol chỉ được chỉ định sau khi đã tiến hành kiểm tra nội khoa và phụ khoa để loại trừ ung thư cổ tử cung, nội mạc tử cung và tuyến vú. Trong trường hợp điều trị dài ngày bằng estrogen, cần kiểm tra đều đặn (6 hoặc 12 tháng một lần) nội khoa chung và phụ khoa, kể cả kiểm tra tình trạng nội mạc tử cung.

Buồn nôn và nôn là phản ứng đầu tiên của liệu pháp estrogen ở một số phụ nữ. Những phản ứng này thường biến mất theo thời gian và có thể giảm thiểu bằng cách dùng estrogen sau bữa ăn hoặc trước khi đi ngủ.

Ngừng điều trị ngay khi thấy xuất hiện các triệu chứng sau đây: Nhức đầu nặng, tăng huyết áp, tai biến tim mạch và huyết khối tắc mạch, bệnh tuyến vú lành hoặc ác tính, các khối u tử cung và rối loạn thị giác.

Bệnh nhân bị đái đường hoặc có tiền sử glucose huyết cao lúc mang thai cần được theo dõi glucose huyết định kỳ khi dùng estrogen.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Estradiol có thể uống, đặt vào âm đạo và qua da (miếng dán). Để giảm thiểu tác dụng phụ, phải dùng liều thấp nhất có thể được. Khi có chỉ định liệu pháp estrogen ngắn ngày (thí dụ điều trị triệu chứng "bốc hỏa" do mãn kinh) phải ngừng điều trị càng sớm càng tốt; phải giảm liều hoặc ngừng thuốc trong khoảng 3 - 6 tháng.

Liệu pháp estrogen thường chỉ định theo chu kỳ. Khi uống, estrogen thường cho ngày 1 lần, trong 3 tuần, tiếp theo 1 tuần không dùng thuốc, và sau đó, phác đồ được lặp lại nếu cần. Khi dùng thuốc qua da, miếng dán được đặt 1 lần hoặc 2 lần/tuần trong 3 tuần, tiếp theo 1 tuần không dùng thuốc, và sau đó điều trị được lặp lại nếu cần. Phải thêm một progestin vào liệu pháp estrogen đối với người còn tử cung (trong 7 ngày hoặc hơn trong chu trình dùng estrogen).

Trong trường hợp dùng miếng dán, thuốc từ miếng dán được hấp thu thẳng vào hệ tuần hoàn nên tránh được tác dụng "bước 1" ở gan (kích thích gan sản xuất các protein, trong đó có các yếu tố đông máu). Do đó, việc nên dùng thuốc uống hoặc dùng miếng dán phụ thuộc vào từng bệnh nhân.

Liều lượng:

Triệu chứng "bốc hỏa" do mãn kinh, viêm âm đạo teo, liệu pháp thay thế trong giảm năng tuyến sinh dục nữ, cắt bỏ buồng trứng, hoặc suy buồng trứng tiên phát:

Uống: Liều thông thường 1 - 2 mg/ngày, theo phác đồ chu kỳ. Điều chỉnh liều về sau tùy theo đáp ứng của người bệnh, dùng liều duy trì thấp nhất.

Hoặc: miếng dán 0,05 mg/24 giờ, mỗi tuần 2 lần trong phác đồ chu kỳ. Liều sau này phải điều chỉnh tùy theo đáp ứng của người bệnh. Dùng liều duy trì thấp nhất có thể được. Ở nữ cắt bỏ tử cung, miếng dán (0,05 mg/24 giờ) có thể dán 2 lần/tuần, trong phác đồ dùng liên tục.

Hoặc: Bôi kem estradiol 0,01% vào âm đạo để điều trị ngắn ngày viêm âm đạo teo: 2 - 4 g kem estradiol, ngày 1 lần, trong 1 - 2 tuần, sau đó giảm dần liều xuống còn một nửa trong thời gian tương tự. Liều duy trì là 1 g, mỗi tuần bôi 1 - 3 lần trong 1 phác đồ chu kỳ, sau khi niêm mạc âm đạo đã hồi phục.

Dự phòng loãng xương:

Uống 0,5 mg mỗi ngày, hoặc qua da với liều thông thường 0,05 mg/24 giờ, dán 2 lần/tuần trong phác đồ chu kỳ, đối với nữ còn tử cung. Ở nữ đã bị cắt bỏ tử cung: 0,05 mg/24 giờ, dán 2 lần/tuần, trong phác đồ dùng liên tục.

Với người bệnh đang dùng estrogen uống, muốn chuyển sang dùng miếng dán thì có thể bắt đầu dùng miếng dán 1 tuần sau khi ngừng uống hoặc sớm hơn, nếu các triệu chứng trở lại trước khi hết tuần.

Tương tác thuốc

Estrogen có thể làm giảm hiệu lực của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Estrogen có thể làm tăng tác dụng của các corticosteroid do kéo dài nửa đời của corticosteroid. Barbiturat, rifamycin và các thuốc gây cảm ứng enzym khác có thể làm giảm nồng độ estrogen trong cơ thể.

Có thể dùng ciclosporin với estrogen nhưng phải thận trọng vì estrogen có thể làm tăng nồng độ của ciclosporin, creatinin và transaminase trong máu. Hiện tượng này là do đào thải ciclosporin ở gan giảm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 ºC, tránh ẩm.

Quá liều và xử trí

Estradiol dùng quá liều có thể gây cảm giác khó chịu ở vú, chảy máu đường sinh dục, ứ dịch, buồn nôn và nôn. Cần giảm liều estradiol.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Cyclo-Progynova; Etradio; Ginoderm Gel; Oestrogel; Ovadiol; Progynova; Valiera.

ESTRAMUSTIN PHOSPHAT

Tên chung quốc tế: Estramustine phosphate, Estramustine sodium phosphate.

Mã ATC: L01XX11.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 140 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Estramustin phosphat là một phân tử kết hợp estradiol và mù tạc nitơ (nornitrogen mustard) bằng một liên kết carbamat. Phân tử được phosphoryl hóa để dễ tan trong nước. Thuốc có tác dụng estrogen kém estradiol và tác dụng chống ung thư kém các thuốc alkyl hóa.

Cơ chế tác dụng của estramustin chưa thật rõ ràng. Thuốc hình như không tác dụng bằng cơ chế estrogen hoặc alkyl hóa độc tế bào. Dữ liệu *in vitro* cho thấy estramustin thể hiện phần lớn tác dụng độc tế bào mà không tách ra thành các chất cấu thành của nó. Có bằng chứng là estramustin và chất chuyển hóa oxy hóa của nó (estromustin) gắn vào β-tubulin và protein của vi ống làm hóa giải vi ống và gây ra tác dụng chống phân bào, đặc hiệu với mô tuyến tiền liệt, nên được dùng điều trị ung thư tuyến tiền liệt thể tiến triển hoặc di căn.

Dược động học

Estramustin phosphat được hấp thu 75% sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được sau khoảng 2 - 3 giờ. Estramustin phosphat bị khử phosphoryl nhanh chóng, hoàn toàn và tạo thành các chất chuyển hóa độc đối với tế bào là estramustin và estromustin. Nửa đời trong huyết tương của những chất chuyển hóa này khoảng 10 - 20 giờ, sau đó estramustin và estromustin được chuyển hóa thành estradiol và oestron trước khi bài xuất. Estramustin có thể tích phân bố tương đối nhỏ và tập trung ở mô tuyến tiền liệt. Estramustin được thải trừ qua phân cả dạng chưa chuyển hóa (2,9 - 4,8%) và dạng chuyển hóa.

Điều trị bằng estramustin phosphat kéo dài làm tăng nồng độ estradiol toàn phần trong huyết tương rồi giảm xuống trong phạm vi tương tự như các mức estradiol cao gặp trong các người bệnh ung thư tuyến tiền liệt được chữa bằng liệu pháp estradiol thông thường.

Ở người bệnh điều trị bằng estramustin phosphat hoặc estradiol, các tác dụng estrogen (chứng minh bằng những biến đổi về hàm lượng hormon steroid và hormon tuyến yên lưu chuyển trong máu) đều tương tự như nhau.

Kiểu chuyển hóa trong nước tiểu của cấu tử estradiol trong estramutin phosphat và của bản thân estradiol cũng rất giống nhau mặc dù các chất chuyển hóa xuất xứ từ estramustin phosphat bài xuất với tốc độ chậm hơn.

Chỉ định

Điều trị ung thư tuyến tiền liệt thể tiến triển hoặc đã di căn.

Chống chỉ định

Quá mẫn với estramustin, estradiol hoặc mù tạc nitơ.

Viêm tĩnh mạch huyết khối hoặc bệnh huyết khối tắc mạch hoạt động.

Viêm gan ứ mật.

Loét dạ dày và bệnh gan hoặc tim nặng.

Thận trọng

Cần dùng estramustin phosphat thận trọng ở người bệnh có tiền sử viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối hoặc huyết khối tắc mạch, đặc biệt là nếu những bệnh này liên quan đến liệu pháp estrogen. Ứ nước, hoặc kịch phát hay khởi động suy tim sung huyết hoặc phù ngoại vi đã xảy ra trong nhiều thử nghiệm lâm sàng.

Nhiều trong số tác dụng phụ của estramustin phosphat có bản chất do estrogen và thầy thuốc phải cảnh giác với khả năng thay đổi dung nạp glucose và thay đổi chuyển hóa calci và phospho.

Đã xảy ra những bất thường về enzym gan và bilirubin, nhưng ít khi nặng tới mức phải ngừng điều trị. Trong khi điều trị phải xét nghiệm enzym gan và bilirubin máu theo từng khoảng thời gian thích hợp.

Phải định kỳ thăm dò chức năng gan và công thức máu.

Thời kỳ mang thai

Estramustin phosphat được chỉ định để dùng cho nam giới. Tuy nhiên, cần nhớ rằng đó là một tác nhân độc với tế bào. Dùng cho người mang thai có thể gây tác dụng có hại cho thai.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng không mong muốn phổ biến nhất là về tiêu hóa (buồn nôn và ỉa chảy) và do estrogen (ứ nước và biến đổi ở vú).

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy (13%), buồn nôn (16%), khó chịu dạ dày ruột (12%).

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm tình dục, nhạy cảm đau ở vú (71%), to vú (75%).

Hô hấp: Khó thở (12%).

Gan: Tăng LDH (2 - 33%), tăng AST (2 - 33%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Nhồi máu cơ tim, tai nạn về mạch máu não, đau ngực, bốc hỏa.

TKTW: Mất ngủ, ngủ lịm, dễ cáu, lo âu, đau đầu.

Da liễu: thâm tím, rụng lông, mẩn ngứa, phát ban, khô da, tróc da.

Tiêu hóa: Chán ăn, đầy hơi, rát họng, chảy máu dạ dày, khát nước, nôn.

Huyết học: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Gan: Tăng bilurubin.

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch huyết khối.

Thần kinh - cơ và xương: Chuột rút cẳng chân.

Mắt: chảy nước mắt.

Hô hấp: Nghẽn mạch phổi, khó chịu đường hô hấp trên.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Ngừng tim, thiếu máu não cục bộ, nhồi máu cơ tim, tăng huyết áp huyết khối tĩnh mạch, suy tim sung huyết, phù mạch.

Thần kinh trung ương: Trầm cảm.

Da: Biến đổi sắc tố.

Nội tiết và chuyển hóa: Rối loạn chuyển hóa xương, nguy cơ rối loạn chuyển hóa calci và phospho.

Tai: Ù tai.

Khác: Mồ hôi đêm, các phản ứng dị ứng, thiếu máu, viêm họng, phù mạch, liệt dương, yếu cơ, hạ tiểu cầu, giảm dung nạp glucose.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng hàng ngày được khuyến cáo là 14 mg cho một kg cân nặng (nghĩa là một viên nang 140 mg cho 10 kg cân nặng) chia làm 3 hoặc 4 lần. Không dùng tổng cộng quá 9 nang mỗi ngày.

Người bệnh phải được hướng dẫn để uống estramustin ít nhất một giờ trước hoặc hai giờ sau bữa ăn. Phải nuốt estramustin với nước. Sữa, sản phẩm sữa và các thực phẩm hoặc các thuốc chứa nhiều calci (kể cả thuốc kháng acid chứa calci) không được uống đồng thời với estramustin.

Người bệnh nên được điều trị từ 30 đến 90 ngày trước khi thầy thuốc xác định có nên tiếp tục điều trị nữa không. Phải tiếp tục điều trị chừng nào mà còn có đáp ứng có lợi. Một số người bệnh đã được điều trị duy trì trong hơn 3 năm với liều trong khoảng 10 đến 16 mg/kg/mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Các thuốc chứa calci hoặc các chất bổ sung calci: Calci liên kết với estramustin trong đường tiêu hóa, tạo thành một muối phosphat calci không tan và không được hấp thu, nên tránh dùng đồng thời.

Corticosteroid, glucocorticoid: Dùng đồng thời với estrogen có thể làm thay đổi chuyển hóa và liên kết protein của glucocorticoid, dẫn đến giảm thanh thải, tăng nửa đời thải trừ, nên tăng tác dụng điều trị và độc tính của glucocorticoid; có thể cần phải điều chỉnh liều glucocorticoid trong và sau khi dùng đồng thời.

Corticotropin (điều trị dài ngày): Dùng đồng thời với estrogen có thể làm tăng tác dụng chống viêm của cortisol nội sinh (bài tiết cortisol nội sinh ở tuyến thượng thận tăng do corticotropin).

Các thuốc độc với gan: Dùng đồng thời những thuốc này với estrogen có thể làm tăng nguy cơ độc với gan.

Thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE): Khi dùng phối hợp với estramustin có thể xảy ra (tuy hiếm) phản ứng quá mẫn kể cả phù mạch.

Vắc xin virus chết: Vì cơ chế phòng vệ bình thường có thể bị ức chế bởi liệu pháp estramustin, đáp ứng sinh kháng thể của người bệnh với vắc xin có thể giảm. Khoảng cách giữa ngừng các thuốc gây giảm miễn dịch và hồi phục khả năng đáp ứng của người bệnh với vắc xin phụ thuộc vào cường độ và loại thuốc gây giảm miễn dịch đã dùng và bệnh đang mắc; ước tính biến đổi từ 3 tháng đến 1 năm.

Vắc xin virus sống: Vì cơ chế phòng vệ bình thường có thể bị ức chế bởi liệu pháp estramustin, do đó dùng đồng thời với 1 vắc xin virus sống có thể làm tăng sự sao chép của virus vắc xin, có thể tăng tác dụng phụ của vắc xin và/hoặc giảm đáp ứng tạo kháng thể của người bệnh với vắc xin. Chỉ tiêm chủng cho những người bệnh này với sự thận trọng đặc biệt sau khi đã xem xét tình trạng huyết học của người bệnh và với sự đồng ý của người thầy thuốc đang theo dõi liệu pháp estramustin. Khoảng cách thời gian giữa ngừng các thuốc gây giảm miễn dịch và hồi phục khả năng đáp ứng của người bệnh với vắc xin phụ thuộc vào cường độ và loại thuốc gây miễn dịch đã dùng, và bệnh đang mắc, ước tính thay đổi từ 3 tháng đến 1 năm.

Estramustin có thể làm tăng tác dụng của natalizumab, vắc xin virus sống và làm giảm tác dụng của vắc xin virus chết.

Các thuốc sau có thể làm tăng tác dụng của estramustin: clodronat, trastuzumab.

Các thuốc sau có thể làm giảm tác dụng của estramustin: Echinacea, các muối calci.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản từ 2 đến 8 ^{o}C, trong lọ đựng kín. Tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Thức ăn giàu calci và thuốc có chứa calci ức chế sự hấp thu estramustin phosphat.

Quá liều và xử trí
Các triệu chứng quá liều gồm buồn nôn, nôn và suy tủy. Không có thuốc giải độc, chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ, gồm rửa dạ dày để loại các chất trong đó; theo dõi các thông số huyết học và gan ít nhất 6 tuần.

ESTRIOL

Tên chung quốc tế: Estriol.

Mã ATC: G03CA04, G03CC06.

Phân loại thuốc: Estrogen.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 0,25 mg, 1 mg, 2 mg.
Kem bôi âm đạo: 0,01%, 0,1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Estriol là một trong 3 estrogen tự nhiên chính ở nữ. Estriol là một sản phẩm của quá trình khử của estradiol và estron và được phát hiện với nồng độ cao trong nước tiểu, đặc biệt ở nước tiểu người mang thai. Estriol có hoạt tính estrogen tương đối yếu và được chuyển hóa tương tự như các estrogen khác. Estriol kích thích tăng sinh tế bào ở nội mạc tử cung, do đó có thể là một yếu tố nguy cơ nếu có tế bào ung thư. Estriol ngăn cản tiêu xương, duy trì khối xương và giảm nguy cơ tim mạch do làm tăng nồng độ lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và giảm nồng độ lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) ở phụ nữ mãn kinh; tuy nhiên thuốc không được dùng để phòng ngừa nguy cơ tim mạch. Estriol có tác dụng chọn lọc lên biểu mô tiết niệu - sinh dục và có tác dụng vừa phải lên nội mạc tử cung. Tác dụng của estriol đối với đông máu còn chưa rõ. Estriol đặc biệt có tác dụng trong điều trị các triệu chứng trong thời kỳ mãn kinh, chống teo âm đạo và các biểu hiện rối loạn vận mạch (bốc hỏa) không ổn định. Estriol cũng được dùng để phòng ngừa loãng xương sau mãn kinh. Teo âm đạo và biểu mô đường tiết niệu đáp ứng với 1 liệu trình ngắn estriol bôi vào âm đạo trong 1 vài tuần. Estriol làm biểu mô âm đạo trở lại bình thường và như vậy giúp phục hồi vi khuẩn chí bình thường và pH sinh lý ở âm đạo, do đó làm tăng sức đề kháng đường tiết niệu sinh dục chống lại nhiễm khuẩn và viêm. Không giống các estrogen khác, estriol tác dụng ngắn vì chỉ bị giữ lại một thời gian ngắn ở nhân các tế bào nội mạc tử cung, do đó ít có khả năng tăng sinh nội mạc tử cung khi dùng tổng liều khuyến cáo hàng ngày. Liệu pháp toàn thân cần thiết để điều trị các triệu chứng rối loạn vận mạch và phải dùng ít nhất 1 năm. Với phụ nữ còn tử cung, phải cho thêm progestogen để giảm nguy cơ ung thư nội mạc tử cung. Nếu dùng estrogen tại chỗ lâu dài, cần phải cho uống progestogen trong 10 - 14 ngày mỗi tháng để chống nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung.
Dược động học
Sau khi được uống, estriol được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh estriol không liên hợp đạt được trong huyết tương trong vòng 1 giờ sau khi uống. Khác với các estrogen khác, estriol rất ít gắn với globulin gắn hormon sinh dục (SHBG); hầu hết estriol (90%) gắn với albumin huyết tương. Estriol được chuyển hóa chủ yếu nhờ liên hợp và khử liên hợp trong chu trình tuần hoàn ruột - gan. Sản phẩm chuyển hóa cuối cùng được bài tiết chủ yếu dưới dạng liên hợp. Chỉ có một lượng nhỏ (2%) bài tiết qua phân chủ yếu dưới dạng estriol không liên hợp. Bôi estriol trong âm đạo đủ để có tác dụng tại chỗ và cũng được hấp thu vào đại tuần hoàn. Nồng độ đỉnh đạt được trong huyết tương 1 - 2 giờ sau khi bôi.

Chỉ định
Các triệu chứng tiết niệu - sinh dục do thiếu estrogen: Teo âm đạo, khô và ngứa, giao hợp đau, phòng ngừa nhiễm khuẩn tái diễn ở âm đạo và đường tiết niệu dưới, đái rắt và đái khó.
Phòng loãng xương ở thời kỳ mãn kinh.
Suy buồng trứng tiên phát hoặc cắt bỏ buồng trứng và giảm năng tuyến sinh dục nữ.
Chảy máu tử cung bất thường (do mất cân bằng nội tiết).

Chống chỉ định
Quá mẫn với estrogen.
Người bệnh nghi ngờ hoặc rõ ràng mang thai.
Người bệnh nghi ngờ hoặc rõ ràng bị ung thư phụ thuộc estrogen.
Người bệnh có tiền sử viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối hoặc bệnh huyết khối nghẽn mạch liên quan đến dùng estrogen trước đó.
Người bệnh nghi ngờ hoặc rõ ràng bị carcinom vú.
Chảy máu âm đạo bất thường và chưa rõ nguyên nhân.

Thận trọng
Trước khi bắt đầu liệu pháp estrogen, người bệnh phải được thăm khám và hỏi tiền sử gia đình kỹ lưỡng và sau đó định kỳ khám lại. Việc sử dụng estrogen để điều trị rối loạn do mãn kinh phải được cân nhắc theo từng trường hợp cụ thể, xét đến mức độ rối loạn, điều kiện, nguy cơ của từng người bệnh.
Thông thường estrogen không được dùng quá một năm nếu không được thầy thuốc khám lại. Khám thực thể phải đặc biệt chú ý đến huyết áp, vú, các cơ quan ở bụng và tiểu khung và làm phiến đồ Papanicolaou. Bệnh nhân cần tự khám vú mỗi tháng 1 lần và được khám vú bởi bác sĩ chuyên khoa ít nhất mỗi năm 1 lần; nếu bệnh nhân có nguy cơ cao (tuổi, yếu tố gia đình, có hạch …) thì phải khám thường xuyên hơn.
Vì biến chứng huyết khối nghẽn mạch có nguy cơ gia tăng ở thời kỳ hậu phẫu trong thời gian dùng liệu pháp estrogen, nên ngừng estrogen mỗi khi có thể, ít nhất 4 tuần trước một phẫu thuật có nguy cơ gia tăng huyết khối nghẽn mạch hoặc phải nằm bất động lâu.
Estrogen phải dùng thận trọng ở người bị suy giảm chức năng thận hoặc gan hoặc mắc bệnh rối loạn chuyển hóa xương có tăng calci máu.
Estrogen phải dùng thận trọng ở người mắc một số bệnh có thể nặng lên do giữ dịch lại trong cơ thể (ví dụ đau nửa đầu, suy tim, suy thận hoặc suy gan).
Người có tiền sử trầm cảm phải được theo dõi cẩn thận trong thời gian dùng liệu pháp estrogen.

Thời kỳ mang thai
Estrogen có thể gây độc nặng cho thai nhi khi dùng cho người mang thai. Không được dùng khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Dùng estrogen cho người cho con bú làm giảm số lượng và chất lượng sữa tiết. Phải quyết định hoặc ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, dựa vào tầm quan trọng của yêu cầu điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Tác dụng không mong muốn của estrogen phụ thuộc vào liều dùng. Đa số các ADR nghiêm trọng của liệu pháp estrogen xuất hiện đầu tiên từ các nghiên cứu trước đây với các thuốc uống tránh thai chứa estrogen liều lượng cao hơn các loại hiện đang dùng hoặc thuốc điều trị thay thế hormon cho phụ nữ mãn kinh.
Thường gặp, ADR > 1/100
Tiêu hóa: Buồn nôn , nôn, trướng bụng, co cơ bụng, ỉa chảy.
Da: Rám da.
Toàn thân: Tăng cân quá mức hoặc giữ dịch lại trong cơ thể.
Tiết niệu sinh dục: Thay đổi kinh nguyệt, mất kinh (trong khi dùng) hoặc vô kinh (sau khi dùng), thống kinh, hội chứng giống tiền kinh, viêm âm đạo do nấm *Candida.*

Thần kinh: Đau đầu, đau nửa đầu, thay đổi tình dục.
Mắt: Không dung nạp kính sát tròng. Rối loạn thị lực.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Da: Rậm lông hoặc rụng tóc.
Thần kinh: Trầm cảm, chóng mặt, múa giật.
Nội tiết chuyển hóa: Giảm dung nạp glucose, tăng nồng độ triglycerid huyết thanh, thiếu hụt folat.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Tim mạch: Tăng huyết áp, bệnh huyết khối nghẽn mạch, tăng đông máu.
Vàng da ứ mật, u gan, test chức năng gan thay đổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Buồn nôn và nôn là phản ứng đầu tiên của liệu pháp estrogen ở một số người, nhưng tác dụng này có thể hết theo thời gian và có thể giảm thiểu bằng cách uống estrogen cùng thức ăn hoặc ngay trước khi đi ngủ.
Vú có thể căng đau và phù, nhưng đôi khi triệu chứng này giảm khi giảm liều.
Nếu tăng huyết áp hoặc có bất cứ một triệu chứng nào của bệnh huyết khối nghẽn mạch, vàng da ứ mật, trầm cảm nặng hoặc đau nửa đầu dai dẳng nghiêm trọng hoặc tái phát, phải ngừng estrogen. Có thể cần bổ sung acid folic nếu có thiếu hụt folat.

Liều lượng và cách dùng
Các estrogen có thể được dùng theo đường uống, tiêm, đặt âm đạo hoặc bôi tại chỗ.
Khi dùng estriol để điều trị thay thế ở phụ nữ còn tử cung; cần phải dùng thêm progesteron, nhất là khi dùng dài ngày.
Trị liệu ngắn ngày: Uống 0,5 - 3 mg/ngày trong 1 tháng; sau đó uống 0,5 - 1mg/ngày cho tới khi khôi phục biểu mô toàn vẹn. Estriol còn được dùng cùng với các estrogen khác như estradiol và estron với liều estriol từ 0,25 đến 2 mg/ngày.
Điều trị lâu dài: Liều uống thường từ 250 microgam đến 2 mg mỗi ngày, thường cho theo chu kỳ và đôi khi cùng với progestogen.
Điều trị ngắn ngày viêm teo âm đạo, chít hẹp âm đạo sau mãn kinh: liều ban đầu là 500 mg (dùng kem bôi 0,01% hoặc 0,1% hoặc viên đặt âm đạo); sau đó cứ sau mỗi tuần lại giảm liều còn một nửa liều tuần trước. Bôi hoặc đặt thuốc âm đạo vào buổi tối, trước khi đi ngủ.
Điều trị vô sinh do tinh dịch không qua được cổ tử cung: 0,25 - 1 mg/ngày, uống từ ngày thứ 6 đến ngày thứ 15 của chu kỳ kinh nguyệt.

Tương tác thuốc
Rifampicin làm giảm hoạt tính estrogen khi dùng đồng thời với estrogen do cảm ứng enzym microsom của gan. Tác dụng tương tự có thể xảy ra với các thuốc cảm ứng enzym microsom gan khác (barbiturat, carbamazepin, phenylbutazon, phenytoin và primidon).
Estrogen có thể tăng cường tác dụng chống viêm của hydrocortison và có thể làm giảm chuyển hóa corticosteroid ở gan và/hoặc làm thay đổi protein gắn corticosteroid huyết thanh. Phải điều chỉnh liều corticosteroid khi bắt đầu dùng estrogen hoặc phải ngừng corticosteroid.
Estrogen có thể làm giảm tác dụng thuốc uống chống đông máu và có thể cần tăng liều thuốc chống đông máu.
Thuốc chống co giật kích hoạt enzym, làm giảm tác dụng của estrogen. Cần theo dõi lâm sàng và nếu cần thì phải điều chỉnh liều hormon trong và sau khi ngừng dùng thuốc chống co giật.
Oxcarbazepin có thể làm giảm tác dụng của estrogen do làm tăng chuyển hóa estrogen tại gan. Cần theo dõi lâm sàng và nếu cần thì phải điều chỉnh liều hormon trong và sau khi ngừng dùng oxcarbazepin.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C .
Bảo quản kem bôi ở nhiệt độ < 30 °C.
Bảo quản viên đặt âm đạo ở nhiệt độ 15 - 25 °C.

Tương kỵ
Các thuốc dùng tại chỗ ở âm đạo có thể làm mất tác dụng của thuốc ngừa thai diệt tinh trùng.

Quá liều và xử trí
Quá liều cấp tính với một lượng lớn estrogen đã được thông báo ở trẻ em nhưng hầu như không gây độc, trừ buồn nôn và nôn. Quá liều estrogen có thể gây buồn nôn và ở phụ nữ có thể gặp chảy máu khi ngừng thuốc.
Xử trí: Rửa âm đạo (nếu dùng thuốc theo đường bôi âm đạo), rửa dạ dày (nếu dùng theo đường uống).

Thông tin qui chế
Estriol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Ovestin; Ovestin Pessaries; Vacidox.

ESTROGEN LIÊN HỢP

Tên chung quốc tế: Conjugated estrogens.

Mã ATC: G03CA57.

Loại thuốc: Estrogen.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên 0,625 mg, 1,25 mg.
Bột tiêm 25 mg/lọ cùng với dung môi 5 ml.
Estrogen liên hợp USP (Biệt dược Premarin): Viên 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg, 0,9 mg, 1,25 mg. Thuốc tiêm 25 mg.
Estrogen liên hợp A, tổng hợp (Biệt dược Ceneston): Viên bọc 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg.
Estrogen liên hợp B, tổng hợp: Viên 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg, 1,25 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Estrogen liên hợp là 1 hỗn hợp natri estron sulfat và natri equilin sulfat, lấy hoàn toàn hoặc 1 phần từ nước tiểu ngựa hoặc được tổng hợp từ estron và equilin. Estrogen liên hợp chứa các chất estrogen khác thuộc loại do ngựa cái có thai bài tiết. Thuốc chứa 52,5 đến 61,5% natri estron sulfat và 22,5 đến 30,5% natri equilin sulfat.
Estrogen liên hợp có tác dụng và được sử dụng như estradiol và estron.
Estrogen cần thiết cho sự phát triển các cơ quan sinh dục nữ và các đặc tính sinh dục phụ của phụ nữ. Chúng kích thích sự tăng trưởng và phát triển cơ và nội mạc tử cung. Estrogen cũng có ảnh hưởng đến mật độ xương bằng cách làm tăng sự lắng đọng calci. Liệu pháp estrogen được sử dụng theo chu kỳ hoặc liên tục chủ yếu cho liệu pháp tránh thai và để giảm nhẹ các triệu chứng mãn kinh. Nếu phải dùng dài ngày cho các triệu chứng mãn kinh ở người còn tử cung thì thường phải thêm progestogen để phòng ngừa sự tăng sản của màng trong tử cung và khả năng chuyển biến thành ung thư. Những nghiên cứu quan sát trước đây cho thấy liệu pháp thay thế estrogen (ERT) hoặc liệu pháp phối hợp estrogen/progestin (liệu pháp thay thế hormon, HRT) có lợi ích về tim mạch cho phụ nữ sau mãn kinh. Tuy nhiên kết quả của nghiên cứu HERS (Heart and estrogen/progestin replacement study) cho thấy liệu pháp thay

thế hormon không làm giảm tỷ lệ bệnh tim mạch. Hiện nay Hội tim Hoa Kỳ (AHA), Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) và các nhà sản xuất khuyến cáo không dùng liệu pháp thay thế hormon để phòng bệnh tim cho phụ nữ khỏe mạnh (dự phòng tiên phát) hoặc dự phòng cho phụ nữ đã có bệnh tim trước đó (dự phòng thứ phát).

Estrogen cũng có thể giúp dự phòng loãng xương sau mãn kinh nhưng những thuốc có tác dụng đặc hiệu trên chuyển hóa xương (alendronat, raloxifen) hiện nay được ưa dùng hơn cho chỉ định này.

Estrogen liên hợp hòa tan trong nước và được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan, một số chất chuyển hóa trở lại tuần hoàn ruột - gan rồi bài tiết qua thận.

Chỉ định

Estrogen liên hợp được chỉ định để:

Điều trị các triệu chứng rối loạn vận mạch (bốc hỏa), viêm âm đạo, xơ teo âm hộ, bệnh ngứa âm hộ - âm đạo một phần do thiếu estrogen ở phụ nữ mãn kinh.

Suy buồng trứng tiên phát hoặc giảm năng tuyến sinh dục nữ.

Chảy máu âm đạo bất thường do mất cân bằng nội tiết.

Dự phòng loãng xương sau mãn kinh ở những phụ nữ có nguy cơ gãy xương cao mà không dung nạp hoặc chống chỉ định với các thuốc và biện pháp phòng chống loãng xương khác.

Điều trị tạm thời ung thư tuyến tiền liệt (không mổ được và đang tiến triển).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với estrogen.

Nghi ngờ hoặc rõ ràng mang thai.

Nghi ngờ hoặc rõ ràng bị ung thư phụ thuộc estrogen (thí dụ ung thư nội mạc tử cung).

Có tiền sử viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối hoặc bệnh huyết khối nghẽn mạch liên quan đến dùng estrogen trước đó.

Nghi ngờ hoặc rõ ràng bị ung thư vú.

Chảy máu âm đạo bất thường và chưa rõ nguyên nhân.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu liệu pháp estrogen, người bệnh phải được thăm khám và hỏi tiền sử gia đình kỹ lưỡng và sau đó định kỳ khám lại. Thông thường estrogen không được dùng quá một năm nếu không có thầy thuốc khám lại. Khám thực thể phải đặc biệt chú ý đến huyết áp, vú, các cơ quan ở bụng và tiểu khung, làm phiến đồ Papanicolaou.

Vì biến chứng huyết khối nghẽn mạch có nguy cơ gia tăng ở thời kỳ hậu phẫu trong thời gian dùng liệu pháp estrogen, nên ngừng estrogen mỗi khi có thể, ít nhất 4 tuần trước một phẫu thuật có nguy cơ gia tăng huyết khối nghẽn mạch hoặc phải nằm bất động lâu.

Phải dùng thận trọng estrogen ở người có tổn thương thận hoặc gan hoặc bệnh xương chuyển hóa kết hợp tăng calci máu, các bệnh về nội tiết (đái tháo đường, Basedow).

Phải dùng thận trọng ở những người bệnh trong tình trạng có thể nặng lên do giữ dịch lại trong cơ thể (ví dụ đau nửa đầu, suy tim, suy thận hoặc suy gan).

Người có bệnh sử trầm cảm phải được theo dõi cẩn thận trong thời gian dùng liệu pháp estrogen.

Thời kỳ mang thai

Estrogen có thể gây độc nặng cho thai khi dùng cho người mang thai. Thuốc không được dùng khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Dùng estrogen cho người cho con bú làm giảm lượng và chất của sữa. Phải quyết định, hoặc ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, căn cứ vào nhu cầu điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của estrogen phụ thuộc vào liều dùng. Đa số các ADR nghiêm trọng của liệu pháp estrogen xuất hiện đầu tiên từ các nghiên cứu trước đây với các thuốc uống tránh thai chứa estrogen liều cao hơn các loại hiện đang dùng hoặc thuốc điều trị thay thế hormon cho phụ nữ mãn kinh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, trướng bụng, co cứng cơ bụng, ỉa chảy.

Da: Rám da.

Toàn thân: Tăng cân quá mức hoặc giữ dịch lại trong cơ thể.

Tiết niệu sinh dục: Thay đổi kinh nguyệt, mất kinh (trong khi dùng) hoặc vô kinh (sau khi dùng), thống kinh, hội chứng giống tiền kinh, viêm âm đạo do nấm *Candida.*

Thần kinh: Đau đầu, đau nửa đầu, thay đổi tình dục.

Mắt: Không dung nạp kính sát tròng. Rối loạn thị lực.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Rậm lông hoặc rụng tóc.

Thần kinh: Trầm cảm, chóng mặt, múa giật.

Nội tiết chuyển hóa: Giảm dung nạp glucose, tăng nồng độ triglycerid huyết thanh, thiếu hụt folat.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Tăng huyết áp, bệnh huyết khối nghẽn mạch, tăng đông máu.

Vàng da ứ mật, u gan, test chức năng gan thay đổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Buồn nôn và nôn là một phản ứng đầu tiên của liệu pháp estrogen ở một số phụ nữ, nhưng tác dụng này có thể hết sau một thời gian và có thể giảm thiểu bằng cách uống estrogen cùng thức ăn hoặc ngay trước khi đi ngủ.

Vú có thể căng đau, nhưng đôi khi triệu chứng này giảm khi giảm liều.

Nếu tăng huyết áp hoặc có bất cứ một triệu chứng nào của bệnh huyết khối nghẽn mạch, vàng da ứ mật, trầm cảm nặng hoặc đau nửa đầu dai dẳng nghiêm trọng hoặc tái phát, phải ngừng estrogen.

Có thể cần phải bổ sung acid folic nếu có thiếu hụt folat.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị các triệu chứng tiền mãn kinh và mãn kinh, bao gồm dự phòng loãng xương tuổi mãn kinh: 0,3 đến 1,25 mg uống hàng ngày, liên tục hoặc theo chu kỳ (nghĩa là 3 tuần uống và 1 tuần nghỉ thuốc). Ở phụ nữ còn tử cung, estrogen liên hợp dùng phối hợp thêm với progestogen như một phần của chu kỳ (xem estradiol và estron).

Liệu pháp tại chỗ âm đạo để điều trị viêm teo âm đạo do mãn kinh: 0,5 - 2 g kem 0,0625% hàng ngày/trong 3 tuần của chu kỳ 4 tuần. Nếu dùng lâu ở nữ còn tử cung cần cho progestogen theo chu kỳ.

Suy buồng trứng tiên phát hoặc cắt bỏ buồng trứng: 1,25 mg uống hàng ngày theo chu kỳ, và giảm năng tuyến sinh dục nữ: 2,5 mg đến 7,5 mg uống hàng ngày theo chu kỳ.

Chảy máu tử cung bất thường: 25 mg tiêm tĩnh mạch chậm. Nếu cần, tiêm lặp lại sau 6 đến 12 giờ. Cũng có thể tiêm bắp.

Ung thư tuyến tiền liệt: 1,25 mg đến 2,5 mg, mỗi ngày 3 lần. Cần thận trọng đối với người có tiền sử nhồi máu cơ tim.

Tương tác thuốc

Rifampicin làm giảm hoạt tính estrogen khi dùng đồng thời với estrogen do cảm ứng enzym microsom của gan. Tác dụng tương tự có thể xảy ra với các thuốc cảm ứng enzym microsom của gan khác (barbiturat, carbamazepin, phenylbutazon, phenytoin và primidon).

Estrogen có thể tăng cường tác dụng chống viêm của hydrocortison và có thể giảm chuyển hóa corticosteroid ở gan và/hoặc làm thay

đổi protein gắn corticosteroid huyết thanh. Phải điều chỉnh liều corticosteroid khi bắt đầu dùng estrogen hoặc phải ngừng corticosteroid.
Estrogen có thể làm giảm tác dụng thuốc uống chống đông máu, do đó có khi cần phải tăng liều lượng thuốc chống đông.

Độ ổn định và bảo quản
Đối với thuốc bột tiêm, trước khi pha, bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8 ºC, trừ khi nhà sản xuất có chỉ dẫn khác. Khi bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8 ºC, dung dịch đã pha giữ được hiệu lực trong khoảng 60 ngày. Không được dùng, nếu thấy dung dịch thẫm màu hoặc có kết tủa.

Tương kỵ
Dung dịch đã pha tương hợp với dung dịch muối natri clorid 0,9%, dextrose 5% và đường nghịch chuyển; tương kỵ với dung dịch có pH acid, như protein hydrolysat hoặc acid ascorbic.

Quá liều và xử trí
Quá liều cấp tính với một lượng lớn estrogen đã được thông báo ở trẻ em nhưng hầu như không gây độc, trừ buồn nôn và nôn. Quá liều estrogen có thể gây buồn nôn và ở phụ nữ có thể thấy chảy máu khi ngừng thuốc.

ESTRON

Tên chung quốc tế: Estrone.

Mã ATC: G03CA07, G03CC04.

(Folliculin)

Loại thuốc: Estrogen.

Dạng thuốc và hàm lượng
Estron: Hỗn dịch tiêm: 2 mg/ml, 5 mg/ml.
Estropipat: Dạng uống: Viên 0,75 mg, tương đương 0,625 mg estron natri sulfat. Viên 1,5 mg, tương đương 1,25 mg estron natri sulfat. Viên 3 mg, tương đương 2,5 mg estron natri sulfat.
Dạng kem bôi âm đạo: 1,5 mg/g.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Estron là estrogen tự nhiên, có tác dụng kém estradiol nhưng mạnh hơn estriol. Estron ưa mỡ khuếch tán thụ động qua màng tế bào, và gắn vào một thụ thể ở nhân để điều hòa sự phiên mã các gen đích. Thụ thể estrogen có ở đường sinh sản nữ và ở cả một số mô của nam. Thụ thể estrogen ở tất cả các mô được mã hóa bằng một gen duy nhất.
Estrogen chịu trách nhiệm về sự tăng trưởng và phát triển bình thường của cơ quan sinh dục nữ và duy trì các đặc tính sinh dục phụ. Estrogen làm tăng sinh nội mạc tử cung trong vòng kinh (có phóng noãn), trong khi đó progesteron ức chế quá trình này. Ngoài các tác dụng sinh lý đó, estrogen có nhiều tác dụng chuyển hóa.
Tác dụng chủ yếu của estrogen là ngăn cản tiêu xương, tác động đến tăng trưởng xương, làm cốt hóa sụn liên hợp ở các đầu xương dài ở trẻ gái và duy trì khối xương ở nữ sau mãn kinh. Estrogen có thể đóng góp vào duy trì một cân bằng dương về calci, bằng cách tăng nồng độ cytochrom P_{450} hydroxylase để chuyển đổi vitamin D thành dạng hoạt động, chất 1,25-dihydroxycholecalciferol ở thận. Estrogen cũng (có thể) giữ muối và nước trong cơ thể.
Tác dụng quan trọng hơn của estrogen đối với chuyển hóa lipid là làm tăng nồng độ lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và giảm lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL). Tuy nhiên, làm triglycerid hơi tăng. Các thay đổi đó trong lipoprotein huyết thanh có thể giải thích một phần nguy cơ tim mạch giảm rõ ràng ở nữ sau mãn kinh dùng liệu pháp thay thế estrogen. Estrogen làm biến đổi thành phần mật, bằng cách tăng tiết cholesterol và giảm tiết acid mật. Điều này làm tăng tạo sỏi mật ở một số nữ dùng estrogen.
Estrogen dường như không có tác dụng mạnh đến chuyển hóa carbonhydrat, nhưng có tác dụng đến nhiều loại protein huyết thanh, đặc biệt các loại tham gia vào các chuỗi phản ứng đông máu và gắn hormon. Thông thường, estrogen có khuynh hướng làm tăng nồng độ các globulin gắn hormon trong huyết tương, các globulin này gắn với cả androgen và estrogen. Với liều sinh lý hoặc liều điều trị thông thường, tác dụng của estrogen đến đông máu hiện nay chưa rõ ràng.
Dược động học
Estron có dạng uống, tiêm hoặc bôi tại chỗ. Do tính chất ưa mỡ của estron, với dạng bào chế thích hợp, hấp thu thuốc thường tốt.
Estron chuyển hóa chủ yếu ở gan; thận, tuyến sinh dục và ở mức độ nào đó tại mô cơ. Nửa đời trong huyết tương tính theo phút. Estron phân bố hầu như khắp các mô trong cơ thể. Nồng độ cao nhất của estron có thể thấy ở các lớp mỡ trong cơ thể. 50 đến 80% estron gắn với protein huyết tương, chủ yếu vào globulin gắn steroid sinh dục (SSBG) và ở một mức độ ít hơn, vào albumin huyết thanh. Estron chuyển thành estriol, một chất chuyển hóa chủ yếu trong nước tiểu, bằng phản ứng 16-alpha-hydroxy hóa và 17-keto khử.
Nhiều chất liên hợp sulfat và glucuronid cũng bài tiết vào nước tiểu. Một lượng lớn estrogen tự do cũng phân bố vào mật, được tái hấp thu từ đường tiêu hóa và trở lại gan để bị thoái hóa thêm ở đó. Estrogen và các chất chuyển hóa được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu; tuy vậy, một lượng nhỏ được bài tiết qua phân.

Chỉ định
Estron được sử dụng đơn độc (đối với nữ mãn kinh đã cắt bỏ tử cung hoặc không thể dung nạp được progestin hoặc có nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch) hoặc phối hợp với một progestin, chất medroxyprogesteron acetat (đối với nữ mãn kinh còn tử cung) làm liệu pháp thay thế hormon sau mãn kinh để: Phòng loãng xương (estrogen hiệu quả nhất nếu điều trị được bắt đầu trước khi bị tiêu xương nhiều và đòi hỏi phải dùng liên tục, cùng với một chế độ ăn và một lượng calci đưa vào thích hợp và luyện tập).
Điều trị các triệu chứng rối loạn vận mạch, viêm âm đạo, xơ teo âm hộ, bệnh ngứa một phần do thiếu estrogen.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với estrogen.
Người bệnh nghi ngờ mang thai hoặc mang thai rõ ràng.
Người bệnh nghi ngờ hoặc rõ ràng bị ung thư phụ thuộc estrogen.
Người bệnh có tiền sử viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối hoặc bệnh huyết khối nghẽn mạch liên quan đến dùng estrogen trước đó.
Người bệnh nghi ngờ hoặc rõ ràng bị carcinom vú.
Chảy máu âm đạo bất thường và chưa rõ nguyên nhân.

Thận trọng
Trước khi bắt đầu liệu pháp estrogen, người bệnh phải được thăm khám, hỏi tiền sử gia đình kỹ lưỡng và sau đó định kỳ khám lại.
Việc sử dụng estrogen để điều trị rối loạn do mãn kinh phải được cân nhắc theo từng trường hợp cụ thể, xét đến mức độ rối loạn, điều kiện, nguy cơ của từng người bệnh.
Thông thường không được kê đơn estrogen quá một năm nếu không được thầy thuốc khám lại. Khám thực thể phải đặc biệt chú ý đến huyết áp, vú, các cơ quan ở bụng và tiểu khung và làm phiến đồ Papanicolaou.
Vì biến chứng huyết khối tắc mạch có nguy cơ gia tăng ở thời kỳ hậu phẫu trong thời gian dùng liệu pháp estrogen, nên ngừng estrogen mỗi khi có thể, ít nhất 4 tuần trước một phẫu thuật có nguy cơ gia tăng huyết khối tắc mạch hoặc phải nằm bất động kéo dài.
Phải dùng estrogen thận trọng ở người bị suy chức năng thận hoặc gan hoặc mắc bệnh rối loạn chuyển hóa xương có tăng calci huyết.

Phải dùng estrogen thận trọng ở người mắc một số bệnh có thể nặng lên do giữ dịch lại trong cơ thể (thí dụ đau nửa đầu, suy tim, suy thận hoặc gan).
Người có bệnh sử trầm cảm phải được theo dõi cẩn thận trong thời gian dùng liệu pháp estrogen.

Thời kỳ mang thai
Estrogen có thể gây độc nặng cho thai nhi khi dùng cho người mang thai. Thuốc không được dùng khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Dùng estrogen ở người cho con bú làm giảm số lượng và chất lượng của sữa tiết ra. Phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, tùy thuộc vào tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Tác dụng không mong muốn của estrogen phụ thuộc vào liều. Đa số các ADR nghiêm trọng của liệu pháp estrogen xuất hiện đầu tiên từ các nghiên cứu trước đây với các thuốc uống tránh thai chứa liều estrogen cao hơn liều estrogen hiện đang dùng để uống tránh thai hoặc thuốc dùng thay thế hormon cho nữ sau mãn kinh.
Thường gặp, ADR >1/100
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chướng bụng, co cứng cơ bụng, ỉa chảy.
Da: Rám da.
Tim mạch: Tăng cân quá mức hoặc giữ dịch lại trong cơ thể.
Tiết niệu sinh dục: Thay đổi kinh nguyệt, mất kinh (trong khi dùng) hoặc vô kinh (sau khi dùng), thống kinh, hội chứng giống tiền kinh, viêm âm đạo do nấm *Candida.*
Thần kinh: Đau đầu, đau nửa đầu, thay đổi dục tình.
Mắt: không dung nạp kính sát tròng. Rối loạn thị lực.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Da: Rậm lông.
Thần kinh: Trầm cảm, chóng mặt, múa giật.
Nội tiết chuyển hóa: Giảm dung nạp glucose, tăng nồng độ triglycerid huyết thanh, thiếu hụt folat.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Tim mạch: Tăng huyết áp, bệnh huyết khối tắc mạch, tăng đông máu.
Gan: Vàng da ứ mật, u gan, test chức năng gan thay đổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Buồn nôn và nôn là phản ứng đầu tiên của liệu pháp estrogen ở một số phụ nữ, nhưng tác dụng này có thể hết với thời gian và có thể giảm thiểu bằng cách uống estrogen cùng thức ăn hoặc ngay trước khi đi ngủ.
Vú có thể căng đau và phù, nhưng đôi khi triệu chứng này giảm khi giảm liều
Nếu tăng huyết áp hoặc có bất cứ một triệu chứng nào của bệnh huyết khối tắc mạch, vàng da ứ mật, trầm cảm nặng hoặc đau nửa đầu dai dẳng nghiêm trọng hoặc tái phát, phải ngừng estrogen.
Có thể cần phải bổ sung acid folic nếu có thiếu hụt folat.

Liều lượng và cách dùng
Các estrogen có thể được dùng theo đường uống, tiêm, đặt âm đạo hoặc bôi tại chỗ.
Cách dùng:
Estron tiêm bắp. Estropipat là estron sulfat ổn định bằng piperazin trơ được uống hoặc bôi vào âm đạo.
Liều lượng estron hoặc estropipat tùy thuộc bệnh điều trị, dung nạp và đáp ứng điều trị của từng người bệnh. Để giảm thiểu nguy cơ do ADR, nên dùng liều thấp nhất có hiệu lực. Khi có chỉ định liệu pháp estrogen ngắn ngày, phải ngừng điều trị càng sớm càng tốt, cố gắng giảm liều hoặc ngừng thuốc từng đợt 3 - 6 tháng.
Liệu pháp estrogen thường dùng theo chu kỳ nhưng cũng có thể dùng liên tục hàng ngày. Đối với người còn tử cung nguyên vẹn, dùng progestin liên tục hàng ngày hoặc hàng tháng (tối thiểu 10 - 12 ngày) để làm bong nội mạc tử cung và giảm nguy cơ ung thư nội mạc tử cung; dùng progestin hàng quý (14 ngày progestin, cách 3 tháng 1 lần) cũng có hiệu quả.
Liều lượng: Liệu pháp thay thế hormon sau mãn kinh:
Estron (khi liệu pháp uống hoặc bôi âm đạo không cho đáp ứng mong muốn hoặc kém dung nạp hoặc khi không tuân thủ được): 0,1 - 0,5 mg, 2 - 3 lần/tuần.
Estropipat:
Uống: Dùng liều thấp nhất có hiệu quả trong phạm vi 0,625 - 5 mg/ngày, liên tục hoặc theo chu kỳ 21 - 25 ngày/tháng.
Bôi âm đạo: 3 - 6 mg/ngày.

Tương tác thuốc
Rifampicin làm giảm hoạt tính estrogen, khi dùng đồng thời với estrogen, do cảm ứng enzym ở microsom gan. Tác dụng tương tự có thể xảy ra với các thuốc cảm ứng enzym ở microsom gan khác (barbiturat, carbamazepin, phenylbutazon, phenytoin và primidon).
Estrogen có thể tăng cường tác dụng chống viêm của hydrocortison và có thể giảm chuyển hóa corticosteroid ở gan và/hoặc làm thay đổi tỷ lệ gắn corticosteroid vào protein huyết thanh. Phải điều chỉnh liều corticosteroid khi bắt đầu dùng estrogen hoặc phải ngừng dùng cortocosteroid.
Estrogen có thể làm giảm tác dụng thuốc uống chống đông máu và có thể cần phải tăng liều thuốc chống đông máu.
Thuốc chống co giật kích hoạt enzym làm giảm tác dụng của estrogen. Cần theo dõi lâm sàng và nếu cần thì phải điều chỉnh liều hormon trong và sau khi ngừng dùng thuốc chống co giật.
Oxcarbazepin có thể làm giảm tác dụng của estrogen do làm tăng chuyển hóa estrogen tại gan. Cần theo dõi lâm sàng và nếu cần thì phải điều chỉnh liều hormon trong và sau khi ngừng dùng oxcarbazepin.

Độ ổn định và bảo quản
Hỗn dịch estron tiêm và viên estropipat phải bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Tránh để đông lạnh hỗn dịch estron tiêm.

Tương kỵ
Các thuốc dùng tại chỗ ở âm đạo có thể làm mất tác dụng của thuốc ngừa thai diệt tinh trùng.

Quá liều và xử trí
Quá liều cấp tính với một lượng lớn đã được thông báo ở trẻ em nhưng hầu như không gây độc, trừ buồn nôn và nôn. Quá liều estron có thể gây buồn nôn và ở phụ nữ có thể chảy máu khi ngừng thuốc.

ETAMSYLAT

Tên chung quốc tế: Etamsylate.

Mã ATC: B02BX01.

Loại thuốc: Thuốc cầm máu.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 250 mg, 500 mg.
Ống tiêm: 250 mg/2 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Etamsylat là một thuốc cầm máu. Thuốc duy trì sự ổn định của thành mao mạch và hiệu chỉnh sự kết dính khác thường của tiểu cầu. Etamsylat được dùng để phòng và xử trí chảy máu ở các mạch máu nhỏ.
Dược động học
Đường uống: Etamsylat được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Sau

khi uống 500 mg, đỉnh nồng độ trong huyết tương đạt 15 microgam/ml sau 4 giờ. Nửa đời thải trừ khoảng 8 giờ.
Đường tiêm: 1 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 500 mg etamsylat, nồng độ trong huyết tương đạt được là 30 microgam/ml. Nửa đời trong huyết tương khi tiêm tĩnh mạch là 1,9 giờ và tiêm bắp là 2,1 giờ.
Liên kết với protein trong huyết tương vào khoảng 95%.
Etamsylat được thải trừ chủ yếu ở dạng không biến đổi qua đường nước tiểu (> 80%).
Etamsylat phân bố được vào sữa mẹ.

Chỉ định
Điều trị ngắn hạn mất máu trong chứng đa kinh, nhưng hiện nay không còn được khuyến cáo vì ít hiệu quả hơn các điều trị khác (acid mefanamic, acid tranexamic).
Phòng và giảm mất máu do phẫu thuật.
Phòng và điều trị xuất huyết quanh hoặc trong não thất ở trẻ sơ sinh cân nặng rất thấp (dưới 1 500 g).

Chống chỉ định
Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.
Mẫn cảm với etamsylat hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng
Thận trọng khi dùng etamsylat cho người đang hoặc đã có tiền sử viêm tắc tĩnh mạch (như đột quỵ, nghẽn động mạch phổi, nghẽn tĩnh mạch sâu) vì có liên quan với sự tăng tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch sâu ở người bệnh phẫu thuật âm đạo.
Thận trọng với bệnh nhân hen, dị ứng hoặc có tiền sử phản ứng dị ứng với thuốc do các chế phẩm etamsylat có chứa natri sulfit có thể gây hoặc làm nặng thêm phản ứng kiểu phản vệ.
Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy thận do thuốc thải trừ hầu hết qua thận ở dạng không đổi.

Thời kỳ mang thai
Không có dữ liệu.

Thời kỳ cho con bú
Không nên dùng cho phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú vì thuốc phân bố được qua sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, sốt, đau đầu, ban da.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Tăng tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch sâu ở người bệnh phẫu thuật âm đạo, hạ huyết áp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Đau đầu, ban: Giảm liều
Rối loạn tiêu hóa: Uống etamsylat sau khi ăn.

Liều lượng và cách dùng
Điều trị ngắn hạn mất máu trong chứng đa kinh: Uống 500 mg/lần x 4 lần/ngày, trong thời gian kinh nguyệt.
Phòng và điều trị xuất huyết quanh hoặc trong não thất ở trẻ sơ sinh cân nặng rất thấp: Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 12,5 mg/kg thể trọng trong vòng 1 giờ sau khi sinh, sau đó cứ 6 giờ lặp lại 1 lần trong vòng 4 ngày cho tới tổng liều 200 mg/kg.
Kiểm soát chảy máu sau khi mổ: Có thể uống hoặc tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạnh với liều cho người lớn là 250 đến 500 mg. Liều này có thể lặp lại sau 4 - 6 giờ, khi cần.
Đối với cấp cứu: Tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch 500 - 750 mg một lần, 3 lần trong 1 ngày.
Điều trị trước khi phẫu thuật: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 500 mg 1 giờ trước khi mổ.
Điều trị hậu phẫu: Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 250 mg mỗi lần, 2 lần trong 1 ngày.
Trẻ em dùng 1/2 liều người lớn.
Chú ý: Có thể hòa tan dung dịch tiêm trong 1 cốc nước để uống, cũng có thể dùng để băng bó cầm máu tại chỗ.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong đồ đựng kín và tránh ánh sáng.

Thông tin qui chế
Etamsylat có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Cyclonamine; Dicynone; Ospolot.

ETHAMBUTOL

Tên chung quốc tế: Ethambutol.

Mã ATC: J04AK02.

Loại thuốc: Thuốc chống lao.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 100 mg và 400 mg ethambutol hydroclorid.
Viên nén hỗn hợp ethambutol hydroclorid 400 mg phối hợp với rifampicin, isoniazid; hoặc phối hợp ethambutol, rifampicin, isoniazid, pyrazinamid.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Ethambutol là một thuốc chống lao tổng hợp thuộc nhóm thuốc hàng đầu, có tác dụng kìm khuẩn. Ethambutol có tính đặc hiệu cao và chỉ có tác dụng đối với các chủng thuộc họ *Mycobacteria*. Gần như tất cả các chủng *Mycobacterium tuberculosis, M. kansasii* và một số chủng *M. avium* đều nhạy cảm với ethambutol. Thuốc cũng ức chế sự phát triển của hầu hết các chủng vi khuẩn lao kháng isoniazid và streptomycin. Nồng độ ức chế tối thiểu *in vitro* đối với các *Mycobacteria* nhạy cảm từ 1 - 8 microgam/ml, tùy theo môi trường nuôi cấy. Vi khuẩn lao kháng thuốc phát triển rất nhanh, nếu dùng ethambutol đơn độc. Vì vậy, không bao giờ được dùng ethambutol đơn độc để điều trị bệnh lao mà phải dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác theo hướng dẫn điều trị của Tổ chức y tế thế giới.
Cơ chế tác dụng của ethambutol chưa được biết thật đầy đủ, nhưng cơ chế được biết là ức chế tổng hợp một vài chất chuyển hóa của vi khuẩn lao gây rối loạn chuyển hóa tế bào (đặc biệt ức chế tổng hợp arabinogalactan là chất cơ bản tạo ra thành tế bào vi khuẩn lao), làm cản trở sự nhân lên và làm chết vi khuẩn lao. Ethambutol chỉ có tác dụng ở thời điểm tế bào của vi khuẩn lao đang phân chia.
Dược động học
Ethambutol được hấp thu nhanh (75 - 80%) qua đường tiêu hóa. Sự hấp thu ethambutol không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Sau khi uống liều đơn 25 mg/kg thể trọng được 2 - 4 giờ, nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 2 - 5 microgam/ml và sau 24 giờ không còn phát hiện được nồng độ thuốc trong huyết thanh. Ở người bệnh suy thận, nồng độ thuốc trong huyết thanh có thể cao hơn và có tích lũy. Thuốc phân bố vào phần lớn các mô và dịch cơ thể, nồng độ cao nhất ở hồng cầu, phổi, thận và nước bọt; nồng độ thấp hơn ở dịch màng bụng, dịch màng phổi, não và dịch não tủy. Ở người bị viêm màng não uống liều ethambutol 25 mg/kg có nồng độ đỉnh trong dịch não tủy dao động từ 0,15 - 2,0 microgam/ml. Ethambutol qua nhau thai vào máu dây rốn và nước ối, thuốc còn vào sữa mẹ với nồng độ xấp xỉ nồng độ thuốc trong huyết tương. Thể tích phân bố

Vd = 1,6 lít/kg. Nửa đời thải trừ của thuốc sau khi uống là 3 - 4 giờ, kéo dài hơn ở người bệnh có rối loạn chức năng thận hoặc rối loạn chức năng gan và có thể kéo dài đến 8 giờ nếu suy thận. Ethambutol chuyển hóa một phần ở gan bằng quá trình hydroxyl hóa, tạo thành dẫn chất aldehyd và acid dicarboxylic. Ethambutol thải trừ qua nước tiểu tới 80% trong vòng 24 giờ (khoảng 50% ở dạng không chuyển hóa và 15% ở dạng chuyển hóa không có hoạt tính). Khoảng 20 - 22% liều uống được bài tiết qua phân dưới dạng không chuyển hóa. Loại trừ được ethambutol bằng thẩm phân phúc mạc và ở mức độ ít hơn bằng thẩm phân thận nhân tạo.

Chỉ định

Ethambutol được dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị bệnh lao (lao phổi và ngoài phổi) thể hoạt động và lao phổi kháng thuốc.

Nhiễm trùng phức hợp *Mycobacterium avium,* MAC.

Chống chỉ định

Viêm dây thần kinh thị giác, có tiền sử quá mẫn với ethambutol.

Theo nhà sản xuất, không dùng cho trẻ em dưới 13 tuổi.

Thận trọng

Với người bệnh giảm chức năng thận phải giảm liều, dựa vào nồng độ ethambutol trong huyết thanh. Nên đánh giá chức năng thận trước khi điều trị, nếu độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút nên theo dõi nồng độ ethambutol huyết tương trong quá trình điều trị.

Thận trọng khi điều trị ethambutol với người có bệnh ở mắt (như đục thủy tinh thể, các tình trạng tái phát viêm mắt, bệnh lý võng mạc do đái tháo đường), người già và trẻ em, nhất là trẻ em dưới 6 tuổi vì khó phát hiện và đánh giá các biến đổi về chức năng thị giác. Theo khuyến cáo của nhà sản xuất, không dùng cho trẻ em dưới 13 tuổi. CDC và ATS khuyến cáo sử dụng ethambutol thận trọng với trẻ em, chỉ dùng khi chắc chắn hoặc nghi ngờ chủng vi khuẩn lao kháng isoniazid hoặc rifampicin, hoặc trẻ có thể lao giống người lớn (thâm nhiễm đỉnh phổi, có hang).

Cần kiểm tra thị lực trước khi điều trị và trong quá trình điều trị, kiểm tra hàng tháng đối với những bệnh nhân dùng liều hàng ngày >15 mg/kg thể trọng.

Định kỳ xét nghiệm kiểm tra chức năng thận, gan và huyết học.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù ethambutol qua được nhau thai và có thể gây quái thai khi dùng liều cao ở động vật thực nghiệm nhưng cho đến nay chưa có thông báo về nguy cơ dùng thuốc trong thời kỳ mang thai ở người. Tuy nhiên, chỉ chỉ định ethambutol cho phụ nữ mang thai khi xác định được lợi ích dùng thuốc lớn hơn nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Ethambutol vào trong sữa mẹ với nồng độ tương đương nồng độ trong huyết tương, tuy nhiên chưa có báo cáo nào được ghi nhận biểu hiện độc tính ở trẻ bú mẹ điều trị bằng ethambutol. Các nhà sản xuất vẫn khuyến cáo chỉ sử dụng ethambutol cho người mẹ khi đã cân nhắc lợi ích đối với người mẹ và nguy cơ với trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chưa xác định được tần suất của ADR. Viêm dây thần kinh thị giác là ADR quan trọng nhất (giảm thị lực, hẹp trường nhìn, ám điểm trung tâm hoặc ngoại biên, rối loạn nhận cảm màu sắc), phụ thuộc liều và thời gian điều trị. Chủ yếu gặp ở người bệnh dùng liều hàng ngày ≥ 25 mg/kg và thời gian dùng thuốc từ 2 tháng trở lên. Nếu dùng liều hàng ngày > 35 mg/kg/ngày có tới 18% bệnh nhân biểu hiện độc tính với mắt, nhưng nếu dùng liều 25 mg/kg thể trọng/ngày thì chỉ 5 - 6%, nếu dùng liều 15 mg/kg/ngày thì chỉ có < 1% gặp ADR. Viêm dây thần kinh thị giác có thể xảy ra ở một bên hoặc cả hai bên mắt, có thể hồi phục hoàn toàn sau khi ngừng thuốc từ vài tuần tới vài tháng, tuy nhiên có những trường hợp hồi phục chậm và có thể mù hoàn toàn.

Các ADR khác (ít gặp, không xác định rõ tần suất thường gặp)

Viêm dây thần kinh ngoại biên, hay gặp ở chân.

Chuyển hóa: Tăng acid uric máu nhất là trong 2 tuần đầu, có thể đau khớp, do làm giảm bài tiết acid uric.

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, sốt.

Hội chứng da: Ban đỏ, ngứa, viêm da.

Máu: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng.

Gan: Viêm gan (hiếm gặp), hay gặp tăng transaminase tạm thời ở thời gian đầu dùng thuốc.

Thận: Viêm thận kẽ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong thời gian dùng thuốc phải kiểm tra chức năng thị giác của từng bên mắt và cả hai mắt, nếu thấy thay đổi thực sự về thị lực phải dừng thuốc ngay. Khi nhiễm độc thị giác được phát hiện sớm và ngừng ethambutol ngay, các biến đổi về mắt thường hồi phục sau vài tuần hoặc vài tháng, sau đó một số người có thể dùng lại ethambutol mà không ảnh hưởng thị lực. Tùy theo mức độ tổn thương, một số rất ít trường hợp tổn thương thị giác có thể kéo dài đến 1 năm hoặc không hồi phục. Nhưng cũng cần khám mắt cẩn thận để loại trừ tổn thương thị giác do các nguyên nhân khác.

Dùng hydroxocobalamin và cyanocobalamin để điều trị mất thị lực kéo dài có kết quả thất thường.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Phải uống ethambutol một lần duy nhất trong ngày, nếu chia liều uống làm nhiều lần sẽ không đạt nồng độ điều trị trong huyết thanh. Thuốc có thể uống cùng với thức ăn, nếu bị kích ứng đường tiêu hóa. Viên thuốc có thể nghiền thành bột, trộn với nước ép táo; không trộn với các nước ép khác hoặc sirô khác vì không làm mất vị đắng hoặc không ổn định.

Dùng điều trị bệnh lao hoặc nhiễm trùng phức hợp *Mycobacterium avium*, phối hợp với các thuốc chống lao khác theo phác đồ điều trị để tránh phát triển kháng thuốc.

Liều dùng:

Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em

Người lớn: Liều hàng ngày đối với bệnh nhân lao mới 15 mg/kg (15 - 20 mg/kg), đối với bệnh nhân lao tái trị 25 mg/kg trong 60 ngày đầu hoặc cho đến khi có kết quả xét nghiệm vi khuẩn lao bằng soi trực tiếp hoặc nuôi cấy trong đờm âm tính thì dùng liều 15 mg/kg/ngày. Liều tối đa 1,6 g/ngày. Liều cách quãng 3 lần/tuần: 30 mg/kg (25 - 35 mg/kg).

Trẻ em: Nhà sản xuất không khuyến cáo điều trị bằng ethambutol cho trẻ em < 13 tuổi, Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo liều cho trẻ em 20 mg/kg (15 - 25 mg/kg), tối đa 1 g/ngày.

Người bệnh suy thận:

Giảm liều và thay đổi khoảng đưa liều tùy theo mức độ suy thận. Một số nhà lâm sàng gợi ý rằng, nếu độ thanh thải creatinin từ 70 - 100 ml/phút thì dùng liều không quá 15 mg/kg/ngày. Nếu độ thanh thải < 70 ml/phút thì liều dùng phải giảm hơn nữa hoặc thay đổi khoảng đưa liều. Một số nhà lâm sàng khác lại gợi ý rằng, khoảng cách giữa các liều thường dùng phải cách nhau từ 24 - 36 giờ nếu người bệnh có độ thanh thải creatinin từ 10 - 50 ml/phút, và cách 48 giờ nếu độ thanh thải dưới 10 ml/phút. Nếu thanh thải creatinin < 30 ml/phút nên sử dụng liều 3 lần/tuần.

Tương tác thuốc

Với isoniazid và các thuốc độc thần kinh khác (thí dụ disulfiram, cloroquin, hydralazin...): Dùng đồng thời ethambutol với các thuốc đó có thể tăng nguy cơ độc thần kinh, như viêm dây thần kinh thị giác và ngoại biên.

Với các antacid: Nhôm hydroxyd làm giảm hấp thu ethambutol ở một số người bệnh.

Độ ổn định và bảo quản

Dạng viên nén ethambutol hydroclorid phải bảo quản tránh ánh sáng, đặc biệt tránh ẩm, đựng trong lọ nút kín ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Dấu hiệu và triệu chứng: Không thấy dấu hiệu ngộ độc cấp với liều dùng bình thường. Ngộ độc cấp thường xảy ra khi dùng liều cao hơn 10 g với các triệu chứng thường gặp như: buồn nôn, đau bụng, sốt, lú lẫn, ảo giác và các bệnh lý khác của thần kinh thị giác.

Xử trí: Khi ngộ độc ethambutol, phải nhanh chóng rửa dạ dày và tiến hành thẩm phân thận nhân tạo hoặc thẩm phân phúc mạc để giảm nhanh nồng độ thuốc trong máu.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Axotham-400; Combutol 400; EMB-Fatol; Eubutol; Geofman-Ethambutol; Hamutol-400; Umed-Etham 400.

ETHER MÊ

Tên chung quốc tế: Diethylether, ether.

Mã ATC: N01A A01.

Loại thuốc: Gây mê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ether mê ở dạng chất lỏng không màu thường được đóng chai thủy tinh, nút bần chứa 120 ml. Ether có hàm lượng 96% đến 98% diethylether, còn lại là ethanol và nước, có pha thêm chất chống oxy hóa.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ether là thuốc gây mê toàn thân theo đường thở. Ether cũng có tác dụng giảm đau và giãn cơ. Các thuốc gây mê ngăn cản dẫn truyền tại synap thần kinh (đặc biệt là tại vùng đồi thị) chủ yếu bằng cách ức chế giải phóng chất dẫn truyền thần kinh và ngăn cản tương tác của nó với các thụ thể sau synap. Ether tương đối dễ tan trong máu. Nồng độ ở phế nang sau khi hít vào đạt độ gây mê chậm, nên khởi mê chậm và tỉnh muộn. Nồng độ tối thiểu trong phế nang của ether là 1,92%.

Thuốc phân bố trước hết vào các cơ quan có lưu lượng máu cao (não, tim, gan và thận) và sau đó vào các cơ quan ít được tưới máu hơn (cơ và mỡ).

2 - 3% lượng thuốc được chuyển hóa trong gan thành acetaldehyd, alcol, acid acetic và carbon dioxyd. 85 - 90% lượng hít vào vẫn ở dạng ban đầu khi thải qua phổi. Các chất chuyển hóa được thải ra theo nước tiểu.

Chỉ định

Khởi mê và duy trì mê trong phẫu thuật. Ý thức và phản xạ bị mất trong lúc mê sẽ được hồi phục.

Chống chỉ định

Đái tháo đường, suy thận, các bệnh về gan nặng, tăng áp lực dịch não tủy.

Trạng thái sốt (vì có thể gây co giật, đặc biệt ở trẻ em và người đã dùng atropin).

Tăng áp lực nội sọ.

Thận trọng

Sử dụng ether cho trẻ em có sốt làm tăng nguy cơ co giật gây tử vong. Nếu bị co giật phải ngừng dùng ngay ether và đắp nước ấm để tránh giảm thân nhiệt của trẻ. Nên tiêm tĩnh mạch diazepam hoặc thiopental liều thấp cho đến khi ngừng cơn co giật.

Ether rất dễ bay hơi và rất dễ cháy. Hỗn hợp hơi ether với oxygen hoặc không khí ở nồng độ nhất định tạo hỗn hợp nổ. Không được dùng ether khi có nguồn lửa hở hoặc dụng cụ điện tạo tia lửa điện.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng ether trong thời kỳ mang thai khi thật cần.

Trong các thủ thuật sản khoa, chỉ dùng liều thấp (không quá 4%) để tránh đờ tử cung, chảy máu quá mức sau đẻ, suy hô hấp ở trẻ sơ sinh.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Sau phẫu thuật, nôn và buồn nôn (> 50%).

Thường gặp, ADR >1/100

Tim mạch: Lưu lượng tim tăng 20%. Giãn mạch vành. Khi gây mê sâu, tác động lên trung tâm vận mạch, gây giãn mạch dẫn đến tụt huyết áp sâu, giảm lưu lượng thận.

Hô hấp: Kích thích niêm mạc đường hô hấp, gây tiết nhiều đờm rãi dễ gây biến chứng hô hấp. Thời gian khởi mê kéo dài, nên dễ có các biến chứng nguy hiểm, như co thắt thanh quản, thậm chí ngừng tim. Gây mê sâu gây ức chế hô hấp, gây mê nông có thể có ngừng thở và ho nếu hít vào quá nhanh.

Thần kinh trung ương: Kích thích lúc khởi mê, giãn mạch não, tăng lưu lượng máu não và áp suất nội sọ, giảm nhãn áp, giãn đồng tử, tăng bài tiết nước mắt.

Tiêu hóa: Giảm nhu động dạ dày - ruột, làm tăng tiết nước bọt.

Tiết niệu - sinh dục: Giảm dòng máu qua thận và mức lọc cầu thận, nước tiểu bị cô đặc gây albumin niệu. Giảm trương lực tử cung ở người mang thai. Chuyển hóa: Ether kích thích tân tạo glucose và có thể gây tăng đường huyết.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Tăng tiết nước bọt, nên dùng chất chống tiết nước bọt trước đó. Co giật và run sau phẫu thuật.

Tim mạch: Loạn nhịp.

Hô hấp: Giãn phế quản không tăng tiết dịch phế quản.

Thần kinh trung ương: Giật rung, ức chế hành não nếu gây mê sâu.

Máu: Thời gian prothrombin có thể kéo dài trong khi thời gian chảy máu bình thường.

Tiêu hóa: Suy giảm nhất thời chức năng gan, và tiết mật. Co bóp lách.

Chuyển hóa: Nhiễm acid chuyển hóa ở trẻ nhỏ và ở người bệnh không chịu được tình trạng tăng lactat.

Liều lượng và cách dùng

Dùng ether cần có bầu bốc hơi phù hợp. Đôi khi khẩn cấp, phải nhỏ giọt thẳng vào mặt nạ có phủ các lớp gạc. Trước đó, nên dùng atropin để giảm tiết nước bọt và dịch phế quản. Nồng độ khí hít vào không quá 15%. Gây mê nhẹ dùng nồng độ 3 - 5%. Gây mê sâu nồng độ tới 10% (nồng độ tối thiểu trong phế nang 1,92%).

Da: Tiếp xúc với ether kéo dài có thể gây hoại tử mô.

Lưu ý: Ở Anh, tiêu chuẩn nghề nghiệp qui định: Hơi ether mức dưới 1 500 mg/m^3 không khí (tiếp xúc ngắn ngày) và dưới 1 200 mg/m^3 không khí (tiếp xúc dài ngày).

Ether rẻ và độ an toàn rộng, bởi vậy vẫn đóng vai trò quan trọng trong gây mê, nhất là ở các nước nghèo, các vùng mà ngành gây mê chưa phát triển.

Tương tác thuốc

Người bệnh gây mê bằng ether có thể bị loạn nhịp tim nếu dùng adrenalin và noradrenalin trừ khi dùng liều rất thấp. Trẻ em ít nhạy cảm hơn. Tuy nhiên, tác dụng làm tăng loạn nhịp tim của các thuốc cường giao cảm (kể cả adrenalin) của ether không mạnh bằng các thuốc gây mê khác theo đường hô hấp.

Gây mê an toàn hơn nếu ngừng các thuốc chẹn beta trước khi gây mê. Dùng chất kháng muscarin (ví dụ atropin) để giảm hiện tượng tăng tiết nước bọt và tăng tiết ở phế quản, để phòng nhịp tim chậm.

Ether làm tăng tác dụng của thuốc chẹn thần kinh - cơ mạnh hơn phần lớn các thuốc gây mê khác. Ether làm tăng tác dụng của các thuốc chẹn thần kinh cơ không khử cực. Ether có thể làm suy giảm cơ tim ở người bệnh đang dùng thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic như propranolol.

Các thuốc làm tăng tác dụng giảm huyết áp của ether: Acetazolamid, amilorid, amitriptylin, atenolol, captopril, clomipramin, clorpromazin, fluphenazin, furosemid, glycerin trinitrat, haloperidol, hydralazin, hydroclorothiazid, isosorbid dinitrat, methyldopa, natri nitroprusiat, nifedipin, oxytocin, prazosin, spironolacton, timolol, verapramil.

Các thuốc làm tăng nguy cơ loạn nhịp của ether: Amitriptylin, clomipramin, epinephrin, isoprenalin, levodopa, oxytocin, verapramil.

Các thuốc làm tăng tác dụng an thần gây ngủ của ether: Clonazepam, cloral hydrat, diazepam.

Ether làm tăng độc tính của isoniazid đối với gan. Ether làm giảm tác dụng của oxytocin.

Ether có thể gây ra phản ứng quá mẫn khi dùng đồng thời với vancomycin tiêm tĩnh mạch.

Độ ổn định và bảo quản

Ether rất dễ bắt lửa, dễ nổ, dễ bị oxy hóa bởi không khí và ánh sáng, tạo thành peroxyd. Phải bảo quản trong lọ kín, nơi khô ráo, ở nhiệt độ 8 - 15 °C, tránh ánh sáng. Phần còn lại sau khi dùng thừa có thể bị hỏng rất nhanh.

Ether làm tan PVC, thậm chí ở nồng độ thấp. Không dùng nút, nắp, lọ chứa và các đồ đựng bằng PVC.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều cấp tính: Đầu tiên là suy hô hấp và sau đó ngừng tim. Phải ngừng dùng ether ngay; tiến hành ngay thông khí không liên tục dưới áp suất dương và có oxygen.

Đã có báo cáo về hiện tượng phụ thuộc ether hoặc hơi ether.

ETHINYLESTRADIOL

Tên chung quốc tế: Ethinylestradiol.

Mã ATC: G03CA01, L02AA03.

Loại thuốc: Estrogen tổng hợp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 0,02 mg, 0,05 mg, 0,5 mg ethinylestradiol.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Estrogen được sử dụng chủ yếu làm một thành phần trong thuốc uống tránh thai và trong điều trị thay thế hormon ở phụ nữ sau mãn kinh, và ít dùng hơn trong những chỉ định khác. Estrogen tác dụng chủ yếu do điều chỉnh biểu hiện của gen. Những nội tiết tố ưa mỡ này khuếch tán thụ động qua màng tế bào và gắn vào thụ thể để chuyển đoạn vào trong nhân tế bào và gắn vào đó để điều tiết phiên mã của gen đích. Tác dụng của các tương tác là do sản phẩm gen được tạo nên hoặc bị ức chế từ gen phụ thuộc estrogen. Đã thấy các thụ thể estrogen ở những mô phụ thuộc estrogen như ở đường sinh sản nữ, vú, tuyến yên, vùng dưới đồi, xương, gan và các mô khác. Thụ thể estrogen tương tác với những yếu tố điều tiết gen đặc hiệu là những chuỗi nucleotid được gọi là các *yếu tố đáp ứng với estrogen,* có trong đoạn điều tiết của gen đích. Tương tác giữa thụ thể và estrogen làm tăng hoặc giảm phiên mã gen điều hòa bởi nội tiết tố. Ngoài các yếu tố đáp ứng với estrogen, nhiều gen đáp ứng với estrogen chứa những yếu tố làm trung gian cho tác dụng của những nhân tố điều hòa khác. Ethinylestradiol có nhiều tác dụng dược lý gồm tác dụng làm tăng estradiol huyết tương, làm giảm nồng độ FSH và LH, ức chế tiêu xương do tế bào hủy xương, làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần và lipoprotein tỷ trọng thấp, làm tăng nồng độ lipoprotein tỷ trọng cao trong huyết thanh, bảo tồn chức năng biểu mô và có tác dụng bảo vệ tử cung.

Trước đây, estrogen liên hợp là những thuốc thường được dùng nhất đối với những rối loạn thời kỳ mãn kinh và liều dùng 625 microgam hàng ngày đã có hiệu quả trên đa số phụ nữ (mặc dù một số người bệnh cần dùng liều 1250 microgam/ngày). Estrogen liên hợp và ethinylestradiol có hiệu lực khi uống khác nhau rất nhiều: 625 microgam estrogen liên hợp thường chỉ tương đương về mặt hoạt lực với 5 - 10 microgam ethinylestradiol. Ngược lại, phần lớn thuốc uống tránh thai kết hợp thông dụng hiện nay sử dụng mỗi ngày 20 - 35 microgam ethinylestradiol, liều estrogen dùng trong liệu pháp thay thế hormon sau mãn kinh thấp hơn nhiều so với liều dùng uống để tránh thụ thai. Vì những tác dụng không mong muốn của estrogen phụ thuộc vào liều, tỷ lệ xảy ra và mức độ nghiêm trọng của những tác dụng không mong muốn khi dùng thuốc uống tránh thai lớn hơn so với khi áp dụng liệu pháp thay thế hormon. Phải luôn cân nhắc giữa lợi ích của điều trị và nguy cơ tác dụng không mong muốn của estrogen đối với mỗi người bệnh.

Dược động học

Ethinylestradiol được hấp thu nhanh và nhiều ở ống tiêu hóa, ít bị chuyển hóa bước đầu tại gan so với estradiol. Thuốc gắn nhiều vào albumin (khác với các estrogen khác). Khả dụng sinh học (uống): 51 ± 9%. Bài tiết qua nước tiểu: 1 - 5%. Gắn với albumin huyết tương: 95 - 98%. Thể tích phân bố: 3,5 ± 1,0 lít/kg. Nửa đời thải trừ: 10 ± 6 giờ. Thuốc được chuyển hóa ở gan qua quá trình hydroxyl hóa và liên hợp. Các chất chuyển hóa được bài tiết theo nước tiểu và phân. Ethinylestradiol được thanh thải chậm và nửa đời thải trừ đã được một số công trình thông báo là 13 - 27 giờ.

Chỉ định

Chỉ định chính:

Điều trị thay thế hormon ở nữ mãn kinh (điều trị rối loạn vận mạch vừa và nặng, dự phòng loãng xương do mãn kinh) và ở nữ giảm năng tuyến sinh dục.

Sinh đẻ kế hoạch: Dùng làm một thành phần của thuốc uống tránh thai.

Chỉ định khác:

Điều trị tạm thời carcinom tuyến tiền liệt tiến triển và không mổ được.

Chống chỉ định

Không dùng ethinylestradiol cho những người bệnh mang thai hoặc nghi mang thai vì gây nguy hại nghiêm trọng đối với thai; có hoặc nghi có u phụ thuộc estrogen; có hoặc nghi có carcinom vú; chảy máu âm đạo bất thường chưa rõ nguyên nhân; viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối hoặc rối loạn huyết khối nghẽn mạch kết hợp với việc sử dụng estrogen trước đây.

Thận trọng

Phải thăm khám và hỏi kỹ bệnh sử người bệnh trước khi kê đơn ethinylestradiol và chú ý đặc biệt đến huyết áp, vú, các cơ quan ở bụng và tiểu khung. Như thường lệ, thuốc uống tránh thai không được kê đơn quá 1 năm mà không thăm khám lại người bệnh.

Phải theo dõi cẩn thận bệnh nhân có rối loạn chức năng tim hoặc thận, động kinh, đau nửa đầu, hen hoặc u xơ tử cung trong khi dùng thuốc vì các bệnh này có thể nặng lên.

Nguy cơ bệnh huyết khối nghẽn mạch do dùng ethinylestradiol tăng theo tuổi và hút thuốc lá. Do đó, nữ trên 35 tuổi khi dùng thuốc phải được khuyên bỏ hút thuốc lá.

Phải định lượng nồng độ glucose, triglycerid trong máu, lúc đầu và định kỳ, đối với người bệnh có khuynh hướng bị đái tháo đường hoặc tăng triglycerid huyết.

Thời kỳ mang thai

Estrogen có thể gây quái thai nghiêm trọng khi dùng cho người mang thai. Tăng nguy cơ dị dạng bẩm sinh đã được thông báo gồm khuyết tật về tim mạch và các chi, sau khi dùng hormon sinh dục. Không dùng ethinylestradiol cho người mang thai

Thời kỳ cho con bú

Estrogen phân bố vào sữa mẹ. Vì estrogen có thể gây ADR nghiêm trọng ở trẻ nhỏ bú mẹ, phải cân nhắc xem nên ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ. Khi mẹ cho con bú dùng estrogen, lượng và chất của sữa giảm đi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR phụ thuộc vào liều, thời gian điều trị, giới tính của người bệnh và trước hoặc sau mãn kinh ở nữ. Vì ADR phụ thuộc vào liều, tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của ADR này lớn hơn khi dùng thuốc uống tránh thai so với khi áp dụng liệu pháp thay thế hormon. Hàm lượng estrogen (và progestin) trong thuốc uống tránh thai đã được giảm nhiều và do đó đã giảm mạnh nguy cơ tác dụng phụ do uống các thuốc tránh thai hiện nay.

Thường gặp, ADR >1/100

Dạ dày - ruột: Buồn nôn, chán ăn, co cứng cơ bụng, trướng bụng.

Nội tiết và chuyển hóa: To vú đàn ông, tăng cân nhanh, phù.

Khác: Đau vú hoặc ấn vào đau, to vú.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Dạ dày - ruột: ỉa chảy, nôn, viêm lợi.

Sinh dục - niệu: Chảy máu trong khi dùng thuốc, cường kinh, vô kinh, đau bụng kinh (thống kinh).

Tim mạch: Tăng huyết áp, tạo cục huyết khối, huyết khối tắc mạch.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng calci huyết.

TKTW: Chóng mặt, thay đổi tình dục, múa giật, nhức đầu, nhức nửa đầu.

Da: Kích ứng da, rám da, sẫm da.

Mắt: Không dung nạp kính áp giác mạc.

Khác: U vú.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Viêm tĩnh mạch huyết khối, nghẽn mạch phổi, nhồi máu cơ tim, đột quỵ.

Gan: Vàng da ứ mật.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng dùng ethinylestradiol khi có bất cứ dấu hiệu nào của huyết khối nghẽn mạch, tăng huyết áp nặng, trầm cảm nặng, các test chức năng gan bất thường hoặc các vấn đề về thị lực (mất thị lực, mắt lồi, song thị...).

Buồn nôn và nôn là phản ứng đầu tiên của liệu pháp estrogen ở một số phụ nữ, nhưng phản ứng này có thể hết cùng với thời gian, và có thể giảm thiểu bằng uống estrogen cùng thức ăn hoặc ngay trước khi đi ngủ. Vú căng và ấn đau và phù có thể xảy ra, nhưng đôi khi có thể bớt khi giảm liều.

Đối với phụ nữ bị sỏi mật hoặc trong tiền sử có huyết khối ở tĩnh mạch sâu, nên cấy estrogen dưới da hoặc qua da.

Vì có nguy cơ ung thư niêm mạc tử cung do dùng estrogen đơn độc, phải dùng một progestagen chu kỳ ít nhất 12 ngày/tháng, thường dùng đường uống, cho tất cả các người bệnh nữ còn tử cung nguyên vẹn. Tuy vậy, cần thiết phải theo dõi sát tình trạng sức khỏe của tất cả các phụ nữ dùng estrogen.

Liều lượng và cách dùng

Ethinylestradiol được dùng uống. Liều lượng ethinylestradiol được xác định cho từng người tùy theo bệnh trạng, dung nạp và đáp ứng của người bệnh. Để giảm thiểu nguy cơ về tác dụng phụ, nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả.

Điều trị rối loạn vận mạch từ vừa đến nặng do mãn kinh: Liều ethinylestradiol thường dùng là 0,02 - 0,05 mg mỗi ngày, cho theo chu kỳ; tuy vậy, một số người bệnh đáp ứng tốt với liều thấp 0,02 mg cứ hai ngày một lần. Trong thời kỳ đầu mãn kinh ở phụ nữ còn kinh nguyệt liều hiệu quả là 0,05 mg mỗi ngày một lần, trong 21 ngày liên tục, tiếp theo 7 ngày không dùng thuốc. Trong thời kỳ cuối mãn kinh, chế độ trị liệu cũng giống như trong thời kỳ đầu mãn kinh, dùng liều ethinylestradiol 0,02 mg mỗi ngày trong một số ít chu kỳ đầu, sau đó có thể tăng liều tới 0,05 mg mỗi ngày trong những chu kỳ tiếp sau. Ở người bệnh có những triệu chứng nặng hơn (ví dụ, sau phẫu thuật cắt hai buồng trứng), có thể dùng liều ban đầu 0,05 mg, 3 lần mỗi ngày; sau khi có cải thiện về lâm sàng (thường trong vòng vài tuần), có thể giảm liều xuống 0,05 mg mỗi ngày. Sau đó hiệu chỉnh liều tùy theo khả năng dung nạp và đáp ứng điều trị của người bệnh, dùng liều duy trì có hiệu quả thấp nhất có thể được.

Điều trị thay thế trong thiểu năng tuyến sinh dục nữ: Liều ethinylestradiol thường dùng là 0,05 mg, 3 lần mỗi ngày, trong 2 tuần đầu của một chu kỳ kinh nguyệt lý thuyết, tiếp sau đó dùng progesteron trong nửa cuối của chu kỳ này. Tiếp tục các chu kỳ này trong 3 - 6 tháng, tiếp theo sau là 2 tháng không uống thuốc để xác định xem người phụ nữ có thể duy trì chu kỳ kinh nguyệt khi không dùng hormon. Nếu người phụ nữ không có kinh trong thời gian 2 tháng không dùng thuốc, có thể điều trị thêm một số đợt với ethinylestradiol - progesteron.

Điều trị tạm thời carcinom tuyến tiền liệt nặng tiến triển không thể phẫu thuật: Liều ethinylestradiol thường dùng là 0,15 - 2 mg mỗi ngày. Có thể đánh giá hiệu quả của liệu pháp estrogen theo sự cải thiện về triệu chứng của người bệnh và xét nghiệm theo dõi nồng độ phosphatase acid trong huyết thanh. Nói chung, nếu liệu pháp ethinylestradiol có hiệu quả, thường thấy rõ trong vòng 3 tháng, sau khi bắt đầu điều trị. Nếu thấy có đáp ứng tốt, tiếp tục dùng ethinylestradiol cho đến khi có cải thiện đáng kể của bệnh.

Tương tác thuốc

Paracetamol được thanh thải ra ngoài cơ thể nhanh hơn ở phụ nữ uống thuốc tránh thụ thai và tác dụng giảm đau có thể giảm. Paracetamol còn làm tăng hấp thu ethinylestradiol từ ruột khoảng 20%.

Ethinylestradiol có thể làm tăng nhiễm sắc tố ở mặt do minocyclin gây nên.

Ethinylestradiol có thể làm tăng tác dụng và độc tính của zidovudin.

Estrogen đôi khi có thể làm giảm một cách bất thường tác dụng của imipramin, nhưng đồng thời lại tăng độc tính của imipramin.

Rifampin làm giảm hoạt tính gây động dục của estrogen khi dùng đồng thời, do gây cảm ứng enzym tiểu thể gan, dẫn đến tăng chuyển hóa estrogen.

Ethinylestradiol có thể làm tăng tác dụng chống viêm của hydrocortison, do làm giảm chuyển hóa corticosteroid ở gan và/hoặc làm thay đổi sự gắn corticosteroid vào protein huyết thanh. Cần chú ý giảm liều corticosteroid nếu cần thiết.
Estrogen có thể làm giảm tác dụng của thuốc uống chống đông máu.

Độ ổn định và bảo quản
Viên nén ethinylestradiol được bảo quản trong lọ thật kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí
Quá liều estrogen cấp tính có thể gây buồn nôn, và khi ngừng dùng thuốc có thể gây chảy máu ở phụ nữ. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

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

Tên thương mại
Oganofolin.

ETHIONAMID

Tên chung quốc tế: Ethionamide.

Mã ATC: J04AD03.

Loại thuốc: Thuốc chống lao

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 250 mg ethionamid.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Ethionamid là thuốc chống lao thuộc nhóm carbothionamid, là một dẫn xuất của acid isonicotinic. Trong điều trị, ethionamid được xếp vào nhóm các thuốc chống lao hàng hai dạng uống, bao giờ cũng phải dùng đồng thời với các thuốc trị lao khác. Chỉ dùng ethionamid khi các thuốc trị lao thiết yếu bị kháng hoặc bị chống chỉ định. Ethionamid có tác dụng đặc hiệu với các chủng *M. tuberculosis, M. bovis, M. kansasii, M. avium, M. intracellular*; ngoài ra thuốc còn có tác dụng với trực khuẩn phong *(M. leprae)*. Cơ chế tác dụng chính xác của thuốc đối với các *Mycobacterium* đến nay vẫn chưa được biết đầy đủ nhưng có thể giống như isoniazid (INH). Cả hai thuốc này đều có tác dụng ức chế sự tổng hợp acid mycolic là acid duy nhất và là thành phần cấu tạo chủ yếu của thành tế bào vi khuẩn *Mycobacterium*. *In vitro*, INH và ethionamid đều làm cho *M. tuberculosis* mất đi phản ứng nhuộm kháng toan, một sự thay đổi thường liên quan tới lớp vỏ bọc của trực khuẩn. Người ta cho rằng ethionamid tác động lên lớp vỏ ngoài cùng của trực khuẩn và như vậy bao gồm cả sự mất acid mycolic; tác động này giống như tác động của INH.
Ethionamid có tác dụng kìm khuẩn hay diệt khuẩn tùy thuộc vào nồng độ của thuốc đạt được ở vị trí nhiễm khuẩn và tính nhạy cảm với thuốc của chủng vi khuẩn gây bệnh. *In vitro*, ethionamid có tác dụng diệt trực khuẩn lao. Thử nghiệm chủng $H_{37}Rv$ của trực khuẩn lao nhạy cảm với ethionamid ở nồng độ 0,3 microgam/ml.
Ethionamid và protionamid thuộc nhóm carbothionamid, có cấu trúc hóa học giống như thioacetazon nên có kháng thuốc chéo một phần giữa ethionamid và thioacetazon; kháng chéo hoàn toàn giữa ethionamid với protionamid.
Cho đến nay chưa có bằng chứng về sự kháng chéo giữa ethionamid và cycloserin, aminosylic acid, hoặc streptomycin.

Dược động học
Ethionamid được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Dạng viên bao phim hấp thu nhanh hơn và có nồng độ đỉnh huyết tương cao hơn so với viên bao đường. Uống liều đơn 250 mg ethionamid dạng viên nén bao phim có nồng độ đỉnh trong huyết tương là 2,16 microgam/ml sau 1 giờ; nhưng nếu uống cùng liều đơn 250 mg ethionamid dạng viên nén bao đường, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được 1,48 microgam/ml sau 1,5 giờ. AUC của 2 dạng chế phẩm trên tương đương nhau. Thể tích phân bố 93,5 lít. Ethionamid được phân bố nhanh và rộng trong mô và dịch cơ thể; nồng độ trong huyết tương và các cơ quan gần bằng nhau; 30% của thuốc gắn với protein huyết tương. Nồng độ ethionamid trong dịch não tủy bằng nồng độ thuốc cùng thời điểm trong huyết tương ở người có màng não bình thường hoặc bị viêm. Sau khi uống liều 15 - 20 mg/kg ethionamid ở trẻ em bị lao màng não, nồng độ đỉnh trong dịch não tủy đạt được trong vòng 1,5 - 2,5 giờ nhưng có sự khác biệt nhiều giữa các cá thể; nhưng ở liều 20 mg/kg thường đạt nồng độ trong dịch não tủy > 2,5 microgam/ml, là nồng độ cần thiết để có kết quả điều trị.
Ethionamid qua nhau thai dễ dàng, nhưng cho đến nay chưa có thông tin ethionamid có qua sữa mẹ hay không.
Ethionamid được chuyển hóa tại gan phần lớn thành chất chuyển hóa có và không có hoạt tính. Chất chuyển hóa có hoạt tính chủ yếu là sulfoxyd có tác dụng đối với vi khuẩn lao.
Nửa đời thải trừ khoảng 2 đến 3 giờ (dạng bao phim 250 mg là 1,92 giờ). Trong vòng 24 giờ, 1 - 5% của liều uống được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng thuốc và chất chuyển hóa có hoạt tính, phần còn lại được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa không có hoạt tính.

Chỉ định
Điều trị bệnh lao: Ethionamid là thuốc chống lao hàng hai, sử dụng trong điều trị bệnh lao kháng thuốc, phối hợp với 2 - 4 thuốc điều trị lao khác bao gồm cả các thuốc hàng đầu (streptomycin, isoniazid, rifampicin, pyrazinamid và ethambutol) và hàng hai (PAS, fluoroquinolon, cycloserin, capreomycin, amikacin hoặc kanamycin). Ethionamid được chỉ định trường hợp lao kháng thuốc khi có kết quả kháng sinh đồ hoặc dự đoán có nhạy cảm với thuốc, hoặc bệnh nhân lao không dung nạp với thuốc chống lao hàng đầu.
Điều trị nhiễm trùng do phức hợp M. avium: Ethionamid được sử dụng phối hợp với các thuốc chống lao hoặc các kháng sinh trong điều trị các bệnh do nhiễm trùng phức hợp *M. avium* nhưng thuốc gây ra nhiều tác dụng không mong muốn, cần phải được hướng dẫn của thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm.
Điều trị bệnh phong: Trước đây ethionamid được dùng làm thuốc thay thế clofazimin, kết hợp với những thuốc điều trị phong khác. Hiện nay WHO không khuyến cáo sử dụng ethionamid trong điều trị phong do độc tính trầm trọng của thuốc đối với gan. Mặt khác, những thể phong nhiều vi khuẩn hoặc kháng rifampicin đã có những thuốc khác ít độc hơn để điều trị.

Chống chỉ định
Suy gan nặng; quá mẫn với ethionamid.

Thận trọng
Vì có khả năng gây độc gan, cần xác định nồng độ AST và ALT trong huyết thanh trước và định kỳ 2 - 4 tuần một lần trong khi điều trị với ethionamid. Nếu thấy transaminase huyết thanh tăng trong khi điều trị, phải ngừng tạm thời ethionamid và các thuốc chống lao phối hợp cho tới khi xét nghiệm trở lại bình thường, sau đó có thể cho lại thuốc theo trình tự để tìm thuốc nào gây độc cho gan.
Người bệnh đái tháo đường nếu dùng ethionamid cần được theo dõi cẩn thận vì việc điều trị đái tháo đường có thể khó khăn hơn,

định lượng đường huyết phải được tiến hành trước và trong quá trình điều trị, chú ý có thể có cơn hạ đường huyết. Cần thận trọng khi điều trị bằng ethionamid cho người bị trầm cảm hoặc các rối loạn tâm thần khác.

Cần khám mắt trước điều trị và định kỳ trong quá trình điều trị bằng ethionamid. Dặn dò bệnh nhân nếu trong quá trình điều trị thấy mắt nhìn mờ hoặc giảm thị lực phải báo cho bác sĩ điều trị.

Xét nghiệm chức năng tuyến giáp trước điều trị và định kỳ do nguy cơ suy giáp (có hoặc không kèm bướu giáp) khi điều trị bằng ethionamid.

Ethionamid không an toàn đối với bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa porphyrin, bằng chứng trên động vật thực nghiệm cho thấy ethionamid gây ra porphyrin niệu.

Bệnh nhân lao phối hợp với nhiễm HIV có thể có tình trạng giảm hấp thu thuốc nếu bệnh nhân tuân thủ điều trị đầy đủ nhưng đáp ứng điều trị kém. Trong trường hợp này cần áp dụng giám sát nồng độ điều trị để hiệu chỉnh liều.

Thời kỳ mang thai

Ethionamid qua nhau thai. Do nguy cơ tác dụng sinh quái thai, không dùng ethionamid trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Do không biết ethionamid có phân bố trong sữa hay không, cho nên chỉ điều trị bằng ethionamid cho mẹ đang cho con bú khi đã cân nhắc lợi ích điều trị cao hơn so với nguy cơ đối với trẻ. Trong khi người mẹ điều trị với ethionamid thì không nên cho con bú sữa mẹ, hoặc nếu cho trẻ bú thì phải theo dõi tác dụng không mong muốn ở trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rối loạn tiêu hóa là ADR thường gặp nhất của ethionamid và có liên quan với liều dùng. Những ADR thường gặp khác là về thần kinh và gan.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, tăng tiết nước bọt, cảm thấy vị kim loại, ỉa chảy. Nôn và buồn nôn có thể trầm trọng đến mức buộc phải ngừng thuốc.

Tim mạch: Hạ huyết áp tư thế.

TKTW: Rối loạn tâm thần, trầm cảm, ngủ lơ mơ, bồn chồn.

Gan: Viêm gan, vàng da, tăng ALT, AST và bilirubin huyết thanh

Thần kinh cơ và xương: Yếu cơ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, nhức đầu.

Da: Rụng tóc.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm glucose huyết, to vú đàn ông.

Tiêu hóa: Đau bụng.

Mắt: Viêm dây thần kinh thị giác, nhìn mờ.

Mũi: Rối loạn khứu giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

TKTW: Viêm dây thần kinh ngoại biên, dị cảm, động kinh, run.

Da: Ban, nhạy cảm với ánh sáng.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm năng tuyến giáp hoặc bướu giáp.

Tiêu hóa: Viêm miệng.

Huyết học: Giảm tiểu cầu, ban xuất huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các rối loạn về tiêu hóa thường liên quan đến liều dùng. Có thể làm giảm ADR về tiêu hóa bằng cách giảm liều hoặc thay đổi thời gian dùng thuốc hoặc uống thuốc cùng với bữa ăn. Điều trị buồn nôn và nôn bằng thuốc chống nôn. Khi có ADR nặng về tiêu hóa, cần phải ngừng ethionamid.

Có thể dự phòng hoặc làm giảm ADR về thần kinh và viêm dây thần kinh ngoại biên bằng cách dùng đồng thời pyridoxin hydroclorid. Tác dụng độc hại gan thường phục hồi khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Liều cho người lớn: Liều trung bình 15 - 20 mg/kg/ngày, thông thường từ 500 mg - 750 mg/ngày, (tối đa 1g/ngày), có tới 50% người bệnh không thể dung nạp liều 1g/ngày. Người bệnh có thể uống 1 liều/ngày nếu dung nạp. Nếu có những rối loạn tiêu hóa, có thể chia thành nhiều lần, uống sau khi ăn: Uống 250 mg/lần, cứ 8 - 12 giờ một lần. Liều đầu tiên thường là 250 mg/ngày, sau đó tăng dần đến liều phù hợp trên cơ sở dung nạp của bệnh nhân.

Liều cho trẻ em: Trẻ em dung nạp ethionamid tốt hơn người lớn, với liều thường dùng cho trẻ em là 10 - 20 mg/kg/ngày, trung bình 15 mg/kg/ngày, chia làm 2 - 3 lần. Liều tối đa là 1g/ngày.

Liều dùng cho người bệnh suy thận: Có thể không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân có rối loạn chức năng thận, tuy nhiên nếu bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút hoặc bệnh nhân lọc máu ngoài thận phải giảm liều xuống 250 - 500 mg/ngày.

Ethionamid không dùng đơn độc mà dùng phối hợp với 3 - 4 thuốc chống lao khác trong điều trị bệnh nhân lao kháng thuốc. Thời gian điều trị ethionamid trong các phác đồ điều trị hiện nay ít nhất 6 tháng.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp: Chưa có khuyến cáo tránh phối hợp.

Tăng tác dụng/độc tính:

Dùng đồng thời cycloserin hoặc isoniazid với ethionamid có thể làm tăng tỷ lệ ADR về hệ thần kinh trung ương, do đó phải dùng ethionamid thận trọng ở người đang dùng cycloserin hoặc isoniazid.

Nồng độ isoniazid huyết tương có thể tăng hơn trong quá trình điều trị cùng với isoniazid.

Tăng nguy cơ độc tính với gan khi điều trị phối hợp với PAS, do đó phải chú ý theo dõi AST, ALT khi điều trị phối hợp.

Bệnh nhân điều trị bằng ethionamid nếu uống nhiều rượu sẽ làm tăng rối loạn tâm thần.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén ethionamid ở khoảng 20 - 25 ^{o}C, trong lọ đậy kín.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều gồm bệnh viêm dây thần kinh ngoại biên, chán ăn và đau khớp. Sau khi loại bỏ thuốc khỏi đường tiêu hóa (gây nôn, rửa dạ dày), tiến hành điều trị hỗ trợ. Có thể dùng pyridoxin để dự phòng viêm dây thần kinh ngoại biên. Chỉ có một lượng thấp ethionamid được loại bỏ bằng lọc máu ngoài thận.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Nefithio.

ETHOSUXIMID

Tên chung quốc tế: Ethosuximide.

Mã ATC: N03AD01.

Loại thuốc: Thuốc chống động kinh nhóm sucinimid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 250 mg.

Sirô: Lọ 10 g/200 ml (250 mg/5 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ethosuximid là một sucinimid có tác dụng chống động kinh đặc hiệu đối với động kinh cơn nhỏ. Cơ chế tác dụng là do ức chế kênh calci trong các tế bào thần kinh vùng đồi thị, vì vậy cản trở chức năng tế bào thần kinh tại một trong các đường vòng thần kinh liên quan đến động kinh cơn vắng ý thức.

Tác dụng làm giảm tần số cơn động kinh của thuốc là do ức chế vùng vỏ não vận động và nâng ngưỡng của hệ thần kinh trung ương với các kích thích gây co giật. So sánh với các sucinimid chống co giật khác, ethosuximid có tác dụng đặc hiệu hơn đối với các cơn vắng đơn thuần. Do khả năng gây độc thấp trong trường hợp dùng kéo dài và vì hiệu lực của thuốc, nên thuốc được chọn dùng đối với động kinh cơn vắng.

Những người bệnh có cơn vắng thường có hoặc sẽ có các cơn co giật toàn bộ (động kinh cơn lớn), thì ethosuximid không phòng được. Do vậy, trong trường hợp này, nên cho người bệnh dùng loại thuốc có tác dụng đối với cơn toàn bộ như phenytoin, carbamazepin, hoặc barbiturat và dùng thêm ethosuximid.

Trường hợp đồng thời có cả động kinh cơn nhỏ và cơn lớn thì có thể dùng ethosuximid phối hợp với phenobarbital và phenytoin.

Dược động học

Ethosuximid được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được sau 3 - 7 giờ ở trẻ em và người lớn. Thuốc phân bố rộng khắp cơ thể, khoảng 0,69 lít/kg, nhưng liên kết với protein huyết tương không đáng kể (dưới 10%). Ethosuximid chuyển hóa trong gan thành 3 chất chuyển hóa không có tác dụng. Thuốc bài tiết chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng chuyển hóa, ở dạng tự do và kết hợp, nhưng cũng có khoảng 20% dưới dạng không đổi. Nửa đời của thuốc khoảng 60 giờ ở người lớn và 30 giờ ở trẻ em. Thuốc qua hàng rào nhau thai và được bài tiết qua sữa.

Thuốc có tác dụng khi nồng độ trong huyết tương đạt khoảng 280 - 700 micromol/lít. Nồng độ thuốc trong huyết tương thường ổn định sau 7 - 10 ngày điều trị, và có liên quan đến liều dùng, nhưng khác nhau rất nhiều giữa các cá thể. Nói chung, khi tăng liều thì nồng độ thuốc trong huyết tương ở trẻ nhỏ tăng ít hơn ở trẻ lớn và người lớn. Theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương sẽ giúp cho việc xác định khoảng điều trị, nhưng cần kết hợp xem xét toàn bộ tình trạng lâm sàng để làm sao kiểm soát được bệnh và hạn chế phản ứng phụ ở mức thấp nhất.

Chỉ định

Động kinh cơn vắng đơn thuần, cơn vắng kèm mất trương lực và cơn vắng giật cơ.

Phối hợp với các thuốc chống động kinh khác như phenobarbital, phenytoin, primidon hoặc natri valproat khi có động kinh cơn lớn hoặc các thể khác của động kinh.

Chống chỉ định

Quá mẫn với sucinimid.

Thận trọng

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

Người bệnh có bệnh gan hoặc thận.

Cơn động kinh co giật toàn bộ có thể xảy ra ở những người bệnh có cơn động kinh phức hợp mà chỉ điều trị bằng ethosuximid đơn độc.

Ngừng thuốc đột ngột có thể gây động kinh cơn vắng liên tục.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Tăng nguy cơ tự tử.

Có thể xuất hiện lupus ban đỏ hệ thống.

Thời kỳ mang thai

Có một số bằng chứng về nguy cơ dị tật bẩm sinh tăng lên sau khi dùng các thuốc chống động kinh cho phụ nữ mang thai, đặc biệt ở 3 tháng đầu của thai kỳ. Phối hợp các thuốc chống động kinh càng tăng nguy cơ này.

Nhưng nếu các cơn động kinh không được kiểm soát tốt, cũng có thể gây tăng nguy cơ khuyết tật thậm chí gây chết bào thai. Chính nguy cơ này còn cao hơn cả nguy cơ do thuốc.

Thuốc chống động kinh thường vẫn được chỉ định trong thời kỳ mang thai, nhưng cần phải hết sức thận trọng để tránh và hạn chế các nguy cơ. Nên cho người bệnh dùng bổ sung acid folic.

Thời kỳ cho con bú

Ethosuximid được bài tiết qua sữa và nồng độ ethosuximid trong huyết tương của trẻ bú có thể đạt đến gần khoảng điều trị, một số trẻ nhỏ có thể biểu hiện dấu hiệu ngủ gà hoặc hốt hoảng. Cần thận trọng với bà mẹ cho con bú. Nồng độ thuốc trong huyết tương người mẹ cần phải giữ càng thấp càng tốt mà vẫn duy trì ở khoảng điều trị. Cần theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương của trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR thường gặp trong khi điều trị với ethosuximid là giảm tập trung và ngủ gà, ADR thường gặp nhất phụ thuộc vào liều dùng.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Chán ăn, buồn ngủ.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt.

TKTW: Mất điều hòa, trầm cảm, sảng khoái, nấc.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Máu: Mất bạch cầu hạt, suy tủy, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu, tăng bạch cầu đơn nhân.

TKTW: Rối loạn tâm thần, thường gặp ở người bệnh có tiền sử về tâm thần.

Da: Ngoại ban, lupus ban đỏ rải rác.

Chú ý: Hiện tượng buồn nôn xảy ra ở tuần điều trị đầu tiên, thường chỉ thoáng qua.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần theo dõi chức năng gan, thận, công thức máu khi dùng ethosuximid.

Bệnh nhân và người nhà bệnh nhân cần được hướng dẫn cách nhận biết những dấu hiệu độc tính trên huyết học và cần đến gặp thầy thuốc ngay khi có những dấu hiệu như sốt, viêm họng, loét miệng, bầm tím hoặc tăng xuất huyết.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Liều lượng phải cho theo từng người bệnh vì có nhiều thay đổi lớn về dược động học giữa các người bệnh.

Thuốc được nuốt nguyên cả viên nang và dùng cùng thức ăn hoặc sữa để giảm kích ứng dạ dày.

Khi muốn ngừng điều trị, phải giảm liều dần.

Điều trị cần dựa theo kết quả phân tích nồng độ thuốc trong máu định kỳ (7 - 12 ngày) để giúp đánh giá hiệu quả điều trị hoặc khả năng gây tác dụng không mong muốn. Nồng độ trong huyết thanh có tác dụng điều trị: 280 - 700 micromol/lít.

Cần định kỳ xét nghiệm công thức máu, nước tiểu và chức năng gan trong suốt quá trình điều trị.

Liều lượng:

Người lớn và trẻ em trên 6 tuổi:

Ban đầu: Dùng 250 mg/lần, 2 lần/ngày; sau đó nếu cần cứ 4 - 7 ngày lại tăng mỗi ngày 250 mg, có thể tới liều tối đa 1,5 g/ngày, chia 2 lần.

Liều duy trì thông thường: 20 - 40 mg/kg/ngày, chia 2 lần.

Trẻ em 3 - 6 tuổi:

Ban đầu: 250 mg/ngày (hoặc 15 mg/kg/ngày) chia 2 lần, sau đó cứ 4 - 7 ngày lại tăng 250 mg/ngày đến liều có tác dụng, tối đa 1 g mỗi ngày.
Liều duy trì: 15 - 40 mg/kg/ngày chia 2 lần.
Liều người cao tuổi: giống liều người lớn.

Tương tác thuốc
Tăng tác dụng/độc tính
Nồng độ và tác dụng/ độc tính của ethosuximid có thể tăng lên khi dùng đồng thời với acid valproic, isoniazid và ritonavir.
Ethosuximid có thể làm tăng độc tính của fosphenytoin.
Giảm tác dụng
Nồng độ huyết tương của ethosuximid có thể giảm đi khi dùng đồng thời với nevirapin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepin, ginkgo biloba, evening primprose.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản viên nang ở nhiệt độ phòng, không quá 30 °C.
Sirô: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 25 °C. Với các sirô cần pha loãng, chỉ nên dùng trong vòng 14 ngày sau khi pha loãng,

Quá liều và xử trí
Ngộ độc cấp có thể gây buồn nôn, nôn, ức chế thần kinh trung ương bao gồm hôn mê kèm theo suy hô hấp. Mối liên quan giữa độc tính của ethosuximid và nồng độ của thuốc trong huyết tương chưa được xác định.
Khi uống quá 2 g, phải rửa dạ dày hoặc cho dùng than hoạt nếu thời gian uống chưa quá 4 giờ.
Duy trì hô hấp và điều trị triệu chứng. Có thể cho thẩm tách huyết, nhưng truyền thay máu và bài niệu cưỡng bức thì không có hiệu quả.

Thông tin qui chế
Ethosuximid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

ETIDRONAT DINATRI
(Muối dinatri của acid etidronic)

Tên chung quốc tế: Etidronate disodium.

Mã ATC: M05BA01 (acid etidronic).

Loại thuốc: Chất ức chế tiêu xương; thuốc chống tăng calci huyết. Dẫn chất của bisphosphonat.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 200 mg, 400 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Etidronat dinatri là một diphosphonat (bisphosphonat) tổng hợp, tương tự như pyrophosphat là chất ức chế chuyển hóa xương có trong tự nhiên. Khác với pyrophosphat, etidronat dinatri không bị enzym thủy phân.
Tác dụng trên xương: Xương là vị trí tác động chính của etidronat dinatri. Tác dụng dược lý chủ yếu của thuốc là làm giảm tiêu xương bình thường và bất thường. Vì tạo xương thường đi đôi với tiêu xương, nên tạo xương giảm và do đó chu chuyển xương của xương cũng giảm.
Chưa biết rõ cơ chế tác dụng của etidronat dinatri trong điều trị bệnh xương Paget và trong dự phòng cốt hóa lạc chỗ. Các nghiên cứu hóa học và *in vitro* cho thấy thuốc hấp phụ vào các tinh thể hydroxyapatit và do đó ức chế những tinh thể này phát triển và hòa tan. Về lý thuyết, chính tác dụng này làm chậm tái tạo quá mức xương trong bệnh xương Paget và ngăn ngừa hoặc làm chậm sự tạo xương lạc chỗ trong suốt giai đoạn hoạt động. Ngoài ra, thuốc còn làm giảm rõ rệt số lượng hủy cốt bào và có tác dụng trực tiếp trên tế bào xương. Cơ chế tác dụng chống tiêu xương của etidronat dinatri bao gồm cả hai tác dụng trực tiếp trên các tinh thể hydroxyapatit và tế bào tiêu xương. Ở người bệnh xương Paget, etidronat dinatri làm giảm tốc độ chu chuyển xương. Tốc độ tiêu xương giảm được biểu hiện bằng giảm lượng hydroxyprolin bài tiết cao trong nước tiểu và giảm tạo xương mới có đặc điểm là giảm nồng độ phosphatase kiềm trong huyết thanh. Giảm quay vòng xương cũng làm giảm hấp thu thuốc chụp hình nuclid phóng xạ ở vị trí tổn thương xương. Etidronat dinatri làm giảm hệ mạch máu ở xương tổn thương, làm giảm nhiệt độ da ở vùng tổn thương và làm giảm hiệu suất tim tăng trong bệnh Paget.
Etidronat dinatri làm khoáng hóa (calci hóa) giảm chủ yếu ở xương Paget, giảm ít hơn ở xương bình thường và khoáng hóa trở lại bình thường sau khi ngừng thuốc.
Cơ chế tác dụng chính của etidronat dinatri trong điều trị chứng tăng calci huyết gặp trong ung thư là làm giảm sự tiêu xương bất thường. Thuốc không thể hiện tác dụng trực tiếp chống ung thư.
Các tác dụng khác:
Etidronat dinatri có thể làm tăng nồng độ phosphat huyết thanh, do tăng tái hấp thu phosphat ở ống thận. Thuốc không tác động đến tác dụng của hormon cận giáp ở ống thận. Tăng phosphat huyết ít xảy ra hơn sau khi tiêm tĩnh mạch etidronat dinatri để điều trị tăng calci máu do ung thư so với uống để điều trị các bệnh khác.
Etidronat dinatri không tác động rõ rệt đến nồng độ calci huyết thanh hoặc nồng độ hormon cận giáp khi uống để điều trị bệnh xương Paget hoặc để dự phòng và điều trị bệnh cốt hóa lạc chỗ. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc không ảnh hưởng đến tái hấp thu calci ở ống thận và không ảnh hưởng đến tăng calci huyết ở người bệnh bị cường cận giáp, mà ở người bệnh này tăng tái hấp thu ở ống thận có thể là một yếu tố làm tăng calci huyết.
Sau khi tiêm tĩnh mạch etidronat dinatri cho người bệnh tăng calci huyết do ung thư, đáp ứng của cận giáp rất thay đổi, nhưng nồng độ hormon trong huyết thanh bị mất thường trở lại mức bình thường trong khi nồng độ calci huyết thanh giảm.
Nghiên cứu trên động vật cho thấy etidronat dinatri không có hoạt tính miễn dịch.
Etidronat dinatri được dùng để điều trị triệu chứng bệnh xương Paget từ vừa đến nặng (đau nhiều, có chèn ép thần kinh hoặc suy tim do tăng lưu lượng tim…). Thuốc không có tác dụng dự phòng ở người chưa có biểu hiện triệu chứng trừ khi xương sọ to ra, cột sống bị tổn thương (do có khả năng gây chèn ép thần kinh). Hiệu quả của thuốc chủ yếu được chứng minh ở người bị bệnh xương Paget có nhiều tổn thương xương, có nồng độ phosphatase kiềm huyết thanh tăng cao, và có hydroxyprolin nước tiểu tăng cao. Nồng độ hydroxyprolin nước tiểu giảm là dấu hiệu đầu tiên của đáp ứng điều trị sau 1 - 3 tháng điều trị.
Giảm phosphatase kiềm huyết thanh và hydroxyprolin nước tiểu đạt mức tối đa và không giảm nữa khoảng 6 tháng điều trị và thường không cải thiện thêm nếu tiếp tục điều trị kéo dài. Sau khi ngừng điều trị, phosphatase kiềm huyết thanh và hydroxyprolin nước tiểu tăng dần. Ở nhiều người bệnh, bệnh ngừng diễn biến ít nhất trong khoảng 1 năm sau khi ngừng điều trị. Nếu bệnh tái phát, thường tái phát trong vòng 3 - 24 tháng. Thời gian tái phát có thể phụ thuộc vào mức độ nặng của bất thường sinh hóa trước khi điều trị. Khi tái phát, điều trị lại thường cũng có kết quả như lần điều trị đầu, nhưng phải dùng liều cao hơn khi cần. Một số có thể kháng thuốc, nhất là những người cần điều trị quá 1 liệu trình trong mỗi năm, hoặc người có nồng độ phosphatase kiềm huyết thanh ban đầu cao gấp 6 lần bình thường và hydroxyprolin nước tiểu ban đầu

cao gấp 10 lần bình thường. Chưa rõ khi khống chế được các bất thường sinh hóa trong bệnh xương Paget có ngăn chặn được các biến chứng như điếc, biến dạng xương… không.

Khi điều trị bệnh xương Paget trung bình tới nặng (nồng độ huyết thanh phosphatase kiềm ít nhất gấp 2 lần bình thường) bằng etidronat dinatri uống (400 mg/ngày trong 6 tháng) hoặc risedronat natri (30 mg/ngày trong 2 tháng) nồng độ phosphatase kiềm trong huyết thanh trở lại bình thường lúc 6 tháng điều trị ở 77% người bệnh dùng risedronat và 11% ở người dùng etidronat, như vậy trở lại bình thường nhanh hơn ở người dùng risedronat so với dùng etidronat. Tính hiệu quả của 2 thuốc không bị ảnh hưởng do mức độ nặng của bệnh xương Paget.

Hiệu quả tương đối giữa calcitonin và etidronat dinatri trong điều trị bệnh xương Paget chưa được xác định.

Etidronat dinatri cũng được dùng để dự phòng và điều trị cốt hóa lạc chỗ sau tạo hình toàn bộ khớp háng hoặc sau chấn thương cột sống. Thuốc làm giảm tỷ lệ mắc, mức độ nặng và tiến triển của bệnh; tuy nhiên, không có chứng cứ nào chứng tỏ thuốc tác động đến xương đã trưởng thành. Thuốc tác dụng kéo dài ít nhất 9 tháng sau liệu pháp khi đã ngừng thuốc. Thuốc không làm lỏng bộ phận giả và không cản trở liền lại mấu chuyển xương đùi khi dùng cho người bệnh tạo hình toàn bộ khớp háng. Etidronat dinatri không cản trở liền xương bị gãy và ổn định cột sống ở người bị chấn thương cột sống.

Etidronat dinatri đã từng được tiêm tĩnh mạch cùng với cung cấp đủ nước để điều trị tăng calci huyết do ung thư mặc dù đã được ăn theo chế độ và uống đủ nước. Số liệu còn rất hạn chế nhưng đã cho thấy etidronat dinatri uống rất ít tác dụng trong điều trị cấp tăng calci huyết do ung thư.

Etidronat dinatri được dùng có hiệu quả để dự phòng và điều trị loãng xương do dùng corticosteroid kéo dài mỗi ngày ít nhất 5 mg prednison hoặc thuốc tương đương trong vòng 3 tháng hoặc kéo dài hơn. Liệu pháp bisphosphonat cùng với calci và vitamin D được khuyến cáo cho người dùng corticosteroid kéo dài (nam, nữ trước tuổi mãn kinh, nữ sau mãn kinh dùng hay không dùng liệu pháp hormon thay thế (HRT). Liệu pháp bisphosphonat làm tăng đáng kể mật độ xương (BMD = bone mineral density) ở người bị bệnh phải dùng corticosteroid lâu dài như viêm khớp dạng thấp.

Dược động học

Hấp thu qua đường uống của etidronat dinatri thay đổi và phụ thuộc vào liều. Thức ăn làm giảm hấp thu thuốc ở đường tiêu hóa. Sau khi uống, từ 1 đến 6% liều etidronat dinatri được hấp thu. Thuốc không chuyển hóa. Etidronat dinatri nhanh chóng được loại khỏi máu và có nửa đời trong huyết tương khoảng 6 giờ. Khoảng 50% liều thuốc đào thải ra nước tiểu trong vòng 24 giờ; phần còn lại hấp phụ ở xương rồi đào thải từ từ. Nửa đời của etidronat dinatri trong xương vượt quá 90 ngày. Lượng etidronat dinatri không được hấp thu sẽ được thải qua phân.

Sau khi truyền tĩnh mạch liều duy nhất 15 mg etidronat dinatri ở người lớn khỏe mạnh, phần lớn của liều tiêm truyền đào thải nhanh qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Thời gian lưu trung bình của thuốc trong khu vực trao đổi khoảng 8,7 giờ (từ 6,9 - 10 giờ) và nửa đời thải trừ trong huyết tương khoảng 6 giờ (từ 4,8 - 6,9 giờ).

Chỉ định

Điều trị triệu chứng bệnh xương Paget từ vừa đến nặng.

Dự phòng và điều trị cốt hóa lạc chỗ sau tạo hình toàn bộ khớp háng và sau chấn thương cột sống. Dự phòng và điều trị loãng xương do dùng corticosteroid kéo dài.

Chống chỉ định

Quá mẫn với etidronat dinatri.

Không dùng etidronat dinatri đường tĩnh mạch cho người bệnh có nồng độ creatinin huyết thanh từ 5 mg/dl trở lên.

Nhuyễn xương biểu hiện rõ về lâm sàng.

Thận trọng

Người bệnh cần được dinh dưỡng đầy đủ, đặc biệt là calci và vitamin D. Phải tạm dừng điều trị cho một số người bệnh bị viêm ruột vì có thể gây ỉa chảy, nhất là khi dùng liều cao.

Vì etidronat dinatri bài tiết qua thận, nên cần thận trọng khi dùng cho người bị suy thận. Chỉ được dùng etidronat dinatri đường tĩnh mạch cho người bệnh có nồng độ creatinin huyết thanh 2,5 - 4,9 mg/dl, sau khi đã đánh giá cẩn thận tình trạng thận và/hoặc lợi ích của điều trị tăng calci huyết vượt trội đáng kể so với nguy cơ có thể làm xấu đi chức năng thận. Nhưng hiện nay có những bisphosphonat khác thích hợp hơn khi người bệnh đã được tiếp nước đầy đủ.

Tính an toàn và hiệu quả của etidronat dinatri uống hoặc truyền tĩnh mạch cho trẻ em chưa được xác định. Etidronat dinatri đã được sử dụng cho trẻ em để dự phòng cốt hóa lạc chỗ hoặc vôi hóa mô mềm với liều người lớn điều chỉnh theo thể trọng. Tuy nhiên, đã có thông báo (không thường xuyên) về hội chứng còi xương ở trẻ em uống etidronat dinatri với liều 10 mg/kg/ngày trong khoảng 1 năm hoặc lâu hơn. Những biến đổi X - quang ở đầu xương kết hợp với chậm cốt hóa của xương và sụn cùng các triệu chứng đôi khi kèm theo đều hồi phục sau khi ngừng thuốc ở những trẻ em này.

Liệu pháp etidronat dinatri khi uống với liều 20 mg/kg/ngày trên 6 tháng có thể tăng nguy cơ gãy xương ở một số người bệnh bị bệnh xương Paget. Nguy cơ càng lớn ở người bị bệnh Paget lan tỏa, có tiền sử gãy xương nhiều và bệnh tiến triển nhanh. Các xương dài chủ yếu bị tổn thương tiêu xương, đặc biệt ở người không đáp ứng với thuốc. Do đó, phải giám sát chặt chẽ bằng X - quang và bằng xét nghiệm sinh hóa để ngừng thuốc kịp thời. Một số ít số liệu cho thấy có thể xảy ra nhuyễn xương từng ổ ngay cả với liều thấp (5 - 8 mg/kg/ngày, uống) và góp phần làm gãy xương. Vì tỷ lệ sarcoma xương tăng ở người bệnh xương Paget, tổn thương xương cần phải được đánh giá cẩn thận để phân loại 2 tổn thương do bệnh Paget và sarcoma.

Thời kỳ mang thai

Thông qua tác dụng trên cân bằng calci nội môi và chuyển hóa xương, etidronat dinatri có thể gây tổn hại cho thai nhi và trẻ sơ sinh. Trong các nghiên cứu trên động vật, đã thấy những trường hợp tạo xương không hoàn chỉnh. Không loại trừ tình trạng này cũng có thể xảy ra ở người. Do đó, không được dùng etidronat dinatri trong thời gian mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết rõ etidronat dinatri có bài xuất vào sữa mẹ hay không. Phải thận trọng khi dùng thuốc này cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường gặp nhất là buồn nôn và ỉa chảy, nhưng chủ yếu là do liều cao. Hiếm xảy ra với liều 5 mg/kg/ngày.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Phù mạch, mày đay, ban đỏ và nốt sần, ngứa.

Khác: Tăng nguy cơ gãy xương ở người bệnh xương Paget, nếu điều trị dài hạn với liều cao.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Chung: Rụng tóc, dị cảm, nhức đầu.

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm cả 3 dòng tế bào máu.

Tiêu hóa: Loét thủng dạ dày, viêm dạ dày, K dạ dày, Hội chứng Barrett.
Da: Ban đỏ đa dạng.
Hô hấp: Hen nặng thêm, viêm lưỡi.
Cơ - xương: Đau khớp.
Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại biên.
Tâm thần: Lú lẫn.
Chú giải về ADR: Etidronat dinatri liều cao ảnh hưởng đến sự ngấm khoáng và ở người bệnh xương Paget, có thể dẫn đến tăng nguy cơ gãy xương. Điều này đã thấy khi dùng liều trên 20 mg/kg trong hơn 3 tháng. Với người bệnh gãy xương, việc điều trị phải ngừng trong suốt thời gian xương đang liền.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Etidronat dinatri được uống với liều duy nhất mỗi ngày. Tuy nhiên, nếu thấy bụng khó chịu, có thể chia nhỏ liều. Để thuốc được hấp thu tối đa, người bệnh phải tránh dùng các chất sau đây trong vòng 2 giờ trước và sau khi uống thuốc: Thức ăn, đặc biệt thức ăn chứa nhiều calci như sữa hoặc sản phẩm sữa, vitamin có bổ sung chất khoáng, các chất chống acid chứa kim loại như calci, sắt, magnesi hoặc nhôm. Thuốc uống với nước hoặc nước ép hoa quả.

Bệnh xương Paget:

Uống liều thông thường duy nhất 5 mg/kg mỗi ngày, kéo dài không quá 6 tháng; dùng liều 10 mg/kg/ngày, kéo dài không quá 3 tháng dành cho người bệnh nặng; liều tối đa 20 mg/kg/ngày. Việc điều trị lại chỉ được bắt đầu: 1) sau một thời gian tối thiểu là 3 tháng không dùng etidronat dinatri; 2) có bằng chứng sinh hóa, triệu chứng hoặc dấu hiệu khác là bệnh đang tiến triển. Các phác đồ điều trị lại cũng giống như lần điều trị ban đầu.

Theo dõi: Phải đo phosphat huyết thanh, phosphatase kiềm huyết thanh và (nếu có thể) hydroxyprolin trong nước tiểu trước khi bắt đầu điều trị và cứ 3 tháng một lần.

Cốt hóa lạc chỗ: Các phác đồ điều trị sau đây đã cho thấy có hiệu lực.

Người bệnh thay thế khớp háng toàn bộ: 20 mg/kg/ngày, trong 1 tháng trước và 3 tháng sau phẫu thuật. Tổng thời gian điều trị là 4 tháng.

Người bệnh thương tổn tủy sống: 20 mg/kg/ngày, trong 2 tuần, sau đó là 10 mg/kg/ngày trong 10 tuần. Tổng thời gian điều trị là 12 tuần. Phải bắt đầu điều trị bằng etidronat dinatri càng sớm càng tốt sau khi bị tổn thương, tốt nhất là trước khi có bằng chứng về cốt hóa lạc chỗ.

Việc điều trị lại cho thay thế khớp háng toàn bộ chưa được nghiên cứu.

Loãng xương do corticosteroid (dự phòng và/hoặc điều trị): Uống etidronat dinatri theo một chu trình gián đoạn (như 400 mg/ngày trong 2 tuần, cách nhau 3 tháng) thường phối hợp với calci (như 500 mg/ngày) và vitamin D bổ sung trong 10 - 11 tuần còn lại của mỗi chu trình hoặc cho liên tục. Khi dùng để dự phòng loãng xương do corticosteroid, etidronat được khuyến cáo cho kéo dài khi liệu pháp corticosteroid tiếp tục.

Điều chỉnh liều khi suy thận:

Creatinin huyết thanh từ 2,5 - 4,9 mg/dl: Dùng thận trọng.

Creatinin huyết thanh ≥ 5 mg/dl: Không khuyến cáo dùng.

Tương tác thuốc

Thuốc chống ung thư: Nghiên cứu trên động vật cho thấy etidronat dinatri không ảnh hưởng đến tác dụng chống ung thư của carmustin, cyclophosphamid, doxorubicin, hoặc fluorouracil.

Warfarin: Có vài thông báo về tăng thời gian prothrombin ở người bệnh khi dùng etidronat dinatri cùng với liệu pháp warfarin. Phải theo dõi thời gian prothrombin, thời gian Quick hay tỷ lệ prothrombin ở người bệnh dùng warfarin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén etidronat dinatri trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất là ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Cho tới nay còn ít kinh nghiệm lâm sàng về quá liều etidronat dinatri cấp. Triệu chứng quá liều bao gồm hạ calci huyết, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, dị cảm, co cứng cơ, hôn mê.

Sau khi uống quá liều etidronat dinatri cấp, rửa dạ dày có thể loại được phần thuốc chưa được hấp thu. Sau khi uống hoặc tiêm quá liều etidronat dinatri, biện pháp thông lệ để điều trị hạ calci huyết là tiêm một muối calci (thí dụ tiêm tĩnh mạch calci gluconat) sẽ hồi phục được lượng ion calci và giảm bớt triệu chứng hạ calci huyết. Điều trị bằng etidronat dinatri liên tục kéo dài (quá liều mạn) gây hội chứng thận hư và gẫy xương.

ETOMIDAT

Tên chung quốc tế: Etomidate

Mã ATC: N01AX07

Loại thuốc: Thuốc mê đường tĩnh mạch

Dạng thuốc và hàm lượng

Ống tiêm 2 mg/ml dạng nhũ dịch tiêm truyền tĩnh mạch, ống 10 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Etomidat là dẫn chất carboxyl hóa của imidazol, có tác dụng an thần, gây ngủ được sử dụng làm thuốc mê đường tĩnh mạch. Với liều khởi mê tiêm tĩnh mạch 0,2 đến 0,3 mg/kg ở người lớn, tác dụng gây ngủ đến ngay trong vòng 60 giây và duy trì trong khoảng 6 đến 10 phút.

Cơ chế tác dụng trên hệ thần kinh trung ương của etomidat chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn nhưng được cho là có liên quan một phần đến khả năng tăng cường hoạt tính của chất trung gian dẫn truyền ức chế hệ thần kinh trung ương là acid gamma-amino butyric (GABA) thông qua tương tác với phức hợp thụ thể $GABA_A$.

Tác dụng ức chế thần kinh trung ương (ở các mức độ khác nhau từ tạo ra giấc ngủ nhẹ đến hôn mê sâu) của etomidat phụ thuộc vào liều dùng. Thay đổi trên điện não đồ sau khi khởi mê bằng etomidat cho thấy các giai đoạn gây mê tương tự như khi khởi mê bằng các barbiturat. Etomidat còn có tác dụng giảm lưu lượng tưới máu não, giảm áp lực nội sọ và áp suất nội nhãn. Etomidat không có tác dụng giảm đau và có thể gây co giật cơ.

Etomidat rất ít ảnh hưởng đến huyết động do đó làm giảm tần suất và mức độ nặng của các tác dụng không mong muốn trên tim mạch so với các thuốc gây mê đường tĩnh mạch khác. Như vậy, trong số các thuốc dùng để khởi mê, etomidat tỏ ra thích hợp nhất để duy trì ổn định huyết động trên người bệnh có bệnh mạch vành, bệnh cơ tim, bệnh mạch não hoặc có giảm khối lượng tuần hoàn. Hơn nữa, etomidat ít gây ức chế hô hấp hơn propofol và barbiturat ở mức liều tương đương để khởi mê. Etomidat không gây giải phóng histamin ở liều khuyến cáo để khởi mê nên tránh được phản ứng dị ứng làm tăng sức cản đường hô hấp.

Hạn chế chính của etomidat là thường gây nôn và buồn nôn cũng như tác dụng ức chế enzym cần thiết cho quá trình sinh tổng hợp hormon tủy thượng thận, do đó có thể ức chế đáp ứng với stress thông qua cortisol. Etomidat có thể ức chế tuyến thượng thận, đặc biệt khi truyền thuốc liên tục, do đó không nên dùng để duy trì mê kéo dài. Bệnh nhân sau khi gây mê bằng etomidat hồi tỉnh nhanh và không có tác dụng khó chịu (nhức đầu, buồn nôn).

Dược động học

Sau khi tiêm tĩnh mạch, etomidat nhanh chóng được phân bố đến hệ thần kinh trung ương, sau đó nhanh chóng bị thải trừ khỏi mô não và tái phân bố đến các mô khác tạo ra mô hình dược động học phức tạp kiểu 3 ngăn của thuốc. Thuốc được phân bố trước tiên đến các cơ quan được tưới máu nhiều nhất, điều này giải thích tại sao hầu như thuốc lại có tác dụng tức thời sau khi tiêm. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của etomidat khoảng 75%. Thể tích phân bố của thuốc lớn, khoảng 4,5 lít/kg. Nồng độ hữu hiệu trong huyết tương để tạo ra tác dụng gây ngủ vào khoảng 0,3 microgam/ml. Thời gian duy trì tác dụng gây ngủ ngắn (3 - 5 phút) sau khi tiêm liều thường dùng để khởi mê (0,3 mg/kg), thời gian này phụ thuộc vào liều dùng. Quá trình hồi tỉnh diễn ra nhanh tương tự như thiopental nhưng diễn ra chậm hơn propofol.

Thuốc nhanh chóng bị chuyển hóa ở gan, chủ yếu bằng phản ứng hydroxyl hóa để tạo thành dẫn chất chuyển hóa acid carboxylic của etomidat không còn hoạt tính. Khoảng 75% liều dùng được đào thải ra ngoài nước tiểu trong vòng 24 giờ trong đó chủ yếu (khoảng 80%) dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính. Khoảng 10% và 13% liều dùng theo thứ tự được đào thải qua mật và phân. Thuốc có khả năng qua được nhau thai và được bài xuất vào sữa mẹ.

Nửa đời trong huyết tương của etomidat khoảng 75 phút. Ở người cao tuổi, có sự giảm thể tích phân bố và độ thanh thải của etomidat, làm kéo dài nửa đời thải trừ của thuốc. Ở bệnh nhân xơ gan, nửa đời thải trừ của thuốc cũng tăng. Cần cân nhắc đến các yếu tố này khi truyền thuốc liên tục cho bệnh nhân xơ gan hoặc cho người cao tuổi.

Chỉ định

Etomidat được chỉ định làm thuốc mê đường tĩnh mạch để:

Khởi mê: Etomidat đặc biệt phù hợp cho các bệnh nhân có suy giảm chức năng tuần hoàn hoặc hô hấp

Duy trì mê trong các phẫu thuật ngắn: Phối hợp với các thuốc mê hô hấp như nitơ oxyd và oxy.

Hiện chưa có đủ dữ liệu khuyến cáo sử dụng etomidat để duy trì mê trong các phẫu thuật kéo dài.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với etomidat.

Thận trọng

Chỉ sử dụng etomidat qua đường tiêm tĩnh mạch.

Không nên sử dụng etomidat kéo dài do tác dụng ức chế tuyến thượng thận, giảm nồng độ cortisol và aldosteron huyết thanh đã được ghi nhận khi dùng liều 0,3 mg/kg để khởi mê. Cần đặc biệt lưu ý theo dõi nồng độ cortisol huyết thanh và cân nhắc điều trị bảo tồn tuyến thượng thận bằng corticosteroid cho các bệnh nhân có stress nặng được gây mê bằng etomidat.

Cử động cơ xương bất thường chủ yếu theo kiểu múa giật, đôi khi dưới dạng co cứng thường gặp (tỷ lệ trung bình khoảng 32%) sau khi tiêm tĩnh mạch etomidat. Rối loạn này có thể xảy ra đối xứng 2 bên hoặc chỉ xảy ra chủ yếu ở 1 bên cánh tay đã đặt đường truyền tĩnh mạch etomidat.

Không nên sử dụng etomidat trong các phẫu thuật hoặc thủ thuật sản khoa bao gồm mổ lấy thai do tính an toàn của etomidat trong giai đoạn mang thai và lúc sinh chưa được nghiên cứu đầy đủ.

Độ an toàn và hiệu quả của etomidat trong khởi mê và duy trì mê ở trẻ em dưới 10 tuổi chưa rõ. Cần hết sức thận trọng khi sử dụng thuốc cho trẻ em.

Cần thận trọng theo dõi chức năng thận và cân nhắc liều dùng khi sử dụng etomidat cho người cao tuổi do khả năng ức chế tim (giảm nhịp tim và giảm cung lượng tim), giảm huyết áp trung bình đã được ghi nhận ở đối tượng này, đặc biệt trên người bệnh tăng huyết áp.

Cần thận trọng khi sử dụng etomidat cho bệnh nhân có tiền sử động kinh, suy giảm chức năng gan, phụ nữ mang thai, phụ nữ đang cho con bú, có rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu về tác dụng gây dị tật thai và độc tính với bào thai được phát hiện trên động vật thực nghiệm. Trên người, chưa có sự khác biệt giữa nhóm trẻ sinh có mẹ sử dụng etomidat với nhóm có mẹ sử dụng các thuốc an thần khác. Đã quan sát thấy hiện tượng giảm cortisol huyết thanh thoáng qua, duy trì trong khoảng 6 giờ ở trẻ sau khi mẹ dùng etomidat nhưng nồng độ cortisol vẫn ở trong giới hạn bình thường. Do vậy, không nên sử dụng etomidat trong thai kỳ, trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc bài xuất qua sữa mẹ. Vì vậy cần hết sức thận trọng khi sử dụng etomidat cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Đau tại vị trí tiêm, cử động bất thường ở mắt (20%) và cơ xương (32%) (kiểu múa giật, co cứng).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Rối loạn thông khí (tăng hoặc giảm), ngừng thở (kéo dài khoảng 5 - 90 giây), co thắt thanh quản (có thể liên quan đến tình trạng tắc nghẽn một phần đường hô hấp sẵn có trên người bệnh), tăng huyết áp, hạ huyết áp, loạn nhịp chậm, co giật (trên người bệnh có tiền sử động kinh kháng thuốc), nôn và buồn nôn sau phẫu thuật. Rất hiếm khi gặp các phản ứng dị ứng như phản ứng phản vệ, co thắt phế quản.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tần suất xuất hiện các cử động bất thường có thể được giảm thiểu bằng cách tiêm tĩnh mạch 0,1 mg fentanyl ngay trước khi khởi mê bằng etomidat.

Đau tại vị trí tiêm có thể giảm khi đưa thuốc qua các tĩnh mạch lớn ở cánh tay thay cho đưa thuốc qua các tĩnh mạch ở mu bàn tay. Sử dụng các thuốc giảm đau opioid ở giai đoạn tiền mê cũng làm giảm tác dụng không mong muốn này của etomidat.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Etomidat được dùng qua đường tiêm tĩnh mạch trực tiếp, không pha loãng. Không nên truyền tĩnh mạch kéo dài etomidat. Etomidat nên được sử dụng bởi bác sĩ gây mê và trong điều kiện có đủ phương tiện để kiểm soát các tai biến có thể xảy ra do thuốc. Etomidat tương hợp với các thuốc thường sử dụng trong tiền mê (atropin, scopolamin, benzodiazepin, barbiturat). Cần kiểm tra cẩn thận ống thuốc trước khi dùng bằng mắt thường và nếu phát hiện các tiểu phân bất thường hay sự biến màu của dung dịch thì phải loại bỏ. Trước khi khởi mê bằng etomidat, bệnh nhân cần được sử dụng các thuốc tiền mê (benzodiazepin, barbituric, thuốc giảm đau opioid, thuốc kháng cholinergic).

Liều dùng cho người lớn: Do đáp ứng với etomidat thay đổi giữa các cá thể nên cần hiệu chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân, theo tuổi, tình trạng lâm sàng và các bệnh lý mắc kèm. Cần dò liều etomidat theo đáp ứng lâm sàng của người bệnh.

Khởi mê: người lớn và trẻ em trên 10 tuổi, tiêm tĩnh mạch chậm 0,3 mg/kg (dao động từ 0,2 đến 0,6 mg/kg) trong vòng 30 đến 60 giây.

Duy trì mê khi phối hợp với các thuốc mê khác trong phẫu thuật ngắn thường nhỏ hơn liều khởi mê.

Người cao tuổi: Cần giảm liều, có thể dùng bắt đầu từ 0,15 đến 0,2 mg/kg sau đó hiệu chỉnh liều tùy theo đáp ứng lâm sàng.

Bệnh nhân suy gan: Cần giảm liều.

Liều dùng cho trẻ em để khởi mê: Trẻ em từ 1 tháng tuổi đến 18 tuổi: Tiêm tĩnh mạch chậm 0,15 đến 0,3 mg/kg. Trẻ em dưới 10 tuổi có thể phải dùng đến liều 0,4 mg/kg.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng và độc tính của etomidat: Các thuốc mê, thuốc an thần, thuốc ngủ và các thuốc giảm đau oipioid có tác dụng hiệp đồng ức chế hệ thần kinh trung ương với etomidat. Cần cân nhắc giảm liều các thuốc mê, thuốc an thần, thuốc ngủ, các thuốc giảm đau opioid trong trường hợp cần thiết.

Độ ổn định và bảo quản

Ống tiêm nên được bảo quản ở phòng có thể kiểm soát được nhiệt độ (không quá 25 ^{o}C).

Tương kỵ

Etomidat tương kỵ với acid ascorbic (vitamin C), vecuronium bromid.

Quá liều và xử trí

Thông tin về quá liều của etomidat còn rất hạn chế.

Triệu chứng quá liều cấp: Ngủ sâu nhưng không kèm theo sự thay đổi huyết động (liều 250 mg, gấp 10 lần liều thường dùng).

Xử trí: Chưa có phương pháp giải độc đặc hiệu, chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Etomidate Lipuro.

ETOPOSID

Tên chung quốc tế: Etoposide.

Mã ATC: L01CB01.

Loại thuốc: Chống ung thư (dẫn chất podophylotoxin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang mềm gelatin 50 mg và 100 mg.

Dung dịch đậm đặc để pha tiêm 20 mg etoposid/ml: Lọ 5 ml, 7,5 ml, 10 ml, 12,5 ml, 25 ml, 50 ml.

Lọ bột pha tiêm chứa etoposid phosphat tương đương với 100 mg, 500 mg và 1 g etoposid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Epotosid có tác dụng làm ngừng giai đoạn trung kỳ trên nguyên bào sợi của gà con, nhưng tác dụng chính của nó ở các tế bào động vật có vú là ở giai đoạn G_2. Có 2 đáp ứng khác nhau tùy theo liều. Ở nồng độ cao (≥ 10 microgam/ml) *in vitro*, các tế bào tham gia quá trình phân bào bị phân giải. Ở nồng độ thấp (0,3 - 10 microgam/ml) các tế bào bị ức chế ở giai đoạn tiền kỳ. Thuốc không ức chế tập hợp sợi thoi. Tác dụng chủ yếu của etoposid ở mức đại phân tử là làm gẫy chuỗi DNA do tương tác với DNA topoisomerase II hoặc tạo thành các gốc tự do.

Etoposid phosphat là một tiền thuốc, tan được trong nước. 113,6 mg etoposid phosphat tương đương với 100 mg etoposid. Liều tiêm tĩnh mạch của etoposid phosphat được tính trên cơ sở liều của etoposid dạng base.

Dược động học

Dùng đường uống, độ hấp thu của thuốc có thay đổi, trung bình khoảng 50% liều etoposid được hấp thu. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh sau khi uống là 1 - 1,5 giờ. Thuốc được phân bố nhanh và nồng độ trong huyết tương giảm theo 2 pha với nửa đời phân bố khoảng 1,5 giờ và nửa đời thải trừ cuối cùng từ 3 - 19 giờ. Thể tích phân bố trung bình ở giai đoạn ổn định từ 18 - 29 lít hay từ 7 - 17 lít/m^2 ở người lớn và 5 -10 lít/m^2 ở trẻ em. Thuốc qua hàng rào máu - não rất ít với nồng độ ở dịch não tủy bằng 1 - 10% nồng độ thuốc trong huyết tương. Nồng độ thuốc trong phổi bình thường cao hơn trong trường hợp phổi bị di căn và tại khối u nguyên phát bằng tại mô bình thường của cơ tử cung. Thuốc liên kết chặt chẽ với protein huyết tương, khoảng 94 - 97% *in vitro* và được chuyển hóa ở gan thành dẫn chất hydroxy acid và cislacton. Etoposid phosphat được chuyển hóa nhanh và hoàn toàn thành etoposid ở huyết tương trước khi etoposid được chuyển hóa tiếp ở gan. Etoposid bài xuất theo nước tiểu và phân dưới dạng nguyên vẹn và các chất chuyển hóa. Khoảng 45% lượng thuốc được bài xuất qua nước tiểu trong 72 giờ, trong đó 2/3 ở dạng không biến đổi; 16% lượng thuốc được bài tiết theo phân và 6% hoặc ít hơn được bài tiết qua mật. Không thấy có sự khác nhau về chuyển hóa và bài tiết etoposid giữa đường uống và đường truyền tĩnh mạch.

Chỉ định

Etoposid được dùng đơn độc hay thường kết hợp với các thuốc hủy khối u khác trong điều trị ung thư tinh hoàn kháng trị đã qua phẫu thuật, hóa trị liệu và điều trị bằng tia xạ; trong điều trị carcinoma phổi tế bào nhỏ (ung thư phổi tế bào nhỏ). Thuốc cũng đã được thử nghiệm trong điều trị các khối u đặc khác bao gồm các khối u ở não, đường tiêu hóa, buồng trứng, tuyến ức, các khối u lá nuôi khi có thai và một số trường hợp ung thư ở trẻ em. Thuốc còn được sử dụng để điều trị u lympho Hodgkin và không Hodgkin, điều trị củng cố bệnh bạch cầu cấp không thuộc dòng lympho (bệnh bạch cầu cấp dòng tủy) hay trong sarcoma Ewing, u Wilms (u nguyên bào thận), u nguyên bào thần kinh, u gan và sarcoma Kaposi kết hợp bệnh AIDS.

Chống chỉ định

Suy tủy xương nhất là sau khi điều trị bằng tia xạ hay hóa trị liệu; trong trường hợp suy thận.

Người bệnh có tiền sử quá mẫn với etoposid hay bất kỳ thành phần nào có trong thuốc.

Suy gan nặng

Không tiêm epotosid vào các khoang, hốc vì thường gây tử vong.

Thận trọng

Chỉ định dùng etoposid phải do những chuyên gia có kinh nghiệm điều trị thuốc chống ung thư. Phải cẩn thận khi tiêm tĩnh mạch để tránh ra ngoài mạch. Trường hợp có những dấu hiệu hoại tử nên đến ngay phẫu thuật viên tạo hình. Người bệnh phải được theo dõi thường xuyên khả năng suy tủy kể cả trong và sau điều trị. Khi bắt đầu điều trị và trước mỗi chu kỳ điều trị tiếp bằng etoposid cần làm các xét nghiệm: Số lượng tiểu cầu, hemoglobin, số lượng và công thức bạch cầu. Nếu trước khi điều trị bằng etoposid, người bệnh đã được điều trị bằng tia xạ và/hoặc bằng hóa học thì phải chờ một khoảng thời gian thích hợp để phục hồi tủy xương. Nếu số lượng bạch cầu giảm xuống dưới 2 000/mm^3, phải hoãn liệu trình điều trị, thường là trong vòng 10 ngày, cho tới khi các thành phần máu trở về mức có thể chấp nhận được (tiểu cầu trên 100 000/mm^3, bạch cầu khoảng 4 000/mm^3).

Định kỳ theo dõi công thức máu ngoại vi và chức năng gan.

Cần kiểm tra nhiễm khuẩn trước khi bắt đầu điều trị bằng etoposid.

Các thử nghiệm *in vitro* cho thấy etoposid là chất gây đột biến.

Những người bệnh có albumin huyết thanh thấp có thể tăng nguy cơ bị ngộ độc do etoposid.

Đã ghi nhận chất hóa dẻo diethylhexyl phtalat (chất gây độc tính

mạnh và gây ung thư) thôi ra từ túi và dây truyền bằng PVC khi sử dụng cho thuốc tiêm etoposid chứa polysorbat 80, do vậy không nên dùng túi và dây truyền PVC cho etoposid.

Thời kỳ mang thai

Etoposid có thể gây hại cho bào thai khi điều trị cho phụ nữ mang thai, nhưng lợi ích tiềm năng khi sử dụng thuốc này có thể chấp nhận được trong một số hoàn cảnh mặc dù có thể có nguy cơ cho thai. Thuốc đã được chứng minh gây quái thai và độc cho thai trên chuột nhắt và chuột cống ở những liều bằng 1 - 5% liều điều trị cho người, tính theo diện tích cơ thể. Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và có kiểm tra về sử dụng etoposid ở người mang thai. Tuy vậy, cần khuyên tránh mang thai trong khi dùng thuốc này. Etoposid chỉ được sử dụng trong thời kỳ mang thai ở những tình trạng đe dọa tính mạng hoặc bệnh nặng mà không dùng được các thuốc khác an toàn hơn hoặc không có thuốc khác có hiệu quả. Khi thuốc bắt buộc phải dùng trong thời kỳ mang thai hoặc người bệnh phát hiện có thai khi đang dùng thuốc, thì phải thông báo cho người đó về tiềm năng nguy hại cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Etoposid được bài tiết vào sữa mẹ. Không nên cho con bú trong khi đang dùng hóa trị liệu vì nguy cơ cho trẻ nhỏ (tác dụng không mong muốn, tính gây đột biến và gây ung thư).

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Rụng tóc: Có thể hồi phục, thường gặp trên 66% người bệnh; đôi khi rụng hết.

Nội tiết và chuyển hóa: Suy giảm buồng trứng (38%), mất kinh.

Tiêu hóa: Buồn nôn/nôn (31 - 43%), chán ăn (10 - 13%), tiêu chảy (1 - 13%), viêm màng nhày/viêm thực quản (liều cao), viêm dạ dày (1 - 6%), đau bụng (đến 2%).

Huyết học: Thiếu máu, giảm bạch cầu (thường không có triệu chứng, đôi khi biểu hiện là sốt hay ớn lạnh, ho hay khàn giọng, đau vùng thắt lưng hay sườn, đái buốt hay đái khó, giảm tiểu cầu (thường không có triệu chứng, ít gặp xuất huyết hay bầm tím, phân đen như hắc ín, có máu trong nước tiểu hoặc trong phân, có những vết lấm tấm đỏ ở da), bệnh thiếu máu (đến 33%). Giảm bạch cầu: Số lượng bạch cầu thường thấp nhất sau điều trị 7 - 14 ngày (60 - 91%; cấp độ 4: 3 - 17%; khởi phát: 5 - 7 ngày; giảm nhiều nhất: 7 - 14 ngày; phục hồi: 21 - 28 ngày). Giảm tiểu cầu: (22 - 41%; cấp độ 3/4: 1 - 20%; giảm nhiều nhất 9 - 16 ngày). Sự phục hồi thường sau 20 ngày ngừng thuốc nhưng có thể lâu hơn.

Tim mạch: Hạ huyết áp (1 - 2% do truyền nhanh).

Gan: Nhiễm độc gan (đến 3%).

Thần kinh: Viêm thần kinh ngoại vi (1 - 2%), các ảnh hưởng bất lợi lên hệ TKTW.

Phản vệ: 1 - 2% khi truyền tĩnh mạch, đặc trưng bằng ớn lạnh, sốt, tăng nhịp tim, co thắt phế quản, khó thở và/hoặc hạ huyết áp.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Viêm miệng, ỉa chảy.

Thần kinh: Nhiễm độc thần kinh trung ương (mệt mỏi bất thường).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Huyết học: Bệnh bạch cầu cấp, có hay không có giai đoạn tiền bệnh bạch cầu.

Phản vệ: Các phản ứng phản vệ có thể gây tử vong.

Thần kinh: Đi đứng khó khăn, ngón chân ngón tay tê cứng hay như bị kim châm, yếu, co giật.

Tim mạch: Nhồi máu cơ tim, suy tim sung huyết, hạ huyết áp, tăng nhịp tim, đỏ bừng.

Biểu hiện khác: Viêm tĩnh mạch do hóa chất, đau ở vị trí tiêm, đau bụng, loạn vị giác, táo bón, khó nuốt, mù vỏ não tạm thời, viêm phổi kẽ/xơ phổi, nhiễm sắc tố, viêm da, hội chứng Stevens-Johnson, mày đay, ngứa nặng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trường hợp hạ huyết áp: Ngừng truyền thuốc, truyền dịch và điều trị hỗ trợ khác sau đó bắt đầu truyền thuốc lại với tốc độ chậm hơn. Nếu có hiện tượng phản vệ phải ngừng truyền ngay và dùng các thuốc gây tăng huyết áp, adrenocorticoid, kháng histamin hay các chất làm tăng thể tích máu khi cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Etoposid được dùng uống hoặc truyền tĩnh mạch chậm. Khi uống, uống 01 lần đối với các liều ≤ 400 mg/ngày và nên chia làm 2 - 4 liều nhỏ đối với các liều > 400 mg/ngày. Các dung dịch etoposid không được tiêm tĩnh mạch nhanh. Để giảm nguy cơ phản ứng hạ huyết áp do truyền thuốc nhanh, phải truyền trong thời gian ít nhất là 30 - 60 phút.

Liều lượng etoposid phải dựa vào đáp ứng lâm sàng, huyết học và dung nạp của người bệnh và đã hoặc đang có dùng hóa trị liệu, xạ trị hay không, nhằm thu được kết quả điều trị tối đa và tác dụng không mong muốn tối thiểu.

Carcinoma phổi tế bào nhỏ: Truyền tĩnh mạch từ 35 mg/m^2/ngày, trong 4 ngày liền cho đến 50 mg/m^2/ngày, trong 5 ngày liền, cứ 3 - 4 tuần một đợt. Liều uống gấp đôi liều tiêm truyền, tính tròn đến 50 mg gần nhất.

Ung thư tinh hoàn: Trong điều trị ung thư tinh hoàn kháng trị, liều truyền tĩnh mạch etoposid, có phối hợp với các phác đồ hóa trị liệu, là 50 - 100 mg/m^2/ngày trong 5 ngày liền, cứ 3 - 4 tuần một đợt hoặc 100 mg/m^2/ngày, vào ngày 1, 3 và 5 trong tuần, cứ 3 - 4 tuần một đợt, 3 hoặc 4 đợt.

Với các loại ung thư khác: Liều lượng thường tương tự như liều dùng điều trị ung thư tinh hoàn kháng trị. Tuy nhiên liều lượng cũng thay đổi khá rộng.

Để điều trị sarcoma Kaposi ở người bệnh AIDS: Etoposid đã được dùng truyền tĩnh mạch với liều 150 mg/m^2/ngày, trong 3 ngày liền, cứ 4 tuần một đợt. Số đợt điều trị tùy thuộc vào đáp ứng của người bệnh và phải giảm liều, nếu cần, tùy theo tác dụng suy giảm tủy xương của thuốc.

Suy thận, liều khởi đầu cần hiệu chỉnh theo Cl_{cr}:

Cl_{cr} (ml/phút)	> 50	15 - 50	< 15
Etoposid	100% liều	75% liều	< 75% liều

Liều tiếp theo dựa vào độ dung nạp của người bệnh và hiệu quả lâm sàng.

Tổn thương gan: Ảnh hưởng của tổn thương gan đối với bài tiết etoposid chưa được đánh giá đầy đủ. Tuy vậy, cần phải cân nhắc giảm liều etoposid.

Cách pha thuốc:

Dung dịch đậm đặc để pha tiêm:

Etoposid được pha loãng để truyền tĩnh mạch với dung dịch dextrose 5% hoặc natri clorid 0,9% để có nồng độ cuối cùng là 200 - 400 microgam/ml (nồng độ cao hơn 400 microgam/ml, có thể bị tủa).

Các chế phẩm có chứa benzyl alcol không được dùng cho trẻ sơ sinh, vì hội chứng độc chết người đã từng xảy ra, bao gồm toan chuyển hóa, ức chế hệ TKTW, các vấn đề hô hấp, suy thận, hạ huyết áp, co giật, chảy máu nội sọ.

Bột pha tiêm etoposid phosphat:

Bột pha tiêm etoposid phosphat loại lọ tương đương 100 mg etoposid base được pha trong 5 hoặc 10 ml nước cất pha tiêm, hoặc dung dịch 5% dextrose, 0,9% natri clorid, nước pha tiêm có chất kìm khuẩn (alcol benzyl) hoặc dung dịch natri clorid có chất kìm khuẩn (alcol benzyl) để tạo thành dung dịch chứa 20 hoặc

10 mg etoposid/ml (tương đương với 22,7 hoặc 11,4 mg etoposid phosphat/ml tương ứng). Có thể dùng ngay các dung dịch vừa pha trên không cần pha loãng thêm hoặc pha loãng đến nồng độ tương đương với 0,1 mg etoposid/ml trong dung dịch dextrose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Dung dịch etoposid phosphat có thể truyền tĩnh mạch trong khoảng 5 phút đến 3,5 giờ.

Trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả của etoposid ở trẻ chưa được xác định. Liều tiêm tĩnh mạch là 60 - 150 mg/m^2/ngày trong 2 - 5 ngày, cứ 3 - 6 tuần một đợt. Những chế phẩm etoposid có chứa polysorbat 80 có thể đe dọa tính mạng của trẻ, nhất là trẻ sơ sinh, với triệu chứng: suy gan thận, suy hô hấp, giảm tiểu cầu và cổ trướng.

Tương tác thuốc

Các tác dụng gây giảm bạch cầu và/hoặc giảm tiểu cầu của etoposid có thể tăng lên khi dùng kết hợp hay vừa mới điều trị những thuốc có cùng tác dụng như thuốc gây suy tủy hoặc tia xạ trị liệu.

Khi dùng etoposid kết hợp với vắc xin virus chết, đáp ứng tạo kháng thể của người bệnh đối với vắc xin có thể bị giảm. Vì vậy nên tính toán dùng cách nhau từ 3 tháng đến 1 năm.

Khi dùng kết hợp với vắc xin virus sống, có thể gây tăng sự sao chép của virus vắc xin, làm tăng các tác dụng phụ của vắc xin và/hoặc làm giảm đáp ứng kháng thể của người bệnh với vắc xin. Vì vậy phải dùng các thuốc này cách xa nhau từ 3 tháng đến 1 năm.

Ciclosporin liều cao gây tăng đáng kể nồng độ etoposid trong máu, làm nặng thêm tình trạng suy tủy do etoposid. Cần phải giảm liều etoposid khi dùng phối hợp.

Phenylbutazon, acid salicylic và natri salicylat có thể ảnh hưởng đến sự liên kết protein của etoposid. Nên thận trọng dùng etoposid phosphat với các thuốc như levamisol hydroclorid vì các thuốc này ức chế hoạt tính của phosphatase, làm giảm thủy phân etoposid phosphat thành etoposid base.

Etoposid có thể làm tăng tác dụng của natalizumab, các chất đối kháng vitamin K. Các thuốc sau có thể làm tăng tác dụng của etoposid: Cyclosporin, các chất ức chế CYP3A4, dasatinib, các chất ức chế P-glycoprotein, trastuzumab.

Các thuốc sau có thể làm giảm tác dụng của etoposid: Các barbiturat, các chất gây tăng cảm ứng CYP3A4, deferasirox, echinacea, các chất gây tăng cảm ứng P-glycoprotein, phenytoin.

Độ ổn định và bảo quản

Nang etoposid nếu được bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C trong hộp kín có thể ổn định trong 24 tháng. Các lọ đựng thuốc tiêm đóng kín ổn định trong 24 tháng ở nhiệt độ thường (25 °C). Dung dịch đã pha loãng 0,2 và 0,4 mg/ml ổn định trong 24 giờ ở 15 - 25 °C, dưới ánh sáng đèn huỳnh quang, khi được đựng trong lọ thủy tinh hay plastic.

Thuốc tiêm etoposid được bảo quản dưới 40 °C, tốt nhất là từ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng, trừ những qui định đặc biệt của nhà sản xuất. Khi pha loãng etoposid, nên sử dụng thuốc ngay, nếu không, nên bảo quản dung dịch đã pha không quá 12 giờ ở 15 - 25 °C trừ khi được pha loãng dưới điều kiện vô khuẩn. Đối với etoposid phosphat, sau khi pha thành dung dịch và pha loãng thêm, có thể bảo quản ở điều kiện tủ lạnh (2 - 8 °C) hoặc ở nhiệt độ phòng (20 - 25 °C) trong 24 giờ.

Tương kỵ

Không nên trộn etoposid với bất kỳ một thuốc nào khác.

Quá liều và xử trí

Nếu tiêm tĩnh mạch với liều tổng cộng 2,4 - 3,5 g/m^2 trong 3 ngày sẽ gây viêm niêm mạc nặng và nhiễm độc tủy. Ngoài ra, còn thấy tình trạng nhiễm toan chuyển hóa và nhiễm độc gan nặng ở những người bệnh dùng liều etoposid cao hơn liều điều trị. Một bệnh nhân sau khi uống 4 900 mg etoposid trong thời gian 25 ngày đã xuất hiện mệt mỏi, sốt, ho, tiêu chảy, suy giảm miễn dịch và suy tủy giai đoạn 1 và 2. Sau 57 tháng, bệnh nhân vẫn còn suy tủy và suy giảm miễn dịch.

Chưa có thuốc giải độc trong trường hợp quá liều etoposid, chủ yếu là điều trị hỗ trợ và triệu chứng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Eposin; Etolib; Sintopozid; VP-Gen.

EXEMESTAN

Tên chung quốc tế: Exemestane

Mã ATC: L02BG06

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, ức chế aromatase.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 25 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Exemestan là chất ức chế chọn lọc không hồi phục aromatase steroid. Thuốc có tác dụng ngăn ngừa sự chuyển đổi các androgen thành estrogen ở các mô ngoại vi do đó làm giảm lượng estrogen lưu thông ở bệnh nhân trong khi estrogen là yếu tố tăng trưởng của ung thư vú phụ thuộc estrogen. Khác với anastrozol và letrozol là các thuốc ức chế aromatase không steroid, exemestan có cấu trúc steroid.

Dược động học

Exemestan được hấp thu nhanh ở ống tiêu hóa. Khả dụng sinh học bị hạn chế do chuyển hóa bước đầu ở gan nhưng tăng lên khoảng 40% nếu uống sau bữa ăn có nhiều mỡ. Thuốc được phân bố rộng khắp và gắn nhiều vào protein huyết tương (90%), chủ yếu là gắn vào albumin và acid α_1-glycoprotein. Thời gian đạt nồng độ đỉnh ở huyết tương là 1,2 giờ ở phụ nữ bị ung thư vú. Exemestan bị oxy hóa bởi isoenzym CYP3A4 của cytochrom P_{450} và bị khử bởi aldoketoreductase, tạo ra nhiều chất chuyển hóa không có hoạt tính. Các chất chuyển hóa được đào thải theo nước tiểu (39 - 45%) và theo phân (36 - 48%); dưới 1% liều được bài xuất dưới dạng không thay đổi trong nước tiểu. Nửa đời đào thải cuối cùng của thuốc vào khoảng 24 giờ.

Chỉ định

Ung thư vú giai đoạn muộn ở phụ nữ mãn kinh (tự nhiên hoặc nhân tạo) sau thất bại điều trị bằng thuốc kháng estrogen.

Hỗ trợ điều trị ung thư vú ở giai đoạn sớm, có thụ thể estrogen dương tính ở phụ nữ mãn kinh sau một trị liệu ban đầu bằng tamoxifen kéo dài 2 - 3 năm.

Chống chỉ định

Dị ứng với exemestan hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ chưa mãn kinh.

Phụ nữ mang thai hoặc nghi ngờ đang mang thai.

Thận trọng

Tránh nhầm lẫn với thuốc estramustin.

Thuốc có thể gây buồn ngủ, nhược cơ, chóng mặt. Thận trọng khi lái xe, vận hành máy.

Thời kỳ mang thai
Thuốc độc với thai. Không dùng cho phụ nữ mang thai. Phải thông báo cho bệnh nhân biết nguy cơ của thuốc đối với thai nếu có thai trong thời gian trị liệu.

Thời kỳ cho con bú
Tránh dùng cho phụ nữ đang cho con bú. Phải ngừng cho bú nếu dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Các tác dụng phụ của exemestan giống như tác dụng phụ của các thuốc ức chế aromatase (như anastrozol).
Rất thường gặp, ADR >10/100
Tim - mạch: Huyết áp tăng (5 - 15%)
TKTW: Mệt mỏi (8 - 22%), mất ngủ (11 - 14%), đau (13%), nhức đầu (7 - 13%), trầm cảm (6 - 13%)
Da: Đổ mồ hôi (4 - 18%), rụng tóc (15%)
Nội tiết - chuyển hóa: Cơn bốc hỏa (13 - 21%)
Tiêu hóa: Buồn nôn (9 - 18%), đau bụng (6 - 11%)
Gan: Tăng phosphatase kiềm (14 - 15%)
Cơ xương: Đau khớp (15 - 29%)
Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100:
Tim - mạch: Phù (6 - 7%), thiếu máu cơ tim (2%), đau thắt ngực.
Thần kinh trung ương: Chóng mặt (8 - 10%), lo âu (4 - 10%), sốt (5%), lú lẫn, giảm cảm giác.
Da: Viêm da (8%), ngứa, nổi mẩn.
Nội tiết - chuyển hóa: Tăng cân (8%)
Tiêu hóa: Ỉa chảy (4 - 10%), nôn (7%), chán ăn (6%), táo bón (5%), tăng cảm giác thèm ăn (3%), khó tiêu hóa.
Niệu - dục: Nhiễm khuẩn đường niệu.
Gan: Bilirubin tăng (5 - 7%)
Cơ xương: Đau lưng (9%), đau chi dưới (9%), viêm xương khớp (6%), yếu cơ (6%), loãng xương (5%), gãy xương bệnh lý (4%), loạn cảm (3%), hội chứng ống cổ tay (2%), chuột rút (2%)
Mắt: Rối loạn nhìn (5%).
Thận: Creatinin tăng (6%)
Hô hấp: Khó thở (10%), ho (6%), viêm phế quản, viêm mũi, viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.
Khác: Hội chứng giống cúm (6%), tăng tiết mồ hôi (6%), phù bạch huyết, nhiễm khuẩn.
Ít gặp, ADR <1/100
Suy tim. Quá sản nội mạc tử cung. Tăng GGT. Bệnh thần kinh.
Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu (ở bệnh nhân bị ung thư giai đoạn muộn).
Hư xương sụn, huyết khối tắc mạch, tăng transaminase, co quắp ngón tay, polyp tử cung.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Phần lớn các ADR được cho là do giảm estrogen.
Theo dõi biểu hiện của các tác dụng phụ và điều trị triệu chứng, hỗ trợ.
Đề phòng loãng xương: Theo dõi mật độ xương, bổ sung vitamin D và calci trong khẩu phần.

Liều lượng và cách dùng
Uống thuốc sau bữa ăn. Liều uống: 25 mg/ngày; uống 1 lần. Phải duy trì uống thuốc cho đến khi có bằng chứng khối u giảm.
Bệnh nhân bị ung thư vú giai đoạn sớm phải dùng thuốc trong thời gian dài tới 5 năm theo trị liệu hỗ trợ tiếp nối (tamoxifen được tiếp theo bằng exemestan). Nếu khối u tái phát thì ngừng exemestan.
Bệnh nhân bị ung thư vú giai đoạn muộn phải dùng exemestan cho đến khi nào có dấu hiệu bệnh tiến triển tốt.
Bệnh nhân cần được bổ sung vitamin D và calci.

Tương tác thuốc
Các thuốc kích thích izoenzym CYP3A4 (ví dụ: Rifampicin, phenytoin, deferasirox) làm giảm nồng độ exemestan. Cần tăng liều exemestan lên 50 mg/ngày ở bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc này.
Hypericum perforatum (cỏ St.John) làm giảm nồng độ exemestan.
Không dùng *Cimicifuga racemosa* (thăng ma), *Angelica sinensis* (đương quy) cho người bị ung thư vú phụ thuộc estrogen.
Không dùng đồng thời với các thuốc có estrogen vì các thuốc này làm mất tác dụng của exemestan.
Exemestan làm giảm nồng độ và tác dụng của maraviroc (thuốc ngăn HIV xâm nhập vào lympho T CD4 do chặn receptor CCR5).

Độ ổn định và bảo quản
Thuốc không đòi hỏi điều kiện đặc biệt nào để bảo quản.

Quá liều và xử trí
Chưa có dữ liệu về ngộ độc do quá liều. Không có thuốc giải độc đặc hiệu với exemestan. Nếu nghi ngờ uống quá liều thì cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu sinh tồn, điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ (ví dụ, bồi phụ nước, điện giải trong trường hợp nôn/ỉa chảy nặng).

Thông tin qui chế
Exemestan có trong Danh mục các thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Aromasin.

FAMCICLOVIR

Tên chung quốc tế: Famciclovir.

Mã ATC: J05AB09; S01AD07.

Loại thuốc: Thuốc kháng virus.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 125 mg; 250 mg; 500 mg; 750 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Famciclovir là một chất tổng hợp, tiền chất của thuốc kháng virus penciclovir. Penciclovir được phosphoryl hóa bởi thymidin kinase của virus thành penciclovir monophosphat rồi chuyển thành penciclovir triphosphat nhờ các kinase trong tế bào. Penciclovir ức chế tổng hợp DNA của virus herpes nên ức chế sự sao chép của virus. Penciclovir chỉ bị phosphoryl hóa ở các tế bào bị nhiễm herpes do vậy nó không ức chế tổng hợp DNA ở các tế bào không bị nhiễm herpes. Tuy penciclovir triphosphat ức chế DNA polymerase của virus yếu hơn khoảng 100 lần aciclovir triphosphat, nhưng nồng độ penciclovir triphosphat có ở trong tế bào bị nhiễm virus cao hơn nhiều và lâu hơn so với aciclovir triphosphat. Nửa đời trong tế bào của penciclovir triphosphat kéo dài từ 7 - 20 giờ làm cho penciclovir triphosphat có tác dụng kháng virus kéo dài.
Thuốc có tác dụng lên virus *Herpes simplex* typ 1 (HVS-1), virus *Herpes simplex* typ 2 (HVS-2), virus thủy đậu - zona (*Varicella-zoster* virus: VZV), virus *Epstein Barr*. Famciclovir đã từng được dùng để điều trị nhiễm virus viêm gan B (HBV) mạn tính nhưng hiệu quả kém lamivudin nên không được khuyến cáo sử dụng. Famciclovir uống để điều trị herpes zona (*Herpes zoster*), herpes sinh dục và herpes da - niêm mạc. Famciclovir uống, tiêm tĩnh mạch, dùng tại chỗ dưới dạng penciclovir đã được một số nước đồng ý cho sử dụng để điều trị bệnh herpes sinh dục đợt đầu tiên

và các đợt tái phát, bệnh zona cấp, khu trú, nhiễm virus herpes simplex (HSV) ở da - niêm mạc người lớn nhiễm HIV. Ngoài ra, famciclovir cũng được dùng để điều trị herpes quanh miệng ở người lớn có khả năng miễn dịch. Trong điều trị các bệnh này, famciclovir có tác dụng tương tự như aciclovir, valacyclovir.

Các chủng kháng thuốc do đột biến thymidin kinase hoặc DNA polymerase có thể thấy *in vitro* nhưng trong điều trị lâm sàng rất hiếm. Virus herpes kháng aciclovir do thiếu thymidin kinase kháng chéo với penciclovir.

Dược động học

Penciclovir khi uống có sinh khả dụng thấp (5%), trái lại, famciclovir được hấp thu nhanh ở ruột sau khi uống và rất nhanh chóng bị khử acetyl rồi oxy hóa để trở thành penciclovir là dạng có hoạt tính; bởi vậy hầu như không thể phát hiện được famciclovir trong huyết tương hoặc trong nước tiểu. Thức ăn làm chậm hấp thu thuốc nhưng không làm giảm hấp thu. Nồng độ đỉnh trong máu từ 3,3 - 4,2 microgam/ml, đạt được khoảng 1 giờ sau khi uống một liều 500 mg. Tuy bản thân penciclovir hấp thu kém, sinh khả dụng của penciclovir là 77% sau khi uống famciclovir, thể tích phân bố vào khoảng 1 lít/1kg, 20 - 25% thuốc gắn vào protein.

Thuốc được đào thải chủ yếu qua nước tiểu (một phần là do ống thận bài tiết) dưới dạng penciclovir (60 - 65%) và dạng tiền chất 6-deoxy; 27% được thải qua phân. Nửa đời của thuốc ở người có chức năng thận bình thường là 2,1 đến 3 giờ; ở người bị suy thận nặng là 10 - 13 giờ. Nửa đời của penciclovir triphosphat trong tế bào bị nhiễm VZV khoảng 7 giờ; trong tế bào bị nhiễm HSV-1 khoảng 10 giờ; trong tế bào bị nhiễm HSV-2 khoảng 20 giờ. Famciclovir không bị chuyển hóa bởi các isoenzym CYP. Thuốc bị đào thải kém ở người suy thận. AUC không bị ảnh hưởng khi cho uống famciclovir ở người có bệnh gan mạn tính còn bù tốt (viêm gan mạn, nghiện rượu, xơ hóa đường mật nguyên phát...). Dược động học chưa được nghiên cứu ở người suy gan mất bù.

Chỉ định

Zona cấp khu trú, làm giảm đau do viêm dây thần kinh sau nhiễm herpes sinh dục cấp và tái phát. Nhiễm virus *Herpes simplex* (HSV) ở da - niêm mạc ở người nhiễm HIV.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với famciclovir.

Có tiền sử không dung nạp galactose, thiếu hụt nặng lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose. Không dùng thuốc dạng viên nén có nhiều lactose làm tá dược cho người không dung nạp galactose, người thiếu lactase, người bị rối loạn hấp thu glucose-galactose.

Thận trọng

Người bị suy thận.

Người bị suy gan mất bù.

Tác dụng và an toàn của thuốc ở trẻ dưới 18 tuổi chưa được xác định.

Thuốc có thể gây buồn ngủ, ảo giác; bởi vậy không nên lái xe hoặc vận hành máy khi dùng thuốc, nhất là dùng liều cao.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu đầy đủ về tác dụng của thuốc lên thai. Chỉ sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai khi thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ famciclovir và penciclovir có vào sữa không. Phụ nữ cho con bú không nên dùng famciclovir; nếu phải dùng thì không được nuôi con bằng sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ thần kinh: Đau đầu.

Toàn thân: Mệt mỏi.

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy, nôn, đau bụng.

Gan: Tăng transaminase.

Da: Ngứa.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Vàng da, chóng mặt, nổi mẩn da, nổi ban, buồn ngủ, lú lẫn, ảo giác, sốt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Viêm xoang, đau toàn thân, đau lưng, cứng cơ, đau khớp.

Ban xuất huyết.

Tăng natri, kali, phosphat huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ. Ở người khoẻ mạnh, dưới 1% người bệnh phải ngừng thuốc do ADR nặng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Famciclovir được dùng theo đường uống. Uống thuốc vào lúc đói hoặc lúc no. Phải dùng thuốc thật sớm, ngay sau khi có các triệu chứng hoặc tổn thương: 48 giờ sau nổi mẩn (zona); 6 giờ sau khi có triệu chứng hoặc tổn thương (để ngăn ngừa herpes sinh dục tái phát).

Liều lượng:

Zona: Người lớn, uống: 250 mg/lần, 3 lần/ngày; hoặc 750 mg/ngày uống một lần. Dùng trong 7 ngày. Liều cho bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch là 500 mg/lần, ngày uống 3 lần, dùng trong 10 ngày.

Herpes sinh dục đợt đầu: Liều dùng là 250 mg/lần, ngày uống 3 lần, dùng trong 5 ngày. Liều cho bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch là 500 mg/lần, ngày uống 2 lần, dùng trong 7 ngày. Có thể kéo dài thêm nếu chưa hết tổn thương.

Herpes sinh dục đợt tái phát: 125 mg/lần, ngày uống 2 lần, dùng trong 5 ngày hoặc 1 g/lần, ngày uống 2 lần, uống trong 1 ngày. Liều cho bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch là 500 mg/lần, ngày uống 2 lần, dùng trong 7 ngày. Liều này có thể kéo dài đến 14 ngày.

Để ngăn ngừa herpes sinh dục tái phát: 250 mg/lần, ngày uống 2 lần. Bệnh nhân có HIV: 500 mg/lần, ngày uống 2 lần dùng liên tục. Cứ 6 đến 12 tháng lại ngừng điều trị ngăn ngừa để quan sát xem có cần điều trị tiếp không. Nếu thấy tổn thương xuất hiện trở lại, trong 6 giờ phải dùng thuốc tiếp. Để điều trị đợt tái phát của herpes da - niêm mạc ở bệnh nhân nhiễm HIV: 500 mg/lần, ngày uống 2 lần, dùng trong 7 ngày.

Trẻ em: Không khuyến cáo.

Liều dùng ở người bị suy thận: Căn cứ vào độ thanh thải creatinin (Clcr) như sau:

Không bị suy giảm miễn dịch:

Điều trị	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
Zona, herpes sinh dục đợt đầu	30 - 59 10 - 29	250 mg/lần, ngày 2 lần 250 mg/lần, ngày 1 lần
Đợt cấp tái phát herpes sinh dục	30 - 59 10 - 29	250 mg/lần, ngày 2 lần 125 mg/lần, ngày 1 lần
Ngăn ngừa tái phát herpes sinh dục	≥ 30 10 - 29	250 mg/lần, ngày 2 lần 125 mg/lần, ngày 1 lần

Bị suy giảm miễn dịch:

Điều trị	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
Điều trị zona	≥ 40	500 mg/lần, ngày 3 lần.
	30 - 39	250 mg/lần, ngày 3 lần
	10 - 29	125 mg/lần, ngày 3 lần
Điều trị nhiễm *Herpes simplex*	≥ 40	500 mg/lần, ngày 2 lần.
	30 - 39	250 mg/lần, ngày 2 lần
	10 - 29	125 mg/lần, ngày 2 lần

Bệnh nhân được thẩm phân máu: Phải uống famciclovir ngay sau mỗi lần thẩm phân vì penciclovir bị lấy đi trong quá trình thẩm phân máu.

Không cần điều chỉnh liều ở người có chức năng gan còn bù (sinh khả dụng của penciclovir không bị ảnh hưởng trong viêm gan mạn tính, nghiện rượu, xơ hóa đường mật nguyên phát). Dược động học của famciclovir ở người suy gan mất bù chưa được nghiên cứu.

Chú ý: Cần tư vấn cho bệnh nhân mắc herpes sinh dục và bạn tình để có sự hiểu biết về bệnh, về sự lây truyền và phối hợp tốt trong điều trị, ngăn ngừa được sự lây truyền sang người lành và sang trẻ sơ sinh.

Tương tác thuốc

Các thuốc được đào thải nhờ quá trình bài tiết tích cực của ống thận (ví dụ: probenecid) có thể làm tăng nồng độ penciclovir trong huyết tương.

Các thuốc bị chuyển hóa nhờ aldehyd oxidase có thể có tương tác.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Cho đến nay, chưa có báo cáo nào về dùng quá liều nặng famciclovir. Trong trường hợp quá liều, điều trị triệu chứng. Một số trường hợp suy thận cấp được báo cáo, nhưng xảy ra ở người có bệnh thận từ trước và dùng liều không thích hợp.

Penciclovir có thể thẩm phân máu được. Nồng độ penciclovir trong huyết tương giảm khoảng 75% sau 4 giờ thẩm phân máu.

Tên thương mại

Famcino; Famcivir 250.

FAMOTIDIN

Tên chung quốc tế: Famotidine.

Mã ATC: A02BA03.

Loại thuốc: Đối kháng thụ thể histamin H_2.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nén bao phim: 10 mg, 20 mg, 40 mg.

Viên nang: 20 mg, 40 mg.

Bột pha hỗn dịch uống: 40 mg/5 ml.

Dạng thuốc tiêm: Lọ 20 mg bột đông khô, kèm ống dung môi để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Famotidin ức chế cạnh tranh tác dụng của histamin tại thụ thể H_2 ở tế bào thành dạ dày, nên làm giảm thể tích bài tiết và giảm nồng độ acid dạ dày cả ở điều kiện cơ bản ban đêm và ban ngày, cũng như khi bị kích thích do thức ăn, do histamin hoặc pentagastrin. Hoạt tính đối kháng histamin ở thụ thể H_2 của famotidin phục hồi chậm, do thuốc tách chậm khỏi thụ thể. So sánh theo phân tử lượng, tác dụng ức chế bài tiết acid dạ dày do kích thích của famotidin mạnh gấp 20 - 150 lần so với cimetidin và 3 - 20 lần so với ranitidin. Mức độ ức chế bài tiết acid dạ dày (đặc biệt vào ban đêm hoặc khi bị kích thích bởi thức ăn) của famotidin liên quan trực tiếp với liều lượng và thời gian dùng thuốc. Tổng thể tích dịch acid dạ dày làm tiết giảm 55 - 65% sau khi uống một liều 20 mg hoặc dùng đường tĩnh mạch 10 - 20 mg, nhưng giảm nhiều nhất khi dùng đường tĩnh mạch 20 mg. Uống một liều 40 mg vào buổi tối ức chế được tới 95% bài tiết acid dạ dày vào ban đêm và 32% vào ban ngày. Bài tiết acid ở dạ dày trong 24 giờ bị ức chế khoảng 70%.

Do làm giảm thể tích dịch bài tiết acid dạ dày, famotidin gián tiếp gây giảm bài tiết pepsin (phụ thuộc liều). Famotidin có thể bảo vệ niêm mạc dạ dày khi bị kích ứng bởi một số thuốc như aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác.

Nồng độ famotidin từ 128 - 1 024 microgam/ml là cần thiết để ức chế sự tăng trưởng của một số chủng *Helicobacter pylori*.

Dược động học

Sau khi uống, famotidin được hấp thu không hoàn toàn ở đường tiêu hóa, chuyển hóa bước đầu ít, sinh khả dụng khoảng 40 - 50%. Thức ăn có thể làm tăng nhẹ và các thuốc kháng acid có thể làm giảm nhẹ sinh khả dụng của famotidin, nhưng không quan trọng trong lâm sàng. Sau khi uống, nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong khoảng 1- 4 giờ. Ức chế bài tiết acid thấy rõ trong vòng 1 giờ sau khi dùng thuốc đường uống hoặc đường tĩnh mạch. Sau khi uống một liều 20 mg hoặc 40 mg, thời gian ức chế bài tiết từ 10 đến 12 giờ.

Khoảng 15 - 20% famotidin liên kết với protein huyết tương. Ở người lớn có chức năng thận bình thường, nửa đời thải trừ là 2,5 - 4,0 giờ. Ở người suy thận có độ thanh thải creatinin ≤ 10 ml/phút, nửa đời thải trừ có thể hơn 20 giờ.

Một phần nhỏ famotidin bị chuyển hóa ở gan thành famotidin S-oxid không còn tác dụng. Thải trừ chủ yếu qua thận theo đường lọc qua cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Khoảng 25 - 30% liều uống hoặc 65 - 80% liều đưa qua đường tĩnh mạch được bài tiết dưới dạng không chuyển hóa trong nước tiểu trong vòng 24 giờ. Famotidin cũng tìm thấy trong sữa mẹ.

Chỉ định

Loét tá tràng thể hoạt động. Điều trị duy trì trong loét tá tràng.

Loét dạ dày lành tính thể hoạt động.

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản.

Bệnh lý tăng bài tiết ở đường tiêu hóa như hội chứng Zollinger - Ellison (thuốc ức chế bơm proton có hiệu quả hơn), đa u tuyến nội tiết.

Làm giảm các triệu chứng ợ nóng, ợ chua, khó tiêu do tăng acid dạ dày.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với famotidin, các thuốc đối kháng thụ thể histamin H_2 khác hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng

Giảm triệu chứng khi dùng famotidin không có nghĩa loại trừ được khối u ác tính ở dạ dày.

Dùng thận trọng, điều chỉnh liều hoặc khoảng cách giữa các liều dùng ở bệnh nhân suy thận mức độ vừa hoặc nặng vì đã gặp các tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương ở các bệnh nhân này.

Điều trị bằng các thuốc ức chế bài tiết acid dạ dày có thể làm tăng nguy cơ viêm phổi mắc phải ở cộng đồng.

Khi tự điều trị (không có đơn thuốc) các triệu chứng ợ nóng, ợ chua, khó tiêu do tăng acid dạ dày, nếu thấy nuốt khó, nôn ra máu, phân đen hoặc có máu, hoặc các triệu chứng vẫn còn dai dẳng sau

2 tuần dùng thuốc, phải ngừng dùng thuốc và đến thầy thuốc khám bệnh. Không tự điều trị cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Famotidin qua được nhau thai. Không có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt khi dùng famotidin trong thời kỳ mang thai, vì vậy chỉ được dùng cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Famotidin bài tiết qua sữa mẹ. Vì có khả năng gây các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cho trẻ, người mẹ phải quyết định ngừng cho con bú trong thời kỳ dùng thuốc, hoặc ngừng dùng thuốc, tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Famotidin thường dung nạp tốt, không ảnh hưởng đến chuyển hóa thuốc, rất ít ảnh hưởng đến nồng độ prolactin huyết thanh và không có tác dụng kháng androgen. Tuy nhiên, nếu dùng liều cao gấp đôi trong thời gian vài tháng có thể gây tăng prolactin máu và căng vú. Đặc biệt ở trẻ em dưới 1 tuổi, triệu chứng kích động và nôn xảy ra với tần xuất cao, có thể lên tới 14%.

ADR khi dùng đường uống thường tương tự như khi dùng đường tĩnh mạch.

Thường gặp, ADR >1/100

TKTW: Đau đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: Táo bón, tiêu chảy.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Sốt, mệt mỏi, suy nhược.

Tim mạch: Loạn nhịp, blốc nhĩ - thất, đánh trống ngực, tăng huyết áp.

Tiêu hóa: Enzym gan bất thường, buồn nôn, nôn, chán ăn, khó chịu trong bụng, ợ nóng, đầy hơi, ợ hơi, khô miệng.

Phản ứng quá mẫn: Sốc phản vệ, phù mạch, phù mắt, phù mặt, mày đay, phát ban, sung huyết kết mạc.

Cơ xương: Đau cơ xương bao gồm chuột rút, đau khớp.

Thần kinh: Co giật toàn thân, rối loạn tâm thần như ảo giác, lú lẫn, kích động, trầm cảm, lo âu, dị cảm, mất ngủ, ngủ gà. Nguy cơ gặp ADR trên thần kinh trung ương có thể lớn hơn ở bệnh nhân suy thận.

Thận: Tăng nitơ urê - máu hoặc nồng độ creatinin huyết thanh, protein niệu.

Gan: Vàng da ứ mật, tăng bilirubin toàn phần trong huyết thanh. Thay đổi nồng độ protein và cholesterol huyết thanh.

Hô hấp: Co thắt phế quản, viêm phổi kẽ, viêm phổi mắc phải ở cộng đồng.

Da: Rụng tóc, trứng cá, ngứa, khô da, đỏ ửng, kích ứng nhẹ tại vị trí tiêm.

Giác quan: Ù tai, rối loạn vị giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Giảm bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Da: Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson.

Nội tiết: Liệt dương, chứng vú to ở đàn ông, suy giảm tình dục. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu có kiểm soát, tỷ lệ ADR này ở những người bệnh dùng famotidin không lớn hơn những người dùng placebo.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Famotidin thường dùng đường uống. Có thể tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch chậm cho người bệnh ở trong bệnh viện trong trường hợp tăng tiết acid bệnh lý hoặc loét tá tràng dai dẳng hoặc người bệnh không uống được. Có thể phối hợp với thuốc kháng acid để giảm đau nếu cần.

Đường uống:

Loét tá tràng thể hoạt động:

Người lớn: Mỗi ngày uống một lần 40 mg vào giờ đi ngủ, hoặc có thể dùng mỗi lần 20 mg, ngày 2 lần. Hầu hết bệnh khỏi trong vòng 4 tuần, một số cần điều trị dài hơn, trong 6 - 8 tuần.

Điều trị duy trì sau khi vết loét tá tràng cấp đã liền để giảm tái phát: Mỗi ngày uống một lần 20 mg vào giờ đi ngủ.

Trẻ em 1 - 16 tuổi: Mỗi ngày uống một lần 0,5 mg/kg vào giờ đi ngủ hoặc chia làm 2 lần, tổng liều tối đa hàng ngày là 40 mg.

Loét dạ dày lành tính thể hoạt động:

Người lớn: Mỗi ngày uống một lần 40 mg vào giờ đi ngủ. Hầu hết người bệnh có thể liền hoàn toàn vết loét trong vòng 8 tuần.

Trẻ em 1 - 16 tuổi: Mỗi ngày uống một lần 0,5 mg/kg vào giờ đi ngủ hoặc chia làm 2 lần, tổng liều tối đa hàng ngày là 40 mg.

Trào ngược dạ dày - thực quản:

Người lớn: Mỗi lần uống 20 mg, ngày 2 lần, cho tới 6 tuần. Trường hợp viêm thực quản có trợt loét do trào ngược dạ dày - thực quản: Mỗi lần 20 mg hoặc 40 mg, ngày 2 lần, cho tới 12 tuần. Điều trị duy trì để giảm tái phát: Mỗi lần uống 20 mg, ngày 2 lần.

Trẻ em 1 - 16 tuổi: Liều khởi đầu mỗi ngày 1 mg/kg, chia làm 2 lần, có thể tăng tới 40 mg, ngày 2 lần.

Trẻ dưới 1 tuổi: Có tài liệu ghi có thể dùng đường uống dạng hỗn dịch để điều trị trào ngược dạ dày - thực quản ở trẻ dưới 1 tuổi:

Trẻ < 3 tháng: Mỗi ngày uống một lần 0,5 mg/kg, cho tới 4 tuần.

Trẻ từ 3 tháng tới 1 tuổi: Mỗi lần uống 0,5 mg/kg, ngày 2 lần, cho tới 4 tuần.

Chưa có số liệu về độ an toàn và hiệu quả khi dùng trên 4 tuần ở trẻ dưới 1 tuổi.

Các bệnh lý tăng tiết dịch vị (hội chứng Zollinger - Ellison, đa u tuyến nội tiết):

Liều uống dựa trên đáp ứng và sự dung nạp của người bệnh. Liều khởi đầu ở người lớn mỗi lần 20 mg, cách 6 giờ uống một lần. Tuy nhiên, ở một số người bệnh, liều khởi đầu có thể cần cao hơn. Phải điều chỉnh liều theo từng người bệnh và thời gian điều trị kéo dài theo yêu cầu lâm sàng. Thông thường, khoảng liều uống mỗi lần từ 20 - 160 mg, cách mỗi 6 giờ. Liều tối đa có thể tăng tới 800 mg/ngày, chia làm nhiều lần, đã được dùng ở một số bệnh nhân nếu gặp bệnh nặng.

Tự điều trị (không cần đơn thuốc): Để làm giảm các triệu chứng ợ nóng, ợ chua, khó tiêu do tăng acid dạ dày xảy ra không thường xuyên, hoặc phòng các triệu chứng như vậy do thức ăn hoặc đồ uống ở trẻ em từ 12 tuổi trở lên, mỗi lần uống 10 - 20 mg, ngày 1 hoặc 2 lần. Khi dùng với mục đích phòng ngừa, uống trước khi ăn 10 phút đến 1 giờ. Không tự điều trị quá 2 tuần.

Điều chỉnh liều ở người suy thận nặng:

Với người suy thận mức độ trung bình (hệ số thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút) hoặc suy thận mức độ nặng (hệ số thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút), liều famotidin có thể giảm xuống còn một nửa so với liều thông thường hoặc khoảng cách dùng thuốc phải kéo dài tới 36 - 48 giờ tùy theo đáp ứng lâm sàng của người bệnh.

Đường tiêm:

Loét tá tràng dai dẳng hoặc người bệnh không uống được:

Người lớn dùng đường tĩnh mạch mỗi lần 20 mg, cách 12 giờ một lần cho tới khi có thể uống được. Trẻ em 1 - 16 tuổi: 0,25 mg/kg tiêm tĩnh mạch trong ít nhất 2 phút hoặc truyền tĩnh mạch trong 15 - 30 phút, cách 12 giờ một lần, tới tổng liều tối đa hàng ngày 40 mg.

Các bệnh lý tăng tiết dịch vị: Người lớn dùng đường tĩnh mạch mỗi lần 20 mg, cách 6 giờ một lần. Tuy nhiên, ở một số người bệnh cần liều khởi đầu cao hơn. Sau đó điều chỉnh liều theo yêu cầu và đáp ứng của người bệnh.

Tiêm tĩnh mạch: Hòa loãng 20 mg famotidin với natri clorid 0,9% hoặc các dung dịch dùng đường tĩnh mạch tương hợp khác tới 5 ml hoặc 10 ml, tiêm tĩnh mạch chậm, ít nhất trong 2 phút.
Truyền tĩnh mạch: 20 mg famotidin pha trong 100 ml dung dịch tiêm dextrose 5% hoặc các dung dịch dùng đường tĩnh mạch tương hợp khác, truyền trong thời gian từ 15 đến 30 phút.
Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi, trừ trường hợp suy thận.

Tương tác thuốc

Thức ăn và thuốc kháng acid:
Thức ăn làm tăng nhẹ và thuốc kháng acid làm giảm nhẹ sinh khả dụng của famotidin, nhưng các tác dụng này không ảnh hưởng quan trọng đến tác dụng lâm sàng. Famotidin có thể dùng đồng thời với thuốc kháng acid. Tuy nhiên, giống như các thuốc đối kháng thụ thể histamin H_2 khác, tác dụng của famotidin trên pH dạ dày có thể ảnh hưởng tới hấp thu của một số thuốc khác.
Tác dụng đến sự thanh thải thuốc ở gan:
Khác với cimetidin và ranitidin, famotidin không ức chế chuyển hóa thuốc qua hệ enzym cytochrom P_{450} ở gan của các thuốc warfarin, theophylin, phenytoin, diazepam và procainamid. Famotidin cũng không tác động đến chuyển hóa, độ thanh thải và nửa đời của aminopyrin hay antipyrin. Tránh dùng đồng thời famotidin với delavirdin, erlotinib, mesalamin.
Famotidin có thể làm tăng tác dụng và độc tính của saquinavir.
Famotidin có thể làm giảm tác dụng của thuốc chống nấm (dẫn xuất azol), atazanavir, cefpodoxim, cefuroxim, dasatinib, delavirdin, erlotinib, fosamprenavir, indinavir, các muối sắt, mesalamin, nelfinavir.
Tương tác thuốc - thức ăn: Hạn chế dùng thức ăn và đồ uống chứa nhóm xanthin. Tránh dùng rượu (có thể gây kích ứng niêm mạc dạ dày).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc viên và thuốc bột để pha hỗn dịch uống trong lọ kín, ở nhiệt độ phòng 25 ºC (có thể trong khoảng 15 - 30 ºC), tránh ánh sáng, tránh ẩm. Hỗn dịch uống đã pha bảo quản dưới 30 ºC, tránh để đông băng. Hỗn dịch sau khi pha để được 30 ngày.
Thuốc tiêm: Trước khi dùng, bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 ºC. Nếu bị đông băng, phải để tan đông ở nhiệt độ phòng.
Có thể pha loãng famotidin trong nước cất tiêm, dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5% hoặc 10%, Ringer lactat. Sau khi pha loãng, dung dịch tiêm famotidin phải được sử dụng ngay hoặc để trong tủ lạnh và dùng trong vòng 48 giờ.

Quá liều và xử trí

Không có kinh nghiệm về quá liều cấp của famotidin. Các biểu hiện khi gặp quá liều tương tự như các ADR thường gặp trong lâm sàng.
Ở người bệnh tăng tiết dịch vị bệnh lý đã uống tới 800 mg famotidin/ngày cũng chưa thấy xảy ra các biểu hiện ngộ độc nặng.
Điều trị: Biện pháp thông thường là loại trừ thuốc chưa hấp thu khỏi đường tiêu hóa và theo dõi lâm sàng. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Cadifamo; Facidintas-20; Faditac; Famogast; Famomed; Fatinoly; Medofadin; Nenvofam; Optiacid; Panrin; Phasorol Tab; Quamatel.

FELODIPIN

Tên chung quốc tế: Felodipine.

Mã ATC: C08CA02.

Loại thuốc: Thuốc chẹn kênh calci (điều trị tăng huyết áp).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén giải phóng kéo dài: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg.
Viên nén bao phim giải phóng kéo dài (chứa felodipin và enalapril maleat): 2,5 mg/5 mg; 5 mg/5 mg.
Trong công thức bào chế của một số biệt dược chứa felodipin có 2 tá dược đáng lưu ý là dầu thầu dầu và lactose.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Felodipin là một chất chẹn kênh calci chậm có tính chất chọn lọc thuộc dẫn chất 1,4-dihydropyridin. Ở nồng độ thấp, thuốc ức chế calci đi vào trong tế bào cơ trơn bằng cách tác động đến kênh calci chậm. Do vậy, felodipin tác động trên quá trình điện sinh lý và cơ học (ức chế cặp kích thích - co cơ) nên làm giảm trương lực động mạch, dẫn đến tác dụng giãn mạch làm hạ huyết áp. Giãn thành các tiểu động mạch đã làm tăng đường kính động mạch và duy trì được, có khi còn làm tăng lưu lượng máu tại vùng (động mạch vành, thận, não), làm lợi tiểu nhẹ, bài tiết natri ngắn ngày và không giữ nước và muối khi điều trị lâu dài. Do tính chất chọn lọc cao đối với cơ trơn thành tiểu động mạch nên felodipin ở liều điều trị không gây tác dụng trực tiếp đến tim, đặc biệt đến tính co bóp cơ tim hoặc tính dẫn truyền. Trái với điều trị cấp tính, điều trị lâu dài không làm tăng tần số tim.
Felodipin có tác dụng chống đau thắt ngực nhờ cải thiện sự cân bằng trong cung và cầu oxygen cho cơ tim, sức cản động mạch vành giảm và felodipin chống lại co thắt động mạch vành. Lưu lượng động mạch vành cũng như lượng cung cấp oxygen cho cơ tim tăng lên nhờ mạch vành giãn ra. Felodipin giảm huyết áp toàn thân nên làm giảm hậu gánh thất trái, do đó làm giảm nhu cầu oxygen của cơ tim.
Felodipin làm tăng khả năng gắng sức và làm giảm số cơn đau thắt ngực ở người bệnh đau thắt ngực ổn định. Thuốc có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với một chất chẹn beta. Cũng như các thuốc chẹn calci khác, felodipin không ảnh hưởng đến chuyển hóa glucid và lipid và không làm thay đổi tỷ lệ thành phần giữa các lipid huyết tương. Felodipin có thể dùng cho người bị đái tháo đường hoặc bệnh gút.
Dược động học
Felodipin hấp thu 98 - 100% qua đường tiêu hóa sau khi uống nhưng thuốc chuyển hóa bước đầu ở gan chủ yếu nhờ CYP3A4 và có sinh khả dụng khoảng 10 - 25%. Tốc độ hấp thu felodipin tăng lên khi uống thuốc vào bữa ăn và nồng độ tối đa trong máu của thuốc tăng lên tới 60% khi felodipin được uống cùng với bữa ăn có lượng carbohydrat và chất béo cao; đã có những theo dõi cho thấy dược động học của thuốc không thay đổi khi felodipin được uống cùng bữa ăn nhẹ.
Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh khi dùng đường uống là 2 - 5 giờ, nửa đời thải trừ của felodipin là 11 - 16 giờ (tuỳ theo biệt dược), tuy vậy tất cả các dạng viên chứa felodipin đều được chỉ định dùng một lần duy nhất trong ngày. Không có bất cứ một tích lũy thuốc nào đáng kể khi dùng thuốc lâu dài.
Thuốc được chuyển hóa mạnh qua gan và bài xuất chủ yếu (khoảng 70%) dưới dạng các chất chuyển hóa không hoạt động qua nước tiểu, phần còn lại chưa chuyển hóa được đào thải qua phân. Khoảng 99% felodipin trong máu được liên kết với protein, chủ yếu là albumin. Felodipin cũng được bài tiết vào sữa mẹ.

Chỉ định

Bệnh tăng huyết áp

Dự phòng đau thắt ngực ổn định.

Chống chỉ định

Quá mẫn với dihydropyridin.

Nhồi máu cơ tim cấp (trong vòng 1 tháng).

Suy tim mất bù hoặc chưa kiểm soát được trừ khi suy tim đã được ổn định hoặc đã được kiểm soát.

Đau thắt ngực không ổn định.

Các biệt dược chứa felodipin có dùng dầu thầu dầu làm tá dược được chống chỉ định khi bị tắc ruột.

Các biệt dược chứa felodipin có dùng lactose làm tá dược được chống chỉ định cho những người bệnh bị bệnh galactose huyết bẩm sinh, bị hội chứng kém hấp thu glucose và galactose, hoặc bị thiếu enzym lactase.

Thận trọng

Không dùng felodipin cho trẻ em vì hiệu quả và khả năng dung nạp thuốc ở trẻ em chưa được xác định.

Do tác dụng hạ huyết áp của nhóm ức chế kênh calci vì vậy thuốc có thể gây tụt huyết áp, ngất hoặc cơn nhịp nhanh phản xạ dẫn tới kích hoạt cơn đau thắt ngực.

Cần thận trọng khi dùng felodipin cho người cao tuổi và người suy gan nặng, do nhạy cảm với tác dụng của thuốc ở liều thông thường.

Felodipin thận trọng dùng trong trường hợp có rối loạn chức năng thất trái vì có thể gây suy tim, nhất là khi kết hợp với một thuốc ức chế beta giao cảm.

Cần phải ngừng felodipin nếu sau khi bắt đầu điều trị thấy xuất hiện cơn đau thắt ngực hoặc bệnh đau thắt ngực nặng lên hoặc có sốc tim.

Không uống thuốc với nước ép bưởi.

Dạng bào chế kết hợp với enalapril không nên dùng khởi đầu cho người suy gan, thận, liều nên được điều chỉnh cho từng thuốc riêng rẽ.

Thời kỳ mang thai

Thử nghiệm trên động vật cho thấy thuốc có khả năng kéo dài quá trình sinh nở. Do vậy không nên dùng felodipin cho phụ nữ mang thai hoặc nghi ngờ có thai.

Thời kỳ cho con bú

Thận trọng, không nên chỉ định felodipin cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

ADR thường gặp nhất liên quan đến tác dụng giãn mạch của thuốc: Đau đầu, mặt đỏ bừng hoặc cảm giác nóng bừng, phù mạch, nhịp nhanh. Tác dụng này thường gặp vào những tuần đầu dùng thuốc và giảm dần.

Giống như các dẫn chất dihydropyridin khác, hiện tượng phù mắt cá chân liên quan đến tác dụng giãn mạch có thể gặp khi dùng felodipin.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Làm lan rộng viêm lợi ở những người bệnh đã bị viêm lợi nhẹ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Buồn nôn, mệt mỏi, phản ứng da, loạn nhịp, hồi hộp.

Ở người bệnh mạch vành, felodipin có thể gây đau ngực khoảng 15 - 20 phút sau khi uống thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Với những người bị mạch vành, nếu có hiện tượng đau ngực khi dùng felodipin thì phải ngừng thuốc ngay.

Để khắc phục hiện tượng lan rộng của viêm lợi có thể vệ sinh bằng nước súc miệng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Felodipin được dùng theo đường uống, thuốc nên được uống cùng bữa ăn nhẹ. Vì tất cả các dạng bào chế chứa felodipin đều là dạng giải phóng kéo dài nên chỉ được uống thuốc bằng cách nuốt cả viên thuốc cùng với nước, không được nhai vỡ viên thuốc trong khi uống, không được chia nhỏ viên thuốc trước khi uống.

Liều dùng:

Tăng huyết áp: Liều khởi đầu ở người lớn là 5 mg/ngày, uống một lần. Liều dùng cần được điều chỉnh theo đáp ứng của người bệnh và sự dung nạp thuốc sau khoảng 2 tuần dùng thuốc. Tùy theo đáp ứng của bệnh nhân, có thể giảm liều tới 2,5 mg/ngày hoặc tăng liều lên 10 mg/ngày. Một cách khác là bắt đầu với liều 2,5 mg/ngày và điều chỉnh tăng dần theo đáp ứng và khả năng dung nạp của bệnh nhân. Nếu liều 10 mg/ngày không đủ để kiểm soát được huyết áp, có thể dùng thêm một thuốc chống tăng huyết áp khác như thuốc chẹn beta.

Liều duy trì là 2,5 - 20 mg/ngày, uống một lần vào buổi sáng.

Liều dùng cần được điều chỉnh ở người bệnh cao tuổi hoặc suy gan nặng. Liều khởi đầu thông thường là 2,5 mg/ngày, liều tối đa 5 mg/ngày.

Khi cần điều trị phối hợp ở người bệnh tăng huyết áp bị suy gan hoặc người bệnh cao tuổi, bắt đầu không nên dùng ngay chế phẩm phối hợp felodipin với enalapril maleat. Người bệnh suy thận có độ thanh thải creatinin lớn hơn 30 ml/phút/1,73 m^2 không cần điều chỉnh liều khi dùng các chế phẩm phối hợp felodipin và enalapril, tuy nhiên với người bệnh suy thận nặng, không nên dùng chế phẩm phối hợp này ngay từ đầu. người bệnh suy gan hoặc suy thận nặng lúc đầu nên dùng các thuốc đơn độc, sau đó nếu xác định được liều duy trì tối ưu của từng thuốc tương đương với liều trong dạng thuốc phối hợp thì mới nên dùng dạng thuốc kết hợp.

Dự phòng đau thắt ngực: Khởi đầu 5 mg/ngày uống 1 lần vào buổi sáng, tăng lên 10 mg/ngày nếu cần.

Tương tác thuốc

Thuốc chuyển hóa qua CYP3A4, các thuốc gây ức chế CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol, erythromycin, nước bưởi, cimetidin có thể ức chế chuyển hóa của felodipin, dẫn đến làm tăng nồng độ thuốc trong máu, tăng tác dụng của thuốc.

Các thuốc trong nhóm ức chế kênh calci (trong đó có felodipin) không nên dùng kết hợp với dantrolen vì gây ra trụy tim mạch cấp có tăng kali huyết rõ rệt.

Phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon, oxacarbazepin làm giảm nồng độ felodipin trong máu do hiện tượng cảm ứng enzym gây tăng chuyển hóa ở gan. Cần theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều felodipin trong và sau khi kết hợp với các thuốc cảm ứng enzym ở trên.

Baclofen làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, đặc biệt thế đứng. Phải theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều nếu cần.

Rifampicin làm giảm nồng độ của felodipin (và các chất đối kháng calci nói chung) huyết tương do tăng chuyển hóa ở gan. Cần thiết phải theo dõi biểu hiện lâm sàng và điều chỉnh liều felodipin trong và sau khi kết hợp với rifampicin.

Các thuốc chẹn beta: Dùng kết hợp felodipin với các thuốc chẹn beta giao cảm có thể gây hạ huyết áp quá mức, làm trầm trọng thêm tình trạng suy tim ở người bệnh suy tim tiềm tàng hoặc không được kiểm soát.

Các corticoid: Làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của felodipin vì các corticoid giữ nước và muối.

Các thuốc an thần: Tăng cường tác dụng hạ huyết áp cũng như nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.

Các thuốc chống trầm cảm họ imipramin: Tăng cường tác dụng hạ

huyết áp cũng như nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
Cyclosporin, dasatinib, dẫn chất prostacyclin, chất ức chế protease, quinupristin, làm tăng tác dụng của felodipin.
Felodipin làm tăng tác dụng các thuốc: Amifostin, cơ chất của CYP2C8, muối magnesi, các thuốc ức chế thần kinh cơ (thuốc chống khử cực), natri nitroprusiat, phenytoin, rituximab, tacrolimus.
Felodipin làm giảm tác dụng của clopidogrel.
Rượu làm tăng hấp thu felodipin do đó làm tăng tác dụng.
Tránh dùng cùng với sâm, yohimb do làm nặng thêm tình trạng tăng huyết áp, tránh dùng kèm tỏi do làm tăng tác dụng hạ huyết áp.

Độ ổn định và bảo quản
Dạng viên nén nên bảo quản trong lọ nút kín, ở nhiệt độ dưới 30 ^{o}C, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Gây giãn mạch ngoại vi quá mức kèm theo tụt huyết áp và đôi khi chậm nhịp tim.
Xử trí: Khi xuất hiện tụt huyết áp trầm trọng, cần điều trị triệu chứng. Người bệnh cần đặt nằm ngửa, chân kê cao. Nếu nhịp tim chậm cần tiêm atropin tĩnh mạch 0,5 - 1,0 mg. Nếu không hiệu quả, phải làm tăng thể tích huyết tương bằng một dung dịch truyền như glucose, nước muối sinh lý hoặc dextran. Những thuốc giống thần kinh giao cảm có tác dụng mạnh hơn trên thụ thể alpha$_1$ (isoprenalin, dopamin hoặc noradrenalin) có thể được sử dụng nếu như tất cả các biện pháp kể trên không mang lại hiệu quả.

Thông tin quy chế
Felodipin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Enfelo 5; Felodil ER; Felutam; Flodicar MR; Plendil.

FENOFIBRAT

Tên chung quốc tế: Fenofibrate.

Mã ATC: C10AB05.

Loại thuốc: Thuốc hạ lipid máu (nhóm fibrat).

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 40 mg, 48 mg, 50 mg, 54 mg, 145 mg, 160 mg.
Viên nang: 43 mg, 67 mg, 100 mg, 130 mg, 200 mg, 267 mg (vi hạt).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Fenofibrat, một dẫn chất của acid fibric, là thuốc hạ lipid máu. Thuốc có thể làm giảm nồng độ cholesterol trong máu từ 20 đến 25%, và triglycerid từ 40 đến 50%. Có sự giảm cholesterol của các lipoprotein tỷ trọng thấp và rất thấp (LDL, VLDL) là những thành phần gây xơ vữa mạch và tăng cholesterol của lipoprotein tỷ trọng cao (HDL). Mối liên quan giữa tăng cholesterol máu và vữa xơ động mạch đã được xác lập, và cả mối liên quan giữa vữa xơ động mạch và nguy cơ mạch vành. Nồng độ HDL hạ có liên quan đến nguy cơ mạch vành cao. Nồng độ triglycerid cao cũng có liên quan đến tăng nguy cơ tim mạch. Mặc dù các fibrat có thể làm giảm nguy cơ các sự cố bệnh mạch vành ở người có HDL-cholesterol thấp, hoặc triglycerid cao, nhưng nên dùng các statin (các chất ức chế HMG-CoA reductase) trước tiên. Các fibrat chỉ là thuốc điều trị hàng đầu đối với những người bệnh có nồng độ triglycerid máu cao hơn 10 mmol/lít hoặc người không dung nạp được statin.
Fenofibrat cũng làm giảm acid uric máu ở người bình thường và người tăng acid uric máu do làm tăng đào thải acid uric ra nước tiểu.

Dược động học
Fenofibrat được hấp thu ngay ở đường tiêu hóa khi uống cùng với thức ăn. Hấp thu thuốc có thể bị giảm khi chưa ăn uống gì. Thuốc nhanh chóng thủy phân thành acid fenofibric là chất có hoạt tính, chất này được gắn tới 99% vào albumin huyết tương và nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện khoảng 5 giờ sau khi uống thuốc. Ở người có chức năng thận bình thường nửa đời trong huyết tương của acid fenofibric vào khoảng 20 giờ nhưng thời gian này tăng lên rất nhiều ở người mắc bệnh thận và acid fenofibric tích lũy đáng kể ở người suy thận uống fenofibrat hàng ngày. Acid fenofibric đào thải chủ yếu ra nước tiểu (70% trong vòng 24 giờ), dưới dạng liên hợp glucuronic, ngoài ra còn ở dưới dạng khử của acid fenofibric và chất liên hợp glucuronic của nó. Hầu hết các sản phẩm được đào thải trong vòng 6 ngày.

Chỉ định
Fenofibrat được sử dụng trong điều trị tăng lipid máu của các typ II$_a$, II$_b$, III, IV và V ở bệnh nhân không đáp ứng thỏa đáng với chế độ ăn.

Chống chỉ định
Quá mẫn với fenofibrat hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm; rối loạn chức năng gan, bao gồm xơ gan ứ mật tiên phát và dai dẳng không rõ nguyên nhân, rối loạn chức năng thận nặng; tiền sử bệnh túi mật.
Có phản ứng dị ứng ánh sáng khi điều trị với các fibrat hoặc ketoprofen.

Thận trọng
Tăng aminotransferase huyết thanh (AST, ALT) vượt quá 3 lần mức bình thường được thông báo ở khoảng 3% người bệnh dùng fenofibrat. Viêm gan hoạt động mạn tính và viêm gan ứ mật xảy ra sớm sau vài tuần hoặc xảy ra muộn sau vài năm kể từ khi bắt đầu dùng fenofibrat; xơ gan kết hợp với viêm gan hoạt động mạn tính cũng được thông báo ở một số hiếm trường hợp. Phải theo dõi chức năng gan định kỳ (3 tháng một lần) trong 12 tháng đầu điều trị.
Nếu nồng độ aminotransferase huyết thanh vượt quá 3 lần mức bình thường thì phải ngừng điều trị fenofibrat.
Fenofibrat, cũng như các dẫn chất acid fibric khác (như gemfibrozil) có thể làm tăng bài xuất cholesterol vào mật, dẫn đến bệnh sỏi mật. Nếu kiểm tra túi mật thấy có sỏi thì phải ngừng fenofibrat.
Viêm cơ, bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân đã được thông báo ở người bệnh dùng fenofibrat hoặc các dẫn chất acid fibric khác. Tiêu cơ vân và các biến chứng khác cũng đã được thông báo ở người bệnh dùng fenofibrat cùng với một số thuốc hạ lipid máu khác, thí dụ các statin (các chất ức chế HMG-CoA Reductase). Các bệnh nhân dùng fenofibrat phải được hướng dẫn báo cáo ngay khi thấy đau cơ không rõ nguyên nhân, hoặc nhạy cảm đau, yếu, đặc biệt nếu kèm khó ở hoặc sốt. Phải theo dõi định kỳ enzym creatin kinase (CK hoặc CPK) ở những người bệnh có những tác dụng phụ đó. Phải ngừng điều trị fenofibrat, nếu CPK huyết thanh tăng cao rõ rệt hoặc nghi ngờ hoặc chẩn đoán là viêm cơ hoặc bệnh cơ.
Một số hiếm trường hợp ban da nặng phải nhập viện và dùng liệu pháp corticosteroid, bao gồm hội chứng Stevens - Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc đã được thông báo khi dùng fenofibrat. Mày đay và ban da cũng được thông báo ở khoảng 1% người bệnh dùng liệu pháp fenofibrat.
Đã từng gặp viêm tụy ở người bệnh điều trị bằng fenofibrat hoặc các dẫn chất acid fibric khác.
Giảm nhẹ và vừa hemoglobin, hematocrit và bạch cầu đã gặp ở người bệnh dùng fenofibrat. Những thông số này thường trở về bình thường trong quá trình điều trị dài hạn. Đã gặp một số hiếm trường hợp giảm tiểu cầu và mất bạch cầu hạt trong các đợt kiểm

tra sau khi thuốc đã được bán ra thị trường. Cần phải định kỳ đếm huyết cầu trong 12 tháng đầu điều trị fenofibrat

Ảnh hưởng của fenofibrat đến tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong do tim mạch hoặc không do tim mạch chưa được xác định. Tuy nhiên vì fenofibrat về mặt hóa học, dược lý và lâm sàng đều giống các dẫn xuất acid fibric khác, một số tác dụng không mong muốn của clofibrat (hiện không còn bán trên thị trường) và của gemfibrozil, thí dụ tăng tỷ lệ sỏi mật, viêm túi mật cần phải mổ, biến chứng sau cắt bỏ túi mật, ung thư, viêm tụy, cắt bỏ ruột thừa, bệnh túi mật và tăng tử vong toàn bộ có thể cũng xảy ra với fenofibrat. Như vậy, các điều thận trọng liên quan đến liệu pháp fibrat cần được theo dõi.

Tính an toàn và hiệu quả của fenofibrat chưa được xác định ở trẻ em dưới 18 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Không nên dùng trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không có dữ liệu. Tuy nhiên, vì an toàn không nên dùng fenofibrat cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Đau bụng (5%), táo bón (2%), buồn nôn (2%).

Gan: Tăng aminotransferase (liên quan đến liều) (> 10%).

Cơ xương: Đau lưng (3%), tăng CPK (3%).

TKTW: Nhức đầu (3%).

Hô hấp: Bệnh hô hấp (6%), viêm mũi (2%).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000.

Gan: Sỏi đường mật.

Sinh dục: Mất dục tính và liệt dương, giảm tinh trùng.

Máu: Giảm bạch cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tạm ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Điều trị fenofibrat, phải phối hợp với chế độ ăn hạn chế lipid. Thường phải uống cùng với thức ăn để cải thiện sinh khả dụng, mặc dù điều này không nhất thiết với mọi dạng bào chế. Thuốc được cung cấp dưới một loạt dạng bào chế khác nhau với sinh khả dụng khác nhau. Vì vậy liều lượng là riêng biệt cho từng chế phẩm.

Liều dùng: Các dạng bào chế vi hạt chuẩn của fenofibrat được cung cấp dưới dạng nang 67 mg để dùng nhiều lần mỗi ngày hoặc dưới dạng nang 200 hoặc 267 mg để dùng một lần mỗi ngày. Liều dùng khởi đầu với nang 67 mg ba lần mỗi ngày hoặc nang 200 mg, một lần mỗi ngày; liều có thể giảm xuống 67 mg, hai lần mỗi ngày hoặc tăng lên 67 mg, bốn lần mỗi ngày hoặc 267 mg, một lần mỗi ngày, tùy theo đáp ứng.

Các chế phẩm có sinh khả dụng cải tiến có thể dùng với liều khoảng từ 40 đến 160 mg, một lần mỗi ngày.

Các dạng bào chế không vi hạt cũng có sẵn và dùng với liều khởi đầu từ 200 đến 300 mg mỗi ngày, chia làm nhiều lần, sau đó điều chỉnh tùy theo đáp ứng, tới khoảng 200 đến 400 mg mỗi ngày; 100 mg fenofibrat không vi hạt tương đương điều trị với 67 mg của dạng vi hạt chuẩn.

Trẻ em: Kinh nghiệm dùng fenofibrat ở trẻ em còn hạn chế và chỉ được dùng theo hướng dẫn của thầy thuốc chuyên khoa. Chỉ nên dùng fenofibrat cho trẻ em khi các statin hoặc thuốc gắn kết acid mật không phù hợp. Liều lượng phụ thuộc vào dạng bào chế. Với dạng fenofibrat vi hạt chuẩn, trẻ em được dùng dạng nang 67 mg. Liều dùng là một nang 67 mg cho 20 kg cân nặng mỗi ngày cho trẻ từ 4 - 15 tuổi. Trẻ em 15 - 18 tuổi có thể dùng theo liều người lớn.

Fenofibrat không vi hạt được một số nước cho phép dùng cho trẻ em từ 10 tuổi trở lên với liều uống mỗi ngày là 5 mg cho 1 kg cân nặng.

Người suy thận: Fenofibrat nói chung không được khuyến cáo dùng cho người suy thận nặng. Tuy nhiên dạng 134 mg fenofibrat vi hạt chuẩn được phép dùng hàng ngày cho bệnh nhân có Cl_{cr} từ 20 đến 60 ml/phút và 67 mg mỗi ngày cho bệnh nhân có Cl_{cr} dưới 20 ml/phút. Dạng bào chế có sinh khả dụng cải tiến được phép dùng liều hàng ngày từ 40 đến 50 mg (tương đương với khoảng 67 mg fenofibrat vi hạt chuẩn) cho bệnh nhân suy thận, nhưng chống chỉ định dùng cho người suy thận nặng.

Tương tác thuốc

Các thuốc ức chế HMG-CoA reductase (statin) (ví dụ pravastatin, simvastatin, fluvastatin..): Sẽ làm tăng nguy cơ tổn thương cơ (như tăng creatin kinase, myoglobin niệu, tiêu cơ vân).

Cyclosporin: Làm tăng nguy cơ độc tính thận do cyclosporin.

Các thuốc chống đông uống: Làm tăng tác dụng chống đông và nguy cơ chảy máu (do tương tác đẩy nhau ra khỏi protein huyết tương). Điều chỉnh liều của thuốc chống đông uống trong thời gian điều trị fenofibrat và 8 ngày sau khi ngừng fenofibrat.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở 15 - 30 °C, nơi khô ráo, tránh ẩm và ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Thẩm tách máu không có tác dụng loại bỏ thuốc khỏi cơ thể, gây nôn hoặc rửa dạ dày.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Ampharin; Citifeno 100; Colestrim; Defechol 100; Deltalip 200; Dopathyl; Fenbrat; Fenocor 300; Fenofib 100; Fenoflex; Fenogetz; Fenohexal; Fenorate 300; Fenostad 200; Fenosup Lidose; Fernolid; Fibrovas; Finabrat 100; Fioter; Glotyl 100; Hafenthyl 100; Hemfibrat; Lazilipi 100; Lidenthyl 200; Lifemore; Lifibrat 200; Lipagim 160; Lipanthyl; Lipdin 100; Lipenthyl 100; Lipicard; Lipidcare; Lipirate; Mipartor; Ocefib 300; Opfibrat; Philbisrol-SR; pms-Lipisans 200; Stanlip; Statilip; Synpid; Triglo; TV.Fenofibrat; Vibrate 300.

FENOTEROL

Tên chung quốc tế: Fenoterol.

Mã ATC: G02CA03; R03AC04; R03CC04.

Loại thuốc: Thuốc chủ vận $beta_2$ chọn lọc; thuốc giãn phế quản.

Dạng thuốc và hàm lượng

Fenoterol hydrobromid.

Bình xịt khí dung hít định liều: 100 - 200 microgam/liều xịt (200 liều), dung dịch phun sương: 0,25 mg - 0,625 mg - 1 mg/ml.

Ống tiêm: 0,5 mg (0,05 mg/ml).

Viên nén: 2,5 mg; 5 mg.

Sirô: 0,05%.

Fenoterol hydrobromid và ipratropium bromid kết hợp:

Bình xịt khí dung hít, bột hít: Mỗi liều xịt chứa 50 microgam fenoterol hydrobromid và 20 microgam ipratropium bromid (200 liều).

Dung dịch phun sương: 1 ml chứa 500 microgam fenoterol hydrobromid và 250 microgam ipratropium bromid (20 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fenoterol là thuốc chủ vận thụ thể $beta_2$-adrenergic chọn lọc, gây giãn cơ trơn phế quản, do đó giảm co thắt phế quản, tăng dung tích sống, giảm thể tích cặn, và giảm sức kháng đường hô hấp.

So với metaproterenol (orciprenalin), fenoterol ưa mỡ hơn và có tính chọn lọc $beta_2$ và giãn phế quản hơn. Thuốc có tác dụng sau khi hít cũng như khi uống và được chỉ định để điều trị co thắt phế quản do bệnh ở đường thở có phản ứng dương tính.

Fenoterol có tác dụng làm giãn cơ trơn cùng mức độ với các thuốc chủ vận beta khác (isoproterenol, ephedrin, albuterol, terbutalin,...) khi dùng liều tương đương hiệu lực.

Fenoterol là một thuốc cắt cơn hen, chỉ dùng để cắt cơn, không dùng để điều trị hen mạn tính.

Hướng dẫn hiện nay về hen khuyến cáo các thuốc chủ vận $beta_2$ tác dụng nhanh như fenoterol chỉ dùng "khi cần" (để điều trị cơn co thắt phế quản cấp), không dùng thường xuyên. Nếu phải dùng thường xuyên, cần phải dùng liệu pháp chống viêm (glucocorticoid) để dự phòng hen nặng lên do trong điều trị hen luôn luôn có yếu tố viêm. Mức độ nặng của bệnh hen thay đổi theo thời gian, nên liều thuốc chủ vận $beta_2$ cần dùng cũng thay đổi theo. Nhu cầu fenoterol tăng lên hoặc thời gian tác dụng giảm đi chứng tỏ rằng chưa kiểm soát được hen và cần phải tăng liệu pháp chống viêm (glucocorticoid). Việc sử dụng thuốc cách quãng để ngăn ngừa hen do gắng sức là rất có hiệu quả và an toàn.

Trong hen phế quản, có sự tăng tính phản ứng của đường hô hấp và thâm nhiễm tế bào viêm (thường gặp ở hen trẻ em và hen theo mùa) nên có thể điều trị thâm nhiễm tế bào viêm bằng glucocorticoid để làm giảm số lượng cơn hen. Tuy nhiên, khi có cơn hen cấp, thì phải điều trị bằng thuốc chủ vận $beta_2$ và/hoặc thuốc kháng cholinergic như ipratropium để làm giãn phế quản.

Dược động học

Thời gian fenoterol bắt đầu có tác dụng sau khi hít liều 200 - 400 microgam là 5 phút, sau khi uống liều 5 mg là 30 - 60 phút, sau khi tiêm dưới da liều 0,16 mg là 30 phút. Thời gian đạt được tác dụng giãn phế quản tối đa sau khi hít là 0,5 - 1 giờ, sau khi uống là 2 - 3 giờ. Thời gian tác dụng kéo dài của 1 liều duy nhất, sau khi hít là 3 - 5 giờ, sau khi uống là 6 - 7 giờ, sau khi tiêm dưới da liều 0,08 - 0,16 microgam là 1 giờ. Sau khi hít, fenoterol được hấp thu một phần qua đường hô hấp và một phần qua đường tiêu hóa. Chuyển hóa chủ yếu (90%) tại gan nhờ liên hợp với acid glucuronic và acid sulfuric. Với liều thông thường, nồng độ thuốc trong huyết thanh rất thấp. Không có tương quan giữa nồng độ thuốc trong huyết thanh và hiệu lực giãn phế quản. Nửa đời của thuốc khoảng 7 giờ. Fenoterol được thải trừ chủ yếu qua thận và mật dưới dạng các dẫn xuất liên hợp sulfonic, chỉ có dưới 2% là ở dạng không biến đổi.

Chỉ định

Điều trị cơn hen phế quản cấp. Cũng có thể dùng điều trị triệu chứng co thắt phế quản có kèm viêm phế quản, khí phế thũng, giãn phế quản hoặc những bệnh phổi tắc nghẽn khác.

Dự phòng cơn hen do gắng sức.

Điều trị chuyển dạ sớm.

Chống chỉ định

Quá mẫn với fenoterol hydrobromid hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Phì đại cơ tim có tắc nghẽn; loạn nhịp tim nhanh.

Thận trọng

Phải thận trọng dùng fenoterol với liều thấp hơn và theo dõi chặt chẽ người bệnh đang có (hoặc dễ bị) tăng nhãn áp góc đóng, người mắc bệnh tim mạch (ví dụ: tăng huyết áp, bệnh động mạch vành, suy cơ tim, loạn nhịp tim), người uống digitalis hoặc thuốc lợi tiểu (thuốc chủ vận chọn lọc $beta_2$ dễ gây hoặc làm nặng thêm loạn nhịp tim đang có, do tác dụng trực tiếp làm tăng nhịp tim hoặc do gây hạ kali huyết), cường giáp. Cần thận trọng với người suy gan và rối loạn chức năng thận.

Thời kỳ mang thai

Nói chung, các thuốc giãn phế quản dùng tương đối an toàn trong khi mang thai.

Không có dữ liệu về ảnh hưởng của fenoterol đối với người mang thai. Tuy vậy, cần sử dụng thận trọng, đặc biệt trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Theo các báo cáo trong y văn, fenoterol cũng như các thuốc chủ vận $beta_2$ có tác dụng ức chế co thắt tử cung nên cần thận trọng khi sử dụng trước sinh. Không có báo cáo về dị tật bẩm sinh hoặc dị dạng bào thai liên quan tới fenoterol. Khi nghiên cứu trên thỏ và chuột cũng không ghi nhận dị tật bẩm sinh nhưng thời điểm sinh con bị chậm lại.

Thời kỳ cho con bú

Fenoterol có bài tiết trong sữa, cần sử dụng thận trọng thuốc này ở người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những ADR chủ yếu của thuốc chủ vận beta-adrenergic là do sự hoạt hóa quá mức các thụ thể beta-adrenergic. Người có bệnh tim mạch có nguy cơ đặc biệt về ADR. Tuy vậy có thể giảm khả năng xảy ra ADR ở người có bệnh phổi bằng cách dùng thuốc hít thay vì dùng thuốc uống hoặc tiêm. Run cơ là ADR hay gặp của thuốc chủ vận chọn lọc $beta_2$, nhưng tác dụng này thường được dung nạp.

Thường gặp, ADR >1/100

TKTW: Run cơ, tình trạng kích động, chóng mặt, đau đầu.

Tim mạch: Nhịp tim nhanh, đánh trống ngực.

Tai: Ù tai.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm kali huyết nặng (với liều cao).

Hô hấp: Ho, kích ứng tại chỗ, co thắt phế quản nghịch lý (khi dùng hít).

Tim mạch: Giảm huyết áp tâm trương, tăng huyết áp tâm thu, loạn nhịp tim (với liều cao).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Thần kinh cơ và xương: Nhược cơ, đau cơ, co cứng cơ.

Khác: Toát mồ hôi.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Da: Phản ứng da.

Khác: Dị ứng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể giảm thiểu run cơ nếu bắt đầu điều trị với liều thấp thuốc chủ vận $beta_2$ và tăng dần khi dung nạp phát triển. Khi có giảm kali huyết nặng, cần kiểm tra, và bổ sung kali nếu cần.

Khi kết hợp với ipratropium, liều fenoterol sẽ thấp hơn và ADR sẽ giảm.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc có thể được sử dụng qua đường hô hấp (hít), uống hoặc tiêm.

Phải điều chỉnh liều lượng theo nhu cầu từng cá nhân và theo dõi người bệnh trong quá trình điều trị.

Dạng fenoterol hydrobromid:

Tắc đường thở còn hồi phục:

Người lớn: Hít 1 - 2 liều xịt (100 microgam/xịt) cho tới 3 - 4 lần/ngày. Nếu không đỡ dùng liều cao hơn (200 microgam/xịt, 1 - 2 lần xịt, có thể tới 3 lần xịt/ngày). Liều không được quá 400 microgam cách

6 giờ/lần hoặc 1,6 mg trong 24 giờ. Không nên dùng liều cao cho trẻ dưới 16 tuổi.
Trẻ em trên 6 tuổi: 1 xịt (100 microgam) cho tới 3 lần mỗi ngày.
Dung dịch phun sương:
Người lớn: liều thường dùng: 0,5 - 1,25 mg tùy theo mức độ nặng của cơn hen, có thể tăng liều hàng ngày tối đa tới 2 mg.
Trẻ em từ 5 đến 14 tuổi: 0,1 - 1 mg/liều

Uống:
Người lớn: 5 - 10 mg/lần, 3 lần/ngày.
Trẻ em từ 6 đến 16 tuổi: 2,5 - 7,5 mg/liều, uống 3 lần/ngày hoặc 0,8 mg/kg/ngày, chia làm 3 liều.
Trẻ em từ 2 đến 5 tuổi: uống siro fenoterol 0,1 mg/kg/liều.

Dự phòng hen do gắng sức
Người lớn: Hít 0,6 đến 1 mg trước khi gắng sức.
Trẻ em: 1 liều 200 microgam trước khi gắng sức.

Điều trị chuyển dạ sớm:
Liều gợi ý: truyền tĩnh mạch 0,5 - 3 microgam/phút, tối đa 4 microgam/phút cho tới khi hết cơn co tử cung, sau đó uống 5 mg sau mỗi 3 - 6 giờ. Cần cân nhắc khi quyết định cơn co tử cung giảm khoảng 60% trong vòng 15 - 30 phút.

Dạng kết hợp fenoterol hydrobromid và ipratropium bromid:
Người lớn và trẻ em trên 6 tuổi:
Dạng khí dung, bột hít (mỗi liều xịt chứa 50 microgam fenoterol hydrobromid và 20 microgam ipratropium bromid):
Điều trị cơn hen: dùng ngay 2 liều xịt (chứa 100 microgam fenoterol và 40 microgam ipratropium bromid) để làm giảm nhanh triệu chứng. Trong trường hợp hô hấp vẫn chưa được cải thiện thì xịt thêm 2 liều sau vài phút.
Điều trị cách quãng và điều trị dài hạn: 100 microgam fenoterol hydrobromid và 40 microgam ipratropium bromid (2 liều xịt) mỗi lần, ngày 2 - 4 lần, tối đa 16 liều xịt/ngày.
Dạng dung dịch phun sương:
Điều trị cơn hen: 0,25 ml (5 giọt) chứa 125 microgam fenoterol hydrobromid và 62,5 microgam ipratropium bromid. Trong trường hợp nặng, có thể dùng lại liều trên, tối đa 4 lần/ngày, dưới sự giám sát của bác sỹ.
Trẻ em < 6 tuổi (< 22 kg thể trọng):
Cho liều sau đây và cần theo dõi người bệnh chặt chẽ.
Mỗi lần dùng 0,1 ml (khoảng 50 microgam fenoterol hydrobromid và 25 microgam ipratropium bromid)/kg thể trọng; tối đa 0,5 ml/lần, tối đa 3 lần/ngày.
Nên bắt đầu điều trị với liều thấp nhất.

Tương tác thuốc
Các thuốc chẹn $beta_2$-adrenergic ức chế tác dụng giãn phế quản của thuốc chủ vận $beta_2$ chọn lọc, do đó tránh dùng đồng thời fenoterol với thuốc chẹn beta.
Không dùng đồng thời fenoterol với các thuốc kích thích beta-adrenergic khác hoặc các amin tác dụng giống thần kinh giao cảm (ví dụ: ephedrin) vì có thể làm tăng ADR và độc tính.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản các chế phẩm fenoterol ở nhiệt độ 15 - 30 ^oC. Với bình xịt khí dung hít và dung dịch khí dung, không để đông lạnh. Bảo quản dung dịch khí dung trong lọ đóng thật kín.

Quá liều và xử trí
Điều trị quá liều: Giảm liều hoặc ngừng thuốc; nếu uống quá liều, rửa dạ dày; cho một thuốc chẹn beta-adrenergic chọn lọc với tim (ví dụ, acebutolol, atenolol, metoprolol) nếu cần để điều trị loạn nhịp tim, tuy vậy, phải dùng thận trọng thuốc chẹn beta, vì có thể gây co thắt phế quản hoặc cơn hen nặng; điều trị hỗ trợ.

Thông tin qui chế
Fenoterol và ipratropium kết hợp có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

FENTANYL

Tên chung quốc tế: Fentanyl.

Mã ATC: N01AH01, N02AB03.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau nhóm opioid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên ngậm: 100 microgam, 200 microgam fentanyl citrat.

Thuốc tiêm (tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp): 100 mg/2 ml; 500 mg/10 ml.
Miếng dán: Miếng dán giải phóng 25 microgam/giờ/trong 72 giờ, miếng dán giải phóng 50 microgam/giờ/trong 72 giờ, miếng dán giải phóng 75 microgam/giờ/trong 72 giờ, miếng dán giải phóng 100 microgam/giờ/trong 72 giờ.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Fentanyl là một opioid tổng hợp. Fentanyl được dùng trước, trong và ngay sau mổ để giảm đau. Thuốc còn được dùng để phòng hoặc làm giảm thở nhanh và giảm cơn sảng cấp sau mổ. Fentanyl citrat được dùng theo đường tiêm để giảm lo âu và tiết nhiều mồ hôi trước khi mổ và được dùng để bổ sung cho gây mê toàn thân hoặc gây tê cục bộ. Fentanyl cũng rất có ích trong việc chuẩn bị cho các phẫu thuật nhỏ hoặc phẫu thuật ngắn ở bệnh nhân ngoại trú, cho các thủ thuật chẩn đoán hay trị liệu đòi hỏi bệnh nhân phải tỉnh táo hay chỉ cần vô cảm rất nông. Fentanyl là thuốc giảm đau mạnh kiểu gây ngủ morphin, tác dụng giảm đau mạnh gấp 100 lần morphin. Fentanyl liều cao vẫn duy trì chức năng tim ổn định và làm giảm biến chứng nội tiết do stress. Fentanyl giảm đau nhanh tối đa khoảng 3 - 5 phút sau khi tiêm tĩnh mạch và kéo dài khoảng 1 - 2 giờ, đồng thời ức chế hô hấp. Giống như các dạng opioid khác, fentanyl có thể làm cơ co cứng và tim đập chậm.
Dược động học:
Fentanyl được hấp thu tốt qua da, qua niêm mạc miệng, qua đường tiêm. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều tới 100 microgam, tác dụng của thuốc xuất hiện nhanh, tác dụng gây mê tối đa đạt sau vài phút và kéo dài 30 - 60 phút. Nếu tiêm bắp thịt, tác dụng của thuốc xuất hiện sau 7 - 15 phút và kéo dài 1 - 2 giờ. Tác dụng ức chế hô hấp có thể tồn tại lâu hơn tác dụng giảm đau. Lượng fentanyl tồn dư trong cơ thể có thể làm tăng tác dụng của liều tiếp theo. Người ta cho rằng sự tái phân bố là nguyên nhân chính làm tác dụng ngắn của fentanyl. Sau khi tiêm tĩnh mạch, fentanyl từ máu nhanh chóng tới phổi và cơ vân rồi tới các phần mỡ ở sâu hơn. Sau đó, thuốc lại từ các nơi này được chuyển từ từ vào vòng đại tuần hoàn. Liều cao hoặc nhiều liều nhắc lại có thể gây tích tụ thuốc và làm tác dụng của thuốc kéo dài. 80 - 85% thuốc gắn vào protein huyết tương (α_1-acid glycoprotein, albumin và lipoprotein). Phần fentanyl tự do trong huyết tương tăng khi cơ thể bị nhiễm acid. Thể tích phân bố trung bình ở giai đoạn ổn định là 4 - 6 lít/kg.
Fentanyl được hấp thu qua niêm mạc miệng khoảng 25% và chậm hơn ở niêm mạc ống tiêu hóa. Lượng thuốc được hấp thu ở ruột phụ thuộc vào từng cá thể (lượng nước bọt, nuốt nhiều hay ít). Sinh khả dụng và nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc do hấp thu ở ruột thấp hơn so với theo đường niêm mạc miệng. Nói chung, sinh khả dụng khi dùng viêm ngậm khoảng 50%. Các tác dụng an thần, chống lo âu, giảm đau xuất hiện sau 5 - 15 phút, đạt tới đỉnh sau 20 - 50 phút, các tác dụng dược lý (ví dụ ức chế hô hấp) có thể kéo dài vài giờ sau khi dùng một liều.

Sử dụng miếng dán có mục đích làm giải phóng fentanyl ở mức tương đối ổn định là 25 microgam/giờ (trên miếng dán có diện tích 10 cm^2 hoặc 6,25 cm^2). Tuy nhiên, lượng thuốc được hấp thu tùy thuộc vào từng người. Trước hết, thuốc ngấm và bão hòa vào da ngay dưới chỗ dán; sau đó đọng ở các lớp trên của da. Nồng độ thuốc trong huyết thanh tăng chậm, đạt mức ổn định sau 12 - 24 giờ và được duy trì tương đối hằng định trong thời gian dán thuốc còn lại (tổng thời gian là 72 giờ). Nồng độ đỉnh trong huyết thanh xuất hiện 24 - 72 giờ sau khi dán. Thân nhiệt tăng làm tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh (nồng độ tăng thêm 1/3 khi thân nhiệt là 40 °C). Nồng độ ổn định trong huyết thanh của thuốc sau khi dán liên tiếp thay đổi theo cá thể, phụ thuộc vào tính thấm của da và độ thanh thải thuốc của cơ thể.

Fentanyl còn được dùng trong gây mê ngoài màng cứng ở các cơ sở chuyên khoa.

Fentanyl được chuyển hoá mạnh ở gan (bởi isoenzym CYP3A4 cytochrom P_{450}) và ở niêm mạc ruột. Khoảng 10% được đào thải ở dạng không đổi qua nước tiểu. Fentanyl phân bố một phần trong dịch não tủy, nhau thai và một lượng rất nhỏ trong sữa.

Thuốc chỉ được dùng theo đúng chỉ định và hướng dẫn của thầy thuốc.

Chỉ định

Giảm đau trong và sau phẫu thuật.

Chú ý:

Dạng thuốc tiêm được dùng để làm giảm lo âu, an thần trước mổ và bổ trợ cho gây mê; trong việc chuẩn bị cho các phẫu thuật nhỏ hoặc phẫu thuật ngắn ở bệnh nhân ngoại trú, cho các thủ thuật chẩn đoán hay trị liệu đòi hỏi bệnh nhân phải tỉnh táo hay chỉ cần vô cảm rất nông.

Dạng viên ngậm được dùng để giảm đau mạn tính ở bệnh nhân bị ung thư có dung nạp opiat. Không dùng dạng này để giảm đau cấp tính, đau sau mổ cho người không dung nạp opiat do nguy cơ làm suy hô hấp.

Dạng miếng dán được dùng để điều trị đau mạn tính vừa, nặng cần giảm đau bằng opiat (ví dụ đau do ung thư) do các thuốc giảm đau khác không có tác dụng và cần dùng liên tục opiat trong thời gian dài. Chỉ dùng cho người có dung nạp opiat để tránh nguy cơ bị suy hô hấp có thể gây chết người.

Chống chỉ định

Ứ đọng đờm - suy hô hấp (nếu không có trang bị hỗ trợ hô hấp).

Đau nhẹ (trong trường hợp này, nên dùng các thuốc giảm đau khác như acetaminophen, thuốc giảm đau không steroid).

Bệnh nhược cơ.

Thận trọng

Các trường hợp bệnh phổi mạn tính.

Chấn thương sọ não và tăng áp lực sọ não.

Bệnh tim (nhịp tim chậm).

Trầm cảm.

Nghiện rượu, ma túy.

Người không dung nạp opiat (các tai biến hay xảy ra và nặng hơn ở người không dung nạp opiat). Luôn luôn theo dõi đề phòng suy hô hấp, khi cần thì phải làm hô hấp nhân tạo.

Các loại thuốc dán có thể gây bỏng khi bệnh nhân cần chụp IRM, vì vậy phải bóc miếng dán trước khi đi chụp IRM.

Thời kỳ mang thai

Thuốc giảm đau opioid có thể gây ức chế hô hấp ở thai nhi, tác dụng này có thể kéo dài; bởi vậy không dùng cho phụ nữ mang thai. Với phụ nữ sắp sinh (2 - 3 giờ trước khi sinh), fentanyl chỉ được chỉ định trong các trường hợp thật cần sau khi đã cân nhắc kỹ lợi ích và nguy cơ và phải theo dõi chặt chẽ tình trạng của mẹ và con. Có tài liệu khuyên không nên dùng.

Thời kỳ cho con bú

Fentanyl được chỉ định đối với phụ nữ cho con bú, mặc dù có trong sữa mẹ, nhưng ở liều điều trị fentanyl không gây tác động đối với trẻ đang bú. Có tài liệu khuyên không nên dùng cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khoảng 45% trường hợp điều trị với fentanyl có thể xuất hiện tác dụng không mong muốn.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Chóng mặt, ngủ lơ mơ, lú lẫn, ảo giác, ra mồ hôi, đỏ bừng mặt, sảng khoái.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, táo bón, co thắt túi mật, khô miệng.

Tiết niệu: Đái khó.

Tuần hoàn: Nhịp tim chậm, hạ huyết áp thoáng qua, đánh trống ngực, loạn nhịp, suy tâm thu.

Hô hấp: Suy hô hấp, ngạt, thở nhanh.

Cơ xương: Co cứng cơ bao gồm cơ lồng ngực, giật rung cơ.

Mắt: Co đồng tử.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng dị ứng, phản vệ, co thắt phế quản, ngứa, mày đay.

Hô hấp: Co thắt thanh quản.

Tuần hoàn: Giảm nhịp tim và suy tim có thể tăng nếu người bệnh đang dùng thuốc điều trị kháng cholinergic, hoặc fentanyl kết hợp với các thuốc giãn cơ (hủy thần kinh đối giao cảm).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nhịp tim chậm: Dùng atropin.

Suy hô hấp: Trong khi mổ, nếu suy hô hấp vẫn còn sau khi mổ thì phải hô hấp nhân tạo kéo dài. Ngoài ra có thể phải tiêm tĩnh mạch naloxon. Phải dò liều naloxon thật cẩn thận để đạt hiệu quả mong muốn mà không ảnh hưởng đến việc kiểm soát đau sau mổ hoặc không gây tác dụng không mong muốn khác như tăng huyết áp và nhịp tim nhanh. Liều khởi đầu có thể là 0,5 microgam naloxon/kg thể trọng, tiêm tĩnh mạch. Phải tiếp tục theo dõi suy hô hấp để tiêm bổ sung naloxon nếu cần. Tiêm truyền tĩnh mạch liên tục có thể liên tục kiểm soát được các tác dụng không mong muốn của opioid.

Hạ huyết áp: Bồi phụ nước và điện giải. Đặt người bệnh ở tư thế máu dễ trở về tim, nếu điều kiện mổ cho phép. Nếu cần thiết, tiêm thuốc tăng huyết áp (trong hoặc sau mổ) và/hoặc naloxon (chỉ tiêm sau mổ).

Cứng cơ: Tiêm thuốc ức chế dẫn truyền thần kinh cơ và hỗ trợ hô hấp hoặc có thể tiêm naloxon. Những biện pháp hỗ trợ khác cần phải sử dụng nếu cần thiết.

Có thể làm giảm nguy cơ cứng cơ nếu tiêm tĩnh mạch chậm và được chỉ định dùng các thuốc benzodiazepin trước khi dùng fentanyl. Có thể xảy ra suy hô hấp thứ cấp sau mổ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Fentanyl chỉ dùng ở bệnh viện do cán bộ có kinh nghiệm về gây mê bằng đường tĩnh mạch, gây tê ngoài màng cứng và quen xử trí các tai biến của thuốc giảm đau opioid. Cơ sở phải có sẵn thuốc đối kháng opioid, thuốc hồi sức, phương tiện đặt nội khí quản và oxygen, trong và sau khi dùng fentanyl.

Viên ngậm: Chỉ dùng kéo để lấy viên thuốc ra khỏi vỉ ngay trước khi dùng (không quá 15 phút); đặt viên thuốc giữa má và cung lợi dưới; không nhai, nuốt viên thuốc; có thể chuyển viên thuốc sang

phía má bên kia.
Miếng dán: Phải dán trên chỗ da khô, da lành, không có long, không hở ra ngoài trời, bề mặt phẳng (vùng ngực, lưng, lườn, cánh tay); dùng tay ấn lên miếng dán trong 30 giây, đảm bảo cho toàn bộ miếng dán nhất là các góc đều tiếp xúc; với trẻ nhỏ và người có rối loạn ý thức thì phải dán miếng dán ở chỗ không thể bị bệnh nhân lấy ra và cho vào miệng.
Vùng da dán thuốc: Không được cạo lông mà phải nhổ lông; chỉ rửa vùng này bằng nước sạch, không dùng xà phòng, dầu, dung dịch tẩy, cồn hay hóa chất để tránh bị kích thích. Sau khi dán thuốc, bệnh nhân có thể tắm, gội hay bơi nhưng cần tránh phơi nắng, tránh tắm nước nóng, tránh để vùng có dán thuốc bị chiếu nhiệt trực tiếp vì sẽ làm tăng hấp thu thuốc, có thể dẫn đến quá liều. Phải luân chuyển vị trí dán thuốc, không dán mãi ở 1 chỗ hoặc dán đè lên chỗ dán cũ.
Liều dùng:
Liều lượng dao động tùy theo phẫu thuật và đáp ứng của người bệnh.
Dùng cho tiền mê: 50 - 100 microgam có thể tiêm bắp trước khi gây mê 30 - 60 phút, tuy nhiên thường hay tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất từ 1 đến 2 phút.
Bổ trợ trong gây mê: Liều lượng có thể thay đổi tùy theo tiểu, trung hoặc đại phẫu thuật và có hỗ trợ hô hấp hay không. Với người bệnh tự thở: 50 - 200 microgam, sau đó tùy theo tình hình có thể bổ sung 50 microgam, 30 phút sau. Với liều trên 200 microgam, suy hô hấp đã có thể xảy ra. Với người bệnh được hô hấp hỗ trợ có thể dùng liều khởi đầu từ 300 - 3 500 microgam (tới 50 microgam/kg thể trọng), sau đó từng thời gian bổ sung 100 - 200 microgam tùy theo đáp ứng của người bệnh. Liều cao thường áp dụng trong mổ tim và các phẫu thuật phức tạp về thần kinh và chỉnh hình có thời gian mổ kéo dài.
Giảm đau sau phẫu thuật, bồn chồn, nhịp tim nhanh, thở nhanh, sảng cấp: 50 - 100 microgam tiêm tĩnh mạch, có thể nhắc lại sau 1 - 2 giờ nếu cần.
Người cao tuổi: Phải giảm liều.
Trẻ em (từ 2 - 12 tuổi): Trường hợp không có hỗ trợ hô hấp, liều khởi đầu từ 3 - 5 microgam/kg thể trọng, liều bổ sung 1 microgam/kg; trường hợp có hỗ trợ hô hấp, liều khởi đầu có thể tăng lên là 15 microgam/kg thể trọng hoặc có thể dùng liều 2 - 3 microgam/kg.
Tương tác thuốc
Fentanyl citrat có những tương tác giống như tương tác của các opiat.
Sử dụng fentanyl đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 như một số kháng sinh nhóm macrolid (ví dụ: clarithromycin, erythromycin, troleandomycin), dẫn xuất azol (ví dụ: fluconazol, itraconazol, ketoconazol), các thuốc ức chế protease trong điều trị HIV (như fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir), amiodaron, aprepitant, diltiazem, nefazodon, verapamil, nước bưởi có thể làm tăng sinh khả dụng và làm giảm thanh thải fentanyl. Điều này có thể dẫn đến kéo dài tác dụng opiat của thuốc, kể cả ức chế hô hấp gây tử vong. Ngược lại, dùng fentanyl đồng thời với các thuốc kích thích CYP 3A4 có thể làm giảm tác dụng của fentanyl.
Tác dụng giảm đau của fentanyl tăng bởi các tác nhân ức chế thần kinh trung ương như: Rượu, thuốc gây mê, thuốc ngủ, thuốc chống trầm cảm ba vòng, phenothiazin.
Tác dụng trên đường tiêu hóa của fentanyl làm giảm hấp thu một số thuốc: Mexiletin, metoclopramid.
Huyết áp giảm mạnh thường xảy ra khi phối hợp fentanyl với thuốc chẹn beta-adrenergic và thuốc chẹn kênh calci.

Độ ổn định và bảo quản
Thuốc tiêm fentanyl citrat bền khi bảo quản ở điều kiện thường, tránh ánh sáng.
Hỗn hợp trộn fentanyl với dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9% có độ ổn định trong 30 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ 23 ºC.
Phải giữ bao bì lành lặn, xa tầm với của trẻ.

Tương kỵ
Fentanyl citrat tương kỵ với thiopenton, methohexiton natri.
Kết tủa sẽ tạo thành khi tiêm truyền fentanyl phối hợp với droperidol ngay sau khi tiêm nafcilin natri. Fentanyl citrat tương hợp với dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,9%.

Quá liều và xử trí
Trong trường hợp ngộ độc, để người bệnh nằm thoải mái, điều trị suy hô hấp và sốc.
Sau đó dùng thuốc giải độc naloxon hydroclorid: 0,4 - 2 mg tiêm tĩnh mạch, nhắc lại sau mỗi 2 - 3 phút, có thể dùng với liều 10 mg. Naloxon có thể tiêm dưới da, tiêm bắp, hoặc tiêm tĩnh mạch.

Thông tin qui chế
Fentanyl citrat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013. Fentanyl có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015. Thuốc gây nghiện.

Tên thương mại
DBL Fentanyl; Dolforin; Durogesic; Fenilham

FEXOFENADIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Fexofenadine hydrochloride.

Mã ATC: R06AX26.

Loại thuốc: Kháng histamin thế hệ 2, đối kháng thụ thể H_1.

Dạng thuốc và hàm lượng
Fexofenadin hydroclorid:
Nang 30 mg, viên nén 30 mg; 60 mg; 180 mg, viên rã trong miệng 30 mg, hỗn dịch uống 6 mg/1 ml (30 ml, 300 ml).
Fexofenadin hydroclorid và pseudoephedrin kết hợp:
Viên nén giải phóng kéo dài 12 giờ: fexofenadin hydroclorid 60 mg (giải phóng ngay) và pseudoephedrin hydroclorid 120 mg (giải phóng kéo dài); viên nén giải phóng kéo dài 24 giờ: fexofenadin hydroclorid 180 mg (giải phóng ngay) và pseudoephedrin hydroclorid 240 mg (giải phóng kéo dài).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Fexofenadin là thuốc kháng histamin thế hệ hai, có tác dụng đối kháng đặc hiệu và chọn lọc trên thụ thể H_1 ngoại vi. Thuốc là một chất chuyển hóa có hoạt tính của terfenadin, cũng cạnh tranh với histamin tại các thụ thể H_1 ở đường tiêu hóa, mạch máu và đường hô hấp, nhưng không còn độc tính đối với tim do không ức chế kênh kali liên quan đến sự tái cực tế bào cơ tim. Fexofenadin không có tác dụng đáng kể đối kháng acetylcholin, đối kháng dopamin và không có tác dụng ức chế thụ thể alpha$_1$ hoặc beta-adrenergic. Ở liều điều trị, thuốc không gây ngủ hay ảnh hưởng đến thần kinh trung ương. Thuốc có tác dụng nhanh và kéo dài do thuốc gắn chậm vào thụ thể H_1, tạo thành phức hợp bền vững và tách ra chậm.
Dược động học
Thuốc hấp thu tốt khi dùng đường uống và bắt đầu phát huy tác dụng sau khi uống 60 phút. Nồng độ đỉnh trong máu đạt được sau 2 - 3 giờ. Thức ăn giàu chất béo làm giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 17% và kéo dài thời gian đạt nồng độ đỉnh của thuốc (đến khoảng 4h). Tác dụng kháng histamin kéo dài hơn 12 giờ.
Tỉ lệ liên kết với protein huyết tương của thuốc là 60 - 70%, chủ yếu với albumin và alpha$_1$-acid glycoprotein. Không rõ thuốc có qua nhau thai hoặc bài tiết vào sữa mẹ hay không, nhưng khi dùng

terfenadin đã phát hiện được fexofenadin là chất chuyển hóa của terfenadin trong sữa mẹ. Fexofenadin không qua hàng rào máu - não.
Fexofenadin rất ít bị chuyển hóa (khoảng 5%, chủ yếu ở niêm mạc ruột. Chỉ có khoảng 0,5 - 1,5% được chuyển hóa ở gan nhờ hệ enzym cytochrom P_{450} thành chất không có hoạt tính). Khoảng 3,5% liều fexofenadin chuyển hóa qua pha II (không liên quan đến hệ enzym cytochrom P_{450}) thành dẫn chất methyl este. Chất chuyển hóa này chỉ thấy ở trong phân nên có thể có sự tham gia của các vi khuẩn đường ruột vào chuyển hóa này. Nửa đời thải trừ của fexofenadin khoảng 14,4 giờ, kéo dài hơn (31 - 72%) ở người suy thận. Thuốc thải trừ chủ yếu qua phân (xấp xỉ 80%) và nước tiểu (11 - 12%) dưới dạng không đổi.
Dược động học ở người suy thận:
Cl_{cr} 41 - 80 ml/phút: nồng độ đỉnh cao hơn 87%, nửa đời thải trừ dài hơn 59%.
Cl_{cr} 11 - 40 ml/phút: nồng độ đỉnh cao hơn 111%, nửa đời thải trừ dài hơn 72%.
$Cl_{cr} \leq 10$ ml/phút (ở người đang thực hiện thẩm phân): nồng độ đỉnh cao hơn 82% và nửa đời thải trừ dài hơn 31% so với người khỏe mạnh.
Loại bỏ bằng thẩm phân máu không hiệu quả.

Chỉ định
Fexofenadin được chỉ định dùng điều trị triệu chứng trong viêm mũi dị ứng theo mùa, mày đay mạn tính vô căn ở người lớn và trẻ em trên 6 tuổi.

Chống chỉ định
Quá mẫn với fexofenadin, terfenadin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng
Tuy fexofenadin ít gây buồn ngủ, nhưng vẫn cần thận trọng khi lái xe hoặc điều khiển máy móc đòi hỏi phải tỉnh táo.
Cần thận trọng và điều chỉnh liều thích hợp khi dùng thuốc cho người có chức năng thận suy giảm vì nồng độ thuốc trong huyết tương tăng do nửa đời thải trừ kéo dài. Cần thận trọng khi dùng thuốc cho người cao tuổi (trên 65 tuổi) thường có suy giảm sinh lý chức năng thận.
Độ an toàn và tính hiệu quả của thuốc ở trẻ em dưới 6 tháng tuổi chưa xác định được.
Cần ngừng fexofenadin ít nhất 24 - 48 giờ trước khi tiến hành các thử nghiệm kháng nguyên tiêm trong da.
Dùng fexofenadin làm bệnh vẩy nến nặng lên.

Thời kỳ mang thai
Do chưa có nghiên cứu đầy đủ trên người mang thai, nên chỉ dùng fexofenadin cho phụ nữ mang thai khi lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú
Không rõ thuốc có bài tiết qua sữa hay không dù rằng chưa thấy tác dụng không mong muốn ở trẻ sơ sinh khi bà mẹ cho con bú dùng fexofenadin, vì vậy cần thận trọng khi dùng fexofenadin cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, tỉ lệ gặp tác dụng không mong muốn ở nhóm người bệnh dùng fexofenadin tương tự nhóm dùng placebo. Các tác dụng không mong muốn của thuốc không bị ảnh hưởng bởi liều dùng, tuổi, giới và chủng tộc của bệnh nhân.
Thường gặp, ADR >1/100
Thần kinh: Buồn ngủ, mệt mỏi, đau đầu, mất ngủ, chóng mặt.
Tiêu hoá: Buồn nôn, khó tiêu.
Khác: Dễ bị nhiễm virus (cảm, cúm), đau bụng trong kỳ kinh nguyệt, dễ bị nhiễm khuẩn hô hấp trên, ngứa họng, ho, sốt, viêm tai giữa, viêm xoang, đau lưng.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100
Thần kinh: Sợ hãi, rối loạn giấc ngủ, ác mộng.
Tiêu hoá: Khô miệng, đau bụng.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Da: Ban, mày đay, ngứa.
Phản ứng quá mẫn: Phù mạch, tức ngực, khó thở, đỏ bừng, choáng phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
ADR của thuốc thường nhẹ, chỉ 2,2% người bệnh phải ngừng thuốc do ADR của thuốc.

Liều lượng và cách dùng
Thuốc dùng đường uống. Không uống với nước hoa quả. Thời điểm uống thuốc không phụ thuộc vào bữa ăn.
Sinh khả dụng của nang fexofenadin tương đương với viên nén. Uống nang thuốc không cần chú ý đến bữa ăn nhưng không được uống quá gần (trong 15 phút) với các thuốc kháng acid chứa magnesi và nhôm.
Viên giải phóng chậm phải uống lúc đói, không được nhai.
Viêm mũi dị ứng:
Liều thông thường để điều trị triệu chứng cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi là 60 mg x 2 lần/ngày hoặc 180 mg, uống 1 lần/ngày.
Liều thông thường cho trẻ em từ 2 đến 11 tuổi là 30 mg x 2 lần/ngày.
Mày đay mạn tính vô căn:
Liều thông thường cho người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên là 60 mg x 2 lần/ngày hoặc 180 mg, uống 1 lần/ngày.
Liều cho trẻ em từ 2 đến 11 tuổi là 30 mg x 2 lần/ngày.
Trẻ em từ 6 tháng tới 2 tuổi: 15 mg một lần x 2 lần mỗi ngày.
Người già và suy thận:
Trẻ em từ 12 tuổi trở lên và người lớn bị suy thận, người già: Bắt đầu dùng từ liều 60 mg uống 1 lần/ngày, điều chỉnh liều theo chức năng thận.
Trẻ em từ 2 đến 11 tuổi bị suy thận dùng 30 mg x 1 lần/ngày.
Trẻ em từ 6 tháng tới dưới 2 tuổi dùng 15 mg x 1 lần/ngày.

Tương tác thuốc
Erythromycin và ketoconazol làm tăng nồng độ fexofenadin trong huyết tương nhưng không làm thay đổi khoảng QT.
Nồng độ fexofenadin có thể bị tăng do erythromycin, ketoconazol, verapamil, các chất ức chế p-glycoprotein.
Không dùng đồng thời fexofenadin với các thuốc kháng acid chứa nhôm, magnesi vì sẽ làm giảm hấp thu fexofenadin.
Fexofenadin có thể làm tăng nồng độ cồn, các chất an thần hệ TKTW, các chất kháng cholinergic.
Fexofenadin có thể làm giảm nồng độ các chất ức chế acetylcholin-esterase (ở TKTW), betahistin.
Fexofenedin có thể bị giảm nồng độ bởi các chất ức chế acetylcholinesterase (ở TKTW), amphetamin, các chất kháng acid, nước ép quả bưởi, rifampin.

Tương kỵ
Nước hoa quả (cam, bưởi, táo) có thể làm giảm sinh khả dụng của fexofenadin tới 36%. Tránh dùng fexofenadin với cồn ethylic (rượu) vì làm tăng nguy cơ an thần (ngủ).

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ 20 - 25 °C, tránh ẩm.

Quá liều và xử trí

Thông tin về độc tính cấp của fexofenadin còn hạn chế. Tuy nhiên, buồn ngủ, chóng mặt, khô miệng đã được báo cáo.
Xử trí: Sử dụng các biện pháp thông thường để loại bỏ phần thuốc còn chưa được hấp thu ở ống tiêu hoá. Điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng.
Thẩm phân máu làm giảm nồng độ thuốc trong máu không đáng kể (1,7%). Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thông tin qui chế
Fexofenadin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Agimfast; Alerday-120; Allerphast; Allerstat 120; Amfendin 60; Bixofen 60; Cadifast; Cetecocenfast 60; Danapha-Telfadin; Dofexo; Dolfast; Entefast; Euvifast 60; Fanozo; Fefasdin; Fegra; Fenafex; Fenidofex; Fexalar; Fexenafast; Fexet; Fexihist; Fexikon-60; Fexmebi; Fexnad; Fexo 180; Fexofast 180; Fexogra; Fexolergic; Fexon-120; Fexonadin; Fexostad 60; Fexotamine 120; Fexotil 120; Finarine; Fixdep-180; Genfix; Geofoxf 120; Glodas 60; Hasalfast; Histaloc 120; Histofen 60; Imexofen; Inflex Kid; Kofixir; Lerphat; Lotufast; Malag-60; Meditefast; Novahist; Ormyco; Ridaflex 60; Robfexo; SaViFexo 60; Telanhis; Telfast BD; Telfor; Telgate; Tel-gest; Tenacfcite 60; Ternafast 60; Texofen-60; Tilfur; Tiphafast; Tocimat; Torfast 120; Ultigra 120; Vometidin 60; Xonatrix.

FILGRASTIM

Tên chung quốc tế: Filgrastim.

Mã ATC: L03AA02.

Loại thuốc: Yếu tố kích thích tăng trưởng bạch cầu.

Dạng thuốc và hàm lượng
Lọ hoặc bơm tiêm có thuốc sẵn để tiêm: 30 triệu đv (300 microgam)/ml; 48 triệu đv (480 microgam)/1,6 ml; 60 triệu đv (600 microgam)/ml; 96 triệu đv (960 microgam)/ml (lọ 0,5 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Filgrastim là một yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt của người (G-CSF), được sản xuất bằng công nghệ tái tổ hợp DNA có hoạt tính giống hoàn toàn yếu tố nội sinh kích thích dòng bạch cầu hạt của người. Thuốc điều hòa việc sản xuất và huy động các bạch cầu hạt trung tính từ tủy xương và có thể ở cả nơi khác như lách. Thuốc gắn vào các thụ thể đặc hiệu trên bề mặt của các tế bào tạo máu, kích thích sự hoạt hóa, tăng sinh và biệt hóa các tế bào tiền thân bạch cầu trung tính, làm tăng sự di chuyển và khả năng thực bào của bạch cầu hạt trung tính. Thuốc được dùng trong lâm sàng để phòng ngừa và điều trị chứng giảm bạch cầu trung tính do nhiều nguyên nhân. Sau khi dùng thuốc, số lượng tế bào bạch cầu trung tính tăng ở máu ngoại vi trong vòng 24 giờ, và số lượng bạch cầu đơn nhân lớn (monocyt) cũng tăng chút ít. Trong một số trường hợp giảm bạch cầu trung tính mạn, điều trị cũng làm tăng sản xuất bạch cầu hạt ưa eosin và ưa base. Tăng bạch cầu hạt trung tính phụ thuộc trực tiếp vào liều. Filgrastim có hiệu quả làm tăng số lượng bạch cầu trung tính và làm thuyên giảm bệnh ở người giảm bạch cầu trung tính nặng, mạn tính, bao gồm cả hội chứng Kostmann và giảm bạch cầu trung tính chu kỳ, vô căn. Ngoài ra, filgrastim khôi phục nhanh bạch cầu trung tính ở người mất bạch cầu hạt do thuốc. Khi ngừng điều trị, bạch cầu hạt trung tính lưu hành giảm 50% trong vòng 1 - 2 ngày và trở lại mức bình thường trong vòng 4 - 7 ngày.
Filgrastim, dùng đơn độc hoặc sau hóa trị liệu, huy động các tế bào gốc vào tuần hoàn ngoại vi; có thể thu thập được các tế bào này thông qua tách rút chọn lọc bạch cầu ra khỏi máu. Sau đó có thể truyền các tế bào gốc ngoại vi này trả trở lại sau khi điều trị hóa chất liều cao thay cho hoặc để bổ trợ cho ghép tủy xương tự thân, nhằm đẩy nhanh quá trình hồi phục.
Điều trị cho trẻ em và người lớn bị giảm bạch cầu trung tính mạn (giảm bạch cầu trung tính chu kỳ, bẩm sinh và vô căn) làm tăng bạch cầu trung tính lưu hành trong máu ngoại vi và giảm nguy cơ nhiễm khuẩn.
Filgrastim với liều 230 microgam/m^2 diện tích da/ngày, làm giảm đáng kể tỷ lệ, thời gian và mức độ nặng của giảm bạch cầu trung tính ở người đang dùng hóa trị liệu liều thông thường với các thuốc như cyclophosphamid, doxorubicin kèm với etoposid.
Cùng với sự cải thiện giảm bạch cầu trung tính, tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính có sốt có thể giảm khoảng 50%. Tỷ lệ nằm viện và nhu cầu điều trị bằng kháng sinh tĩnh mạch cũng giảm theo tỷ lệ tương ứng.
Vì không phải tất cả các người bệnh dùng hóa trị liệu với liều thông thường có nguy cơ biến chứng nhiễm khuẩn, nên filgrastim được dành cho các trường hợp đã bị giảm bạch cầu trung tính có sốt trong một liệu trình hóa trị liệu trước đó. Như vậy, khi phối hợp với liệu pháp kháng sinh tĩnh mạch thông thường, filgrastim làm thuyên giảm bệnh ở người đã bị giảm bạch cầu trung tính có sốt và có tác dụng tốt là rút ngắn thời gian nằm viện.
Cần chú ý sử dụng các yếu tố tăng trưởng tạo máu nhằm hỗ trợ hóa trị liệu liều cao để cải thiện kết quả điều trị người bị khối u, có đáp ứng với hóa trị liệu. Filgrastim dùng đơn độc cho phép tăng nhẹ liều và/hoặc tăng dần liều trong một số phác đồ hóa trị liệu thông thường. Hơn nữa, thuốc đã chứng tỏ có ích như một thuốc bổ trợ cho hóa trị liệu ức chế tủy kèm theo việc thu thập tế bào gốc để ghép tủy xương tự thân, và/hoặc truyền các tế bào tiền thân máu ngoại vi.
Dược động học
Hấp thu và thanh thải filgrastim theo kiểu dược động học bậc một mà không phụ thuộc rõ vào nồng độ. Có mối tương quan tuyến tính thuận giữa liều tiêm và nồng độ filgrastim trong huyết thanh, dù tiêm tĩnh mạch hay tiêm dưới da. Sau khi tiêm dưới da, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được sau 2 - 6 giờ. Sau khi tiêm dưới da với liều khuyến cáo, nồng độ trong huyết thanh được duy trì trên 10 nanogam/ml, trong 8 đến 16 giờ. Truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ với liều 20 microgam/kg, trong 11 đến 20 ngày, cho nồng độ filgrastim ổn định trong huyết thanh và không thấy thuốc tích lũy trong thời gian khảo sát (11 - 20 ngày).
Thể tích phân bố trung bình 150 ml/kg ở cả người bình thường và người mắc ung thư. Nửa đời thải trừ ở cả người bình thường và người mắc ung thư là 1,8 - 3,5 giờ, ở trẻ sơ sinh là 4,4 giờ.
Trong vòng 24 giờ sau khi tiêm, số lượng bạch cầu trung tính tăng nhanh chóng và đạt đỉnh sau 3 - 5 ngày. Sau 2 ngày ngừng dùng thuốc, số lượng bạch cầu trung tính giảm đi 50% và trở về mức bình thường trong vòng 4 - 7 ngày.
Người ta chưa xác định được đầy đủ sự chuyển hóa của filgrastim và không biết thuốc được chuyển hóa hoặc đào thải như thế nào.

Chỉ định
Chứng giảm bạch cầu trung tính do dùng thuốc ức chế tủy (giảm bạch cầu có sốt) ở bệnh nhân bị u ác tính không phải tủy.
Rút ngắn thời gian phục hồi bạch cầu trung tính và thời gian bị sốt do điều trị bằng hóa chất ở người bệnh bị bạch cầu cấp dòng tủy.
Giảm sự xuất hiện và mức độ của các hậu quả do giảm bạch cầu trung tính (sốt, nhiễm khuẩn, loét miệng - hầu) ở người bệnh mắc giảm bạch cầu trung tính bẩm sinh, có chu kỳ hoặc không rõ căn nguyên.
Giảm thời gian bị giảm bạch cầu hạt và hậu quả ở người bệnh được truyền tủy tự thân hoặc đồng loại.

Huy động tế bào tạo máu ra máu ngoại vi để tập trung tế bào trong tách chọn lọc bạch cầu từ máu (leukapheresis).
Giảm bạch cầu trung tính do thuốc ở người bệnh có HIV.

Chống chỉ định
Quá mẫn với filgrastim, với các protein của *E. coli* hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng
Liều filgrastim đầu tiên không bao giờ được dùng 24 giờ trước hóa trị liệu và cho đến 24 giờ sau khi ngừng hóa trị liệu,
Thuốc có thể làm các khối u phát triển, nhất là các khối ác tính của tuỷ bởi vậy phải thận trọng khi dùng ở bệnh nhân có khối u có đặc điểm u tủy.
Khi được dùng cùng với plerixafor để huy động tế bào gốc, thuốc làm tăng bạch cầu trong máu tuần hoàn; phải theo dõi số lượng bạch cầu và thận trọng ở bệnh nhân có số lượng bạch cầu > 50 000/mm^3.
Do nguy cơ tiềm ẩn tăng bạch cầu trong máu, nên cần phải theo dõi số lượng bạch cầu. Nếu số lượng bạch cầu tăng trên 50 x 10^9/lít sau khi xuống thấp nhất, phải ngừng điều trị ngay. Khoảng 5% người bệnh dùng liều bình thường 3 microgam/kg/ngày có thể có số lượng bạch cầu tăng trên 100 x 10^9/lít. Số lượng tiểu cầu và hematocrit trong máu phải được theo dõi sát sao, có khi phải đếm bạch cầu và tiểu cầu 3 lần/tuần (trường hợp người bệnh được ghép tủy) để theo dõi sự phục hồi tủy.
Phản ứng dị ứng (mẩn ngứa, thở khò khè, khó thở, tim nhanh, huyết áp hạ) có thể xảy ra ở những liều đầu tiên hoặc những liều tiếp theo và thường xảy ra khoảng 30 phút sau khi tiêm hoặc truyền tĩnh mạch.
Thận trọng khi dùng ở người bệnh mắc bệnh thiếu máu hồng cầu liềm.
Người bệnh có chức năng gan hoặc thận suy giảm có nhiều nguy cơ bị tác dụng phụ. Người bệnh đã từng bị viêm mạch hoặc các bệnh viêm toàn thân khác cũng có nhiều nguy cơ bị tác dụng phụ.

Thời kỳ mang thai
Có một số nghiên cứu thực nghiệm chứng tỏ filgrastim làm tăng nguy cơ gây tử vong cho thai nhi. Do đó, chỉ dùng filgrastim cho người mang thai khi thấy lợi ích cho mẹ hơn nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú
Hiện không rõ filgrastim có được tiết qua sữa hay không, do đó phải rất thận trọng khi dùng cho các bà mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Các dữ liệu hiện có chứng tỏ filgrastim được dung nạp tốt. ADR phổ biến nhất là đau xương nhẹ đến vừa, ở khoảng 20% người bệnh. Đau này thường có thể giải quyết được bằng các thuốc giảm đau mà không cần phải ngừng điều trị. Lactat dehydrogenase, phosphatase kiềm, acid uric và gama-glutamyl-transferase tăng vừa trong huyết thanh ở 50% số người điều trị.
Rất thường gặp, ADR > 10/100
Toàn thân: Sốt.
Da: Phản ứng tại chỗ tiêm, rụng tóc, ngoại ban, làm nặng thêm bệnh da đã có, xuất huyết dưới da.
Lách to.
Gan: Tăng phosphatase kiềm.
Cơ xương: Đau cơ, xương. Thường đau ở vùng lưng dưới, mào chậu, ức. Tác dụng phụ này phụ thuộc vào liều dùng.
Hô hấp: Chảy máu cam.
Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100
Tim mạch: Tăng/giảm huyết áp, S-T chênh, loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim.
Thần kinh: Nhức đầu.
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm phúc mạc.
Máu: Tăng bạch cầu, bị phản ứng khi truyền máu.
Ít gặp, ADR <1/100
Suy hô hấp cấp, phản ứng dị ứng, rụng tóc, xuất huyết phế nang, đau khớp, xuất huyết não, viêm mạch da, khó thở, phù mặt, hồng ban nút, đái ra máu, ho ra máu, gan to, phản ứng quá mẫn, phản ứng chỗ tiêm, loãng xương, viêm màng ngoài tim, protein niệu, làm bệnh vẩy nến nặng thêm, thâm nhiễm phổi, suy thận, vỡ lách, đợt mắc thiếu máu hồng cầu liềm, hội chứng Sweet (viêm da sốt cấp tính), nhịp tim nhanh, giảm tiểu cầu, viêm tắc tĩnh mạch, loạn nhịp tim trên thất thoáng qua, nổi mày đay, thở khò khè
Chú ý: Đã gặp protein niệu và huyết niệu trong điều trị lâu dài. Có thể thấy glucose huyết giảm vừa phải lúc đói. Một số ít báo cáo nghi ngờ có mối liên quan giữa việc phát triển loạn sản tủy hoặc bệnh bạch cầu với việc dùng filgrastim ở người giảm bạch cầu trung tính bẩm sinh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Đau xương do filgrastim thường từ nhẹ đến vừa, có thể phòng ngừa hoặc điều trị có hiệu quả bằng các thuốc uống giảm đau không có thuốc phiện (như paracetamol). Tuy nhiên cũng có khi đau xương khá nặng, đòi hỏi phải dùng các loại giảm đau opiat và đôi khi phải ngừng điều trị bằng filgrastim. Đau xương thường tự mất đi trong khi vẫn tiếp tục điều trị bằng filgrastim hoặc hết trong một thời gian ngắn sau khi kết thúc điều trị bằng filgrastim.
Trong các trường hợp nặng, xuất hiện ADR ở da liên quan đến số lượng bạch cầu trung tính cao và thâm nhiễm tại chỗ có các mạch máu viêm, hậu quả của điều trị bằng filgrastim. Do vậy ở người bệnh được điều trị bằng filgrastim, cần theo dõi các ADR trên da, và phải sử dụng thuốc một cách thận trọng ở những người bệnh đã bị các bệnh tự miễn hay viêm da.
Các phản ứng kiểu phản vệ và dị ứng cũng thường gặp khi dùng filgrastim tiêm tĩnh mạch. Đa số các trường hợp phản ứng xảy ra trong vòng 30 phút đầu sau khi tiêm. Triệu chứng thường hết sau khi dùng kháng histamin, steroid, thuốc giãn phế quản và/hoặc epinephrin (adrenalin), tuy nhiên có đến trên 50% bị tái phát.
Giảm tiểu cầu, trong đa số các trường hợp, được xử trí bằng giảm liều hoặc ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch hàng ngày trong thời gian ngắn 15 - 60 phút. Pha loãng thuốc trong dung dịch glucose 5%. Phải tiếp tục dùng filgrastim cho tới khi số lượng bạch cầu trung tính dự tính thấp nhất đã vượt qua và số lượng bạch cầu trung tính đã trở lại mức bình thường. Thời gian điều trị cần thiết có thể tới 14 ngày, phụ thuộc vào typ, liều và thời gian dùng hóa trị liệu độc tế bào.
Pha loãng: Nếu cần, thuốc tiêm filgrastim có thể được pha loãng với glucose tiêm 5%. Filgrastim, sau khi đã pha loãng ở nồng độ 2 - 15 microgam/ml với glucose tiêm 5% (và có thêm 0,2% albumin người) hoặc ở nồng độ lớn hơn 15 microgam/ml trong glucose 5% phù hợp với dụng cụ bơm tiêm, hoặc bộ dây truyền làm bằng thủy tinh hoặc nhựa plastic thường dùng.
Liều lượng:
Với bệnh nhân hóa trị liệu ức chế tủy xương: Liều khuyên dùng là 5 microgam/kg/ngày, tiêm dưới da 1 lần mỗi ngày; hoặc truyền tĩnh mạch chậm (15 - 30 phút) hoặc truyền liên tục dưới da hay truyền tĩnh mạch. Không được dùng filgrastim 24 giờ trước dùng hóa trị liệu cho đến 24 giờ sau khi dùng hóa trị liệu vì các tế bào tủy xương đang phân chia cực kỳ nhạy cảm với tác dụng độc tế bào của các thuốc hóa trị liệu chống ung thư.

Với bệnh nhân ung thư được ghép tủy: Liều khuyên dùng là 10 microgam/kg/ngày truyền tĩnh mạch trong 4 hoặc 24 giờ hoặc truyền liên tục dưới da trong 24 giờ. Phải dùng thuốc ít nhất là 24 giờ sau khi dùng hóa trị hoặc sau khi truyền tủy. Trong thời gian phục hồi bạch cầu trung tính cần theo dõi số lượng bạch cầu và điều chỉnh liều theo bảng dưới đây.

Bảng 1: Điều chỉnh liều filgrastim trong thời kỳ phục hồi bạch cầu hạt trung tính

Số lượng bạch cầu hạt trung tính	Liều điều chỉnh
Trên 1 000/mm^3 trong 3 ngày liên tiếp	Giảm xuống còn 5 microgam/kg/ngày
Vẫn trên 1 000/mm^3 trong hơn 3 ngày liên tiếp	Ngừng dùng filgrastim
Nếu giảm tới < 1 000/mm^3	Dùng lại liều 5 microgam/kg/ngày

Thời gian dùng thuốc tới 2 tuần hoặc cho đến khi số lượng bạch cầu đạt 10 000/mm^3.

Với bệnh nhân được ghép tủy: Tiêm dưới da filgrastim khoảng 10 ngày với liều 3, 5, hoặc 10 microgam/kg/ngày. Số lượng tế bào dòng bạch cầu hạt - đại thực bào (GM-CFU) trong máu đạt tối đa sau 5 ngày điều trị bằng filgrastim. Các tế bào CD34 phát triển mạnh trong khoảng từ ngày thứ 4 đến ngày thứ 6. Với liều 10 microgam/kg/ngày, có thể thu thập được số lượng 93 x 10^4/kg GM-CFU bằng cách tách chọn lọc bạch cầu từ máu (leukapheresis). Kinh nghiệm ghép tự thân tế bào tiền thân máu ngoại vi, cho thấy nhu cầu GM-CFU tối thiểu là 50 x 10^4/kg, nên việc tách chọn lọc bạch cầu từ máu, dùng liều filgrastim 10 microgam/kg/ngày là đủ để ghép đồng loại.

Để thu thập tế bào tiền thân trong máu ngoại vi và điều trị bệnh nhân ung thư: Liều khuyên dùng để huy động tế bào tiền thân trong máu ngoại vi là 10 microgam/kg/ngày tiêm dưới da 1 lần hoặc truyền liên tục dưới da. Phải tiêm ít nhất trong 5 ngày trước khi tách bạch cầu lần đầu và tiếp tục cho đến lần tách bạch cầu cuối cùng.

Với bệnh nhân bị giảm mạn tính nặng bạch cầu trung tính: Liều khuyên dùng là 6 microgam/kg/ngày (chia làm 2 lần) tiêm dưới da nếu là do bẩm sinh; là 5 microgam/kg/ngày tiêm 1 lần dưới da nếu là bệnh không rõ nguyên nhân hoặc có chu kỳ.

Với người giảm bạch cầu trung tính có đợt sốt trong khi dùng hóa trị liệu chống ung thư cho dùng filgrastim với liều 12 microgam/kg/ngày, trong vòng 12 giờ sau liệu pháp tobramycin và piperacilin. Với liều này, filgrastim làm giảm số ngày bị giảm bạch cầu trung tính và rút ngắn thời gian giảm bạch cầu trung tính có sốt.

Filgrastim ích lợi lớn nhất đối với người bệnh có biểu hiện nhiễm khuẩn và người bệnh có số lượng bạch cầu trung tính dưới 0,1 x 10^9/lít.

Filgrastim với liều 12 microgam/kg/ngày, trong 6 ngày tiêm truyền dưới da liên tục, làm tăng tế bào tiền thân lưu hành, huy động tế bào tiền thân máu ngoại vi và tiểu cầu. Số lượng tế bào tiền thân bạch cầu hạt - đại thực bào ở máu ngoại vi có thể tăng gấp 60 lần trước điều trị và số lượng tế bào tiền thân hồng cầu có thể tăng gấp 20 đến 25 lần.

Trong thời gian dùng thuốc phải theo dõi thân nhiệt, công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu, hematocrit, acid uric máu, phân tích nước tiểu và chức năng gan.

Để theo dõi tác dụng lên huyết học của thuốc phải lấy mẫu máu để xét nghiệm ngay trước mỗi đợt dùng và ít nhất là 2 lần mỗi tuần.

Tương tác thuốc

Chưa có đánh giá đầy đủ tương tác giữa filgrastim với các thuốc khác. Phải thận trọng khi dùng cùng với các thuốc có thể gây tăng giải phóng bạch cầu trung tính như lithi.

Filgrastim có thể làm tăng nồng độ và hiệu lực của topotecan.

Độ ổn định và bảo quản

Filgrastim tiêm phải bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8 °C; không được làm đông lạnh. Nhà sản xuất thông báo bất cứ lọ thuốc nào để ở nhiệt độ phòng quá 24 giờ phải loại bỏ. Tránh ánh nắng trực tiếp nhưng không cần phải bảo vệ chống ánh sáng bình thường trong phòng.

Không pha dung dịch filgrastim với dung dịch natri clorid vì sẽ gây kết tủa. Có thể pha loãng với dung dịch glucose 5% nhưng vì thủy tinh và chất dẻo hấp phụ filgrastim, không nên pha dung dịch có nồng độ < 2 microgam/ml. Cũng vậy, để tránh hấp phụ, các dung dịch dưới 15 microgam/ml nên thêm albumin đến nồng độ cuối cùng là 2 mg/ml.

Tương kỵ

Filgrastim tiêm không được pha với dung dịch muối, vì có thể gây tủa.

Quá liều và xử trí

Hậu quả của quá liều filgrastim chưa được xác định. Ngừng filgrastim, bạch cầu trung tính lưu hành thường giảm 50% trong vòng 1 - 2 ngày và sẽ trở lại mức bình thường trước khi điều trị trong vòng 1 - 7 ngày.

Thông tin và quy chế

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

Tên thương mại

Blautrim; Ficocyte; Grafeel; Gran; Jincyte; Kalcogen; Leucostim; Leukokine; Neupogen; Neutrofil 30; Neutromax.

FLAVOXAT HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Flavoxate hydrochloride.

Mã ATC: G04BD02.

Loại thuốc: Thuốc chống co thắt đường tiết niệu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 100 mg; 200 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Flavoxat hydroclorid là một dẫn chất của flavon có tác dụng trực tiếp chống co thắt cơ trơn (giống như papaverin), chủ yếu trên cơ trơn đường tiết niệu và làm tăng dung tích bàng quang ở bệnh nhân có biểu hiện co cứng bàng quang. Thuốc cũng có tác dụng chống co thắt cơ trơn ruột non, túi mật, tử cung và túi tinh. Thuốc gây giãn trực tiếp cơ trơn thông qua sự ức chế phosphodiesterase. Flavoxat hydroclorid đặc biệt có hiệu quả trong điều trị sự co cứng cơ bàng quang, có thể là do thuốc có tác dụng đối với cơ mu bàng quang, nhờ đó làm tăng khả năng tiết niệu. Thời gian bắt đầu có tác dụng: 55 - 60 phút. Thuốc cũng có tác dụng kháng histamin, gây tê và giảm đau yếu. Với liều cao, có tác dụng kháng cholinergic yếu.

Thuốc không có tác dụng làm giãn đồng tử và chống tiết nước bọt.

Dược động học

Flavoxat được hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hoá và được chuyển hoá nhanh chóng thành acid methyl flavon carboxylic có hoạt tính. Khoảng 50 - 60% của liều dùng được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 24 giờ dưới dạng acid methyl flavon carboxylic. Chưa biết thuốc có thể loại bỏ bằng thẩm phân hay không.

Chỉ định
Flavoxat hydroclorid là thuốc giãn cơ trơn được dùng để làm giảm nhẹ triệu chứng đau, đi tiểu luôn và đái dầm kết hợp với các rối loạn viêm đường tiết niệu. Thuốc này cũng được dùng để làm giảm nhẹ các co thắt bàng quang - niệu đạo do sử dụng dụng cụ hoặc phẫu thuật.
Flavoxat hydroclorid được dùng để làm giảm nhẹ triệu chứng nhưng không điều trị khỏi hẳn tiểu tiện khó, tiểu tiện đêm, đau trên khớp mu và đái dầm ở người có bệnh viêm bàng quang, viêm niệu đạo, viêm niệu đạo - bàng quang, viêm niệu đạo - tam giác bàng quang và viêm tuyến tiền liệt.

Chống chỉ định
Quá mẫn với flavoxat; tắc môn vị hoặc tá tràng; chảy máu đường tiêu hoá; tắc ruột; mất giãn (cơ trơn không giãn được), bệnh tắc đường niệu dưới.

Thận trọng
Flavoxat hydroclorid có thể gây cảm giác buồn ngủ, chóng mặt và các rối loạn về mắt, nên phải sử dụng thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.
Dùng thận trọng ở người bệnh nghi ngờ là có tăng nhãn áp, bệnh mạch vành, suy tim sung huyết, nhịp tim nhanh. Thận trọng trong khi tập thể dục, thời tiết nóng có thể bị sốc nhiệt. Nếu tình trạng khô miệng trên 2 tuần, phải hỏi ý kiến bác sĩ.
Phải thận trọng khi dùng cho người cao tuổi vì thuốc có hoạt tính kháng cholinergic (gây lú lẫn, táo bón, nhìn mờ, nhịp tim nhanh). Sự an toàn và hiệu quả của flavoxat hydroclorid không được xác định ở trẻ em dưới 12 tuổi nên không dùng cho trẻ em ở nhóm tuổi này.

Thời kỳ mang thai
Không có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng tốt trên phụ nữ mang thai. Tránh dùng flavoxat hydroclorid cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai trừ khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Phải sử dụng thận trọng flavoxat hydroclorid cho phụ nữ đang cho con bú vì không biết flavoxat hydroclorid có bài tiết vào sữa người hay không và nhiều thuốc được bài tiết trong sữa người.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
TKTW: Cảm thấy buồn ngủ
Tiêu hoá: Khô miệng và họng
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
TKTW: Khó tập trung, chóng mặt, nhức đầu, sốt cao, mệt mỏi, tình trạng kích động.
Tim mạch: Nhịp tim nhanh, đánh trống ngực.
Tiêu hoá: Táo bón, buồn nôn, nôn, đau dạ dày.
Sinh dục - tiết niệu: Khó tiểu tiện.
Mắt: Rối loạn điều tiết mắt, nhìn mờ, giãn đồng tử (tăng nhạy cảm của mắt với ánh sáng).
Khác: Tăng ra mồ hôi.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
TKTW: Lú lẫn (đặc biệt ở người cao tuổi).
Da: Phản ứng quá mẫn (mày đay, ban).
Mắt: Tăng nhãn áp.
Huyết học: Giảm bạch cầu (viêm họng và sốt), tăng bạch cầu ưa eosin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Khi thấy tác dụng mạnh đối với TKTW và hệ tim mạch, cần ngừng dùng thuốc ngay, xử trí kịp thời để duy trì các chức năng sống.

Liều lượng và cách dùng
Flavoxat hydroclorid được dùng uống với nước, tuy vậy nếu có kích ứng dạ dày, uống thuốc cùng với thức ăn hoặc sữa. Nếu có nhiễm khuẩn đường tiết niệu, hãy áp dụng liệu pháp kháng khuẩn thích hợp.
Liều flavoxat hydroclorid dùng cho trẻ em trên 12 tuổi và người lớn là mỗi lần uống 100 - 200 mg, ngày 3 - 4 lần. Giảm liều khi các triệu chứng được cải thiện.

Tương tác thuốc
Tăng tác dụng/độc tính: Flavoxat hydroclorid có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc kháng cholinergic, các cannabinoid và kali clorid. Nồng độ/tác dụng của flavoxat hydroclorid có thể tăng lên do pramlintid.
Giảm tác dụng: Flavoxat hydroclorid có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của các thuốc ức chế acetylcholinesterase (ở TKTW), secretin. Nồng độ/tác dụng của flavoxat hydroclorid có thể bị giảm do các thuốc ức chế acetylcholinesterase (ở TKTW).
Ethanol: Tránh dùng đồng thời ethanol vì có thể làm tăng sự ức chế hệ TKTW.

Độ ổn định và bảo quản
Viên nén bảo quản trong lọ kín, ở 15 - 30 ^{o}C.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Gây tác dụng kháng cholinergic với các dấu hiệu sau: Cử động vụng về hoặc lảo đảo, chóng mặt nặng; cảm thấy rất buồn ngủ, sốt; đỏ bừng hoặc đỏ mặt; ảo giác; hơi thở ngắn hoặc rối loạn hô hấp; sự kích thích khác thường; tình trạng kích động, bồn chồn hoặc dễ bị kích thích.
Xử trí: Làm giảm hấp thu: Gây nôn hoặc rửa dạ dày với dung dịch acid tanic 4% hoặc dùng than hoạt. Điều trị đặc hiệu: Dùng liều nhỏ barbiturat tác dụng ngắn (100 mg thiopental natri) hoặc benzodiazepin, hoặc thụt (bơm) vào trực tràng 100 - 200 ml dung dịch cloral hydrat 2%, để kiềm chế sự kích thích. Nếu cần thiết thì thực hiện hô hấp nhân tạo với oxy khi có sự ức chế hô hấp. Điều trị hỗ trợ: Khi biết rõ hoặc nghi ngờ là người bệnh cố ý dùng thuốc quá liều thì phải chuyển người bệnh đến hội chẩn về bệnh lý tâm thần.

Thông tin qui chế
Flavoxat có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Genurin; Yspuripax.

FLECAINID

Tên chung quốc tế: Flecainide.

Mã ATC: C01BC04.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp. Nhóm Ic.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 50 mg, 100 mg, 150 mg (dạng flecainid acetat).
Ống tiêm 150 mg/15 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Flecainid thuộc nhóm thuốc chống loạn nhịp ổn định màng (nhóm1); thuốc có tác dụng điện sinh lý đặc trưng chống loạn nhịp nhóm 1C. Tác dụng chủ yếu của flecainid là ức chế dòng Na^{+} nhanh trong pha 0 của điện thế hoạt động. Flecainid kéo dài khoảng AH, HV, PR, và QRS, và kéo dài thời kỳ trơ hữu hiệu trong cơ thất. Tác dụng điện sinh lý làm kéo dài khoảng QTc, chủ yếu do

kéo dài QRS. Flecainid kéo dài thời gian dẫn truyền và giai đoạn trơ hữu hiệu trong những đường dẫn phụ ở người bệnh có nhịp tim nhanh trên thất, liên kết với hội chứng Wolff-Parkinson-White. Làm giảm tốc độ tối đa của điện thế hoạt động màng cơ tim mà không ảnh hưởng đến thời gian hoạt động điện thế màng, làm tăng ngưỡng điện thế kích thích của tâm thất. Giống như tất cả những thuốc chống loạn nhịp nhóm 1 khác, flecainid có tác dụng giảm sức co cơ tim, thuốc còn có tác dụng gây tê.

Dược động học

Flecainid acetat được hấp thu nhanh và nhiều qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng khoảng 85 - 90%. Tốc độ hấp thu hơi giảm khi có thức ăn nhưng mức độ hấp thu không bị ảnh hưởng. Mặc dù thức ăn và chất kháng acid không ảnh hưởng đến hấp thu nhưng sữa có ảnh hưởng đến hấp thu ở trẻ em. Đạt nồng độ đỉnh huyết tương trong vòng 2 - 3 giờ. Nồng độ điều trị huyết tương thường dao động trong khoảng 0,2 đến 1,0 microgam/ml. Nồng độ đáy huyết tương trên 0,7 - 1,0 microgam/ml tăng hiệu quả tối thiểu nhưng tỷ lệ tác dụng không mong muốn cao về tim như rối loạn về dẫn truyền hoặc nhịp tim chậm.

Flecainid được phân bố nhanh và rộng; thể tích phân bố là 5 - 13,4 lít/kg sau liều tiêm tĩnh mạch duy nhất và khoảng 10 lít/kg sau liều uống duy nhất. *In vitro* flecainid gắn với protein khoảng 40 - 50%, chủ yếu là với α_1-acid glycoprotein. Nửa đời thải trừ là 11,5 - 16 giờ, có xu hướng tăng theo tuổi ở bệnh nhân. Với bệnh nhân uống liên tiếp flecainid, nửa đời thải trừ khoảng 19 - 22 giờ. Flecainid chuyển hóa nhiều ở gan. Thải trừ qua nước tiểu: 80 - 90%. Độ thanh thải: 10 ml/phút/kg. Thải trừ qua phân: 5%. Tốc độ thải trừ chậm ở người suy thận, suy tim, hoặc nước tiểu kiềm. Thuốc uống bị loại khoảng 1% khi thẩm phân máu.

Flecainid qua được hàng rào nhau thai Một số kết quả nghiên cứu ở người cho thấy flecainid được bài tiết ra sữa.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị các loạn nhịp thất nhanh đe dọa đời sống (như nhịp nhanh thất kéo dài). Dự phòng và điều trị cơn nhanh kịch phát trên thất khó kiểm soát, rung nhĩ hoặc cuồng động nhĩ kịch phát ở người không có bệnh tim thực thể.

Chống chỉ định

Bệnh nhân có blốc nhĩ thất độ II và III, blốc nhánh phải bó His kết hợp với blốc một phần nhánh trái bó His (blốc hai nhánh), trừ khi bệnh nhân đã được cấy máy tạo nhịp tim vĩnh viễn.

Tình trạng sốc tim.

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Do thuốc tác động vào quá trình hoạt động điện thế màng nên có thể gây ra loạn nhịp mới trên thất hoặc thất. Vì vậy, bệnh nhân dùng thuốc này phải được theo dõi trong bệnh viện, nếu có thể được thì định lượng nồng độ thuốc trong huyết tương. Hết sức cân nhắc khi dùng một thuốc chống loạn nhịp khác với flecainid.

Có thể gây ra hoặc làm nặng thêm suy tim mạn tính. Tác dụng này có thể xuất hiện và có thể kéo dài vài tháng sau khi dùng thuốc. Vì vậy bệnh nhân cần được điều trị suy tim cơ bản trước khi muốn sử dụng flecainid.

Thận trọng khi dùng thuốc ở bệnh nhân có hội chứng nhịp tim chậm (blốc nhĩ thất độ 3, hội chứng suy yếu nút xoang).

Do thuốc gây tăng ngưỡng kích thích nội mạc tim nên các bệnh nhân đặt máy tạo nhịp tim tạm thời hoặc vĩnh viễn phải được điều chỉnh lại ngưỡng kích thích tạo nhịp trước và trong khi sử dụng flecainid.

Cần điều chỉnh rối loạn kali huyết trước khi dùng flecainid.

Bệnh nhân suy gan, suy thận nặng.

Thời kỳ mang thai

Cho tới nay chưa có công trình nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng về việc dùng flecainid cho người mang thai, vì vậy theo nguyên tắc chung, không dùng flecainid trong thời kỳ mang thai. Được sử dụng trong thai kỳ để điều trị loạn nhịp cho mẹ và cho thai nhi ở các cơ sở y tế chuyên khoa.

Thời kỳ cho con bú

Flecainid có phân bố trong sữa người với lượng nhỏ không gây hại. Vì có thể có những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng do flecainid gây ra ở trẻ nhỏ bú sữa mẹ, nên phải cân nhắc xem ngừng cho bú hoặc ngừng thuốc, có chú ý đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Gây loạn nhịp hoặc làm nặng thêm các loạn nhịp trên thất và thất.

Gây suy tim mới hoặc làm nặng thêm suy tim mạn tính.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau ngực, mệt mỏi, phù, chóng mặt, nhức đầu.

Tim mạch: Loạn nhịp thất, blốc nhĩ - thất độ 1, đánh trống ngực, phù.

TKTW: Run, rối loạn thị giác, điều tiết khó khăn.

Tiêu hóa: Táo bón dai dẳng, đau bụng, buồn nôn.

Hô hấp: Khó thở.

Thần kinh: Viêm đa dây thần kinh.

Da liễu: Mẩn ngứa.

Cơ xương: Rung cơ, nhược cơ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Nhịp tim chậm, P - R, QRS kéo dài, gây hoặc làm nặng thêm suy tim sung huyết, blốc nhĩ - thất độ 2 và độ 3, đau thắt ngực, tăng huyết áp, hạ huyết áp.

Da: Mày đay, ngứa, rụng tóc

Tiêu hóa: Đầy hơi, khô miệng, sưng môi, lưỡi miệng.

Mắt: Đau mắt, sợ ánh sáng.

Máu: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu

Tiết niệu: Bí đái

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu nghi ngờ hoặc xác định là flecainid gây tăng tần số ngoại tâm thu thất tuy dùng liều thích hợp, phải dùng thuốc khác thay thế. Nếu xảy ra suy tim sung huyết tiến triển tuy đã giảm liều flecainid, phải ngừng thuốc ngay. Nếu các khoảng PR, QRS và QT kéo dài nhiều, và/hoặc blốc nhánh mới phát triển trong khi điều trị bằng flecainid, cần xem xét giảm liều. Nếu xảy ra blốc nhĩ - thất độ 2 hoặc 3 hoặc blốc hai bó, phải ngừng thuốc trừ khi đặt tạm thời hoặc cấy một máy tạo nhịp để đảm bảo tần số thất thích hợp.

Phải ngừng điều trị bằng flecainid ở người phát triển vàng da, có dấu hiệu loạn chức năng gan, hoặc loạn tạo máu để loại trừ khả năng thuốc là nguyên nhân gây nên. Có thể điều trị suy tim sung huyết do flecainid gây nên hoặc làm cho nặng thêm bằng thuốc digitalis hoặc thuốc lợi tiểu.

Trường hợp dùng quá liều đường uống, xử lý bằng than hoạt trong vòng 1 giờ kể từ khi uống thuốc, sau đó điều trị triệu chứng, thẩm phân máu không làm tăng thải trừ thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Flecainid acetat được dùng uống.

Liều thường dùng cho người lớn:

Trường hợp nhịp nhanh trên thất kịch phát hoặc rung/cuồng động tâm nhĩ kịch phát:

Uống, 50 mg cứ 12 giờ một lần, tăng liều với lượng tăng thêm 50 mg, ngày 2 lần, cứ 4 ngày tăng một lần theo sự cần thiết và khả năng dung nạp và giảm liều một khi đạt được kết quả; uống tối đa 300 mg/ngày.

Trường hợp nhịp nhanh thất kéo dài:
Bắt đầu: Uống 100 mg, cứ 12 giờ một lần, tăng liều với lượng tăng thêm 50 mg, ngày 2 lần, cứ 4 ngày tăng một lần theo sự cần thiết và khả năng dung nạp; uống tối đa 400 mg/ngày.
Liều duy trì: Liều tối đa 150 mg, cách 12 giờ một lần.
Truyền tĩnh mạch flecainid acetat với liều 2 mg/kg trong 10 đến 30 phút, tổng liều không quá 150 mg, phải theo rõi điện tâm đồ. Nếu cần dùng đường tĩnh mạch lâu hơn, dùng 2 mg/kg trong 30 phút sau đó giảm xuống 1,5 mg/kg trong giờ đầu, tiếp theo 0,1 - 0,25 mg/kg/giờ, tổng liều 24 giờ không quá 600 mg. Ở người suy thận nặng (Cl_{cr} < 35 ml/phút/1,73 m^2) cần giảm nửa liều.
Ghi chú: Với người bệnh bị suy thận nặng (Cl_{cr} < 35 ml/phút/1,73 m^2), dùng liều bắt đầu 100 mg, ngày một lần, hoặc 50 mg, cứ 12 giờ một lần, và hiệu chỉnh liều trên cơ sở theo dõi xác định thường xuyên nồng độ thuốc trong huyết tương. Với người bệnh bị suy thận nhẹ hơn, dùng liều bắt đầu 100 mg cứ 12 giờ một lần; hiệu chỉnh liều trên cơ sở xác định nồng độ thuốc trong huyết tương.
Liều dùng cho trẻ em: Tránh dùng thuốc chung với sữa. Thuốc nước có tác dụng gây tê, phải cho trước hoặc sau khi ăn ít nhất 30 phút.
Đường uống
Trẻ sơ sinh: 2 mg/kg/lần, 2 - 3 lần/ngày, điều chỉnh liều theo đáp ứng và theo nồng độ thuốc trong huyết tương.
1 tháng - 12 tuổi: 2 mg/kg/lần, 2 - 3 lần/ngày, điều chỉnh liều theo đáp ứng và theo nồng độ thuốc trong huyết tương, tối đa 8 mg/kg/ngày hoặc 300 mg/ngày.
12 - 18 tuổi: Khởi đầu 50 - 100 mg hai lần một ngày, tối đa 300 mg/ngày.
Đường truyền tĩnh mạch
Trẻ sơ sinh: 1 - 2 mg/kg trong 10 - 30 phút nếu cần tiếp tục truyền 100 - 250 microgam/kg/giờ cho tới khi kiểm soát được loạn nhịp, chuyển sang uống như trên.
1 tháng - 12 tuổi: 2 mg/kg/trong 10 - 30 phút nếu cần tiếp tục truyền 100 - 250 microgam /kg/giờ cho tới khi kiểm soát được loạn nhịp, liều tối đa tích lũy 600 mg/24 giờ đầu. Chuyển sang uống như trên.
12 - 18 tuổi: 2 mg/kg/10 - 30 phút (không quá 150 mg) nếu cần tiếp tục truyền 1,5 mg/kg/giờ rồi hạ xuống 100 - 250 microgam/kg/giờ cho tới khi kiểm soát được loạn nhịp, tối đa không quá 600 mg/24 giờ đầu. Chuyển sang uống như trên.

Tương tác thuốc
Các chất tăng độ acid nước tiểu có thể làm tăng thải trừ, và các chất tăng độ kiềm nước tiểu có thể làm giảm thải trừ flecainid; có thể cần phải hiệu chỉnh liều flecainid.
Dùng đồng thời những thuốc chống loạn nhịp khác với flecainid có thể gây tác dụng hiệp đồng trên tim; nhịp nhanh thất/rung thất không hồi phục đã xảy ra ở người có nhịp nhanh thất có huyết áp thấp.
Dùng đồng thời amiodaron gây tăng nồng độ flecainid trong huyết tương; phải giảm 50% liều flecainid và theo dõi cẩn thận nồng độ flecainid trong huyết tương.
Quinin ức chế chuyển hóa của flecainid làm giảm thải trừ và kéo dài nửa đời thải trừ.
Dùng đồng thời các thuốc chẹn beta với flecainid có thể gây tác dụng hiệp đồng giảm sức co cơ; ngoài ra, dùng đồng thời propranolol làm tăng nồng độ cả hai thuốc trong huyết tương.
Dùng đồng thời digoxin với flecainid gây tăng nhất thời nồng độ digoxin trong huyết tương; không thấy có tác dụng không mong muốn.
Sữa làm giảm hấp thu flecainid.
Cimetidin làm tăng sinh khả dụng của flecainid.

Độ ổn định và bảo quản
Viên nén và thuốc tiêm flecainid được bảo quản trong lọ kín ở 15 - 30 °C và tránh ánh sáng. Không làm đông lạnh.

Quá liều và xử trí
Biểu hiện quá liều: Tăng các khoảng PR, QRS, và QT và biên độ sóng T; giảm tần số tim và sức co cơ tim; rối loạn dẫn truyền; hạ huyết áp; và chết do suy hô hấp hoặc suy tim.
Điều trị: Thường là điều trị triệu chứng và hồi sức. Làm sạch dạ dày ngay bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày. Dùng than hoạt có thể có thêm tác dụng ngăn cản hấp thu flecainid. Điều trị hồi sức gồm tiêm tĩnh mạch thuốc tăng sức co cơ tim, hoặc kích thích tim (ví dụ, dopamin, dobutamin, isoproterenol), hỗ trợ tuần hoàn, hô hấp nhân tạo bằng máy, và đặt máy tạo nhịp tim qua tĩnh mạch. Vì flecainid có nửa đời thải trừ dài, cần điều trị quá liều trong thời gian dài.
Thẩm tách máu không phải là cách hữu hiệu để loại flecainid ra khỏi cơ thể. Đào thải flecainid sẽ chậm hơn nếu nước tiểu rất kiềm (pH bằng hoặc trên 8), vì vậy về lý thuyết, acid hóa nước tiểu để thúc đẩy đào thải thuốc có thể có hiệu quả trong những trường hợp quá liều có nước tiểu rất kiềm. Không có bằng chứng là acid hóa nước tiểu có pH bình thường làm tăng đào thải thuốc.

FLUCLOXACILIN

Tên chung quốc tế: Flucloxacillin.

Mã ATC: J01CF05.

Loại thuốc: Kháng sinh bán tổng hợp isoxazolyl penicilin chống tụ cầu khuẩn.

Dạng thuốc và hàm lượng
Flucloxacilin dùng uống và tiêm, dưới dạng muối natri và magnesi, liều lượng được tính theo flucloxacilin base khan; 1 g flucloxacilin base khan tương ứng với 11,8 g flucloxacilin magnesi hoặc 1,09 g flucloxacilin natri.
Viên nang: 250 mg và 500 mg dưới dạng muối natri.
Hỗn dịch uống và sirô: 125 mg/5 ml (100 ml), 250 mg/5 ml (100 ml) (dưới dạng muối natri pha với nước).
Thuốc tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp: 250 mg và 500 mg (dưới dạng muối natri).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Flucloxacilin là một isoxazolyl penicilin kháng penicilinase do tụ cầu khuẩn tiết ra. Thuốc bền với acid trong dạ dày, nên được dùng dưới dạng uống hoặc tiêm để điều trị các bệnh nhiễm tụ cầu khuẩn. Tuy nhiên, tụ cầu khuẩn kháng methicilin cũng kháng cả flucloxacilin.
Flucloxacilin diệt khuẩn theo cơ chế giống như benzylpenicilin, nhưng kháng với penicilinase của tụ khuẩn cầu. Vì vậy, thuốc có tác dụng với các chủng tụ cầu có hoặc không sinh ra penicilinase, ở nồng độ tối thiểu ức chế trong khoảng 0,25 đến 0,5 microgam/ml.
Tác dụng của flucloxacilin đối với Streptococci như *Streptococcus pneumonia*e và *Str. pyogenes* kém hơn so với benzylpenicilin, nhưng cũng đủ để diệt những vi khuẩn này, khi chúng cùng có mặt với tụ cầu khuẩn kháng penicilin. Flucloxacilin hầu như không có tác dụng đối với *Enterococcus faecalis*.
Tụ cầu khuẩn kháng flucloxacilin và các penicilin kháng penicilinase khác tương tự như meticilin. Các tụ cầu khuẩn kháng thuốc là do xuất hiện một protein gắn penicilin bị thay đổi và không phụ thuộc vào sản sinh ra penicilinase. Có sự kháng chéo giữa flucloxacilin với các penicilin khác, gồm các penicilin đã kháng penicilinase như cloxacilin, dicloxacilin, nafcilin, oxacilin và các

cephalosporin. Tụ cầu khuẩn đã kháng meticilin cũng kháng với một số kháng sinh khác gồm có aminoglycosid, cloramphenicol, ciprofloxacin, clindamycin, erythromycin và tetracyclin. Hiện nay, *Staphylococcus aureus* kháng meticilin (MRSA) đã được ghi nhận và nhiễm khuẩn này đang là một vấn đề trong rất nhiều bệnh viện.

Dược động học

Flucloxacilin được hấp thu qua đường tiêu hóa tốt hơn cloxacilin, nhưng thức ăn trong dạ dày làm giảm sự hấp thu của thuốc. Sau khi uống lúc đói một liều từ 250 mg đến 1 g, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương sau 1 giờ đạt 5 - 15 microgam/ml. Sau khi tiêm bắp, nồng độ trong máu cũng đạt tương tự, nhưng nồng độ đỉnh sớm hơn, ở khoảng 30 phút. Tăng liều lên gấp đôi có thể làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương lên gấp đôi. Khoảng 95% flucloxacilin trong hệ thống tuần hoàn gắn với protein huyết tương. Flucloxacilin có nửa đời huyết tương khoảng 1 giờ. Đối với trẻ sơ sinh nửa đời của thuốc kéo dài hơn.

Flucloxacilin phân bố trong các mô và dịch cơ thể tương tự như cloxacilin. Thuốc được phân bố rộng khắp các mô, qua nhau thai, bài tiết vào sữa mẹ, nhưng ít khuếch tán vào dịch não tủy, trừ khi màng não bị viêm. Có thể đạt được nồng độ điều trị trong dịch màng phổi, hoạt dịch và xương. Flucloxacilin chuyển hóa ở mức độ hạn chế, thuốc ở dạng không biến đổi và các sản phẩm chuyển hóa được thải chủ yếu qua nước tiểu. Khoảng 66% liều uống và 76% liều tiêm bắp được thải ra nước tiểu trong vòng 8 giờ; chỉ một lượng nhỏ đào thải qua mật. Nồng độ flucloxacilin trong huyết tương sẽ tăng nếu dùng cùng với probenecid.

Flucloxacilin không được đào thải bởi thẩm phân máu và thẩm phân màng bụng**.**

Chỉ định

Flucloxacilin được dùng chủ yếu để điều trị nhiễm khuẩn do tụ cầu khuẩn kháng benzylpenicilin, bao gồm nhiễm khuẩn xương khớp, viêm màng trong tim, viêm phổi, viêm tai ngoài ở trẻ em, viêm lở chốc ở trẻ, viêm mô tế bào, viêm xương tủy, viêm màng não do tụ cầu, viêm nội tâm mạc do tụ cầu, nhiễm khuẩn da (kể cả nhiễm khuẩn mô mềm), hội chứng sốc nhiễm độc và dự phòng nhiễm khuẩn ngoại khoa.

Chống chỉ định

Dị ứng với các penicilin hay bất cứ thành phần nào của thuốc.

Viêm gan và vàng da ứ mật.

Không an toàn với người có rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Thận trọng

Rất thận trọng và theo dõi đặc biệt khi dùng cho người đã có tiền sử dị ứng và quá mẫn cảm với penicilin và các kháng sinh nhóm beta-lactam.

Việc điều trị bằng kháng sinh có thể làm biến đổi hệ vi khuẩn thông thường, và có thể dẫn đến bội nhiễm các vi khuẩn kháng penicilin, đặc biệt khi dùng kéo dài.

Có thể dùng các test quá mẫn để xác định người dễ có những phản ứng dị ứng nặng với penicilin. Các test da được dùng để ước lượng những nguy cơ phổ biến. Tuy nhiên, kết quả test da không thật tin cậy.

Việc dùng flucloxacilin cho người bệnh mắc chứng rối loạn porphyrin cấp được coi là không an toàn, mặc dù mâu thuẫn với bằng chứng thực nghiệm về sự tạo porphyrin.

Giảm liều với người bệnh suy thận.

Đặc biệt theo dõi khi dùng liều cao, nhất là với người suy thận, vì dễ có khả năng nhiễm độc thần kinh.

Không nên tiếp xúc nhiều lần và trực tiếp với flucloxacilin, vì có thể gây mẫn cảm da.

Có nguy cơ bị bệnh vàng da nhân não trong trẻ sơ sinh bị vàng da khi dùng thuốc đường tiêm liều cao.

Vàng da ứ mật và viêm gan có thể gặp khi điều trị với flucloxacin và có thể xảy ra sau 2 tháng dừng thuốc. Người cao tuổi và dùng thuốc trên 2 tuần có nhiều nguy cơ. Do vậy, flucloxacin không nên cho dùng ở người bệnh có tiền sử rối loạn chức năng gan liên quan đến flucloxacilin. Thuốc cần sử dụng thận trọng ở người bệnh bị suy gan.

Thời kỳ mang thai

Chưa có tài liệu nói đến tác dụng tới thai nhi của flucloxacilin. Cần sử dụng thận trọng với người bệnh mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng rất nhỏ thuốc vào trong sữa. Chưa biết về tác dụng độc của thuốc này đối với trẻ em trong thời kỳ bú mẹ, nhưng chú ý sự quá mẫn đối với trẻ nhỏ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp nhất là tác dụng trên đường tiêu hóa, phản ứng dạ dày - ruột xảy ra ở khoảng 5% người bệnh sử dụng flucloxacilin. Các tác dụng mẫn cảm bao gồm: Mày đay, sốt, đau khớp, ngứa, sốc mẫn cảm, viêm thận kẽ, thiếu máu tan huyết, chứng giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu bất thường, ỉa chảy, viêm đại tràng màng giả. Nhiễm độc thần kinh (hiếm gặp) như co giật (đặc biệt khi dùng liều cao hoặc suy thận nặng).

Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu bị phản ứng phản vệ, cần điều trị bằng adrenalin. Phải theo dõi người bệnh liên tục và phải sẵn sàng có adrenalin, corticosteroid, oxy và các trang bị hồi sức.

Phải theo dõi số lượng bạch cầu, làm test theo dõi chức năng gan trong thời gian điều trị lâu dài với liều cao flucloxacilin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Flucloxacilin có thể uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm truyền tĩnh mạch không liên tục.

Uống: Uống trước bữa ăn ít nhất 30 phút do thức ăn trong dạ dày làm giảm hấp thu thuốc.

Hỗn dịch thuốc phải lắc kỹ trước khi dùng.

Thuốc tiêm tĩnh mạch: Tiêm chậm trong 3 - 4 phút hoặc tiêm truyền tĩnh mạch không liên tục trong 30 - 60 phút. Với tiêm truyền không liên tục: Pha loãng dung dịch hoàn nguyên trong dung dịch tiêm glucose 5% hoặc dung dịch tiêm natri clorid 0,9%.

Liều dùng:

Người lớn:

Dạng uống: Liều thường dùng: Mỗi lần 250 mg, 4 lần/ngày.

Tiêm bắp: 250 - 500 mg, 4 lần/ngày.

Tiêm tĩnh mạch: 250 mg - 1 g, 4 lần/ngày, tiêm chậm trong vòng 3 - 4 phút hoặc tiêm truyền.

Nếu nhiễm khuẩn nặng, có thể tăng gấp đôi các liều thường dùng.

Một số bệnh cụ thể khuyến cáo như sau:

Bệnh viêm tủy xương: Có thể cho dùng tới 8 g/ngày, chia làm 3 - 4 lần.

Bệnh viêm màng trong tim: Có thể cho dùng tới 8 g/ngày, chia làm 4 lần, cho người bệnh có cân nặng tới 85 kg và 12 g/ngày, chia làm 6 lần cho người bệnh có trên 85 kg.

Dự phòng phẫu thuật: Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch 1 - 2 g cho tới 30 phút trước khi làm thủ thuật; có thể cho thêm 4 liều, mỗi liều 500 mg cách nhau 6 giờ, uống hoặc tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch, đối với các thủ thuật có nguy cơ cao.

Giảm liều đối với người bệnh suy thận nặng.

Flucloxacin có thể cho dùng theo đường khác kết hợp với điều trị toàn thân:

Tiêm trong khớp: 250 - 500 mg/ngày. Hòa tan flucloxacilin (nếu cần) trong dung dịch tiêm lidocain hydroclorid 0,5%.
Tiêm trong màng phổi: 250 mg/ngày.
Hít qua phun sương: 125 - 250 mg flucloxacilin bột, hòa tan trong 3 ml nước vô khuẩn, hít qua miệng, 4 lần mỗi ngày.
Trẻ em:
Flucloxacin được dùng cho trẻ sơ sinh và trẻ em để điều trị các nhiễm khuẩn gây bởi các vi khuẩn nhạy cảm. Liều khuyến cáo điều trị một số bệnh cụ thể như sau:
Viêm tai ngoài, viêm phổi, chốc lở, viêm mô tế bào do tụ cầu sản sinh ra beta-lactamase:
Uống:
Trẻ sơ sinh dưới 7 ngày tuổi: 25 mg/kg, 2 lần/ngày.
Trẻ sơ sinh 7 - 21 ngày tuổi: 25 mg/kg, 3 lần/ngày.
Trẻ sơ sinh 21 - 28 ngày tuổi: 25 mg/kg, 4 lần/ngày.
Trẻ 1 tháng tuổi - 2 tuổi: 62,5 - 125 mg, 4 lần/ngày.
Trẻ 2 - 10 tuổi: 125 - 250 mg, 4 lần/ngày.
Trẻ em 10 - 18 tuổi: 250 - 500 mg, 4 lần/ngày.
Tiêm bắp:
Trẻ từ 1 tháng - 18 tuổi: 12,5 - 25 mg/kg, cách 6 giờ/lần (tối đa 500 mg, cách 6 giờ/lần).
Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm truyền:
Trẻ sơ sinh < 7 ngày tuổi: 25 mg/kg, 2 lần/ngày, có thể tăng liều gấp đôi nếu nhiễm khuẩn nặng.
Trẻ sơ sinh 7 - 21 ngày tuổi: 25 mg/kg, 3 lần/ngày, có thể tăng liều gấp đôi nếu nhiễm khuẩn nặng.
Trẻ sơ sinh 21 - 28 ngày tuổi: 25 mg/kg, 4 lần/ngày.
Trẻ từ 1 tháng - 18 tuổi: 12,5 - 25 mg/kg, cách 6 giờ/lần (tối đa 1 g, cách 6 giờ/lần), có thể tăng liều gấp đôi nếu nhiễm khuẩn nặng.
Viêm xương tủy, áp xe não, viêm màng não do tụ cầu khuẩn:
Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm truyền:
Trẻ sơ sinh dưới 7 ngày tuổi: 50 - 100 mg/kg, 2 lần/ngày, cách nhau 12 giờ/lần.
Trẻ sơ sinh 7 - 21 ngày tuổi : 50 - 100 mg/kg, 3 lần/ngày, cách nhau 8 giờ/lần.
Trẻ sơ sinh 21 - 28 ngày tuổi: 50 - 100 mg/kg, 4 lần/ngày, cách nhau 6 giờ/lần.
Trẻ từ 1 tháng - 18 tuổi: 50 mg/kg (tối đa 2 g), cách 6 giờ/lần.
Viêm màng trong tim: Tiêm tĩnh mạnh chậm hoặc truyền tĩnh mạch, trẻ em từ 1 tháng - 18 tuổi: 50 mg/kg (tối đa 2 g), cách 6 giờ/lần.
Phòng nhiễm tụ cầu khuẩn phổi trong bệnh nhày nhớt: Phòng tiên phát, trẻ sơ sinh: Uống 125 mg, cách 12 giờ/lần; trẻ 1 tháng - 3 tuổi: Uống 125 mg, cách 12 giờ/lần. Dự phòng thứ phát: Trẻ từ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: 50 mg/kg (tối đa 1 g), cách 12 giờ/lần.
Nhiễm tụ cầu phổi trong bệnh nhày nhớt (xơ nang tuyến tụy):
Uống: 1 tháng tuổi - 18 tuổi: 25 mg/kg (tối đa 1 g), 4 lần/ngày; tổng liều hàng ngày có thể chia uống làm 3 lần (8 giờ/lần).
Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch: 1 tháng tuổi - 18 tháng tuổi: 50 mg/kg (tối đa 2 g), cách 6 giờ/lần.
Trẻ em suy thận nặng (Cl_{cr} < 10 ml/phút): Dùng liều bình thường không quá 3 lần/ngày.
Nếu nhiễm khuẩn nặng, liều dùng có thể tăng gấp đôi.
Chú ý: Flucloxacilin thường dùng phối hợp với các kháng sinh khác, bao gồm ampicilin để có một phổ tác dụng rộng hơn.
Nếu dùng phối hợp với một aminoglycosid, thì không được trộn lẫn với nhau.

Tương tác thuốc
Tương tác với các thuốc xảy ra đối với flucloxacilin giống như benzylpenicilin.
Giống như ampicilin, flucloxacilin làm giảm hiệu lực của oestrogen trong thuốc tránh thai.
Nếu dùng chung flucloxacilin với dẫn chất coumarin chống đông máu như warfarin, sẽ làm giảm tính chất chống đông, do vậy phải tăng liều của thuốc chống đông warfarin.

Độ ổn định và bảo quản
Flucloxacilin natri được bảo quản bao bì kín, ở nhiệt độ không quá 25 °C.
Flucloxacilin magnesi phải được bảo quản trong đồ đựng kín, tránh ẩm và không quá 25 °C.

Tương kỵ
Tương tự như các penicilin khác, flucloxacilin tương kỵ với các aminoglycosid. Tương kỵ cũng đã được báo cáo với nhiều thuốc kháng khuẩn khác như ciprofloxacin, erythromycin lactobionat và ofloxacin; các thuốc điều trị tim mạch như amiodaron, atropin sulfat, dobutamin hydroclorid và verapamil hydroclorid; các thuốc khác bao gồm: Buprenorphin, calci gluconat, clopromazin hydroclorid, diazepam, metoclopramid hydroclorid, morphin sulfat, papaverin, pethidin hydroclorid, proclorperazin edisilat, promethazin hydroclorid.
Flucloxacilin không nên trộn lẫn với chế phẩm máu hoặc các chất lỏng có protein hoặc với nhũ tương lipid tiêm truyền khác.

Quá liều và xử trí
Xem mục hướng dẫn cách xử trí ADR.

Tên thương mại
Genaflox.

FLUCONAZOL

Tên chung quốc tế: Fluconazole.

Mã ATC: D01AC15; J02AC01.

Loại thuốc: Chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dạng uống: Viên nén, viên nang 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg; lọ 350 mg, 1 400 mg bột tinh thể để pha 35 ml hỗn dịch; hỗn dịch uống: 50 mg/5 ml, 200 mg/5 ml.
Dạng tiêm (chỉ dùng để truyền tĩnh mạch): Lọ 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml trong dung dịch dextrose 5%, lọ 50 mg/25 ml, 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml trong dung dịch natri clorid 0,9%.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Fluconazol là thuốc đầu tiên của nhóm thuốc tổng hợp triazol chống nấm mới.
Fluconazol có tác dụng chống nấm do làm biến đổi màng tế bào, làm tăng tính thấm màng tế bào, làm thoát các yếu tố thiết yếu (ví dụ amino acid, kali) và làm giảm nhập các phân tử tiền chất (ví dụ purin và pyrimidin tiền chất của DNA). Fluconazol tác động bằng cách ức chế cytochrom P_{450} 14-alpha-demethylase, ngăn chặn tổng hợp ergosterol là sterol chủ yếu ở màng tế bào nấm.
Fluconazol và các triazol chống nấm khác (như itraconazol) có ái lực mạnh với enzym P_{450} của nấm và chỉ có ái lực yếu với enzym P_{450} của động vật có vú (tuy nhiên cũng đủ để gây ra nhiều tương tác thuốc) và cũng là những thuốc ức chế đặc hiệu các hệ thống cytochom P_{450} của nấm hơn nhiều dẫn chất imidazol khác (như ketoconazol). Thuốc cũng không có tác dụng trên sự tổng hợp cholesterol trong dịch đồng thể mô gan của động vật có vú.
Phổ kháng nấm:
Fluconazol có tác dụng trên *Blastomyces dermatitidis, Candida* spp., *Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Epider-*

mophyton spp., *Histoplasma capsulatum, Microsporum* spp. và *Trichophyton* spp..

In vitro, fluconazol không có tác dụng trên *Malassezia pachydermatis* và nói chung không có tác dụng trên *Aspergillus*; *Scopulariopsis* (bao gồm *S. acremonium* và *S. brevicaulis*) thường kháng fluconazol.

Fluconazol không có tác dụng kháng khuẩn.

Kháng thuốc đã phát triển trong một vài chủng *Candida*. Các chủng *Candida albicans* kháng ketoconazol cũng kháng chéo với fluconazol.

Dược động học

Fluconazol được hấp thu tốt qua đường uống và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Khả dụng sinh học theo đường uống bằng hoặc hơn 90% so với đường tiêm tĩnh mạch. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 1 - 2 giờ, nồng độ ổn định đạt được trong vòng 5 - 10 ngày. Không giống như một vài thuốc chống nấm imidazol khác (ví dụ như ketoconazol), hấp thu fluconazol không chịu ảnh hưởng của pH dịch vị.

Thuốc phân bố rộng rãi trong các mô và dịch cơ thể. Nồng độ thuốc trong nước tiểu và da cao gấp khoảng 10 lần so với nồng độ trong huyết tương; Nồng độ trong sữa mẹ, dịch khớp, nước bọt, đờm, dịch âm đạo và dịch màng bụng tương tự nồng độ trong huyết tương. Nồng độ trong dịch não tủy đạt từ 50% đến 90% nồng độ trong huyết tương ngay cả khi màng não không bị viêm. Tỉ lệ gắn với protein khoảng 12%. Thuốc thải trừ qua nước tiểu ở dạng nguyên thể với tỉ lệ 80% hoặc cao hơn. Nửa đời khoảng 30 giờ (dao động trong khoảng 20 - 50 giờ), và tăng ở người bệnh suy thận. Thuốc cũng được loại bằng thẩm phân.

Chỉ định

Fluconazol được chỉ định trong điều trị các bệnh nấm *Candida* ở miệng - họng, thực quản, âm hộ - âm đạo và các bệnh nhiễm nấm *Candida* toàn thân nghiêm trọng khác (như nhiễm *Candida* đường niệu, màng bụng, máu, phổi và nhiễm *Candida* phát tán). Thuốc cũng được dùng để chữa viêm màng não do *Cryptococcus neoformans*, các bệnh nấm do *Blastomyces, Coccidioides immitis* và *Histoplasma,* một số bệnh nấm da (nấm da đầu, thân, đùi, chân…) gây ra bởi *Epidermophyton, Microsporum, Trichophyton.*

Nói chung fluconazol được dành cho người bệnh không dung nạp các thuốc trị nấm thông thường hoặc khi các thuốc này không có tác dụng. Vì fluconazol được người bệnh dung nạp tương đối tốt lại có thể dùng theo đường uống nên thuốc rất thuận lợi cho những người bệnh cần trị nấm lâu dài.

Fluconazol cũng dùng để dự phòng nhiễm nấm *Candida* cho bệnh nhân ghép tạng (ghép tủy, ghép gan…), bệnh nhân ung thư. Ngoài ra thuốc còn được dùng để phòng các bệnh nhiễm nấm trầm trọng (như nhiễm nấm *Candida, Cryptococcus, Histoplasma*, *Coccidioides immitis*) ở người bệnh nhiễm HIV.

Chống chỉ định

Quá mẫn với fluconazol hoặc với bất kỳ một tá dược nào trong thành phần của thuốc.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Thận trọng

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân bị suy chức năng thận hoặc gan.

Nên dừng điều trị fluconazol nếu bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng cho thấy bệnh gan tiến triển. Nếu có bất thường về xét nghiệm chức năng gan xảy ra trong khi dùng fluconazol, cần theo dõi tình trạng tổn thương gan nặng lên trên bệnh nhân. Dùng fluconazol có thể gây ra phát triển quá mức các chủng *Candida* không nhạy cảm (ngoài *C. albicans*), bao gồm *C. krusei*, bệnh nhân cần dùng thuốc chống nấm khác thay thế.

Vì đã gặp kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh trên bệnh nhân dùng fluconazol, cần thận trọng trên bệnh nhân tiềm ẩn tình trạng tiền loạn nhịp.

Đã có báo cáo về một số hiếm các trường hợp viêm da tróc vảy có nguy cơ đe dọa tính mạng khi dùng fluconazol trên bệnh nhân nặng. Với các bệnh nhân có tổn thương hệ miễn dịch (ví dụ bệnh nhân nhiễm HIV), nếu xuất hiện ban da trong khi điều trị bằng fluconazol, cần giám sát chặt chẽ và ngừng thuốc khi tổn thương có biểu hiện tiến triển.

Thời kỳ mang thai

Đến nay còn chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát chặt chẽ về việc dùng fluconazol cho người mang thai. Nhưng cũng đã có thông báo về dị dạng bẩm sinh tại nhiều bộ phận ở trẻ có mẹ dùng fluconazol liều cao (400 - 800 mg mỗi ngày) để điều trị nấm do *Coccidioides immitis* trong 3 tháng đầu thai kỳ. Liên quan giữa dùng fluconazol và các tác dụng này còn chưa rõ. Do đó chỉ nên dùng fluconazol cho người mang thai khi ích lợi điều trị lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Fluconazol tiết vào sữa ở nồng độ tương tự như trong huyết tương, do đó người đang cho con bú không nên dùng thuốc này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Xảy ra ở khoảng 5 - 30% người bệnh đã dùng fluconazol 7 ngày hoặc lâu hơn. Tỉ lệ phải ngừng thuốc là 1 - 2,8%. Với phụ nữ dùng một liều duy nhất để trị nấm *Candida* âm hộ - âm đạo thì tác dụng không mong muốn gặp trong khoảng 26 đến 31%. Ngoài ra người ta cũng thấy rằng tất cả các ADR thường xảy ra ở người bệnh bị nhiễm HIV với tỉ lệ cao hơn (21%) so với người bệnh không bị nhiễm (13%), mặc dù tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cần dừng thuốc tương tự giữa hai nhóm. Tuy nhiên rất khó khăn trong đánh giá và xác định liên quan giữa fluconazol với ADR vì thuốc đã được dùng cho nhiều người bệnh bị các bệnh cơ bản nặng đã sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt (khoảng 2% người bệnh).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy (khoảng 1,5 - 8,5% người bệnh).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Gan: Tăng nhẹ nhất thời transaminase và bilirubin huyết thanh (từ 1,5 - 3 lần giới hạn trên của bình thường).

Da: Nổi ban, ngứa.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Gan: Tăng cao nồng độ transaminase trong huyết thanh (8 lần hoặc nhiều hơn giới hạn trên của bình thường) và phải ngừng thuốc.

Da: Da bị tróc vảy (chủ yếu ở người bệnh AIDS và ung thư), hội chứng Stevens-Johnson.

Khác: Sốt, phù, tràn dịch màng phổi, đái ít, hạ huyết áp, hạ kali huyết, phản vệ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc được dùng theo đường uống hoặc truyền tĩnh mạch. Do hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn ở đường tiêu hóa nên liều uống thuốc hàng ngày cũng bằng liều truyền tĩnh mạch. Nói chung chỉ truyền tĩnh mạch fluconazol cho người bệnh không dung nạp hoặc không thể dùng thuốc bằng đường uống.

Chỉ truyền tĩnh mạch fluconazol một lần/ngày, với tốc độ truyền không quá 200 mg/giờ.

Thời điểm uống fluconazol không liên quan đến bữa ăn.

Liều dùng và thời gian điều trị tùy thuộc vào dạng và mức độ bệnh, loại nấm gây bệnh, chức năng thận và đáp ứng của người bệnh với thuốc. Điều trị phải liên tục cho đến khi biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm chứng tỏ bệnh đã khỏi hẳn; điều trị không đủ thời gian có thể làm cho bệnh tái phát. Điều trị duy trì thường cần thiết để phòng ngừa bệnh tái phát ở người bệnh AIDS và viêm màng não do *Cryptococcus*, hoặc bệnh nấm *Candida* miệng - hầu tái phát.

Liều dùng:

Liều cho người lớn: Nấm Candida:

Miệng - hầu: Uống 50 mg, 1 lần/ngày trong 7 đến 14 ngày hoặc dùng liều cao: Ngày đầu 200 mg, uống 1 lần; những ngày sau: 100 mg/ngày, uống 1 lần, trong thời gian ít nhất 2 tuần.

Thực quản: Giống như liều ở trên, trong ít nhất 3 tuần và thêm ít nhất 2 tuần nữa sau khi hết triệu chứng.

Nấm toàn thân: Ngày đầu: 400 mg, uống 1 lần. Những ngày sau: 200 mg/lần/ngày, trong thời gian ít nhất 4 tuần và ít nhất 2 tuần nữa sau khi hết triệu chứng.

Một số người bệnh bị nấm *Candida* đường niệu và màng bụng có thể dùng liều 50 - 200 mg/ngày.

Âm hộ - âm đạo: Uống một liều duy nhất 150 mg.

Nấm da:

Uống 50 mg, 1 lần/ngày, kéo dài đến 6 tuần.

Viêm màng não do Cryptococcus:

Ngày đầu: 400 mg, uống 1 lần. Những ngày sau: 200 - 400 mg/lần/ngày. Điều trị ít nhất 10 - 12 tuần sau khi cấy dịch não tủy cho kết quả âm tính.

Dự phòng nhiễm nấm:

Để phòng ngừa nấm *Candida* ở bệnh nhân ghép tủy hoặc bệnh nhân ung thư, liều fluconazol khuyên dùng là 400 mg/lần/ngày. Với người bệnh được tiên đoán sẽ giảm bạch cầu hạt trầm trọng (lượng bạch cầu trung tính ít hơn 500/mm^3), phải bắt đầu uống fluconazol dự phòng vài ngày trước khi giảm bạch cầu trung tính và tiếp tục uống 7 ngày nữa sau khi lượng bạch cầu trung tính đã vượt quá 1 000/mm^3.

Để dự phòng nhiễm nấm trên bệnh nhân có tổn thương hệ miễn dịch, liều fluconazol là 50 - 400 mg/ngày đường uống hoặc truyền tĩnh mạch.

Liều cho trẻ em:

Trẻ sơ sinh:

2 tuần đầu sau khi sinh: 3 - 6 mg/kg/lần; cách 72 giờ/lần.

2 - 4 tuần sau khi sinh: 3 - 6 mg/kg/lần; cách 48 giờ/lần.

Trẻ em:

Dự phòng: 3 mg/kg/ngày trong nhiễm nấm bề mặt và 6 - 12 mg/kg/ngày trong nhiễm nấm toàn thân. Điều trị: 6 mg/kg/ngày. Trong các trường hợp bệnh dai dẳng có thể cần tới 12 mg/kg/24 giờ, chia làm 2 lần. Không được dùng quá 600 mg mỗi ngày.

Liều cho người suy thận:

Người lớn suy chức năng thận phải điều chỉnh liều như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Tỷ lệ % liều khuyên dùng
> 50	100
< 50 và không kèm thẩm tách máu	50
Người bệnh thẩm tách máu	100 sau mỗi lần thẩm tách

Nên cho dùng fluconazol sau khi tiến hành thẩm phân máu xong vì mỗi lần thẩm phân kéo dài 3 giờ sẽ làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương khoảng 50%.

Không cần điều chỉnh liều trong liệu pháp dùng một liều duy nhất để trị bệnh nấm âm hộ - âm đạo.

Tương tác thuốc

Rifabutin và rifampicin: Dùng đồng thời fluconazol (200 mg/ngày) và rifabutin (300 mg/ngày) cho người bệnh nhiễm HIV sẽ làm tăng nồng độ trong huyết tương và diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian (AUC) của rifabutin và chất chuyển hóa chính. Tác dụng này có thể do ức chế enzym cytochrom P_{450} cần thiết cho chuyển hóa rifabutin. Dùng đồng thời fluconazol và rifampicin có thể ảnh hưởng đến dược động học của cả 2 thuốc. Dùng một liều đơn 200 mg fluconazol ở người lớn khỏe mạnh đang dùng rifampicin (600 mg/ngày) sẽ làm giảm gần 25% AUC và 20% nửa đời fluconazol trong huyết tương. Tầm quan trọng lâm sàng của tương tác dược động học giữa fluconazol và rifampicin còn chưa được sáng tỏ, tuy nhiên người ta cho rằng tương tác này có thể góp phần làm tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* trong một số ít người bệnh dùng fluconazol đồng thời với rifampicin. Cũng có một vài bằng chứng cho thấy dùng đồng thời fluconazol và rifampicin sẽ làm tăng nồng độ rifampicin trong huyết tương so với khi dùng rifampicin đơn độc.

Zidovudin: Dùng đồng thời với zidovudin, fluconazol làm thay đổi chuyển hóa và thanh thải của zidovudin. Fluconazol có thể làm tăng AUC (74%), nồng độ đỉnh huyết tương (84%) và nửa đời thải trừ cuối (128%) của zidovudin ở người bệnh nhiễm HIV. Mặc dù ý nghĩa lâm sàng của tương tác này chưa rõ, bệnh nhân dùng đồng thời hai thuốc này cần được giám sát chặt chẽ các tác dụng không mong muốn của zidovudin.

Chất chống đông máu nhóm coumarin: Do thời gian prothrombin tăng khi người bệnh dùng fluconazol đồng thời với thuốc chống đông nhóm coumarin (như warfarin), nên thời gian prothrombin phải được theo dõi cẩn thận khi dùng đồng thời hai thuốc này.

Ciclosporin: Dùng đồng thời fluconazol và ciclosporin có thể làm tăng nồng độ ciclosporin trong huyết tương, đặc biệt ở người ghép thận. Cần theo dõi cẩn thận creatinin huyết thanh và nồng độ ciclosporin trong huyết tương ở người bệnh đang cùng điều trị bằng fluconazol và liều dùng ciclosporin phải điều chỉnh cho thích hợp.

Astemizol: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ astemizol trong huyết tương, có thể gây ra các tai biến tim mạch nguy hiểm (như loạn nhịp, ngừng tim, đánh trống ngực, ngất và tử vong) khi dùng thuốc đồng thời với astemizol. (Tuy nhiên, astemizol hiện nay không còn được lưu hành trên thị trường).

Cisaprid: Dùng đồng thời fluconazol và cisaprid có thể làm tăng nồng độ cisaprid trong huyết tương, có thể gây tác dụng phụ nguy hiểm trên tim (bao gồm cả xoắn đỉnh). Chống chỉ định phối hợp hai thuốc này.

Phenytoin: Dùng đồng thời fluconazol và phenytoin sẽ gây tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương (128%) và tăng AUC (75%) của phenytoin dẫn đến ngộ độc phenytoin, còn dược động học của fluconazol không bị ảnh hưởng. Phải hết sức thận trọng khi dùng đồng thời phenytoin và fluconazol.

Các thuốc chống đái tháo đường nhóm sulfonylurê: Dùng fluconazol ở người bệnh đang điều trị bằng tolbutamid, glyburid hoặc glipizid sẽ gây tăng nồng độ trong huyết tương và giảm chuyển hóa các thuốc chống đái tháo đường.

Nếu dùng đồng thời fluconazol với tolbutamid, glyburid, glipizid hoặc bất cứ một thuốc uống chống đái tháo đường loại sulfonylurea nào khác, phải theo dõi cẩn thận nồng độ glucose trong máu và phải điều chỉnh liều dùng của thuốc điều trị đái tháo đường khi cần.

Theophylin: Fluconazol làm tăng nồng độ theophylin trong huyết thanh xấp xỉ 13% và dẫn đến ngộ độc. Do đó phải theo dõi nồng

độ theophylin và dùng hết sức thận trọng để tránh liều gây độc của theophylin.

Các thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương: Fluconazol có thể ức chế chuyển hóa và làm tăng nồng độ của amitriptylin, gây biểu hiện độc tính trên thần kinh trung ương ở một số bệnh nhân, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời hai thuốc này. Fluconazol cũng có thể ức chế chuyển hóa và làm tăng nồng độ của carbamazepin, tăng độc tính, phải theo dõi nồng độ carbamazepin trên các bệnh nhân dùng đồng thời với fluconazol.

Fluconazol làm tăng nồng độ của midazolam và làm tăng tác dụng trên tâm thần vận động của dẫn xuất benzodiazepin, cần giám sát chặt chẽ và hiệu chỉnh liều midazolam nếu thấy biểu hiện tăng tác dụng an thần trên bệnh nhân.

Tương kỵ

Không được pha trộn fluconazol với các thuốc khác để truyền tĩnh mạch.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén fluconazol trong các đồ đựng kín và giữ ở nhiệt độ thích hợp từ 15 ºC đến 30 ºC. Bảo quản bột fluconazol để pha hỗn dịch uống ở nhiệt độ dưới 30 ºC. Sau khi pha chế, không cần giữ các hỗn dịch ở tủ lạnh và tránh làm đông băng. Hỗn dịch này bền vững trong 14 ngày, khi giữ ở nhiệt độ từ 5 ºC đến 30 ºC; quá thời gian này thuốc phải loại bỏ không được dùng.

Bảo quản fluconazol truyền tĩnh mạch trong các chai thủy tinh hoặc chai nhựa kín ở nhiệt độ 15 - 30 ºC và ổn định trong 24 tháng (chai thủy tinh) hoặc 18 tháng (chai nhựa) sau ngày xuất xưởng.

Quá liều và xử trí

Nếu chẩn đoán lâm sàng có biểu hiện quá liều thì phải đưa người bệnh đến bệnh viện và giám sát cẩn thận ít nhất 24 giờ, phải theo dõi các dấu hiệu lâm sàng, nồng độ kali huyết và làm các xét nghiệm về gan, thận.

Nếu có bằng chứng tổn thương gan hoặc thận, người bệnh phải nằm viện cho đến khi không còn nguy hiểm có thể xảy ra cho các bộ phận này. Trong 8 giờ đầu sau khi dùng thuốc nếu không có biểu hiện quá liều hoặc dấu hiệu hay triệu chứng lâm sàng khác không giải thích được thì có thể không cần giám sát tích cực nữa. Phải theo dõi tình trạng hô hấp, tuần hoàn cho đến khi người bệnh tỉnh táo, thở bình thường và mọi thứ ổn định. Trường hợp quá liều trầm trọng nên tiến hành thẩm phân máu.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Amsufung; Apfu; Cadifluzol; Canzocap 150; Coflun; Comedy; Conzole-150; Diflazone; Diflucan; Difuzit; Dilarem 150; Dokiran; Ecazola; Elozanoc; Faluzol; Flucodus 150; Flucofast; Flucofast; Flucomedil; Fluconazol Stada; Fluconazole Polfarmex; Fluconazole-APQ; Flucosan; Flucoted; Flucozal 150; Flucozyd 150; Flugen; Fluzantin; Fluzole-150; FLZ-150; Forcan 150; Fucothepharm; Funcan; Fungata; Fungicon-50; Fungnil; Fuzolsel; Grabulcure; Intas FCN 150; Monocan 150; Mycosyst; Nagozole; Naluzole; Nofung; Odaft-150; Pharmaniaga Fluconazole; Pracan-150; Pyme Fucan; Pyme FUCAN; Salgad; Sinflucy; Synfluz-200; Syscan 150; Uhol; Vormino; Welles; Welles Soft; Zencon-150.

FLUCYTOSIN

Tên chung quốc tế: Flucytosine.

Mã ATC: D01AE21; J02AX01

Loại thuốc: Thuốc chống nấm toàn thân.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 250 mg và 500 mg flucytosin dùng uống.

Lọ truyền 2,5 g flucytosin trong 250 ml dung dịch natri clorid 0,9%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Flucytosin là một chất kháng chuyển hóa loại fluoropyrimidin có tác dụng kìm nấm hay diệt nấm nhạy cảm tùy theo nồng độ thuốc. Cơ chế tác dụng của flucytosin gồm có 2 khả năng: flucytosin được hấp thu vào trong tế bào nấm nhạy cảm thông qua tác dụng của cytosin permease đặc hiệu của nấm. Trong tế bào nấm, flucytosin được chuyển thành fluorouracil (5-FU) nhờ enzym cytosin deaminase và sau một vài lần chuyển hóa trung gian được chuyển thành 5-fluorouridin triphosphat (FUTP); FUTP sát nhập vào RNA nấm và ngăn cản tổng hợp protein. Flucytosin cũng được chuyển thành 5-fluorodeoxyuridin monophosphat. Chất này ức chế một cách không cạnh tranh thymidylat synthetase và cản trở tổng hợp DNA.

Phổ tác dụng: Flucytosin có hoạt tính *in vitro* và *in vivo* chống một số chủng nấm *Candida* và *Cryptococcus*. Cũng có tác dụng *in vitro* đối với một số chủng *Sporothrix schenckii, Aspergillus, cladosporium, Exophiala* và *Phialophora,* nhưng các nghiên cứu còn hạn chế. Không có tác dụng đối với *Coccidioides immitis, Paracoccidioides brasiliensis,Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatidis, Madurella sp., Phycomycetes,* nấm da hoặc vi khuẩn.

Kháng thuốc: Một số chủng *Candida* hoặc *Cryptococcus* kháng flucytosin đã được phân lập ở một số người bệnh chưa bao giờ được điều trị bằng flucytosin và một số chủng *Candida, C. neoformans* hoặc *cladosporum* kháng thuốc cũng đã xuất hiện ở người bệnh đang dùng flucytosin uống đơn độc hay phối hợp với amphotericin tiêm tĩnh mạch. Kháng thuốc có thể xuất hiện khi điều trị kéo dài flucytosin đơn độc. Tỷ lệ *Candida* kháng thuốc biến thiên từ 4 - 15,5% trong một số nghiên cứu, có thể tới 50% ở một số nghiên cứu khác.

Kháng thuốc có thể có liên quan đến đột biến tác động đến sản xuất các enzym (như uridin monophosphat pyrophosphorylase, cytosin permease, cytosin deaminase) cần thiết để thuốc có tác dụng. Kháng thuốc cũng có thể do đột biến làm tăng sản xuất pyrimidin. Không có kháng chéo giữa flucytosin và amphotericin B tiêm tĩnh mạch.

Dược động học:

Hấp thu:

Flucytosin được hấp thu nhanh và hoàn toàn theo đường uống. Thức ăn làm giảm tốc độ nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. Sinh khả dụng khoảng 78 - 89%. Nồng độ đỉnh trong máu 30 - 40 microgam/ml, đạt trong vòng 2 giờ sau khi cho người bình thường uống liều 2 g.

Ở trẻ sơ sinh dùng flucytosin uống với liều 25 mg, 50 mg hoặc 100 mg/kg/ngày để điều trị nhiễm toàn thân *Candida*, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh sau 5 ngày điều trị là 19,6; 27,7 và 83,9 microgam/ml, tương ứng, và thời gian trung bình đạt được nồng độ đỉnh là 2,5 giờ. Có thay đổi nhiều giữa nồng độ huyết thanh của các bệnh nhi, không tương quan với tuổi thai. Một số trẻ sơ sinh có nồng độ flucytosin huyết thanh lớn hơn 100 microgam/ml.

Ở người suy thận, nồng độ đỉnh flucytosin huyết thanh cao hơn, kéo dài hơn và chậm đạt được mức tối đa hơn so với người có chức

năng thận bình thường. Ở người suy thận, nồng độ đỉnh có thể cao hơn 50% so với người có chức năng thận bình thường.

Nồng độ flucytosin huyết thanh đã được khuyến cáo phải lớn hơn 25 microgam/ml để ngăn chặn xuất hiện các chủng kháng thuốc, nhưng không được vượt quá 100 microgam/ml để tránh nhiễm độc.

Phân bố: Flucytosin được phân bố rộng rãi trong các mô và dịch cơ thể (gan, thận, lách, tim, dịch thể và dịch phế quản). Thuốc được phân bố vào dịch não tủy sau khi uống, nồng độ đạt tới 60 - 100% nồng độ thuốc trong huyết thanh. Một trẻ nhỏ uống flucytosin liều 25 mg, có nồng độ thuốc trong dịch não tủy 43 microgam/ml sau khi uống 3 giờ. Ở một trẻ sơ sinh uống liều 120 - 150 mg/kg/ngày có nồng độ trong dịch não tủy từ 20 - 67 microgam/ml. Chưa rõ thuốc có vào sữa hay không.

Thể tích phân bố: Khoảng 0,68 lít/kg ở người lớn khỏe mạnh và dao động từ 0,4 - 0,7 lít/kg ở người suy thận. Ở nồng độ 2 - 55 microgam/ml, flucytosin gắn vào protein huyết thanh khoảng 2 - 4%.

Thải trừ: Chỉ một lượng tối thiểu flucytosin được chuyển hóa ở người. Thuốc bị khử amin (có thể do vi khuẩn ruột) thành fluorouracil. Tỷ số AUC của fluorouracil trên flucytosin là 4%.

Nửa đời thải trừ của flucytosin dao động từ 2,4 - 6 giờ ở người có chức năng thận bình thường, từ 6 - 14 giờ ở người có hệ số thanh thải creatinin 40 ml/phút, 12 - 15 giờ ở người có hệ số thanh thải creatinin 20 ml/phút, 21 - 27 giờ người có hệ số thanh thải creatinin 10 ml/phút, và 30 - 250 giờ ở người có hệ số thanh thải creatinin < 10 ml/phút. Một số nhà lâm sàng cho rằng nửa đời của flucytosin tính theo giờ gấp khoảng 5 - 6 lần nồng độ creatinin huyết thanh tính theo mg/dl.

Ở một số ít trẻ nhỏ, nửa đời thải trừ trung bình flucytosin là 7,4 giờ. Trên 45 - 90% liều uống được đào thải dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Flucytosin không hấp thu thải trừ vào phân. Flucytosin được loại bỏ ngay khỏi cơ thể bằng thẩm phân màng bụng hay máu.

Flucytosin được dùng để điều trị nhiễm nấm nặng do *Candida* hoặc *Cryptococcus neoformans* nhạy cảm. Thuốc cũng được dùng để điều trị nhiễm nấm máu khi nhạy cảm với thuốc.

Flucytosin thường được dùng để bổ trợ thêm cho amphotericin B tĩnh mạch, và không được dùng đơn độc để điều trị nhiễm nấm toàn thân nặng. Dùng flucytosin đơn độc có thể không hiệu quả và có thể gây kháng thuốc. Dùng phối hợp với amphotericin B tĩnh mạch tuy có tác dụng hợp đồng nhưng đôi khi có tác dụng phụ rất nghiêm trọng, nhất là đối với người suy giảm miễn dịch.

Chỉ định

Kết hợp với amphotericin B tĩnh mạch trong điều trị các bệnh nhiễm nấm toàn thân nặng do các chủng *Candida* và/hoặc *Cryptococcus* nhạy cảm gây ra như nhiễm nấm huyết, viêm nội tâm mạc và nhiễm nấm hệ tiết niệu do nấm *Candida*; viêm màng não và viêm phổi do nấm *Cryptococcus*. Viêm xương tủy, nhiễm nấm khớp do nấm *Aspergillus*.

Chống chỉ định

Dị ứng với flucytosin.

Thận trọng

Nên giám sát nồng độ flucytosin huyết thanh và điều chỉnh liều để nồng độ thuốc trong huyết thanh dưới 100 microgam/ml.

Phải hết sức thận trọng khi dùng flucytosin cho người suy giảm chức năng thận vì thuốc bài xuất chủ yếu qua thận và thương tổn thận có thể dẫn đến tích lũy thuốc. Cần điều chỉnh liều cho người suy thận.

Không nên cho người suy thận dùng flucytosin nếu không có phương tiện để theo dõi nồng độ thuốc trong máu.

Chỉ định phải rất thận trọng đối với người suy tủy. Người bệnh có thể dễ bị suy tủy hơn nếu: Bị mắc bệnh về máu, đang điều trị bằng tia xạ hay các thuốc ức chế tủy xương, có tiền sử điều trị từ trước bằng các thuốc đó hoặc tia xạ.

Trước và trong quá trình điều trị, cần tiến hành làm công thức máu và các xét nghiệm chức năng gan, thận và chất điện giải (vì có thể gây hạ kali huyết).

Khi tính lượng dịch và chất điện giải cho người suy thận, suy tim hoặc mất cân bằng điện giải, phải khấu trừ thể tích và hàm lượng natri của dịch truyền flucytosin.

Thời kỳ mang thai

Thuốc có khả năng gây quái thai trên chuột nhắt và chuột cống ở liều bằng 0,27 lần liều tối đa dùng cho người. Chưa có những nghiên cứu đầy đủ về sử dụng flucytosin ở người mang thai. Thuốc chỉ được sử dụng trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích trị liệu vượt trội so với khả năng gây hại cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin về dùng flucytosin trong thời gian cho con bú và về số lượng thuốc bài tiết qua sữa. Tuy nhiên do khả năng có thể gây ra những ảnh hưởng không mong muốn cho trẻ đang bú mẹ, không nên cho con bú trong khi dùng flucytosin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng phụ phổ biến nhất của flucytosin liệu pháp là ức chế các mô tăng sinh nhanh, đặc biệt tủy xương và màng lót đường tiêu hóa. Nguy cơ nhiễm độc tủy xương tăng khi nồng độ thuốc cao (như 75 microgam/ml hoặc hơn) và kéo dài, đặc biệt ở người có suy thận hoặc suy giảm miễn dịch. Suy tủy có thể không hồi phục và tử vong.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn và nôn.

Da: Phát ban da.

Biểu hiện khác: Hạ đường huyết, hạ kali huyết.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, lơ mơ, co giật.

Tâm thần: Lú lẫn, ảo giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Ngừng tim, nhiễm độc cơ tim, rối loạn tâm thất.

Hô hấp: Ngừng hô hấp, đau ngực, khó thở.

Da: Ngứa, phát ban, nhạy cảm ánh sáng.

Tiêu hóa: Nôn, trớ, đau bụng, chán ăn, khô miệng, loét hành tá tràng, xuất huyết đường tiêu hóa, tổn thương gan cấp có thể gây tử vong ở những người bệnh suy nhược, rối loạn chức năng gan, vàng da, tăng bilirubin, viêm đại tràng thể loét.

Sinh dục - tiết niệu: Tăng nitơ huyết, tăng creatinin, đái ra tinh thể, suy thận.

Huyết học: Thiếu máu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm cả 3 dòng tế bào máu.

Thần kinh: Mất điều hòa, giảm sức nghe, dị cảm, liệt rung, viêm dây thần kinh ngoại vi, sốt.

Tâm thần: Loạn tâm thần.

Khác: Mệt mỏi, yếu, dị ứng, hội chứng Lyell.

Liều lượng và cách dùng

Đối với người lớn và trẻ em

Chức năng thận bình thường:

Viên nang: 50 - 150 mg/kg/ngày, chia thành liều nhỏ, uống cách nhau 6 giờ. Dùng liều thấp hơn nếu có urê hay creatinin huyết tăng, hoặc có những dấu hiệu suy thận khác.

Tiêm - truyền: 200 mg/kg/ngày, chia thành 4 liều. Ở những người bệnh đáp ứng tốt, có thể chỉ cần 100 - 150 mg/kg/ngày là đủ. Cần truyền trong 20 - 40 phút với dung dịch 1%. Dùng dụng cụ truyền

có bộ phận lọc 15 micron. Có thể truyền trực tiếp vào tĩnh mạch, qua cathete tĩnh mạch trung tâm hay truyền qua màng bụng. Thông thường, tiêm truyền rất ít khi quá 1 tuần; trừ trường hợp viêm màng não do *Cryptococcus*, khi đó phải tiếp tục ít nhất trong 4 tháng. Phải điều chỉnh liều flucytosin để có nồng độ thuốc thấp nhất trong huyết thanh 25 - 50 microgam/ml. Điều này đặc biệt quan trọng đối với người bị AIDS vì dễ bị nhiễm độc tủy.

Suy chức năng thận:

Độ thanh thải creatinin: Từ 20 - 40 ml/phút: 50 mg/kg, 12 giờ một lần; từ 10 - 20 ml/phút: 50 mg/kg, 24 giờ một lần; dưới 10 ml/phút: liều độc nhất khởi đầu là 50 mg/kg. Những liều tiếp theo phải tính toán tùy theo kết quả theo dõi thường xuyên nồng độ thuốc trong huyết thanh; không được vượt quá 80 microgam/ml. Thông thường nồng độ thuốc trong huyết thanh 25 - 50 microgam/ml là có tác dụng. Thời gian điều trị nên xác định cho từng người. Người bệnh chạy thận nhân tạo cách 48 - 72 giờ/1 lần, có thể cho 1 liều 20 - 50 mg/kg sau mỗi lần chạy thận nhân tạo. Trường hợp viêm màng não do *Cryptococcus* nên điều trị kéo dài ít nhất 4 tháng.

Đối với người cao tuổi: Liều giống như đối với người lớn; cần chú ý đặc biệt đến chức năng thận.

Liều dùng trong một số chỉ định:

Nhiễm Candida ở hệ thần kinh trung ương: Flucytosin 25 mg/kg, 4 lần mỗi ngày, phối hợp với amphotericin B tĩnh mạch trong vài tuần, tiếp theo là uống fluconazol đơn độc. Điều trị chống nấm phải tiếp tục cho tới khi các dấu hiệu, triệu chứng bất thường của hệ thần kinh trung ương và X quang hết.

Trẻ nhỏ và trẻ em nhiễm HIV bị nhiễm Candida toàn thân (bao gồm cả viêm não, màng não): Flucytosin 100 - 150 mg/kg/ngày chia làm 4 liều bằng nhau, phối hợp với amphotericin B tĩnh mạch. Điều trị phải được tiếp tục trong 2 - 3 tuần, sau khi chứng minh được không còn *Candida* trong máu, hết các triệu chứng do nấm và không còn giảm bạch cầu trung tính.

Viêm đường tiết niệu do Candida:

Nếu flucytosin được dùng làm thuốc thay thế để điều trị viêm bàng quang có triệu chứng do *Candida* đã kháng fluconasol: 25 mg/kg 4 lần mỗi ngày trong 7 - 10 ngày.

Viêm thận - bể thận do *Candida* kháng fluconasol, cho flucytosin duy nhất: 25 mg/kg 4 lần mỗi ngày hoặc phối hợp với amphotericin B tĩnh mạch. Điều trị tiếp tục cho tới khi hết các triệu chứng và cấy nước tiểu âm tính đối với *Candida*.

Viêm nội nhãn do Candida nặng: Flucytosin 25 mg/kg 4 lần/ngày, phối hợp với amphotericin B tĩnh mạch. Thời gian điều trị ít nhất 4 - 6 tuần, cần kiểm tra nhiều lần xem có hết tổn thương không.

Viêm nội tâm mạc do Candida: Flucytosin 25 mg/kg 4 lần/ngày, phối hợp với amphotericin B tĩnh mạch. Nếu viêm nội tâm mạc do *Candida* nhạy cảm với fluconazol, có thể chuyển điều trị tiếp duy nhất bằng fluconasol sau khi bệnh nhân ổn định và lâm sàng không còn *Candida* trong máu nữa.

Nhiễm Cryptococcus:

Viêm màng não do *Cryptococcus* ở người lớn, thiếu niên, trẻ em nhiễm HIV: Liệu pháp cảm ứng: flucytosin uống: 100 mg/kg/ngày chia làm 4 lần đều nhau, phối hợp với amphotericin B tĩnh mạch trong ít nhất 2 tuần, cho tới khi có chứng cứ rõ ràng có cải thiện lâm sàng và cấy nước não tủy âm tính đối với nấm. Sau đó, củng cố bằng fluconazol uống duy nhất trong ít nhất 8 tuần.

Viêm màng não do *Cryptococcus* ở người lớn, thiếu niên, nhiễm HIV nhưng không dung nạp được amphotericin B tĩnh mạch: Liệu pháp cảm ứng: Flucytosin uống 100 mg/kg/ngày chia làm 4 lần đều nhau, phối hợp cùng với fluconazol uống, cho trong 4 - 6 tuần (đối với trẻ em, có thể tiêm tĩnh mạch fluconazol hoặc uống ít nhất trong 2 tuần), sau đó củng cố bằng fluconazol duy nhất trong ít nhất 8 tuần.

Nhiễm *Cryptococcus* lan tỏa hệ thần kinh trung ương ở trẻ em: Liều cảm ứng: Flucytosin uống: 100 mg/kg/ngày chia làm 4 lần, phối hợp cùng với amphotericin B tĩnh mạch trong ít nhất 2 tuần, sau đó củng cố bằng fluconazol uống duy nhất trong ít nhất 8 tuần. Đối với trẻ em không nhiễm HIV và không ghép cơ quan, liệu pháp cảm ứng phải tiếp tục ít nhất trong 4 tuần (6 tuần đối với người có biến chứng thần kinh) trước khi bắt đầu liệu pháp củng cố.

Nhiễm *Cryptococcus* lan tỏa (không vào hệ thần kinh trung ương) hoặc nhiễm phổi nặng ở trẻ nhỏ và trẻ em nhiễm HIV: Flucytosin liều 100 mg/kg/ngày chia làm 4 lần, cùng với amphotericin B tĩnh mạch. Thời gian điều trị phụ thuộc vào đáp ứng, vị trí và mức độ nặng.

Tương tác thuốc

Cytosin arabinosid (cytarabin) là một thuốc chống ung thư gây mất tác dụng chống nấm của flucytosin do cơ chế ức chế cạnh tranh. Các thuốc làm suy giảm chức năng lọc cầu thận có thể kéo dài nửa đời sinh học của flucytosin. Đã có thông báo về tác dụng hiệp đồng chống nấm giữa flucytosin với các kháng sinh loại polyen, đặc biệt là amphotericin B.

Độ ổn định và bảo quản

Flucytosin viên được bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ không quá 25 ^{o}C.

Dịch truyền flucytosin cần được bảo quản ở nhiệt độ 18 - 25 ^{o}C. Nếu để dưới 18 ^{o}C có thể có tủa; đun nóng ở 80 ^{o}C trong thời gian không quá 30 phút, tủa sẽ được hòa tan trở lại.

Bảo quản dài ngày ở nhiệt độ trên 25 ^{o}C có thể làm phân hủy thuốc, tạo thành 5-fluorouracil.

Tương kỵ

Không được cho thêm hoặc trộn bất cứ chất nào vào dịch truyền flucytosin. Dịch truyền flucytosin có thể dùng đồng thời với các dịch truyền thông thường khác như dịch truyền muối, glucose hay glucose/muối.

Quá liều và xử trí

Quá liều có thể gây những phản ứng không mong muốn trên lâm sàng. Nồng độ thuốc trong máu vượt quá 100 microgam/ml trong thời gian dài có thể gây tăng độc tính, đặc biệt là với đường tiêu hóa (ỉa chảy, buồn nôn và nôn), máu (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu) và gan (viêm gan).

Trường hợp quá liều nên rửa dạ dày ngay hoặc dùng thuốc gây nôn. Duy trì bù dịch thích hợp, nếu cần thiết truyền theo đường tĩnh mạch. Cần thường xuyên theo dõi cẩn thận các chỉ số về huyết học, chức năng gan và thận. Mọi bất thường xảy ra ở những người bệnh này đều phải có biện pháp điều trị thích hợp. Thẩm phân máu làm giảm nồng độ flucytosin trong máu ở những người bệnh vô niệu.

Thông tin qui chế

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

FLUDARABIN PHOSPHAT

Tên chung quốc tế: Fludarabine phosphate

Mã ATC: L01BB05

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư loại chống chuyển hóa

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 50 mg bột đông khô để pha với nước cất tiêm thành dung dịch 25 mg/ml.

Lọ hoặc ống tiêm 2 ml dung dịch 25 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Khi vào máu, fludarabin phosphat bị chuyển hóa thành fludarabin và được vận chuyển vào tế bào. Tại đây, enzym deoxycytidin kinase xúc tác làm chuyển hóa fludarabin thành 2-fluoroarabino-furanosyladenin triphosphat (2-fluoro-ara-ATP, FATP). FATP được cho là có tác dụng độc tế bào. Trong các tế bào khỏe mạnh, tỷ lệ vận chuyển thuốc qua màng tế bào ít hơn trong các tế bào ung thư. Mặc dù cơ chế chính xác của fludarabin chưa được chứng minh cụ thể, tuy nhiên fludarabin triphosphat (FATP) cho thấy ức chế các enzym α-DNA polymerase, ribonucleotid reductase, DNA-primase bằng cách cạnh tranh với các cơ chất sinh học như deoxyadenosin triphosphat, kết quả là ức chế tổng hợp DNA. Cũng có bằng chứng khác cho thấy dạng phosphoryl có hoạt tính của thuốc có thể gắn kết vào sợi DNA đang phát triển như một nucleotid giả, làm cản trở sợi kéo dài thêm nên chấm dứt quá trình tổng hợp DNA, hoặc cản trở tổng hợp RNA và protein bằng cách giảm sự kết hợp uridin và leucin vào RNA và protein tương ứng. Tuy nhiên, để ức chế quá trình tổng hợp RNA và protein cần nồng độ thuốc cao hơn so với ức chế tổng hợp DNA.

Mặc dù cả nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* cho thấy tác dụng độc tế bào trên tế bào T nhạy cảm hơn tế bào B, nhưng thuốc vẫn có tác dụng mạnh đối với tế bào B ở bệnh nhân rối loạn tăng lympho, kể cả bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu mạn dòng lympho. Ngoài ra, tác dụng tiêu tế bào của thuốc thậm chí còn tương đối nhanh trên khối u ở bệnh bạch cầu mạn dòng lympho được đặc trưng bởi tốc độ tăng sinh thấp.

Mặc dù fludarabin có thể hiện hoạt tính kháng virus trong ống nghiệm (ví dụ: HSV-1 và HSV-2), thuốc lại hầu như không thể hiện hoạt tính kháng virus trên lâm sàng ở liều ít hơn liều gây độc với người.

Thuốc có tác dụng trên bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy hoặc lympho tái phát ở trẻ em, bệnh Waldenstrom, điều trị chống thải ghép trong ghép tế bào gốc. Thuốc đang nghiên cứu sử dụng trong điều trị u lympho non-Hodgkin độ ác tính thấp kháng thuốc hoặc thất bại với điều trị bước 1.

Dược động học:

Sau khi được tiêm truyền tĩnh mạch, fludarabin phosphat nhanh chóng chuyển thành fludarabin trong 2 đến 5 phút, dạng monophosphat còn lại có nồng độ ở mức không thể phát hiện. Do đó, mặc dù thuốc được đưa vào dưới dạng fludarabin phosphat (dạng mono phosphat), liều dùng và các thông số dược động học đều được tính theo fludarabin và fludarabin triphosphat.

Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch 25 mg/m^2 trong 30 phút mỗi ngày, thuốc tích lũy vừa phải trong máu với nồng độ đáy tăng gấp 2 lần sau 5 ngày điều trị. Nồng độ đỉnh đạt được khoảng 2 giờ sau khi tiêm truyền. Diện tích dưới đường cong AUC của fludarabin trong máu và fludarabin triphosphat trong nguyên bào tỷ lệ với liều. Lượng fludarabin liên hợp với acid nucleic và lượng fludarabin triphosphat tích lũy nội bào được ghi nhận có tương quan trực tiếp và tỷ lệ thuận với nhau. Ở bệnh nhân không bị ung thư bạch cầu, sự giảm số lượng bạch cầu tỷ lệ với nồng độ fludarabin trong máu và liều dùng.

Tiêm truyền tĩnh mạch mức liều khuyến cáo 25 mg/m^2/ngày, trong 5 ngày liên tiếp, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định là 96 - 98 lít/m^2. Mặc dù fludarabin và dạng chuyển hóa chưa được chứng minh là có phân bố ở TKTW, tuy nhiên đã có những báo cáo về độc tính thần kinh nghiêm trọng, đặc biệt khi dùng thuốc ở liều cao. Tỷ lệ liên kết protein huyết tương khoảng 19 đến 29% dựa trên dữ liệu *in vitro*.

Nồng độ thuốc trong máu giảm tuyến tính không phụ thuộc vào liều tiêm truyền. Quá trình thải trừ của thuốc theo 2 pha hoặc 3 pha tùy theo thời điểm lấy mẫu ban đầu và phương pháp định lượng, tuy nhiên nửa đời thải trừ pha cuối giống nhau. Ở một số bệnh nhân tiêm truyền fludarabin phosphat 18 hoặc 25 mg/m^2/ngày trong 5 ngày, nồng độ thuốc trong máu giảm theo 2 pha, với $t_{1/2\alpha}$ và $t_{1/2\beta}$ trung bình khoảng 36 phút và 9,3 giờ. Ở bệnh nhân tiêm truyền nhanh (2 đến 5 phút) 80 - 260 mg/m^2, sự thải trừ theo 3 pha, cụ thể nửa đời pha thứ nhất, thứ hai, thứ ba lần lượt là 5 - 7 phút, 1,4 đến 1,7 giờ và khoảng 10 giờ.

Sau khi tiêm truyền fludarabin phosphat liều từ 20 đến 125 mg/m^2/ngày trong 30 phút, trong 5 ngày, nửa đời thải trừ pha cuối của FATP là 15 giờ. Ở bệnh nhân ung thư, nửa đời thải trừ pha cuối của FATP có thể lên đến 20 giờ với liều 25 mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch trong 30 phút, trong 5 ngày. Độ thanh thải toàn phần của fludarabin tương quan trực tiếp với độ thanh thải creatinin cho thấy thải trừ qua thận đóng vai trò quan trọng trong việc thải trừ thuốc, đặc biệt khi sử dụng thuốc liều cao. Với liều 18 đến 25 mg/m^2/ngày tiêm truyền tĩnh mạch trong 5 ngày, 24% liều được thải trừ qua thận ở dạng fludarabin trong 24 giờ. Trái lại, khi truyền liều 80 - 260 mg/m^2, thải trừ qua nước tiểu là 41 - 60%.

Bệnh nhân suy thận mức độ vừa (Cl_{cr} 17 - 41 ml/phút/1,73 m^2), khi sử dụng mức liều giảm 20% cho kết quả AUC giống như bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Chỉ định

Điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng lympho không đáp ứng hoặc tiến triển khi đang dùng thuốc alkyl hóa.

Chống chỉ định

Bệnh nhân mẫn cảm với fludarabin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Fludarabin là thuốc có độc tính cao với chỉ số điều trị thấp, đáp ứng điều trị thường đi kèm với độc tính. Thuốc phải được sử dụng dưới sự theo dõi thường xuyên của nhân viên y tế có kinh nghiệm trong việc điều trị với thuốc gây độc tế bào. Các ADR của thuốc có thể xử lý nếu phát hiện kịp thời. Trong trường hợp tác dụng phụ xảy ra nghiêm trọng, cần phải ngừng thuốc hoặc giảm liều ở mức độ cần thiết. Fludarabin được sử dụng lại tùy theo tình trạng bệnh nhân, cần thận trọng đánh giá nguy cơ tái xuất hiện độc tính và lợi ích điều trị của thuốc.

Kiểm tra các thông số huyết học thường xuyên và cẩn thận trong và sau khi điều trị. Định kỳ theo dõi công thức máu và số lượng tế bào máu ngoại vi để phát hiện trường hợp thiếu máu, giảm tiểu cầu hoặc bạch cầu. Vì biến chứng có nguy cơ tử vong cao nên bệnh nhân cần phải thông báo ngay cho nhân viên y tế nếu phát hiện ra sốt, đau họng, chảy máu hoặc thâm tím bất thường.

Cần cân nhắc sử dụng máu chiếu xạ ở những bệnh nhân cần truyền máu trong quá trình điều trị vì có nguy cơ xảy ra hội chứng mô ghép tấn công ký chủ (có liên quan đến truyền máu).

Bệnh nhân trước điều trị có khối u kích thước lớn có nguy cơ bị hội chứng phân giải khối u khi điều trị bằng fludarabin. Tác dụng tiêu tế bào có thể xảy ra 1 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng fludarabin, do đó bệnh nhân cần phải được quan tâm đến nguy cơ này bằng xét nghiệm acid uric và LDH máu trước điều trị.

Độ thanh thải của fludarabin có liên quan trực tiếp đến độ thanh thải creatinin, do đó bệnh nhân suy giảm chức năng thận cần phải điều chỉnh liều một cách cẩn thận. Ở các bệnh nhân suy thận, có nguy cơ tăng độc tính của thuốc cao. Khuyến cáo giảm liều khi suy thận vừa và không sử dụng thuốc khi suy thận nặng. Các bệnh nhân suy tủy từ trước, bệnh nhân cao tuổi có thể tăng nguy cơ nhiễm độc do fludarabin, vì vậy cần phải theo dõi kiểm soát chặt chẽ độc tính của thuốc ở những bệnh nhân này.

Không sử dụng đồng thời corticosteroid với các dẫn chất purin (bao gồm fludarabin và các dẫn chất khác) để tránh nguy cơ nhiễm khuẩn.

Trong khi nguy cơ của một số độc tính (như độc tính thần kinh) tăng lên khi tăng liều dùng, thì ảnh hưởng của tốc độ truyền tĩnh mạch đối với những độc tính này vẫn đang được xác định, và độc tính trên thần kinh đã xảy ra cả khi thuốc được đưa bằng đường tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc truyền tĩnh mạch chậm.

Thời kỳ mang thai

Fludarabin gây độc với bào thai khi sử dụng cho người mang thai, tuy nhiên có thể cân nhắc sử dụng thuốc khi lợi ích điều trị ở mức chấp nhận được so với nguy cơ độc tính lên thai nhi. Người trong độ tuổi sinh sản nên tránh mang thai khi sử dụng fludarabin; và ngược lại fludarabin chỉ sử dụng cho phụ nữ mang thai khi tình trạng bệnh nghiêm trọng, nguy hiểm đến tính mạng mà không sử dụng được các thuốc khác an toàn hơn.

Cần phải thông báo đầy đủ thông tin về nguy cơ tử vong đối với thai nhi cho các bệnh nhân mang thai khi sử dụng thuốc hoặc bệnh nhân đang sử dụng thuốc mà bắt đầu mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ khả năng phân bố của thuốc vào sữa mẹ. Tuy nhiên vì những nguy cơ nghiêm trọng có thể xảy ra trong trường hợp thuốc phân bố vào sữa, cần cân nhắc dùng thuốc thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR > 1/10

Tim mạch: Phù (8 đến 19%).

TKTW: Sốt (bồn chồn, lo lắng) (11 - 69%), mệt mỏi (10 - 38%), đau (5 - 22%), ớn lạnh (11 - 19%).

Da: Phát ban (4 - 15%).

Tiêu hóa: Nôn và buồn nôn (1 - 36%), chán ăn (khoảng 34%), ỉa chảy (5 - 15%), chảy máu đường tiêu hóa (3 - 13%).

Sinh dục, tiết niệu: Nhiễm khuẩn đường niệu (2 - 15%).

Máu: Suy tủy (trầm trọng nhất sau 10 - 14 ngày, hồi phục sau 5 - 7 tuần, độc tính cần giảm liều), thiếu máu (14 - 60%), giảm bạch cầu trung tính (độ 4: 37 - 59%; trầm trọng sau 13 ngày), giảm tiểu cầu (17 - 55%, trầm trọng sau 16 ngày).

Hô hấp: Ho (≤ 44%), viêm phổi (3 - 22%), khó thở (1 - 22%), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (2 - 16%), viêm mũi (≤ 11%).

Thần kinh cơ và xương: Yếu (9 - 65%), đau cơ (4 - 16%), dị cảm (4 - 12%).

Mắt: Giảm thị lực (3 - 15%).

Khác: Nhiễm khuẩn (12 - 44%), toát mồ hôi (≤ 14%).

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Phù ngoại vi (≤ 7%), đau thắt ngực (≤ 6%), đau ngực (≤ 5%), suy tim sung huyết (≤ 3%), loạn nhịp tim (≤ 3%), tai biến mạch máu não (≤ 3%), nhồi máu cơ tim (≤ 3%), cơn nhịp nhanh kịch phát (≤ 3%), nghẽn mạch sâu (1 - 3%), viêm tĩnh mạch (1 - 3%), chứng phình mạch (≤ 1%), thiếu máu não cục bộ (≤ 1%).

TKTW: Đau đầu (≤ 9%), khó chịu (≤ 6 - 8%), rối loạn giấc ngủ (1 - 3%), hội chứng tiểu não (≤ 1%), trầm cảm (≤ 1%), tâm lý tổn thương (≤ 1%).

Da: Rụng tóc (≤ 3%), ngứa sần (1 - 3%), tiết chất nhờn (≤ 1%).

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng đường huyết (1 - 6%), tăng LDH (≤ 6%), mất nước (≤ 1%).

Tiêu hóa: Đau bụng (≤ 10%), viêm miệng (≤ 9%), sụt cân (≤ 6%), viêm thực quản (≤ 3%), táo bón (1 - 3%), viêm niêm mạc (≤ 2%), khó nuốt (≤ 1%).

Sinh dục, tiết niệu: Bí tiểu (3 - 4%), khó tiểu (≤ 3%).

Máu: Xuất huyết (≤ 1%), hội chứng loạn sản tủy/bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (thường liên quan đến các thuốc chống ung thư đã hoặc đang sử dụng).

Gan/mật: Sỏi mật (≤ 3%), rối loạn chức năng gan (1 - 3%), suy gan (≤ 1%).

Thần kinh cơ và xương: Đau lưng (≤ 9%), loãng xương (≤ 2%), đau khớp (≤ 1%).

Tai: Mất thính giác (2 - 6%).

Thận: Tiểu ra máu (2 - 3%), suy thận (≤ 1%), rối loạn chức năng thận (≤ 1%), protein niệu (≤ 1%).

Hô hấp: Viêm phế quản (≤ 9%), viêm hầu họng (≤ 9%), viêm phổi dị ứng (1 - 6%), ho ra máu (1 đến 6%), viêm xoang (≤ 5%), chảy máu cam (≤ 1%), thiếu oxy (≤ 1%).

Khác: Hội chứng giả cúm (5 đến 8%), nhiễm *Herpes simplex* (≤ 8%), quá mẫn (≤ 1%), hội chứng phân giải khối u (1%).

Ít gặp, ADR < 1/100

Chỉ giới hạn những ADR nguy hiểm đến tính mạng: Hội chứng suy hô hấp cấp, thở gấp, mất thị lực, mờ thị lực, xơ hóa tủy xương, hôn mê, lẫn lộn, nhìn đôi, tăng bạch cầu ái toan, nhiễm virus Epstein-Barr (EBV) liên quan đến tăng lympho, tái nhiễm virus EBV, ban đỏ đa dạng, hội chứng Evans, đau sườn, thiếu máu, tan huyết, chảy máu, viêm bàng quang xuất huyết, tái hoạt *Herpes zoster*, tăng kali huyết, tăng phosphat huyết, tăng urê huyết, giảm calci huyết, viêm phổi kẽ, nhiễm acid chuyển hóa, nhiễm khuẩn cơ hội, viêm dây thần kinh mắt, bệnh thần kinh mắt, rối loạn enzym tụy, giảm huyết cầu, bệnh mụn nước trên da, tràn dịch ngoại biên, rối loạn thần kinh ngoại biên, sợ ánh sáng (chủ yếu ở liều cao), bệnh chất trắng não đa ổ tiến triển, xơ hóa phổi, thâm nhiễm phổi, xuất huyết phổi, suy hô hấp, liệt hô hấp, hội chứng Richter, co giật, ung thư da (khởi phát hoặc trầm trọng), hội chứng Stevens-Johnson, giảm tiểu cầu (tự miễn), giảm tiểu cầu xuất huyết (tự miễn), hoại tử biểu bì, ngừng sản sinh tủy xương ba dòng, thiếu tế bào máu tủy xương ba dòng, tinh thể uric trong nước tiểu, mất lực cổ tay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xảy ra thiếu máu tan máu tự miễn, cần phải giám sát tình trạng tan máu, ngừng dùng thuốc khi xảy ra tan máu.

Khi xảy ra xuất huyết giảm tiểu cầu/giảm tiểu cầu tự miễn, hội chứng Evans và ưa chảy máu mắc phải, giám sát tình trạng tan máu (tĩnh mạch), ngừng thuốc khi xảy ra tan máu.

Ngừng dùng thuốc hoặc tạm ngừng điều trị khi xảy ra nhiễm độc thần kinh, mức độ nghiêm trọng phụ thuộc vào liều.

Khi xảy ra suy tủy xương (giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu nghiêm trọng) nguyên phát hoặc trầm trọng tình trạng trước đó, giám sát số lượng tế bào máu trước và trong khi điều trị.

Khi nhiễm khuẩn (tình trạng nguy kịch), giám sát triệu chứng và dấu hiệu nhiễm khuẩn.

Nếu xảy ra mô ghép tấn công ký chủ trong trường hợp truyền máu không chiếu xạ, khuyến cáo sử dụng máu chiếu xạ để truyền.

Liều lượng và cách dùng

Pha loãng và cách dùng

Thuốc có thể được tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc truyền tĩnh mạch liên tục (ví dụ trong hơn 48 giờ), tuy nhiên nhà sản xuất khuyến cáo fludarabin phosphat nên được truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Hòa tan bột pha tiêm fludarabin phosphat bằng cách thêm 2 ml nước pha tiêm vào lọ chứa 50 mg thuốc được dung dịch thuốc tiêm 25 mg/ml. Thuốc được hòa tan hoàn toàn trong thời gian không quá 15 giây khi lắc. Ngoài ra, cũng có thể sử dụng dung dịch tiêm 25 mg/ml có sẵn trên thị trường. Sau đó, rút một lượng thuốc vừa đủ từ lọ và thêm vào dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch phù hợp; trong các nghiên cứu lâm sàng, thuốc được pha trong 100 hoặc 125 ml dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch tiêm natri clorid 0,9%.

Dung dịch fludarabin phosphat không chứa chất bảo quản và nên được sử dụng trong vòng 8h sau khi pha loãng. Khi pha dung dịch phải đảm bảo độ vô khuẩn của dung dịch. Các dung dịch có sẵn trên thị trường, dung dịch 25 mg/ml pha được và dung dịch pha loãng của fludarabin phosphat cần phải được kiểm tra bằng mắt thường về tiểu phân lạ và độ trong trước khi sử dụng.

Do nguy cơ gây ung thư của fludarabin, cần phải thực hành các cảnh báo thận trọng trong bảo quản và pha chế của các thuốc gây độc tế bào. Phải sử dụng găng tay cao su và kính bảo vệ mắt để tránh tiếp xúc với thuốc trong trường hợp bao bì thuốc bị vỡ hoặc vô tình bị đổ, cần phải tránh tiếp xúc với thuốc qua đường hô hấp hoặc tiếp xúc trực tiếp với da hoặc niêm mạc. Nếu bột thuốc pha tiêm hoặc dung dịch fludarabin phosphat tiếp xúc với da hoặc niêm mạc, cần phải rửa kỹ vùng tiếp xúc ngay lập tức bằng xà phòng và nước. Nếu thuốc tiếp xúc với mắt, nên rửa kỹ bằng nước hoặc nước muối sinh lý.

Liều lượng

Liều dùng người lớn

Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho

Ở người trưởng thành, liều khởi đầu là 25 mg/m^2, 1 lần/ngày, trong 5 ngày liên tục; cũng có thể dùng các mức liều lên đến 30 mg/m^2, 1 lần/ngày, trong 5 ngày liên tục. Cần xem xét hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân dễ nhiễm độc do fludarabin (ví dụ bệnh nhân cao tuổi, người bị suy giảm chức năng thận hoặc tủy xương).

Mỗi đợt điều trị 5 ngày nên cách nhau khoảng 28 ngày. Một số bác sĩ lâm sàng thường điều trị tối thiểu 2 đến 3 đợt để xác định đáp ứng của bệnh nhân, trừ khi bệnh vẫn tiến triển hoặc xuất hiện độc tính không chấp nhận được. Trong khi thời gian điều trị tối ưu của thuốc vẫn đang xác định, fludarabin phosphat được khuyến cáo nên tiếp tục sử dụng cho đến khi đạt đáp ứng tối đa hoặc xuất hiện các độc tính cần giảm liều; khi đạt được đáp ứng tối đa mà không xảy ra các độc tính, tiếp tục bổ sung thêm 3 đợt điều trị nữa và sau đó ngừng dùng thuốc. Cần xem xét giảm liều hoặc tạm ngừng điều trị nếu quan sát thấy các dấu hiệu độc tính chảy máu hoặc không chảy máu. Trong trường hợp xuất hiện độc tính trên thần kinh, cần tạm ngừng hoặc ngừng hẳn việc điều trị. Một số bệnh nhân đã dùng tối thiểu 15 đợt điều trị.

Bạch cầu cấp dòng tủy nguy cơ cao: Tiêm tĩnh mạch 30 mg/m^2/ngày, trong 5 ngày với liều tấn công, 30 mg/m^2/ngày, trong 4 ngày với liều duy trì.

Bạch cầu cấp dòng tủy, kháng thuốc: Tiêm tĩnh mạch 30 mg/m^2/ngày, trong 5 ngày (phối hợp với cytarabin và filgrastim).

U lympho không Hodgkin: 25 mg/m^2/ngày trong 3 ngày, chu kì 21 ngày phối hợp với các thuốc khác.

Bệnh Waldenstron (globulin M): Tiêm tĩnh mạch 25 mg/m^2/ngày trong 5 ngày, chu kỳ 28 ngày.

Chống thải ghép trong ghép tế bào gốc: Tiêm tĩnh mạch 30 mg/m^2/liều, 6 liều bắt đầu trong 10 ngày trước khi ghép tế bào hoặc tiêm tĩnh mạch 30 mg/m^2/liều trong 5 ngày bắt đầu 6 ngày trước khi ghép (phối hợp với busulfan).

Liều dùng trẻ em

Bạch cầu cấp dòng tủy: Tiêm tĩnh mạch 10,5 mg/m^2, cho cả liều 15 phút, theo sau bằng liều 30,5 mg/m^2/ngày trong 48 giờ.

Bạch cầu cấp dòng lympho hay dòng tủy tái phát: 10,5 mg/m^2 cho cả liều 15 phút, 30 mg/m^2/ngày trong 48 giờ.

Chống thải ghép: 30 mg/m^2/liều x 6 liều, 7 - 10 ngày trước ghép

Liều dùng trong suy thận

Nhà sản xuất khuyến cáo giảm 20% liều fludarabin và giám sát chặt chẽ ở người suy thận mức độ trung bình (Cl_{cr} 30 - 70 ml/phút/1,73 m^2). Không nên sử dụng fludarabin cho những bệnh nhân suy thận nặng (Cl_{cr} < 30 ml/phút/1,73 m^2).

Tương tác thuốc

Sử dụng đồng thời fludarabin (10 mg/m^2/ngày mỗi đợt 4 ngày, khoảng cách giữa các đợt là 28 ngày) và pentostatin (4 mg/m^2/ngày, 2 tuần/1 lần) có thể dẫn đến nhiễm độc tại phổi nghiêm trọng, có thể tử vong.

Cytarabin làm giảm đáng kể quá trình chuyển hóa của fludarabin sang dạng FATP có hoạt tính ở cả *in vitro* và *in vivo*. Mặt khác, việc sử dụng cytarabin trước khi sử dụng fludarabin có thể ức chế tác dụng chống ung thư của fludarabin tại một số bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu. Cytarabin cạnh tranh với enzym deoxycytidin kinase làm giảm tốc độ chuyển hóa của fludarabin. Ngược lại, việc sử dụng fludarabin trước cytarabin có thể không ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa của cytarabin mà thậm chí còn kích thích quá trình chuyển hóa này.

Tránh sử dụng đồng thời fludarabin với một trong các thành phần sau: BCG, clozapin, natalizumab, pentostatin, pimecrolimus, tacrolimus (bôi ngoài da), vắc xin (sống).

Fludarabin có thể làm tăng hoạt tính hoặc tác dụng của: Clozapin, leflunomid, natalizumab, pentostatin, vắc xin sống.

Tác dụng của fludarabin có thể tăng lên bởi: Denosumab, pentostatin, pimecrolimus, roflumilast, tacrolimus (bôi ngoài da), trastuzumab.

Fludarabin có thể giảm hoạt tính hoặc tác dụng của: BCG, dung dịch kiểm tra da coccidioidin, sipuleucel-T, vắc xin bất hoạt, vắc xin sống.

Tác dụng của fludarabin có thể bị giảm bởi: Echinacea, imatinib.

Độ ổn định và bảo quản

Lọ bột đông khô fludarabin phosphat dùng để pha tiêm bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8 ^oC có độ ổn định ít nhất 18 tháng. Nhà sản xuất khuyến cáo không nên bảo quản ở nhiệt độ phòng.

Fludarabin phosphat tương đối ổn định trong dung môi nước, tối ưu tại pH trung tính. Khi pha đến nồng độ 25 mg/ml, dung dịch thuốc trong nước ổn định trong ít nhất là 16 ngày ở nhiệt độ phòng và điều kiện ánh sáng bình thường. Khi pha loãng đến nồng độ 1 mg/ml với dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch cũng ổn định trong ít nhất 16 ngày ở nhiệt độ phòng và điều kiện ánh sáng bình thường. Tuy nhiên nhà sản xuất khuyến cáo fludarabin phosphat hàm lượng 25 mg/ml nên được bảo quản ở 2 - 8 ^oC. Dung dịch không chứa các chất bảo quản, do đó phần dung dịch còn lại không dùng nên được bỏ trong vòng 8 giờ sau khi mở lọ. Fludarabin phosphat tương hợp với dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% pha tiêm.

Fludarabin phosphat bị khử phosphoryl *in vitro* là do có phosphatase trong máu có heparin. Khi thêm EDTA vào các mẫu máu hoặc huyết tương sẽ ức chế được sự khử này.

Fludarabin monophosphat có thể ổn định trong máu có chứa EDTA nồng độ 1 mg/ml trong ít nhất 1 giờ ở 37 ^oC và trong huyết tương có chứa EDTA trong ít nhất 72 giờ ở điều kiện tủ lạnh và ít nhất 2 tuần ở điều kiện -20 ^oC. Tuy nhiên, khi vào cơ thể thuốc nhanh chóng bị khử phosphoryl, do đó việc đưa EDTA vào máu không cần thiết trừ khi đặc tính dược động học của dạng monophosphat nhất thiết phải đạt được trong vài phút sau khi tiêm.

Tương kỵ

Fludarabin phosphat được ghi nhận có tương kỵ vật lý với một số dược chất khác, bao gồm acyclovir natri, amphotericin B, clorpromazin hydroclorid, daunorubicin hydroclorid, ganciclovir natri, hydroxyzin hydroclorid, miconazol, proclorperazin edisylat. Tuy nhiên, khả năng tương kỵ và không tương kỵ còn phụ thuộc vào một số yếu tố như nồng độ thuốc, dung môi dùng, pH sau khi pha, nhiệt độ.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho các trường hợp quá liều fludarabin. Các biện pháp kiểm soát bao gồm ngừng dùng thuốc, điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Truyền máu và các thành phần huyết học có thể cần thiết trong các trường hợp khi bị suy tủy. Hiện vẫn chưa xác định được đầy đủ mức liều an toàn tối đa của fludarabin phosphat trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng lympho hoặc các bệnh lý khối u khác ở người trưởng thành. Trong khi đó, các độc tính nghiêm trọng và không thể đảo ngược hoặc độc tính gây tử vong (ví dụ, độc tính thần kinh) đã được quan sát thấy ở mức liều 96 mg/m^2 hoặc hơn, dùng mỗi ngày trong 5 - 7 ngày, các mức liều tương đối cao như vậy hiện nay không được khuyến cáo. Các dữ liệu còn hạn chế cho thấy rằng liều tối đa lên đến 40 mg/m^2 mỗi ngày, trong 5 ngày có thể được dung nạp tốt ở người trưởng thành, nhưng mối tương quan lợi ích và nguy cơ của các mức liều cao hơn các mức liều được khuyến cáo hiện nay vẫn đang được xác định, và các mức liều này hiện không được khuyến cáo trừ điều kiện thử nghiệm lâm sàng (ví dụ, trong các đề cương nghiên cứu).

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Fludalym; Fludara; Fludarabin "Ebewe".

FLUDROCORTISON

Tên chung quốc tế: Fludrocortisone.

Mã ATC: H02AA02.

Loại thuốc: Mineralocorticoid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 0,1 mg fludrocortison acetat.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fludrocortison là một dẫn xuất tổng hợp của hydrocortison (9 α-fluorohydrocortison) có tác dụng rất mạnh đến chuyển hóa muối (giữ Na^+, thải K^+) gấp khoảng 100 lần hơn so với hydrocortison, còn tác dụng trên chuyển hóa glucid (liên quan đến chống viêm) gấp khoảng 10 lần so với chất này.

Tác dụng dược lý:

Các mineralocorticoid tác dụng lên ống lượn xa, tăng tái hấp thu natri. Thuốc làm tăng bài tiết cả ion kali và hydro. Các tác dụng này kết hợp với các tác động tương tự lên quá trình vận chuyển cation của các mô khác gây nên đáp ứng dược lý của các mineralcorticoid. Với liều thấp dùng theo đường uống, fludrocortison gây tăng giữ natri và tăng thải kali. Thuốc cũng gây ra tăng huyết áp do tác động đến nồng độ điện giải. Khi dùng liều cao, fludrocortison ức chế khả năng tiết của vỏ thượng thận, hoạt động tuyến ức và tiết corticotropin của tuyến yên. Do có tác dụng mạnh lên cân bằng chất điện giải và nước, nên fludrocortison chỉ dành để uống trong điều trị suy vỏ thượng thận tiên phát và thứ phát, phụ trợ về mặt chuyển hóa muối trong liệu pháp thay thế hydrocortison.

Dược động học:

Hấp thu: Fludrocortison được hấp thu tốt qua đường uống. Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh sau 1,7 giờ.

Phân bố: Fludrocortison liên kết với protein huyết tương khoảng 42%.

Chuyển hóa: Thuốc chuyển hóa chủ yếu qua gan. Nửa đời trong huyết tương khoảng 3,5 giờ nhưng nửa đời sinh học của fludrocortison kéo dài tới 18 - 36 giờ.

Chỉ định

Điều trị thay thế trong suy vỏ thượng thận nguyên phát (bệnh Addison) và thứ phát.

Hội chứng quá sản vỏ thượng thận bẩm sinh mất muối.

Chống chỉ định

Nhiễm nấm toàn thân, nhiễm khuẩn cấp tính hoặc có tiền sử mẫn cảm với corticoid.

Thận trọng

Do tác dụng mạnh giữ natri trong cơ thể, không nên dùng fludrocortison ngoài các bệnh được chỉ định ở trên.

Fludrocortison là một mineralcorticoid nhưng cũng có thể gây tăng năng vỏ tuyến thượng thận hoặc ức chế trục hạ đồi - tuyến yên - thượng thận, đặc biệt trên trẻ nhỏ, người dùng liều cao trong thời gian dài.

Corticosteroid có thể che lấp các dấu hiệu nhiễm khuẩn trong quá trình điều trị, làm giảm sức đề kháng và làm nhiễm khuẩn lan rộng. Nếu nhiễm khuẩn xảy ra trong quá trình điều trị, phải dùng ngay kháng sinh thích hợp.

Thận trọng khi có loãng xương, mới phẫu thuật tạo nối thông ruột, bệnh tâm thần, loét dạ dày tá tràng, lao, đái tháo đường, tăng huyết áp, suy tim, Herpes mắt, viêm loét đại tràng không đặc hiệu, suy thận, nhược cơ.

Trẻ em đang dùng thuốc corticosteroid ức chế miễn dịch, bị thủy đậu hoặc sởi có thể gây tử vong. Không tiêm phòng hoặc chủng đậu trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng phụ xuất hiện khi ngừng thuốc quá nhanh hoặc dùng kéo dài với liều cao.

Để tránh suy thượng thận do dùng thuốc, cần thêm liều hỗ trợ khi bị stress trong quá trình điều trị và trong vòng 1 năm sau.

Tác dụng corticosteroid tăng ở người bệnh tuyến giáp hoặc xơ gan.

Đối với trẻ đang lớn, do tác dụng mạnh đến chuyển hóa các chất điện giải, chỉ được dùng fludrocortison trong những trường hợp đã được nêu trong chỉ định.

Khi dùng mineralocorticoid toàn thân, nên lưu ý chế độ ăn bổ sung kali, vitamin A, B_6, C, D, acid folic, calci, kẽm, phospho và giảm natri. Với fludrocortison, không nhất thiết phải đòi hỏi chế độ ăn giảm natri vì tăng giữ natri là tác dụng mong muốn trong điều trị.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng khi thật cần thiết do đã ghi nhận được ảnh hưởng đến tuyến thượng thận của thai nhi (thiểu năng tuyến thượng thận).

Thời kỳ cho con bú

Các corticoid đã tìm thấy trong sữa mẹ. Nên thận trọng khi dùng thuốc cho người mẹ đang cho con bú. Chỉ sử dụng khi thật cần thiết. Lịch trình điều trị của người mẹ cần được ghi chép vào y bạ của con để tiện theo dõi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của fludrocortison phần lớn do tác dụng đến chuyển hóa chất điện giải và một phần nhỏ đến chuyển hóa glucid. Trừ trường hợp điều trị thay thế, hầu hết các ADR là do dùng quá liều so với mức sinh lý bình thường.

Chuyển hóa: Giảm K^+ huyết, giữ Na^+, phù, tăng huyết áp.

Cơ xương: Yếu cơ, loãng xương, teo cơ, suy dinh dưỡng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Huyết khối, viêm mạch hoại tử.

TKTW: Loạn tâm thần biểu hiện cảm xúc, mất ngủ, ngất.

Da: Viêm da dị ứng, ban đỏ, chậm lành vết thương, mỏng da, đốm xuất huyết.

Nội tiết: Suy vỏ thượng thận, hội chứng giống Cushing, cân bằng nitơ âm tính, kìm hãm sự phát triển của trẻ em, làm xuất hiện đái tháo đường, suy giảm đề kháng với nhiễm khuẩn.

Cơ xương: Lâu liền vết thương.
Mắt: Glôcôm, đục thủy tinh thể nếu dùng thuốc kéo dài.
Khác: Tăng áp lực nội sọ, làm xuất hiện nhiễm khuẩn tiềm ẩn như lao, viêm phổi, làm nặng thêm hoặc che lấp triệu chứng nhiễm khuẩn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Các ADR phần lớn là do tác dụng chuyển hóa muối khoáng của fludrocortison, nhưng vì fludrocortison được dùng với liều rất thấp, nên tác dụng chuyển hóa glucid không thấy rõ như sau khi điều trị bằng glucocorticoid thông thường.
Tuy nhiên, fludrocortison thường được kết hợp với một glucocorticoid (ví dụ, cortison), lúc đó cần chú ý đến liều glucocorticoid.
Đôi khi xuất hiện các ADR nặng như cơn tăng huyết áp kèm theo đau đầu, rối loạn thị giác. Nếu các triệu chứng này xuất hiện, phải ngừng thuốc ngay và báo cho thầy thuốc đang hướng dẫn điều trị.

Liều lượng và cách dùng
Liều dùng phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh và đáp ứng của người bệnh. Người bệnh phải được theo dõi liên tục để điều chỉnh liều cho thích hợp như khi bệnh thoái lui hoặc nặng lên, hoặc khi có stress (phẫu thuật, nhiễm khuẩn, chấn thương):
Bệnh Addison: Điều trị thay thế, thường phối hợp với một glucocorticoid (hydrocortison hoặc cortison). Nếu tổng liều trong ngày vượt quá 0,1 mg thì nên chia ra làm 2 lần trong ngày, nhất là khí hậu nóng.
Người lớn: Liều thông thường: 0,1 mg/24 giờ, dùng hàng ngày. Có thể dao động từ 0,1 mg/lần x 3 lần/tuần đến 0,2 mg mỗi ngày. Trong trường hợp xuất hiện tăng huyết áp nhất thời do hậu quả của điều trị, phải giảm liều xuống còn 0,05 mg mỗi ngày.
Trẻ em: 0,05 - 0,1 mg/24 giờ, dùng hàng ngày.
Trẻ nhỏ: 0,1 - 0,2 mg/24 giờ, dùng hàng ngày. Trẻ rất nhỏ có thể tương đối ít nhạy với mineralocorticoid, do đó cần liều cao hơn đối với trẻ em lớn tuổi và thiếu niên.
Tăng sản vỏ tuyến thượng thận bẩm sinh mất muối: 0,1 - 0,2 mg/24 giờ.

Tương tác thuốc
Tránh phối hợp
Tránh dùng đồng thời fludrocortison với natalizumab, vắc xin sống.
Tăng tác dụng
Amphotericin B hoặc các thuốc lợi tiểu gây giảm K^+ (benzothiadiazin, acid ethacrynic và furosemid) làm tăng tình trạng giảm K^+ huyết, phải theo dõi K^+ huyết định kỳ. Phải cung cấp K^+ thêm nếu cần.
Các glycosid trợ tim digitalis: Giảm K^+ huyết, dễ tăng độc tính của digitalis. Theo dõi K^+ huyết và điện tâm đồ.
Các thuốc chống đông máu đường uống: Giảm thời gian prothrombin. Corticosteroid có thể gây loét dạ dày kèm xuất huyết. Loét có thể xuất huyết mà không có triệu chứng.
Estrogen làm tăng mức corticosteroid gắn vào globulin, do đó làm tăng phần gắn mất hoạt tính. Tác dụng này ít nhất được cân bằng bằng cách giảm chuyển hóa của corticosteroid. Khi bắt đầu liệu pháp estrogen, liều corticosteroid có thể phải giảm và tăng lên khi ngừng estrogen.
Steroid đồng hóa (đặc biệt androgen alkyl hóa C-17 như oxymetholon, methandrostenolon, norethandrolon và các hợp chất tương tự) tăng khả năng gây phù. Phải thận trọng khi dùng các thuốc đó cùng nhau, đặc biệt ở người bệnh bị bệnh gan hoặc tim.
Giảm tác dụng:
Với barbiturat, phenytoin, rifampicin: Làm giảm hiệu lực của corticoid do tăng chuyển hóa ở gan. Hậu quả nghiêm trọng ở người bị bệnh Addison và ghép thận, cần tăng liều corticoid.
Các vắc xin: Gây nguy cơ bệnh lan rộng, nguy cơ tăng cao ở người đã bị suy giảm miễn dịch do một bệnh tiềm ẩn. Corticosteroid làm mất khả năng tạo kháng thể. Không được dùng vắc xin sống.
Với các thuốc chống đái tháo đường (insulin, sulfamid hạ glucose huyết...) làm tăng glucose huyết, đôi khi gây nhiễm ceton huyết (dùng corticoid làm giảm dung nạp glucid). Cần theo dõi lượng đường - ceton huyết và nước tiểu, điều chỉnh liều thuốc đái tháo đường.
Với các salicylat: Corticosteroid làm giảm nồng độ salicylat trong máu do tăng đào thải. Khi giảm liều corticosteroid ở người bệnh đang dùng aspirin, có thể làm tăng nồng độ salicylat huyết thanh gây khả năng nhiễm độc salicylat. Cả corticoid và aspirin đều có thể gây loét dạ dày. Kết hợp hai thuốc làm tăng nguy cơ này.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ phòng dưới 25 °C.

Quá liều và xử trí
Quá liều rất hay xảy ra trong các trường hợp sử dụng fludrocortison ngoài các trường hợp điều trị thay thế.
Tăng huyết áp, phù, giảm kali huyết, tăng cân quá mức, tim to là những dấu hiệu của quá liều. Nên ngừng thuốc, các triệu chứng thường hết sau một vài ngày, sau đó dùng liều thấp. Nếu có biểu hiện nhão cơ do mất nhiều K^+, nên cung cấp kali. Kiểm tra thường xuyên huyết áp, điện giải, có thể ngăn chặn sự quá liều.

Thông tin qui chế
Fludrocortison có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.
Fludrocortison acetat có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

FLUMAZENIL

Tên chung quốc tế: Flumazenil.

Mã ATC: V03AB25.

Loại thuốc: Chất đối kháng benzodiazepin.

Dạng thuốc và hàm lượng
Ống tiêm: 500 microgam/5 ml, 1 000 microgam/10 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Flumazenil là một imidazobenzodiazepin. Đây là chất đối kháng benzodiazepin tác dụng cạnh tranh trên hệ TKTW tại thụ thể benzodiazepin. Flumazenil chẹn tác dụng của các chất chủ vận trên thụ thể benzodiazepin như cyclopyrolon và triazolopiridazin.
Tuy nhiên, flumazenil không tác động đến tác dụng của những chất không có ái lực với thụ thể benzodiazepin và vì thế flumazenil không tác động đến các barbiturat, ethanol, meprobamat, các chất tương tự GABA hoặc các chủ vận trên thụ thể adenosin.
Sau khi tiêm truyền flumazenil trong vòng 30 - 60 giây, tác dụng giảm đau và gây ngủ của benzodiazepin bị mất đi nhanh chóng.
Tác dụng đối kháng benzodiazepin mất đi trong vòng 1 - 3 giờ, tùy thuộc vào liều và nửa đời đào thải của benzodiazepin đã được dùng.
Dược động học
Sau khi tiêm tĩnh mạch, nồng độ huyết tương của flumazenil đi theo mô hình dược động học hai giai đoạn với nửa đời phân bố ban đầu đối kháng là 7 - 10 phút và nửa đời cuối là 41 - 79 phút. Nồng độ đỉnh của flumazenil tỷ lệ với liều dùng có thể tích phân bố biểu kiến là 0,5 lít/kg. Sau tái phân bố, thể tích phân bố biểu kiến biến thiên từ 0,63 đến 1,60 lít/kg. Thuốc liên kết với protein huyết tương xấp xỉ 50% và tỷ lệ flumazenil trong máu/huyết tương ở người từ 0,8 đến 1,3, thuốc không ưu tiên phân bố vào trong hồng cầu.

Flumazenil bị chuyển hóa mạnh ở gan thành các acid carboxylic không còn hoạt tính, sau đó được thải trừ nhanh qua đường nước tiểu ở dạng acid tự do de-ethylat và dạng liên kết glucuronid, chỉ dưới 1% liều sử dụng thải trừ không biến đổi qua nước tiểu trong các nghiên cứu dược động học trên người tình nguyện, độ thanh thải toàn bộ biến thiên từ 0,7 tới 1,3 lít/giờ/kg. Độ thanh thải flumazenil xảy ra chủ yếu do chuyển hóa ở gan và phụ thuộc vào dòng máu qua gan, trên bệnh nhân suy gan, độ thanh thải của flumazenil sẽ giảm, dẫn đến kéo dài nửa đời thải trừ của thuốc.

Chỉ định

Làm mất tác dụng của benzodiazepin trên hệ TKTW trong gây mê và hồi sức cấp cứu.

Trong trường hợp hôn mê, dùng để xác định hay loại trừ nguyên nhân nhiễm độc do benzodiazepin.

Điều trị nhiễm độc benzodiazepin, nếu nặng cần phải đặt nội khí quản và hỗ trợ hô hấp.

Dùng cho những người bệnh đặc biệt nhạy cảm với benzodiazepin, như trẻ nhỏ và người cao tuổi.

Chống chỉ định

Trường hợp mẫn cảm với flumazenil hoặc benzodiazepin.

Người bệnh đã dùng benzodiazepin để kiểm soát tình trạng đe dọa tính mạng (ví dụ: kiểm soát tăng áp lực nội sọ và trạng thái động kinh).

Người bệnh có dấu hiệu quá liều nghiêm trọng của thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Thận trọng

Người bệnh có chấn thương sọ não cần thận trọng nguy cơ tăng áp lực nội sọ.

Trường hợp nhiễm độc hỗn hợp, đôi khi có thể nguy hiểm khi làm mất tác dụng của benzodiazepin. Ví dụ trường hợp ngộ độc khi có nguy cơ gây cơn động kinh (thuốc chống trầm cảm ba vòng), hoặc khi loạn nhịp tim nặng (cloral hydrat) hoặc trường hợp benzodiazepin là thuốc giải độc (nhiễm độc cloroquin).

Vì flumazenil có thời gian tác dụng ngắn và có thể cần dùng liều nhắc lại, nên phải theo dõi chặt chẽ người bệnh cho đến khi hết mọi tác dụng lên TKTW của benzodiazepin.

Sự mất đi nhanh chóng tác dụng an thần của benzodiazepin có thể làm tăng áp lực nội sọ ở những người bệnh tổn thương nặng ở đầu.

Thuốc chủ vận benzodiazepin có tiềm năng gây phụ thuộc thuốc khi dùng kéo dài. Các triệu chứng như trầm cảm, hồi hộp, mất ngủ tái phát, kích thích, ra mồ hôi và ỉa chảy có thể tăng lên sau khi cắt đột ngột chất chủ vận benzodiazepin ở người bệnh đã được điều trị trong thời gian dài. Tiêm nhanh flumazenil cho những người bệnh này cũng có thể gây nên những triệu chứng cai thuốc như vậy và cần phải tránh.

Không được dùng flumazenil để làm mất hiệu lực gây mê cho đến khi tác dụng chẹn thần kinh - cơ đã hết.

Ở những người bệnh nguy cơ cao, cần phải cân nhắc giữa lợi thế làm mất tác dụng trầm cảm trên hệ TKTW của benzodiazepin với mặt hạn chế làm người bệnh tỉnh lại nhanh.

Liều dùng của flumazenil phải được điều chỉnh theo nhu cầu của từng người bệnh, tùy theo tình trạng lo âu trước phẫu thuật hoặc có tiền sử bị chứng lo âu mạn tính hay từng đợt. Ở những người bệnh bị chứng lo âu, đặc biệt những người có bệnh mạch vành, tốt nhất là duy trì một mức độ an thần suốt trong thời kỳ đầu hậu phẫu hơn là để cho người bệnh tỉnh dậy hoàn toàn.

Cần lưu ý đến trường hợp đau sau phẫu thuật. Sau các phẫu thuật lớn, tốt nhất là duy trì người bệnh ở tình trạng an thần vừa phải.

Những người bệnh dùng flumazenil để làm mất hiệu lực an thần của benzodiazepin không được lái xe, vận hành máy móc hay không được tham gia vào bất kỳ hoạt động thể lực hay tinh thần nào ít nhất trong vòng 24 giờ sau khi dùng thuốc vì hiệu lực của benzodiazepin có thể xuất hiện trở lại.

Thời kỳ mang thai

Giống như các hợp chất benzodiazepin khác, flumazenil qua nhau thai nhưng với lượng nhỏ. Nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc không có khả năng gây quái thai. Dù sao, phụ nữ mang thai trong những tháng đầu chỉ nên dùng thuốc khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Flumazenil bài tiết vào sữa mẹ, tuy vậy, không chống chỉ định sử dụng cấp cứu flumazenil trong thời gian cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Buồn nôn, nôn, mờ mắt, đau đầu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Ban, đánh trống ngực.

Chóng mặt, lo âu, hoảng sợ, kích động, co giật.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Nổi mày đay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Bất kỳ ADR nào do flumazenil thường hết đi nhanh, không cần điều trị đặc hiệu.

Tiêm nhanh hoặc quá liều flumazenil có thể gây triệu chứng cai thuốc của benzodiazepin như: Cơn lo âu, nhịp tim nhanh, choáng váng, vã mồ hôi ở những người bệnh đã điều trị benzodiazepin thời gian dài. Những triệu chứng này có thể điều trị bằng tiêm tĩnh mạch chậm diazepam hoặc midazolam.

Liều lượng và cách dùng

Làm mất tác dụng giảm ý thức hay trong gây mê:

Để làm mất tác dụng an thần của benzodiazepin dùng trong giảm ý thức hay gây mê, liều khởi đầu của flumazenil là 0,2 mg (2 ml), tiêm tĩnh mạch trong khoảng 15 giây. Nếu ý thức chưa trở lại như mong muốn, sau 45 giây có thể tiêm thêm 0,2 mg (2 ml) và nếu cần cứ 60 giây lại tiêm (tối đa 4 lần tiêm thêm) cho đến tổng liều tối đa là 1 mg (10 ml). Liều lượng tùy theo đáp ứng từng người bệnh (đa số đáp ứng với liều từ 0,6 - 1 mg).

Trong trường hợp tái xuất hiện tác dụng an thần, có thể nhắc lại liều trên (nghĩa là tối đa 1 mg chia thành các liều 0,2 mg cách nhau ít nhất 1 phút) với khoảng cách 20 phút, cho tới tối đa 3 mg trong khoảng thời gian 1 giờ.

Nên tiêm flumazenil với lượng nhỏ nhiều lần (không tiêm 1 lần liều lớn) để kiểm soát được hiện tượng hồi tỉnh như mong muốn và hạn chế ít nhất ADR.

Xử trí nghi ngờ quá liều benzodiazepin:

Khi đã biết rõ hoặc còn nghi ngờ quá liều benzodiazepin, dùng liều khởi đầu flumazenil là 0,2 mg (2 ml) tiêm tĩnh mạch trong 30 giây. Nếu mức độ ý thức chưa được như mong muốn, 30 giây sau tiêm thêm 1 liều 0,3 mg (3 ml) trong 30 giây. Có thể tiêm thêm các liều 0,5 mg (5 ml) trong 30 giây, mỗi phút một lần, tổng liều có thể tới 3 mg.

Không được tiêm nhanh flumazenil. Người bệnh phải được đảm bảo thông khí và có đường tĩnh mạch trước khi dùng thuốc và nên cho người bệnh tỉnh lại dần dần.

Hầu hết người bệnh dùng quá liều benzodiazepin đáp ứng với tổng liều 1 - 3 mg flumazenil và những liều trên 3 mg không chắc đã cho thêm tác dụng. Rất ít người bệnh đáp ứng kém với liều 3 mg, có thể cần phải tăng thêm liều tới tổng liều 5 mg (tiêm chậm, cách dùng như nêu ở trên).

Nếu người bệnh vẫn không đáp ứng sau 5 phút sau khi đã tiêm tới tổng liều 5 mg flumazenil, thì nguyên nhân chính gây ngủ rất có thể

không phải là do benzodiazepin và có tiêm thêm flumazenil chắc cũng không có hiệu quả.
Trong trường hợp tái xuất hiện tác dụng an thần, có thể dùng những liều nhắc lại cách 20 phút/1 lần nếu cần, nhưng không quá 1 mg/lần (tốc độ 0,5 mg/phút) và không quá 3 mg trong một giờ.
Liều ở người suy thận hoặc gan: Không cần thiết điều chỉnh liều ở người suy thận. Tuy nhiên, thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan, nên cần thận hiệu chỉnh liều ở người có tổn thương gan.
Liều ở trẻ em: Để làm mất tác dụng an thần của benzodiazepin dùng trong giảm ý thức hay gây mê, liều khởi đầu của flumazenil ở trẻ em trên 1 tuổi là 0,01 mg/kg (tối đa 0,2 mg), tiêm tĩnh mạch trong 15 giây. Nếu ý thức chưa trở lại như mong muốn, sau 45 giây có thể tiêm thêm 0,01 mg/kg và nếu cần cách 60 giây lại tiêm (tối đa 4 lần tiêm thêm) cho đến tổng liều tối đa là 0,05 mg/kg (hay 1 mg). Chú ý trẻ nhỏ đặc biệt nhạy cảm với thuốc này.
Liều ở người cao tuổi: Chưa xác định được liều ở người cao tuổi, nhưng cần nhớ là những người cao tuổi đặc biệt nhạy cảm với thuốc này.

Tương tác thuốc
Flumazenil ức chế tác dụng trên hệ TKTW của benzodiazepin bằng tương tác cạnh tranh ở thụ thể. Tác dụng của các chất không thuộc nhóm benzodiazepin, nhưng tác động qua thụ thể benzodiazepin như zopiclon cũng vẫn bị flumazenil ức chế. Tuy nhiên, flumazenil không có hiệu lực khi mất ý thức do các loại thuốc khác.
Chưa thấy có những tương tác với các thuốc ức chế hệ TKTW khác. Tuy nhiên, vẫn cần rất thận trọng khi dùng flumazenil trong trường hợp quá liều do chủ định vì tác dụng độc của thuốc hướng thần khác (đặc biệt loại thuốc chống trầm cảm ba vòng) dùng đồng thời có thể tăng lên khi tác dụng của benzodiazepin giảm xuống.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30 °C.
Pha loãng:
Có thể hòa loãng dung dịch tiêm flumazenil với các dịch truyền natri clorid 0,45% và dextrose 2,5% hoặc 5%. Dung dịch đã pha phải được dùng trong vòng 24 giờ.
Không được trộn lẫn hoặc pha loãng với các dung dịch khác.

Quá liều và xử trí
Tiêm flumazenil liều quá cao và/hoặc quá nhanh có thể gây triệu chứng cai thuốc benzodiazepin ở người đang điều trị bằng benzodiazepin dài ngày như có các cơn lo âu, nhịp tim nhanh, chóng mặt và vã mồ hôi. Các triệu chứng này có thể điều trị bằng diazepam hoặc midazolam tiêm tĩnh mạch chậm.
Ngay cả khi tiêm tĩnh mạch flumazenil với liều 100 mg, không thấy có triệu chứng quá liều nào có thể quy cho flumazenil.

Thông tin qui chế
Flumazenil có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Anexate; Flumazenil Kabi; Flumazenil-hameln.

FLUNARIZIN

Tên chung quốc tế: Flunarizine

Mã ATC: N07CA03

Loại thuốc: Thuốc chẹn kênh calci.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nang chứa flunarizin dạng hydroclorid: 5 mg flunarizin tương đương với 5,9 mg flunarizin hydroclorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Flunarizin là thuốc có hoạt tính chẹn kênh calci, kháng histamin và an thần. Thuốc ngăn chặn sự quá tải calci ở tế bào, bằng cách làm giảm calci tràn vào quá mức qua màng tế bào. Flunarizin không tác động trên sự co bóp cơ tim, không ức chế nút xoang nhĩ hoặc nhĩ thất, không làm tăng tần số tim, không có tác dụng chống tăng huyết áp.
Dược động học
Hấp thu: Flunarizin được hấp thu qua đường tiêu hoá < 80%, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 2 đến 4 giờ sau khi uống và đạt trạng thái ổn định ở tuần thứ 5 - 6. Trong điều kiện độ acid dịch vị dạ dày giảm, sinh khả dụng của flunarizin có thể thấp hơn.
Phân bố: Flunarizin gắn với protein huyết tương > 99%. Thể tích phân bố lớn, khoảng 78 lít/kg ở những người khoẻ mạnh và khoảng 207 lít/kg ở những bệnh nhân động kinh, có mức độ phân bố cao ngoài mạch. Thuốc nhanh chóng qua hàng rào máu - não, nồng độ thuốc ở não gấp khoảng 10 lần so với nồng độ trong huyết tương.
Chuyển hoá: Flunarizin được chuyển hoá qua gan thành ít nhất 15 chất chuyển hoá. Đường chuyển hoá chính là qua CYP 2D6.
Thải trừ: Flunarizin được thải trừ chủ yếu qua phân theo đường mật dưới dạng thuốc gốc và các chất chuyển hoá. Sau khi uống 24 - 48 giờ, có khoảng 3 - 5% liều được thải trừ qua phân dưới dạng thuốc gốc và các chất chuyển hoá, và < 1% được bài tiết qua đường tiết niệu. Nửa đời thải trừ thay đổi nhiều từ 5 - 15 giờ ở hầu hết các bệnh nhân sau khi dùng liều đơn. Ở một số người, nồng độ trong huyết tương của flunarizin có thể đo được (> 0,5 nanogam/ml) trong thời gian kéo dài (cho đến 30 ngày), điều này có thể do sự phóng thích thuốc từ các mô khác.
Dùng liều nhắc lại:
Nồng độ trong huyết tương của flunarizin đạt được trạng thái ổn định sau khoảng 8 tuần dùng liều nhắc lại, một lần mỗi ngày và khoảng 3 lần cao hơn so với liều đơn.

Chỉ định
Dự phòng chứng đau nửa đầu.
Điều trị triệu chứng chóng mặt tiền đình do rối loạn chức năng hệ thống tiền đình.

Chống chỉ định
Không dùng flunarizin ở bệnh nhân có tiền sử trầm cảm hoặc triệu chứng Parkinson hoặc các rối loạn ngoại tháp khác.

Thận trọng
Điều trị với flunarizin có thể làm tăng triệu chứng trầm cảm, ngoại tháp và làm bộc phát hội chứng Parkinson, đặc biệt ở những bệnh nhân dễ có nguy cơ như người cao tuổi. Do vậy, nên dùng thận trọng ở những bệnh nhân này.
Trong một số trường hợp hiếm, sự mệt mỏi có thể tăng lên trong khi điều trị với flunarizin. Trong trường hợp này, nên ngừng điều trị. Không được vượt quá liều quy định. Bệnh nhân phải được khám đều đặn theo định kỳ, đặc biệt trong giai đoạn điều trị duy trì, để có thể phát hiện sớm triệu chứng ngoại tháp hay trầm cảm và ngừng điều trị. Nếu trong điều trị duy trì không đạt hiệu quả thì ngừng điều trị.
Vì buồn ngủ có thể xảy ra, đặc biệt lúc bắt đầu điều trị nên phải thận trọng trong các hoạt động như lái xe hoặc vận hành máy móc.

Thời kỳ mang thai
Chưa có nghiên cứu xác nhận sự an toàn của flunarizin khi dùng trên phụ nữ mang thai. Do đó không sử dụng thuốc này trên phụ nữ mang thai, trừ khi lợi ích vượt trội so với khả năng nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú
Không biết flunarizin có phân bố vào sữa người hay không. Nên

cân nhắc hoặc tránh sử dụng thuốc trong thời gian cho con bú hoặc dùng thuốc và ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
TKTW: Buồn ngủ, mệt mỏi.
Tiêu hóa: Tăng ngon miệng, tăng cân.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
TKTW: Triệu chứng ngoại tháp (vận động chậm, cứng đơ, ngồi nằm không yên, loạn vận động, run), trầm cảm.
Tiêu hóa: Khô miệng
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Tiêu hóa: Buồn nôn, đau dạ dày
Khác: Tăng tiết sữa
Tần suất không xác định
TKTW: Lo lắng
Da: Phát ban
Cơ xương: Đau cơ

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Khi xảy ra các tác dụng không mong muốn, hãy ngừng dùng flunarizin, các triệu chứng sẽ khỏi hoàn toàn hoặc giảm bớt một phần. Hãy tiến hành việc điều trị triệu chứng và hỗ trợ nếu cần.

Liều lượng và cách dùng
Dự phòng đau nửa đầu:
Liều khởi đầu: Uống vào buổi tối.
Bệnh nhân ≤ 65 tuổi: 10 mg (2 viên)/ngày
Bệnh nhân > 65 tuổi: 5 mg/ngày
Nếu trong giai đoạn điều trị này, xảy ra các triệu chứng trầm cảm, ngoại tháp, hoặc các tác dụng không mong muốn khác, nên ngừng điều trị. Nếu sau 2 tháng không có sự cải thiện đáng kể, bệnh nhân được xem như là không đáp ứng và nên ngừng điều trị.
Điều trị duy trì:
Nếu bệnh nhân đáp ứng tốt và nếu cần điều trị duy trì thì nên giảm liều xuống trong 5 ngày với liều hàng ngày như nhau và 2 ngày nghỉ mỗi tuần.
Nếu điều trị duy trì phòng ngừa thành công và dung nạp tốt thì có thể ngừng điều trị trong 6 tháng và chỉ bắt đầu điều trị lại nếu tái phát.
Chóng mặt:
Liều hàng ngày tương tự như dùng cho đau nửa đầu, nhưng điều trị khởi đầu chỉ kéo dài cho đến khi kiểm soát được triệu chứng, thường là dưới 2 tháng. Nếu không có sự cải thiện đáng kể sau 1 tháng đối với chóng mặt mạn tính, 2 tháng đối với chóng mặt tư thế, bệnh nhân được xem là không đáp ứng và nên ngừng điều trị.
Liều lượng ở bệnh nhân suy gan:
Vì thuốc được chuyển hóa với mức độ lớn ở gan nên cần điều chỉnh liều lượng ở các bệnh nhân này. Liều khởi đầu: 5 mg/ngày, uống vào buổi tối.

Tương tác thuốc
Việc dùng đồng thời rượu, thuốc an thần và thuốc ngủ với flunarizin làm tăng tác dụng phụ buồn ngủ. Flunarizin không bị chống chỉ định ở bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta.
Dược động học của flunarizin không bị ảnh hưởng bởi topiramat. Trạng thái dược động học ổn định của topiramat không bị ảnh hưởng bởi flunarizin.
Việc sử dụng lâu dài flunarizin không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của phenytoin, carbamazepin, valproat hay phenobarbital. Nồng độ trong huyết tương của flunarizin thường thấp hơn một ít ở những bệnh nhân động kinh đang sử dụng các thuốc trị động kinh loại này so với những người khoẻ mạnh dùng liều tương tự. Độ gắn kết với protein huyết tương của carbamazepin, valproat và phenytoin không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời flunarizin.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở dưới 40 °C, tốt nhất là giữa 15 và 30 °C, trong lọ đậy nút chặt, kín hơi. Tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Dựa vào tính chất dược lý của thuốc, buồn ngủ và suy nhược có thể xảy ra. Có vài trường hợp quá liều cấp (liều cao đến 600 mg uống 1 lần) đã được báo cáo, đã quan sát thấy các triệu chứng: Buồn ngủ, nhịp tim nhanh, kích động.
Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Trong vòng 1 giờ sau khi uống quá liều, nên rửa dạ dày. Có thể dùng than hoạt nếu thấy thích hợp.

Thông tin qui chế
Flunarizin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Azitocin 5; Beejenac; Beezan; Benetil-F; Cbimigraine; Cinarex 5; Dofluzol; Donarizine-5; Etnadin; Farcozol; Febira; Flubium; Flunavertig; Fluzine; Fluzinstad; Frego; Fudlezin; Furunas; Furunas cap; Hagizin; Hatrenol 5; Heabene; Hefunar; Hoselium; Lelocin 5; Mecitil; Metomol; Miganil 5; Migariz-5; Migazine-5; Migocap 10; Nariz 5; Newclen; Nilsu; Nomigrain; Osalium; Pintomen; Qanazin; Reinal; Ritectin; Sarariz; Sa-Ryum; Seonar; Seonar cap.; Serapid; Sibelium; Siberizin; Sibetab; Sibethepharm; Sibetinic; Sibetinic; Tiloxen 5; Trinazin; Tymolpain; Upaforu; Vasotense-10; Vasotense-5; Headache; Youngilprizine; Zolfastel.

FLUOCINOLON ACETONID

Tên chung quốc tế: Fluocinolone acetonide.

Mã ATC: C05AA10; D07AC04; S01BA15; S02BA08.

Loại thuốc: Corticosteroid dùng tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng
Kem, gel, thuốc mỡ, dung dịch dùng ngoài: 0,01%, 0,025%, 0,05%. Một số chế phẩm phối hợp fluocinolon acetonid với neomycin để điều trị các nhiễm khuẩn ngoài da.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Fluocinolon acetonid là một corticosteroid tổng hợp có hiệu lực từ thấp tới vừa, có nguyên tử fluor gắn vào nhân steroid. Cơ chế tác dụng của các corticosteroid dùng tại chỗ là do phối hợp 3 tính chất quan trọng: Chống viêm, chống ngứa và tác dụng co mạch. Tác dụng của thuốc ít nhất có phần là do liên kết với thụ thể steroid. Các corticosteroid làm giảm viêm bằng ổn định màng lysosom của bạch cầu, ức chế tập trung đại thực bào trong các vùng bị viêm, giảm sự bám dính của bạch cầu với nội mô mao mạch, giảm tính thấm thành mao mạch, giảm các thành phần bổ thể, kháng tác dụng của histamin và giải phóng kinin từ chất nền, giảm sự tăng sinh các nguyên bào sợi, lắng đọng colagen và sau đó tạo thành sẹo ở mô.
Các corticosteroid, đặc biệt là các corticosteroid có fluor có tác dụng chống hoạt động phân bào của nguyên bào sợi ở da và của biểu bì.
Tác dụng chống viêm của các corticosteroid có thể bị giảm nhanh khi dùng nhắc lại mặc dù chưa được biết rõ tầm quan trọng của tác dụng này trên lâm sàng.

Dược động học

Khi dùng tại chỗ các corticosteroid trên da bình thường còn nguyên vẹn, chỉ một lượng nhỏ thuốc tới được chân bì và sau đó vào hệ tuần hoàn chung. Tuy nhiên, hấp thu tăng lên đáng kể khi da bị mất lớp keratin, bị viêm hoặc/và bị các bệnh khác ở hàng rào biểu bì (như vảy nến, eczema).

Tùy theo mức độ thấm, lượng thuốc bôi và tình trạng da ở chỗ bôi thuốc, thuốc được hấp thu nhiều hơn ở bìu, hố nách, mi mắt, mặt và da đầu (khoảng 36%) và được hấp thu ít hơn ở cẳng tay, đầu gối, khuỷu tay, lòng bàn tay và gan bàn chân (khoảng 1%). Thậm chí sau khi rửa chỗ bôi thuốc, corticosteroid vẫn được hấp thu trong thời gian dài, có thể do thuốc được giữ lại ở lớp sừng.

Qua da, lượng thuốc được hấp thu sẽ phân bố vào da, cơ, gan, ruột và thận. Corticosteroid chuyển hóa bước đầu ở da, một lượng nhỏ được hấp thu vào hệ tuần hoàn và được chuyển hóa ở gan thành các chất không có tác dụng. Thuốc thải trừ qua thận chủ yếu dưới dạng glucuronid và sulfat, nhưng cũng có một lượng dưới dạng không liên hợp. Một lượng nhỏ các chất chuyển hóa thải trừ qua phân.

Chỉ định

Fluocinolon acetonid được dùng ngoài để điều trị các bệnh ngoài da khác nhau như:

Eczema: Eczema tiết bã, eczema hình đĩa, eczema dị ứng.

Viêm da: Viêm da dị ứng, viêm da tiếp xúc, viêm da thần kinh.

Vảy nến (ngoại trừ dạng vảy nến lan rộng).

Liken phẳng, luput ban đỏ hình đĩa.

Chống chỉ định

Tiền sử mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Trứng cá đỏ.

Nhiễm khuẩn ở da do vi khuẩn, nấm hoặc virus (Herpes, thủy đậu).

Hăm bẹn.

Thận trọng

Khi dùng fluocinolon acetonid trên mảng da rộng, không nên băng kín vì tăng nguy cơ nhiễm độc toàn thân.

Có thể gây suy vỏ tuyến thượng thận ở những người bệnh dùng lượng lớn thuốc và bôi trên diện rộng, dài ngày hoặc băng kín.

Những người bị vảy nến cần được theo dõi cẩn thận vì bệnh có thể nặng lên hoặc tạo vảy nến có mủ.

Thận trọng với người bệnh suy giảm chức năng tế bào T hoặc những người bệnh đang điều trị bằng thuốc suy giảm miễn dịch khác.

Dùng fluocinolon acetonid cho các vết thương nhiễm khuẩn mà không có thêm các kháng sinh điều trị thích hợp có thể làm cho nhiễm khuẩn bị lan rộng.

Không dùng nhỏ mắt vì có nguy cơ bị glôcôm gây ra bởi corticosteroid.

Chế phẩm có thể chứa dầu lạc, thận trọng với người dị ứng lạc.

Đối với trẻ em

Trẻ em dễ bị suy giảm trục tuyến yên - dưới đồi - thượng thận và hội chứng Cushing hơn người lớn vì tỷ lệ diện tích bề mặt da/cân nặng lớn hơn. Biểu hiện của suy vỏ tuyến thượng thận bao gồm chậm lớn, không tăng cân. Do vậy, hạn chế dùng cho trẻ em và giữ ở liều tối thiểu cần thiết đủ đạt hiệu quả điều trị.

Thời kỳ mang thai

Khi cần thiết có thể dùng cho người mang thai, nên dùng với liều thấp nhất.

Thời kỳ cho con bú

Không nên bôi thuốc lên vú mẹ trước khi cho trẻ bú. Khi cần điều trị cho người cho con bú, bôi một lượng tối thiểu cần thiết và trong thời gian ngắn nhất.

Tác dụng không mong muốn(ADR)

Ít gặp tác dụng phụ khi dùng fluocinolon acetonid, nhưng cũng như các steroid dùng ngoài khác, thỉnh thoảng có gặp các phản ứng phụ như mẫn cảm hoặc kích ứng ở chỗ bôi thuốc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Teo da, vết rạn, nhiễm khuẩn thứ phát, dát sần, trứng cá đỏ, viêm da mặt, quá mẫn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Nội tiết: Suy vỏ tuyến thượng thận.

Da: Rậm lông, mẫn cảm.

Có nguy cơ tăng tác dụng phụ toàn thân và các phản ứng phụ tại chỗ nếu dùng thuốc thường xuyên, bôi trên diện rộng, hoặc dùng trong thời gian dài cũng như khi điều trị các vùng dễ bị hăm hoặc băng kín chỗ bôi thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu có dấu hiệu suy vỏ tuyến thượng thận, nên ngừng dần dần thuốc, giảm số lần bôi thuốc hoặc thay bằng các corticosteroid khác tác dụng yếu hơn.

Ngừng thuốc nếu thấy kích ứng da hoặc viêm da tiếp xúc trong lúc điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Bôi lên vùng da bị bệnh một lớp mỏng, 2 - 4 lần mỗi ngày, tùy thuộc vào tình trạng nặng hay nhẹ.

Khi cần băng kín, phải rửa sạch vùng da cần bôi thuốc, bôi thuốc rồi băng bằng một băng thích hợp, có thể dùng miếng gạc nóng, ẩm. Không nên băng khi bôi thuốc cho trẻ em hoặc trên mặt.

Thuốc dạng kem đặc biệt thích hợp với bề mặt ẩm hoặc rỉ nước và các góc hốc của cơ thể. Thuốc dạng mỡ thích hợp cho loại da khô, vết thương có vảy.

Viêm da dị ứng (atopic) ở người lớn: Fluocinolon acetonid tại chỗ 0,01%, ngày bôi 3 lần.

Viêm da dị ứng (atopic), nặng hoặc vừa ở trẻ em 2 tuổi trở lên: Dầu fluocinolon acetonid tại chỗ 0,01% ngày bôi 2 lần vào vùng bị bệnh, không dùng quá 4 tuần.

Vảy nến da đầu người lớn: Bôi một lớp mỏng dầu fluocinolon acetonid tại chỗ 0,01% vào tóc ướt và da đầu, xoa kỹ và đội mũ tắm do nhà sản xuất cung cấp, để qua đêm hoặc ít nhất 4 giờ sau đó gội sạch.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín, nơi khô ráo, ở 15 - 30 ^{o}C.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Flucort; Fluocinolon; Fluopas; Fluvitar; Fresma; Hatafluna; New F; Traphalucin.

FLUOROMETHOLON

Tên chung quốc tế: Fluorometholone.

Mã ATC: C05AA06; D07AB06; D07XB04; D10AA01; S01BA07; S01CB05.

Loại thuốc: Corticosteroid, dùng cho mắt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Fluorometholon, dùng cho mắt: Dịch treo 0,1%; 0,25%; thuốc mỡ 0,1%.

Fluorometholon acetat, dùng cho mắt: Dịch treo 0,1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fluorometholon là một corticosteroid tổng hợp có gắn fluor cũng có cấu trúc liên quan đến progesteron. Fluorometholon được dùng với hoạt tính glucocorticoid. Giống như các corticosteroid có hoạt tính chống viêm, fluorometholon ức chế phospholipase A_2, do đó ức chế sản xuất eicosanoid và ức chế các hiện tượng viêm do các loại bạch cầu (bám dính biểu mô, di chuyển bạch cầu, hóa ứng động, thực bào...). Fluorometholon ức chế đáp ứng miễn dịch và hai sản phẩm chính của viêm, prostaglandin và leukotrien.

Dùng lâu dài các chế phẩm chứa corticosteroid đã gây tăng nhãn áp và làm giảm thị lực (trong một nghiên cứu nhỏ, thời gian trung bình dịch treo fluorometholon gây tăng nhãn áp dài hơn đáng kể so với dexamethason phosphat; tuy nhiên, mức tăng nhãn áp cuối cùng tương đương nhau đối với 2 thuốc. Một số nhỏ người bệnh tăng nhãn áp trong vòng 3 - 7 ngày).

Dược động học

Fluorometholon hấp thu vào thủy dịch, giác mạc, đồng tử và thể mi. Nếu nhỏ thuốc nhiều lần, thuốc hấp thu vào toàn thân đáng kể.

Chỉ định

Dị ứng và viêm ở mắt: (điều trị ngắn ngày) viêm bờ mi, viêm kết mạc, viêm giác mạc, viêm củng mạc, viêm thượng củng mạc, viêm mống mắt - thể mi, viêm màng mạch nho, viêm sau mổ...

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc này.

Nhiễm khuẩn, virus, nấm ở mắt chưa kiểm soát được bằng điều trị như tổn thương ở giác mạc, kết mạc.

Thận trọng

Nhỏ mắt liều cao/hoặc kéo dài fluorometholon làm tăng nguy cơ biến chứng mắt và có thể gây ra các ADR toàn thân. Nếu phản ứng viêm không giảm trong một thời gian hợp lý, nên ngừng và thay điều trị.

Dùng corticosteroid tại chỗ có thể làm giảm bài tiết cortisol trong nước tiểu cũng như làm giảm nồng độ trong huyết tương. Corticoid làm trẻ em chậm lớn, đặc biệt khi dùng liều cao và kéo dài.

Dùng corticosteroid nhỏ mắt kéo dài có thể gây tăng nhãn áp và/hoặc glôcôm kèm theo tổn thương dây thần kinh thị giác, giảm thị lực, tạo đục thủy tinh thể dưới bao sau. Khi dùng corticoid nhỏ mắt, phải kiểm tra thường xuyên nhãn áp.

Các thuốc corticoid có thể che đậy nhiễm khuẩn hoặc làm nặng thêm nhiễm khuẩn đã có. Phải dùng kháng sinh thích hợp để tránh bội nhiễm. Sau khi điều trị kéo dài với corticoid ở mắt, phải kiểm tra kĩ nhiễm nấm dai dẳng giác mạc. Dùng thận trọng và duy nhất phối hợp với liệu pháp kháng virus để điều trị viêm giác mạc chất đệm hoặc viêm màng mạch nho do *Herpes simplex*; cần thiết phải khám định kỳ bằng đèn khe.

Không ngừng điều trị sớm vì có thể gây ra một đợt viêm mới nếu ngừng đột ngột khi đang dùng liều cao.

Trong khi điều trị, không nên mang kính sát tròng (cứng hay dẻo).

Thời kỳ mang thai

Độ an toàn của thuốc này trong thời kỳ mang thai chưa được xác định. Tránh dùng fluorometholon kéo dài hoặc thường xuyên cho phụ nữ mang thai hoặc có khả năng mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Dùng thận trọng đối với người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Mắt: Kích ứng, sung huyết, rối loạn thị giác nhất thời sau khi nhỏ thuốc.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Nhiễm khuẩn: Mắt (nặng lên hoặc thứ phát).

Miễn dịch: Dị ứng.

Thần kinh: Thay đổi thị trường (liên quan đến glôcôm).

Mắt: Đục thủy tinh thể dưới bao, glôcôm, giảm thị lực, ngứa mắt.

Toàn thân: Chậm lớn.

Rất hiếm gặp

Mắt: Thủng giác mạc.

ADR khi đang nghiên cứu:

Tăng nhãn áp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR phần lớn đều nhẹ. Phải theo dõi sát nhiễm khuẩn ở mắt, nhãn áp và tránh dùng thuốc kéo dài.

Liều lượng và cách dùng

Cần thận trọng tránh nhiễm bẩn đầu ống nhỏ giọt chứa dịch treo hoặc ống thuốc bôi dẻo.

Có thể nhỏ 1 giọt dịch treo nhỏ mắt chứa 0,1% hoặc 0,25% fluorometholon vào túi kết mạc của mắt bị bệnh, mỗi ngày 2 - 4 lần; hoặc có thể bôi 1,3 cm thuốc bôi dẻo chứa 0,1% fluorometholon vào túi kết mạc của mắt bị bệnh, mỗi ngày 1 - 3 lần. Trong 24 - 48 giờ đầu điều trị với dịch treo hoặc thuốc bôi dẻo chứa 0,1% fluorometholon, có thể tăng liều tới mỗi lần 1 giọt dịch treo hoặc 1,3 cm thuốc bôi dẻo, cứ cách 4 giờ một lần. Nếu không có sự cải thiện trong vòng vài ngày, hãy ngừng thuốc và bắt đầu áp dụng liệu pháp khác.

Thời gian điều trị phụ thuộc vào loại bệnh và mức độ nghiêm trọng của bệnh, và có thể xê dịch từ vài ngày đến vài tuần; tránh điều trị trong thời gian dài. Khi ngừng thuốc, phải giảm dần liều lượng để tránh sự tăng nặng của bệnh.

Khi dùng fluorometholon acetat, có thể nhỏ 1 đến 2 giọt dịch treo nhỏ mắt 0,1% vào túi kết mạc, mỗi ngày 4 lần. Trong 24 - 48 giờ đầu điều trị, có thể tăng liều tới mỗi lần 2 giọt, cứ cách 2 giờ 1 lần. Nếu không có sự cải thiện sau 2 tuần, bệnh nhân phải xin ý kiến thầy thuốc. Không được ngừng sớm việc điều trị với fluorometholon acetat.

Ban đầu, bệnh nhân được kê đơn 20 ml hoặc ít hơn dịch treo hoặc 8 g hoặc ít hơn thuốc bôi dẻo, và được bác sỹ khám bệnh lại trước khi kê đơn thêm.

Tương tác thuốc

Trong trường hợp dùng thêm các chế phẩm nhỏ mắt khác, chờ 15 phút giữa các lần nhỏ các thuốc. Chưa có nghiên cứu tương tác thuốc nào được thực hiện.

Độ ổn định và bảo quản

Dịch treo nhỏ mắt fluorometholon được bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ giữa 15 - 30 ^oC; không được để đóng băng. Dịch treo nhỏ mắt fluorometholon acetat được bảo quản trong lọ kín ở 2 - 27 ^oC; không được để đóng băng.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Eporon; Flarex; FML Liquifilm; Fulleyelone; Hanlimfumeron; Hanluro; Philtolon; Uniflurone.

FLUOROURACIL

Tên chung quốc tế: Fluorouracil.

Mã ATC: L01BC02.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, loại chống chuyển hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng
Ống tiêm: 250 mg/10 ml; lọ tiêm: 500 mg/10 ml; lọ tiêm lượng lớn nhiều liều: 2,5 g/100 ml.
Viên nang: 250 mg.
Kem dùng ngoài: 1%, 5%;
Dung dịch dùng ngoài: 1%, 2%, 5%.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Fluorouracil là thuốc chống chuyển hóa pyrimidin có fluor. Khi fluorouracil chuyển hóa theo con đường đồng hóa, thuốc phong bế phản ứng methyl hóa acid deoxyuridylic thành acid thymidilic. Do đó fluorouracil cản trở sự tổng hợp acid deoxyribonucleic (DNA) và ức chế ở mức độ kém hơn sự tạo thành acid ribonucleic (RNA). Vì DNA và RNA cần thiết cho sự phân chia và phát triển tế bào, mà fluorouracil lại gây ra thiếu thymin, nên làm cho sự phát triển mất cân bằng và tế bào bị chết. Hiệu quả thiếu hụt DNA và RNA càng rõ nét ở các tế bào phát triển nhanh và tốc độ fluorouracil thâm nhập vào tế bào càng nhanh. Fluorouracil tác động đặc hiệu lên pha S của chu kỳ phân bào.
Dược động học:
Fluorouracil thường dùng tiêm tĩnh mạch và có nửa đời chuyển hóa ngắn. Mặc dù thuốc vẫn có hoạt tính khi uống, nhưng khả dụng sinh học không ổn định.
Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố vào các khối u, niêm mạc tiêu hóa, tủy xương, gan và các mô khác của cơ thể. Mặc dù ít tan trong mỡ nhưng fluorouracil dễ dàng thấm qua hàng rào máu - não và phân bố vào dịch não tủy, và mô não. Nồng độ của thuốc hoặc của các chất chuyển hóa của thuốc trong khối u cao hơn ở các mô xung quanh hoặc mô bình thường. Trong một số khối u, thuốc tồn tại lâu hơn so với ở mô lành.
Nửa đời thải trừ trung bình khỏi huyết tương của thuốc tiêm tĩnh mạch vào khoảng 16 phút (từ 8 đến 20 phút) và phụ thuộc vào liều dùng. Không còn thấy thuốc ở dạng nguyên vẹn trong huyết tương sau khi tiêm tĩnh mạch được 3 giờ.
7 - 20% thuốc thải trừ ở dạng không biến đổi qua nước tiểu sau 6 giờ, trong số này tới hơn 90% thải trừ ngay giờ đầu. Phần còn lại bị chuyển hóa ở gan tạo ra các chất giáng hóa (carbon dioxid, urê, alpha-fluoro-beta-alanin) không có hoạt tính. Các chất này cũng được bài xuất qua nước tiểu sau 3 - 4 giờ.
Khi dùng tại chỗ, khoảng 6% lượng thuốc được hấp thu nhưng không đủ gây tác dụng toàn thân. Thuốc có tác dụng mạnh lên các tế bào đang tăng sinh nhanh. Sự đáp ứng điều trị bắt đầu là ban đỏ, tạo mụn nước, trợt da, loét nông, hoại tử và cuối cùng tái tạo lại biểu mô.

Chỉ định
Adenocarcinom (ung thư biểu mô tuyến) ống tiêu hóa đại tràng, trực tràng,
Ung thư vú.
Ung thư đầu, cổ, gan, tụy
Carcinom (ung thư biểu mô) buồng trứng, cổ tử cung, bàng quang, gan và tụy.
Dùng ngoài da: Điều trị tổn thương da nông ác tính và tiền ác tính; dày sừng tuổi già; dày sừng quang hóa; u sừng gai; bệnh Bowen; carcinom nông tế bào đáy. Carcinom tế bào đáy và tế bào vảy xuyên sâu thường không đáp ứng với liệu pháp fluorouracil. Thuốc chỉ được dùng tạm thời khi không có phương pháp điều trị nào khác.

Chống chỉ định
Dị ứng với thuốc hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
Người bị suy dinh dưỡng.
Người bị suy tủy; bạch cầu ≤ 5 000/mm^3, tiểu cầu ≤ 100 000/mm^3.
Người bị nhiễm khuẩn nặng.
Người bị phẫu thuật lớn trong tháng trước đó.
Người bị thiếu hụt enzym dihydroxypyrimidin dehydrogenase (DPD).
Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

Thận trọng
Fluorouracil là thuốc có độc tính cao, chỉ số điều trị rất thấp. Thuốc có độc tính cao với máu, gây chảy máu đường tiêu hóa, thậm chí tử vong. Thuốc chỉ được dùng dưới sự theo dõi chặt chẽ của thầy thuốc có kinh nghiệm sử dụng hóa trị liệu chữa ung thư và các chất chống chuyển hóa. Người bệnh cần nằm viện, ít nhất trong đợt điều trị đầu tiên. Cần báo cho người bệnh biết về tác dụng độc hại có thể xảy ra, đặc biệt là các biểu hiện ở miệng.
Nếu xảy ra nôn không khắc phục được, phải ngừng thuốc ngay. Hàng ngày phải hỏi người bệnh và khám miệng để phát hiện sớm viêm miệng. Nếu có các biểu hiện viêm miệng như đỏ niêm mạc miệng, loét trong miệng, hoặc các biểu hiện viêm họng thực quản như đau cổ, khó nuốt, cần phải ngừng thuốc. Nếu xuất hiện ỉa chảy, loét hoặc chảy máu dạ dày hoặc xuất huyết ở bất cứ nơi nào, đều phải ngừng thuốc ngay.
Do leucovorin làm tăng độc tính của thuốc, nên khi phối hợp leucovorin với fluorouracil cần hết sức thận trọng với người cao tuổi và người bệnh suy nhược vì những đối tượng này rất nhạy cảm với độc tính của fluorouracil.
Cần đếm bạch cầu trước mỗi lần dùng fluorouracil. Nếu lượng bạch cầu giảm nhanh hoặc dưới 3 500/mm^3 hoặc nếu số lượng tiểu cầu dưới 100 000/mm^3 phải ngừng dùng thuốc. Nếu số lượng bạch cầu dưới 2 000/mm^3, người bệnh phải được cách ly và cần có các biện pháp thích hợp để ngăn chặn nhiễm khuẩn.
Người bệnh suy dinh dưỡng, suy tủy xương do các đợt điều trị trước hoặc bị thâm nhiễm các tế bào ác tính, càng có thể dễ bị ngộ độc nặng với fluorouracil. Cần dùng hết sức thận trọng cho người bệnh đã xạ trị liều cao, nhất là ở vùng chậu, hoặc đã dùng các tác nhân alkyl hóa, và các người bệnh suy gan, thận, đặc biệt là những người đã có di căn rộng vào cả tủy xương.
Giảm liều ở người bị suy gan hoặc suy thận.
Độc tính của thuốc tăng ở người bị thiếu hụt DPD do di truyền, ngay cả khi dùng thuốc bôi. Phải ngừng thuốc nếu có triệu chứng do thiếu DPD.
Thuốc bôi ngoài phải rất cẩn thận ở vùng gần mắt, mũi, mồm. Có thể gây ngộ độc toàn thân khi bôi ở vùng loét rộng. Không được bôi thuốc lên niêm mạc. Không được băng bịt vùng bôi thuốc; tránh tia cực tím khi dùng thuốc và ngay sau khi ngừng điều trị vì tia cực tím làm tăng phản ứng viêm.

Thời kỳ mang thai
Chống chỉ định.

Thời kỳ cho con bú
Chống chỉ định.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR >1/100
Viêm miệng, viêm họng thực quản (dẫn tới tróc vẩy và loét), ỉa chảy, chán ăn, buồn nôn, nôn.
Giảm bạch cầu sau mỗi đợt điều trị. Số lượng bạch cầu giảm thấp

nhất sau ngày thứ 9 đến ngày thứ 14 của đợt điều trị đầu tiên, đôi khi dài tới ngày 20. Vào ngày thứ 30, bạch cầu trở lại bình thường. Rụng tóc và viêm da có thể gặp ở nhiều trường hợp. Viêm da hay gặp nhất là rát sần ngứa ở các chi, ở thân người ít gặp hơn, và thường hồi phục khi điều trị triệu chứng.

Ban đỏ quanh vùng da tổn thương khi dùng ngoài.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Giảm các huyết cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu.

Tim mạch: Thiếu máu cục bộ cơ tim, đau thắt ngực, loạn nhịp, hạ huyết áp, suy tim.

Tiêu hóa: Loét và chảy máu thực quản, dạ dày, ruột.

Dị ứng: Choáng phản vệ và dị ứng toàn thân.

Thần kinh: Hội chứng tiểu não cấp (có thể vẫn tồn tại sau khi đã ngừng thuốc), rung giật nhãn cầu, đau đầu, rối loạn tiểu não (nói khó, đi lảo đảo).

Da: Khô da, nứt nẻ, nhạy cảm ánh sáng được biểu hiện bằng ban đỏ hoặc tăng nhiễm sắc tố da, nhiễm sắc tố tĩnh mạch; loạn cảm ban đỏ ở gan bàn tay và gan bàn chân, đau nhói chân và tay ban đỏ, phồng rộp; rụng móng,

Mắt: Hẹp ống lệ, thay đổi thị lực, chảy nước mắt, sợ ánh sáng, viêm kết mạc.

Tâm thần: Mất phương hướng, lú lẫn, sảng khoái.

Tai biến khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối, chảy máu cam, thay đổi móng (kể cả mất móng tay chân).

Liều lượng và cách dùng

Có nhiều cách dùng fluorouracil trong điều trị carcinom. Sau đây là những ví dụ có tính hướng dẫn:

Những chú ý khi thao tác:

Fluorouracil gây kích ứng khi tiếp xúc với da và niêm mạc.

Ống tiêm: Chỉ nhân viên được đào tạo sử dụng các thuốc độc tế bào mới được mở ống thuốc; người mang thai tránh thao tác. Khi pha chế dung dịch, phải tiến hành ở một nơi riêng, thao tác trên khay rửa được hoặc trên giấy thấm dùng một lần, có mặt dưới bằng chất dẻo. Cần đeo kính bảo vệ mắt, đi găng tay dùng một lần, đeo khẩu trang, mặc áo choàng dùng một lần. Bơm tiêm và bộ truyền dịch phải lắp ráp cẩn thận tránh rò rỉ.

Khi hoàn tất công việc, phải vệ sinh sạch các mặt tiếp xúc với thuốc (mặt bàn, mặt sàn), rửa sạch mặt và tay.

Viên nang: Các viên lành, không vỡ, ít nguy cơ nhiễm bẩn, nhưng vẫn phải tuân thủ yêu cầu vệ sinh tốt, tránh cầm trực tiếp bằng tay. Người có thai không được thao tác.

Hướng dẫn cách tiêu hủy rác thải:

Các vật sắc nhọn phải để vào thùng đựng thích hợp.

Phải thấm bằng bông các dung dịch ống tiêm phế thải, rồi cho vào hai lần túi polyethylen hàn kín.

Tất cả các phương tiện dùng một lần phải cho vào túi nhựa dẻo sau khi dùng.

Tất cả phải được thiêu cháy cùng với rác thải bệnh viện.

Sơ cứu:

Nếu vào mắt: Rửa ngay với nhiều nước và dùng các biện pháp chữa trị.

Nếu tiếp xúc với da: Rửa kỹ với nước xà phòng, bỏ ngay quần áo bị dính fluorouracil.

Nếu hít và uống phải thuốc: Phải dùng ngay các biện pháp chữa trị.

Tiêm tĩnh mạch cho người lớn:

Fluorouracil có thể tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Liều dùng thường dựa vào thể trọng người bệnh. Nếu béo phì, hoặc tăng trọng do phù cổ trướng hoặc các dạng giữ nước khác thì tính theo trọng lượng lý tưởng. Liều dưới đây có thể giảm đi 1/3 hoặc 1/2 nếu thể trạng người bệnh dinh dưỡng kém, sau phẫu thuật lớn (trong vòng 30 ngày), suy tủy xương (thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu), suy gan, suy thận.

Điều trị khởi đầu:

Có thể truyền hoặc tiêm tĩnh mạch, nhưng truyền được ưa dùng hơn vì ít độc hơn.

Truyền tĩnh mạch:

15 mg/kg/ngày, không quá 1 g cho 1 lần truyền. Thuốc được hòa trong 500 ml dextrose 5% hoặc 500 ml natri clorid 0,9%, truyền tốc độ 40 giọt/phút trong 4 giờ, hoặc truyền trong 30 - 60 phút, hoặc truyền liên tục trong 24 giờ. Liều hàng ngày này được truyền liên tiếp cho đến khi độc tính xuất hiện hoặc cho đến khi được 12 - 15 g. Đây là cho 1 đợt điều trị. Một số người bệnh dùng tới 30 g với liều tối đa 1 g/ngày. Liều hàng ngày không bao giờ được quá 1 g. Giữa 2 đợt điều trị nên nghỉ 4 - 6 tuần.

Tiêm tĩnh mạch:

12 mg/kg/ngày, liền 3 - 4 ngày (tối đa là 0,8 - 1 g/ngày). Nếu không xuất hiện ngộ độc thuốc có thể dùng tiếp 6 mg/kg/ngày vào ngày thứ 5, thứ 7 và thứ 9. Nếu xuất hiện nhiễm độc thì ngừng cho đến khi các dấu hiệu ngộ độc rút mới dùng liều tiếp theo. Một cách khác là dùng liều 15 mg/kg, 1 lần/tuần trong suốt cả đợt điều trị, như vậy không cần dùng liều khởi đầu nữa. Sau đó 4 - 6 tuần lặp lại; hoặc mỗi tuần dùng liều duy trì 5 - 15 mg/kg , tới liều tối đa là 1 g mỗi tuần.

Truyền vào động mạch vùng:

Việc truyền thuốc liên tục vào động mạch nuôi dưỡng khối u cho kết quả tốt hơn so với dùng đường toàn thân qua truyền tĩnh mạch, đồng thời giảm được độc tính. Liều thường dùng 5 - 7,5 mg/kg/ngày.

Phác đồ dùng fluorouracil kết hợp với acid folinic: a) truyền tĩnh mạch chậm 200 mg acid folinic (calci folinat)/m^2 sau đó tiêm ngay tĩnh mạch fluorouracil liều 370 mg/m^2, dùng trong 5 ngày liên tiếp sau đó cứ 4 - 5 tuần lại lặp lại; b) acid folinic 20 mg/m^2, fluorouracil 425 mg/m^2 trong 5 ngày liên tiếp, sau đó cứ 4 - 5 tuần lại lặp lại; c) liều acid folinic khởi đầu là 200 mg/m^2, tiếp theo là liều fluorouracil khởi đầu 400 mg/m^2 tiêm tĩnh mạch rồi 600 mg/m^2 truyền tĩnh mạch liên tục, dùng trong 2 ngày liên tiếp; cứ 2 tuần lại lặp lại.

Phối hợp với xạ trị:

Sự phối hợp này có hiệu quả tốt trong một vài loại tổn thương di căn ở phổi và có tác dụng giảm đau cho những trường hợp tái phát không thể mổ được. Dùng theo liều thông thường.

Đường uống:

Có thể dùng nang hoặc dung dịch uống. Không dùng đường uống khi dùng fluorouracil lần đầu tiên như thuốc duy nhất để điều trị tạm thời carcinom.

Dùng đường uống có thể có lợi trong: Điều trị tạm thời cùng phối hợp với các thuốc khác; điều trị duy trì dài ngày, tuần 1 lần; điều trị phòng ngừa sau phẫu thuật, tuần 1 lần; có chỉ định dùng fluorouracil, nhưng không thể tiêm được.

Liều duy trì là 15 mg/kg, mỗi tuần 1 lần. Trong điều trị tạm thời, để đạt tác dụng điều trị nhanh hơn, dùng liều 15 mg/kg/ngày, trong 6 ngày liền. Sau đó dùng liều duy trì 15 mg/kg/lần/tuần. Liều mỗi ngày không quá 1 g. Nên uống thuốc sau bữa ăn, với nước.

Không được pha uống làm nhiều lần.

Người cao tuổi:

Dùng tương tự như người trẻ, mặc dù tỷ lệ các tác dụng phụ cao hơn.

Trẻ em:

Chưa có liều khuyến cáo để dùng cho trẻ em.

Một phác đồ thường dùng để điều trị ung thư vú giai đoạn sớm.

Liều dùng 600 mg/m^2, vào các ngày 1 và 8 của mỗi chu kỳ điều trị, phối hợp với cyclophosphamid 100 mg/m^2, vào các ngày từ 1 tới

14 và methotrexate 40 mg/m^2, vào các ngày 1 và 8 của mỗi chu kỳ. Ở người bệnh trên 60 tuổi, liều khởi đầu giảm còn 400 mg/m^2 và methotrexat giảm còn 30 mg/m^2. Phải giảm liều dùng nếu xuất hiện hiện tượng ức chế tủy xương. Chu kỳ điều trị thường nhắc lại hàng tháng (nghĩa là cho nghỉ 2 tuần giữa 2 chu kỳ điều trị) với tổng số là 6 - 12 chu kỳ (nghĩa là 6 - 12 tháng điều trị). Tính ưu việt hơn hẳn của chế độ điều trị 12 tháng so với 6 tháng chưa được chứng minh.

Dùng ngoài:

Ở nồng độ tương đương, dạng dung dịch có hiệu lực hơn dạng kem.

Bệnh dày sừng quang hóa (multiple actinic keratoses):

Ở vùng cổ và đầu, dùng loại dung dịch hoặc kem 1 - 2%, ngày 2 lần. Tổn thương ở các vùng khác, dùng loại 5%.

Đáp ứng đặc trưng sau khi bôi fluorouracil tại chỗ là nổi ban đỏ, sau đó làm vẩy, nhạy cảm đau, tạo mụn nước, trợt da, loét, hoại tử, tái tạo biểu mô. Bôi thuốc tiếp tục cho đến khi trợt da, loét và hoại tử, thường cần 2 - 6 tuần.

Ở những chỗ khác không phải cổ và đầu (ví dụ: bàn tay hoặc cánh tay) có thể cần tăng lần bôi, kéo dài thời gian điều trị, hoặc phối hợp điều trị ban đầu và tạm thời với bôi tretinoin. Sự liền hoàn toàn vết tổn thương có thể chưa thấy trước khi ngừng điều trị 1, 2 tháng. Có thể nhanh chóng liền các tổn thương hơn nếu bôi corticoid sau khi ngừng fluorouracil.

Carcinom nông tế bào đáy:

Chỉ dùng loại chế phẩm 5%. Bôi 2 lần/ngày trong ít nhất 3 - 6 tuần; cũng có thể cần đến 10 - 12 tuần tổn thương mới lành. Sau một thời gian điều trị hợp lý, cần đánh giá để xác định kết quả điều trị.

Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời với natalizumab, vắc xin (sống).

Fluorouracil làm tăng nồng độ/tác dụng của carvedilol, cơ chất CYP2C9, natalizumab, phenytoin, vắc xin (sống), thuốc kháng vitamin K.

Fluorouracil làm giảm nồng độ/tác dụng của vắc xin (bất hoạt), thuốc kháng vitamin K.

Gemcitabin, leucovorin - levoleucovorin, sorafenib, trastuzumab làm tăng nồng độ/tác dụng của fluorouracil.

Echinacea, sorafenib làm giảm nồng độ/tác dụng của fluorouracil.

Một số thuốc được dùng để điều hòa tác dụng của fluorouracil nhằm làm tăng tác dụng của thuốc, nhất là trong điều trị ung thư đại - trực tràng: acid folinic, interferon alpha, methotrexat.

Một số thuốc làm tăng tác dụng chống ung thư và độc tính của fluorouracil như: methotrexat, metronidazol, leucovorin, allopurinol, cimetidin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ống tiêm ở nhiệt độ 15 - 25 °C. Giữ viên nang trong vỉ, nơi khô ráo, không quá 25 °C. Bảo quản kem và dung dịch dùng ngoài ở 15 - 30 °C, tránh để đóng băng.

Tương kỵ

Fluorouracil tương kỵ với carboplatin, cisplatin, cytarabin, diazepam, doxorubicin, các anthracyclin khác và có thể cả methotrexat. Khi dùng phối hợp với fluorouracil, các thuốc này phải dùng riêng.

Thuốc pha trong dung dịch có kiềm tính, do đó tránh pha trộn với các thuốc có tính acid.

Dùng nước cam, nước hoa quả để pha loãng fluorouracil để uống sẽ gây tủa và làm giảm hấp thu thuốc.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Các biểu hiện quá liều là buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm loét đường tiêu hóa, chảy máu đường tiêu hóa, ức chế tủy xương (giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt). Người bệnh có biểu hiện quá liều fluorouracil nên được kiểm tra công thức máu ít nhất trong 4 tuần. Nếu có xuất hiện bất thường, cần điều trị phù hợp.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

5- Fluorouracil "Ebewe"; Fivoflu; Kuptoral.

FLUOXETIN

Tên chung quốc tế: Fluoxetine.

Mã ATC: N06AB03.

Loại thuốc: Chống trầm cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang: 10 mg, 20 mg fluoxetin (ở dạng fluoxetin hydroclorid).

Dung dịch uống: 20 mg fluoxetin/5 ml (ở dạng fluoxetin hydroclorid).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fluoxetin là một thuốc chống trầm cảm hai vòng có tác dụng ức chế chọn lọc thu hồi serotonin tại trước synap của các tế bào thần kinh serotoninergic, làm tăng nồng độ serotonin đến sau synap, từ đó cải thiện các triệu chứng trầm cảm ở bệnh nhân trầm cảm. Chất chuyển hóa chính của fluoxetin là norfluoxetin cũng có tác dụng tương tự như fluoxetin, do đó hiệu quả làm tăng nồng độ serotonin rất mạnh. Tuy fluoxetin có tác dụng làm tăng nhanh nồng độ serotonin tại khe synap serotoninergic của tế bào thần kinh nhưng hiệu quả cải thiện các triệu chứng lâm sàng về trầm cảm trên bệnh nhân lại rất chậm, thường phải từ 3 - 5 tuần, do vậy trường hợp trầm cảm nặng không thể thuyên giảm ngay khi dùng thuốc này.

Không giống như các thuốc chống trầm cảm 3 vòng cũ hoặc một vài thuốc chống trầm cảm khác, với liều điều trị fluoxetin chỉ có tác dụng ức chế chọn lọc trên kênh thu hồi serotonin mà ít có tác dụng trên các thụ thể khác như kháng cholinergic, chẹn α_1-adrenergic hoặc kháng histamin. Vì vậy, nguy cơ tác dụng phụ do kháng cholinergic (khô miệng, mờ mắt, bí tiểu, táo bón), chẹn α_1-adrenergic (hạ huyết áp tư thế đứng) hoặc kháng histamin (buồn ngủ) ít gặp khi sử dụng điều trị bằng fluoxetin.

Dược động học

Fluoxetin được hấp thu tốt ở đường tiêu hóa sau khi uống và đạt nồng độ tối đa sau 6 - 8 giờ. Sinh khả dụng đường uống khoảng 95%, thức ăn không ảnh hưởng đến quá trình hấp thu của thuốc. Fluoxetin phân bố rộng khắp cơ thể và liên kết cao với protein huyết tương (xấp xỉ 95%). V_d khoảng 35 lít/kg. Thuốc bị chuyển hóa mạnh ở gan bởi enzym CYP2D6 thành norfluoxetin là chất chuyển hóa còn hoạt tính. Cả fluoxetin và norfluoxetin đều thải trừ rất chậm qua nước tiểu. Nửa đời của fluoxetin, sau khi dùng liều duy nhất, khoảng từ 2 - 3 ngày và norfluoxetin là 7 - 9 ngày, nhưng sau khi dùng liều nhắc lại, tốc độ thải trừ giảm đi, nửa đời của fluoxetin tăng lên khoảng 4 - 5 ngày. Không thấy nửa đời thay đổi đáng kể ở người cao tuổi hoặc người bệnh giảm chức năng thận khi dùng fluoxetin liều duy nhất. Tuy vậy, vì thuốc có nửa đời tương đối dài và biến đổi không tuyến tính sau khi dùng dài ngày, nghiên cứu liều duy nhất không đủ để loại khả năng dược động bị biến đổi ở người cao tuổi hoặc người giảm chức năng thận. Người xơ gan do rượu có nửa đời dài hơn, gần gấp đôi ở người bình thường.

Nửa đời thải trừ của thuốc bị thay đổi như vậy có thể do thuốc ức chế enzym chuyển hóa trong gan. Cơ chế thay đổi nửa đời thải

trừ của thuốc khi dùng liều nhắc lại là do fluoxetin ức chế enzym gan cytochrom P_{450}2D6. Điều này đặc biệt quan trọng với những người bệnh có lượng enzym gan rất thấp, và biểu hiện này có tính di truyền. Những người bệnh thiếu enzym CYP 2D6 thường có nửa đời thải trừ và diện tích dưới đường cong tăng gấp 3 lần so với người bình thường.

Chỉ định

Bệnh trầm cảm, hội chứng hoảng sợ, chứng ăn vô độ, rối loạn xung lực cưỡng bức - ám ảnh.

Chống chỉ định

Quá mẫn với fluoxetin. Người suy thận nặng (Cl_{cr} < 10 ml/phút). Người bệnh đang dùng các thuốc ức chế MAO (dùng hai loại thuốc này phải cách nhau ít nhất 5 tuần). Người có tiền sử động kinh và phụ nữ cho con bú.

Thận trọng

Tránh dùng thuốc đồng thời với các chất ức chế MAO. Chỉ nên bắt đầu dùng các thuốc ức chế MAO khi fluoxetin đã được thải trừ hoàn toàn (ít nhất 5 tuần). Cần thận trọng giảm liều cho người bệnh có bệnh gan hoặc giảm chức năng gan.

Fluoxetin cần thận trọng khi sử dụng cho trẻ em hoặc thiếu niên dưới 18 tuổi vì thuốc có liên quan đến hành vi tự tử (cố ý tự tử hoặc có ý muốn tự tử).

Thuốc có thể gây buồn ngủ, giảm khả năng suy xét, phán đoán, suy nghĩ hoặc khả năng vận động, nên phải thận trọng khi lái xe, vận hành máy hoặc những công việc cần tỉnh táo.

Thuốc có thể gây chóng mặt hoặc nhức đầu, nên không đứng dậy đột ngột khi đang ở tư thế nằm hoặc ngồi.

Fluoxetin có thể gây hạ đường huyết trên bệnh nhân đái tháo đường.

Thận trọng với người bệnh có tiền sử bệnh động kinh, do fluoxetin có thể hạ thấp ngưỡng gây cơn động kinh.

Thời kỳ mang thai

Tính an toàn của fluoxetin đối với người mang thai chưa được xác định; phải tránh dùng thuốc này trong thời kỳ mang thai, trừ khi không có thuốc nào khác an toàn hơn.

Thời kỳ cho con bú

Fluoxetin và norfluoxetin phân bố vào sữa mẹ, do vậy có thể ảnh hưởng đến trẻ bú mẹ. Không nên dùng fluoxetin cho bà mẹ đang cho con bú hoặc không nên cho con bú khi đang dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi bắt đầu điều trị, tình trạng bồn chồn, lo lắng hoặc khó ngủ có thể bị tăng lên (10 - 20% số trường hợp điều trị). Phản ứng buồn nôn lúc đầu và phụ thuộc vào liều cũng có thể xảy ra tới 10%.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, chóng mặt, ra mồ hôi.

TKTW: Liệt dương, không có khả năng xuất tinh, giảm tình dục.

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy, chán ăn.

Da: Phát ban da, ngứa.

Thần kinh: Run.

Tâm thần: Tình trạng bồn chồn, mất ngủ, lo sợ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Nôn, rối loạn tiêu hóa, khô miệng.

Da: Mày đay.

Hô hấp: Co thắt phế quản/phản ứng dạng hen.

Tiết niệu: Bí tiểu tiện.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Ngất, bệnh huyết thanh.

Tuần hoàn: Loạn nhịp tim, mạch nhanh, viêm mạch.

TKTW: Phản ứng ngoại tháp, rối loạn vận động, hội chứng Parkinson, dị cảm, động kinh, hội chứng serotonin.

Nội tiết: Giảm hoặc tăng năng tuyến giáp, tăng prolactin huyết, chứng to vú đàn ông, chứng tiết nhiều sữa.

Da: Dát sần, chứng mụn mủ, phát ban, lupus ban đỏ.

Gan: Viêm gan, vàng da ứ mật.

Hô hấp: Xơ hóa phổi, phù thanh quản.

Chuyển hóa: Giảm natri huyết.

Bình luận: Tình trạng cơn hưng cảm và hưng cảm nhẹ xảy ra ở một số nhỏ người bệnh đã điều trị bằng fluoxetin. Đã thấy phản ứng toàn thân, đôi khi liên quan tới viêm mạch ở người bệnh bị nổi ban da do fluoxetin. Những triệu chứng này có thể là thông báo nghiêm trọng về các phản ứng phụ toàn thân có thể xảy ra ở cả các cơ quan như gan, thận và phổi.

Đã gặp một vài trường hợp hội chứng Stevens-Johnson và ban đỏ đa dạng. Với các trường hợp này, cần nhìn nhận và điều trị như một loại bệnh tự miễn. Một số ít trường hợp có thời gian chảy máu kéo dài và chức năng gan bất thường. Một vài trường hợp có thiếu máu bất sản, hoại tử gan và giảm lượng tiểu cầu, nhưng chưa xác định được có phải do dùng fluoxetin không.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc khi bị nổi ban da hoặc nổi mày đay. Nếu cần thiết, có thể điều trị bằng các kháng histamin hoặc/và steroid.

Có thể nhai kẹo cao su hoặc kẹo không đường, hoặc chất thay thế nước bọt để giảm khô miệng; đến bác sĩ khám nếu khô miệng kéo dài quá hai tuần.

Liều lượng và cách dùng

Fluoxetin thường được dùng theo đường uống.

Điều trị trầm cảm: Liều bắt đầu thường dùng là 20 mg/ngày, uống 1 lần vào buổi sáng. Một số người bệnh có thể dùng liều thấp hơn (nghĩa là 5 mg/ngày hoặc 20 mg cách 2 hoặc 3 ngày/1 lần). Liều duy trì được thay đổi theo đáp ứng lâm sàng của mỗi người. Thông thường sau một vài tuần mới đạt được hiệu quả điều trị đầy đủ, do vậy không nên tăng liều thường xuyên.

Điều trị hội chứng hoảng sợ: Liều bắt đầu 10 mg/ngày, uống 1 lần vào buổi sáng. Sau 1 tuần điều trị có thể tăng liều lên 20 mg/ngày. Nếu không có dấu hiệu cải thiện trong một vài tuần điều trị có thể tăng liều fluoxetin lên đến 60 mg/ngày.

Điều trị chứng ăn vô độ: Liều dùng ngay 60 mg/ngày có thể uống 1 lần vào buổi sáng hoặc chia làm nhiều lần trong ngày.

Điều trị hội chứng xung lực cưỡng bức ám ảnh: Liều bắt đầu 20 mg/ngày như trên. Phải mất vài tuần mới đạt được đáp ứng điều trị đầy đủ. Liều trên 20 mg phải chia làm 2 lần, sáng và chiều. Một số trường hợp có thể cần liều cao tới 80 mg/ngày, nhưng điều quan trọng là bao giờ cũng cần vài tuần (4 - 6 tuần) để đạt được kết quả về điều trị với 1 liều đã cho.

Với người cao tuổi và người suy gan, cần giảm liều ban đầu và giảm tốc độ tăng liều.

Có nguy cơ tích lũy fluoxetin và chất chuyển hóa ở người bệnh giảm chức năng thận, do vậy, cần cân nhắc điều chỉnh liều cho người bệnh suy thận.

An toàn và hiệu quả với trẻ em (< 18 tuổi) chưa được xác định.

Người cao tuổi thường bắt đầu 10 mg mỗi ngày và không được vượt quá 60 mg mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Không nên dùng đồng thời fluoxetin với các chất ức chế monoamin oxidase như furazolidon, procarbazin và selegilin, vì có thể gây lú lẫn, kích động, những triệu chứng ở đường tiêu hóa, sốt cao, co giật nặng hoặc cơn tăng huyết áp.

Fluoxetin ức chế mạnh các enzym gan cytochrom P_{450} 2D6. Điều

trị đồng thời với các thuốc chuyển hóa nhờ enzym này và có chỉ số điều trị hẹp (thí dụ flecainid, encainid, vinblastin, carbamazepin và thuốc chống trầm cảm 3 vòng) thì phải bắt đầu hoặc điều chỉnh các thuốc này ở phạm vi liều thấp. Điều này cũng áp dụng nếu fluoxetin đã được dùng trong vòng 5 tuần trước đó.

Sử dụng fluoxetin với các thuốc kích thích giải phóng serotonin có thể gây ra hội chứng cường serotonin như kích động, ảo giác, hôn mê, tăng thân nhiệt, buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Nồng độ các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, maprotilin hoặc trazodon trong huyết tương có thể tăng lên gấp đôi khi dùng đồng thời với fluoxetin. Một số thầy thuốc khuyên nên giảm khoảng 50% liều các thuốc này khi dùng đồng thời với fluoxetin.

Dùng đồng thời fluoxetin với diazepam có thể kéo dài nửa đời của diazepam ở một số người bệnh, nhưng các đáp ứng sinh lý và tâm lý vận động có thể không bị ảnh hưởng.

Điều trị sốc điện: Cơn co giật kéo dài khi điều trị đồng thời với fluoxetin.

Dùng đồng thời với các thuốc tác dụng thần kinh có thể làm tăng nguy cơ tác dụng phụ.

Các thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương như thuốc chống đông máu, digitalis hoặc digitoxin, dùng đồng thời với fluoxetin có thể bị đẩy ra khỏi vị trí liên kết protein, làm tăng nồng độ các thuốc tự do trong huyết tương và tăng tác dụng phụ.

Nồng độ phenytoin có thể bị tăng lên khi dùng đồng thời với fluoxetin, dẫn đến ngộ độc, nên cần theo dõi chặt chẽ nồng độ phenytoin trong huyết tương.

Dùng fluoxetin đồng thời với lithi có thể làm tăng/giảm nồng độ lithi trong máu, và đã có trường hợp ngộ độc lithi xảy ra. Do đó, cần theo dõi nồng độ lithi trong máu.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 15 - 30 ºC, trong lọ kín, tránh ánh sáng, trừ khi có chỉ dẫn khác của nhà sản xuất.

Quá liều và xử trí

Fluoxetin có phạm vi an toàn tương đối rộng. Khi uống quá liều, triệu chứng chủ yếu là buồn nôn, nôn. Cũng thấy triệu chứng kích động, hưng cảm nhẹ và các dấu hiệu kích thích TKTW.

Xử trí: Chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Có thể cho dùng than hoạt và sorbitol. Duy trì hô hấp, hoạt động tim và thân nhiệt. Nếu cần, dùng thuốc chống co giật như diazepam. Các biện pháp thẩm tích máu, lợi niệu bắt buộc hoặc thay máu có lẽ không có hiệu quả do thể tích phân bố lớn và thuốc liên kết nhiều với protein.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Adep XL; Beeflor Cap.; Chertin; Flocept 20; Flumod; Fluotin 20; Fluoxecap; Fluozac; Flutonin 10; Fositine GPL; Fucepron; Intas Flunil-20; Kalxetin; Magrilan; Mawel; Nilkey; Nufotin; Oxedep; Oxeflu Cap; Oxigreen; PMS-Fluoxetine; Proctin cap; Refamtyl; Saflux 20; Umefuotin-20.

FLUPHENAZIN

Tên chung quốc tế: Fluphenazine.

Mã ATC: N05AB02.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn thần, thuốc an thần kinh nhóm phenothiazin liều thấp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén (fluphenazin hydroclorid): 1 mg; 2,5 mg; 5 mg; 10 mg.

Cồn thuốc: 2,5 mg/5 ml; dung dịch đậm đặc: 5 mg/ml.

Ống tiêm (fluphenazin hydroclorid trong nước pha tiêm): 2,5 mg/ml; 10 mg/ml.

Ống tiêm (fluphenazin decanoat trong dầu vừng): 50 mg/0,5 ml; 25 mg/ml; 100 mg/ml.

Ống tiêm (fluphenazin enanthat trong dầu vừng): 25 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fluphenazin là thuốc chống loạn thần thuộc nhóm phenothiazin, có khả năng chẹn các thụ thể dopaminergic D_1 và D_2 ở sau synap, dẫn đến làm giảm giải phóng các hormon từ vùng dưới đồi và tuyến yên, giảm chuyển hóa cơ bản trong cơ thể như thân nhiệt, sự tỉnh táo, nôn. Fluphenazin là thuốc an thần kinh dùng liều thấp. Thuốc có tác dụng tốt với cả bệnh tâm căn có kích động, lo lắng và bệnh loạn thần có kích động, lú lẫn và ảo giác. Trong điều trị loạn thần, cần phải dùng liều cao. Fluphenazin có tác dụng an thần và gây ngủ yếu, đồng thời cũng có tác dụng chống nôn.

Tác dụng chống loạn thần rất có thể liên quan tới ức chế thụ thể dopamin sau synap ở hệ TKTW. Tác dụng phụ làm tăng prolactin ở tuyến yên, dẫn đến nguy cơ tăng tiết sữa ở phụ nữ và to vú ở đàn ông cũng có thể giải thích bằng cơ chế này. Vì bình thường, sự tiết prolactin từ tuyến yên được ức chế nhờ dopamin. Do vậy, chẹn thụ thể dopamin sẽ làm ngừng quá trình ức chế của dopamin, dẫn đến tuyến yên tăng tiết prolactin.

Dược động học

Fluphenazin hydroclorid được hấp thu nhanh từ đường tiêu hóa và từ chỗ tiêm. Sau khi uống hoặc tiêm bắp fluphenazin hydroclorid, tác dụng đạt được trong vòng 1 giờ và kéo dài 6 - 8 giờ. Nửa đời huyết thanh của fluphenazin hydroclorid là 14,7 giờ. Dạng ester hóa của fluphenazin là fluphenazin decanoat và fluphenazin enantat giải phóng rất chậm ra khỏi các mô mỡ nên thời gian tác dụng của thuốc kéo dài. Khi dùng các dạng ester hóa pha trong dầu vừng, tốc độ giải phóng càng chậm hơn. Sau khi tiêm bắp fluphenazin decanoat hoặc fluphenazin enantat trong dầu vừng, tác dụng đạt được sau 24 - 72 giờ và kéo dài 1 - 6 tuần, trung bình là 2 tuần. Dạng decanoat có thể có tác dụng kéo dài hơn dạng enanthat. Nửa đời huyết thanh của fluphenazin decanoat là 6 đến 9 ngày và của fluphenazin enanthat là 3 đến 4 ngày. Thuốc liên kết với protein rất cao và chuyển hóa ở gan bởi enzym CYP2D6. Thải trừ thuốc xảy ra chủ yếu ở thận và mật.

Chỉ định

Loạn thần cấp và mạn tính, bao gồm cả tâm thần phân liệt và cơn hưng cảm, tình trạng paranoid (hoang tưởng) và loạn thần thực thể.

Chống chỉ định

Tình trạng hôn mê; vữa xơ động mạch não rõ rệt; u tế bào ưa crom; suy gan, suy thận, suy tim nặng; trầm cảm nặng; rối loạn tạo máu; tiền sử quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Tình trạng không dung nạp thuốc, đặc biệt nếu có triệu chứng ngoại tháp nặng. Đã biết hoặc khả nghi có tổn thương dưới vỏ não. Ngộ độc rượu, thuốc phiện hoặc barbiturat cấp. Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt.

Không dùng cho trẻ em.

Thận trọng

Tránh dùng các chế phẩm có rượu hoặc các thuốc ức chế TKTW khác trong khi điều trị.

Thận trọng khi người bệnh cần phẫu thuật, làm các thủ thuật ở răng hoặc cấp cứu; nên báo cho bác sĩ phẫu thuật hoặc nha sĩ biết là đang dùng fluphenazin để tránh tương tác thuốc có thể xảy ra,

có thể phải giảm liều các thuốc gây mê hoặc thuốc ức chế TKTW. Thuốc có thể gây ngủ gà hoặc nhìn mờ, cần thận trọng khi lái xe, vận hành máy hoặc làm các công việc cần phải tỉnh táo hoặc nhìn chính xác.

Có thể bị chóng mặt hoặc hơi choáng váng; không nên đứng lên đột ngột khi đang nằm hoặc ngồi.

Thời kỳ mang thai

Các báo cáo đã ghi nhận bà mẹ mang thai có sử dụng các thuốc phenothiazin sẽ gây ra tình trạng vàng da sơ sinh hay tăng/giảm phản xạ ở trẻ mới sinh. Nếu sử dụng các thuốc an thần kinh trong 3 tháng cuối thai kỳ sẽ có nguy cơ gây dấu hiệu bất thường về cơ (triệu chứng ngoại tháp) và các triệu chứng cai nghiện ở trẻ mới sinh. Các triệu chứng xuất hiện trẻ mới sinh bao gồm kích động, rối loạn ăn, suy hô hấp, tình trạng ngủ gà, run. Các triệu chứng này có thể dần dần sẽ hết hoặc có thể phải nhập viện để điều trị. Vì vậy cần cân nhắc lợi ích và nguy hại khi dùng thuốc này cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc có thể bài tiết qua sữa, do vậy không nên dùng cho bà mẹ đang cho con bú hoặc không cho con bú khi đang dùng thuốc này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nếu liều fluphenazin decanoat không quá 25 mg và dùng liều nhắc lại theo đúng đáp ứng điều trị, sẽ giảm được ADR một cách đáng kể. Nguy cơ loạn vận động chậm là ADR chính khi điều trị dài ngày.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Ngủ gà, mệt mỏi.

Nội tiết: Rối loạn kinh nguyệt, tiết nhiều sữa.

Tiêu hóa: Khô miệng.

Thần kinh: Phản ứng phụ ngoại tháp, hội chứng Parkinson, bồn chồn khó chịu, tăng trương lực cơ, run, mất vận động, giảm chức năng vận động và loạn vận động muộn sau điều trị kéo dài.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Tăng hoặc giảm thể trọng.

Máu: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp thế đứng.

Tiêu hóa: Táo bón dai dẳng.

Gan: Vàng da.

Thần kinh: Loạn trương lực cơ cấp, giảm khả năng tập trung.

Tiết niệu: Rối loạn tiểu tiện.

Mắt: Khó điều tiết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Nhức đầu.

Máu: Mất bạch cầu hạt.

Tuần hoàn: Nhịp nhanh.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Thần kinh: Hội chứng an thần kinh ác tính.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hội chứng an thần kinh ác tính: Có các triệu chứng như tăng trương lực cơ, sốt, thở nhanh hoặc khó, cơn động kinh, tim đập nhanh, vã nhiều mồ hôi, mất điều khiển bàng quang, da xanh tái bất thường, mệt mỏi ốm yếu. Chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ như:

Ngừng thuốc ngay. Nếu sốt cao dùng thuốc hạ sốt (aspirin, paracetamol). Nếu mất nước: Bù nước và các chất điện giải. Nếu mất ổn định tim mạch thì theo dõi huyết áp và nhịp tim. Dùng natri nitroprusiat có thể làm giãn mạch, gây thoát nhiệt qua da ở những người bị tăng trương lực cơ nhẹ. Thiếu oxygen: Cho oxygen, cần thiết có thể đặt nội khí quản và hô hấp hỗ trợ. Tăng trương lực cơ: Dùng dantrolen natri (100 - 300 mg/ngày, chia làm nhiều liều, hoặc tiêm tĩnh mạch 1,25 - 1,5 mg/kg thể trọng) để giãn cơ hoặc dùng amantadin (100 mg, 2 lần/ngày), hoặc bromocriptin (5 mg, 3 lần/ngày) để lập lại cân bằng dopamin và acetylcholin ở thụ thể.

Nếu phải dùng tiếp các thuốc an thần kinh vì loạn thần nặng, phải để ít nhất 5 ngày không dùng thuốc an thần kinh trước khi dùng lại, hoặc dùng loại an thần kinh hoạt lực thấp, hoặc thuốc an thần kinh nhóm khác không gây hội chứng an thần kinh ác tính.

Hội chứng Parkinson do thuốc: Giảm liều fluphenazin, nếu có thể để điều trị các tác dụng phụ yếu hơn; uống các thuốc chống Parkinson hoặc dùng benztropin để điều trị trường hợp hội chứng Parkinson nặng hơn và tình trạng bồn chồn không yên; chỉ nên dùng khi tác dụng phụ xuất hiện và thường dùng không quá 3 tháng. Theo dõi cẩn thận để tránh sốt cao khi dùng đồng thời fluphenazin và các thuốc khác có tác dụng kháng cholin. Ở người cao tuổi, dùng amantadin để hạn chế tác dụng kháng cholin có thể xảy ra với các thuốc chống loạn vận động khác. Levodopa không có hiệu quả trong điều trị hội chứng Parkinson do fluphenazin vì các thụ thể dopamin bị fluphenazin phong bế.

Người bệnh có tình trạng bồn chồn không yên: Có thể cho dùng các thuốc chống Parkinson hoặc propranolol, nadolol hay diazepam.

Trường hợp loạn trương lực cơ: Có thể giảm loạn trương lực tư thế, cấp tính hoặc cơn vận nhãn bằng benztropin, 2 mg tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch; diphenhydramin, 50 mg tiêm bắp; hoặc diazepam, 5 - 7,5 mg tiêm tĩnh mạch, sau đó cho uống các thuốc chống rối loạn vận động trong 1 - 2 ngày để tránh loạn trương lực tái phát.

Người bệnh bị loạn động muộn: Cần phát hiện các triệu chứng như co vặn lưỡi hoặc những động tác khác không kiểm soát được của miệng, lưỡi, hàm, tay hoặc chân. Chưa có điều trị đặc hiệu. Phải giảm liều hoặc ngừng thuốc khi phát hiện thấy dấu hiệu sớm nhất để tránh những ảnh hưởng không thể hồi phục.

Chứng ngứa do ứ mật: Điều trị tại chỗ bằng các corticoid phối hợp chườm mát, dung dịch nhôm acetat hoặc calamin (kẽm carbonat kiềm có lẫn ít oxyd sắt (III). Nếu ngứa lan rộng, có thể dùng nước tắm có pha thêm bột yến mạch keo hoặc natri hydrocarbonat. Khi bị ngứa nhiều, có thể dùng thuốc tê tại chỗ có 20% benzocain hoặc 5% lidocain. Tuy nhiên, chỉ đỡ ngứa trong 30 - 60 phút.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị ban đầu với liều chia nhỏ đến khi xác định được liều điều trị. Dùng thuốc uống, tiêm bắp hoặc dưới da. Thuốc tiêm fluphenazin hydroclorid có thể được dùng để xử trí cấp khi người bệnh kích động mạnh. Dạng decanoat và enanthat tiêm đặc biệt được dùng trong điều trị duy trì cho người bệnh mạn tính, hoặc những người không thể dùng dạng uống hoặc không dung nạp được dạng thuốc uống.

Fluphenazin hydroclorid:

Điều trị tâm thần phân liệt, hưng cảm và các bệnh loạn thần khác:

Liều uống ban đầu: 2,5 - 10 mg/ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần; sau đó liều tăng dần tùy theo đáp ứng, cho tới liều tối đa 20 mg/ngày (10 mg/ngày ở người cao tuổi), tuy đôi khi đã có trường hợp lên tới 40 mg. Sau đó liều được giảm dần tới liều duy trì thông thường 1 - 5 mg/ngày.

Đôi khi bắt đầu điều trị bằng tiêm bắp 1,25 mg fluphenazin hydroclorid, liều được điều chỉnh tùy theo đáp ứng. Liều thông thường ban đầu tiêm bắp: 2,5 - 10 mg/ngày chia ra làm nhiều lần để tiêm, cách nhau 6 - 8 giờ/1 lần. Thông thường liều tiêm cần thiết xấp xỉ 1/3 đến 1/2 liều uống. Liều tiêm bắp vượt quá 10 mg/ngày phải được dùng thận trọng. Sau khi đã kiểm soát được các triệu chứng ở người bệnh, phải thay liệu pháp tiêm bằng uống thuốc 1 lần hàng ngày.

Người cao tuổi: Liều uống ban đầu: 1 - 2,5 mg/ngày.

Liều trẻ em: Không khuyến cáo.

Điều trị bổ trợ ngắn ngày chứng lo âu nặng, kích động, hành vi nguy hiểm: Uống 1 mg ngày 2 lần, tăng lên, khi cần, tới 2 mg, ngày uống 2 lần.

Fluphenazin ester (decanoat, enanthat): Tiêm bắp sâu, chủ yếu để điều trị duy trì tâm thần phân liệt hoặc các bệnh loạn thần mạn tính khác. Liều ban đầu 12,5 mg (6,25 mg ở người cao tuổi) để đánh giá tác dụng ngoại tháp. Sau đó 1 liều 25 mg có thể cho cách 2 tuần/1 lần, điều chỉnh liều và khoảng cách tiêm tùy theo đáp ứng của người bệnh; liều cần thiết có thể nằm trong phạm vi từ 12,5 - 100 mg và khoảng cách cần thiết có thể nằm trong phạm vi từ 2 tuần đến 5 hoặc 6 tuần. Nếu liều lớn hơn 50 mg được coi là cần thiết, liều gia tăng phải thận trọng từng bước 12,5 mg. Một số người bệnh có thể duy trì thỏa đáng với liều 5 - 10 mg.

Công thức chính xác để chuyển đổi liệu pháp từ fluphenazin hydroclorid sang fluphenazin ester chưa được xác định. Tuy vậy, các số liệu từ nghiên cứu trên người bệnh bằng fluphenazin hydroclorid uống với liều 5 - 60 mg/ngày của nhiều trung tâm đã có kiểm tra, chứng tỏ 12,5 mg fluphenazin decanoat 3 tuần/1 lần xấp xỉ tương đương với 10 mg fluphenazin hydroclorid/ngày.

Liều dùng cho trẻ em: Không khuyến cáo.

Khi tiêm thuốc tiêm dầu, cần dùng kim (ít nhất số 21) và bơm tiêm khô, vì nếu ướt sẽ gây vẩn thuốc.

Tương tác thuốc

Fluphenazin bị chuyển hóa ở gan bởi enzym CYP2D6 và cũng ức chế enzym này, vì vậy khi sử dụng fluphenazin với các thuốc khác bị chuyển hóa qua gan hoặc cũng là chất ức chế cũng bởi enzym CYP2D6 thì có thể làm tăng nồng độ trong máu các thuốc đi kèm hoặc kéo dài tác dụng của fluphenazin.

Fluphenazin có thể:

Làm tăng ức chế hệ TKTW khi dùng đồng thời với các thuốc như rượu, thuốc gây mê, gây ngủ, an thần hoặc thuốc giảm đau mạnh.

Đối kháng tác dụng của adrenalin và các thuốc giống giao cảm khác và đảo ngược tác dụng hạ huyết áp của các chất chẹn giao cảm như guanethidin và clonidin.

Làm giảm tác dụng chống Parkinson của L-dopa, tác dụng của thuốc chống co giật, tác dụng của thuốc đái tháo đường và sự chuyển hóa của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Tăng tác dụng của các thuốc chống đông máu và các thuốc chống trầm cảm.

Fluphenazin có thể làm tăng tác dụng suy giảm tim của quinidin, sự hấp thu các corticoid, digoxin và các thuốc ức chế thần kinh - cơ.

Độ ổn định và bảo quản

Chế phẩm fluphenazin cần tránh ánh sáng và bảo quản ở nhiệt độ phòng. Tránh để đông lạnh các dung dịch thuốc uống hoặc thuốc tiêm. Thuốc tiêm fluphenazin hydroclorid có thể bị chuyển màu vàng nhạt nhưng không ảnh hưởng tới hoạt lực, tuy nhiên không nên dùng nếu thuốc bị biến màu rõ hoặc bị tủa.

Tương kỵ

Không nên trộn dung dịch uống fluphenazin hydroclorid đậm đặc với những đồ uống có cafein, acid tanic hoặc pectinat (nước quả táo) do có thể có tương kỵ vật lý.

Quá liều và xử trí

Chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Trường hợp ngộ độc quá liều có thể thực hiện các biện pháp sau đây:

Rửa dạ dày sớm, tránh gây nôn vì khả năng phản ứng loạn trương lực ở đầu và cổ gây ra do thuốc có thể làm người bệnh sặc các chất nôn.

Cho dùng than hoạt hoặc thuốc tẩy. Duy trì chức năng hô hấp và nhiệt độ cơ thể. Theo dõi chức năng tim mạch ít nhất 5 ngày.

Kiểm soát loạn nhịp tim bằng tiêm tĩnh mạch phenytoin 9 - 11 mg/kg thể trọng. Dùng digitalis nếu suy tim. Dùng các thuốc tăng huyết áp như noradrenalin hoặc phenylephrin nếu bị hạ huyết áp (không dùng adrenalin vì fluphenazin có thể gây đảo ngược tác dụng của các thuốc này và làm hạ huyết áp). Kiểm soát co giật bằng diazepam sau đó bằng phenytoin 15 mg/kg; dùng benztropin hoặc diphenhydramin để xử lý trường hợp có triệu chứng Parkinson cấp tính.

Thẩm phân máu không có hiệu quả với fluphenazin.

Thông tin qui chế

Fluphenazin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ V, năm 2013.

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

Tên thương mại

Fluphenazine decanoate injection USP.

FLURAZEPAM

Tên chung quốc tế: Flurazepam.

Mã ATC: N05CD01.

Loại thuốc: Thuốc ngủ nhóm benzodiazepin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang (dạng muối dihydroclorid): 15 mg, 30 mg (30 mg flurazepam dihydroclorid tương đương 25,3 mg flurazepam).

Viên nén (dạng muối monohydroclorid): 15 mg, 30 mg (32,8 mg flurazepam monohydroclorid tương đương 30 mg flurazepam).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Flurazepam thuộc dẫn xuất benzodiazepin có tác dụng kéo dài. Tác dụng của flurazepam trên hệ TKTW gồm gây ngủ, an thần, giãn cơ và chống co giật nhưng chủ yếu được dùng điều trị mất ngủ. Flurazepam chỉ có tác dụng điều trị triệu chứng, không điều trị được nguyên nhân gây bệnh. Hơn nữa, việc sử dụng thuốc này thường xuyên sẽ làm tăng nguy cơ phụ thuộc thuốc, do đó thuốc chỉ được dùng điều trị trong thời gian ngắn.

Cơ chế: Giống như các benzodiazepin khác, flurazepam gắn đặc hiệu với các thụ thể benzodiazepin làm tăng ái lực của acid gamma-aminobutyric (GABA) trên phức hợp thụ thể GABA - kênh Cl^- làm tăng tác dụng ức chế TKTW.

Dược động học

Hấp thu: Flurazepam hydroclorid được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống thuốc 30 - 60 phút. Sau khi uống flurazepam liều thông thường, tác dụng gây ngủ bắt đầu sau 15 - 45 phút và thời gian tác dụng kéo dài 7 - 8 giờ. Thông thường benzodiazepin uống có tác dụng giải lo âu, giãn cơ và chống co giật sau liều đầu tiên. Các tác dụng này có thể tăng lên cho tới khi đạt được nồng độ ổn định trong huyết tương.

Chuyển hóa: Thuốc chuyển hóa bước một tại gan qua cytochrom P_{450} tạo thành sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính là N-desalkylflurazepam. Nồng độ ổn định của N-desalkylflurazepam đạt được sau 7 - 10 ngày và lớn hơn gấp 5 - 6 lần nồng độ của nó ở ngày đầu tiên.

Flurazepam qua được nhau thai. Hệ số thanh thải là 4,5 ± 2,3 ml/phút/kg thể trọng. Thể tích phân bố là 22 ± 7 lít/kg và tỉ lệ liên kết trong huyết tương là 96,6%.

Thải trừ: Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng liên hợp. Nửa đời thải trừ của N-desalkylflurazepam từ 47 - 100 giờ hoặc dài hơn.

Chỉ định
Điều trị các trường hợp mất ngủ (dùng trong thời gian ngắn).

Chống chỉ định
Quá mẫn với flurazepam, suy hô hấp, suy phổi cấp, ở các trạng thái hoảng sợ, ám ảnh hoặc bị loạn thần mạn tính, rối loạn chuyển hóa porphyrin, bệnh nhân tăng nhãn áp góc đóng.
Người mang thai.
Trẻ em dưới 15 tuổi vì độ an toàn và tác dụng của thuốc ở lứa tuổi này chưa được xác định.

Thận trọng
Người có bệnh ở đường hô hấp (suy hô hấp mạn tính hoặc ngừng thở khi ngủ), người có ý định tự tử, yếu cơ, có tiền sử nghiện thuốc, suy chức năng thận và gan. Bệnh nhân trầm cảm, bệnh nhân ngộ độc rượu cấp với dấu hiệu trầm cảm.
Người lái tàu xe và vận hành máy móc.
Nguy cơ phụ thuộc thuốc và chứng cai thuốc:
Sự phụ thuộc thuốc thường xảy ra sau khi dùng các benzodiazepin liên tục, ngay cả ở liều điều trị trong thời gian ngắn, đặc biệt với những người có tiền sử nghiện thuốc, nghiện rượu hoặc bị rối loạn nhân cách. Do đó phải rất thận trọng khi dùng thuốc này, tránh dùng liều cao hoặc kéo dài. Nếu xảy ra hội chứng cai thuốc khi ngừng thuốc phải giảm liều dần dần, có khi phải tạm thời cho dùng lại thuốc với liều thích hợp để làm hết hội chứng cai thuốc.

Thời kỳ mang thai
Flurazepam và chất chuyển hóa có hoạt tính qua được nhau thai và có thể gây độc với bào thai.
Các bà mẹ sử dụng lâu dài các benzodiazepin trong thời kỳ mang thai, có thể gây phụ thuộc thuốc với các triệu chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh.
Dùng các benzodiazepin trong những tuần cuối của thời kỳ mang thai có thể gây ức chế hệ thần kinh trung ương ở trẻ sơ sinh.
Chống chỉ định flurazepam cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Những nghiên cứu để kiểm tra xem flurazepam có bài tiết được vào sữa mẹ hay không còn chưa được xác định chính xác. Tuy nhiên thuốc này và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó rất có khả năng tiết được vào sữa mẹ.
Theo chỉ dẫn chung, người mẹ uống flurazepam không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Các triệu chứng cai thuốc (co giật, run rẩy, co cứng bụng và cơ, buồn nôn, toát mồ hôi) đã xảy ra sau khi ngừng điều trị bằng các benzodiazepin một cách đột ngột. Các triệu chứng nghiêm trọng hơn thường xuất hiện ở những người bệnh dùng liều cao và kéo dài. Do đó sau đợt điều trị kéo dài cần tránh ngừng thuốc đột ngột mà phải giảm liều từ từ trước khi ngừng hẳn. Với những người dễ bị nghiện (như nghiện thuốc, nghiện rượu) khi điều trị với flurazepam hoặc các thuốc hướng thần khác cần được theo dõi cẩn thận vì dễ quen thuốc và phụ thuộc thuốc.
Thường gặp, ADR > 1/100
Chóng mặt, ngủ gà, lảo đảo, mất điều hòa, ngã.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Ngủ lịm, mất phương hướng, đau đầu, hôn mê, ợ nóng, đau dạ dày, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, táo bón, bồn chồn, nói nhiều, lo âu, bực tức, mệt mỏi, đánh trống ngực, đau ngực, đau khớp, đau người, rối loạn sinh dục - tiết niệu.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, đổ mồ hôi, đỏ bừng mặt, khó tập trung, nhìn mờ, bỏng rát ở mắt, ngất, hạ huyết áp, hụt hơi, ngứa, nổi ban ở da, khô miệng, đắng miệng, rối loạn vị giác, tiết nước bọt nhiều, chán ăn, hưng cảm, trầm cảm, nói lắp, lú lẫn, bồn chồn, ảo giác, kích động,
Tăng SGOT, SGPT, bilirubin trực tiếp và toàn phần, phosphatase kiềm, vàng da ứ mật.
Suy giảm chức năng thận, tăng nguy cơ bệnh não ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

Liều lượng và cách dùng
Thuốc dùng theo đường uống.
Trẻ em ≥ 15 tuổi: Uống 15 mg khi đi ngủ.
Người lớn: Uống 15 - 30 mg khi đi ngủ.
Người cao tuổi và người bị suy nhược: Liều khởi đầu tối đa là 15 mg khi đi ngủ (nếu có thể nên tránh dùng). Liều dùng flurazepam phải được điều chỉnh theo đáp ứng của từng cá thể, nên bắt đầu bằng liều thấp nhất có hiệu quả (đặc biệt với người cao tuổi hoặc người suy nhược, người bị bệnh gan hoặc có albumin huyết thanh thấp). Nên tránh sử dụng kéo dài. Những người phải dùng thuốc trong thời gian dài (vài tháng), khi muốn dừng thuốc cần phải giảm liều từ từ, tránh dừng đột ngột.

Tương tác thuốc
Flurazepam làm tăng tác dụng của rượu và các chất ức chế hệ thần kinh trung ương khác khi dùng đồng thời. Tương tác này có thể còn tiếp tục sau khi đã ngừng flurazepam vài ngày cho tới khi nồng độ các sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của thuốc này trong huyết thanh giảm xuống.
Các thuốc làm tăng tác dụng và độc tính của flurazepam: Các thuốc ức chế cytochrom P_{450} như các azol chống nấm, kháng sinh macrolid, các thuốc chẹn kênh calci, các thuốc ức chế chọn lọc thu hồi serotonin, nefazodon, các thuốc ức chế HIV protease, nước ép bưởi.
Thuốc tránh thai (estrogen).
Các thuốc làm giảm tác dụng của flurazepam: Các thuốc cảm ứng cytochrom P_{450} như carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều cấp tính và xử trí
Triệu chứng: Buồn ngủ, rối loạn điều phối, nói không rõ, lú lẫn, hôn mê, mất phản xạ, hạ huyết áp, co giật, suy hô hấp, ngừng thở. Có trường hợp bị ngừng tim nhưng nếu không uống rượu hoặc dùng các thuốc ức chế thần kinh khác, rất ít tử vong do ngộ độc quá liều flurazepam. Đa số người bệnh hồi phục nhanh.
Xử trí: Nếu mới uống và người bệnh hoàn toàn còn tỉnh táo, có thể gây nôn. Nếu người bệnh hôn mê có thể rửa dạ dày, cần đặt nội khí quản có quả bóng bóp tại chỗ để tránh hít phải dịch rửa dạ dày. Có thể cho than hoạt và thuốc tẩy muối sau khi rửa dạ dày và/hoặc gây nôn để loại hết thuốc còn lại. Phải theo dõi sát người bệnh (huyết áp, mạch, hô hấp). Phải duy trì đường thở thông và phải truyền dịch tĩnh mạch. Nếu tụt huyết áp, có thể truyền tĩnh mạch norepinephrin hoặc metaraminol. Nếu có chỉ định, có thể dùng flumazenil. Flumazenil là một thuốc đối kháng benzodiazepin nhưng chỉ là thuốc bổ trợ, không thay thế được liệu pháp hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Phải thận trọng khi dùng flumazenil vì thuốc có thể gây hội chứng cai thuốc. Cũng phải cân nhắc khi dùng flumazenil cho người đã dùng quá liều nhiều thuốc.
Thẩm phân máu không có ích lợi trong điều trị quá liều cấp flurazepam.

Quá liều mạn tính
Hội chứng cai thuốc xảy ra khi ngừng thuốc đột ngột ở người phụ thuộc flurazepam (thường là những người dùng thuốc liều cao kéo

dài, ngay cả khi dùng liều điều trị ngắn ngày): Lo âu, vật vã, căng thẳng, rối loạn cảm xúc, chán ăn, mất ngủ, vã mồ hôi, nôn, ỉa chảy, nhìn mờ, giảm trí nhớ, mất tập trung, run, rối loạn điều phối, co giật. Hội chứng cai thuốc nhẹ như rối loạn cảm xúc và mất ngủ có thể xảy ra sau khi ngừng thuốc đột ngột ở người bệnh dùng thuốc liều điều trị trong vài tháng. Rất khó phân biệt giữa hội chứng cai thuốc và bệnh cũ trở lại, nhất là khi triệu chứng cai thuốc có thể chưa xuất hiện sau khi ngừng thuốc vài ngày.
Xử trí bằng giảm dần liều, đặc biệt quan trọng đối với người có tiền sử co giật. Đôi khi phải tạm thời cho dùng thuốc lại với liều thích hợp để loại trừ hội chứng cai thuốc.

Thông tin qui chế
Thuốc hướng tâm thần.

FLUTAMID

Tên chung quốc tế: Flutamide.

Mã ATC: L02BB01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, nhóm kháng androgen.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 250 mg.
Viên nang: 150 mg; 250 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Flutamid là hợp chất không steroid, có tác dụng kháng androgen. Về cấu trúc và tác dụng dược lý, flutamid có liên quan với bicalutamid và nilutamid. Flutamid có hoạt tính kháng androgen đơn thuần có tính chọn lọc, không có bất cứ hoạt tính hormon nội tại nào khác. Flutamid có tác dụng kháng androgen, do ức chế cạnh tranh với thụ thể androgen của nhân tế bào, ở mô đích như tuyến tiền liệt, túi tinh, vỏ thượng thận. Flutamid ức chế thụ thể androgen trong các tế bào u, làm ngừng phát triển hoặc giảm u do ức chế tổng hợp protein và tổng hợp DNA ở các tế bào ung thư phát triển phụ thuộc androgen.
Flutamid được chuyển hóa thành 2-hydroxyflutamid, là chất chính có tác dụng kháng androgen, tác dụng kháng androgen này gấp 1,5 lần flutamid. Flutamid phong bế sự liên kết dihydrotestosteron vào thụ thể androgen và ngăn cản các tế bào đích thu giữ androgen và sau đó làm giảm số lượng thụ thể androgen trong tuyến tiền liệt bằng cách ngăn cản sự chuyển đoạn phức hợp androgen - thụ thể vào nhân tế bào.
Ở người bệnh ung thư tuyến tiền liệt đã cắt bỏ tinh hoàn và dùng flutamid, dehydroepiandrosteron (một tiền chất của testosteron ở vỏ thượng thận) bị chuyển hóa nhanh thành các chất không còn hoạt tính hormon.
Flutamid thường được dùng phối hợp với chất tương tự hormon giải phóng gonadotropin (GnRH: Gonadotrophin releasing hormone) như goserelin, leuprorelin, để điều trị ung thư tuyến tiền liệt.
Dược động học
Flutamid hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi dùng 1 giờ. Thuốc phân bố vào các mô có nồng độ cao nhất sau khi uống 6 giờ.
Flutamid chuyển hóa mạnh và nhanh. Đã thấy hơn 10 chất chuyển hóa trong huyết tương. Chất chuyển hóa chính là 2-hydroxyflutamid có tác dụng kháng androgen mạnh hơn flutamid, và nồng độ đỉnh đạt được 2 giờ sau khi uống flutamid.
Nửa đời của 2-hydroxyflutamid khoảng 6 giờ ở người trẻ và 8 giờ ở người cao tuổi. Cả flutamid và 2-hydroxyflutamid đều liên kết với protein huyết tương trên 90%.
Flutamid được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Chất chuyển hóa chính trong nước tiểu là 2-amino-5-nitro-4-trifluoromethyl-phenol. Chỉ một lượng rất nhỏ được thải trừ qua phân.

Chỉ định
Ung thư tuyến tiền liệt khu trú và ung thư tuyến tiền liệt di căn, thường phối hợp với chất tương tự hormon giải phóng gonadotropin.

Chống chỉ định
Rối loạn chức năng gan nặng.
Quá mẫn với flutamid hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.
Phụ nữ mang thai, trẻ em.

Thận trọng
Dùng flutamid phải có chỉ định và theo dõi chặt chẽ của thầy thuốc. Ngừng thuốc hoặc giảm liều phải có ý kiến của thầy thuốc.
Flutamid có thể gây tổn thương gan, nhiều khi rất nặng và có thể tử vong. Vì vậy, trước khi bắt đầu điều trị, hàng tháng trong 4 tháng đầu tiên của đợt điều trị và định kỳ sau đó, phải định lượng aminotransferase (transaminase). Nếu hoạt độ ALT lớn hơn 2 lần giới hạn trên của bình thường, thì không được dùng flutamid nữa.
Bệnh nhân bị suy thận mạn tính dùng một lần liều 250 mg, không thấy ảnh hưởng đến C_{max} cũng như AUC của flutamid và 2-hydroxyflutamid. Ở người có Cl_{cr} < 29 ml/phút, nửa đời của 2-hydroxyflutamid chỉ kéo dài hơn chút ít. Do đó, không cần phải điều chỉnh liều ở người suy thận.
Nên định kỳ xác định nồng độ kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA: Prostate specific antigen). Bình thường, khi bệnh tiến triển tốt, PSA giảm. Nếu bệnh có dấu hiệu nặng lên cùng với tăng PSA, thì có thể cân nhắc, chỉ nên dùng thuốc tương tự GnRH mà ngừng tạm thời flutamid. Trong những trường hợp như vậy, nhiều khi ngừng flutamid thì PSA lại giảm. Cơ chế của đáp ứng này chưa được biết rõ, nhưng có thể liên quan đến đột biến thụ thể androgen.
Với người bị bệnh tim mạch, flutamid có thể giữ nước, gây ra phù và tăng huyết áp.
Nếu thấy xanh tím, cần tìm methemoglobin (metHb) huyết hoặc sulfhemoglobin (sulfHb) huyết. Phải ngừng thuốc, nếu thấy metHb huyết > 5% hoặc sulfHb huyết > 1%.
Độ an toàn và hiệu quả của flutamid chưa được xác định ở phụ nữ và trẻ em. Không dùng flutamid cho phụ nữ và trẻ em.

Thời kỳ mang thai
Thuốc gây hại cho thai, nhưng còn ít số liệu dùng flutamid cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Chưa có số liệu về dùng flutamid cho phụ nữ nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Flutamid thường được dùng phối hợp với chất tương tự hormon giải phóng gonadotropin. ADR ghi ở dưới đây là tai biến khi dùng phối hợp flutamid và goserelin.
Rất thường gặp, ADR > 10/100
Nội tiết và chuyển hóa: Đỏ bừng, nóng mặt, giảm tình dục, bất lực, vú to ở đàn ông, đau vú, tiết sữa (9 - 42%).
Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn, nôn (11 - 12%); ăn ngon hơn hoặc chán ăn.
Gan: Tăng nồng độ AST và LDH nhẹ, tạm thời.
Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100
Tim mạch: Phù, tăng huyết áp (1%).
TKTW: Khó ngủ hoặc ngủ gà, lú lẫn, trầm cảm, lo âu, nhức đầu, hoa mắt, chóng mặt, người khó chịu, kích động.
Da: Ngứa, bầm máu, nhạy cảm ánh sáng.
Tiêu hóa: Táo bón, khó tiêu, kích ứng dạ dày (4 - 6%).
Máu: Thiếu máu (6%), giảm bạch cầu (3%), giảm tiểu cầu (1%).

Thần kinh cơ và xương: Yếu cơ (1%).
Khác: Bệnh do Herpes zoster (bệnh zona).
Ít gặp, ADR < 1/100
Gan: Vàng da ứ mật, suy gan, bệnh não gan, hoại tử gan: Có khi rất nặng, dẫn đến tử vong. Tăng ALT, bilirubin, urê huyết, creatinin - máu.
Máu: Thiếu máu tiêu huyết, methemoglobin, thiếu máu đại hồng cầu, sulfhemoglobin máu.
Tiết niệu: Nước tiểu có màu nâu hoặc vàng xanh do có flutamid và chất chuyển hóa của nó.
Phổi: Viêm phổi đã có trường hợp tử vong do suy hô hấp, viêm phổi quá mẫn.
Mắt: Nhìn mờ.
Nếu kết hợp cả chiếu tia xạ, thì ADR thường xảy ra do chiếu tia xạ như: Viêm bàng quang; xuất huyết trực tràng; viêm trực tràng; tiểu tiện ra máu.
Nội tiết và chuyển hóa: Ung thư vú nam.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Độc gan tuy ít gặp (< 1%), nhưng có thể gây tử vong (xem trên). Vì vậy, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan. Nếu phát hiện sớm, ngừng thuốc, thường phục hồi. Khoảng 50% trường hợp tổn thương gan xảy ra trong 3 tháng đầu điều trị.
Trong 4 tháng đầu điều trị flutamid, mỗi tháng phải xét nghiệm chức năng gan một lần; sau đó, định kỳ khoảng 3 tháng. Chức năng gan cũng phải xác định ngay, khi thấy có những biểu hiện độc gan đầu tiên, như ngứa, nước tiểu xẫm màu, vàng da, nhạy cảm đau hạ sườn phải, buồn nôn, nôn, đau bụng, chán ăn kéo dài hoặc triệu chứng cúm không có nguyên nhân. Nếu aminotransferase (transaminase) tăng gấp 2 - 3 lần giới hạn trên bình thường hoặc vàng da nặng, phải ngừng flutamid và theo dõi cho đến khi phục hồi.
Flutamid được chuyển hóa một phần thành 4-nitro-3-fluoromethyl-anilin, gây ra độc tính kiểu anilin như methemoglobin huyết, thiếu máu tiêu huyết, vàng da ứ mật. Vì vậy, cần theo dõi định kỳ methemoglobin, đặc biệt là ở người bệnh có khiếm khuyết G6PD, bệnh hemoglobin M, người nghiện thuốc lá.
Nếu thấy vú to, phù mặt, tăng huyết áp, viêm phổi, nên ngừng thuốc. Nhiều khi giảm liều, bệnh cũng phục hồi được.

Liều lượng và cách dùng
Điều trị ung thư tuyến tiền liệt, thường phối hợp với một chất tương tự hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) như goserelin, leuprolid. Thức ăn không ảnh hưởng đến tác dụng của flutamid. Do đó, không bắt buộc phải uống vào trước, trong hoặc sau bữa ăn.
Ung thư tuyến tiền liệt khu trú hoặc đã lan ra tới túi tinh (giai đoạn B2 và C):
Flutamid liều 250 mg, ngày 3 lần và chất tương tự GnRH, nên bắt đầu dùng cùng một ngày, và điều trị 8 tuần trước khi chiếu tia xạ và tiếp tục trong khi chiếu tia xạ.
Ung thư tuyến tiền liệt đã di căn (giai đoạn D2):
Flutamid liều 250 mg, ngày 3 lần và chất tương tự GnRH, bắt đầu vào cùng một ngày. Thời gian điều trị tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng. Theo dõi định kỳ kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) trong huyết thanh để đánh giá đáp ứng của việc điều trị. Nếu bệnh có dấu hiệu nặng lên và PSA tăng, thì nên ngừng tạm thời flutamid, nhưng vẫn điều trị bằng leuprorelin.
Sau khi cắt bỏ tuyến sinh dục (bằng điều trị thuốc tương tự GnRH hoặc cắt bỏ tinh hoàn) và dùng liệu pháp kháng androgen, mà bệnh vẫn tiến triển nặng lên, chứng tỏ khối u không phụ thuộc androgen. Trong trường hợp này có thể chuyển sang điều trị bằng hóa chất.

Tương tác thuốc
Flutamid làm tăng tác dụng (tăng thời gian prothrombin) của warfarin.
Rượu làm tăng tai biến đỏ bừng, nóng mặt khi điều trị với flutamid.
Các thuốc có thể làm tăng tác dụng của flutamid: Các chất ức chế CYP1A2, CYP3A4, dasatinib.
Các thuốc có thể làm giảm tác dụng của flutamid: Các chất gây tăng enzym cảm ứng CYP1A2, CYP3A4, deferasirox.

Độ ổn định và bảo quản
Flutamid được bảo quản trong đồ bao gói kín, tránh ẩm, tránh ánh sáng, để ở nhiệt độ thường, có thể ở 2 - 30 °C.

Quá liều và xử trí
Chưa thấy triệu chứng quá liều hoặc đe dọa tính mạng khi dùng một liều duy nhất flutamid.
Thử lâm sàng với liều 1 500 mg/ngày, liền trong 36 tuần, vẫn không thấy có tai biến nặng. Chỉ thấy vú to (ở đàn ông), thở yếu và tăng AST.

Xử trí:
Thuốc liên kết mạnh với protein và phân bố khá tốt vào các mô nên không thẩm tách máu được.
Khi thấy ngộ độc, cần chú ý là thường dùng nhiều thuốc, nên phải phân tích xem ngộ độc do thuốc nào.
Biện pháp xử trí chung là gây nôn, điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng.

Thông tin qui chế
Flutamid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Flumid.

FLUTICASON PROPIONAT

Tên chung quốc tế: Fluticasone propionate.

Mã ATC: D07AC17, R01AD08, R03BA05.

Loại thuốc: Corticosteroid dùng tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng
Kem 0,05%; thuốc mỡ 0,005%; thuốc xịt mũi 0,05%; thuốc phun sương dùng để hít mỗi liều: 44 microgam, 110 microgam và 220 microgam fluticason propionat; thuốc bột để hít liều cố định: 50 microgam/liều, 100 microgam/liều, 250 microgam/liều; thuốc bột để hít có salmeterol xinafoat: 100 microgam fluticason và 50 microgam salmeterol xinafoat; 250 microgam fluticason và 50 microgam salmeterol xinafoat; 500 fluticason và 50 microgam salmeterol xinafoat mỗi lần hít.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Fluticason propionat là một corticosteroid tổng hợp có nguyên tử fluor gắn vào khung steroid. Fluticason propionat chủ yếu có tác dụng của glucocorticoid. Cơ chế tác dụng của các corticosteroid dùng tại chỗ là sự phối hợp 3 tính chất quan trọng: Chống viêm, chống ngứa và tác dụng co mạch. Tác dụng của thuốc một phần do liên kết với thụ thể steroid. Các corticosteroid giảm viêm bằng cách làm ổn định màng lysosom của bạch cầu, ức chế tập trung đại thực bào trong các vùng bị viêm, giảm sự bám dính của bạch cầu với nội mô mao mạch, giảm tính thấm thành mao mạch, giảm các thành phần bổ thể, đối kháng tác dụng của histamin và sự giải phóng kinin từ các cơ chất, giảm tăng sinh các nguyên bào sợi, giảm lắng đọng colagen và sau đó giảm tạo thành sẹo ở mô.
Các corticosteroid, đặc biệt là các corticosteroid có fluor có tác dụng chống phân bào ở nguyên bào sợi da và biểu bì.
Fluticason propionat là corticosteroid dùng tại chỗ có độ thanh thải bước đầu qua gan rất lớn, dẫn đến sinh khả dụng toàn thân rất thấp.

Điều đó làm giảm nguy cơ tác dụng phụ toàn thân sau khi dùng thuốc theo đường hít, ngay cả khi hít với liều rất cao.

Điều trị hen: Viêm là một yếu tố quan trọng trong sinh bệnh học của hen, hiệu quả trong điều trị hen của glucocorticoid là do tác dụng chống viêm của thuốc.

Glucocorticoid không có tác dụng trong điều trị cơn hen cấp, nhưng rất cần để ngăn ngừa những cơn hen mới. Dạng phun sương dùng theo đường hít của fluticason propionat được chỉ định để điều trị duy trì phòng ngừa cơn hen. Thuốc còn được chỉ định cho những người bệnh cần phải dùng corticosteroid theo đường uống để điều trị hen; theo thời gian, nhiều người trong số họ có thể giảm liều hoặc không cần dùng corticosteroid theo đường uống.

Những người bệnh hen mà cần phải dùng chất chủ vận $beta_2$-adrenergic như salbutamol hoặc terbutalin từ 4 lần/tuần trở lên, cũng cần phải điều trị lâu dài với glucocorticoid theo đường hít. Với mục đích này ta nên chọn những glucocorticoid có tác dụng toàn thân rất ít như fluticason propionat. Những người bệnh hen đã được điều trị duy trì bằng glucocorticoid theo đường hít cho thấy triệu chứng hen được cải thiện và giảm được số lần phải "điều trị cấp cứu" bằng thuốc chủ vận beta-adrenergic.

Fluticason propionat có tác dụng tương đối nhanh và cải thiện được tình trạng hen trong vòng 24 giờ sau khi hít thuốc, mặc dù vẫn chưa đạt được tác dụng tối đa trong 1 - 2 tuần hoặc lâu hơn sau khi bắt đầu điều trị. Sự cải thiện, có nghĩa là giảm tính tăng phản ứng của phế quản, có thể tiếp tục trong một số tháng.

Với mọi người bệnh, cần phải điều chỉnh về liều thấp nhất có hiệu quả, khi hen đã ổn định, để giảm tác dụng phụ. Những người bệnh không đáp ứng đủ với liều ban đầu sau 2 tuần điều trị có thể dùng liều cao hơn. Sự an toàn và hiệu quả khi hít fluticason propionat vượt quá liều khuyến cáo vẫn chưa được xác định.

Điều trị thất bại thường do hít không đúng kỹ thuật, vì vậy điều rất quan trọng là thầy thuốc phải hướng dẫn cho người bệnh biết cách sử dụng đúng. Sử dụng buồng hít khi dùng liều cao corticosteroid theo đường hít sẽ làm giảm tác dụng phụ và cải thiện hiệu quả hít.

Điều trị viêm mũi dị ứng quanh năm hoặc theo mùa: Tác dụng của fluticason propionat trong điều trị viêm mũi dị ứng là do thuốc làm giảm giải phóng các chất trung gian gây viêm, các chất đó tạo ra các triệu chứng dị ứng như ngứa, hắt hơi, chảy nước mũi và phù.

Người bệnh phải sử dụng thuốc theo khoảng cách đều đặn như hướng dẫn vì hiệu quả điều trị tùy thuộc vào việc sử dụng thuốc đều đặn.

Các triệu chứng thường nhẹ bớt trong vòng 12 - 48 giờ sau khi bắt đầu dùng thuốc, tuy nhiên ở một số người bệnh phải tới 2 - 4 ngày sau mới đạt được hiệu quả điều trị tối đa.

Có thể cần phải điều trị thêm bằng uống các thuốc kháng histamin và/hoặc dùng tại chỗ thuốc chống ngạt mũi cho đến khi đạt được đáp ứng lâm sàng.

Ở một số người bị viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm, đặc biệt những người đang có bệnh hen, có thể cần phải điều trị đồng thời liên tục với corticosteroid theo đường uống hoặc hít qua vùng miệng, thuốc giãn phế quản, kháng histamin, chống ngạt mũi để đạt được hiệu quả tối đa.

Có thể xảy ra giảm nhanh tác dụng chống viêm của các corticosteroid khi dùng nhắc lại mặc dù chưa được biết rõ tầm quan trọng trên lâm sàng.

Dược động học

Khi dùng tại chỗ các corticosteroid trên da bình thường còn nguyên vẹn, chỉ một lượng nhỏ thuốc tới được chân bì và sau đó vào hệ tuần hoàn chung. Tuy nhiên, sự hấp thu tăng lên đáng kể khi da bị mất lớp keratin, bị viêm hoặc/và bị các bệnh khác ở biểu bì (như vảy nến, eczema).

Tùy theo mức độ thấm, lượng thuốc bôi và tình trạng da ở chỗ bôi thuốc, thuốc được hấp thu nhiều hơn ở bìu, hố nách, mi mắt, mặt và da đầu và được hấp thu ít hơn ở cẳng tay, đầu gối, khuỷu tay, lòng bàn tay và gan bàn chân. Thậm chí sau khi rửa chỗ bôi thuốc, corticosteroid vẫn được hấp thu trong thời gian dài, có thể do thuốc được giữ lại ở lớp sừng.

Sinh khả dụng tương đối của thuốc sau khi phun mũi trung bình là dưới 2%. Nếu được hít theo đường miệng thì thuốc vào máu qua phổi và sinh khả dụng của thuốc là 18%.

Qua da, niêm mạc mũi, và phổi, lượng thuốc được hấp thu sẽ phân bố vào cơ, gan, da, ruột, và thận. Một lượng nhỏ thuốc được hấp thu vào hệ tuần hoàn sẽ được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành các chất không hoạt tính. Thuốc được thải trừ chủ yếu qua phân dưới dạng không thay đổi và dưới dạng chất chuyển hóa qua thận, một lượng nhỏ chất chuyển hóa (dưới 5%) được đào thải qua nước tiểu.

Chỉ định

Bệnh hen.

Viêm mũi dị ứng quanh năm và viêm mũi dị ứng theo mùa, gây ra bởi lắng đọng dị nguyên trên niêm mạc mũi dẫn đến phản ứng quá mẫn tức thì. Polyp mũi.

Bệnh phổi mạn tính gây tắc nghẽn (COPD) có viêm phế quản mạn tính (kết hợp với salmeterol xinafoat).

Các bệnh về da:

Eczema: Eczema atopi (dị ứng di truyền), eczema tiết bã, eczema hình đĩa.

Viêm da, viêm da tiếp xúc, viêm da thần kinh. Vảy nến (ngoại trừ dạng vảy nến mảng lan rộng). Liken phẳng, lupus ban đỏ hình đĩa.

Bệnh khác: Fluticason propionat còn được dùng theo đường uống để điều trị viêm đại tràng loét, bệnh Crohn.

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Nhiễm nấm ở vùng bôi thuốc. Loét ở vùng bôi thuốc.

Herpes, thủy đậu.

Không sử dụng thuốc với mục đích làm giảm co thắt phế quản cấp cho người bệnh hen.

Không dùng làm thuốc đầu tiên để điều trị cơn hen nặng hoặc những giai đoạn hen cấp khác cần phải dùng những biện pháp mạnh.

Không sử dụng thuốc vào niêm mạc mũi cho viêm mũi không dị ứng.

Không sử dụng thuốc bôi da cho trứng cá đỏ.

Thận trọng

Ngừng thuốc đột ngột có thể làm cơn hen xuất hiện trở lại.

Có thể gây suy tuyến thượng thận khi dùng lượng lớn thuốc và bôi trên diện rộng, dài ngày hoặc băng kín.

Thận trọng với người bệnh suy giảm chức năng tế bào T hoặc những người bệnh đang điều trị bằng thuốc suy giảm miễn dịch khác.

Không dùng tra mắt vì có nguy cơ bị glôcôm gây ra bởi corticosteroid.

Khi sử dụng thuốc phun niêm mạc mũi trong điều trị viêm mũi và thuốc hít trong điều trị hen: Những người sử dụng fluticason propionat vài tháng hoặc lâu hơn có thể bị nhiễm nấm *Candida* hoặc những tác dụng phụ của thuốc lên niêm mạc mũi (khi dùng thuốc phun mũi) hoặc nhiễm nấm *Candida* ở họng (khi dùng theo đường hít để điều trị hen). Khi nhiễm nấm phát triển, cần điều trị tại chỗ hoặc toàn thân cho người bệnh.

Nên thận trọng khi dùng corticosteroid theo đường hô hấp cho người nhiễm lao thể ẩn hoặc lao hoạt động ở đường hô hấp.

Vì glucocorticoid ức chế quá trình lành vết thương, những người vừa mới bị loét vách mũi, phẫu thuật mũi hoặc chấn thương mũi không nên sử dụng fluticason propionat cho đến khi lành vết thương.

Khi sử dụng thuốc trên da:
Khi dùng fluticason propionat trên mảng da rộng không nên băng kín vì tăng nguy cơ nhiễm độc toàn thân.
Những người bệnh bị vảy nến cần được theo dõi cẩn thận vì bệnh có thể nặng lên hoặc tạo vảy nến có mủ.
Dùng fluticason propionat trên các vết thương nhiễm khuẩn mà không cho thêm kháng sinh thích hợp có thể làm cho nhiễm khuẩn lan rộng.
Đối với trẻ em:
Trẻ em dễ bị suy giảm trục tuyến yên - dưới đồi - thượng thận và mắc hội chứng dạng Cushing hơn người lớn vì tỷ lệ diện tích da/cân nặng lớn hơn. Biểu hiện của suy tuyến vỏ thượng thận bao gồm chậm lớn, không tăng cân. Do vậy, khi dùng cho trẻ em phải hạn chế ở liều tối thiểu cần thiết đủ đạt hiệu quả điều trị.

Thời kỳ mang thai
Khi cần thiết dùng cho người mang thai có bệnh về da, nên dùng hạn chế với liều thấp nhất. Fluticason propionat còn được sử dụng cho người mang thai bị bệnh hen vì hen gây thiếu oxy dẫn đến nguy hiểm cho bào thai. Glucocorticoid với liều điều trị bình thường có nguy cơ thấp gây quái thai ở người. Liều cao corticosteroid dùng toàn thân có thể có nguy cơ thấp gây giảm sản thượng thận ở trẻ sơ sinh, nhưng có lẽ không có nguy cơ này khi dùng bất kỳ một dạng nào theo đường hít, đặc biệt khi dùng fluticason propionat.

Thời kỳ cho con bú
Không nên bôi thuốc lên vú mẹ trước khi cho trẻ bú.
Khi điều trị thuốc tại chỗ cho người mẹ cho con bú, thuốc không gây tác hại cho trẻ bú sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Fluticason propionat ít gây tác dụng phụ, nhưng như tất cả các corticosteroid dùng tại chỗ, thuốc có thể gây quá mẫn hoặc kích thích tại chỗ.
Thường gặp, ADR > 1/100
Khi phun thuốc mũi:
Đường hô hấp: Chảy máu cam, nóng rát mũi, nước mũi có máu, viêm họng, kích thích mũi và ngạt mũi.
Khác: Đau đầu.
Khi sử dụng thuốc theo đường hít để điều trị hen:
Đường hô hấp: Nhiễm nấm *Candida* họng miệng, kích thích họng, viêm họng, giọng khàn, ngạt mũi, viêm xoang, chảy nước mũi, đau xoang mũi, tổn thương ở miệng giống nhiễm *Candida*, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.
Khác: Đau đầu.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Khi phun thuốc mũi:
Đường hô hấp: Hắt hơi, chảy mũi, khô mũi, viêm xoang, viêm phế quản, loét mũi, tổn thương vách mũi.
Khác: Chóng mặt, bệnh về mắt, vị khó chịu, buồn nôn, nôn, nổi mày đay.
Khi sử dụng thuốc trên da:
Da: Teo da, vân da, nhiễm khuẩn thứ phát, nốt sần, viêm da ở mặt, da nhạy cảm, ngứa, khô da, bỏng, kích ứng, viêm nang, mụn trứng cá, trứng cá đỏ, giảm sắc tố da.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Khi phun thuốc mũi, hoặc hít thuốc
Đường hô hấp: Nhiễm nấm *Candida* ở mũi và/hoặc họng, co thắt phế quản.
Khác: Đục thủy tinh thể, glôcôm.
Khi bôi thuốc trên da:
Nội tiết: Suy vỏ thượng thận.
Da: Nổi ban, rậm lông, nhạy cảm.
Nguy cơ tăng tác dụng phụ toàn thân và các phản ứng phụ tại chỗ nếu dùng thuốc thường xuyên, bôi trên diện rộng, hoặc dùng trong thời gian dài cũng như khi điều trị các vùng dễ bị hăm hoặc băng kín chỗ bôi thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Hít thuốc, khi đường hô hấp tăng phản ứng, có thể gây kích ứng không đặc hiệu, vì vậy cần phải hít salbutamol hoặc terbutalin để thông thoáng đường thở trước khi hít glucocorticoid.
Khản tiếng do nhiễm nấm *Candida* ở họng miệng là tác dụng phụ thường gặp. Có thể giảm nguy cơ nhiễm nấm *Candida* bằng cách súc miệng và họng với nước sau mỗi lần hít thuốc và bằng cách dùng buồng hít để giảm đọng thuốc ở khoang miệng. Cần quan tâm đặc biệt đối với những người bệnh chuyển từ dùng corticosteroid toàn thân sang dùng fluticason propionat đường hô hấp và cần theo dõi cẩn thận khả năng suy tuyến thượng thận cấp vì đã xảy ra tử vong do suy thượng thận ở người bị hen khi chuyển từ dùng corticosteroid toàn thân sang dùng corticosteroid theo đường hít ít có tác dụng toàn thân hơn.
Giống như với các thuốc khác điều trị hen dùng theo đường hít, có thể xảy ra co thắt phế quản có thở khò khè tăng lên ngay lập tức sau khi dùng fluticason propionat. Nếu xảy ra co thắt phế quản sau khi dùng thuốc, phải điều trị ngay bằng thuốc giãn phế quản có tác dụng nhanh theo đường hít, ngừng fluticason propionat và thiết lập điều trị thay thế. Nếu có dấu hiệu suy trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận như hạ huyết áp, buồn nôn, nôn, chóng mặt hoặc yếu mệt, nên ngừng thuốc hoặc giảm số lần dùng.
Ngừng thuốc nếu thấy có kích ứng da hoặc viêm da tiếp xúc trong lúc điều trị.

Liều lượng và cách dùng
Dùng thuốc theo đường hít để điều trị hen:
Người lớn và trẻ em trên 16 tuổi: Liều ban đầu và liều cao nhất của thuốc được khuyến cáo dựa trên điều trị hen trước đó, như sau:

Điều trị từ trước	Liều ban đầu	Liều tối đa
Chỉ dùng thuốc giãn phế quản	88 microgam, 2 lần hàng ngày	440 microgam, 2 lần hàng ngày
Hít corticosteroid	88 - 220 microgam, 2 lần hàng ngày	440 microgam, 2 lần hàng ngày
Uống corticosteroid	880 microgam, 2 lần hàng ngày	880 microgam, 2 lần hàng ngày

Từ 4 - 16 tuổi: 50 - 100 microgam, 2 lần hàng ngày, khi cần có thể điều chỉnh liều dùng của thuốc.
Trẻ em dưới 4 tuổi: Không nên sử dụng.
Dùng thuốc phun mũi để điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm:
Người lớn: Liều ban đầu khuyến cáo là 200 microgam/ngày (100 microgam cho mỗi bên mũi) dùng một lần hàng ngày hoặc chia thành 2 liều (dùng lúc 8 giờ sáng và 8 giờ tối), sau một số ít ngày đầu dùng thuốc có thể giảm liều và duy trì ở liều 100 microgam/ngày, dùng một lần.
Tổng liều tối đa cho một ngày không nên vượt quá 400 microgam.
Dùng thuốc cho thiếu niên và trẻ em trên 12 tuổi: Liều ban đầu là 100 microgam/ngày, nếu đáp ứng không đủ hoặc bệnh nặng có thể dùng liều 200 microgam/ngày, sau đó giảm xuống 100 microgam/ngày.
Tổng liều tối đa cho một ngày không nên vượt quá 200 microgam.

Trẻ em dưới 12 tuổi: Không nên dùng.

Dùng kem hoặc thuốc mỡ để điều trị các bệnh về da:

Bôi lên vùng da bị bệnh một lớp mỏng, 1 - 2 lần mỗi ngày, tùy theo tình trạng nặng hay nhẹ.

Khi cần băng kín, phải rửa sạch vùng da cần bôi thuốc, bôi thuốc rồi băng bằng loại băng thích hợp, có thể dùng miếng gạc nóng, ẩm. Không nên băng khi bôi thuốc cho trẻ em hoặc bôi trên mặt.

Thuốc kem đặc biệt thích hợp với bề mặt ẩm hoặc rỉ nước và các nếp gấp của cơ thể. Thuốc mỡ thích hợp cho loại da khô, vết thương có vảy.

Để điều trị polyp mũi: Nhỏ 200 microgam vào mỗi lỗ mũi, ngày 1 đến 2 lần trong ít nhất từ 4 đến 6 tuần.

Trước khi sử dụng thuốc: Đọc kỹ và làm theo đúng những hướng dẫn sử dụng thuốc đính kèm với mỗi sản phẩm thuốc.

Tương tác thuốc

Sử dụng đồng thời dạng thuốc xịt mũi fluticason propionat với những corticosteroid dùng theo đường hít và/hoặc theo đường toàn thân có thể làm tăng nguy cơ cường vỏ tuyến thượng thận và/hoặc ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận. Các thuốc tác động lên isoenzym 3A4 của cytochrom P_{450} ở gan ảnh hưởng lên chuyển hóa của fluticason.

Ketoconazol (liều 200 mg 1 lần/ngày) làm tăng nồng độ fluticason trong huyết tương.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 20 - 30 ºC.

Quá liều và xử trí

Quá liều mạn tính của thuốc có thể dẫn đến những biểu hiện của cường vỏ tuyến thượng thận, ức chế chức năng của trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận như mệt mỏi, yếu cơ, thay đổi tâm thần, đau cơ và khớp, tróc da, khó thở, chán ăn, buồn nôn và nôn, sốt, tăng glucose huyết, tăng huyết áp và mất nước. Trong trường hợp đó cần điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ, ngừng dùng fluticason propionat. Có thể cần phải giảm dần liều điều trị trước khi ngừng hẳn.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Allegro Nasal Spray; Flixonase; Flixotide Evohaler; Flixotide Nebules; Flunex AQ; Schazoo Fluticasone; Teva Fluticason.

FOLINAT CALCI

Tên chung quốc tế: Calcium folinate.

Mã ATC: V03AF03.

Loại thuốc: Thuốc giải độc các thuốc đối kháng acid folic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén chứa folinat calci (biểu thị dưới dạng acid folinic): 15 mg.

Viên nang chứa folinat calci (biểu thị dưới dạng acid folinic): 5 mg; 25 mg.

Dung dịch tiêm chứa folinat calci (biểu thị dưới dạng acid folinic): 3 mg/ml; 7,5 mg/ml; 10 mg/ml.

Bột folinat calci để pha dung dịch tiêm (biểu thị dưới dạng acid folinic): Lọ 15 mg; lọ 30 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid folinic là dẫn xuất 5-formyl của acid tetrahydrofolic, dạng có hoạt tính của acid folic. Acid folinic tham gia như một đồng yếu tố của thymidylat synthetase, enzym chủ chốt trong tổng hợp DNA.

Acid folinic là một chất đối kháng hóa sinh và được dùng chủ yếu làm thuốc giải độc các thuốc đối kháng acid folic như methotrexat, chất này phong bế sự biến đổi acid folic thành tetrahydrofolat bằng cách gắn với enzym dihydrofolat reductase. Acid folinic không phong bế tác dụng kháng vi sinh vật của các thuốc đối kháng folat như trimethoprim hoặc pyrimethamin nhưng có thể làm giảm độc tính huyết học của các thuốc này. Acid folinic cũng được dùng làm thuốc phụ trợ cho fluorouracil trong điều trị ung thư đại - trực tràng.

Acid folinic được dùng dưới dạng folinat calci hoặc folinat natri mặc dù các liều được biểu thị dưới dạng acid folinic.

Dược động học

Folinat calci được hấp thu tốt sau các liều uống hoặc tiêm bắp, và khác với acid folic, được biến đổi nhanh thành các folat có hoạt tính sinh học. Sự hấp thu folinat calci sau khi uống có thể bão hòa, với sinh khả dụng khoảng 97% cho một liều 25 mg, 75% cho 50 mg, và 37% cho 100 mg. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của acid folinic đạt được khoảng 10 phút sau một liều tiêm tĩnh mạch, sinh khả dụng giống như với các liều tiêm bắp nhưng nồng độ đỉnh trong huyết tương thấp hơn. Folinat natri được coi là tương đương sinh học với folinat calci.

Folat được tập trung trong gan và dịch não tủy mặc dù được phân bố trong tất cả các mô của cơ thể. Chất chuyển hóa chủ yếu của acid folinic là acid-5-methyl-tetrahydrofolic (chất này được sản sinh chủ yếu ở gan và niêm mạc ruột). Nửa đời cuối cùng toàn bộ của các chất chuyển hóa có hoạt tính của folinat calci dùng ngoài đường tiêu hóa là khoảng 6 giờ. Folat được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu, một lượng nhỏ vào phân.

Chỉ định

Phòng và điều trị ngộ độc do các chất đối kháng acid folic (thí dụ khi dùng liều cao methotrexat). Dùng phối hợp với fluorouracil trong điều trị ung thư đại - trực tràng.

Phòng và điều trị thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ do thiếu folat trong quá trình điều trị một số thuốc như pyrimethamin, trimethoprim, sulfasalazin...

Chống chỉ định

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với acid folinic hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Ở bệnh nhân cao tuổi hoặc suy thận, cần đánh giá lại một cách đều đặn mối tương quan lợi ích/nguy cơ của việc dùng methotrexat. Cần giám sát sự thải trừ methotrexat thông qua các thông số dược động học. Để dự phòng ngộ độc do methotrexat, khi xảy ra nôn phải truyền dịch để bổ sung nước và cho người bệnh dùng folinat calci ngoài đường tiêu hóa.

Folinat calci là một thuốc đối kháng methotrexat, không dùng thuốc đó đồng thời với methotrexat, trừ trường hợp cần làm mất tác dụng của methotrexat.

Thời kỳ mang thai

Không biết acid folinic có gây hại hay không, nhưng sử dụng thuốc vẫn có lợi hơn so với nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Không biết acid folinic có vào trong sữa hay không, không cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Acid folinic có độc tính thấp trên người, ngay cả sau khi dùng dài ngày.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Miễn dịch: Phản ứng quá mẫn, kể cả phản ứng phản vệ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
TKTW: Sốt (sau khi tiêm), mất ngủ, tình trạng kích động, trầm cảm.
Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa.

Liều lượng và cách dùng
Acid folinic được dùng dưới dạng folinat calci hoặc natri mặc dù các liều được biểu thị dưới dạng acid folinic. 1,08 mg folinat calci khan, hoặc 1,09 mg folinat natri tương đương với khoảng 1 mg acid folinic. Folinat calci được dùng uống, tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch, hoặc tiêm tĩnh mạch; tiêm tĩnh mạch được tiến hành trong năm đến mười phút vì thuốc chứa calci; khi truyền tĩnh mạch tốc độ tối đa được khuyến cáo tương đương với acid folinic 160 mg/phút. Liều uống không được lớn hơn 25 đến 50 mg/lần vì sự hấp thu có thể bão hòa. Folinat natri được tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch.
Trong trường hợp do vô ý *dùng quá liều một thuốc đối kháng acid folic* (như methotrexat), phải dùng acid folinic ngay khi có thể và tốt nhất là trong giờ đầu tiên. Khuyến cáo dùng các liều bằng hoặc lớn hơn liều methotrexat. Hoặc đối với các liều lớn hoặc quá liều methotrexat, có thể truyền tĩnh mạch folinat calci với một liều tương đương 75 mg acid folinic trong vòng 12 giờ, tiếp theo đó tiêm bắp liều 12 mg cứ 6 giờ một lần, cho 4 liều. Mặc dù vincristin không phải là một thuốc đối kháng acid folic, acid folinic cũng được đề xuất dùng đối với một số biểu hiện độc tính của quá liều vincristin.
Acid folinic được dùng phối hợp với trị liệu chống ung thư dùng liều cao methotrexat để làm giảm độc tính của methotrexat (*liệu pháp giải cứu bằng acid folinic*). Liệu pháp giải cứu bằng folinat calci cần thiết khi dùng methotrexat với các liều lớn hơn 500 mg/m^2. Liệu pháp giải cứu này có thể được xem xét đối với bệnh nhân dùng các liều methotrexat thấp hơn.
Phải điều chỉnh liều lượng và thời gian áp dụng liệu pháp giải cứu bằng acid folinic tùy theo chế độ dùng thuốc methotrexat và khả năng thanh thải thuốc chống ung thư của bệnh nhân; nhiều chế độ điều trị chống ung thư bao gồm các biện pháp giải cứu thích hợp. Nói chung thông tin về sản phẩm ở nước Anh khuyến cáo liều folinat calci đầu tiên tương đương với 15 mg acid folinic (6 đến 12 mg/m^2) được dùng 12 đến 24 giờ (thường 24 giờ) sau khi bắt đầu truyền methotrexat. Cùng liều như vậy được dùng cứ 6 giờ một lần trong 24 giờ, lúc đầu tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch, nhưng chuyển sang dạng thuốc uống sau một liều hoặc nhiều liều tiêm. Vào cuối thời gian này (48 giờ sau khi bắt đầu lần truyền methotrexat đầu tiên), đo nồng độ methotrexat còn lại. Nếu nồng độ đó thấp hơn nồng độ ngưỡng 0,5 micromol/lít, thường tiếp tục dùng cùng liều đó trong 48 giờ thêm nữa. Nếu nồng độ đó cao hơn 0,5 micromol/lít, các liều folinat calci dùng thêm được điều chỉnh tùy theo nồng độ methotrexat như sau, và được cho cứ 6 giờ một lần trong 48 giờ thêm nữa hoặc cho tới khi nồng độ methotrexat trong huyết thanh giảm xuống dưới 0,05 micromol/lít (tức là 1/10 của nồng độ ngưỡng).
Nếu nồng độ methotrexat trong huyết thanh > 0,5 micromol/lít: Dùng liều folinat calci tương đương với 15 mg/m^2 acid folinic.
Nếu nồng độ methotrexat trong huyết thanh > 1 micromol/lít: Dùng liều folinat calci tương đương với 100 mg/m^2 acid folinic.
Nếu nồng độ methotrexat trong huyết thanh > 2 micromol/lít: Dùng liều folinat calci tương đương với 200 mg/m^2 acid folinic.
Ở bệnh nhân đã dùng các liều methotrexat dưới 100 mg, và ở họ liệu pháp giải cứu được coi là thích hợp, có thể dùng liều uống acid folinic 15 mg cứ 6 giờ một lần trong 48 đến 72 giờ là đủ.
Ngoài ra các biện pháp để đảm bảo sự bài tiết nhanh chóng methotrexat (duy trì hiệu suất tiết niệu cao và kiềm hóa nước tiểu) là các phần cần thiết trong liệu pháp giải cứu. Phải theo dõi hàng ngày chức năng thận.
Để dự phòng độc tính của trimetrexat: Acid folinic được dùng trong khi điều trị và trong 72 giờ sau liều trimetrexat cuối cùng. Liều thường dùng là acid folinic 20 mg/m^2, cứ 6 giờ một lần, uống hoặc tiêm tĩnh mạch trong 5 đến 10 phút; liều hàng ngày được điều chỉnh tùy theo độc tính. Trong trường hợp ngộ độc trimetrexat (như có thể xảy ra khi dùng trimetrexat liều cao mà không dùng acid folinic), có thể tiêm tĩnh mạch acid folinic, sau khi đã ngừng trimetrexat, với liều 40 mg/m^2, cứ 6 giờ một lần trong 3 ngày.
Đối với độc tính của trimethoprim: Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp acid folinic 3 - 10 mg/ngày sau khi ngừng thuốc cho đến khi các số lượng tế bào máu phục hồi.
Đối với độc tính của pyrimethamin (như có thể xảy ra trong trị liệu với liều thấp kéo dài hoặc trị liệu với liều cao): Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp acid folinic 5 - 50 mg/ngày trong thời gian điều trị và điều chỉnh tùy theo các số lượng tế bào máu.
Acid folinic cũng được dùng phối hợp với fluorouracil để làm tăng tác dụng độc tế bào trong điều trị ung thư đại - trực tràng giai đoạn muộn. Dùng cả chế độ acid folinic liều cao (liều chuẩn acid folinic 200 mg/m^2), tiếp theo là fluorouracil và chế độ liều thấp (20 mg/m^2).
Acid folinic cũng như acid folic, có hiệu lực trong *điều trị thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ do thiếu folat*. Dùng các liều uống 15 mg acid folinic mỗi ngày. Nếu tiêm bắp, khuyến cáo dùng liều tối đa 1 mg mỗi ngày vì liều cao hơn cũng không có hiệu quả nhiều hơn. Không dùng acid folinic đối với thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ do thiếu vitamin B_{12}.
Liều lượng cho trẻ em:
Điều trị thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ do thiếu folat: Uống:
Trẻ em < 12 tuổi: Acid folinic 250 microgam/kg, ngày một lần.
Trẻ em 12 - 18 tuổi: Acid folinic 15 mg, ngày một lần.
Điều trị rối loạn chuyển hóa dẫn đến thiếu folat: Uống hoặc truyền tĩnh mạch:
Trẻ em ≤ 18 tuổi: Acid folinic 15 mg, ngày một lần.
Dự phòng thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ kết hợp với việc điều trị bệnh nhiễm *Toxophasma* bẩm sinh với pyrimethamin và sulfadiazin: Uống:
Trẻ sơ sinh: Acid folinic 5 mg, 3 lần/tuần (tăng lên đến 20 mg, 3 lần/tuần nếu giảm bạch cầu trung tính).
Trẻ nhỏ 1 tháng - 1 tuổi: Acid folinic 10 mg, 3 lần/tuần.

Tương tác thuốc
Việc dùng đồng thời folinat calci với các thuốc chống co giật phenobarbital, primidon, phenytoin làm giảm nồng độ trong huyết tương của các thuốc chống co giật do làm tăng sự chuyển hóa ở gan.
Việc dùng đồng thời folinat calci với 5-fluorouracil làm tăng độc tính cũng như tác dụng chống ung thư của fluorouracil, đặc biệt là trên đường tiêu hóa.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ 20 - 25 °C. Dung dịch folinat calci đã pha trong dịch vô khuẩn để tiêm truyền phải dùng ngay sau khi pha.

Tương kỵ
Không được trộn lẫn folinat calci với 5-fluorouracil vì gây tủa.

Quá liều và xử trí
Acid folinic không độc: Chưa thấy trường hợp quá liều nào, kể cả khi dùng liều cao. Trên thực tế, chỉ có liều cần dùng cho cơ thể là được sử dụng, phần còn lại được thải trừ.

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

Tên thương mại

Calcium Folinate; Capoluck; Ceravile; Folinato; Hixonal; Rescuvolin.

FORMOTEROL FUMARAT
(Eformoterol fumarat)

Tên chung quốc tế: Formoterol fumarate.

Mã ATC: R03AC13.

Loại thuốc: Kích thích chọn lọc thụ thể beta$_2$-adrenergic, tác dụng kéo dài.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang chứa bột khô để hít qua miệng: Formoterol fumarat 6 microgam hoặc 12 microgam/nang. Dùng cùng với dụng cụ đặc biệt để đưa thuốc.

Xịt định liều, chứa bột khô để hít qua miệng: Formoterol fumarat 6 microgam hoặc 12 microgam/liều.

Xịt định liều phun mù để hít qua miệng: Formoterol fumarat 12 microgam/liều.

Dung dịch để hít qua miệng: Formoterol fumarat dihydrat tương đương 10 microgam formoterol fumarat/1 ml (lọ 2 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Formoterol là một thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài, có tác dụng kích thích chọn lọc thụ thể beta$_2$-adrenergic chủ yếu được tìm thấy trên cơ trơn phế quản. Formoterol có cấu trúc và tác dụng dược lý tương tự các thuốc kích thích chọn lọc thụ thể beta$_2$ khác như salmeterol, albuterol. Thuốc làm tăng nồng độ cyclic-3',5'-adenosin monophosphat (AMP vòng) nhờ kích thích adenylcyclase nội bào là chất xúc tác chuyển adenosin triphosphat (ATP) thành AMP vòng. Nồng độ AMP vòng tăng lên làm giãn cơ trơn phế quản và ức chế giải phóng các chất trung gian gây phản ứng quá mẫn tức thì (như histamin, leukotrien).

Các dữ liệu hiện có cho thấy formoterol có thời gian xuất hiện tác dụng ngắn hơn nhưng độ dài tác dụng và hiệu quả giãn phế quản tương tự như salmeterol.

Sau khi hít một liều đơn, tác dụng giãn phế quản của thuốc xuất hiện trong vòng 1 đến 3 phút, tác dụng tối đa sau 2 giờ và kéo dài tác dụng trong khoảng 12 giờ.

Dược động học

Sau khi hít, formoterol nhanh chóng được hấp thu, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng 5 đến 10 phút.

Tỉ lệ liên kết với protein huyết tương của thuốc là 61 - 64%.

Thuốc được chuyển hóa chủ yếu nhờ glucuronyl hóa trực tiếp; O-demethyl hóa (liên quan đến CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 và CYP2A6 của gan) và liên hợp glucuronyl.

Hoạt chất ban đầu và các chất chuyển hóa được thải trừ hoàn toàn khỏi cơ thể: Khoảng 2/3 liều dùng theo đường miệng được thải trừ qua nước tiểu và 1/3 được thải trừ qua phân. Sau khi hít, khoảng 6 - 9% liều hít được bài xuất dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Độ thanh thải thận của formoterol là 150 ml/phút. Nửa đời thải trừ sau khi hít thuốc được ước tính là khoảng 10 giờ. Không rõ thuốc có bị thải loại bởi thẩm tách máu hay không.

Chỉ định

Hen phế quản: Formoterol sử dụng phối hợp với các thuốc kiểm soát hen lâu dài (ví dụ corticoid dạng hít) được chỉ định để điều trị hen và ngăn ngừa co thắt phế quản ở người lớn và trẻ em trên 5 tuổi, bị bệnh tắc nghẽn đường thở có hồi phục, bao gồm cả những người bệnh có triệu chứng hen ban đêm.

Điều trị duy trì cho người bệnh bị tắc nghẽn đường thở mạn tính, bao gồm cả viêm phế quản và khí thũng.

Ngăn ngừa co thắt phế quản do gắng sức ở người lớn và trẻ em trên 5 tuổi, chỉ sử dụng khi cần.

Chống chỉ định

Không dùng cho những người quá mẫn với formoterol hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc các thuốc chủ vận beta$_2$ khác.

Chống chỉ định sử dụng formoterol cho người bệnh hen mà không dùng đồng thời các thuốc kiểm soát hen lâu dài như corticoid dạng hít.

Không sử dụng formoterol là thuốc điều trị chính cho các trường hợp lên cơn hen, hen cấp tính hoặc giai đoạn cấp của tắc nghẽn đường thở mạn tính cần được điều trị tích cực.

Thận trọng

Với người bệnh hen là trẻ em hoặc thanh thiếu niên, nên sử dụng chế phẩm phối hợp cố định liều dạng hít của formoterol với một corticoid để đảm bảo tuân thủ điều trị tốt.

Không bắt đầu điều trị bằng formoterol cho người bệnh hen hoặc tắc nghẽn đường thở mạn tính đang tiến triển bệnh xấu đi. Formoterol không được chỉ định cho các triệu chứng hen hoặc co thắt phế quản cấp tính.

Không sử dụng formoterol cho những người bệnh hen đã kiểm soát được bệnh với corticoid liều thấp hoặc trung bình.

Sử dụng formoterol đường hít làm tăng nguy cơ tử vong hoặc các sự cố nghiêm trọng liên quan đến hen phế quản (co thắt phế quản nghịch lý, cơn bộc phát hen dữ dội).

Thận trọng khi sử dụng formoterol cho người bị bệnh tim mạch (như thiếu máu cục bộ cơ tim, loạn nhịp tim hay phình mạch, suy tim nặng, tăng huyết áp nặng chưa được kiểm soát), người bệnh bị co giật, đái tháo đường hoặc nhiễm toan ceton, u tế bào ưa crom, nhiễm độc tuyến giáp, người bệnh có đáp ứng bất thường với các amin cường giao cảm, do nguy cơ làm bệnh trầm trọng hơn.

Không được phối hợp formoterol với các thuốc kích thích thụ thể beta$_2$ tác dụng kéo dài khác. Không sử dụng thuốc quá liều tối đa được khuyến cáo do các trường hợp tử vong đã được ghi nhận.

Đã ghi nhận những trường hợp phản ứng quá mẫn khi sử dụng formoterol (bao gồm phản ứng phản vệ, mày đay, phù mạch, ban da và co thắt phế quản).

Do chế phẩm bột để hít có chứa protein sữa, cần thận trọng với bệnh nhân bị dị ứng protein sữa nghiêm trọng.

Tương tự như các thuốc kích thích thụ thể beta$_2$ khác, formoterol có thể gây giảm kali huyết đáng kể. Phải đặc biệt thận trọng trong hen nặng do nguy cơ này tăng lên khi giảm oxygen mô. Sử dụng đồng thời với các dẫn chất xanthin, các steroid hoặc các thuốc lợi tiểu cũng làm tăng nguy cơ giảm kali huyết. Cần giám sát nồng độ kali huyết trong những trường hợp này.

Formoterol có tác dụng không mong muốn là run, đánh trống ngực làm ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc điều khiển máy móc.

Không sử dụng thuốc cho trẻ có dung tích thở dưới 16 lít/phút do không phát huy được hiệu quả của thuốc dùng đường hít.

Độ an toàn và hiệu quả lâm sàng của dạng dung dịch để hít chưa được xác lập ở trẻ dưới 18 tuổi và của dạng bột để hít chưa được xác lập ở trẻ dưới 5 tuổi.

Không cần hiệu chỉnh liều thuốc khi dùng cho người cao tuổi, bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.

Thời kỳ mang thai

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có đối chứng của formoterol được thực hiện trên phụ nữ có thai. Chỉ sử dụng formoterol cho phụ nữ mang thai sau khi cân nhắc kỹ, thấy lợi ích vượt trội nguy cơ. Thuốc có ảnh hưởng đến co thắt tử cung, vì vậy cần cân nhắc lợi ích nguy cơ khi sử dụng trong quá trình chuyển dạ.

Thời kỳ cho con bú
Không rõ thuốc có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Nên tránh sử dụng formoterol cho phụ nữ nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
Tim mạch: Đánh trống ngực, đau ngực.
Thần kinh trung ương: Lo âu, chóng mặt, sốt, mất ngủ, khó phát âm, nhức đầu.
Da: Ngứa, ban da.
Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn, khô miệng, nôn, đau bụng, khó tiêu, viêm dạ dày ruột.
Thần kinh cơ và xương: Co cứng cơ, run.
Hô hấp: Nhiễm khuẩn, hen trầm trọng hơn, viêm phế quản, viêm họng, viêm xoang, khó thở, viêm amindan.
Ít gặp, ADR < 1/100, giới hạn ở các phản ứng nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng:
Tình trạng hen xấu đi cấp tính, phản ứng phản vệ (hạ huyết áp trầm trọng, phù mạch), tình trạng kích thích, đau ngực, loạn nhịp tim, co thắt phế quản nghịch lý, mệt, tăng đường huyết, tăng huyết áp, hạ kali huyết, không dung nạp glucose, khó chịu, nhiễm toan chuyển hóa, nhịp tim nhanh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Đặc biệt thận trọng ở người bệnh dùng formoterol mà có bất kỳ hiện tượng nào sau đây xuất hiện: Bệnh thiếu máu cơ tim, nhồi máu cơ tim, tăng huyết áp nặng, loạn nhịp tim và suy tim nặng. Cần ngừng ngay formoterol và lựa chọn phương thức điều trị khác. Nếu xuất hiện co thắt phế quản nghịch lý, phải ngừng thuốc ngay và bắt đầu liệu pháp thay thế.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng
Dùng thuốc theo đường hít qua miệng.

Liều lượng
Hen phế quản:
Liều cho người lớn và trẻ em trên 5 tuổi: 12 microgam (1 viên nang)/lần, 2 lần/ngày vào sáng và tối. Liều tối đa: 24 microgam, 2 lần/ngày. Dùng phối hợp với corticoid đường hít.
Điều trị duy trì cho các bệnh nhân bị tắc nghẽn đường thở mạn tính (bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên):
Viên nang để hít: 12 microgam (1 viên nang)/lần, 2 lần/ngày vào sáng và tối. Liều tối đa: 24 microgam, 2 lần/ngày. Dung dịch để hít: 20 microgam/lần, 2 lần/ngày. Liều tối đa: 40 microgam, 2 lần/ngày.
Ngăn ngừa co thắt phế quản do gắng sức:
Liều cho người lớn và trẻ em trên 5 tuổi: 12 - 24 microgam, 15 - 30 phút trước khi thực hiện hoạt động gắng sức.

Tương tác thuốc
Hết sức thận trọng khi dùng formoterol đồng thời với các thuốc có thể làm kéo dài khoảng QT như kháng histamin (terfenadin, astemizol, mizolastin), thuốc chống loạn nhịp (quinidin, disopyramid, procainamid), erythromycin, thuốc chống trầm cảm ba vòng do nguy cơ loạn nhịp thất.
Sử dụng formoterol đồng thời với IMAO hoặc thuốc chống trầm cảm ba vòng làm tăng tác dụng của thuốc kích thích $beta_2$ đối với hệ tim mạch. Vì vậy cần thận trọng khi sử dụng formoterol đồng thời hoặc trong vòng 2 tuần sau khi ngừng sử dụng IMAO hoặc thuốc chống trầm cảm 3 vòng.
Dùng phối hợp với dẫn chất xanthin, steroid hoặc thuốc lợi tiểu có thể làm tăng tác dụng hạ kali huyết của thuốc kích thích $beta_2$. Giảm kali huyết có thể làm tăng nhạy cảm đối với loạn nhịp tim ở người dùng digitalis.
Dùng formoterol với các thuốc giống giao cảm theo bất cứ đường dùng nào cũng có nguy cơ làm hiệp đồng tác dụng dược lý và tác dụng không mong muốn, cần thận trọng.
Các thuốc chẹn beta (ngay cả ở dạng thuốc nhỏ mắt) có thể làm giảm hoặc đối kháng tác dụng của formoterol. Lựa chọn thuốc chẹn thụ thể beta chọn lọc trên tim nếu cần sử dụng đồng thời với formoterol.
Dùng đồng thời formoterol với các khí gây mê halogen làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim.

Độ ổn định và bảo quản
Giữ thuốc nguyên trong bao bì ban đầu. Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C, tránh nóng và ẩm. Chỉ lấy thuốc ra khỏi bao bì ngay trước khi sử dụng.

Quá liều và xử trí
Quá liều formoterol có thể gây tác dụng không mong muốn đặc trưng của thuốc kích thích $beta_2$-adrenergic như buồn nôn, nôn, nhức đầu, run, ngủ gà, đánh trống ngực, tim đập nhanh, loạn nhịp thất, tăng giảm huyết áp, nhiễm acid chuyển hóa, giảm kali huyết và tăng glucose huyết.
Xử trí quá liều:
Điều trị hỗ trợ và triệu chứng, theo dõi các dấu hiệu sinh tồn. Có thể sử dụng các thuốc chẹn beta chọn lọc trên tim nhưng cần hết sức thận trọng. Theo dõi nồng độ kali huyết.

Thông tin qui chế
Formoterol fumarat có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Atimos; Newitock tabs.

FOSCARNET NATRI

Tên chung quốc tế: Foscarnet sodium.

Mã ATC: J05AD01.

Loại thuốc: Kháng virus (toàn thân).

Dạng thuốc và hàm lượng
Lọ 250 ml và 500 ml để tiêm truyền, chứa natri foscarnet hexahydrat 24 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Foscarnet natri (trinatri phosphonoformat) là một chất tương tự hữu cơ của pyrophosphat vô cơ có tác dụng ức chế sao chép của herpesvirus bao gồm cytomegalovirus (CMV) và herpes simplex typ 1 và 2 (HSV-1 và HSV-2). Thuốc có tác dụng kìm virus. Dùng thuốc hàng ngày, nồng độ RNA của HSV-1 giảm nhiều trong vòng 1 tuần, tuy vậy nghỉ thuốc 1 tuần số lượng virus trở lại như lúc đầu. Foscarnet natri có tác dụng kháng virus nhờ ức chế chọn lọc ở vị trí gắn pyrophosphat trên polymerase DNA đặc hiệu của virus ở nồng độ không tác động đến polymerase DNA tế bào người. Foscarnet natri không cần phải hoạt hóa (phosphoryl hóa) bằng thymidin kinase (TK) hoặc các kinase khác, do đó có hoạt tính *in vitro* chống lại chủng đột biến HSV thiếu thymidin kinase (TK) và chủng đột biến CMV UL 97. Như vậy, chủng HSV kháng acyclovir hoặc chủng CMV kháng ganciclovir có thể nhậy cảm với foscarnet natri. Tuy vậy, chủng đột biến kháng acyclovir hoặc ganciclovir do biến đổi ở polymerase DNA của virus có thể kháng foscarnet natri. Phối hợp foscarnet natri với ganciclovir *in vitro* đã chứng tỏ tăng tác dụng.
Nồng độ thuốc cần thiết để ức chế 50% virus tăng trưởng ở môi trường

nuôi cấy (IC_{50}) biến đổi nhiều tùy theo phương pháp thử nghiệm: IC_{50} của CMV trung bình 269 micromol/lít (50 - 800 micromol/lít) HSV-1, HSV-2: 10 - 130 micromol/lít; CMV kháng ganciclovir: 190 micromol/lít; virus herpes simplex thiếu thymidin kinase: 67 micromol/lít; chủng đột biến polymerese DNA của virus herpes simplex: 5 - 443 micromol/lít.

Phổ tác dụng: Nghiên cứu *in vitro* cho thấy foscarnet natri có tác dụng chống HIV, HBV, virus influenza (chủng A victoria và B Hongkong) và tất cả 5 loại virus herpes ở người (HSV-1, HSV-2, CMV, varicella zoster virus, Epstein-Barr virus).

Dược động học:

Dược động học của foscarnet phức tạp vì có tần suất cao tổn thương thận, trong khi điều trị thuốc lắng đọng và giải phóng từ từ foscarnet từ xương. Như vậy, đánh giá nửa đời phụ thuộc vào thời gian điều trị foscarnet và thời gian theo dõi.

Hấp thu: Thuốc hấp thu kém qua đường uống. Hấp thu qua đường uống không đủ để ức chế sao chép HIV hoặc điều trị nhiễm CMV ở người bị AIDS.

Phân bố: Gắn vào protein: 14 - 17%; vào xương: 3 - 8%.

Tuy foscarnet hầu như chỉ đào thải qua thận, khoảng 3% tới 28% liều tiêm tĩnh mạch tích lũy không phát hiện trong nước tiểu được cho là đã lắng đọng trong xương. Chưa xác định được mức tích lũy ở xương. Foscarnet qua hàng rào máu - não với lượng thay đổi. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy dao động từ 13% đến 103% nồng độ thuốc trong huyết tương.

Thể tích phân bố: 0,3 - 0,74 lít/kg.

Bài tiết: Tốc độ thanh thải ở thận: 5,6 - 6,4 lít/giờ. Thuốc đào thải hầu như hoàn toàn dưới dạng không đổi qua lọc cầu thận. Bài tiết qua thận: 73% - 94%.

Nửa đời thải trừ: Foscarnet thải trừ qua 3 pha. Nửa đời phân bố ban đầu dao động từ 0,14 - 16,7 giờ, điều này phản ánh sự phân bố foscarnet vào xương. Nửa đời cuối phản ánh giải phóng chậm foscarnet từ xương dao động từ 18 - 196 giờ. Thuốc không tích lũy. Foscarnet có thể loại bỏ bằng thẩm phân máu: 4,8 - 6,4 lít/giờ.

Chỉ định

Viêm võng mạc do CMV (cytomegalovirus) ở người bị AIDS. Nhà sản xuất cho rằng chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả của foscarnet trong điều trị nhiễm CMV ngoài mắt hoặc ở người còn chức năng miễn dịch.

Dự phòng bệnh CMV ở người nhiễm HIV.

Dự phòng nhiễm khuẩn cơ hội gồm có bệnh CMV ở người cấy tế bào gốc huyết học cùng loài hay tự thân khi không dung nạp được ganciclovir hoặc khi nghi ngờ CMV kháng ganciclovir.

Điều trị nhiễm virus *Herpes simplex* (HSV-1 và HSV-2) (như ở mồm - mặt, sinh dục, ngón tay-chân) kháng acyclovir ở người suy giảm miễn dịch (như bị AIDS). Chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả của foscarnet trong điều trị các nhiễm HSV khác như viêm võng mạc, viêm não và bệnh bẩm sinh HSV ở sơ sinh hoặc nhiễm HSV ở người miễn dịch bình thường.

Điều trị nhiễm virus *Varicella - zoster* (viruszone) kháng acyclovir ở người bị AIDS.

Chống chỉ định

Quá mẫn với foscarnet hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Foscarnet có độc tính cao, chỉ dùng khi tiềm năng lợi ích vượt trội nguy cơ.

Để tránh kích ứng tĩnh mạch, phải truyền thận trọng dung dịch chứa foscarnet vào các tĩnh mạch có lưu lượng máu thỏa đáng để pha loãng và phân bố thuốc nhanh.

Foscarnet không chữa khỏi viêm võng mạc do CMV. Phải khuyên người bệnh đi khám mắt đều đặn.

Foscarnet không chữa khỏi nhiễm HSV. Tuy có thể lành hoàn toàn, nhưng tái phát xảy ra ở phần lớn người bệnh. Điều trị foscarnet lặp lại nhiều lần dẫn đến phát triển kháng thuốc và đáp ứng kém hơn.

Độc tính chính của foscarnet là rối loạn chức năng thận, rối loạn điện giải và co giật. Suy thận có thể có thể xảy ra khi dùng thuốc và thường trở lại trong một tuần sau khi điều chỉnh liều hoặc dừng điều trị, có bệnh nhân nặng đã chết do suy thận trong 4 tuần dừng điều trị bằng foscarnet, vì vậy phải kiểm tra chức năng thận thường xuyên, phải giám sát chặt người bệnh. Có thể phải thay đổi liều hoặc ngừng thuốc.

Phải giám sát ion calci, calci toàn phần, magnesi, phosphat và kali huyết 2 - 3 lần mỗi tuần trong thời gian điều trị khởi đầu và ít nhất mỗi tuần một lần trong thời gian điều trị duy trì. Nồng độ urê huyết và creatinin huyết thanh phải được theo dõi 2 - 3 lần mỗi tuần trong thời gian điều trị khởi đầu và ít nhất mỗi tuần một lần trong thời gian điều trị duy trì.

Bảo đảm tiếp nước đầy đủ (cần truyền với 2,5 lít dịch trong 24 giờ); tránh truyền nhanh.

Thời kỳ mang thai

Không dùng foscarnet cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có nghiên cứu chứng minh độc tính và an toàn của thuốc trong thời kỳ cho con bú, không nên cho con bú trong khi điều trị với foscarnet. Nếu mẹ có HIV dương tính, cũng phải tránh cho con bú để phòng nhiễm HIV cho trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Đã có báo cáo giảm chức năng thận với creatinin huyết thanh tăng trên 50% hoặc hơn so với mức cơ bản, với tỷ lệ ít nhất là 20% tổng số người bệnh điều trị. Rối loạn chức năng thận này hồi phục được. Giảm kali huyết cũng xảy ra khoảng 20% ở tất cả những người bệnh điều trị và giảm hemoglobin huyết cũng là một phản ứng không mong muốn phổ biến, có thể xảy ra ở 25 - 30% tổng số người bệnh điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

Huyết học: Bệnh giảm bạch cầu, bệnh hạch bạch huyết, chứng huyết khối, giảm tiểu cầu.

Gan: Tăng phosphatase kiềm, tăng alanin aminotransferase (ALT), tăng aspactic aminotransferase (AST), tăng lactat dehydrogenase (LDH) chức năng gan bất thường.

Tại chỗ: Đau chỗ tiêm.

Mắt: Nhìn mờ, viêm giác mạc đau mắt.

Thận: Suy thận cấp, albumin niệu, đái nhiều.

Tim mạch: Đau ngực, thay đổi ĐTĐ, phù, phù mặt, đỏ bừng, tăng hoặc giảm huyết áp, đánh trống ngực.

Hệ thần kinh trung ương (CNS): Cơn động kinh, lo âu, lú lẫn, trầm cảm, chóng mặt, mệt mỏi, mất điều hòa, bồn chồn ...

Da: Ngứa, phát ban, tiết nhiều bã nhờn, đổi màu da, mụn da.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng phosphat huyết, giảm natri huyết, nhiễm acid.

Tiêu hóa: Đau bụng, táo bón, khó tiêu, viêm tụy, giảm cân, xuất huyết trực tràng, viêm loét dạ dày.

Tiết niệu: Bí tiểu, khó đái.

Hô hấp: Ho, viêm phổi, tràn khí ngực, viêm mũi, viêm xoang.

Khác: Toát mồ hôi, nhiễm khuẩn, nhiễm nấm.

Toàn thân: Đau đầu, mệt mỏi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Thiếu máu, giảm hemoglobin máu.

Tiêu hóa: Đau bụng, ỉa chảy, buồn nôn, nôn.

Da: Phát ban, loét sinh dục.

Chuyển hóa: Tăng phosphat huyết, giảm phosphat huyết, giảm kali huyết, giảm magnesi huyết, giảm natri huyết, dị cảm, co giật và dấu hiệu Trousseau dương tính.

Thận: Mức lọc cầu thận giảm.
Triệu chứng khác: Sốt, ho, viêm tắc tĩnh mạch (đặc biệt nếu thuốc tiêm dưới dạng nồng độ đặc).
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Thần kinh: Giảm cảm giác.
Máu: Giảm bạch cầu trung tính, bạch cầu, bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu.
Gan: Tăng transaminase huyết thanh.
Đã có báo cáo một số ít trường hợp phù mạch và điếc. Nguyên nhân co giật chưa rõ, nhưng có thể liên quan đến tác dụng giảm kali huyết đã biết của foscarnet.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Foscarnet nhìn chung có độc tính cao. Do đó, chỉ nên dùng thuốc khi khả năng lợi ích có thể mang lại cao hơn nguy cơ có thể xảy ra. Có thể xảy ra rối loạn chức năng thận ở một mức độ nào đó ở phần lớn người bệnh dùng thuốc và có thể biểu hiện rõ rệt trong lâm sàng trong tuần thứ hai hoặc thứ ba của liệu pháp khởi động với liều foscarnet 180 mg/kg/ngày; tuy vậy, có thể xảy ra rối loạn chức năng thận ở bất cứ thời điểm nào trong liệu pháp này. Phải dùng thận trọng foscarnet ở người có bệnh sử rối loạn chức năng thận. Cần thường xuyên đánh giá nguy cơ và thường xuyên giám sát creatinin huyết thanh kèm điều chỉnh liều theo giảm chức năng thận cơ sở và theo các biến đổi chức năng thận trong khi điều trị. Có thể giảm nguy cơ rối loạn chức năng thận do foscarnet, tuy không được chứng minh một cách khẳng định, bằng tiếp nước đầy đủ (thí dụ tiêm truyền mỗi ngày 1 - 2,5 lít dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5%) trước và trong khi cho thuốc.
Phải giám sát người bệnh cẩn thận và thường xuyên về thay đổi điện giải huyết thanh và các hậu quả có thể xảy ra. Nếu người bệnh có các yếu tố dễ gây co giật, phải giám sát nồng độ điện giải calci và magnesi đặc biệt cẩn thận khi điều trị foscarnet.
Thiếu máu biểu hiện bằng giảm nồng độ hemoglobin và hematocrit thường xử trí bằng truyền máu và hiếm bị nặng; dưới 1% người bệnh cần phải ngừng thuốc.
Đôi khi buồn nôn dai dẳng đòi hỏi phải ngừng thuốc.
Chú ý vệ sinh thân thể tại chỗ và tiếp nước thỏa đáng có thể giảm thiểu nguy cơ kích ứng và tổn thương bộ phận sinh dục do thuốc.
Đề phòng kích ứng tại chỗ tiêm, phải pha loãng foscarnet với 1 dung dịch tiêm truyền thích hợp tới nồng độ cuối cùng là 12 mg/ml.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Tiêm truyền tĩnh mạch chậm foscarnet bằng một máy truyền có kiểm soát (thí dụ bơm tiêm điện). Không được truyền tĩnh mạch nhanh hoặc tiêm tĩnh mạch trực tiếp vì có thể dẫn đến những nồng độ foscarnet có khả năng gây độc. Không cần pha loãng dung dịch tiêm có trên thị trường (24 mg/ml) khi tiêm vào tĩnh mạch trung tâm nhưng khi tiêm vào tĩnh mạch ngoại vi, phải pha loãng dung dịch tiêm thành dung dịch 12 mg/ml với dung dịch dextrose 5% hoặc natri clorid 0,9% trước khi tiêm để tránh kích ứng tại chỗ. Để giảm thiểu nguy cơ quá liều, bất cứ lượng thuốc nào thừa so với liều đã tính cho người bệnh phải loại bỏ trước khi tiêm. Nhà sản xuất khuyến cáo cho 750 - 1 000 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch dextran 5% trước khi cho liều đầu tiên foscarnet để gây lợi tiểu. Với các liều foscarnet sau, phải cho đồng thời 750 - 1 000 ml dịch với mỗi liều foscarnet 90 -120 mg/kg và 500 ml dịch cho đồng thời với mỗi liều foscarnet 40 - 60 mg/kg. Thể tích dịch có thể giảm để phù hợp với lâm sàng. Cũng có thể tiếp nước bằng đường uống ở một số người bệnh.
Liều lượng:
Viêm võng mạc do CMV ở người lớn bị AIDS, chức năng thận bình thường (Cl_{cr} ít nhất bằng 1,6 ml/phút/kg). Liệu pháp cảm ứng ban đầu: Liều khuyến cáo foscarnet: 60 mg/kg (truyền trong ít nhất 1 giờ) cách 8 giờ/lần trong 14 - 21 ngày hoặc 90 mg/kg (truyền trong 1,5 - 2 giờ) cách 12 giờ/lần trong 14 - 21 ngày. Sau khi hoàn thành liệu pháp cảm ứng, liều duy trì thông thường tĩnh mạch (dự phòng thứ phát) ở người lớn, chức năng thận bình thường (Cl_{cr} ≥ 1,4 ml/phút/kg): 90 - 120 mg/kg (truyền trong 2 giờ) ngày 1 lần. Đa số dùng liều 90 mg/kg. Liều > 120 mg/kg thường tăng độc tính.
Nếu viêm võng mạc lại tiến triển trong khi điều trị duy trì có thể điều trị lại với liều thông thường liệu pháp cảm ứng và liệu pháp duy trì hoặc 1 cách khác, phối hợp foscarnet với ganciclovir.
Dự phòng bệnh CMV: Nếu foscarnet được dùng trong biện pháp duy trì hoặc ngăn chặn (dự phòng thứ phát) ở người lớn, thiếu niên, trẻ em, liều khuyến cáo 90 - 120 mg/kg tĩnh mạch ngày 1 lần. Trẻ em nhiễm HIV sau 1 đợt nhiễm CMV dùng liệu pháp loại trừ suốt đời.
Nhiễm *virus Herpes simplex* ở da - niêm mạc đã biết hoặc nghi do chủng kháng acyclovir ở người suy giảm miễn dịch: Liều khuyến cáo 40 mg/kg tĩnh mạch (truyền trong ít nhất 1 giờ) cách 8 hoặc 12 giờ/lần trong 2 - 3 tuần hoặc cho tới khi bệnh hết về lâm sàng. Dữ liệu sơ bộ cho thấy foscarnet liều 60 mg/kg tĩnh mạch cách 8 hoặc 18 giờ/lần cũng có hiệu quả.
Nhiễm vius *Varicella - zoster* đã biết hoặc nghi ngờ do chủng kháng acyclovir ở người suy giảm miễn dịch: 40 mg/kg truyền tĩnh mạch cách 8 giờ/lần trong 10 - 21 ngày hoặc cho tới khi lành da. Liều cao hơn (60 mg/kg tĩnh mạch cách 8 giờ/lần, 100 mg/kg cách 12 giờ/lần) cũng đã được dùng.
Liều trong suy thận:
Ở người bệnh có rối loạn chức năng thận, phải thay đổi liều foscarnet tùy theo mức độ rối loạn chức năng thận. Liều lượng phải dựa vào Cl_{cr} đo hoặc ước lượng trên người bệnh. Ngoài ra, có thể cần phải điều chỉnh liều lượng foscarnet ở người lúc đầu có chức năng thận bình thường, phần lớn người bệnh có chức năng thận giảm trong quá trình điều trị.
Nhà sản xuất khuyến cáo không dùng foscarnet cho người bệnh có độ thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút hoặc nồng độ cơ sở creatinin huyết thanh vượt 2,8 mg/dl.
Nhà sản xuất khuyến cáo liều khởi đầu và duy trì, dựa trên Cl_{cr} của người bệnh như sau:

Khởi đầu:

Cl_{cr} (ml/phút /kg)	Liều đối với HSV	Liều đối với HSV	Liều đối với CMV	Liều đối với CMV
	tương đương 40 mg/kg cách 12 giờ/lần	tương đương 40 mg/kg cách 8 giờ/lần	tương đương 60 mg/kg cách 8 giờ/lần	tương đương 90 mg/kg cách 12 giờ/lần
> 1,4	40 mg/kg cách nhau 12 giờ	40 mg/kg cách nhau 8 giờ	60 mg/kg cách nhau 8 giờ	90 mg/kg cách nhau 12 giờ
> 1 - 1,4	30 mg/kg cách nhau 12 giờ	30 mg/kg cách nhau 8 giờ	45 mg/kg cách nhau 8 giờ	70 mg/kg cách nhau 12 giờ
> 0,8 - 1	20 mg/kg cách nhau 12 giờ	35 mg/kg cách nhau 12 giờ	50 mg/kg cách nhau 12 giờ	50 mg/kg cách nhau 12 giờ
> 0,6 - 0,8	35 mg/kg cách nhau 24 giờ	25 mg/kg cách nhau 12 giờ	40 mg/kg cách nhau 12 giờ	80 mg/kg cách nhau 24 giờ
> 0,5 - 0,6	25 mg/kg cách nhau 24 giờ	40 mg/kg cách nhau 24 giờ	60 mg/kg cách nhau 24 giờ	60 mg/kg cách nhau 24 giờ
≥ 0,4 - 0,5	20 mg/kg cách nhau 24 giờ	35 mg/kg cách nhau 24 giờ	50 mg/kg cách nhau 24 giờ	50 mg/kg cách nhau 24 giờ
< 0,4	Không khuyến cáo	Không khuyến cáo	Không khuyến cáo	Không khuyến cáo

Duy trì:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút/kg)	Liều đối với CMV tương đương với 90 mg/kg cách 24 giờ/lần	Liều đối với CMV tương đương với 120 mg/kg cách 24 giờ/lần
> 1,4	90 mg/kg cách nhau 24 giờ	120 mg/kg cách nhau 24 giờ
> 1 - 1,4	70 mg/kg cách nhau 24 giờ	90 mg/kg cách nhau 24 giờ
> 0,8 - 1	50 mg/kg cách nhau 24 giờ	65 mg/kg cách nhau 24 giờ
> 0,6 - 0,8	80 mg/kg cách nhau 48 giờ	105 mg/kg cách nhau 48 giờ
> 0,5 - 0,6	60 mg/kg cách nhau 48 giờ	80 mg/kg cách nhau 48 giờ
≥ 0,4 - 0,5	50 mg/kg cách nhau 48 giờ	65 mg/kg cách nhau 48 giờ
< 0,4	Không khuyến cáo	Không khuyến cáo

Có thể tính Cl_{cr} 24 giờ điều chỉnh theo cân nặng người bệnh theo công thức sau:

$$Cl_{cr}\ (\text{nam}) = \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng}}{72 \times \text{creatinin huyết thanh}}$$

Cl_{cr} (nữ) = 0,85 × Cl_{cr} nam

Trong đó Cl_{cr} tính theo ml/phút, tuổi tính theo năm, cân nặng tính theo kg, creatinin huyết thanh tính theo mg/dl.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời foscarnet với các thuốc khác cũng độc với thận, như aminoglycosid hoặc amphotericin B, có thể tăng nguy cơ độc tính cho thận.

Dùng đồng thời foscarnet với pentamidin tiêm tĩnh mạch có thể gây giảm mạnh calci huyết, giảm magnesi huyết và độc cho thận nhưng có thể phục hồi.

Dùng đồng thời foscarnet với zidovudin có thể gây tác dụng hiệp đồng, tăng nguy cơ thiếu máu nhưng không có chứng cứ tăng ức chế tủy xương.

Phải thận trọng khi dùng đồng thời foscarnet với các thuốc khác được biết có ảnh hưởng đến nồng độ calci huyết thanh.

Tránh dùng đồng thời với các thuốc sau: Artemether, dronedaron, lumefantrin, nilotinib, pimozid, quinin, quetiapin, trabenazin, thioridazin, toremifen, vandetanib, vemurafenib, ziprasidon.

Tương kỵ

Không được pha trộn foscarnet với bất kỳ dung dịch nào ngoài dung dịch tiêm dextrose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Foscarnet tương kỵ với dung dịch tiêm dextrose 30%, dung dịch Ringer lactat hoặc bất cứ dung dịch nào chứa calci.

Không được trộn foscarnet với bất cứ thuốc nào.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trừ khi nhà sản xuất có qui định khác. Không được để đông lạnh. Dung dịch pha loãng ổn định ở 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc trong tủ lạnh.

Foscarnet chưa pha loãng ổn định được trong 24 tháng ở 25 °C.

Vì foscarnet không chứa chất bảo quản, nên phải bỏ foscarnet pha loãng sau 24 giờ.

Chế phẩm đã để đông lạnh phải bỏ đi.

Quá liều và xử trí

Theo một nghiên cứu quan sát một số người bệnh dùng foscarnet quá liều. Tất cả đều có các triệu chứng ngoại ý và đều hồi phục hoàn toàn trừ một người chết sau khi điều trị tổng liều hàng ngày 12,5 g trong 3 ngày (đáng lẽ liều dự kiến là 10,9 g). Có 9 người bệnh đã dùng liều trung bình gấp 4 lần liều khuyến cáo. Mô hình triệu chứng do quá liều phù hợp với các triệu chứng đã thấy trước trong liệu pháp foscarnet.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Thẩm tách máu và tiếp nước có thể làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương, nhưng hiệu quả của các can thiệp này chưa được đánh giá. Người bệnh phải được theo dõi về các triệu chứng và dấu hiệu rối loạn chức năng thận và rối loạn điện giải. Nếu cần, phải điều trị nội khoa.

FOSFOMYCIN

Tên chung quốc tế: Fosfomycin.

Mã ATC: J01XX01.

Loại thuốc: Kháng sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Fosfomycin dinatri: Bột tiêm, lọ 1 g, 2 g, 3 g và 4 g cùng 1 ống nước cất để pha tiêm (tính theo fosfomycin gốc).

Thuốc uống:

Bột uống: Fosfomycin calci viên 250 mg, 500 mg (tính theo fosfomycin gốc); 1 g, 3 g bột/gói (tính theo fosfomycin gốc).

Fosfomycin trometamol (còn gọi là fosfomycin tromethamin): 3 g/gói pha để uống (tính theo fosfomycin gốc).

Bột pha thành dung dịch để nhỏ tai (fosfomycin natri): 300 mg/lọ (tính theo fosfomycin gốc).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fosfomycin là một kháng sinh dẫn xuất từ acid fosfonic, được tách chiết từ *Streptomyces fradiae* và các *Streptomyces* khác hoặc được tổng hợp, có tác dụng diệt khuẩn. Tác dụng diệt khuẩn của thuốc là do ức chế enzym enolpyruvyl transferase, làm giảm sự tạo thành acid uridin diphosphat-N-acetylmuramic, là giai đoạn đầu của quá trình tạo thành tế bào vi khuẩn.

Fosfomycin có phổ tác dụng rộng. *In vitro* thuốc có tác dụng trên các vi khuẩn Gram dương và Gram âm, đặc biệt là các vi khuẩn thường gây viêm nhiễm đường tiết niệu như *E. coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas, Serratia, Enterococcus, Staphylococcus* nhạy cảm hoặc kháng meticilin, *Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenzae* và *Neisseria* spp. Tuy nhiên, trong thực tế có một vài chủng *Pseudomonas aeruginosa* kháng lại thuốc và *Bacteroides* không nhạy cảm. *In vivo* tính hiệu quả đã được xác định đối với *E. coli* và *Enterococcus faecalis*. Ngoài nhiễm khuẩn đường tiết niệu và tiêu hóa, fosfomycin đã được nhiều nước trên thế giới dùng đơn độc hoặc phối hợp với kháng sinh khác để điều trị có kết quả (81,1%) nhiễm vi khuẩn Gram dương và/hoặc Gram âm bao gồm viêm phổi và các viêm nhiễm hô hấp khác, viêm cốt tủy, viêm màng não, tai, mũi họng, nhiễm khuẩn ngoại, sản phụ khoa, nhiễm khuẩn huyết, viêm khớp, viêm hạch cổ, nhiễm khuẩn mắt, nhiễm khuẩn bàn chân ở người đái tháo đường.

Kháng thuốc đã xuất hiện, thường xảy ra trong khi điều trị. Kháng thuốc có thể qua thể nhiễm sắc hoặc một số chủng theo cơ chế truyền qua plasmid. Do đó, trong thực hành lâm sàng, khó có thể dùng fosfomycin đơn độc nhưng cho đến nay không thấy kháng chéo hoặc tính đối kháng giữa fosfomycin với các kháng sinh khác.

Fosfomycin thường có tác dụng hiệp đồng với một số kháng sinh, đặc biệt với nhóm kháng sinh ức chế các bước cuối trong tổng hợp thành tế bào vi khuẩn (như nhóm beta-lactam), aminoglycosid, macrolid, tetracyclin, cloramphenicol, rifamycin và lincomycin, chống lại *Enterococcus, Staphylococcus* kháng methicilin và *Enterobacteria*. Một số nghiên cứu còn cho thấy khi phối hợp fosfomycin với kháng sinh nhóm aminoglycosid có thể làm giảm độc tính trên thận của aminoglycosid.

Fosfomycin được dùng dưới ba dạng: Fosfomycin calci, fosfomycin natri, fosfomycin tromethamin, khi dùng cần chú ý đến đặc điểm khác nhau về dược động học.

Dược động học

Fosfomycin calci hấp thu kém qua đường tiêu hoá, sinh khả dụng theo đường uống chỉ đạt 30 - 40%. Thức ăn làm giảm sinh khả dụng và thải trừ thuốc, nhưng không ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Sau uống 4 giờ liều 1 g, nồng độ tối đa trong máu là 7 microgam/ml. Tuy nhiên, fosfomycin trometamol lại hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá. Sau khi uống 2 giờ một liều tương đương với 3 g fosfomycin nồng độ thuốc trong huyết tương đạt khoảng 22 đến 32 microgam/ml. Truyền tĩnh mạch liên tục trong 4 giờ một liều duy nhất 4 g fosfomycin dinatri, nồng độ đỉnh trong huyết tương (nồng độ lúc ngừng truyền) đạt được 123 ± 16 microgam/ml. Sau đó, nồng độ giảm xuống 24 ± 7 microgam/ml vào giờ thứ 8 và 8 ± 2 microgam/ml vào giờ thứ 12. Nửa đời thải trừ trong huyết tương khoảng 2 giờ.

Thuốc không gắn vào protein huyết tương.

Phân bố: Fosfomycin có trọng lượng phân tử nhỏ (138), do đó, xâm nhập vào các mô và dịch cơ thể dễ dàng, thường đạt được nồng độ giữa 20 và 50% nồng độ thuốc trong huyết thanh:

Trong dịch não tủy: Khoảng 20% nồng độ thuốc trong huyết thanh, cao hơn nếu có viêm màng não.

Trong dịch màng phổi: 7 - 43% nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Ở amidan: Khoảng 50% nồng độ huyết thanh.

Ở niêm mạc xoang: Khoảng 30% nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Trong đờm: 5 - 10% nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Fosfomycin cũng vào trong nước ối, sản dịch, bạch huyết, thủy dịch, chất bài tiết phế quản, ổ mủ màng phổi, xoang, xương (nếu còn mạch máu nuôi dưỡng), mật.

Chuyển hóa: Fosfomycin không chuyển hóa và cũng không qua chu trình ruột - gan.

Thải trừ: Fosfomycin đào thải qua đường tiết niệu, chủ yếu qua lọc cầu thận mà không tiết hoặc tái hấp thu qua ống thận. Độ thanh thải của fosfomycin tương tự như độ thanh thải của creatinin (100-120 ml/phút). Fosfomycin thải trừ trong nước tiểu trên 85% trong 12 giờ; một phần nhỏ thuốc thấy trong phân. Nồng độ thuốc trong nước tiểu cao: Khi truyền 4 g fosfomycin trong 4 giờ, nồng độ thuốc đạt 3 000 mg/lít trong khi truyền, 3 800 mg/lít giữa giờ thứ 4 và thứ 8 và 1 600 mg/lít giữa giờ thứ 8 và 12 giờ. Sau khi uống 2 - 4 giờ một liều duy nhất 3 g fosfomycin trometamol, nồng độ fosfomycin đạt được trong nước tiểu là 3 mg/ml và duy trì nồng độ điều trị 200 - 300 microgam/ml trong nước tiểu sau 48 giờ.

Không có sự khác biệt nồng độ thuốc trong nước tiểu ở người cao tuổi và người trẻ tuổi. Do đó, không cần điều chỉnh liều.

Suy thận làm giảm nhiều bài tiết fosfomycin, do đó cần phải điều chỉnh liều.

Chỉ định

Chỉ định phải dựa vào hoạt tính kháng khuẩn, đặc tính khác nhau về dược động học của các dạng fosfomycin và các nghiên cứu lâm sàng hiện có.

Uống:

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới cấp chưa có biến chứng (viêm bàng quang cấp) do *Escherechia coli* hoặc *Enterococcus faecalis* nhạy cảm với fosfomycin, đặc biệt là đối với phụ nữ. Không được chỉ định để điều trị viêm thận bể thận hoặc áp xe quanh thận.

Trước và sau khi dùng fosfomycin cần phải nuôi cấy bệnh phẩm nước tiểu để tìm và xác định độ nhạy cảm của vi khuẩn với thuốc. Nếu sau điều trị vẫn còn vi khuẩn trong nước tiểu, phải thay kháng sinh khác.

Nhiễm khuẩn ngoài đường tiết niệu do các vi khuẩn Gram dương hoặc Gram âm nhạy cảm (viêm xoang, tai mũi họng, da…).

Tiêm: Dành cho các nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn nhạy cảm. Cần phối hợp fosfomycin với các kháng sinh khác để hạn chế vi khuẩn kháng thuốc và để tăng tác dụng điều trị.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Suy thận có Cl_{cr} < 5 ml/phút.

Viêm thận - bể thận hoặc áp xe quanh thận.

Thận trọng

Trong điều trị nếu không phối hợp kháng sinh có thể gặp vi khuẩn kháng thuốc nhanh do đột biến. Để hạn chế sự kháng fosfomycin của vi khuẩn cần phải phối hợp với các kháng sinh khác.

1 g fosfomycin dinatri chứa khoảng 0,33 g natri, do vậy, cần thận trọng khi dùng thuốc ở những người bệnh có phù, tăng huyết áp hoặc đang dùng corticoid. Những người bệnh suy tim đang dùng thuốc trợ tim loại digitalis nếu dùng fosfomycin kéo dài cần phải thường xuyên kiểm tra kali huyết và dùng bổ sung kali vì thuốc có thể làm hạ kali huyết.

Thời kỳ mang thai

Cho đến nay chưa có nghiên cứu đầy đủ. Do vậy, việc sử dụng fosfomycin ở phụ nữ mang thai phải hết sức thận trọng và chỉ dùng thuốc khi thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào được sữa mẹ. Mặc dù nồng độ fosfomycin rất thấp trong sữa mẹ nhưng vẫn không nên dùng thuốc khi mẹ đang cho con bú. Trường hợp phải dùng fosfomycin thì người mẹ phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hoá: Ỉa chảy, buồn nôn, đau bụng, khó tiêu.

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, suy nhược.

Sinh dục nữ: Viêm âm đạo, rối loạn kinh nguyệt.

Mũi họng: Viêm mũi, viêm họng.

Da: Phát ban.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hoá: Phân bất thường, táo bón, chán ăn, khô miệng, đầy hơi, nôn.

Thần kinh: Sốt, hội chứng cúm, mất ngủ, ngủ gà, đau nửa đầu, đau cơ, căng thẳng thần kinh, dị cảm.

Tiết niệu: Khó tiểu tiện, tiểu tiện ra máu.

Sinh dục nữ: Rối loạn kinh nguyệt.

Tai: Rối loạn thính giác.

Da: Ngứa, loạn sắc tố da, phát ban.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Mắt: Viêm dây thần kinh thị giác một bên.

Mạch - máu: Phù mạch, thiếu máu bất sản.

Hô hấp: Hen phế quản.

Gan - tiêu hoá: Vàng da, hoại tử gan, phình đại tràng nhiễm độc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi đang dùng thuốc nếu thấy biểu hiện của các ADR cần ngừng dùng thuốc ngay. Trường hợp gặp các phản ứng bất thường nặng cần phải xử trí kịp thời. Ngoài việc duy trì các chức năng sống cần phải điều trị triệu chứng kèm theo.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc có thể dùng riêng rẽ hoặc phối hợp với các kháng sinh nhóm beta-lactam, aminoglycosid, macrolid, tetracyclin, cloramphenicol, rifamycin, vancomycin và lincomycin. Fosfomycin dùng đơn độc dễ gây kháng thuốc, do đó nên phối hợp với các kháng sinh khác.

Đường dùng của fosfomycin phụ thuộc vào dạng muối. Dinatri fosfomycin dùng để tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, nhưng calci fosfomycin và fosfomycin trometamol được dùng theo đường

uống. Liều dùng được tính theo fosfomycin: 1,4 g fosfomycin calci, 1,3 g fosfomycin natri, 1,9 g fosfomycin tromethamol tương đương khoảng 1 g fosfomycin.

Thuốc bột pha uống:

Không được uống thuốc trực tiếp dưới dạng khô (hạt) mà phải pha với nước nguội (3 g pha với 90 - 120 ml) rồi uống ngay. Không được pha thuốc với nước nóng. Uống lúc nào cũng được, không cần chú ý đến bữa ăn.

Người lớn uống ngày 1 liều duy nhất một gói 3 g pha loãng với nước như trên.

Thuốc dạng bột pha tiêm:

Dùng trong các trường hợp nặng, cần thiết phải kết hợp với các kháng sinh khác thích hợp.

Bột pha với dung môi do nhà sản xuất cung cấp để tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Để tiêm truyền tĩnh mạch, liều dùng 1 lần phải pha với ít nhất 250 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%. Dưới dạng dung dịch này, fosfomycin ổn định được trong vòng 24 giờ.

Liều lượng:

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới không biến chứng: Người lớn: Uống 3 g một liều duy nhất (fosfomycin trometamol).

Nhiễm khuẩn ngoài đường tiết niệu do các vi khuẩn Gram dương hoặc Gram âm nhạy cảm: Fosfomycin calci: Người lớn: Uống 0,5 - 1 g cách 8 giờ một lần. Trẻ em: 40 - 120 mg/kg/ngày uống làm 3 hoặc 4 lần.

Nếu phải dùng liều cao hơn, lúc đó dùng fosfomycin dinatri để tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn nhạy cảm, thường phối hợp với kháng sinh khác: Fosfomycin dinatri

Người lớn: Tiêm truyền tĩnh mạch mỗi lần 4 g trong vòng 4 giờ, khoảng cách giữa các lần truyền phụ thuộc vào liều dùng hàng ngày. Nếu liều 8 g/ngày: 2 lần truyền, cách nhau 8 giờ. Nếu liều 12 g/ngày: 3 lần truyền cách nhau 4 giờ. Trường hợp rất nặng, liều có thể tới 16 g/ngày. Liều trung bình người lớn: 100 - 200 mg/kg/ngày. Trẻ em trên 12 tuổi: Tiêm truyền tĩnh mạch không vượt quá 100 - 200 mg/kg/ngày.

Người suy thận mức độ trung bình (Cl_{cr} ≥ 60 ml/phút) không cần phải điều chỉnh liều lượng và khoảng cách giữa các lần dùng thuốc. Người bệnh có Cl_{cr} < 60 ml/phút cần phải kéo dài khoảng cách giữa các lần dùng thuốc. Khoảng cách giữa các lần dùng thuốc phụ thuộc vào Cl_{cr} (xem bảng sau):

Cl_{cr} (ml/phút)	Khoảng cách giữa 2 lần dùng fosfomycin (giờ)
40 - 60	12
30 - 40	24
20 - 30	36
10 - 20	48
5 - 10	75

Người chạy thận nhân tạo: Tiêm truyền 2 g sau mỗi lần thẩm phân.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều.

Điều trị tại chỗ: Viêm tai giữa cấp: Bột pha thành dung dịch 30 mg fosfomycin natri/ml. Thông thường nhỏ vào tai 10 giọt (khoảng 0,5 ml) ngày 2 lần. Số lần nhỏ điều chỉnh tùy theo triệu chứng, có thể tăng tới 4 lần/ngày. Sau khi nhỏ tai, giữ nguyên vị trí trong 10 phút.

Tương tác thuốc

Metoclopramid và các thuốc làm tăng nhu động đường tiêu hóa khi dùng đồng thời với fosfomycin sẽ làm giảm nồng độ fosfomycin trong huyết tương và trong nước tiểu.

Fosfomycin có tác dụng hiệp đồng tăng mức với kháng sinh nhóm β-lactam, aminoglycosid, macrolid, tetracyclin, cloramphenicol, rifamycin, colistin, vancomycin và lincomycin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc bột cần được để trong đồ đựng kín (lọ, túi), bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng.

Thuốc không vững bền trong dung dịch, đặc biệt là nước nóng. Trong dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%, fosfomycin ổn định được 24 giờ.

Quá liều và xử trí

Cho đến nay chưa có báo cáo về quá liều khi dùng fosfomycin. Hiện không có thuốc đối kháng fosfomycin đặc hiệu, do vậy khi gặp ngộ độc, cần phải áp dụng biện pháp điều trị tích cực, điều trị triệu chứng và loại fosfomycin ra khỏi cơ thể.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Alphafoss Inj.; Folinoral; Fomexcin; Fosmicin; Fosmicin-S for Otic; Gotodan.

FUROSEMID

Tên chung quốc tế: Furosemide.

Mã ATC: C03CA01.

Loại thuốc: Thuốc lợi tiểu quai.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 20 mg, 40 mg, 80 mg.

Dung dịch uống 40 mg/5 ml, 10 mg/ml.

Thuốc tiêm 10 mg/ml, 20 mg/2 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Furosemid là thuốc lợi tiểu dẫn chất sulfonamid thuộc nhóm tác dụng mạnh, nhanh, phụ thuộc liều lượng. Thuốc tác dụng ở nhánh lên của quai Henle, vì vậy được xếp vào nhóm thuốc lợi tiểu quai. Cơ chế tác dụng chủ yếu của furosemid là ức chế hệ thống đồng vận chuyển Na^+- K^+- $2Cl^-$ ở đoạn dày của nhánh lên quai Henle, làm tăng thải trừ những chất điện giải này kèm theo tăng bài xuất nước. Thuốc cũng làm giảm tái hấp thu Na^+, Cl^- và tăng thải trừ K^+ ở ống lượn xa và có thể tác dụng trực tiếp cả trên ống lượn gần. Furosemid không ức chế carbonic anhydrase và không đối kháng với aldosteron. Furosemid làm tăng đào thải Ca^{2+}, Mg^{2+}, hydrogen, amoni, bicarbonat và có thể cả phosphat qua thận. Mất nhiều kali, hydro và clor có thể gây ra kiềm chuyển hóa. Do làm giảm thể tích huyết tương nên có thể gây ra hạ huyết áp nhưng thường chỉ giảm nhẹ.

Furosemid có tác dụng giãn mạch thận, giảm sức cản ở mạch thận và dòng máu qua thận tăng sau khi dùng thuốc. Ở bệnh nhân suy tim sung huyết kèm với nhồi máu cơ tim cấp, sau khi tiêm tĩnh mạch furosemid, sức lọc cầu thận tăng tạm thời nhưng đáng kể, đồng thời giảm sức cản mạch ngoại biên và tăng lượng máu tĩnh mạch ngoại biên. Khi dùng liều cao ở bệnh nhân suy thận mạn, tốc độ lọc của cầu thận có thể tăng lên tạm thời. Nếu bài niệu quá mức do thuốc làm giảm thể tích huyết tương, có thể xảy ra giảm dòng máu qua thận và giảm tốc độ lọc cầu thận.

Furosemid ít tác động lên nồng độ glucose huyết hơn thiazid, tuy nhiên có thể gây tăng glucose huyết, có glucose niệu và thay đổi dung nạp glucose, có thể là kết quả của hạ kali huyết.

Dược động học

Furosemid hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng khoảng 60 - 70%, nhưng hấp thu thay đổi và thất thường, bị ảnh hưởng bởi dạng thuốc, các quá trình bệnh tật và sự có mặt của thức ăn. Tuy nhiên, dù uống lúc đói hay no đáp ứng lợi niệu đều tương tự. Ở bệnh nhân suy tim, hấp thu furosemid còn thất thường hơn. Sinh khả dụng có thể giảm xuống 10% ở người bệnh thận, tăng nhẹ trong bệnh gan. Khi uống, tác dụng xuất hiện nhanh sau 1/2 giờ, đạt tác dụng tối đa sau 1 - 2 giờ và duy trì tác dụng từ 6 - 8 giờ. Tác dụng giảm huyết áp tối đa có thể chưa rõ ràng cho tới vài ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc. Khi tiêm tĩnh mạch, tác dụng của thuốc xuất hiện sau khoảng 5 phút, đạt mức tối đa trong vòng 20 - 60 phút và kéo dài khoảng 2 giờ. Chưa biết được nồng độ thuốc cần thiết trong huyết thanh để đạt được tác dụng lợi niệu tối đa, nhưng mức độ đáp ứng không tương quan với nồng độ đỉnh hoặc nồng độ trung bình của thuốc trong huyết thanh. Ở người suy thận nặng đáp ứng lợi niệu có thể kéo dài.

Tới 99% furosemid trong máu gắn vào albumin huyết tương. Phần furosemid tự do (không gắn) cao hơn ở người bị bệnh tim, suy thận và xơ gan. Furosemid được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, phần lớn dưới dạng không chuyển hóa. Nửa đời thải trừ từ 30 phút đến 120 phút ở người bình thường, kéo dài ở trẻ sơ sinh và bệnh nhân suy gan, thận.

Furosemid qua được hàng rào nhau thai và phân phối vào sữa mẹ. Độ thanh thải của furosemid không tăng khi thẩm phân máu.

Chỉ định

Phù trong suy tim sung huyết, bệnh thận và xơ gan.

Hỗ trợ điều trị phù phổi cấp.

Đái ít do suy thận cấp hoặc mạn tính.

Tăng huyết áp, đặc biệt khi do suy tim sung huyết hoặc do suy thận.

Điều trị hỗ trợ cơn tăng huyết áp.

Tăng calci huyết.

Việc sử dụng thuốc lợi tiểu mạnh như furosemid có thể gây ra thiếu máu cục bộ ở não. Vì vậy không dùng để điều trị tăng huyết áp cho người cao tuổi.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với furosemid và các dẫn chất sulfonamid, ví dụ như sulfamid chữa đái tháo đường.

Giảm thể tích máu, mất nước, hạ kali huyết nặng, hạ natri huyết nặng.

Tình trạng tiền hôn mê gan, hôn mê gan kèm xơ gan.

Vô niệu hoặc suy thận do các thuốc gây độc đối với thận hoặc gan.

Thận trọng

Theo dõi các chất điện giải, đặc biệt là kali và natri, tình trạng hạ huyết áp, bệnh gút, bệnh đái tháo đường, suy thận, suy gan. Tránh dùng ở bệnh nhân suy gan nặng. Giảm liều ở người già để giảm nguy cơ độc với thính giác. Khi nước tiểu ít, phải bù đủ thể tích máu trước khi dùng thuốc.

Thận trọng khi dùng furosemid ở trẻ em, nhất là khi dùng kéo dài. Phải theo dõi cẩn thận cân bằng nước và điện giải. Trẻ sơ sinh thiếu tháng khi dùng furosemid có thể có nguy cơ bị bệnh còn ống động mạch. Furosemid chiếm chỗ của bilirubin tại vị trí gắn albumin, phải dùng thận trọng ở trẻ em bị vàng da. Độ thanh thải của furosemid ở trẻ sơ sinh chậm hơn nhiều so với người lớn, nửa đời thải trừ trong huyết tương dài gấp 8 lần, phải tính toán khi dùng liều nhắc lại.

Tốc độ truyền tĩnh mạch không quá 4 mg/phút, chậm hơn ở bệnh nhân suy thận, hội chứng gan thận hoặc suy gan.

Thận trọng với những người bệnh phì đại tuyến tiền liệt hoặc đái khó vì có thể thúc đẩy bí tiểu cấp. Dùng furosemid được coi là không an toàn ở bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa porphyrin, vì thường kèm với đợt cấp của bệnh.

Ở bệnh nhân giảm năng tuyến cận giáp, dùng furosemid có thể gây co cứng cơ (tetani) do giảm calci huyết.

Thời kỳ mang thai

Furosemid có thể làm ảnh hưởng đến thai do làm giảm thể tích máu của mẹ.

Các nghiên cứu trên động vật thấy furosemid có thể gây sảy thai, gây chết thai và mẹ mà không giải thích được. Có bằng chứng thận ứ nước xảy ra ở thai khi mẹ điều trị với furosemid. Không có đủ những nghiên cứu được kiểm soát tốt và đầy đủ ở phụ nữ mang thai, vì vậy chỉ dùng furosemid trong thời kì có thai khi lợi ích lớn hơn nguy cơ có thể đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Dùng furosemid trong thời kỳ cho con bú có nguy cơ ức chế bài tiết sữa. Nên ngừng cho con bú nếu dùng thuốc là cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn chủ yếu xảy ra khi điều trị liều cao, hay gặp nhất là mất cân bằng nước và điện giải, đặc biệt ở người suy gan, suy thận, sau khi dùng liều cao và kéo dài. Các dấu hiệu của mất cân bằng điện giải bao gồm đau đầu, tụt huyết áp, hoa mắt, chóng mặt, rối loạn thị giác, chuột rút, khô miệng, khát nước, yếu, mệt, ngủ lịm, buồn ngủ, không ngủ được, đái ít, loạn nhịp tim và rối loạn tiêu hóa. Giảm thể tích máu và mất nước có thể xảy ra, đặc biệt ở người già. Vì thời gian tác dụng ngắn hơn, nguy cơ hạ kali huyết của furosemid có thể ít hơn lợi niệu thiazid. Khác với thiazid, furosemid làm tăng thải trừ calci trong nước tiểu và nhiễm calci thận đã được thông báo ở trẻ em.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tuần hoàn: Giảm thể tích máu trong trường hợp điều trị liều cao. Hạ huyết áp thế đứng.

Chuyển hóa: Mất cân bằng nước và điện giải bao gồm giảm kali huyết, giảm natri huyết, giảm magnesi huyết, giảm calci huyết, nhiễm kiềm giảm clor huyết.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa.

Chuyển hóa: Tăng acid uric huyết và bệnh gút.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da: Ban da, dị cảm, mày đay, ngứa, ban xuất huyết, viêm da tróc vảy, phản ứng mẫn cảm với ánh sáng (có thể nghiêm trọng).

Phản ứng quá mẫn: Viêm mạch, viêm thận kẽ, sốt.

Máu: Ức chế tủy xương, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu.

Chuyển hóa: Tăng glucose huyết, glucose niệu (có thể ít hơn lợi niệu thiazid).

Viêm tụy và vàng da ứ mật (nhiều hơn thiazid).

Tai: Ù tai, giảm thính lực, điếc (nhất là khi dùng thuốc ngoài đường tiêu hóa với liều cao, tốc độ nhanh). Điếc có thể không hồi phục, đặc biệt ở bệnh nhân dùng cùng các thuốc khác cũng có độc tính với tai.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Kiểm tra thường xuyên điện giải đồ. Bổ sung kali hoặc dùng kèm với thuốc lợi tiểu giữ kali khi người bệnh có nguy cơ cao hạ kali huyết. Tránh tiêm bắp hoặc tĩnh mạch nhanh và vượt quá liều thông thường điều trị 20 - 40 mg để giảm bớt nguy cơ gây ù tai, giảm thính lực, điếc.

Giảm liều hoặc ngừng điều trị nếuADR ở mức độ trung bình hoặc nặng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Furosemid thường dùng đường uống. Có thể tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch khi cần bắt đầu tác dụng lợi tiểu nhanh hoặc khi bệnh

nhân không thể uống được.

Khi tiêm tĩnh mạch, phải tiêm chậm trong 1 - 2 phút. Dùng bằng đường uống ngay khi có thể. Khi tiêm tĩnh mạch trực tiếp hoặc truyền tĩnh mạch, tốc độ không quá 4 mg/phút ở người lớn. Để truyền tĩnh mạch, pha loãng furosemid trong các dung dịch natri clorid 0,9%, Ringer lactat hoặc dextrose 5%, điều chỉnh pH lớn hơn 5,5 khi cần thiết.

Liều dùng:

Điều trị phù: Liều uống: Người lớn: Liều thông thường 20 - 80 mg, 1 lần trong ngày vào buổi sáng. Nếu không đáp ứng, cho liều tăng thêm 20 đến 40 mg mỗi lần, cách nhau 6 - 8 giờ, cho tới khi đạt được tác dụng mong muốn (bao gồm cả sụt cân). Sau đó, liều có hiệu quả có thể cho uống 1 - 2 lần mỗi ngày hoặc cho uống mỗi tuần 2 - 4 ngày liền. Để duy trì, có thể giảm liều ở một số người bệnh. Trong trường hợp phù nặng, có thể thận trọng điều chỉnh liều tới 600 mg/ngày.

Trẻ em: Liều uống thông thường 2 mg/kg, uống một lần trong ngày. Nếu cần, liều có thể tăng thêm 1 hoặc 2 mg/kg, cách nhau 6 - 8 giờ, cho tới liều tối đa 6 mg/kg. Tuy vậy, thường không cần thiết phải vượt quá mỗi liều 4 mg/kg hoặc cho quá 1 - 2 lần mỗi ngày. Để duy trì, phải dùng liều thấp nhất có hiệu quả.

Liều tiêm: Người lớn: Liều thông thường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 20 - 40 mg, một liều duy nhất. Nếu không đáp ứng với liều đầu tiên, liều thứ hai và mỗi liều tiếp theo có thể tăng thêm 20 mg, nhưng không được cho sớm hơn 2 giờ mỗi lần, cho tới khi đạt được đáp ứng lợi niệu mong muốn. Sau đó liều đơn có hiệu quả có thể cho 1 - 2 lần mỗi ngày.

Để điều trị phù phổi cấp ở người lớn, có thể tiêm tĩnh mạch chậm trong 1 - 2 phút liều 40 mg. Nếu trong vòng 1 giờ không thấy tác dụng, có thể tăng liều tới 80 mg tiêm tĩnh mạch trong 1 - 2 phút. Ở người lớn có cơn tăng huyết áp, chức năng thận bình thường, có thể cho tiêm tĩnh mạch trong 1 - 2 phút liều 40 - 80 mg furosemid (cùng với thuốc giảm huyết áp khác); nếu chức năng thận giảm, có thể cần dùng liều cao hơn.

Đối với trẻ em, để điều trị phù phổi cấp hoặc phù do suy tim sung huyết hoặc do thận, liều khởi đầu thông thường là 1 mg/kg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Nếu cần, đối với phù không đáp ứng, liều có thể tăng thêm 1 mg/kg nhưng không cho sớm hơn 2 giờ, cho tới khi đạt được hiệu quả mong muốn. Thông thường liều 1 mg/kg đã cho đáp ứng thỏa đáng, ít khi phải dùng đến liều 2 mg/kg. Liều tiêm tối đa đối với trẻ em là 6 mg/kg/ngày. Tuy nhiên, dùng liều cao như vậy có nhiều nguy cơ tiềm ẩn.

Điều trị tăng huyết áp: Liều thường dùng ở người lớn đường uống là mỗi lần 20 - 40 mg, ngày 2 lần. Theo dõi chặt chẽ huyết áp khi dùng furosemid đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Khi uống 40 mg, ngày 2 lần mà huyết áp không giảm, nhà sản xuất khuyến cáo nên thêm một thuốc chống tăng huyết áp khác hơn là tăng liều furosemid. Khi tăng huyết áp kèm suy thận hoặc suy tim sung huyết ở người lớn, có thể cần dùng liều cao hơn. Liều uống có thể tăng đến khi đạt được đáp ứng điều trị mong muốn hoặc tác dụng không mong muốn trở nên không dung nạp được, liều tối đa gợi ý là 480 mg/ngày, chia làm nhiều lần. Nếu không đạt được đáp ứng đầy đủ với liều tối đa, dùng phối hợp với thuốc chống tăng huyết áp khác hoặc thay thuốc.

Điều trị tăng huyết áp ở trẻ em: Liều uống khởi đầu thường là 0,5 - 2 mg/kg, ngày một hoặc hai lần, sau đó có thể tăng lên đến 6 mg/kg/ngày khi cần thiết.

Điều trị tăng calci huyết:

Người lớn tăng nhẹ nồng độ calci huyết: Uống 120 mg/ngày. Trường hợp nặng, tiêm tĩnh mạch 80 - 100 mg, nhắc lại nếu cần thiết sau mỗi 1 - 2 giờ. Nếu mức độ nhẹ hơn, có thể dùng liều nhỏ hơn, cách 2 - 4 giờ.

Trẻ em: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 25 - 50 mg, nếu cần có thể tiêm nhắc lại, cách nhau 4 giờ cho tới khi đạt yêu cầu.

Người cao tuổi có thể nhạy cảm với tác dụng của thuốc hơn.

Liệu pháp liều cao:

Suy thận cấp hoặc mạn: Furosemid liều cao đã dùng để điều trị bổ trợ cho liệu pháp khác để điều trị suy thận cấp hoặc mạn, bao gồm thẩm phân màng bụng hoặc thận nhân tạo. Ở một số bệnh nhân, furosemid có thể trì hoãn nhu cầu thẩm phân, tăng khoảng cách cần làm thẩm phân, rút ngắn thời gian nằm viện hoặc cho phép đưa nước vào cơ thể tự do hơn đôi chút.

Người lớn: Có thể bắt đầu bằng uống 80 mg/ngày và tăng thêm 80 - 120 mg/ngày cho tới khi đạt yêu cầu. Khi cần thiết phải có lợi niệu ngay, liều uống khởi đầu 320 - 400 mg/ngày. Một số người bệnh đã uống tới 4 g/ngày. Liều khởi đầu tiêm tĩnh mạch dao động từ 100 mg đến 2 g ở người lớn. Liều cao nhất tiêm tĩnh mạch là 6 g/ngày. Trong khi dùng liệu pháp furosemid liều cao, nhất thiết phải kiểm tra theo dõi cân bằng nước - điện giải. Đặc biệt ở người bị sốc, phải đo huyết áp và thể tích máu tuần hoàn để điều chỉnh lại trước khi bắt đầu liệu pháp này. Liệu pháp liều cao này chống chỉ định trong suy thận do các thuốc gây độc cho thận hoặc gan và trong suy thận kết hợp với hôn mê gan.

Tương tác thuốc

Các thuốc lợi niệu khác: Làm tăng tác dụng của furosemid. Các thuốc lợi niệu giữ kali có thể làm giảm sự mất kali khi dùng furosemid (có lợi).

Kháng sinh: Cephalosporin làm tăng độc tính với thận, amino-glycosid làm tăng độc tính với tai và thận, vancomycin làm tăng độc tính với tai.

Muối lithi: Làm tăng nồng độ lithi trong máu, có thể gây độc. Nên tránh dùng nếu không theo dõi được nồng độ lithi huyết chặt chẽ.

Glycosid tim: Làm tăng độc tính của glycosid trên tim do furosemid làm hạ kali huyết. Cần theo dõi kali huyết và điện tâm đồ.

Thuốc chống viêm không steroid: Làm tăng nguy cơ độc với thận, giảm tác dụng lợi tiểu.

Corticosteroid: Tăng nguy cơ giảm kali huyết, đối kháng với tác dụng lợi tiểu.

Các thuốc chống đái tháo đường: Làm giảm tác dụng hạ glucose huyết của thuốc chống đái tháo đường. Cần theo dõi và điều chỉnh liều.

Thuốc giãn cơ không khử cực: Làm tăng tác dụng giãn cơ.

Thuốc chống đông: Làm tăng tác dụng chống đông.

Cisplatin: Làm tăng độc tính với tai và thận.

Các thuốc hạ huyết áp: Làm tăng tác dụng hạ huyết áp. Nếu phối hợp cần điều chỉnh liều. Đặc biệt khi phối hợp với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, huyết áp có thể giảm nặng.

Thuốc chống động kinh: Phenytoin làm giảm tác dụng của furosemid, carbamazepin làm giảm natri huyết.

Cloral hydrat: Gây hội chứng đỏ bừng mặt, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, toát mồ hôi.

Probenecid: Làm giảm thanh thải qua thận của furosemid và giảm tác dụng lợi niệu.

Thuốc ức chế thần kinh trung ương (clopromazin, diazepam, clonazepam, halothan, ketamin): Tăng tác dụng giảm huyết áp.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc còn chất lượng thể hiện dung dịch không màu, thuốc viên màu trắng, thuốc biến màu là hồng.

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ºC, tránh ánh sáng, tránh đông lạnh.

Dung dịch tiêm truyền phải chuẩn bị trước khi dùng, có thể dùng trong vòng 24 giờ.

Tương kỵ
Dung dịch furosemid tiêm là dung dịch kiềm nhẹ, không được trộn lẫn hoặc pha loãng trong dung dịch glucose hoặc dung dịch acid, không được phối hợp bất cứ thuốc gì vào dịch truyền hoặc bơm tiêm có chứa furosemid.

Quá liều và xử trí
Biểu hiện: Mất nước, giảm thể tích máu, tụt huyết áp, mất cân bằng điện giải, hạ kali huyết, nhiễm kiềm giảm clor.
Xử trí: Bù lại lượng nước và điện giải đã mất. Kiểm tra thường xuyên điện giải trong huyết thanh, mức carbon dioxid và huyết áp. Phải đảm bảo dẫn lưu đầy đủ ở bệnh nhân bị tắc đường ra của nước tiểu từ trong bàng quang (như phì đại tuyến tiền liệt). Thẩm phân máu không làm tăng thải trừ furosemid.

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

Tên thương mại
Agifuros; Becosemid; Diretif; Furocemid; Furoject; Furosemid DNA; Furosemide Salf; Furosemide Stada; Furosol; Furostyl 40; Rodanis; Suopinchon; Vinzix.

GABAPENTIN

Tên chung quốc tế: Gabapentin.

Mã ATC: NO3AX12.

Loại thuốc: Thuốc chống động kinh, điều trị đau thần kinh.

Dạng thuốc và hàm lượng
Nang: 100 mg, 300 mg, 400 mg.
Viên nén, viên nén bao phim: 600 mg, 800 mg.
Dung dịch uống: 250 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Gabapentin là thuốc chống động kinh và giảm đau do thần kinh, cơ chế hiện chưa rõ. Trên động vật thực nghiệm, thuốc có tác dụng chống cơn duỗi cứng các chi sau khi làm sốc điện và cũng ức chế được cơn co giật do pentylenetetrazol. Hiệu quả ở thí nghiệm trên cũng tương tự như đối với acid valproic nhưng khác với phenytoin và carbamazepin. Cấu trúc hóa học của gabapentin tương tự chất ức chế dẫn truyền thần kinh là acid gama-aminobutyric (GABA), nhưng gabapentin không tác động trực tiếp lên các thụ thể GABA, không làm thay đổi cấu trúc, giải phóng, chuyển hóa và hấp thu GABA. Các vị trí gắn gabapentin có ái lực cao khu trú ở khắp não, các vị trí này tương ứng với sự hiện diện của các kênh calci phụ thuộc điện thế đặc trưng có đơn vị phụ alpha-2-delta-1. Kênh này nằm ở tiền synap và có thể điều hòa giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh kích thích thúc đẩy gây co giật và đau.
Dược động học
Gabapentin hấp thu qua đường tiêu hóa theo cơ chế bão hòa (khi liều tăng, sinh khả dụng lại giảm). Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống 2 - 3 giờ và đạt nồng độ ổn định sau 1 - 2 ngày. Nồng độ huyết thanh có hiệu quả của thuốc chưa được xác định. Tuy vậy, trong một nghiên cứu, số lần co giật chỉ thấy giảm ở những người có nồng độ huyết thanh gabapentin trên 2 mg/lít (11,7 micromol/lít). Nồng độ trong huyết tương của gabapentin nói chung nằm trong phạm vi từ 2 mg/lít (2 microgam/ml) tới 20 mg/lít (20 microgam/ml).
Sinh khả dụng khoảng 60% khi dùng với liều 900 mg/24 giờ và không tương ứng với liều dùng, thậm chí khi liều tăng thì sinh khả dụng lại giảm (sinh khả dụng khoảng 27% khi dùng với liều 4,8 g/24 giờ). Thức ăn ít ảnh hưởng đến tốc độ và mức độ hấp thu. Ở người bệnh cao tuổi và người suy thận, độ thanh thải gabapentin huyết tương bị giảm. Gabapentin có thể bị loại khỏi huyết tương bằng thẩm phân máu, vì vậy cần điều chỉnh liều đối với những người bệnh này.
Gabapentin phân bố khắp cơ thể, vào được sữa mẹ, liên kết với protein huyết tương rất thấp (< 3%). V_d là 58 ± 6 lít ở người lớn.
Gabapentin hầu như không chuyển hóa trong cơ thể và thải trừ chủ yếu qua thận dưới dạng không đổi. Nửa đời của gabapentin khoảng 5 đến 7 giờ ở người có chức năng thận bình thường. Nếu vô niệu: 132 giờ, trong khi thẩm phân: 3,8 giờ.
Gabapentin không làm thay đổi dược động học của các thuốc chống động kinh thường dùng (như carbamazepin, phenytoin, valproat, phenobarbital, diazepam) hoặc thuốc tránh thai uống. Ngoài ra dược động học của gabapentin cũng không bị thay đổi nhiều khi dùng phối hợp với các thuốc chống co giật khác.
Trẻ em < 5 tuổi có độ thanh thải gabapentin cao hơn khi chuẩn hóa theo cân nặng so với trẻ em ≥ 5 tuổi. Độ thanh thải của thuốc ở trẻ em ≥ 5 tuổi phù hợp với độ thanh thải của người lớn sau khi dùng 1 liều duy nhất. Do đó, ở trẻ em 3 - 5 tuổi, phải dùng liều hàng ngày cao hơn mới đạt được nồng độ thuốc trung bình trong huyết tương tương tự như trẻ em ≥ 5 tuổi. Trẻ dưới 1 tuổi có độ thanh thải thuốc thay đổi nhiều.

Chỉ định
Điều trị hỗ trợ hoặc đơn trị liệu trong động kinh cục bộ, có hoặc không có cơn co giật toàn thể tái phát.
Gabapentin còn được sử dụng để điều trị đau thần kinh như viêm các dây thần kinh ngoại biên sau bệnh zona, đau dây thần kinh trong bệnh đái tháo đường,...

Chống chỉ định
Mẫn cảm với gabapentin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng
Cần thận trọng đối với tất cả người bệnh đang điều trị hoặc bắt đầu điều trị bằng bất cứ thuốc chống co giật nào cho bất cứ chỉ định nào, người bệnh phải được theo dõi chặt chẽ vì có thể xuất hiện trầm cảm hoặc làm trầm cảm nặng lên, ý nghĩ tự sát hoặc bất cứ thay đổi bất thường tính khí nào, không được tự ý thay đổi phác đồ điều trị mà không hỏi ý kiến thầy thuốc.
Các thuốc chống co giật, trong đó có gabapentin, không được ngừng đột ngột vì có khả năng làm tăng cơn co giật (trạng thái động kinh). Ngừng gabapentin và/hoặc thêm 1 thuốc chống co giật khác vào liệu pháp điều trị hiện tại, phải thực hiện từ từ trong ít nhất 1 tuần.
Sử dụng thận trọng đối với người có tiền sử rối loạn tâm thần, người suy giảm chức năng thận và thẩm phân máu, người vận hành tàu xe hoặc máy móc.
Thuốc có thể gây dương tính giả khi xét nghiệm protein niệu.

Thời kỳ mang thai
Gabapentin gây quái thai trên động vật gặm nhấm. Trên người mang thai, chưa thấy có tác động tương tự. Tuy nhiên, chỉ dùng thuốc cho người mang thai khi thực sự cần thiết và có cân nhắc kỹ lợi ích cao hơn so với nguy cơ cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú
Khi dùng đường uống, gabapentin vào được sữa mẹ, chỉ dùng gabapentin cho phụ nữ thời kỳ cho con bú khi thật cần thiết và đã cân nhắc kỹ lợi ích cao hơn nguy cơ rủi ro.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Gabapentin dung nạp tốt. Các ADR thường nhẹ hoặc trung bình và có khuynh hướng giảm dần trong vòng 2 tuần khi tiếp tục điều trị. Các ADR hay gặp nhất đối với thần kinh và thường là nguyên nhân gây ngừng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Mất phối hợp vận động, rung giật nhãn cầu, mệt mỏi, chóng mặt, phù, buồn ngủ, giảm trí nhớ. Trẻ em từ 3 đến 12 tuổi: Gặp các vấn đề về thần kinh như lo âu, thay đổi cách ứng xử (quấy khóc, cảm giác sảng khoái hoặc trầm cảm, quá kích động, thái độ chống đối…).

Tiêu hóa: Khó tiêu, khô miệng, táo bón, đau bụng, tiêu chảy.

Tim mạch: Phù mạch ngoại vi.

Hô hấp: Viêm mũi, viêm họng - hầu, ho, viêm phổi.

Mắt: Nhìn một thành hai, giảm thị lực.

Cơ xương: Đau cơ, đau khớp.

Da: Mẩn ngứa, ban da.

Máu: Giảm bạch cầu.

Khác: Liệt dương, nhiễm virus.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Mất trí nhớ, mất ngôn ngữ, trầm cảm, cáu gắt hoặc thay đổi tâm trí, tính khí, liệt nhẹ, giảm hoặc mất dục cảm, nhức đầu.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, chảy máu lợi, viêm miệng, mất hoặc rối loạn vị giác.

Tim mạch: Hạ huyết áp, đau thắt ngực, rối loạn mạch ngoại vi, hồi hộp.

Khác: Tăng cân, gan to.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Liệt dây thần kinh, rối loạn nhân cách, tăng dục cảm, giảm chức năng vận động, rối loạn tâm thần.

Tiêu hóa: Loét dạ dày - tá tràng, viêm thực quản, viêm đại tràng, viêm trực tràng.

Hô hấp: Ho, khản tiếng, viêm niêm mạc đường hô hấp, giảm thông khí phổi, phù phổi.

Mắt: Ngứa mắt, chảy nước mắt, bệnh võng mạc, viêm mống mắt.

Cơ xương: Viêm sụn, loãng xương, đau lưng.

Máu: Giảm bạch cầu (thường không có triệu chứng), thời gian máu chảy kéo dài.

Sốt hoặc rét run.

Hội chứng Stevens-Johnson.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Mất phối hợp vận động thường liên quan đến liều dùng. Nếu giảm liều mà không đỡ, phải ngừng thuốc.

Nếu nghi ngờ có hội chứng Stevens-Johnson, phải ngừng thuốc.

Không nên dừng thuốc đột ngột vì có thể làm tăng tần suất các cơn động kinh. Trước khi ngừng thuốc hoặc chuyển sang sử dụng thuốc chống động kinh khác cần phải giảm liều từ từ trong vòng ít nhất là 7 ngày.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Gabapentin được dùng theo đường uống, thời điểm uống thuốc không phụ thuộc vào bữa ăn.

Gabapentin thường được coi là không hiệu quả trong động kinh vắng ý thức.

Liều dùng:

Chống động kinh:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Điều trị hỗ trợ hoặc đơn trị liệu động kinh cục bộ có hoặc không có cơn co giật toàn thể.

Ngày đầu: 300 mg x 1 lần/ngày.

Ngày thứ 2: 300 mg/lần x 2 lần/ngày.

Ngày thứ 3: 300 mg/lần x 3 lần/ngày.

Hoặc ngày đầu: 300 mg/lần x 3 lần.

Sau đó liều có thể tăng thêm từng bước 300 mg (chia 3 lần) cách 2 - 3 ngày tăng 1 lần, dựa trên đáp ứng của người bệnh, cho đến khi đạt liều điều trị hiệu quả, thông thường là 900 - 3 600 mg/ngày, chia 3 lần; liều tối đa 4 800 mg/ngày.

Nên chia đều tổng liều hàng ngày cho 3 lần dùng thuốc và khoảng cách tối đa dùng thuốc không nên quá 12 giờ.

Đối với người bệnh suy giảm chức năng thận và đang thẩm phân máu phải giảm liều; liều thích hợp cần hiệu chỉnh theo Cl_{cr}, được khuyến cáo như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
50 - 79	600 - 1 800 mg/ngày, chia 3 lần
30 - 49	300 - 900 mg/ngày, chia 3 lần
15 - 29	300 - 600 mg/ngày, chia 3 lần, uống cách nhật
< 15	300 mg/ngày, chia 3 lần, uống cách nhật
Thẩm phân máu	200 - 300 mg *

* Liều nạp là 300 - 400 mg cho người bệnh lần đầu dùng gabapentin, sau đó 200 - 300 mg sau mỗi 4 giờ thẩm phân máu. Trong những ngày không thẩm phân, không dùng gabapentin.

Trẻ em: Điều trị hỗ trợ động kinh cục bộ kèm hoặc không kèm cơn co giật toàn thể.

Trẻ em 2 - dưới 6 tuổi:

Ngày đầu tiên: 10 mg/kg x 1 lần/ngày.

Ngày thứ hai: 10 mg/kg x 2 lần/ngày.

Ngày thứ ba: 10 mg/kg x 3 lần/ngày.

Tăng dần liều lên tùy thuộc vào đáp ứng của người bệnh, đến liều thông thường 30 - 70 mg/kg/ngày, chia 3 lần.

Trẻ em 6 - 12 tuổi:

Ngày đầu tiên: 10 mg/kg (tối đa 300 mg) x 1 lần/ngày.

Ngày thứ hai: 10 mg/kg (tối đa 300 mg) x 2 lần/ngày.

Ngày thứ ba: 10 mg/kg (tối đa 300 mg) x 3 lần/ngày.

Liều thông thường: 25 - 35 mg/kg/ngày, chia 3 lần.

Liều duy trì là 900 mg/ngày với trẻ nặng từ 26 - 36 kg và 1200 mg/ngày với trẻ nặng từ 37 - 50 kg, tổng liều/ngày được chia uống 3 lần. Liều tối đa: 70 mg/kg/ngày, chia 3 lần.

Ghi chú:

Một số trẻ không dung nạp được phần tăng thêm hàng ngày, kéo dài khoảng thời gian tăng thêm (tới hàng tuần) có thể thích hợp hơn.

Chưa có đánh giá về việc sử dụng gabapentin cho trẻ em dưới 12 tuổi bị suy thận.

Điều trị đau thần kinh:

Người lớn:

Ngày thứ nhất: 300 mg x 1 lần/ngày.

Ngày thứ hai: 300 mg/lần x 2 lần/ngày.

Ngày thứ ba: 300 mg/lần x 3 lần/ngày.

Hoặc ngày đầu: 300 mg/lần x 3 lần.

Sau đó liều có thể tăng thêm từng bước 300 mg (chia 3 lần) cách 2 - 3 ngày tăng 1 lần, dựa trên đáp ứng của người bệnh, cho đến khi đạt liều điều trị hiệu quả, liều tối đa 3 600 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Khi dùng đồng thời, gabapentin không làm thay đổi dược động học của các thuốc chống động kinh thường dùng như carbamazepin, phenytoin, acid valproic, phenobarbital, diazepam.

Thuốc kháng acid chứa nhôm và magnesi làm giảm sinh khả dụng của gabapentin khoảng 20% do ảnh hưởng đến hấp thu thuốc. Phải dùng gabapentin sau thuốc kháng acid ít nhất 2 giờ.
Morphin có thể làm giảm độ thanh thải của gabapentin vì vậy khi cho người bệnh sử dụng cả 2 loại thuốc trên cần kiểm soát các triệu chứng ức chế TKTW và điều chỉnh liều.
Cimetidin có thể làm giảm độ thanh thải ở thận của gabapentin.

Độ ổn định và bảo quản
Nang và viên nén: Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 ^{o}C.
Dung dịch uống: Bảo quản trong tủ lạnh, nhiệt độ từ 2 - 8 ^{o}C.

Quá liều và xử trí
Quá liều gabapentin có thể gây nhìn một thành hai, nói líu ríu, u ám, hôn mê và tiêu chảy. Hầu hết các trường hợp quá liều đều hồi phục sau khi sử dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ. Có thể loại thuốc ra khỏi cơ thể bằng thẩm phân máu.

Thông tin qui chế
Gabapentin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Anatin; Begaba 300; Bineurox; Bosrontin; Duogab; Epigaba 300; Gabacare 300; Gabafix; Gabahasan 300; Gabalept - 300; Gabanad 300; Gabantin 300; Gabapentina Gabamox; Gabasun; Gabator 300; Gaberon; Gabex-100; Gabin; Gabril; Gacnero; Gapentin; Gapivell; Garbapia; GardutinSPM; Gentixl; Gonnaz; Inta-GB 800; Kavifort; Microleptin; Mirgy; Narcutin; Nepatic; Nerbavex; Neubatel; Neupencap; Neurobrain 300; Neurogesic 300; Neurogopen; Neurohadine; Neuronstad; Neurontin; Neuropentin; Noraquick 300; Nupentin; Nuradre 300; Ovaba; Penneutin; Penral; Redpentin 100; Remebentin 400; Remitat; Romofine; Rospatin 300; Sigbantin 400; Tebantin; Tecristin; Tunapentin; Unironteen.

GALAMIN

Tên chung quốc tế: Gallamine.

Mã ATC: M03AC02.

Loại thuốc: Thuốc giãn cơ loại phong bế thần kinh cơ không khử cực.

Dạng thuốc và hàm lượng
Ống tiêm 1 ml, 2 ml và 3 ml (40 mg/ml hay 20 mg/ml). Tá dược natri edetat, natri bisulfid (Flaxedil - Mỹ); kali metabisulfid, natri sulfide (Flaxedil - Canada).
Thường dùng dạng galamin triethiodid.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Galamin là thuốc phong bế thần kinh cơ không khử cực. Thuốc tác dụng theo cơ chế cạnh tranh đối với các thụ thể acetylcholin, chiếm chỗ 1 hoặc 2 vị trí của thụ thể, do đó ngăn sự khử cực vì không cho acetylcholin tiếp cận thụ thể. Thuốc có thể bị đối kháng bởi các chất ức chế cholinesterase như neostigmin, edrophonium và pyridostigmin là những chất ngăn chặn sự phân hủy của acetylcholin khiến cho có nhiều acetylcholin hơn đến cạnh tranh với thuốc giãn cơ. Galamin có tác dụng làm liệt dây thần kinh phế vị và ít gây giải phóng histamin hơn nhiều chất phong bế thần kinh cơ khác. Liều rất cao galamin có thể gây phóng thích histamin.
Dược động học
Galamin triethiodid là một benzylisoquinolini, hợp chất amoni bậc 4 và hấp thu rất ít qua đường tiêu hóa. Thuốc hấp thu chậm và không đều khi tiêm bắp. Sau khi tiêm tĩnh mạch, galamin phân bố khắp các mô của cơ thể. Nửa đời phân bố là 16 phút. Thể tích phân bố ở trạng thái bền vững là khoảng 0,5 lít/kg. Giống như các thuốc phong bế thần kinh cơ khác, galamin không dễ qua hàng rào máu - não, màng tế bào hoặc nhau thai. Thuốc không bị chuyển hóa mà bài tiết hoàn toàn nguyên dạng ra nước tiểu qua lọc cầu thận. Độ thanh thải của cơ thể khoảng 1,6 ml/kg/phút và nửa đời thải trừ là 134 phút. Ở người suy thận, sự phong bế kéo dài đáng kể khi dùng thuốc. Nửa đời thải trừ tăng rất nhiều ở những người bệnh này, vì vậy chống chỉ định dùng galamin trong suy thận ở bất kỳ mức độ nào.

Chỉ định
Galamin được dùng trong gây mê phối hợp để làm liệt cơ và để tạo thuận lợi cho phẫu thuật. Thuốc được dùng trong ngoại khoa, sản khoa và khoa chỉnh hình khi cần phải làm giãn cơ, sau khi dùng thuốc mê và cần hô hấp hỗ trợ. Hiện tượng giãn cơ xảy ra trong khoảng 1 - 2 phút sau khi tiêm tĩnh mạch và kéo dài khoảng 20 - 30 phút. Hiện nay, galamin không được dùng phổ biến trong thực tế lâm sàng vì có một số thuốc giãn cơ khác thay thế.

Chống chỉ định
Không dùng cho những người bệnh bị bệnh nhược cơ (myasthenia gravis), sốc, suy thận nặng và quá mẫn với galamin, iod và sulfid. Vì thuốc thải trừ qua thận, nên không được dùng cho những người bị rối loạn chức năng thận (mức lọc cầu thận dưới 50 ml/phút).

Thận trọng
Cần hết sức thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh bị rối loạn chức năng thận (mức lọc cầu thận dưới 50 ml/phút). Chỉ được dùng khi có sẵn những phương tiện bảo đảm thông khí có hiệu quả và hô hấp có kiểm soát với oxy.
Cũng cần chú ý khi dùng galamin cho người bị bệnh tim, tăng huyết áp và rối loạn chức năng phổi. Phải dùng thận trọng cho người có nguy cơ bị tăng nhịp tim nhưng có thể ưu tiên sử dụng cho người có nhịp tim chậm.
Tác dụng của galamin có thể bị ảnh hưởng bởi thân nhiệt, tình trạng nhược cơ, mất cân bằng điện giải và khi có ung thư phế quản.
Có thể xảy ra phản ứng trụy tim mạch - hô hấp ở một số người mẫn cảm với sulfid khi dùng các chế phẩm galamin có chứa sulfid để bảo quản (đặc điểm của phản ứng với sulfid là trụy tim mạch - hô hấp).

Thời kỳ mang thai
Chưa có bằng chứng thỏa đáng về an toàn trong thời kỳ đầu mang thai. Tuy nhiên, trong nhiều năm thuốc vẫn được sử dụng rộng rãi mà không thấy có hậu quả xấu rõ rệt. Chỉ nên dùng khi không có cách nào an toàn hơn.
Trong phẫu thuật sản khoa, cần theo dõi cẩn thận khi dùng thuốc cho tới khi lấy được con ra ngoài.

Thời kỳ cho con bú
Galamin không có tác dụng khi dùng qua đường uống, do đó không ảnh hưởng gì đến trẻ đang bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Nhịp tim nhanh do tác dụng liệt phế vị của galamin: Tác dụng làm liệt thần kinh phế vị của galamin mạnh hơn các thuốc phong bế thần kinh cơ khác. Các liều lâm sàng bình thường gây tăng nhẹ huyết áp động mạch trung bình, giảm nhẹ sức cản mạch toàn thân và tăng đáng kể chỉ số tim.
Tác dụng giải phóng histamin: Các phản ứng phản vệ và dạng phản vệ, da đỏ ửng, co thắt phế quản, trụy tim mạch. Galamin ít có tác dụng giải phóng histamin hơn một số chất phong bế thần kinh cơ khác.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Cần truyền dịch và thuốc co mạch để điều trị hạ huyết áp nặng hoặc sốc.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng nêu ở đây có tính chất hướng dẫn chung. Liều thực tế phải tùy theo từng người. Để giảm thiểu nguy cơ quá liều, nên sử dụng một máy kích thích thần kinh ngoại vi nhằm theo dõi đáp ứng đối với các thuốc phong bế thần kinh cơ.

Người lớn: Lúc đầu tiêm tĩnh mạch 1 mg/kg, tối đa là 100 mg, sau đó tiêm những liều 0,5 - 1 mg/kg cách nhau 30 - 40 phút nếu cần, đối với kỹ thuật gây mê kéo dài. Có thể cho liều đầu tiên là 20 mg để thử trước khi gây mê nhằm xác định độ nhạy cảm.

Nếu không tiêm được tĩnh mạch, có thể tiêm bắp galamin có hoặc không kết hợp với hyaluronidase.

Người cao tuổi: Không có liều đặc biệt, ở người cao tuổi thường suy chức năng thận, hệ số thanh thải của galamin có thể giảm và do đó kéo dài tác dụng của thuốc.

Trẻ em: Nên tiêm tĩnh mạch liều 1,5 mg/kg thể trọng.

Trẻ sơ sinh: Nhạy cảm với galamin, vì vậy nên dùng liều 0,6 mg/kg.

Tương tác thuốc

Các kháng sinh (amikacin, gentamicin, kanamycin, neomycin, polymycin, tobramycin) và các thuốc mê (enfluran, ether, isofluran và methoxyfluran) làm tăng tác dụng của thuốc giãn cơ cho nên khi sử dụng kết hợp với những thuốc này nên giảm 30 - 50% liều galamin. Halothan ít có tác dụng phong bế thần kinh cơ hơn, vì vậy liều galamin cần giảm ít hơn.

Diazepam làm chậm hồi phục các tác dụng do galamin. Quinidin làm tăng tác dụng của các chất phong bế thần kinh cơ và có thể dẫn đến tình trạng tái giãn cơ sau phẫu thuật gây mê. Azathioprin có thể làm đảo ngược hoặc làm giảm tác dụng phong bế thần kinh cơ của galamin.

Tác dụng gây liệt thần kinh phế vị của galamin có thể làm giảm nguy cơ chậm nhịp tim và/hoặc hạ huyết áp do thuốc giảm đau gây ngủ, nhưng có thể làm tăng nguy cơ gây tăng nhịp tim và/hoặc tăng huyết áp ở một số người bệnh.

Dùng kết hợp với glycosid digitalis, không gây loạn nhịp hay ADR khác trên tim.

Các thuốc chẹn beta-adrenergic làm tăng hoặc kéo dài tác dụng của galamin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trừ khi có quy định đặc biệt của nhà sản xuất. Tránh ánh sáng và tránh đông lạnh.

Tương kỵ

Galamin tương hợp với dung dịch natri thiopental, song điều quan trọng là phải đổ galamin vào dung dịch thiopental mà không được làm ngược lại. Thuốc tương kỵ với các dung dịch pethidin hydroclorid. Tốt hơn hết là không trộn các thuốc phong bế thần kinh cơ trong cùng một bơm tiêm hay dùng cùng một kim tiêm như các thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Dùng quá liều galamin có thể gây ức chế hô hấp kéo dài như ngừng thở và trụy tim mạch. Tuy nhiên, hậu quả của quá liều galamin chưa chắc đã xảy ra. Nếu cần khử nhanh chóng tác dụng của thuốc, nên tiêm tĩnh mạch chất đối kháng neostigmin methylsulfat với liều khởi đầu 1 mg, sau đó thêm 0,5 mg cho tới khi hô hấp đã hồi phục tốt. Trước khi tiêm neostigmin bao giờ cũng phải tiêm tĩnh mạch atropin sulfat 0,5 - 1 mg. Phải theo dõi chặt chẽ người bệnh sau khi tiêm neostigmin cho tới khi hết nguy cơ về nhịp tim chậm quá mức và tái phát liệt cơ. Nên theo dõi bằng máy kích thích thần kinh ngoại vi để biết chắc chắn thuốc đã hết tác dụng trên cơ.

GALANTAMIN

Tên chung quốc tế: Galantamine.

Mã ATC: N06DA04.

Loại thuốc: Chống sa sút trí tuệ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 4 mg, 8 mg, 12 mg.

Viên nang giải phóng chậm: 8 mg, 16 mg, 24 mg.

Dung dịch uống: 4 mg/ml.

Thường dùng dạng galantamin hydrobromid, liều lượng được tính theo galantamin base.

5,1 g galantamin hydrobromid tương đương với 4 mg galantamin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Galantamin là chất ức chế enzym acetylcholinesterase có tính chất cạnh tranh và hồi phục. Galantamin gắn thuận nghịch và làm bất hoạt acetylcholinesterase, do đó ức chế thủy phân acetylcholin, làm tăng nồng độ acetylcholin tại synap cholinergic. Ngoài ra, thuốc còn làm tăng hoạt tính của acetylcholin trên thụ thể nicotinic. Sự thiếu hụt acetylcholin ở vỏ não, nhân trám và hải mã được coi là một trong những đặc điểm sinh lý bệnh sớm của bệnh Alzheimer, gây sa sút trí tuệ và suy giảm nhận thức. Chất kháng cholinesterase như galantamin làm tăng hàm lượng acetylcholin nên làm giảm diễn biến của bệnh. Tác dụng của galantamin có thể giảm khi quá trình bệnh tiến triển và chỉ còn ít nơron tiết acetylcholin còn hoạt động.

Dược động học

Galantamin hấp thu nhanh và hoàn toàn. Sinh khả dụng của thuốc khi dùng qua đường uống khoảng 90%. Sinh khả dụng của viên nén cũng giống sinh khả dụng của dung dịch uống. Thức ăn không tác động đến diện tích dưới đường cong (AUC) nhưng nồng độ tối đa (C_{max}) giảm khoảng 25% và thời gian đạt nồng độ đỉnh (T_{max}) bị chậm khoảng 1,5 giờ. Thuốc đạt được nồng độ đỉnh sau khi uống 1 giờ.

Galantamin liên kết với protein huyết tương thấp, khoảng 18%. Nồng độ thuốc trong não cao gấp 2 - 3 lần trong huyết tương.

Galantamin chuyển hóa ở gan thông qua cytochrom P_{450} (chủ yếu do isoenzym CYP2D6 và CYP3A4) và liên hợp glucuronic.

Nửa đời thải trừ của galantamin là 7 - 8 giờ. Sau 7 ngày, phần lớn liều uống được tìm thấy trong nước tiểu, khoảng 6% được tìm thấy trong phân, khoảng 20 - 30% liều đào thải qua nước tiểu ở dạng không biến đổi.

Suy gan: Ở người suy gan vừa, sau khi uống một liều galantamin, độ thanh thải galantamin bị giảm khoảng 25% so với người bình thường.

Suy thận: Sau một liều duy nhất 8 mg, AUC tăng khoảng 37% ở người suy thận vừa và 67% ở người suy thận nặng so với người bình thường.

Người cao tuổi: Nồng độ galantamin trong huyết tương cao hơn so với người khoẻ mạnh 30 - 40%.

Chỉ định

Galantamin được dùng để điều trị chứng sa sút trí tuệ từ nhẹ đến trung bình trong bệnh Alzheimer.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Suy gan nặng.

Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 9 ml/phút).

Thận trọng

Cũng như các thuốc kích thích hệ cholinergic khác, cần sử dụng thận trọng galantamin trên các đối tượng sau:

Trên hệ tim - mạch: Thuốc gây chậm nhịp tim, blốc nhĩ - thất nên cần đặc biệt thận trọng đối với người có loạn nhịp trên thất và người đang dùng các thuốc làm chậm nhịp tim. Tác dụng không mong muốn trên tim mạch cần thận trọng với bất kỳ đối tượng nào.
Trên hệ tiêu hóa: Thuốc làm tăng tiết dịch vị, cần sử dụng thận trọng trên các đối tượng có nguy cơ cao như người có tiền sử loét dạ dày - tá tràng, người đang dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs).
Trên hệ tiết niệu: Do tác động trên hệ cholinergic nên thuốc có thể gây bí tiểu tiện.
Trên hệ thần kinh: Thuốc có khả năng làm tăng nguy cơ co giật, động kinh thứ phát do kích thích hệ cholinergic.
Trên hệ hô hấp: Thuốc gây tác động trên hệ cholinergic nên phải thận trọng đối với người có tiền sử bệnh hen hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.
Thận trọng khi dùng galantamin cho người suy gan hoặc suy thận từ nhẹ đến trung bình.
Cần thận trọng khi gây mê dùng thuốc succinylcholin và các thuốc chẹn thần kinh - cơ khác ở người đang dùng galantamin vì thuốc này có thể làm tăng tác dụng của thuốc gây giãn cơ.

Thời kỳ mang thai
Chưa có nghiên cứu trên người mang thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy galantamin làm chậm quá trình phát triển của bào thai và động vật mới sinh. Cần thận trọng khi dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Chưa xác định được galantamin có qua sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, không chỉ định dùng thuốc đối với phụ nữ thời kỳ cho con bú hoặc khi dùng galantamin không nên cho con bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Rất thường gặp, ADR > 10/100
Tiêu hóa: Buồn nôn (6 - 24%), nôn (4 - 13%), tiêu chảy (6 - 12%).
Thường gặp, ADR > 1/100
Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, chán ăn, sụt cân, đau bụng, khó tiêu.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Tim mạch: Nhịp tim chậm, hạ huyết áp tư thế, suy tim, blốc nhĩ - thất, hồi hộp, rung nhĩ, khoảng QT kéo dài, blốc nhánh, nhịp nhĩ nhanh, ngất.
Tiêu hóa: Khó tiêu, viêm dạ dày - ruột, chảy máu tiêu hóa, khó nuốt, tăng tiết nước bọt, nấc.
TKTW: Chóng mặt, mệt mỏi, nhức đầu, run, giật cơ, co giật, trầm cảm, mất ngủ, ngủ gà, lú lẫn, hội chứng loạn thần.
Tiết niệu: Tiểu tiện không kìm được, tiểu tiện nhiều lần, đi tiểu đêm, đái máu, viêm đường tiết niệu, bí tiểu tiện, sỏi thận.
Chuyển hóa: Tăng đường huyết, tăng phosphatase kiềm.
Khác: Thiếu máu, chảy máu, ban đỏ, chảy máu cam, giảm tiểu cầu, viêm mũi.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Thủng thực quản.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Các ADR trên đường tiêu hóa (nôn, buồn nôn, tiêu chảy, chán ăn, sụt cân) thường gặp nhất và tăng theo liều dùng. Để giảm bớt các ADR này, nên dùng galantamin vào bữa ăn, dùng thuốc chống nôn, uống đủ nước.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Galantamin hydrobromid thường được dùng qua đường uống, ngày 2 lần, tốt nhất là vào các bữa ăn sáng và tối.
Đã có loại chế phẩm galantamin giải phóng chậm thường được dùng 1 lần mỗi ngày.

Liều dùng:
Người lớn:
Liều khởi đầu: 4 mg/lần, ngày 2 lần trong 4 tuần, nếu thuốc dung nạp tốt, sau đó tăng liều lên 8 mg/lần, ngày 2 lần, duy trì trong ít nhất 4 tuần. Sau đó tùy theo đáp ứng và sự dung nạp thuốc của người bệnh mà tăng liều lên 12 mg/lần, ngày 2 lần, nếu dùng chế phẩm giải phóng chậm chỉ 1 lần với liều tương đương của mỗi ngày. Dùng liều cao 16 mg/lần, ngày 2 lần, hiệu quả điều trị không tăng và dung nạp thuốc giảm.
Nếu quá trình điều trị bị gián đoạn từ 3 ngày trở lên thì cần bắt đầu điều trị lại với mức liều thấp nhất rồi tăng dần đến mức liều tối ưu.
Sử dụng thận trọng trên người suy gan hoặc suy thận nhẹ đến vừa, liều không được vượt quá 16 mg/ngày. Nếu suy gan nặng hoặc suy thận nặng (độ thanh thải dưới 9 ml/phút) không được khuyến cáo dùng.
Đối với người suy gan mức độ trung bình: Khởi đầu dùng 4 mg/lần, ngày một lần trong ít nhất một tuần, sau đó có thể tăng dần liều lên đến tối đa 8 mg/lần, ngày 2 lần, nếu dùng chế phẩm giải phóng chậm, chỉ dùng 1 lần với liều tương đương của mỗi ngày.
Trẻ em:
Không nên dùng cho trẻ em vì chưa xác định được liều an toàn có hiệu quả.

Tương tác thuốc
Tương tác dược lực học:
Khi gây mê: Galantamin hiệp đồng tác dụng với các thuốc giãn cơ kiểu succinylcholin dùng trong phẫu thuật.
Thuốc kháng cholinergic đối kháng với tác dụng của galantamin.
Thuốc kích thích cholinergic (chất chủ vận cholinergic hoặc chất ức chế cholinesterase) hiệp đồng tác dụng khi dùng đồng thời.
Thuốc chống viêm không steroid (NSAID): Galantamin gây tăng tiết dịch đường tiêu hóa, hiệp đồng ADR trên hệ tiêu hóa với NSAID, tăng nguy cơ chảy máu tiêu hóa.
Các thuốc làm chậm nhịp tim như digoxin và các chất ức chế beta: Có khả năng xảy ra tương tác với galantamin.
Tương tác dược động học:
Các thuốc cảm ứng hoặc ức chế cytochrom P_{450} có thể làm thay đổi chuyển hóa galantamin, gây tương tác dược động học.
Cimetidin và paroxetin làm tăng sinh khả dụng của galantamin.
Erythromycin và ketoconazol làm tăng diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian của galantamin.
Amitriptylin, fluoxetin, fluvoxamin và quinidin làm giảm thanh thải galantamin.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 ^{o}C.

Quá liều và xử trí
Biểu hiện quá liều galantamin tương tự như biểu hiện quá liều các thuốc kích thích cholinergic khác. Thuốc tác động trên TKTW, hệ phó giao cảm và thần kinh - cơ với các triệu chứng như: Buồn nôn, nôn, co thắt đường tiêu hóa, tiêu chảy, tăng tiết dịch (chảy nước mắt, nước mũi, tăng tiết nước bọt, mồ hôi), nhịp tim chậm, hạ huyết áp, co giật, liệt cơ hoặc co cứng cơ, suy hô hấp và có thể gây tử vong.
Giải độc đặc hiệu bằng thuốc kháng cholinergic như dùng atropin tiêm tĩnh mạch bắt đầu từ 0,5 đến 1,0 mg, cho đến khi có đáp ứng. Đồng thời sử dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ ngộ độc chung.
Chưa biết galantamin cùng các chất chuyển hóa có bị loại bỏ bằng thẩm phân không (thẩm phân màng bụng, thận nhân tạo).

Thông tin qui chế
Galantamin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Deruff; Galapele 4; Newgala; Paralys; Reminyl; Tagaluck.

GALI NITRAT

Tên chung quốc tế: Gallium nitrate.

Mã ATC: Chưa có.

Loại thuốc: Thuốc chống tăng calci huyết (do ung thư), thuốc ức chế tiêu xương.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc tiêm 25 mg/ml (500 mg).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Gali nitrat là một muối vô cơ kim loại có tác dụng làm giảm calci huyết. Thuốc có tác dụng ức chế tiêu xương do mô ung thư gây ra, gần đây đã được nhiều nước chấp nhận để điều trị tăng calci huyết do ung thư. Thuốc tác động làm giảm tiêu xương do hủy cốt bào, tác dụng gián tiếp hoặc ít gây tạo xương, do đó làm giảm calci huyết. Một số kinh nghiệm lâm sàng trên người bệnh bị tăng calci huyết do ung thư chứng tỏ gali nitrat có hiệu quả làm calci huyết trở lại bình thường trong 75 - 85% số người bệnh và được dung nạp tốt ở người có chức năng thận bình thường, ít gây tác dụng có hại về lâm sàng, nhưng sử dụng bị hạn chế do độc tính với thận. Trong một số thử nghiệm lâm sàng so sánh, gali nitrat chứng tỏ là một thuốc chống tăng calci huyết hiệu quả hơn calcitonin hoặc etidronat và tạo được đáp ứng calci huyết bình thường kéo dài hơn. Gali nitrat thường vẫn được chỉ định để điều trị triệu chứng tăng calci huyết do ung thư ở người đã không đáp ứng với liệu pháp bù nước đầy đủ.
Gali nitrat cũng đã cho thấy có tác dụng trong những trường hợp có rối loạn calci huyết cùng với tăng mật độ xương một cách bất thường như ở bệnh Paget và đang được nghiên cứu để đưa vào phác đồ điều trị bệnh lympho non-Hodgkin lan tỏa. Để điều trị bệnh Paget, gali nitrat được tiêm dưới da với liều 250 - 500 mg/kg thể trọng một ngày, trong 14 ngày, sau đó ngừng thuốc 4 tuần rồi nhắc lại liệu trình điều trị trên (nếu cần).
Gali nitrat không qua bất kỳ biến đổi sinh học nào và bài tiết qua thận.

Chỉ định
Gali nitrat chưa được thử nghiệm rộng rãi ở các thể tăng calci huyết khác, nên sử dụng hiện nay chỉ hạn chế cho tăng calci huyết do ung thư khi không đáp ứng với liệu pháp bồi phụ nước thỏa đáng.

Chống chỉ định
Suy thận khi creatinin huyết thanh lớn hơn 2,5 mg/dl.

Thận trọng
Nếu dùng gali nitrat cho người có suy thận nhẹ (nồng độ creatinin huyết thanh khoảng 2 - 2,5 mg/dl) phải giám sát thường xuyên chức năng thận; nhà sản xuất khuyến cáo phải ngừng dùng gali nitrat nếu nồng độ creatinin huyết thanh tăng quá 2,5 mg/dl trong khi điều trị bằng thuốc này.
Phải giám sát calci huyết thanh hàng ngày, phospho huyết thanh mỗi tuần hai lần và albumin huyết thanh trước và sau mỗi đợt điều trị. Trong khi điều trị phải theo dõi hàng ngày hoặc cách 2 đến 3 ngày creatinin huyết thanh và urê máu.

Thời kỳ mang thai
Vì thiếu số liệu chứng tỏ tính an toàn, nên chỉ dùng gali nitrat cho người mang thai khi rất cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Gali nitrat chỉ dùng hạn chế cho chứng tăng calci huyết do ung thư, do đó, nên tránh cho con bú khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Gali nitrat có thể gây độc nghiêm trọng cho thận, đặc biệt khi truyền tĩnh mạch nhanh.
Thường gặp, ADR > 1/100
Chuyển hóa: Giảm phosphat huyết (đau xương, chán ăn, yếu cơ).
Thận: Độc cho thận (đái máu, tăng hoặc giảm nhiều số lần tiểu tiện hoặc số lượng nước tiểu, khát nhiều, chán ăn, buồn nôn hoặc nôn).
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Chuyển hóa: Giảm calci huyết (co cứng cơ bụng, co cơ, lú lẫn).
Tiêu hóa: Ỉa chảy, vị kim loại, buồn nôn, nôn.
Hiếm gặp, ADR< 1/1 000
Máu: Thiếu máu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Gali nitrat dung nạp tốt đối với người có chức năng thận tốt, gây ít tác dụng phụ về lâm sàng, nhưng thuốc chỉ dùng trong trường hợp tăng calci huyết do ung thư, chức năng thận thường suy giảm nên phải thận trọng. Phải ngừng điều trị nếu creatinin huyết thanh lớn hơn 2,5 mg/dl hoặc nếu có hạ calci huyết và có thể phải cho calci thay thế ngắn hạn khi hạ calci huyết.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Gali nitrat được truyền tĩnh mạch chậm. Pha loãng liều gali nitrat đã tính dùng cho một ngày, tốt nhất với 1 lít dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% và truyền trong thời gian 24 giờ.
Liều lượng:
Để điều trị tăng calci huyết do ung thư: Liều 100 đến 200 mg/m^2 diện tích cơ thể mỗi ngày, truyền trong 5 ngày. Nếu đạt được nồng độ tối ưu dưới 5 ngày, có thể ngừng điều trị. Có thể điều trị nhắc lại sau 2 đến 4 tuần, nếu cần thiết.
Nếu nồng độ calci huyết hạ quá mức cho phép thì cần ngừng điều trị với gali nitrat và tạm thời bổ sung calci.
Cần bổ sung nước đầy đủ trước và trong điều trị, phải duy trì lượng nước tiểu đào thải ít nhất là 2 lít mỗi ngày và phải theo dõi đều đặn chức năng thận.
Để điều trị tăng calci huyết nhẹ hoặc không có triệu chứng, các biện pháp bảo tồn (thí dụ chỉ bù nước hoặc bù nước phối hợp với thuốc lợi tiểu) tốt hơn liệu pháp gali nitrat thường được dùng, nhưng tránh bù nước quá nhiều, ảnh hưởng đến tình trạng tim mạch.
Sự an toàn và hiệu quả khi sử dụng gali nitrat ở trẻ dưới 18 tuổi chưa được đánh giá.

Tương tác thuốc
Nên tránh dùng đồng thời thuốc này với các thuốc độc cho thận khác như aminoglycosid.
Dùng đồng thời với các chế phẩm chứa calci hoặc vitamin D kể cả calcifediol và calcitriol có thể gây đối kháng tác dụng của gali nitrat.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trừ khi nhà sản xuất có chỉ dẫn khác. Dung dịch đã pha chế bảo quản ở nhiệt độ trong phòng có điều hòa trong 48 giờ hoặc để tủ lạnh trong 7 ngày cũng không mất hiệu lực.

Tương kỵ
Không nên pha lẫn gali nitrat với các thuốc khác.

Quá liều và xử trí
Xử trí quá liều: Ngừng thuốc, bù đủ nước, có thể dùng hoặc không dùng thuốc lợi tiểu trong 2 đến 3 ngày; theo dõi calci huyết thanh, chức năng thận và lưu lượng nước tiểu.

GANCICLOVIR

Tên chung quốc tế: Ganciclovir.

Mã ATC: J05AB06, S01AD09.

Loại thuốc: Thuốc chống virus.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nang: 250 mg, 500 mg.
Lọ bột pha tiêm: 500 mg ganciclovir natri.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Ganciclovir là một nucleosid tổng hợp tương tự guanin có cấu trúc giống acyclovir. Ganciclovir có tác dụng chống các loại virus ở người như *Herpes simplex* typ I (HSV-1), *Herpes simplex* typ II (HSV-2), *Cytomegalovirus* (CMV). Virus *Epstein-Barr*, virus *Varicella zoster* (VZV) và virus *Herpes simplex* 6 cũng nhạy cảm với thuốc.
Cơ chế tác dụng của ganciclovir chưa được giải thích đầy đủ, nhưng nhiều giả thiết cho rằng thuốc có tác dụng bằng cách gây nhiễu quá trình tổng hợp DNA. Vào cơ thể, ganciclovir được phosphoryl hóa chuyển thành dạng ganciclovir triphosphat, chất này có cấu trúc tương tự như cơ chất dGTP (deoxyguanosin-5'-triphosphat) của enzym phiên mã ngược nên đã cạnh tranh với dGTP để được gắn vào DNA của virus, bên cạnh đó nó còn được xem như một nucleotid giả, gây nhiễu và làm ngừng quá trình sao chép, tổng hợp của virus. Quá trình này xảy ra một cách chọn lọc trong các tế bào nhiễm virus.
Người ta cho rằng ganciclovir được phosphoryl hóa trong cơ thể bởi enzym thymidin kinase (có trong tế bào nhiễm HSV-1, HSV-2 và VZV) hoặc bởi deoxyguanosin kinase (trong tế bào nhiễm CMV và virus *Epstein-Barr*) thành dạng ganciclovir monophosphat. Sau đó sự phosphoryl hóa được tiếp tục nhờ các kinase của tế bào để chuyển tiếp thành dạng diphosphat và triphosphat hoạt động. Khác với acyclovir là chỉ được phosphoryl hóa rất ít bởi enzym của tế bào thường (tế bào vật chủ), ganciclovir dễ bị phosphoryl hóa hơn bởi các enzym tương tự có trong các tế bào lành (không nhiễm), đặc biệt trong các tế bào phân chia nhanh (như tế bào tủy xương). Khả năng bị phosphoryl hóa của ganciclovir trong tế bào lành xấp xỉ từ 10% đến ngang bằng so với quá trình xảy ra trong tế bào nhiễm virus. Bên cạnh đó, một số ý kiến giải thích rằng tác dụng trên CMV của ganciclovir cao hơn so với acyclovir là do sự dị hóa ganciclovir triphosphat chậm hơn bởi các phosphatase trong tế bào; và trong các tế bào nhiễm, ganciclovir được phosphoryl nhanh hơn acyclovir. Gancyclovir có tác dụng chọn lọc, được dùng trong điều trị các trường hợp viêm võng mạc do nhiễm trùng cơ hội virus cự bào (*Cytomegalovirus* - CMV) ở người bệnh nhiễm HIV/AIDS và các bệnh nhiễm CMV. Thuốc cũng được dùng trong phòng nhiễm CMV bị suy giảm miễn dịch.
Phổ tác dụng: Ganciclovir có phổ tác dụng giống acyclovir trên các virus *Herpes*, tốt nhất trên HSV-1 và HSV-2, CMV ở người, virus *Epstein-Barr*, virus *Varicella zoster* và virus *Herpes simplex* 6 cũng có nhạy cảm.
Kháng thuốc: Đã thấy thông báo các virus *Herpes simplex*, *Varicella zoster* và CMV kháng ganciclovir *in vitro*. Do tác dụng của thuốc phụ thuộc vào sự phosphoryl hóa trong tế bào, nên thuốc có thể bị kháng khi thiếu hoặc giảm lượng enzym (như thymidin kinase) hoặc giảm nhạy cảm của polymerase DNA của virus. Kháng thuốc đã thấy trên các chủng CMV phân lập từ bệnh nhân dùng liều khởi đầu cao và điều trị trong thời gian dài; cũng đã thấy kháng thuốc ở bệnh nhân AIDS bị viêm võng mạc do CMV. Kháng chéo với cidofovir là thường gặp.
Dược động học
Ganciclovir được hấp thu kém qua đường tiêu hóa sau khi uống và cũng rất hạn chế thuốc vào được tuần hoàn sau khi tiêm thuốc trong thể kính. Sinh khả dụng đường uống chỉ đạt khoảng 5% và tăng đến 6 - 9% khi uống trong bữa ăn.
Nghiên cứu trên số ít người lớn suy giảm miễn dịch nhiễm virus CMV có chức năng thận bình thường, sau khi tiêm truyền trong 1 giờ, liều 5 mg/kg mỗi 12 giờ, nồng độ đỉnh huyết tương trung bình đạt khoảng 9,5 - 11,6 microgam/ml và nồng độ đáy đạt khoảng 1,6 microgam/ml. Trên người nhiễm HIV, dùng liều uống 1 g, 8 giờ một lần, nồng độ đỉnh huyết tương ở trạng thái ổn định đạt khoảng 0,85 microgam/ml, và đạt 0,96 microgam/ml khi dùng cùng thức ăn. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc được phân bố vào khắp các mô và dịch cơ thể, kể cả dịch trong mắt và dịch não tủy. Nồng độ của ganciclovir trong dịch não tủy biến thiên trong khoảng 7 - 70% nồng độ trong huyết tương. Liên kết với protein từ 1 đến 2%. Thuốc gần như không bị chuyển hóa ở gan ngoài sự chuyển dạng ganciclovir triphosphat trong tế bào. Nồng độ thuốc trong huyết tương của người có chức năng thận bình thường thể hiện qua 2 pha, với nửa đời pha phân bố ban đầu trung bình khoảng 0,23 - 0,76 giờ; nửa đời pha thải trừ cuối cùng khoảng 2,5 - 3,6 giờ. Nửa đời thải trừ trung bình ở người chức năng thận bình thường từ 2,5 - 4,5 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch và khoảng 4 - 5,7 giờ sau khi uống. Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, nửa đời thải trừ có thể tăng đến 28,5 giờ. Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, phần lớn thải trừ ở dạng không đổi trong nước tiểu. Thẩm tách máu có thể giảm nồng độ ganciclovir huyết thanh tới khoảng 50%.

Chỉ định
Điều trị viêm võng mạc do CMV ở người bệnh suy giảm miễn dịch, bao gồm cả những bệnh nhân AIDS.
Một số trường hợp viêm phổi, viêm đại tràng và viêm thực quản do nhiễm CMV.
Phòng nhiễm bệnh ở những người bệnh ghép cơ quan có nguy cơ lây nhiễm CMV.
Phòng nhiễm CMV cho bệnh nhân nhiễm HIV.
Phòng tái phát bệnh do CMV. Do hiện nay chưa có thuốc kháng CMV, điều trị chủ yếu là duy trì và hỗ trợ cho những bệnh nhân sau đợt nhiễm tiên phát.
Điều trị nhiễm một số virus khác như virus *Epstein-Barr*, tuy nhiên còn hạn chế vì tương quan an toàn - hiệu quả chưa được khẳng định.
Điều trị nhiễm virus *Herpes* (HSV-1 và HSV-2), virus thủy đậu, zona.

Chống chỉ định
Quá mẫn với acyclovir hoặc ganciclovir.
Phụ nữ có thai và phụ nữ đang cho con bú.
Số lượng bạch cầu đa nhân trung tính dưới 500/mm^3, số lượng tiểu cầu dưới 25 000/mm^3.

Thận trọng
Thận trọng khi dùng đường tiêm, không được tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc tiêm cả liều ngay một lúc.
Thận trọng với người bệnh suy giảm chức năng thận. Điều chỉnh liều dùng cho người già và người bệnh thận theo độ thanh thải creatinin huyết thanh.
Do thuốc có ảnh hưởng độc với máu, nên cần theo dõi công thức máu thường xuyên, chú ý đặc biệt với công thức bạch cầu, bạch cầu trung tính, tiểu cầu; nên xét nghiệm 2 - 3 lần trong một tuần

trong khi điều trị bằng đường tiêm và ít nhất 1 lần/tuần khi điều trị duy trì.

Thận trọng với người bệnh có tiền sử bệnh huyết học, đặc biệt giảm bạch cầu, hoặc có tiền sử giảm bạch cầu khi dùng thuốc, người bệnh điều trị bằng các thuốc ức chế tủy xương, điều trị phóng xạ.

Thông báo cho bệnh nhân biết rằng ganciclovir không chữa khỏi hẳn bệnh viêm võng mạc do CMV. Do vậy, bệnh có thể tiếp tục hoặc tái phát, đặc biệt khi bị suy giảm miễn dịch liên tục. Nên kiểm tra mắt định kỳ, khoảng 6 tuần một lần.

Nghiên cứu *in vitro* và trên động vật thí nghiệm cho thấy ganciclovir có khả năng gây đột biến gen và ung thư. Thuốc có thể ảnh hưởng tới sự sinh tinh trùng và khả năng sinh sản. Bệnh nhân nam cần dùng các biện pháp tránh thai trong khi điều trị và ít nhất 90 ngày sau khi điều trị.

An toàn và hiệu quả trên trẻ em dưới 13 tuổi chưa được xác định, nên thận trọng và cân nhắc lợi ích - nguy cơ khi dùng thuốc cho trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Ganciclovir có thể gây quái thai hay độc cho phôi khi thử với liều dùng cho người. Kinh nghiệm về việc sử dụng ở người mang thai còn rất ít. Không dùng ganciclovir khi có thai, hoặc cân nhắc giữa lợi ích và rủi ro có thể xảy ra với bào thai nếu cần thiết phải sử dụng. Do khả năng tiềm ẩn gây đột biến của ganciclovir, phụ nữ ở tuổi sinh đẻ nên dùng biện pháp tránh thai khi điều trị bằng ganciclovir.

Thời kỳ cho con bú

Không biết ganciclovir có thải trừ qua sữa mẹ không. Tuy vậy, do có nhiều thuốc bài tiết vào sữa và do ganciclovir gây quái thai và ung thư trên động vật thực nghiệm, nên có thể xảy ra các phản ứng nghiêm trọng ở trẻ đang bú khi người mẹ dùng ganciclovir. Cần chỉ dẫn người mẹ ngừng cho con bú nếu họ đang dùng ganciclovir. Không được cho con bú trong vòng 72 giờ sau liều cuối cùng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng bất lợi thường gặp nhất của ganciclovir là trên huyết học như giảm bạch cầu hạt, thiếu máu (20 - 25%), giảm tiểu cầu (6%), giảm bạch cầu trung tính (5% khi uống, 14% khi tiêm). Giảm bạch cầu trung tính có thể xuất hiện ở tuần đầu hoặc tuần thứ 2 sau khi điều trị bằng ganciclovir. Người bệnh AIDS có nguy cơ giảm bạch cầu trung tính nhiều hơn so với người bệnh bị suy giảm miễn dịch khác. Người bệnh suy giảm miễn dịch do thuốc có nhiều nguy cơ bị giảm tiểu cầu hơn người bệnh AIDS.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Sốt.

Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Da: Ngoại ban.

Gan: Tăng transaminase.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Run rẩy, chán ăn, chóng mặt, đau đầu.

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin.

Tuần hoàn: Loạn nhịp, tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp.

Thần kinh: Suy nghĩ không bình thường, nằm mơ, mất điều vận, hôn mê, lú lẫn, mất ngủ, run, dễ kích động.

Tiêu hóa: Táo bón, ỉa chảy, chảy máu, đau bụng, buồn nôn.

Da: Rụng tóc, ngứa, mày đay.

Hô hấp: Khó thở.

Mắt: Bong tách võng mạc ở người bệnh bị viêm võng mạc do nhiễm CMV điều trị bằng ganciclovir. Tỷ lệ gặp có thể cao hơn ở những bệnh nhân AIDS.

Phần khác: Đau và viêm tĩnh mạch ở vùng tiêm, urê và creatinin huyết cao, giảm glucose huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các phản ứng bất lợi ở máu có thể hồi phục ở một số bệnh nhân khi ngừng điều trị hoặc giảm liều. Do vậy, cần kiểm tra công thức máu thường xuyên trong khi dùng thuốc, ngừng thuốc hoặc giảm liều nếu thấy có dấu hiệu bị ảnh hưởng. Công thức máu có thể trở lại bình thường sau 3 - 7 ngày.

Có thể dùng các tác nhân kích thích tạo máu cùng với ganciclovir để hạn chế độc tính với máu.

Kiểm tra mắt định kỳ trong khi dùng thuốc.

Điều trị triệu chứng với các phản ứng bất lợi và hỗ trợ.

Thẩm tách máu và truyền dịch có thể giảm nồng độ thuốc trong máu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Ganciclovir có thể được dùng đường uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch chậm.

Nên uống thuốc vào bữa ăn hoặc sau khi ăn do thuốc được hấp thu tốt hơn khi có thức ăn. Chỉ nên dùng dạng thuốc uống trong trường hợp phòng nhiễm CMV cho các bệnh nhân nhiễm HIV và cấy ghép tạng hoặc điều trị duy trì cho trường hợp viêm võng mạc do CMV đã ổn định sau khi điều trị bằng đường tiêm.

Tiêm truyền tĩnh mạch chậm (dạng ganciclovir natri) với tốc độ hằng định trong ít nhất 1 giờ, dùng dung dịch có nồng độ không quá 10 mg/ml. Không được tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch hoặc tiêm truyền nhanh vì có thể tạo nồng độ thuốc trong huyết tương cao tới mức gây độc cho người bệnh. Người bệnh cần được cung cấp nước đầy đủ để hạn chế tăng độc tính.

Không nên tiêm bắp hoặc tiêm dưới da vì sẽ bị kích ứng nặng do dung dịch thuốc có trị số pH cao (khoảng 11) và hạn chế được viêm tĩnh mạch huyết khối.

Ganciclovir cũng được dùng dạng cấy (implant) trong thể kính để điều trị viêm võng mạc do CMV, tuy nhiên, an toàn và hiệu quả chưa được xác định.

Pha dung dịch tiêm truyền

Hòa tan lọ thuốc tiêm bột ganciclovir trong nước cất pha tiêm (nồng độ khoảng 50 mg/ml). Pha loãng tiếp bằng dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9%, dextrose 5%, hoặc dung dịch tiêm truyền Ringer hoặc Ringer lactat để có dung dịch chứa không quá 10 mg/ml. Không được dùng nước pha tiêm có chất bảo quản paraben vì có thể gây tủa. Dung dịch tiêm truyền phải dùng trong vòng 24 giờ để giảm nguy cơ nhiễm khuẩn.

Liều dùng:

Liều dùng của thuốc qui định theo dạng ganciclovir base. Với các trường hợp điều trị, thường khởi đầu bằng đợt liều tiêm (tấn công), sau đó điều trị duy trì.

Điều trị bệnh viêm võng mạc do CMV ở người có chức năng thận bình thường.

Điều trị khởi đầu: 5 mg/kg/lần, 12 giờ một lần. Tiêm truyền tĩnh mạch chậm trong 1 giờ, với tốc độ không đổi. Đợt điều trị khoảng 14 - 21 ngày, sau đó dùng liều duy trì.

Không dùng đường uống khi điều trị khởi đầu.

Điều trị duy trì:

Tiêm truyền tĩnh mạch: 5 mg/kg/lần/ngày, dùng liên tục 7 ngày/tuần; Hoặc tiêm liều 6 mg/kg/lần/ngày, dùng 5 ngày/tuần.

Uống: 1 000 mg/lần, 3 lần/ngày, uống vào bữa ăn; Hoặc 500 mg/lần, 6 lần/ngày, cách nhau 3 giờ/lần vào ban ngày, uống cùng với thức ăn.

Trường hợp đang điều trị duy trì mà viêm võng mạc do CMV tiến triển hoặc tái phát thì cần bắt đầu lại với một đợt như liều khởi đầu bằng tiêm truyền tĩnh mạch.

Phòng bệnh nhiễm CMV cho người bệnh bị nhiễm HIV giai đoạn cuối, chức năng thận bình thường; phòng cho người nhiễm HIV/ AIDS khi có $TCD_{H}^{(+)} < 50/mm^3$

Uống: 1 000 mg/ lần, 3 lần/ngày.

Phòng bệnh nhiễm CMV cho người bệnh ghép cơ quan, có chức năng thận bình thường: Liều khởi đầu và duy trì giống như điều trị viêm võng mạc do CMV, nhưng đợt điều trị khởi đầu trong khoảng 7 - 14 ngày. Thời gian dùng liều duy trì phụ thuộc vào triệu chứng lâm sàng và mức độ suy giảm miễn dịch (như phòng cho người bệnh ghép cơ quan có huyết thanh dương tính với CMV, thời gian điều trị cần ít nhất 1 tháng).

Người bệnh suy thận: Cần điều chỉnh liều theo độ thanh thải creatinin.

Tiêm truyền tĩnh mạch:

Độ thanh thải creatinin (ml/ phút)	Liều dùng (khởi đầu)	Khoảng cách liều (khởi đầu)	Liều dùng (duy trì)	Khoảng cách liều (duy trì)
> 70	Không cần điều chỉnh		Không cần điều chỉnh	
50 - 69	2,5 mg/kg	12 giờ	2,5 mg/kg	24 giờ
25 - 49	2,5 mg/kg	24 giờ	1,25 mg/kg	24 giờ
10 - 24	1,25 mg/kg	24 giờ	0,625 mg/kg	24 giờ
< 10	1,25 mg/kg	3 lần/tuần, sau khi thẩm tách máu	0,625 mg/kg	3 lần/ tuần, sau khi thẩm tách máu

Uống: Theo độ thanh thải creatinin như sau:

50 - 69 ml/phút: 1 500 mg/lần/ngày hoặc 500 mg/lần, 3 lần/ngày;

25 - 49 ml/phút: 1 000 mg/lần/ngày hoặc 500 mg/lần, 2 lần/ngày;

10 - 24 ml/phút: 500 mg/lần/ngày;

< 10 ml/phút: 500 mg/lần, 3 lần/tuần sau khi thẩm tách máu.

Thẩm tách phúc mạc: Liều như liều dùng với độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút.

Lọc máu động mạch - tĩnh mạch hoặc tĩnh mạch - tĩnh mạch liên tục: Dùng với liều 2,5 mg/kg/lần, 24 giờ/lần.

Tương tác thuốc

Zidovudin: Nghiên cứu *in vitro* cho thấy ganciclovir đối kháng tác dụng của zidovudin với HIV. Hơn nữa, cả 2 thuốc này đều gây tăng nguy cơ độc với máu, nên không dùng đồng thời 2 thuốc này trong điều trị.

Didanosin: Nghiên cứu *in vitro* cho thấy ganciclovir đối kháng tác dụng của didanosin với HIV, chưa rõ ảnh hưởng trên lâm sàng. Dùng didanosin 2 giờ trước hoặc dùng đồng thời với ganciclovir cho thấy tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của didanosin và giảm AUC của ganciclovir. Nếu cần thiết phải kết hợp để điều trị, cần thận trọng và theo dõi độc tính của didanosin.

Foscanet: *In vitro* cho thấy foscanet có tác dụng hiệp đồng với ganciclovir trên CMV và virus HSV-2. Dùng đồng thời 2 thuốc này có thể làm ngừng tiến triển và giảm được triệu chứng bệnh đáng kể so với khi điều trị riêng, mặc dù tỷ lệ gây thiếu máu có thể cao hơn nhưng chưa tới mức cần phải ngừng điều trị. Cần có thêm những nghiên cứu điều trị phối hợp 2 thuốc này để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của phác đồ khi dùng dài ngày.

Probenecid làm tăng AUC của ganciclovir khi dùng đồng thời, có thể do probenecid làm giảm thải trừ ganciclovir qua thận. Do vậy cần theo dõi độc tính của ganciclovir nếu phải dùng đồng thời 2 thuốc này.

Các chất ảnh hưởng tới miễn dịch: Nên giảm liều các thuốc ảnh hưởng tới hệ miễn dịch như azathioprin, cyclosporin, các corticosteroid khi dùng đồng thời ganciclovir để tránh làm suy giảm tủy xương và ảnh hưởng tới hệ miễn dịch.

Các thuốc gây độc với thận: Dùng đồng thời các thuốc này như cyclosporin, amphotericin B với ganciclovir cho những bệnh nhân cấy ghép tạng làm tăng độc tính với thận, nên cần theo dõi độc tính trên thận.

Với một số thuốc khác: Ganciclovir có thể hiệp đồng tăng độc tính của các thuốc ức chế sao chép hoặc phân chia tế bào như dapson, pentamidin, flucytosin, vincristin, vinblastin, adriamycin, amphotericin B, cotrimoxazol, nên khuyến cáo không dùng đồng thời với các thuốc này.

Dùng đồng thời imipenem/cilastatin với ganciclovir có thể bị co giật.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Giảm bạch cầu trung tính, nôn, tăng tiết nước bọt, phân có máu, giảm tế bào máu, teo tinh hoàn.

Xử trí: Chủ yếu là điều trị hỗ trợ, truyền dịch; thẩm tách máu (có thể loại khoảng 50% số thuốc); Cân nhắc sử dụng yếu tố tăng trưởng tạo máu nếu cần.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Cymevene.

GATIFLOXACIN

Gatifloxacin thuộc Danh mục nguyên liệu và thuốc thành phẩm cấm nhập khẩu để làm thuốc dùng cho người của Bộ Y tế (xem Thông tin quy chế). Các thông tin về gatifloxacin dưới đây có tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Gatifloxacin.

Mã ATC: J01MA16; S01AX21.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 200 mg, 400 mg.

Thuốc tiêm: 200 mg/20 ml, 400 mg/40 ml, 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml.

Thuốc nhỏ mắt: 0,3% (5 ml), 0,5% (2,5 ml), có chứa benzalkonium.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Gatifloxacin là một kháng sinh tổng hợp nhóm fluoroquinolon. Cũng như các fluoroquinolon khác, gatifloxacin có tác dụng diệt khuẩn do ức chế enzym topoisomerase II (DNA-gyrase) và/hoặc topoisomerase IV là những enzym thiết yếu của vi khuẩn duy trì cấu trúc siêu xoắn của DNA gyrase cần cho quá trình sao chép, phiên mã, tu sửa và phân chia DNA của nhiễm sắc thể trong thời gian phân chia tế bào. Nhóm thế 8-methoxy ở nhân 1,8-napthyridin trong cấu trúc của gatifloxacin có tác dụng làm tăng hoạt tính kháng sinh và làm giảm sự chọn lọc các đột biến kháng thuốc trên vi khuẩn Gram dương.

Gatifloxacin là kháng sinh phổ rộng, có tác dụng trên nhiều chủng vi khuẩn Gram âm và Gram dương.

Tác dụng kháng khuẩn của gatifloxacin giống với ciprofloxacin, tuy nhiên các nghiên cứu cũng cho thấy gatifloxacin có tác dụng mạnh hơn ciprofloxacin đối với các vi khuẩn Gram dương, kể cả *pneumococci.*

In vitro, gatifloxacin có tác dụng trên *Streptococcus pneumoniae* (bao gồm cả kháng penicilin) và trên vi khuẩn kỵ khí (như *Clostridium* và *Bacteroides*) tốt hơn so với ciprofloxacin hoặc levofloxacin, trong khi đó gatifloxacin vẫn có hiệu lực tương đương với các thuốc này trên vi khuẩn Gram âm và vi khuẩn gây viêm phổi không điển hình *(Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella* spp.).

Cả *in vitro* và trên lâm sàng, gatifloxacin có tác dụng trên phần lớn *Staphylococcus aureus* (nhạy cảm với penicilin), *Streptococcus pneumoniae* (nhạy cảm với methicilin), *Escherichia coli, Haemophilus influenzae, H. parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Proteus mirabilis, Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae.*

Gatifloxacin cũng đã được chứng minh có tác dụng *in vitro* trên *Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus pyogenes, Acinetobacter iwoffii, Citrobacter koseri, C. freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Klebsiella oxytoca, Morganella morganii, Proteus vulgaris* và *Peptostreptococcus* spp. Tuy nhiên hiệu quả và độ an toàn khi sử dụng gatifloxacin trên lâm sàng khi nhiễm các vi khuẩn này chưa được chứng minh bởi các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát đầy đủ.

Cơ chế tác dụng của fluoroquinolon trong đó có gatifloxacin khác với cơ chế tác dụng của penicilin, cephalosporin, aminoglycosid, macrolid và tetracyclin nên gatifloxacin vẫn có thể tác dụng đối với các vi khuẩn đã kháng với các kháng sinh này. Không có kháng chéo giữa gatifloxacin với các kháng sinh đó.

Dược động học

Gatifloxacin hấp thu qua mắt rất ít, không định lượng được (< 5 nanogam/ml).

Gatifloxacin được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa và không phụ thuộc vào bữa ăn, sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc khi dùng đường uống khoảng 96%. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt được sau khi uống từ 1 đến 2 giờ. Dược động học của cùng một liều gatifloxacin một giờ sau khi dùng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch tương tự nhau, do đó hai đường dùng này có thể sử dụng thay thế cho nhau. Gatifloxacin được phân bố rộng rãi vào các mô và dịch (chủ yếu ở hệ hô hấp và tiết niệu) trong cơ thể, thể tích phân bố của thuốc trong cơ thể từ 1,5 - 2 lít/kg. Tỷ lệ gắn protein của thuốc xấp xỉ 20%. Gatifloxacin được thải trừ gần như hoàn toàn qua nước tiểu ở dạng không chuyển hóa, chỉ dưới 1% của liều dùng thải trừ qua thận ở dạng chuyển hóa. Ngoài ra, một tỷ lệ nhỏ (5%) thải trừ dưới dạng không đổi qua phân. *In vitro*, gatifloxacin không ức chế các isoenzym CYP 3A4, 2D6, 2C9, 2C19, 1A2 của hệ cytochrom P_{450} và cũng không gây cảm ứng enzym, do đó gatifloxacin không làm thay đổi dược động học của các thuốc chuyển hóa qua hệ enzym này (thí dụ: Midazolam, cyclosporin, warfarin, theophylin) cũng như không làm thay đổi chuyển hóa của chính bản thân thuốc. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 7 - 14 giờ, do đó thuốc chỉ cần sử dụng 1 lần trong ngày. Thuốc phân bố vào sữa ở động vật.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm: Viêm phế quản mãn (đợt cấp), viêm phổi mắc phải ở cộng đồng (bao gồm cả *S. pneumoniae* kháng nhiều thuốc); lậu; nhiễm khuẩn da và mô mềm không biến chứng; viêm thận bể thận; viêm xoang cấp; nhiễm khuẩn đường tiết niệu, lao (hàng hai).

Viêm màng tiếp hợp nhiễm khuẩn.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với gatifloxacin và các quinolon khác, hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Đái tháo đường; rối loạn glucose huyết (uống hoặc tiêm tĩnh mạch).

Thận trọng

Khoảng QT kéo dài trên điện tâm đồ: Gatifloxacin có thể gây kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ ở một số người bệnh, do đó cần tránh sử dụng cho các người bệnh sẵn có khoảng QT kéo dài, hạ kali huyết, hoặc đang sử dụng các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidin, procainamid…) hoặc nhóm III (amiodaron, sotalol…); thận trọng khi sử dụng gatifloxacin cho người bệnh đang trong các tình trạng tiền loạn nhịp tim như nhịp tim chậm và thiếu máu cục bộ cơ tim cấp.

Ảnh hưởng trên hệ cơ xương: Gatifloxacin, cũng như phần lớn các quinolon khác, có thể gây thoái hóa sụn ở khớp chịu trọng lực trên nhiều loài động vật non, do đó không nên sử dụng gatifloxacin cho trẻ em dưới 18 tuổi. Đứt gân gót chân hoặc các gân khác có thể xảy ra trong hoặc sau khi sử dụng các quinolon, tuy nhiên chưa thấy có báo cáo về tác dụng bất lợi này của gatifloxacin.

Viêm đại tràng màng giả do *Clostridium difficile*: Phản ứng bất lợi này đã được thông báo với nhiều loại kháng sinh trong đó có gatifloxacin và có thể xảy ra ở tất cả các mức độ từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Cần lưu ý chẩn đoán chính xác các trường hợp ỉa chảy xảy ra trong thời gian người bệnh đang sử dụng kháng sinh để có biện pháp xử trí thích hợp.

Tác dụng trên thần kinh trung ương: Đã có các thông báo về phản ứng bất lợi như rối loạn tâm thần, tăng áp lực nội sọ, kích thích TKTW dẫn đến co giật, run rẩy, bồn chồn, đau đầu, mất ngủ, trầm cảm, lú lẫn, ảo giác, ác mộng khi sử dụng các kháng sinh nhóm quinolon, thậm chí ngay khi sử dụng liều đầu tiên. Nếu xảy ra những phản ứng bất lợi này trong khi sử dụng gatifloxacin, cần dừng thuốc và có các biện pháp xử trí triệu chứng thích hợp. Cần thận trọng khi sử dụng cho người bệnh có các bệnh lý TKTW (như động kinh, xơ cứng mạch não…) hoặc có các nguy cơ khác gây co giật.

Phản ứng trên da: Nhiễm độc do ánh sáng đã được thông báo khi sử dụng với nhiều kháng sinh nhóm quinolon nhưng riêng với gatifloxacin, cho đến nay, vẫn chưa có thông báo nào về phản ứng bất lợi này. Gatifloxacin có thể gây phản ứng mẫn cảm với ánh sáng nhưng nguy cơ thấp hơn nhiều so với ciprofloxacin hay lomefloxacin.

Tác dụng trên chuyển hóa: Gatifloxacin có thể gây rối loạn chuyển hóa glucose, bao gồm tăng và hạ glucose huyết, thường xảy ra ở người bệnh đái tháo đường; tuy nhiên hạ glucose huyết và đặc biệt là tăng glucose huyết đã xảy ra ở người bệnh không đái tháo đường. Nguy hiểm đe dọa tính mạng như hạ glucose huyết hôn mê, co giật đã xảy ra (rất hiếm). Mặc dù hầu hết các trường hợp rối loạn glucose huyết có thể ổn trở lại nhưng những ảnh hưởng nguy hại đã được báo cáo, vì vậy gatifloxacin không nên cho dùng ở người bệnh đái tháo đường.

Rối loạn glucose huyết còn gặp ở những người bệnh cao tuổi (65 tuổi hoặc hơn), người suy thận, người đang được sử dụng các thuốc để thay đổi đường huyết (uống hạ đường huyết hoặc insulin). Do đó cần giám sát đường huyết trên các người bệnh này. Nếu xảy ra hạ đường huyết, cần ngừng gatifloxacin và tiến hành các biện pháp xử trí thích hợp.

Phản ứng quá mẫn: Phản ứng mẫn cảm với nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau, thậm chí sốc phản vệ đã được thông báo khi sử dụng các quinolon, bao gồm cả gatifloxacin. Cần ngừng thuốc ngay khi có các dấu hiệu đầu tiên của phản ứng qúa mẫn và áp dụng các biện pháp xử trí thích hợp.

Đối với dạng thuốc nhỏ mắt: Chỉ dùng nhỏ mắt; không được tiêm dung dịch nhỏ mắt vào dưới kết mạc hoặc trực tiếp vào tiền phòng mắt. Kính áp tròng không nên dùng trong khi điều trị nhiễm khuẩn mắt.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật, gatifloxacin gây ngộ độc cho thai. Gatifloxacin chỉ sử dụng cho phụ nữ có thai khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ trên thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Do chưa biết thuốc có phân bố vào sữa mẹ khi dùng trên người hay không, cần thận trọng khi sử dụng gatifloxacin cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hoá: Buồn nôn, ỉa chảy, rối loạn vị giác.

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt.

Viêm âm đạo, kích ứng nơi tiêm.

Mắt: Chứng sưng viêm mi mắt, xuất huyết kết mạc, rát kết mạc, khô mắt, phù, rát, viêm giác mạc, giảm thị lực, kích ứng kết mạc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Tăng huyết áp, nhịp nhanh.

Tiêu hóa: Đau bụng, chán ăn, táo bón, khó tiêu, đầy hơi, viêm dạ dày, loét miệng.

Chuyển hóa: Tăng đường huyết.

Cơ xương khớp: Đau khớp, chuột rút.

Thần kinh: Căng thẳng, kích động, lo lắng, mất ngủ, hoa mắt, giấc mơ bất thường.

Phản ứng dị ứng, sốt, đau lưng, đau ngực, phù mặt, suy nhược, ớn lạnh.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Viêm khớp, co thắt phế quản, viêm đại tràng màng giả, trầm cảm, khó nuốt, đau tai, phù miệng, nhịp chậm, rối loạn tâm thần, rối loạn vị giác, đau cơ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần ngừng gatifloxacin trong các trường hợp: Bắt đầu có các biểu hiện ban da hoặc bất kỳ dấu hiệu nào của phản ứng quá mẫn, có phản ứng bất lợi trên TKTW, viêm đau hoặc đứt gân. Cần giám sát người bệnh để phát hiện viêm đại tràng màng giả và có các biện pháp xử trí thích hợp khi xuất hiện ỉa chảy trong khi đang dùng gatifloxacin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Ghi chú: Đối với gatifloxacin dạng viên và dạng tiêm, nhà sản xuất đã tự nguyện rút khỏi thị trường toàn cầu (Bristol - Myers Squibb). Ấn Độ đã cấm dùng dạng viên và thuốc tiêm từ ngày 25/3/2011. Dược thư Anh (BNF 63) đã bỏ chuyên luận này. Drug information handbook 2012 chỉ định trong điều trị viêm màng tiếp hợp nhiễm khuẩn.

Tiêm truyền tĩnh mạch dưới dạng dung dịch 2 mg/ml trong 60 phút.

Thuốc dùng tại chỗ: Chỉ dùng nhỏ vào mắt bị viêm; tránh để tiếp xúc với vùng khác của mắt, ngón tay và các bề mặt khác.

Liều lượng:

Uống, tiêm truyền tĩnh mạch: Liều 400 mg, ngày 1 lần. Thời gian điều trị tùy theo bệnh.

Tuy nhiên đa số các nước hiện nay đã ngừng điều trị bằng uống hoặc tiêm do an toàn.

Viêm màng tiếp hợp nhiễm khuẩn ở trẻ em ≥ 1 tuổi và người lớn:

Dung dịch nhỏ mắt 0,3%.

Ngày 1 và 2: Nhỏ 1 giọt vào mắt bị nhiễm khuẩn, cách 2 giờ/lần khi thức (tối đa: 8 lần/ngày).

Ngày 3 đến ngày thứ 7: Nhỏ 1 giọt vào mắt bị bệnh, cho tới 4 lần/ngày khi thức.

Dung dịch nhỏ mắt 0,5%.

Ngày đầu: Nhỏ 1 giọt vào mắt bị viêm, cách 2 giờ một lần khi thức (tối đa 8 lần).

Ngày thứ 2 đến ngày thứ 7: Nhỏ một giọt vào mắt bị viêm, 2 - 4 lần/ngày khi thức.

Tương tác thuốc

Thuốc kháng acid (antacid): Gatifloxacin bị giảm hấp thu khi sử dụng đồng thời với các antacid có chứa nhôm hoặc magnesi, do đó cần dùng gatifloxacin ít nhất 4 giờ trước khi dùng các antacid này. Các antacid có chứa calci và sữa không gây ra tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng với gatifloxacin.

Sắt, các chế phẩm multivitamin và khoáng chất, sucralfat, didanosin (dạng viên có đệm để nhai được, hoặc hòa tan hoặc dạng bột trộn với antacid dành cho trẻ em): Có tương tác dược động học làm giảm hấp thu gatifloxacin.

Warfarin: Mặc dù hiện nay chưa có báo cáo về tương tác xảy ra giữa warfarin và gatifloxacin, nhưng do một số quinolon có khả năng làm tăng tác dụng của warfarin và dẫn xuất, cần giám sát chặt chẽ thời gian prothrombin và các xét nghiệm đông máu thích hợp khác khi sử dụng các thuốc này đồng thời với các kháng sinh nhóm quinolon.

Probenecid: Tương tác dược động học làm kéo dài nửa đời thải trừ của gatifloxacin.

Digoxin: Tương tác dược động học làm tăng nồng độ và độc tính của digoxin. Cần giám sát biểu hiện ngộ độc digoxin, khi xảy ra các biểu hiện này, phải định lượng nồng độ digoxin trong huyết tương và hiệu chỉnh liều digoxin cho thích hợp.

NSAID: Có khả năng xảy ra tương tác dược lực học, làm tăng nguy cơ kích thích TKTW, co giật.

Các thuốc có khả năng kéo dài khoảng QT: Có khả năng xảy ra tương tác dược lực học, cộng tác dụng kéo dài khoảng QT.

Cimetidin, glyburid, midazolam, theophylin, các thuốc chuyển hóa qua microsom gan: Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng.

Gatifloxacin dùng với các thuốc làm thay đổi nồng độ glucose máu sẽ làm tăng nguy cơ rối loạn glucose huyết.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản: Ở nhiệt độ 15 - 25 ^{o}C; không để đông lạnh.

Độ ổn định: Dung dịch sau khi pha loãng trong dịch tương hợp ổn định trong vòng 14 ngày nếu bảo quản ở nhiệt độ 20 - 26 ^{o}C hoặc ở nhiệt độ 2 - 8 ^{o}C. Dung dịch pha loãng này (trừ pha trong natri bicarbonat 5%) có thể ổn định tới 6 tháng nếu bảo quản ở nhiệt độ -25 đến -10 ^{o}C, sau khi đưa ra khỏi tủ lạnh sâu, tiếp tục ổn định trong vòng 14 ngày nếu bảo quản ở nhiệt độ 20 - 26 ^{o}C hoặc ở nhiệt độ 2 - 8 ^{o}C. Các bình thuốc chỉ dùng một lần, phần còn thừa phải loại bỏ.

Tương kỵ

Vì có rất ít các thông tin về tương kỵ của gatifloxacin, nên không thêm bất kỳ một thuốc nào khác vào dịch truyền gatifloxacin hoặc vào cùng một đường truyền.

Quá liều và xử trí

Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu, xử trí quá liều bằng điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ, bao gồm: Gây nôn và rửa dạ dày để làm giảm hấp thu thuốc, bù đủ dịch cho người bệnh, theo dõi điện tâm đồ ít nhất trong vòng 24 giờ để giám sát các dấu hiệu kéo dài khoảng QT hoặc các biểu hiện loạn nhịp. Thẩm tách máu (giảm được 14% thuốc trong vòng 4 giờ) hoặc thẩm phân phúc mạc liên tục (giảm được 11% thuốc sau 8 ngày) ít có ý nghĩa trong việc loại trừ thuốc khỏi cơ thể.

Thông tin quy chế

Gatifloxacin thuộc Danh mục nguyên liệu và thuốc thành phẩm

cấm nhập khẩu để làm thuốc dùng cho người (theo Thông tư số 47/2010/TT-BYT ngày 29/12/2010 về việc Hướng dẫn hoạt động xuất khẩu, nhập khẩu thuốc và bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc).

Tên thương mại
Eftigati; Zytimar.

GEMCITABIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Gemcitabine hydrochloride.

Mã ATC: L01BC05

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, nhóm chống chuyển hóa, nucleosid pyrimidin tổng hợp.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc bột: 200 mg; 1 g; 1,5 g; 2 g dùng để pha dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Gemcitabin là chất chống chuyển hóa pyrimidin, có tác dụng ức chế tổng hợp DNA do ức chế DNA polymerase và ribonucleotid reductase đặc hiệu cho pha S của chu kỳ phân bào. Trong tế bào, gemcitabin bị phosphoryl hóa bởi deoxycytidin kinase thành gemcitabin monophosphat; chất này lại bị phosphoryl hóa thành các dẫn chất có hoạt tính là gemcitabin diphosphat và gemcitabin triphosphat. Gemcitabin diphosphat ức chế ribonucleotid reductase nên ức chế tổng hợp DNA còn gemcitabin triphosphat gắn vào DNA và ức chế DNA polymerase.
Dược động học
Sau khi được truyền tĩnh mạch, gemcitabin nhanh chóng rời khỏi máu và được chuyển hóa bởi cytidin deaminase ở gan, thận, máu và các mô khác. Thời gian đạt đỉnh huyết tương là 30 phút sau khi truyền xong. Phân bố: Nếu truyền dưới 70 phút: 50 lít/m^2; truyền lâu: 370 lít/m^2. Thuốc ít gắn vào protein huyết tương. Gemcitabin được chuyển hóa trong tế bào bởi các nucleosid kinase thành các diphosphat và triphosphat nucleosid có hoạt tính. Phụ nữ có độ thanh thải thuốc thấp hơn 25% so với nam giới. Nửa đời thải trừ của gemcitabin nếu thời gian truyền ≤ 1 giờ: 42 - 94 phút; nếu thời gian truyền 3 - 4 giờ: 4 - 10,5 giờ. Nửa đời thải trừ khỏi tế bào của gemcitabin triphosphat là 0,7 - 12 giờ. Thuốc được đào thải chủ yếu qua nước tiểu (92 - 98%, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa uracil không có hoạt tính) và qua phân (< 1%).

Chỉ định
Kết hợp với carboplatin để điều trị ung thư biểu mô buồng trứng tiến triển ở bệnh nhân bị tái phát ít nhất 6 tháng sau trị liệu bằng thuốc có platin.
Kết hợp với paclitaxel trong điều trị khởi đầu ung thư vú di căn sau thất bại điều trị bằng các phác đồ kết hợp có anthracyclin, trừ khi có chống chỉ định.
Điều trị ung thư biểu mô tuyến tụy giai đoạn cuối hoặc ung thư biểu mô tuyến tụy tại chỗ tiến triển (ung thư không thể phẫu thuật được giai đoạn II hoặc III), hoặc ung thư biểu mô tuyến tụy di căn (giai đoạn IV). Thuốc cũng được dùng cho điều trị bước 1 hoặc bước 2 cho bệnh nhân đã được điều trị bằng fluorouracil trước đó.
Kết hợp với cisplatin trong điều trị khởi đầu ung thư phổi không phải tế bào nhỏ không phẫu thuật được, tiến triển tại chỗ (giai đoạn IIIA hoặc IIIB) hoặc có di căn (giai đoạn IV).
Ung thư bàng quang.

Chống chỉ định
Dị ứng với gemcitabin hydroclorid.

Thận trọng
Ở người cao tuổi, độ thanh thải thuốc giảm và nửa đời của thuốc kéo dài hơn nên có thể phải giảm liều.
Phụ nữ có độ thanh thải thuốc thấp hơn và có nửa đời thuốc lâu hơn nên phải theo dõi để giảm liều nếu cần thiết.
Người bị suy gan, người có tiền sử viêm gan, người bị di căn ở gan, người bị xơ gan, nghiện rượu vì thuốc có thể làm cho bệnh cũ nặng lên.
Người bị suy thận.
Phải theo dõi công thức máu toàn phần, số lượng tiểu cầu trước mỗi lần dùng.
Xác định chức năng gan và chức năng thận trước mỗi lần dùng thuốc, định kỳ và sau khi ngừng thuốc.
Theo dõi điện giải bao gồm cả kali, magnesi, calci khi kết hợp với trị liệu bằng cisplatin.
Thuốc có thể gây buồn ngủ. Bệnh nhân đang dùng gemcitabin không nên lái xe và vận hành máy.

Thời kỳ mang thai
Thuốc độc với thai, có thể gây quái thai, làm thai chết (trên thực nghiệm). Nếu dùng cho bệnh nhân mang thai hoặc có thai trong thời gian trị liệu thì phải thông báo cho bệnh nhân biết nguy cơ đối với thai.

Thời kỳ cho con bú
Không rõ thuốc có qua sữa không, cần cân nhắc lợi hại của thuốc và nguy cơ với trẻ đang bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Rất thường gặp, ADR > 10/100
Tim mạch: Phù ngoại vi (20%), phù (13%).
TKTW: Đau (10 - 48%), sốt (30 - 41%), ngủ gà (5 - 11%).
Da: Nổi mẩn (24 - 30%), rụng tóc (15 - 18%), ngứa (13%).
Tiêu hóa: Buồn nôn/nôn (64 - 71%), táo bón (10 - 31%), ỉa chảy (19 - 30%), viêm miệng (10 - 14%).
Huyết học: Thiếu máu (65 - 73%; độ 4: 1 - 3%), giảm bạch cầu (62 - 71%), giảm bạch cầu trung tính (61 - 63%; độ 4: 6 - 7%), giảm tiểu cầu (24 - 47%), xuất huyết (4 - 17%). Ức chế tủy là nguyên nhân làm hạn chế liều.
Gan: Tăng transaminase (67 - 78%), tăng phosphatase kiềm (55 - 77%), tăng bilirubin (13 - 26%).
Thận: Protein niệu (10 - 45%), đái ra máu (13 - 35%), tăng nitơ urê huyết (8 - 16%).
Hô hấp: Khó thở (6 - 23%).
Khác: Hội chứng giống cúm (19%), nhiễm khuẩn (8 - 16%).
Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100
Tại chỗ: Kích ứng tại chỗ tiêm (4%).
Thần kinh - cơ - xương: Loạn cảm (2 - 10%).
Thận: Tăng creatinin (2 - 8%).
Hô hấp: Co thắt phế quản (< 2%).
Ít gặp, ADR <1/100
Hội chứng suy hô hấp cấp ở người trưởng thành, phản vệ, chán ăn, loạn nhịp tim, nổi phỏng ở da, viêm mô, tai biến mạch não, suy tim sung huyết, run cơ, ho, viêm bong, đổ mồ hôi, hoại tử, tăng GGT, nhức đầu, hội chứng tăng urê huyết tán, phản ứng độc ở gan, tăng huyết áp, mất ngủ, viêm phổi kẽ, suy gan, mệt mỏi, nhồi máu cơ tim, viêm mạch ngoại vi, điểm xuất huyết dưới da, phù phổi, hội chứng viêm sau chiếu xạ, suy thận, suy hô hấp, viêm mũi, nhiễm khuẩn huyết, loạn nhịp trên thất, mệt nhọc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Phần lớn các tác dụng phụ hay gặp của gemcitabin là có thể phục hồi và không đòi hỏi phải ngừng hẳn trị liệu dù có thể phải giảm liều hoặc tạm ngừng dùng thuốc.

Cần theo dõi bệnh nhân định kỳ về huyết học (công thức máu, số lượng tiểu cầu), đánh giá chức năng gan, thận, phổi, nhất là những bệnh nhân đã hoặc đang có bệnh ở các cơ quan này.

Nếu bệnh nhân bị tác dụng phụ thì phải điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ thích hợp; có thể phải xem xét việc điều chỉnh liều trong chu kỳ hoặc điều chỉnh liều ở chu kỳ kế tiếp.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc phải do thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm về thuốc chống ung thư chỉ định và theo dõi điều trị.

Pha thuốc: Pha thuốc bằng dung dịch natri clorid 0,9% để đạt nồng độ thuốc trong dung dịch (không có chất bảo quản) là 38 mg/ml (nồng độ tối đa 40 mg/ml; không pha đặc hơn vì thuốc không hòa tan hết). Với lọ chứa 200 mg bột: thêm 5 ml dung dịch natri clorid 0,9%. Với lọ chứa 1 000 mg thêm vào 25 ml natri clorid 0,9%. Thể tích toàn phần sau đó là 5,26 ml với lọ chứa 200 mg; là 26,3 ml với lọ chứa 1 000 mg. Nồng độ gemcitabin có trong đó là 38 mg/ml (tính cả thể tích của thuốc bột đã bị choán chỗ). Lắc mạnh để thuốc hòa tan hết. Sau đó pha loãng tiếp bằng natri clorid 0,9% để đạt nồng độ 0,1 mg/ml. Phải mang các phương tiện bảo hộ (áo blouse, găng, khẩu trang, kính) khi pha thuốc trong phòng kín, có kiểm tra áp suất. Nếu bị thuốc dây vào mắt, vào da phải rửa ngay bằng nhiều nước.

Trước khi truyền thuốc phải kiểm tra bằng mắt xem có tủa và bị biến màu không. Nếu có tủa thì không được dùng. Thuốc không sử dụng và lọ, bơm kim tiêm, dây truyền… phải hủy theo đúng quy trình.

Gemcitabin chỉ được dùng mỗi tuần một lần, mỗi lần truyền trong 30 phút. Không truyền lâu quá 60 phút vì làm tăng tích tụ chất chuyển hóa có hoạt tính dẫn đến tăng độc tính của thuốc. Không được dùng quá 1 lần trong tuần. Nếu dùng tuần 5 ngày liên tiếp, bệnh nhân không dung nạp mà biểu hiện là hạ huyết áp và xuất hiện triệu chứng như bị cúm chỉ ở liều 10 mg/m^2/ngày. Nếu dùng tuần 2 lần, liều dung nạp tối đa chỉ là 65 mg/m^2 khi truyền trên 30 phút và là 150 mg/m^2 khi tiêm trên 5 phút. Trong phác đồ này, độc tính xuất hiện là giảm tiểu cầu, triệu chứng như bị cúm và đặc biệt là suy nhược. Nếu thuốc bị thoát mạch thì phải ngừng truyền ngay; chuyển sang truyền ở tĩnh mạch khác.

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ:

Dùng một mình: Liều khuyên dùng là 1 000 mg/m^2 mỗi lần; tuần 1 lần trong 3 tuần; nghỉ 1 tuần (chu kỳ 4 tuần). Có thể phải chỉnh liều của chu kỳ hoặc cho một chu kỳ nếu cần thiết.

Dùng kết hợp: Liều khuyên dùng là 1 000 mg/m^2, 1 lần vào các ngày 1, 8, 15 của chu kỳ 28 ngày. Cũng có thể theo phác đồ 1 250 mg/m^2/ngày vào các ngày 1 và 8 của chu kỳ 21 ngày. Có thể phải chỉnh liều cho liều tiếp theo trong 1 chu kỳ hoặc cho một chu kỳ nếu cần thiết. Dùng cisplatin với liều từ 75 - 100 mg/m^2; 3 tuần 1 lần.

Ung thư tụy:

Liều khuyên dùng là 1 000 mg/m^2; tuần 1 lần trong 7 tuần liên tiếp rồi nghỉ 1 tuần. Sau đó theo chu kỳ 4 tuần: Mỗi tuần dùng 1 lần trong 3 tuần liên tiếp rồi nghỉ 1 tuần. Có thể phải chỉnh liều cho lần tiếp theo trong 1 chu kỳ hoặc cho một chu kỳ nếu cần thiết.

Ung thư bàng quang:

Liều khuyên dùng là 1 000 mg/m^2; truyền vào các ngày 1, 8, 15 trong chu kỳ 28 ngày, kết hợp với cisplatin. Cisplatin được dùng với liều 70 mg/m^2 vào ngày 1 hay ngày 2 của mỗi chu kỳ 28 ngày. Dùng cisplatin sau khi đã truyền gemcitabin. Lặp lại chu kỳ này.

Đưa thuốc vào bàng quang: 2 000 mg (pha trong 100 ml nước muối sinh lý), giữ thuốc trong bàng quang 1 giờ; 2 lần mỗi tuần trong 3 tuần. Cứ mỗi 4 tuần lại lặp lại. Dùng ít nhất 2 chu kỳ như vậy.

Ung thư vú (trị liệu kết hợp với paclitaxel):

Truyền paclitaxel (175 mg/m^2) vào ngày 1 trong 3 giờ; sau đó truyền tĩnh mạch gemcitabin (1 250 mg/m^2) trong 30 phút vào ngày 1 và ngày 8 của chu kỳ 21 ngày. Có thể phải chỉnh liều trong 1 chu kỳ hoặc cho một chu kỳ nếu cần thiết. Trước khi được tiến hành trị liệu, bệnh nhân phải có số lượng bạch cầu hạt > 1 500/mm^3.

Ung thư buồng trứng (trị liệu kết hợp với carboplatin):

Liều gemcitabin được khuyên dùng là 1 000 mg/m^2 vào các ngày 1 và 8 của chu kỳ 21 ngày. Carboplatin được truyền vào ngày 1, sau khi đã truyền xong gemcitabin. Liều carboplatin được tính sao cho đạt được diện tích vùng dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) là 4,0 mg/ml × phút. Có thể phải chỉnh liều gemcitabin cho liều sau trong 1 chu kỳ hoặc cho một chu kỳ nếu cần thiết.

Điều chỉnh liều do tác dụng độc không lên huyết học của thuốc:

Tác dụng độc không lên huyết học: Phải theo dõi hội chứng tăng urê do tan huyết và ngừng ngay gemcitabin ở bệnh nhân bị thiếu máu có tan huyết do bệnh vi mạch, tăng bilirubin huyết thanh hoặc LDH, tăng hồng cầu lưới, giảm tiểu cầu nặng có hoặc không có suy thận.

Giảm 50% liều ở bệnh nhân bị ung thư buồng trứng tiến triển bị độc tính không lên huyết học độ 3 hoặc độ 4 (trừ buồn nôn và nôn).

Giảm 50% liều hoặc ngừng dùng thuốc ở bệnh nhân bị ung thư vú di căn bị độc tính không lên huyết học độ 3 hoặc độ 4 (trừ buồn nôn, nôn).

Phải ngừng hoặc giảm 50% liều gemcitabin ở bệnh nhân bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ bị độc tính không lên huyết học độ 3 hoặc độ 4 (trừ buồn nôn, nôn, rụng tóc).

Ngừng ngay dùng thuốc và điều trị hỗ trợ (lợi niệu, corticosteroid) ở bệnh nhân bị độc nặng ở phổi.

Phải giảm liều hoặc tạm ngừng dùng gemcitabin nếu bị các tác dụng phụ nặng và giải quyết các tác dụng phụ (trừ nôn và buồn nôn).

Điều chỉnh liều do tác dụng độc lên huyết học của thuốc: Độc tính lên huyết học là nguyên nhân chính giới hạn liều dùng gemcitabin trong điều trị.

Ung thư buồng trứng tiến triển: Liều trong một chu kỳ được điều chỉnh theo số lượng bạch cầu hạt và tiểu cầu vào ngày thứ 8. Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính ≥ 1 500/mm^3; số lượng tiểu cầu ≥ 100 000/mm^3. Bệnh nhân có bạch cầu hạt 1 000 - 1 499/mm^3 và/hoặc tiểu cầu 75 000 - 99 999/mm^3: Giảm 50% liều. Bệnh nhân có bạch cầu hạt < 1 000/mm^3 và/hoặc tiểu cầu < 75 000/mm^3: Ngừng dùng thuốc.

Trong trị liệu kết hợp với carboplatin, liều gemcitabin ở các chu kỳ tiếp theo được điều chỉnh theo mức độ bị độc tính. Liều gemcitabin ở các chu kỳ kế tiếp giảm còn 800 mg/m^2 vào ngày 1 và ngày 8 nếu có 1 trong các biểu hiện độc sau: Số lượng bạch cầu hạt < 500 /mm^3 trong hơn 5 ngày hoặc < 100/mm^3 trong hơn 3 ngày, sốt có giảm bạch cầu trung tính, tiểu cầu < 25 000/mm^3 hoặc có thể lùi chu kỳ hơn 1 tuần do độc tính. Nếu một trong các độc tính vẫn tái xuất hiện sau khi đã giảm liều ban đầu thì chỉ truyền 800 mg/m^2 gemcitabin vào ngày 1 cho chu kỳ sau.

Ung thư vú di căn: Liều được điều chỉnh theo số lượng bạch cầu hạt và tiểu cầu vào ngày thứ 8. Bệnh nhân có bạch cầu hạt ≥ 1 200/mm^3, tiểu cầu >75 000/mm^3: Không cần chỉnh liều. Bệnh nhân có bạch cầu hạt 1 000 - 1 199/mm^3 hoặc tiểu cầu 50 000 - 75 000/mm^3: dùng 75% liều. Bệnh nhân có bạch cầu hạt 700 - 999/mm^3 và tiểu cầu < 50 000/mm^3: Ngừng dùng thuốc.

Ung thư tụy và ung thư phổi không phải tế bào nhỏ: Bệnh nhân có bạch cầu hạt ≥ 1 000/mm^3 và tiểu cầu ≥ 100 000/mm^3: Không cần chỉnh liều. Bệnh nhân có bạch cầu hạt 500 - 999/mm^3 hoặc tiểu cầu 50 000 - 99 999/mm^3: Dùng 75% liều. Bệnh nhân có bạch cầu hạt < 500/mm^3 hoặc tiểu cầu < 50 000/mm^3: Ngừng thuốc cho đến khi

số lượng các tế bào vượt các mức trên.

Tương tác thuốc

Gemcitabin làm tăng nồng độ/tác dụng của bleomycin, fluorouracil, natalizumab, vắc xin (sống).

Gemcitabin làm giảm nồng độ/tác dụng của vắc xin (bất hoạt), thuốc kháng vitamin K.

Trastuzumab làm tăng nồng độ/tác dụng của gemcitabin.

Echinacea làm giảm nồng độ/tác dụng của gemcitabin.

Tương tác với chiếu xạ:

Xạ trị đồng thời hoặc cách nhau ≤ 7 ngày: Độc tính phụ thuộc vào nhiều yếu tố, nhất là vào liều gemcitabin, tần suất dùng, liều chiếu xạ, cách lên kế hoạch xạ trị, mô đích, thể tích bị chiếu xạ. Cần đặc biệt chú ý ở bệnh nhân bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ vì đã thấy gemcitabin làm tăng nhạy cảm với tia xạ dẫn đến các tác dụng phụ nặng có thể gây nguy hiểm đến tính mạng (viêm thực quản, viêm phổi, nhất là ở bệnh nhân có thể tích bị chiếu xạ lớn). Có thể kết hợp gemcitabin liều thấp với chiếu xạ liều thấp (gemcitabin: 600 mg/m^2 4 lần; cisplatin: 80 mg/m^2, 2 lần; chiếu xạ 66Gy) trong chu kỳ 6 tuần với độc tính có thể dự đoán được.

Xạ trị không đồng thời hoặc cách nhau > 7 ngày: Không thấy có tăng độc tính nếu gemcitabin được dùng trước chiếu xạ trên 7 ngày, ngoài tái phát phản ứng do chiếu xạ (radiation recall reaction).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản lọ thuốc bột nguyên vẹn ở nhiệt độ 20 - 25 °C.

Dung dịch thuốc đậm đặc (38 mg/ml) ổn định trong vòng 35 ngày.

Dung dịch pha loãng trong natri clorid 0,9% ổn định trong 7 ngày ở nhiệt độ 23 °C và tránh ánh sáng.

Tuy nhiên, nhà sản xuất khuyên nên sử dụng cả 2 dung dịch trên trong vòng 24 giờ. Không để trong tủ lạnh vì gây kết tinh.

Tương kỵ

Gemcitabin hydroclorid tương kỵ vật lý với aciclovir natri, amphotericin B, cefoperazon natri, cefotaxim natri, furosemid, ganciclovir natri, imipenem có cilastatin natri, irinotecan, methotrexat natri, methylprednisolon natri sucinat, mezlocilin natri, mitomycin, piperacilin natri, piperacilin có tazobactam, proclorperazin edisilat.

Không pha thuốc bằng các dung môi khác ngoài natri clorid 0,9%. Không trộn thuốc với bất kỳ thuốc nào khác.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều là ức chế tủy, loạn cảm, viêm niêm mạc, loét da, nổi mẩn, các triệu chứng nặng của tác dụng phụ. Không có thuốc đặc trị ngộ độc gemcitabin. Điều trị quá liều là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nếu sớm thì có thể dùng thuốc chống nôn và thuốc chống ỉa chảy để giảm nhẹ triệu chứng.

Theo dõi cân bằng nước - điện giải ở bệnh nhân bị mất nước, nôn hoặc ỉa chảy nặng.

Với tủy xương bị ức chế: Dùng các yếu tố kích thích tạo bạch cầu (filgrastim 5 microgam/kg/ngày tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch trong 15 - 30 phút.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Abingem 200; Amicod inj.; Bigemax; Bigemax 200; Blomidex-1000; DBL Gemcitabine; Gecitabine; Gemcired 1000; Gemcired 200; Gemcitabin "Ebewe"; Gemcitabine Teva; Gemcitac; Gemcitapar 200; Gemibine 200; Gemita; Gemmis; Gemnil; Gemzar; Gitrabin; Kalbezar; Neotabine Inj; Sungemtaz.

GEMFIBROZIL

Tên chung quốc tế: Gemfibrozil.

Mã ATC: C10AB04.

Loại thuốc: Thuốc chống tăng lipid huyết.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 300 mg;

Viên nén: 600 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Gemfibrozil là một chất tương tự acid fibric không có halogen và là thuốc chống tăng lipid huyết. Gemfibrozil làm giảm nồng độ lipoprotein giàu triglycerid, như VLDL (lipoprotein tỷ trọng rất thấp), tăng nhẹ nồng độ HDL (lipoprotein tỷ trọng cao) và có tác dụng khác nhau trên LDL (lipoprotein tỷ trọng thấp). Tác dụng trên nồng độ VLDL có thể chủ yếu do tăng hoạt tính của lipoprotein lipase, đặc biệt trong cơ, dẫn đến tăng thủy phân lượng triglycerid trong VLDL và tăng dị hóa VLDL. Gemfibrozil làm giảm thu nhận acid béo và ức chế tạo VLDL ở gan. Gemfibrozil còn làm thay đổi thành phần của VLDL do làm giảm sản sinh ở gan apoC-III là chất ức chế hoạt tính của lipoprotein lipase và cũng làm giảm tổng hợp triglycerid trong VLDL ở gan.

Cùng với tác dụng trên lipid máu, gemfibrozil còn có tác dụng giảm kết tập tiểu cầu, nên làm giảm nguy cơ về bệnh tim mạch.

Tác dụng lâm sàng của gemfibrozil hoặc của bất cứ thuốc thuộc dẫn xuất acid fibric nào khác trên nồng độ lipoprotein phụ thuộc vào tình trạng ban đầu của lipoprotein tùy theo tăng hoặc không tăng lipoprotein huyết. Người tăng lipid máu đồng hợp tử apoE_2/apoE_2 đáp ứng tốt nhất với liệu pháp gemfibrozil. Nồng độ cao triglycerid và cholesterol có thể giảm mạnh, bệnh u vàng phát ban nhiều cục và u vàng gan bàn tay có thể giảm hoàn toàn. Thuốc có tác dụng tốt trên đau thắt ngực và đi cách hồi.

Liệu pháp gemfibrozil ở người tăng triglycerid huyết nhẹ (ví dụ, triglycerid < 400 mg/dl) tức 4,5 mmol/lít thường gây giảm nồng độ triglycerid 50% hoặc hơn và tăng nồng độ HDL cholesterol 15% đến 25%, đặc biệt ở người tăng lipid huyết kết hợp có tính gia đình. Gemfibrozil có tác dụng tốt ở người tăng triglycerid huyết nặng và có hội chứng vi thể dưỡng chấp (chylomicron) huyết. Trong khi liệu pháp đầu tiên là phải loại trừ chất béo khỏi chế độ ăn với mức tối đa có thể được, thì gemfibrozil giúp vừa làm tăng hoạt tính của lipoprotein lipase vừa làm giảm tổng hợp triglycerid ở gan. Ở người bệnh này, liệu pháp duy trì với gemfibrozil có thể giữ nồng độ triglycerid dưới 600 đến 800 mg/dl tức 6,8 - 9 mmol/lít để dự phòng biến chứng viêm tụy và u vàng phát ban.

Dược động học

Gemfibrozil được hấp thu nhanh và nhiều (sinh khả dụng: 98 ± 1%), đạt cao nhất khi uống trước bữa ăn 30 phút. Thuốc đạt nồng độ đỉnh huyết tương trong vòng 1 đến 2 giờ. Hơn 97% gemfibrozil gắn với protein huyết tương. Nửa đời thải trừ là 1,5 giờ. Thuốc phân bố rộng và nồng độ trong gan, thận và ruột cao hơn nồng độ trong huyết tương. Thể tích phân bố: 0,14 ± 0,03 lít/kg. Thuốc qua được hàng rào nhau thai ở khỉ. Gemfibrozil bài tiết chủ yếu dưới dạng chất liên hợp glucuronid; 60 đến 90% liều uống bài tiết qua nước tiểu và 6% qua phân. Sự bài tiết gemfibrozil ở người suy thận tuy có giảm, nhưng giảm ít hơn so với những fibrat khác. Độ thanh thải: 1,7 ± 0,4 ml/phút/kg.

Chỉ định

Gemfibrozil là thuốc chọn lọc để điều trị tăng lipid huyết typ IIa, IIb, III, IV và V không đáp ứng với chế độ ăn kiêng và các biện pháp khác, phòng bệnh tim mạch ở người có lipid máu cao không

đáp ứng với chế độ ăn kiêng. Tăng triglycerid huyết vừa và nặng có nguy cơ viêm tụy. Tăng lipid huyết kết hợp có tính gia đình, có nồng độ VLDL cao; nếu nồng độ LDL cao, có chỉ định dùng thêm thuốc ức chế HMG CoA reductase liều thấp.

Gemfibrozil chỉ được chỉ định để điều trị tăng lipid huyết và làm giảm nguy cơ bệnh mạch vành trong tăng lipid huyết typ IIb không có tiền sử hoặc triệu chứng hiện tại của bệnh mạch vành, mà không đáp ứng với chế độ ăn kiêng, luyện tập, giảm cân hoặc việc dùng thuốc khác một mình và có bộ ba triệu chứng: HDL-cholesterol thấp, LDL-cholesterol tăng và triglycerid tăng.

Gemfibrozil được chỉ định trong điều trị tăng lipid huyết tiên phát nặng (tăng lipid huyết typ IV và V) có nguy cơ bệnh động mạch vành, đau bụng điển hình của viêm tụy, không đáp ứng với chế độ ăn kiêng hoặc những biện pháp khác một mình. Gemfibrozil không có tác dụng với tăng lipid huyết typ I.

Chống chỉ định

Rối loạn chức năng thận hoặc gan nặng, bệnh đường mật, xơ gan mật tiên phát. Nghiện rượu. Quá mẫn với gemfibrozil hoặc bất cứ thành phần nào. Nhạy cảm ánh sáng với các thuốc fibrat. Không dùng gemfibrozil cho phụ nữ mang thai và trẻ em. Không dùng thuốc cùng với repaglinid.

Thận trọng

Bắt đầu điều trị: Làm các xét nghiệm để biết chắc nồng độ lipid thực sự không bình thường, cần kiểm tra chức năng tạo máu, chức năng gan. Trước khi tiến hành điều trị với gemfibrozil, phải cố gắng kiểm soát lipid huyết thanh bằng chế độ ăn thích hợp, luyện tập, giảm cân ở người béo phì, và kiểm soát những bệnh khác như đái tháo đường và thiểu năng tuyến giáp đang góp phần gây những bất thường về lipid.

Trong khi điều trị: Định kỳ xét nghiệm lipid huyết thanh, và ngừng thuốc nếu tác dụng trên lipid không thỏa đáng sau 3 tháng điều trị. Khi ngừng gemfibrozil, cần có chế độ ăn kiêng gây giảm lipid huyết thanh thích hợp và theo dõi lipid huyết thanh cho tới khi người bệnh ổn định, vì nồng độ triglycerid và cholesterol huyết thanh có thể tăng trở lại mức ban đầu.

Tránh dùng phối hợp với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase.

Thời kỳ mang thai

Gemfibrozil qua nhau thai. Chưa có công trình nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng dùng gemfibrozil cho phụ nữ mang thai; không được dùng gemfibrozil trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết gemfibrozil có phân bố vào trong sữa người hay không. Vì gemfibrozil có khả năng gây những ADR nghiêm trọng trên trẻ nhỏ bú sữa mẹ, nên tránh không cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của gemfibrozil nói chung ít gặp và nhẹ, tuy nhiên, vì có những điểm giống nhau về hóa học, dược lý và lâm sàng với clofibrat, nên gemfibrozil có thể có cùng ADR như clofibrat. Những ADR thường gặp của gemfibrozil ở đường tiêu hóa đôi khi khá nặng đến mức phải ngừng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Khó tiêu, đau bụng, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, táo bón, viêm ruột thừa cấp tính.

Gan: Sỏi mật.

TKTW: Mệt mỏi, chóng mặt, nhức đầu.

Da: Eczema, ban.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Rung nhĩ.

TKTW: Tăng cảm, chóng mặt, ngủ lơ mơ, buồn ngủ, trầm cảm, xuất huyết não.

Tiêu hóa: Đầy hơi, viêm túi mật.

Thần kinh, cơ và xương: Dị cảm, chậm phát triển xương.

Mắt: Nhìn mờ, đục thủy tinh thể.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những ADR nặng về tiêu hóa có thể cần phải ngừng dùng gemfibrozil. Khi người bệnh đang dùng gemfibrozil than phiền về đau cơ, sờ ấn đau, hoặc yếu cơ, cần phải đánh giá nhanh chóng về viêm cơ; qua xác định nồng độ creatin kinase. Nếu nghi ngờ hoặc chẩn đoán có viêm cơ, phải ngừng dùng gemfibrozil.

Phải làm những xét nghiệm chẩn đoán thích hợp nếu xuất hiện những dấu hiệu nghi là có liên quan với hệ gan mật. Thăm dò chức năng gan và làm công thức máu 3 - 6 tháng sau khi bắt đầu liệu pháp gemfibrozil rồi sau đó làm xét nghiệm hàng năm. Phải ngừng dùng gemfibrozil và không tiếp tục dùng lại nếu kết quả xét nghiệm chức năng gan tăng đều đặn hoặc tăng quá mức, hoặc có những bất thường đáng kể; những kết quả xét nghiệm bất thường nói chung hồi phục được. Nếu thấy có sỏi mật, phải ngừng dùng gemfibrozil.

Liều lượng và cách dùng

Gemfibrozil được dùng uống. Liều thường dùng cho người lớn là 600 mg ngày 2 lần, uống 30 phút trước các bữa ăn sáng và chiều. Phải ngừng thuốc sau 3 tháng nếu nồng độ lipoprotein huyết thanh không tốt lên đáng kể.

Tương tác thuốc

Thuốc chống đông, dẫn xuất coumarin hoặc indandion: Dùng đồng thời với gemfibrozil có thể làm tăng đáng kể tác dụng chống đông của những thuốc này; cần phải hiệu chỉnh liều thuốc chống đông dựa trên xét nghiệm thời gian prothrombin thường xuyên.

Acid chenodesoxycholic hoặc acid ursodesoxycholic: Tác dụng có thể giảm khi dùng đồng thời những thuốc này với gemfibrozil, là chất có xu hướng làm tăng bão hòa cholesterol ở mật.

Thuốc ức chế HMG-CoA reductase (lovastatin): Dùng đồng thời với gemfibrozil có thể làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân: Tăng đáng kể nồng độ creatin kinase và myoglobin niệu dẫn đến suy thận cấp; có thể phát hiện sớm là 3 tuần và muộn là vào tháng sau khi bắt đầu liệu pháp phối hợp; theo dõi creatin kinase không dự phòng được bệnh cơ nặng hoặc thương tổn thận.

Repaglinid: Người đang dùng gemfibrogil không được bắt đầu dùng repaglinid và ngược lại, vì sự phối hợp có thể làm tăng và kéo dài tác dụng hạ glucose huyết của repaglinid. Chống chỉ định phối hợp 2 thuốc này.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản gemfibrozil trong đồ đựng kín ở nhiệt độ dưới 30 ^{o}C.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều gồm đau bụng, ỉa chảy, buồn nôn, nôn. Điều trị quá liều gemfibrozil gồm điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Trường hợp quá liều gemfibrozil cấp tính, phải làm sạch dạ dày ngay bằng gây nôn hoặc rửa dạ dày.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Brozil; Gembo; Gemfar; Gemfibstad 300; Gemnpid; Hipolixan; Lipiden; Lipofor 600; Lopid; Lopigim 600; Molid 300; SaVi Gemfibrozil 600; Topifix

GEMIFLOXACIN

Tên chung quốc tế: Gemifloxacin.

Mã ATC: J01MA15.

Loại thuốc: Thuốc kháng sinh, nhóm fluoroquinolon.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc được dùng dưới dạng Gemifloxacin mesylat. Hàm lượng và liều dùng tính theo gemifloxacin. Viên nén bao phim: 320 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Gemifloxacin là một kháng sinh tổng hợp thuộc nhóm fluoroquinolon, dẫn xuất từ naphthyridin. Gemifloxacin có fluor tại vị trí C6 tương tự như các fluoroquinolon khác. Tuy nhiên, khác với một số fluoroquinolon, gemifloxacin chứa nhân naphthyridin. Vòng pyrolidin tại vị trí C7 và 8-methoxyamino trên nhân naphthyridin của gemifloxacin giúp gia tăng hoạt tính in vitro của kháng sinh này đối với vi khuẩn gram dương, bao gồm *Streptococcus pneumoniae*, tuy nhiên hoạt tính đối với *Pseudomonas aeruginosa* bị giảm xuống.

Gemifloxacin có hoạt tính *in vitro* và trên lâm sàng đối với các chủng *Streptococcus pneumoniae* (kể cả chủng đa kháng thuốc), *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydophila pneumoniae* (*Chlamydia pneumoniae*) và *Mycoplasma pneumoniae*. Gemifloxacin cũng có tác dụng *in vitro* đối với *Staphylococcus aureus* (chỉ các chủng nhạy cảm với oxacilin [nhạy cảm với methicillin]), *S. pyogenes* (liên cầu beta tan huyết nhóm A), *Acinetobacter lwoffi*, *K. oxytoca*, *Legionella pneumophila* và *Proteus vulgaris*; tuy nhiên, tính an toàn và hiệu lực của thuốc đối với nhiễm khuẩn do các vi khuẩn này vẫn chưa được xác lập. Mặc dù gemifloxacin có tác dụng *in vitro* đối với *Mycobacterium tuberculosis*, kháng sinh này vẫn bị coi là có hoạt tính trên mycobacteria kém hơn so với một số fluoroquinolon khác (ví dụ: Ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin).

Gemifloxacin có hoạt tính *in vitro* kháng lại *S. pneumoniae* (kể cả chủng kháng penicillin và macrolid) cao hơn các fluoroquinolon khác (ví dụ, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin). Mặc dù gemifloxacin có tác dụng *in vitro* tương đương hoặc cao hơn các fluoroquinolon khác trên nhiều vi khuẩn gram âm (ví dụ, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) và các vi khuẩn gây viêm phổi không điển hình (ví dụ, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Legionella*), gemifloxacin vẫn được coi là có hoạt tính *in vitro* thấp hơn ciprofloxacin trên *Enterobacteriaceae* và *Pseudomonas aeruginosa*. Mối tương quan giữa dữ liệu chống vi khuẩn *in vitro* và điều trị nhiễm khuẩn trên lâm sàng vẫn đang được xác định.

Gemifloxacin ức chế tổng hợp DNA của vi khuẩn nhạy cảm thông qua tác dụng ức chế DNA topoisomerase II (DNA gyrase) và topoisomerase IV. DNA gyrase là enzym thiết yếu của tế bào vi khuẩn, giúp duy trì cấu trúc siêu xoắn của DNA. Ức chế DNA gyrase sẽ ngăn cản quá trình sao chép, phiên mã của DNA, quá trình sửa chữa, tái tổ hợp và chuyển vị của DNA. Ức chế topoisomerase IV sẽ can thiệp vào quá trình phân chia và sao chép DNA nhiễm sắc thể để tạo thành tế bào con tương ứng. Trên nhiều vi khuẩn Gram dương, các quinolon chủ yếu ức chế topoisomerase IV. Ngược lại, trên vi khuẩn Gram âm, DNA gyrase là đích tác dụng chính của quinolon. Không giống như các fluoroquinolon khác, gemifloxacin tác dụng vào cả DNA gyrase và topoisomerase IV của *S. pneumoniae* nhạy cảm. Mặc dù có thể xảy ra sự kháng chéo giữa gemifloxacin với các fluoroquinolon khác, gemifloxacin vẫn có thể tác dụng lên một số chủng *S. pneumoniae* kháng với ciprofloxacin và các fluoroquinolon khác.

Dược động học

Hấp thu: Gemifloxacin hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng theo đường uống của thuốc khoảng 71%, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 0,5 đến 2 giờ sau khi uống. Thức ăn nhiều mỡ làm giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương và AUC khoảng 12 và 3%, theo thứ tự, nhưng không quan trọng về lâm sàng.

Phân bố: Thuốc phân bố rộng vào khắp các mô và dịch cơ thể. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương khoảng 60 - 70%. Thuốc có phân bố vào sữa mẹ trên chuột cống trắng.

Chuyển hóa: Gemifloxacin ít chuyển hóa ở gan, không bị chuyển hóa bởi hệ thống cytochrom.

Thải trừ: Khi dùng theo đường uống, thuốc thải trừ qua phân khoảng 61% liều và qua nước tiểu khoảng 36% liều dưới dạng không đổi và dạng đã chuyển hóa. Gemifloxacin thải trừ qua nước tiểu theo cơ chế bài tiết tích cực qua ống thận và bị probenecid làm giảm thải trừ. Nửa đời thải trừ của thuốc trung bình khoảng 7 giờ (dao động từ 4 đến 12 giờ).

Dược động học của thuốc ở người cao tuổi tương tự như ở người bình thường.

Đối với người suy gan: Nồng độ thuốc trong huyết tương tăng 25% ở người suy gan nhẹ và trung bình, tăng 41% trên người suy gan nặng, diện tích dưới đường cong (AUC) tăng tương ứng là 34% và 45%.

Đối với người suy thận: Độ thanh thải giảm và nửa đời thải trừ kéo dài, diện tích dưới đường cong (AUC) tăng xấp xỉ 70%.

Chỉ định

Đợt nhiễm khuẩn cấp trong viêm phế quản mạn tính do *Streptococcus pneumoniae* nhạy cảm, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, hoặc *Moraxella catarrhalis*.

Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng mức độ từ nhẹ đến vừa do *S. pneumoniae* nhạy cảm (bao gồm cả chủng đa kháng), *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* (*Chlamydia pneumoniae*), hoặc *Klebsiella pneumoniae*.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với gemifloxacin, các kháng sinh quinolon và bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Khi sử dụng fluoroquinolon, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ đối với từng người bệnh. Đa số người dùng dung nạp được thuốc nhưng có thể xảy ra các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng (ví dụ, tác dụng trên thần kinh trung ương, kéo dài khoảng QT, tiêu chảy do *Clostridium difficile*, tổn thương gan, thận, xương...).

Chỉ điều trị bằng gemifloxcin đối với các nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm để hạn chế kháng thuốc và duy trì được hiệu lực tác dụng của thuốc.

Fluoroquinolon có thể gây tổn hại đến phát triển sụn. Vì vậy, không khuyến cáo sử dụng thường qui kháng sinh nhóm này cho trẻ em dưới 18 tuổi. Fluoroquinolon, trong đó có gemifloxacin, có thể gây gia tăng viêm gân và đứt gân ở mọi lứa tuổi. Nguy cơ này càng tăng ở người cao tuổi (trên 60 tuổi), những người dùng corticosteroid đồng thời, người bệnh ghép thận, tim, phổi. Các yếu tố nguy cơ khác bao gồm hoạt động thể lực mạnh, suy thận, có rối loạn gân cơ trước đó như viêm khớp dạng thấp. Viêm gân và đứt gân đã được báo cáo trên những người dùng fluoroquinolon không có bất kỳ yếu tố nguy cơ nào. Viêm gân và đứt gân hay gặp nhất do fluoroquinolon thường liên quan đến gân Achilles và có thể cần phải phẫu thuật sau đó. Tuy nhiên, viêm gân và đứt gân ở các khớp quay (vai), bàn tay, cơ hai đầu, ngón cái và các vị trí khác cũng đã được báo cáo. Viêm gân và đứt gân có thể xảy ra trong hoặc sau khi điều trị bằng fluoroquinolon, thậm chí vài tháng sau khi kết thúc điều trị. Ngay khi có dấu hiệu đầu tiên của viêm gân và đứt gân (đau, sưng hoặc viêm gân hoặc yếu hoặc không thể cử động

khớp), bệnh nhân cần nghỉ ngơi, hạn chế vận động và khám lâm sàng. Ngừng dùng ngay gemifloxacin khi có đau, sưng, viêm hoặc đứt gân.

Kéo dài khoảng QT và gia tăng nguy cơ loạn nhịp thất, kể cả xoắn đỉnh đã được báo cáo đối với một số fluoroquinolon, trong đó có gemifloxacin. Tránh dùng gemifloxacin trên những người bệnh có khoảng QT kéo dài, có rối loạn điện tâm đồ và bệnh nhân dùng thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (ví dụ quinidin, procainamid) hoặc nhóm III (ví dụ amiodaron, sotalol).

Nên thận trọng khi dùng gemifloxacin trên người bệnh đã biết hoặc nghi ngờ có rối loạn thần kinh trung ương như co giật. Ngừng dùng gemifloxacin nếu xảy ra các tác dụng trên thần kinh trung ương.

Sử dụng kháng sinh có thể làm thay đổi hệ vi khuẩn chí và gây bội nhiễm. Bội nhiễm *Clostridium difficile* gây tiêu chảy đã được báo cáo với hầu hết các kháng sinh trong đó có gemifloxacin. Tiêu chảy do *Clostridium difficile* có thể xảy ra sau khi ngừng dùng kháng sinh 2 tháng hoặc lâu hơn.

Nguy cơ mẫn cảm thuốc (bao gồm cả phản ứng phản vệ) có thể xảy ra, thậm chí ngay khi dùng liều đầu tiên. Các phản ứng không mong muốn của gemifloxacin đã được báo cáo có thể liên quan đến mẫn cảm thuốc bao gồm: Sốt, mẩn đỏ, dị ứng da nghiêm trọng (ví dụ: Hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson)...

Các fluoroquinolon trong đó có gemifloxacin có thể gây nhạy cảm với ánh sáng mức độ vừa đến nặng với các biểu hiện như bỏng, ban đỏ, rỉ dịch, rộp da, phù trên những vùng da tiếp xúc với ánh sáng mặt trời hoặc tia cực tím (thường gặp ở mặt, cổ, cánh tay, mu bàn tay). Đối với bệnh nhân dùng các fluoroquinolon, cần tư vấn người bệnh tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng mặt trời và tia cực tím. Khi cần phải ra ngoài trời, sử dụng quần áo và các biện pháp chống nắng. Ngừng dùng gemifloxacin khi xuất hiện các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng.

Thời kỳ mang thai

Cho đến nay, chưa phát hiện được độc tính di truyền hoặc tăng nguy cơ đối với thai kì. Tuy nhiên, do những lưu ý trên sụn liên hợp, tổn hại đến sự phát triển của động vật chưa trưởng thành khi dùng quinolon và dữ liệu liên quan đến gemifloxacin còn hạn chế, chỉ được dùng thuốc này khi không có kháng sinh khác an toàn hơn.

Thời kỳ cho con bú

Gemifloxacin phân bố vào sữa trên chuột thí nghiệm. Trên người, chưa rõ thuốc có vào được sữa mẹ hay không. Không nên dùng thuốc cho người nuôi con bú trừ khi đã cân nhắc kĩ giữa lợi ích và nguy cơ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Đau đầu (1,2 - 4,2%), chóng mặt (0,7 - 1,7%).

Da: Phát ban (4%), ngứa (1%), viêm da (1%).

Tiêu hóa: Tiêu chảy (2,3 - 5,1%), buồn nôn (2,6 - 4,3%), đau bụng (0,7 - 2,2%), nôn (0,7 - 1,6%), táo bón (1%), viêm dạ dày (1%).

Hệ tạo máu: Giảm bạch cầu trung tính (1%), tăng tiểu cầu (1%).

Gan: Tăng transaminase (1- 4%), tăng GGT (1%).

Thần kinh cơ và xương: Tăng creatin phosphokinase (1%).

Ít gặp, ADR < 1/100 (chỉ trong phạm vi các tác dụng quan trọng hoặc đe dọa tính mạng):

Suy thận cấp, tăng photphatase kiềm, phản ứng phản vệ, thiếu máu, chán ăn, đau khớp, đau lưng, tăng bilirubin, tăng BUN, táo bón, chuột rút (chân), viêm da, khó tiêu, khô miệng, khó thở, eczema, hồng ban đa dạng, phù mặt, mệt mỏi, đầy hơi, nhiễm nấm, viêm dạ dày ruột, nấm sinh dục, ngứa sinh dục, tăng đường huyết, mất ngủ, giảm bạch cầu, ngứa, buồn ngủ, thay đổi vị giác, mày đay, viêm âm đạo.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu nghi ngờ hoặc chắc chắn nhiễm *Clostridium difficile*, cần ngừng dùng gemifloxacin. Tiêu chảy do *Clostridium difficile* mức độ nhẹ có thể chỉ cần áp dụng biện pháp ngừng thuốc; mức độ vừa và nặng cần phải bù dịch, điện giải, protein và sử dụng kháng sinh chống *Clostridium difficile* phù hợp (ví dụ, metronidazol dùng theo đường uống).

Cần chú ý đến tăng nguy cơ viêm gân và đứt gân (nhất là gân Achille) ở mọi lứa tuổi, đặc biệt ở người cao tuổi. Tránh hoạt động thể lực mạnh, dùng thuốc phối hợp với corticosteroid. Đứt gân có thể xảy ra trong khi điều trị hoặc vài tháng sau khi điều trị. Phải ngừng gemifloxacin khi thấy đau, sưng, viêm gân hoặc khớp.

Tránh dùng gemifloxacin cho người được biết là có khoảng QT kéo dài, rối loạn nước điện giải chưa được điều trị, hoặc đang dùng thuốc chống loạn nhịp nhóm IA hoặc nhóm III vì có nguy cơ gây xoắn đỉnh.

Phải ngừng gemifloxacin khi thấy xuất hiện đầu tiên phát ban, vàng da hoặc bất cứ dấu hiệu mẫn cảm nào khác. Nếu cần, phải tiến hành điều trị thích hợp (epinephrin, oxygen, kháng histamin, corticosteroid, hô hấp hỗ trợ).

Nồng độ AST (SGOT) và/hoặc ALT (SGPT) có thể tăng trong huyết thanh ở một số người bệnh, thường không có biểu hiện lâm sàng và thường hết sau khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Gemifloxacin được dùng theo đường uống, ngày một lần, không cần để ý đến bữa ăn. Nên uống thuốc với nhiều nước (ít nhất 100 ml). Với dạng viên nén, phải nuốt nguyên viên, không được nhai hay nghiền nát viên.

Sữa và các chế phẩm chứa calci không làm giảm hấp thu thuốc.

Liều lượng và thời gian điều trị bằng gemifloxacin không nên vượt quá liều khuyến cáo, đặc biệt trên người bệnh suy gan và suy thận.

Liều gemifloxacin mesilat được tính theo gemifloxacin, 399 mg gemifloxacin mesilat tương đương khoảng 320 gemifloxacin.

Liều lượng:

Đợt nhiễm khuẩn cấp trong viêm phế quản mạn tính:

Liều thông thường cho người lớn: 320 mg, ngày một lần, dùng trong 5 ngày.

Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng mức độ từ nhẹ đến vừa:

Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng mức độ từ nhẹ đến vừa do *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* (*Chlamydia pneumoniae*): Liều thông thường cho người lớn là 320 mg, ngày một lần, dùng trong 5 ngày.

Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng mức độ từ nhẹ đến vừa do *S. pneumoniae* đa kháng, *M. catarrhalis*, *Klebsiella pneumonia*: Liều thông thường cho người lớn là 320 mg, ngày một lần, dùng trong 7 ngày.

Hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin 40 ml/phút, bao gồm cả người bệnh phải thẩm tách máu và thẩm tách phúc mạc: Liều dùng giảm xuống còn 160 mg, ngày một lần. Do gemifloxacin bị loại trừ một phần khi thẩm tách máu, người bệnh cần dùng thuốc sau khi kết thúc quá trình thẩm tách máu.

Không cần hiệu chỉnh liều đối với người bệnh suy gan.

Không cần hiệu chỉnh liều đối với bệnh nhân cao tuổi (trên 65 tuổi).

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng và độc tính:

Tránh dùng gemifloxacin với các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA

(ví dụ: Quinidin, procainamid) hoặc nhóm III (ví dụ: Amiodaron, sotalol) vì gây tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT và loạn nhịp thất, kể cả xoắn đỉnh. Sử dụng thận trọng trên người bệnh đang dùng các thuốc khác cũng có khả năng kéo dài khoảng QT như erythromycin, thuốc chống rối loạn tâm thần, thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Tránh dùng đồng thời gemifloxacin với corticosteroid vì làm gia tăng nguy cơ rối loạn gân xương nặng (ví dụ: Viêm gân, đứt gân), đặc biệt trên người cao tuổi.

Dùng đồng thời gemifloxacin với warfarin có thể gây tương tác dược lực học, làm tăng thời gian prothrombin, INR và/hoặc chảy máu. Cần giám sát chặt chẽ thời gian prothrombin, INR hoặc chỉ số đông máu phù hợp.

Probenecid làm giảm độ thanh thải, tăng nồng độ thuốc trong máu của gemifloxacin.

Insulin, thuốc chống viêm không steroid (NSAID) có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của gemifloxacin.

Giảm tác dụng:

Các thuốc kháng acid chứa nhôm, magnesi, các chế phẩm bổ sung đa vitamin và khoáng chất, có chứa kim loại như sắt, magnesi, kẽm làm giảm hấp thu gemifloxacin. Dùng các chế phẩm này ít nhất trước 3 giờ hoặc sau 2 giờ dùng gemifloxacin.

Didanosin làm giảm hấp thu gemifloxacin. Dùng chế phẩm chứa didanosin ít nhất trước 3 giờ hoặc sau 2 giờ dùng gemifloxacin.

Sucralfat làm giảm hấp thu gemifloxacin. Nên uống gemifloxacin trước sulcralfat ít nhất 2 giờ.

Không nên dùng vắc xin thương hàn sống cho bệnh nhân đang dùng kháng sinh.

Gemifloxacin có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của mycophenolat.

Quinapril, sevelamer có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của gemifloxacin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc được bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 ^{o}C, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

GENTAMICIN

Tên chung quốc tế: Gentamicin.

Mã ATC: D06AX07, J01GB03, S02AA14, S01AA11, S03AA06.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Gentamicin được sử dụng dưới dạng sulfat, liều lượng tính theo gentamicin base.

Dung dịch tiêm: 40 mg/ml (1 - 2 ml), 10 mg/ml (2 ml);

Thuốc tiêm truyền (trong dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch natri clorid 0,9%): 1 mg/ml (80 mg/ 80 ml); 3 mg/ml (240 mg/80 ml), (360 mg/120 ml); 0,8 mg/ml (80 mg/100 ml).

Thuốc tiêm trong vỏ: 5 mg/ml (1 ml).

Thuốc dùng tại chỗ (nhỏ tai hoặc mắt): 0,3% (10 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Gentamicin là một kháng sinh thuộc nhóm aminoglycosid có tác dụng diệt khuẩn qua ức chế quá trình sinh tổng hợp protein của vi khuẩn. Thuốc vào tế bào vi khuẩn nhạy cảm qua quá trình vận chuyển tích cực phụ thuộc oxy. Quá trình này bị ức chế trong môi trường kỵ khí, acid hoặc tăng áp lực thẩm thấu. Trong tế bào, thuốc gắn với tiểu đơn vị 30S và một số với tiểu đơn vị 50S của ribosom vi khuẩn nhạy cảm, kết quả làm cho màng tế bào vi khuẩn bị khuyết tật và từ đó ức chế tế bào phát triển.

Gentamicin là một aminoglycosid được sử dụng rộng rãi trong điều trị các nhiễm khuẩn nặng. Là kháng sinh phổ rộng nhưng không có hoạt tính kháng các vi khuẩn kỵ khí và thuốc cũng tác dụng kém chống lại các *Streptococci* và *Pneumococci* tan huyết.

Phổ tác dụng

Phổ diệt khuẩn của gentamicin gồm nhiều chủng vi khuẩn hiếu khí Gram âm, như: *Brucella, Calymmatobacterium, Campylobacter, Citrobacter, Escherichia, Enterobacter, Francisella, Klebsiella, Proteus, Providencia, Pseudomonas, Serratia, Vibrio* và *Yersinia.*

Trong các vi khuẩn Gram dương: *Staphylococcus aureus* nhạy cảm cao với gentamicin.

Listeria monocytogenes và một vài chủng của *Staph. epidermidis* cũng vẫn còn nhạy cảm với gentamicin, nhưng *Enterococci* và *Streptococci* thường không còn nhạy cảm.

Một số *Actinomycete* và *Mycoplasma* nhạy cảm với gentamicin nhưng mycobacteria không còn nhạy cảm trên lâm sàng.

Tác dụng với các kháng sinh khác: Gentamicin hiệp đồng tác dụng với các beta-lactam, có thể vì các beta-lactam tác động vào thành tế bào vi khuẩn làm tăng gentamicin xâm nhập. Tác dụng này có thể thấy khi cho một penicilin (như ampicilin hoặc benzylpenicilin) kết hợp với gentamicin để tăng tác dụng chống lại *Enterococci*; gentamicin với ticarcilin hiệp đồng chống lại *Pseudomonas* spp. và kết hợp với vancomycin để tăng cường tác dụng chống lại *Staphylococci và Streptococci*.

Kháng thuốc

Gentamicin không còn tác dụng với các vi khuẩn kỵ khí, men bia và nấm kháng thuốc. Gentamicin ít có tác dụng đối với các khuẩn lậu cầu, liên cầu, phế cầu, não mô cầu, *Citrobacter, Providencia* và *Enterococci.* Các vi khuẩn kỵ khí bắt buộc như *Bacteroides, Clostridia* đều kháng gentamicin.

Trong những năm gần đây, thế giới quan tâm nhiều đến sự kháng thuốc đối với gentamicin. Ở Việt Nam, các chủng *E. aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, trực khuẩn mủ xanh đều đã kháng gentamicin nhưng gentamicin vẫn còn tác dụng với *H. influenzae, Shigella flexneri,* tụ cầu vàng, *S. epidermidis* đặc biệt *Staphylococcus saprophyticus, Salmonella typhi* và *E. coli*.

Dược động học

Gentamicin hấp thu kém qua đường tiêu hóa. Thuốc hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi tiêm bắp. Gentamicin được sử dụng tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được trong vòng 30 - 60 phút khi tiêm bắp và 30 phút khi tiêm tĩnh mạch hoặc sau 30 phút truyền. Đối với người bệnh có chức năng thận bình thường, sau khi tiêm bắp 30 đến 60 phút liều 1 mg/kg thể trọng, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt được khoảng 4 microgam/ml, giống như nồng độ sau tiêm truyền tĩnh mạch. Thuốc ít gắn với protein huyết tương (dưới 30%).

Gentamicin khuếch tán chủ yếu vào các dịch ngoại bào và khuếch tán dễ dàng vào ngoại dịch tai trong. Thuốc khuếch tán ít vào dịch não tủy và không đạt được nồng độ có hiệu quả tác dụng ngay cả khi màng não bị viêm. Thuốc khuếch tán ít vào trong mắt. Thuốc qua được nhau thai nhưng chỉ một lượng nhỏ qua sữa.

Thuốc có thể hấp thu toàn thân giống như các aminoglycosid khác sau khi sử dụng tại chỗ trên vùng da bị trợt mất lớp da, bị bỏng, vết thương và các hốc của cơ thể trừ bàng quang và khớp.

Nửa đời thải trừ trong huyết tương của gentamicin từ 2 đến 3 giờ, nhưng có thể kéo dài ở trẻ sơ sinh và người bệnh suy thận. Gentamicin không bị chuyển hóa và được thải trừ (gần như không thay đổi) ra nước tiểu qua lọc ở cầu thận. Ở trạng thái ổn định, có ít nhất 70% liều dùng được bài xuất ra nước tiểu trong 24 giờ và nồng độ trong nước tiểu có thể vượt quá 100 microgam/ml. Tuy vậy, gentamicin tích lũy với một mức độ nào đó ở các mô của cơ thể, nhất là trong thận. Thuốc giải phóng chậm và một lượng nhỏ

của các aminoglycosid có thể phát hiện trong nước tiểu 20 ngày hoặc hơn sau khi ngừng điều trị. Một lượng nhỏ gentamicin xuất hiện trong mật.

Vì khoảng cách giữa liều điều trị và liều gây độc của gentamicin tương đối nhỏ, do đó đòi hỏi phải có sự theo dõi cẩn thận. Hấp thu gentamicin qua đường tiêm bắp có thể bị hạn chế ở người bệnh nặng như trong tình trạng sốc, sự tưới máu giảm, hoặc ở người bệnh tăng thể tích dịch ngoại tế bào, hoặc giảm độ thanh thải của thận bao gồm cả cổ trướng, xơ gan, suy tim, suy dinh dưỡng, bỏng, bệnh nhày nhớt và có thể trong bệnh bạch cầu.

Người bị suy thận và bị giảm độ thanh thải thận vì bất kỳ lý do gì (như trẻ sơ sinh với chức năng thận còn chưa hoàn chỉnh hoặc người cao tuổi có chức năng thận giảm theo tuổi) có thể có kết quả tăng rõ nồng độ thuốc trong máu và/hoặc kéo dài nửa đời của thuốc. Nồng độ thuốc trong máu cũng có thể tăng ở những người béo (người có thể tích ngoại tế bào thấp liên quan đến trọng lượng cơ thể) và trong người bệnh thiếu máu.

Chỉ định

Gentamicin thường được dùng phối hợp với các kháng sinh khác (beta-lactam) để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng toàn thân gây ra bởi các vi khuẩn Gram âm và các vi khuẩn khác còn nhạy cảm, bao gồm: Nhiễm khuẩn đường mật (viêm túi mật và viêm đường mật cấp), nhiễm *Brucella*, các nhiễm khuẩn trong bệnh nhày nhớt, viêm màng trong tim (trong điều trị và dự phòng viêm màng trong tim do *Streptococci, Enterococci, Staphylococci*), viêm màng trong dạ con, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm *Listeria*, viêm màng não, viêm phổi, viêm tai ngoài, viêm tai giữa, viêm các bộ phận trong tiểu khung, nhiễm khuẩn ngoài da như bỏng, loét, nhiễm khuẩn xương, khớp, nhiễm khuẩn trong ổ bụng (bao gồm viêm phúc mạc), các nhiễm khuẩn về đường tiết niệu (viêm thận bể thận cấp) cũng như trong việc phòng nhiễm khuẩn khi mổ và trong điều trị người bệnh suy giảm miễn dịch và người bệnh đang được chăm sóc tích cực...

Gentamicin thường được dùng cùng với các thuốc diệt khuẩn khác để mở rộng phổ tác dụng và làm tăng hiệu lực điều trị. Gentamicin được phối hợp với penicilin trong các nhiễm khuẩn do cầu khuẩn đường ruột và liên cầu gây ra, hoặc phối hợp với một beta-lactam kháng trực khuẩn mủ xanh trong các nhiễm khuẩn do trực khuẩn mủ xanh gây ra, hoặc với metronidazol hay clindamycin trong các bệnh do hỗn hợp các khuẩn ưa khí - kỵ khí gây ra.

Chống chỉ định

Người bệnh dị ứng với gentamicin và với các aminoglycosid khác hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Tránh dùng cho người bị bệnh nhược cơ, hội chứng Parkinson hoặc có triệu chứng yếu cơ.

Chống chỉ định dùng dạng thuốc nhỏ tai gentamicin cho người bệnh đã bị hoặc nghi ngờ bị thủng màng nhĩ.

Thận trọng

Tất cả các aminoglycosid đều độc hại đối với cơ quan thính giác và thận. Tác dụng không mong muốn quan trọng thường xảy ra với người bệnh cao tuổi và/hoặc với người bệnh đã bị suy thận.

Cần phải điều chỉnh liều, theo dõi rất cẩn thận chức năng thận, thính giác, tiền đình cùng với nồng độ gentamicin trong máu ở người sử dụng liều cao và kéo dài, ở trẻ em, trẻ sơ sinh, người cao tuổi và suy thận. Tránh sử dụng thuốc dài ngày.

Người bệnh có rối loạn chức năng thận, rối loạn thính giác... có nguy cơ bị độc hại với cơ quan thính giác nhiều hơn. Phải sử dụng rất thận trọng nếu có chỉ định bắt buộc ở những người bị nhược cơ nặng, bị Parkinson hoặc có triệu chứng yếu cơ. Nguy cơ nhiễm độc thận thấy ở người bị hạ huyết áp, hoặc có bệnh về gan hoặc phụ nữ. Ở người bệnh cho dùng nhiều liều gentamicin trong phác đồ điều trị hàng ngày, nên điều chỉnh liều để tránh nồng độ đỉnh trong máu trên 10 microgam/ml và nồng độ đáy (trước khi tiêm liều tiếp theo) vượt quá 2 microgam/ml.

Thời kỳ mang thai

Tất cả các aminoglycosid đều qua nhau thai và có thể gây độc thận cho thai.

Gentamicin chưa có nghiên cứu đầy đủ trên người, nhưng vì nguy cơ tổn thương dây thần kinh thính giác và dây thần kinh tiền đình khi dùng các aminoglycosid trong giai đoạn thứ hai và thứ ba của thai kỳ, nên tránh dùng getamicin cho người mang thai, trừ khi thật cần thiết. Cần phải cân nhắc lợi và hại khi phải dùng gentamicin trong những bệnh đe dọa tính mạng hoặc nghiêm trọng mà các thuốc khác không thể dùng được hoặc không hiệu lực.

Thời kỳ cho con bú

Các aminoglycosid được bài tiết vào sữa với lượng nhỏ. Cần sử dụng thận trọng cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

TKTW: Độc hại thần kinh (chóng mặt, hoa mắt, mất điều hòa vận động).

Thần kinh cơ, xương: Dáng đi không vững.

Tai*:* Nhiễm độc tai không hồi phục và do liều tích tụ, ảnh hưởng cả đến ốc tai (điếc, ban đầu với âm tần số cao) và hệ thống tiền đình (chóng mặt, hoa mắt).

Tim mạch: Phù.

Thận: Nhiễm độc thận, giảm Cl_{cr}.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Nhiễm độc thận có hồi phục. Suy thận cấp, thường nhẹ nhưng cũng có trường hợp hoại tử ống thận hoặc viêm thận kẽ.

Ức chế dẫn truyền thần kinh cơ, có trường hợp gây suy hô hấp và liệt cơ.

Tiêm dưới kết mạc gây đau, sung huyết và phù kết mạc.

Tiêm trong mắt: Thiếu máu cục bộ ở võng mạc.

Khác: Chán ăn, khát, buồn ngủ, khó thở, viêm ruột, viêm dạ dày, đau đầu, chuột rút cơ, buồn nôn, nôn, giảm cân, tăng tiết nước bọt, rung, giảm magnesi huyết khi điều trị kéo dài, viêm ruột kết liên quan đến kháng sinh, rối loạn máu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản ứng phản vệ.

Rối loạn chức năng gan (tăng men gan, tăng bilirubin huyết).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng sử dụng thuốc.

Không được dùng chung với các thuốc gây độc hại cho thính giác và thận.

Phải theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương để tránh nồng độ gây ngộ độc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Đường tiêm: Chủ yếu tiêm bắp, có thể tiêm tĩnh mạch, truyền tĩnh mạch theo phác đồ nhiều lần trong ngày (2 - 3 lần/ngày) hoặc theo phác đồ 1 lần/ngày. Liều tiêm bắp tương tự liều tiêm tĩnh mạch. Không tiêm dưới da vì nguy cơ hoại tử da. Truyền tĩnh mạch có thể cho nồng độ gentamycin đáy dưới mức điều trị hoặc quá cao, trong khi đó tiêm tĩnh mạch cả liều có thể gây chẹn thần kinh cơ. Ở Mỹ, truyền tĩnh mạch với liều khuyến cáo được pha vào 50 - 200 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% (hoặc dung dịch tiêm glucose 5%) và truyền trong 30 phút - 2 giờ. Ở Anh, truyền tĩnh mạch một lượng hạn chế (100 ml) trong thời gian không quá 20 - 30 phút. Tiêm tĩnh mạch chậm cả liều trong ít nhất 2 - 3 phút. Thời gian điều trị thường giới hạn trong 7 - 10 ngày.

Đường dùng khác:
Đôi khi uống để điều trị nhiễm khuẩn đường ruột.
Hít qua phun sương: Xơ nang tuyến tụy.
Tiêm vào khoang dưới màng nhện tủy sống (trong ống tủy sống) hoặc tiêm trong não thất (viêm màng não).
Dùng tại chỗ: Bôi trên da, dùng dung dịch nồng độ 0,1% nhưng dễ gây kháng thuốc, không nên dùng. Nhỏ tai, nhỏ mắt: Dùng dung dịch nồng độ 0,3%.
Theo dõi thường qui nồng độ gentamycin trong huyết tương để tìm liều và khoảng cách cho thuốc đối với từng người bệnh; để đạt được nồng độ điều trị càng nhanh nếu có thể. Định lượng nồng độ đỉnh (theo dõi hiệu quả) và nồng độ đáy (để tránh tích lũy gây độc). Phải điều chỉnh liều cho tất cả người bệnh, đặc biệt đối với người cao tuổi và trẻ nhỏ, người béo phì, suy thận hoặc dùng liều cao. Đối với phác đồ điều trị nhiều liều/ngày, nồng độ đáy huyết tương (định lượng ngay trước liều sau) phải dưới 2 microgam/ml và nồng độ đỉnh phải đạt ít nhất 4 microgam/ml, nhưng không được vượt quá 10 microgam/ml. Nồng độ đỉnh thường được định lượng 1 giờ sau liều tiêm bắp hay tĩnh mạch.
Xác định trọng lượng cơ thể để tính liều: Dùng trọng lượng cơ thể lý tưởng (IBW) để xác định liều (mg/kg/liều) chính xác hơn là dùng tổng trọng lượng cơ thể (TBW). Đối với người bệnh béo phì có thể dùng cân nặng để tính liều theo công thức sau: IBW + 0,4 (TBW-IBW).

Liều lượng

Liệu pháp "bao vây", "mù" để điều trị nhiễm khuẩn nặng chưa chẩn đoán được tác nhân gây bệnh, gentamicin thường phối hợp với một penicilin hoặc metronidazol hoặc cả hai.
Người lớn:
Nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn huyết sơ sinh, viêm màng não và các nhiễm khuẩn khác của hệ TKTW, viêm nội tâm mạc, nhiễm khuẩn đường mật, viêm thận bể thận, viêm phổi mắc tại bệnh viện, điều trị bổ trợ cho viêm màng não do Listeria:
Phác đồ nhiều liều trong ngày: Người lớn, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất 3 phút hoặc tiêm truyền tĩnh mạch, 3 - 5 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần cách nhau 8 giờ.
Với trường hợp viêm nội tâm mạc: Gentamycin được dùng phối hợp với một số kháng sinh khác. Người lớn, 1 mg/kg, cách 12 giờ một lần.
Phác đồ 1 liều/ngày: Tiêm truyền tĩnh mạch: Khởi đầu 5 - 7 mg/kg, sau đó điều chỉnh liều theo nồng độ gentamicin trong huyết thanh.
Dự phòng trong phẫu thuật*:* Người lớn trên 18 tuổi: Tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất 3 phút, 1,5 mg/kg cho tới 30 phút trước khi làm phẫu thuật (đối với các thủ thuật có nguy cơ cao, có thể cho thêm tới 3 liều 1,5 mg/kg cách nhau 8 giờ) hoặc (đối với phẫu thuật thay khớp), truyền tĩnh mạch, 5 mg/kg một liều duy nhất cho tới 30 phút trước khi làm thủ thuật.
Tiêm vào khoang dưới màng nhện tủy sống (ống sống): 1 mg/ngày (tăng nếu cần tới 5 mg/ngày) cho người lớn và trẻ em trên 18 tuổi, chỉ dùng dung dịch tiêm không có chất bảo quản.
Ghi chú: Với phác đồ nhiều liều/ngày, nồng độ (đỉnh) trong huyết thanh 1 giờ sau khi tiêm phải là 5 - 10 microgam/ml (3- 5 microgam/ml đối với viêm nội tâm mạc), nồng độ đáy (trước liều sau) phải dưới 2 microgam/ml (dưới 1 microgam/ml đối với viêm nội tâm mạc).
Trẻ em:
Thông số dược động học (khi định lượng nồng độ gentamycin trong huyết thanh):
Phác đồ tiêm liều cách nhau xa ở trẻ sơ sinh: Nồng độ đáy phải dưới 2 microgam/ml (2 mg/lít).
Phác đồ ngày 1 liều: Nồng độ đáy phải dưới 1 microgam/ml (1 mg/lít).
Phác đồ nhiều liều/ngày: Nồng độ (đỉnh) 1 giờ sau khi tiêm phải là 5 - 10 microgam/ml, 3- 5 microgam/ml đối với viêm nội tâm mạc, 8 - 12 microgam/ml đối với xơ nang tuyến tụy); nồng độ đáy phải dưới 2 microgam/ml (dưới 1 microgam/ml đối với viêm nội tâm mạc).
Tiêm vào khoang dưới màng nhện, tủy sống (ống sống) hoặc vào não thất: Nồng độ dịch não tủy không được vượt quá 10 microgam/ml.
Nhiễm khuẩn huyết sơ sinh:
Phác đồ tiêm liều cách xa nhau: Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch. Trẻ sơ sinh (< 32 tuần thai tính từ sau khi tắt kinh): 4 - 5 mg/kg, cách 36 giờ một lần. Trẻ sơ sinh (≥ 32 tuần thai tính từ sau khi tắt kinh): 4 - 5 mg/kg, cách 24 giờ một lần.
Phác đồ nhiều liều/ ngày: Tiêm tĩnh mạch chậm. Trẻ sơ sinh (< 29 tuần thai tính từ sau khi tắt kinh): 2,5 mg/kg, cách 24 giờ một lần. Trẻ sơ sinh (29 - 35 tuần thai tính từ sau khi tắt kinh): 2,5 mg/kg, cách 18 giờ một lần. Trẻ sơ sinh (> 35 tuần thai tính từ sau khi tắt kinh): 2,5 mg/kg, cách 12 giờ một lần.
Nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não và các nhiễm khuẩn khác của hệ TKTW, nhiễm khuẩn đường mật, viêm thận bể thận, viêm phổi mắc tại bệnh viện, điều trị bổ trợ cho viêm màng não do Listeria, viêm nội tâm mạc:
Phác đồ 1 liều/ngày: Tiêm truyền tĩnh mạch; Trẻ 1 tháng tuổi – 18 tuổi, khởi đầu 7 mg/kg, sau đó điều chỉnh liều theo nồng độ gentamicin trong huyết thanh.
Phác đồ nhiều liều trong ngày: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất 3 phút. Trẻ 1 tháng tuổi – 12 tuổi, liều 2,5 mg/kg, cách 8 giờ/lần. Từ trên 12 tuổi – 18 tuổi, liều 2 mg/kg, cách 8 giờ/lần
Nhiễm khuẩn phổi do Pseudomonas trong bệnh xơ nang tuyến tụy:
Phác đồ nhiều liều trong ngày: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất 3 phút. Trẻ 1 tháng tuổi – 18 tuổi, liều 3 mg/kg, cách 8 giờ/lần.
Nhiễm khuẩn não thất và hệ thần kinh trung ương (bổ sung cho liệu pháp toàn thân):
Tiêm vào khoang dưới màng nhện, tủy sống (ống sống) hoặc não thất (cần đến ý kiến chuyên gia): Sơ sinh do chuyên gia thực hiện. Trẻ từ 1 tháng tuổi - 18 tuổi, liều 1 mg/ngày (tăng tới 5 mg/ngày nếu cần), phải dùng dung dịch tiêm không chứa chất bảo quản.
Thuốc nhỏ mắt: Dùng chế phẩm lỏng có nồng độ gentamycin 0,3%.
Thuốc nhỏ tai: Dùng chế phẩm lỏng có nồng độ gentamycin 0,3% điều trị viêm tai ngoài. Chống chỉ định trong trường hợp viêm tai giữa thủng nhĩ.
Người bệnh suy thận:
Dùng liều thông thường: Được điều chỉnh theo Cl_{cr} như sau:
Cl_{cr} ≥ 60 ml/phút: Cách 8 giờ/lần.
Cl_{cr} 40 - 60 ml/phút: Cách 12 giờ/lần.
Cl_{cr} 20 - 40 ml/phút: Cách 24 giờ/lần.
Cl_{cr} < 20 ml/phút: Liều nạp (tấn công), sau đó theo dõi nồng độ thuốc trong huyết thanh.
Dùng liệu pháp liều cao: Khoảng thời gian cho thuốc phải nới rộng (cách 48 giờ/lần) đối với người bệnh có Cl_{cr} 30 - 59 ml/phút và/hoặc điều chỉnh liều dựa theo nồng độ thuốc trong huyết thanh.
Thẩm phân máu định kỳ (cho sau khi thẩm phân máu vào ngày thẩm phân):
Nhà sản xuất khuyến cáo tiêm tĩnh mạch chậm liều 1 - 1,7 mg/kg vào cuối mỗi kỳ thẩm phân, phụ thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn.
Bổ sung 2/3 liều thông thường được khuyến cáo sau thẩm phân máu.

Tương tác thuốc

Việc sử dụng đồng thời gentamicin với các thuốc gây độc cho thận bao gồm các aminoglycosid khác, vancomycin và một số thuốc họ cephalosporin, hoặc với các thuốc tương đối độc đối với cơ quan thính giác như acid ethacrynic và có thể furosemid sẽ làm tăng nguy cơ gây độc. Nguy cơ này cũng tăng lên khi dùng gentamicin đồng thời với các thuốc có tác dụng ức chế dẫn truyền thần kinh cơ. Indomethacin có thể làm tăng nồng độ huyết tương của các aminoglycosid nếu được dùng chung. Việc sử dụng chung với các thuốc chống nôn như dimenhydrinat có thể che lấp những triệu chứng đầu tiên của nhiễm độc tiền đình.

Sự đào thải qua thận của zalcitabin có thể giảm bởi các aminoglycosid.

Giảm calci huyết trầm trọng có thể xảy ra ở người bệnh điều trị với aminoglycosid và bisphosphonat.

Gentamicin ức chế hoạt tính của α-galactosidase, không nên sử dụng đồng thời với agalsidase alpha và agalsidase beta; vắc xin BCG, gali nitrat, vắc xin thương hàn.

Gentamicin dùng toàn thân có thể tăng tác dụng của các thuốc sau: Abobotulinumtoxin A, các dẫn xuất của bisphosphonat, carboplatin, colistimethat, cyclosporin, galium nitrat, onabotulinumtoxinA, rimabotulinumtoxinB.

Tác dụng của gentamicin có thể tăng lên bởi amphotericin B, capreomycin, cephalosporin, cisplatin, thuốc lợi tiểu quai, thuốc NSAID, vancomycin.

Tác dụng của gentamicin có thể giảm bởi các penicilin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 2 - 30 °C. Tránh để đông lạnh. Không dùng nếu dung dịch tiêm biến màu hoặc có tủa.

Tương kỵ

Aminoglycosid bị mất hoạt tính *in vitro* bởi nhiều loại penicilin và cephalosporin do tương tác với vòng beta-lactam; mức độ mất hoạt tính phụ thuộc vào nhiệt độ, nồng độ và thời gian tiếp xúc. Các aminoglycosid có độ ổn định khác nhau. Amikacin là chất vững bền nhất, tobramycin bị bất hoạt nhạy nhất, gentamicin có độ bất hoạt trung gian.

Gentamicin tương kỵ với furosemid, heparin, natri bicarbonat và một vài dung dịch dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa. Gentamicin có phản ứng với các chế phẩm có pH kiềm hoặc với các thuốc không ổn định ở pH acid.

Không được trộn lẫn gentamicin và các aminoglycosid với các thuốc khác trong cùng một bơm tiêm hoặc trong cùng một dịch truyền và không được tiêm chung cùng một đường tĩnh mạch. Khi các aminoglycosid được tiêm phối hợp với một beta-lactam thì phải tiêm ở những vị trí khác nhau.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thẩm tách máu hoặc thẩm tách phúc mạc để loại aminoglycosid ra khỏi máu của người bệnh suy thận.

Dùng các thuốc kháng cholinesterase, các muối calci, hoặc hô hấp nhân tạo để điều trị chẹn thần kinh cơ dẫn đến yếu cơ kéo dài và suy hô hấp hoặc liệt (ngừng thở) có thể xảy ra khi dùng hai hoặc nhiều aminoglycosid đồng thời.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Carmize; Claben; Diabifar; Dowanine; Glibendarem 5; Glidamont; Glihexal; Glilucol; Glimel; Glumeben; Glyburid; Glyclamic; Maninil 5; Plariche; Plariche; Xeltic.

GIẢI ĐỘC TỐ UỐN VÁN HẤP PHỤ
(Vắc xin uốn ván hấp phụ)

Tên chung quốc tế: Vaccinum tetani adsorbatum (Tetanus toxoid, Tetanus vaccine).

Mã ATC: J07AM01.

Loại thuốc: Vắc xin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hỗn dịch tiêm: Lọ 5 Lf/0,5 ml hoặc 40 đơn vị quốc tế (IU)/0,5 ml. Các thành phần khác: Nhôm kali sulfat, natri mercurothiolat (chất bảo quản) và dung dịch natri clorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin uốn ván được điều chế bằng cách dùng formaldehyd để phân giải độc tố của vi khuẩn *Clostridium tetani*, sau đó được hấp phụ bởi tá dược chứa nhôm như nhôm kali sulfat. Môi trường để sản xuất giải độc tố không được có các chất có nguồn gốc từ ngựa hoặc người hoặc bất cứ một thành phần nào có thể gây các phản ứng dị ứng cho người.

Vắc xin uốn ván kích thích miễn dịch chủ động chống uốn ván bằng cách sản sinh kháng thể kháng độc tố có khả năng trung hòa ngoại độc tố *Clostridium tetani* lưu hành tự do trong huyết tương. Sau khi thực hiện xong lịch tiêm miễn dịch cơ bản bằng chế phẩm chứa giải độc tố uốn ván hấp phụ, nồng độ bảo vệ của kháng độc tố uốn ván có thể kéo dài khoảng 10 năm. Hai liều vắc xin tiêm cách nhau ít nhất 4 tuần có thể bảo vệ một phần uốn ván, nhưng một liều thì ít có hiệu quả. Nếu kháng thể có hàm lượng từ 0,1 đơn vị/ml trở lên khi định lượng bằng kỹ thuật ELISA thì được coi là có tác dụng phòng uốn ván. Tuy nhiên, hàm lượng kháng thể giảm dần theo thời gian và ở dưới mức có tác dụng bảo vệ ở hầu hết cá nhân sau 10 năm kể từ mũi tiêm cuối cùng, bởi vậy người ta khuyên cứ 10 năm nên tiêm nhắc lại 1 lần để duy trì hàm lượng kháng độc tố trong cơ thể. Khi một cá nhân đã từng được tiêm phòng vắc xin uốn ván đúng theo lịch tiêm chủng mà bị thương có nguy cơ bị uốn ván thì cần tiến hành tiêm nhắc lại nếu như lần tiêm gần nhất cách đó đã quá 5 năm, trong trường hợp đó, không được tiêm mũi nhắc lại trong vòng 10 năm tiếp theo.

Giải độc tố uốn ván cũng có loại không hấp phụ nhưng tác dụng bảo vệ ngắn hơn loại hấp phụ và hiện nay không còn trên thị trường. Giải độc tố uốn ván hấp phụ được dùng để gây miễn dịch chủ động cho trẻ em từ 7 tuổi trở lên, thiếu niên và người lớn. Giải độc tố uốn ván hấp phụ còn được phối hợp cố định với giải độc tố bạch hầu hấp phụ (DT) để gây miễn dịch cho trẻ em từ 6 tuần tuổi đến hết 6 tuổi; hoặc dùng cho người lớn, thiếu niên và trẻ em từ 7 tuổi trở lên (Td). Ngoài ra, giải độc tố uốn ván hấp phụ còn được phối hợp với giải độc tố bạch hầu hấp phụ và vắc xin ho gà vô tế bào để dùng cho trẻ từ 6 tuần tuổi đến 6 tuổi (Dtap) hoặc để dùng cho người lớn, thiếu niên, trẻ em từ 7 tuổi trở lên (Tdap).

Chỉ định

Được dùng để gây miễn dịch chủ động phòng bệnh uốn ván cho trẻ em từ 7 tuổi trở lên, thiếu niên và người lớn.

Chống chỉ định

Có tiền sử dị ứng với vắc xin hay với bất cứ thành phần nào của chế phẩm, bao gồm cả thimerosal. Tránh dùng cho những người

đã từng xảy ra các dấu hiệu hay triệu chứng thần kinh sau lần tiêm trước.

Các dạng phối hợp chống chỉ định cho người mắc các bệnh lý thần kinh tiến triển như: Co giật ở trẻ còn bú, động kinh hoặc các bệnh lý tiến triển về não.

Đối với những người trước đây chưa hoàn thành đầy đủ 3 mũi cơ bản tiêm phòng uốn ván mà có chống chỉ định, khi bị thương có nguy cơ cao mắc uốn ván nên sử dụng miễn dịch thụ động chống uốn ván (globulin miễn dịch chống uốn ván).

Giảm tiểu cầu hoặc rối loạn chảy máu khác có chống chỉ định với tiêm bắp trừ khi việc tiêm là cần thiết hơn cả nguy cơ có các phản ứng không mong muốn.

Cần hoãn tiêm vắc xin phối hợp chứa giải độc tố bạch hầu hấp phụ khi đang xảy ra dịch bại liệt.

Thận trọng

Không được tiêm vào mạch máu. Không dùng vắc xin để điều trị nhiễm trùng uốn ván. Những người bị suy giảm miễn dịch thì đáp ứng sinh kháng thể sẽ bị giảm, tuy nhiên vẫn có thể tiêm vắc xin cho người bị nhiễm HIV có hoặc không có các triệu chứng lâm sàng.

Nên hoãn tiêm vắc xin ở những người đang mắc các bệnh cấp tính để tránh các phản ứng không mong muốn xảy ra đồng thời. Quyết định này phụ thuộc vào mức độ nặng và nguyên nhân của bệnh, các bệnh cấp tính nhẹ như nhiễm trùng hô hấp hoặc tiêu chảy nhẹ không ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch.

Thận trọng với những người có tiền sử dị ứng, epinephrin 1 : 1000, các thuốc và thiết bị khác cần thiết phải có sẵn để xử lý các trường hợp sốc phản vệ xảy ra. Không tiêm các mũi nhắc lại thường xuyên hơn khuyến cáo (sau mỗi 10 năm) đặc biệt ở những người có cơ địa dị ứng đã trải qua các phản ứng quá mẫn (Arthus-type) hoặc sốt trên 39,4 ^{o}C sau khi tiêm giải độc tố uốn ván hấp phụ. Đối với những người có tiền sử dị ứng trên, kể cả trong trường hợp dự phòng uốn ván sau khi bị thương cũng không nên tiêm mũi miễn dịch tăng cường khẩn cấp do các cá nhân này có nồng độ kháng thể cao trong huyết tương. Đối với trẻ nhỏ có tiền sử rối loạn hệ thần kinh trung ương nên hoãn dùng vắc xin cho đến khi trẻ lớn hơn 1 tuổi; đối với người cao tuổi, hiệu giá kháng thể có thể không tăng cao sau khi tiêm vắc xin.

Bao bì đóng gói giải độc tố uốn ván có thể có chứa mủ cao su tự nhiên, có thể gây mẫn cảm ở một số cá nhân. Do đó cần thận trọng khi sử dụng các sản phẩm này cho những người có tiền sử dị ứng với nhựa, mủ cây.

Đối với những người có tiền sử mắc hội chứng Guillain-Barré (viêm đa dây thần kinh) trong vòng 6 tháng sau khi tiêm vắc xin chứa giải độc tố uốn ván hấp phụ, cần thận trọng đánh giá giữa lợi ích và nguy cơ của việc tiêm các liều vắc xin tiếp theo. Trong chẩn đoán phân biệt bệnh viêm đa dây thần kinh xuất hiện sau khi tiêm giải độc tố uốn ván hấp phụ, nhà sản xuất thông báo rằng có thể coi độc tố uốn ván là một nguyên nhân gây bệnh.

Có thể tiêm bắp vắc xin trong trường hợp các bác sỹ nắm rõ nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân mắc các rối loạn chảy máu hoặc đang dùng liệu pháp chống đông và quyết định sử dụng vắc xin với độ an toàn hợp lý. Trong trường hợp này, sử dụng kim tiêm cỡ 23 và ấn chặt vào vị trí tiêm trong 2 phút hoặc lâu hơn. Với những bệnh nhân đang điều trị rối loạn đông máu, vắc xin nên được tiêm không lâu sau khi dùng liều điều trị hàng ngày.

Không dùng dạng đơn giá cho trẻ em dưới 7 tuổi. Các dạng phối hợp như vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván hay bạch hầu - uốn ván tồn tại dưới dạng phù hợp theo lứa tuổi, bởi vậy cần chú ý sử dụng chế phẩm phù hợp với độ tuổi nhằm tránh các tác dụng không mong muốn.

Thời kỳ mang thai

Vắc xin uốn ván không chống chỉ định với người mang thai nhưng chỉ nên dùng khi thực sự cần thiết. Có chỉ định tiêm phòng uốn ván cho phụ nữ có thai từ tuần 24 đến tuần 36 thai kỳ theo chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia. Với phụ nữ mang thai không rõ tiền sử tiêm phòng uốn ván, xét nghiệm huyết thanh xác định hàm lượng kháng thể nên được làm trước khi quyết định tiêm vắc xin (hàm lượng kháng thể phải đạt ít nhất 0,1 đơn vị/ml). Nếu chưa được tiêm phòng vắc xin hoặc có hàm lượng kháng thể ít hơn 0,1 đơn vị/ml, hai liều vắc xin chứa giải độc tố uốn ván hấp phụ ít nhất 4 - 6 tuần trước khi kích thích sinh kháng thể sẽ bảo vệ mẹ và qua nhau thai bảo vệ trẻ sơ sinh chống uốn ván.

Thời kỳ cho con bú

Hiện nay không có dẫn liệu về việc dùng vắc xin cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Đau nhẹ đến vừa, ban đỏ, sưng tấy, phù tại vị trí tiêm. Tại nơi tiêm loại vắc xin hấp phụ có thể sờ thấy một cục nhỏ nổi lên và tồn tại trong một vài tuần.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Áp xe vô khuẩn, teo cơ; phản ứng quá mẫn (Arthus-type) tại vị trí tiêm bao gồm: Đau, sưng, ban đỏ, phù mạch, xuất huyết, hoại tử thường xuất hiện sau 2 - 12 giờ. Một vài trường hợp sưng đau có thể kéo từ vai đến khuỷu tay. Các phản ứng này thường gặp nhất ở những người đã tiêm nhiều mũi miễn dịch tăng cường và thường mất đi, không để lại di chứng. Với những người đã có phản ứng này, không nên tiêm thêm bất cứ mũi khẩn cấp nào trong vòng 10 năm kể từ mũi trước.

Phản ứng toàn thân như sốt, mệt mỏi, khó chịu, đau khớp, buồn nôn, nôn, ban đỏ, phát ban, nổi hạch, nhịp tim nhanh, chóng mặt, hạ huyết áp. Các phản ứng này thường tự hết và có thể kiểm soát bằng điều trị triệu chứng. Đã có tai biến chết người do sốc phản vệ.

Một vài rối loạn thần kinh liên quan đến tiêm giải độc tố uốn ván hấp phụ cũng được báo cáo như: Tổn thương ốc tai, bệnh thoái hóa myelin hệ thần kinh trung ương, các bệnh thần kinh ngoại vi, hội chứng Guillain-Barré, rối loạn điện não đồ. Tuy nhiên, không có bằng chứng chỉ ra mối liên hệ giữa độc tố uốn ván và các bệnh thần kinh.

Liều lượng và cách dùng giải độc tố uốn ván hấp phụ đơn giá

Cách dùng:

Chỉ tiêm bắp sâu vào cơ delta, kim đâm thẳng góc với da ở người lớn, thiếu niên và trẻ em từ 7 tuổi trở lên. Tránh tiêm mông, khi tiêm nên ngồi hoặc nằm để tránh ngất do phản xạ thần kinh đối giao chủ.

Khi có chỉ định tiêm globulin miễn dịch uốn ván (TIG) có thể tiêm đồng thời nhưng với bơm tiêm khác và vị trí tiêm khác.

Liều lượng:

Mỗi liều 0,5 ml chứa 5 Lf (đơn vị lên bông) hay 40 IU (đơn vị quốc tế) giải độc tố uốn ván hấp phụ.

Miễn dịch cơ bản và liều tăng cường:

Miễn dịch cơ bản cho người lớn, thiếu niên và trẻ em trên 7 tuổi khi có chỉ định dùng giải độc tố uốn ván hấp phụ đơn giá (nghĩa là khi kháng nguyên bạch hầu và/hoặc ho gà chống chỉ định hoặc không nên dùng): Khuyến cáo dùng 3 liều; liều thứ hai cách liều thứ nhất 4 - 8 tuần, liều thứ ba cho 6 - 12 tháng sau liều thứ hai.

Nếu lịch trình gây miễn dịch được khuyến cáo bị gián đoạn, bất

luận khoảng cách nào giữa các liều cũng không ảnh hưởng đến miễn dịch cuối cùng đạt được, không cần phải tiêm thêm liều hoặc tiêm lại từ đầu.

Để duy trì miễn dịch uốn ván hiệu quả, tiêm một liều tăng cường 0,5 ml vắc xin Td đối với người lớn hoặc vắc xin giải độc tố uốn ván hấp phụ cách nhau 10 năm/lần.

Tiêm tăng cường sau chấn thương (phòng uốn ván sau phơi nhiễm): có thể phải tiêm một liều cấp cứu chế phẩm chứa giải độc tố uốn ván cùng hoặc không cùng một liều TIG. Chỉ dùng giải độc tố uốn ván đơn giá khi các chế phẩm phối hợp cố định chứa kháng nguyên bạch hầu và ho gà có chống chỉ định hoặc không sẵn có. Phải xử lý vết thương cẩn thận và phân loại vết thương sạch, ít khả năng bị uốn ván và vết thương bẩn, nhiều khả năng bị uốn ván; phải dựa vào bệnh sử tiêm phòng uốn ván.

Hướng dẫn phòng uốn ván trong xử trí vết thương thông thường.

Tiền sử tiêm phòng	Vết thương sạch nhỏ		Tất cả các vết thương khác	
	Tdap hoặc Td	TIG	Tdap hoặc Td	TIG
Không rõ hoặc ít hơn 3 liều	Có	Không	Có	Có
≥ 3 liều	Không(1)	Không	Không(2)	Không

Ghi chú: Không(1): Có, nếu > 10 năm kể từ liều cuối cùng.

Không(2): Có, nếu > 5 năm kể từ liều cuối cùng (tiêm tăng cường quá nhiều so với khuyến cáo không cần thiết và có thể gây tai biến).

Các dạng chế phẩm phối hợp: TD, Td, Tdap, Tdap: Theo chương trình tiêm chủng quốc gia mở rộng.

Tương tác thuốc

Giải độc tố uốn ván hấp phụ có thể dùng đồng thời, hay tại bất cứ thời điểm nào trước hoặc sau khi tiêm globulin miễn dịch như: Globulin miễn dịch IM, IV, globulin miễn dịch chống viêm gan B HBIG, chống dại RIG, chống uốn ván TIG, chống thủy đậu VZIG. Tuy nhiên, phải tiêm ở các vị trí khác nhau, sử dụng kim tiêm khác nhau để tránh sự trung hòa độc tố.

Khi sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch hoặc liệu pháp tia xạ, cơ chế phòng vệ bình thường bị ức chế và đáp ứng tạo kháng thể của người bệnh với vắc xin uốn ván có thể giảm. Điều trị bằng corticoid liều thấp đến trung bình trong thời gian ngắn (dưới 14 ngày); hoặc corticoid có thời gian tác dụng ngắn, liệu pháp cách ngày, trong thời gian dài ở liều thấp đến trung bình; corticoid bôi ngoài; hoặc tiêm corticoid vào ổ khớp, túi cơ, gân không gây ức chế đáp ứng sinh kháng thể khi tiêm vắc xin. Có bằng chứng cho thấy ở trẻ em được điều trị bằng các liệu pháp ức chế miễn dịch vẫn có đáp ứng sinh kháng thể đầy đủ với giải độc tố uốn ván hấp phụ, các trẻ này có thể sử dụng vắc xin với liều thường dùng và khoảng cách dùng như khuyến cáo. Nếu phải ngừng một thời gian ngắn liệu pháp ức chế miễn dịch, thì thường phải hoãn lại việc tiêm chủng vắc xin uốn ván một tháng kể từ khi ngừng dùng các thuốc ức chế miễn dịch.

Tiêm đồng thời giải độc tố uốn ván hấp phụ với các vắc xin khác phù hợp với độ tuổi như vắc xin virus sống, vắc xin độc tố, vắc xin bất hoạt hoặc vắc xin tái tổ hợp không ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch hoặc gây ra các phản ứng bất lợi; ví dụ như: vắc xin bạch hầu, ho gà, uốn ván, vắc xin chống *Haemophilus influenzae Hib,* viêm gan A, B, thủy đậu, sởi, quai bị, rubella, viêm màng não, bại liệt. Trừ khi dạng phối hợp phù hợp của các vắc xin này đã được sử dụng, nên tiêm các vắc xin này ở các vị trí khác nhau, không sử dụng cùng một bơm kim tiêm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8 ^{o}C. Không được để đông băng. Tránh ánh sáng.

Thông tin qui chế

Vắc xin uốn ván có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

GLIBENCLAMID

Tên chung quốc tế: Glibenclamide.

Mã ATC: A10BB01.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường nhóm sulfonylurê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1,25 mg, 2,5 mg và 5 mg.

Viên nén dạng vi hạt: 1,5 mg, 3 mg, 6 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glibenclamid (ở Mỹ còn gọi là glyburid) là một sulfonylurê chống đái tháo đường dùng đường uống. Thuốc làm giảm nồng độ glucose huyết ở người đái tháo đường typ 2 và người không bị đái tháo đường. Tuy các thuốc sulfonylurê có tác dụng giảm glucose huyết nói chung giống nhau, nhưng có thể khác nhau về mức độ tác dụng đặc hiệu và các tác dụng này có thể thay đổi tùy theo thời gian điều trị. Cùng một lượng dùng, glibenclamid là một trong những thuốc sulfonylurê chống đái tháo đường mạnh nhất, một liều glibenclamid 5 mg tác dụng tương đương xấp xỉ 500 - 750 mg acetohexamid, 250 - 375 mg clorpropamid hoặc tolazamid, 5 - 10 mg glipizid, hoặc 1 - 1,5 g tolbutamid. Cơ chế chính xác làm giảm glucose huyết của sulfonylurê chống đái tháo đường chưa được biết đầy đủ, làm giảm glucose huyết chủ yếu là do kích thích các tế bào beta của tuyến tụy tăng tiết insulin nội sinh. Nếu không còn tế bào beta tuyến tụy hoạt động, glibenclamid mất tác dụng. Ngoài ra, khi điều trị ngắn ngày, glucose huyết giảm còn do thuốc làm giảm lưu lượng glucose của gan vào máu và làm tăng tác dụng insulin đối với các tế bào đích ngoại biên.

Khi điều trị glibenclamid kéo dài, cơ chế tác dụng chưa được biết đầy đủ. Dung nạp glucose vẫn tiếp tục được cải thiện do glibenclamid, tuy nồng độ insulin nội sinh giảm dần xuống mức như trước khi điều trị. Các tác dụng ngoài tụy tỏ ra đóng góp một phần đáng kể làm giảm glucose huyết. Nhiều tác dụng ngoài tụy đã được nghiên cứu nhưng tác dụng chính là gan giảm tạo glucose và tăng tính nhạy cảm của các tế bào đích ngoại biên đối với insulin.

Dược động học

Glibenclamid được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Thức ăn không ảnh hưởng đến tốc độ và mức độ hấp thu của thuốc. Thời gian xuất hiện tác dụng là 45 - 60 phút và đạt mức tối đa trong vòng 1,5 - 3 giờ. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 4 giờ, hoặc 2 - 3 giờ khi dùng ở dạng vi hạt. Thời gian tác dụng kéo dài 16 - 24 giờ, hoặc 12 - 24 giờ nếu dùng ở dạng vi hạt. Ở người đái tháo đường lúc no, tác dụng giảm glucose huyết khi uống một liều đơn glibenclamid buổi sáng kéo dài có thể tới 24 giờ. Có một vài chứng cứ cho thấy nồng độ glibenclamid trong huyết tương cần đạt được khoảng 30 - 50 nanogam/ml để làm giảm glucose huyết. Glibenclamid liên kết nhiều (90 - 99%) với protein huyết tương, đặc biệt là albumin. Glibenclamid được bào chế dưới dạng vi hạt có sinh khả dụng tốt. Glibenclamid chuyển hóa hoàn toàn ở gan, chất chuyển hóa chủ yếu cũng có tác dụng

hạ glucose huyết yếu. Thể tích phân bố của glibenclamid khoảng 0,125 lít/kg. Nửa đời của glibenclamid trung bình 1,4 - 1,8 giờ (khoảng 0,7 - 3 giờ), và có thể kéo dài ở người suy gan hoặc suy thận. Thải trừ 30 - 50% liều qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa trong 24 giờ đầu, 50% qua mật rồi vào phân. Thuốc không thẩm phân được.

Chỉ định

Được chỉ định dùng cùng với chế độ ăn uống và luyện tập để điều trị đái tháo đường không phụ thuộc insulin (typ 2), khi không giải quyết được bằng chế độ ăn uống và luyện tập.

Chống chỉ định

Đái tháo đường phụ thuộc insulin (typ 1).

Đái tháo đường có biến chứng: Nhiễm toan, tăng thể ceton, hôn mê.

Đái tháo đường khi có stress (thí dụ sốt cao, chấn thương nặng, nhiễm khuẩn nặng): Tạm thời ngừng glibenclamid, thay bằng insulin.

Tổn thương nặng gan hoặc thận, thiếu dinh dưỡng nặng.

Các đợt diễn biến cấp của bệnh mạn tính.

Đái tháo đường typ 2 cho người dưới 18 tuổi.

Quá mẫn với glibenclamid, với bất cứ thành phần nào trong thuốc hoặc với các sulfonamid khác. Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú.

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng glibenclamid vì có khả năng gây hạ glucose huyết rất nặng cũng như các sulfonylurê khác. Hạ glucose huyết có nhiều khả năng xảy ra khi ăn ít, tập luyện quá sức, kéo dài, hoặc khi uống rượu, hoặc khi dùng phối hợp thêm một thuốc làm giảm glucose huyết khác. Hạ glucose huyết cũng dễ xảy ra ở người cao tuổi, suy nhược, suy thận hoặc suy gan.

Glibenclamid có thể làm tăng cân, có thể do làm tăng tiết insulin (như vậy, có thể làm tăng sức thèm ăn. Cần chú ý đến chế độ ăn).

Phải theo dõi đều đặn lâm sàng và xét nghiệm, gồm có định lượng glucose trong nước tiểu và máu lúc đói, để xác định liều tối thiểu có hiệu quả hoặc điều trị bị thất bại ngay từ đầu (dùng liều tối đa mà vẫn không giảm được glucose huyết) hoặc thất bại thứ phát (không kiểm soát được tăng glucose huyết sau một thời gian điều trị có hiệu quả).

Phải thận trọng dùng glibenclamid cho người thiếu hụt G6PD vì có nguy cơ làm tan hồng cầu (thiếu máu huyết tán) do sulfonylurê.

Thận trọng khi dùng glibenclamid vì có mẫn cảm chéo giữa các sulfonylurê, sulfonamid.

Thời kỳ mang thai

Sulfonylurê có thể qua nhau thai và gây hạ glucose huyết ở trẻ sơ sinh. Do vậy, với người mang thai, phải thay glibenclamid bằng insulin.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù chưa biết glibenclamid có vào được sữa mẹ hay không, nhưng một vài thuốc đái tháo đường nhóm sulfonylurê khác đã thấy trong sữa. Do lo ngại hạ đường huyết nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ nên không dùng glibenclamid cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khoảng 2% người bệnh điều trị bằng glibenclamid có thể hiện ADR.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, táo bón.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Nội tiết: Hạ glucose huyết.

Da: Ban da, mày đay, ngứa.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm huyết cầu toàn thể, giảm tiểu cầu.

Tuần hoàn: Viêm mạch dị ứng.

Da: Mẫn cảm với ánh sáng.

Gan: Vàng da do viêm gan và/hoặc do ứ mật.

Mắt: Tổn thương thị giác tạm thời.

Vì nồng độ glucose huyết thay đổi sau khi bắt đầu điều trị bằng glibenclamid, nên người bệnh có thể có một giai đoạn giảm thị lực tạm thời.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng, hoặc tổn thương hệ tim mạch, hoặc khi điều trị bằng corticosteroid hoặc khi phẫu thuật, cần chuyển tạm thời sang dùng insulin.

Người bệnh cần được thông báo về nguy cơ hạ glucose huyết nếu ăn uống không đủ, hoặc bỏ bữa mà vẫn dùng thuốc. Khi đó cần giảm liều. Nếu hạ glucose huyết tiến triển kéo dài, phải đến bệnh viện để bác sĩ theo dõi.

Việc điều trị đái tháo đường cần được kiểm tra đều đặn. Trước khi đạt được mức glucose huyết tối ưu, hoặc khi thay đổi chế phẩm chống đái tháo đường, hoặc khi dùng thuốc không đều đặn thì sự tỉnh táo nhanh nhẹn và khả năng phản ứng của người bệnh có thể bị ảnh hưởng đến mức làm cho người bệnh không đối phó được kịp thời khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc uống, viên thông thường và viên vi hạt không tương đương về mặt sinh học, liều lượng phải điều chỉnh khi chuyển dùng từ viên này sang viên kia.

Thuốc thường uống 1 liều duy nhất vào buổi sáng (bữa sáng) hoặc bữa chính đầu tiên hoặc 30 phút trước khi ăn sáng. Nếu liều uống > 6 mg/ngày nên chia làm 2 lần uống.

Ít nhất hàng năm phải ngừng glibenclamid một lần để đánh giá xem thuốc còn hiệu quả không. Nếu thuốc hết hiệu quả trong thời gian điều trị duy trì, phải ngừng thuốc này.

Mục đích điều trị: Giữ nồng độ glucose trong huyết tương trước khi ăn (lúc đói) khoảng 70 - 130 mg/dl và cao nhất sau khi ăn (1 - 2 giờ sau khi bắt đầu bữa ăn) dưới 180 mg/dl và nồng độ HbA_{1c} < 7%.

Liều dùng:

Người lớn, uống:

Người bệnh chưa điều trị bao giờ: Viên nén thông thường: Liều đầu tiên thông thường: 2,5 - 5 mg/ngày.

Người cao tuổi, suy nhược, suy dinh dưỡng, suy thận hoặc suy gan: 1,25 mg/ngày.

Điều chỉnh liều tùy theo dung nạp thuốc và đáp ứng điều trị; mỗi lần tăng không được vượt quá 2,5 mg/ngày cách nhau 1 tuần.

Liều duy trì: 1,25 - 20 mg/ngày. Liều tối đa 20 mg/ngày. Liều > 10 mg/ngày phải chia 2 lần/ngày. Viên dạng vi hạt: Liều đầu tiên: 1,5 - 3 mg/ngày. Đối với người dễ bị hạ glucose huyết: Bắt đầu từ 0,75 mg/ngày; tăng mỗi lần không quá 1,5 mg/ngày cách nhau 1 tuần. Liều duy trì 0,75 - 12 mg/ngày. Liều tối đa: 12 mg/ngày. Liều > 6 mg/ngày phải chia 2 lần/ngày.

Người bệnh chuyển từ các thuốc chống đái tháo đường khác sang dùng glibenclamid. Nói chung, không cần giai đoạn chuyển tiếp; thuốc chống đái tháo đường đang dùng có thể ngừng ngay và cho glibenclamid liều ban đầu 2,5 - 5 mg/ngày. Không được vượt quá 5 mg/ngày. Đối với clorpropamid, do nửa đời thải trừ kéo dài, để tránh biến chứng hạ glucose huyết, có thể nghỉ thuốc 2 - 3 ngày trước khi cho glibenclamid hoặc phải giám sát hạ glucose huyết trong 2 tuần đầu chuyển thuốc.

Người bệnh chuyển từ insulin sang dùng glibenclamid: Liều đầu tiên phụ thuộc vào liều insulin đã dùng trước kia, theo bảng sau:

Liều insulin đã dùng hàng ngày trước đây (đơn vị)	Liều glibenclamid đầu tiên (mg, dạng bình thường)	Liều glibenclamid đầu tiên (mg, dạng vi tinh thể)	Thay đổi liều insulin (sau khi dùng glibenclamid)
< 20	2,5 - 5	1,5 - 3	Không tiếp tục dùng
20 - 40	5	3	Không tiếp tục dùng
> 40	5 (tăng từng 1,25 - 2,5 mg sau mỗi 2 - 10 ngày)	3 (tăng từng 0,75 - 1,5 mg sau mỗi 2 - 10 ngày)	Giảm liều insulin đến 50 % (giảm liều insulin cùng với tăng liều glibenclamid)

Tương tác thuốc

Thuốc nên tránh dùng với bosentan vì có thể gây tăng tác dụng của bosentan và giảm tác dụng của glibenclamid.

Các thuốc làm tăng tác dụng hạ glucose huyết của glibenclamid: Các sulfonamid, salicylat, phenylbutazon, các thuốc chống viêm không steroid, fluoroquinolon, các dẫn chất cumarin, các thuốc chẹn beta, các chất ức chế monoaminoxydase, cimetidin, ranitidin, perhexilin, cloramphenicol, clofibrat và fenofibrat, sulfinpyrazon, probenecid, pentoxifylin, cyclophosphamid, azapropazon, các tetracyclin, các chất ức chế men chuyển đổi angiotensin, rượu, fluconazol, miconazol, ciprofloxacin, enoxacin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, kháng sinh nhóm quinolon, clarithromycin.

Các thuốc làm giảm tác dụng hạ glucose huyết của glibenclamid: Các thuốc lợi tiểu thiazid, furosemid, acid ethacrynic, các thuốc uống tránh thai có estrogen/gestagen, các dẫn chất phenothiazin, acid nicotinic, các thuốc cường giao cảm, các hormon giáp trạng và các corticosteroid, phenytoin, thuốc chẹn calci, rifampicin, isoniazid. Tác dụng hạ glucose huyết cũng có thể bị ảnh hưởng khi phối hợp với các thuốc điều trị lao. Glucose huyết tăng khi phối hợp glibenclamid với salbutamol, hoặc terbutalin (tiêm tĩnh mạch).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng. Tránh ánh sáng và ẩm.

Quá liều và xử trí

Nhiễm độc cấp glibenclamid có thể do uống quá liều hoặc do cố ý (tự tử) hay do bất cẩn (uống nhầm). Có người lớn uống liều trên 200 mg nhưng không bị tử vong, ngược lại có người chỉ dùng liều 2,5 - 5 mg đã bị hạ glucose huyết nặng và tử vong.

Triệu chứng: Triệu chứng nhiễm độc cấp glibenclamid là hạ glucose huyết gây nhức đầu, kích thích, bồn chồn, mồ hôi ra nhiều, mất ngủ, run rẩy, rối loạn hành vi và kém tỉnh táo, nhanh nhẹn; có thể rất nặng gây mất ý thức, co giật, hôn mê và tử vong. Hạ glucose huyết thường không kéo dài, nhưng trong một số trường hợp, có thể mất ý thức kéo dài tới 3 - 5 ngày (thường gặp ở người cao tuổi). Hạ glucose huyết kéo dài ngay cả khi đã được truyền tĩnh mạch dextran; trường hợp nặng thường xảy ra ở người suy thận và/hoặc suy gan.

Xử trí: Chủ yếu là cho glucose và điều trị hỗ trợ. Người bệnh cần phải được giám sát chặt cho tới khi chắc chắn hồi phục hoàn toàn. Phải theo dõi ít nhất 24 - 72 giờ sau khi tỉnh vì hạ glucose huyết có thể tái lại sau khi đã tỉnh.

Nếu người bệnh bị hạ glucose huyết nhẹ (chưa mất ý thức, không có biểu hiện thần kinh): Tích cực cho uống glucose, ăn đường (khoảng 20 - 30 g) và báo ngay cho thầy thuốc biết. Có thể ăn thêm đường sau 15 phút nếu thấy cần thiết, điều chỉnh liều glibenclamid và chế độ ăn, luyện tập.

Nếu hạ glucose huyết nặng (hôn mê, co giật hoặc các biểu hiện thần kinh khác): Phải cho nhập viện ngay, điều trị cấp cứu. Cho tiêm tĩnh mạch nhanh dung dịch tiêm dextrose 50% (50 ml), tiếp theo cho truyền tĩnh mạch ngay dung dịch dextrose 10% với tốc độ truyền sao cho duy trì nồng độ glucose trong huyết tương trên 100 mg/dl. Có khi cần phải tiêm tĩnh mạch thêm glucagon và/hoặc corticosteroid cách 3 giờ/lần, lấy máu để theo dõi glucose huyết trong 24 giờ đầu. Cần chú ý tránh làm tăng glucose huyết quá mức. Nếu có co giật, dùng thuốc chống co giật.

In vitro, than hoạt hấp thụ được glibenclamid.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Carmize; Claben; Diabifar; Dowanine; Glibendarem 5; Glidamont; Glihexal; Glilucol; Glimel; Glumeben; Glumidtab; Glyburid; Glyclamic; Maninil; Plariche; Xeltic.

GLICLAZID

Tên chung quốc tế: Gliclazide.

Mã ATC: A10BB09.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường, dẫn chất sulfonylurê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 40 mg, 80 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 30 mg, 60 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Gliclazid là một thuốc chống đái tháo đường typ 2 (không phụ thuộc insulin), nhóm sulfonylurê, dạng uống. Tác dụng chủ yếu của gliclazid là kích thích tế bào beta tuyến tụy giải phóng insulin, vì vậy thuốc chỉ có tác dụng khi tụy của người bệnh còn hoạt động (còn khả năng sản xuất insulin). Gliclazid thường được chỉ định kết hợp với chế độ ăn, luyện tập thể lực. Gliclazid được dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc hạ glucose huyết khác như metformin, insulin.

Dược động học

Gliclazid dễ dàng hấp thu qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt sau khi uống khoảng 2 - 4 giờ. Thức ăn không làm thay đổi tốc độ và mức độ hấp thu. Thuốc gắn mạnh với protein huyết tương (85 - 95%). Thời gian tác dụng kéo dài 12 giờ hoặc hơn. Gliclazid được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành những sản phẩm không còn hoạt tính. Thuốc chưa biến đổi và các chất chuyển hóa đào thải chủ yếu qua nước tiểu (60 - 70%), khoảng 10 - 20% qua phân ở dạng chuyển hóa. Nửa đời thải trừ của gliclazid khoảng 10 - 12 giờ.

Chỉ định

Đái tháo đường không phụ thuộc insulin (typ 2) ở người lớn khi không còn kiểm soát được glucose huyết bằng chế độ ăn, luyện tập thể lực và giảm cân.

Chống chỉ định

Đái tháo đương phụ thuộc insulin (typ 1).

Hôn mê hoặc tiền hôn mê do đái tháo đường, nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

Nhiễm khuẩn nặng, chấn thương nặng, phẫu thuật lớn.

Suy gan hoặc suy thận nặng (trong những trường hợp này khuyến

cáo dùng insulin).
Có tiền sử dị ứng với gliclazid hoặc với một thành phần của chế phẩm hoặc với các sulfonylurê khác hoặc với các sulfamid.
Điều trị phối hợp miconazol (xem mục Tương tác).
Phụ nữ có thai, phụ nữ đang cho con bú.

Thận trọng
Người bệnh cần được hướng dẫn đầy đủ về bản chất của đái tháo đường và cần phải làm gì để phòng tránh và phát hiện các biến chứng. Gliclazid cũng như các sulfonylurê khác có thể gây hạ glucose huyết (lượng glucose trong máu hạ xuống dưới 60 mg/dl tương đương 3,5mmol/lít). Hạ glucose huyết có thể xảy ra khi dùng thuốc quá liều, ăn uống không đầy đủ, thất thường, bỏ bữa, luyện tập nặng nhọc kéo dài, uống rượu… Hạ glucose huyết thường xảy ra phổ biến hơn ở người cao tuổi, người suy thận, suy gan. Khi bị hạ glucose huyết, cần tiến hành như trong mục Quá liều và xử trí.
Người bệnh đang ổn định với chế độ điều trị bằng gliclazid có thể trở nên không kiểm soát được glucose huyết khi bị stress (chấn thương, phẫu thuật, nhiễm khuẩn, sốt cao). Trong những trường hợp này, có thể cần phải dùng insulin, phối hợp với gliclazid hoặc dùng đơn độc insulin thay cho gliclazid.
Người thiếu hụt enzym glucose 6 phosphat dehydrogenase (G6PD).

Thời kỳ mang thai
Không dùng gliclazid.
Người đang dùng gliclazid mà có thai, phải báo ngay cho thầy thuốc để chuyển sang dùng insulin.

Thời kỳ cho con bú
Không nên dùng gliclazid cũng như các sulfonylurê khác trong thời kỳ cho con bú vì hạ glucose huyết có thể xảy ra ở trẻ nhỏ. Nếu bắt buộc phải dùng gliclazid thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp: ADR > 1/100
TKTW: Đau đầu.
Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, buồn nôn.
Da: Phát ban.
Ít gặp: 1/1 000 < ADR < 1/100
Rối loạn máu (thường hồi phục): Giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, thiếu máu.
Da: Phản ứng da, niêm mạc.
Hiếm gặp: ADR < 1/1 000
TKTW: Trạng thái lơ mơ, vã mồ hôi.
Tim mạch: Tăng tần số tim.
Da: Tái xanh.
Tiêu hóa: Nôn, đói cồn cào.

Liều lượng và cách dùng
Liều gliclazid phải phù hợp với từng trường hợp cụ thể và phải dựa vào nồng độ glucose huyết của người bệnh. Với dạng viên nén thông thường, liều khởi đầu thường là 40 - 80 mg uống một lần vào lúc ăn sáng rồi tăng dần nếu cần, lên tới tối đa là 320 mg/ngày. Liều vượt quá 160 mg/ngày, phải chia làm 2 lần. Nếu liều hôm trước quên không uống, không bao giờ được uống tăng liều để bù.
Trường hợp dùng dạng viên nén giải phóng kéo dài (Biệt dược: Diamicron MR 30 mg) thì một viên giải phóng kéo dài 30 mg tương đương với một viên nén 80 mg thông thường. Liều khởi đầu của viên Diamicron MR 30 mg là 30 mg mỗi ngày (1 viên). Nếu việc kiểm soát glucose huyết đã đạt thì có thể coi đó là liều duy trì. Nếu việc kiểm soát glucose huyết chưa đạt, thì có thể tăng dần liều lên là 60 mg (2 viên), 90 mg (3 viên), 120 mg (4 viên)/ngày theo từng nấc, cách nhau tối thiểu 1 tháng một lần, trừ những người bệnh mà glucose huyết không có đáp ứng giảm sau 2 tuần điều trị. Trường hợp đó, có thể tăng liều ngay sau tuần điều trị thứ 2. Liều tối đa của Diamicron MR 30 mg là 120 mg (4 viên) mỗi ngày. Các viên Diamicron MR 30 mg phải nuốt cả viên, không nhai.
Gliclazid có thể phối hợp với metformin hoặc với các chất ức chế α-glucosidase (thí dụ acarbose) hoặc với insulin. Khi điều trị phối hợp với insulin, cần có sự giám sát của thầy thuốc.
Mục tiêu điều trị đái tháo đường tùy thuộc vào từng đối tượng. Nhìn chung là giảm glucose huyết lúc đói xuống dưới 7 mmol/lít, glucose huyết sau ăn xuống dưới 10 mmol/lít và glycosylat hemoglobin (HbA_{1c}) xuống dưới 7% (ở người bình thường là 4 - 6%). HbA_{1c}-glycated hemoglobin là một dạng của hemoglobin, là chỉ số xác định mức đường huyết trung bình trong cơ thể và vì thế HbA_{1c} được xem là chỉ số phản ánh tình trạng glucose máu trong 2 - 3 tháng gần đây. HbA_{1c} rất có giá trị trong việc theo dõi, đánh giá hiệu quả của điều trị và được sử dụng như một chỉ số dự báo về nguy cơ phát triển các biến chứng mạch máu nhỏ ở người đái tháo đường (bệnh lý thần kinh, bệnh lý võng mạc, bệnh lý thận). Biến chứng mạch máu nhỏ trong bệnh đái tháo đường là nguyên nhân chính của mù lòa và suy thận. Sau khi điều trị và dò liều, cứ khoảng 3 tháng một lần cần xác định HbA_{1c} để đánh giá đáp ứng của người bệnh và điều trị.

Tương tác thuốc
Sự phối hợp với một số thuốc có thể làm tăng hoặc giảm tác dụng của gliclazid.
Tăng tác dụng hạ glucose huyết: Có thể xảy ra tình trạng hạ glucose huyết quá mức khi gliclazid được dùng cùng với các thuốc sau:
Miconazol (dùng đường toàn thân và gel bôi miệng): Không được dùng miconazol khi người bệnh đang được điều trị bằng gliclazid: Tác dụng hạ glucose huyết tăng có thể dẫn đến xuất hiện các biểu hiện hạ glucose huyết nặng, thậm chí hôn mê.
Phenylbutazon, rượu, các đồ uống có rượu, các thuốc chứa rượu: Không nên phối hợp.
Các thuốc chống đái tháo đường khác (insulin, acarbose, biguanid), các thuốc chẹn beta, fluconazol, các chất ức chế enzym chuyển (captopril, enalapril), các chất đối kháng thụ thể H_2, các IMAO, sulfonamid và các thuốc chống viêm không steroid (NSAID): Cần thận trọng khi dùng phối hợp.
Giảm tác dụng hạ glucose huyết: Vì vậy có thể làm tăng glucose huyết.
Danazol: Có tác dụng gây đái tháo đường, không nên dùng khi đang điều trị bằng gliclazid. Nếu không thể tránh được phối hợp này, thì phải thông báo trước cho người bệnh và tăng cường kiểm tra glucose huyết. Có thể điều chỉnh liều của thuốc chữa đái tháo đường trong thời gian điều trị danazol và sau khi ngừng thuốc này.
Clorpromazin (thuốc an thần kinh) liều cao (trên 100 mg mỗi ngày): Tăng glucose huyết (giảm giải phóng insulin). Thông báo cho người bệnh và tăng cường kiểm tra glucose huyết). Nếu cần, điều chỉnh liều của thuốc chống đái tháo đường trong thời gian điều trị thuốc an thần kinh và sau khi ngừng thuốc này.
Các glucocorticoid (đường toàn thân và tại chỗ trong khớp, bôi trên da và thụt trực tràng) và tetracosactid: Tăng glucose huyết (do giảm dung nạp glucose bởi các corticoid). Thông báo cho người bệnh và tăng cường kiểm tra glucose huyết, nhất là khi bắt đầu điều trị. Điều chỉnh liều của thuốc chống đái tháo đường, nếu cần thiết, trong và sau khi ngừng dùng corticoid.
Ritodrin, salbutamol, terbutalin (đường tĩnh mạch): Tăng glucose huyết bởi các chất kích thích $beta_2$. Tăng cường kiểm tra glucose huyết. Nếu cần, có thể chuyển sang dùng insulin.
Phối hợp cần lưu ý: Các thuốc chống đông máu (warfarin…). Các sulfonylurê có thể dẫn đến tăng tác dụng chống đông máu trong khi điều trị. Có thể cần phải điều chỉnh liều của thuốc chống đông.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 ºC.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng:
Vô tình hay cố ý dùng quá liều sẽ dẫn đến những dấu hiệu hạ glucose huyết như vã mồ hôi, da tái xanh, tim đập nhanh, cảm giác đói cồn cào; các triệu chứng liên quan đến thiếu oxy não bao gồm đau đầu, hoa mắt, chóng mặt, lo lắng, hồi hộp. Nặng: lơ mơ, buồn ngủ, co giật, hôn mê dẫn đến tử vong nếu không cấp cứu kịp thời.
Xử trí:
Trường hợp nhẹ, điều trị hạ glucose huyết bằng cách cho uống ngay glucose hoặc đường 20 - 30 g hòa vào một cốc nước và theo dõi glucose huyết. Cứ sau 15 phút lại cho uống một lần cho đến khi glucose huyết trở về bình thường. Trường hợp nặng người bệnh hôn mê hoặc không uống được, phải cho nhập viện cấp cứu và tiêm tĩnh mạch ngay 50 ml dung dịch glucose 20 - 30%, sau đó phải truyền tĩnh mạch chậm dung dịch glucose 10% để tăng dần glucose huyết lên đến giới hạn bình thường. Cần theo dõi liên tục glucose huyết đến 24 - 48 giờ vì rất dễ xuất hiện hạ glucose huyết tái phát. Nếu quá nặng có thể tiêm dưới da hoặc bắp thịt 1 mg glucagon.

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

Tên thương mại
Agilizid; Ausdiaglu; Azukon; Azukon MR; Clazic SR; D-Amin; Decmiron; Diacronbet; Dializid; Diamicron; Diazide 80; Dorocron; Dorocron - MR; Getzzid-MR; Gifizide; Gilatavis; Ginkolissa; Glica 80; Gliclamark 80; Gliclazid 80; Gliclazid Nic; Gliclazide; Gliclazide Stada; Gliclazide Synmosa; Gliclazide Winthrop; Glicron 80; Glidin; Glilazic 80; Glimaron; Glimicron; Glisan 30 MR; Glizacid; Glizadinax 80; Glizamin 80; Glizym-80; Glucodex; Glucostat; Glumeron 80; Glycinorm-80; Glycos; Glycos MR; Glydiaside; Griacron; Gzikut 40; Gzikut 80; Hadicrone; Hawonglize; Hiamirow; Ikologic; Levazid; Navadiab; NDC - Gliclazid 80; Nidem; Ofnel; pms- Imelazide; Predian; Pyme Diapro; Reclide; Reclide MR 30; Samchungdangdipro; Staclazide; Staclazide 30 MR; Vacodedian; Wonlicla; Zade 40; Zanycrone; Zentolizid; Zidenol.

GLIMEPIRID

Tên chung quốc tế: Glimepiride.

Mã ATC: A10BB12.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường, dẫn chất sulfonylurê.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 1 mg, 2 mg, 3 mg và 4 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Glimepirid là một thuốc chống đái tháo đường typ 2 (không phụ thuộc insulin) nhóm sulfonylurê. Tác dụng chủ yếu của glimepirid là kích thích tế bào beta tuyến tụy giải phóng insulin, vì vậy thuốc chỉ có tác dụng khi tụy còn hoạt động (còn khả năng giải phóng insulin).
Cơ chế tác dụng của glimepirid là liên kết với thụ thể ở màng tế bào beta, làm đóng các kênh kali phụ thuộc ATP. Việc đóng kênh kali gây khử cực màng, làm mở kênh calci khiến ion calci tăng gia nhập vào trong tế bào. Sự tăng nồng độ calci nội bào kích thích giải phóng insulin ra khỏi tế bào.
Giống các sulfonylurê chống đái tháo đường khác, glimepirid làm hạ glucose huyết ở người đái tháo đường và cả ở người khỏe mạnh không đái tháo đường. Khi dùng dài ngày glimepirid và các sulfonylurê còn có một số tác dụng ngoài tụy, góp phần đáng kể vào tác dụng hạ glucose huyết của thuốc. Trong số này tác dụng chính là tăng cường sự nhạy cảm của các mô ngoại vi với insulin và giảm sự sản xuất glucose ở gan.
Glimepirid có tác dụng hiệp đồng với metformin hoặc với insulin.
Dược động học
Glimepirid có sinh khả dụng rất cao. Thức ăn không làm thay đổi đáng kể sự hấp thu của thuốc, nhưng tốc độ hấp thu có chậm hơn một chút. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt khoảng 2 giờ 30 phút sau khi uống thuốc. Glimepirid có thể tích phân bố rất thấp (khoảng 8,8 lít) tương tự như của albumin. Glimepirid liên kết nhiều với protein huyết tương (> 99%) và có độ thanh thải thấp (xấp xỉ 48 ml/phút). Nửa đời trong huyết tương của glimepirid là 5 - 8 giờ, nhưng khi dùng liều cao, nửa đời sẽ dài hơn. Sau khi uống glimepirid được đánh dấu, thấy 58% các chất chuyển hóa thải trừ qua nước tiểu và 35% qua phân. Trong nước tiểu, không còn có glimepirid ở dạng chưa chuyển hóa. Glimepirid chủ yếu bị chuyển hóa ở gan bởi CYP2C9. Hai dẫn chất hydroxy và carboxy của glimepirid đều thấy trong nước tiểu và phân.

Chỉ định
Glimepirid được dùng bằng đường uống để điều trị đái tháo đường không phụ thuộc insulin (đái tháo đường typ 2) ở người lớn, khi không kiểm soát được glucose huyết bằng chế độ ăn, luyện tập thể lực và giảm cân.

Chống chỉ định
Đái tháo đường phụ thuộc insulin (đái tháo đường typ 1).
Nhiễm toan ceton.
Nhiễm khuẩn nặng, chấn thương nặng, phẫu thuật lớn.
Hôn mê do đái tháo đường.
Suy thận hoặc suy gan nặng (trong những trường hợp này, khuyến cáo dùng insulin).
Mẫn cảm với glimepirid hoặc với một thành phần của chế phẩm, hoặc với các sulfonylurê khác, hoặc với các dẫn chất sulfamid.
Người có thai, người nuôi con bú.

Thận trọng
Người bệnh cần được hướng dẫn đầy đủ về bản chất của đái tháo đường và cần phải làm gì để phòng tránh và phát hiện biến chứng.
Glimepirid cũng như các sulfonylurê khác có thể gây hạ glucose huyết (lượng glucose trong máu hạ xuống dưới 60 mg/dl tương đương 3,5 mmol/lít). Hạ glucose huyết có thể xảy ra khi dùng thuốc quá liều, ăn uống không đầy đủ thất thường, bỏ bữa, luyện tập nặng nhọc kéo dài, uống rượu. Hạ glucose huyết thường xảy ra phổ biến hơn ở người cao tuổi, người suy thận, suy gan. Khi bị hạ glucose huyết, cần tiến hành như trong mục Quá liều và xử trí.
Người bệnh đang ổn định với chế độ điều trị bằng glimepirid có thể trở nên không kiểm soát được glucose huyết khi bị stress (chấn thương, phẫu thuật, nhiễm khuẩn sốt cao). Khi đó có thể cần phải dùng insulin, phối hợp với glimepirid hoặc dùng đơn độc insulin thay cho glimepirid.
Người thiếu hụt enzym glucose-6 phosphat dehydrogenase.

Thời kỳ mang thai
Các nghiên cứu trên súc vật cho thấy thuốc có độc tính trên phôi, gây độc cho thai và có thể gây quái thai. Vì vậy, chống chỉ định dùng glimepirid cho người mang thai. Người đang dùng glimepirid mà có thai, phải báo ngay cho thầy thuốc để chuyển sang dùng insulin và phải điều chỉnh liều insulin để giữ glucose huyết ở mức như bình thường.

Thời kỳ cho con bú

Glimepirid vào được sữa mẹ. Vì vậy, chống chỉ định dùng glimepirid cho người cho con bú; phải dùng insulin để thay thế. Nếu bắt buộc phải dùng glimepirid thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR quan trọng nhất là hạ glucose huyết.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Hoa mắt, chóng mặt, nhức đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, cảm giác đầy tức ở vùng thượng vị, đau bụng, ỉa chảy.

Mắt: Khi bắt đầu dùng thuốc thường có rối loạn thị giác tạm thời, do sự thay đổi về mức glucose huyết.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Phản ứng dị ứng hoặc giả dị ứng, mẩn đỏ, mày đay ngứa.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000.

Gan: Tăng enzym gan, vàng da, suy giảm chức năng gan.

Máu: Giảm tiểu cầu nhẹ hoặc nặng, thiếu máu tan huyết, giảm hồng cầu, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt.

Mạch: Viêm mạch máu dị ứng.

Da: Mẫn cảm với ánh sáng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thông thường các ADR nói trên sẽ giảm dần và tự hết trong quá trình điều trị. Trường hợp xảy ra quá nặng thì phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng tùy thuộc vào đáp ứng và dung nạp thuốc của người bệnh. Liều khởi đầu nên là 1 mg/ngày. Sau đó, cứ mỗi 1 - 2 tuần, nếu chưa kiểm soát được glucose huyết thì tăng thêm 1 mg/ngày cho đến khi kiểm soát được glucose huyết. Liều tối đa của glimepirid là 6 mg/ngày. Thông thường, người bệnh đáp ứng với liều 1 - 4 mg/ngày, ít khi dùng đến 6 mg/ngày. Liều cao hơn 4 mg/ngày chỉ có kết quả tốt hơn ở một số trường hợp đặc biệt. Thường uống thuốc 1 lần trong ngày vào ngay trước hoặc trong bữa ăn sáng hoặc bữa ăn trưa. Nuốt viên thuốc nguyên vẹn với một ít nước. Không bao giờ được uống thuốc tăng lên để bù nếu liều hôm trước quên không uống. Nếu sau khi uống 1 viên 1 mg glimepirid mà đã có hiện tượng hạ glucose huyết thì người bệnh đó có thể chỉ cần điều trị bằng chế độ ăn và luyện tập.

Ở những người bệnh không kiểm soát được glucose huyết với liều metformin tối đa, thì có thể phối hợp với glimepirid. Vẫn duy trì liều của metformin, glimepirid được bắt đầu với liều thấp, sau đó nâng dần cho tới khi đạt yêu cầu về glucose huyết. Việc phối hợp phải có sự theo dõi chặt chẽ của thầy thuốc.

Ở những người bệnh không kiểm soát được glucose huyết với liều glimepirid tối đa, thì có thể xem xét phối hợp với insulin. Liệu pháp insulin được bắt đầu với liều thấp trong khi vẫn duy trì liều của glimepirid. Liều của insulin được điều chỉnh theo mức độ kiểm soát glucose huyết mong muốn và thường giảm hơn (40 - 50%) so với trường hợp dùng insulin đơn trị liệu. Tuy nhiên cách phối hợp điều trị này có thể làm tăng nguy cơ hạ glucose huyết. Việc phối hợp với insulin phải có sự theo dõi chặt chẽ của thầy thuốc.

Trường hợp suy gan, thận (glimepirid được đào thải ở thận, sau khi chuyển hóa ở gan), liều khởi đầu của thuốc phải dè dặt để tránh các phản ứng hạ glucose huyết quá mức. Liều ban đầu chỉ dùng 1 mg/lần mỗi ngày. Liều có thể tăng lên nếu nồng độ glucose huyết lúc đói vẫn cao. Với Cl_{cr} < 22 ml/phút, thường chỉ dùng 1 mg/lần mỗi ngày, không cần phải tăng hơn. Với suy gan, chưa được nghiên cứu. Nếu suy thận nặng hoặc suy gan nặng, phải chuyển sang dùng insulin.

Trong quá trình điều trị đái tháo đường, liều lượng thuốc phải được điều chỉnh căn cứ vào đáp ứng và dung nạp của người bệnh để đạt mục tiêu điều trị. Mục tiêu điều trị tùy thuộc vào từng đối tượng, nhìn chung là giảm glucose huyết lúc đói xuống dưới 7 mmol/lít; glucose huyết sau ăn xuống dưới 10 mmol/lít và glycosylat hemoglobin (HbA_{1c}) xuống dưới 7% (ở người bình thường là 4 - 6%). Những người bệnh đái tháo đường đã đạt glucose huyết lúc đói dưới 7 mmol/lít bằng glimepirid, nhưng HbA_{1c} vẫn cao hơn 7% thì cần theo dõi glucose huyết sau ăn. Phối hợp điều trị glimepirid với các thuốc ức chế α-glucosidase (thí dụ acarbose) mà tác dụng chủ yếu là làm hạ glucose huyết sau ăn cũng giúp làm giảm HbA_{1c}.

(HbA_{1c}-glycated) hemoglobin là một dạng của hemoglobin, là chỉ số xác định mức đường huyết trung bình trong cơ thể và vì thế HbA_{1c} được xem là chỉ số phản ánh tình trạng glucose máu trong 2 - 3 tháng gần đây. HbA_{1c} được sử dụng để đánh giá đáp ứng của điều trị và là một chỉ số dự báo về nguy cơ phát triển các biến chứng mạch máu nhỏ ở người đái tháo đường (bệnh lý thần kinh, bệnh lý võng mạc, bệnh lý thận). Biến chứng mạch máu nhỏ trong bệnh đái tháo đường là nguyên nhân chính của mù lòa và suy thận. Mục tiêu điều trị nghiêm ngặt hơn (thí dụ HbA_{1c} < 6%) có thể xem xét ở một số bệnh nhân mà không e ngại hạ đường huyết, cụ thể là những bệnh nhân mắc đái tháo đường chưa lâu, không có bệnh tim mạch và tuổi đời còn dài. Mục tiêu điều trị kém nghiêm ngặt hơn, có thể thích hợp với những người đã mắc đái tháo đường lâu năm, tuổi đời cao, đầu óc kém minh mẫn. Những người này khó đạt mục tiêu HbA_{1c} < 7%.

Sau khi bắt đầu điều trị và dò liều, cứ khoảng 2 - 3 tháng một lần cần xác định HbA_{1c} để đánh giá đáp ứng của người bệnh với điều trị.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời glimepirid với các thuốc khác có thể dẫn đến tăng hoặc giảm tác dụng của glimepirid. Vì lý do này, khi dùng thêm một thuốc khác, cần có ý kiến của thầy thuốc. Glimepirid được chuyển hóa ở gan bởi cytochrom P_{450} (CYP2C9). Chuyển hóa của nó sẽ bị biến đổi trong trường hợp phối hợp với các chất cảm ứng CYP2C9 (thí dụ rifampirin) hoặc với các chất ức chế (thí dụ fluconazol).

Các tương tác sau đây cần lưu ý:

Tăng tác dụng hạ glucose huyết: Có thể xảy ra tình trạng hạ glucose huyết khi glimepirid được dùng cùng với các thuốc sau:

Phenylbutazon, azapropazon, oxyphenbutazon.

Insulin và các thuốc chống đái tháo đường uống, thí dụ metformin.

Các kháng sinh như ciprofloxacin; pefloxacin …

Các salicylat và acid para-aminosalicylic, một số thuốc kháng viêm không steroid (NSAID).

Các steroid đồng hóa và hormon sinh dục nam.

Cloramphenicol, một số sulfamid tác dụng dài, các tetracyclin.

Các thuốc chống đông coumarin.

Fenfluramin.

Các fibrat.

Các chất ức chế enzym chuyển.

Fluoxetin, các IMAO.

Alopurinol, probenecid, sulfinpyrazon.

Các chất ức chế thần kinh giao cảm.

Cyclophosphamid, trofosfamid và ifosfamid.

Miconazol, fluconazol.

Pentoxyfylin (ở liều cao bằng đường tiêm).

Tritoqualin.

Giảm tác dụng hạ glucose huyết: Vì vậy có thể xuất hiện tình trạng tăng glucose huyết khi dùng glimepirid cùng các thuốc sau đây:

Estrogen và progestatif.

Các thuốc lợi tiểu thải muối và lợi tiểu thiazid.

Các thuốc giống hormon tuyến giáp, glucocorticoid.

Các dẫn chất phenothiazin, clorpromazin.

Adrenalin và các thuốc giống thần kinh giao cảm.

Acid nicotinic (liều cao) và dẫn chất của acid nicotinic.
Các thuốc nhuận tràng (dùng dài hạn).
Phenytoin, diazoxid.
Glucagon, barbituric và rifampicin.
Acetazolamid.
Làm tăng hoặc giảm tác dụng hạ glucose huyết:
Các thuốc đối kháng thụ thể Histamin H_2
Các thuốc chẹn beta, clonidin, guanethidin, reserpin.
Uống rượu có thể làm tăng hoặc giảm tác dụng hạ glucose huyết của glimepirid một cách khó đoán trước.
Glimepirid có thể làm tăng hoặc giảm bớt các tác dụng của các thuốc chống đông máu coumarin.

Độ ổn định và bảo quản
Glimepirid được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 35 ^oC trong đồ bao gói kín, tránh ẩm và ánh sáng trực tiếp.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Quá liều dẫn đến hiện tượng hạ glucose huyết (< 60 mg/dl tương đương 3,5 mmol/lít) nhức đầu, người mệt lả, run rẩy, vã mồ hôi, da lạnh, lo lắng, nhịp tim nhanh, huyết áp giảm, hồi hộp, bứt rứt, tức ngực, loạn nhịp tim, đói cồn cào, buồn nôn, nôn, buồn ngủ, giảm tập trung, giảm linh hoạt, giảm phản ứng, rối loạn lời nói, rối loạn cảm giác, liệt nhẹ, chóng mặt, rối loạn thị giác, ngủ gà, trầm cảm, lú lẫn, mất tri giác dẫn đến hôn mê. Khi hôn mê, thở nông, nhịp tim chậm. Bệnh cảnh lâm sàng của cơn hạ glucose huyết nặng có thể giống như một cơn đột quỵ. Có thể tới 24 giờ sau khi uống, triệu chứng mới xuất hiện.
Xử trí: Trường hợp nhẹ: Cho uống glucose hoặc đường 20 - 30 g hòa vào một cốc nước và theo dõi glucose huyết. Cứ sau 15 phút lại cho uống một lần cho đến khi glucose huyết trở về giới hạn bình thường.
Trường hợp nặng: Người bệnh hôn mê hoặc không uống được, phải tiêm tĩnh mạch ngay 50 ml dung dịch glucose 50%. Sau đó phải truyền tĩnh mạch chậm dung dịch glucose 10 - 20% để nâng dần glucose huyết lên đến giới hạn bình thường. Cần theo dõi liên tục glucose huyết đến 24 - 48 giờ vì rất dễ xuất hiện hạ glucose huyết tái phát. Nếu quá nặng, có thể tiêm dưới da hoặc bắp thịt 1 mg glucagon. Nếu uống quá nhiều glimepirid, cần rửa dạ dày và cho uống than hoạt.

Thông tin quy chế:
Glimepirid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Agludril; Amapileo Tab; Amapirid; Amaryl; Amdiaryl; Amiride 2; Azulix 2; Betapride-1; Binagen; Binexamorin; Cadglim 1; Canzeal; Cholesarte; Diaprid; Domepiride; Emperide-2; Euglim 2; Evopride; Flodilan; Geride 2; Getzglim; Glemaz; Glemep; Glennixe; Gliberid; Glicompid; Glimauno-2; Glimegim; Glimerin-2; Glimeryl-4; Glimetoz-2; Glimid 4; Glimino; Glimulin-2; Glimvaz 2; Glimxl; Glipiren; Glipiron; Gliprim-1; Glitrid; Glostazon; Glucigon 2; Glucomtop; Gluless; Glumerif 2; Glumevan 2; Glycosur; Glymepia; Glymeryl-2; Glyper; Glyree-3; GP-2; Hanall Glimepiride; Lanola; Lastidyl 2; Limper 1; Limpet-2; Loguar; Magna; Medoride; Mekoaryl; Menida; Mericle; Metrix; Meyerverin; Miaryl; Necaral-2; Oramep; Orinase; Perglim 1; Savipiride 4; Sigmaryl 2; SP Glimepiride; Superstat 2; Zoryl-4.

GLIPIZID

Tên chung quốc tế: Glipizide.

Mã ATC: A10B B07.

Loại thuốc: Sulfonylurê chống đái tháo đường.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 5 mg, 10 mg.
Viên giải phóng chậm: 5 mg, 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Glipizid là một thuốc uống chống đái tháo đường thuộc nhóm sulfonylurê thế hệ 2. Giống như các sulfonylurê chống đái tháo đường khác, glipizid làm giảm nồng độ glucose trong máu ở người đái tháo đường typ 2 không phụ thuộc insulin và cả ở người không bị đái tháo đường. Tuy tác dụng làm giảm glucose huyết thường giống nhau giữa các loại sulfonylurê khác nhau, các thuốc có thể khác nhau về mức độ tác dụng. Trên cơ sở trọng lượng, glipizid là một trong những thuốc sulfonylurê chống đái tháo đường mạnh nhất. Tuy chưa có mối quan hệ chính xác giữa các liều, liều hàng ngày glipizid 5 mg kiểm soát được nồng độ glucose huyết xấp xỉ cùng mức với liều hàng ngày acetohexamid 500 mg, clorpropamid hoặc tolazamid 250 mg, glyburid 2,5 - 5 mg, hoặc tolbutamid 0,5 - 1 g. Thời gian tác dụng của glipizid có thể kéo dài tới 24 giờ. Cơ chế tác dụng chính xác làm giảm glucose huyết của sulfonylurê chống đái tháo đường tuy còn chưa được xác định đầy đủ, nhưng các thuốc này, bao gồm cả glipizid, đầu tiên làm giảm nồng độ glucose huyết chủ yếu bằng kích thích các tế bào beta tuyến tuỵ tiết insulin nội sinh. Nếu các tế bào beta tuyến tuỵ không hoạt động, glipizid không hiệu quả. Glipizid cũng làm tăng tác dụng insulin ngoại biên ở các vị trí hậu thụ thể (có thể nằm trong tế bào) trong thời gian điều trị ngắn ngày. Cơ chế tác dụng của glipizid trong điều trị lâu dài chưa được biết đầy đủ. Tác dụng kéo dài của glipizid đối với tiết insulin nội sinh không giống với đa số các sulfonylurê khác, nhưng tầm quan trọng về lâm sàng trong hiệu quả lâu dài của thuốc còn chưa được làm sáng tỏ. Tuy tác dụng này có thể góp phần cải thiện dung nạp glucose ở nhiều bệnh nhân khi được điều trị glipizid lâu dài nhưng chỉ có tác dụng này thôi thì có thể chưa đủ cho đáp ứng có hiệu quả và kéo dài của thuốc và dung nạp glucose có thể được cải thiện ở một số người bệnh mà không có tăng tiết insulin. Nồng độ insulin huyết tương lúc đói thường không tăng trong điều trị glipizid kéo dài. Thuốc thường không làm thay đổi tiết glucagon. Trong khi điều trị kéo dài sulfonylurê, bao gồm cả glipizid, các tác dụng ngoài tụy về cơ bản đã góp phần vào tác dụng làm giảm glucose huyết của thuốc. Một số tác dụng ngoài tuỵ chính gồm có tăng tính nhạy cảm của các tế bào đích ngoại biên với insulin và giảm tân tạo glucose ở gan. Có chứng cứ là glipizid làm tăng tác dụng ngoại vi của insulin ở vị trí hậu thụ thể (có thể trong tế bào) trong điều trị lâu dài, và tác dụng này tỏ ra là cơ chế tác dụng chính của liệu pháp kéo dài.
Tác dụng của glipizid đối với lipid máu ở người đái tháo đường typ 2 (không phụ thuộc insulin) có thể chỉ có sau khi đã kiểm soát được nồng độ glucose trong huyết tương.
Dược động học
Hấp thu: Glipizid hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn từ đường tiêu hóa. Chuyển hóa bước đầu của glipizid rất ít và sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc khi uống khoảng từ 80 - 100%. Thức ăn làm chậm hấp thu glipizid nhưng không tác động đến nồng độ đỉnh đạt được trong huyết thanh hoặc mức độ hấp thu của thuốc.
Sau khi uống 1 liều đơn 5 mg glipizid lúc đói hoặc no, thuốc xuất hiện trong huyết tương trong vòng 15 - 30 phút và nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương xấp xỉ 310 - 450 nanogam/ml và thường

đạt được trong vòng 1 - 3 giờ (dao động 1 - 6 giờ). Nồng độ đỉnh trong huyết tương thường chậm 20 - 40 phút ở người no so với người đói. Thuốc có thể phải trải qua tuần hoàn ruột - gan. AUC của glipizid tăng theo liều lượng tăng. Nếu uống viên glipizid giải phóng chậm, thời gian đạt được nồng độ ổn định của glipizid trong huyết tương chậm khoảng 1 - 2 ngày ở người cao tuổi so với người trẻ hơn. Sau khi uống viên glipizid giải phóng chậm ở người đái tháo đường typ 2 và người bệnh dưới 65 tuổi, phải ít nhất vào ngày thứ năm sau khi uống, mới đạt được nồng độ ổn định trong huyết tương.

Tuy chưa xác định được mối tương quan giữa nồng độ glipizid trong huyết tương và tác dụng làm giảm đường huyết của thuốc, nồng độ insulin trong huyết tương chỉ tăng khi nồng độ glipizid trong huyết tương bằng 200 nanogam/ml hoặc cao hơn. Phân bố: Phân bố glipizid vào các mô và dịch ở người chưa được biết rõ. Sau khi tiêm tĩnh mạch glipizid cho chuột, nồng độ thuốc cao nhất đạt được ở gan và máu còn nồng độ thấp hơn thấy ở phổi, thận, tuyến thượng thận, cơ tim, tuyến nước bọt, mỡ sau vai; không phát hiện được thuốc ở não hoặc tủy sống. Ở người, một lượng nhỏ thuốc phân bố vào mật và một lượng rất nhỏ phân bố vào hồng cầu và nước bọt. Không rõ glipizid có vào sữa mẹ không. Thể tích phân bố ở gian trung tâm trung bình 4,2 - 4,6 lít (dao động: 3,5 - 13,2 lít) và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình 10,2 - 11,7 lít (dao động: 4,6 - 15,1 lít), như vậy gợi ý là thuốc phân bố chủ yếu vào dịch ngoài tế bào.

Ở nồng độ 9 - 612 nanogam/ml, glipizid gắn vào protein huyết tương khoảng 92 - 99%. Glipizid ít có ái lực gắn vào albumin huyết thanh hơn so với glyburid. Không giống một số sulfonylurê chống đái tháo đường khác (như acetohexamid, clorpropamid, tolazamid, tolbutamid), glipizid cũng giống glyburid chủ yếu gắn vào protein không do ion; hậu quả là glipizid có thể ít bị đẩy khỏi vị trí gắn bởi các thuốc khác gắn mạnh vào protein có tính chất ion.

Đào thải: Sau khi tiêm tĩnh mạch, nồng độ glipizid huyết thanh giảm theo 2 pha. Sau khi tiêm tĩnh mạch glipizid cho người khỏe mạnh hoặc người đái tháo đường có chức năng thận và gan bình thường, nửa đời của thuốc trung bình 8,4 - 36 phút (dao động: 4 - 36 phút) trong pha đầu, và 2,1 - 3,6 giờ (dao động: 1,1 - 3,7 giờ) trong pha cuối. Sau khi uống ở người khỏe hoặc người bị đái tháo đường hoặc chức năng thận và gan bình thường, nửa đời đào thải cuối cùng của glipizid trung bình 3 - 4,7 giờ (dao động: 2 - 7,3 giờ). Nửa đời đào thải cuối cùng của toàn bộ chất chuyển hóa của glipizid dao động từ 2 đến 6 giờ ở người bệnh có chức năng thận và gan bình thường. Nồng độ glipizid huyết thanh có thể tăng ở người bệnh suy thận hoặc gan. Nửa đời đào thải cuối của glipizid không chuyển hóa có vẻ tăng ít ở người bệnh có chức năng thận kém. Nửa đời đào thải cuối của toàn bộ chất chuyển hoá của glipizid có thể kéo dài trên 20 giờ ở người có chức năng thận kém; tuy nhiên, các chất chuyển hóa của glipizid được coi là không có hoạt tính, nên ít có ý nghĩa lâm sàng, ít nhất là đối với người bệnh có suy thận vừa.

Glipizid hầu như hoàn toàn chuyển hóa ở gan. Glipizid và các chất chuyển hóa được đào thải chủ yếu vào nước tiểu. Thuốc và các chất chuyển hóa cũng được đào thải vào phân, hầu như qua mật, chỉ có một lượng rất nhỏ có thể đào thải vào phân dưới dạng không đổi sau khi uống. Phần lớn thuốc đào thải vào nước tiểu trong vòng 6 - 24 giờ đầu sau khi uống.

Chỉ định

Đái tháo đường không phụ thuộc insulin (typ 2), khi tăng glucose huyết không kiểm soát được bằng điều chỉnh chế độ ăn và tập luyện.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với glipizid, các sulfonylurê khác hoặc sulfonamid hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Đái tháo đường typ 1 phụ thuộc insulin, đặc biệt đái tháo đường thiếu niên, đái tháo đường nhiễm toan thể ceton, tiền hôn mê do đái tháo đường. Suy thận hoặc suy gan nặng.

Phẫu thuật, mang thai, cho con bú: Khi đó phải dùng insulin thay thế.

Thận trọng

Hạ glucose huyết: Tất cả các sulfonylurê đều có thể gây hạ đường huyết trầm trọng. Vì vậy, phải chọn đúng người bệnh, tìm liều thích hợp và hướng dẫn sử dụng thuốc là các điều quan trọng để tránh hiện tượng hạ đường huyết. Phải giám sát chặt chẽ người cao tuổi, suy yếu, suy dinh dưỡng hoặc suy thận hay suy gan và liều lượng glipizid phải được điều chỉnh cẩn thận ở những người bệnh này. Suy gan hoặc thận có thể làm tăng nồng độ glipizid trong máu và suy gan có thể làm giảm khả năng tạo glycogen, cả 2 yếu tố này làm tăng nguy cơ gây hạ đường huyết trầm trọng. Uống rượu, hoạt động, tập luyện kéo dài, lao động nặng, ăn ít không đủ calo, dùng nhiều thuốc chống đái tháo đường, suy tuyến thượng thận hoặc tuyến yên đều rất dễ gây hạ glucose huyết. Hạ glucose huyết rất khó nhận ra ở người cao tuổi, người đang dùng thuốc chẹn beta.

Khi người bệnh đã có lượng đường máu ổn định nhưng bị các stress như sốt, chấn thương, nhiễm khuẩn, phẫu thuật phải ngừng ngay glipizid và thay bằng insulin.

Phải giám sát, đánh giá đều đặn lâm sàng và xét nghiệm bao gồm định lượng glucose huyết và nước tiểu, để xác định liều tối thiểu có hiệu quả và để phát hiện điều trị thất bại nguyên phát (không giảm được glucose huyết thỏa đáng khi đã dùng liều tối đa khuyến cáo) hoặc điều trị thất bại thứ phát (mất kiểm soát nồng độ glucose huyết sau một thời gian điều trị có hiệu quả).

Phải ngừng glipizid, khi thấy thuốc không còn tác dụng khi đang điều trị duy trì (thất bại thứ phát). Phải thông báo, hướng dẫn đầy đủ về bệnh đái tháo đường, nguy cơ tiềm ẩn và lợi ích của liệu pháp glipizid và các điều trị khác. Cần nhấn mạnh chế độ ăn là chính, glipizid không thay thế được chế độ ăn mà chỉ hỗ trợ. Cần giải thích cho người bệnh về thất bại tiên phát và thứ phát khi điều trị sulfonylurê uống chống đái tháo đường.

Phải ngừng thuốc khi thấy vàng da ứ mật hoặc có tác dụng phụ về da kéo dài trong thời gian điều trị glipizid.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định dùng cho người mang thai. Trong trường hợp này, thay glipizid bằng insulin.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù không biết glipizid có thải qua sữa hay không, nhưng một số sulfonylurê thải được qua sữa, vì vậy cần thận trọng khi điều trị glipizid ở người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Đau đầu.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, cảm giác đầy bụng, táo bón, nóng rát ngực.

Ngoài da: Ban đỏ, mày đay, mẫn cảm ánh sáng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Phù.

Nội tiết và chuyển hóa: Hạ glucose huyết, hạ natri huyết, hội chứng tiết hormon kháng niệu không thích hợp (tiểu tiện ít, gây ứ nước, giảm natri huyết và tác động đến hệ thần kinh). Nhưng đối với glipizid một số cho là có thể gây tăng bài niệu nhẹ.

Máu: Rối loạn tạo máu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan máu, suy tủy, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt.

Gan: Vàng da, ứ mật.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Glipizid thường được uống. Viên giải phóng chậm phải nuốt, không được nhai, nghiền hoặc chia nhỏ. Cần thông báo cho người bệnh khi thấy trong phân có vật giống viên thuốc là bình thường. Viên glipizid giải phóng chậm thường uống ngày 1 lần vào bữa sáng.

Viên glipizid thông thường uống một lần vào buổi sáng khoảng 30 phút trước bữa sáng. Glipizid thường được khuyến cáo uống khoảng 30 phút trước một bữa ăn để giảm tối đa nồng độ glucose trong máu sau ăn. Uống glipizid mỗi ngày một lần với liều 15 - 20 mg có thể kiểm soát thỏa đáng nồng độ glucose trong máu suốt ngày ở phần lớn người bệnh ăn theo lối thông thường. Khi liều hàng ngày vượt quá 15 - 20 mg, phải chia làm nhiều liều trước các bữa ăn có đủ calo. Liều uống tối đa mỗi ngày 1 lần được khuyến cáo là 15 mg. Liều hàng ngày cao hơn 30 mg, chia làm 2 lần dùng trong thời gian dài đã từng được sử dụng an toàn.

Liều lượng:

Xác định liều glipizid phải dựa vào kết quả kiểm tra glucose trong máu và nước tiểu, phải tùy theo từng người bệnh để đạt được hiệu quả tối ưu. Người bệnh phải được giám sát chặt chẽ để xác định được liều tối thiểu glipizid có hiệu quả và để phát hiện thất bại tiên phát hay thứ phát của thuốc. Nếu liều lượng thích hợp không được thực hiện đúng, hạ glucose huyết có thể xảy ra. Đối với người bệnh thông thường đã được kiểm soát nồng độ glucose huyết tốt bằng chế độ ăn nhưng tạm thời bị mất kiểm soát thì có thể dùng ngắn ngày glipizid.

Liều khởi đầu ở người bệnh chưa được điều trị: Liều khởi đầu ở người lớn là 5 mg mỗi ngày (viên thông thường hoặc viên giải phóng chậm), ở người cao tuổi hoặc người có bệnh gan là 2,5 mg (viên thông thường) hoặc 5 mg (viên giải phóng chậm) mỗi ngày. Liều khởi đầu phải thận trọng ở người suy yếu, suy dinh dưỡng hoặc cao tuổi, hoặc chức năng thận, gan kém, vì nhiều khả năng có nguy cơ hạ glucose huyết. Liều lượng tiếp theo phải được điều chỉnh theo tính dung nạp thuốc và đáp ứng điều trị của người bệnh; liều lượng điều chỉnh thường tăng mỗi ngày 2,5 đến 5 mg cách nhau ít nhất vài ngày (thường 3 đến 7 ngày) khi dùng viên thông thường. Nhà sản xuất viên giải phóng chậm khuyến cáo nếu nồng độ glucose huyết lúc đói được dùng để giám sát đáp ứng, điều chỉnh liều phải dựa vào ít nhất 2 trị số liên tiếp tương tự có được ít nhất 7 ngày sau điều chỉnh liều lần trước.

Liều duy trì: Thay đổi nhiều giữa các bệnh nhân từ 2,5 - 40 mg/ngày. Đa số người bệnh cần 5 - 25 mg mỗi ngày nếu dùng viên thông thường, hoặc 5 - 10 mg mỗi ngày nếu dùng viên giải phóng chậm. Điều chỉnh liều khoảng 3 tháng 1 lần, dựa trên định lượng HbA_{1c} nếu dùng viên giải phóng chậm. Đối với người bệnh dùng liều đầu tiên 5 mg/ngày viên giải phóng chậm, liều lượng có thể tăng tới 10 mg/ngày sau 3 tháng nếu đáp ứng với glucose huyết không thỏa đáng, dựa trên định lượng HbA_{1c}. Các liều tăng sau phải dựa vào đáp ứng lâm sàng, dùng liều thấp nhất hiệu quả có thể.

Liều đầu tiên khi chuyển từ viên glipizid thông thường sang viên giải phóng chậm: có thể chuyển an toàn sang viên giải phóng chậm bằng tổng liều hàng ngày tương đương gần nhất sang liều uống 1 lần/ngày. Một cách khác, có thể bắt đầu liều đầu tiên 5 mg viên giải phóng chậm.

Liều đầu tiên khi chuyển từ các thuốc chống đái tháo đường khác: Chuyển từ sulfonylurê chống đái tháo đường uống sang glipizid: Không cần giai đoạn chuyển tiếp, thuốc dùng trước có thể ngừng ngay. Đối với clorpropamid, vì có nửa đời đào thải kéo dài, có nguy cơ giảm glucose huyết, nên cần theo dõi sát trong 2 tuần đầu trong giai đoạn chuyển tiếp khi dùng viên glipizid thông thường hoặc 1 - 2 tuần khi dùng viên giải phóng chậm.

Chuyển từ insulin sang glipizid: Nếu đang dùng liều insulin 20 đv/ngày hoặc thấp hơn, có thể chuyển thẳng sang liều glipizid thông thường đầu tiên được khuyến cáo và ngừng ngay insulin. Nếu liều insulin dùng cao hơn 20 đv/ngày, phải cho glipizid thông thường liều đầu tiên được khuyến cáo và liều insulin giảm khoảng 50%. Sau đó, cách nhau ít nhất vài ngày lại giảm liều insulin và liều glipizid xuống một lần, mỗi lần giảm từ 2,5 - 5 mg/ngày. Trong thời gian ngừng insulin, phải kiểm tra nước tiểu tìm đường và ceton 3 lần mỗi ngày. Nếu liều insulin cao hơn 40 đv/ngày, nên vào bệnh viện.

Phối hợp glipizid với các thuốc uống chống đái tháo đường khác: Cũng như với các sulfonylurê khác, một số người bệnh điều trị đơn độc bằng glipizid không đạt được hiệu quả tốt, có thể phối hợp với một thuốc uống chống đái tháo đường thứ hai. Trong trường hợp này, liều glipizid được giữ như trước, liều thuốc kết hợp thứ hai phải dùng với liều thấp nhất được khuyến cáo, rồi tăng dần tới mức đạt hoặc phục hồi hiệu quả.

Tương tác thuốc

Tác nhân làm giảm tác dụng: Các thuốc chẹn beta, cholestyramin, hydantoin, rifamicin, lợi tiểu thiazid, tác nhân kiềm hóa nước tiểu, than.

Tác nhân làm tăng tác dụng: Đối kháng thụ thể H_2, thuốc chống đông máu uống, androgen, thuốc chống nấm (miconazol, fluconazol), salicylat, gemfibrozil, sulfonamid, các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, probenecid, ức chế MAO, methyldopa, digitalis glycozid, các tác nhân acid hóa nước tiểu, thuốc chống viêm không steroid.

Tác nhân làm tăng độc tính: Cimetidin làm tăng tác dụng hạ đường huyết.

Alcol: Tác dụng như disulfiram gây đỏ bừng, đau đầu, buồn nôn, nôn, ra mồ hôi, nhịp tim nhanh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên glipizid trong lọ kín, tránh ánh sáng, dưới 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Glucose huyết thấp, đau nhói môi và lưỡi, buồn nôn, ngáp, lú lẫn, kích động, nhịp tim nhanh, ra mồ hôi, co giật, sững sờ, hôn mê.

Xử trí: Chủ yếu là cho dùng glucose và điều trị hỗ trợ. Bệnh nhân phải được giám sát chặt cho tới khi phục hồi hoàn toàn.

Nếu chỉ có triệu chứng giảm glucose huyết mà không mất ý thức hoặc tác dụng bất thường về thần kinh, phải tích cực cho uống glucose và điều chỉnh liều glipizid và bữa ăn cho thích hợp. Nếu giảm glucose huyết nặng có hôn mê, co giật hoặc các tổn thương thần kinh khác, phải điều trị cấp cứu tại bệnh viện. Phải tiêm tĩnh mạch nhanh dung dịch dextrose 50% (thí dụ 50 ml), tiếp theo ngay là truyền tĩnh mạch liên tục dung dịch dextrose 10% với tốc độ truyền đủ để duy trì nồng độ glucose huyết lớn hơn 100 mg/dl. Ở một số bệnh nhân, có thể phải cho thêm glucagon và/hoặc corticosteroid tĩnh mạch. Trong 24 giờ đầu, ít nhất cách 3 giờ 1 lần, phải kiểm tra glucose huyết. Phải tránh làm tăng glucose huyết quá cao. Nếu có co giật, phải cho thuốc chống co giật. *In vitro*, than hoạt hấp phụ tốt glipizid. Có thể cho than hoạt trong vài giờ sau khi uống quá liều. Vì glipizid gắn mạnh vào protein, thẩm phân có thể không làm tăng đào thải thuốc. Bệnh nhân cần phải được theo dõi ít nhất 24 - 48 giờ sau khi tỉnh vì hạ glucose huyết có thể tái lại.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Glipizide-AQP; Glupin; Inpizide; SaVi Glipizide 5; Stadpizide 10; Stadpizide 5; Vantef.

GLOBULIN MIỄN DỊCH CHỐNG UỐN VÁN VÀ HUYẾT THANH CHỐNG UỐN VÁN (NGỰA)

Tên chung quốc tế: Tetanus immunoglobulin and tetanus antitoxin.

Mã ATC: J06BB02 (Tetanus immunoglobulin), J06AA02 (Tetanus antitoxin).

Loại thuốc: Thuốc miễn dịch thụ động chống uốn ván.

Dạng thuốc và hàm lượng

GMDCUV: Bơm tiêm có sẵn thuốc (tiêm bắp): 250 đơn vị/ml.

HTCUV: Bơm tiêm có sẵn thuốc (tiêm dưới da hoặc tiêm bắp): 1 500 đvqt/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Globulin miễn dịch chống uốn ván (GMDCUV) là dung dịch globulin miễn dịch đậm đặc, vô khuẩn và không có chí nhiệt tố, điều chế từ huyết tương người trưởng thành đã được tăng miễn dịch bằng giải độc tố uốn ván. Huyết tương dùng để điều chế GMDCUV không chứa kháng nguyên bề mặt của viêm gan B (HBsAg) và kháng thể HIV. Ngoài ra, còn có huyết thanh chống uốn ván (ngựa) (HTCUV), một huyết thanh vô khuẩn tinh chế và cô đặc, điều chế từ huyết tương ngựa được tăng miễn dịch bằng giải độc tố và sau đó là độc tố uốn ván.

GMDCUV hoặc HTCUV được dùng để tạo miễn dịch thụ động chống lại bệnh uốn ván. GMDCUV hoặc HTCUV chứa các kháng thể kháng độc tố uốn ván để trung hòa các ngoại độc tố do vi khuẩn *Clostridium tetani* gây nên. GMDCUV hoặc HTCUV không trung hòa được độc tố đã tác động lên hệ thần kinh trung ương mà chỉ gắn vào độc tố lưu hành tự do trong máu. Thời gian bán hủy của GMDCUV xấp xỉ 28 ngày, gấp khoảng 10 lần so với HTCUV có thời gian bán hủy khoảng 2-3 ngày.

Globulin miễn dịch chống uốn ván là loại thuốc chống uốn ván được ưa dùng, tuy vậy, HTCUV rẻ hơn GMDCUV. GMDCUV có nguồn gốc từ người có tác dụng không hơn so với huyết thanh chống uốn ván có nguồn gốc từ ngựa (HTCUV), nhưng có nửa đời sinh học dài hơn và ít gây ra tác dụng phụ hơn, chẳng hạn như phản ứng quá mẫn hoặc bệnh huyết thanh. Hiện nay một số nước vẫn sử dụng HTCUV nhưng ở Mỹ HTCUV đã không còn có mặt trên thị trường. Các khuyến cáo đều khẳng định chỉ nên dùng HTCUV trong trường hợp không có globulin miễn dịch chống uốn ván.

Chỉ định

Dự phòng ngay sau khi bị thương: GMDCUV chống uốn ván hoặc HTCUV được sử dụng kết hợp với tạo miễn dịch chủ động bằng giải độc tố uốn ván hoặc giải độc tố uốn ván loại hấp phụ để dự phòng cho các cá thể bị thương có nguy cơ cao bị uốn ván (vết thương bị nhiễm bụi bẩn, phân, đất hoặc nước bọt; vết thương do châm chích; nhổ răng; vết thương do vũ khí, dập nát, gãy xương hở, bỏng hoặc tổn thương giá cóng mà trước đây chưa tiêm phòng đủ 3 liều giải độc tố hoặc tiền sử tiêm phòng uốn ván không rõ.

GMDCUV hoặc HTCUV cũng được khuyên dùng cho người bị suy giảm miễn dịch nặng.

Điều trị bệnh uốn ván: GMDCUV hoặc HTCUV được dùng phối hợp với kháng sinh (như penicilin G, metronidazol), thuốc an thần, và thuốc giãn cơ trong điều trị bệnh uốn ván đang tiến triển; tuy nhiên, liều tối ưu có hiệu quả nhất đối với uốn ván đang tiến triển vẫn chưa được xác định.

Chống chỉ định

Nhà sản xuất thông báo không có chống chỉ định đối với GMDCUV. Không được dùng HTCUV cho người mẫn cảm với huyết thanh ngựa hoặc người mang thai.

Thận trọng

Hết sức thận trọng đối với người trước đây đã có phản ứng toàn thân dị ứng với globulin miễn dịch hoặc huyết thanh ngựa. Cần chuẩn bị sẵn adrenalin để điều trị ngay nếu phản ứng phản vệ xảy ra.

Phản ứng toàn thân nặng (như sốt cao, phản ứng tim mạch nguy hiểm, tụt huyết áp, phản ứng dạng phản vệ) đã từng xảy ra sau khi tiêm tĩnh mạch loại globulin miễn dịch dùng để tiêm bắp, vì thế cần tránh vô ý tiêm thuốc vào tĩnh mạch. Phản ứng toàn thân nặng đã xảy ra sau khi tiêm dưới da, tiêm bắp, nhất là tiêm tĩnh mạch HTCUV.

Thận trọng khi dùng GMDCUV cho người thiếu hụt IgA đặc hiệu, vì những người này có thể có các kháng thể kháng IgA trong huyết thanh và sốc phản vệ có thể xảy ra sau khi dùng các chế phẩm có nguồn gốc từ máu có IgA. Cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ nếu sử dụng GMDCUV.

Thận trọng đối với người giảm tiểu cầu hoặc rối loạn cầm máu, vì chảy máu có thể xảy ra sau khi tiêm bắp GMDCUV, HTCUV (có thể vì bị tổn thương do tiêm). Chỉ nên sử dụng khi lợi ích vượt trên nguy cơ. Trong trường hợp quyết định tiêm bắp, sử dụng kim tiêm cỡ 23 và ấn chặt vào vị trí tiêm trong 2 phút hoặc lâu hơn. Với những bệnh nhân đang điều trị bệnh hemophili, liều tiêm bắp gây miễn dịch thụ động phải tiêm trong thời gian ngắn ngay sau liều điều trị bệnh hemophili.

GMDCUV được sản xuất từ huyết tương người, và có thể là phương tiện tiềm ẩn cho việc lây truyền virus ở người. Mặc dù, trong quá trình sản xuất, GMDCUV đã trải qua các quá trình làm bất hoạt virus nhưng vẫn không thể loại bỏ hoàn toàn nguy cơ lây truyền virus. Bất cứ sự lây nhiễm nào được cho là gây ra bởi GMDCUV cần phải được báo cáo ngay cho nhà sản xuất.

Những người bị ức chế miễn dịch do bệnh tật hoặc do liệu pháp điều trị được khuyến cáo sử dụng GMDCUV như người bình thường, ví dụ như ở những người nhiễm HIV.

Thời kỳ mang thai

Nói chung, không chống chỉ định dùng GMDCUV để phòng uốn ván sau khi bị thương cho người mang thai. Chỉ nên dùng khi thực sự cần thiết.

Không dùng HTCUV cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Hiện tại chưa có các dữ liệu về vấn đề này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khoảng 5 - 10% bệnh nhân phát triển các phản ứng mẫn cảm nghiêm trọng khi sử dụng HTCUV, bởi vậy các thử nghiệm đánh giá tính nhạy cảm trên da là bắt buộc. Phản ứng không mong muốn sau khi dùng GMDCUV ít gặp và thường nhẹ hơn khi dùng HTCUV; tuy nhiên, đã gặp các phản ứng toàn thân và tại chỗ, nhưng hiếm như: Sốt nhẹ, đau, ấn đau, ban đỏ, và cứng cơ, thường xảy ra ở vị trí tiêm và có thể kéo dài trong một số giờ. Đã có thông báo về hội chứng thận hư, phù mạch và phản ứng giống sốc xảy ra ở các lần tiêm nhắc lại globulin miễn dịch, nhưng hiếm.

Đã có một trường hợp báo cáo về sự bắt đầu các triệu chứng bệnh đa xơ cứng (multiple sclerosis) sau khi sử dụng globulin miễn dịch chống uốn ván. Triệu chứng bao gồm: Mất thị lực mắt trái, tê bì chân, giảm phản xạ bụng, mất phản ứng chân phải, mất điều hòa nhẹ di chuyển.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

GMDCUV tiêm bắp, không được tiêm tĩnh mạch. HTCUV tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Đối với người lớn và trẻ em từ 3 tuổi trở lên, tốt nhất là tiêm GMDCUV vào vùng cơ delta, không nên tiêm vào vùng cơ mông để tránh tổn thương dây thần kinh. Còn đối với trẻ nhỏ hơn, nên tiêm thuốc vào mặt trước - bên của đùi. Khi dùng thuốc lần sau nên chọn một điểm tiêm mới và dùng bơm tiêm và kim tiêm mới. GMDCUV và giải độc tố uốn ván hoặc giải độc tố uốn ván hấp phụ cần được tiêm bằng các bơm tiêm khác nhau và tại các vị trí khác nhau vì có thể xảy ra trung hòa giải độc tố.

Liều lượng:

Dự phòng sau khi bị thương:

Liều thường dùng của GMDCUV ở người lớn và trẻ em để dự phòng sau khi bị thương là một liều đơn 250 đơn vị (hoặc 4 đơn vị/kg). Đối với trường hợp vết thương nặng (nhiều nguy cơ bị uốn ván) hoặc khi có sự chậm trễ trong dự phòng thì liều có thể tăng lên đến 500 đơn vị. Trong tình huống tiếp tục đe dọa bị uốn ván có thể tiêm các liều bổ sung với các khoảng cách là 4 tuần.

Nếu không có GMDCUV, có thể dùng HTCUV: Nhất thiết phải dùng phương pháp Besredka: Tiêm 0,1 ml, chờ nửa giờ, tiêm 0,25 ml, chờ nửa giờ nữa, nếu không phản ứng, tiêm hết liều còn lại. Liều thông thường HTCUV ở người lớn và trẻ em để dự phòng sau khi bị thương là 1 500 đvqt, tiêm càng sớm càng tốt sau khi bị thương. Tăng liều gấp đôi đối với vết thương dễ gây uốn ván hoặc chậm trễ trong bắt đầu tiêm phòng hoặc ở người có thể trọng quá cao.

Điều trị uốn ván:

Mặc dầu liều điều trị tối ưu và liều có hiệu quả trong điều trị bệnh uốn ván còn chưa được xác định, liều GMDCUV khuyên dùng cho người lớn và trẻ em là 3 000 - 6 000 đơn vị.

Nếu không có GMDCUV, có thể dùng HTCUV:

Uốn ván sơ sinh: 5 000 - 10 000 đvqt.

Trẻ em và người lớn: 50 000 - 100 000 đvqt, tiêm dưới da 1/2 liều và nửa còn lại tiêm bắp.

Tương tác thuốc

GMDCUV hoặc HTCUV không ảnh hưởng tới đáp ứng miễn dịch đối với giải độc tố uốn ván hoặc giải độc tố uốn ván hấp phụ. Gây miễn dịch chủ động để phòng bệnh uốn ván nên tiến hành đồng thời với gây miễn dịch thụ động bằng GMDCUV hoặc HTCUV; dù vậy, GMDCUV hoặc HTCUV cũng không được trộn lẫn trong cùng một bơm tiêm với giải độc tố uốn ván hoặc giải độc tố hấp phụ; cũng không được tiêm vào cùng một vị trí, vì khả năng trung hòa giải độc tố có thể xảy ra.

Kháng thể trong GMDCUV hoặc HTCUV có thể giảm đáp ứng miễn dịch đối với một vài loại vắc xin virus sống (vắc xin virus sởi sống, vắc xin virus quai bị sống, vắc xin virus rubella sống, vắc xin uống virus bại liệt sống, vắc xin thủy đậu, vắc xin phòng tiêu chảy do rotavirus). Nói chung, việc dùng các vắc xin này nên hoãn lại 3 tháng sau khi tiêm GMDCUV hoặc HTCUV. Nếu các vắc xin này được sử dụng trong thời gian dưới 14 ngày trước khi sử dụng globulin miễn dịch hoặc huyết thanh ngựa thì nên dùng thêm một liều vắc xin bổ sung 3 tháng sau khi dùng globulin miễn dịch và HTCUV, trừ khi có chứng cớ huyết thanh rõ rệt về đáp ứng đối với vắc xin.

Do các chế phẩm có chứa globulin miễn dịch không có biểu hiện ảnh hưởng tới các đáp ứng miễn dịch của vắc xin uống virus bại liệt sống, vắc xin sốt vàng hoặc vắc xin thương hàn đường uống (Ty21a) nên các vắc xin này có thể dùng đồng thời hoặc trước hay sau cùng với GMDCUV hoặc HTCUV.

Độ ổn định và bảo quản

GMDCUV hoặc HTCUV cần bảo quản trong bao bì thủy tinh, không màu, đóng kín tránh ánh sáng ở điều kiện lạnh 2 - 8 ^{o}C; tránh để đông băng. Dung dịch GMDCUV hoặc HTCUV sau khi đông băng không được dùng.

Thông tin qui chế

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

GLOBULIN MIỄN DỊCH KHÁNG DẠI VÀ HUYẾT THANH KHÁNG DẠI

Tên chung quốc tế: Rabies immunoglobulin and rabies serum.

Mã ATC: J06BB05 (globulin miễn dịch kháng dại); J06AA06 (huyết thanh kháng dại).

Loại thuốc: Thuốc tạo miễn dịch thụ động.

Dạng thuốc và hàm lượng

Globulin miễn dịch kháng dại: Lọ thuốc tiêm 300 đvqt/2ml.

Huyết thanh kháng dại: Lọ thuốc tiêm 1 000 đvqt/5ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Globulin miễn dịch kháng dại (RIG, Human Rabies Immune Globulin) là một dung dịch tiêm đậm đặc vô khuẩn không có chất nhiệt tố. Dung dịch này chứa 10 - 18% protein trong đó lượng immunoglobulin G đơn phân tử có ít nhất 80% (gamma globulin, IgG). Dung dịch đậm đặc này được điều chế từ huyết tương hoặc huyết thanh của người trưởng thành khỏe mạnh đã được tạo miễn dịch bằng vắc xin dại. Huyết tương hoặc huyết thanh này không chứa kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B (HBsAg), kháng thể kháng HCV và kháng thể kháng HIV. Chế phẩm được cô đặc bằng cách tách chiết phân đoạn trong ethanol lạnh. Hàm lượng kháng thể trung hòa virus dại được chuẩn hóa để chứa ít nhất 150 đvqt/ml.

Huyết thanh kháng dại (ERIG, Equine Rabies Immune Globulin): Cứ 5 ml dung dịch tiêm chứa 1 000 đvqt (tối thiểu) kháng thể kháng dại tinh khiết (nguồn gốc huyết thanh ngựa), 15 mg (tối đa) cresol (chất bảo quản) và tá dược. ERIG hiện nay đã không còn có mặt tại Hoa Kỳ do có tỷ lệ cao xảy ra các phản ứng bất lợi như phản ứng quá mẫn hay bệnh huyết thanh.

Dùng globulin miễn dịch kháng dại hoặc huyết thanh kháng dại để tạo nhanh miễn dịch thụ động tạm thời cho những người tiếp xúc với bệnh hoặc virus dại mà chưa tiêm phòng vắc xin. Kháng thể kháng dại có trong 2 chế phẩm này có tác dụng trung hòa, làm chậm sự lan tỏa virus dại, do đó các tính chất gây bệnh và gây nhiễm sẽ bị ức chế. Như vậy, RIG hoặc huyết thanh kháng dại bảo vệ được người bệnh cho tới khi các kháng thể kháng dại chủ động được sản sinh do được tiêm vắc xin dại. Tác dụng bảo vệ chống dại được đánh giá qua sự có mặt của các kháng thể kháng dại trong huyết thanh, tuy nhiên nồng độ kháng thể có tác dụng bảo vệ vẫn chưa được xác định chắc chắn. Giá trị này có sự khác nhau giữa các phòng thí nghiệm và bị ảnh hưởng bởi phương pháp xét nghiệm. Tổ chức y tế thế giới (WHO) cho rằng nồng độ kháng thể trên 0,5 đvqt/ml được coi là có tác dụng bảo vệ. Vì RIG hoặc huyết thanh kháng dại có thể ức chế một phần tạo chủ động kháng thể kháng dại, nên không được vượt quá liều khuyến cáo cho tới khi người bệnh có thể chủ động tạo kháng thể nhờ tiêm phòng vắc xin dại.

Dược động học:
RIG hấp thu chậm theo đường tiêm bắp, kháng thể xuất hiện trong huyết thanh sau 24 giờ và vẫn có thể phát hiện được sau 21 ngày. Mặc dù chưa có thông tin cụ thể, RIG có thể qua nhau thai, vì các globulin miễn dịch khác qua được hàng rào nhau thai. Hầu như tất cả các globulin miễn dịch qua nhau thai vào 4 tuần cuối thai kỳ. Thông tin về phân bố của HBIG vào sữa còn chưa có. RIG có thể vào sữa, vì các globulin miễn dịch (chẳng hạn như IgA, IgM, IgG) đều có trong sữa non. RIG có thời gian bán hủy hoại khoảng 21 ngày.

Chỉ định
Dự phòng sau khi phơi nhiễm với virus dại ở cá thể chưa được tiêm phòng vắc xin. Kết hợp cùng với vắc xin kháng dại và các cách làm sạch vết thương trong chế độ dự phòng dại đã được chứng minh có hiệu quả 100%. Quyết định dự phòng dại phụ thuộc vào các yếu tố: Tình trạng tiêm chủng, kiểu phơi nhiễm (vết thương do cắn hay không phải do cắn), thông tin về động vật liên quan (tình trạng tiêm chủng, tình trạng tại thời điểm tấn công) và dịch tễ dại tại khu vực đó. RIG được ưu tiên lựa chọn vì kháng huyết thanh ngựa có thể gây bệnh huyết thanh và các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng.

Chống chỉ định
Không được dùng huyết thanh kháng dại hoặc RIG cho người trước đây đã được tạo miễn dịch bằng vắc xin dại [vắc xin tế bào lưỡng bội người (HDCV) hoặc vắc xin dại hấp phụ (RVA)] hoặc có đáp ứng kháng thể kháng dại phù hợp rõ rệt đối với một vắc xin dại khác như vắc xin dại phôi vịt, vì RIG có thể ức chế đáp ứng miễn dịch đã có trước.
Cân nhắc lợi ích và nguy cơ khi dùng RIG trong các trường hợp có: Suy giảm globulin miễn dịch A (IgA) ở người bệnh có kháng thể kháng IgA rõ rệt (có thể có một lượng nhỏ IgA trong huyết thanh kháng dại hoặc RIG và có thể gây ra phản ứng dị ứng nặng ở người bệnh có kháng thể kháng IgA).
Mẫn cảm với huyết thanh kháng dại hoặc RIG.
Mẫn cảm với thimerosal (có trong RIG).

Thận trọng
Các nhà sản xuất công bố rằng, các phản ứng toàn thân nặng có thể xảy ra sau khi vô ý tiêm huyết thanh kháng dại, hoặc RIG vào tĩnh mạch, vì các phản ứng tương tự như vậy đã xảy ra sau khi tiêm globulin miễn dịch vào tĩnh mạch. Tuy các phản ứng toàn thân do chế phẩm có chứa các globulin miễn dịch là hiếm gặp, nhưng cần có sẵn adrenalin để xử trí các trường hợp sốc phản vệ cấp tính nếu xảy ra.
Nên dùng thận trọng RIG hoặc huyết thanh kháng dại ở người có tiền sử dị ứng toàn thân với globulin miễn dịch, người bị suy giảm riêng biệt IgA, vì có thể có các kháng thể kháng IgA (hoặc hình thành các kháng thể sau khi tiêm huyết thanh kháng dại hoặc RIG), và có thể xảy ra sốc phản vệ sau khi tiêm huyết thanh kháng dại hoặc RIG hay các chế phẩm từ máu khác có chứa IgA. Tuy nhiên, hoạt tính kháng dại hình như không bị ảnh hưởng bởi phản ứng dị ứng hoặc bởi sự hiện diện của kháng thể kháng IgA.
Nên dùng thận trọng huyết thanh kháng dại hoặc RIG đối với người giảm tiểu cầu hoặc rối loạn về chảy máu, vì chảy máu có thể xảy ra sau khi tiêm thuốc vào bắp thịt. Có thể tiêm bắp vắc xin trong trường hợp các bác sỹ nắm rõ nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân mắc các rối loạn chảy máu hoặc đang dùng liệu pháp chống đông và quyết định sử dụng vắc xin với độ an toàn hợp lý. Trong trường hợp này, sử dụng kim tiêm cỡ 23 và ấn chặt vào vị trí tiêm trong 2 phút hoặc lâu hơn. Với những bệnh nhân đang điều trị rối loạn đông máu, vắc xin nên được tiêm không lâu sau khi dùng liều điều trị hàng ngày.
RIG được sản xuất từ huyết thanh người nên có thể là phương tiện tiềm ẩn truyền virus từ người sang người. Dù đã trải qua các chương trình tinh chế song không có một quy trình nào đảm bảo loại bỏ hoàn toàn virus từ huyết thanh, mọi nghi ngờ liên quan đến việc lây nhiễm virus sau khi sử dụng RIG phải được báo ngay cho nhà sản xuất.

Thời kỳ mang thai
Không chống chỉ định dự phòng sau khi bị cắn đối với người mang thai vì có nguy cơ tiềm tàng do không xử lý tốt dự phòng bệnh dại. Cũng không có gì chứng tỏ tạo miễn dịch kháng dại có liên quan đến các bất thường ở bào thai và kinh nghiệm lâm sàng đối với các chế phẩm có chứa globulin miễn dịch cho thấy không có một tác dụng phụ rõ rệt nào đối với bào thai do globulin miễn dịch gây ra.

Thời kỳ cho con bú
Hiện chưa có thông tin về sự phân bố của huyết thanh kháng dại hoặc RIG vào sữa mẹ; cũng chưa rõ nếu huyết thanh kháng dại hoặc RIG truyền sang trẻ bú mẹ có gây nguy cơ bất thường nào cho trẻ bú không.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Đối với RIG, hiếm thấy ADR nặng toàn thân. Vì huyết thanh kháng dại hoặc RIG được tiêm phòng cùng với vắc xin dại nên tác dụng không mong muốn thường thấy khi tiêm vắc xin dại cũng nhất thời thấy khi tiêm phòng RIG hoặc huyết thanh kháng dại.
Thường gặp, ADR > 1/100
Tổn thương loét hay căng cứng cơ có thể xảy ra ở vị trí tiêm và có thể tồn tại một số giờ sau khi tiêm huyết thanh kháng dại hoặc RIG. Những ảnh hưởng này đã tồn tại dai dẳng tới 3 ngày ở một vài người bệnh khi dùng liều cao (chẳng hạn 40 đvqt/kg thể trọng).
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Sốt nhẹ, mệt mỏi, đau đầu, mày đay hoặc phù mạch cũng có thể xảy ra.
Phản ứng mẫn cảm đối với các lần tiêm nhắc lại đã xảy ra ở người bệnh suy giảm globulin miễn dịch.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Hội chứng thận hư và sốc phản vệ đã xảy ra nhưng hiếm sau khi tiêm globulin miễn dịch; tuy nhiên, mối liên quan giữa các phản ứng này và huyết thanh kháng dại hoặc RIG còn chưa được thiết lập.
Đối với huyết thanh kháng dại ngựa, tỷ lệ gặp sốc phản vệ và bệnh huyết thanh cao hơn nhiều so với RIG.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Tiêm bắp RIG và tiêm phong bế quanh vết cắn. Không được tiêm tĩnh mạch RIG. Nếu vị trí giải phẫu cho phép, toàn bộ liều RIG nên được tiêm phong bế hoàn toàn vùng xung quanh vết thương. Với người lớn và trẻ em lớn tuổi, chỉ tiêm bắp tại cơ delta. Với trẻ nhỏ hơn có thể tiêm ở cơ delta hoặc mặt trước sau đùi. Với trẻ có khối cơ nhỏ cần tiêm RIG tại nhiều vị trí. Không nên tiêm vào vùng cơ mông để tránh tổn thương dây thần kinh hông, tiêm thẳng góc 90^0, sử dụng mũi kim có độ dài hợp lý.
Không được trộn lẫn RIG và vắc xin dại vào chung một bơm tiêm, cũng không được tiêm vào cùng một nơi, vì có thể xảy ra trung hoà vắc xin. Globulin miễn dịch hoặc huyết thanh kháng dại được dùng kết hợp với vắc xin dại và thường được tiêm đồng thời với liều đầu tiên của vắc xin, nên tiêm càng sớm càng tốt khi đã có chỉ định hoặc không được chậm hơn ngày thứ 7 của trị liệu bằng vắc xin. Sau 7 ngày từ khi tiêm vắc xin dại, kháng thể sinh ra do miễn dịch chủ động đã xuất hiện, không cần phải sử dụng huyết thanh kháng dại. Nếu RIG và vắc xin dại tiêm muộn, cả hai có thể tiêm bất luận khoảng cách giữa phơi nhiễm và dự phòng.

Liều lượng:

Với RIG: Liều thông thường cho người lớn, thiếu niên và trẻ em để tạo miễn dịch thụ động: 20 đvqt/kg thể trọng. Chỉ sử dụng một liều duy nhất trong dự phòng dại. Nếu vị trí vết thương cho phép, có thể tiêm nửa liều thuốc vào vùng xung quanh vết thương, số còn lại tiêm vào cơ delta.

Với huyết thanh kháng dại:

Tổng liều cần tiêm là 40 đvqt/kg thể trọng. Tiêm bắp một nửa liều ở vị trí khác với nơi tiêm vắc xin, còn nửa kia được tiêm nhỏ giọt sâu vào vết thương và tiêm ngấm xung quanh vết thương. Nếu cần thiết, phải tiêm phòng chống uốn ván và dùng kháng sinh để tránh bội nhiễm.

Giải mẫn cảm cho người bệnh bằng phương pháp Besredka (tiêm 0,1 ml, sau đó 0,25 ml và sau cùng là phần còn lại của liều, tiêm cách nhau 15 phút mỗi lần). Nếu có phản ứng phụ với huyết thanh kháng dại, lập tức điều trị ngay bằng adrenalin, thuốc kháng histamin và nếu cần, corticoid tiêm.

Tương tác thuốc

Với vắc xin dại:

RIG và huyết thanh kháng dại thường được dùng đồng thời với vắc xin phòng dại trong dự phòng dại. Có bằng chứng cho thấy liều 20 đvqt/kg dùng đồng thời với vắc xin làm giảm nhẹ đáp ứng miễn dịch chủ động của vắc xin, bởi vậy không nên dùng RIG với liều cao hơn hoặc dùng thêm liều nhắc lại. Nếu có thể, toàn bộ liều RIG nên tiêm phong bế xung quanh vết thương.

Với các vắc xin khác:

Kháng thể có trong huyết thanh kháng dại hoặc RIG có thể ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch của một vài loại vắc xin virus sống khác như vắc xin virus sởi, quai bị, rubella sống, vắc xin thủy đậu. Các vắc xin virus sống này phải được tiêm chủng ít nhất 14 ngày trước hoặc ít nhất 4 tháng sau khi tiêm RIG hoặc huyết thanh kháng dại. Nếu các vắc xin này được tiêm trong vòng 14 ngày trước khi tiêm RIG, cần tái tiêm chủng vắc xin 4 tháng sau khi tiêm RIG.

Vắc xin rotavirus sống đường uống nên dùng sau 6 tuần kể từ khi sử dụng RIG.

Do các chế phẩm có globulin miễn dịch không ảnh hưởng tới đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin virus bại liệt sống (OPV), vắc xin sốt vàng hoặc vắc xin thương hàn uống (Ty21a), các vắc xin bất hoạt hoặc giải độc tố nên có thể dùng các vắc xin này đồng thời hoặc trước hay sau khi dùng huyết thanh kháng dại hoặc RIG.

Thuốc ức chế miễn dịch hoặc các phương pháp ức chế miễn dịch như xạ trị có thể làm giảm kháng thể đáp ứng khi dự phòng dại với RIG và vắc xin dại, làm tăng nguy cơ mắc dại cho dù đã dự phòng. Bởi vậy nên tránh sử dụng các liệu pháp ức chế miễn dịch khi đang dự phòng dại nếu có thể. Nếu dự phòng dại đồng thời với sử dụng thuốc ức chế miễn dịch, xét nghiệm kháng thể kháng dại nên được thực hiện để xác định đáp ứng miễn dịch hiệu quả.

Độ ổn định và bảo quản

RIG và huyết thanh kháng dại cần được bảo quản trong điều kiện lạnh từ 2 - 8 ^{o}C; tránh đông lạnh. Sản phẩm đã được lưu giữ ở điều kiện đông lạnh cần phải loại bỏ, không dùng.

Thông tin qui chế

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

GLOBULIN MIỄN DỊCH KHÁNG VIÊM GAN B

Tên chung quốc tế: Immunoglobulin.

Mã ATC: J06BB04.

Loại thuốc: Globulin miễn dịch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm bắp, truyền tĩnh mạch: Lọ 0,5 ml; 1,0 ml; 5,0 ml, hàm lượng: Không ít hơn 100 đvqt/ml.

Các thành phần khác: Glycin 0,3 M là chất tạo ổn định cho chế phẩm và có thể chứa maltose.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Globulin miễn dịch kháng viêm gan B (HBIG) là một dung dịch vô khuẩn, không có chí nhiệt tố, chứa 10 - 18% protein trong đó không dưới 80% là IgG monome (gamma globulin, IgG). Dung dịch được điều chế từ huyết tương của những người có hiệu giá kháng thể cao đối với kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B (kháng HBs) mà trong huyết tương của họ không có kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B (HBsAg).

Globulin miễn dịch kháng viêm gan B (HBIG) dùng để tạo miễn dịch thụ động tạm thời chống nhiễm virus viêm gan B nhằm điều trị dự phòng cho người tiếp xúc với virus viêm gan B hay với các bệnh phẩm (ví dụ như máu, huyết tương, huyết thanh) nhiễm virus viêm gan B. Kháng thể đặc hiệu chống kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B (kháng HBs) có trong HBIG gắn kết với kháng nguyên bề mặt của virus để trung hòa virus viêm gan B, do đó các tính chất gây nhiễm và gây bệnh của virus bị ức chế.

HBIG còn được dùng cho những người có HBsAg dương tính phải cấy ghép gan để bảo vệ gan mới không bị tái nhiễm HBV. Cơ chế HBIG bảo vệ gan cấy ghép chống lại sự tái nhiễm virus chưa được xác định đầy đủ. Có thể HBIG bảo vệ tế bào gan lành bằng cách ức chế thụ thể của HBV; hoặc bằng cách trung hòa HBV trong máu, thông qua hình thành các phức hợp miễn dịch; hoặc có thể phát động phản ứng gây độc tế bào gây ra bởi các tế bào trung gian phụ thuộc kháng thể, dẫn đến ly giải các tế bào đích. Đã có bằng chứng cho thấy HBIG liên kết với tế bào gan và tương tác với HBsAg trong tế bào.

Một khi nhiễm virus viêm gan B bắt đầu rõ về lâm sàng và/hoặc thử nghiệm huyết thanh chứng tỏ có HBsAg, hình như HBIG không thể trung hòa được virus, mặc dù HBIG có thể làm thay đổi hoặc cải thiện tình trạng nhiễm virus

Ở một số người bệnh, dùng HBIG sau khi tiếp xúc với virus, có thể làm chậm phát triển nhiễm viêm gan B. Trong nhiều nghiên cứu, dự phòng bằng 1 liều HBIG sau tiếp xúc bảo vệ chống nhiễm viêm gan B được khoảng 3 - 6 tháng sau khi tiêm. Ở thời điểm tiêm HBIG, virus viêm gan B có thể đã có ở người bệnh hoặc do tiếp xúc lần hai sau vài tháng, bệnh có thể xuất hiện khi kháng thể kháng HBs thụ động do tiêm giảm.

Việc dùng đồng thời HBIG với vắc xin viêm gan B ở các vị trí tiêm khác nhau sẽ không ức chế khả năng đáp ứng miễn dịch chủ động của vắc xin.

Dược động học

HIBG được hấp thu chậm sau khi tiêm bắp. Sau khi tiêm, kháng thể (kháng HBs) đạt nồng độ đỉnh trong vòng 3 - 7 ngày và tồn tại trong khoảng 2 - 6 tháng. Thể tích phân bố 7 - 15 lít.

Mặc dù chưa có thông tin cụ thể, HBIG có thể qua nhau thai, vì các globulin miễn dịch khác qua được hàng rào nhau thai. Hầu như tất cả các globulin miễn dịch qua nhau thai vào 4 tuần cuối thai kỳ. Thông tin về phân bố của HBIG vào sữa còn chưa có. HBIG có thể vào sữa, vì các globulin miễn dịch (chẳng hạn như IgA, IgM, IgG) đều có trong sữa non.

Thời gian bán hủy của kháng thể (kháng HBs) trong khoảng 17,5 - 25 ngày; điều này phù hợp với thời gian bán hủy của globulin miễn dịch là 21 ngày. Độ thanh thải 0,21 - 0,35 lít/ngày.

Chỉ định

Globulin miễn dịch kháng viêm gan B được dùng để tạo miễn dịch thụ động chống nhiễm virus viêm gan B trong:

Điều trị dự phòng cho người tiếp xúc với virus này hoặc có tiếp xúc với các bệnh phẩm (máu, huyết tương, huyết thanh) dương tính với HBsAg.

Phòng tránh nhiễm HBV cho trẻ sơ sinh có mẹ dương tính với HBsAg.

Phòng tránh tái nhiễm HBV cho người ghép gan dương tính với HBsAg.

Chống chỉ định

HBIG không được chỉ định để điều trị viêm gan B cấp tính và không có hiệu quả trong điều trị viêm gan B mạn tính thể đang tiến triển hoặc viêm gan B thể tối cấp. HBIG chống chỉ định cho những người quá mẫn với thuốc này hay với bất kỳ một thành phần nào có trong dạng bào chế hoặc có tiền sử sốc phản vệ hoặc phản ứng toàn thân nghiêm trọng khi sử dụng globulin miễn dịch.

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng HBIG cho những người có tiền sử dị ứng toàn thân đối với globulin miễn dịch. Các nhà sản xuất thông báo rằng các phản ứng dị ứng toàn thân có thể xảy ra sau khi vô ý tiêm HBIG vào tĩnh mạch, vì các phản ứng như vậy đã xảy ra sau khi tiêm globulin miễn dịch vào tĩnh mạch. Mặc dầu các phản ứng dị ứng toàn thân đối với các chế phẩm có chứa globulin miễn dịch thường hiếm gặp, nhưng vẫn cần có sẵn epinephrin (adrenalin) để xử trí khi sốc phản vệ xảy ra. Nếu có hiện tượng tụt huyết áp hoặc tăng huyết áp, cần hoãn ngay việc sử dụng HBIG, và có các biện pháp xử lý kịp thời.

Cần thận trọng khi dùng HBIG cho người thiếu hụt IgA đặc hiệu, vì những người này có thể có các kháng thể kháng IgA trong huyết thanh và sốc phản vệ có thể xảy ra sau khi dùng các chế phẩm có nguồn gốc từ máu có IgA. Cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ nếu sử dụng HBIG.

Cần thận trọng đối với người giảm tiểu cầu hoặc rối loạn cầm máu, vì chảy máu có thể xảy ra sau khi tiêm bắp HBIG (có thể vì bị tổn thương do tiêm). Chỉ nên sử dụng khi lợi ích vượt trên nguy cơ. Trong trường hợp quyết định tiêm bắp, sử dụng kim tiêm cỡ 23 và ấn chặt vào vị trí tiêm trong 2 phút hoặc lâu hơn. Với những bệnh nhân đang điều trị chống bệnh hemophili, liều tiêm bắp phải tiêm trong thời gian ngắn ngay sau liều theo phác đồ điều trị bệnh hemophili.

HBIG được sản xuất từ huyết tương người, và có thể là phương tiện tiềm ẩn cho việc lây truyền virus ở người. Mặc dù, trong quá trình sản xuất, HBIG đã trải qua các quá trình làm bất hoạt virus nhưng vẫn không thể loại bỏ hoàn toàn nguy cơ lây truyền virus. Bất cứ sự lây nhiễm nào được cho là lây truyền do HBIG cần phải được báo cáo ngay cho nhà sản xuất. Các nghiên cứu về dịch tễ và xét nghiệm cho tới nay chưa có thông báo nào về lây truyền bệnh do dùng HBIG.

Những người bị ức chế miễn dịch do bệnh tật hoặc do liệu pháp điều trị được khuyến cáo sử dụng HBIG như người bình thường, ví dụ như ở những người nhiễm HIV.

HBIG truyền tĩnh mạch có thể có một số tác dụng không mong muốn liên quan đến tốc độ truyền. Không nên vượt quá tốc độ truyền được khuyến cáo là 2 ml/phút. Bệnh nhân nên được theo dõi trong và sau khi truyền.

Thời kỳ mang thai

Vì nguy cơ tiềm ẩn do tiếp xúc với viêm gan B, nên không có chống chỉ định dùng HBIG khi mang thai nếu thật sự cần thiết. Các nghiên cứu về sinh sản ở động vật chưa được tiến hành với HBIG và chưa rõ HBIG có thể gây độc cho bào thai khi tiêm thuốc cho phụ nữ đang mang thai hay không. Kinh nghiệm lâm sàng khi dùng các chế phẩm chứa globulin miễn dịch khác không thấy có các tác dụng phụ đối với bào thai do các globulin miễn dịch. Cho tới nay, chưa có nghiên cứu nào cho thấy có các tác dụng phụ xảy ra ở bào thai khi dùng HBIG.

Thời kỳ cho con bú

Không có thông tin về sự phân bố HBIG vào sữa mẹ và cũng chưa rõ liệu truyền HBIG sang trẻ đang bú mẹ có gây rủi ro hay không. Nên thận trọng khi dùng HBIG cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Sau khi tiêm bắp globulin miễn dịch viêm gan B, ADR ít gặp, nhẹ và thoáng qua.

Tác dụng tại chỗ: Đau, sờ đau, nề và nổi ban đỏ tại nơi tiêm.

Tác dụng toàn thân: Mày đay, ngứa, phù mạch, buồn nôn, nôn, triệu chứng cảm cúm, ngất xỉu, sốt, đau khớp và mình mẩy, chóng mặt, chuột rút ở chân, khó chịu và mệt mỏi. Nồng độ alkaline phosphatase, AST (GPT), creatinin trong huyết thanh tăng cao, bầm tím, cứng khớp, giảm bạch cầu cũng được báo cáo.

Mẫn cảm với globulin miễn dịch đôi khi xảy ra ở những người đã tiêm bắp với liều cao hay tiêm nhiều lần. Sau khi tiêm globulin miễn dịch sốc phản vệ cũng đã từng xảy ra nhưng hiếm. Mối liên hệ nhân quả trực tiếp giữa các phản ứng này với HBIG chưa được xác định.

ADR thường gặp nhất khi truyền tĩnh mạch HBIG là ớn lạnh, sốt, đau đầu, nôn, buồn nôn, phản ứng dị ứng, đau thắt lưng. Một nghiên cứu lâm sàng đánh giá ảnh hưởng do truyền tĩnh mạch HBIG để phòng tránh tái nhiễm viêm gan B ở các bệnh nhân ghép gan, phân tích chỉ ra rằng chỉ có hai phản ứng run và tụt huyết áp là do truyền tĩnh mạch HBIG.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

HBIG dùng tiêm bắp, không được truyền tĩnh mạch để phòng ngừa nhiễm HBV thời kỳ chu sinh và dự phòng nhiễm HBV sau phơi nhiễm; hoặc truyền tĩnh mạch HBIG để phòng tránh tái nhiễm HBV ở những người ghép gan.

Tiêm bắp:

Đối với người lớn và trẻ em, tốt hơn cả là tiêm HBIG vào vùng cơ delta hoặc tiêm vào mặt trước - bên của đùi. Đối với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 2 tuổi, tiêm HBIG vào mặt trước - bên của đùi; có thể lựa chọn cơ delta nếu khối lượng cơ phù hợp. Với người lớn và trẻ em từ 3 tuổi trở lên, cơ delta là lựa chọn ưu tiên. Tránh tổn thương dây thần kinh, không nên tiêm bắp tại vùng cơ mông, trừ trường hợp tiêm một thể tích lớn HBIG được chỉ định ở người lớn. Trong trường hợp đó, phải chia liều lớn thành nhiều liều tiêm nhỏ, chỉ tiêm phần trên, phía ngoài, tránh phần trung tâm của cơ mông. Để phòng sự lan truyền virus viêm gan B và/hoặc các tác nhân gây nhiễm khác, từ người này sang người khác phải dùng một bơm tiêm và kim tiêm riêng cho từng người.

Để tránh khả năng trung hòa, không được trộn HBIG và vắc xin virus viêm gan B vào cùng một bơm tiêm và không được tiêm vào cùng một vị trí.

Truyền tĩnh mạch:

Không được lắc, tránh tạo bọt, sử dụng dây và bơm truyền riêng. Tốc độ truyền 2 ml/phút. Nếu bệnh nhân khó chịu hoặc có các phản ứng không mong muốn, giảm tốc độ truyền xuống 1 ml/phút hoặc thấp hơn.

Liều dùng:

Dự phòng sau tiếp xúc

Sự tiếp xúc với viêm gan B hoặc với các dịch cơ thể có thể dương tính với kháng nguyên HBsAg, cần được đánh giá theo từng người, tùy thuộc tình trạng huyết thanh HBsAg của nguồn lây và tình trạng tiêm chủng vắc xin chống viêm gan B của người đã tiếp xúc. Với người lớn, mỗi liều HBIG thường khoảng 3 - 5 ml.

Nguồn tiếp xúc biết chắc chắn dương tính đối với HBsAg

Nếu người tiếp xúc chưa được tiêm phòng vắc xin chống viêm gan B thì liều HBIG thường dùng cho người lớn là 0,06 ml/kg (khoảng 3 - 5 ml), tiêm đồng thời với một liều vắc xin viêm gan B đơn giá nhưng ở một vị trí khác và sau đó hoàn tất lịch tiêm chủng vắc xin tạo miễn dịch cơ bản; một cách khác, liều vắc xin đầu tiên có thể tiêm trong vòng 7 ngày sau khi tiếp xúc. HBIG phải tiêm càng sớm càng tốt sau khi tiếp xúc, tốt nhất là trong vòng 24 giờ. Người không chọn cách tiêm phòng bằng vắc xin, phải tiêm HBIG liều thông thường càng sớm càng tốt, trong vòng 24 giờ sau khi tiếp xúc; liều HBIG thứ 2 được tiêm sau đó 1 tháng.

Nếu người tiếp xúc trước đây đã hoàn thành tiêm phòng miễn dịch cơ bản với vắc xin viêm gan B và đã có bằng chứng là có đáp ứng đầy đủ hoặc không đầy đủ (nồng độ kháng thể kháng HBs không dưới 10 mili đvqt/ml) thì không cần phải dự phòng. Ngoài ra cũng không cần phải dự phòng nếu nguồn tiếp xúc trước đây đã mắc viêm gan B. Các cán bộ y tế thường xuyên tiếp xúc với các bệnh phẩm cơ thể nhiễm HBsAg được khuyến cáo tiêm vắc xin viêm gan B. Cần kiểm tra huyết thanh 1 - 2 tháng sau khi hoàn thành 3 liều vắc xin để kiểm tra đáp ứng. Nếu có kháng thể không đầy đủ ở một người tiếp xúc mà trước đã hoàn thành việc tiêm phòng miễn dịch cơ bản nhưng không rõ đáp ứng miễn dịch ra sao, thì phải tiêm ngay một liều thông thường HBIG cùng với liều vắc xin đầu tiên tại một vị trí khác. Ở người tiếp xúc có kháng thể không đầy đủ mà trước đây không đáp ứng với vắc xin thì phải dùng ngay một liều thông thường HBIG cùng với một liều vắc xin củng cố chống viêm gan B tại một vị trí khác. Một cách tiêm phòng khác, có thể tiêm 2 liều HBIG (mỗi liều 0,06 ml/kg), một liều tiêm ngay và một liều tiêm sau đó một tháng. Phác đồ này hay được dùng cho những người đã thất bại với 2 lần tiêm phòng không đầy đủ 3 mũi hoặc từ chối tiêm vắc xin.

Dự phòng viêm gan B sau phơi nhiễm (máu, dụng cụ, quan hệ tình dục...)

Dự phòng viêm gan B thời kỳ chu sinh:

Trẻ sơ sinh có mẹ HBsAg dương tính: Tiêm bắp HBIG 0,5 ml càng sớm càng tốt, trong vòng 12 giờ sau khi sinh; đồng thời tiêm vắc xin viêm gan B đơn giá trong vòng 12 giờ sau khi sinh (dùng bơm tiêm khác và vị trí tiêm khác). Nếu liều đầu vắc xin tiêm muộn sau 3 tháng hoặc hơn, nên tiêm bắp liều thứ hai HBIG 0,5 ml vào tháng thứ 6. Tất cả các trẻ sơ sinh có mẹ HBsAg dương tính phải thử huyết thanh HBsAg và kháng thể kháng HBs lúc 9 - 18 tuổi.

Trẻ sơ sinh có mẹ chưa rõ tình trạng HBsAg: Tiêm vắc xin viêm

Tình trạng tiêm phòng và kháng thể ở người phơi nhiễm	**Nguồn lây HBsAg dương tính**	**Nguồn lây HBsAg âm tính**	**Nguồn lây không rõ hoặc chưa có kết quả xét nghiệm**
Chưa tiêm phòng	Tiêm bắp một liều HBIG duy nhất 0,06 ml/kg (trong vòng 24 giờ) và liều đầu tiên vắc xin viêm gan B (trong vòng 24 giờ)	Liều đầu tiên vắc xin viêm gan B	Liều đầu tiên vắc xin viêm gan B
Đã tiêm phòng			
Đáp ứng tốt (nồng độ kháng thể kháng HBs ≥ 10 đvqt/lít)	Không cần điều trị	Không cần điều trị	Không cần điều trị
Không đáp ứng	Tiêm bắp một liều duy nhất HBIG (0,06 ml/kg) và liều đầu tiên vắc xin viêm gan B lần 2 hoặc 2 liều HBIG (liều đầu tiên càng sớm càng tốt, liều 2 tiêm một tháng sau)	Không cần điều trị	Nguồn lây có nguy cơ cao, điều trị như HBsAg dương tính
Chưa biết đáp ứng kháng thể	Làm test tìm kháng thể kháng HBs 1, Nếu đáp ứng không đủ (nồng độ kháng thể kháng HBs <10 đvqt/lít), tiêm một liều duy nhất HBIG và một liều tăng cường vắc xin viêm gan B 2. Nếu đáp ứng đủ, không điều trị.	Không cần điều trị	Làm test tìm kháng thể kháng HBs 1. Nếu đáp ứng không đủ (nồng độ kháng thể kháng HBs <10 đvqt/lít), tiêm một liều tăng cường vắc xin viêm gan B và kiểm tra lại hiệu giá kháng thể trong 1-2 tháng. 2. Nếu đáp ứng đủ, không điều trị.

gan B đơn giá ngay trong vòng 12 giờ sau khi sinh. Phải làm xét nghiệm ngay HBsAg cho mẹ càng sớm càng tốt. Nếu HBsAg dương tính, tiêm HBIG 0,5 ml tiêm bắp cho các trẻ sơ sinh đủ tháng hoặc thiếu tháng cân nặng trên 2 kg. Nếu HBsAg dương tính hoặc chưa có kết quả, tiêm HBIG 0,5 ml tiêm bắp trong vòng 12 giờ sau khi sinh cho các trẻ thiếu tháng cân nặng dưới 2 kg.

Dự phòng tái phát viêm gan B ở người ghép gan: HepaGam B tiêm tĩnh mạch

Liều ban đầu 20 000 đvqt cho đồng thời với phẫu thuật ghép gan (pha không gan); tuần 1, liều hậu phẫu từ ngày 1 đến ngày 7, mỗi ngày một lần: 20 000 đvqt tiêm tĩnh mạch; tuần 2 đến tuần 12, liều sau phẫu thuật: 20 000 đvqt tiêm tĩnh mạch 2 tuần/lần, bắt đầu vào ngày 14; tháng thứ 4 trở đi: 20 000 đvqt tiêm tĩnh mạch mỗi tháng một lần; mục đích dùng liều để đạt nồng độ huyết thanh kháng thể kháng HBs > 500 đvqt/lít. Nếu nồng độ kháng thể kháng HBs không đạt được 500 đvqt/lít trong tuần đầu ghép gan liều phải tăng thêm nửa liều (10 000 đvqt) tiêm tĩnh mạch cách 6h/lần cho tới khi đạt nồng độ kháng HBs đích.

Tương tác thuốc

Với vắc xin viêm gan B:

Khi dùng liều HBIG đồng thời với vắc xin viêm gan B nhưng tiêm tại các vị trí khác nhau, sẽ không ức chế đáp ứng miễn dịch chủ động do vắc xin tạo ra.

Với các vắc xin khác:

Vì các kháng thể chứa trong chế phẩm HBIG có thể cản trở đáp ứng miễn dịch với các vắc xin virus sống (như vắc xin virus sởi sống, vắc xin virus quai bị sống, vắc xin virus rubella sống, vắc xin thủy đậu sống, vắc xin rotavirus sống), việc dùng các vắc xin này nói chung phải hoãn lại tới 3 tháng sau khi tiêm HBIG. Với những người dùng HBIG trong vòng 3 tháng sau khi sử dụng các vắc xin trên, nên nhắc lại liều vắc xin sau 3 tháng từ khi sử dụng HBIG trừ khi các xét nghiệm huyết thanh cho thấy có đáp ứng sinh kháng thể đầy đủ.

Do các chế phẩm globulin miễn dịch không biểu hiện khả năng ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin sốt vàng, hoặc vắc xin thương hàn uống (Ty21a), vắc xin bại liệt uống, nên các vắc xin này có thể dùng đồng thời hoặc trước hay sau khi dùng HBIG.

Với các xét nghiệm:

HBIG có thể ảnh hưởng đến một số xét nghiệm như xét nghiệm xác định kháng thể kháng HBs. Với trẻ sơ sinh sử dụng đồng thời HBIG và vắc xin viêm gan B, phải đợi đến khi trẻ 9 tháng tuổi mới làm xét nghiệm xác định kháng thể kháng HBs để xác định đáp ứng sinh kháng thể sau khi dùng vắc xin, tránh phát hiện nhầm các kháng thể do sử dụng HBIG. HepaGam B có chứa maltose có thể ảnh hưởng đến xét nghiệm glucose huyết dựa trên enzym glucose dehydrogenase pyroloquinequinon (GDH-PQQ), làm sai lệch kết quả glucose huyết. Những xét nghiệm đặc hiệu với glucose như xét nghiệm GDH-NAD, glucose oxidase, glucose hexokinase, không bị ảnh hưởng bởi maltose nên được áp dụng cho các bệnh nhân sử dụng HepaGam B.

Quá liều và xử trí

Nhà sản xuất thông báo theo kinh nghiệm lâm sàng quá liều với các chế phẩm globulin miễn dịch khác tiêm bắp chỉ có phản ứng đau, cứng ở vị trí tiêm.

Độ ổn định và bảo quản

Globulin miễn dịch kháng viêm gan B cần được lưu giữ trong điều kiện lạnh 2 - 8 ^{o}C; tránh để đông băng.

GLOBULIN MIỄN DỊCH TIÊM BẮP

Tên chung quốc tế: Immunoglobulin, normal human, for extravascular adm.

Mã ATC: J06BA01.

Loại thuốc: Thuốc gây miễn dịch thụ động.

Dạng thuốc và hàm lượng:

Dung dịch để tiêm bắp chứa từ 15% đến 18% protein (2 ml, 10 ml) không có chất bảo quản, chứa 150 - 180 mg protein/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Globulin miễn dịch tiêm bắp (IGIM) là một dung dịch vô khuẩn, không chứa chí nhiệt tố, gồm các globulin chứa nhiều loại kháng thể có mặt bình thường trong máu người trưởng thành. Các kháng thể IgG này được dùng để tạo miễn dịch thụ động nhờ sự gia tăng hiệu giá kháng thể và khả năng phản ứng kháng nguyên - kháng thể. Các kháng thể IgG có trong IGIM có tác dụng phòng bệnh hoặc làm thay đổi diễn biến của một số bệnh nhiễm khuẩn ở những người dễ mắc.

Dược động học:

Sau khi tiêm bắp IGIM, nồng độ đỉnh IgG huyết thanh đạt được trong vòng 2 ngày. IgG có trong IGIM được phân bố nhanh và ngang nhau giữa các khu vực trong và ngoài mạch máu. Nửa đời thải trừ của IgG ở những người có hàm lượng IgG bình thường khoảng 23 ngày. Thời gian tác dụng miễn dịch thường kéo dài trong vòng 3 - 4 tuần.

Globulin miễn dịch tiêm bắp (IGIM) được dùng cho người suy giảm miễn dịch tiên phát như liệu pháp thay thế. IGIM cũng được dùng để tạo miễn dịch thụ động cho những đối tượng nhạy cảm phải tiếp xúc với một số bệnh lây nhiễm khi chưa được tiêm vắc xin phòng các bệnh đó, hoặc khi có chống chỉ định tiêm vắc xin hoặc khi đã tiêm vắc xin nhưng chưa có đủ thời gian để kích thích hình thành kháng thể tạo miễn dịch chủ động cho đối tượng.

Chỉ định

Viêm gan A : Phơi nhiễm trong vòng 14 ngày và trước khi có biểu hiện của bệnh.

Sởi: Dự phòng cho người chưa tiêm phòng sởi, chưa mắc sởi bao giờ nhưng đã phơi nhiễm trước đó với sởi trong vòng 6 ngày. Trẻ em trên 12 tháng tuổi sau 3 tháng tiêm IGIM phải tiêm vắc xin phòng sởi vì kháng thể kháng sởi có thể đã giảm.

Thủy đậu: Khi không có globulin miễn dịch varicella zoster (VZIG); có thể thay thế bằng IGIM để dự phòng thủy đậu sau 72 giờ phơi nhiễm nhưng thường khuyến cáo dùng IGIV hơn là IGIM.

Rubella: Dự phòng sau phơi nhiễm (trong vòng 72 giờ) cho người mang thai để giảm nguy cơ lây nhiễm khi không muốn đi bệnh viện phá thai. Đây không phải là chỉ định thường lệ cho dự phòng rubella sau phơi nhiễm ở đầu thai kỳ.

Suy giảm globulin miễn dịch IgG: Liệu pháp thay thế để giúp ngăn chặn các nhiễm khuẩn nặng.

Chống chỉ định

Người đã có các phản ứng phản vệ hoặc phản ứng toàn thân nặng đối với globulin miễn dịch hay với bất kỳ thành phần nào có trong chế phẩm. Cần sẵn có adrenalin để xử trí ngay phản ứng phản vệ nếu xảy ra.

Người bị thiếu hụt IgA chọn lọc vì những người này có thể có kháng thể kháng IgA và phản ứng phản vệ có thể xảy ra sau khi tiêm IGIM hoặc các sản phẩm khác được điều chế từ máu có chứa IgA.

Giảm tiểu cầu nặng hoặc rối loạn đông máu trầm trọng.

Không được tiêm tĩnh mạch vì dễ gây sốc phản vệ.

Thận trọng

Cần dùng IGIM thật thận trọng cho người bị chứng giảm tiểu cầu nặng hoặc bất cứ một rối loạn đông máu nào vì xuất huyết có thể xảy ra sau khi tiêm thuốc vào bắp thịt. Phải dùng kim tiêm nhỏ cỡ 23 hoặc nhỏ hơn, tiêm xong không day mà ấn chặt vị trí tiêm ít nhất trong vòng 2 phút. Các dữ liệu dịch tễ học và xét nghiệm chỉ ra rằng các chế phẩm IGIM hiện có không tạo ra một nguy cơ nào lan truyền virus gây bệnh suy giảm miễn dịch ở người (HIV). Cùng với việc sàng lọc tất cả các mẫu máu của người cho để phát hiện kháng thể kháng HIV và loại bỏ tất cả những mẫu có phản ứng dương tính, quy trình sản xuất IGIM bao gồm các bước thanh lọc nhằm có được một hành lang an toàn tối đa để loại trừ mọi lây nhiễm.

Không nên làm test da vì có thể xảy ra kích ứng tại chỗ làm đánh giá nhầm kết quả.

Thời kỳ mang thai

Nói chung mang thai không coi là một chống chỉ định dùng globulin miễn dịch. Tuy nhiên, các nghiên cứu liên quan đến sự sinh sản ở động vật chưa được thực hiện đối với IGIM. Hiện còn chưa rõ liệu IGIM có gây hại cho thai khi dùng cho người mang thai hay không. Do đó chỉ dùng IGIM trong thời kỳ thai nghén khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Vẫn chưa có dữ liệu nghiên cứu nào ở người. Hiện còn chưa rõ liệu IGIM có được phân bố vào trong sữa mẹ hay không.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Đau, nhạy cảm đau và căng cứng cơ có thể xảy ra tại vị trí tiêm bắp và tồn tại một số giờ sau khi tiêm IGIM. Viêm tại chỗ, nổi mày đay và phù mạch đôi khi xảy ra; nhức đầu, khó chịu và hội chứng thận hư cũng đã được thông báo.

Các lần tiêm nhắc lại IGIM, đặc biệt là ở những người dị ứng có thể gây mẫn cảm thường biểu hiện sốt, ớn lạnh và đổ mồ hôi. Các phản ứng tại chỗ và toàn thân nặng, kể cả sốc phản vệ ở người bệnh tăng mẫn cảm đối với IGIM cũng đã được thông báo. Nếu vô ý tiêm IGIM vào tĩnh mạch có thể dẫn đến những phản ứng tăng mẫn cảm nghiêm trọng.

Chưa xác định được tỷ lệ ADR.

Tim mạch: Mặt bừng đỏ, phù mạch.

Hệ thần kinh trung ương: Rét run, li bì, sốt.

Da liễu: Ngứa, hồng ban.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Tại chỗ: Đau, cứng cơ ở vị trí tiêm.

Cơ xương thần kinh: Đau cơ.

Khác: Phản ứng quá mẫn.

Xử trí ADR: Cần chuẩn bị sẵn phương tiện cấp cứu khi xảy ra phản ứng phản vệ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Globulin miễn dịch tiêm bắp (IGIM) không được tiêm dưới da, trong da hoặc tiêm tĩnh mạch.

Ở người lớn và trẻ em, tiêm IGIM vào bắp thịt tốt nhất là vùng cơ delta hoặc vào mặt trước - bên của đùi. Vì nguy cơ tổn thương dây thần kinh tọa, do đó chỉ tiêm mông khi cần, tiêm một khối lượng lớn hơn 10 ml, phải chia thành nhiều liều nhỏ để tiêm ở nhiều vị trí. Đối với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, tốt hơn hết là nên tiêm IGIM vào mặt trước bên của đùi. Tổng liều một lần tiêm bắp thịt không được vượt quá 20 ml (ngay cả đối với người lớn).

Trước khi tiêm, phải kiểm tra bằng mắt để phát hiện các hạt nhỏ và sự đổi màu của dung dịch thuốc. Cần rút nhẹ piston của bơm tiêm ra một chút để đảm bảo rằng kim tiêm không xuyên vào mạch máu. Nếu có máu hay bất cứ sự đổi màu bất thường nào xuất hiện trong bơm tiêm thì nên rút kim tiêm ra và hủy bỏ bơm tiêm đó. Một liều mới của IGIM được tiêm vào một vị trí khác, dùng một bơm tiêm và kim tiêm mới. Để đề phòng việc lây truyền virus viêm gan và các tác nhân nhiễm khuẩn khác từ người này sang người khác, mỗi người được tiêm IGIM cần được dùng cho riêng mình một bơm tiêm và kim tiêm vô khuẩn.

Liều lượng:

Viêm gan A: Dự phòng trước khi phơi nhiễm cho những người định đi du lịch vào vùng có bệnh viêm gan lưu hành (nên tiêm vắc xin phòng viêm gan A hơn): 0,02 ml/kg cho 1 liều duy nhất đối với người dự kiến phơi nhiễm dưới 3 tháng (liều này có tác dụng bảo vệ tới 3 tháng); 0,06 ml/kg cho 1 liều duy nhất đối với người dự kiến phơi nhiễm bằng hoặc trên 3 tháng. Lặp lại liều thích hợp cách 5 tháng 1 lần nếu tiếp tục phơi nhiễm.

Dự phòng sau phơi nhiễm: 0,02 ml/kg cho một liều duy nhất càng sớm càng tốt, trong vòng 14 ngày phơi nhiễm (nếu phơi nhiễm trên 2 tuần, không khuyến cáo tiêm IGIM). Không cần IgG nếu trước khi phơi nhiễm 1 tháng hay trên 1 tháng đã tiêm 1 liều vắc xin phòng viêm gan A.

Sởi: Dự phòng cho người có khả năng đáp ứng miễn dịch: 0,2 - 0,25 ml/kg/liều (liều tối đa 15 ml) cho một liều duy nhất trong vòng 6 ngày phơi nhiễm. 5 - 6 tháng sau nếu cần, cho tiêm vắc xin sởi sống giảm độc lực cho trẻ em từ 12 tháng trở lên trừ khi có chống chỉ định. Dự phòng cho người suy giảm miễn dịch: 0,5 ml/kg (tối đa 15 ml) cho một liều duy nhất ngay sau khi phơi nhiễm.

Rubella: Dự phòng trong khi mang thai: 0,55 ml/kg/liều cho một liều duy nhất trong vòng 72 giờ phơi nhiễm. Tuy nhiên, không khuyến cáo dùng theo thông lệ.

Thủy đậu: Dự phòng: 0,6 - 1,2 ml/kg (nên dùng globulin miễn dịch thủy đậu *Varicella zoster* VZIG hơn) trong vòng 72 giờ phơi nhiễm. Để dự phòng, nếu không có sẵn VZIG, thường được khuyến cáo dùng IGIV (không phải là IGIM).

Suy giảm IgG: 0,66 ml/kg/liều (ít nhất 100 mg/kg), cách 3 - 4 tuần 1 lần. Lúc bắt đầu điều trị, có thể cho liều gấp đôi. Một số người bệnh có thể cần phải tiêm nhiều lần hơn.

Suy giảm globulin miễn dịch cần phải duy trì nồng độ IgG trong huyết tương trên 200 mg/100 ml để ngăn chặn nhiễm khuẩn nặng. Một liều đơn tối đa IGIM đối với người lớn: 30 - 50 ml; trẻ nhỏ: 20 - 30 ml.

Tương tác thuốc

Vắc xin sống: Các chế phẩm globulin miễn dịch không ngăn cản đáp ứng miễn dịch của vắc xin virus cúm sống nhỏ mũi, vắc xin virus sốt vàng sống, vắc xin thương hàn sống uống hoặc vắc xin uống chống virus bại liệt sống. Các vắc xin sống này có thể cho đồng thời hoặc bất cứ lúc nào, trước hay sau globulin miễn dịch.

Vắc xin sởi, quai bị, rubella và thủy đậu: Các kháng thể có trong globulin miễn dịch có thể cản trở đáp ứng miễn dịch đối với các loại vắc xin này và các vắc xin này không được cho đồng thời mà phải cho cách nhau một khoảng thời gian nhất định trước hoặc sau khi dùng globulin miễn dịch.

Vắc xin bất hoạt và giải độc tố: Dùng vắc xin bất hoạt và giải độc tố đồng thời hoặc bất cứ lúc nào, trước hay sau khi tiêm globulin miễn dịch không tác động nhiều về lâm sàng đối với đáp ứng miễn dịch. Vắc xin virus viêm gan A bất hoạt có thể tiêm đồng thời với globulin miễn dịch nhưng ở vị trí khác và dùng bơm tiêm riêng.

Độ ổn định và bảo quản

IGIM cần được bảo quản ở nhiệt độ lạnh từ 2 - 8 ^{o}C và không được để đông băng. Thời hạn dùng của IGIM không được quá 3 năm kể từ ngày xuất khỏi kho lạnh (5 ^{o}C) của nhà sản xuất.

Thông tin qui chế

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

GLOBULIN MIỄN DỊCH TIÊM TĨNH MẠCH

Tên chung quốc tế: Immunoglobulin, normal human, for intravascular adm.

Mã ATC: J06BA02.

Loại thuốc: Thuốc gây miễn dịch thụ động.

Dạng thuốc và hàm lượng

Biệt dược:

Carimune NF: 3 g, 6 g, 12 g (chứa sucrose).

Gammagard S/D 2,5 g, 5 g, 10 g (ổn định với albumin người, glycin, glucose, và polyethylen glycol); lọ đựng có thể chứa latex tự nhiên/cao su tự nhiên.

Gammagard Liquide 10% (10 ml, 25 ml, 50ml, 100 ml, 200 ml) không có latex, không có sucrose, ổn định với glycin.

Octagam 5% (20 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml) không có sucrose, chứa natri 30 mmol/lít, và maltose. Dung dịch để tiêm, không có chất bảo quản.

Flebogamma 5% (10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml) chứa polyethylen glycol và sorbitol.

Gamunex 10% (10 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml) được tinh chế bằng caprilat/sắc ký.

Privigen 10% (50 ml, 100 ml, 200 ml) không có sucrose.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Immunoglobulin tiêm tĩnh mạch (IGIV) là một chế phẩm vô khuẩn chứa các kháng thể đậm đặc (globulin miễn dịch) lấy từ huyết tương hoặc huyết thanh người cho máu (khoảng trên 1 000 người cho máu), đã được kiểm tra không có phản ứng với kháng nguyên bề mặt viêm gan B, kháng thể kháng virus viêm gan C và HIV typ 1 và 2 ở người. IGIV (chứa từ 3% - 12% protein) tiêm tĩnh mạch được dùng như một liệu pháp thay thế cho người bị bệnh không có gamma globulin huyết bẩm sinh hoặc giảm gamma globulin huyết và để điều trị ngắn ngày ban xuất huyết do giảm tiểu cầu vô căn và hội chứng Kawasaki. IGIV cũng được dùng để phòng nhiễm khuẩn sau ghép tủy và ở trẻ em nhiễm HIV có triệu chứng, nhiễm khuẩn tái phát nhiều lần. Ngoài ra, còn dùng để điều trị hội chứng Guillain-Barré

Immunoglobulin tiêm tĩnh mạch (IGIV) cung cấp một phổ rộng kháng thể IgG chống lại nhiều vi khuẩn và virus. Các kháng thể IgG này được dùng để tạo miễn dịch thụ động, bằng cách làm tăng lượng kháng thể và khả năng phản ứng kháng thể - kháng nguyên, do đó ngăn chặn hoặc làm thay đổi diễn biến của một số bệnh nhiễm khuẩn ở người được tiêm. Cơ chế mà IGIV làm tăng số lượng tiểu cầu trong điều trị bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn (hoặc miễn dịch) chưa được sáng tỏ đầy đủ. Có thể IGIV đã bão hòa thụ thể Fc ở tế bào của hệ nội mạc võng mô, nên đã làm giảm thực bào các tế bào gắn kháng thể do Fc làm trung gian. Sự chẹn thụ thể Fc có thể xảy ra ở tủy xương, lách và các nơi khác của hệ nội mạc võng mô và có thể xảy ra qua cạnh tranh chiếm thụ thể Fc bằng tăng nồng độ IgG huyết thanh hoặc bằng phức hợp miễn dịch lưu hành. Cũng có thể hoặc do ái lực của thụ thể Fc đối với IgG bị biến đổi hoặc do sản xuất kháng thể kháng tiểu cầu bị ức chế.

Cơ chế làm giảm tỷ lệ mắc bệnh mảnh ghép chống túc chủ (GVHD) sau ghép tủy cũng chưa biết. Cơ chế tác dụng của IGIV trong điều trị viêm đa dây thần kinh mạn tính hủy myelin chưa được biết đầy đủ.

Dược động học

Sau khi truyền tĩnh mạch IGIV, IgG đạt được nồng độ đỉnh tức thì ở huyết thanh. Sinh khả dụng hoàn toàn và tức thì sau khi tiêm tĩnh mạch. IGIV được phân bố nhanh chóng giữa huyết tương và dịch ngoài mạch và đạt được một cân bằng giữa các khoang trong và ngoài mạch trong vòng 3 đến 5 ngày. Nửa đời của IGIV tương tự như nửa đời của globulin miễn dịch bình thường. Tuy nhiên nửa đời của IGIV có thể thay đổi tùy theo tình trạng miễn dịch của người nhận. IgG có trong IGIV đào thải qua 2 pha, pha đầu nồng độ IgG trong huyết thanh giảm nhanh kết hợp với cân bằng giữa huyết tương và khoang ngoài mạch, tiếp theo là pha đào thải chậm. Nồng độ IgG cao và tăng chuyển hóa kết hợp với sốt và nhiễm khuẩn đã được báo cáo trùng hợp với nửa đời IgG rút ngắn. Nửa đời IgG của người có nồng độ IgG bình thường trong huyết thanh khoảng 18 - 25 ngày. Nửa đời của IGIV ở người suy giảm miễn dịch khoảng 18 - 45 ngày. Tuy nhiên có thay đổi giữa các cá nhân. Globulin miễn dịch nguyên vẹn có thể qua nhau thai với lượng tăng dần sau 30 tuần mang thai. Chưa biết IGIV có phân bố vào sữa không.

Chỉ định

Điều trị thay thế:

Suy giảm miễn dịch tiên phát kèm giảm gamma globulin huyết hoặc tổn thương chức năng miễn dịch thể dịch.

Nhiễm khuẩn tái phát ở trẻ em nhiễm HIV.

Suy giảm miễn dịch thể dịch thứ phát, đặc biệt bệnh bạch cầu lympho bào mạn hoặc u tủy xương kèm theo giảm gamma globulin huyết và nhiễm khuẩn liên tiếp

Dự phòng nhiễm khuẩn và bệnh mảnh ghép chống lại túc chủ sau khi ghép tế bào gốc tạo máu.

Điều trị điều hòa miễn dịch:

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn ở người lớn và trẻ em trong trường hợp có nguy cơ chảy máu nhiều hoặc trước khi phẫu thuật.

Hội chứng Guillain-Barré.

Bệnh Kawasaki.

Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng IGIV cho những người đã có phản ứng phản vệ hoặc phản ứng toàn thân nặng đối với immunoglobulin hoặc bất kỳ thành phần nào có trong chế phẩm. Cần chuẩn bị sẵn adrenalin trước khi dùng IGIV để xử trí ngay khi xảy ra phản ứng phản vệ.

Chống chỉ định sử dụng IGIV cho những người thiếu hụt IgA chọn lọc.

Thận trọng

Phải thận trọng khi truyền IGIV, đôi khi gây tụt huyết áp và có biểu hiện lâm sàng của phản ứng phản vệ, ngay cả khi người bệnh không có tiền sử mẫn cảm với globulin miễn dịch. Các phản ứng này thường xuất hiện 30 phút tới 1 giờ sau khi bắt đầu truyền và gồm có đỏ mặt, thắt ngực, rét run, sốt, chóng mặt, buồn nôn, nôn, vã mồ hôi và huyết áp tụt. Phản ứng này liên quan đến tốc độ truyền. Phải luôn có sẵn adrenalin để xử trí kịp thời.

Phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận khi truyền IGIV vì đã gây suy thận cấp, bệnh thận hư thẩm thấu. Bệnh thường xảy ra trong vòng 7 ngày khi truyền IGIV (có vẻ hay xảy ra với các sản phẩm được ổn định bằng sucrose). Phải dùng thận trọng đối với người cao tuổi, người có bệnh thận, đái tháo đường, mất thể dịch, nhiễm khuẩn huyết, paraprotein huyết, và người đang dùng thuốc có tác dụng độc với thận. Ở các người bệnh có nguy cơ về thận, tốc độ truyền và nồng độ dung dịch truyền phải tối thiểu. Phải ngừng ngay nếu thấy chức năng thận giảm.

IGIV có thể gây huyết tán do kháng globulin, phải giám sát các triệu chứng thiếu máu huyết tán.

Phải dùng thận trọng đối với người có tiền sử huyết khối hoặc có tiền sử xơ vữa động mạch hoặc bệnh tim mạch hoặc người đã biết hoặc nghi ngờ có máu tăng độ nhớt. Phải giám sát chặt chẽ trong và sau khi truyền. Ngừng truyền ngay khi có các dấu hiệu của phản ứng truyền (như sốt, rét run, buồn nôn, nôn và có khi gây sốc). Nguy cơ có thể tăng do điều trị ban đầu, khi chuyển từ biệt dược

này sang biệt dược khác, và khi gián đoạn điều trị trên 8 tuần.
Khi truyền IGIV có thể gây phù phổi không do tim hoặc gây tổn thương phổi cấp do truyền, thường xảy ra trong 1 - 6 giờ sau khi truyền và có đặc điểm là suy hô hấp nặng, phù phổi, thiếu oxy huyết, chức năng thất trái bình thường và sốt. Phải dùng liệu pháp oxy và hỗ trợ hô hấp.

Thời kỳ mang thai
Chưa biết rõ IGIV có hại cho thai nhi hay không, do đó chỉ dùng IGIV cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Chưa rõ IGIV có được phân bố vào sữa mẹ hay không.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Tác dụng không mong muốn xảy ra khoảng 10% hoặc ít hơn khi dùng IGIV. ADR thường xảy ra ít hơn 1% ở người không suy giảm miễn dịch; ở người không có hay giảm gamma globulin huyết từ trước hay trong vòng 8 tuần trước chưa dùng IGIV cũng có thể xảy ra phản ứng không mong muốn. Đa số ADR do IGIV tỏ ra có liên quan đến tốc độ truyền hơn là với liều và có thể làm nhẹ các phản ứng bằng giảm tốc độ truyền hoặc tạm thời ngừng truyền.
ADR: Chưa xác định được tần xuất.
Tim mạch: Cảm giác bó ngực, phù, mặt bừng đỏ, tăng hoặc giảm huyết áp, đánh trống ngực, tim đập nhanh.
Hệ thần kinh trung ương: Lo âu, hội chứng viêm màng não vô khuẩn, rét run, chóng mặt, buồn ngủ, mệt mỏi, sốt, đau đầu, cáu gắt, li bì, choáng váng, khó chịu, đau nửa đầu, đau.
Da liễu: Thâm tím, chấm xuất huyết, ngứa, ban xuất huyết, phát ban, mày đay.
Tiêu hóa: Đau quặn bụng, đau bụng, ỉa chảy, khó tiêu, buồn nôn, nôn.
Huyết học: Thiếu máu, thiếu máu huyết tán tự miễn, giảm hematocrit, tan huyết.
Gan: Tăng bilirubin, LDH tăng, test chức năng gan tăng.
Tại chỗ: Đau hoặc kích ứng vùng tiêm.
Cơ xương thần kinh: Đau khớp, đau lưng hoặc khớp háng. Chuột rút ở chân, co cơ.
Thận: Suy thận cấp, hoại tử ống thận cấp, vô niệu, nitơ urê huyết tăng, creatinin huyết tăng, thiểu niệu, bệnh ống thận gần, bệnh thận hư thầm thấu.
Hô hấp: Hen nặng lên, ho, khó thở, viêm họng, viêm mũi.
Biểu hiện khác: Phản vệ, vã mồ hôi, hội chứng giả cúm.

Hướng dẫn cách xử trí các ADR
Các ADR thường liên quan đến tốc độ truyền, nên phải theo dõi chặt trong và sau khi truyền. Phản ứng do truyền thường xảy ra trong vòng 30 phút đến 1 giờ, hội chứng màng não vô khuẩn xuất hiện từ vài giờ đến 2 ngày, creatinin huyết và nitơ urê huyết cũng tăng 1 - 2 ngày sau khi truyền. Phải giảm tốc độ truyền hoặc ngừng truyền tạm thời để theo dõi. Khoảng 55% các báo cáo tổn thương thận có liên quan đến điều trị ban xuất huyết giảm tiểu cầu; dưới 5% ở người suy giảm miễn dịch tiên phát.
Để giảm nguy cơ suy thận cấp ở người tiêm IGIV, phải bù nước đầy đủ cho người bệnh trước khi truyền, không được vượt quá liều khuyến cáo và phải giám sát chức năng thận. Ngoài ra, nếu phải dùng thuốc cho người có nguy cơ bị suy thận cấp, có thể phải cân nhắc giảm liều, nồng độ, và/hoặc tốc độ truyền.
Khi có các dấu hiệu của viêm màng não vô khuẩn, phải thăm khám kỹ để loại trừ các nguyên nhân khác của viêm màng não. Trong đa số các trường hợp thông báo, hội chứng viêm màng não vô khuẩn hết trong vài ngày (3 - 5 ngày) không để lại di chứng.
Tổn thương phổi cấp do truyền (phù phổi không do tim) thường xảy ra trong vòng 1 - 6 giờ sau khi truyền. Xử trí bằng liệu pháp oxy và hỗ trợ hô hấp.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Cách pha, liều lượng và phác đồ điều trị có thể thay đổi giữa các biệt dược. Cần phải đọc kỹ hướng dẫn của nhà sản xuất trước khi dùng. Thuốc dùng để truyền tĩnh mạch trong 2 - 24 giờ. Khi điều trị đầu tiên, phải dùng liều thấp và tốc độ truyền chậm nhất có thể. Phải dùng dây truyền riêng không chung với các thuốc khác. Nếu dùng lại dây đã dùng, phải tráng bằng nước muối đẳng trương trước khi truyền. Trước khi truyền, phải làm ấm lọ thuốc tới nhiệt độ phòng. Nếu truyền dung dịch có nồng độ bằng hoặc trên 10%, phải dùng tĩnh mạch lớn để tránh gây đau chỗ tiêm. Đối với người có nguy cơ suy thận, phải giảm liều, tốc độ truyền và/hoặc nồng độ thuốc. Phải sẵn sàng adrenalin trong khi truyền.
Liều lượng:
Trẻ em nhiễm HIV, dự phòng nhiễm khuẩn: 400 mg/kg , cách 2 - 4 tuần 1 lần.
Trẻ em và người lớn:
Suy giảm miễn dịch tiên phát:
Phải điều chỉnh liều/số lần tiêm dựa trên nồng độ IgG huyết thanh mong muốn và đáp ứng lâm sàng. Liều dao động trong phạm vi: 200 - 800 mg/kg mỗi tháng.
Carimune NF: 200 mg/kg, cách nhau 4 tuần 1 lần. Có thể tăng lên 300 mg/kg cách nhau 4 tuần hoặc có thể tăng số lần tiêm dựa trên đáp ứng người bệnh
Flebogamma, Gammagard Liquid, Gammagard S/D, Gamunex, Octagam: 300 - 600 mg/kg cách nhau 3 - 4 tuần; điều chỉnh dựa trên liều lượng, khoảng cách cho thuốc và nồng độ IgG giám sát trong huyết thanh.
Privigen: 200 - 800 mg/kg, cách 3 - 4 tuần 1 lần. Điều chỉnh dựa trên liều lượng, khoảng cách cho thuốc và nồng độ IgG trong huyết thanh.
Bệnh bạch cầu mạn lympho bào:
Gammagard S/D 400 mg/kg/liều, cách 3 - 4 tuần 1 lần.
Ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn (miễn dịch):
Carimune NF: Cấp tính: 400 mg/kg/ngày, dùng trong 2 - 5 ngày. Mạn tính: 400 mg/kg khi cần để duy trì số lượng tiểu cầu $\geq 30\,000/mm^3$ hoặc để kiểm soát xuất huyết nhiều có thể tăng liều nếu cần. Phạm vi: 800 - 1 000 mg/kg.
Gammagard S/D: Điều trị tấn công: Ngày đầu 800 - 1 000 mg/kg, có thể tiêm nhắc lại vào ngày thứ 3 hoặc cho 400 mg/kg/ngày trong 2 đến 5 ngày. Có thể điều trị lại nếu lại xuất hiện giảm tiểu cầu mạnh.
Gamunex: 1 000 mg/kg/ngày, dùng trong 1 - 2 ngày hoặc 400 mg/kg/ngày, dùng trong 5 ngày.
Privigen: 1 000 mg/kg/ngày, dùng trong 2 ngày liền.
Viêm đa dây thần kinh hủy myelin mạn tính:
Gamunex: Liều tấn công 2 000 mg/kg chia ra trong 2 - 4 ngày liền. Liều duy trì: 1 000 mg/kg/ngày, dùng trong 1 ngày, cách 3 tuần dùng 1 lần hoặc 500 mg/kg/ngày, dùng trong 2 ngày liên tiếp, cách 3 tuần dùng lặp lại.
Bệnh Kawasaki:
Bắt đầu liệu pháp IGIV trong vòng 10 ngày từ ngày khởi đầu bệnh Kawasaki. Phải dùng phối hợp với aspirin: 80 - 100 mg/kg/ngày chia làm 4 liều nhỏ dùng trong 14 ngày; khi giảm sốt, liều aspirin 3 - 5 mg/kg, ngày uống 1 lần, dùng trong ≥ 6 - 8 tuần.
Gammagard S/D: 1 000 mg/kg 1 liều duy nhất truyền trong 10 giờ, hoặc 400 mg/kg/ngày, dùng trong 4 ngày. Bắt đầu trong vòng 7 ngày khi bắt đầu sốt.

Ghép tế bào gốc tạo máu kèm giảm gamma globulin huyết:
Trẻ em: 400 mg/kg mỗi tháng; tăng liều hoặc số lần để duy trì nồng độ IgG > 400 mg/dl.
Thiếu niên và người lớn: 500 mg/kg/tuần.
Hội chứng Guillain-Barré:
Trẻ em và người lớn: Có nhiều phác đồ đã được dùng trong đó có: 400 mg/kg/ngày trong 5 ngày hoặc 2 000 mg/kg chia thành nhiều liều nhỏ, dùng trong 2 ngày.

Tương tác thuốc
Vắc xin sống: Các chế phẩm globulin miễn dịch không thấy cản trở đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin virus cúm sống nhỏ mũi, vắc xin virus bệnh sốt vàng sống, vắc xin thương hàn sống loại uống, hoặc vắc xin bại liệt uống (OPV). Các loại vắc xin sống đó có thể dùng đồng thời hoặc bất cứ lúc nào trước hay sau khi tiêm globulin miễn dịch.
Kháng thể có trong globulin miễn dịch có thể cản trở đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin virus sởi sống, vắc xin virus quai bị sống, vắc xin virus rubella sống, vắc xin virus thủy đậu sống. Các loại vắc xin này không được dùng đồng thời và phải cho cách ít nhất 3 tuần trước hoặc 3 tháng sau globulin miễn dịch.
Vắc xin bất hoạt và giải độc tố: Các loại vắc xin bất hoạt và giải độc tố có thể cho đồng thời, nhưng phải ở vị trí khác và dụng cụ tiêm riêng biệt, bất cứ lúc nào, trước hay sau globulin miễn dịch mà không gây tác dụng lâm sàng quan trọng đến đáp ứng miễn dịch của các vắc xin đó. Vắc xin virus viêm gan A bất hoạt có thể cho đồng thời với globulin miễn dịch nhưng ở vị trí khác và bơm tiêm riêng.
Xét nghiệm lâm sàng: Test huyết học miễn dịch: Vì globulin miễn dịch chứa các kháng thể nhóm máu, test Coombs có thể dương tính nhất thời. Test glucose cũng có thể dương tính giả vì một số chế phẩm (octagam) chứa maltose và xét nghiệm glucose bằng phương pháp không đặc hiệu.

Độ ổn định và bảo quản
Phải tham khảo hướng dẫn của các nhà sản xuất.
Bảo quản ở nhiệt độ không vượt quá 25 ^{o}C, tránh ánh sáng. Không được làm đông lạnh.
Sau khi pha thuốc: Phải dùng ngay. Tuy nhiên, độ ổn định lý hóa của dung dịch đã được chứng minh trong 2 giờ ở nhiệt độ không vượt quá 25 ^{o}C.

Tương kỵ
Không được trộn với bất cứ chất hoặc thuốc nào.

Thông tin qui chế
Immune globulin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

GLUCAGON

Tên chung quốc tế: Glucagon.

Mã ATC: H04AA01.

Loại thuốc: Thuốc chống hạ glucose huyết; chất phụ trợ chẩn đoán; thuốc chống co thắt; thuốc giải độc (do thuốc chẹn beta - adrenergic).

Dạng thuốc và hàm lượng
Bột pha tiêm: Lọ 1 mg (1 đơn vị), 10 mg (10 đơn vị) glucagon, dạng muối hydroclorid. Có kèm theo dung môi pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Glucagon là hormon polypeptid nội sinh do các tế bào alpha của đảo Langerhans tụy sản xuất. Glucagon có tác dụng làm tăng nồng độ glucose huyết bằng cách kích thích phân giải glycogen và tân tạo glucose ở gan. Glucagon hoạt hóa adenylcyclase để xúc tác chuyển ATP thành AMP vòng, đặc biệt ở gan và ở mô mỡ. Sự tạo thành AMP vòng khởi động một loạt các phản ứng trong tế bào bao gồm hoạt hóa phosphorylase làm thúc đẩy giáng hóa glycogen thành glucose. Nồng độ glucose huyết tăng trong vài phút. Tiết glucagon được kích thích khi nồng độ glucose huyết thấp hoặc khi nồng độ insulin huyết thanh cao. Nói chung, tác dụng của glucagon đối kháng insulin, tuy vậy, glucagon đã được báo cáo kích thích tiết insulin ở người khỏe mạnh và ở người đái tháo đường typ 2. Glucagon cũng tăng cường sử dụng glucose ở ngoại biên.
Cường độ tác dụng tăng glucose huyết của glucagon phụ thuộc vào dự trữ glycogen ở gan và sự hiện diện của phosphorylase. Tác dụng của glucagon không bị các thuốc hủy giao cảm như dihydroergotamin chẹn lại. Tác dụng tăng glucose huyết của glucagon tăng và kéo dài khi dùng đồng thời với epinephrin.
Glucagon có tác dụng ngoài gan không phụ thuộc vào tác dụng tăng glucose huyết, glucagon làm thư giãn cơ trơn của dạ dày, tá tràng, ruột non và đại tràng, tuy cơ chế tác dụng chưa xác định. Glucagon cũng ức chế bài tiết của dạ dày, tụy.
Glucagon có tác dụng làm tăng co sợi cơ tim và điều hòa nhịp tim. Sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh ở động vật gây mê, glucagon làm hạ huyết áp. Glucagon cũng làm giảm nồng độ amino nitrogen trong huyết tương, làm tăng bài tiết các chất điện giải qua thận, làm giảm tổng hợp protein và mỡ, làm tăng tốc độ chuyển hóa. Nếu điều trị kéo dài, glucagon có thể gây tác dụng đái tháo đường kéo dài trong một số ngày.
Trong điều trị, glucagon có thể được chiết xuất từ nguồn động vật, nhưng hiện nay phổ biến hơn là được sản xuất bằng kỹ thuật DNA tái tổ hợp. Glucagon được dùng dưới dạng hydroclorid, nhưng liều thường được tính theo glucagon (một đơn vị tương đương với 1 mg glucagon).
Dùng glucagon trong chẩn đoán: Sử dụng tác dụng ức chế vận động đường tiêu hóa của glucagon để giảm trương lực và gây thư dãn đường tiêu hóa, sẽ tạo thuận lợi cho xét nghiệm X-quang và nội soi.
Dược động học
Vì bản chất của glucagon là một polypeptid, nên glucagon bị phá hủy ở đường tiêu hóa, do đó phải dùng đường tiêm.
Sau khi tiêm glucagon, nồng độ glucose tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 30 phút, tác dụng tăng glucose huyết kéo dài trong khoảng 60 - 90 phút. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 0,25 - 0,5 mg, tác dụng giãn cơ trơn đường tiêu hóa xảy ra trong vòng 1 phút và kéo dài 9 - 17 phút. Sau khi tiêm bắp tiều duy nhất 1mg, tác dụng giãn cơ trơn đường tiêu hóa xảy ra trong vòng 8 - 10 phút và kéo dài 12 - 27 phút. Thể tích phân bố là 0,25 lít/kg. Nửa đời của glucagon trong huyết tương khoảng 8 đến 18 phút. Độ thanh thải là 13,5 ml/phút/kg. Glucagon giáng hóa mạnh ở gan, thận và huyết tương.

Chỉ định
Điều trị cấp cứu hạ glucose huyết nặng ở người đái tháo đường khi dùng insulin hoặc thuốc uống hạ glucose huyết.
Người bệnh tâm thần trong liệu pháp gây sốc bằng insulin.
Trong khoa X-quang (giúp chẩn đoán) để xét nghiệm X-quang hoặc nội soi thực quản, dạ dày, tá tràng ruột non và đại tràng.
Điều trị triệu chứng cho những người ngộ độc/quá liều thuốc chẹn thụ thể beta: Tiêm tĩnh mạch glucagon liều cao để điều trị tác dụng độc với tim, đặc biệt, trị nhịp tim chậm và hạ huyết áp, khi dùng quá liều các thuốc ức chế beta.

Chống chỉ định
Quá mẫn với glucagon.
U tế bào ưa crom.
Không nên dùng glucagon để điều trị ngạt do đẻ hoặc hạ glucose huyết cho trẻ sơ sinh thiếu tháng hoặc có trọng lượng khi sinh thấp.
Glucagon ít hoặc không có tác dụng trong điều trị hạ glucose huyết khi dự trữ glycogen ở gan bị cạn kiệt như khi thiếu ăn, suy thượng thận hoặc hạ glucose huyết mạn tính.

Thận trọng
Người có u đảo tụy (u tiết insulin) và/hoặc u tế bào ưa crom: Glucagon kích thích giải phóng các catecholamin từ u tế bào ưa crom, dẫn đến tăng huyết áp và kích thích giải phóng insulin từ u đảo tụy, dẫn đến hạ glucose huyết. Glucagon đã được dùng trong chẩn đoán u tế bào ưa crom và u đảo tụy, nhưng việc sử dụng này không được khuyến cáo vì lý do an toàn.
Dùng glucagon để chẩn đoán ở người có tiền sử đái tháo đường.
Người dị ứng với protein lợn hoặc bò có thể dị ứng với glucagon vì glucagon có nguồn gốc từ lợn hoặc bò.

Thời kỳ mang thai
Dùng glucagon cho người mang thai chưa thấy có tác dụng phụ đặc biệt đối với bào thai.

Thời kỳ cho con bú
Không có nguy cơ đối với trẻ bú mẹ khi dùng glucagon cho người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Khoảng 50% người bệnh dùng glucagon có những khó chịu, thường là khó chịu nhẹ.
Thường gặp, ADR >1/100
Tiêu hóa: Buồn nôn và nôn.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Toàn thân: Phản ứng dị ứng. Hạ kali huyết khi dùng liều cao (10 mg).
Da: Phát ban dị ứng da.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Glucagon là protein vì vậy nên xem xét về khả năng gây phản ứng quá mẫn của thuốc.
Nên thử phản ứng dị ứng với glucagon bằng test trong da trước khi dùng thuốc, đặc biệt cho người dị ứng với protein lợn hoặc bò.
Nên ngừng điều trị bằng glucagon nếu phản ứng quá mẫn xảy ra trong khi điều trị.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Glucagon và glucagon hydroclorid có thể tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Pha loãng glucagon với dung môi kèm theo hướng dẫn: Thêm 1 ml dung môi vô khuẩn vào lọ chứa 1 mg thuốc để có dung dịch chứa 1 mg/ml. Không được dùng dung dịch có nồng độ trên 1 mg/ml. Dung dịch hòa tan phải trong và phải dùng ngay. Phần còn lại không dùng phải bỏ đi.
Liều lượng:
Hạ glucose huyết nghiêm trọng (hôn mê do insulin):
Người lớn và trẻ em trên 20 kg: Liều thông thường (tiêm đưới da, bắp, tĩnh mạch): 1 mg.
Trẻ em cân nặng dưới 20 kg: 0,5 mg. Một cách khác: 20 - 30 microgam/kg.
Sau khi người bệnh tỉnh, đáp ứng, phải bổ sung hydrat carbon để phục hồi glycogen ở gan và ngăn chặn hạ glucose huyết tái phát.
Nếu trong vòng 15 phút sau khi dùng thuốc, người bệnh không tỉnh có thể cho thêm một liều và cho tiêm tĩnh mạch dextrose.
Xét nghiệm X-quang đường tiêu hóa (giúp chẩn đoán) ở người lớn:
Tiêm bắp 1 - 2 mg hoặc tiêm tĩnh mạch 0,25 - 2 mg, phụ thuộc vào thời gian bắt đầu tác dụng và thời gian tác dụng cần thiết cho xét nghiệm đặc hiệu. Do dạ dày ít nhạy cảm với glucagon, nhà sản xuất khuyến cáo dùng liều 0,5 mg tiêm tĩnh mạch hoặc 2 mg tiêm bắp khi muốn dạ dày thư dãn.
Đối với đại tràng: 2 mg tiêm bắp 1 liều duy nhất trước khi bắt đầu làm thủ thuật.
Quá liều thuốc chẹn calci hoặc chẹn beta:
Liều ban đầu tiêm tĩnh mạch 50 microgam/kg trong 1 - 2 phút; nếu không hiệu quả, cho liều cao hơn, có thể tới 10 mg đối với một số người lớn. Trong nhiều trường hợp, tiếp theo liều ban đầu, có thể cho truyền lĩnh mạch liên tục với tốc độ 2 - 5 mg/giờ (tối đa 10 mg/giờ), pha loãng với dextrose 5%; tốc độ truyền sau đó có thể giảm dần theo đáp ứng.
Chú ý: Khi cần dùng các liều lớn hơn 2 mg, không pha thuốc bằng dung môi kèm theo bột thuốc mà pha bằng nước cất pha tiêm để giảm thiểu khả năng bị viêm tĩnh mạch huyết khối, ngộ độc thần kinh hoặc ức chế cơ tim, gây ra bởi chất bảo quản phenol có sẵn trong dung môi của nhà sản xuất.

Tương tác thuốc
Có thể dùng glucagon và glucose cùng nhau mà không làm giảm tác dụng của mỗi thuốc.
Khi sử dụng đồng thời glucagon và thuốc kháng cholinergic, không có hiệu quả hơn khi dùng một thuốc mà lại làm tăng tác dụng phụ.
Dùng đồng thời với các dẫn xuất cumarin hoặc indandion chống đông, glucagon có thể làm tăng tác dụng chống đông của chúng.
Glucagon làm tăng tác dụng của thuốc kháng vitamin K.
Glucagon làm tăng tác dụng chống đông máu của warfarin.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản glucagon ở 20 - 25 ºC.
Dung dịch thuốc pha với dung môi đi kèm, bảo quản ở 2 - 8 ºC, giữ được hiệu lực trong vòng 48 giờ. Tránh để đông lạnh.
Dung dịch glucagon pha với nước cất để tiêm phải sử dụng ngay.
Sử dụng dung dịch glucagon khi dung dịch còn trong và có độ lỏng như nước.

Tương kỵ
Glucagon có thể kết tủa trong dung dịch nước muối và trong các dung dịch có pH 3 đến 9,5.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng quá liều glucagon gồm buồn nôn, nôn, giảm trương lực cơ dạ dày và ỉa chảy.
Do glucagon có nửa đời ngắn, điều trị quá liều glucagon chủ yếu là điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ và có thể sử dụng những biện pháp sau:
Theo dõi nồng độ điện giải trong huyết thanh, đặc biệt nồng độ kali và điều trị hạ kali huyết bằng bổ sung kali. Bổ sung dịch khi cần.
Theo dõi nồng độ glucose huyết.
Theo dõi huyết áp, đặc biệt cần phải điều trị tăng huyết áp và mạch nhanh cho những người có bệnh mạch vành hoặc u tế bào ưa crom.
Nếu người bệnh tăng huyết áp đột ngột có thể tiêm tĩnh mạch 5 - 10 mg phentolamin mesylat để kiểm soát huyết áp.
Sử dụng các thuốc lợi niệu mạnh, thẩm tách màng bụng, thẩm tách thận nhân tạo vẫn chưa được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị quá liều glucagon.

Thông tin qui chế
Glucagon có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

GLUCOSE
(Dextrose)

Tên chung quốc tế: Glucose/Dextrose.

Mã ATC: B05CX01; V04CA02; V06DC01.

Loại thuốc: Dịch truyền/chất dinh dưỡng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch glucose 5%, đẳng trương với huyết thanh; dung dịch ưu trương 10%; 15%; 30%; 40%; 50% đựng trong ống tiêm 5 ml, trong chai 100 ml, 250 ml, 500 ml.

Dạng bột dùng để pha uống.

Viên nén 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glucose là đường đơn 6 carbon, chế phẩm của glucose được dùng theo đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch để điều trị thiếu hụt glucose và dịch. Glucose thường được dùng để cung cấp năng lượng theo đường tiêm cho người bệnh và dùng cùng với các dung dịch điện giải để phòng và điều trị mất nước do ỉa chảy cấp. Glucose còn được sử dụng để điều trị chứng hạ glucose huyết. Khi làm test dung nạp glucose, thì dùng glucose theo đường uống. Các dung dịch glucose còn được sử dụng làm chất vận chuyển các thuốc khác.

Dung dịch có nồng độ glucose khan 5,05% hoặc nồng độ glucose monohydrat 5,51% được coi là đẳng trương với máu, bởi vậy, dung dịch glucose 5% hay được dùng nhất trong bồi phụ nước theo đường tĩnh mạch ngoại vi. Các dung dịch glucose có nồng độ cao hơn 5% là các dung dịch ưu trương và thường được dùng để cung cấp hydrat carbon (dung dịch 50% dùng để điều trị những trường hợp hạ glucose huyết nặng).

Dược động học

Sau khi uống, glucose hấp thu rất nhanh ở ruột. Ở người bệnh bị hạ glucose huyết thì nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện 40 phút sau khi uống. Glucose chuyển hóa thành carbon dioxyd và nước, đồng thời giải phóng ra năng lượng.

Chỉ định

Làm test dung nạp glucose (uống).

Thiếu hụt hydrat carbon và dịch.

Phòng và điều trị mất nước do ỉa chảy cấp.

Hạ glucose huyết do suy dinh dưỡng, do ngộ độc rượu, do tăng chuyển hóa khi bị stress hay chấn thương.

Điều trị cấp cứu trong tình trạng có tăng kali huyết (dùng cùng với calci và insulin).

Điều trị nhiễm thể ceton do đái tháo đường (sau khi đã điều chỉnh glucose huyết và phải đi kèm với truyền insulin liên tục).

Chống chỉ định

Người bệnh không dung nạp được glucose.

Mất nước nhược trương nếu chưa bù đủ các chất điện giải.

Ứ nước.

Hạ kali huyết.

Hôn mê tăng thẩm thấu. Nhiễm toan.

Vô niệu.

Bị chảy máu trong sọ hoặc trong tủy sống (không được dùng dung dịch glucose ưu trương cho các trường hợp này).

Mê sảng rượu kèm mất nước, ngộ độc rượu cấp. Không được dùng dung dịch glucose cho người bệnh sau cơn tai biến mạch não vì glucose huyết cao ở vùng thiếu máu cục bộ chuyển hóa thành acid lactic làm chết tế bào não.

Thận trọng

Phải theo dõi đều đặn glucose huyết, cân bằng nước và các chất điện giải. Cần bổ sung các chất điện giải nếu cần.

Không truyền dung dịch glucose cùng với máu qua một bộ dây truyền vì có thể gây tan huyết và tắc nghẽn.

Truyền glucose vào tĩnh mạch có thể dẫn đến rối loạn dịch và điện giải như hạ kali huyết, hạ magnesi huyết, hạ phospho huyết.

Truyền lâu hoặc truyền nhanh một lượng lớn dung dịch glucose đẳng trương có thể gây phù hoặc ngộ độc nước.

Truyền kéo dài hoặc nhanh một lượng lớn dung dịch glucose ưu trương có thể gây mất nước tế bào do tăng glucose huyết.

Không được truyền dung dịch glucose ưu trương cho người bệnh bị mất nước vì tình trạng mất nước sẽ nặng thêm do bị lợi niệu thẩm thấu.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị đái tháo đường (truyền nhanh có thể dẫn đến tăng glucose huyết), bệnh nhân bị suy dinh dưỡng, thiếu thiamin, không dung nạp glucose, bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn, sốc, chấn thương.

Thời kỳ mang thai

Dùng được cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

An toàn đối với người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Đau tại chỗ tiêm tĩnh mạch, nhất là khi dùng dung dịch glucose ưu trương thường có pH thấp.

Kích ứng tĩnh mạch, viêm tắc tĩnh mạch, hoại tử chỗ tiêm nếu thuốc thoát ra ngoài mạch.

It gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Rối loạn nước và điện giải (hạ kali huyết, hạ magnesi huyết, hạ phospho huyết).

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Phù hoặc ngộ độc nước (do truyền kéo dài hoặc truyền nhanh một lượng lớn dung dịch đẳng trương).

Mất nước do hậu quả của glucose huyết cao (khi truyền kéo dài hoặc quá nhanh các dung dịch ưu trương).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều và/hoặc tiêm insulin, nếu đường huyết tăng cao hoặc có đường niệu.

Điều chỉnh cân bằng nước và điện giải.

Điều chỉnh thể tích dịch truyền và tốc độ truyền.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch có thể thực hiện qua tĩnh mạch ngoại vi hoặc tĩnh mạch trung tâm lớn hơn. Chỉ định dùng qua đường tĩnh mạch ngoại vi khi chỉ cần nuôi dưỡng người bệnh trong một thời gian ngắn; hoặc khi bổ trợ thêm cho nuôi dưỡng theo đường tiêu hóa; hoặc khi người bệnh có nhiều nguy cơ tai biến nếu truyền qua đường tĩnh mạch trung tâm. Các tĩnh mạch ngoại vi dễ bị viêm tắc, nhất là khi dung dịch có độ thẩm thấu lớn hơn 600 mOsm/lít, do đó không nên truyền vào tĩnh mạch ngoại vi các dịch truyền có nồng độ glucose cao hơn 10%. Nếu buộc phải truyền qua tĩnh mạch ngoại vi thì phải truyền chậm (tốc độ truyền dung dịch glucose 50% trong trường hợp này chỉ nên 3 ml/phút). Phải truyền các dung dịch glucose ưu trương theo đường tĩnh mạch trung tâm vì ở đấy dung dịch glucose được pha loãng nhanh hơn, tuy vậy không nên truyền lâu dài và phải thay đổi vị trí truyền.

Trong nuôi dưỡng theo đường tĩnh mạch, có thể truyền dung dịch glucose đồng thời với các dung dịch có acid amin hoặc nhũ tương mỡ (truyền riêng rẽ hoặc cùng nhau bằng hỗn hợp "3 trong 1" chứa trong cùng một chai).

Cung cấp glucose cho người bệnh suy dinh dưỡng, hoặc người bệnh

rối loạn chuyển hóa do stress sau mổ phải bắt đầu từ từ do khả năng sử dụng glucose của người bệnh tăng lên dần dần. Nhiều người bệnh được nuôi dưỡng theo đường tiêm truyền bị tăng glucose huyết. Cần phải xác định nguyên nhân và điều chỉnh bằng các biện pháp không phải insulin trước khi sử dụng insulin nếu có thể được. Cần truyền tốc độ đều đều không ngừng đột ngột, tránh thay đổi glucose huyết.

Tùy trường hợp có thể dùng insulin kèm thêm, ví dụ điều trị nhiễm toan do đái tháo đường. Nếu dùng insulin thì phải theo dõi thường xuyên glucose huyết của người bệnh và điều chỉnh liều insulin. Tuy insulin làm tăng tác dụng nuôi dưỡng theo đường tiêm truyền, nhưng vẫn cần phải thận trọng khi dùng để tránh nguy cơ hạ glucose huyết và do insulin làm tăng lắng đọng acid béo ở các mô dự trữ mỡ khiến cho chúng ít vào được các đường chuyển hóa quan trọng. Nếu cần thiết, có thể tiêm insulin vào dưới da hoặc vào tĩnh mạch, hoặc cho thêm vào dịch truyền nuôi dưỡng. Một khi người bệnh đã ổn định với một liều insulin nhất định thì tiêm insulin riêng rẽ sẽ có lợi hơn về kinh tế, tránh lãng phí phải bỏ dịch truyền khi cần thay đổi liều insulin. Dùng insulin người là tốt nhất vì ít ảnh hưởng đến miễn dịch nhất. Liều dùng insulin là theo kinh nghiệm và điều kiện thực tế (ví dụ có thể dùng một nửa hoặc một phần ba liều cần dùng ngày hôm trước cùng với dịch truyền nuôi dưỡng hàng ngày). Cần tôn trọng các bước chuẩn bị và pha dịch truyền để giảm thiểu biến động hoạt tính của insulin do hiện tượng hấp phụ gây ra.

Liều dùng:

Liều dùng thay đổi tùy theo nhu cầu của từng người bệnh.

Phải theo dõi chặt chẽ glucose huyết của người bệnh. Liều glucose tối đa khuyên dùng là 500 - 800 mg cho 1 kg thể trọng trong 1 giờ.

Để làm giảm áp lực não - tủy và phù não do ngộ độc rượu, dùng dung dịch ưu trương 25 đến 50%.

Tương kỵ

Trước khi pha thêm bất kỳ một thuốc gì vào dung dịch glucose để truyền phải kiểm tra xem có phù hợp không.

Dung dịch chứa glucose và có pH < 6 có thể gây kết tủa indomethacin.

Độ ổn định và bảo quản

Chế phẩm đóng trong lọ kín, ở nhiệt độ không quá 25 ºC. Không đông lạnh.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Dextrose; 5D; Fluidex 5; Glucolife; IVGlu...

GLUTETHIMID

Tên chung quốc tế: Glutethimide.

Mã ATC: N05CE01.

Loại thuốc: An thần gây ngủ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 500 mg.

Viên nén 250 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glutethimid là một dẫn chất piperidinedion có cấu trúc liên quan với methyprylon. Glutethimid có tác dụng ức chế hệ TKTW tương tự các barbiturat. Ở liều gây ngủ, glutethimid ức chế TKTW, gây giấc ngủ sâu và yên tĩnh. Liều cao hơn có thể gây hôn mê, đồng thời ức chế các trung tâm hô hấp và vận mạch; có thể gây tử vong do suy hô hấp, hạ huyết áp, phù não hoặc những biến chứng do hôn mê kéo dài.

Ngoài tác dụng trên TKTW, glutethimid có tác dụng kháng cholinergic, thể hiện bằng giãn đồng tử, ức chế tiết nước bọt và nhu động ruột. Liều độc của thuốc thường gây giãn đồng tử đáng kể, liệt ruột, mất trương lực bàng quang. Liều gây ngủ không có tác dụng giảm đau, hạ nhiệt, chống co giật, chống nôn hay trị ho. Glutethimid gây cảm ứng enzym của microsom ở gan và do vậy có thể ảnh hưởng tới chuyển hóa các thuốc khác.

Dược động học

Glutethimid hấp thu thất thường qua đường tiêu hóa. Tác dụng của thuốc xuất hiện nhanh, giấc ngủ thường đến trong vòng 30 phút và kéo dài 4 - 8 giờ sau khi uống. Glutethimid phân bố rộng vào các mô, đặc biệt mô mỡ. Thuốc qua nhau thai và một lượng nhỏ bài tiết vào sữa mẹ. Khoảng 54% thuốc liên kết với protein. Nồng độ thuốc trong huyết thanh giảm theo hai pha; nửa đời của pha đầu khoảng 4 giờ và của pha sau là 10 - 12 giờ. Liều điều trị hầu như được chuyển hóa hoàn toàn trong gan bằng cách hydroxy hóa. 4-hydroxy-2-ethyl-2-phenylglutarimid (4-HG) là một chất chuyển hóa tích lũy trong huyết tương và mô (kể cả não) ở người bệnh đã uống liều cao glutethimid. Những nghiên cứu gần đây cho thấy 4-HG là thành phần gây độc chủ yếu của glutethimid. Khoảng 2% liều dùng được chuyển hóa thành glutaconimid có tác dụng gây ngủ nhẹ. Thuốc chủ yếu bài tiết qua nước tiểu dưới dạng liên hợp glucuronid, chỉ gần 2% bài tiết dưới dạng không đổi. Khoảng 1 - 2% liều dùng được bài tiết qua phân.

Chỉ định

Điều trị mất ngủ trong thời gian ngắn, khoảng 3 - 7 ngày. Tuy nhiên, vì thuốc có thể gây ngộ độc cấp và mạn tính và tác dụng không hơn gì các thuốc an thần gây ngủ khác, nên hiện nay glutethimid được thay thế bằng các thuốc an thần gây ngủ hiệu quả và an toàn hơn.

Chống chỉ định

Người mẫn cảm với glutethimid; loạn chuyển hóa porphyrin; đau không kiểm soát được; suy thận nặng và trẻ em.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng cho người mắc một số bệnh có thể bị nặng thêm do tác dụng kháng cholinergic của thuốc như phì đại tuyến tiền liệt, loét tiêu hóa, hẹp, tắc môn vị tá tràng, tắc cổ bàng quang, glôcôm góc đóng, hoặc loạn nhịp tim.

Thận trọng khi dùng cho người trầm cảm, người có ý định tự sát hoặc người có tiền sử nghiện thuốc. Không được kê đơn một lượng lớn thuốc.

Vì thuốc có khả năng gây nghiện nên không được dùng dài ngày. Liều dùng giảm từ từ sau vài ngày hoặc vài tuần. Nếu có triệu chứng cai thuốc, nên duy trì hoặc tăng nhẹ liều cho đến khi hết các triệu chứng. Người bệnh cần được theo dõi cẩn thận, nhập viện và điều trị hỗ trợ khi cần.

Thời kỳ mang thai

Chưa có các nghiên cứu trên người và động vật về các tác dụng của glutethimid ở thời kỳ mang thai. Tuy nhiên, dùng dài ngày glutethimid trong khi có thai có thể gây lệ thuộc thuốc và dẫn đến triệu chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Glutethimid bài tiết qua sữa mẹ; dùng thuốc cho bà mẹ cho con bú có thể gây buồn ngủ cho trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
TKTW: Buồn ngủ vào ban ngày.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Da: Nổi ban da.
TKTW: Nhìn mờ, động tác vụng về hoặc không đứng vững, lú lẫn, chóng mặt, choáng váng, nhức đầu.
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Máu: Rối loạn tạo máu (viêm họng và sốt, chảy máu bất thường hoặc có các vết bầm tím, mệt mỏi bất thường).
TKTW: Phản ứng nghịch thường (kích động).
Triệu chứng cai thuốc: Có thể xảy ra sau khi ngừng thuốc và cần phải được theo dõi: Co giật, nhịp nhanh, ảo giác, hay mơ, co thắt cơ, buồn nôn hoặc nôn, cơn ác mộng, co thắt hoặc đau dạ dày, run, rối loạn giấc ngủ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Ngừng thuốc khi thấy có phản ứng phụ xảy ra.

Liều lượng và cách dùng
Uống 250 - 500 mg vào lúc đi ngủ; có thể cho dùng liều nhắc lại, nếu cần, nhưng không ít hơn 4 giờ trước khi người bệnh thức dậy. Chỉ dùng từ 3 - 7 ngày.
Đối với người cao tuổi, liều ban đầu 250 mg không được vượt quá 500 mg lúc đi ngủ. Liều phải điều chỉnh theo hiệu quả điều trị và khả năng dung nạp thuốc của người bệnh.

Tương tác thuốc
Dùng đồng thời glutethimid với rượu hoặc các thuốc có tác dụng ức chế TKTW có thể làm tăng tác dụng trên TKTW của các thuốc kể trên hoặc của glutethimid; cần thận trọng khi dùng đồng thời và nên giảm liều của một hoặc cả hai loại thuốc.
Các thuốc chống đông như dẫn chất cumarin hoặc dẫn chất indandion dùng đồng thời với glutethimid có thể bị giảm tác dụng vì tăng chuyển hóa các thuốc chống đông do kích thích các enzym ở microsom gan; vì vậy cần điều chỉnh liều các thuốc chống đông trong và sau khi điều trị với glutethimid.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C trong bao bì kín. Tránh ánh sáng trực tiếp, ẩm và nóng.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Tương tự quá liều barbiturat, như hôn mê kéo dài (có thể kéo dài nhiều ngày), hạ huyết áp, suy hô hấp, sốc, hạ thân nhiệt sau đó có thể sốt.
Xử trí:
Theo dõi và hỗ trợ tim phổi như duy trì thông khí có hô hấp hỗ trợ, nếu cần, theo dõi các dấu hiệu của sự sống và mức độ ý thức, theo dõi điện tim liên tục để phát hiện loạn nhịp, duy trì huyết áp bằng các chất tăng thể tích huyết tương và nếu cần, dùng các thuốc tăng huyết áp.
Nếu người bệnh vẫn tỉnh, nên gây nôn.
Với những người bệnh bất tỉnh, cần rửa dạ dày, không kể đã uống thuốc lâu hay mới uống. Thận trọng và đề phòng hít phải các chất trong dạ dày hoặc ngừng hô hấp trong khi thao tác. Nên dùng một hỗn hợp dầu tẩy - nước (1:1) để rửa vì sẽ loại được lượng lớn glutethimid hơn rửa bằng nước.
Nếu gây nôn hoặc rửa dạ dày không có hiệu quả ở người bệnh tỉnh hoàn toàn, thì có thể làm chậm hấp thu glutethimid bằng cách cho uống khoảng 0,5 lít nước, hoặc sữa, nước hoa quả, nước có pha bột ngô hoặc bột mỳ, hoặc than hoạt pha với nước. Sau đó gây nôn hoặc rửa dạ dày càng sớm càng tốt. Có thể dùng 100 đến 250 ml dung dịch sorbitol hoặc manitol 25 - 40% để rửa ruột sẽ loại được thuốc chưa hấp thu ra khỏi ruột.
Duy trì trao đổi khí đầy đủ, nếu cần phải cho mở khí quản và thở máy. Nếu bị hôn mê kéo dài, cần theo dõi và duy trì lưu lượng nước tiểu và phòng ứ nước, vì có thể làm tăng phù phổi hoặc phù não.
Trong trường hợp ngộ độc quá nặng, ngoài việc điều trị hỗ trợ và triệu chứng, cần thực hiện thẩm tách máu hoặc truyền máu khi hôn mê độ III hoặc IV, khi thận ngừng hoạt động hoặc suy thận rõ, khi tình trạng sống bị đe dọa do phù phổi, suy tim, trụy tim mạch, bệnh ở gan, rối loạn chuyển hóa chủ yếu hoặc tăng urê huyết.
Mặc dù thẩm tách máu ít hiệu quả với glutethimid hơn là với các chất dễ tan trong nước, nhưng dù sao, nếu thẩm tách, nồng độ glutethimid trong máu có thể giảm nhanh hơn và thời gian hôn mê có thể ngắn hơn; tuy nhiên, hiệu quả của thẩm tách trong trường hợp này vẫn còn đang tranh luận.
Có thông báo cho rằng truyền lọc máu qua than hoạt hoặc resin hiệu quả hơn thẩm tách, đặc biệt với người bệnh bị hôn mê đe dọa tính mạng và nồng độ thuốc trong máu ở mức có thể gây tử vong.
Các biện pháp để loại thuốc khỏi cơ thể phải được tiếp tục ít nhất 2 giờ sau khi người bệnh tỉnh lại, vì glutethimid hòa tan nhiều trong lipid và do vậy thường tích luỹ trong mô mỡ. Khi glutethimid được loại ra khỏi máu, thuốc sẽ tách dần ra khỏi mô mỡ và vào máu. Vì vậy, nồng độ thuốc trong máu tăng trở lại và lại có thể bị hôn mê.
Nếu hôn mê kéo dài, có thể cho dùng kháng sinh thích hợp để dự phòng nhiễm khuẩn ở phổi hoặc nơi khác.

Thông tin qui chế
Thuốc hướng tâm thần.

GLYCEROL
(Glycerin)

Tên chung quốc tế: Glycerol (glycerin).

Mã ATC: A06AG04, A06AX01.

Loại thuốc: Nhuận tràng thẩm thấu, thuốc thẩm thấu.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dạng uống: Glycerin 50% với kali sorbat trong tá dược lỏng và vị chanh.
Viên đạn trực tràng: 1 g; 1,2 g; 2 g; 2,1 g; 82,5% (các cỡ trẻ em và người lớn).
Dung dịch thụt trực tràng: 2,3 g; 5,6 g: 3 g; 9g.
Thuốc nhỏ mắt: Dung dịch 10 mg/ml, dung dịch 1% (có chứa benzalkonium clorid).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Glycerol là một tác nhân loại nước qua thẩm thấu, có các đặc tính hút ẩm và làm trơn. Khi uống, glycerol làm tăng tính thẩm thấu huyết tương, làm cho nước thẩm thấu từ các khoang ngoài mạch máu đi vào huyết tương.
Glycerol đã được uống để làm giảm tạm thời nhãn áp và thể tích dịch kính trước và sau phẫu thuật mắt và để phụ trị trong điều trị glôcôm cấp. Thuốc bắt đầu tác dụng nhanh (10 - 30 phút), làm giảm tối đa nhãn áp khoảng 1 - 1,5 giờ sau khi uống một liều. Thời gian tác dụng kéo dài khoảng 5 giờ. Dung dịch uống thường có vị khó uống, có thể cho uống lạnh hoặc kèm hương vị để dễ uống. Glycerol có thể dùng ngoài để giảm phù nề giác mạc, nhưng vì tác dụng là tạm thời nên chủ yếu chỉ được dùng để làm thuận lợi cho việc khám và chẩn đoán nhãn khoa (thuốc tra mắt Ophthalgan). Glycerol đã được dùng uống hoặc tiêm tĩnh mạch để giảm áp lực nội sọ trong các trường hợp bệnh nhồi máu não hoặc

đột quỵ, hội chứng Reye, viêm màng não nhiễm khuẩn.
Glycerol thường được dùng qua đường trực tràng dưới dạng thuốc đạn hoặc dung dịch để tăng áp lực thẩm thấu trong đại tràng và do đó thúc đẩy thải phân khi táo bón. Thuốc thường có tác dụng trong vòng 15 - 30 phút. Thuốc còn có tác dụng kích thích đại tràng tại chỗ, gây trơn và làm mềm phân.
Dược động học
Khi uống: Glycerol dễ dàng hấp thụ ở ống tiêu hóa.
Trực tràng: Hấp thu kém.
Chuyển hóa: Glycerol chuyển hóa chủ yếu ở gan, 20% chuyển hóa ở thận. Chỉ có một phần nhỏ thuốc không chuyển hóa đào thải vào nước tiểu. Thời gian đạt được nồng độ đỉnh trong huyết thanh khi uống trong vòng 60 - 90 phút.
Nửa đời thải trừ: 30 - 45 phút.

Chỉ định
Táo bón.
Giảm phù nề giác mạc, giảm áp lực nhãn cầu. Giảm áp lực nội sọ (ít sử dụng trên lâm sàng).
Trẻ sơ sinh: Nhuận tràng để thúc đẩy bài tiết bilirubin bằng cách làm giảm tuần hoàn ruột - gan, giảm thời gian vận chuyển ở đường tiêu hoá và kích thích tống phân xu.

Chống chỉ định
Quá mẫn với glycerol hoặc bất kỳ một thành phần nào của thuốc.
Phù phổi, mất nước nghiêm trọng, khó tiểu tiện.
Khi gây tê hoặc gây mê vì có thể gây nôn.

Thận trọng
Glycerol phải được dùng thận trọng đối với người bệnh bị bệnh tim, thận hay gan vì glycerol làm tăng gánh tuần hoàn gây phù phổi cấp. Glycerol có thể gây tăng glucose huyết và glucose niệu, vì thế cần thận trọng khi dùng cho người bệnh đái tháo đường.
Glycerol cũng phải dùng thận trọng với người bệnh bị mất nước, người bệnh cao tuổi.
Glycerol có thể gây kích ứng khi dùng tại chỗ. Trước khi dùng glycerol có thể dùng trước một thuốc tê.
Phải thận trọng khi tiêm tĩnh mạch glycerol vì có thể gây huyết tán, hemoglobin niệu và suy thận cấp.

Thời kỳ mang thai
Tính an toàn của thuốc chưa được xác định. Glycerol có thể sử dụng trong quá trình mang thai nếu thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Chưa được biết glycerol có vào sữa hay không, nhưng do tính an toàn của thuốc chưa được xác định nên phải thận trọng đối với phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Các tác dụng không mong muốn bao gồm buồn nôn, nôn, đau đầu, lú lẫn và mất định hướng. Trường hợp nặng có thể gây mất nước trầm trọng, loạn nhịp tim, hôn mê nguy hiểm đến tính mạng.
Thường gặp, ADR > 1/100
TKTW: Đau đầu.
Tiêu hóa: Nôn.
Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000
TKTW: Choáng váng, lú lẫn.
Nội tiết và chuyển hóa: Uống nhiều.
Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn.
Các triệu chứng khác: Khát.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Tim mạch: Loạn nhịp tim
TKTW: Đau.
Nội tiết và chuyển hóa: Tăng glucose huyết, mất nước.
Cục bộ: Kích ứng trực tràng, đau rát, co rút.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Khi sử dụng tại chỗ hay ở trực tràng, glycerol có thể gây kích ứng. Có thể sử dụng một thuốc tê trước khi dùng glycerol tại chỗ để giảm khả năng gây phản ứng đau.

Liều lượng và cách dùng
Chữa táo bón qua đường trực tràng:
Mỗi lần dùng một liều đơn và không nên dùng thường xuyên, chỉ dùng khi cần thiết và thường không nên dùng quá một tuần. Thuốc nhuận tràng dùng trong thời gian dài phải có sự theo dõi của bác sĩ.
Thuốc bắt đầu có tác dụng sau khi dùng khoảng từ 15 - 30 phút. Nếu thuốc không có tác dụng cũng không nên dùng thêm liều nữa.
Trẻ sơ sinh: Liều 0,5 ml/kg, dưới dạng dung dịch thụt.
Trẻ em dưới 6 tuổi: Dùng 1 viên đạn trực tràng trẻ em nếu cần, hay 2 - 5 ml glycerol dưới dạng dung dịch thụt.
Trẻ em trên 6 tuổi và người lớn: Dùng 1 viên đạn trực tràng người lớn nếu cần, hay 5 - 15 ml glycerol dưới dạng dung dịch thụt.
Người lớn và trẻ em:
Giảm phù nề giác mạc trước khi khám: Mỗi 3 - 4 giờ nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch nhỏ mắt vào mắt.
Giảm áp lực nhãn cầu: Uống với liều 1 - 1,8 g/kg thể trọng trước khi mổ 1 - 1,5 giờ, cách 5 giờ uống 1 lần. Thuốc bắt đầu có tác dụng sau khi uống từ 10 - 30 phút và kéo dài trong vòng 4 - 8 giờ.
Giảm áp lực nội sọ: Uống với liều 1,5 g/kg/ngày, chia làm 6 lần hoặc 1 g/kg/lần, cách 6 giờ uống 1 lần. Thuốc bắt đầu có tác dụng sau khi uống từ 10 - 60 phút và kéo dài trong vòng 2 - 3 giờ.

Độ ổn định và bảo quản
Dung dịch glycerol uống cần phải bảo quản trong đồ đựng kín ở nhiệt độ dưới 40 °C (tốt nhất là 15 - 30 °C). Cần tránh để đông lạnh.
Viên đặt trực tràng: Bảo quản lạnh.

Tương kỵ
Các chất oxy hóa mạnh kết hợp với glycerol tạo thành một hỗn hợp gây nổ. Glycerol cùng với bismut subnitrat hay kẽm oxyd bị biến màu đen khi để ra ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Quá liều có thể gây ỉa chảy nặng, nôn, loạn nhịp tim, kích ứng trực tràng, đau rát trực tràng và co rút, tăng glucose huyết.
Trường hợp quá liều nặng phải ngừng thuốc và đưa người bệnh vào bệnh viện.

Thông tin qui chế
Glycerol có trong Danh mục thuốc tân dược thuốc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Stiprol; Vifticol.

GLYCERYL TRINITRAT

Tên chung quốc tế: Glyceryl trinitrate (Nitroglycerin).

Mã ATC: C01DA02, C05AE01.

Loại thuốc: Thuốc giãn mạch.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên đặt dưới lưỡi: 0,3 mg, 0,4 mg, 0,6 mg.
Viên tác dụng kéo dài: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg.
Nang tác dụng kéo dài: 2,5 mg, 6,5 mg, 9,0 mg.
Khí dung xịt định liều (vào lưỡi): 200 liều/bình, 0,4 mg/liều xịt.

Thuốc mỡ: 2%.
Miếng thuốc dán: 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,6 mg, 0,8 mg/giờ.
Dung dịch tiêm: 0,5 mg/ml x 5 ml; 1 mg/ml x 10 ml; 5 mg/ml x 5 ml và 10 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glyceryl trinitrat (nitroglycerin) là một nitrat hữu cơ, khi vào trong cơ thể được chuyển hóa thành gốc oxyd nitric (NO) nhờ glutathion-S-reductase và cystein; NO kết hợp với nhóm thiol thành nitrosothiol (R-SNO), chất này hoạt hóa guanylat cyclase để chuyển guanosin triphosphat (GTP) thành guanosin 3'5' monophosphat vòng (GMPc). GMPc làm cho myosin trong các sợi cơ thành mạch không được hoạt hóa, không có khả năng kết hợp với actin nên làm giãn mạch.

Thuốc tác động chủ yếu trên hệ tĩnh mạch, với liều cao làm giãn các động mạch và tiểu động mạch. Giãn hệ tĩnh mạch làm cho ứ đọng máu ở ngoại vi và trong các phủ tạng, giảm lượng máu về tim (giảm tiền gánh), hậu quả là giảm áp lực trong các buồng tim. Giãn nhẹ các tiểu động mạch dẫn đến giảm sức cản ngoại vi và áp lực thất trái trong thời gian tâm thu, hậu quả là làm giảm nhu cầu oxygen trong cơ tim (giảm hậu gánh). Liều cao làm giảm huyết áp nhất là huyết áp tâm thu, tuy không nhiều nhưng có thể gây phản xạ giao cảm làm mạch hơi nhanh và tăng sức co bóp cơ tim. Các nitrat còn có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu.

Trong suy vành, giảm tiền gánh, giảm hậu gánh sẽ làm giảm công và mức tiêu thụ oxygen của cơ tim, cung và cầu về oxygen của cơ tim được cân bằng sẽ nhanh chóng cắt cơn đau thắt ngực. Thuốc cũng làm giãn động mạch vành, làm mất co thắt mạch, dùng lâu dài còn có tác dụng phân bố lại máu có lợi cho các vùng dưới nội tâm mạc và làm phát triển tuần hoàn bàng hệ.

Trong suy tim, các nitrat do làm giảm lượng máu về tim đã cải thiện tiền gánh, làm giảm áp lực thất phải và áp lực tuần hoàn phổi, như vậy làm giảm các dấu hiệu ứ máu; với liều thích hợp, thuốc lại làm giảm hậu gánh, tạo điều kiện cho tim tống máu tốt hơn, tăng thể tích tâm thu và cung lượng tim.

Dùng các nitrat lâu dài, dễ xảy ra hiện tượng giảm dung nạp làm mất dần tác dụng của thuốc. Người ta giải thích có thể do thiếu dự trữ -SH, do thiếu glutathion-S-reductase cần thiết để chuyển hóa các nitrat, do tăng thể tích nội mạch, do hoạt hóa các cơ chế làm co mạch đáp ứng với hiệu ứng giãn mạch của thuốc... Vì vậy trong ngày nên có một khoảng thời gian (ít nhất khoảng 8 giờ) không dùng thuốc.

Dược động học

Nitroglycerin ít có hiệu lực khi uống do bị thủy phân ở dạ dày và bị thoái giáng mạnh khi qua gan. Cho ngậm dưới lưỡi, thuốc được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn, các chuyển hóa của thuốc trong huyết tương và trong hồng cầu không nhiều nên cho phép thuốc vào được trong các tế bào cơ trơn thành mạch và làm giãn mạch; thuốc bắt đầu có trong huyết tương sau 30 giây, đạt mức tối đa sau 2 phút, thời gian bán hủy huyết tương là 3 - 4 phút. Như vậy tác dụng của glyceryl trinitrat ngắn, bắt đầu sau 0,5 - 2 phút, kéo dài 30 phút.

Dạng phun (spray): Mỗi lần phun, đưa được 0,15 - 0,4 mg nitroglycerin vào niêm mạc miệng. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được dưới 5 phút và giảm 50% trong 3 - 4 phút.

Dạng thuốc uống giải phóng kéo dài: Ở dạng này lượng thuốc nhiều hơn để bão hòa chuyển hóa ở gan, bảo đảm nồng độ có hiệu lực trong huyết tương. Thuốc có tác dụng sau 20 - 45 phút, kéo dài 7 giờ.

Dạng tiêm: Thuốc có tác dụng ngay sau khi tiêm tĩnh mạch kéo dài 10 - 30 phút.

Dạng miếng thuốc dính vào da, thường dán vào vùng ngực trái, mỗi miếng dán chứa 5 - 10 mg nitroglycerin. Thuốc ngấm qua da, giải phóng thuốc đều đặn trong 24 giờ, có tác dụng sau 30 - 60 phút, nồng độ trong huyết tương ổn định sau 24 giờ, giảm nhanh sau khi ngừng dán.

Dạng thuốc mỡ: Thuốc thấm qua da, có tác dụng sau 15 - 60 phút.

Glycerin trinitrat phân bố rộng trong cơ thể, ở người lớn nam giới, thể tích phân bố biểu kiến là 200 lít. Trên chuột, thuốc phân bố nhiều ở gan, thận, tiếp theo là tim, phổi, lách, thận. Hiện chưa có thông tin thuốc phân bố trong sữa. Ở nồng độ 50 - 500 nanogam/ml thuốc gắn 60% với protein huyết tương. Tốc độ thải trừ của thuốc là 1 lít/kg/phút, chủ yếu qua đường nước tiểu.

Chỉ định

Phòng và điều trị cơn đau thắt ngực.

Điều trị suy tim sung huyết (phối hợp với các thuốc khác).

Nitroglycerin còn được dùng trong nhồi máu cơ tim cấp. Chỉ định này gần đây lại được cân nhắc vì một số nghiên cứu GISSI-3, ISIS-4 (1993) đa trung tâm, trên một số lớn bệnh nhân chưa chứng minh được lợi ích của các nitrat trên tỉ lệ tử vong.

Tăng huyết áp kịch phát trong phẫu thuật (đặc biệt trong phẫu thuật tim mạch) dùng dạng truyền tĩnh mạch.

Chống chỉ định

Huyết áp thấp, trụy tim mạch.
Thiếu máu nặng.
Tăng áp lực nội sọ do chấn thương đầu hoặc xuất huyết não.
Nhồi máu cơ tim thất phải.
Hẹp van động mạch chủ, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.
Viêm màng ngoài tim co thắt.
Dị ứng với các nitrat hữu cơ.
Glôcôm góc đóng.
Dùng kèm với các thuốc ức chế phosphodiesterase-5 (PDE-5) như: sildenafil, tadalafil, vardenafil.

Thận trọng

Khi dùng thuốc, phải tăng liều từ từ để tránh nguy cơ hạ huyết áp thế đứng và đau đầu ở một số bệnh nhân; nên ngồi hoặc nằm sau khi dùng thuốc.

Khi dùng liều cao, không nên giảm thuốc đột ngột.

Thận trọng khi dùng cho người bệnh suy gan, suy thận nặng, suy tuyến giáp, suy dinh dưỡng. Phải bỏ miếng thuốc dán đi trước khi đánh sốc điện tim hoặc chụp MRI.

Thời kỳ mang thai

Kinh nghiệm lâm sàng về sử dụng glyceryl trinitrat trong điều trị những người mang thai còn hạn chế, nhất là vào 3 tháng đầu của thời kỳ thai nghén.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc được tiết vào sữa mẹ nên thận trọng dùng thuốc khi cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Giãn mạch ngoại vi làm da bừng đỏ nhất là ở ngực và mặt; giãn các mạch trong mắt dễ gây tăng tiết dịch và làm tăng nhãn áp; giãn các mạch trong não có thể gây tăng áp lực nội sọ và làm đau đầu.

Hạ huyết áp thế đứng, choáng váng, chóng mặt hay xảy ra khi dùng thuốc cho những người bệnh có huyết áp đã thấp, người cao tuổi.

Có thể có nổi ban, viêm da tróc vảy, rối loạn tiêu hóa.

Với liều cao hơn liều điều trị, có thể gây methemoglobin máu do thuốc oxy hóa Fe^{2+} của huyết cầu tố thành Fe^{3+} làm cho huyết cầu tố không vận chuyển được oxy.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau đầu (50%), chóng mặt.

Tuần hoàn: Tim đập nhanh, hạ huyết áp.

Mặt: Đỏ ửng.
Da: Viêm da dị ứng.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Tiêu hóa: Buồn nôn.
Da: Dị ứng, mẩn ngứa.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Toàn thân: Ngất.
Tuần hoàn: Tím tái, methemoglobin huyết.
Vị giác: Mất vị giác.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hạ huyết áp, ngất được xử lý bằng cách để bệnh nhân nằm nghiêng, đầu thấp. Thuốc tăng huyết áp có thể dùng trong hạ huyết áp nặng. Trường hợp ngộ độc có thể dùng oxy và hỗ trợ hô hấp đồng thời truyền điện giải để tăng thể tích tuần hoàn. Nếu bị methemoglobin, truyền tĩnh mạch methylthionin clorid.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị cắt cơn đau thắt ngực: Ngậm dưới lưỡi một viên nitroglycerin 0,5 mg (thường từ 0,3 - 0,6 mg), cứ sau 5 phút lại ngậm 1 viên cho đến hết cơn đau, tối đa không quá 3 lần trong 15 phút, nếu không đỡ phải đi khám. Có thể dùng dạng khí dung xịt lưỡi, mỗi lần xịt 0,4 mg, xịt 1 - 2 lần vào dưới lưỡi ngậm miệng, không hít. Nếu quá 20 phút không cắt được cơn đau thì phải xem lại chẩn đoán (trong nhồi máu cơ tim, cơn đau kéo dài quá 20 phút, không cắt được với nitroglycerin). Trong ngày có thể dùng lại nhiều lần nếu cơn đau lại tái diễn và người bệnh không bị đau đầu, hạ huyết áp.

Phòng cơn đau thắt ngực: Dùng dạng thuốc giải phóng chậm 2,5 - 6,5 mg, 2 viên/ngày. Có thể dùng miếng thuốc dán ở da ngực trái 5 - 10 mg hoặc bôi thuốc mỡ 2% ở da vùng ngực, đùi hoặc lưng, liều dùng do thầy thuốc chỉ định.

Điều trị suy tim sung huyết phối hợp với các thuốc khác: Trong phù phổi cấp tính nên dùng viên ngậm dưới lưỡi hoặc thuốc xịt để có tác dụng nhanh; trong suy tim mạn tính nên dùng dạng thuốc giải phóng chậm 2,5 - 6,5 mg, 2 viên/ngày.

Điều trị nhồi máu cơ tim cấp: Dùng nitroglycerin là một trong số biện pháp điều trị cơ bản ban đầu ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. Bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có đau thắt ngực kéo dài hoặc tăng huyết áp hoặc phù phổi cấp, nitroglycerin truyền tĩnh mạch được sử dụng trong vòng 24 - 48 giờ đầu với liều bắt đầu từ 12,5 - 25 microgam/phút, duy trì 10 - 20 microgam/phút (không được để huyết áp tâm thu < 90 mmHg và tần số tim > 110 lần/phút.

Người bệnh có suy thất trái (dùng nitrat phối hợp với thuốc ức chế enzym chuyển đổi nếu bệnh nhân dung nạp tốt) hoặc tăng huyết áp nặng.

Cần dùng liệu pháp liều thấp ban đầu để tránh làm giảm huyết áp quá mức (huyết áp tâm thu < 90 mmHg): Glyceryl trinitrat 5 microgam/phút được tăng lên từ 5 đến 20 microgam/phút cách 5 - 10 phút/1 lần, tối đa 200 microgam/phút (dùng bộ dây truyền thông thường tiêm tĩnh mạch PVC cùng với chai bằng thủy tinh) cho tới khi huyết áp trung bình giảm 10% ở người huyết áp bình thường và giảm khoảng 30% ở người tăng huyết áp; tiêm truyền duy trì trong 24 giờ hoặc lâu hơn.

Khi liều 200 microgam/phút không làm hạ huyết áp, phải ngừng truyền vì có kháng nitrat. Một liệu pháp khác phải được thay thế (như natri nitroprussid, thuốc ức chế enzym chuyển) nếu đáp ứng thỏa đáng chưa đạt được ở liều 200 microgam/phút. Hiệu quả của nitroglycerin thường hết sau 12 giờ sau khi ngừng truyền. Để giảm tim đập nhanh, có thể phối hợp với thuốc chẹn beta tiêm tĩnh mạch nhưng tăng nguy cơ hạ huyết áp. Sau giai đoạn cấp, có thể dùng glyceryl trinitrat uống, điều chỉnh liều để giảm huyết áp vào khoảng 10% trong 6 tuần hoặc dùng thuốc dán xuyên da (ngừng dùng ban đêm) giống như trong GISSI - 3.

Khi dùng glyceryl trinitrat theo đường tiêm truyền tĩnh mạch, dung dịch trong ống tiêm phải pha loãng với dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Tránh dùng đồ đựng bằng chất dẻo PVC vì glyceryl trinitrat bị hấp phụ nhiều.

Điều trị tăng huyết áp: Truyền tĩnh mạch liều 5 - 100 microgam/phút. Khi thấy có đáp ứng thì giảm liều và tăng khoảng cách truyền. Tác dụng hạ huyết áp xuất hiện trong vòng 2 - 5 phút và duy trì khoảng 3 - 5 phút sau khi dừng truyền. Chỉ được phép hạ 25% trong vòng 1 giờ đầu.

Tương tác thuốc

Dùng rượu đồng thời với glyceryl trinitrat có thể gây nên hạ huyết áp nghiêm trọng.

Những thuốc chống tăng huyết áp, giãn mạch, lợi tiểu đều có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp do glyceryl trinitrat gây nên, đặc biệt ở người cao tuổi.

Nitroglycerin làm tăng tác dụng của: Amifostin, rituximab, rosiglitazon.

Tác dụng của nitroglycerin bị tăng lên bởi: Diazoxid, dẫn chất của prostacyclin.

Nitroglycerin làm giảm tác dụng của: Alteplase, heparin.

Tác dụng của nitroglycerin bị giảm bởi: Methylphenidat, yohimbin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C, tránh ẩm ướt, ánh sáng.

Bảo quản viên nén glyceryl trinitrat trong lọ thủy tinh đậy kín bằng nắp có lót lá kim loại và không dùng bông chèn lót trong lọ.

Thuốc tiêm phải đựng trong ống tiêm hoặc bình thủy tinh.

Tương kỵ

Có báo cáo glycerin trinitrat tương kỵ với phenytoin, alteplase và levofloxacin. Glycerin trinitrat tương kỵ với đồ đựng bằng PVC.

Quá liều và xử trí

Quá liều:

Nitroglycerin dùng quá liều có thể gây nên hạ huyết áp nghiêm trọng kèm theo trụy tim mạch, ngất, đau đầu dữ dội, chóng mặt, rối loạn thị giác, tăng áp lực nội sọ, buồn nôn và nôn, đau quặn bụng, ỉa chảy, khó thở, methemoglobin huyết, bại liệt, hôn mê.

Cách xử trí:

Cần để bệnh nhân ở tư thế nằm, nâng cao 2 chân, nhằm mục đích cải thiện lượng máu trở về từ tĩnh mạch. Phải truyền dịch và phải giữ cho đường thở được thông thoáng. Không nên dùng những chất co mạch vì có hại nhiều hơn lợi. Khi methemoglobin huyết xuất hiện, cần xử trí bằng tiêm dung dịch xanh methylen. Phải thực hiện rửa dạ dày sớm nếu thuốc được dùng qua đường tiêu hóa. Nếu uống lượng lớn thuốc, có thể dùng than hoạt trong vòng 1 giờ.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Glyceryl Trinitrate-Hameln.

GLYCIN

Tên chung quốc tế: Glycine.

Mã ATC: B05CX03.

Loại thuốc: Dung dịch tưới rửa - Acid amin (không thiết yếu).

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch glycin 1,5% để tưới, rửa.

Viên nén có nhiều thành phần hoạt chất khác nhau, trong đó có glycin.

Dung dịch để truyền tĩnh mạch (phối hợp với các acid amin khác, sorbitol, các chất điện giải).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glycin (acid aminoacetic) là một acid amin không thiết yếu, tham gia vào sự tổng hợp protein của cơ thể, creatin, acid glycocholic, glutathion, acid uric, hem... Trong cơ thể, glycin bị giáng hóa theo nhiều đường.

Glycin dùng theo đường uống, dưới dạng acid amin không thiết yếu tự do nhằm bổ trợ cho dinh dưỡng. Đôi khi glycin được dùng kết hợp với các thuốc kháng acid để điều trị tình trạng tăng acid dạ dày. Glycin cũng được dùng như một thành phần trong một số dạng bào chế của aspirin nhằm mục đích giảm kích ứng dạ dày.

Dung dịch glycin 1,5% trong nước là dung dịch nhược trương, không gây tan máu, không dẫn truyền điện và có chỉ số khúc xạ gần giống như của nước nên dung dịch này có lợi khi được dùng để tưới, rửa đường niệu - sinh dục trong một số phẫu thuật, đặc biệt trong phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo, nhưng dung dịch có thể bị hấp thu vào cơ thể từ các tĩnh mạch bị cắt đứt. Do đặc tính không dẫn truyền điện nên dung dịch này có thể dùng trong phẫu thuật dùng dao điện.

Trong trường hợp không có chất sinh calo, glycin hấp thu vào cơ thể được chuyển hóa chủ yếu bằng khử amin để thành amoniac và bằng trao đổi amin để thành các acid amino khác, chủ yếu là serin. Ở người có chức năng gan bình thường, không có hiện tượng tăng nồng độ amoniac trong máu.

Chỉ định

Tưới, rửa trong phẫu thuật: Là dung dịch được lựa chọn trong phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo và các khối u ở bàng quang. Bơm rửa bàng quang khi nội soi. Tưới rửa bàng quang trong và sau khi mổ bàng quang.

Dùng đường uống: Bổ trợ dinh dưỡng.

Kết hợp với các thuốc kháng acid để điều trị tình trạng tăng acid dạ dày.

Dùng đường tiêm (phối hợp với các acid amin khác, sorbitol và các chất điện giải trong các dung dịch tiêm truyền): Phòng và điều trị thiếu protein. Hội chứng kém hấp thu. Bổ trợ dinh dưỡng trước và sau phẫu thuật lớn ở những người bệnh không được ăn.

Chống chỉ định

Quá mẫn với một hay nhiều thành phần của chế phẩm.

Không được tưới, rửa dung dịch glycin cho người bệnh vô niệu.

Không được truyền tĩnh mạch dung dịch có chứa acid amin (trong đó có glycin) cho người bị bệnh gan nặng, suy tim sung huyết, người bị ứ nước, nhiễm toan, suy thận có nitrogen trong máu tăng cao, rối loạn chuyển hóa acid amin, người không dung nạp fructose và sorbitol, thiếu fructose 1,6-diphosphat, ngộ độc methanol, kali huyết cao (đối với các chế phẩm có chứa sorbitol và các chất điện giải).

Thận trọng

Hấp thu nhiều các dung dịch tưới rửa glycin vào máu có thể dẫn đến rối loạn cân bằng nước và điện giải, rối loạn tim mạch và phổi.

Cần thận trọng khi tưới rửa glycin ở người suy gan, vì sự hấp thu và chuyển hóa glycin sẽ gây tăng amoniac huyết.

Cần thận trọng khi tưới rửa glycin ở người có các rối loạn chức năng tim phổi và thận.

Nếu truyền quá nhanh, sẽ có triệu chứng không dung nạp và tăng đào thải qua thận dẫn đến mất cân bằng acid amin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hấp thu từ dung dịch tưới rửa vào máu trong quá trình phẫu thuật có thể gây ra rối loạn ở hệ tuần hoàn và thần kinh.

Hấp thu nhiều dịch có glycin khi tưới rửa bàng quang trong lúc cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo có thể gây ra các dấu hiệu và triệu chứng được gọi là hội chứng "cắt bỏ qua niệu đạo". Các dấu hiệu và triệu chứng bao gồm: Đau ngực, tăng huyết áp, hạ huyết áp, nhịp tim chậm, vô niệu, khó thở, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, bồn chồn, lẫn lộn, kích thích, đau đầu, co giật, ớn lạnh, rối loạn thị giác và mù. Nhồi máu cơ tim, hôn mê, đôi khi nguy hiểm tới tính mạng. Có nguy cơ cao của hấp thu dịch từ các dung dịch tưới rửa dùng trong phẫu thuật nội soi ở đường tiết niệu. Nếu sự hấp thu vào máu xảy ra quá mức có thể dẫn đến tăng thể tích máu, tan máu và suy thận, kèm theo là giảm tạm thời natri, albumin và hemoglobin huyết thanh.

Hấp thu một lượng lớn dung dịch glycin có thể dẫn đến tăng amoniac trong máu do chuyển hóa nhanh. Sản phẩm chuyển hóa cuối cùng có thể là oxalat và chất này có thể ảnh hưởng lên chức năng thận. Hấp thu từ các dung dịch tưới rửa vào máu có thể dẫn đến rối loạn về phổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc.

Cần theo dõi chặt chẽ cân bằng nước, các chất điện giải trong huyết thanh, glucose huyết, cân bằng acid - base.

Liều lượng và cách dùng

Tưới rửa

Dung dịch glycin 1,5% được dùng trong một số phẫu thuật, đặc biệt là phẫu thuật qua niệu đạo, vì nó không dẫn điện và trong suốt, tiện cho quan sát.

Dùng theo đường truyền tĩnh mạch: Liều lượng tùy theo từng trường hợp.

Kết hợp với các thuốc kháng acid để điều trị tình trạng tăng acid dạ dày: Có nhiều chế phẩm có thành phần hoạt chất khác nhau, liều dùng tùy theo từng chế phẩm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dung dịch tưới rửa ở nhiệt độ phòng, dưới 40 °C, tránh để đông lạnh. Không được làm nóng dung dịch tưới rửa quá 66 °C.

Tên thương mại

Glycine.

GONADORELIN

Tên chung quốc tế: Gonadorelin.

Mã ATC: H01CA01, V04CM01.

Loại thuốc: Hormon giải phóng gonadotropin tổng hợp (kích thích tiết gonadotropin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha tiêm gonadorelin acetat 0,8 mg và 3,2 mg/lọ.

Bột pha tiêm gonadorelin hydroclorid: 100 microgam (base); 500 microgam (base)/lọ.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Gonadorelin là một dạng tổng hợp của hormon giải phóng gonadotropin dưới đồi (GnRH). Thuốc này kích thích tổng hợp và giải phóng hormon kích nang trứng (FSH) và đặc biệt hormon tạo hoàng thể (LH) ở thùy trước tuyến yên. GnRH được tiết ra theo từng nhịp ngắt quãng (pulsatile) và được các hormon sinh dục kiểm soát. Hormon gonadotropin (LH và FSH) giải phóng từ tuyến yên để đáp ứng với gonadorelin sẽ kích thích các tuyến sinh dục tiết ra hormon sinh dục. Một liều đơn duy nhất gonadorelin có tác dụng làm tăng hormon sinh dục tuần hoàn trong máu; dùng liên tục dẫn đến giảm tổng hợp GnRH ở tuyến yên và cuối cùng là giảm tiết các hormon sinh dục. Gonadorelin được dùng để phân biệt giữa tổn thương tuyến yên và dưới đồi ở người giảm năng tuyến sinh dục do giảm gonadotropin. Gonadorelin cũng được dùng để chẩn đoán dạy thì sớm trung tâm (phụ thuộc GnRH) hoặc do ngoại biên. Gonadorelin cũng được dùng để điều trị vô kinh và vô sinh do giảm năng tuyến sinh dục do giảm gonadotropin.

Dược động học

Khi tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch một liều 100 microgam gonadorelin, nửa đời ban đầu là 2 - 10 phút; nửa đời cuối cùng là 10 - 40 phút. Thời gian tác dụng: 3 - 5 giờ. Được chuyển hóa nhanh thành những mảnh peptid không có hoạt tính sinh học, và thải trừ qua thận dưới dạng những chất chuyển hóa không có hoạt tính. Suy thận sẽ làm kéo dài nửa đời và giảm độ thanh thải của GnRH.

Chỉ định

Gonadorelin acetat bột pha tiêm được chỉ định để điều trị vô kinh và vô sinh dưới đồi nguyên phát. Gonadorelin hydroclorid bột pha tiêm được sử dụng để chẩn đoán rối loạn chức năng của trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với gonadorelin, thuốc chủ vận GnRH hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nặng lên do mang thai (ví dụ u prolactin ở tuyến yên).

Người có đa nang buồng trứng hoặc nguyên nhân không rụng trứng ngoài nguyên nhân dưới đồi.

Adenom tuyến yên.

Thận trọng

Khi áp dụng để chẩn đoán giảm năng tuyến sinh dục, kết quả thử nghiệm với gonadorelin phải được phân tích bởi người có hiểu biết về sinh lý trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục và trạng thái lâm sàng của người bệnh.

Khuyến cáo người bệnh vô kinh do thể béo phải điều trị cân nặng bằng chế độ ăn trước khi dùng thuốc.

Tuy trong y văn, thuốc này có thể tăng nguy cơ ung thư buồng trứng, nhưng cho tới nay các số liệu dịch tễ học chưa đầy đủ.

Phải khuyên người bệnh ngừng thuốc khi có triệu chứng đầu tiên về ban da, mày đay, tim đập nhanh, khó nuốt và khó thở, hoặc sưng có thể nghi do phù mạch. Không dùng gonadorelin đồng thời với những thuốc kích thích rụng trứng khác.

Dùng liệu pháp gonadotropin acetat phải được giám sát như sau:

Siêu âm buồng trứng trước khi điều trị, ngày thứ 7 và 14 sau khi điều trị.

Định lượng progesteron huyết thanh giữa thời kỳ hoàng thể.

Theo dõi lâm sàng chỗ tiêm.

Khám thực thể bao gồm tiểu khung mỗi khi đến khám định kỳ.

Thời kỳ mang thai

Hiện nay gonadorelin được dùng để kích thích phóng noãn mục đích có thai. Không dùng gonadorelin khi đã mang thai.

Chưa thấy có tư liệu về những tác dụng độc hại có liên quan đến việc sử dụng gonadorelin cho phụ nữ mang thai. Tuy vậy, kinh nghiệm cho thấy một số phụ nữ sau khi kích thích phóng noãn chu kỳ trước đã mang thai mà không biết, lại kích thích buồng trứng tiếp theo, chưa thấy có độc hại dị tật đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa thấy có tư liệu về những tác dụng độc hại có liên quan đến việc sử dụng gonadorelin ở người cho con bú. Không chỉ định gonadorelin cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Hô hấp: Khó thở.

Nội tiết và chuyển hóa: Bốc hỏa.

Da: Phát ban, cứng mô ở chỗ tiêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Hệ thần kinh trung ương: Nhức đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: Buồn nôn, khó chịu ở bụng hoặc dạ dày.

Nội tiết: Tăng kích thích buồng trứng vừa phải, đa thai.

Liều lượng và cách dùng

Gonadorelin acetat để tiêm. Điều trị vô kinh dưới đồi nguyên phát dùng bơm tự động gián đoạn 5 - 20 microgam/trong vài giây đến 1 phút, cách 90 phút/1 lần:

Liều khuyên dùng là từ 5 đến 20 microgam mỗi lần, bơm trong vài giây, cứ 90 phút một lần. Nếu liều 5 microgam không đủ, thử với liều 10 microgam trước khi chuyển sang liều 20 microgam. Tiêm gonadorelin bằng cách bơm theo nhịp vào tĩnh mạch hoặc dưới da, nhưng thường dùng tiêm tĩnh mạch, mỗi lần bơm vài giây, cứ 90 phút một lần. Ống thông tĩnh mạch được đưa trong điều kiện vô khuẩn vào tĩnh mạch cẳng tay. Hòa tan thuốc với 3,2 ml dung môi kèm theo, rồi thêm 1 000 đơn vị quốc tế heparin.

Để tiêm dưới da, đưa ống thông vào dưới da, giữa khớp mu và rốn. Hòa tan thuốc với 3,2 ml dung môi kèm theo, không thêm heparin. Chuyển dung dịch đã pha vào dụng cụ chứa bằng chất dẻo vô khuẩn và bơm theo nhịp, dùng dụng cụ bơm và với một ống thông để liên tục. Quá trình bơm được lặp lại cứ 90 phút một lần. Lượng thuốc chứa trong dụng cụ đủ để điều trị trong 10 ngày, với cách dùng thông thường. Nếu rụng trứng không xảy ra, lại điều trị đợt nữa, kiểm tra điều trị bằng đo thân nhiệt và nếu có thể bằng siêu âm, và việc điều trị thường được tiếp tục vượt quá thời kỳ rụng trứng trong giai đoạn hoàng thể. Nhưng cũng có thể điều trị tiếp tục đến khi có kinh nguyệt hoặc tới khi cấy 1 trứng đã thụ tinh. Một cách khác, chức năng hoàng thể có thể được duy trì bằng tiêm bắp HCG (1 500 đvqt) cách nhau 3 ngày, hoặc progesteron trong 14 ngày.

Gonadorelin hydroclorid để tiêm. Chẩn đoán giảm năng tuyến sinh dục.

Pha dung dịch tiêm: Dùng kỹ thuật vô khuẩn quy định, cho thêm 1 hoặc 2 ml dung môi cung cấp kèm với thuốc vào lọ 100 hoặc 500 microgam, tương ứng. Pha dung dịch ngay trước khi dùng. Loại bỏ dung dịch đã pha và dung môi không dùng đến.

Liều dùng

Người lớn: Tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch, 100 microgam (base). Lấy 1 mẫu máu 15 phút trước khi tiêm và sau khi tiêm lấy máu tĩnh mạch cách nhau đều đặn (15, 30, 45, 60 và 120 phút) để phân tích nồng độ LH huyết thanh.

Ghi chú: Ở phụ nữ, phải tiêm gonadorelin ở giai đoạn đầu chu kỳ kinh nguyệt (ngày 1 - 7), nếu có thể xác định được.

Trẻ em từ 1 tuổi trở lên: Tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da 2,5 microgam/kg cho tới tối đa 100 microgam (base).

Tương tác thuốc

Các corticosteroid, androgen, estrogen hoặc progestin có thể làm thay đổi các kết quả của thử nghiệm với gonadorelin do ảnh

hưởng đến quá trình tiết gonadotropin của tuyến yên thông qua cơ chế tác động ngược.
Thuốc tránh thai uống hoặc digoxin có thể làm giảm nồng độ gonadotropin huyết thanh. Levodopa hoặc spironolacton có thể làm tăng nồng độ gonadotropin huyết thanh.
Metoclopramid hoặc phenothiazin có thể làm thay đổi đáp ứng với gonadorelin do làm tăng nồng độ prolactin huyết thanh.

Độ ổn định và bảo quản
Gonadorelin hydroclorid bột pha tiêm được bảo quản ở 15 - 25 ºC.
Gonadorelin acetat bột pha tiêm được bảo quản ở 8 - 20 ºC.
Thuốc tiêm gonadorelin đã pha được bảo quản ở phòng có điều hòa nhiệt độ và dùng trong vòng 24 giờ.

Quá liều và xử trí
Không có kinh nghiệm về quá liều trong thử nghiệm lâm sàng. Nếu xảy ra quá liều, cần thực hiện điều trị triệu chứng.

GONADOTROPIN

Tên chung quốc tế: Gonadotropins.

Mã ATC:
Chorionic gonadotropin: G03GA01.
Human menopausal gonadotropin (menotropin): G03GA02.
Urofollitropin: G03GA04.
Follitropin alpha: G03GA05.
Follitropin beta (hormon tái tổ hợp FSH của người): G03GA06.
Serum gonadotropin: G03GA03.

Loại thuốc: Hormon Gonadotropin.

Dạng dùng và hàm lượng
Bột để pha tiêm (kèm dung môi): HCG ống 1 500 đv, 2 000 đv, 5 000 đv, 10 000 đv.
Menotropin: 75 đvqt FSH + 75 đvqt LH/ống. 150 đvqt FSH + 150 đvqt LH/ống.
Follitropin alpha: 75 đv/ống, 150 đv/ống.
Follitropin beta: 50 đv/ống, 100 đv/ống, 150 đv/ống.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Gonadotropin (hoặc gonadotrophin) là những hormon điều hòa tuyến sinh dục do thùy trước tuyến yên tiết, gồm có FSH (hormon kích thích nang noãn) và LH (hormon hoàng thể hóa). Các gonadotropin này kích thích hoạt động bình thường của tuyến sinh dục và tiết hormon sinh dục ở cả nam và nữ. Trước đây gonadotropin được chiết xuất từ tuyến yên người nhưng hiện nay không dùng vì có khả năng bị nhiễm prion bệnh Creutzfeldt-Jacob.
Trong điều trị, một số dạng thuốc được dùng: Gonadotropin nhau thai (HCG) được chiết xuất từ nước tiểu phụ nữ mang thai. Tác dụng của HCG là tác dụng của LH.
Menotropin (hMG) là gonadotropin lấy được từ nước tiểu phụ nữ mãn kinh. Chế phẩm này chứa một lượng FSH và LH gần bằng nhau.
Hai chế phẩm trên (HCG, và HMG) chưa được tinh khiết nên chỉ được tiêm bắp để giảm các phản ứng mẫn cảm.
Urofollitropin (uFSH) chiết xuất được từ nước tiểu của người sau mãn kinh, là một chế phẩm FSH tinh chế đã loại bỏ được hầu hết LH. Chế phẩm này có thể tiêm dưới da.
Follitropin alpha và follitropin beta là hai chế phẩm tái tổ hợp FSH người (rFSH).
Cơ chế tác dụng
Cơ chế tác dụng của gonadotropin nhau thai (HCG) giống tác dụng của LH: Ở nam, CG kích thích tế bào Leydig của tinh hoàn biệt hóa và sản xuất androgen. Thuốc cũng làm các tế bào Sertoli của tinh hoàn biệt hóa và trưởng thành sớm, kích thích sản xuất androgen nên làm phát triển sớm đặc tính giới tính thứ phát ở trẻ nam tiền dạy thì và có thể làm tinh hoàn đi xuống nếu không có cản trở. Ở nữ, HCG gây phóng noãn (sau khi đã kích thích đầy đủ bằng FSH), làm phát triển hoàng thể và kích thích bài tiết progesteron.
Menotropin (HMG), urofollotropin, follotropin alpha và beta tác dụng như FSH. Ở nữ, FSH kích thích và làm trưởng thành nang noãn và noãn. FSH tác động vào đầu chu kỳ kinh và tăng cho tới khi phóng noãn. FSH làm nang noãn trưởng thành một cách đặc biệt ngay cả khi có LH tăng tiết. Nếu vào cuối giai đoạn sinh nang noãn mà kết hợp cho hCG thì phóng noãn sẽ xảy ra. Ở nam, FSH có vai trò trong tạo tinh trùng.
Gonadotropin huyết thanh lấy được từ huyết thanh ngựa cái mang thai, hiện nay ít dùng.
Dược động học
Do bản chất là polypeptid, nên các chất gonadotropin này bị phá hủy ở đường tiêu hóa, do đó phải dùng dưới dạng tiêm. Sau khi tiêm bắp HCG, nồng độ CG (gonadotropin nhau thai) huyết thanh tăng trong vòng 2 giờ, nồng độ đỉnh CG đạt được trong vòng 6 giờ và kéo dài khoảng 36 giờ. Nồng độ CG huyết thanh bắt đầu giảm lúc 48 giờ và tiếp tục giảm tới mức không phát hiện được sau khoảng 72 giờ. Sau khi tiêm bắp CG, thuốc phân bố chủ yếu vào tinh hoàn ở nam và vào buồng trứng ở nữ; thuốc cũng có phân bố một lượng nhỏ vào các ống thận gần của vỏ thận.
Sự chuyển hóa chính xác của gonadotropin người lúc mãn kinh (menotropin) chưa được xác định đầy đủ. Nồng độ CG máu giảm theo 2 pha. Nửa đời trong pha đầu ($t_{1/2}$ alpha) khoảng 11 giờ và nửa đời pha cuối (t1/2 beta) khoảng 23 giờ. Sau khi tiêm bắp CG liều điều trị, khoảng 10 - 12% liều bài tiết vào nước tiểu trong 24 giờ; thuốc có thể tiếp tục phát hiện được trong nước tiểu tới 3 - 4 ngày. Sau khi tiêm bắp liều duy nhất menotropin, khoảng 8% liều bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, follitropin alpha và beta được hấp thu chậm, có sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 70 đến 80%. Nồng độ đỉnh follitropin beta đạt được khoảng 12 giờ sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Nếu tiêm lặp lại, có tích lũy và đạt được trạng thái ổn định trong khoảng 3 - 4 ngày. Follitropin đào thải chậm ra ngoài cơ thể, nửa đời cuối nằm trong phạm vi từ 12 - 70 giờ. Khoảng 1/8 liều follitropin alpha đào thải vào nước tiểu.

Chỉ định
Dùng ở phụ nữ:
HCG dùng để gây phóng noãn và mang thai ở người vô sinh có nguyên nhân không phóng noãn thứ phát do suy tuyến yên (không do suy buồng trứng tiên phát) và đã được điều trị thích hợp từ trước bằng FSH hoặc menotropin để kích thích nang trứng phát triển.
HCG cũng dùng phối hợp với menotropin và đôi khi với cả clomifen citrat như một thuốc phụ trợ trong phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm và các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản khác.
Dùng ở nam giới:
Vô sinh: HCG dùng phối hợp với menotropin để kích thích tạo tinh trùng ở người bị giảm năng tuyến sinh dục do giảm gonadotropin tiên phát hoặc thứ phát đã được điều trị trước bằng HCG một cách thích hợp.
Tinh hoàn ẩn trước tuổi dậy thì: HCG dùng để điều trị tinh hoàn ẩn không do tắc giải phẫu. Thông thường, HCG được coi làm tinh hoàn xuống ở người có tinh hoàn bị co kéo lên, nhưng đến tuổi dậy thì sẽ xuống. HCG có thể giúp ích trong chẩn đoán ở người không nắn thấy tinh hoàn để xem trong tương lai có phải cố định tinh hoàn không. Tinh hoàn xuống do thuốc thường chỉ tạm thời. Vì

tinh hoàn không xuống rất hay trở thành ác tính, nên tất cả các tinh hoàn không xuống phải được điều trị bằng ngoại khoa. Thời gian điều trị phải bắt đầu trước tuổi dậy thì nhưng thời gian thích hợp nhất chưa thống nhất. Nhà sản xuất cho rằng liệu pháp CG nên bắt đầu vào 4 - 9 tuổi.

Điều trị giảm năng tuyến sinh dục do giảm gonadotropin ở một số người suy tuyến yên.

Chống chỉ định

Chống chỉ định HCG ở trẻ em dậy thì sớm, hoặc carcinom tuyến tiền liệt hoặc các u phụ thuộc androgen, người đã có phản ứng dị ứng với thuốc và người mang thai.

Chống chỉ định HCG trong trường hợp có quá kích thích buồng trứng do FSH.

Chống chỉ định menotropin ở nữ khi nồng độ gonadotropin tăng trong nước tiểu, chứng tỏ suy buồng trứng tiên phát; rối loạn chức năng tuyến giáp hoặc tuyến thượng thận; tổn thương thực thể nội sọ như u tuyến yên; vô sinh không phải do không phóng noãn và suy tuyến yên; chảy máu bất thường đường sinh dục không rõ nguyên nhân; u nang buồng trứng hoặc to buồng trứng không do hội chứng buồng trứng đa nang; mang thai rõ hoặc nghi ngờ mang thai.

Menotropin chống chỉ định ở nam có nồng độ gonadotropin bình thường, chứng tỏ chức năng tuyến yên bình thường; nồng độ gonadotropin tăng trong nước tiểu, chứng tỏ suy tinh hoàn tiên phát; hoặc vô sinh không phải do suy tuyến sinh dục bởi thiểu năng gonadotropin.

Menotropin phải tránh dùng ở người chảy máu đường sinh dục bất thường, bị ung thư phụ thuộc hormon như ung thư vú, tử cung, tuyến tiền liệt, buồng trứng.

Thận trọng

CG: Vì androgen tiết ra do CG có thể dẫn đến giữ nước, nên phải dùng thận trọng CG cho người bị hen, co giật, đau nửa đầu, hoặc bệnh tim hoặc thận. Nam trước tuổi dậy thì phải được giám sát cẩn thận, vì androgen tiết ra do CG có thể gây dậy thì sớm ở trẻ em điều trị bệnh tinh hoàn ẩn.

CG đặc biệt LH có thể gây nhiễu các xét nghiệm miễn dịch phóng xạ định lượng gonadotropin, Các phòng xét nghiệm phải xác định được mức độ phản ứng chéo với xét nghiệm gonadotropin và thầy thuốc đòi hỏi mức gonadotropin ở người bệnh đang dùng CG phải thông báo cho phòng xét nghiệm về điều trị này.

Chỉ các thầy thuốc có kinh nghiệm trong điều trị vô sinh mới được dùng CG phối hợp với menotropin và khi cơ sở đã sẵn có các phương tiện đánh giá thích hợp về lâm sàng và nội tiết. Người bệnh phải được giám sát chặt chẽ tại bệnh viện để phát hiện sớm các dấu hiệu buồng trứng to và/hoặc bị kích thích quá mức.

Giảm năng tuyến giáp, suy tuyến thượng thận, tăng prolactin máu hoặc u tuyến yên phải được điều trị bằng phương pháp thích hợp trước. Độ an toàn và tính hiệu quả khi dùng CG cho trẻ em dưới 4 tuổi chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

CG có thể gây độc cho thai nhi khi điều trị cho người mang thai.

Sau khi dùng liệu pháp menotropin/CG, khoảng 20% người mang thai có đa thai do phóng nhiều noãn.

Dị dạng bẩm sinh đã được báo cáo ở trẻ nhỏ thụ thai sau liệu pháp menotropin/CG; tuy nhiên các tác dụng đó không quy trực tiếp được cho liệu pháp gonadotropin.

Thời kỳ cho con bú

Vì chưa rõ gonadotropin có phân bố vào sữa hay không, nên dùng thuốc thận trọng ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng HCG để kích thích phóng noãn sau khi kích thích bằng FSH. Phần lớn các ADR là do buồng trứng bị kích thích quá mức, xảy ra ít nhất là 20% số người bệnh. Đó là do có sự khác nhau nhiều về tính nhạy cảm với điều trị giữa các người bệnh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Phản ứng tại chỗ kèm đau, phát ban ở da, sưng hoặc kích ứng tại chỗ tiêm.

Nội tiết: Buồng trứng to từ nhẹ đến vừa, u nang buồng trứng, đau vùng chậu, vú cương đau, đa thai.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Nội tiết: Buồng trứng bị kích thích quá mức có các triệu chứng ghi ở trên, cộng thêm ỉa chảy, cổ trướng, tràn dịch màng phổi, màng tim, máu cô đặc và tăng đông máu. Nguy cơ đột quỵ, nghẽn mạch và huyết khối.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tuần hoàn: Huyết khối nghẽn động mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

CG thường được dung nạp tốt khi dùng với liều điều trị thông thường. Trẻ em nam trước dậy thì phải được giám sát cẩn thận trong khi điều trị CG. Nếu có dấu hiệu dậy thì sớm, phải ngừng điều trị; các biến đổi đó thường hồi phục trong vòng 4 tuần kể từ mũi tiêm CG cuối cùng.

Buồng trứng to ít đến to vừa không biến chứng do menotropin/CG thường thu nhỏ lại trong vòng 2 - 3 tuần không cần điều trị. Người bệnh phải được giám sát cẩn thận các dấu hiệu buồng trứng bị quá kích thích; được khám 2 ngày 1 lần và trong vòng 2 tuần sau điều trị; nếu buồng trứng to bất thường hoặc có đau bụng trong khi dùng menotropin, phải ngừng thuốc, và nếu có hội chứng tăng kích thích, phải ngừng gonadotropin.

Nếu có tràn máu trong ổ bụng do vỡ nang buồng trứng, cần phải phẫu thuật. Cắt bỏ 1 phần buồng trứng thường cũng đủ để giải quyết tai biến này.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Tất cả các thuốc gonadotropin chỉ dùng để tiêm bắp. Pha bột tiêm với dung môi được cung cấp theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Urofollitropin, follitropin alpha và beta có thể tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Liều lượng được tính theo đơn vị USP.

Liều lượng:

Liều lượng dùng tùy theo từng người bệnh, dựa trên tính chất bệnh, tuổi, thể trọng, và đánh giá của thầy thuốc.

Tinh hoàn ẩn trước tuổi dậy thì (không do tắc giải phẫu): Phác đồ gợi ý: 4 000 đv/lần, 3 lần mỗi tuần, hoặc 5 000 đv/lần, 2 ngày/1 lần, dùng 4 liều; hoặc 15 liều mỗi liều 500 - 1 000 đv trong thời gian 6 tuần. Một cách khác, 500 đv/lần, có thể cho 3 lần mỗi tuần, trong 4 - 6 tuần; nếu liệu trình này không hiệu quả, có thể dùng 1 liệu trình nữa sau 1 tháng, dùng liều 1 000 đv/lần như phác đồ trên.

Suy tuyến sinh dục do giảm gonadotropin (do suy tuyến yên): Phác đồ gợi ý: 500 - 1 000 đv/lần, mỗi tuần 3 lần, trong 3 tuần, tiếp theo liều như trên mỗi tuần 2 lần, trong 3 tuần; hoặc 4 000 đv/lần, mỗi tuần 3 lần trong 6 - 9 tháng, tiếp theo cho liều 2 000 đv/lần, mỗi tuần 3 lần trong 3 tháng.

Kích thích tạo tinh trùng: Cần phải điều trị trước với riêng CG. Liều lượng thông thường: 5 000 đv/lần, mỗi tuần 3 lần, cho tới khi đạt được nồng độ bình thường của testosteron huyết thanh và có nam tính hóa, như xuất hiện các đặc tính phụ của giới tính. Điều trị trước bằng CG có thể cần đến 4 - 6 tháng; sau đó, bắt đầu điều trị đồng thời với menotropin.

Liều thông thường khởi đầu của menotropin: Mỗi lần tiêm 75 đvqt FSH và 75 đvqt LH, tiêm 3 lần mỗi tuần cùng với CG 2 000 đv/lần, tiêm 2 lần mỗi tuần. Phải tiếp tục liệu pháp menotropin/CG ít nhất 4 tháng để bảo đảm phát hiện được tinh trùng trong lần phóng tinh, vì phải mất khoảng 70 - 80 ngày để tế bào mầm đạt đến giai đoạn tinh trùng. Nếu có chứng cứ không tăng tạo tinh trùng sau 4 tháng liệu pháp menotropin/CG, có thể tiếp tục điều trị với liều lượng như trên, hoặc tăng menotropin tới 150 đvqt FSH và 150 đvqt LH mỗi tuần 3 lần, liều lượng CG không thay đổi.

Gây phóng noãn và mang thai: Liều lượng menotropin phải tùy theo từng người bệnh. Các thuốc phải cho với liều lượng thấp nhất có hiệu quả.

Liều lượng đầu tiên thông thường menotropin để gây trưởng thành nang noãn: 75 đvqt FSH và 75 đvqt LH hàng ngày, trong 9 - 12 ngày, cho tới khi có chứng cứ nang noãn chín, đánh giá bằng định lượng nồng độ estrogen trong nước tiểu hoặc xác định (tăng trưởng của một nang noãn duy nhất) bằng siêu âm. Không được cho menotropin kéo dài trên 12 ngày. Sau đó, có thể cho một liều CG 10 000 đv duy nhất, 1 ngày sau liều cuối cùng của menotropin. Nếu buồng trứng to bất thường sau liều cuối cùng của menotropin, hoặc nếu tổng lượng estrogen bài tiết một ngày trong nước tiểu lớn hơn 100 microgam hoặc bài tiết estriol trong nước tiểu lớn hơn 50 microgam, thì không được cho CG vì có nhiều khả năng xảy ra hội chứng quá kích thích buồng trứng. Liều menotropin lớn hơn 150 đvqt FSH và 150 đvqt LH không được khuyến cáo. Nhưng trong thụ tinh trong ống nghiệm, menotropin đã được cho với liều cung cấp 75 tới 300 đvqt FSH cùng với 75 tới 300 đvqt LH hàng ngày.

Hormon tái tổ hợp kích thích nang trứng (follitropin alpha hoặc beta): Được dùng để điều trị vô sinh ở nữ do không có phóng noãn, ở nữ không đáp ứng với điều trị clomiphen. Liều lượng và phác đồ điều trị phải được xác định tùy theo nhu cầu của mỗi người bệnh. Điều trị thường bắt đầu tiêm dưới da từ 75 đến 150 đv mỗi ngày và cho trong 7 đến 14 ngày; nếu không đáp ứng, liều có thể tăng cách nhau 7 hoặc 14 ngày cho tới khi đạt được đáp ứng thoả đáng nhưng không thái quá. Khi đó, ngừng điều trị và sau 1 hoặc 2 ngày cho 1 liều duy nhất CG 5 000 - 10 000 đơn vị để gây phóng noãn.

Tương tác thuốc

Chưa có số liệu được biết về tương tác thuốc. Thay đổi kết quả xét nghiệm: CG có thể gây ảnh hưởng tới xét nghiệm miễn dịch phóng xạ định lượng các gonadotropin, đặc biệt với LH.

Độ ổn định và bảo quản

Bột CG để tiêm phải bảo quản ở nhiệt độ dưới 40 °C, nên để ở giữa 15 - 30 °C. Sau khi pha với dung môi được cung cấp, dung dịch thuốc bền vững trong 30 - 90 ngày tùy thuộc vào cách bào chế đặc hiệu, khi bảo quản ở 2 - 15 °C.

Bột menotropin tiêm bán trên thị trường phải bảo quản ở 3 - 30 °C. Menotropin không bền vững trong dung dịch. Sau khi pha, thuốc phải được dùng ngay, bất cứ phần nào còn lại cũng phải bỏ đi.

Quá liều và xử trí

Quá liều CG có thể dẫn đến giữ nước trong cơ thể hoặc dậy thì sớm ở trẻ em nam. Quá liều menotropin kết hợp với CG có thể gây hội chứng quá kích thích buồng trứng. Nếu có tràn máu màng bụng do vỡ nang noãn, cần phải phẫu thuật, cắt bỏ một phần buồng trứng thường đủ để điều trị biến chứng này.

Cần ngừng các thuốc ngay. Không có điều trị đặc hiệu.

Thông tin qui chế

Gonadotropin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

Chorionic gonadotropin: *Choragon 5 000, IVF-C, Ovitrelle.*

Urofollitropin (FSH): *Bravelle, Fostimon.*

Follitropin alpha: *Gonal-f.*

Follitropin beta: *Puregon.*

GRISEOFULVIN

Tên chung quốc tế: Griseofulvin.

Mã ATC: D01AA08; D01BA01.

Loại thuốc: Chống nấm, dùng đường uống.

Dạng thuốc và hàm lượng

Griseofulvin microsize (vi hạt):

Kích thước hạt thường nhỏ hơn 5 µm, mặc dù vẫn có thể có hạt kích thước lớn hơn 30 µm.

Viên nén: 250 mg; 500 mg.

Viên nang: 250 mg.

Hỗn dịch uống: 125 mg/5 ml (120 ml).

Griseofulvin ultramicrosize (siêu vi hạt):

Viên nén: 125 mg, 165 mg, 250 mg, 330 mg.

Viên bao phim: 125 mg, 250 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Griseofulvin là kháng sinh kìm nấm thu được từ việc nuôi cấy chủng *Penicillium griseofulvum* hoặc bằng các phương pháp khác. Tác dụng kìm nấm của griseofulvin trước hết là do phá vỡ cấu trúc thoi gián phân tế bào nên làm ngừng pha giữa của phân bào, ức chế sự phân chia của tế bào nấm. Một cơ chế tác dụng khác cũng được đề cập đến là griseofulvin tạo ra DNA khiếm khuyết không có khả năng sao chép. Griseofulvin đọng vào các tế bào tiền thân keratin tạo ra môi trường bất lợi cho nấm xâm nhập. Da, tóc và móng bị nhiễm bệnh sẽ được thay thế bằng các mô lành không bị nhiễm nấm.

Griseofulvin có tác dụng đối với các nhiễm nấm ngoài da khó chữa và lan rộng. Griseofulvin ức chế phát triển các nấm da *Trichophyton* (đặc biệt là *T. rubrum*, *T. tonsurans, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. megninii, T. gallinae* và T. *schoenleinii*), *Microsporum* (như *M. audouinii, M. canis, M. gypseum*) và *Epidermophyton floccosum*.

Griseofulvin không có tác dụng trên vi khuẩn, các nấm *Candida, Actinomyces, Aspergillus, Blastomyces, Cryptococcus, Coccidioides, Geotrichum, Histoplasma, Nocardia, Saccharomyces, Sporotrichum* hoặc *Malassezia furfur.*

Dược động học

Griseofulvin sau khi uống hấp thu thay đổi và không hoàn toàn ở đường tiêu hóa, tùy theo công thức điều chế. Hấp thu tăng lên khi dùng dạng siêu vi hạt hoặc được uống trong bữa ăn giàu chất béo. Nồng độ đỉnh trong máu đạt được trong vòng 4 giờ và duy trì khoảng 10 - 20 giờ.

Griseofulvin vi hạt có độ hấp thu thay đổi từ 25% đến 70%. Khi uống một liều duy nhất 500 mg dạng vi tinh thể ở người lớn lúc đói, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh là 0,5 - 2 microgam/ml sau 4 giờ. Griseofulvin vi hạt tăng hấp thu đáng kể nếu uống cùng hoặc sau khi ăn thức ăn có lượng chất béo cao. Griseofulvin siêu vi hạt hấp thu tốt hơn dạng vi hạt (gấp 1,5 - 2 lần), gần như hoàn toàn sau khi uống.

Sau khi hấp thu, griseofulvin tập trung ở da, tóc, móng, gan, mô mỡ và cơ xương. Griseofulvin tích lũy vào các tế bào tiền thân keratin và có ái lực cao với các mô nhiễm bệnh. Thuốc cũng liên kết chặt chẽ với lớp keratin mới làm lớp keratin này chống lại sự

xâm nhập của nấm vào các tế bào mới hình thành. Có thể phát hiện thấy thuốc ở vỏ ngoài của lớp sừng ngay sau khi uống. Nồng độ 1 microgam/g đã tìm thấy ở da trong vòng 4 giờ sau khi uống một liều duy nhất 500 mg dạng vi tinh thể và sau 8 giờ là 3 microgam/g. Nếu dùng liều 500 mg và cứ cách 12 giờ uống một lần thì da có thể đạt được nồng độ 6 - 12 microgam/g trong 30 giờ, khi dùng liều này kéo dài liên tục trong vài tuần thì nồng độ duy trì được là 12 - 25 microgam/g da và nồng độ đồng thời trong huyết thanh sẽ là 1 - 2 microgam/ml. Khi ngừng thuốc, nồng độ griseofulvin ở trong da giảm nhanh hơn so với trong huyết tương. Trong vòng 2 ngày sau khi ngừng thuốc, sẽ không còn tìm thấy ở da và trong vòng 4 ngày sẽ không còn trong huyết tương.

Nồng độ griseofulvin trong da ở khí hậu ấm cao hơn ở khí hậu lạnh, có thể do thuốc hòa tan trong mồ hôi và sau đó đọng lại ở lớp sừng của da khi mồ hôi bay hơi. Điều này cũng được dùng để giải thích chênh lệch nghịch đảo của nồng độ thuốc trong da. Nồng độ thuốc cao nhất đo được ở lớp sừng ngoài cùng, trong khi đó ở các lớp sâu hơn thì nồng độ thấp hơn nhiều.

Bôi trên da, thuốc sẽ không thấm vào được lớp mô keratin.

Khoảng 84% griseofulvin liên kết với protein huyết tương. Griseofulvin có nửa đời thải trừ 9 - 24 giờ. Griseofulvin chuyển hóa chủ yếu ở gan; thuốc bị oxy hóa khử methyl bởi enzym P_{450} và liên hợp với acid glucuronic chủ yếu ở gan. Chất chuyển hóa chính 6-demethyl griseofulvin không có tác dụng trên vi sinh vật.

Một lượng lớn liều dùng (dạng siêu vi hạt) xuất hiện dưới dạng không biến đổi trong phân; dưới 1% đào thải ở dạng không biến đổi trong nước tiểu, một phần tiết ra mồ hôi.

Thuốc không đáp ứng với điều trị bôi tại chỗ; nhiễm bệnh ở lòng bàn chân, lòng bàn tay và móng đáp ứng chậm. Vì vậy, không nên dùng thuốc này để điều trị nhiễm nấm nhẹ hoặc không thường đáp ứng với các thuốc chống nấm bôi tại chỗ.

Chỉ định

Griseofulvin là thuốc kháng nấm dạng uống được dùng để điều trị các bệnh nhiễm nấm ngoài da, tóc và móng không đáp ứng với điều trị tại chỗ; bao gồm nấm da toàn thân, nấm da chân, nấm da đùi, nấm râu, nấm da đầu và nấm móng do các loài *Trichophyton, Microsporum* hoặc *Epidermophyton* nhạy cảm gây ra.

Chống chỉ định

Người bệnh bị rối loạn chuyển hóa porphyrin, bệnh gan nặng, bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE) hoặc suy tế bào gan và những người có tiền sử mẫn cảm với thuốc hoặc bất cứ thành phần nào trong thuốc.

Thận trọng

Griseofulvin có khả năng gây độc nặng. Người bệnh điều trị dài ngày phải kiểm tra thường kỳ chức năng thận, gan và máu. Cần ngừng thuốc nếu có hiện tượng giảm bạch cầu hạt. Một số hiếm trường hợp có thể xảy ra các tác dụng phụ nguy hiểm, thường do dùng liều cao và/hoặc điều trị kéo dài.

Vì griseofulvin đôi khi gây phản ứng mẫn cảm với ánh sáng, nên trong thời gian dùng thuốc, người bệnh cần tránh phơi nắng. Phản ứng mẫn cảm với ánh sáng có thể làm nặng thêm bệnh lupus ban đỏ.

Thuốc có nguồn gốc từ các loài *Penicillium*, nên có khả năng dị ứng chéo với penicilin.

Griseofulvin có thể làm giảm tác dụng của thuốc tránh thai uống và nên bổ sung thuốc tránh thai một cách thận trọng trong quá trình điều trị.

Nghiên cứu *in vivo* và *in vitro* trên động vật có vú có cảnh báo: Đàn ông không nên có con trong khi dùng thuốc và trong vòng 6 tháng sau điều trị với griseofulvin.

Griseofulvin có thể làm sút kém tính linh hoạt của người lái xe và sử dụng máy móc.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật, thuốc gây độc cho thai, sảy thai và sinh quái thai, vì vậy không dùng griseofulvin cho người mang thai hoặc phụ nữ không nên có thai trong vòng 1 tháng sau khi ngừng điều trị.

Thời kỳ cho con bú

Không dùng griseofulvin trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn thường ở mức nhẹ và thoáng qua.

Thần kinh: Nhức đầu, mệt mỏi, ngủ gà, chóng mặt, mệt mỏi, lú lẫn, trầm cảm, hoặc kích thích, rối loạn giấc ngủ, rối loạn thần kinh ngoại vi; rối loạn thị giác, viêm dây thần kinh ngoại vi.

Tiêu hóa: Biếng ăn, buồn nôn, ỉa chảy, nôn, đau bụng, co cứng cơ. Viêm miệng, khô miệng, viêm lưỡi, rối loạn vị giác.

Da: Nổi mày đay, phát ban do mẫn cảm với ánh sáng, ban đỏ đa dạng, ban dạng mụn nước hoặc dạng sởi.

Gan: Độc hại gan, vàng da (thường gặp hơn khi dùng thuốc kéo dài hoặc liều cao).

Máu: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt.

Khác: Giảm nghe, suy thận, rối loạn hệ thần kinh ngoại vi, rối loạn kinh nguyệt. Griseofulvin có thể làm bệnh lupus ban đỏ nặng thêm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng chung và độc

Nhức đầu, rối loạn hệ tuần hoàn trung ương và rối loạn tiêu hóa, có thể khá nặng phải ngừng thuốc.

Phơi nắng (ngay cả trong một thời gian ngắn) có thể gây phát ban, ngứa, làm đỏ hoặc biến màu da hoặc bỏng nắng nặng. Người bệnh cần phải tránh ánh sáng mặt trời chiếu trực tiếp, mặc quần áo bảo vệ, kể cả đội mũ và đeo kính râm, bôi kem chống nắng.

Phản ứng mẫn cảm

Các phản ứng này phần lớn dưới dạng ban ở da, nhưng ít khi nặng và ít gặp. Phải chú ý bất cứ biến chứng nào đe dọa tính mạng như phản ứng quá mẫn cảm (phù mạch, bệnh huyết thanh, phản vệ) hoặc phản ứng độc nặng ở gan. Người bệnh có phản ứng quá mẫn nặng hoặc tổn thương nặng ở gan, thận, tạo máu phải nhập viện và nếu cần, phải theo dõi ở một cơ sở chăm sóc tích cực kèm giám sát cẩn thận hô hấp và tim mạch.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Liều griseofulvin hàng ngày có thể uống 1 lần hoặc chia 2 - 4 lần. Thuốc nên uống cùng hoặc sau bữa ăn.

Thời gian điều trị tùy thuộc độ dày của lớp sừng (keratin), vị trí nhiễm bệnh và đáp ứng của từng người bệnh. Nói chung cần điều trị liên tục ít nhất từ 2 đến 8 tuần với nhiễm nấm da và tóc, tới 6 tháng đối với nhiễm nấm móng tay và 12 tháng hoặc hơn với nhiễm nấm móng chân.

Griseofuvin cũng đã từng được dùng dưới dạng thuốc xịt tại chỗ (thuốc xịt 1%) trong bệnh nấm da chân.

Liều lượng:

Người lớn:

Griseofulvin vi hạt: 500 - 1 000 mg/ngày, uống một lần hoặc chia làm nhiều lần.

Griseofulvin siêu vi hạt (liều được giảm khoảng ¼): 330 mg hoặc 375 mg/ngày phụ thuộc vào dạng bào chế, uống một lần hoặc chia làm nhiều lần. Liều tới 750 mg/ngày được dùng cho nhiễm nấm khó chữa trị hơn, để điều trị triệt để như nhiễm nấm móng hoặc nấm da chân.

Trẻ em:

Trẻ em lớn hơn 2 tuổi:

Griseofulvin vi hạt: Thường dùng 10 - 20 mg/kg/ngày, uống một lần hoặc chia 2 lần với nấm da đầu. Liều cao hơn (20 - 25 mg/kg/ngày, trong 8 - 12 tuần) đã được một số nhà lâm sàng khuyến cáo ở một số nước (Chưa được chấp nhận).
Griseofulvin siêu vi hạt: Liều thường dùng 7,3 mg/kg/ngày (khoảng 5 -15 mg/kg/ngày), uống một lần hoặc chia 2 lần (liều tối đa: 750 mg).
Theo Dược thư Anh (BNFC 2011 - 2012) có khuyến cáo:
Các nhiễm nấm trên da khi điều trị tại chỗ không khỏi: Trẻ em từ 1 tháng tuổi - 12 tuổi dùng 10 mg/kg/ngày, uống 1 lần hoặc chia làm nhiều lần (tối đa 500 mg). Trường hợp bệnh nặng có thể tăng liều gấp đôi và giảm liều khi có đáp ứng. Trẻ 12 - 18 tuổi: 500 mg một ngày, uống 1 lần hoặc chia làm nhiều lần, trường hợp bệnh nặng có thể tăng liều gấp đôi và giảm liều khi có đáp ứng.
Nhiễm nấm móng do *Trichophyton tonsurans*: Trẻ từ 1 tháng - 12 tuổi cho uống 15 - 20 mg/kg/ngày (tối đa 1 g), uống một lần hoặc chia làm nhiều lần; trẻ từ 12 - 18 tuổi uống 1 g/ngày, uống một lần hoặc chia làm nhiều lần.

Tương tác thuốc
Rượu: Griseofulvin làm tăng tác dụng của rượu (alcohol), uống đồng thời với thuốc có thể làm cho tim đập nhanh, đỏ bừng và vã mồ hôi.
Phenobarbital có thể làm giảm nồng độ griseofulvin trong máu do làm giảm hấp thu griseofulvin và gây cảm ứng enzym cytochrom P_{450} ở microsom gan, do đó tốt nhất là không dùng đồng thời 2 thuốc này. Nếu trường hợp phải dùng đồng thời, thì nên chia liều griseofulvin thành 3 lần/ngày. Nên kiểm tra nồng độ griseofulvin trong máu và nếu cần phải tăng liều.
Nồng độ trong máu của griseofulvin bị giảm bởi các thuốc chuyển hóa enzym.
Griseofulvin làm tăng tốc độ chuyển hóa và giảm tác dụng của một vài thuốc chống đông nhóm coumarin và thuốc tránh thai uống:
Tác dụng của warfarin bị giảm; có thể cần điều chỉnh liều thuốc chống đông khi điều trị đồng thời và sau khi ngừng griseofulvin.
Thuốc tránh thai dạng uống: Dùng đồng thời với griseofulvin có thể làm tăng chuyển hóa estrogen trong các thuốc này dẫn đến mất kinh, tăng chảy máu giữa vòng kinh và giảm hiệu quả thuốc tránh thai.
Các thuốc khác: Dùng đồng thời griseofulvin và theophylin làm tăng thanh thải theophylin và rút ngắn nửa đời theophylin. Tuy nhiên, tăng độ thanh thải này không rõ ràng ở tất cả người bệnh dùng thuốc đồng thời.
Bắt đầu điều trị griseofulvin ở người đang dùng aspirin sẽ gây giảm nồng độ salicylat trong huyết tương.
Griseofulvin và cyclosporin dùng đồng thời có thể làm giảm nồng độ cyclosporin trong máu.
Griseofulvin có thể ngăn cản đáp ứng của bromocriptin.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 20 °C.
Cần đựng hỗn dịch uống griseofulvin trong các chai lọ màu, tránh ánh sáng, nút kín và tránh để đông lạnh.
Phải đựng dạng viên nén và nang trong các chai, lọ nút chặt.

Quá liều và xử trí
Không có thuốc giải độc đặc hiệu.
Rửa dạ dày kèm bảo vệ đường hô hấp có thể có ích. Không có bằng chứng ủng hộ dùng than hoạt, thuốc tẩy hoặc loại trừ thuốc bằng phương pháp ngoài cơ thể.
Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

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

Tên thương mại
Gifuldin 250; Glovin; Nesfulvin-500.

GUAIFENESIN

Tên chung quốc tế: Guaifenesin.

Mã ATC: R05CA03.

Loại thuốc: Thuốc long đờm.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nang 200 mg; viên nang giải phóng kéo dài 300 mg.
Viên nén 100 mg, 200 mg; viên nén giải phóng kéo dài 1 200 mg.
Dung dịch uống 100 mg/5 ml, 200 mg/5ml.
Chế phẩm dạng thuốc phối hợp với dyphylin, theophylin, pseudoephedrin, codein, dextromethorphan.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Guaifenesin có tác dụng long đờm do kích thích tăng tiết dịch ở đường hô hấp, làm tăng thể tích và giảm độ nhớt của dịch tiết ở khí quản và phế quản. Nhờ vậy, thuốc làm tăng hiệu quả của phản xạ ho và làm dễ tống đờm ra ngoài hơn. Cơ chế này khác với cơ chế của các thuốc chống ho, thuốc không làm mất ho. Thuốc được chỉ định để điều trị triệu chứng ho có đờm quánh đặc khó khạc do cảm lạnh, viêm nhẹ đường hô hấp trên. Thuốc thường được kết hợp với các thuốc giãn phế quản, thuốc chống sung huyết mũi, kháng histamin hoặc thuốc chống ho opiat.
Dược động học
Sau khi uống, thuốc hấp thu tốt từ đường tiêu hoá. Trong máu, 60% lượng thuốc bị thủy phân trong vòng 7 giờ. Chất chuyển hoá không còn hoạt tính được thải trừ qua thận. Sau khi uống 400 mg guaifenesin, không phát hiện thấy thuốc ở dạng nguyên vẹn trong nước tiểu. Nửa đời thải trừ của guaifenesin khoảng 1 giờ.

Chỉ định
Làm long đờm khi ho có đờm đặc, ứ đọng đờm, gây cản trở đường hô hấp.

Chống chỉ định
Quá mẫn với guaifenesin.
Trẻ em dưới 4 tuổi.

Thận trọng
Không sử dụng guaifenesin trong các trường hợp ho kéo dài hay mạn tính như ở bệnh nhân hút thuốc, bị hen, viêm phế quản mạn tính, khí thũng phổi hoặc ho có quá nhiều đờm.
Bệnh nhân cần được bù nước đầy đủ trong khi sử dụng thuốc. Không tự ý sử dụng thuốc quá 7 ngày mà không tham khảo ý kiến bác sĩ.
Guaifenesin được coi là không an toàn khi sử dụng cho bệnh nhân bị rối loạn chuyển hoá porphyrin do thuốc gây rối loạn chuyển hoá porphyrin trên động vật thí nghiệm.
Sử dụng ở trẻ em: Guaifenesin đã từng được dùng cho trẻ em. Tuy nhiên đã có nhiều báo cáo về ngộ độc và quá liều, có thể gây tử vong do dùng các chế phẩm thuốc ho và chữa cảm lạnh không kê đơn có chứa các chất long đờm (bao gồm cả guaifenesin) cho trẻ nhỏ. Vì vậy khuyến cáo không tự ý sử dụng guaifenesin cho trẻ dưới 4 tuổi trừ khi có chỉ định của bác sĩ.
Một số kết hợp không hợp lý như kết hợp guaifenesin với thuốc

ho, vì phản xạ ho giúp tống đờm ra ngoài, nhất là ở người cao tuổi.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu có kiểm soát đủ lớn trên phụ nữ mang thai. Do chưa thể loại trừ hoàn toàn nguy cơ của thuốc đối với thai, cần thận trọng và chỉ nên sử dụng guaifenesin cho phụ nữ có thai khi xét thấy lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng guaifenesin ở phụ nữ cho con bú. Cần thận trọng khi dùng guaifenesin cho đối tượng bệnh nhân này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng hiếm hoặc ít gặp: Chóng mặt, đau đầu, tiêu chảy, nôn hoặc buồn nôn, đau bụng, ban da, mày đay.

Sỏi thận đã được báo cáo ở những bệnh nhân lạm dụng chế phẩm có chứa guaifenesin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ, tự hết. Nếu nôn nhiều hoặc đau bụng nhiều nên ngừng thuốc. Tránh dùng thuốc kéo dài. Rất thận trọng khi dùng thuốc cho trẻ em dưới 12 tuổi, nhất là dưới 2 tuổi. Cần uống nhiều nước để giúp làm lỏng đờm quánh.

Liều lượng và cách dùng

Viên thuốc tác dụng kéo dài: Phải nuốt nguyên viên, không được bẻ, nhai hoặc nghiền. Uống thuốc với một cốc nước đầy.

Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên: 200 - 400 mg mỗi 4 giờ. Nếu dùng chế phẩm tác dụng kéo dài: 600 mg hoặc 1,2 g mỗi 12 giờ. Liều tối đa: 2,4 g mỗi ngày.

Trẻ em 6 đến dưới 12 tuổi: 100 - 200 mg mỗi 4 giờ. Nếu dùng chế phẩm tác dụng kéo dài: 600 mg mỗi 12 giờ. Liều tối đa: 1,2 g mỗi ngày.

Trẻ em 4 đến dưới 6 tuổi: 50 - 100 mg mỗi 4 giờ. Nếu dùng chế phẩm tác dụng kéo dài: 300 mg mỗi 12 giờ. Liều tối đa: 600 mg mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc - thuốc: Không sử dụng chế phẩm phối hợp guaifenesin với dextromethorphan cho bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế MAO.

Cần thận trọng khi sử dụng chế phẩm phối hợp của guaifenesin và phenylpropanolamin cho bệnh nhân tăng huyết áp, có bệnh tim, đái tháo đường hay bệnh mạch ngoại vi, phì đại tuyến tiền liệt và glôcôm.

Tương tác thuốc - xét nghiệm: Sử dụng guaifenesin có thể cho kết quả dương tính giả ở xét nghiệm đo acid vanilylmandelic trong nước tiểu. Cần ngừng dùng guaifenesin 48 giờ trước khi lấy mẫu nước tiểu để làm xét nghiệm này.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trong bao bì kín, trừ khi có hướng dẫn khác của nhà sản xuất.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng cấp tính: Nếu dùng guaifenesin với liều cao hơn liều điều trị thông thường có thể gây buồn nôn, nôn.

Xử trí: Rửa dạ dày nếu phát hiện sớm, chữa triệu chứng.

Mạn tính: Lạm dụng chế phẩm có chứa guaifenesin có thể gây sỏi thận.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Babyflu Expectorant; Pediaflu.

GUANETHIDIN

Tên chung quốc tế: Guanethidine.

Mã ATC: C02CC02; S01EX01.

Loại thuốc: Thuốc hạ huyết áp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 10 mg, 25 mg (dạng guanethidin monosulfat).

Ống tiêm: 10 mg/ml (dạng guanethidin monosulfat).

Dung dịch nhỏ mắt: 5% (10 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Guanethidin là thuốc ức chế thần kinh giao cảm ngoại vi sau hạch, do đó gây hạ huyết áp vì ức chế tái tạo, dự trữ và giải phóng noradrenalin ở cuối dây thần kinh sau hạch, nhưng không ảnh hưởng đến bài tiết cathecholamin ở tuyến thượng thận. Guanethidin không qua hàng rào máu não nên không có tác dụng trên hệ thần kinh trung ương. Guanethidin không có tác dụng trên hệ thần kinh phó giao cảm. Thời gian bắt đầu có tác dụng của guanethidin thường chậm, thông thường phải sau khi uống thuốc 2 - 3 ngày mới có tác dụng hạ huyết áp tối đa và tác dụng hạ huyết áp có thể kéo dài tới 10 ngày. Hiện nay, guanethidin ít được dùng vì dung nạp kém và vì có nhiều loại thuốc khác. Thuốc chỉ dùng cho những người bệnh không dung nạp hoặc không điều trị được bằng các thuốc khác. Guanethidin còn có tác dụng tăng nhu động dạ dày - ruột và gây tê nhẹ. Nhỏ tại chỗ vào mắt guanethidin gây co đồng tử, sa mi và giảm sản xuất dịch nội nhãn, làm giảm nhãn áp.

Dược động học

Sự hấp thu guanethidin thay đổi nhiều tùy từng người bệnh, thường từ 3 - 30% liều uống vào được vòng tuần hoàn chung. Sau khi hấp thu, thuốc phân bố rộng khắp các mô và vận chuyển nhanh tới nơi tác dụng tại tế bào thần kinh, sau đó thải trừ với nửa đời thải trừ là 5 ngày. Vì thuốc có nửa đời dài nên chỉ cần uống thuốc 1 lần/ngày, liều nhắc lại hàng ngày sẽ tích tụ trong ít nhất 2 tuần. Thuốc không liên kết với protein huyết thanh. Cơ thể chưa có đáp ứng hạ huyết áp tối đa trong vòng 1 - 3 tuần sau khi bắt đầu hoặc thay đổi liều. Khi ngừng thuốc, huyết áp giữ ở mức giảm trong 3 - 4 ngày sau đó, rồi dần trở về mức trước khi điều trị sau 1 - 3 tuần. Guanethidin được chuyển hóa thành các chất không hoạt tính, bài tiết qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa và khoảng 6,4% dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Tăng huyết áp vừa đến nặng và tăng huyết áp do viêm thận - bể thận, thoái hóa dạng tinh bột ở thận và hẹp động mạch thận. Thuốc có thể dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác. Thuốc dùng tại chỗ để điều trị glôcôm góc mở mạn tính và các bệnh mắt liên quan đến cường chức năng tuyến giáp như lồi mắt, liệt mắt, mi mắt chậm, co mi.

Chống chỉ định

Người bị u tế bào ưa crom (u tủy thượng thận) và người bệnh trước đây đã điều trị bằng các thuốc ức chế monoamin oxidase (IMAO).

Quá mẫn với guanethidin và các dẫn chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Suy tim sung huyết.

Suy thận (độ thanh thải creatinin 10 - 40 ml/phút).

Phụ nữ có thai (chỉ dùng cho phụ nữ có thai như là lựa chọn cuối cùng).

Thận trọng

Thận trọng với trường hợp suy thận vừa (độ thanh thải creatinin 41 - 60 ml/phút) hoặc bị xơ cứng mạch vành hay não, hoặc hạ huyết áp tư thế đứng.

Bệnh động mạch vành hoặc mới nhồi máu cơ tim, bệnh mạch máu não.

Người bệnh hen hoặc có tiền sử loét đường tiêu hóa.

Tập thể dục, vận động, sốt cao làm tăng tác dụng hạ huyết áp của guanethidin, do đó khi có sốt cần giảm liều lượng thuốc.

Thuốc có thể gây suy tuần hoàn hoặc ngừng tim khi tiến hành các phẫu thuật ở những người bệnh đang dùng guanethidin. Do vậy, để đề phòng các tai biến trên cần phải ngừng hoặc giảm liều dùng guanethidin 2 - 3 tuần trước khi thực hiện phẫu thuật.

Trong trường hợp người bệnh đang cần phải thực hiện các thủ thuật cấp cứu mà không thể dừng điều trị bằng guanethidin thì phải dùng oxy và liều atropin thích hợp trước khi gây mê.

Những người bệnh dùng guanethidin để nhỏ mắt, cần phải thường xuyên theo dõi dấu hiệu tổn thương kết mạc.

Thời kỳ mang thai

Thuốc có trọng lượng phân tử 296 Dalton, nên rất dễ dàng đi qua rau thai và vào tổ chức thai. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có nhiều bằng chứng khẳng định tác dụng phụ của thuốc trên bào thai và thai nhi. Hiện tại mới ghi nhận có bất thường ở 1 trẻ trong 13 bà mẹ dùng nhiều thuốc chống tăng huyết áp, trong đó có guanethidin trong 3 tháng đầu thai kỳ. Vì không có bằng chứng khẳng định chắc chắn tính an toàn của thuốc ở phụ nữ mang thai, nên thuốc chỉ là lựa chọn cuối cùng trong điều trị tăng huyết áp ở phụ nữ mang thai. Tuy nhiên, không nên dùng thuốc này cho phụ nữ có thai ở 3 tháng đầu và ít nhất 2 tuần trước khi sinh hoặc khi sinh, vì thuốc có thể gây tắc ruột, liệt ruột ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Các nhà sản xuất công bố guanethidin bài tiết một lượng rất nhỏ qua sữa. Tuy nhiên, vì thuốc có trọng lương phân tử thấp (296 Dalton) nên dự đoán có thể đi qua sữa, nhưng cho đến nay chưa có bằng chứng khẳng định ảnh hưởng của thuốc trên trẻ bú mẹ dùng guanethidin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp tư thế hoặc sau luyện tập (biểu hiện như yếu, mệt mỏi, chóng mặt, ngất); phù và tăng cân; thỉnh thoảng suy tim sung huyết.

Tiêu hóa: Tăng nhu động ruột và ỉa chảy nặng.

Niệu - sinh dục: Ức chế xuất tinh, đái đêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Mỏi mệt.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, khô miệng.

Da: Viêm da.

Niệu - sinh dục: Tăng urê huyết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Nhịp chậm hoặc blốc nút nhĩ thất hoàn toàn.

Thần kinh: Trầm cảm.

Thần kinh - cơ: Đau cơ, rung cơ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi dùng guanethidin nếu các phản ứng phụ xảy ra cần phải ngừng thuốc ngay và dùng các thuốc điều trị triệu chứng. Ví dụ khi xuất hiện tiêu chảy cho người bệnh dùng codein phosphat hoặc các thuốc kháng muscarin.

Liều lượng và cách dùng

Liều uống: Uống 1 lần trong ngày.

Người bệnh ngoại trú: Liều bắt đầu 10 mg/ngày, sau đó tùy theo đáp ứng của người bệnh có thể tăng liều 10 - 12,5 mg/ngày; mỗi lần tăng liều cách nhau khoảng từ 5 - 7 ngày, hoặc dùng liều trung bình 25 - 50 mg/ngày.

Người bệnh nằm viện: Liều ban đầu 25 - 50 mg, sau tăng thêm 25 - 50 mg mỗi ngày hoặc cách ngày. Liều có thể tăng đến 400 mg/ngày, nếu cần.

Trẻ em: Liều bắt đầu 0,2 mg/kg/ngày một lần, sau tăng thêm mỗi lần một lượng bằng liều ban đầu, cách nhau khoảng 1 - 2 tuần, tăng đến tối đa 3 mg/kg/ngày, nếu cần.

Người cao tuổi: 5 mg một lần/ngày.

Người bệnh có mức lọc cầu thận 40 - 65 ml/1,73 m^2 cần phải giảm liều guanethidin.

Tiêm bắp:

Để điều trị cơn tăng huyết áp (kể cả nhiễm độc thai nghén): Tiêm bắp một lần 10 - 20 mg, thuốc thường gây hạ huyết áp trong vòng 30 phút, đạt tác dụng tối đa sau 1 - 2 giờ và duy trì tác dụng trong 4 - 6 giờ. Nếu cần có thể tiêm thêm một liều 10 - 20 mg nữa, cách sau liều trước 3 giờ.

Chú ý: Cần dùng thuốc theo đúng hướng dẫn. Nếu quên dùng thuốc, chỉ dùng liều tiếp, không uống bù (gấp đôi liều). Tránh đứng lâu hoặc đứng lên đột ngột, đặc biệt buổi sáng. Tránh dùng rượu để giảm nguy cơ tụt huyết áp đột ngột. Tránh dùng những thuốc không cần đơn có chứa ephedrin, phenylpropanolamin hoặc pseudoephedrin.

Đối với người bệnh suy thận có độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút, cần dùng thuốc cách nhau 24 - 36 giờ.

Dùng trong nhãn khoa: Để điều trị glôcôm góc mở mạn tính hoặc mắt lồi liên quan đến bệnh cường giáp trạng, nhỏ 1 hoặc 2 giọt dung dịch tra mắt 5% vào mỗi mắt, ngày nhỏ 2 hoặc 4 lần.

Tương tác thuốc

Dùng guanethidin cho người bệnh trước đó có điều trị bằng các thuốc ức chế monoamin oxydase có thể làm giải phóng một lượng lớn catecholamin gây cơn tăng huyết áp nguy hiểm. Do vậy, chống chỉ định dùng đồng thời hoặc phải ngừng thuốc ức chế monoamin oxydase ít nhất 14 ngày trước khi bắt đầu điều trị bằng guanethidin.

Dùng đồng thời guanethidin với các thuốc chống loạn nhịp và digitalis có thể gây chậm nhịp tim.

Tác dụng hạ huyết áp của guanethidin có thể tăng lên bởi các thuốc hạ huyết áp khác như reserpin, methyldopa, các thuốc giãn mạch (đặc biệt minoxidil), các thuốc chẹn kênh calci, các thuốc chẹn beta hoặc các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin, thuốc lợi niệu và rượu.

Tác dụng hạ huyết áp của thuốc bị giảm bởi clorpromazin, dẫn chất phenothiazin, các thuốc chống trầm cảm ba vòng, các thuốc ngừa thai đường uống, ephedrin, methylphenilat.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong đồ dựng kín, tránh ẩm, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ từ 15 - 30 ^oC.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hạ huyết áp tư thế có thể gây ngất, nhịp tim chậm xoang, mệt mỏi, chóng mặt, nhìn mờ, yếu cơ, buồn nôn, nôn, ỉa chảy nặng và thiểu niệu.

Điều trị: Đầu tiên gây nôn hoặc rửa dạ dày và dùng than hoạt để giảm hấp thu.

Có thể khắc phục hạ huyết áp tư thế bằng cách để người bệnh nằm, truyền dịch và chất điện giải, nếu cần, thận trọng cho dùng thuốc tăng huyết áp. Có thể điều trị nhịp tim chậm bằng atropin, điều trị tiêu chảy bằng thuốc chống cholinergic.

HALOPERIDOL

Tên chung quốc tế: Haloperidol.

Mã ATC: N05AD01.

Loại thuốc: Thuốc an thần kinh thuộc nhóm butyrophenon.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 0,5 mg; 1 mg; 1,5 mg; 2 mg; 5 mg; 10 mg và 20 mg.

Thuốc tiêm: 5 mg haloperidol lactat/ml; 50 mg và 100 mg haloperidol decanoat/ml (tính theo base). Đây là dạng thuốc tác dụng kéo dài.

Dung dịch uống 0,05% (40 giọt = 1 mg), 0,2% (10 giọt = 1 mg).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Haloperidol là thuốc an thần kinh cổ điển (thế hệ 1) dẫn xuất từ butyrophenon. Tác dụng dược lý chính của haloperidol tương tự như của clorpromazin. Cơ chế chính xác tác dụng an thần kinh của haloperidol chưa rõ ràng. Thuốc ức chế TKTW ở vùng dưới vỏ não của cấu tạo lưới của não, não giữa và thân não, cơ chế tác dụng được biết đến nhiều là haloperidol phong tỏa cạnh tranh với thụ thể dopamin 2 (D2) sau synap trên hệ TKTW và đối kháng tác dụng với acid glutamic trong hệ thống ngoại tháp. Haloperidol có tác dụng chống nôn rất mạnh, cơ chế chống nôn của thuốc cũng chưa rõ ràng, có thể haloperidol có tác dụng chống nôn thông qua việc ức chế thụ thể dopamin 2 (D2) ở vùng khởi động hóa thụ thể nơi truyền tín hiệu đến trung tâm nôn ở não. Giống như các thuốc đối kháng thụ thể dopamin khác (clorpromazin), haloperidol có tác dụng lên hệ ngoại tháp và có phạm vi điều trị hẹp giữa liều điều trị các loạn thần và liều tác dụng lên hệ ngoại tháp. Haloperidol ít gây ngủ, hạ huyết áp hay giảm thân nhiệt hơn clorpromazin. Điều trị thuốc trong thời gian dài không thấy gây chứng béo phì, chứng này là vấn đề nổi bật trong khi điều trị với nhóm phenothiazin (như clorpromazin). Người bệnh không bị an thần, do đó làm tăng khả năng thực hiện liệu pháp tâm lý.

Dược động học:

Hấp thu: Sau khi uống, haloperidol được hấp thu từ 60 - 70% ở đường tiêu hóa. Thuốc qua tuần hoàn ruột - gan, nồng độ đỉnh của haloperidol trong huyết thanh đạt được sau khoảng 2 đến 6 giờ. Nồng độ haloperidol vẫn có thể phát hiện trong huyết tương người bệnh trong vài tuần sau khi uống 1 liều thuốc. Sau khi tiêm bắp haloperidol decanoat, nồng độ thuốc trong huyết tương thường rõ trong vòng 1 ngày và nồng độ đỉnh thường đạt được trong 6 - 7 ngày. Nồng độ haloperidol ổn định trong huyết tương thường đạt được khoảng 3 tháng sau khi tiêm bắp 1 lần mỗi tháng. Trong phạm vi liều thường dùng dưới dạng tiêm bắp, nồng độ haloperidol decanoat huyết tương tỷ lệ và tuyến tính với liều.

Phân bố: Haloperidol được phân bố rộng khắp cơ thể, qua được hàng rào máu - não, sữa mẹ và liên kết cao với protein huyết tương, xấp xỉ 92%.

Chuyển hóa: Haloperidol chuyển hóa chủ yếu ở gan: 50 - 60% glucuronid hóa thành chất không có tác dụng; 23% khử hóa thành chất không có tác dụng qua isoenzym CYP3A4 và 20 - 30% khử alkyl oxy - hóa qua isoenzym CYP3A4 thành dẫn chất pyridinum độc; vì vậy có sự tương tác thuốc khi haloperidol được điều trị đồng thời với những thuốc gây cảm ứng hoặc ức chế những enzym oxy - hóa thuốc ở gan.

Thải trừ: Nửa đời của haloperidol sau khi uống một liều là 18 giờ. Dạng thuốc haloperidol decanoat là 21 ngày. Một liều uống haloperidol bài tiết vào phân khoảng 15% và vào nước tiểu khoảng 30%. Chỉ có 1% thuốc được bài tiết qua thận ở dạng không bị chuyển hóa.

Chỉ định

Bệnh tâm thần phân liệt.

Hội chứng Tourette ở trẻ em và người lớn.

Hành vi, ứng xử bất thường ở trẻ em.

Điều trị loạn thần không do tâm thần phân liệt: An thần gây ngủ cấp cứu ở người mê sảng kích động; điều trị phụ thuộc vào nghiện rượu; buồn nôn và nôn sau phẫu thuật; loạn thần/kích động trong sa sút trí tuệ do bệnh Alzheimer.

Chống chỉ định

Người bệnh dùng quá liều barbiturat, opiat hoặc rượu; bệnh Parkinson, bệnh trầm cảm nặng, hôn mê do bất kỳ nguyên nhân nào và loạn chuyển hóa porphyrin.

Tránh dùng hoặc sử dụng thuốc rất thận trọng trong các trường hợp sau:

Rối loạn vận động ngoại tháp, chứng liệt cứng, bệnh gan, bệnh thận, bệnh máu và động kinh, cường giáp, điều trị đồng thời với thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương, adrenalin và các thuốc có tác dụng giống giao cảm khác, người bệnh mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Trẻ em và thiếu niên (rất dễ gặp các tác dụng ngoại tháp).

Người suy tủy.

Người có u tế bào ưa crôm.

Người suy gan, thận, bệnh tim mạch, bệnh mạch máu não, bệnh về chức năng hô hấp, người có bệnh glôcôm góc đóng, đái tháo đường, bệnh nhược cơ, phì đại tuyến tiền liệt, người bị nhiễm độc tuyến giáp và người cao tuổi (dễ bị phản ứng phụ ngoại tháp hoặc/và hạ huyết áp thế đứng), đặc biệt đối với người cao tuổi bị sa sút trí tuệ vì làm tăng nguy cơ tử vong.

Khi cần phải phối hợp với 1 thuốc chống Parkinson để xử lý các triệu chứng ngoại tháp do haloperidol, có thể cần phải tiếp tục dùng thuốc chống Parkinson trong 1 thời gian sau khi ngừng haloperidol để tránh xuất hiện lại các triệu chứng.

Dùng haloperidol điều trị hưng cảm ở người bệnh bị bệnh lưỡng cực, cần thận trọng vì có thể thay đổi tính khí nhanh chóng thành trầm cảm.

Phải theo dõi số lượng bạch cầu vì thuốc có nguy cơ làm giảm bạch cầu.

Haloperidol có thể ảnh hưởng đến khả năng thực hiện những hoạt động đòi hỏi sự tỉnh táo và khả năng phối hợp động tác, thí dụ vận hành máy, lái xe.

Gần đây, theo cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) khuyến cáo các nhà lâm sàng cần thận trọng khi kê đơn haloperidol cho các bệnh nhân mất trí nhớ có liên quan đến các trạng thái tâm thần hoặc nếu đang sử dụng thì không nên ngừng thuốc đột ngột vì có thể làm tăng nguy cơ tử vong cho bệnh nhân.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ trên người. Tuy nhiên đã có một số báo cáo dị dạng ở các chi thai nhi khi bà mẹ dùng haloperidol cùng với một số thuốc khác (nghi có khả năng gây quái thai trong 3 tháng đầu). Triệu chứng nhiễm độc có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh tiếp xúc với liều cao thuốc chống loạn thần cho vào cuối thai kỳ: trẻ sơ sinh có nguy cơ xuất hiện triệu chứng ngoại tháp và/hoặc triệu chứng cai thuốc sau khi sinh, gồm có: vật vã, tăng trương lực, giảm trương lực, triệu chứng giống loạn động muộn, run, buồn ngủ và khó bú. Phải theo dõi bất cứ trẻ sơ sinh nào có triệu chứng ngoại tháp hoặc triệu chứng cai thuốc vì các triệu chứng này có thể tự hết hoặc phải được tăng cường điều trị.

Thuốc chỉ nên dùng trong đầu và cuối thai kỳ khi lợi ích tiềm năng được chứng minh có lợi hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Haloperidol bài tiết vào sữa mẹ. Trong thời gian điều trị bằng haloperidol, không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hội chứng ngoại tháp xảy ra ở 40 - 70% số người bệnh được điều trị. Haloperidol có thể làm tăng nồng độ prolactin trong huyết tương tùy thuộc vào liều dùng.

Thường gặp, ADR >1/100

Đau đầu, chóng mặt, trầm cảm và an thần. Triệu chứng ngoại tháp với rối loạn trương lực cấp, hội chứng Parkinson, đứng ngồi không yên. Loạn động muộn xảy ra khi điều trị thời gian dài.

Ít gặp, 1/100 >ADR >1/1 000

Tăng tiết nước bọt và mồ hôi, ăn mất ngon, mất ngủ và thay đổi thể trọng. Tim đập nhanh và hạ huyết áp, tiết nhiều sữa, to vú nam giới, ít kinh hoặc mất kinh, nôn, táo bón, khó tiêu, khô miệng. Triệu chứng ngoại tháp với kiểu kích thích vận động, suy nhược, yếu cơ. Cơn động kinh lớn, kích động tâm thần, lú lẫn, bí đái và nhìn mờ.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Phản ứng quá mẫn, ví dụ phản ứng da, mày đay, choáng phản vệ. Hội chứng thuốc an thần kinh ác tính. Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt và giảm tiểu cầu. Loạn nhịp thất, hạ glucose huyết, viêm gan và tắc mật trong gan.

Nói chung, những phản ứng ngoại tháp được kiểm soát bằng cách giảm liều hoặc điều trị bằng thuốc chống Parkinson. Tăng nhãn áp có thể xảy ra khi haloperidol được điều trị đồng thời với thuốc kháng cholin, bao gồm thuốc chống Parkinson.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những rối loạn ngoại tháp là vấn đề chủ yếu trong xử trí lâm sàng đối với những người bệnh dùng thuốc an thần. Phản ứng này có thể xảy ra đối với bất kỳ thuốc an thần nào, nhưng đặc biệt nổi bật đối với thuốc thuộc nhóm butyrophenon trong đó có haloperidol. Để xử trí phản ứng này, cần giảm liều haloperidol và/hoặc sử dụng thuốc chẹn thần kinh đối giao cảm, levodopa hoặc bromocriptin, hoặc thay thế haloperidol bằng thuốc an thần khác ít gây rối loạn ngoại tháp hơn haloperidol, như thioridazin.

Triệu chứng ngoại tháp phụ thuộc vào liều dùng, rất hiếm khi xảy ra khi dùng liều dưới 3 mg/ngày. Triệu chứng ngoại tháp kiểu kích thích vận động có thể xảy ra sau khi dùng haloperidol liều đơn hoặc liều nhắc lại. Suy nhược có thể xảy ra, đặc biệt sau khi dùng liều đầu tiên cao. Loạn nhịp thất rất hiếm và chỉ xảy ra khi dùng liều cao và ở những người bệnh có Q T kéo dài. Trong những trường hợp này, nguyên nhân liên quan đến haloperidol chưa rõ, nhưng phải được xem xét trước khi điều trị với haloperidol liều cao. Đã có thông báo về một số trường hợp rối loạn bài tiết hormon chống lợi niệu. Động kinh cơn lớn đã được thông báo ở những người động kinh đã được kiểm soát tốt trước đó. Người được điều trị bằng thuốc an thần có thể không cho thấy những triệu chứng và dấu hiệu báo động ở mức độ giống như những người không được điều trị; bởi vậy cần quan tâm chung tới những người đang khỏe mạnh. Thầy thuốc phải quan sát và nhận biết nguy cơ của hội chứng an thần kinh ác tính. Đó là một phản ứng không mong muốn rất nguy hiểm, một phản ứng đặc ứng, có thể xảy ra do điều trị bằng thuốc an thần. Đặc điểm lâm sàng thường gồm: sốt cao, triệu chứng ngoại tháp nặng (bao gồm tăng trương lực cơ), rối loạn chức năng giao cảm và rối loạn ý thức mê sảng. Tổn thương cơ - xương có thể xảy ra (tiêu cơ vân). Yếu tố có thể dẫn đến xuất hiện hội chứng thuốc an thần kinh ác tính bao gồm: mất nước, bệnh não thực thể tồn tại từ trước, và người bị bệnh AIDS. Trẻ em và nam thiếu niên đặc biệt nhạy cảm với phản ứng này. Triệu chứng phát triển nhanh chóng từ 24 - 72 giờ và có thể xảy ra từ vài ngày tới vài tháng sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc an thần hoặc tăng liều. Tuy nhiên, triệu chứng này dường như không liên quan chặt chẽ tới liều hoặc thời gian điều trị. Triệu chứng có thể kéo dài tới 14 ngày sau khi ngừng uống thuốc hoặc 4 tuần sau khi ngừng dùng thuốc tác dụng kéo dài. Khi chẩn đoán có hội chứng an thần kinh ác tính, phải ngừng thuốc an thần ngay, chỉ định điều trị triệu chứng và hỗ trợ (truyền tĩnh mạch huyết thanh mặn và ngọt, cho thuốc hạ nhiệt và kháng sinh, cần dùng benzodiazepin. Điều trị bằng thuốc đặc hiệu chưa được xác định rõ và dựa chủ yếu vào những báo cáo từng trường hợp lẻ tẻ. Trong những trường hợp này có thể sử dụng dantrolen hoặc bromocriptin.

Loạn nhịp tim và rối loạn tạo máu có thể xảy ra. Trong những trường hợp này, nên ngừng thuốc an thần ngay, chỉ định điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Haloperidol có thể uống, tiêm bắp. Haloperidol decanoat là thuốc an thần tác dụng kéo dài, dùng tiêm bắp. Haloperidol lactat có thể tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Không khuyến cáo tiêm bắp haloperidol lactat hoặc decanoat cho trẻ em.

Nên uống haloperidol cùng thức ăn hoặc 1 cốc nước (240 ml) hoặc sữa nếu cần. Dung dịch uống không được pha vào cà phê hoặc nước chè, vì sẽ làm haloperidol kết tủa.

Liều lượng: Liều lượng tùy theo từng người bệnh, bắt đầu từ liều thấp trong phạm vi liều thường dùng. Sau khi có đáp ứng tốt (thường trong vòng 3 tuần), liều duy trì thích hợp phải được xác định bằng giảm dần đến liều thấp nhất có hiệu quả.

Bệnh loạn thần và các rối loạn hành vi kết hợp.

Người lớn: Ban đầu 0,5 - 5 mg, 2 - 3 lần/24 giờ. Liều được điều chỉnh dần khi cần và người bệnh chịu được thuốc. Trong loạn thần nặng hoặc kháng thuốc, liều có thể tới 60 mg/ngày, thậm chí 100 mg/ngày. Liều giới hạn thông thường cho người lớn: 100 mg. Liều phải giảm dần tùy theo đáp ứng.

Trẻ em:

Dưới 3 tuổi: Liều chưa được xác định.

3 - 12 tuổi (cân nặng 15 - 40 kg): Liều ban đầu 25 - 50 microgam/kg (0,025 - 0,05 mg/kg) mỗi ngày, chia làm 2 lần. Có thể tăng rất thận trọng, nếu cần. Liều tối đa hàng ngày 10 mg (có thể tới 0,15 mg/kg), tuy nhiên liều hàng ngày trên 6 mg có thể không có hiệu quả hơn.

Người cao tuổi: 500 microgam (0,5 mg) cho tới 2 mg, chia làm 2 - 3 lần/ngày.

Hội chứng Tourette: Liều uống bắt đầu 0,5 - 1,5 mg/lần, 3 lần/ngày, tổng liều có thể tăng lên tới 30 mg/ngày, tuy nhiên cần phải điều chỉnh liều cẩn thận để đạt được kết quả mong muốn. Liều dùng 4 mg/ngày thường có hiệu quả tốt đối với đa số người bệnh.

Thuốc tiêm: Dùng trong loạn thần cấp: Tiêm bắp ban đầu 2 - 5 mg. Nếu cần 1 giờ sau tiêm lại, hoặc 4 - 8 giờ sau tiêm nhắc lại.

Để kiểm soát nhanh loạn thần cấp hoặc chứng sảng cấp, haloperidol lactat có thể tiêm tĩnh mạch, liều 0,5 - 50 mg với tốc độ 5 mg/phút, liều có thể nhắc lại 30 phút sau nếu cần.

Liều giới hạn thông thường tiêm bắp cho người lớn: 100 mg/ngày.

Liều tiêm thông thường cho trẻ em: Chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả.

Khi người bệnh đã ổn định với liều uống haloperidol và cần điều trị lâu dài, có thể tiêm bắp sâu haloperidol decanoat. Liều ban đầu, thông thường tương đương 10 đến 15 lần tổng liều uống hàng ngày, cho tới tối đa 100 mg. Các liều sau, thường cho cách nhau 4 tuần, có thể tới 300 mg, tùy theo nhu cầu của người bệnh, cả hai liều và khoảng cách dùng thuốc phải được điều chỉnh theo yêu cầu. Liều giới hạn kê đơn thông thường cho người lớn: 300 mg (base) mỗi tháng.

Điều trị buồn nôn và nôn do các nguyên nhân: Liều thông thường: 1 - 2 mg tiêm bắp, cách nhau khoảng 12 giờ.

Tương tác thuốc

Phần lớn các tương tác thuốc là hậu quả của tác dụng dược lý hiệp đồng và tương tác chuyển hóa. Vì cơ thể có sự dung nạp với nhiều tác dụng phụ, nên tương tác thuốc có lẽ quan trọng nhất trong giai đoạn sớm của điều trị kết hợp.

Phải thận trọng khi điều trị haloperidol đồng thời với các chất sau:

Thuốc ức chế TKTW: Haloperidol có thể có tác dụng cộng hợp, làm tăng tác dụng của các thuốc ức chế TKTW như opiat hoặc các thuốc giảm đau. Cần phải thận trọng khi phối hợp để tránh gây ngủ quá mức.

Rượu: Có thể xảy ra chứng đứng ngồi không yên và loạn trương lực sau khi dùng rượu ở những người bệnh đang uống thuốc an thần và vì rượu có thể hạ thấp ngưỡng kháng lại tác dụng phụ gây độc thần kinh.

Thuốc chống trầm cảm: Có thể có tác dụng dược lý hiệp đồng như tác dụng kháng muscarin hoặc hạ huyết áp, hoặc có tương tác dược động học, và sự ức chế lẫn nhau của những enzym gan liên quan đến chuyển hóa của cả thuốc an thần và thuốc chống trầm cảm ba vòng. Dùng đồng thời với haloperidol các thuốc chống trầm cảm có thể kéo dài và làm tăng tác dụng an thần, kháng acetylcholin của mỗi thuốc đó hoặc của haloperidol.

Lithi: Tuy đa số bệnh nhân thường gặp phối hợp lithi với một thuốc chống loạn thần (như haloperidol) không có tác dụng phụ, nhưng đôi khi xảy ra hội chứng bệnh não cấp khi nồng độ lithi cao trong huyết thanh. Phải theo dõi để phát hiện và ngừng điều trị ngay.

Carbamazepin, rifampicin: Các thuốc này gây cảm ứng enzym oxy hóa thuốc ở gan (cytochrom P_{450}) và dẫn đến giảm nhiều nồng độ haloperidol trong huyết tương.

Thuốc kháng acetylcholin: Tăng nhãn áp có thể xảy ra ở người dùng haloperidol với thuốc kháng acetylcholin bao gồm cả thuốc chống Parkinson.

Thuốc kéo dài khoảng QT: Dùng liều cao hơn liều khuyến cao, uống hoặc tiêm tĩnh mạch có thể gây kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh, đặc biệt khi dùng haloperidol phối hợp với các thuốc khác gây kéo dài khoảng QT.

Methyldopa: Có thể làm hạ huyết áp một cách đáng kể; dùng đồng thời với haloperidol có thể gây ADR về tâm trí như mất khả năng định hướng, chậm suy nghĩ.

Levodopa: Có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm triệu chứng rối loạn tâm thần và haloperidol có thể làm giảm tác dụng điều trị của levodopa.

Cocain: Người nghiện cocain có thể tăng nguy cơ phản ứng loạn trương lực cấp sau khi uống haloperidol.

Thuốc chống viêm không steroid: Có thể gây ngủ gà và lú lẫn nặng.

Độ ổn định và bảo quản

Kết hợp với chất ổn định benzyl alcol và vanilin có thể bảo vệ haloperidol chống lại sự phân hủy của ánh sáng.

Tương kỵ

Kết tủa sau khi pha loãng haloperidol (ở dạng lactat) trong dung dịch natri clorid 0,9% dùng để tiêm, khi nồng độ cuối cùng của haloperidol là 1,0 mg/ml hoặc cao hơn. Đã có báo cáo là haloperidol không pha loãng (5 mg/ml) dùng để tiêm tương kỵ với cả heparin natri (được pha loãng trong dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5%) và natri nitroprusiat (pha loãng trong dung dịch glucose 5%). Hỗn hợp đồng thể tích của sargramostim 10 microgam/ml và haloperidol (ở dạng lactat) 0,2 mg/ml tạo kết tủa sau 4 giờ.

Quá liều và xử trí

Nếu mới uống quá liều haloperidol, nên rửa dạ dày và uống than hoạt. Người bệnh phải được điều trị tích cực triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Apo - Haloperidol; Fudmypo; Halofar; Hazidol; Starhal.

HALOTHAN

Tên chung quốc tế: Halothane.

Mã ATC: N01AB01.

Loại thuốc: Thuốc mê đường hô hấp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 125 ml, 250 ml, halothan chứa 0,01% (kl/kl) thymol là chất bảo quản, một số sản phẩm có thể có 0,0005% (kl/kl) amoniac.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Halothan là chất lỏng không màu, bay hơi ở 49 - 51 ^{o}C, ít tan trong nước, mùi dễ ngửi, không gây kích ứng niêm mạc, không cháy và không nổ khi trộn với oxygen ở nồng độ gây mê thông thường. Vì có chất ổn định là thymol không bay hơi, nên chất này đọng lại trong bình bốc hơi và sau một thời gian sẽ làm phần thuốc còn lại trở thành màu vàng. Lúc đó phải loại bỏ thuốc đi và phải làm vệ sinh kỹ bình bốc hơi.

Halothan có thể hòa lẫn với ethanol tuyệt đối, cloroform, ether, tricloroethylen và các dung môi béo khác. Halothan không bị vôi soda phân hủy và có thể gây mê hệ thống hở, nửa hở, nửa kín hoặc kín.

Halothan là một thuốc mê đường hô hấp, tác dụng nhanh, có thể dùng cho người bệnh thuộc mọi lứa tuổi trong cả hai phương pháp phẫu thuật thời gian ngắn và thời gian dài. Thì khởi gây mê và hồi tỉnh xảy ra nhanh, mức độ mê dễ kiểm soát. Halothan ức chế dần dần hô hấp, có thể làm thở nhanh, kèm theo giảm thể tích lưu thông và thông khí phế nang. Halothan không gây kích ứng niêm mạc đường hô hấp và không làm tăng tiết nước bọt hoặc dịch phế quản. Phản xạ hầu và thanh quản giảm nhanh chóng. Halothan làm giãn phế quản. Nếu mê sâu, halothan có thể gây thiếu oxygen mô, toan máu hoặc ngừng thở. Khi gây mê bằng halothan có thể xảy ra loạn nhịp tim, bao gồm nhĩ thất phân ly, ngoại tâm thu thất và suy tim.

Halothan làm giảm dần huyết áp và thường làm mạch chậm và cũng làm giãn mạch ở da và cơ xương. Trong thì khởi mê, huyết áp thường tụt xuống vừa phải và có khuynh hướng tăng dần khi nồng độ thuốc giảm tới mức duy trì, nhưng thường vẫn ở mức thấp. Điều này có thể có lợi là làm vùng mổ sạch và ít chảy máu. Tuy nhiên, nếu cần có thể nâng huyết áp lên bằng methoxamin 5 mg (hoặc phenylephrin).

Halothan không có tác dụng giảm đau và có ưu điểm là người bệnh tỉnh lại không bị nôn hoặc buồn nôn.

Halothan làm giãn cơ tử cung và tăng áp lực nội sọ.

Dược động học

Halothan là một thuốc mê bay hơi, được hấp thu ở các phế nang.

Thuốc tan tương đối ít trong máu, do đó nồng độ thuốc trong máu và phế nang đạt được cân bằng nhanh.

Khoảng 80% liều dùng được thải trừ qua phổi ở dạng không biến đổi. Số còn lại bị oxy hóa ở gan hoặc bị khử trong trường hợp giảm oxygen mô và được thải trừ qua thận.

Các chất chuyển hóa chính là acid trifluoroacetic và các muối bromid, clorid, fluorid tùy theo cách chuyển hóa. Nồng độ đỉnh của các chất chuyển hóa đạt được trong cơ thể vào khoảng 24 giờ

sau khi gây mê và việc thải trừ qua thận kéo dài đến một tuần sau. Do có ái lực với lipid nên halothan biến mất (gần như hoàn toàn) khỏi máu sau khi thuốc chuyển vào các mô (đặc biệt là các mô mỡ). Các mô mỡ có ái lực mạnh với halothan nên tránh được sự tích lũy halothan trong máu tuần hoàn, thậm chí sau khi gây mê kéo dài.

Chỉ định

Gây mê đường hô hấp.

Lưu ý: Thuốc gây nhiều tác dụng phụ khó lường như suy gan nặng, sốt cao ác tính nên thế giới có xu hướng ít dùng thuốc này.

Chống chỉ định

Tiền sử hoặc nghi ngờ có hội chứng sốt cao ác tính.

Tiền sử có sốt hoặc vàng da không rõ nguyên nhân sau khi gây mê bằng halothan (chống chỉ định tuyệt đối).

Trong vòng 3 tháng sau gây mê bằng halothan thì chưa nên dùng lại, trừ khi thật cần thiết.

Không nên gây mê bằng halothan trong sản khoa trừ trường hợp cần giãn tử cung.

Không phối hợp với các chất ức chế monoamin oxydase (IMAO) không chọn lọc.

Thận trọng

Phẫu thuật sọ não: Cần tăng thông khí phổi vừa phải để giảm bớt tác dụng phụ gây tăng áp lực dịch não tủy của thuốc.

Halothan sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có nang tuyến thượng thận.

Bệnh nhân có tiền sử hoặc nghi ngờ sốt cao ác tính hoặc vàng da sau khi dùng halothan thì không nên gây mê bằng halothan.

Halothan không an toàn với bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Phòng mổ: Cần thông khí tốt cho phòng mổ khi dùng thuốc mê đường hô hấp.

Cũng như các thuốc ức chế hướng tâm thần khác, sau khi dùng halothan ngày hôm đó, người bệnh không được lái xe và vận hành máy.

Thời kỳ mang thai

Còn chưa biết nguy cơ khi dùng cho phụ nữ mang thai. Nên tránh dùng halothan vào tháng đầu của thai kỳ, trừ khi bắt buộc.

Halothan làm giảm mạnh cơn co tử cung trong khi đẻ. Halothan làm cơ tử cung giãn ra vì vậy không khuyến nghị sử dụng trong sản khoa vì tăng nguy cơ xuất huyết sau đẻ.

Có thể gây suy hô hấp ở trẻ sơ sinh nếu dùng trong quá trình sinh đẻ.

Thời kỳ cho con bú

Halothan có vào sữa mẹ nhưng tác dụng của thuốc với trẻ bú mẹ chưa được biết. Tuy nhiên halothan đã được dùng rộng rãi trên 30 năm, nhưng chưa thấy xảy ra tác dụng có hại cho phụ nữ cho con bú và cả cho trẻ bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khoảng 30% người bệnh bị giảm huyết áp và giảm nhịp tim, tùy thuộc liều. Với liều duy trì huyết áp và nhịp tim thường giảm nhẹ.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tuần hoàn: Loạn nhịp đa ổ, hạ huyết áp.

Gan: Gây tổn thương tế bào gan.

Các phản ứng khác: Sốt, tăng áp lực nội sọ.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Gan: Viêm gan, vàng da.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Gây ngừng tim.

Hô hấp: Suy hô hấp.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn (rất hiếm).

Gan: Hoại tử gan cấp với tỷ lệ chết cao.

Thận: Suy giảm chức năng thận.

Các phản ứng khác: Sốt cao ác tính.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trường hợp huyết áp giảm nặng, ngừng dùng thuốc, thường huyết áp sẽ lên lại, nếu không, cho tiêm nhỏ giọt tĩnh mạch phenylephrin hoặc methoxamin.

Tiền mê: Dùng một liều nhỏ pethidin (thêm hoặc không thêm promethazin) sẽ cho tác dụng an thần tốt ở hầu hết người bệnh, và làm giảm thở nhanh. Nên dùng một liều thích hợp atropin (0,5 mg) cho tất cả các người bệnh.

Cần theo dõi chặt chẽ các biểu hiện quá liều ở người bệnh, như giảm huyết áp, nhịp tim và thông khí, đặc biệt trong khi làm hô hấp hỗ trợ hay chỉ huy.

Loạn nhịp tim phổ biến ở trẻ em vì vậy không nên dùng halothan cho quá trình chữa răng ở cơ sở y tế ngoài bệnh viện với trẻ dưới 18 tuổi.

Sử dụng thuốc cần theo dõi bằng monitor để theo dõi thường xuyên nhịp tim, huyết áp…

Liều lượng và cách dùng

Nếu dùng halothan theo hệ thống gây mê kín phải có vôi soda để hấp thụ carbon dioxyd. Cũng có thể dùng halothan theo hệ thống gây mê nửa hở hoặc nửa kín có hấp thụ khí carbonic.

Nên phối hợp halothan với oxygen hoặc với oxygen và dinitrogen oxyd (N_2O). Nếu dùng hỗn hợp oxygen - dinitrogen oxyd, nồng độ thích hợp thay đổi tùy theo người bệnh, thường lúc khởi mê là 1 - 2,5% với lưu lượng là 8 lít/phút. Ở liều duy trì, nên dùng halothan với nồng độ 0,5 - 1,5%. Nếu chỉ dùng oxygen hoặc không khí đơn thuần thì nồng độ halothan cần là 4 - 5%; nếu phối hợp với fentanyl thì nồng độ halothan là 0,5 - 2%.

Khi cần giãn cơ nhiều, nên phối hợp halothan với norcuron tiêm ngắt quãng hoặc truyền nhỏ giọt tĩnh mạch liên tục. Tránh dùng l-tubocurarin vì nguy cơ gây tụt huyết áp nặng.

Tương tác thuốc

Epinephrin (adrenalin) hoặc norepinephrin (noradrenalin): Rối loạn nhịp tim (nhịp nhanh thất, rung thất) có thể xảy ra khi tiêm adrenalin trong lúc gây mê halothan. Cần hạn chế tối đa liều adrenalin không quá 10 ml dung dịch 1/100 000 (tức là không quá 100 microgam tương đương với 1/10 ống adrenalin 1 mg pha với 10 ml nước cất tiêm) và nếu cần, dùng thuốc chẹn beta và tăng nồng độ oxy.

Thuốc giãn cơ không khử cực và thuốc liệt hạch: Tác dụng sẽ tăng lên khi dùng cùng với halothan.

Morphin: Halothan tăng tác dụng làm suy giảm hô hấp của morphin.

Thuốc mê đường hô hấp tương tác với thuốc chẹn beta, ephedrin và verapamil, aminophylin, theophylin và terbutalin gây nguy cơ loạn nhịp tim.

Halothan kết hợp với suxamethonium là nguyên nhân thường thấy nhất gây ra sốt ác tính sau gây mê, nên tránh dùng kết hợp.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 25 ^oC trong bình kín. Tránh ánh sáng. Dùng lọ màu nâu và hộp bìa cứng để bảo vệ chống ánh sáng. Thời gian bảo quản là 5 năm.

Trong điều kiện ẩm, halothan phản ứng với nhiều kim loại; cao su và một số loại nhựa bị hỏng khi tiếp xúc halothan dạng khí hoặc lỏng.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Cần điều trị theo triệu chứng, đặc biệt là hỗ trợ hô hấp bằng oxygen và giảm liều thuốc gây mê.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Halothane BP 250.

HEPARIN

Tên chung quốc tế: Heparin.

Mã ATC: B01AB01, C05BA03, S01XA14.

Loại thuốc: Chống đông máu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Các muối thường dùng là heparin calci, heparin natri trong dextrose hoặc trong natri clorid. Một số dung dịch có thêm chất bảo quản là alcol benzylic hoặc clorobutanol. Liều biểu thị bằng đơn vị USP hoặc đơn vị quốc tế. Hai đơn vị này được coi như tương đương.

Ống tiêm lọ 1 ml, 2 ml, 2,5 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml và 30 ml hàm lượng 1, 2, 10, 40, 50, 100, 1 000, 2 500, 5 000, 7 500, 10 000, 15 000, 25 000 và 40 000 đvqt trong 1 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Heparin là một glucosaminoglycan sulfat hóa, dưới dạng anion, có trong các dưỡng bào, có trọng lượng phân tử khoảng 12 000, được điều chế từ niêm mạc ruột lợn hoặc mô phổi bò. Heparin này được gọi là heparin thông thường (standard heparin) hay heparin chưa phân đoạn - để phân biệt với heparin phân tử lượng thấp.

Heparin nội sinh bình thường gắn với protein, là chất chống đông máu có tính acid mạnh. Thuốc có tác dụng chống đông máu *in vivo* và *in vitro* bằng cách làm tăng tác dụng của antithrombin III (kháng thrombin). Antithrombin III có trong huyết tương, có tác dụng ức chế hoạt tính của các yếu tố đông máu đã hoạt hóa bao gồm thrombin (yếu tố IIa), yếu tố X đã hoạt hóa (Xa), IXa, XIa, XIIa và các yếu tố đông máu khác. Heparin tạo phức với antithrombin III làm tăng hoạt lực của antithrombin III lên khoảng 1 000 lần (tác dụng phụ thuộc vào liều). Ở liều điều trị bình thường, heparin ức chế cả thrombin và yếu tố Xa và các yếu tố đông máu đã hoạt hóa khác. Ức chế thrombin dẫn tới fibrinogen không chuyển được thành fibrin; ức chế yếu tố Xa dẫn tới prothrombin không chuyển được thành thrombin. Các tác dụng này ngăn chặn cục huyết khối đã hình thành lan rộng. Liều thấp tiêm dưới da để dự phòng huyết khối tắc mạch có tác dụng ức chế chọn lọc đối với yếu tố Xa. Liều heparin rất cao làm giảm hoạt tính của antithrombin III.

Tác dụng chống đông máu này không chỉ phụ thuộc vào nồng độ heparin mà còn phụ thuộc vào nồng độ của antithrombin III và các yếu tố chống đông máu khác. Thiếu hụt yếu tố đông máu như trong bệnh gan, đông máu rải rác nội mạch, có thể cản trở tác dụng chống đông máu của heparin.

Heparin không có hoạt tính tiêu fibrin và không làm tan cục máu đã đông. Heparin cũng có một vài tác dụng trên chức năng tiểu cầu, tác dụng chống lipid huyết.

Do heparin tác động đến các yếu tố đông máu tham gia vào quá trình đông máu nội - ngoại sinh nên khi dùng heparin đủ liều sẽ làm kéo dài một số xét nghiệm đông máu bao gồm: Thời gian máu đông hoạt hóa, thời gian thromboplastin một phần hoạt hóa (APTT: Activate partial thromboplastin time), thời gian bù calci huyết tương, thời gian prothrombin (PT), thời gian thrombin và thời gian đông máu toàn phần. Các kết quả xét nghiệm đông máu thường không thay đổi hoặc chỉ thay đổi rất ít khi dùng liều heparin thấp.

Dược động học

Hấp thu: Heparin không hấp thu qua đường tiêu hóa nên phải tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da. Thuốc có tác dụng ngay lập tức khi tiêm tĩnh mạch trực tiếp hoặc bắt đầu truyền liên tục tĩnh mạch liều đầy đủ. Mức độ hấp thu sau khi tiêm sâu dưới da thay đổi nhiều giữa các người bệnh, tuy vậy thường bắt đầu tác dụng trong vòng 20 - 60 phút. Khi tiêm dưới da sâu, với liều bằng nhau, heparin calci có vẻ hấp thu chậm và ít hơn heparin natri. Nồng độ heparin huyết tương có thể tăng và thời gian thromboplastin một phần hoạt hóa (APTT) ở người cao tuổi (> 60 tuổi) có thể kéo dài hơn so với người trẻ.

Phân bố: Khi vào cơ thể, heparin liên kết rộng rãi với lipoprotein tỷ trọng thấp và globulin trong huyết tương, một phần bị trung hòa bởi nhiều yếu tố như yếu tố 4 tiểu cầu, fibrinogen, hệ thống lưới nội mô và bị giữ lại trong tế bào. Thuốc không qua nhau thai và sữa mẹ.

Chuyển hóa: Heparin bị chuyển hóa chủ yếu tại gan, một phần có thể thành uroheparin, là heparin khử sulfat một phần. Một phần có thể bị chuyển hóa ở lưới nội mô.

Thải trừ: Nửa đời trong huyết tương của heparin trung bình từ 1 - 2 giờ ở người lớn khỏe mạnh, tuy nhiên có sự khác nhau giữa các cá thể, phụ thuộc vào liều dùng và chức năng gan thận. Nửa đời của thuốc tăng lên khi tăng liều. Ở người suy thận nặng thì nửa đời của thuốc có thể kéo dài nhẹ, ngược lại nếu nghẽn mạch phổi thì nửa đời của thuốc sẽ rút ngắn lại. Nửa đời sinh học của heparin cũng bị giảm ở người có tổn thương gan, nhưng có thể kéo dài với người xơ gan. Heparin bị loại khỏi vòng tuần hoàn chủ yếu qua hệ thống lưới nội mô và có thể khu trú trên nội mạc động - tĩnh mạch. Thuốc được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng chuyển hóa, nhưng nếu dùng liều cao thì có tới 50% được thải trừ nguyên dạng. Heparin không loại bỏ được bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Phòng và điều trị huyết khối nghẽn động tĩnh mạch (huyết khối tĩnh mạch sâu và nghẽn động mạch phổi) đặc biệt ở người phải phẫu thuật và ở phụ nữ mang thai có nguy cơ cao, thí dụ có tiền sử huyết khối nghẽn mạch và người bệnh cần bất động thời gian dài sau phẫu thuật, nhất là người tuổi từ 40 trở lên.

Xử trí huyết khối nghẽn động mạch bao gồm cơn đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim, tắc động mạch ngoại vi cấp và đột quỵ.

Điều trị hội chứng đông máu rải rác nội mạch.

Dự phòng tai biến huyết khối nghẽn tĩnh mạch ở môi trường phẫu thuật hay ở người nằm liệt giường do bệnh nội khoa (sau nhồi máu cơ tim, suy tim, sau tai biến mạch máu não, thiếu máu cục bộ kèm liệt chi dưới).

Thường dùng heparin trong khi chờ thuốc chống đông máu đường uống có tác dụng và ngừng sử dụng khi thuốc đường uống đã có tác dụng.

Dự phòng đông máu trong thẩm phân máu và các thủ thuật tuần hoàn ngoài cơ thể khác như tim - phổi nhân tạo.

Ngoài ra heparin còn dùng làm chất chống đông máu trong truyền máu hoặc khi lấy bệnh phẩm máu. Rửa ống cathete để duy trì ống thông.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với heparin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Tiền sử giảm tiểu cầu nặng týp II (giảm tiểu cầu do heparin).

Bệnh hemophilia.

Có vết loét dễ chảy máu, loét dạ dày và u ác tính.

Dọa sẩy thai, trừ khi có kèm theo đông máu nội mạch.

Bị rối loạn đông máu nặng, viêm màng trong tim nhiễm khuẩn, chọc dò tủy sống hoặc quanh màng cứng và phong bế giao cảm.

Các tổn thương, chấn thương và phẫu thuật ở TKTW, mắt và tai (tuy nhiên liều thấp để dự phòng huyết khối thì vẫn dùng).

Giảm tiểu cầu nặng ở các người bệnh không có điều kiện làm đều đặn các xét nghiệm về đông máu (thời gian đông máu, thời gian cephalin) khi dùng heparin liều đầy đủ.

Thận trọng

Tất cả các người bệnh phải được sàng lọc trước khi bắt đầu liệu pháp heparin để loại các bệnh gây chảy máu. Heparin phải được

dùng rất thận trọng khi có nguy cơ tăng chảy máu. Các yếu tố làm tăng nguy cơ chảy máu khi dùng liệu pháp heparin gồm có: Phối hợp với các thuốc có ảnh hưởng tới chức năng đông máu và/hoặc chức năng tiểu cầu như các salicylat, viêm màng trong tim vi khuẩn bán cấp, xơ cứng động mạch, phình tách mạch, tăng tính thấm mao mạch, loét đường tiêu hóa, thủ thuật dễ gây chảy máu như chọc dò tủy sống, gây tê tủy sống.

Heparin có thể làm giảm tiết aldosteron và gây ra giảm aldosteron kèm theo tăng kali huyết và/hoặc nhiễm toan chuyển hóa. Trường hợp này thấy đặc biệt rõ ở người bệnh có tăng kali huyết và ở người bệnh có nguy cơ cao (đái tháo đường, suy gan, suy thận mạn, nhiễm toan chuyển hóa từ trước, điều trị các thuốc dễ gây tăng kali huyết như thuốc NSAID và thuốc ức chế enzym chuyển). Nguy cơ tăng kali huyết tăng theo thời gian điều trị và thường hồi phục được. Khi điều trị heparin kéo dài, cần kiểm tra kali huyết ở người có nguy cơ.

Đã từng xảy ra giảm tiểu cầu cấp sau khi điều trị bằng heparin nên phải giám sát chặt số lượng tiểu cầu ở người có nguy cơ giảm tiểu cầu do heparin (HIT: Heparin-induce thrombocytopenia). Đếm tiểu cầu trước khi điều trị, sau đó 2 lần/tuần trong 21 ngày; nếu cần thiết phải điều trị kéo dài thì phải đếm tiểu cầu mỗi tuần 1 lần cho đến khi ngừng.

Hội chứng cục máu trắng: Heparin có thể gây ra giảm tiểu cầu nặng, đôi khi gây huyết khối, do miễn dịch týp II (HIT). HIT được định nghĩa khi số lượng tiểu cầu <100 000 và/hoặc số lượng tiểu cầu giảm tương đối từ 30 - 50% ở 2 lần đếm liên tiếp. Giảm tiểu cầu thường xảy ra ở ngày thứ 5 và 21 sau khi bắt đầu điều trị heparin (đỉnh cao khoảng ngày thứ 10). Giảm tiểu cầu nhiều (30 - 50% so với ban đầu) là dấu hiệu báo động. Trong tất cả các trường hợp, phải kiểm tra lại số lượng tiểu cầu, nếu đúng là giảm thì phải ngừng điều trị heparin. Nếu vẫn tiếp tục điều trị heparin, có nguy cơ lớn sẽ bị huyết khối. Nếu cần thiết phải tiếp tục điều trị chống đông, phải chuyển sang loại khác: Danaparoid natri hoặc hirudin tùy từng trường hợp.

Thận trọng khi dùng cho người bệnh có tiền sử dị ứng, đặc biệt người bị dị ứng với các protein động vật vì họ rất có thể sẽ bị dị ứng với thuốc này.

Do heparin ức chế tiết aldosteron (tất cả bệnh nhân dùng heparin đều giảm lượng aldosteron nhưng phần lớn có thể tự điều chỉnh qua hệ thống reninangiotensin) nên tăng kali huyết có thể xảy ra đối với các bệnh nhân dùng heparin thời gian dài hoặc với những người không có khả năng tự điều chỉnh như những bệnh nhân đái tháo đường, suy thận hoặc dùng kèm thuốc kháng kali.

Thời kỳ mang thai

Heparin không qua nhau thai và có thể dùng làm thuốc chống đông máu trong thời kỳ này vì không ảnh hưởng đến cơ chế đông máu của thai. Tuy vậy, cần thận trọng khi dùng heparin trong 3 tháng cuối của thai kỳ và trong thời kỳ sau khi đẻ do tăng nguy cơ xuất huyết của mẹ.

Thời kỳ cho con bú

Heparin không phân bố vào sữa mẹ nên không nguy hiểm cho trẻ bú mẹ, tuy nhiên có một số hiếm báo cáo thấy có gây loãng xương nhanh (trong vòng 2 - 4 tuần) hoặc xẹp đốt sống ở các bà mẹ dùng heparin trong thời kỳ này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Xấp xỉ 10% người bệnh dùng heparin có ADR. Các rủi ro tăng theo liều dùng và thời gian dùng thuốc. Biến chứng nặng nhất là chảy máu: Chiếm 1 - 5% số người bệnh điều trị nội khoa huyết khối tĩnh mạch ở sâu và nghẽn mạch phổi, 20% số người bệnh điều trị trong phẫu thuật. Nếu dùng heparin dự phòng huyết khối trong phẫu thuật thì chảy máu chiếm tới 6%. Nguy cơ loãng xương cũng tăng lên nếu điều trị kéo dài trên 2 tháng. Giảm tiểu cầu do heparin qua cơ chế miễn dịch kết hợp với huyết khối động mạch là một biến chứng có tỉ lệ 1 - 2% (hội chứng cục máu trắng). Giảm tiểu cầu nhẹ (0 - 30%) thường không có ý nghĩa lâm sàng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Chảy máu, xuất huyết đặc biệt là xuất huyết tiêu hóa, giảm tiểu cầu (hơn 6%).

Gan: Tăng transaminase nhất thời.

Xương: Loãng xương khi dùng heparin thời gian dài (2%).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Dị ứng và choáng phản vệ bao gồm: Thay đổi màu sắc da mặt, ban da, ngứa, thở nhanh không đều, phù nề mi mắt hoặc quanh mắt, hạ huyết áp và trụy tim mạch.

Nội tiết: Ức chế aldosteron, gây loãng xương.

Da: Rụng tóc nhất thời, mày đay, hoại tử da.

Tiêm bắp: Tụ máu trong cơ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xuất huyết nhẹ thì chỉ cần ngừng heparin là hết, còn nếu chảy máu nặng thì phải tiêm tĩnh mạch chậm protamin sulfat thì mới giảm được tác dụng phụ này.

Nếu thấy giảm tiểu cầu nhẹ vào ngày điều trị thứ 2 - 4, có thể đỡ khi tiếp tục điều trị. Nếu tiểu cầu giảm nhiều, nhất là có kèm theo huyết khối mới hoặc xuất huyết thì phải ngừng heparin ngay. Giảm tiểu cầu nặng thường xảy ra vào ngày điều trị thứ 8.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc để tiêm tĩnh mạch (tiêm gián đoạn hoặc nhỏ giọt liên tục), hoặc để tiêm dưới da sâu (trong lớp mỡ). Phải kiểm tra thuốc bằng mắt trước khi dùng.

Liều lượng heparin phải được điều chỉnh theo kết quả test đông máu (như: Thời gian cephalin - kaolin (APTT), hay thời gian Howell).

Khi tiêm tĩnh mạch gián đoạn: Phải xét nghiệm thời gian đông máu trước mỗi lần tiêm trong giai đoạn đầu điều trị.

Khi tiêm nhỏ giọt liên tục, phải xét nghiệm thời gian đông máu trước khi bắt đầu liệu pháp, sau đó 4 giờ/1 lần trong giai đoạn đầu điều trị và sau đó làm hàng ngày.

Nếu tiêm dưới da sâu, phải xét nghiệm thời gian đông máu 4 - 6 giờ sau khi tiêm.

Phải duy trì thời gian cephalin - kaolin gấp 1,5 - 2 lần bình thường hoặc thời gian Howell gấp khoảng 2,5 - 3 lần trị số đầu tiên.

Định kỳ đếm tiểu cầu, hematocrit và tìm máu trong phân trong suốt thời gian điều trị heparin.

Heparin có nhiều loại, muối calci hoặc muối natri, tác dụng không khác nhau.

Liều biểu thị theo đơn vị quốc tế hoặc đơn vị USP. Đơn vị USP và đơn vị quốc tế (IU) tuy không thực sự tương đương nhưng về cơ bản liều dùng giống nhau.

Chuyển sang thuốc uống chống đông máu (loại coumarin hoặc tương tự):

Phải làm xét nghiệm thời gian prothrombin khoảng 5 giờ sau mũi tiêm tĩnh mạch cuối cùng hoặc 24 giờ sau liều tiêm dưới da cuối cùng. Nếu tiêm tĩnh mạch nhỏ giọt, có thể làm xét nghiệm thời gian prothrombin bất cứ lúc nào. Để bảo đảm chống đông máu liên tục, nên tiếp tục điều trị heparin với liều đầy đủ trong vài ngày sau khi thời gian prothrombin đã đạt được mức điều trị.

Liều lượng:

Người lớn:

Phòng huyết khối tắc tĩnh mạch sau phẫu thuật:

Dùng 5 000 đvqt tiêm dưới da 2 giờ trước khi phẫu thuật, sau đó 5 000 đvqt, 2 - 3 lần/24 giờ cho tới khi người bệnh đi lại được, ít nhất 7 ngày sau phẫu thuật. Đối với phẫu thuật chỉnh hình lớn, hoặc

bệnh khác có nguy cơ cao: 3 500 đvqt cách nhau 8 giờ/1 lần, điều chỉnh liều nếu cần để giữ thời gian cephalin - kaolin ở mức cao của trị số bình thường (gấp 1,5 - 2,5 lần số liệu bình thường).

Điều trị huyết khối tắc tĩnh mạch sâu, nghẽn mạch phổi, đau thắt ngực không ổn định, tắc động mạch ngoại vi cấp:

Tiêm tĩnh mạch đầu tiên 1 liều 5 000 đvqt hoặc 75 đvqt/kg (10 000 đvqt trong trường hợp nghẽn mạch phổi nặng), sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 18 đvqt/kg/giờ hoặc, để điều trị tắc tĩnh mạch sâu, tiêm dưới da 15 000 đvqt, cách 12 giờ/lần, liều được điều chỉnh để duy trì thời gian cephalin - kaolin hoạt hóa ở mức gấp 1,5 - 2,5 lần mức bình thường.

Nhất thiết phải xét nghiệm máu hàng ngày.

Cho một thuốc chống đông máu uống (thường là warfarin) bắt đầu cùng lúc với heparin (heparin cần tiếp tục cho ít nhất 5 ngày và cho tới khi INR vượt 2 trong 2 ngày liền).

Chạy thận nhân tạo: Tiêm tĩnh mạch liều ban đầu 1 000 - 5 000 đvqt, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 250 - 1 000 đvqt/giờ.

Trẻ em:

Duy trì ống thông động mạch cuống rốn ở trẻ sơ sinh: Truyền tĩnh mạch 0,5 đvqt/giờ.

Điều trị các đợt huyết khối:

Dùng đường tĩnh mạch:

Trẻ sơ sinh: Liều ban đầu tiêm tĩnh mạch 75 đvqt/kg (50 đvqt/kg nếu sinh non dưới 35 tuần tuổi thai), sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 25 đvqt/kg/giờ, điều chỉnh liều theo APTT.

Trẻ từ 1 tháng - 1 tuổi: Tiêm tĩnh mạch liều ban đầu 75 đvqt/kg, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 25 đvqt/kg/giờ, điều chỉnh liều theo APTT.

Trẻ từ 1 - 18 tuổi: Tiêm tĩnh mạch liều ban đầu 75 đvqt/kg, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 20 đvqt/kg/giờ, điều chỉnh liều theo APTT.

Dùng đường tiêm dưới da:

Trẻ từ 1 tháng - 18 tuổi: Tiêm 250 đvqt/kglần, ngày 2 lần.

Tiếp tục điều trị thêm 48 giờ sau khi bệnh ổn định. Đợt điều trị thường là 5 - 7 ngày.

Phòng các đợt huyết khối:

Trẻ từ 1 tháng - 18 tuổi: 100 đvqt/kg/lần (tối đa 5 000 đvqt/lần, ngày 2 lần). Điều chỉnh liều theo APTT.

Hướng dẫn điều chỉnh liều cho trẻ em theo APTT:

Sau liều dùng ban đầu như đã nêu ở các phần trên, truyền tĩnh mạch heparin để duy trì APTT trong khoảng 60 - 85 giây (coi như tương ứng với nồng độ yếu tố kháng yếu tố Xa khoảng 0,35 - 0,7 đvqt/ml). APTT được xác định 4 giờ sau khi dùng liều ban đầu và 4 giờ sau mỗi lần thay đổi tốc độ truyền. Đếm tế bào máu và xác định APTT hàng ngày sau khi đạt được APTT nằm trong phạm vi điều trị.

APTT (giây)	Liều điều chỉnh	Thời gian xác định lại APTT
< 50	Tiêm 1 lần 50 đvqt/kg và tăng tốc độ truyền khoảng 10%	4 giờ sau khi thay đổi tốc độ truyền
50 - 59	Tăng tốc độ truyền khoảng 10%	4 giờ sau khi thay đổi tốc độ truyền
60 - 85	Giữ nguyên tốc độ truyền	Hôm sau
86 - 95	Giảm tốc độ truyền khoảng 10%	4 giờ sau khi thay đổi tốc độ truyền
96 - 120	Ngừng truyền trong 30 phút, giảm tốc độ truyền khoảng 10%	4 giờ sau khi thay đổi tốc độ truyền
> 120	Ngừng truyền trong 60 phút, giảm tốc độ truyền khoảng 15%	4 giờ sau khi thay đổi tốc độ truyền

Người cao tuổi: Bệnh nhân trên 60 tuổi, đặc biệt là phụ nữ, có nguy cơ chảy máu cao (APTT dài hơn ở người trẻ tuổi), vì vậy có thể cần dùng liều thấp hơn cho các bệnh nhân này.

Chống đông trong truyền máu và lấy mẫu máu:

Truyền máu: Khi heparin natri được dùng *in vitro* để chống đông trong truyền máu, 7 500 đvqt heparin thường được thêm vào 100 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9%; 6 - 8 ml dung dịch này được thêm vào mỗi 100 ml máu toàn phần.

Lấy mẫu xét nghiệm: Khi dùng heparin natri làm chất chống đông *in vitro* cho máu xét nghiệm, thêm 70 - 150 đvqt heparin natri vào 10 - 20 ml máu toàn phần.

Tương tác thuốc

Nên tránh phối hợp heparin với các thuốc có ảnh hưởng đến ngưng tập tiểu cầu như aspirin, dextran, phenylbutazon, ibuprofen, indomethacin, dipyridamol, hydroxycloroquin do có thể gây chảy máu. Nếu bắt buộc phải dùng, cần theo dõi lâm sàng và xét nghiệm chặt chẽ.

Heparin có thể kéo dài thời gian prothrombin. Vì vậy, khi dùng heparin cùng với các thuốc chống đông máu như coumarin hoặc warfarin, phải chờ ít nhất 5 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch liều cuối cùng hoặc 24 giờ sau liều tiêm dưới da cuối cùng thì máu lấy để xét nghiệm thời gian prothrombin mới có giá trị.

Digitalis, dextran, enzym tiêu huyết khối như streptokinase, tetracyclin, các kháng histamin, nicotin, rượu, các penicilin và cephalosporin, diazepam, propranolol, quinidin, verapamil có thể làm giảm một phần tác dụng chống đông máu của heparin. Vì vậy, có thể phải điều chỉnh liều lượng heparin trong và sau khi phối hợp thuốc.

Thận trọng khi dùng corticoid kèm với heparin do tăng nguy cơ chảy máu. Việc phối hợp phải xác đáng và được theo dõi chặt chẽ.

Độ ổn định và bảo quản

Không được dùng dung dịch heparin khi đã vẩn đục hoặc chuyển màu.

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 ^{o}C và tránh để đông lạnh.

Độ ổn định ở nhiệt độ phòng và tủ/phòng lạnh: Dung dịch tự pha: 24 giờ. Dung dịch pha sẵn: 4 ngày kể từ khi mở nắp. Không có các phụ kiện ổn định bên ngoài đơn vị đóng gói nhỏ nhất: 30 ngày.

Tương kỵ

Heparin có tính acid mạnh, tương kỵ với nhiều dung dịch chứa đệm phosphat, natri carbonat, hoặc natri oxalat và nhiều thuốc như alteplase, amikacin sulfat, amiodaron hydroclorid, ampicilin natri, aprotinin, benzyl penicilin kali hoặc natri, cefalotin natri, ciprofloxacin lactat, cytarabin, dacarbazin, daunorubicin hydroclorid, diazepam, dobutamin hydroclorid, doxorubicin hydroclorid, droperidol, erythromycin lactobionat. Vì vậy, không được trộn lẫn heparin hoặc tiêm vào tĩnh mạch cùng với các thuốc khác trừ khi biết rõ chúng tương hợp với nhau.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chủ yếu là chảy máu, chảy máu cam, có máu trong nước tiểu, phân đen là dấu hiệu đầu tiên chảy máu. Dễ bầm tím, hoặc đốm xuất huyết có thể thấy trước chảy máu rõ ràng.

Xử trí: Nếu quá liều nhẹ thì chỉ cần ngừng dùng heparin. Nếu nặng thì phải dùng protamin sulfat để trung hòa heparin. Cứ 1 mg protamin sulfat thì trung hòa được xấp xỉ 80 đvqt heparin phổi bò hoặc 100 đvqt heparin ruột lợn. Thường dùng protamin tiêm chậm vào tĩnh mạch với liều không quá 50 mg trong 10 - 15 phút (cần xem chuyên luận protamin sulfat để biết thêm chi tiết).

Với các trường hợp chảy máu nặng thì phải truyền máu toàn phần hoặc huyết tương. Như vậy có thể pha loãng nhưng không trung hòa được tác dụng của heparin.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Anticlot; Halinet Inj.; Heborin; Hesorin; Limhepa; Mon Parin; Paringold; Starhep 1000; Tixeparin; Vaxcel; Wellparin.

HOMATROPIN HYDROBROMID

Tên chung quốc tế: Homatropine hydrobromide.

Mã ATC: S01FA05.

Loại thuốc: Thuốc nhỏ mắt, chống tiết acetylcholin; thuốc nhỏ mắt, giãn đồng tử và liệt cơ thể mi.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc nhỏ mắt dưới dạng muối hydrobromid 1% (10 ml); 2% (1 ml, 5 ml, 10 ml); 5% (1 ml, 2 ml, 5 ml, 15 ml) có chứa chất bảo quản benzalkonium clorid hoặc không chứa chất bảo quản (loại 1% (10 ml) và 2% (10 ml)) .

Thuốc nhỏ mắt homatropin 0,125% (10 ml); 0,5% (10 ml) có chứa tá dược clohexidin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Homatropin là một thuốc kháng muscarin có tác dụng tương tự như atropin. Trên mắt, thuốc gây giãn đồng tử và làm liệt cơ thể mi nhanh hơn và ngắn hơn atropin. Do vậy, thuốc hay được dùng với mục đích này hơn atropin. Tuy nhiên, tác dụng gây liệt cơ thể mi có thể không hoàn toàn. Sau khi nhỏ thuốc vào mắt, homatropin phong bế đáp ứng của cơ thắt mống mắt và cơ mi của thủy tinh thể đối với kích thích của cholinergic, do đó thuốc gây giãn đồng tử và liệt cơ thể mi.

Dược động học

Tác dụng giãn đồng tử tối đa của homatropin hydrobromid đạt được sau khoảng 10 - 30 phút và liệt cơ thể mi tối đa sau khoảng 30 - 90 phút. Tác dụng giãn đồng tử có thể kéo dài từ 6 giờ đến 4 ngày và liệt cơ thể mi có thể kéo dài 10 - 48 giờ.

Độc tính toàn thân có thể xảy ra sau khi nhỏ thuốc homatropin vào mắt.

Chỉ định

Gây giãn đồng tử và liệt cơ thể mi để đo khúc xạ.

Điều trị viêm màng bồ đào cấp.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với homatropin.

Glôcôm góc đóng, xuất huyết cấp.

Không nên dùng cho trẻ em dưới 3 tháng tuổi vì có thể liệt cơ thể mi, gây giảm thị lực.

Thận trọng

Người bệnh tăng huyết áp, có bệnh tim hoặc tăng nhãn áp.

Thận trọng với trẻ nhỏ và người cao tuổi do mẫn cảm cao với thuốc, dễ gây ADR toàn thân.

Dùng thận trọng trong bệnh tiết niệu tắc nghẽn, liệt ruột, viêm loét đại tràng, tình trạng tim mạch không ổn định trong xuất huyết cấp.

Dùng homatropin dài ngày có thể gây kích ứng tại chỗ.

Có thể nhìn mờ nhất thời khi nhỏ thuốc. Người bệnh không được lái xe hoặc điều khiển máy móc trừ khi mắt vẫn nhìn rõ.

Thời kỳ mang thai

An toàn sử dụng cho người mang thai chưa được xác định. Vì homatropin nhỏ mắt có thể hấp thu toàn thân, nên chỉ có thể dùng được cho phụ nữ có thai sau khi cân nhắc kỹ lợi hại giữa mẹ và thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

An toàn sử dụng cho phụ nữ đang cho con bú chưa được xác định. Vì homatropin nhỏ mắt có thể được hấp thụ toàn thân, nên chỉ dùng cho phụ nữ cho con bú khi thầy thuốc cân nhắc thấy cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết các phản ứng có hại là ở mắt, đặc biệt ở người bệnh glôcôm.

Thường gặp, ADR > 1/100

Mắt: Nhìn mờ, sợ ánh sáng, tăng nhãn áp.

Tại chỗ: Đau nhức, kích ứng tại chỗ.

Hô hấp: Sung huyết phổi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Phù.

TKTW: Buồn ngủ.

Da: Dịch rỉ, viêm da dạng eczema.

Mắt: Viêm kết mạc nang.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ấn ngón tay lên túi lệ trong 1 - 2 phút sau khi nhỏ thuốc để giảm nguy cơ hấp thu và phản ứng toàn thân.

Ngừng dùng thuốc, nếu có dấu hiệu mẫn cảm hoặc kích ứng dai dẳng hoặc tăng lên.

Liều lượng và cách dùng

Trẻ em:

Gây giãn đồng tử và liệt cơ thể mi để đo khúc xạ mắt: Nhỏ 1 giọt dung dịch 2% ngay trước khi đo, nhỏ thêm sau khoảng 10 phút nếu cần. *Viêm màng bồ đào:* Nhỏ 1 giọt dung dịch 2%, 2 - 3 lần/ngày.

Đối với trẻ em từ 3 tháng - 2 tuổi: Chỉ dùng dung dịch nhỏ mắt 0,5%, mỗi ngày 1 giọt hoặc cách nhật tùy theo đáp ứng. Trẻ em từ 2 - 18 tuổi: Mỗi lần nhỏ 1 giọt dung dịch 0,5%, ngày 2 lần , có thể điều chỉnh tùy theo đáp ứng.

Người lớn:

Giãn đồng tử và liệt cơ thể mi để đo khúc xạ: Nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch 2% hoặc 1 giọt dung dịch 5% trước khi đo; nhỏ lại sau 5 - 10 phút nếu cần, tối đa 3 liều.

Viêm màng bồ đào: Nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch 2% hoặc 5%; 2 - 3 lần/ngày hoặc cách 3 - 4 giờ/lần nếu cần.

Tương tác thuốc

Khi dùng thuốc nhỏ mắt homatropin với lượng lớn có thể gây hấp thu toàn thân đáng kể thì có thể xảy ra các tương tác như sau: Tăng tác dụng kháng tiết acetylcholin khi dùng đồng thời với các thuốc kháng tiết acetylcholin hoặc thuốc có hoạt tính kháng tiết acetylcholine dẫn đến tăng khả năng gây độc và/hoặc ADR của các thuốc chống nhược cơ, kali citrat hoặc các chất bổ sung kali khi dùng cùng với các thuốc này. Cơ chế liên quan đến giảm bài tiết đường tiêu hóa do tác dụng kháng cholinergic gây ra. Khi dùng cùng với các thuốc có tác dụng trên hệ TKTW như thuốc chống nôn, phenothiazin, hoặc barbiturat có thể gây ra các triệu chứng như ưỡn cong người, co giật, hôn mê, triệu chứng ngoại tháp.

Dùng đồng thời với các thuốc nhỏ mắt điều trị glôcôm và tiết acetylcholin tác dụng kéo dài như demecarium, echothiophat và ioflurophat, homatropin có thể làm giảm tác dụng điều trị glôcôm và tác dụng thu hẹp đồng tử của các thuốc này; homatropin cũng có thể làm giảm tác dụng kháng điều tiết quy tụ khi dùng các thuốc này để điều trị lác mắt.

Homatropin có thể làm giảm tác dụng điều trị glôcôm của các thuốc carbachol, physostigmin hoặc pilocarpin khi dùng đồng thời và tác dụng giãn đồng tử của homatropin cũng bị suy giảm. Có thể sử dụng tác dụng đối kháng này vào việc điều trị có lợi.

Độ ổn định và bảo quản

Tránh ánh sáng, bảo quản ở 15 - 30 ^{o}C, tránh để đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Nhìn mờ, bí đái, nhịp tim nhanh.

Xử trí:

Nếu uống nhầm homatropin, cần gây nôn hoặc rửa dạ dày với dung dịch acid tanic 4%.

Nếu có triệu chứng toàn thân tiêm tĩnh mạch 0,2 - 1 mg (0,2 mg cho trẻ em) physostigmin dưới dạng pha loãng có chứa 1mg trong 5 ml dung dịch natri clorid 0,9%. Dung dịch phải tiêm chậm trong thời gian không dưới 2 phút. Liều có thể lặp lại 5 phút một lần, cho tới tổng liều là 2 mg cho trẻ em và 6 mg cho người lớn trong mỗi 30 phút.

Physostigmin chống chỉ định trong các phản ứng hạ huyết áp.

Nên theo dõi điện tâm đồ trong khi tiêm physostigmin.

Nếu có triệu chứng kích thích, có thể kiểm soát bằng diazepam hoặc barbiturat.

Có thể điều trị hỗ trợ dùng oxygen hoặc trợ hô hấp; nếu sốt cần đắp nước mát, đặc biệt đối với trẻ em; đặt ống thông nếu bí tiểu. Đối với trẻ còn bé, cần phải giữ cho bề mặt cơ thể được ẩm.

HUYẾT THANH KHÁNG NỌC RẮN

Tên chung quốc tế: Snake antivenom serum, Snake venom antiserum.

Mã ATC: J06AA03.

Loại thuốc: Huyết thanh miễn dịch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: Huyết thanh kháng nọc rắn đa giá điều chế từ huyết thanh ngựa. Mỗi hộp đựng một lọ chân không dung tích 10 ml chứa bột đông khô huyết thanh kháng nọc rắn (với chất bảo quản: Phenol 0,25% và thimerosal 0,005%); một lọ chứa 10 ml nước vô khuẩn để tiêm (với chất bảo quản phenylmercuric nitrat 0,001%) và một lọ đựng 1 ml huyết thanh ngựa thường (pha loãng 1:10 trong natri clorid 0,85% với chất bảo quản: Phenol 0,35% và thimerosal 0,005%) để thử test mẫn cảm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Huyết thanh kháng nọc rắn là huyết thanh chứa các globulin kháng độc tố có khả năng trung hòa đặc hiệu một hoặc một số loại nọc rắn, được sản xuất từ huyết thanh động vật (cừu hoặc ngựa) khỏe mạnh đã được miễn dịch với loại nọc rắn đó (huyết thanh kháng nọc rắn đơn giá) hoặc với một số loại nọc rắn (huyết thanh kháng nọc rắn đa giá). Sau khi loại bỏ các protein không phải là IgG, các IgG được phân cắt bởi enzym pepsin hoặc papain tạo thành các mảnh Fab (antigen binding fragment) nhỏ hơn.

Có nhiều loại huyết thanh kháng nọc rắn đơn giá và đa giá được dùng để điều trị rắn độc cắn, được sản xuất ở các vùng khác nhau trên toàn thế giới phù hợp với các loài rắn bản địa. Điều quan trọng là cần dùng huyết thanh kháng nọc rắn đặc hiệu phù hợp với loại rắn độc đã cắn. Các huyết thanh kháng nọc rắn hiện nay chủ yếu có tác dụng với nọc độc của một trong hai hoặc cả hai nhóm: nhóm rắn hổ *(Elapids-Elapidae)*, bao gồm rắn hổ mang, rắn san hô (coral snakes).., và nhóm rắn lục *(Vipers-Viperidae)* bao gồm cooperhead, rắn đuôi chuông và rắn nước mocassins. Nọc độc của rắn có thể gây ức chế các trung tâm thần kinh (như nọc rắn san hô) hoặc gây rối loạn đông máu (như nọc độc của một số loài thuộc nhóm Viper). Hiệu quả của việc sử dụng huyết thanh kháng nọc rắn còn phụ thuộc vào loại rắn, liều sử dụng và thời điểm bắt đầu sử dụng. Huyết thanh đơn giá có thể hiệu quả hơn và ít gây tác dụng bất lợi hơn huyết thanh đa giá. Ở Việt Nam, Viện vắc xin Nha Trang đã sản xuất huyết thanh kháng nọc rắn của hai loại rắn là rắn Hổ đất và rắn Lục tre. Theo đường tĩnh mạch, các globulin trong huyết thanh sẽ liên kết với các phân tử nọc rắn trong hệ tuần hoàn và tại vị trí cắn, dẫn đến sự tái phân bố nọc rắn, giảm nồng độ nọc rắn tại mô đích và tạo điều kiện cho việc thải trừ nọc độc ra khỏi cơ thể. Các kháng độc tố tự do bị thanh thải nhanh hơn các thành phần trong nọc rắn nên phải sử dụng nhiều liều trong điều trị nhiễm độc nọc rắn.

Dược động học của huyết thanh kháng nọc rắn phụ thuộc vào mức độ tinh chế và các mảnh kháng thể Fab. Thông thường các phân tử nọc rắn phân bố chủ yếu trong mô trong khi IgG và F(ab')2 lại phân bố chủ yếu trong huyết tương, bởi vậy chúng không thể trung hòa các kháng nguyên nằm trong mô. Tuy nhiên, các Fab phân bố nhanh hơn IgG. IgG và F(ab')2 đạt nồng độ đỉnh tương ứng sau 6 giờ và 1giờ ở các mô ngoài và sau 30 giờ và 6 giờ ở các mô sâu; được thải trừ qua hệ thống miễn dịch của tế bào.

Chỉ định

Điều trị rắn độc cắn khi có biểu hiện rõ nhiễm độc toàn thân hoặc có biểu hiện tại chỗ.

Điều trị rắn cắn

Điều trị rắn cắn thường bao gồm các biện pháp chăm sóc hỗ trợ và theo dõi chức năng sống. Trong trường hợp có dấu hiệu nhiễm độc toàn thân, huyết thanh kháng nọc rắn đặc hiệu là cách điều trị hiệu quả nhất. Không nên rạch vết cắn, hút nọc độc và garo vết rắn cắn. Trong hầu hết các trường hợp, vết rắn cắn nên được để bất động và chuyển bệnh nhân đến trung tâm y tế cùng với con rắn (nếu được). Nếu suy hô hấp xảy ra thì nên garo vết thương để làm chậm sự nhiễm độc thần kinh và tùy vào loại rắn cắn mà có các biện pháp điều trị phù hợp.

Nếu không thông thạo cách điều trị đúng rắn hổ lục cắn, bác sĩ lâm sàng phải hỏi ý kiến Trung tâm chống độc và/hoặc chuyên gia có kinh nghiệm khác (ví dụ, nhà nghiên cứu bò sát ở một vườn thú lớn hoặc ở một trường đại học) để có lời khuyên về điều trị nhiễm nọc rắn độc. Khi đã dùng huyết thanh kháng nọc rắn rồi, vẫn không thể bỏ các biện pháp điều trị nhiễm nọc độc rắn khác. Bác sĩ lâm sàng phụ trách điều trị người bệnh nhiễm nọc rắn độc phải biết rõ các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm nọc độc rắn, các phương pháp sơ cứu hiện hành và liệu pháp hỗ trợ chung đối với rắn độc cắn.

Chống chỉ định

Không có bất cứ một chống chỉ định nào khi vết rắn cắn đe dọa tính mạng hoặc một chi.

Không dùng để dự phòng cho vết rắn cắn khi chưa có biểu hiện nhiễm độc.

Việc dùng cho người dị ứng với huyết thanh ngựa, do tiền sử hoặc do kết quả xét nghiệm tính mẫn cảm, đòi hỏi phải xem xét cẩn thận và phải có nhiều kinh nghiệm trong việc sử dụng huyết thanh kháng nọc rắn, cũng như kinh nghiệm trong việc điều trị các phản ứng dị ứng tức thì (phản vệ).

Thận trọng

Trước khi dùng huyết thanh kháng nọc rắn, phải hỏi kỹ người bệnh: Tiền sử hen, mày đay hoặc các biểu hiện dị ứng khác.

Khi dùng huyết thanh kháng nọc rắn, bao giờ cũng phải theo dõi liên tục người bệnh vì các phản ứng phụ có thể xảy ra.

Nếu có bất cứ một phản ứng toàn thân nào xảy ra, phải ngừng thuốc ngay. Phải chuẩn bị phương tiện cấp cứu trước khi tiêm để đối phó kịp thời khi có sốc phản vệ xảy ra.

Rất thận trọng khi dùng huyết thanh kháng nọc rắn cho người đang dùng thuốc chẹn beta, kể cả thuốc chẹn beta chọn lọc đối với tim.

Đối với các loài rắn có nọc độc tác dụng lên hệ thần kinh có thể dẫn đến suy hô hấp như rắn san hô (coral snakes), cần thận trọng

khi sử dụng thuốc an thần và tránh sử dụng các opioat ở các bệnh nhân bị rắn cắn.

Nọc độc của một số loài rắn Viper thường gây ra rối loạn đông máu, tránh sử dụng các thuốc chống đông và thuốc chống kết tập tiểu cầu.

Tùy theo thành phần của từng chế phẩm có thể chứa papain hoặc thimerosal, cần thận trọng khi sử dụng huyết thanh kháng nọc rắn cho những người có tiền sử dị ứng với các thành phần này hoặc các chất có cấu trúc tương tự.

Các chế phẩm huyết thanh kháng nọc rắn thường chứa chất bảo quản (thimerosal) có thủy ngân. Mặc dù các dữ liệu về độc tính liên quan đến thimerosal còn hạn chế và chưa có bằng chứng rõ ràng, song trẻ em, đặc biệt là trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 6 tháng tuổi là các đối tượng có nguy cơ cao bị ngộ độc thủy ngân. Thận trọng khi sử dụng huyết thanh kháng nọc rắn cho các đối tượng này.

Thời kỳ mang thai

Không có chống chỉ định cho người mang thai khi cần phải chỉ định.

Thời kỳ cho con bú

Không có chống chỉ định dùng huyết thanh kháng nọc rắn đối với phụ nữ trong thời kỳ cho con bú. Thận trọng khi sử dụng cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng quá mẫn tức thì (sốc phản vệ) có thể xảy ra ở người bệnh được tiêm huyết thanh kháng nọc rắn. Phản ứng quá mẫn (khoảng 6%) và/hay sốc phản vệ có thể xảy ra trong khi hoặc ngay sau khi tiêm truyền huyết thanh kháng nọc rắn. Các dấu hiệu và triệu chứng có thể xuất hiện ngay trước khi rút mũi kim, gồm: lo sợ, ngứa, mày đay, phù mặt, lưỡi và họng khô, ho, khó thở, xanh tím, nôn và trụy tim mạch. Sốc phản vệ thực sự xảy ra dưới 1%.

Bệnh huyết thanh, nếu có, thường xảy ra sau khi tiêm huyết thanh kháng nọc rắn từ 5 - 24 ngày. Đôi khi thời gian phát bệnh có thể chưa đến 5 ngày sau khi tiêm, đặc biệt ở người bệnh đã dùng chế phẩm có chứa huyết thanh ngựa trong quá khứ. Bệnh huyết thanh gây bởi huyết thanh kháng nọc rắn thường phụ thuộc vào liều. Các biểu hiện phổ biến của bệnh huyết thanh là khó chịu, sốt, mày đay, hạch to, phù, đau khớp, buồn nôn và nôn. Các biểu hiện thần kinh như kích thích màng não hoặc viêm dây thần kinh ngoại biên đôi khi xảy ra. Viêm dây thần kinh ngoại biên thường liên quan đến vai và cánh tay với biểu hiện thường thấy là đau, yếu cơ và có thể teo cơ vĩnh viễn. Tỷ lệ xảy ra bệnh huyết thanh ở bệnh nhân sử dụng lên đến 11 - 12 %. Hầu hết các trường hợp đều nhẹ và đáp ứng với điều trị bằng corticosteroid phối hợp với kháng histamin.

Huyết thanh kháng nọc rắn có chứa các globulin miễn dịch của động vật nên có thể xuất hiện kháng thể đặc hiệu kháng các globulin này sau khi sử dụng thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu phản ứng mẫn cảm tức thì trầm trọng xảy ra, phải ngừng ngay huyết thanh, ít nhất là tạm thời, và điều trị người bệnh bằng liệu pháp thích hợp (dùng epinephrin, thuốc kháng histamin, dịch truyền tĩnh mạch, duy trì hô hấp). Để giảm bớt nguy cơ phản ứng quá mẫn có thể tiến hành giải mẫn cảm cho người bệnh. Các phản ứng mẫn cảm tức thì thường có thể được điều trị bằng cách ngưng tạm thời huyết thanh kháng nọc rắn, hoặc chỉ dùng với tốc độ chậm hơn và phối hợp thêm một thuốc kháng histamin và/hoặc epinephrin. Nếu ngừng tạm thời huyết thanh kháng nọc rắn rồi sau đó dùng lại, thì sẽ bắt đầu với tốc độ chậm hơn.

Mặc dù hiệu lực của corticosteroid không được xác định một cách rõ ràng nhưng corticosteroid cũng thường được dùng để điều trị các phản ứng của bệnh huyết thanh. Bệnh nhân nên được theo dõi 2 - 3 tuần để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng quá mẫn muộn hay bệnh huyết thanh. Điều trị trước bệnh nhân với epinephrin liều thấp, tiêm dưới da và các thuốc kháng histamin có thể giảm tỷ lệ xảy ra sốc phản vệ và các phản ứng bất lợi khác. Cách xử trí này dù đã được sử dụng rộng rãi trong thực tế lâm sàng nhưng vẫn còn là vấn đề gây tranh cãi.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Phụ thuộc vào huyết thanh đặc hiệu kháng nọc rắn, tình trạng lâm sàng và khoảng cách từ lúc bị cắn đến thời điểm sử dụng huyết thanh. Cần đọc kỹ hướng dẫn sử dụng do nhà sản xuất cung cấp.

Huyết thanh kháng nọc rắn *(Crotalidae)* đa giá thường được dùng theo đường truyền tĩnh mạch nhưng cũng có thể tiêm tĩnh mạch chậm.

Huyết thanh kháng nọc rắn *(Crotalidae)* đa giá được hoàn nguyên bằng cách cho 10 ml dung dịch pha loãng kèm theo vào lọ chứa huyết thanh kháng nọc rắn và lắc nhẹ lọ. Thời gian để bột (cốm) đông khô hòa tan hoàn toàn tùy thuộc vào từng chế phẩm, trong khoảng thời gian từ 15 - 40 phút. Để tiêm truyền tĩnh mạch, pha loãng huyết thanh kháng nọc rắn đã hoàn nguyên trong khoảng 250 - 500 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9%. Một số nhà lâm sàng cho rằng nên giảm thể tích pha loãng khi có chỉ định với trẻ em có cân nặng dưới 10 kg hoặc pha loãng mỗi liều huyết thanh đã hoàn nguyên với 50 ml đối với người lớn và 25 ml đối với trẻ em. Để tránh bọt, phải trộn các dịch pha loãng của huyết thanh kháng nọc rắn bằng cách xoay lọ chứa dịch nhẹ nhàng, không được lắc.

Phải tiêm truyền 1 - 2 ml đầu tiên của huyết thanh kháng nọc rắn pha loãng trong 3 - 5 phút và quan sát cẩn thận người bệnh. Nếu không thấy có dấu hiệu hoặc triệu chứng mẫn cảm toàn thân tức thì, tiếp tục tiêm truyền với tốc độ an toàn tối đa (250 ml/giờ). Tốc độ truyền phải dựa trên mức độ nặng của nhiễm nọc rắn độc và dung nạp của người bệnh đối với huyết thanh kháng nọc rắn.

Liều dùng

Liều dùng trong điều trị là số lượng lọ huyết thanh kháng nọc rắn sử dụng.

Các liều bắt đầu được khuyên dùng cho trẻ em và người lớn phụ thuộc vào từng loại huyết thanh và không phụ thuộc vào cân nặng, độ tuổi: với huyết thanh kháng nọc rắn *(Crotalidae)* đa giá là 4 - 6 lọ; với huyết thanh đơn giá (kháng nọc rắn san hô) là 3 - 5 lọ. Nhiễm nọc độc bởi các loài rắn lớn có thể cần dùng các liều tương đối lớn, đặc biệt ở trẻ em và người lớn có dáng vóc nhỏ. Theo dõi bệnh nhân, dựa trên đáp ứng lâm sàng đối với liều đầu tiên và tiếp tục đánh giá mức độ nặng của nhiễm độc để bổ sung thêm liều huyết thanh. Nếu dấu hiệu sưng tiếp tục tiến triển, các dấu hiệu hoặc triệu chứng toàn thân của nhiễm nọc rắn độc nặng lên, hoặc các biểu hiện mới xuất hiện (Ví dụ: Hạ huyết áp, hematocrit giảm), cần phải dùng tiếp các liều bổ sung cho đến khi kiểm soát được tình trạng nhiễm độc. Sau khi đạt được kiểm soát ban đầu, dùng thêm 2 liều bổ sung mỗi 6 giờ trong vòng 18 giờ để duy trì phản ứng. Sau khi điều trị 18 giờ đầu, có thể dùng thêm liều bổ sung tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng. Tuy nhiên, liều tối ưu trong giai đoạn này chưa được xác định.

Test mẫn cảm trong da và sự giải mẫn cảm

Nói chung, các test thử mẫn cảm trong da được cho là không có giá trị dự báo các phản ứng dị ứng với huyết thanh và cũng không hợp lý khi hoãn điều trị 20 - 30 phút để đợi đọc kết quả. Bởi vậy, không cần phải làm các test da trước khi sử dụng huyết thanh. Tuy nhiên, tùy từng chế phẩm, test mẫn cảm được khuyến cáo nên thực hiện hay không. Đối với huyết thanh kháng nọc rắn Micurus fulvius (ngựa), người ta khuyến cáo mọi cá nhân nên được làm test mẫn cảm trước khi sử dụng huyết thanh kháng nọc rắn (từ ngựa).

Cách làm test là tiêm trong da 0,02 - 0,03 ml dung dịch pha loãng 1:10 của huyết thanh ngựa bình thường hoặc huyết thanh kháng nọc rắn trong dung dịch tiêm natri clorid 0,9%. Dùng một lượng lớn hơn huyết thanh kháng nọc rắn pha loãng có thể làm tăng khả năng phản ứng dương tính giả và ở người bệnh rất mẫn cảm còn làm tăng nguy cơ của phản ứng toàn thân. Khi người bệnh có tiền sử mẫn cảm với huyết thanh ngựa, phải dùng độ pha loãng 1:100 hoặc loãng hơn để làm test trong da. Một test đối chứng trên chi đối diện với cùng một thể tích dung dịch tiêm natri clorid 0,9% sẽ giúp dễ giải thích kết quả. Đọc kết quả sau 5 - 30 phút. Phản ứng dương tính là một nốt phồng ngứa, có hoặc không có chân giả và ban đỏ bao quanh.

Nói chung, khoảng cách giữa lúc tiêm trong da huyết thanh kháng nọc rắn và lúc bắt đầu có phản ứng dương tính càng ngắn thì mức độ mẫn cảm càng cao. Nếu người bệnh không có tiền sử dị ứng và thử nghiệm trong da âm tính thì có thể tiêm huyết thanh kháng nọc rắn. Tuy vậy, không có bệnh sử dị ứng và không có phản ứng với một test da thực hiện đúng cách cũng không loại trừ khả năng của một phản ứng mẫn cảm tức thì. Một test da âm tính cũng không cho biết bệnh huyết thanh sẽ xảy ra hay không sau khi tiêm đầy đủ các liều huyết thanh kháng nọc rắn.

Nếu người bệnh có tiền sử dị ứng và test da dương tính mạnh, việc tiêm huyết thanh kháng nọc rắn có thể gây nguy hiểm (đặc biệt nếu phản ứng của thử nghiệm da dương tính kèm theo các biểu hiện dị ứng toàn thân), cần phải cân nhắc giữa nguy cơ dùng hoặc không dùng huyết thanh kháng nọc rắn. Lưu ý là nhiễm nọc rắn độc nặng có thể gây chết người. Nếu cần, vẫn phải tiêm huyết thanh kháng nọc rắn cho người bệnh hoặc nếu người bệnh không có tiền sử dị ứng và thử nghiệm da dương tính nhẹ hoặc nghi dương tính, phải thực hiện giải mẫn cảm hoặc cân nhắc một cách dùng khác.

Cách giải mẫn cảm: Tiêm dưới da 0,1; 0,2 và 0,5 ml dung dịch pha loãng 1:100 của huyết thanh kháng nọc rắn cách nhau 15 phút; nhắc lại cách này với độ pha loãng 1:10 và sau đó với huyết thanh kháng nọc rắn không pha loãng. Nếu phản ứng mẫn cảm tức thì toàn thân xảy ra ở bất cứ lúc nào trong khi thực hiện giải mẫn cảm thì phải đặt một garô lỏng gần sát vị trí tiêm và tiêm epinephrin gần sát garô hoặc vào chi khác. Sau ít nhất 30 phút, có thể tiếp tục cách thức này bằng tiêm liều cuối cùng của huyết thanh kháng nọc rắn mà không gây phản ứng. Nếu phản ứng không xảy ra sau khi tiêm 0,5 ml huyết thanh kháng nọc rắn không pha loãng, có thể tiêm tĩnh mạch liều thường dùng. Một cách khác, có thể tiêm bắp huyết thanh kháng nọc rắn bằng cách tăng gấp đôi liều dùng, cách nhau 15 phút cho tới khi đã tiêm toàn bộ liều.

Vì giải mẫn cảm có thể cần 3 - 5 giờ hoặc lâu hơn để tiêm liều đầu tiên cho người bệnh bị nhiễm nọc rắn độc vừa và nặng trong khi thời gian là một yếu tố quan trọng trong việc trung hòa nọc độc ở người bệnh nhiễm độc nặng, một số nhà lâm sàng khuyên dùng một phương pháp khác để tiêm huyết thanh kháng nọc rắn cho người bệnh có tiềm năng hoặc đã biết là mẫn cảm; cần tiêm nhanh chóng huyết thanh kháng nọc rắn: Trước hết, tiêm tĩnh mạch một thuốc kháng histamin (ví dụ, 50 - 100 mg diphenhydramin hydroclorid cho người lớn); sau đó, tiêm truyền tĩnh mạch chậm một dung dịch pha loãng của huyết thanh kháng nọc rắn, với sự theo dõi chặt chẽ người bệnh về các dấu hiệu và triệu chứng phản ứng mẫn cảm tức thì. Nếu không xảy ra phản ứng, tiếp tục tiêm truyền tĩnh mạch huyết thanh kháng nọc rắn và quan sát chặt chẽ người bệnh cho tới khi tiêm đủ liều cần thiết.

Cần phải hỏi ý kiến chuyên gia dị ứng, miễn dịch và/hoặc các chuyên gia khác khi đã áp dụng phương pháp giải mẫn cảm mà phản ứng phản vệ vẫn đe dọa tính mạng người bệnh. Một số nhà lâm sàng gợi ý có thể điều trị những người bệnh này bằng cách tiêm truyền chậm tĩnh mạch huyết thanh kháng nọc rắn pha loãng đồng thời với tiêm truyền tĩnh mạch epinephrin ở vị trí khác; hoặc bằng cách tiêm truyền tĩnh mạch riêng rẽ, xen kẽ huyết thanh kháng nọc rắn pha loãng và epinephrin.

Tương tác thuốc

Việc điều trị với các thuốc chẹn beta-adrenergic, gồm cả thuốc chọn lọc trên tim, sẽ làm tăng mức độ nặng của phản vệ cấp tính. Phản vệ có thể bị kéo dài và kháng với liệu pháp thông thường ở người bệnh dùng thuốc chẹn beta-adrenergic. Các tác dụng điều trị của epinephrin cùng các thuốc cường adrenergic khác có thể bị thay đổi và có thể phải dùng những liều lớn hơn liều thường dùng. Morphin và các opioat có thể gây suy hô hấp, không nên sử dụng cho bệnh nhân đang được điều trị bằng huyết thanh kháng nọc rắn. Các thuốc an thần có thể gây suy hô hấp cho nên phải cực kỳ thận trọng khi sử dụng các thuốc này đồng thời với huyết thanh kháng nọc rắn.

Độ ổn định và bảo quản

Cần theo hướng dẫn của nhà sản xuất, ví dụ: Huyết thanh kháng nọc rắn châu Âu phải bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 ^{o}C; huyết thanh kháng nọc rắn đa giá *(Crotalidae)* phải bảo quản ở nhiệt độ không quá 37 ^{o}C. Tránh không làm đông băng dung dịch pha loãng do nhà sản xuất cung cấp. Chỉ sử dụng huyết thanh kháng nọc rắn đã hoàn nguyên trong vòng 48 giờ và dung dịch huyết thanh kháng nọc rắn đã pha loãng trong vòng 12 giờ. Thời hạn sử dụng đối với huyết thanh kháng nọc rắn *(Crotalidae)* đa giá với hiệu lực dư dôi 10% là không quá 5 năm sau thời gian xuất từ kho lạnh của nhà sản xuất.

Thông tin quy chế

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

HYALURONIDASE

Tên chung quốc tế: Hyaluronidase.

Mã ATC: B06AA03.

Loại thuốc: Enzym.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột đông khô để tiêm, đóng ống 150 và 1 500 đvqt.

Dung dịch tiêm: 150 đvqt/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Hyaluronidase để tiêm là một enzym phân giải protein, vô khuẩn, tan trong nước. Hyaluronidase thủy phân mucopolysacharid loại acid hyaluronic, một trong các polysacharid nhớt chủ yếu của mô liên kết và da, tồn tại ở dạng gel và là một trong các thành phần chính của chất gắn kết bao quanh các tế bào mô, làm cản trở các dịch khuếch tán qua mô. Bởi vậy hyaluronidase làm giảm độ nhớt của mô liên kết và làm tăng khả năng thấm vào mô của dung dịch tiêm.

Tốc độ khuếch tán dịch tiêm tỷ lệ với liều lượng hyaluronidase được dùng. Mức độ khuếch tán dịch tiêm nói chung tỷ lệ với thể tích dung dịch được dùng.

Hyaluronidase giúp tăng sự phân tán và tốc độ hấp thu của những thuốc khác và giảm bớt sự khó chịu do tiêm dưới da hoặc tiêm bắp các dung dịch thuốc.

Không được tiêm hyaluronidase vào xung quanh hoặc vào vùng nhiễm khuẩn vì gây lan rộng nhiễm khuẩn.

Hyaluronidase làm tăng hiệu quả của thuốc gây tê, đặc biệt trong gây tê phong bế thần kinh. Mặc dù hyaluronidase tăng cường (tăng diện tích và tác dụng nhanh) hiệu quả của thuốc tê, nhưng thuốc

làm giảm thời gian tê; điều đó có thể khắc phục bằng epinephrin (adrenalin) mà không làm giảm lan tỏa tác dụng của hyaluronidase. Hyaluronidase làm tăng hiệu quả của thuốc gây tê trong phẫu thuật mắt. Thuốc còn được dùng để tăng cường tác dụng giảm trương lực cơ của thuốc gây tê trên mắt sau khi tiêm sau hay cạnh nhãn cầu trước khi phẫu thuật thủy tinh thể (hyaluronidase dùng thay cho alpha-chymotrypsin, thuốc được dùng trong phẫu thuật mắt trước đây, vì hyaluronidase không có tác dụng phụ thường gặp của alpha-chymotrypsin là làm tăng nhãn áp tạm thời do những mảnh dây chằng treo thể thủy tinh sót lại sau khi tiêm enzym, làm tắc lưới bè củng giác mạc). Không có biến chứng trực tiếp do sử dụng hyaluronidase. Tuy nhiên, tiêm thuốc tê sau nhãn cầu hoặc cạnh nhãn cầu có nguy cơ gây thủng nhãn cầu hoặc gây thấm thuốc tê vào thần kinh thị giác do đó có thể dẫn đến suy giảm thị lực thứ phát do phân tán thuốc vào vỏ thần kinh thị giác.

Tuy hyaluronidase làm giảm nhãn áp khi tiêm dưới kết mạc hoặc khi dùng liệu pháp ion cho những người bệnh glôcôm, nhưng thuốc không có giá trị lâm sàng trong điều trị bệnh vì khó dùng và có thời gian tác dụng ngắn.

Chỉ định

Tăng tốc độ hấp thu thuốc khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, tăng tính thấm của thuốc tê (đặc biệt trong phẫu thuật mắt) và tăng tính thấm của dịch truyền dưới da.

Thúc đẩy tiêu dịch thừa và máu do thoát mạch ở mô, ở mắt.

Giúp tiêm dưới da một lượng dịch tương đối lớn, đặc biệt ở trẻ nhỏ khi khó tiêm tĩnh mạch.

Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp thay thế cho tiêm tĩnh mạch những thuốc khác như thuốc cản quang dùng trong chụp X quang đường tiết niệu.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với hyaluronidase.

Tiêm tĩnh mạch hyaluronidase.

Tiêm xung quanh hoặc tiêm vào vùng nhiễm khuẩn, viêm cấp hoặc u ác tính.

Dùng trực tiếp trên giác mạc.

Dùng hyaluronidase để làm giảm sưng do bị súc vật cắn hoặc bị côn trùng đốt.

Sử dụng khi gây tê cho trường hợp chuyển dạ sớm không rõ nguyên nhân.

Thận trọng

Trẻ nhỏ hoặc người cao tuổi (kiểm soát tốc độ và thể tích dịch truyền để tránh quá thừa dịch, đặc biệt ở người suy thận).

Hyaluronidase tăng cường khuếch tán những thuốc kích ứng tại chỗ hoặc thuốc độc bị thoát mạch khi tiêm tĩnh mạch.

Thời kỳ mang thai

Không nên dùng hyaluronidase cho người mang thai vì vẫn chưa biết ảnh hưởng của thuốc với thai người.

Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng hyaluronidase trong thời kỳ cho con bú vì chưa có chứng minh về sự an toàn của thuốc đối với trẻ bú sữa người mẹ dùng hyaluronidase.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Phù nề.

Tác dụng tại chỗ liên quan tới đường dùng: Đau, viêm, nhiễm trùng, tràn dịch

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Mắt: Đôi khi thủng nhãn cầu hoặc thuốc thấm vào dây thần kinh thị giác gây suy giảm thị lực sau khi tiêm hyaluronidase sau hay cạnh nhãn cầu phối hợp với thuốc tê.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Phản ứng dị ứng nặng với hyaluronidase, bao gồm cả phản ứng phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nên tiến hành thử phản ứng dị ứng trước khi dùng hyaluronidase bằng test thử trong da với bệnh nhân có cơ địa dị ứng, dùng 0,02 ml dung dịch chứa 150 đơn vị hyaluronidase/ml. Phản ứng dương tính với hyaluronidase khi thấy nổi sẩn với những chân giả, xuất hiện trong vòng 5 phút sau khi tiêm, tồn tại trong vòng 20 - 30 phút và ngứa tại chỗ.

Nên ngừng dùng hyaluronidase nếu xảy ra phản ứng dị ứng.

Theo dõi chặt chẽ khi điều trị cho trẻ em để tránh quá thừa dịch, bằng cách kiểm soát tốc độ truyền và thể tích dịch truyền.

Liều lượng và cách dùng

Tiêm truyền dưới da hoặc tiêm bắp: Ở Anh, liều thường dùng là 1 500 đvqt pha trực tiếp vào dịch tiêm (cần đảm bảo tính tương hợp). Ở một số nước, trong đó có Mỹ, đã dùng liều thấp hơn, 150 đvqt hyaluronidase hòa tan trong 1 ml nước cất tiêm hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để tiêm, tiêm vào vị trí trước khi đặt kim tiêm truyền, hoặc tiêm vào ống tiêm truyền cách kim khoảng 2 cm khi bắt đầu truyền. Dùng 150 đvqt hyaluronidase là đủ cho 500 - 1 000 ml dịch truyền.

Nên kiểm soát tốc độ truyền và tổng thể tích dịch truyền đối với trẻ em để tránh quá thừa dịch. Trẻ em dưới 3 tuổi thể tích dịch truyền trong mỗi lần truyền không được vượt quá 200 ml; đối với trẻ sơ sinh thiếu tháng, thể tích dịch truyền không được vượt quá 25 ml/kg và tốc độ truyền không được vượt quá 2 ml/phút. Đối với người lớn, tốc độ và thể tích dịch truyền phải được điều chỉnh tùy theo từng người, nhưng không được vượt quá tốc độ và thể tích dịch truyền như áp dụng trong trường hợp tiêm truyền tĩnh mạch.

Thoát dịch ra ngoài thành mạch hoặc máu tụ: 1 500 đvqt (hoặc 150 đvqt) pha vào 1 ml nước cất pha tiêm hoặc dung dịch natri clorrid 0,9% để tiêm vào vùng bị thoát mạch (càng sớm càng tốt).

Gây tê tại chỗ và gây tê trong khoa mắt: 1 500 đvqt (hoặc 150 đvqt hyaluronidase) được hòa trộn với thuốc tê dùng để gây tê. Trong khoa mắt, liều hyaluronidase khuyến cáo là hòa trộn 15 đvqt trong 1 ml dung dịch thuốc tê.

Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp cùng thuốc khác: Hòa trộn trực tiếp 1 500 đvqt hyaluronidase vào dung dịch thuốc tiêm để tiêm (lưu ý tránh tương tác thuốc).

Điều trị thoát mạch hay tụ máu: Hòa trộn 1 500 đvqt (hoặc 150 đvqt) hyaluronidase vào 1 ml nước cất tiêm hoặc 1 ml dung dịch natri clorid 0,9%, tiêm trực tiếp vào vùng thoát mạch hoặc tụ máu.

Tăng hấp thu thuốc cản quang tiêm dưới da trong chụp X quang đường tiết niệu: Tiêm dưới da 75 đvqt phía trên mỗi xương bả vai, sau đó tiêm thuốc cản quang vào ngay vị trí vừa tiêm hyaluronidase.

Tương tác thuốc

Khi kết hợp hyaluronidase với các thuốc khác nên xem xét thận trọng để tránh tương tác thuốc.

Chống chỉ định dùng hyaluronidase với dopamin, thuốc chủ vận alpha-adrenergic.

Độ ổn định và bảo quản

Dạng bột pha tiêm đóng lọ 150 và 1 500 đvqt ở nơi khô và nhiệt độ dưới 25 ^{o}C. Không cần để lạnh.

Dung dịch tiêm hyaluronidase 150 đvqt/ml bán trên thị trường, bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 ^{o}C.

Dung dịch hyaluronidase đã pha tương đối ổn định ở nhiệt độ 25 ^{o}C trong 24 giờ.

Không nên sử dụng dung dịch hyaluronidase nếu dung dịch mất màu hoặc có kết tủa.

Tương kỵ

Dung dịch tiêm dưới da phải đẳng trương với dịch ngoại bào trước khi tiêm. Hyaluronidase tương hợp với các dịch truyền thường dùng như natri clorid 0,9%, natri clorid 0,18% và glucose 4%, natri clorid 0,45% và glucose 2,5%, glucose 5%.

Dung dịch không có điện giải ít được ưa dùng và không nên tiêm quá nhanh.

Hyaluronidase hòa trộn được với các thuốc sau để điều trị: Morphin, diamorphin, clorpromazin, metoclopramid, promazin, thuốc gây tê tại chỗ.

Không trộn với epinephrin hydroclorid, heparin natri, furosemid, phenytoin natri.

Có thể có tương kỵ với diatrizoat meglumin và diatrizoat natri, hydromorphon, iodipamid meglumin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Phù hoặc nổi mày đay tại chỗ tiêm, ban đỏ, rét run, buồn nôn, nôn, chóng mặt, tim đập nhanh và hạ huyết áp.

Xử trí: Không có biện pháp giải độc đặc hiệu, ngừng dùng hyaluronidase và tiến hành điều trị triệu chứng và hỗ trợ ngay. Phải có sẵn các thuốc như epinephrin, corticosteroid và thuốc kháng histamin để điều trị cấp cứu.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Bicea-Q; DHLLD; Huhylase; Hyadase; Hylase "Dessau".

HYDRALAZIN

Tên chung quốc tế: Hydralazine.

Mã ATC: C02DB02.

Loại thuốc: Thuốc giãn mạch, chống tăng huyết áp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Nang: 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Thuốc tiêm: 20 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Hydralazin làm tăng 3'-5'adenosin monophosphat (AMPv) và kích thích quá trình gắn calci trong nội bào làm giãn cơ trơn thành mạch động mạch ngoại vi mạnh hơn tĩnh mạch. Do hydralazin làm giảm sức cản mạch ngoại vi nên làm giảm huyết áp. Thuốc gây giảm huyết áp tâm trương mạnh hơn huyết áp tâm thu, cả tư thế đứng và tư thế nằm, nhưng rất ít gây tụt huyết áp tư thế đứng. Tác dụng hạ huyết áp xuất hiện sau khi uống liều duy nhất 20 - 30 phút và kéo dài tác dụng 2 - 4 giờ. Khi tiêm tĩnh mạch tác dụng hạ huyết áp xuất hiện sau 5 - 20 phút, tác dụng tối đa xuất hiện sau 10 - 80 phút và kéo dài từ 2 - 6 giờ. Sau khi tiêm bắp tác dụng hạ huyết áp xuất hiện sau 10 - 30 phút và kéo dài tác dụng từ 2 - 6 giờ. Thuốc không có tác dụng trên tim, nhưng do tác dụng giãn mạch nên khi dùng hydralazin có thể gây tăng nhịp tim, tăng cung lượng tim và hiệu suất tim thông qua phản xạ. Mặc dù có tác dụng hạ huyết áp nhưng hydralazin lại gây tăng áp lực động mạch phổi, tăng dòng máu đến thận, mạch tạng, mạch não và mạch vành. Hydralazin rất ít ảnh hưởng đến sức lọc cầu thận, chức năng ống thận và thể tích nước tiểu. Tuy nhiên, khi dùng kéo dài hydralazin gây giữ muối, nước làm tăng thể tích tuần hoàn và tăng hoạt tính của renin trong huyết tương nên làm giảm tác dụng hạ huyết áp. Do vậy, trong điều trị cần phải phối hợp với các thuốc chẹn beta và/hoặc các thuốc lợi tiểu. Khi dùng hydralazin đường tiêm có tác dụng kích thích hô hấp.

Trong suy tim sung huyết, hydralazin làm giảm rõ rệt sức cản mạch ngoại vi, làm tăng lưu lượng tim, làm giảm nhẹ huyết áp, áp lực tĩnh mạch phổi, áp lực tâm nhĩ phải và tăng nhẹ tần số tim. Do hydralazin làm tăng lưu lượng tim, giảm sức cản mạch thận nên làm tăng lưu lượng máu qua thận góp phần cải thiện chức năng thận.

Tác dụng trên huyết động học của hydralazin ở người bệnh suy tim mạn mạnh nhất sau 2 - 3 giờ, duy trì tác dụng trong ít nhất 6 - 8 giờ. Trong suy tim mạn tính, hydralazin cần được dùng phối hợp với các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin, digitalis và các thuốc lợi tiểu, là các thuốc cơ bản điều trị suy tim.

Dược động học

Hydralazin hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa nhưng bị chuyển hóa mạnh ở niêm mạc đường tiêu hóa và ở gan nên sinh khả dụng thấp khoảng 30 - 50%. Sinh khả dụng của thuốc phụ thuộc vào mức độ acetyl hóa ở gan. Do sự acetyl hóa của hydralazin ở gan có tính di truyền nên sinh khả dụng giảm xuống chỉ còn 10 - 20% ở những người acetyl hóa nhanh và 30 - 40% ở những người acetyl hóa chậm. Sự acetyl hóa nhanh hydrazin chiếm tỷ lệ 50% ở người Châu Á.

Nồng độ thuốc trong huyết thanh đạt tối đa sau khi uống khoảng 2 giờ. Thức ăn làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương. Trong máu thuốc gắn vào protein khoảng 85 - 90%. Hydralazin phân bố nhanh vào các tổ chức và đạt nồng độ cao nhất ở thận và gan; trong não, phổi, cơ, tim và tổ chức mỡ có nồng độ hydralazin thấp. Thuốc có ái lực cao với thành động mạch. Thể tích phân bố khoảng 6 lít/kg. Hydralazin đi qua rau thai và sữa mẹ. Thuốc bị chuyển hóa nhanh ở niêm mạc đường tiêu hóa và ở gan chủ yếu qua phản ứng acetyl hóa, thủy phân và liên hợp với acid glucuronic. Hydrazon là một trong 4 chất chuyển hóa của hydralazin không có hoạt tính nhưng lại gây nên một số độc tính. Khoảng 80% liều dùng đào thải qua nước tiểu trong 24 giờ, dưới 5% thuốc ở dạng không chuyển hóa. Nửa đời thải trừ của hydralazin 2 - 8 giờ. Một nghiên cứu cho thấy nửa đời thải trừ của hydralazin không có sự khác nhau ở người acetyl hóa nhanh và acetyl hóa chậm. Tuy nhiên, ở người suy giảm chức năng thận nửa đời thải trừ của thuốc sẽ kéo dài khoảng 7 - 16 giờ.

Chỉ định

Hydralazin không phải là thuốc được lựa chọn đầu tiên để điều trị tăng huyết áp và suy tim mạn do các tác dụng kích thích giao cảm trên tim. Thuốc có thể sử dụng riêng rẽ hoặc phối hợp với các thuốc khác trong điều trị tăng huyết áp. Trong điều trị tăng huyết áp không được ngừng thuốc đột ngột vì có thể gây tăng huyết áp hồi ứng nguy hiểm.

Thuốc có thể kết hợp với digitalis, các chất ức chế enzym chuyển dạng angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, thuốc lợi niệu kháng aldosteron và các thuốc giãn mạch khác để điều trị suy tim.

Chống chỉ định

Quá mẫn với hydralazin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Lupus ban đỏ hệ thống (SLE), nhịp tim nhanh, có triệu chứng quá mẫn với thuốc.

Phình tách động mạch chủ.

Suy tim có tăng lưu lượng tim, tâm phế mạn.

Suy cơ tim do tắc nghẽn cơ học.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Hẹp van 2 lá hoặc van động mạch chủ, viêm màng tim co thắt.

Thận trọng

Hydralazin làm giãn mạch, tăng nhịp tim nên gây kích thích cơ tim. Do đó, thuốc phải dùng thận trọng cho người bị bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, vì có thể làm tăng đau thắt ngực và thuốc không được

dùng cho người bị nhồi máu cơ tim cho tới khi bệnh được ổn định. Người nghi ngờ hoặc khẳng định bị bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim trước khi dùng hydralazin phải được dùng một thuốc chẹn beta vài ngày trước để đề phòng kích thích cơ tim.

Nếu dùng hydralazin cho người suy tim, phải theo dõi hạ huyết áp tư thế và tim nhanh trong giai đoạn đầu của liệu pháp và nên điều trị ở bệnh viện. Nếu muốn ngừng điều trị hydralazin ở người suy tim, phải giảm dần.

Phải thận trọng dùng hydralazin cho người bị bệnh mạch máu não. Phải giảm liều hoặc kéo dài khoảng cách dùng thuốc khi người bệnh có tổn thương thận hoặc gan.

Nếu dùng hydralazin dài ngày, phải định kỳ làm xét nghiệm máu (số lượng hồng bạch cầu, công thức bạch cầu và kháng thể kháng nhân), nước tiểu (hồng cầu, protein).

Thuốc có thể gây hạ huyết áp quá mức dẫn đến nguy hiểm cho những người lái xe hoặc điều khiển máy móc hoặc hoạt động cần tập trung cao độ. Trong giai đoạn đầu điều trị, không nên lái xe hoặc điều khiển máy hoặc làm việc trên các giàn giáo.

Thời kỳ mang thai

Có thể sử dụng hydralazin cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Hydralazin bài tiết vào sữa mẹ với số lượng ít, không có tác hại cho trẻ bú sữa mẹ, vì vậy hydralazin có thể dùng cho người mẹ trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Xuất hiện ở khoảng 25% số người bệnh được điều trị. Hầu hết ADR xảy ra lúc bắt đầu điều trị hoặc khi tăng liều hoặc/và có liên quan đến tác dụng giãn mạch. Các phản ứng liên quan trực tiếp là nhức đầu, trống ngực, nhịp tim nhanh và thường hết sau một tuần điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu, sốt.

Tuần hoàn: Tăng tần số tim, đỏ bừng mặt.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Phản ứng khác: Phản ứng kháng thể kháng nhân dương tính, đau khớp, đau cơ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Triệu chứng giống lupus ban đỏ hệ thống.

Máu: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu.

Tuần hoàn: Ứ nước, giống cơn đau thắt ngực, choáng váng.

Da: Phản ứng quá mẫn.

Gan: Tăng enzym gan trong máu.

Các phản ứng khác: Tắc mũi, chảy nước mắt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

TKTW: Lo lắng, trầm cảm.

Tiết niệu: Viêm cầu thận cấp tính.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nguy cơ xuất hiện ADR có thể giảm khi khởi đầu bằng liều thấp nhất có thể và tăng liều từ từ. Ngoài ra, trong điều trị cần kết hợp với một số thuốc điều trị tăng huyết áp khác như propranolol, lợi niệu để làm ADR. Nhìn chung ADR do hydralazin gây ra có thể được hồi phục khi giảm liều. Tuy nhiên, có một số trường hợp phải ngừng thuốc.

Trong thời gian điều trị hydralazin liều trên 100 mg dài ngày, quá 6 tháng có thể gây các triệu chứng viêm thần kinh ngoại vi do làm giảm vitamin B_6, giống lupus ban đỏ hệ thống, đặc biệt ở những người thuộc typ acetyl hóa chậm, có suy giảm chức năng thận. Do vậy cho nên trước khi tăng liều cần kiểm tra người bệnh thuộc typ acetyl hóa nhanh hay chậm. Trong quá trình điều trị người bệnh cần được theo dõi các dấu hiệu như: đau khớp, đau ngực, sốt, phát ban. Các triệu chứng này mất đi khi ngừng điều trị. Trong các trường hợp nặng hơn, các triệu chứng giống như lupus ban đỏ hệ thống cấp cần phải ngừng thuốc, kiểm tra kháng thể kháng nhân và điều trị bằng corticosteroid kéo dài. Để phát hiện ADR của hydralazin trên hệ tạo keo, người bệnh cần được kiểm tra kháng thể kháng nhân, protein niệu trước điều trị và cứ mỗi 6 tháng một lần. Phải ngừng dùng thuốc khi kết quả xét nghiệm yếu tố kháng nhân dương tính.

Liều lượng và cách dùng

Tăng huyết áp

Cách dùng:

Hydralazin được dùng chủ yếu đường uống để điều trị tăng huyết áp. Trường hợp dùng đường uống hiệu quả hạ áp không ổn định hoặc cần hạ huyết áp nhanh (cơn tăng huyết áp kịch phát) thì hydralazin có thể được dùng tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Tốc độ tiêm tĩnh mạch không vượt quá 0,2 mg/kg/phút và nồng độ dung dịch tiêm tĩnh mạch không vượt quá 20 mg/ml. Sau thời gian dùng đường tiêm, hydralazin cần được chuyển sang dạng uống sớm nhất khi có thể.

Liều lượng:

Người lớn: Liều khởi đầu uống 10 mg/lần, ngày uống 4 lần trong 2 - 4 ngày, sau đó tùy theo đáp ứng của người bệnh chỉnh liều lên 25 mg/lần, ngày 4 lần và duy trì liều này trong 1 tuần. Nếu cần thiết có thể tăng liều lên 50 mg/lần, ngày 4 lần.

Người cao tuổi: Khởi đầu uống 10 mg, ngày 2 - 3 lần. Tùy theo đáp ứng của người bệnh để chỉnh tăng liều, cách 2 - 5 ngày tăng 10 - 25 mg.

Cơn tăng huyết áp: Tiêm bắp 10 - 50 mg hoặc tĩnh mạch 10 - 20 mg trong thời gian trên 20 phút hoặc truyền tĩnh mạch 200 - 300 microgam/phút. Có thể nhắc lại sau 20 - 30 phút, nếu cần. Liều duy trì thông thường từ 50 - 150 microgam/phút.

Cơn tăng huyết áp kịch phát ở phụ nữ mang thai: Tiêm tĩnh mạch 5 - 10 mg trong thời gian trên 20 phút, sau đó có thể tiêm nhắc lại liều trên sau 20 - 30 phút cho đến khi kiểm soát được huyết áp.

Trẻ em: Uống 0,75 mg/kg/ngày, hoặc 25 mg/m^2/ngày chia 4 lần. Liều đầu tiên không được vượt quá 25 mg. Nếu cần, liều có thể tăng dần tối đa 7,5 mg/kg (200 mg/ngày) trong thời gian 3 - 4 tuần.

Cơn tăng huyết áp ở trẻ em: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 0,1 - 0,2 mg/kg/liều và có thể cách 4 - 6 giờ lặp lại liều trên nếu cần thiết. Liều đầu tiên không được vượt quá 20 mg.

Suy tim

Người lớn: Ban đầu uống 10 - 25 mg/lần, ngày 4 lần, trong 2 - 4 ngày. Sau đó, liều có thể tăng theo đáp ứng của người bệnh, nhưng không vượt quá 225 - 300 mg/ngày.

Trẻ em: 0,75 mg/kg/ngày, hoặc 25 mg/m^2/ngày chia 4 lần. Liều đầu tiên không được vượt quá 25 mg. Nếu cần, liều có thể tăng dần trong thời gian 3 - 4 tuần, tối đa 7,5 mg/kg.

Suy thận hoặc suy gan: Liều hydralazin phải giảm hoặc kéo dài khoảng cách 2 liều. Người có tốc độ lọc cầu thận 10 - 50 ml/phút, cách 8 giờ dùng thuốc một lần. Người có tốc độ lọc cầu thận < 10 ml/phút và thuộc typ acetyl hóa nhanh, cách 8 - 16 giờ dùng thuốc một lần, còn người thuộc typ acetyl hóa chậm cách 12 - 24 giờ dùng thuốc một lần.

Triệu chứng giống lupus ban đỏ hệ thống do uống hydralazin xuất hiện nhiều hơn ở phụ nữ. Vì vậy, với phụ nữ và những người có khả năng acetyl hóa chậm, liều không nên vượt quá 100 mg/ngày. Với người acetyl hóa nhanh, có đáp ứng điều trị kém với liều 100 mg/ngày, thì có thể tăng liều mà ít có nguy cơ tăng ADR.

Tương tác thuốc

Các thuốc chống viêm không steroid làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của hydralazin.

Diazoxid, các thuốc chống tăng huyết áp khác, thuốc ức chế phosphodiesterase 5 và các thuốc ức chế MAO (IMAO) có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của hydralazin.
Hydralazin làm mất tác dụng gây co mạch của adrenalin.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, tốt nhất ở nhiệt độ 15 - 25 °C. Thuốc sẽ bị thay đổi màu khi tiếp xúc với các dụng cụ lọc bằng kim loại. Không bảo quản thuốc tiêm trong tủ lạnh. Thuốc phải được tiêm ngay sau khi mở ống thuốc tiêm. Nếu để lâu dung dịch đã pha tiêm sẽ thay đổi màu. Chất lượng thuốc không bị thay đổi khi dung dịch thuốc bảo quản ở nhiệt độ ≤ 30 °C trong thời gian 8 - 12 giờ.

Tương kỵ
Thuốc phản ứng với kim loại, vì vậy phải dùng các màng lọc không kim loại và nên sử dụng càng nhanh càng tốt, sau khi lấy thuốc qua kim tiêm vào bơm tiêm.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, thiếu máu cơ tim cục bộ, loạn nhịp tim, sốc và có thể bị hôn mê.
Xử trí: Rửa dạ dày với than hoạt.
Điều trị hỗ trợ, điều trị triệu chứng.
Sốc được điều trị bằng tăng thể tích tuần hoàn hơn là dùng các chất co mạch.
Cần kiểm tra cân bằng nước và điện giải đồng thời theo dõi chức năng thận.

Thông tin qui chế
Hydralazin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

HYDROCLOROTHIAZID

Tên chung quốc tế: Hydrochlorothiazide.

Mã ATC: C03AA03.

Loại thuốc: Thuốc lợi tiểu thuộc nhóm thiazid.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 25 mg; 50 mg; 100 mg.
Viên nang: 12,5 mg.
Dung dịch uống: 50 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Hydroclorothiazid và các thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng bài tiết natri clorid và kéo theo nước do cơ chế ức chế tái hấp thu các ion natri và clorid ở ống lượn xa. Sự bài tiết các chất điện giải khác cũng tăng đặc biệt là kali và magnesi, còn calci thì giảm. Hydroclorothiazid cũng làm giảm hoạt tính carbonic anhydrase nên làm tăng bài tiết bicarbonat nhưng tác dụng này thường yếu so với tác dụng bài tiết ion clorid và không làm thay đổi đáng kể pH nước tiểu. Các thuốc lợi tiểu thiazid có thể cũng làm giảm tốc độ lọc cầu thận. Các thiazid có tác dụng lợi tiểu mức độ vừa phải, vì khoảng 90% ion natri đã được tái hấp thu trước khi đến ống lượn xa là vị trí chủ yếu thuốc có tác dụng.
Hydroclorothiazid có tác dụng hạ huyết áp, trước tiên có lẽ do giảm thể tích huyết tương và dịch ngoại bào liên quan đến sự bài niệu natri. Sau đó trong quá trình dùng thuốc, tác dụng hạ huyết áp tùy thuộc vào sự giảm sức cản ngoại vi, thông qua sự thích nghi dần của các mạch máu trước tình trạng giảm nồng độ ion natri.Vì vậy, tác dụng hạ huyết áp của hydroclorothiazid thể hiện chậm sau 1 - 2 tuần, còn tác dụng lợi tiểu xảy ra nhanh có thể thấy ngay sau vài giờ. Hydroclorothiazid làm tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp khác.
Dược động học
Sau khi uống, hydroclorothiazid hấp thu tương đối nhanh, khoảng 65 - 75% liều sử dụng, tuy nhiên tỷ lệ này có thể giảm ở người suy tim. Thức ăn có thể làm giảm hấp thu của thuốc. Hydroclorothiazid tích lũy trong hồng cầu. 40 - 68% thuốc liên kết với protein huyết tương. Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, phần lớn dưới dạng không chuyển hóa. Nửa đời của hydroclorothiazid khoảng 9,5 - 13 giờ, nhưng có thể kéo dài trong trường hợp suy thận nên cần điều chỉnh liều. Hydroclorothiazid đi qua hàng rào nhau thai, phân bố và đạt nồng độ cao trong thai nhi.
Tác dụng lợi tiểu xuất hiện sau khi uống 2 giờ, đạt tối đa sau 4 giờ và kéo dài khoảng 12 giờ.
Tác dụng chống tăng huyết áp xảy ra chậm hơn tác dụng lợi tiểu nhiều và chỉ có thể đạt được tác dụng đầy đủ sau 2 tuần, ngay cả với liều tối ưu giữa 12,5 - 25 mg/ngày. Điều quan trọng cần biết là tác dụng chống tăng huyết áp của hydroclorothiazid thường đạt được tối ưu ở liều 12,5 mg. Các hướng dẫn điều trị và thử nghiệm lâm sàng hiện đại đều nhấn mạnh cần sử dụng liều thấp nhất và tối ưu, điều đó làm giảm được nguy cơ tác dụng có hại. Vấn đề quan trọng là phải chờ đủ thời gian để đánh giá sự đáp ứng của cơ thể đối với tác dụng hạ huyết áp của hydroclorothiazid, vì tác dụng trên sức cản ngoại vi cần phải có thời gian mới thể hiện rõ.

Chỉ định
Chính:
Phù do suy tim và các nguyên nhân khác (gan, thận, do corticosteroid, estrogen). Để điều trị phù phổi, furosemid là thuốc lợi tiểu mạnh nên ưu tiên lựa chọn chứ không phải là thiazid.
Tăng huyết áp: Dùng đơn độc hoặc phối hợp (với các thuốc hạ huyết áp khác như chất ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE) hoặc thuốc chẹn beta...).
Phụ:
Giải độc brom.
Bệnh Morbus Ménière.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với các thiazid và các dẫn chất sulfonamid, bệnh gút, tăng acid uric huyết, chứng vô niệu, bệnh Addison, chứng tăng calci huyết, suy gan và thận nặng.

Thận trọng
Tất cả người bệnh dùng thiazid lợi tiểu (trong đó có hydroclorothiazid) phải được theo dõi định kỳ điện giải trong huyết thanh và nước tiểu, nhất là người bệnh dùng corticosteroid, ACTH hoặc digitalis, quinidin (nguy cơ xoắn đỉnh gây rung thất); bệnh nhân nôn hoặc đang truyền dịch.
Suy thận: Tăng urê huyết và có thể làm suy giảm thêm chức năng thận.
Suy gan: Dễ bị hôn mê gan.
Gút: Bệnh nặng lên.
Đái tháo đường: Chú ý điều chỉnh thuốc (insulin, thuốc hạ glucose huyết) vì thuốc có thể làm tăng glucose huyết.
Tác dụng hạ huyết áp của hydroclorothiazid tăng lên ở người bệnh sau cắt bỏ thần kinh giao cảm.
Tăng cholesterol và triglycerid trong máu. Vì vậy, cần thận trọng với những người có cholesterol máu trung bình và cao; người có triglycerid máu cao. Chú ý khi dùng thuốc ở người cao tuổi vì dễ mất cân bằng điện giải.
Bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE): Bệnh có thể nặng lên.
Những người dễ bị dị ứng nên thận trọng với những chế phẩm của hydroclorothiazid có chứa sulfid vì có thể gây phản ứng kiểu dị ứng như là quá mẫn và nguy hiểm.

Thời kỳ mang thai

Có nhiều thông báo chứng minh các thuốc lợi tiểu thiazid (cũng như các thuốc lợi tiểu quai) đều qua nhau thai vào thai nhi gây ra rối loạn điện giải, giảm tiểu cầu và vàng da ở trẻ sơ sinh. Vì vậy, không dùng nhóm thuốc này trong 3 tháng cuối của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc đi vào trong sữa mẹ với lượng có thể gây hại cho đứa trẻ và ức chế sự tiết sữa. Vì vậy phải cân nhắc giữa việc không dùng thuốc hoặc ngừng cho con bú tùy theo mức độ cần thiết của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hydroclorothiazid có thể gây mất kali quá mức. Tác dụng này phụ thuộc liều và có thể giảm khi dùng liều thấp (12,5 mg/ngày, liều tốt nhất điều trị tăng huyết áp), đồng thời giảm thiểu các ADR. Thuốc lợi tiểu cũng thường gây ra giảm natri huyết.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, đau đầu.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp thế đứng.

Chuyển hóa: Giảm kali huyết, tăng acid uric huyết, tăng glucose huyết, tăng lipid huyết (ở liều cao).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp tư thế, loạn nhịp tim.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn, táo bón, ỉa chảy, co thắt ruột.

Da: Mày đay, phát ban, nhiễm cảm ánh sáng.

Chuyển hóa: Hạ magnesi huyết, hạ natri huyết, tăng calci huyết, kiềm hóa giảm clor huyết, hạ phosphat huyết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, sốt.

Máu: Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan huyết.

Thần kinh: Dị cảm, rối loạn giấc ngủ, trầm cảm.

Da: Viêm mạch, ban, xuất huyết, hồng ban đa dạng, viêm da, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens - Johnson.

Gan: Viêm gan, vàng da ứ mật trong gan, viêm tụy.

Hô hấp: Khó thở, viêm phổi, phù phổi (phản ứng phản vệ), suy hô hấp.

Sinh dục, tiết niệu: Suy thận, viêm thận kẽ, liệt dương.

Mắt: Mờ mắt.

Phản ứng tăng acid uric huyết, có thể khởi phát cơn bệnh gút tiềm tàng. Có thể xảy ra hạ huyết áp tư thế khi dùng đồng thời với rượu, thuốc gây mê và thuốc an thần.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Mất nước và điện giải có thể gây hạ huyết áp, kiềm chuyển hóa, hạ kali huyết, natri huyết. Cần kiểm tra điện giải đồ và bù lại lượng nước và điện giải đã mất.

Người có bệnh mạch vành, bệnh tim thiếu máu cục bộ rất nhạy cảm với mất kali và có nguy cơ loạn nhịp. Nồng độ kali huyết thanh dưới 30 mEq/lít là có nguy cơ cao. Những người bệnh này nên kiểm tra rất cẩn thận về cân bằng điện giải và cần bù kali, khi điều trị với bất kỳ thuốc lợi tiểu nào. Sử dụng liều thấp thuốc lợi tiểu là rất quan trọng để hạn chế ADR này.

Người bệnh đang điều trị digitalis có nguy cơ ngộ độc digitalis khi kali trong máu giảm. Cần phải bổ sung kali khi dùng các thuốc lợi tiểu, đặc biệt khi dùng thiazid liều cao, bệnh nhân có bệnh gan nặng.

Người bệnh đang điều trị quinidin có nguy cơ loạn nhịp tim khi giảm kali huyết. Cần kiểm tra điện giải đồ và bổ sung kali. Cũng cần thận trọng như vậy với những người bệnh đang điều trị với bất kỳ thuốc nào có ảnh hưởng tới tái phân cực tâm thất, ví dụ như phenothiazin và các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nên uống thuốc vào buổi sáng. Trong trường hợp phải uống nhiều lần trong ngày thì liều uống cuối cùng của ngày nên trước 6 giờ tối.

Liều dùng: Cần điều chỉnh liều cho từng người bệnh.

Tăng huyết áp:

Liều ban đầu 12,5 mg (có thể 25 mg) trong 24 giờ, uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần. Nên dùng liều thấp nhất có thể được vì tác dụng chống tăng huyết áp không tăng với liều tăng lên, nhưng lại có nguy cơ tăng ADR. Nên tránh dùng liều cao hơn 50 mg/24 giờ. Người cao tuổi (trên 65 tuổi) nên dùng liều ban đầu 12,5 mg mỗi ngày.

Phù:

Liều 25 mg/24 giờ, uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần. Trong những ca nặng hơn và điều trị trong thời gian ngắn, uống với liều từ 50 - 75 mg/24 giờ. Sau đó nên dùng liều duy trì thấp nhất có thể được. Trong một số trường hợp, liều có thể lên tới 100 mg/24 giờ hoặc cao hơn, nhưng cho ngắn ngày vì có nhiều tác dụng có hại. Lúc đó, nên dùng các loại lợi tiểu mạnh. Thuốc có thể dùng gián đoạn cách 2 - 3 ngày 1 lần, khi dùng gián đoạn như vậy, những đáp ứng quá mức dẫn đến mất cân bằng điện giải không mong muốn ít xảy ra hơn.

Hội chứng Ménière:

Trong 4 - 6 tuần đầu: Uống với liều 50 - 100 mg/24 giờ chia làm 2 lần. Sau khi đỡ, giảm xuống liều thấp nhất có thể. Và có thể ngưng điều trị sau 2 - 3 tháng. Tuy vậy, bệnh thường phải điều trị lại và kéo dài nhiều đợt.

Liều dùng cho trẻ em:

Trong điều trị bệnh cho trẻ em, thường ưu tiên dùng clorothiazid hơn vì thuốc này có nhiều dạng thuốc chia liều hơn hydroclorothiazid.

Phù:

Trẻ từ 6 tháng đến 12 tuổi: Uống 1 - 2 mg/kg/ngày, uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần.

Trẻ < 6 tháng tuổi: Có thể dùng tới 3 mg/kg/ngày chia 2 lần.

Không vượt quá 37,5 mg/ngày ở trẻ ≤ 2 tuổi, hoặc không quá 100 mg/ngày ở trẻ từ 2 - 12 tuổi.

Tăng huyết áp:

Dùng liều ban đầu 1 mg/kg/ngày, uống 1 lần.

Không dùng dung dịch thuốc uống có chứa acid benzoic hoặc natri benzoat cho trẻ sơ sinh.

Tương tác thuốc

Khi dùng cùng các thuốc sau có thể tương tác với thuốc lợi tiểu thiazid:

Rượu, barbiturat hoặc thuốc ngủ gây nghiện: Tăng tiềm năng hạ huyết áp thế đứng.

Thuốc chống đái tháo đường (thuốc uống và insulin): Cần phải điều chỉnh liều do tăng glucose huyết.

Các thuốc hạ huyết áp khác: Tác dụng hiệp đồng hoặc tăng tiềm lực tụt huyết áp.

Corticosteroid, ACTH, salbutamol, carbenoxolon, amphotericin B hoặc reboxetin: Làm tăng mất điện giải, đặc biệt là giảm kali huyết.

Amin tăng huyết áp (thí dụ norepinephrin): Có thể làm giảm đáp ứng với amin tăng huyết áp, nhưng không đủ để ngăn cản sử dụng.

Thuốc giãn cơ (thí dụ tubocurarin): Có thể làm tăng đáp ứng với thuốc giãn cơ.

Lithi: Không nên dùng cùng với thuốc lợi tiểu, vì giảm thanh thải lithi ở thận và tăng độc tính của chất này.

Thuốc chống viêm không steroid: Có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, natri niệu và tác dụng hạ huyết áp của thiazid ở một số người bệnh. Vì vậy nếu dùng cùng, phải theo dõi để xem có đạt hiệu quả mong muốn về lợi tiểu không.

Quinidin: Dễ gây xoắn đỉnh, làm rung thất gây tử vong.

Thiazid làm giảm tác dụng của các thuốc chống đông máu, thuốc chữa bệnh gút.
Thiazid làm tăng tác dụng của thuốc gây mê, glycosid, vitamin D.
Nhựa cholestyramin hoặc colestipol: Có tiềm năng gắn thuốc lợi tiểu thiazid, làm giảm sự hấp thu những thuốc này qua đường tiêu hóa.
Hydroclorothiazid và thiazid làm tăng độc tính của digitalis và tăng nguy cơ loạn nhịp với những thuốc kéo dài khoảng QT như astemizol, terfenatin, halofantrin, pimozid và sotalol.
Alopurinol, tetracyclin: Độc tính tăng khi dùng cùng với thiazid.
Thảo dược: Cam thảo gây giữ nước, natri, tăng mất kali. Nếu dùng hydroclorothiazid để chữa tăng huyết áp, nên tránh dùng cùng đương quy vì đương quy có hoạt tính oestrogen (gây giữ nước) và đương quy có thể cũng gây nhạy cảm ánh sáng. Tránh dùng hydroclorothiazid cùng ma hoàng, nhân sâm, yohimbe vì có thể làm cho tình trạng của bệnh tăng huyết áp trở nên xấu hơn.

Độ ổn định và bảo quản
Thuốc cần được bảo quản ở nơi mát, trong lọ kín, tránh ánh sáng. Thuốc biến màu, tức bị hỏng.

Quá liều và xử trí
Biểu hiện quá liều:
Biểu hiện chủ yếu là rối loạn nước và điện giải do bài niệu nhiều. Nếu đang dùng digitalis, giảm kali huyết làm tăng loạn nhịp tim.
Xử trí:
Rửa dạ dày khi mới dùng thuốc, dùng than hoạt.
Chống kiềm hóa máu: Dùng amoni clorid trừ khi người bệnh mắc bệnh gan.
Bù lại nhanh chóng lượng nước và điện giải đã mất.
Có thể thẩm tách phúc mạc để điều chỉnh cân bằng nước và điện giải. Trong trường hợp hạ huyết áp mà không đáp ứng với những can thiệp trên, dùng norepinephrin 4 mg/lít tiêm truyền tĩnh mạch chậm hoặc dopamin với liều ban đầu 5 microgam/kg/phút.

Thông tin qui chế
Hydroclorothiazid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Diuren; Opeclozid; Thiazifar.

HYDROCORTISON

Tên chung quốc tế: Hydrocortisone.

Mã ATC: H02AB09, D07AA02, D07XA01, S01BA02, S01CB03, S02BA01, A01AC03, A07EA02, C05AA01.

Loại thuốc: Glucocorticosteroid, corticosteroid.

Dạng thuốc và hàm lượng
Kem: 0,5%, 1%, 2,5%.
Gel: 0,5%, 1%.
Lotion: 0,25%, 0,5%, 1%, 2,5%.
Thuốc mỡ: 0,25%, 1%, 2,5%.
Dung dịch (dùng ngoài): 0,5%, 1%, 2,5%.
Viên nén (uống): 5 mg, 10 mg, 20 mg.
Hỗn dịch hydrocortison acetat để tiêm (trong khớp, trong bao hoạt dịch, mô mềm): 25 mg/ml và 50 mg/ml (tính theo acetat).
Dung dịch hydrocortison natri phosphat để tiêm bắp, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền tĩnh mạch: 50 mg/ml (tính theo hydrocortison).
Bột hydrocortison natri succinat để tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền tĩnh mạch: 100 mg, 250 mg, 500 mg và 1 g (tính theo hydrocortison).
Thuốc được pha để tiêm bắp hay tĩnh mạch theo chỉ dẫn của nhà sản xuất và nếu cần để truyền tĩnh mạch, thì pha loãng tiếp đến nồng độ 0,1 - 1 mg/ml bằng dung dịch dextrose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Hydrocortison là corticoid được tiết ra từ tuyến vỏ thượng thận, thuộc nhóm glucocorticoid có tác dụng chống viêm, chống dị ứng, chống ngứa và ức chế miễn dịch. Hydrocortison succinat, tan trong nước, được thủy phân nhanh thành hydrocortison hoạt tính nhờ esterase trong máu.
Dược động học
Hấp thu: Hydrocortison hấp thu tốt qua đường uống. Khi dùng đường tiêm tĩnh mạch dạng ester tan trong nước, thuốc nhanh chóng đạt nồng độ cao trong các dịch cơ thể. Dạng hỗn dịch tiêm bắp có tác dụng kéo dài hơn. Khi dùng tại chỗ như tại khoang hoạt dịch, kết mạc, da, đường hô hấp, thuốc cũng có thể hấp thu toàn thân. Khi dùng tại chỗ kéo dài hoặc băng kín hoặc dùng trên diện rộng hoặc vết thương hở, lượng thuốc hấp thu có thể đủ gây tác dụng toàn thân, kể cả ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận.
Phân bố: Sau khi hấp thu, khoảng 90% lượng thuốc gắn với protein huyết tương, chủ yếu với corticosteroid-binding globulin (CBG, một loại a_2 globulin được tổng hợp tại gan) và albumin. Chỉ phần thuốc ở dạng tự do có khả năng xâm nhập vào tế bào đích và gây ra tác dụng dược lý.
Chuyển hóa và thải trừ: Nửa đời của hydrocortison khoảng 100 phút. Hydrocortison được chuyển hóa tại gan và hầu hết các mô trong cơ thể thành dạng hydro hóa và giáng hóa tetrahydrocortison và tetrahydrocortisol. Các chất này được bài tiết qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng liên hợp glucuronid và một lượng nhỏ dưới dạng không biến đổi. Hydrocortison cũng qua được nhau thai.

Chỉ định
Bôi tại chỗ (thuốc mỡ và kem): Chữa eczema cấp và mạn do nhiều nguyên nhân khác nhau, ngứa hậu môn - sinh dục.
Uống và tiêm:
Liệu pháp thay thế: Hydrocortison (hoặc cortison) thường là corticosteroid được lựa chọn để điều trị thay thế cho người bị suy vỏ thượng thận (suy vỏ thượng thận tiên phát và thứ phát, tăng sản thượng thận bẩm sinh hoặc hội chứng thượng thận sinh dục). Liệu pháp tiêm bắp hoặc tĩnh mạch thường dành cho người bệnh không uống được thuốc hoặc trong tình huống cấp cứu, khi cần phải có tác dụng nhanh, như ở người bị suy thượng thận cấp (do cơn Addison hoặc sau cắt bỏ tuyến thượng thận, do ngừng thuốc đột ngột liệu pháp corticosteroid hoặc do tuyến thượng thận không đáp ứng được với stress gia tăng ở các người bệnh đó) và ở một số trường hợp cấp cứu do dị ứng: trạng thái hen và sốc, đặc biệt sốc phản vệ.
Để sử dụng tác dụng chống viêm hoặc ức chế miễn dịch (thí dụ trong điều trị lupus ban đỏ hệ thống, bệnh bạch cầu, u lympho bào ác tính…), các glucocorticoid tổng hợp có tác dụng mineralocorticoid tối thiểu được ưa chọn hơn.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với hydrocortison.
Người bệnh nhiễm khuẩn nặng (ngoại trừ sốc nhiễm khuẩn hoặc lao màng não), nhiễm virus, nhiễm nấm, lao da.
Người bệnh đang dùng vắc xin sống.

Thận trọng
Sử dụng thận trọng đối với người loét đường tiêu hóa, mới nối ruột, tăng huyết áp, suy tim, nhồi máu cơ tim, người mắc bệnh tuyến giáp, suy gan, suy thận, đái tháo đường, lao, đục thủy tinh thể, nhược cơ, người có nguy cơ loãng xương, động kinh.

Khi dùng liều cao, kéo dài hoặc dùng cho trẻ nhỏ, phải quan tâm đến nguy cơ ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận.
Khi dùng thuốc ngoài da, tránh tiếp xúc với kết mạc mắt, tránh dùng cho vết thương hở, không nên băng kín (trừ viêm da nặng).
Không nên dùng dạng thuốc bôi cho trẻ em dưới 2 tuổi trừ khi có chỉ định và giám sát của bác sĩ.
Khi dùng các chế phẩm có chứa corticosteroid cho mắt trong thời gian dài, cần lưu ý nguy cơ tăng áp lực nội nhãn và giảm thị lực.
Không bao giờ được dùng glucocorticoid trong nhiễm khuẩn đang tiến triển, trừ trường hợp đã dùng thuốc chống nhiễm khuẩn trước đó. Tuy nhiên, vẫn có nguy cơ làm tăng nhiễm khuẩn do bị ức chế miễn dịch khi dùng glucocorticoid.

Thời kỳ mang thai

Thử trên động vật, glucocorticoid có tác dụng có hại trên thai. Tuy nhiên, các kết quả này không tương ứng ở người. Dù vậy, dùng thuốc kéo dài, liều cao sẽ gây nguy cơ ức chế vỏ thượng thận của thai. Dùng trước khi chuyển dạ, glucocorticoid có tác dụng bảo vệ chống lại hội chứng suy hô hấp rất nguy hiểm cho trẻ đẻ non. Điều trị hen cho người mang thai nên phối hợp glucocorticoid, vì bản thân hen là một nguy cơ lớn đối với thai. Đối với người mang thai, không khuyến cáo sử dụng các chế phẩm dùng tại chỗ trên diện rộng, với lượng lớn hoặc dùng trong thời gian dài.

Thời kỳ cho con bú

Hydrocortison bài tiết qua sữa, gây nguy hại cho trẻ nhỏ, thậm chí ngay cả với liều bình thường.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong điều trị glucocorticoid dài ngày, ADR phổ biến nhất là trạng thái giả Cushing và chứng loãng xương ở các mức độ nặng nhẹ khác nhau. Ngược lại, ADR rất hiếm xảy ra với liệu pháp tiêm liều cao ngắn ngày.
Thường gặp, ADR > 1/100
Tim mạch: Phù, tăng huyết áp.
Mắt: Đục thủy tinh thể, tăng nhãn áp.
Cơ xương: Loãng xương, teo cơ.
Nội tiết: Hội chứng giả Cushing ở các mức độ khác nhau, chậm lớn ở trẻ em; không đáp ứng thứ phát của vỏ thượng thận và tuyến yên, đặc biệt trong thời gian stress, như khi bị chấn thương, phẫu thuật hoặc bị bệnh, tăng cân.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Rối loạn tiêu hóa: Loét dạ dày tá tràng, chảy máu vết loét, loét ruột non.
Rối loạn tâm thần: Hưng phấn quá độ, lú lẫn, trầm cảm khi ngừng thuốc.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Phản ứng ở da: Viêm da tiếp xúc, teo da, chậm lành sẹo.
Miễn dịch: Phản ứng miễn dịch, phản ứng dạng phản vệ kèm co thắt phế quản.
Nhiễm khuẩn do vi khuẩn "cơ hội" gây bệnh với độc lực thấp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể giảm thiểu hội chứng giả Cushing và chứng loãng xương bằng cách chọn cẩn thận chế phẩm thuốc steroid, chương trình dùng thuốc cách một ngày hoặc ngắt quãng; liệu pháp phụ trợ có thể có hiệu quả trong điều trị loãng xương do steroid (calci, vitamin D..).
Phải thường xuyên quan tâm đến nhiễm khuẩn do vi khuẩn "cơ hội". Nếu cần, phải dùng kháng sinh.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Đường dùng và liều lượng của hydrocortison và các dẫn chất tùy thuộc vào bệnh đang điều trị và đáp ứng của người bệnh. Liều lượng cho trẻ bé và trẻ em phải dựa trên mức độ nặng nhẹ của bệnh và đáp ứng của người bệnh với thuốc hơn là chỉ dựa vào tuổi, thể trọng và diện tích cơ thể. Điều trị bằng đường tiêm chỉ nên dùng khi người bệnh không thể uống được hoặc các trường hợp cấp cứu. Sau khi đã đạt được đáp ứng mong muốn, nên giảm dần liều lượng đến liều thấp nhất để duy trì đáp ứng lâm sàng thỏa đáng. Khi dùng thuốc theo đường uống trong thời gian dài, nên cân nhắc chế độ liều cách nhật. Nếu dùng thuốc trong thời gian dài, khi ngừng thuốc phải ngừng dần dần.

Liều lượng:

Liệu pháp thay thế (uống):
Suy thượng thận tiên phát mạn, suy thượng thận thứ phát: Liều thông thường: 20 mg uống sáng sớm và 10 mg uống buổi chiều tối, để bắt chước nhịp sinh học 24 giờ trong cơ thể.
Tăng sản thượng thận bẩm sinh (hội chứng thượng thận - sinh dục): Liều uống thông thường: 0,6 mg/kg/ngày, chia thành 2 hoặc 3 liều, cùng với fluorocortison acetat 0,05 - 0,2 mg/ngày.
Tình huống cấp cứu: Dùng thuốc tiêm hydrocortison tan trong nước như hydrocortison natri succinat, hydrocortison natri phosphat:
Cơn hen phế quản cấp: Liều thông thường tiêm tĩnh mạch từ 100 mg cho đến 500 mg hydrocortison, lặp lại 3 hoặc 4 lần trong 24 giờ, tùy theo mức độ nặng nhẹ của bệnh và đáp ứng của người bệnh.
Trẻ em cho tới 1 tuổi: 25 mg; 1 - 5 tuổi: 50 mg; 6 - 12 tuổi: 100 mg.
Truyền dịch và điện giải khi cần để điều chỉnh bất cứ rối loạn chuyển hóa nào.
Cũng có thể tiêm bắp hydrocortison, nhưng đáp ứng có vẻ chậm hơn tiêm tĩnh mạch.
Sốc nhiễm khuẩn: Liều rất cao ban đầu tiêm tĩnh mạch 1 g, nhưng lợi ích còn chưa rõ ràng. Khi sốc nguy hiểm đến tính mạng, có thể tiêm 50 mg/kg ban đầu và tiêm lặp lại sau 4 giờ và/hoặc mỗi 24 giờ nếu cần. Liệu pháp liều cao được tiếp tục đến khi tình trạng người bệnh ổn định và thường không nên tiếp tục dùng quá 48 - 72 giờ để tránh tăng natri huyết.
Sốc phản vệ: Bao giờ cũng phải tiêm adrenalin đầu tiên và sau đó có thể tiêm tĩnh mạch hydrocortison với liều 100 - 300 mg.
Suy thượng thận cấp: Liều đầu tiên 100 mg, lặp lại cách 8 giờ một lần. Liều này thường giảm dần trong 5 ngày để đạt liều duy trì 20 mg - 30 mg/24 giờ.
Tiêm trong khớp: Tiêm hydrocortison acetat với liều 5 - 50 mg phụ thuộc vào kích thước của khớp.
Bôi tại chỗ: Kem, thuốc mỡ hoặc thuốc xoa có nồng độ từ 0,1 - 2,5%: bôi 1 - 4 lần/ngày (bôi 1 lớp mỏng lên vùng bị bệnh).

Tương tác thuốc

Tránh kết hợp:
Amphotericin: Làm tăng nguy cơ giảm kali huyết.
Vắc xin sống: Do corticoid liều cao làm giảm đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin.
Natalizumab.
Tăng tác dụng:
Khi dùng đồng thời corticoid với các thuốc lợi tiểu làm giảm kali như các thiazid, furosemid, càng tăng sự thiếu hụt kali.
Dùng đồng thời corticoid và các thuốc chống viêm không steroid sẽ làm tăng tỷ lệ chảy máu và loét dạ dày - tá tràng.
Giảm tác dụng:
Dùng đồng thời corticoid với các thuốc barbiturat, carbamazepin, phenytoin, primidon, rifampicin, corticoid bị tăng chuyển hóa và giảm tác dụng.
Corticosteroid làm thay đổi đáp ứng của người bệnh với các thuốc chống đông máu.

Corticosteroid làm tăng nhu cầu thuốc chống đái tháo đường và thuốc chống tăng huyết áp.
Corticosteroid có thể làm giảm nồng độ salicylat trong huyết thanh và làm giảm tác dụng của thuốc giãn cơ loại chống khử cực.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ 20 - 25 ºC, tránh ánh sáng.
Dung dịch đã pha từ thuốc bột được bảo quản ≤ 25 ºC, tránh ánh sáng, chỉ dùng dung dịch trong suốt, không được dùng sau khi pha quá 3 ngày. Dung dịch và hỗn dịch hydrocortison không bền với nhiệt nên không được hấp tiệt trùng.

Quá liều và xử trí
Rất hiếm gặp quá liều gây nên ngộ độc cấp hoặc gây chết. Trong các trường hợp quá liều, không có thuốc đối kháng điển hình, chỉ điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng.

Tương kỵ
Các thuốc tiêm hydrocortison và ester đã được thông báo có tương kỵ với nhiều loại thuốc, nhưng tính tương hợp phụ thuộc vào nhiều yếu tố (thí dụ nồng độ thuốc, pH cuối cùng, nhiệt độ); cần tham khảo thêm tài liệu chuyên biệt để thêm thông tin.

Thông tin qui chế
Hydrocortison có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Demasone aloe; Droxiderm; Enoti; Forsancort; Huhajo; Hydrocortisone - Teva; Hydrocortison-Richter; Hydromark 100; Lacticare-HC; Snerid Tab; Stacort; Sucotin Inj.

HYDROGEN PEROXID

Tên chung quốc tế: Hydrogen peroxide.

Mã ATC: A01AB02, D08AX01, S02AA06.

Loại thuốc: Thuốc tẩy uế, sát trùng.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dung dịch hydrogen peroxid (nước oxy già): 3, 6, 27 và 30%.
Gel hydrogen peroxid 1,5%.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Hydrogen peroxid là một chất oxy hóa, có tác dụng sát trùng, tẩy uế, làm sạch vết thương và khử mùi. Thuốc có hoạt tính kháng khuẩn yếu, kháng virus (kể cả HIV) và cầm máu nhẹ.
Tác dụng của hydrogen peroxid là do khi tiếp xúc với mô có chứa enzym catalase, hydrogen peroxid sẽ giải phóng ra oxygen mới sinh có tính oxy hóa mạnh, làm phá hủy một số vi sinh vật gây hại, tác dụng cơ học của sủi bọt đã loại bỏ mảnh vụn của mô và loại bỏ mủ để làm sạch vết thương. Giải phóng oxygen mới sinh và sủi bọt xảy ra nhanh hơn ở các vết thương, vùng da bị trầy sát, ở niêm mạc so với vùng da lành. Máu và mủ ở vết thương làm giảm tác dụng của hydrogen peroxid. Hoạt tính kháng khuẩn của hydrogen peroxid tương đối yếu và chậm, thuốc ngấm kém vào mô và vết thương. Tác dụng sủi bọt cơ học của thuốc làm sạch các mảnh vụn mô, có thể làm giảm số lượng vi khuẩn ở vết thương hơn là tác dụng kháng khuẩn của thuốc. Tuy nhiên, tác dụng này chỉ duy trì trong khoảng thời gian oxygen được giải phóng nên ngắn.
Dung dịch hydrogen peroxid đậm đặc có thể tẩy trắng tóc và làm tổn thương mô.

Chỉ định
Sát trùng, khử mùi (dung dịch 1,5 - 3%), Dùng tại chỗ:
Để làm sạch các vết thương nhỏ;
Súc miệng, bôi miệng để điều trị viêm miệng, viêm lợi cấp và khử mùi hôi của miệng: dùng không quá 7 ngày;
Lấy ráy tai;
Tẩy uế, tẩy trùng kính sát tròng, dụng cụ nội soi, thiết bị thẩm phân (dùng dung dịch 6%).

Chống chỉ định
Không được tiêm hoặc nhỏ hydrogen peroxid vào những khoang kín của cơ thể.
Không dùng các chế phẩm có nồng độ đậm đặc (từ 35% trở lên) cho bất cứ mục đích điều trị nào.

Thận trọng
Không nên sử dụng hydrogen peroxid để rửa hoặc súc miệng trong thời gian dài. Không dùng quá 7 ngày nếu không có chỉ định của thầy thuốc.
Các dung dịch hydrogen peroxid đậm đặc (27 và 30%) được sử dụng để pha những dung dịch loãng hơn. Không được bôi lên mô các dạng chưa pha loãng.
Không nên sử dụng hydrogen peroxid cho những vết thương đang lành vì gây tổn thương mô.
Với những dung dịch hydrogen peroxid đậm đặc (20 - 30%) nên sử dụng thận trọng vì chúng kích ứng mạnh da và niêm mạc.
Thận trọng khi sử dụng hydrogen peroxid để thụt rửa đại tràng vì đã thấy tắc mạch do khí, vỡ đại tràng hoặc viêm ruột hoại tử. Cũng đã thấy tổn thương tại chỗ niêm mạc đại - trực tràng khi dùng dung dịch hydrogen peroxid 3% để thụt tháo và do hydrogen peroxid còn dư lại sau khi sát trùng dụng cụ nội soi trực tràng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Dung dịch hydrogen peroxid đậm đặc có thể gây tổn thương mô.
Dung dịch hydrogen peroxid có thể gây kích ứng, "bỏng" da và niêm mạc.
Khi sử dụng nhắc lại nhiều lần, đặc biệt trong thời gian dài làm thuốc súc miệng hoặc rửa miệng, hydrogen peroxid có thể gây phì đại nhú lưỡi (có thể hồi phục được).
Sẽ nguy hiểm khi tiêm hoặc nhỏ hydrogen peroxid vào những khoang kín của cơ thể, do oxy giải phóng ra không có đường thoát.
Thụt đại tràng bằng dung dịch hydrogen peroxid đã gây ra tắc mạch do khí, vỡ đại tràng, viêm trực tràng, viêm loét đại tràng và hoại tử ruột.

Liều lượng và cách dùng
Thuốc dùng ngoài. Không được tiêm hoặc uống. Để làm sạch vết thương hoặc vết loét, thường dùng dung dịch hydrogen peroxid 1,5 - 3% hoặc gel hydrogen peroxid 1,5%, dùng tại chỗ.
Để súc miệng hoặc khử mùi hôi của miệng trong điều trị viêm miệng cấp, dùng dung dịch hydrogen peroxid 1,5 - 3%. Thường pha loãng 15 ml dung dịch hydrogen peroxid 6% với một nửa cốc nước ấm, súc miệng về phía tổn thương khoảng 10 ml dung dịch, ít nhất 1 phút trước khi nhổ ra. Có thể súc miệng tới 4 lần mỗi ngày (sau khi ăn và lúc đi ngủ).
Để làm sạch những vết thương nhỏ ở miệng hoặc lợi: Dùng một lượng nhỏ gel hydrogen peroxid 1,5% bôi vào vùng bị bệnh, để yên ít nhất một phút, sau đó khạc nhổ ra. Thường bôi 4 lần một ngày, bôi hàng ngày.
Dung dịch hydrogen peroxid nhỏ tai để lấy ráy tai, thường pha loãng 1 phần dung dịch hydrogen peroxid 6% với 3 phần nước trước khi dùng.
Trẻ nhỏ dưới 12 tuổi phải dùng dưới sự giám sát của người lớn.
Để làm sạch thấu kính áp tròng, thường dùng dung dịch hydrogen peroxid 3%. Tuy nhiên để tránh kích ứng giác mạc, cần bất hoạt bằng natri pyruvat, catalase hoặc natri thiosulfat, hoặc bằng chất xúc tác platin trước khi sử dụng.

Để tẩy trùng dụng cụ nội soi, thường ngâm dụng cụ đó trong 30 phút với dung dịch hydrogen peroxid 6%. Tuy nhiên, phần hydrogen peroxid còn dư có thể gây kích ứng niêm mạc cho người, do đó, trước khi sử dụng, cần phải rửa sạch thật kỹ. Cần chú ý là hydrogen peroxid làm hỏng bề mặt cao su, plastic, mạ nickel - bạc, crom và ít tác dụng đối với enterovirus và mycobacteria.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch hydrogen peroxid bị giảm chất lượng khi để lâu hoặc lắc nhiều lần. Tiếp xúc với ánh sáng hoặc tiếp xúc với nhiều chất oxy hóa hoặc chất khử sẽ tăng nhanh phân hủy.

Dung dịch hydrogen peroxid cần bảo quản trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở 15 - 30 ºC. Để đảm bảo ổn định tốt, bề mặt bên trong của đồ đựng dung dịch hydrogen peroxid có càng ít vết nhám càng tốt vì vết nhám thúc đẩy sự phân hủy dung dịch hydrogen peroxid. Không nên giữ dung dịch trong thời gian dài. Các dung dịch hydrogen peroxid không có chất ổn định phải để ở nhiệt độ dưới 15 ºC, tránh ánh sáng.

Dung dịch hydrogen peroxid 30% được chứa trong những đồ đựng không đóng đầy và có một lỗ thoát nhỏ trên nắp, bảo quản ở nhiệt độ 8 - 15 ºC, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Không để dung dịch hydrogen peroxid tiếp xúc với những chất oxy hóa hoặc chất khử vì tương kỵ hóa học và dẫn đến phân hủy.

Quá liều và xử trí

Nuốt phải một lượng nhỏ hydrogen peroxid 3% thường chỉ gây rối loạn tiêu hóa nhẹ. Uống phải dung dịch 10% hoặc cao hơn hoặc một lượng lớn dung dịch 3% có thể thấy tai biến, thậm chí tử vong. Kích ứng đường tiêu hóa như nôn, buồn nôn, sùi bọt mép, nôn ra máu có thể xuất hiện. Mụn nước hoặc bỏng niêm mạc thường xuất hiện với dung dịch 30% hoặc cao hơn. Sự giải phóng một khối lượng lớn oxygen ở dạ dày có thể gây đau dạ dày, đầy bụng, ợ hơi. Ngừng thở, hôn mê, co giật, lú lẫn, xanh tím, ngủ lịm, thở rít, ngừng hô hấp, tuần hoàn đã được báo cáo. Tắc mạch do khí đặc biệt nguy hiểm khi dùng dung dịch đậm đặc. Tổn thương thần kinh ở trẻ em và người lớn có thể xảy ra ngay lập tức và gây tử vong sau khi uống dung dịch 35%. Bôi ngoài da dung dịch đậm đặc cũng có thể gây mụn nước, ban đỏ, hoại tử từng vùng trên da và ban xuất huyết. Nồng độ trên 10% có thể gây loét hoặc thủng giác mạc khi để tiếp xúc với mắt.

Cần lưu ý dung dịch hydrogen peroxid chỉ dùng ngoài, không được tiêm hoặc đưa vào các khoang kín của cơ thể. Các dung dịch đậm đặc được dùng để pha thành dung dịch loãng hơn, không bôi trực tiếp dung dịch chưa pha loãng vào mô. Không dùng dung dịch hydrogen peroxid dài ngày.

HYDROXYCARBAMID

Tên chung quốc tế: Hydroxycarbamide (Hydroxyurea).

Mã ATC: L01XX05

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, loại thuốc chống chuyển hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 1 000 mg.

Viên nang 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Hydroxycarbamid là một dẫn chất của urê đầu tiên được sử dụng trên lâm sàng làm thuốc chữa ung thư.

Hydroxycarbamid ức chế tổng hợp DNA, nhưng không ảnh hưởng đến sự tổng hợp ARN và protein. Cơ chế chủ yếu là hydroxycarbamid ức chế sự kết hợp của thymidin vào DNA. Ngoài ra, thuốc còn trực tiếp gây hư hại DNA. Hydroxycarbamid phá hủy gốc tự do tyrosyl. Gốc này là trung tâm xúc tác của ribonucleosid diphosphat reductase, một enzym xúc tác chuyển ribonucleotid thành deoxyribonucleotid; sự chuyển này bị ức chế nên làm giảm sự tổng hợp DNA. Hydroxycarbamid ức chế đặc hiệu ở pha S của chu kỳ tế bào, làm ngừng tiến triển ở chỗ giáp giới giữa pha G_1 và pha S, nên ức chế sự tổng hợp DNA.

Tác dụng độc cho tế bào của hydroxycarbamid chỉ giới hạn ở các mô có tốc độ tăng sinh cao và có tác dụng rõ rệt nhất ở những tế bào đang tổng hợp mạnh DNA.

Hydroxycarbamid có thể kích thích sản xuất và làm tăng nồng độ hemoglobin bào thai (Hb F) và như vậy, có tiềm năng làm giảm hồng cầu hình liềm, làm giảm các cơn đau tắc mạch là đặc trưng của thiếu máu tế bào hình liềm. Hồng cầu này hình thành là do polyme hóa deoxyhemoglobin S (deoxyHb S) vào gel nhớt của protein kết tụ, nhưng bị Hb F ngăn cản quá trình polyme hóa này. Thuốc không chữa khỏi bệnh thiếu máu hồng cầu liềm và cũng không có vai trò nào trong điều trị cơn đau đang tiến triển, mà chỉ có tác dụng phòng cơn đau. Thuốc dùng lâu dài có khả năng gây ung thư (thí dụ bệnh bạch cầu).

Hydroxycarbamid còn được dùng hỗ trợ điều trị bệnh tăng hồng cầu vô căn, kết hợp với trích lấy máu tĩnh mạch gián đoạn, do thuốc có tác dụng ức chế tủy xương, làm giảm sản xuất thừa tiểu cầu và hồng cầu. Khi ngừng thuốc, bệnh lại trở lại; và dùng lâu dài, có nguy cơ gây ung thư.

Hydroxycarbamid cũng có tác dụng chống virus. Do thuốc ức chế ribonucleotid reductase của tế bào và làm giảm lượng deoxynucleotid trong tế bào, nên thuốc ức chế tổng hợp DNA của virus HIV-1 ở tế bào lympho máu ngoại vi. Như vậy, góp phần ngăn cản sao chép của HIV-1. Phối hợp hydroxycarbamid với didanosin có tác dụng hiệp đồng ức chế HIV-1.

Dược động học

Hydroxycarbamid hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa sau khi uống (trên 80%). Chưa có thông báo về ảnh hưởng của thức ăn đối với hấp thu hydroxycarbamid. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1- 4 giờ. Nồng độ trong máu giảm nhanh và không tích lũy khi dùng lại. Do đó, nồng độ đỉnh trong máu sẽ cao, nếu dùng liều lớn và dùng 1 lần trong ngày hơn là chia nhỏ liều. Khi tăng liều, nồng độ đỉnh trong huyết tương và diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian cũng tăng, nhưng không theo tỷ lệ thuận. Hydroxycarbamid phân bố nhanh khắp cơ thể, tập trung nhiều hơn ở bạch cầu và hồng cầu. Thể tích phân bố bằng khoảng thể tích nước trong cơ thể. Hydroxycarbamid qua được hàng rào máu - não. Nồng độ đỉnh trong dịch não tủy đạt được trong vòng 3 giờ sau khi uống. Thuốc phân bố vào dịch cổ trướng, nồng độ thuốc trong dịch cổ trướng thấp hơn trong huyết tương 2 - 7,5 lần. Thuốc cũng bài tiết vào được sữa mẹ.

Khoảng trên 50% hydroxycarbamid bị chuyển hóa ở gan. Một phần nhỏ bị urease, một enzym của vi khuẩn đường ruột, chuyển hóa thành acid acetohydroxamic.

Dùng hydroxycarbamid có ^{14}C cho thấy, khoảng 50% liều uống bị thoái giáng ở gan thành CO_2 thải trừ qua đường hô hấp và urê thải trừ qua thận. Phần còn lại được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng thuốc không bị chuyển hoá. Lượng thải trừ qua nước tiểu là 62% sau 8 giờ và 80% sau 12 giờ. Sự thải trừ của hydroxycarbamid có thể thay đổi ở người bị suy gan hoặc suy thận.

Chỉ định

Các dạng ung thư như bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng thuốc, ung thư biểu mô vảy vùng đầu - cổ (phối hợp với xạ trị), bệnh bạch cầu mạn dòng tủy không thể ghép tủy tự thân. Các loại u hắc tố, ung thư cổ tử cung, ung thư vú.

Thiếu máu hồng cầu hình liềm; bệnh tăng hồng cầu vô căn.
Điều trị hỗ trợ nhiễm HIV.
Bệnh vảy nến; hội chứng tăng tế bào ưa eosin không đáp ứng với corticosteroid.

Chống chỉ định

Người bệnh suy tủy nặng, bạch cầu dưới 2 500/mm^3; tiểu cầu dưới 100 000/mm^3, thiếu máu nặng.
Người bệnh mẫn cảm với thuốc hoặc với các thành phần có trong thuốc.
Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Hydroxycarbamid có độc tính cao, chỉ số điều trị thấp, nếu không có độc tính thì không có đáp ứng điều trị. Dùng liều 40 mg/kg mỗi ngày, 2/3 người bệnh có độc tính; nếu liều gấp đôi, 100% có độc tính. Cần thông báo cho người bệnh về các độc tính có thể xảy ra.
Cần phải có thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm sử dụng hóa trị liệu ung thư chỉ định điều trị và theo dõi trong suốt quá trình điều trị.
Người thao tác với thuốc, nhất là khi phải mở nang thuốc ra hoặc phải bẻ viên thuốc để chia liều, phải đi găng tay, đeo khẩu trang, đội mũ; tránh thuốc tiếp xúc với da và niêm mạc; không được để thuốc vương vãi ra vùng thao tác, nếu thuốc vương vãi, phải lau sạch ngay bằng khăn ẩm, rồi bỏ vào túi chất dẻo để đem đốt. Phải để xa tầm với của trẻ em.
Thận trọng với người gần đây đã dùng thuốc chữa ung thư gây độc tế bào hoặc dùng liệu pháp tia xạ, vì tai biến hay xảy ra hơn và nặng hơn.
Thuốc gây suy tủy xương, vì vậy, phải theo dõi các thông số huyết học, đặc biệt là bạch cầu, tiểu cầu, hàm lượng hemoglobin, trước khi điều trị và định kỳ trong khi điều trị. Lúc đầu 1 tuần 1 lần. Khi thấy các thông số huyết học ổn định, thì 2 tuần 1 lần, rồi 1 tháng 1 lần. Nếu suy tủy nặng, phải ngừng thuốc.
Người bệnh dùng hydroxycarbamid điều trị bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm hoặc tăng hồng cầu vô căn cần được cho biết là: Hydroxycarbamid không phải chữa khỏi bệnh, mà chỉ có lợi chừng nào người bệnh còn duy trì sử dụng thuốc theo đúng chỉ định và chấp nhận các tai biến.
Tăng đại hồng cầu do hydroxycarbamid có thể là do thiếu hụt acid folic, cần dùng acid folic để dự phòng.
Cần phải thận trọng khi dùng hydroxycarbamid cho người bị suy thận, suy gan nặng, vì có thể gây ra ảo giác về thị giác và thính giác và độc mạnh về huyết học; vì vậy, cần theo dõi chức năng gan thận trước khi dùng thuốc và trong quá trình dùng thuốc. Nên kiểm tra nồng độ acid uric và uống nhiều nước trong quá trình điều trị.
Đã thấy hydroxycarbamid gây biến chủng, gây ung thư, gây bệnh bạch cầu ở động vật thí nghiệm. Hydroxycarbamid làm cho chuột cống trắng đực teo tinh hoàn, giảm sinh tinh trùng, giảm khả năng làm cho chuột cái có thai; khi dùng liều 60 mg/kg/ngày, tinh trùng và cấu trúc nhiễm sắc thể có hình thái bất thường.
Điều trị bằng hydroxycarbamid gây ra những tổn thương ban đỏ rải rác ở da. Những tổn thương này thường xảy ra sau vài năm điều trị và thường là lành tính. Tuy nhiên, có thể mất vài tháng để điều trị những tổn thương trong những trường hợp cần ngừng thuốc để điều trị. Thuốc cũng có thể gây ra các loét ở chân gây đau, có thể phải ngừng điều trị.
Bệnh nhân nhiễm HIV được điều trị với hydroxycarbamid và các thuốc kháng virus dễ xảy ra hơn các biến chứng gây tử vong như viêm tụy, nhiễm độc gan, suy gan và triệu chứng viêm thận ngoại vi nặng.

Thời kỳ mang thai

Hydroxycarbamid đi qua được hàng rào nhau thai gây độc cho thai, gây quái thai và gây đột biến ở chuột cống trắng và thỏ, nếu dùng liều cao.
Cho đến nay, chưa thấy có báo cáo gây quái thai ở người. Tuy nhiên, do độc tính cao, không dùng hydroxycarbamid cho người mang thai. Chỉ dùng khi không còn biện pháp nào khác để cứu người bệnh và phải biết rõ là thai sẽ bị tổn hại. Người ở tuổi sinh đẻ, phải dùng biện pháp tránh thai.

Thời kỳ cho con bú

Hydroxycarbamid bài tiết vào được sữa mẹ, thuốc gây tai biến nặng cho trẻ; vì vậy, không được dùng thuốc khi nuôi con bú. Nếu mẹ sử dụng thuốc thì không được cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100
Máu: Suy tuỷ, giảm bạch cầu (rất thường gặp), giảm tiểu cầu (ít gặp hơn). Hồng cầu khổng lồ giống như trong thiếu máu ác tính, nhưng không phải do thiếu vitamin B_{12} hoặc acid folic và không nhất thiết kèm theo thiếu máu, thường thấy trong thời kỳ bắt đầu dùng thuốc; tiêu huyết và giảm sắt trong huyết tương đã được thông báo. Nếu kết hợp liệu pháp tia xạ, tai biến tăng.
Tiêu hoá: Viêm miệng, buồn nôn, nôn, chán ăn, táo bón hoặc ỉa chảy.
Da: Các phản ứng ở da.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Da: Ban da, sần, ngứa, tăng sắc tố da, móng tay nhiễm melanin; da khô, loét da, đau, khi dùng thuốc lâu dài. Tai biến tăng nếu dùng thêm liệu pháp tia xạ.
Tiêu hoá: Loét niêm mạc miệng, loét biểu mô đường tiêu hoá, viêm tụy, viêm dạ dày. Chán ăn, tiêu chảy, nôn, táo bón.
Thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, hoa mắt, mất định hướng, ảo giác, co giật, sốt, ớn lạnh, người khó chịu, suy nhược. Liều cao gây buồn ngủ.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Tiết niệu: Khó tiểu tiện, chức năng ống thận giảm tạm thời, tăng acid uric huyết, sỏi acid uric niệu, tăng urê huyết và creatinin. Phù lòng bàn tay, bàn chân.
Gan: Tăng transaminase, tăng bilirubin huyết, nhiễm độc gan.
Da: Rụng tóc, hoại tử da, teo móng, ban đỏ ngoại vi, ung thư da, viêm mạch ở da có loét, ban tím da.
Hô hấp: Phản ứng phổi cấp; xơ phổi, phù phổi, khó thở.
Tụy: Viêm tụy dẫn đến tử vong đã được báo cáo (2 người bệnh), nhưng do đã phối hợp với thuốc điều trị HIV là didanosin, stavudin, indinavir.
Tim mạch: Phù.
Cơ xương: Đau thần kinh ngoại vi, yếu mệt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu có suy tủy, ngừng thuốc nếu bạch cầu dưới 2 500/mm^3, tiểu cầu dưới 100 000/mm^3 hoặc thiếu máu nặng. Nếu điều trị thiếu máu hồng cầu hình liềm thì ngừng thuốc khi bạch cầu dưới 2 000/mm^3, tiểu cầu dưới 80 000/mm^3, hemoglobin dưới 4,5 g/dl hoặc hồng cầu lưới dưới 80 000/mm^3 kèm hemoglobin dưới 9 g/dl. Thường khi ngừng thuốc, các thông số huyết học phục hồi nhanh; sau đó 3 ngày, có thể dùng lại thuốc, nhưng với liều thấp hơn. Nếu kết hợp dùng hydroxycarbamid với liệu pháp tia xạ mà huyết cầu giảm nặng, cũng có thể phải ngừng liệu pháp tia xạ.
Nếu bị chứng nguyên hồng cầu khổng lồ, có thể dùng acid folic, vitamin B_{12}, phòng khi kết hợp bị thiếu hụt các vitamin này.
Thiếu máu nặng, phải truyền máu, hoặc truyền loại huyết cầu bị giảm nặng (bạch cầu, tiểu cầu).
Các rối loạn tiêu hoá, thường người bệnh chịu được. Nhưng nếu quá nặng, cũng phải ngừng thuốc.
Nếu bị tai biến cho hệ tiết niệu, cần bù nhiều nước để tăng bài niệu.

Liều lượng và cách dùng

Liều hydroxycarbamid phải tùy theo từng người bệnh, dựa vào khối lượng cơ thể và tình trạng béo bệu hoặc giữ nước của người bệnh.

Các loại u ác tính

Các loại u đặc: Liều uống là 80 mg/kg, 3 ngày 1 lần; hoặc 20 - 30 mg/kg mỗi ngày 1 lần.

Ung thư vùng đầu và cổ: Thường kết hợp với liệu pháp tia xạ, liều hydroxycarbamid là 80 mg/kg, 3 ngày 1 lần. Phải uống hydroxycarbamid trước khi bắt đầu liệu pháp tia xạ ít nhất 7 ngày. Sau đó, vẫn dùng trong quá trình chiếu xạ và sau khi ngừng chiếu xạ, nhưng phải theo dõi chặt chẽ, và không có tai biến nặng.

Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy không đáp ứng với thuốc khác: Uống liều 20 - 30 mg/kg, mỗi ngày 1 lần. Nếu thuốc có tác dụng rõ ràng sau 6 tuần, liệu pháp có thể kéo dài mãi, vô thời hạn. Phải ngừng điều trị khi số lượng bạch cầu sụt xuống còn dưới 2 500/mm^3, hoặc tiểu cầu dưới 100 000/mm^3. Chỉ bắt đầu điều trị lại, khi số lượng bạch cầu và tiểu cầu trở lại gần bình thường.

Người cao tuổi thường nhạy với thuốc, nên phải giảm liều.

Lách to do bệnh bạch cầu mạn dòng tủy: 5 - 15 mg/kg trong 24 giờ.

Thiếu máu hồng cầu hình liềm

Để làm giảm các cơn đau từ vừa đến nặng lặp đi lặp lại ở người lớn, uống liều 15 mg/kg, mỗi ngày 1 lần, dựa vào khối lượng thực hoặc khối lượng lý tưởng của cơ thể (tùy theo cái nào nhỏ hơn). Cứ 2 tuần 1 lần, điều chỉnh liều tùy theo số lượng huyết cầu của người bệnh. Nếu công thức huyết cầu trong phạm vi chấp nhận được (bạch cầu trung tính ít nhất 2 500/mm^3; tiểu cầu ít nhất 95 000/mm^3; nồng độ hemoglobin trên 5,3 g/dl; và số hồng cầu lưới ít nhất 95 000/mm^3 nếu nồng độ hemoglobin dưới 9 g/dl), liều hydroxycarbamid có thể tăng thêm 5 mg/kg mỗi ngày, cứ 12 tuần tăng 1 lần, cho đến liều tối đa dung nạp được là 35 mg/kg mỗi ngày. Liều tối đa dung nạp được là liều dùng hàng ngày cao nhất không gây độc cho máu trong 24 tuần điều trị liên tiếp. Gọi là độc cho máu, nếu bạch cầu trung tính dưới 2 000/mm^3; tiểu cầu dưới 80 000/mm^3; nồng độ hemoglobin dưới 4,5 g/dl và hồng cầu lưới dưới 80 000/mm^3 nếu nồng độ hemoglobin dưới 9 g/dl.

Nếu các huyết cầu trong phạm vi từ chấp nhận được đến độc, không được tăng liều. Nếu các huyết cầu ở mức độc, phải ngừng hydroxycarbamid cho đến khi phục hồi được các thông số huyết học. Khi đó, có thể dùng lại thuốc, nhưng liều phải giảm đi 2,5 mg/kg mỗi ngày so với liều vừa gây ra độc. Từ đó, cứ sau 12 tuần, liều hydroxycarbamid lại có thể tăng hoặc giảm 2,5 mg/kg mỗi ngày. Nhưng dù tăng cũng không được quá 35 mg/kg mỗi ngày.

Nghiên cứu ở nhiều trung tâm điều trị thiếu máu hồng cầu hình liềm bằng hydroxycarbamid, liều khởi đầu là 15 mg/kg, mỗi ngày 1 lần. Sau đó, cứ 12 tuần một lần, lại tăng 5 mg/kg mỗi ngày, cho đến liều tối đa 35 mg/kg mỗi ngày, nếu người bệnh dung nạp được. Kết quả cho thấy, liều trung bình khi kết thúc nghiên cứu là 20 mg/kg mỗi ngày, còn liều tối đa trung bình dung nạp được là 17,5 mg/kg mỗi ngày. Kết quả sơ bộ cho thấy, không cần dùng đến liều tối đa dung nạp được, cũng có thể đạt được lợi ích điều trị.

Liều cho trẻ em: Hiện chưa xác định được liều dùng cho trẻ em, có thể dùng liều ban đầu 10 - 20 mg/kg, một lần mỗi ngày cho trẻ từ 1 đến 18 tuổi, sau đó điều chỉnh tăng dần 5 mg/kg/ngày từ 2 - 6 tháng cho tới liều tối đa là 30 mg/kg/ngày.

Bệnh tăng hồng cầu vô căn

Liều khởi đầu 15 - 20 mg/kg, mỗi ngày 1 lần. Có thể cần thiết phải bổ sung trích máu tĩnh mạch để kiểm soát được hematocrit. Đáp ứng với hydroxycarbamid giữa các người bệnh thay đổi nhiều, nên liều phải thay đổi tùy theo hematocrit (thường dưới 45 - 50%) và độc tính trên máu của người bệnh. Thông thường, người bệnh đáp ứng với liều 500 - 1 000 mg mỗi ngày. Một số người bệnh đáp ứng với liều thấp hơn, chỉ 1,5 - 2,0 g một tuần, cùng với thỉnh thoảng trích máu tĩnh mạch, nhưng lại có người bệnh cần dùng đến liều mỗi ngày 1,5 - 2,0 g hoặc hơn.

Liều cho người suy thận, suy gan chưa được xác định đầy đủ. Dùng liều bình thường, nhưng phải theo dõi chặt chẽ các thông số huyết học. Nếu cần, phải giảm liều.

Giảm liều ban đầu còn 50% nếu eGFR thấp hơn 60 ml/phút/1,73 m^2.

Tránh dùng thuốc nếu eGFR thấp hơn 30 ml/phút/1,73 m^2.

Có thể cần giảm liều hydroxycarbamid cho người cao tuổi.

Bệnh nhân suy gan: Chưa có hướng dẫn giảm liều.

Hỗ trợ điều trị HIV: 1 000 - 1 500 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia nhiều lần.

Tương tác thuốc

Khi phối hợp hydroxycarbamid với các thuốc khác cũng gây ức chế tủy xương hoặc phối hợp với xạ trị, rất dễ xảy ra suy tủy, làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và các tai biến khác.

Hydroxycarbamid làm tăng nồng độ acid uric trong máu. Vì vậy, người bệnh đã bị tăng acid uric trong máu đang dùng thuốc tăng thải trừ acid uric niệu, nếu dùng hydroxycarbamid, có thể phải tăng liều dùng thuốc thải trừ acid uric.

Tránh sử dụng đồng thời hydroxycarbamid với một trong các thành phần sau: Natalizumab, vắc xin sống, do hydroxycarbamid làm tăng tác dụng của chúng.

Nồng độ và tác dụng của hydroxycarbamid có thể tăng bởi: Didanosin, trastuzumab, denosumad.

Nồng độ và tác dụng của hydroxycarbamid có thể giảm bởi: Echinacea.

Hydroxycarbamid có thể giảm tác dụng của vắc xin (mất hoạt tính).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ 15 - 30 ^oC, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Khi dùng liều cao và kéo dài, thường gây ra rất nhiều tai biến đã nêu trong mục tác dụng không mong muốn, nhưng mức độ nặng hơn, đặc biệt là độc tính trên máu. Ngoài ra, còn gặp đau, ban tím da, phù bàn tay, bàn chân kèm theo bong da chân, bàn tay. Xử trí bằng cách ngừng thuốc, thực hiện các biện pháp chăm sóc, hỗ trợ chung và điều trị triệu chứng. Nếu suy tủy nặng, phải truyền khối hồng cầu hoặc khối tiểu cầu.

Thông tin quy chế

Hydroxycarbamid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

HYDROXYZIN (HYDROCLORID VÀ PAMOAT)

Tên chung quốc tế: Hydroxyzine (hydrochloride and pamoate).

Mã ATC: N05BB01

Loại thuốc: Kháng histamin, chống nôn, chống ngứa, làm dịu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thường dùng dưới dạng muối hydroclorid và pamoat.

Hàm lượng hydroxyzin được tính theo hydroxyzin hydroclorid.

100 mg hydroxyzin hydroclorid tương ứng với 170 mg hydroxyzin pamoat.

Viên nang: 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Hỗn dịch: 25 mg/5 ml.

Sirô: 10 mg/5 ml.

Viên nén: 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Thuốc tiêm: 25 mg/ml, 50 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Hydroxyzin là một chất đối kháng histamin cạnh tranh trên thụ thể H_1. Ngoài các tác dụng kháng histamin, thuốc có tác dụng ức chế

hệ TKTW, kháng cholinergic (kháng acetylcholin), chống co thắt, và gây tê tại chỗ. Thuốc còn có tác dụng làm dịu và chống nôn. Thuốc gây ức chế hô hấp, đặc biệt ở trẻ nhỏ. Tác dụng làm dịu và an thần của hydroxyzin được coi chủ yếu là do làm giảm hoạt động của hệ thống TKTW dưới vỏ não. Thuốc không có tác dụng ức chế vỏ não. Cơ chế tác dụng chống nôn và chống say tàu xe của hydroxyzin chưa rõ, nhưng ít nhất một phần, do tác dụng kháng cholinergic trung ương và tác dụng ức chế TKTW. Hiệu quả dùng hydroxyzin dài hạn (thí dụ trên 4 tháng) làm thuốc giải lo âu chưa được xác định. Đa số các nhà lâm sàng cho rằng các benzodiazepin hiệu quả hơn hydroxyzin trong điều trị chứng lo âu. Giống các thuốc tác động lên TKTW, hydroxyzin có tác dụng giảm đau do tác dụng an thần. Hydroxyzin cũng có tác dụng giãn cơ xương.

Hydroxyzin có tác dụng làm giảm nhẹ tiết dịch tiêu hoá, tác dụng chống co thắt của thuốc đối kháng với cơ chế gây co thắt của các chất như acetylcholin, histamin, serotonin.

Dược động học

Hydroxyzin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa sau khi uống. Thuốc có tác dụng sau khi uống 15 - 30 phút và xuất hiện nhanh hơn khi tiêm, kéo dài 4 - 6 giờ sau khi dùng một liều đơn. Hydroxyzin ức chế tới 4 ngày đối với phản ứng viêm (nổi mày đay, phản ứng ban đỏ) và ngứa sau khi thử phản ứng tiêm trong da với các dị nguyên và histamin.

Nửa đời thải trừ khoảng 20 giờ ở người lớn, 29 giờ ở người cao tuổi và 37 giờ ở người suy gan.

Sau khi dùng hydroxyzin, thuốc được phân bố rộng rãi đến hầu hết các mô và dịch trong cơ thể và đạt nồng độ cao nhất ở gan, phổi, lách, thận, mô mỡ. Hiện chưa biết thuốc có phân bố vào sữa hay nhau thai hay không.

Quá trình chuyển hóa chính xác của thuốc chưa được biết rõ, thuốc dường như chuyển hóa hoàn toàn và chủ yếu ở gan. Hydroxyzin và các chất chuyển hóa thải trừ qua phân thông qua mật. Chất chuyển hóa acid carboxylic của hydroxyzin là cetirizin, một kháng histamin tác dụng kéo dài.

Chỉ định

Chống ngứa.

Chống nôn.

Dùng trong các trường hợp lo âu, thuốc an thần trước và sau phẫu thuật.

Kiểm soát trạng thái kích động trong hội chứng cai rượu cấp.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với hydroxyzin hay bất cứ thành phần nào khác của chế phẩm; người mang thai và người cho con bú.

Không được tiêm tĩnh mạch, động mạch hoặc dưới da.

Thận trọng

Không tiêm dưới da, tiêm động mạch hay tĩnh mạch vì có thể xảy ra huyết khối hay hoại thư ngón chân, tay. Thoát mạch có thể gây áp xe vô khuẩn và cứng mô rõ rệt. Thận trọng với người bệnh glôcôm góc hẹp, phì đại tuyến tiền liệt, tắc nghẽn cổ bàng quang, hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Tác dụng kháng cholinergic không được dung nạp tốt ở người cao tuổi. Dùng hydroxyzin chống ngứa trong một thời gian ngắn, nhưng không nên dùng như là một thuốc làm dịu ở người cao tuổi. Giảm liều ở những người suy gan, thận.

Thời kỳ mang thai

Đã thấy hydroxyzin gây quái thai ở chuột nhắt, chuột cống và thỏ, khi dùng những liều lớn hơn nhiều so với liều điều trị cho người. Trong khi chờ có thêm dữ liệu về an toàn ở người mang thai, chống chỉ định dùng hydroxyzin cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có phân bố vào sữa không. Hydroxyzin không được dùng cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất hay gặp, ADR > 10/100

Thần kinh: Buồn ngủ từ nhẹ đến vừa.

Hô hấp: Làm đặc dịch tiết ở phế quản.

Hay gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Thần kinh: Nhức đầu, mệt mỏi, bồn chồn, chóng mặt.

Tiêu hóa: Ăn ngon miệng hơn, tăng cân, buồn nôn, ỉa chảy, đau bụng, khô miệng.

Cơ xương: Đau khớp.

Hô hấp: Viêm họng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Đánh trống ngực, hạ huyết áp, phù, trầm cảm, đờ đẫn, kích thích nghịch thường, mất ngủ, phù mạch, cảm quang, phát ban, bí tiểu, viêm gan, đau cơ, run, dị cảm, nhìn mờ, co thắt phế quản, chảy máu cam.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Thần kinh: Run, co giật.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Hydroxyzin được dùng để uống dưới dạng muối hydroclorid và pamoat (embonat), liều uống được tính theo dạng muối hydroclorid. 170 mg hydroxyzin pamoat tương đương với 100 mg hydroxyzin hydroclorid.

Nên dùng đường uống thay cho tiêm bắp càng sớm càng tốt. Dùng liều thấp nhất có tác dụng.

Hydroxyzin hydroclorid có thể tiêm bắp. Thuốc không tiêm dưới da, không tiêm động mạch, không tiêm tĩnh mạch vì có thể gây nên những ADR nặng. Khi tiêm bắp có thể xảy ra đau, kích ứng tại vị trí tiêm, áp xe, phù nề, hoại tử mô.

Tiêm bắp ở người lớn: Nên tiêm sâu vào phần tư ngoài trên cơ mông hoặc mặt bên - giữa đùi. Phải tiêm thận trọng ở vùng cơ delta và chỉ tiêm khi cơ phát triển tốt, để tránh tổn thương dây thần kinh quay. Không được tiêm vào vùng dưới và vùng 1/3 - giữa cánh tay. Đối với trẻ em, nên tiêm vào vùng giữa - bên cơ đùi; ở trẻ nhỏ, chỉ tiêm khi cần (thí dụ trẻ bị bỏng) vào rìa ngoài của phần tư trên ngoài cơ mông, để giảm thiểu nguy cơ gây tổn thương dây thần kinh tọa.

Liều lượng:

Liều hàng ngày sau đây sẽ được điều chỉnh giảm 1/3 đối với người bệnh suy gan và giảm 1/2 đối với người suy thận.

Chống ngứa:

Người lớn và trẻ trên 12 tuổi: Bắt đầu uống 25 mg một lần vào buổi tối, có thể tăng lên 25 mg/lần, uống 3 - 4 lần/ngày, nếu cần thiết.

Trẻ em:

Từ 6 tháng 6 tuổi: Uống 5 - 15 mg một lần vào buổi tối, có thể tăng lên 50 mg/ngày, chia làm 3 - 4 lần/ngày, nếu cần thiết.

Từ 6 - 12 tuổi: Uống 15 - 25 mg một lần vào buổi tối, có thể tăng lên 50 - 100 mg/ngày, chia làm 3 - 4 lần/ngày, nếu cần thiết.

Hoặc tính theo cân nặng của trẻ như sau: Uống 1 mg/kg/ngày, chia làm nhiều liều, tăng đến tối đa 2,5 mg/kg/ngày đối với trẻ từ 1 - 6 tuổi hoặc tới tối đa 2 mg/kg/ngày đối với trẻ trên 6 tuổi.

Người cao tuổi: Liều khởi đầu thấp hơn giới hạn dưới của phạm vi liều khuyến cáo dùng cho người lớn. Có thể uống 10 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày, nếu cần có thể tăng tới 25 mg/lần, ngày 3 - 4 lần.

Chống nôn (loại trừ buồn nôn và nôn do thai nghén):

Tiêm bắp 25 - 100 mg/lần đối với người lớn và liều 1,1 mg/kg đối với trẻ em, liều tiếp theo cần điều chỉnh theo đáp ứng của người bệnh.

Chống lo âu:
Người lớn: Uống 25 - 100 mg/lần, 4 lần/ngày.
Trẻ từ 6 tuổi trở lên: Uống 50 - 100 mg/ngày, chia làm nhiều liều.
Dưới 6 tuổi: Uống 50 mg/ngày, chia làm nhiều liều.
Làm dịu lo âu trước và sau gây mê:
Người lớn: Uống 50 - 100 mg; hoặc tiêm bắp 25 - 100 mg.
Trẻ em: Uống 0,6 mg/kg hoặc tiêm bắp 1,1 mg/kg.
Kiểm soát trạng thái kích động do cai rượu: Người lớn, tiêm bắp 50 - 100 mg/lần, cứ 6 giờ tiêm lại nếu cần.

Tương tác thuốc
Hydroxyzin có thể cộng hợp thêm hoặc tăng cường tác dụng của các thuốc ức chế hệ TKTW khác như các opiat, các thuốc giảm đau, các barbiturat hoặc các thuốc an thần khác, các thuốc gây tê mê hoặc rượu. Khi hydroxyzin được dùng cùng với các thuốc ức chế hệ TKTW khác, nên thận trọng để tránh làm an thần quá mức và nên giảm liều các thuốc ức chế hệ TKTW, có thể tới 50%. Khi dùng hydroxyzin cùng với các thuốc kháng acetylcholin khác, có thể tăng thêm tác dụng kháng acetylcholin.
Hydroxyzin ức chế và đảo ngược tác dụng co mạch của epinephrin (adrenalin). Nếu cần thiết phải dùng một thuốc co mạch cho người bệnh đang dùng hydroxyzin thì phải dùng noradrenalin hoặc metaraminol, không được dùng epinephrin.
Tác dụng của hydroxyzin có thể được tăng do: Droperidol, methotrimeprazin, pramlintid.
Tác dụng của hydroxyzin có thể giảm do: Amphetamin, các chất ức chế acetylcholinesterase.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C, các dung dịch tiêm, uống, sirô không để đông băng.

Tương kỵ
Thuốc tiêm hydroxyzin tương kỵ khi trộn với aminophylin, amobarbital, doxorubicin, cloramphenicol natri succinat, dimenhydrinat, heparin, penicilin G, pentobarbital, phenobarbital, phenytoin, ranitidin, sulfisoxazol, vitamin B kết hợp với vitamin C.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Co giật, u ám, hạ huyết áp.
Điều trị: Không có điều trị đặc hiệu đối với quá liều các thuốc kháng histamin. Có thể loại thuốc khỏi dạ dày ngay lập tức bằng gây nôn hoặc rửa dạ dày. Nếu người bệnh hôn mê, co giật, hoặc mất phản xạ nôn, có thể tiến hành rửa dạ dày nếu đặt ống nội khí quản có bóng bơm phồng ngăn hít các dịch chứa trong dạ dày. Nếu huyết áp hạ, có thể truyền dịch và dùng noradrenalin hoặc metaraminol (không được dùng adrenalin).
Tuy thẩm phân máu hoặc màng bụng có thể không hiệu quả loại bỏ hydroxyzin, nhưng nếu thuốc khác (như barbiturat) đã được dùng phối hợp thì có thể chỉ định thẩm phân.

Thông tin qui chế
Hydroxyzin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Atarax; Philhydarax tab.

IBUPROFEN

Tên chung quốc tế: Ibuprofen.

Mã ATC: C01EB16, G02CC01, M01AE01, M02AA13.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg.
Viên nang: 200 mg.
Kem dùng ngoài: 5% (dùng tại chỗ).
Đạn đặt trực tràng: 500 mg.
Nhũ tương: 20 mg/ml.
Viên nén phối hợp: 200 mg ibuprofen và 350 mg paracetamol, 200 mg ibuprofen với 7,5 mg hydrocodon, 200 mg ibuprofen với 30 mg pseudoephedrin hydroclorid.
Viên bao phim phối hợp: 200 mg ibuprofen với 30 mg pseudoephedrin hydroclorid.
Hỗn dịch: 100 mg ibuprofen với 15 mg/5 ml pseudoephedrin hydroclorid.
Thuốc tiêm tĩnh mạch: 100 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Ibuprofen là thuốc chống viêm không steroid, dẫn xuất từ acid propionic. Tương tự như các thuốc chống viêm không steroid khác, ibuprofen có tác dụng giảm đau, hạ sốt và chống viêm. Cơ chế tác dụng của thuốc là ức chế enzym prostaglandin synthetase và do đó ngăn tạo ra prostaglandin, thromboxan và các sản phẩm khác của enzym cyclooxygenase. Ibuprofen cũng ức chế tổng hợp prostacyclin ở thận và có thể gây nguy cơ ứ nước do làm giảm dòng máu tới thận. Cần phải lưu ý đến điều này khi chỉ định cho người bệnh có suy thận, suy tim, suy gan và các bệnh có rối loạn về thể tích huyết tương.
Tác dụng chống viêm của ibuprofen xuất hiện sau hai ngày điều trị. Ibuprofen có tác dụng hạ sốt mạnh hơn aspirin, nhưng kém indomethacin. Thuốc có tác dụng chống viêm tốt và có tác dụng giảm đau tốt trong điều trị viêm khớp dạng thấp thiếu niên.
Dược động học
Ibuprofen hấp thu tốt ở ống tiêu hóa. Nồng độ tối đa của thuốc trong huyết tương đạt được sau khi uống từ 1 - 2 giờ. Thuốc gắn rất nhiều với protein huyết tương. Nửa đời của thuốc khoảng 2 giờ. Ibuprofen đào thải rất nhanh qua nước tiểu (1% dưới dạng không đổi, 14% dưới dạng liên hợp).

Chỉ định
Giảm đau và chống viêm từ nhẹ đến vừa: Trong một số bệnh như đau đầu, đau răng. Dùng ibuprofen có thể giảm bớt liều thuốc chứa thuốc phiện trong điều trị đau sau đại phẫu thuật hay đau do ung thư. Viêm khớp dạng thấp, viêm khớp dạng thấp thiếu niên.
Hạ sốt ở trẻ em.
Chứng còn ống động mạch ở trẻ sơ sinh thiếu tháng, dưới 34 tuần.
Đau bụng kinh.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với ibuprofen.
Loét dạ dày tá tràng tiến triển.
Quá mẫn với aspirin hoặc với các thuốc chống viêm không steroid khác (hen, viêm mũi, nổi mày đay sau khi dùng aspirin).
Người bệnh bị hen hay bị co thắt phế quản, rối loạn chảy máu, bệnh tim mạch, tiền sử loét dạ dày tá tràng, suy gan hoặc suy thận (mức lọc cầu thận dưới 30 ml/phút).
Người bệnh đang được điều trị bằng thuốc chống đông coumarin.
Người bệnh bị suy tim sung huyết, bị giảm khối lượng tuần hoàn do thuốc lợi niệu hoặc bị suy thận (tăng nguy cơ rối loạn chức năng thận).
Người bệnh mắc một trong nhóm bệnh tạo keo (có nguy cơ bị viêm màng não vô khuẩn; cần chú ý là tất cả người bệnh bị viêm màng não vô khuẩn đều đã có tiền sử mắc một bệnh tự miễn).
Ba tháng cuối của thai kỳ.
Trẻ sơ sinh thiếu tháng đang có chảy máu như chảy máu dạ dày, xuất huyết trong sọ và trẻ có giảm tiểu cầu và rối loạn đông máu.
Trẻ sơ sinh có nhiễm khuẩn hoặc nghi ngờ nhiễm khuẩn chưa được điều trị. Trẻ sơ sinh thiếu tháng nghi ngờ viêm ruột hoại tử.

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng ibuprofen đối với người cao tuổi.

Ibuprofen có thể làm các enzym transaminase tăng lên trong máu, nhưng biến đổi này thoáng qua và hồi phục được.

Rối loạn thị giác như nhìn mờ là dấu hiệu chủ quan và có liên quan đến tác dụng có hại của thuốc nhưng sẽ hết khi ngừng dùng ibuprofen.

Ibuprofen ức chế kết tập tiểu cầu nên có thể làm cho thời gian chảy máu kéo dài.

Cần theo dõi chức năng gan thường xuyên khi sử dụng ibuprofen lâu dài. Nồng độ ALT huyết tương là chỉ số nhạy nhất để đánh giá nguy cơ làm giảm chức năng gan của thuốc chống viêm không steroid.

Cần thận trọng và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân suy giảm chức năng thận khi sử dụng ibuprofen.

Ở người có acid phenylpyruvic niệu (như thiếu enzym phenylalanin hydroxylase) và những người phải hạn chế sử dụng phenylalanin nên thận trọng khi dùng biệt dược Motrin viên nhai có chứa aspartam (chất chuyển hóa qua đường tiêu hóa tạo thành 3 hoặc 6 mg phenylalanin với mỗi viên 50 mg hoặc 100 mg) và viên nhai Advil® Chidren và Advil® Junior cho trẻ em chứa aspartam (chuyển hóa tạo 2,1 mg và 4,2 mg phenylalanin ở mỗi viên).

Cần theo dõi chặt chẽ nguy cơ chảy máu khi dùng ibuprofen ở trẻ sơ sinh thiếu tháng.

Thận trọng khi sử dụng ibuprofen ở trẻ sơ sinh thiếu tháng có nguy cơ nhiễm khuẩn hoặc nhiễm khuẩn chưa được kiểm soát đầy đủ.

Khi sử dụng ibuprofen có thể làm tăng huyết áp hoặc làm nặng hơn bệnh tăng huyết áp, làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch. Ibuprofen làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch nghiêm trọng do huyết khối. Nguy cơ biến cố tim mạch của ibuprofen tăng ở bệnh nhân có bệnh tim mạch hoặc có yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Để giảm thiểu các biến cố tim mạch nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất. Bệnh nhân cần được thông tin về các triệu chứng độc tính nghiêm trọng trên tim mạch (đau ngực, khó thở, yếu, nói khó) và hướng dẫn xử trí khi các triệu chứng này xảy ra.

Ibuprofen nên sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có ứ dịch, suy tim vì đã có báo cáo về tác dụng phụ ứ dịch và phù xảy ra khi sử dụng các thuốc này.

Cần thận trọng vì tác dụng hạ nhiệt và chống viêm của ibuprofen có thể che mờ các dấu hiệu và triệu chứng viêm của các bệnh khác.

Ibuprofen nên thận trong khi sử dụng ở bệnh nhân tăng bilirulin toàn phần vì nguy cơ foribuprofen thay thế bilirubin trong liên kết với albumin.

Thời kỳ mang thai

Ibuprofen có thể ức chế co bóp tử cung và làm chậm đẻ. Ibuprofen cũng có thể gây tăng áp lực phổi nặng và suy hô hấp nặng ở trẻ sơ sinh do đóng sớm ống động mạch trong tử cung. Ibuprofen ức chế chức năng tiểu cầu, làm tăng nguy cơ chảy máu. Do ức chế tổng hợp prostaglandin nên có thể gây tác dụng phụ trên hệ tim mạch của thai. Sau khi uống các thuốc chống viêm không steroid cũng có nguy cơ ít nước ối và vô niệu ở trẻ sơ sinh. Trong 3 tháng cuối thai kỳ, phải hết sức hạn chế sử dụng đối với bất cứ thuốc chống viêm nào. Các thuốc này chống chỉ định tuyệt đối trong vài ngày trước khi sinh.

Thời kỳ cho con bú

Ibuprofen vào sữa mẹ rất ít, không đáng kể. Ít khả năng xảy ra nguy cơ cho trẻ ở liều bình thường với mẹ. Các nhà sản xuất vẫn khuyến cáo không nên dùng ibuprofen trong thời gian cho con bú vì nguy cơ ức chế prostaglandin tiềm tàng ở trẻ sơ sinh.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

5 - 15% người bệnh có tác dụng phụ về tiêu hóa.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Sốt, mỏi mệt.

Tiêu hóa: Chướng bụng, buồn nôn, nôn.

TKTW: Nhức đầu, hoa mắt chóng mặt, bồn chồn.

Da: Mẩn ngứa, ngoại ban.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng dị ứng (đặc biệt co thắt phế quản ở người bệnh bị hen), viêm mũi, nổi mày đay.

Tiêu hóa: Đau bụng, chảy máu dạ dày - ruột, làm loét dạ dày tiến triển.

TKTW: Lơ mơ, mất ngủ, ù tai.

Mắt: Rối loạn thị giác.

Tai: Thính lực giảm.

Máu: Thời gian máu chảy kéo dài.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phù, nổi ban, hội chứng Stevens - Johnson, rụng tóc, hạ natri.

TKTW: Trầm cảm, viêm màng não vô khuẩn và hôn mê, nhìn mờ, rối loạn nhìn màu, giảm thị lực do ngộ độc thuốc.

Máu: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu.

Tiêu hóa: Rối loạn co bóp túi mật, các thử nghiệm thăm dò chức năng gan bất thường, nhiễm độc gan. Viêm ruột hoại tử, hội chứng Crohn, viêm tụy.

Tiết niệu - sinh dục: Viêm bàng quang, đái ra máu, suy thận cấp, viêm thận kẽ, hội chứng thận hư.

Da: Nhạy cảm với ánh sáng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu người bệnh thấy nhìn mờ, giảm thị lực, hoặc rối loạn cảm nhận màu sắc thì phải ngừng dùng ibuprofen.

Nếu có rối loạn nhẹ về tiêu hóa thì nên uống thuốc lúc ăn hay uống với sữa.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn: Liều uống thông thường để *giảm đau*: 1,2 - 1,8 g/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ, tuy liều duy trì 0,6 - 1,2 g/ngày đã có hiệu quả. Nếu cần, liều có thể tăng lên, liều tối đa khuyến cáo là 2,4 g/ngày hoặc 3,2 g/ngày. Người bệnh bị viêm khớp dạng thấp thường phải dùng ibuprofen liều cao hơn so với người bị thoái hóa xương - khớp.

Liều khuyến cáo *giảm sốt* là 200 - 400 mg, cách nhau 4 - 6 giờ/lần, cho tới tối đa là 1,2 g/ngày.

Liều thông thường trong *đau bụng trong thời kỳ kinh nguyệt* là 200 mg mỗi 4 - 6 giờ, cần dùng ngay khi bị đau và tăng lên 400 mg mỗi 4 - 6 giờ nếu cần thiết nhưng không quá 1,2 g/ngày.

Trẻ em: Liều uống thông thường để *giảm đau hoặc sốt* là 20 - 30 mg/kg/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ. Tối đa có thể cho 40 mg/kg/ngày để điều trị viêm khớp dạng thấp thiếu niên nếu cần.

Ibuprofen thường không khuyến cáo dùng cho trẻ cân nặng dưới 7 kg và một số nhà sản xuất gợi ý liều tối đa hàng ngày là 500 mg đối với trẻ cân nặng dưới 30 kg.

Một cách khác, liều gợi ý cho trẻ em là: Đối với sốt, 5 - 10 mg/kg (phụ thuộc vào mức độ sốt) và đối với đau, 10 mg/kg; liều có thể cho cách nhau 6 - 8 giờ/lần, liều tối đa hàng ngày 40 mg/kg.

Giảm đau và hạ sốt:

Trẻ 1 - 3 tháng: 5 mg/kg x 3 - 4 lần/ngày.

Trẻ 3 - 6 tháng: (cân nặng trên 5 kg) 50mg x 3 lần/ngày. Tối đa 30 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần/ngày.

Trẻ 6 - 12 tháng: 50 mg x 3 lần/ngày. Tối đa 30 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần/ngày.

Trẻ 1 - 4 tuổi: 100 mg x 3 lần/ngày. Tối đa 30 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần/ngày.

Trẻ 4 - 7 tuổi: 150 mg x 3 lần/ngày. Tối đa 30 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần/ngày.
Trẻ 7 - 10 tuổi: 200 mg x 3 lần/ngày. Đến 30 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần/ngày, tối đa 2,4 g/ngày.
Trẻ 10 - 12 tuổi: 300 mg x 3 lần/ngày. Đến 30 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần/ngày, tối đa 2,4 g/ngày.
Trẻ 12 - 18 tuổi: Khởi đầu 200 mg, đến 400 mg x 3 - 4 lần/ngày. Tối đa 2,4 g/ngày. Liều duy trì là 0,6 - 1,2 g.
Viêm khớp dạng thấp bao gồm viêm khớp tự phát ở trẻ em:
Trẻ 3 tháng - 18 tuổi: (cân nặng trên 5 kg) 10 mg/kg x 3 - 4 lần/ngày. Có thể tăng đến 60 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần trong viêm khớp tự phát ở trẻ em. Tối đa 2,4 g/ngày.
Thông ống động mạch ở trẻ sơ sinh thiếu tháng:
Một đợt điều trị gồm ba liều ibuprofen, mỗi liều truyền trên 30 phút, cách nhau 24 giờ. Liều khởi đầu là 10 mg/kg, hai liều tiếp theo mỗi liều là 5 mg/kg. Nếu thiểu niệu hoặc bí tiểu (như lượng nước tiểu dưới 0,6 ml/kg/giờ) xảy ra khi dùng liều thứ hai hoặc thứ ba thì phải ngừng thuốc cho đến khi xét nghiệm cho thấy chức năng thận đã trở về bình thường. Nếu sau đợt điều trị này 48 giờ, ống động mạch vẫn mở, dùng thêm một đợt điều trị nữa, nếu vẫn không đáp ứng cần cân nhắc phẫu thuật. Nếu dùng ibuprofen dạng base không pha loãng thuốc, nếu cần pha loãng với glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Nếu dùng dạng muối ibuprofen lysin cần phải pha loãng với glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.
Chưa xác định được độ an toàn của thuốc ở người suy thận. Để tránh thuốc tích lũy quá nhiều, nhà sản xuất khuyên nên giảm liều ibuprofen ở người có tổn thương chức năng thận.
Đặt thuốc hậu môn: Phù hợp với người bệnh không uống được (ví dụ người lớn bị suy hô hấp), đạt tác dụng như uống.

Tương tác thuốc

Ibuprofen hiệp đồng tác dụng với warfarin gây chảy máu dạ dày. Phối hợp hai thuốc này làm tăng nguy cơ gây chảy máu dạ dày cao hơn khi dùng từng thuốc đơn độc.
Ibuprofen khi dùng đồng thời với aspirin làm tăng nguy cơ gây chảy máu dạ dày. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy nồng độ ibuprofen giảm khi dùng đồng thời với aspirin, mặc dù những nghiên cứu trên người còn hạn chế và không thấy sự giảm nồng độ này. Ngoài ra, ibuprofen đối kháng tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu không hồi phục của aspirin nên làm giảm tác dụng của aspirin trên tim mạch và làm tăng nguy cơ tim mạch. Liều ibuprofen 400 mg x 3 lần/ngày dùng đồng thời với liều aspirin 81 mg làm ức chế tác dụng ức chế hoạt tính của enzym cyclooxygenase-1 của tiểu cầu cũng như tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của aspirin khi dùng aspirin kéo dài. Sử dụng aspirin trước 2 giờ khi dùng liều ibuprofen buổi sáng không tránh được xảy ra tương tác khi dùng chế độ nhiều liều ibuprofen trong ngày, mặc dù thay đổi thời gian sử dụng 2 thuốc có thể tránh được khi dùng chế độ đơn liều ibuprofen trong ngày. Cơ quan quản lý dược phẩm và thực phẩm Mỹ (FDA) khuyến cáo ở bệnh nhân sử dụng liều ibuprofen 400 mg/lần/ngày phối hợp với viên giải phóng ngay lập tức, hàm lượng thấp aspirin, nên sử dụng ibuprofen 8 giờ trước hoặc ít nhất 30 phút sau khi dùng aspirin. Do nguy cơ tăng tác dụng phụ nên khuyến cáo không nên dùng đồng thời thuốc chống viêm không steroid với aspirin.
Đã có báo cáo ibuprofen làm tăng nồng độ huyết tương của lithi lên 12 - 67% và giảm thải trừ lithi qua thận. Cơ chế của tương tác này chưa rõ nhưng sự ức chế tổng hợp prostagrandin có thể ảnh hưởng đến sự thải trừ lithi ở thận. Một số nhà lâm sàng khuyến cáo không nên dùng đồng thời lithi với ibuprofen. Tuy nhiên, nếu dùng đồng thời phải theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu ngộ độc lithi và nồng độ huyết tương của lithi phải được theo dõi khi bắt đầu sử dụng đồng thời hai thuốc và hiệu chỉnh các liều tiếp theo. Có thể phải giảm liều lithi ở một số bệnh nhân và cần hiệu chỉnh liều lithi khi ngừng dùng ibuprofen.
Có một số bằng chứng về hiệp đồng tác dụng ức chế prostaglandin khi dùng đồng thời ibuprofen với các thuốc ức chế enzym chuyển hay đối kháng thụ thể angiotensin II làm giảm hiệu quả của các nhóm thuốc này trên huyết áp. Phải theo dõi chặt chẽ huyết áp khi phối hợp thuốc chống viêm không steroid ở bệnh nhân đang dùng ức chế enzym chuyển hay chẹn thụ thể angiotensin II. Có ít dữ liệu về việc gây giảm chức năng thận cấp tính khi phối hợp thuốc chống viêm không steroid và thuốc ức chế enzym chuyển, tuy nhiên không thể loại trừ nguy cơ này vì mỗi nhóm thuốc khi dùng đơn độc đều gây ADR này.
Sử dụng đồng thời corticoid và thuốc chống viêm không steroid làm tăng nguy cơ loét dạ dày.
Ibuprofen và các thuốc chống viêm không steroid khác làm tăng ADR của các kháng sinh nhóm quinolon lên hệ thần kinh trung ương và có thể dẫn đến co giật.
Magnesi hydroxyd làm tăng sự hấp thu ban đầu của ibuprofen; nhưng nếu nhôm hydroxyd cùng có mặt thì lại không có tác dụng này.
Với các thuốc chống viêm không steroid khác: Tăng nguy cơ chảy máu và gây loét.
Methotrexat: Ibuprofen làm tăng độc tính của methotrexat.
Furosemid, các thiazid: Ibuprofen có thể làm giảm tác dụng bài xuất natri niệu của furosemid và các thuốc lợi tiểu.
Digoxin: Ibuprofen có thể làm tăng nồng độ digoxin huyết tương.

Quá liều và xử trí

Có ít thông tin về xảy ra độc tính cấp với ibuprofen. ADR do quá liều ibuprofen thường phụ thuộc vào lượng thuốc uống và thời gian uống. Tuy nhiên vì sự đáp ứng với thuốc là khác nhau nên quá liều phải đánh giá trên từng cá thể.
Các triệu chứng về quá liều ibuprofen đã được báo cáo gồm: Đau bụng, buồn nôn, nôn, thờ ơ và ngủ gà, có thể xảy ra đau đầu, cơn co cứng, ức chế TKTW, co giật, hạ huyết áp, nhịp nhanh, thở nhanh và rung nhĩ. Có báo cáo nhưng hiếm về nhiễm toan chuyển hóa, hôn mê, suy thận cấp, tăng kali huyết, ngừng thở (chủ yếu ở trẻ nhỏ), ức chế hô hấp và suy hô hấp. Có sự liên quan rất ít giữa nồng độ ibuprofen trong máu và các phản ứng nghiêm trọng xảy ra khi quá liều ibuprofen.
Ở trẻ em tính liều theo trọng lượng cơ thể có thể giúp dự đoán trước nguy cơ độc tính nhưng nên đánh giá trên từng cá thể. Một nhà sản xuất và một số nhà lâm sàng khuyến cáo rằng liều dưới 100 mg/kg ít xảy ra độc tính ở trẻ em. Liều 100 - 400 mg/kg cần uống khi đói và theo dõi trẻ tại cơ sở y tế 4 giờ sau khi uống thuốc.Với liều trên 400 mg/kg cần can thiệp bằng thuốc ngay lập tức, theo dõi chặt chẽ, điều trị hỗ trợ, không khuyến cáo sử dụng các thuốc gây nôn do nguy cơ gây co giật và hít vào dạ dày.
Thường là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nếu đã uống quá liều thì cần áp dụng những biện pháp sau đây nhằm tăng đào thải và bất hoạt thuốc: rửa dạ dày, gây nôn và lợi tiểu, cho uống than hoạt hay thuốc tẩy muối. Nếu nặng: thẩm tách máu hoặc truyền máu. Vì thuốc gây toan hóa và đào thải qua nước tiểu nên về lý thuyết sẽ có lợi khi cho truyền dịch kiềm và lợi tiểu. Cần phải theo dõi, kiểm soát nguy cơ hạ huyết áp, chảy máu dạ dày và toan hóa máu.

Thông tin qui chế

Ibuprofen có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Advifen 400; Agirofen; Babypain; Biraxan; Brufen; Brunes; Buluofen; Dhabifen; Gofen 400 clearcap; Hagifen; Ibatavic;

Ibrafen; Ibuactive; Ibucare; Ibucin; Ibucine 400; Ibudolor; Ibufen D; Ibufene choay; Ibuflam-400; Ibumed 200; Ibupental; Ibuprofen 200; Ibuprofen Stada; Ibusof 200; Ifetab; Indizrac; I-pain; I-pain forte; Iratac; Markvil 400; Mofen-400; Nurofen; Painfree; Prebufen; Pyme - Ibu; Sosfever; Sotstop; Vell.

IDARUBICIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Idarubicin hydrochloride.

Mã ATC: L01DB06.

Loại thuốc: Chống ung thư loại anthracyclin bán tổng hợp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm 1 mg/ml. Lọ 5 ml, 10 ml, 20 ml.
Lọ thuốc bột để tiêm dùng 1 lần: 5 mg, 10 mg, 20 mg.
Viên nang: 5 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Idarubicin là 4-demethoxy daunorubicin. Idarubicin là một thuốc tương tự daunorubicin, xen vào giữa các cặp base của DNA, có tác dụng ức chế tổng hợp acid nucleic, tương tác với topoisomerase II và cũng tương tác với màng tế bào và làm biến đổi chức năng màng; điều này có thể góp một phần quan trọng trong cả tác dụng chống ung thư và gây độc cho tim của thuốc. Trong cấu trúc anthracyclin của idarubicin, không có nhóm methoxy ở vị trí 4, nên thuốc có ái lực cao với lipid và do đó tăng khả năng thâm nhập vào tế bào so với các anthracyclin khác.

Dược động học

Khác với các anthracyclin khác (doxorubicin, daunorubicin), sau khi uống, idarubicin được hấp thu rất nhanh ở ống tiêu hóa. Sinh khả dụng khác nhau trên mỗi người bệnh.

Ở người lớn bị bệnh bạch cầu với chức năng thận và gan bình thường, sau khi được tiêm tĩnh mạch idarubicin 10 - 12 mg/m^2 mỗi ngày trong 3 - 4 ngày, điều trị đơn độc hoặc phối hợp với cytarabin thấy có một giai đoạn phân bố nhanh với thể tích phân bố rất cao, điều đó chứng tỏ thuốc gắn mạnh vào mô. Nồng độ đỉnh trong các tế bào có nhân của máu ngoại vi và trong tủy xuất hiện trong vòng vài phút sau khi tiêm thuốc vào tĩnh mạch và cao gấp hơn một trăm lần nồng độ trong huyết tương. Idarubicin bị enzym aldoketoredutase chuyển hóa thành idarubicinol là dẫn xuất chính, có hoạt tính. Idarubicin và idarubicinol gắn vào protein huyết tương với tỷ lệ tương ứng 97% và 94%. Nồng độ idarubicin và chất chuyển hóa có hoạt tính trong dịch não tủy đã được định lượng, nhưng kết quả đang cần được đánh giá về mặt lâm sàng. Không rõ idarubicin và các dẫn xuất có vào sữa hay không.

Độ thanh thải huyết tương gấp 2 lần lưu lượng máu dự kiến ở gan, chứng tỏ chuyển hóa ngoài gan mạnh.

Tốc độ đào thải idarubicin ra khỏi huyết tương chậm, với nửa đời cuối ước tính trung bình 22 giờ (phạm vi: 4 - 46 giờ) khi dùng đơn độc và 20 giờ (phạm vi: 7 - 38 giờ) khi dùng phối hợp với cytarabin (cytosin arabinosid). Idarubicinol được đào thải chậm hơn nhiều so với idarubicin, với nửa đời cuối ước tính trung bình trên 45 giờ, do đó nồng độ idarubicinol trong huyết tương được duy trì dài hơn 8 ngày. Tốc độ biến mất của idarubicin trong huyết tương và trong tế bào tương tự như nhau, với nửa đời cuối khoảng 15 giờ. Nửa đời cuối của idarubicinol trong tế bào là khoảng 72 giờ.

Idarubicinol cũng có hoạt tính độc tế bào nên có thể góp phần vào tác dụng của idarubicin.

Ở người rối loạn chức năng gan vừa hoặc nặng, chuyển hóa idarubicin có thể bị rối loạn và dẫn đến nồng độ thuốc toàn thân cao hơn. Suy thận cũng có thể ảnh hưởng lên đào thải thuốc.

Thuốc được đào thải chủ yếu qua mật và ở mức độ ít hơn qua thận, phần lớn dưới dạng idarubicinol.

Chỉ định

Idarubicin được chỉ định dùng phối hợp với các thuốc khác để điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy ở người lớn và dùng trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em. Được dùng trong điều trị ung thư vú giai đoạn muộn sau thất bại với hóa trị liệu trước đó (không bao gồm anthracyclin).

Chống chỉ định

Quá mẫn với idarubicin, daunorubicin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.
Suy tim sung huyết.
Mới bị nhồi máu cơ tim, bệnh cơ tim.
Loạn nhịp tim nặng.
Bệnh nhân có suy tủy.

Thận trọng

Người cao tuổi dễ bị các tai biến hơn so với người trẻ. Nguy cơ độc với tim tăng ở bệnh nhân đã/đang được xạ trị vùng trung thất, bị thiếu máu, bị suy tủy, nhiễm khuẩn, viêm màng ngoài tim, bị bệnh cơ tim, bị suy giảm nặng chức năng gan và/hoặc thận. Trong một số thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, người ta đã nhận thấy tỷ lệ tử vong do suy tủy ở người bệnh trên 55 tuổi cao hơn điều trị bằng daunorubicin.

Trước và trong thời gian điều trị, phải kiểm tra lặp lại nhiều lần chức năng gan và thận, đồng thời phải kiểm tra đều đặn máu và chức năng tim. Phân số tống máu từ thất trái (LVEF) được coi là cách đo tốt để phát hiện sự phát triển đáng sợ của bệnh cơ tim.

Phải điều trị nhiễm khuẩn toàn thân trước khi bắt đầu dùng idarubicin.

Phải tránh nồng độ acid uric cao do phá hủy tế bào bạch cầu bị bệnh và do đó cần phải giám sát nồng độ acid uric trong máu và phải điều trị. Có thể điều trị bằng alopurinol để tránh bệnh thận do acid uric. Đưa thêm nhiều nước vào cơ thể cũng quan trọng để thận tăng cường bài xuất xanthin.

Phải khám và theo dõi kỹ bệnh nhân dùng idarubicin bị đau bụng để phòng bị thủng ruột.

Idarubicin thoát mạch có thể gây hoại tử mô tại chỗ nặng. Thoát mạch có thể xảy ra, có hoặc không kèm theo cảm giác buốt hoặc rát bỏng, ngay cả khi hút máu trở lại tốt vào kim truyền. Nếu có triệu chứng hoặc dấu hiệu của thoát mạch, phải ngừng ngay tiêm hoặc truyền và truyền lại ở một tĩnh mạch khác. Nếu có thoát mạch hoặc nghi ngờ có thoát mạch thì phải đắp ngay túi đá lên vùng bị tổn thương trong 30 phút, sau đó mỗi ngày đắp 4 lần, mỗi lần 30 phút trong 3 ngày và nâng cao chi được tiêm 24 - 28 giờ, sau đó để trở lại hoạt động bình thường nếu chịu được; phải luôn luôn quan sát, theo dõi và nếu có xuất hiện phản ứng tại chỗ (ví dụ; đau, phù, hồng ban, nổi phỏng) thì phải can thiệp ngoại khoa tạo hình. Nếu có loét và đau kéo dài ở chỗ thoát mạch thì có khi phải cắt lọc chỗ tổn thương. Không được chườm nóng hoặc dùng natri hydrocarbonat ($NaHCO_3$) vì có thể gây tổn hại mô tại chỗ.

Thời kỳ mang thai

Nếu phải dùng idarubicin khi mang thai hoặc người bệnh mang thai trong khi đang điều trị bằng idarubicin, phải thông báo cho bệnh nhân biết nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi. Phụ nữ có khả năng sinh đẻ phải được khuyến cáo tránh có thai khi dùng thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có bài tiết vào sữa hay không nhưng do có thể xảy ra các tác dụng phụ nghiêm trọng đối với trẻ, nên mẹ phải ngừng cho con bú trước khi dùng thuốc cho đến khi idarubicin và dẫn xuất idarubicinol bị thải hết khỏi cơ thể.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Điều trị bằng idarubicin rất hay gây ADR. Có một số ADR rất nặng cần phải theo dõi người bệnh chặt chẽ trong và sau khi điều trị. Hầu hết ADR phụ thuộc vào liều dùng, như suy giảm tủy xương. Tác dụng này xảy ra cấp tính và là một ADR phụ thuộc liều dùng nhiều nhất, đi cùng với nguy cơ độc cho tim. Trừ ADR gây bệnh cơ tim, các ADR khác đều có thể hồi phục được.

Nguy cơ nhiễm khuẩn có thể rất nặng và đôi khi dẫn đến tử vong khi điều trị idarubicin đơn độc hoặc khi phối hợp với cytosin arabinosid. Độc tính đối với tim như suy tim nặng, loạn nhịp cấp nặng hoặc bệnh cơ tim có thể đe dọa tính mạng người bệnh. Độc với tim có thể xuất hiện trong quá trình điều trị hoặc một vài tuần sau khi đã ngừng điều trị. Nguy cơ gây độc cơ tim có thể cao hơn, ở người bệnh được xạ trị đồng thời hoặc xạ trị từ trước vào vùng trung thất - trước tim hoặc đối với người bệnh thiếu máu, suy tủy, nhiễm khuẩn, viêm màng ngoài tim do bệnh bạch cầu và/hoặc viêm cơ tim. Nguy cơ cao hơn khi liều tích lũy vượt 100 mg/m^2.

Viêm niêm mạc miệng thường xuất hiện trong vòng 3 - 10 ngày sau khi bắt đầu điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Đau đầu, sốt, co giật.

Ngoài da: Rụng tóc, ban đỏ, mày đay.

Tiêu hóa: Viêm niêm mạc, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm miệng, chán ăn.

Tiết niệu - sinh dục: Nước tiểu đỏ.

Máu: Chảy máu, thiếu máu, ức chế tủy xương, giảm bạch cầu (thấp nhất: 8 - 29 ngày).

Tại chỗ: Hoại tử chỗ thoát mạch, dải ban đỏ, rộp da.

Thần kinh - tâm thần: Đau đầu, bệnh thần kinh ngoại vi, thay đổi tâm thần, co giật, rối loạn tiểu não.

Hô hấp: Tai biến trên phổi là 39%. Các triệu chứng ở phổi có liên quan đến dị ứng là 2%.

Khác: Nhiễm khuẩn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Loạn nhịp tim, biến đổi điện tim, bệnh cơ tim, suy tim sung huyết, nhiễm độc cơ tim, loạn nhịp tim cấp tính đe dọa tính mạng.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng acid uric huyết.

Gan: Tăng enzym gan hoặc bilirubin, rối loạn nặng chức năng gan.

Thận: Thay đổi kết quả thăm dò chức năng thận, rối loạn nặng chức năng thận.

Tiêu hóa: Viêm ruột - đại tràng nặng, có khi bị thủng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Đường tiêm: Chỉ được dùng theo đường tĩnh mạch. Tuyệt đối không được tiêp bắp hoặc tiêm dưới da.

Pha idarubicin lọ 5 mg, 10 mg và 20 mg tương ứng với 5 ml, 10 ml và 20 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% để có nồng độ cuối cùng 1 mg idarubicin/ml. Không dùng dung môi có chất kìm khuẩn. Phải tiêm chậm (10 - 15 phút) vào ống dây truyền cho chảy tự do vào tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%. Dây truyền phải nối vào một kim bướm và nên luồn vào một tĩnh mạch lớn. Loại bỏ dung dịch thuốc không dùng.

Chú ý: Phải đeo kính bảo vệ, mang găng tay, mặc áo choàng khi pha và tiêm truyền thuốc để tránh thuốc dính vào da và nhất là vào mắt. Nếu da bị dính thuốc phải rửa ngay bằng xà phòng và nước thật kỹ. Nếu mắt bị dính thuốc phải tưới rửa ngay theo phương pháp chuẩn của nhãn khoa.

Liều dùng:

Trẻ em: Bệnh bạch cầu: 10 - 12 mg/m^2, 1 lần mỗi ngày, dùng trong 3 ngày, cứ 3 tuần nhắc lại. Các bệnh u đặc: 5 mg/m^2, 1 lần mỗi ngày, dùng trong 3 ngày, cứ 3 tuần dùng nhắc lại.

Người lớn: 8 - 12 mg/m^2/ngày, trong 3 ngày, tiêm tĩnh mạch chậm (10 - 15 phút) phối hợp với cytosin arabinosid.

Cytosin arabinosid được dùng với liều 100 mg/m^2/ngày, trong 7 ngày, truyền liên tục hoặc với liều đầu tiên 25 mg/m^2 tiêm tĩnh mạch cả liều một lúc rồi tiếp theo truyền liên tục 200 mg/m^2/ngày, trong 5 ngày.

Với người suy thận, điều chỉnh liều như sau: Nồng độ creatinin huyết thanh ≥ 2 mg/100 ml, liều giảm 25%.

Với người suy gan, nếu bilirubin 1,5 - 5 mg/100 ml hoặc aspartat transaminase 60 - 180 đơn vị thì giảm liều 50%. Nếu bilirubin > 5 mg/ml hoặc aspartat transaminase > 180 đơn vị thì không được dùng thuốc.

Đường uống:

Bệnh bạch cầu cấp không phải lympho: 30 mg/m^2/ngày, trong 3 ngày (đơn trị liệu); 15 - 30 mg/m^2/ngày, trong 3 ngày (trị liệu kết hợp)

Ung thư vú tiến triển: Uống 45 mg/m^2, liều một lần hoặc 15 mg/m^2/ngày trong 3 ngày liên tiếp; cứ sau 3 - 4 tuần lại lặp lại (đơn trị liệu).

Tương tác thuốc

Idarubicin làm tăng nồng độ/tác dụng của natalizumab, vắc xin (sống) do đó không dùng đồng thời.

Idarubicin làm giảm nồng độ/tác dụng của các glycosid tim, vắc xin (bất hoạt).

Bevacizumab, thuốc ức chế P-glycoprotein, dẫn xuất của taxan, trastuzumab làm tăng nồng độ và tác dụng của idarubicin.

Tương tác gây tăng suy tủy khi phối hợp với các thuốc khác cũng gây suy tủy để điều trị bệnh bạch cầu.

Tương tác gây tăng độc tim ở những người bệnh trước đã điều trị bằng các thuốc kìm tế bào gây độc tim.

Một số thuốc khác có thể tương tác với các anthracyclin như: Các vinca alcaloid (kháng chéo), amphotericin B (tăng hấp thu thuốc) và cyclosporin và streptomycin (giảm độ thanh thải thuốc và tăng độc tính). Đa số tương tác thuốc đó mới chỉ được nghiên cứu *in vitro*, và cần phải được lâm sàng xác nhận.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản bột đông khô ở nhiệt độ phòng và tránh ánh sáng. Dung dịch đã pha 1 mg/ml giữ được ổn định ở nhiệt độ phòng (15 - 30 ^{o}C) trong 72 giờ và ở lạnh (2 - 8 ^{o}C) trong 7 ngày, tránh ánh sáng. Bảo quản lọ dung dịch tiêm trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8° C, tránh ánh sáng. Giữ nguyên đồ bao gói cho đến khi sử dụng.

Tương kỵ

Idarubicin tương kỵ với fluorouracil, etoposid, dexamethason, heparin (gây tủa), hydrocortison, methotrexat, vincristin. Thuốc bị phân giải nếu tiếp xúc lâu với bất kỳ dung dịch kiềm nào.

Trừ khi có những chỉ định đặc biệt, nói chung không nên hòa trộn với bất kì thuốc nào.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Suy tủy nặng và kéo dài; tim bị nhiễm độc cấp; suy tim muộn; tăng nhiễm độc đường tiêu hóa.

Xử trí: Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị hỗ trợ là cần thiết, bao gồm: Truyền tiểu cầu, kháng sinh, điều trị triệu chứng viêm niêm mạc. Thẩm tách màng bụng và thẩm tách thận nhân tạo cũng không chắc chắn là có hiệu quả điều trị và giảm độc.

Thông tin qui chế

Idarubicin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

IDOXURIDIN

Tên chung quốc tế: Idoxuridine.

Mã ATC: D06BB01; J05AB02; S01AD01.

Loại thuốc: Kháng virus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch nhỏ mắt: 0,1% (polyvinyl alcohol 1,4%, benzalkonium clorid 0,004%).

0,1% (thiomersal 1/50 000).

Thuốc mỡ tra mắt 0,5%.

Dung dịch 5% và 40% trong dimethyl sulphoxid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Idoxuridin (5-iodo-2'-deoxyuridin) là một nucleosid chứa pyrimidin, có cấu trúc tương tự thymidin. Thuốc ức chế enzym thymidic phosphorylase và các polymerase đặc hiệu cần thiết cho việc gắn thymidin vào DNA của virus. Idoxuridin gắn vào DNA của virus làm sai lạc DNA của virus, do đó làm virus mất khả năng lây nhiễm, phá hủy mô và nhân lên. Idoxuridin cũng nhập vào DNA của động vật có vú, gắn iod và có tác dụng ức chế sự sao chép của các virus DNA khác nhau, gồm cả các virus herpes và virus đậu mùa.

Nồng độ ức chế virus *Herpes simplex* - 1 (HSV - 1) là 2 - 10 mg/ml, cao hơn nồng độ của acyclovir ít nhất 10 lần. Idoxuridin không có tác dụng chọn lọc, ngay cả ở những nồng độ thấp thuốc cũng ức chế quá trình phân chia và phát triển của các tế bào lành.

Idoxuridin có tác dụng chống các virus *Herpes simplex* nhưng có tác giả cho rằng thuốc không có tác dụng lên virus *Herpes simplex* nhóm B và *Varicella zoster*. Thuốc cũng ức chế virus *vaccinia* (là virus không có trong tự nhiên, trước đây chỉ được sử dụng ở phòng thí nghiệm như một vắc xin chống đậu mùa), cytomegalovirus và adenovirus.

Idoxuridin ngấm rất ít vào giác mạc nên không có tác dụng điều trị viêm mống mắt hoặc bị nhiễm sâu ở mắt. Idoxuridin nhanh chóng bị bất hoạt bởi các enzym deaminase hoặc nucleotidase.

Đã xảy ra sự kháng thuốc và cũng đã phân lập được các virus kháng thuốc ở những người bệnh điều trị viêm giác mạc do virus *Herpes simplex* (HSV) bằng idoxuridin.

Virus *Varicella zoster* (VZV) là tác nhân gây sơ nhiễm (thủy đậu), sau giai đoạn tiềm tàng sẽ có thể gây bệnh zona. Chu kỳ sao chép bình thường của VZV trong cơ thể bị gián đoạn sau thủy đậu và virus này sẽ tồn tại ở trạng thái ngừng hoạt động.

Sự tái kích hoạt xảy ra sau nhiễm virus - máu và quá trình biến đổi các mô (da và nội tạng) phụ thuộc vào tình trạng miễn dịch của người bệnh.

Điều trị zona trước hết dựa vào các thuốc kháng virus, cũng có khi phối hợp với các chất điều hòa miễn dịch, immunoglobin đặc hiệu, các thuốc chống vi khuẩn, các enzym kháng virus và các corticoid.

Các thuốc có tác dụng điều trị các bệnh nhiễm virus *Varicella zoster* dùng trong lâm sàng là acyclovir, bromodeoxyuridin, desciclovir, fiacitabin, idoxuridin, alpha-interferon và vidarabin, trong đó acyclovir là thuốc được lựa chọn hàng đầu và idoxuridin đứng hàng thứ hai.

Thuốc có tác dụng điều trị các trường hợp nhiễm virus *Herpes* gồm có idoxuridin, vidarabin và acyclovir. Những thuốc này có thể dùng tại chỗ điều trị herpes mắt. Trường hợp viêm nhiễm virus toàn thân, chỉ có vidarabin và acyclovir dùng đường tĩnh mạch là thích hợp để điều trị viêm não do *Herpes*.

Herpes ở mắt nếu điều trị lâu với idoxuridin mà không khỏi thì thường đáp ứng với brivudin. Với các bệnh do virus đã kháng acyclovir hoặc do các thể đột biến của VZV hay HSV thiếu thymidin kinase thì dùng foscarnet sẽ có tác dụng.

Idoxuridin chỉ được dùng tại chỗ do độc với tim.

Chỉ định

Ở nhiều nước, idoxuridin chỉ được dùng tại chỗ để điều trị viêm giác mạc do virus *Herpes simplex.*

Trường hợp nhiễm HSV ở mắt, idoxuridin điều trị tại chỗ nhiễm virus biểu mô có hiệu quả hơn là ở mô đệm, nhất là trong giai đoạn khởi đầu.

Để điều trị bệnh zona, nếu không có acyclovir, valcyclovir, famcyclovir thì có thể dùng idoxuridin và tromantadin; tuy nhiên cả hai loại này đều có hoạt tính kém hơn và có thể gây viêm da tiếp xúc nặng và lan rộng do nhiễm khuẩn. Bởi vậy khi dùng các thuốc này phải dùng kết hợp với kháng sinh (ví dụ foscarnet hoặc clorhexidin) để chống bội nhiễm.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với bất cứ thành phần nào trong thuốc.

Bị nhiễm khuẩn hoặc nhiễm nấm ở mắt

Thận trọng

Các corticoid có thể làm nặng thêm tình trạng nhiễm virus ở những người bệnh đang điều trị với idoxuridin.

Trường hợp có các vết loét sâu kể cả ở lớp đệm của giác mạc, vì thuốc làm chậm liền vết thương, có thể gây thủng giác mạc. Cần tránh điều trị tại chỗ kéo dài.

Những người quá mẫn với iod hoặc các thuốc có chứa iod có thể cũng quá mẫn với cả idoxuridin.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu ở phụ nữ mang thai. Thuốc qua nhau thai. Không dùng thuốc này trong thời kỳ mang thai vì ở một số loài vật idoxuridin có thể gây quái thai và ung thư sau khi được tiêm hoặc tra vào mắt.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu, tuy nhiên nên tránh dùng thuốc này trong thời kỳ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Kích ứng tại chỗ, viêm da tiếp xúc, mày đay.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Đau, ngứa, viêm, phù mắt hoặc mí mắt, sợ ánh sáng, đau đầu, buồn nôn, ỉa chảy, rối loạn vị giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Nhìn mờ, tắc ống lệ, da bị lột (nếu bôi quá nhiều thuốc lên da); tổn thương giác mạc (khi dùng dài ngày hoặc nhỏ mắt quá nhiều)

Liều lượng và cách dùng

Idoxuridin chủ yếu được dùng tại chỗ để điều trị viêm giác mạc do *Herpes simplex.* Ngoài ra, có thể được dùng tại chỗ để điều trị các dạng *Herpes simplex* ở da và bệnh zona. Thuốc phải do thầy thuốc chuyên khoa, có kinh nghiệm chỉ định dùng.

Trong điều trị viêm giác mạc do HSV, dùng idoxuridin ở dạng dung dịch nhỏ mắt hoặc mỡ tra mắt.

Nhỏ dung dịch nhỏ mắt 0,1% vào mắt bị bệnh 1 giọt/lần, ban ngày cứ mỗi giờ nhỏ 1 lần và ban đêm cách 2 giờ nhỏ 1 lần hoặc cứ mỗi phút nhỏ một giọt, nhỏ trong 5 phút, cách 4 giờ một lần (ban ngày và ban đêm) lại nhắc lại liều này. Bệnh sẽ đỡ trong vòng 1 tuần nhưng nói chung phải điều trị tiếp 5 ngày nữa với liều 1 giọt/lần: Ban ngày cách 2 giờ một lần và ban đêm cách 4 giờ một lần. Thuốc mỡ tra mắt 0,5% cũng có thể dùng 5 lần/ngày vào ban ngày và liều cuối cùng trước khi đi ngủ. Ban đêm, có thể dùng mỡ tra mắt dưới dạng phụ trợ dung dịch nhỏ mắt để kéo dài thời gian tiếp xúc với thuốc. Sau khi khỏi hẳn còn phải tiếp tục điều trị thêm 3 đến 5 ngày nữa. Thời gian điều trị thường không kéo dài quá 21 ngày vì thuốc ức chế sự tạo DNA trong giác mạc.

Dùng kéo dài idoxuridin riêng lẻ có thể hại cho biểu mô giác mạc và làm vết loét lâu lành. *Chú ý: Không nhỏ thuốc trực tiếp lên nhãn cầu mà phải kéo mi dưới xuống, nhỏ 1 giọt thuốc vào khoang giữa*

mi mắt dưới và nhãn cầu; sau đó nhắm mắt lại, dùng ngón tay ấn nhẹ vào góc dưới - trong của mắt khoảng 1 phút để dàn đều thuốc và ngăn thuốc chảy vào ống lệ). Viêm giác mạc do *Herpes* có thể tái phát nếu ngừng thuốc trước khi thấy sạch trên kính hiển vi khi nhuộm với fluorescein.

Trong trường hợp không có acyclovir, valcyclovir, famcyclovir là những thuốc được lựa chọn hàng đầu thì có thể dùng dung dịch idoxuridin 5% trong dimethyl sulfoxid bôi vào vết loét ở da do *Herpes simplex* và trong bệnh zona 4 lần/ngày, điều trị trong 4 ngày. Trường hợp zona nặng có thể dùng dung dịch 40% idoxuridin trong dimethyl sulfoxid, bôi 1 lần/ngày, điều trị trong 4 ngày. Nếu thấy bỏng sau khi dùng thuốc hoặc bệnh không đỡ thì có thể là do dung dịch đã bị hỏng và phải thay bằng dung dịch mới pha.

Tương tác thuốc

Không nên dùng đồng thời acid boric hoặc các chế phẩm có chứa acid boric với các dạng thuốc của idoxuridin vì acid boric có thể tương tác với các thành phần không hoạt tính trong các dạng thuốc của idoxuridin và gây ra tủa. Hơn nữa acid boric có thể tương tác với các chất bảo quản, nhất là với thiomersal (ở Hoa Kỳ còn có tên là thiomerosal) ở nồng độ cao trong các dạng thuốc khác của idoxuridin làm tăng độc tính trên mắt.

Dùng phối hợp đồng thời idoxuridin và acid boric rất gây kích ứng. Các corticoid có thể làm tăng thêm tình trạng nhiễm virus và thường là chống chỉ định trong viêm giác mạc do HSV ở bề mặt. Tuy nhiên, có thể dùng các steroid đồng thời với idoxuridin trong điều trị nhiễm HIV có tổn thương mô đệm, phù giác mạc hoặc viêm mống mắt do *Herpes simplex*. Có thể cần phải dùng corticoid dài ngày. Phải tiếp tục điều trị với idoxuridin thêm ít ngày nữa sau khi đã ngừng dùng steroid.

Độ ổn định và bảo quản

Idoxuridin bị mất tác dụng nhanh bởi các enzym deaminase hoặc nucleotidase và nhiệt. Một vài sản phẩm phân hủy của idoxuridin như iodouracil có độc tính cao hơn và tác dụng kháng virus cũng yếu hơn. Bảo quản dung dịch nhỏ mắt ở nhiệt độ từ 2 - 8 ^{o}C trong lọ kín, tránh ánh sáng. Sau khi mở lọ thuốc, chỉ nên dùng trong thời hạn 15 ngày. Để đảm bảo độ ổn định, không được trộn lẫn dung dịch nhỏ mắt với các thuốc khác. Không được để đầu ống nhỏ giọt chạm vào bất cứ vật gì (kể cả mắt, bàn tay) để đảm bảo thuốc không bị nhiễm khuẩn.

Bảo quản thuốc mỡ tra mắt ở nhiệt độ từ 8 - 15 ^{o}C và đựng trong những tuýp mềm.

IFOSFAMID

Tên chung quốc tế: Ifosfamide.

Mã ATC: L01AA06.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, chất alkyl hóa; mù tạc nitrogen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ chứa 1 g hoặc 3 g bột ifosfamid vô khuẩn để pha dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch.

Lọ thuốc tiêm 1 g/20 ml và 3 g/60 ml (50 mg/ml)

Lọ thuốc tiêm 1 g/10 ml và 3 g/30 ml (100 mg/ml) phối hợp với mesna có benzyl alcohol để bảo quản.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ifosfamid là một dẫn chất oxazaphosphorin tương tự cyclophosphamid. Giống như cyclophosphamid, ifosfamid được các enzym ở microsom gan (cytochrom P_{450}) xúc tác để chuyển hóa tạo thành những chất có hoạt tính sinh học. Chất chuyển hóa cuối cùng của ifosfamid liên kết chéo với DNA, ngăn cản sự sao chép của DNA và sự dịch mã của RNA. Giống như các thuốc alkyl hóa khác, ifosfamid không tác động lên giai đoạn đặc hiệu nào của quá trình phân chia tế bào. Tốc độ chuyển hóa ifosfamid ở gan thành chất chuyển hóa có hoạt tính 4-hydroxy ifosfamid hơi chậm hơn so với cyclophosphamid, mặc dù sự tạo thành acrolein (độc với bàng quang) không giảm. Phổ tác dụng của ifosfamid lên các khối u đặc giống như của cyclophosphamid nhưng ifosfamid có tỷ lệ đáp ứng cao hơn và ít độc hơn. *In vivo*, nếu tính theo cân nặng thì cyclophosphamid có thể có hoạt tính chống ung thư mạnh hơn ifosfamid vì một tỷ lệ lớn liều ifosfamid bị biến đổi thành các dẫn xuất không có hoạt tính. Điều này giải thích vì sao để có một tác dụng độc tế bào bằng nhau phải cho liều ifosfamid cao hơn cyclophosphamid.

Do tạo nên acrolein và những chất chuyển hóa gây phản ứng khác, ifosfamid luôn được dùng với mesna, để dự phòng tác dụng độc tại đường tiết niệu. Hiện nay, ifosfamid được dùng phối hợp với những thuốc khác để điều trị ung thư tế bào mầm tinh hoàn và được dùng rộng rãi để điều trị sarcom ở trẻ em và người lớn. Những thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh ifosfamid có tác dụng đối với ung thư biểu mô cổ tử cung, phổi, và đối với u lympho. Nó là một thành phần thường dùng trong những phác đồ hóa trị liệu liều cao.

Dược động học

Ifosfamid thường được dùng theo đường tĩnh mạch nhưng cũng được hấp thu tốt theo đường uống hoặc tiêm dưới da với sinh khả dụng là 90 - 100%. Dược động học phụ thuộc vào liều.

Nồng độ ifosfamid và các chất chuyển hóa trong huyết tương thay đổi theo cá thể. Sau khi truyền tĩnh mạch liên tục trong 24 giờ ifosfamid liều 1 hoặc 2 g/m^2/ngày, nồng độ sau 3 ngày tương ứng là từ 10 - 18 hoặc 15 - 36 microgam/ml. Nồng độ đỉnh mù tạc ifosfamid là dẫn xuất alkyl hóa chính đạt đến trong vòng 20 - 30 phút sau khi truyền một liều duy nhất và vào khoảng 1% nồng độ ifosfamid tính theo mol. Diện tích dưới đường cong của ifosfamid tăng tuyến tính trong phạm vi liều từ 1 - 5 g/m^2.

Ifosfamid và các chất chuyển hóa được phân bố khắp cơ thể, kể cả não và dịch não tủy. Thể tích phân bố xấp xỉ 33 lít (hơi cao hơn ở người béo phì và người trên 60 tuổi). Ifosfamid có nửa đời trong huyết tương xấp xỉ 15 giờ sau khi dùng những liều từ 3,8 - 5,0 g/m^2 và nửa đời hơi ngắn hơn với những liều thấp hơn.

Sau khi truyền tĩnh mạch 4 - 5 g/m^2, nồng độ ifosfamid trong huyết tương giảm tuyến tính, phụ thuộc liều. Nồng độ trong huyết tương của mù tạc ifosfamid và của chất chuyển hóa cloracetaldehyd giảm giống như thuốc mẹ. Nửa đời đào thải tăng theo tuổi và ở người béo phì. Nửa đời đào thải ở người lớn có chức năng gan và thận bình thường là khoảng 15 giờ. Nửa đời đào thải của mù tạc ifosfamid là 5 - 9 giờ.

Ifosfamid và các dẫn chất được đào thải chủ yếu qua nước tiểu. Khoảng 60 - 80% liều thuốc được bài tiết vào nước tiểu trong 72 giờ; 14 - 34% dưới dạng thuốc không biến đổi; 10 - 14% dưới dạng decloroethylfosfamid; 4 - 7% dưới dạng 2-decloro ethylfosdamid; 1 - 3% dưới dạng carboxyifosfamid; các chất khác có không đáng kể (dưới 1% liều ifosfamid).

Cùng với 4-hydroxy ifosfamid, chất acrolein gây kích ứng bàng quang cũng được bài tiết qua thận và có thể tích lũy tới nồng độ cao trong bàng quang.

Chỉ định

Ifosfamid, dùng phối hợp với một số thuốc chống ung thư khác, được chỉ định trong liệu pháp hóa học, xếp hàng thứ ba đối với những bệnh sau:

Ung thư tinh hoàn.
Sarcom xương và mô mềm.
Ung thư bàng quang.
Ung thư phổi.
Ung thư cổ tử cung.
Ung thư buồng trứng.
Bệnh bạch cầu cấp và mạn tính dòng lympho.
Bệnh Hodgkin và các u lympho không Hodgkin.
U nguyên bào thần kinh.
Bao giờ cũng dùng ifosfamid phối hợp với một thuốc dự phòng viêm bàng quang chảy máu, như mesna.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với ifosfamid hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
Tắc đường niệu.
Nhiễm khuẩn cấp đường niệu.
Tổn thương biểu mô đường niệu.
Bị suy tủy nặng.
Phụ nữ mang thai.

Thận trọng
Ifosfamid có độc tính cao, có chỉ số điều trị thấp. Thuốc phải được sử dụng bởi thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm về thuốc độc với tế bào.
Những tác dụng độc hại ở đường tiết niệu, đặc biệt viêm bàng quang chảy máu, thường gặp khi sử dụng ifosfamid. Phải xét nghiệm nước tiểu buổi sáng trước mỗi lần dùng ifosfamid. Nếu thấy có huyết - niệu vi thể, thì ngừng dùng thuốc cho tới khi khỏi hoàn toàn hoặc giảm liều (nếu có hơn 50 hồng cầu/vi trường) nếu có dùng mesna. Sau đó, dùng tiếp ifosfamid đồng thời uống nhiều nước hoặc truyền dịch, dùng kết hợp mesna.
Thận trọng khi dùng cho người có chức năng thận giảm. Cần theo dõi chặt chẽ máu và nước tiểu về mặt hóa sinh (phosphat, kali, phosphatase kiềm ...). Nếu có rối loạn về điện giải thì phải điều chỉnh.
Thận trọng khi dùng cho người có tủy xương bị tổn hại, như giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, những di căn rộng ở tủy xương, trước đó đã được xạ trị hoặc đã dùng những thuốc độc khác lên tế bào.
Bệnh nhân dùng thuốc ức chế tủy thường hay bị nhiễm khuẩn và/hoặc chảy máu. Trong khi điều trị, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân về huyết học để đánh giá mức độ ức chế lên tạo máu. Không dùng ifosfamid cho bệnh nhân bị suy tủy và phải thận trọng ở bệnh nhân bị giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, có di căn ở tủy xương, trước khi xạ trị hoặc trước khi dùng thuốc gây độc tế bào khác. Trước mỗi lần dùng ifosfamid phải xét nghiệm đếm bạch cầu, đếm tiểu cầu, định lượng hemoglobin. Chỉ bắt đầu đợt điều trị mới khi số lượng bạch cầu lớn hơn 4 000/mm^3 và số lượng tiểu cầu lớn hơn 100 000/mm^3. Trừ khi thật cần thiết, không nên dùng ifosfamid cho người có số lượng bạch cầu dưới 2 000/mm^3 và/hoặc số lượng tiểu cầu dưới 50 000/mm^3.
Nếu có biểu hiện hệ thần kinh bị nhiễm độc (ngủ gà, lú lẫn, ảo giác, hôn mê) trong khi dùng thuốc thì phải ngừng thuốc và can thiệp thích hợp. Phần lớn tác dụng độc lên thần kinh có thể khỏi nếu được phát hiện sớm.
Không nên dùng cho trẻ bị khối u thận di căn, trước khi cắt thận hoặc có dấu hiệu suy thận.
Chú ý: Phải mang găng tay, mặc áo choàng khi pha và tiêm truyền thuốc. Nếu thuốc dính vào da và niêm mạc thì phải rửa ngay thật kỹ bằng xà phòng và nước. Nếu mắt bị dính thuốc vào niêm mạc thì phải dùng thật nhiều nước tưới rửa ngay.

Thời kỳ mang thai
Ifosfamid có thể gây đột biến gen và tổn hại nhiễm sắc thể. Đã nhận thấy có độc đối với phôi và tác dụng sinh quái thai.
Nếu buộc phải dùng ifosfamid trong thời kỳ mang thai thì phải thông báo cho người bệnh về sự nguy hại có thể xảy ra đối với thai. Phải dặn bệnh nhân tránh mang thai trong thời gian dùng thuốc.

Thời kỳ cho con bú
Ifosfamid được bài tiết trong sữa mẹ. Do ifosfamid có thể có ADR nghiêm trọng và có tác dụng gây ung thư, nên phải ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Ifosfamid ức chế tủy xương và độc với đường tiết niệu. Thuốc có tính chất độc hại thần kinh nhiều nhất trong số các thuốc alkyl hóa, và có khả năng gây ung thư thứ phát.
Thường gặp, ADR > 1/100
TKTW: Ngủ gà, lú lẫn, ảo giác (thường hồi phục và thường xảy ra với liều cao hoặc ở người có suy giảm chức năng thận); chóng mặt, loạn thần, trầm cảm, co giật, rối loạn vận động, sốt.
Tiêu hóa: Buồn nôn và nôn (ở 58% số người bệnh, thường gặp hơn với liều cao, có thể kéo dài đến 3 ngày sau điều trị).
Tiết niệu: Viêm bàng quang chảy máu, tiểu khó, đái ra máu, đái rắt, bàng quang bị kích thích.
Chuyển hóa: Nhiễm toan chuyển hóa (tới 31%).
Da: Rụng tóc (50 - 80%), viêm tĩnh mạch, viêm da, tăng sắc tố da, chậm lành vết thương.
Huyết học: Suy tủy, thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu. Nặng hơn nếu dùng kết hợp với thuốc chống ung thư khác.
Gan: Tăng các enzym gan, tăng bilirubin.
Hô hấp: Sung huyết mũi, xơ hóa phổi.
Khác: Suy giảm miễn dịch, vô sinh, có thể bị phản ứng dị ứng, ung thư thứ phát.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
TKTW: Bệnh đa dây thần kinh, cứng hàm, co cứng cơ mặt.
Tim mạch: Tác dụng độc hại tim, viêm tĩnh mạch.
Da: Viêm da.
Tiêu hóa: Chán ăn, táo bón, ỉa chảy, tiết nước bọt, viêm miệng.
Hô hấp: Những triệu chứng về phổi (ho hoặc thở ngắn hơi).
Huyết học: Rối loạn đông máu.
Khác: Mệt mỏi, khó chịu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Ifosfamid luôn được dùng với mesna để dự phòng tác dụng độc ở đường tiết niệu.
Khi xảy ra những triệu chứng thần kinh, phải ngừng dùng ifosfamid và điều trị hỗ trợ cho đến khi khỏi hoàn toàn các triệu chứng này.
Việc chia thuốc thành những liều nhỏ, tiếp nhiều nước và dùng thuốc bảo vệ như mesna có thể làm giảm đáng kể tỷ lệ đái ra máu, đặc biệt đái ra máu nặng, kết hợp với viêm bàng quang chảy máu.
Khi dùng ifosfamid kết hợp với những thuốc suy giảm tủy khác, cần điều chỉnh liều.
Có thể điều trị buồn nôn và nôn bằng thuốc chống nôn.

Liều lượng và cách dùng
Nhằm đạt đáp ứng điều trị tối ưu với ít tác dụng phụ nhất thì liều dùng phải căn cứ trên lâm sàng và đáp ứng huyết học cũng như dung nạp thuốc của bệnh nhân.
Người lớn: Nên dùng ifosfamid bằng cách tiêm truyền tĩnh mạch chậm trong tối thiểu 30 phút, liều 700 - 2 000 mg/m^2/ngày, trong 5 ngày hoặc 1 000 - 3 000 mg/m^2/ ngày, trong 3 ngày; cứ 3 - 4 tuần một đợt; hoặc liều một lần 5 000 mg/m^2/ngày, truyền trong 24 giờ. Chu kỳ điều trị thường được nhắc lại cứ 3 - 4 tuần một đợt, hoặc sau khi hồi phục khỏi độc tính về huyết học (tiểu cầu ≥ 100 000/microlít, bạch cầu ≥ 4 000/microlít).
Để dự phòng tác dụng độc với bàng quang, phải dùng ifosfamid kèm với bồi phụ nhiều nước, tối thiểu 2 lít dịch uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch mỗi ngày. Dùng một thuốc bảo vệ như mesna, để

phòng viêm bàng quang chảy máu. Tiêm tĩnh mạch mesna đồng thời với ifosfamid với liều bằng 20% liều ifosfamid và tiêm lại liều đó sau 4 và 8 giờ, để có tổng liều mesna bằng 60% liều ifosfamid.
Để điều trị ung thư tinh hoàn tế bào mầm tái phát ở người lớn, liều ifosfamid thường dùng trong các phác đồ hóa trị liệu phối hợp là 1,2 g/m^2, tiêm tĩnh mạch hàng ngày, trong 5 ngày liên tiếp, cứ 3 tuần một đợt; nghỉ một tuần rồi sang đợt mới. Trị liệu với ung thư tinh hoàn cần 4 đợt.
Với các ung thư khác (sarcom, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư cổ tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư tử cung…), liều dùng là 1,2 - 2,5 mg/m^2/ngày trong 3 - 5 ngày; lặp lại chu kỳ điều trị cần thiết tùy theo đáp ứng của bệnh nhân và có thể giảm liều tùy theo khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân.
Người cao tuổi: Liều cho người cao tuổi cũng giống như cho người lớn, nhưng điều chỉnh cho phù hợp với chức năng thận bị suy giảm do tuổi.
Trẻ em: 1 200 - 1 800 mg/m^2/ngày, tiêm truyền tĩnh mạch chậm trong 30 phút, trong 3 - 5 ngày, cứ 3 - 4 tuần một đợt, cùng với thuốc bảo vệ mesna. Cũng có thể dùng phác đồ 5 000 mg/m^2, truyền trong 24 giờ hoặc 3 000 mg/m^2/ngày, trong 2 ngày.
Người có tổn thương thận:
Creatinin huyết thanh trên 3,0 mg/100 ml: Không dùng thuốc.
Creatinin huyết thanh 2,1 - 3 mg/100 ml: Giảm liều 25% - 50%.
Người có tổn thương gan: Chưa có hướng dẫn đặc biệt.
Pha thuốc tiêm truyền tĩnh mạch:
Có thể pha loãng bằng các dung dịch dextrose 5% loại tiêm; natri clorid 0,9% loại tiêm; hoặc Ringer lactat loại tiêm; nước cất vô khuẩn để tiêm. Cũng có thể dùng các dung dịch trên hoặc hỗn hợp các dung dịch trên ở các nồng độ trung gian (ví dụ: Dextrose 2,5%; natri clorid 0,45%). Pha thuốc để tiêm: thêm 20 ml dung dịch pha thuốc vào lọ 1 g hoặc 60 ml vào lọ 3 g bột ifosfamid để được dung dịch 50 mg/ml. Có thể dùng ngay dung dịch 50 mg/ml hoặc pha loãng tiếp dung dịch này đến nồng độ 0,6 - 20 mg/ml.

Tương tác thuốc
Vì các enzym của microsom (cytochrom P_{450} 2B6, cytochrom P_{450} 2C, và cytochrom P_{450} 3A) gây hoạt hóa ifosfamid ở gan, sự cảm ứng các enzym này có thể xảy ra khi người bệnh được điều trị trước với những thuốc gây cảm ứng enzym như phenobarbital, phenytoin và cloral hydrat.
Không dùng đồng thời với natalizumab, vắc xin (sống).
Ifosfamid làm tăng tác dụng/độc tính của natalizumab, vắc xin (sống), thuốc kháng vitamin K.
Ifosfamid làm giảm nồng độ/tác dụng của vắc xin (bất hoạt), thuốc kháng vitamin K.
Các thuốc ức chế CYP2A6, CYP2C19, CYP3A4 như dasatinib, trastuzumab làm tăng nồng độ/tác dụng của ifosfamid.
Thuốc kích thích CYP2A6, CYP2C19, CYP3A4 như deferasirox, echinacea, thảo dược làm giảm nồng độ/tác dụng của ifosfamid.
Sử dụng cùng với cisplatin có thể làm tăng độc tính với thận và mất kali, magnesi, đặc biệt ở trẻ em. Độc tính với thận cũng tăng lên khi dùng phối hợp ifosfamid với các thuốc khác cũng độc hại với thận.

Độ ổn định và bảo quản
Dạng bột ở nhiệt độ từ 20 - 25 °C, tránh nhiệt độ trên 30 °C.
Thuốc đã pha sẵn (100 mg/ml) phải được bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8 °C.
Dung dịch thuốc (50 mg/ml) pha từ bột và nước cất để tiêm ổn định trong 24 giờ nếu để trong tủ lạnh. Có thể pha loãng tiếp những dung dịch ifosfamid để đạt nồng độ từ 0,6 - 20 mg/ml trong các dung dịch: dextrose 5% loại tiêm; natri clorid 0,9% loại tiêm; hoặc Ringer lactat loại tiêm; nước cất vô khuẩn để tiêm. Các dung dịch này tương thích với thủy tinh, vật chứa bằng nhựa PVC hoặc polyolefin và ổn định trong 24 giờ nếu để trong tủ lạnh.
Các dung dịch có nồng độ 20 mg/ml được pha từ thuốc đã pha sẵn (100 mg/ml) bằng các dung dịch dextrose 5%, dextrose 5% và natri clorid 0,2%, dextrose 5% và natri clorid 0,33%, dextrose 5% và natri clorid 0,45%, dextrose 5% và natri clorid 0,9%, natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat để tiêm, ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ 25 °C.
Ifosfamid cũng tương thích với mesna và dung dịch dextrose 5% hoặc Ringer lactat để tiêm ổn định ít nhất trong vòng 24 giờ.
Cần kiểm tra bằng mắt thường xem có chất vẩn và biến màu trong các chế phẩm thuốc trước khi dùng.
Những dung dịch đã pha phải được bảo quản trong tủ lạnh và dùng trong vòng 24 giờ.

Quá liều và xử trí
Các triệu chứng quá liều gồm suy tủy, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, rụng tóc. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu đối với ifosfamid. Xử trí quá liều gồm các biện pháp hỗ trợ chung để giúp người bệnh chống đỡ lại các tác dụng độc hại có thể xảy ra.

Thông tin qui chế
Ifosfamid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Holoxan; Ifoslib.

IMATINIB

Tên chung quốc tế: Imatinib.

Mã ATC: L01XE01.

Loại thuốc: Thuốc điều trị ung thư, thuốc ức chế tyrosin kinase.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén bao phim: 100 mg, 400 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Imatinib là chất ức chế BCR-ABL tyrosin kinase, là thuốc chống ung thư có sự khác biệt về mặt cấu trúc và dược lý học so với các thuốc chống ung thư khác.
Bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy và bệnh bạch cầu cấp dòng lympho được đặc trưng bởi nhiễm sắc thể Philadelphia. Nhiễm sắc thể này được tạo bởi sự chuyển đoạn giữa nhiễm sắc thể 9 và 22. Sự chuyển đoạn giữa các nhiễm sắc thể này tạo ra loại protein bất thường (BCR-ABL tyrosin kinase), là chất kích thích làm tăng hoạt động của tyrosin kinase (tăng phosphoryl hóa tyrosin). Phosphoryl hóa tyrosin trên thụ thể yếu tố tăng trưởng được coi là yếu tố quan trọng trong kích thích tăng sinh tế bào và ức chế tế bào chết theo chương trình (apoptosis). Imatinib ức chế cạnh tranh BCR-ABL tyrosin kinase, dẫn tới ức chế phosphoryl hóa tyrosin của các protein tham gia vào quá trình chuyển đổi tín hiệu BCR-ABL. Imatinib ức chế tăng sinh tế bào và gây chết tế bào theo chương trình của những tế bào có BCR-ABL dương tính cũng như tế bào bạch cầu mới ở những bệnh nhân bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính.
Imatinib có tác dụng ức chế thụ thể tyrosin kinase của yếu tố tăng trưởng tiểu cầu và yếu tố tế bào gốc, c-Kit, các biến cố tế bào qua trung gian yếu tố tăng trưởng tiểu cầu và yếu tố tế bào gốc. Kết quả nghiên cứu *in vitro* cho thấy imatinib ức chế tăng sinh và gây chết tế bào theo chương trình của các u mô liên kết ống tiêu hóa.
Dược động học
Imatinib được hấp thu tốt qua đường uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 2 - 4 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng trung bình khoảng 98%. Tỷ lệ imatinib gắn với protein huyết tương khoảng 95%.

Imanitib được chuyển hóa bởi cytochrom P_{450}, chủ yếu chuyển hóa bởi isoenzym CYP3A4, ngoài ra còn chuyển hóa bởi CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19. Chất chuyển hóa chính của imatinib do vai trò của CYP3A4 là dẫn chất *N*-demethyl piperazin, chiếm khoảng 15% tổng lượng thuốc trong huyết tương. Nửa đời thải trừ của imatinib là 18 giờ và của chất chuyển hóa chính là 40 giờ.

Trong vòng 7 ngày kể từ khi uống, khoảng 81% liều uống imatinib được thải trừ, trong đó 68% được bài tiết qua phân và 13% được bài tiết qua nước tiểu. Thuốc được bài tiết chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính và không hoạt tính, chỉ có 25% dưới dạng thuốc chưa chuyển hóa.

Chỉ định

Điều trị bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy ở người lớn hoặc trẻ em: Imatinib là lựa chọn hàng đầu trong điều trị bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy ở người lớn hoặc trẻ em, giai đoạn mạn ở bệnh nhân có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính (Ph+). Ngoài ra có thể chỉ định imatinib như là trị liệu bước 2 cho bệnh nhân bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy ở người lớn có quá nhiều tế bào non, giai đoạn cấp, hoặc giai đoạn mạn tính sau thất bại với trị liệu interferon alfa. Đối với trẻ em, imatinib được sử dụng như trị liệu bước 2 trong trường hợp tái phát sau khi ghép tế bào gốc, hoặc thất bại với trị liệu interferon-alfa. Cho đến nay, thông tin về thời gian theo dõi trị liệu vẫn còn hạn chế.

Điều trị bệnh bạch cầu cấp tính thể lympho: Những trường hợp bệnh bạch cầu cấp dòng lympho có yếu tố Ph+ tái phát hoặc khó điều trị.

Điều trị u tổ chức liên kết dạ dày - ruột: Imatinib được dùng điều trị các khối u ác tính tổ chức liên kết của dạ dày ruột ở những bệnh nhân sau phẫu thuật nhưng thuộc nhóm nguy cơ cao, bệnh nhân không thể phẫu thuật hoặc những bệnh nhân đã có di căn mà có c-Kit dương tính.

Các chỉ định khác: Imatinib được dùng trong các bệnh lý: Hội chứng loạn sản tủy không có đột biến hoặc không rõ tình trạng đột biến, bệnh tăng sinh tủy kết hợp với đảo chỗ gen của thụ thể yếu tố tăng trưởng tiểu cầu, bệnh lý tăng tế bào mast xâm lấn toàn thân, hội chứng tăng bạch cầu ưa eosin, hoặc bệnh bạch cầu ưa eosin mạn tính, u lồi sarcom da tế bào sợi không thể phẫu thuật, tái phát và/hoặc di căn.

Chống chỉ định

Dị ứng với imatinib hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Trong trường hợp phải sử dụng cho phụ nữ mang thai cần phải báo trước về nguy cơ độc tính với thai nhi.

Ở trẻ em: Cho đến nay chưa có thông tin về tính an toàn và hiệu lực của imatinib ở trẻ em dưới 2 tuổi. Nôn và buồn nôn, đau cơ là các ADR thường gặp nhất ở những trẻ em đã dùng imatinib.

Do imatinib chuyển hóa qua gan, những bệnh nhân suy gan nếu điều trị bằng imatinib phải được theo dõi cẩn thận các chỉ số theo dõi chức năng gan (transaminase, bilirubin, phosphatase kiềm).

Những bệnh nhân cao tuổi hoặc có tiền sử bệnh tim thường có nguy cơ suy tim tiến triển nặng hoặc rối loạn chức năng thất trái trong thời gian điều trị imatinib, do đó phải đánh giá, theo dõi cẩn thận và điều trị bất kỳ trường hợp nào có biểu hiện suy tim.

Bệnh nhân điều trị imatinib có thể biểu hiện độc tính giảm từng dòng hoặc các dòng tế bào máu, do đó cần theo dõi xét nghiệm về số lượng tế bào máu hàng tuần trong tháng điều trị đầu tiên và tháng thứ 2, xét nghiệm định kỳ 2 - 3 tháng 1 lần trong những tháng tiếp theo.

Thời kỳ mang thai

Cho đến nay chưa có nghiên cứu phù hợp nào về độc tính với thai nhi trên người. Trên thực nghiệm ở động vật cho thấy thuốc độc với thai, gây quái thai hoặc thai chết lưu, nên tránh sử dụng ở phụ nữ mang thai. Trong trường hợp phải sử dụng ở phụ nữ mang thai cần phải báo trước về nguy cơ độc tính với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Thực nghiệm trên chuột cho thấy imatinib và các chất chuyển hóa phân bố vào trong sữa. Dừng cho trẻ bú trong thời kỳ người mẹ điều trị bằng imatinib do nguy cơ độc với trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Tim mạch: Phù/giữ nước (33 - 86%) bao gồm phù ngoại biên, cổ chướng, tràn dịch màng phổi, phù phổi, phù mặt.

TKTW: Mệt mỏi (20 - 75%), sốt (13 - 41%), đau đầu (19 - 37%), chóng mặt (10 - 19%), trầm cảm (15%), bồn chồn (7 - 12%), mất ngủ (10 - 19%), gai rét (11%).

Da: Nổi mẩn (9 - 50%), phát ban (8 - 19%), rụng lông tóc (10 - 15%).

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm kali huyết (6 - 13%).

Tiêu hóa: Buồn nôn (42 - 73%), tiêu chảy (25 - 59%), nôn (23 - 58%), đau bụng (6 - 59%), chán ăn (36%), tăng cân (5 - 32%), khó tiêu (11 - 27%), táo bón (9 - 16%).

Huyết học: Chảy máu (12 - 53%; xuất huyết tiêu hóa 1,6%, xuất huyết nội sọ 0,2%), giảm bạch cầu trung tính (mức độ 3 ($\geq 0,5$ - $1,0 \times 10^9$/lít): 7 - 27%; mức độ 4 ($< 0,5 \times 10^9$/lít): 3 - 48%), giảm tiểu cầu (mức độ 3 (≥ 10 - 50×10^9/lít): 1 - 31%; mức độ 4 ($< 10 \times 10^9$/lít): 1 - 33%), thiếu máu (mức độ 3 (hemoglobin $\geq$ 65 - 80 g/lít): 1 - 42%; mức độ 4 (hemoglobin < 65 g/lít): 1 - 11%), giảm bạch cầu (5 - 20%).

Gan: Tăng ALT hoặc AST (17%; mức độ 3 (> 3 - 20 lần giới hạn trên): 2 - 7%; mức độ 4 (> 20 lần giới hạn trên: 3%); tăng bilirubin (3,8%) viêm gan nhiễm độc (6 - 12%; mức độ 3 - 4: 3 - 8%).

Thần kinh cơ và xương: Chuột rút (16 - 62%), đau khớp (40%), đau cơ (9 - 32%), yếu cơ (21%), đau cơ xương (trẻ em: 21%; người lớn 12 - 49%), đau xương (11%).

Mắt: Nhìn mờ, chảy máu kết mạc, viêm kết mạc, khô mắt, phù mí mắt.

Thận: Tăng creatinin huyết tương (12%; mức độ 3: 3%; mức độ 4: 8%).

Hô hấp: Viêm mũi họng (10 - 31%), ho (11 - 27%), khó thở (21%), nhiễm trùng đường hô hấp trên (3 - 21%), đau vùng hầu họng (7 - 18%), viêm mũi (17%), viêm họng (10 - 15%), viêm phổi (4 - 13%), viêm xoang (4 - 11%).

Khác: Ra mồ hôi về đêm (13 - 17%), nhiễm trùng không có giảm bạch cầu (17%), cúm (1 - 14%).

Thường gặp, 10/100 > ADR > 1/100

Tim mạch: Nóng bừng.

TKTW: Chảy máu não/màng não (9%).

Da: Khô da, đỏ da, tăng nhạy cảm với ánh sáng.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng glucose huyết (10%), giảm calci huyết (6%), giảm albumin (4%).

Tiêu hóa: Đầy hơi (10%), viêm niêm mạc (10%), sút cân (10%), chảy máu tiêu hóa (2 - 8%), đau bụng, viêm dạ dày, trào ngược dạ dày thực quản, loét miệng, rối loạn vị giác.

Huyết học: Giảm lympho máu (10%), sốt giảm bạch cầu trung tính.

Gan: Tăng phosphatase kiềm (mức độ 3: 6%; mức độ 4: 1%), tăng AST (mức độ 3: 2 - 4%; mức độ 4: 3%), tăng bilirubin (mức độ 3: 1 - 4%; mức độ 4: 3%).

Thần kinh cơ và xương: Đau lưng (7%), đau chi (7%), bệnh lý thần kinh ngoại biên, xương khớp, yếu cơ.

Mắt: Nhìn mờ, khô mắt, phù mí mắt.

Ít gặp, ADR <1/100 (quan trọng và có thể đe dọa tính mạng):

Viêm da giảm bạch cầu trung tính cấp tính, tăng amylase, sốc phản vệ, đau ngực, phù mạch, thiếu máu tan máu, rối loạn nhịp tim, cổ

trướng, nhịp nhanh nhĩ, suy tim nặng, sốc tim; tăng calci, tăng kali, tăng acid uric máu; giảm natri, magnesi, phosphat máu, hội chứng Stevens - Johnson, hồng ban cố định nhiễm sắc, hội chứng hoại tử da nhiễm độc, mày đay, hội chứng Raynaud, suy thận, suy hô hấp, hoại tử khối u, chảy máu khối u, nhiễm trùng tiết niệu, tăng áp lực nội sọ, phù não.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Bệnh nhân điều trị imatinib có hội chứng tăng bạch cầu ưa eosin kết hợp suy tim, sốc tim hoặc suy tâm thất trái phải ngừng imatinib và điều trị bằng corticosteroid đường toàn thân, theo dõi bằng các xét nghiệm hỗ trợ.

Bệnh nhân điều trị imatinib có biểu hiện độc tính trên da như hồng ban cố định nhiễm sắc, hội chứng Stevens - Johnson, sau khi ngừng thuốc và các triệu chứng trên da đã mất đi, có thể dùng lại imatinib với liều thấp và có thể dùng kèm corticosteroid đường toàn thân hoặc kháng histamin.

Giảm các dòng tế bào máu trong thời gian điều trị bằng imatinib, xử lý như sau:

Trường hợp	Tình trạng tế bào máu	Xử lý
Người lớn bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy Ph+, hội chứng loạn sản tủy, bệnh lý tăng tế bào mast xâm lấn toàn thân, hội chứng tăng bạch cầu ưa eosin/ bệnh bạch cầu ưa eosin mạn tính điều trị liều 400 mg/ngày; u lồi sarcom da tế bào sợi điều trị liều 800 mg/ngày; u tổ chức liên kết đường tiêu hóa điều trị liều 400 - 600 mg/ngày lần đầu tiên giảm bạch cầu. Trẻ em bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính Ph+ mới được chẩn đoán, điều trị liều ban đầu 340 mg/m^2/ngày lần đầu tiên giảm bạch cầu.	Số lượng bạch cầu trung tính < 1 000/ mm^3 hoặc tiểu cầu < 50 000/mm^3	Ngừng imatinib cho đến khi bạch cầu trung tính > 1 500/ mm^3 và tiểu cầu đạt 75 000/mm^3 sau đó dùng lại với liều điều trị ban đầu.
Người lớn bệnh lý tăng kích ứng tế bào mast hệ thống có kết hợp tăng bạch cầu ưa eosin, hội chứng tăng bạch cầu ưa eosin/ bệnh bạch cầu ưa eosin mạn tính điều trị liều 100 mg/ngày.	Số lượng bạch cầu trung tính < 1 000/ mm^3 hoặc tiểu cầu < 50 000/mm^3	Ngừng imatinib cho đến khi bạch cầu trung tính > 1 500/ mm^3 và tiểu cầu đạt 75 000/mm^3 sau đó dùng lại với liều điều trị ban đầu.
Người lớn bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy Ph+ giai đoạn cấp hoặc quá nhiều tế bào non trong máu, hoặc Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho Ph+ liều ban đầu 600 mg/ngày.	Số lượng bạch cầu trung tính < 500/mm^3 hoặc tiểu cầu < 10 000/mm^3	Giảm liều xuống 400 mg/ngày, nếu trong 2 tuần vẫn có tình trạng giảm bạch cầu, tiểu cầu thì giảm liều đến 300 mg/ngày, trong 4 tuần không thấy tiến triển tốt hơn thì ngừng imatinib đến khi bạch cầu trung tính đạt 1 000/mm^3 và tiểu cầu đạt 20 000/mm^3, dùng lại imatinib 300 mg/ngày.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Imatinib chỉ dùng đường uống, cần được dùng dưới sự giám sát của các thầy thuốc có kinh nghiệm lâm sàng về điều trị bệnh máu ác tính hoặc các khối u liên kết ác tính. Thuốc được uống trong bữa ăn với 1 cốc nước to (khoảng 240 ml) để làm giảm kích ứng dạ dày.

Liều lượng:

Trẻ em > 2 tuổi: Có thể uống 1 lần hoặc chia 2 lần/ngày.

Bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy Ph+ (giai đoạn mạn, thể tái phát hoặc dai dẳng) 260 mg/m^2/ngày.

Bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy Ph+ (giai đoạn mạn, thể mới chẩn đoán) 340 mg/m^2/ngày, tối đa 600 mg/ngày.

Người lớn: Liều thông thường 400 - 800 mg/ngày. Uống 1 lần/ngày nếu liều 400 - 600 mg/ngày, chia làm 2 lần với liều 800 mg/ngày.

Bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy Ph+ giai đoạn mạn 400 mg/ngày, có thể tăng liều lên đến 600 mg/ngày nếu đáp ứng với điều trị kém sau 3 tháng điều trị; giai đoạn cấp hoặc quá nhiều tế bào non trong máu 600 mg/ngày và có thể tăng liều lên đến 800 mg/ngày nếu đáp ứng điều trị kém.

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho Ph+ tái phát hoặc điều trị thất bại với trị liệu khác: 600 mg/ngày.

U tổ chức liên kết dạ dày - ruột: Điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật cắt bỏ khối u: 400 mg/ngày; trường hợp bệnh nhân không thể phẫu thuật hoặc di căn ác tính: 400 mg/ngày, có thể tăng liều lên đến 800 mg/ngày.

Bệnh lý tăng tế bào mast xâm lấn toàn thân: Liều ban đầu 100 mg/ngày, có thể tăng liều lên đến 400 mg/ngày.

Trường hợp imatinib sử dụng như thuốc bước 2 điều trị bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính: 400 - 600 mg imatinib/ngày.

Hiệu chỉnh liều trong một số trường hợp

Tránh sử dụng imatinib phối hợp với các thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh (dexamethason, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin), nếu cần thiết phải phối hợp thì phải tăng liều imatinib lên ít nhất 50% và theo dõi cẩn thận.

Trường hợp bệnh nhân có suy thận, Cục Quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) khuyến cáo như sau:

Suy thận nhẹ (Cl_{cr} 40 - 59 ml/phút) liều tối đa 600 mg/ngày.

Suy thận vừa (Cl_{cr} 20 - 39 ml/phút) liều tối đa 400 mg/ngày.

Suy thận nặng (Cl_{cr} < 20 ml/phút) cần thận trọng, liều có thể dung nạp: 100 mg/ngày.

Trường hợp bệnh nhân có suy gan:

Suy gan nhẹ và vừa: Không cần điều chỉnh liều.

Suy gan nặng: Giảm liều 25%.

Bệnh nhân có tổn thương gan nhiễm độc trong quá trình điều trị: Ngừng điều trị (nếu bilirubin > 3 lần giới hạn trên hoặc transaminase > 5 lần giới hạn trên), khi bilirubin < 1,5 lần giới hạn trên và transaminase < 2,5 lần giới hạn trên thì có thể dùng lại imatinib với liều như sau:

Trẻ em > 2 tuổi: Liều hiện tại 260 mg/m^2/ngày, giảm xuống 200 mg/m^2/ngày; liều hiện tại 340 mg/m^2/ngày, giảm xuống 260 mg/m^2/ngày.

Người lớn: Liều hiện tại 400 mg/ngày, giảm xuống 300 mg/ngày;
liều hiện tại 600 mg/ngày, giảm xuống 400 mg/ngày;
liều hiện tại 800 mg/ngày, giảm xuống 600 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Tránh sử dụng imatinib với bất kỳ thuốc nào sau đây: Alfuzosin, BCG, clozapin, conivaptan, crizotinib, dronnedaron, eplerenon, everolimus, fluticason, halofantrin, lapatinib, nisoldipin, lovastatin, lurasidon, natalizumab, nilotinib, pimecrolimus, pimozid, ranolazin, rivaroxaban, romidepsin, salmeterol, silodosin, simvastatin, tacrolimus, tamsulosin, thioridazin, ticagrelor, tolvaptan, toremifen, vắc xin sống.

Tương tác dược lực học: Imatinib ức chế CYP2C9, CYP3A4 gây ra tương tác dược lực học và dược động học với warfarin, làm tăng

tác dụng chống đông của warfarin, do đó, nếu bệnh nhân cần điều trị thuốc chống đông nên chọn heparin.

Tương tác dược động học: Các thuốc có ảnh hưởng với enzym microsom gan như các thuốc ức chế CYP3A4 (clarithromycin, erythromycin, itraconazol, ketoconazol) có thể làm tăng nồng độ imatinib huyết thanh do tương tác dược động học. Các thuốc cảm ứng CYP3A4 (carbamazepin, dexamethason, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, St. John's wort) có thể làm giảm nồng độ imatinib huyết thanh, vì vậy nếu dùng kèm các thuốc này có thể phải tăng liều imatinib lên ít nhất 50% và theo dõi chặt chẽ đáp ứng lâm sàng. Acetaminophen có thể tăng nồng độ/tác dụng khi dùng phối hợp với imatinib.

Tăng tác dụng/độc tính: Imatinib có thể làm tăng tác dụng của: Acetaminophen, alfuzosin, almotriptan, alosetron, aripiprazol, bortezomib, brentuximab, vedotin, brinzolamid, budesonid (xịt mũi, toàn thân, uống, hít), ciclesonid, clozapin, colchicin, conivaptan, corticosteroid (hít đường miệng).

Giảm tác dụng: Imatinib có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của BCG, glycosid tim, test da Coccidioidin, codein, fludarabin, prasudrel, sipuleucel-T, ticagrelor, tramadol, thuốc đối kháng vitamin K, vắc xin (sống/bất hoạt). Các thuốc sau có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của imatinib: Cyproteron, deferasirox, echinaceae, peginterferon alfa-2b, dẫn chất rifamycin, tocilizumab.

Tương tác rượu/thức ăn/thảo dược: Không uống rượu khi dùng imatinib, thức ăn có thể làm giảm kích ứng đường tiêu hóa, tránh dùng nước ép bưởi vì có thể làm tăng nồng độ imatinib. Không dùng thảo dược St John wort vì có thể làm tăng chuyển hóa và giảm nồng độ imatinib trong huyết tương.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 15 - 30 ^{o}C, tránh ẩm.

Quá liều và xử trí

Có rất ít thông tin về liều sử dụng > 800 mg. Một số trường hợp quá liều được báo cáo như sau:

Người lớn dùng liều 1 200 - 1 600 mg/ngày (1 - 10 ngày) có biểu hiện buồn nôn, nôn, tiêu chảy, ban đỏ, phù, mệt mỏi, co thắt cơ, xuất huyết giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu đơn nhân lớn, đau bụng, đau đầu, chán ăn.

Người lớn dùng liều 1 800 - 3 200 mg/ngày (6 ngày) có biểu hiện mệt mỏi, đau cơ, tăng CPK, tăng bilirubin, đau dạ dày - ruột.

Người lớn dùng 1 liều 6 400 mg có biểu hiện buồn nôn, nôn, đau bụng, sốt, phù mặt, giảm bạch cầu trung tính, tăng transaminase.

Trẻ em: 1 trường hợp trẻ nam 3 tuổi dùng liều đơn 400 mg biểu hiện nôn, tiêu chảy, mệt mỏi và 1 trường hợp trẻ nam 3 tuổi khác dùng liều đơn 980 mg bị giảm bạch cầu và tiêu chảy.

Xử trí: Ngừng thuốc, theo dõi và điều trị triệu chứng. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thông tin quy chế

Imatimib có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Glimatib; Glivec.

IMIDAPRIL

Tên chung quốc tế: Imidapril.

Mã ATC: C09AA16.

Loại thuốc: Thuốc chống tăng huyết áp, nhóm ức chế enzym chuyển angiotensin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg và 10 mg (dạng hydroclorid).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Imidapril là một thuốc chống tăng huyết áp thuộc nhóm ức chế enzym chuyển angiotensin, có tác dụng như một tiền dược, sau khi uống chuyển thành imidaprilat. Trong huyết tương, enzym chuyển angiotensin (angiotensin converting enzyme, ACE), chuyển angiotensin I không có hoạt tính thành angiotensin II có hoạt tính co mạch mạnh, làm tăng huyết áp, đồng thời, kích thích tuyến thượng thận bài tiết aldosteron. Imidaprilat ức chế enzym chuyển angiotensin, do đó, ngăn cản chuyển angiotensin I thành angiotensin II, làm giảm angiotensin II trong huyết tương, dẫn đến giảm tác dụng co mạch và giảm tiết aldosteron. Ngoài ra, enzym chuyển còn có chức năng giáng hóa bradykinin thành chất chuyển hóa không có hoạt tính, do đó ức chế enzym chuyển angiotensin dẫn đến tăng hoạt tính của hệ kallikrein - kinin trong tuần hoàn và tại chỗ gây giãn mạch ngoại vi thông qua hoạt hóa hệ prostagladin. Imidapril cũng gián tiếp làm tăng sản xuất các yếu tố gây giãn mạch có nguồn gốc từ nội mạc mạch máu như nitric oxid thông qua thụ thể bradykinin beta$_2$ trên tế bào nội mạc. Với hai cơ chế trên, imidapril làm giảm huyết áp bằng cách làm giảm sức cản mạch máu toàn thân nhưng không làm tăng tần số tim do phản xạ bù trừ. Tương tự các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin khác, imidapril làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong ở người bị suy tim mạn. Imidapril làm giảm tiền gánh, hậu gánh và sức căng thành tâm thu, tăng công năng của tim nhưng không tăng tần số tim. Imidapril gây tăng nhẹ nồng độ kali huyết thanh, đồng thời, tăng thải natri và dịch bằng cách tăng lưu lượng máu qua thận, giảm sản xuất aldosteron và hormon chống bài niệu. Lưu lượng máu qua thận tăng nhưng tốc độ lọc cầu thận thường không đổi.

Imidapril làm giảm huyết áp ở tư thế ngồi, đứng hoặc nằm ngửa với mức độ như nhau. Tác dụng hạ huyết áp được ghi nhận mạnh nhất sau 6 - 8 giờ dùng thuốc. Ở một số bệnh nhân, cần vài tuần điều trị mới đạt được hiệu quả kiểm soát huyết áp tối ưu. Tác dụng hạ huyết áp được duy trì khi điều trị kéo dài. Dừng thuốc đột ngột không làm tăng nhanh huyết áp.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, imidapril hấp thu nhanh nhưng không hoàn toàn; sinh khả dụng đường uống của imidapril khoảng 70%. Thức ăn làm giảm hấp thu thuốc. Nồng độ cực đại trong huyết tương của imidapril đạt khoảng 2 giờ sau khi dùng thuốc.

Phân bố: Imidapril và chất chuyển hóa imidaprilat có hoạt tính đều liên kết với protein huyết tương ở mức độ trung bình, tương ứng khoảng 85% và 53%.

Chuyển hóa: Imidapril được chuyển hóa nhanh ở gan, chủ yếu thông qua thủy phân gốc ethyl ester, tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính là imidaprilat. Thời gian đạt nồng độ cực đại trong huyết tương của imidaprilat trong khoảng 7 giờ sau khi uống thuốc. Sinh khả dụng tuyệt đối của imidaprilat khoảng 42%.

Thải trừ: Nồng độ imidapril trong huyết tương giảm theo một pha với nửa đời sinh học khoảng 2 giờ. Nồng độ imidaprilat trong huyết tương giảm theo hai pha với nửa đời ở pha đầu khoảng 7 - 9 giờ và nửa đời ở pha cuối trên 24 giờ. Khoảng 40% liều thuốc được đào thải vào nước tiểu, phần còn lại vào phân.

Khi dùng liều lặp lại, nồng độ của imidaprilat đạt trạng thái ổn định khoảng 5 ngày sau liều imidapril đầu tiên. Nồng độ trong huyết tương và AUC của imidapril và imidaprilat tăng lên ở bệnh nhân suy thận. AUC của imidaprilat tăng gấp hai lần ở bệnh nhân có Cl_{cr}: 30 - 80 ml/phút và tăng gấp gần mười lần ở bệnh nhân có Cl_{cr}: 10 - 29 ml/phút. Có rất ít kinh nghiệm dùng thuốc trong các mức độ suy thận, nhất là khi dùng liều 20 mg trong suy thận. Ở bệnh nhân suy

gan, AUC của imidapril và imidaprilat hơi cao hơn so với người khỏe mạnh, trong khi đó thời gian đạt được nồng độ đỉnh tương tự nhau ở 2 nhóm. Ở người suy thận, nửa đời của imidaprilat (nhưng không phải của imidapril) kéo dài đáng kể trong khi nửa đời của imidapril không tăng.

Imidapril và imidaprilat loại bỏ được bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp vô căn ở người lớn.

Chống chỉ định

Quá mẫn với imidapril hoặc các thuốc nhóm ức chế enzym chuyển angiotensin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Tiền sử phù mạch liên quan đến các thuốc nhóm ức chế enzym chuyển angiotensin.

Phù mạch đặc ứng hoặc do di truyền.

Phụ nữ có thai trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.

Suy thận nặng cần hoặc không cần thẩm tách máu (Cl_{cr} < 10 ml/phút).

Thận trọng

Nguy cơ hạ huyết áp: Imidapril có thể gây hạ huyết áp nặng, đặc biệt sau liều thuốc đầu tiên. Hạ huyết áp có biểu hiện triệu chứng hiếm gặp ở bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng và thường xảy ra hơn ở các bệnh nhân có giảm khối lượng tuần hoàn do sử dụng thuốc lợi tiểu liều cao, có chế độ ăn hạn chế muối, đang thẩm tách máu, tiêu chảy hoặc nôn. Những bệnh nhân này nên được giám sát rất chặt chẽ khi bắt đầu điều trị, sử dụng imidapril liều thấp 2,5 mg và hiệu chỉnh liều thận trọng sau đó. Với bệnh nhân thiếu máu cục bộ cơ tim hoặc mạch máu não, nên cân nhắc áp dụng mức liều trên.

Bệnh nhân hẹp van động mạch chủ hoặc hẹp van hai lá hoặc bệnh lý phì đại cơ tim.

Một số rối loạn tạo máu được ghi nhận như giảm bạch cầu và bạch cầu hạt (đặc biệt ở bệnh nhân có suy thận và ở các bệnh nhân có rối loạn mạch máu collagen như bệnh Lupus ban đỏ và xơ cứng bì), giảm tiểu cầu và thiếu máu. Trong trường hợp cần thiết phải sử dụng imidapril, cần thường xuyên xét nghiệm số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu trước khi bắt đầu điều trị, hai tuần một lần, trong ba tháng đầu và định kỳ kiểm tra sau đó. Trong suốt quá trình điều trị, cần hướng dẫn bệnh nhân thông báo ngay cho bác sĩ khi có các dấu hiệu nhiễm khuẩn (đau họng, sốt..).

Bệnh nhân suy thận: Bệnh nhân có Cl_{cr} < 30 ml/phút không nên sử dụng imidapril. Cần giảm liều imidapril cho các bệnh nhân có Cl_{cr}: 30 - 80 ml/phút. Theo dõi chặt chẽ chức năng thận của bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị. Suy thận liên quan đến các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin chủ yếu xảy ra ở các bệnh nhân có suy tim nặng hoặc có bệnh thận tiềm tàng, bao gồm cả hẹp động mạch thận.

Bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở bệnh nhân còn một thận. Cần giám sát chặt chẽ khi bắt đầu điều trị, sử dụng liều thấp, hiệu chỉnh liều thận trọng và theo dõi chức năng thận.

Nguy cơ phù mạch thần kinh ở mặt, các chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản có thể xảy ra bất kỳ lúc nào trong đợt điều trị.

Bệnh nhân đang điều trị thải lọc LDL bằng dextran sulfat, thẩm tách máu với màng có hệ số lọc cao hoặc đang được giải mẫn cảm nọc độc côn trùng (ong, kiến..) do nguy cơ xảy ra phản ứng giả phản vệ.

Xơ gan do nguy cơ vàng da ứ mật, viêm gan hoặc tiến triển thành hoại tử gan bùng phát và có thể gây tử vong.

Nguy cơ hạ huyết áp nặng, thậm chí tụt huyết áp kịch phát ở bệnh nhân đang trải qua phẫu thuật lớn hoặc đang được gây mê với các thuốc có tác dụng hạ huyết áp.

Nguy cơ tăng kali huyết, đặc biệt trên các bệnh nhân suy thận, đái tháo đường không được kiểm soát hoặc sử dụng đồng thời các thuốc lợi tiểu giữ kali, các chế phẩm bổ sung kali hoặc các thuốc khác có khả năng tăng nồng độ kali huyết thanh (như heparin). Nếu sử dụng imidapril với bất kỳ thuốc nào kể trên, cần theo dõi định kỳ nồng độ kali huyết thanh.

Nguy cơ protein niệu, đặc biệt ở bệnh nhân có suy thận mắc kèm.

Bệnh nhân đái tháo đường: Theo dõi chặt chẽ nồng độ đường huyết ở các bệnh nhân có tiền sử đã được điều trị bằng các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống hoặc insulin trong tháng đầu tiên sử dụng imidapril.

Thận trọng khi sử dụng imidapril ở người cao tuổi, do khả năng nhạy cảm hơn với thuốc. Ở bệnh nhân trên 65 tuổi, nên đánh giá chức năng thận khi bắt đầu điều trị và sử dụng liều khởi đầu 2,5 mg hàng ngày.

Thận trọng khi sử dụng imidapril ở trẻ em do độ an toàn và hiệu quả chưa được xác lập.

Thời kỳ mang thai

Tương tự các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin khác, imidapril không được khuyến cáo sử dụng trong ba tháng đầu thai kỳ do tăng nhẹ nguy cơ sinh quái thai. Khi phát hiện có thai, cần ngừng ngay sử dụng các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và thay thế bằng thuốc khác. Sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ có thể gây độc cho thai nhi (giảm chức năng thận, ít nước ối, chậm cốt hóa xương sọ) và trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết). Do đó, không dùng các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin cho phụ nữ có thai (đặc biệt trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ).

Thời kỳ cho con bú

Do thông tin về việc sử dụng ở phụ nữ cho con bú còn rất hạn chế, không khuyến cáo sử dụng imidapril và các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin nói chung ở phụ nữ cho con bú và nên lựa chọn thuốc khác để thay thế.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, mệt, ngủ gà.

Hô hấp: Ho khan.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Đánh trống ngực.

Thần kinh: Rối loạn mạch máu não, ngất, dị cảm.

Hô hấp: Viêm mũi.

Tiêu hóa: Nôn, đau thượng vị, rối loạn tiêu hóa.

Da: Phát ban trên da, ngứa.

Nhiễm trùng và ký sinh trùng: Viêm phế quản, nhiễm virus, nhiễm khuẩn hô hấp trên.

Toàn thân: Đau ngực, đau chi, phù (khớp, ngoại vi).

Chỉ số xét nghiệm: Tăng nồng độ kali huyết thanh, tăng nồng độ creatinin huyết thanh, tăng nồng độ urê huyết thanh, tăng ALAT, tăng gamma-GT.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu và hệ miễn dịch: Giảm bạch cầu, thiếu máu.

Chỉ số xét nghiệm: Tăng amylase máu, tăng ASAT, giảm albumin huyết thanh, tăng phosphatase kiềm, giảm protein huyết thanh, suy giảm chức năng thận.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các phản ứng quá mẫn trên da (ban da, ngứa, ngoại ban, mày đay) thường mất đi khi ngừng thuốc hoặc giảm liều và/hoặc dùng các thuốc chống dị ứng đặc hiệu.

Nếu xảy ra hạ huyết áp nặng, cần đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa, tăng khối lượng tuần hoàn bằng truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%. Có thể cần hiệu chỉnh liều thuốc khi xảy ra hạ huyết áp nặng sau liều đầu tiên.

Ho khan, giảm bạch cầu thường mất đi khi ngừng thuốc.

Nếu xảy ra phù mạch ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có nguy cơ tử vong, cần ngừng dùng thuốc, tiêm dưới da adrenalin dung dịch 1:1 000 ngay lập tức, sử dụng các thuốc chống dị ứng đặc hiệu và/hoặc đảm bảo thông khí cho bệnh nhân.

Ngừng thuốc và có biện pháp theo dõi hợp lý khi xảy ra vàng da hoặc tăng enzym gan rõ rệt trong khi sử dụng thuốc.

Nếu xảy ra suy thận hoặc tăng urê và creatinin huyết thanh nhất thời khi dùng đồng thời thuốc lợi tiểu, cần giảm liều imidapril và/hoặc ngừng dùng các thuốc lợi tiểu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Imidapril được dùng theo đường uống, liều dùng được tính theo dạng muối hydroclorid.

Uống thuốc ngày 1 lần, 15 phút trước bữa ăn, uống đúng giờ.

Do một số bệnh nhân có thể bị hạ huyết áp nặng khi bắt đầu điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, nên uống liều thuốc đầu tiên trước giờ đi ngủ.

Liều lượng:

Người lớn: Liều khởi đầu thường dùng của imidapril là 5 mg, 1 lần/ngày.

Ít nhất sau 3 tuần điều trị mà không kiểm soát được huyết áp, liều có thể tăng lên 10 mg/ngày (liều hàng ngày có hiệu quả nhất). Có một số ít người bệnh có thể phải cần đến liều 20 mg/ngày (liều tối đa khuyến cáo), trường hợp này có thể cân nhắc sử dụng phối hợp với một thuốc lợi tiểu.

Chưa xác định được lợi ích khi phối hợp imidapril với các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi): Liều khởi đầu là 2,5 mg, 1 lần/ngày, hiệu chỉnh liều theo đáp ứng huyết áp của bệnh nhân. Liều tối đa khuyến cáo: 10 mg, 1 lần/ngày.

Suy thận: Trước khi điều trị, phải kiểm tra chức năng thận nếu có nghi ngờ tổn thương thận.

Cl_{cr}: 30 - 80 ml/phút: Liều phải giảm, liều khởi đầu khuyến cáo 2,5 mg/ngày.

Cl_{cr}: 10 - 29 ml/phút: Kinh nghiệm còn hạn chế, cho thấy AUC của imidaprilat tăng, không nên dùng imidapril.

Cl_{cr}: < 10 ml/phút: Chống chỉ định dùng imidapril.

Suy gan: Cần thận trọng khi sử dụng imidapril ở bệnh nhân suy gan. Liều khởi đầu được khuyến cáo là 2,5 mg, 1 lần/ngày.

Trẻ em: Không sử dụng cho trẻ em do độ an toàn và hiệu quả khi sử dụng imidapril trên đối tượng này chưa được xác lập.

Bệnh nhân đặc biệt dễ bị tụt huyết áp sau khi uống liều đầu tiên: Trước khi điều trị, phải điều trị thiếu hụt nước, điện giải và ngừng tất cả các thuốc lợi tiểu đang dùng trong 2 - 3 ngày trước khi cho imidapril. Nếu không thể được, cho điều trị với liều đầu tiên 2,5 mg/ngày. Ở người tăng huyết áp bị suy tim, đã thấy bị tụt huyết áp triệu chứng sau điều trị bằng thuốc ức chế ACE. Ở các bệnh nhân này, phải cho liều đầu tiên 2,5 mg/ngày và phải theo dõi sát. Các bệnh nhân có nguy cơ tụt huyết áp cần phải được theo dõi sát, tốt nhất tại bệnh viện trong 6 - 8 giờ sau khi uống liều imidapril đầu tiên và mỗi lần tăng liều imidapril và lợi tiểu. Các bệnh nhân có cơn đau thắt ngực hoặc một bệnh về mạch máu não cũng phải được theo dõi như vậy khi dùng imidapril. Các bệnh nhân này có tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não khi bị tụt huyết áp nặng.

Tương tác thuốc

Thuốc chống tăng huyết áp nhóm chẹn beta, nhóm chẹn kênh calci dẫn chất dihydropyridin: Dùng đồng thời với imidapril làm tăng tác dụng hạ huyết áp. Cần thận trọng và theo dõi chặt bệnh nhân khi phối hợp 2 loại thuốc này.

Thuốc lợi tiểu: Dùng đồng thời với imidapril có thể gây hạ huyết áp nặng khi sử dụng liều imidapril đầu tiên, nhất là khi dùng thuốc lợi tiểu ở liều cao. Suy thận, đặc biệt suy thận cấp đã được báo cáo khi phối hợp hai thuốc. Hạ kali huyết do sử dụng các thuốc lợi tiểu thải kali vẫn có thể xảy ra khi dùng đồng thời imidapril. Cần thận trọng và theo dõi chặt bệnh nhân khi phối hợp 2 loại thuốc này.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs): Sử dụng NSAIDs có thể làm tăng huyết áp của những bệnh nhân đang dùng thuốc chống tăng huyết áp (bao gồm cả các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin) tuy một số nghiên cứu cho thấy tương tác này không có ý nghĩa lâm sàng. Mức độ tương tác khác nhau giữa các thuốc NSAIDs nhưng phối hợp với indomethacin có thể gây tác dụng rõ rệt nhất. Dùng đồng thời NSAIDs và các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin còn tăng nguy cơ suy thận và tăng kali huyết thanh. Cần thận trọng và theo dõi chặt bệnh nhân khi phối hợp 2 loại thuốc này.

Lithi: Dùng đồng thời với imidapril, làm tăng nồng độ lithi trong máu dẫn đến ngộ độc lithi. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân, giám sát biểu hiện độc tính của lithi và nồng độ lithi huyết tương.

Epoetin: Epoetin gây tăng huyết áp, vì vậy, dùng đồng thời với imidapril làm giảm tác dụng hạ huyết áp của imidapril. Hiện chưa rõ liệu thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin có ảnh hưởng đến hiệu quả của epoetin hay không nhưng có thể sau vài tháng, tương tác mới xuất hiện. Về lý thuyết, tác dụng cộng hợp tăng kali huyết thanh có thể xảy ra khi dùng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin với epoetin.

Thuốc lợi tiểu giữ kali, các chế phẩm bổ sung chứa kali: Dùng đồng thời với imidapril làm tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở bệnh nhân có suy thận mắc kèm. Không nên sử dụng đồng thời imidapril với các thuốc khác có khả năng làm tăng kali huyết, ngoại trừ trường hợp bệnh nhân đang có nồng độ kali huyết thanh thấp. Trong trường hợp cần thiết phải sử dụng đồng thời, định kỳ theo dõi nồng độ kali huyết thanh của bệnh nhân.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều của imidapril bao gồm: Hạ huyết áp nặng, sốc, bất tỉnh, nhịp tim chậm, rối loạn điện giải và suy thận. Khi xảy ra quá liều cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ, thường xuyên kiểm tra nồng độ điện giải và nồng độ creatinin huyết thanh. Thực hiện các biện pháp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ như rửa dạ dày, sử dụng các chất hấp phụ và natri sulfat trong vòng 30 phút sau khi xảy ra quá liều thuốc.

Nếu xảy ra hạ huyết áp triệu chứng, cần đặt bệnh nhân trong tư thế chống sốc, truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%. Có thể tiêm atropin để điều trị nhịp tim chậm và tình trạng kích thích dây thần kinh phế vị quá mức. Cân nhắc việc sử dụng máy tạo nhịp. Thẩm tách máu có thể loại bỏ được imidapril và imidaprilat khỏi tuần hoàn, tuy nhiên cần tránh sử dụng màng có hệ số lọc cao.

Thông tin qui chế

Imidapril có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Efpotil; Idatril; Imidagi 10; Indopril 5; Palexus; Tanatril.

IMIPENEM VÀ THUỐC ỨC CHẾ ENZYM

Tên chung quốc tế: Imipenem and enzyme inhibitor.

Mã ATC: J01DH51.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng thuốc bột để pha tiêm:

Tiêm bắp: Imipenem 500 mg và cilastatin 500 mg; imipenem 750 mg và cilastatin 750 mg.

Tiêm tĩnh mạch: Imipenem 250 mg và cilastatin 250 mg; imipenem 500 mg và cilastatin 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Imipenem là một kháng sinh carbapenem bán tổng hợp thuộc nhóm beta-lactam có phổ tác dụng rất rộng. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn tương tự penicilin do ức chế sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Imipenem có ái lực và gắn kết với phần lớn các protein gắn penicilin (PBP) của vi khuẩn bao gồm PBP 1a, 1b, 2, 4, 5 và 6. Tuy nhiên, thuốc dễ bị chuyển hóa ở thận bởi enzym dehydropeptidase I. Do vậy, imipenem thường được dùng kết hợp với cilastatin, một chất ức chế enzym. Trên thực tế, cilastatin không có tác dụng kháng khuẩn, mà chỉ đóng vai trò như một chất bảo vệ, tránh cho imipenem không bị thủy phân bởi enzym.

In vitro, imipenem thể hiện tác dụng mạnh với hầu hết các vi khuẩn Gram dương ưa khí bao gồm các chủng *Streptococcus*, *Staphylococcus* sinh penicilinase và không sinh penicilinase, mặc dù tác dụng trên các chủng *Staphylococcus aureus* kháng methicilin không ổn định.

Imipenem có tác dụng mạnh và trung bình với các chủng *Enterococcus faecalis* (trừ *E. faecium* đã kháng), *Nocardia, Rhodocucus* và *Listeria* spp.

Với vi khuẩn Gram âm, imipenem có tác dụng với nhiều chủng *Enterobacteriace như Citrobacter* spp. *Enterobacter* spp. *Escherichia coli, Klebsiella* spp. *Proteus, Providencia, Salmonella, Serratia, Shigella* và *Yersinia.* Tác dụng với *Pseudomonas aeruginosa* tương tự như ceftazidim. Thuốc cũng có tác dụng với các chủng *Acineobacter* spp. và *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae, Neisseria* spp. kể cả các chủng sinh penicilinase.

Với vi khuẩn kỵ khí: *In vitro*, imipenem có tác dụng trên hầu hết các chủng Gram dương kỵ khí như *Actinomyces, Bifidobacterium, Clostridium, Eubacterium* cũng như các vi khuẩn Gram âm kỵ khí như *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. *Clotridium* spp. Tuy nhiên, *C. difficile* chỉ nhạy cảm vừa phải.

Imipenem không có tác dụng với *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma* spp, nấm và virus.

In vitro, đã thấy thông báo có sự đối kháng giữa imipenem và các beta-lactam khác. Imipenem có tác dụng hiệp đồng với một số aminoglycosid trên các chủng *P. aeruginosa* phân lập được.

Imipenem là một chất cảm ứng mạnh của beta-lactamase của các vi khuẩn Gram âm, nhưng nói chung là bền hơn so với các kháng sinh khác như cefoxitin, cefotaxim hoặc cefuroxim.

Sự kháng thuốc đã thấy thông báo với các vi khuẩn Gram dương, bao gồm *Staphylococcus epidermidis* và các chủng *Staphylococcus* kháng methicilin. *In vitro*, một số chủng *S. aureus* kháng methicilin đã kháng imipenem, mặc dù trước đó có nhạy cảm với thuốc.

Đã thấy thông báo một số chủng *Pseudomonas aeruginosa* kháng imipenem - cilastatin trong quá trình điều trị làm cho điều trị không đạt hiệu quả. Cơ chế kháng chưa rõ, nhưng sự kháng thuốc tăng rất nhanh sau khi bắt đầu điều trị. Riêng đối với *P. aeruginosa* có thể hạn chế kháng thuốc bằng cách điều trị phối hợp với một kháng sinh aminoglycosid.

Nhiều chủng *Ps. cepacia* và hầu hết các chủng *Xanthomonas maltophilia*, *Yersinia enterocolitica, Nocardia asteroides* và *Legionella* spp., *Chlamydia trachomatis* đều đã thấy kháng thuốc.

Chưa thấy xảy ra sự kháng chéo giữa imipenem với các kháng sinh khác như các cephalosporin, penicilin và các aminoglycosid. Tuy nhiên, các chủng *P. aeruginossa* kháng imipenem cũng kháng với meropenem.

In vitro, đã có báo cáo *B. fragilis* kháng metronidazol kháng chéo với imipenem, amoxicilin và clavulanat, tetracyclin.

Trên lâm sàng, imipenem đã được chứng minh là có tác dụng tốt với hầu hết những vi khuẩn quan trọng nhất bao gồm phần lớn các vi khuẩn Gram dương, Gram âm, ưa khí, kỵ khí và bền vững với các beta-lactamase của vi khuẩn. Vì thuốc vào được dịch não tủy và có tác dụng với cả liên cầu khuẩn beta nhóm B và *Listeria* nên imipenem cũng có tác dụng tốt đối với viêm màng não và nhiễm khuẩn ở trẻ sơ sinh.

Hiện nay, sự kết hợp imipenem - cilastatin có hiệu quả khá tốt nên có nhiều nguy cơ bị lạm dụng. Do đó chỉ nên dùng thuốc này trong những trường hợp bệnh rất nặng. Đây là một kháng sinh lựa chọn thứ ba cho những trường hợp cấp cứu nặng, chỉ dùng khi các thuốc khác không có hiệu quả.

Dược động học

Imipenem thực tế không hấp thu qua đường uống, nên phải dùng đường tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Khi tiêm bắp imipenem liều 500 mg cùng với cilastatin, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được khoảng 10 microgam/ml trong vòng 2 giờ. Sự hấp thu kéo dài và duy trì được nồng độ thuốc khoảng 2 microgam/ml trong vòng 6 - 8 giờ. Sinh khả dụng đường tiêm bắp đạt khoảng 75%. Tiêm truyền tĩnh mạch liều 500 mg imipenem trong 30 phút, nồng độ đỉnh huyết thanh đạt được khoảng 30 - 40 mg/lít.

Kết hợp imipenem với cilastatin, một chất ức chế dehydropeptidase I làm tăng nồng độ imipenem trong nước tiểu, mà không ảnh hưởng tới nồng độ thuốc trong huyết thanh. Chỉ khoảng 5 - 45% liều imipenem được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi, tăng lên khoảng 70% khi dùng kết hợp với cilastatin. Dược động học của imipenem và cilastatin tương tự nhau. Khoảng 20% imipenem và 40% cilastatin liên kết với protein huyết thanh. Nửa đời thải trừ của imipenem và cilastatin đều khoảng 1 giờ, kéo dài trong trường hợp suy giảm chức năng thận và trẻ sơ sinh (3 giờ đối với imipenem và 12 giờ đối với cilastatin ở người bệnh vô niệu). Do đó cần phải điều chỉnh liều tùy theo chức năng thận. Người cao tuổi thường bị giảm chức năng thận, do đó nên dùng liều bằng khoảng 50% liều bình thường.

Imipenem - cilastatin khuếch tán tốt vào trong nhiều mô của cơ thể, nước bọt, đờm, mô màng phổi, dịch khớp, dịch não tủy và mô xương. Imipenem và cilastatin phân bố vào nhau thai và nước ối, có bài tiết ra sữa. Imiprenem có khả năng phân bố vào dịch não tủy nhưng với nồng độ thấp, bằng khoảng 1 - 10% nồng độ trong huyết thanh. Trẻ em 4 tháng tuổi đến 11 tuổi bị viêm màng não dùng liều 25 mg/kg truyền tĩnh mạch, sau khi truyền 1,5 - 3,6 giờ, nồng độ trong dịch não tủy đạt khoảng 0,27 - 3,5 microgam/ml.

Imipenem thải trừ qua lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận, chuyển hóa một phần ở thận bởi dehydropeptidase I tạo thành chất chuyển hóa không có tác dụng mà lại độc với thận. Khoảng 1% imipenem đào thải qua mật vào phân.

Cilastatin cũng được đào thải chính vào nước tiểu, chủ yếu ở dạng không chuyển hóa và khoảng 12% ở dạng N-acetyl cilastatin.

Cả imipenem và cilastatin đều có thể loại bỏ bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Mặc dù imipenem là thuốc kháng khuẩn rất mạnh, nhưng không nên lạm dụng thuốc. Imipenem không phải là thuốc lựa chọn đầu

tiên mà chỉ dành để điều trị những nhiễm khuẩn nặng, trường hợp đã dùng các kháng sinh khác không hiệu quả.
Imipenem - cilastatin có hiệu quả trên nhiều loại nhiễm khuẩn. Được chỉ định trong các trường hợp bệnh nặng, bao gồm nhiễm khuẩn đường tiết niệu và đường hô hấp dưới, nhiễm khuẩn trong ổ bụng và phụ khoa, nhiễm khuẩn da, mô mềm, xương và khớp.
Nhiễm khuẩn nặng, nhiễm khuẩn hỗn hợp mắc phải ở bệnh viện.
Chấn thương nặng với nhiều tổn thương kèm theo nhiễm khuẩn.
Nhiễm khuẩn ở chân của người bệnh đái tháo đường do nhiều loại vi khuẩn hỗn hợp.
Nhiễm khuẩn sau mổ ở dạ dày - ruột hoặc đường sinh dục nữ.
Những trường hợp nhiễm khuẩn rất nặng, ngay cả khi không biết rõ loại vi khuẩn nào, hoặc trong những trường hợp nghi nhiễm cả vi khuẩn kỵ khí và ưa khí.
Điều trị nhiễm khuẩn do nhiều loại vi khuẩn hỗn hợp mà những thuốc khác có phổ hẹp hơn không có hiệu quả hoặc bị chống chỉ định do độc tính cao.
Không nên dùng phối hợp imipenem - cilastatin với những kháng sinh khác.

Chống chỉ định
Quá mẫn đối với imipenem - cilastatin hoặc các thành phần khác.
Do dạng tiêm bắp có lidocain hydroclorid, nên chống chỉ định dạng bào chế này đối với những người bệnh có tiền sử nhạy cảm đối với các thuốc gây tê thuộc loại amid, và những người bệnh bị sốc nặng hoặc bị blốc tim.

Thận trọng
ADR về TKTW như giật rung cơ, trạng thái lú lẫn hoặc cơn co giật đã xảy ra sau khi tiêm tĩnh mạch imipenem - cilastatin. Các ADR này thường gặp hơn ở những người bệnh có rối loạn TKTW đồng thời với suy giảm chức năng thận.
Cũng như đối với các kháng sinh khác, việc sử dụng kéo dài imipenem - cilastatin có thể dẫn tới sự phát triển quá mức các vi sinh vật không nhạy cảm.
Độ an toàn và hiệu lực ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định.
Liều cho người cao tuổi thường thấp hơn, vì chức năng thận bị giảm.

Thời kỳ mang thai
Imipenem đi qua nhau thai. Chưa có những nghiên cứu đầy đủ dùng imipenem - cilastatin ở phụ nữ mang thai. Chỉ dùng thuốc này cho phụ nữ mang thai khi lợi ích thu được hơn hẳn so với nguy cơ có thể xảy ra đối với người mẹ và bào thai.

Thời kỳ cho con bú
Vì imipenem phân bố trong sữa mẹ, cần dùng thận trọng imipenem - cilastatin đối với phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
ADR thường gặp nhất là buồn nôn và nôn. Co giật có thể xảy ra, đặc biệt khi dùng liều cao cho người bệnh có thương tổn ở hệ TKTW và người suy thận. Người bệnh dị ứng với những kháng sinh beta-lactam khác có thể có phản ứng mẫn cảm khi dùng imipenem.
Thường gặp, ADR >1/100
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy.
Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch nơi tiêm.
Ít gặp, 1/100 >ADR >1/1 000
Tim mạch: Hạ huyết áp, đánh trống ngực.
TKTW: Cơn động kinh.
Da: Ban đỏ.
Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả.
Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính (gồm cả mất bạch cầu hạt), tăng bạch cầu ái toan, thiếu máu, thử nghiệm Coombs (+), giảm tiểu cầu, tăng thời gian prothrombin.
Gan: Tăng AST, ALT, phosphatase kiềm và bilirubin.
Tại chỗ: Đau ở chỗ tiêm.
Thận: Tăng urê và creatinin huyết, xét nghiệm nước tiểu không bình thường.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Dùng thận trọng đối với người bệnh có tiền sử co giật hoặc mẫn cảm với các thuốc beta-lactam.
Nếu thấy buồn nôn và/hoặc nôn trong khi dùng thuốc, giảm tốc độ truyền.
Khi xảy ra ADR về TKTW trong khi điều trị, cần phải ngừng dùng imipenem - cilastatin. Sử dụng liệu pháp chống co giật cho người bệnh bị phản ứng co giật.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Hỗn hợp imipenem - cilastatin thường được dùng đường tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.
Dạng hỗn dịch được dùng tiêm bắp sâu trong các trường hợp nhiễm khuẩn nhẹ và trung bình. Thuốc tiêm bắp có thể pha trong thuốc tiêm lidocain hydroclorid 1% (không có epinephrin), tiêm trong vòng 1 giờ sau khi pha. Không tiêm trực tiếp thuốc dạng hỗn dịch vào tĩnh mạch.
Tiêm truyền tĩnh mạch: Pha thuốc với các dung dịch tiêm truyền thích hợp để có nồng độ cuối cùng khoảng 2,5 mg/ml, không quá 5 mg/ml. Liều thuốc có thể phân tán trong một lượng nhỏ dung dịch tiêm truyền, lắc kỹ sau đó chuyển vào lượng dung dịch tiêm truyền còn lại. Lắc mạnh cho đến khi thuốc tan hết và dung dịch thật trong mới được truyền, không được làm nóng dung dịch thuốc. Sử dụng các dịch truyền theo hướng dẫn trên nhãn của nhà sản xuất. Tốc độ truyền tùy thuộc vào liều, trong khoảng 30 - 60 phút. Dung dịch truyền thích hợp có thể dùng là dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5% hoặc 10%, manitol 10%.
Cần theo dõi bệnh nhân để kịp thời phát hiện nếu có thể bị co giật. Nếu thấy buồn nôn và/hoặc nôn trong khi dùng thuốc, giảm tốc độ truyền.

Liều dùng:
Liều thường dùng cho người lớn:
Tiêm truyền tĩnh mạch:
Nhiễm khuẩn từ nhẹ đến vừa: 250 - 500 mg, 6 - 8 giờ/lần (1 - 4 g/ngày).
Nhiễm khuẩn nặng với những vi khuẩn chỉ nhạy cảm mức độ vừa: 1 g/lần, cứ 6 - 8 giờ/lần. Liều tối đa mỗi ngày: 4 g hoặc 50 mg/kg.
Tiêm truyền: 250 - 500 mg trong 20 - 30 phút, liều 1 g trong 40 - 60 phút.
Tiêm bắp:
Chỉ áp dụng với nhiễm khuẩn từ nhẹ đến vừa: 500 - 750 mg, cứ 12 giờ một lần (Ghi chú: Liều 750 mg được dùng cho những nhiễm khuẩn trong ổ bụng và những nhiễm khuẩn nặng hơn ở đường hô hấp, da và phụ khoa).
Tổng liều tiêm bắp không vượt quá 1 500 mg/ngày. Tiêm bắp sâu trong khối cơ lớn.
Trẻ em (dưới 12 tuổi):
Độ an toàn và hiệu lực của imipenem chưa được xác định đối với trẻ em, nhưng imipenem tiêm tĩnh mạch đã được sử dụng có hiệu quả, với liều 12 - 25 mg/kg (imipenem), 6 giờ một lần.
Trường hợp suy thận: Liều tối đa dựa trên độ thanh thải creatinin:
Cl_{cr}: 31 - 70 ml/phút, 75% liều thường dùng: Liều 500mg, cách nhau 6 - 8 giờ.
Cl_{cr}: 21 - 30 ml/phút, 50% liều thường dùng: Liều 500 mg, cách nhau 8 - 12 giờ.
Cl_{cr}: 6 - 20 ml/phút, 25% liều thường dùng: Liều 250 mg (hoặc 3,5 mg/kg) cách nhau 12 giờ.

Cl_{cr} ≤ 5 ml/phút: Chỉ nên cho dùng imipenem nếu bắt đầu thẩm tách máu trong vòng 48 giờ.
Dùng một liều bổ sung sau khi thẩm tách máu.
Chưa có thông tin về độ an toàn và hiệu quả dùng thuốc theo đường tiêm bắp cho người bệnh suy thận.
Người bệnh < 30 kg bị suy thận không nên chỉ định imipenem - cilastatin.

Tương tác thuốc
Dùng đồng thời probenecid, imipenem và cilastin có thể gây tăng và kéo dài nồng độ cilastatin trong huyết tương, tăng rất ít nồng độ của imipenem. Do vậy, không nên dùng đồng thời các loại thuốc này.
In vitro, các aminoglycosid có tác dụng kháng khuẩn cộng hợp hoặc hiệp đồng với imipenem trên một số chủng vi khuẩn Gram dương nên có thể phối hợp khi cần thiết.
In vitro, imipenem đối kháng tác dụng kháng khuẩn của các kháng sinh beta lactam trên rất nhiều chủng vi khuẩn. Tác dụng đối kháng trên lâm sàng chưa được rõ, cho nên không phối hợp các thuốc này trong điều trị.
Ganciclovir: Cơn động kinh đã xảy ra ở một vài bệnh nhân dùng đồng thời imipenem và ganciclovir. Chỉ kết hợp điều trị các thuốc này khi lợi ích hơn hẳn nguy cơ có thể xảy ra.
Với các thuốc chống nhiễm khuẩn khác: *In vitro*, tác dụng kháng khuẩn của imipenem và co-trimoxazol nói chung có sự hiệp đồng, nhưng ý nghĩa trên lâm sàng chưa được xác định. Một vài thuốc kháng sinh có thể có tác dụng hiệp đồng hoặc đối kháng với imipenem. Tuy nhiên, mức độ tương tác trên lâm sàng chưa rõ, nên chưa xác định để có thể phối hợp trong điều trị.
Imipenem - cilastatin có thể làm giảm tác dụng của BCG, cyclosporin, divalproex, vắc xin thương hàn, acid valproic.

Độ ổn định và bảo quản
Độ bền của imipenem - cilastatin phụ thuộc vào nhiệt độ và độ pH. Dung dịch thuốc ổn định nhất ở pH trung tính khoảng 6,5 - 7,5.
Bảo quản bột khô để pha tiêm ở nhiệt độ dưới 25 °C.
Dung dịch thuốc pha với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch dextrose 5% hoặc 10% ổn định trong khoảng 4 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc trong vòng 24 giờ nếu để trong tủ lạnh, không được để đông băng. Dung dịch thuốc sau khi pha có thể bị sẫm màu (vàng, vàng thẫm), nhưng chưa ảnh hưởng tới hoạt lực của thuốc. Không được dùng nếu dung dịch chuyển màu nâu.
Dùng dịch treo imipenem - cilastatin trong lidocain hydroclorid để tiêm bắp trong vòng một giờ sau khi pha.
Bảo quản thuốc bột pha tiêm ở nhiệt độ < 25 °C.

Tương kỵ
Imipenem mất hoạt tính ở pH acid hoặc kiềm. Không trộn lẫn imipenem - cilastatin vào những kháng sinh khác. Tuy nhiên, thuốc có thể dùng đồng thời, nhưng tiêm ở vị trí khác nhau, như khi phải kết hợp điều trị với các aminoglycosid.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng quá liều gồm tăng nhạy cảm thần kinh - cơ, cơn co giật. Trong trường hợp quá liều, ngừng dùng imipenem - cilastatin, điều trị triệu chứng, và áp dụng những biện pháp hỗ trợ cần thiết.
Có thể áp dụng thẩm tách máu để loại trừ thuốc ra khỏi máu.

Thông tin qui chế
Imipenem - cilastatin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Acimip; Alimpenam-C; Bacqure; Beeimipem; Cbirocuten inj.; Cepemid; Choongwae Prepenem; Cilapenem; Dio-Imicil; Empy; Entinam; Hawonneopenem; Ilascin; Im-Cil; Iminam; Iminen; Imipenem and Cilastatin; Imipenem Glomed I.V; Imisun; Kocezone; Lastinem; Lemibet IV; Licotam; Lykaspetin; Masoro; Milanem Inj; Mipalin; Mipanti; Newpenem; Philotus; Pythinam; Raxadin; Sanbepelastin; Sinraci Inj.; Spenem; Tabronem; Talispenem; Teonam Inj.; Tienam; Tiopame Inj.; Victoz; Winnam; Yahosi; Yungpenem; Zetedine Inj; Zmcintim-1000.

IMIPRAMIN

Tên chung quốc tế: Imipramine.

Mã ATC: N06AA02.

Loại thuốc: Thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Dạng thuốc và hàm lượng
Imipramin thường được dùng uống dạng hydroclorid và embonat. Liều lượng được biểu thị ở dạng hydroclorid.
100 mg imipramin hydroclorid tương ứng với 149,8 mg imipramin embonat và 88,5 mg imipramin bazơ.
Viên nén hoặc viên nén bao film: 10 mg, 25 mg; 50 mg dạng imipramin hydroclorid.
Viên nang: 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg dạng imipramin pamoat.
Ống tiêm 25 mg/2 ml.
Sirô 25 mg/5ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Là một thuốc chống trầm cảm ba vòng dẫn xuất dibenzazepin (dibenzodiazepin). Imipramin có tác dụng chống trầm cảm chủ yếu là do làm tăng nồng độ serotonin và/hoặc norepinephrin tại synap trên TKTW bằng cách ức chế sự tái thu hồi chúng ở màng trước synap của nơron thần kinh. Ngoài ra imipramin còn có một số ảnh hưởng trên thụ thể như giảm nhạy cảm của adenyl cyclase, điều hòa ngược thụ thể beta-adrenalin, điều hòa ngược thụ thể serotonin.
Dược động học
Thuốc hấp thu tốt qua đường tiêu hoá, sinh khả dụng khoảng 95%; đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống khoảng 1 - 2 giờ và sau khi tiêm bắp khoảng 30 phút. Thuốc được phân bố rộng khắp các mô, qua được hàng rão máu - não, nhau thai và sữa mẹ. Thể tích phân bố là 10 - 20 lít/kg; tỷ lệ gắn với protein là 90%. Chuyển hoá chủ yếu ở gan qua CYP2D6 thành desipramin (dạng có hoạt tính) và các sản phẩm chuyển hoá khác.Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu chủ yếu ở dạng đã chuyển hóa, một phần ở dạng tự do và liên hợp. Một phần nhỏ thải trừ qua phân. Nửa đời thải trừ là 6 - 18 giờ.

Chỉ định
Trầm cảm nội sinh.
Trầm cảm cơ thể (trầm cảm ẩn).
Trầm cảm tâm căn.
Trầm cảm loạn thần (hoang tưởng, ảo giác,…).
Đái dầm (ở trẻ em), đái không tự chủ do gắng sức (ở người lớn).
Rối loạn lo âu (cơn hoảng sợ), các vấn đề hành vi ở trẻ em như giảm chú ý, ám ảnh sợ khoảng trống.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với imipramin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc (có thể xảy ra mẫn cảm chéo với các dibenzodiazepin).
Sử dụng đồng thời với IMAO (trong vòng 14 ngày sau khi dừng imipramin không được dùng các IMAO).
Phụ nữ mang thai.
Người bệnh có cơn đau thắt ngực.

Thận trọng

Người bệnh trầm cảm nặng và các trường hợp rối loạn tâm thần khác: Các thuốc chống trầm cảm làm gia tăng ý nghĩ và hành vi tự sát ở trẻ em, thanh thiếu niên và những người trẻ (18 - 24 tuổi) bị trầm cảm nặng hoặc các rối loạn tâm thần khác. Vì vậy cần xem xét các nguy cơ trước khi kê đơn cho người bệnh. Các nghiên cứu đã chỉ ra không có sự tăng nguy cơ ở người bệnh > 24 tuổi và có sự giảm nguy cơ ở người bệnh > 65 tuổi. Theo dõi chặt chẽ các triệu chứng lâm sàng của người bệnh, hành vi tự sát hoặc những thay đổi bất thường về thái độ; gia đình người bệnh và hộ lý chăm sóc cần được hướng dẫn việc theo dõi hành vi của người bệnh và thông báo kịp thời cho nhân viên y tế.

Khả năng cố gắng tự sát là vốn có ở những người bệnh trầm cảm nặng và có thể tồn tại dai dẳng trừ khi hết bệnh. Do vậy, cần hết sức lưu ý khi người bệnh có dấu hiệu trầm cảm nặng hơn hoặc có ý định tự sát, đặc biệt trong suốt giai đoạn đầu điều trị (thường 1 - 2 tháng đầu) hoặc khi tăng hoặc giảm liều. Sử dụng thuốc một cách thận trọng với người bệnh có nguy cơ cao. Khi người bệnh có dấu hiệu trầm cảm nặng hơn hoặc có ý định tự sát cần dừng thuốc và đổi thuốc khác.

Với người bệnh có rối loạn cảm xúc lưỡng cực có thể có rối loạn tâm thần nặng hơn hoặc chuyển thành loạn thần thể hưng cảm khi dùng imipramin. Do vậy, với những người bệnh đang có dấu hiệu trầm cảm cần được sàng lọc để chắc chắn người bệnh không có rối loạn cảm xúc lưỡng cực. Với những người bệnh có rối loạn cảm xúc lưỡng cực nên tránh liệu pháp đơn trị liệu. FDA không thông qua việc sử dụng imipramin trong điều trị cho người bệnh rối loạn cảm xúc lưỡng cực.

Nguy cơ buồn ngủ, kháng cholinergic, hạ huyết áp thế đứng, bất thường dẫn truyền nhĩ - thất là tương đối cao với các thuốc chống trầm cảm. Imipramin có thể gây chóng mặt, buồn ngủ, làm giảm tỉnh táo. Vì vậy, cần thận trọng khi dùng cho người đang vận hành máy móc, tàu xe. Khả năng buồn ngủ tăng lên khi phối hợp với các thuốc ức chế TKTW khác hoặc rượu. Ngoài ra, cần sử dụng thận trọng với người bệnh có tiền sử tim mạch, bí tiểu, u tuyến tiền liệt, glôcôm góc đóng, rối loạn thị lực, táo bón, khô miệng, tắc ruột.

Xem xét ngừng thuốc ngay khi có thể trước phẫu thuật. Tuy nhiên không nên dừng đột ngột ở người bệnh đang dùng liều cao kéo dài. Điều này có thể làm hạ thấp ngưỡng động kinh của người bệnh hơn, sử dụng thận trọng với người bệnh có tiền sử động kinh hoặc người bệnh có nguy cơ động kinh như tổn thương não, nghiện rượu hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc khác làm giảm ngưỡng động kinh.

Sử dụng thận trọng với người bệnh cường giáp, người bệnh đái tháo đường typ 2, người mắc các bệnh về gan, thận và người bệnh cao tuổi.

Thời kỳ mang thai

Imipramin qua được nhau thai. Không nên dùng thuốc này cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Imipramin được đào thải theo sữa mẹ. Tránh dùng imipramin ở phụ nữ cho con bú vì có thể gây ADR kiểu atropin ở trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tim mạch: Loạn nhịp tim, ngừng tim, tăng huyết áp, đau thắt ngực, hạ huyết áp tư thế, đột quỵ não, hồi hộp, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, suy tim sung huyết, rối loạn điện tâm đồ.

TKTW: Kích động, lo lắng, lú lẫn, ảo giác, hưng cảm, ác mộng, loạn thần, bồn chồn, động kinh, rối loạn điều phối, mất định hướng, chóng mặt, lờ đờ, mệt mỏi, đau đầu, mất ngủ, bệnh thần kinh ngoại vi (tê bì), đau dây thần kinh.

Da: Rụng tóc, ngứa, xuất huyết, nhạy cảm với ánh sáng, phát ban, nổi mày đay.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng tiết sữa, vú to ở nam, rối loạn đường huyết, rối loạn tình dục, rối loạn cân bằng hormon chống bài niệu.

Tiêu hóa: Đau quặn bụng, chán ăn, táo bón, ỉa chảy, đau thượng vị, tắc ruột, buồn nôn, viêm miệng, rối loạn vị giác, nôn mửa, sút cân, khô miệng.

Gan: Vàng da ứ mật, tăng transaminase gan.

Sinh dục: Liệt dương, viêm tinh hoàn, bí tiểu.

Máu: Mất bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm tiểu cầu.

Cơ - xương - khớp: Triệu chứng ngoại tháp, run, yếu cơ.

Mắt: Nhìn mờ, giãn đồng tử, rối loạn thị lực.

Tai: Ù tai.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phần lớn các ADR là những biểu hiện do chẹn thần kinh phó giao cảm của thuốc. Giảm liều sẽ làm giảm hoặc mất các ADR này.

Liều lượng và cách dùng

Liều tiêm bắp:

Trong giai đoạn đầu điều trị, nếu không thể uống được, tiêm bắp liều ban đầu để điều trị trầm cảm cho tới 100 mg/ngày, chia làm nhiều lần nhưng phải thay thế bằng uống càng sớm càng tốt. Đối với thiếu niên và người bệnh ngoại trú, cần giảm liều.

Liều uống:

Liều cho trẻ em

Điều trị trầm cảm: Trẻ em dưới 6 tuổi không nên dùng. Trẻ em trên 6 tuổi, liều bắt đầu là 1,5 mg/kg/ngày, cách 3 - 4 ngày lại tăng liều lên 1 mg/kg tới tối đa là 5 mg/kg/ngày có thể chia 1 - 4 lần. Trẻ uống liều ≥ 3,5 mg/kg/ngày cần phải được theo dõi chặt chẽ. Đối với trẻ ở lứa tuổi thiếu niên, liều khởi đầu là 25 - 50 mg/ngày, có thể tăng dần liều đến tối đa là 100 mg/ngày, dùng một lần hoặc chia nhiều lần trong ngày.

Điều trị đái dầm: Trẻ em trên 6 tuổi cần bắt đầu với liều 25 mg uống trước khi đi ngủ 1 giờ. Nếu trong vòng 1 tuần mà không có hiệu quả thì có thể tăng liều thêm 25 mg/ngày; liều tối đa cho trẻ dưới 12 tuổi: Không vượt quá 2,5 mg/kg/ngày hoặc 50 mg/ngày; liều tối đa cho trẻ trên 12 tuổi: Không vượt quá 75 mg/ngày. Thời gian điều trị không quá 3 tháng.

Liều cho người lớn

Điều trị trầm cảm: Người bệnh ngoại trú: Liều khởi đầu 75 mg/ngày, có thể tăng dần liều đến 150 mg/ngày, liều tối đa 200mg/ngày. Có thể chia nhiều lần trong ngày hoặc dùng 1 lần vào giờ đi ngủ.

Người bệnh nội trú: Liều khởi đầu là 100 - 150 mg/ngày; có thể tăng dần liều đến 200 mg/ngày. Nếu sau 2 tuần vẫn chưa có đáp ứng, có thể tăng liều lên 250 mg - 300 mg/ngày; tối đa 300 mg/ngày, dùng một lần vào giờ đi ngủ hoặc chia nhiều lần trong ngày.

Liều cho người cao tuổi:

Điều trị trầm cảm: Liều khởi đầu 25 - 50 mg vào giờ đi ngủ; có thể tăng liều cách 3 ngày một lần cho người bệnh nội trú và hàng tuần cho người bệnh ngoại trú nếu dung nạp, liều tối đa là 100 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Tránh sử dụng đồng thời imipramin với bất kì thuốc nào trong các thuốc sau: Lobenguan ^{123}I, các thuốc IMAO, nilotinib, sibutramin, tetrabenazin, thioridazin, ziprasidon, artemether, dronedaron, xanh methylen, pimozid, quetiapin, quinin, toremifen, vandetanib, vemurafenib.

Chỉ nên bắt đầu sử dụng imipramin sau khi ngừng dùng các thuốc IMAO 3 tuần. Tương tự như vậy, chỉ nên bắt đầu sử dụng các thuốc IMAO sau khi ngừng imipramin 3 tuần.

Tăng tác dụng và độc tính:

Imipramin có thể làm tăng tác dụng và độc tính của: Rượu, các thuốc cường alpha 1 và cường beta 2-adrenalin, amphetamin, các

thuốc kháng cholinergic, các thuốc ức chế TKTW; các cơ chất của CYP2D6; desmopressin; fesoterodin; nebivolol; các thuốc chống viêm không steroid (cả thuốc ức chế chọn lọc COX-2 và thuốc ức chế không chọn lọc), các thuốc gây kéo dài thời gian QT; quinidin; các chất điều biến serotonin; sulfonylurê; tamoxifen; tetrabenazin; thioridazin; tramadol; các thuốc kháng vitamin K; yohimbin; ziprasidon.

Các thuốc làm tăng tác dụng và độc tính của imipramin: Alfuzosin; altretamin; bubropion; cimetidin; cinacalcet; ciprofloxacin; các thuốc ức chế CYP2C19; các thuốc ức chế CYP2D6; darunavir; dexmethylphenidat; duloxetin; gadobutrol; lithi; các IMAO; methylphenidat; nilotinib; pramlintid; propoxyphen; các chất ức chế protease; quinidin; các chất ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin; sibutramin; tesbinafin; acid valproic.

Giảm tác dụng:

Imipramin làm giảm tác dụng của: Các chất ức chế acetylcholinesterase; các chất cường alpha 2; codein; lobenguan ^{123}I.

Các thuốc làm giảm tác dụng của imipramin: Các chất ức chế acetylcholinesterase; các barbiturat; carbamazepin; các chất cảm ứng mạnh CYP2C19.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng ngộ độc cấp là các biểu hiện do tác dụng kiểu atropin của thuốc gây ra; tiếp theo là chóng mặt, mất thăng bằng, run, kích thích, sững sờ, hôn mê giãn đồng tử, co giật, hô hấp bị ức chế vừa phải, rối loạn tim (loạn nhịp, rối loạn dẫn truyền, hạ huyết áp, sốc tim). Điều trị ngộ độc cấp do quá liều bao gồm: Đặt ống nội khí quản, hỗ trợ hô hấp, rửa dạ dày chậm nhất là 12 giờ sau ngộ độc, cho uống than hoạt; dùng diazepam (nếu có co giật), natri lactat (nếu có rối loạn dẫn truyền), xoắn đỉnh, lidocain (nếu rối loạn tính hưng phấn của tim) và dopamin (trong trường hợp có tụt huyết áp hay sốc tim).

Độ ổn định và bảo quản

Imipramin hydroclorid có màu hơi vàng hoặc hơi đỏ, sự chuyển màu nhẹ không làm giảm tác dụng của thuốc, nhưng nếu chuyển màu nhiều tác dụng của thuốc sẽ giảm. Dung dịch imipramin ổn định ở pH 4 - 5. Trong quá trình bảo quản, có thể có một ít tinh thể nhỏ được hình thành, điều này không ảnh hưởng tới hiệu quả điều trị của thuốc. Ngâm các ống thuốc tiêm vào nước nóng trong 1 phút thì các tinh thể sẽ tan.

Với các dạng thuốc uống: Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trong bao bì kín.

Với thuốc tiêm: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C, tránh để ở nhiệt độ đông lạnh**.**

INDAPAMID

Tên chung quốc tế: Indapamide.

Mã ATC: C03BA11.

Loại thuốc: Thuốc lợi tiểu - chống tăng huyết áp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 1,25 mg; 1,5 mg; 2,5 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Indapamid là một sulfonamid lợi tiểu, có nhân indol, không thuộc nhóm thiazid. Thuốc có tác dụng lợi tiểu và chống tăng huyết áp.

Tác dụng lợi tiểu:

Giống thuốc lợi tiểu thiazid, indapamid tăng bài tiết natri clorid và nước bằng cách ức chế tái hấp thu ion natri ở đoạn pha loãng của ống lượn xa tại vỏ thận. Thuốc tác dụng không đáng kể lên tốc độ lọc cầu thận cũng như lưu lượng máu thận. Thuốc tăng bài tiết natri và clorid và ở mức độ ít hơn kali và magnesi, do đó tăng bài niệu.

Dùng indapamid dài ngày có thể gây nhiễm kiềm chuyển hóa nhẹ, kèm theo giảm kali huyết và clor huyết. Giống thuốc lợi tiểu thiazid, indapamid làm tăng tái hấp thu calci ở ống lượn gần và không ức chế tái hấp thu calci ở ống lượn xa. Ở người bệnh tăng calci huyết, indapamid làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu. Giống thuốc lợi tiểu thiazid, indapamid, với liều điều trị, có thể giảm bài tiết acid uric qua nước tiểu. Đã có báo cáo trên một số người bệnh, xuất hiện tăng acid uric huyết kèm theo triệu chứng, khi sử dụng indapamid.

Tác dụng chống tăng huyết áp:

Tác dụng chống tăng huyết áp của indapamid có cơ chế chủ yếu ngoài thận. Cơ chế này làm tình trạng tăng phản ứng của mạch máu đối với các amin co mạch trở lại bình thường và giảm sức cản động mạch nhỏ ngoại vi. Cơ chế tác dụng trên mạch máu được giải thích bằng giảm tính co của cơ trơn mạch máu do thay đổi trao đổi các ion qua màng, đặc biệt là ion calci, bằng giãn mạch do kích thích tổng hợp các prostaglandin giãn mạch, hạ huyết áp như PGE_2, PGI_2, cuối cùng bằng tăng cường tác dụng giãn mạch của bradykinin.

Đã chứng minh tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc có cơ chế ngoài thận ở chỗ thuốc vẫn duy trì được hiệu lực chống tăng huyết áp ở những người bệnh tăng huyết áp không còn chức năng thận.

Với liều lượng mỗi ngày 2,5 mg, indapamid có tác dụng chống tăng huyết áp lâu dài trên người bệnh tăng huyết áp. Nghiên cứu về liên quan liều lượng - tác dụng, đã chứng minh rằng với liều mỗi ngày uống 2,5 mg, tác dụng chống tăng huyết áp đạt mức tối đa, còn tác dụng lợi tiểu không có biểu hiện lâm sàng.

Tác dụng chuyển hóa:

Indapamid tỏ ra ít tác động đến nồng độ triglycerid, cholesterol toàn phần, lipoprotein tỷ trọng cao (HDL), lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) và lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) trong huyết thanh, tuy số liệu khi điều trị lâu dài còn hạn chế. Glucose huyết thường không thay đổi, tuy vậy đã xảy ra tăng glucose huyết ở một số người bệnh dùng thuốc. Indapamid có thể không có lợi thế điều trị hơn thuốc lợi tiểu thiazid liều thấp.

Dược động học

Indapamid được hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường dạ dày - ruột. Thức ăn hay thuốc kháng acid hầu như không ảnh hưởng đến sự hấp thu của thuốc. Sau khi uống, nồng độ đỉnh trong máu đạt được trong khoảng 2 - 2,5 giờ. Indapamid ưa lipid và phân bố rộng rãi trong các tổ chức của cơ thể. Khoảng 71 - 79% thuốc gắn với protein huyết tương. Thuốc cũng gắn một cách thuận - nghịch với carbonic anhydrase trong hồng cầu. Nửa đời thải trừ của indapamid khoảng 14 - 18 giờ ở người trưởng thành với chức năng thận bình thường. Ở người suy giảm chức năng thận, nửa đời thải trừ của thuốc cũng không kéo dài. Indapamid chuyển hóa mạnh ở gan, chủ yếu thành các chất liên hợp glucuronid và sulfat. Khoảng 60% thuốc bài tiết qua nước tiểu trong vòng 48 giờ, chỉ có 7% thuốc bài tiết dưới dạng nguyên thể. Khoảng 16 - 23% thuốc bài tiết vào phân, qua đường mật. Thẩm tách máu không loại bỏ được indapamid ra khỏi tuần hoàn nhưng không tích lũy trong những bệnh nhân suy thận.

Chỉ định

Indapamid dùng để điều trị bệnh tăng huyết áp vô căn. Hiệu lực điều trị tăng huyết áp của indapamid tương tự như thiazid.Thuốc có thể dùng một mình hoặc dùng phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác như các thuốc chẹn beta-adrenergic, thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin, thuốc chẹn kênh calci hoặc thuốc

chẹn alpha$_1$-adrenergic. Indapamid có thể hiệp đồng hoặc tăng cường tác dụng các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Indapamid cũng được dùng điều trị phù và giữ muối do suy tim hoặc nguyên nhân khác. Trong suy tim trái cấp, nặng, trước tiên phải dùng các thuốc lợi niệu mạnh hơn như bumetanid hoặc furosemid.

Chống chỉ định

Không được dùng indapamid cho người bệnh mới bị tai biến mạch máu não, người vô niệu, người bệnh có tiền sử dị ứng với indapamid hoặc với các dẫn chất sulfonamid.

Thận trọng

Phải dùng indapamid thận trọng ở người mắc bệnh thận nặng, vì thể tích huyết tương giảm kèm theo tốc độ lọc cầu thận giảm có thể thúc đẩy tăng nitrogen huyết. Nếu tổn thương thận tiến triển phải ngừng sử dụng indapamid. Cần thận trọng khi sử dụng indapamid cho người bệnh có chức năng gan suy giảm hoặc có bệnh gan đang tiến triển, đặc biệt khi xuất hiện kali huyết thanh giảm, vì mất cân bằng nước và điện giải do thuốc có thể thúc đẩy hôn mê gan. Thận trọng khi dùng indapamid cho những bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân đang dùng kèm glycosid tim, bệnh nhân có tiền sử loạn nhịp tâm thất hoặc những trường hợp mà giảm kali huyết được coi là một nguy cơ.

Trong thời gian điều trị bằng indapamid, phải định kỳ xác định nồng độ đường huyết, đặc biệt ở người bệnh đã bị hoặc nghi ngờ đái tháo đường.

Giống thuốc lợi tiểu thiazid, phải thận trọng khi dùng indapamid ở những người bệnh cường cận giáp trạng hoặc các bệnh tuyến giáp trạng. Nếu trong quá trình sử dụng indapamid xuất hiện tăng calci huyết và giảm phosphat huyết, phải ngừng thuốc trước khi tiến hành thử chức năng cận giáp trạng. Vì các thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm trầm trọng thêm bệnh lupus ban đỏ hệ thống, nên khả năng này có thể xảy ra đối với indapamid. Đối với người bệnh phẫu thuật cắt bỏ thần kinh giao cảm, sử dụng indapamid cũng phải thận trọng vì tác dụng hạ huyết áp của thuốc có thể tăng lên ở những người bệnh này.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc không gây độc hại đối với sự phát triển của thai. Tuy vậy, trên người mang thai chưa có nghiên cứu đầy đủ và hoàn chỉnh nên không được dùng indapamid cho người mang thai trừ phi lợi ích của việc sử dụng thuốc lớn hơn bất cứ nguy cơ tiềm tàng nào của thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết indapamid có phân bố ở trong sữa hay không. Nếu cần thiết phải sử dụng thuốc cho người cho con bú thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tăng bài niệu bằng indapamid có thể gây rối loạn chất điện giải thể dịch. Trong quá trình dùng indapamid, có thể xuất hiện giảm kali huyết, giảm natri huyết hoặc nhiễm kiềm do giảm clo huyết. Giảm kali huyết là dùng liều quá cao và là ADR thường gặp của indapamid với tỷ lệ 3 - 7% người bệnh dùng thuốc. Đôi khi có giảm natri huyết; giảm natri huyết phát triển âm ỉ trong điều trị dài ngày, không biểu hiện triệu chứng và ở mức độ nhẹ. Tuy nhiên, cũng có thể xảy ra giảm natri huyết nặng, nhưng hiếm. Dưới 5% người bệnh dùng indapamid có biểu hiện tăng nồng độ creatinin huyết thanh nhưng không quan trọng về mặt lâm sàng. Một vài trường hợp tăng acid uric huyết và rất hiếm trường hợp dẫn đến bệnh gút lâm sàng, trừ trường hợp có tiền sử mắc bệnh gút hoặc gia đình có thiên hướng mắc bệnh gút, hoặc có suy thận mãn tính. Tăng đường huyết và đường niệu xuất hiện dưới 5% người bệnh dùng indapamid, do kết quả thứ phát của giảm kali huyết. Sử dụng indapamid còn dẫn đến giảm dung nạp glucose ở một số ít người bệnh. Ở những bệnh nhân có tiền sử dung nạp glucose yếu (bệnh đái tháo đường tiềm tàng), bệnh đái tháo đường có thể trở nên rõ rệt hơn trong thời gian điều trị bằng indapamid.

Ngoài rối loạn về điện giải và chuyển hóa, indapamid còn có các ADR sau đây:

Thường gặp, ADR > 1/100

Chung: Mệt mỏi, yếu cơ.

Chuyển hóa: Rối loạn điện giải và dịch.

TKTW: Đau đầu, chóng mặt hoa mắt, lo âu, bồn chồn.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, táo bón, ỉa chảy, khó chịu ở dạ dày.

Mắt: Mờ mắt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp thế đứng, đánh trống ngực.

Da: Phát ban, mẩn ngứa, mày đay. Nói chung ban sẽ mất trong khoảng 2 tuần sau khi ngừng điều trị, thường không cần phải điều trị.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt.

Mắt: Cận thị cấp tính.

Cơ vân: Chuột rút, tê cóng tứ chi.

Sinh dục: Liệt dương, giảm ham muốn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Indapamid, với liều điều trị, thường được dung nạp tốt và ít xảy ra ADR. Giảm liều lượng đôi khi có thể hạ thấp tỷ lệ xuất hiện và mức độ nghiêm trọng của các ADR. Khoảng 2 - 10% người bệnh dùng indapamid phải ngừng sử dụng thuốc do các ADR gây nên. Vì indapamid có thể gây rối loạn điện giải nên cần định kỳ xác định nồng độ các chất điện giải trong huyết thanh đặc biệt đối với ion natri, kali, clorid và bicarbonat, cho những người đang sử dụng thuốc. Để phòng ngừa hoặc điều trị giảm kali huyết, cần tiến hành biện pháp duy trì nồng độ bình thường ở huyết thanh và điều trị bổ sung kali nếu cần. Phòng giảm kali huyết là điều đặc biệt quan trọng khi sử dụng indapamid với liều lớn (> 5 mg hàng ngày) đồng thời với glycosid tim hoặc thuốc làm mất kali như corticosteroid, corticotropin, hoặc cho người bệnh xơ gan hoặc tăng aldosteron và cho những trường hợp mà giảm kali huyết được coi là một nguy cơ, như có tiền sử loạn nhịp thất.

Định kỳ xác định nồng độ các chất điện giải trong huyết thanh đặc biệt quan trọng đối với người bệnh nôn nhiều, ỉa chảy, người bệnh đang truyền dịch, người đang bị bệnh có thể gây rối loạn các chất điện giải như suy tim, bệnh thận và người bệnh ăn chế độ nhạt.

Định kỳ xác định chức năng thận (nitrogenurê huyết, creatinin huyết thanh) cho những bệnh nhân dùng indapamid.

Người bệnh phù nề có thể tăng nguy cơ phát triển giảm natri huyết do máu loãng. Thường điều trị bằng hạn chế đưa dịch vào cơ thể (500 ml/ngày) và ngừng sử dụng thuốc.

Trong trường hợp tăng acid uric huyết và bệnh gút nên sử dụng chất tăng thải acid uric niệu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nên uống thuốc vào buổi sáng. Trong trường hợp phải uống nhiều lần thì lần uống cuối cùng trong ngày nên trước 6 giờ tối.

Liều dùng:

Điều trị tăng huyết áp:

Liều ban đầu cho người lớn là 1,25 mg/ngày, uống một lần. Nếu đáp ứng không đủ, sau 4 tuần, có thể tăng lên tới 2,5 mg/ngày. Tác dụng của indapamid phát triển dần, huyết áp có thể tiếp tục giảm và chỉ đạt hiệu quả tối đa sau nhiều tháng điều trị. Không cần thiết dùng liều lớn hơn 2,5 mg indapamid vì tác dụng chống tăng huyết áp không tăng thêm mà tác dụng lợi tiểu lại tăng rõ. Sử dụng

indapamid đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp khác có kết quả hạ huyết áp tốt hơn và tỷ lệ người bệnh đáp ứng với thuốc tăng so với người bệnh dùng một thuốc, nhưng cũng cần thông báo cho người bệnh biết khi kết hợp với thuốc chống tăng huyết áp khác có thể gia tăng khả năng hạ huyết áp thế đứng.

Điều trị phù:

Liều dùng cho người lớn là 2,5 mg indapamid, dùng một lần trong ngày và sau 1 tuần có thể tăng tới 5 mg/lần/ngày. Hiện nay có những thuốc lợi tiểu mạnh hơn như bumetanid hoặc furosemid.

Chú ý: Chưa có kinh nghiệm dùng indapamid cho trẻ em.

Tương tác thuốc

Không được dùng indapamid kết hợp với các thuốc lợi tiểu khác vì có thể gây giảm kali huyết và tăng acid uric huyết. Giống thuốc lợi tiểu thiazid, không được dùng indapamid đồng thời với lithi vì các thuốc lợi tiểu giảm sự thanh thải của thận đối với lithi, do đó gây nguy cơ ngộ độc lithi. Thuốc làm tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp và cũng tăng tiềm lực hạ huyết áp tư thế. Thuốc làm tăng mất kali huyết khi dùng kèm digitalis, corticosteroid, corticotropin, amphotericin B.

Nếu dùng indapamid để chữa bệnh tăng huyết áp, tránh dùng đương quy vì đương quy có hoạt tính estrogen; tránh dùng ma hoàng, yohimbe, nhân sâm vì làm cho bệnh tăng huyết áp trở nên xấu hơn. Indapamid giảm đáp ứng của động mạch đối với chất gây co mạch như noradrenalin, nhưng mức giảm không đủ để ngăn cản tác dụng điều trị của noradrenalin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ dưới 30 ^{o}C. Tránh ánh sáng và ẩm.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng do quá liều gồm có rối loạn chất điện giải, hạ huyết áp, yếu cơ, rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, nôn, suy hô hấp.

Điều trị quá liều là điều trị triệu chứng, không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Nếu quá liều cấp tính, cần tiến hành rửa dạ dày hoặc gây nôn ngay. Cần đánh giá cẩn thận cân bằng nước và chất điện giải sau khi rửa dạ dày. Điều trị hỗ trợ duy trì chức năng hô hấp và tuần hoàn.

Thông tin qui chế

Indapamid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Diuresin SR; Indapa SR; Indapen; Indatab SR; Inpalix; Lorvas; Pamidstad 2,5; pms-Indapamide; Rafin SR; Rinalix-Xepa.

INDINAVIR SULFAT

Tên chung quốc tế: Indinavir sulfate.

Mã ATC: J05A E02.

Loại thuốc: Kháng retrovirus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang: 200 mg (tính theo indinavir).

Viên nén: 400 mg (tính theo indinavir).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Indinavir là chất ức chế enzym protease của virus gây hội chứng suy giảm miễn dịch ở người (HIV), thuốc có tác dụng mạnh và có khả năng chọn lọc cao. Tác dụng của indinavir là ức chế protease ghi mã của HIV-1 và HIV-2. Enzym này cần cho sự phân chia các tiền chất polypeptid để tạo ra các protein cấu trúc và các enzym thiết yếu của virus đó bao gồm các enzym phiên mã ngược, integrase và protease. Các chất ức chế protease ngăn cản sự trưởng thành của virus, do đó có tác dụng trên các tế bào bị nhiễm bệnh cấp và mạn bao gồm các bạch cầu đơn nhân to; đại thực bào thường không bị các chất ức chế enzym phiên mã ngược nhóm dideoxynucleosid tác động.

Indinavir không tác động đến các giai đoạn đầu của chu trình sao chép của HIV, tuy nhiên thuốc ngăn cản và hạn chế được sự lan rộng thêm của virus ở trong cơ thể.

Indinavir là thuốc ức chế đặc hiệu cao trên protease của HIV, ở những nồng độ thích hợp trong lâm sàng thuốc không ảnh hưởng đến hoạt tính các enzym của người.

Nếu chỉ dùng indinavir đơn lẻ, virus kháng thuốc sẽ phát triển ngay trong vòng khoảng một tháng, do đó trong điều trị không bao giờ được dùng indinavir đơn lẻ. Ít có khả năng xảy ra kháng chéo giữa indinavir và các chất ức chế enzym phiên mã ngược của HIV, vì các enzym đích của chúng khác nhau. Có sự kháng chéo đáng chú ý giữa indinavir và ritonavir, chất ức chế protease. Kháng chéo giữa indinavir và các chất ức chế protease khác của HIV cũng đã xảy ra ở những mức độ khác nhau. Indinavir chuyển hóa qua hệ thống cytochrom P_{450} ở gan và đường tiêu hóa.

Indinavir có tác dụng kháng virus mạnh trong lâm sàng, làm giảm được lượng RNA của virus trong huyết tương 10 đến 100 lần ngay trong giai đoạn điều trị đầu tiên.

Để giảm nguy cơ kháng thuốc, có thể dùng phối hợp các chất ức chế protease với các thuốc kháng retrovirus khác (như các nucleosid).

Dùng indinavir kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác không thể tiêu diệt hoàn toàn HIV, nhưng có thể ức chế sự phát triển virus, làm giảm nồng độ RNA của virus trong huyết thanh, làm tăng số lượng tế bào $TCD_4^{(+)}$, do đó làm giảm nhiễm trùng cơ hội trong nhiễm HIV/AIDS.

Dược động học

Indinavir được hấp thu nhanh theo đường uống và đạt nồng độ đỉnh huyết tương trong 0,8 giờ. Sinh khả dụng khoảng 65% sau liều duy nhất.

Thức ăn ở dạ dày làm giảm đáng kể sự hấp thu của indinavir khi uống, do đó nên dùng thuốc lúc đói. Bữa ăn giàu calo, protein hoặc chất béo có thể làm giảm hấp thu thuốc khoảng 75%.

Khoảng 60% thuốc được gắn với protein trong huyết tương, thuốc qua hàng rào máu - não. Indinavir bị oxy hóa bởi isoenzym CYP3A4 của cytochrom P_{450} và bị glucuronid hóa ở gan và cho ít nhất là 7 sản phẩm chuyển hóa, gồm 1 chất liên hợp glucuronid và 6 chất chuyển hóa oxy hóa. Indinavir được thải trừ nhanh, nửa đời thải trừ trong huyết tương trung bình 1 giờ 48 phút. Ở người xơ gan và suy gan, kéo dài tới 2 giờ 48 phút ± 30 phút. Thuốc đạt nồng độ thấp trong dịch não - tủy. Indinavir được thải trừ chủ yếu qua phân (> 80%) và qua nước tiểu (< 20%) ở cả dạng không biến đổi và dạng chuyển hóa.

Chỉ định

Điều trị nhiễm HIV. Thuốc luôn luôn được dùng kết hợp với ít nhất một thuốc kháng retrovirus khác (phác đồ điều trị 2 thuốc, thí dụ indinavir - zidovudin) hoặc với 2 thuốc kháng retrovirus khác [phác đồ điều trị 3 thuốc, thí dụ indinavir - lamivudin - zidovudin (hoặc stavudin)].

Chống chỉ định

Quá mẫn với indinavir.

Thận trọng

Cần lưu ý khi dùng cho người bị suy gan, vì indinavir và các thuốc tương tự ức chế protease của HIV được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Cần giảm liều cho những người bệnh này. Nếu suy gan nặng không nên dùng.

Mặc dù thuốc bài tiết qua thận tương đối ít nhưng phải uống đủ nước để tránh nguy cơ sỏi thận, người bệnh suy chức năng thận

cần được theo dõi. Dùng thận trọng ở người đái tháo đường vì các thuốc ức chế protease của HIV làm tăng glucose huyết và làm bệnh xuất hiện hoặc nặng thêm lên. Indinavir có thể làm tăng chảy máu ở người bị hemophili.

Lưu ý ở người bị ỉa chảy nặng, vì sự hấp thu các thuốc ức chế protease của HIV có thể bị ngăn cản, do đó không đạt được nồng độ điều trị trong máu. Người bệnh dùng indinavir cần được thầy thuốc có kinh nghiệm theo dõi chặt chẽ và được nhắc nhở rằng nếu thấy có bất kỳ sự thay đổi nào về tình trạng sức khỏe thì phải tìm đến các cơ sở điều trị. Cần biết rằng việc trị liệu bằng indinavir cũng không làm giảm được nguy cơ lây truyền HIV qua quan hệ tình dục hoặc qua đường máu và vẫn phải duy trì những biện pháp đề phòng lây truyền HIV trong thời gian trị liệu với các thuốc kháng retro virus.

Thời kỳ mang thai

Vì indinavir có khả năng làm tăng bilirubin huyết và gây độc với thận ở trẻ sơ sinh, không nên dùng thuốc này trong thời kỳ mang thai.

Không dùng indinavir để phòng lây truyền HIV trực tiếp từ mẹ sang trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù còn chưa biết indinavir có tiết vào sữa mẹ hay không nhưng do thuốc có thể gây ra những phản ứng phụ nguy hiểm cho trẻ đang bú mẹ, người mẹ dùng indinavir không nên cho con bú. Hơn nữa do khả năng lây truyền HIV cho những trẻ nhỏ chưa bị bệnh nên người ta vẫn khuyên mẹ bị nhiễm HIV không nên cho con bú, mặc dù có dùng thuốc kháng retrovirus hay không.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy, đắng miệng, mệt mỏi, đau đầu, choáng váng, nổi ban da, ngứa, suy chức năng thận.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Ợ chua, khó tiêu, khô miệng, giảm cảm giác, mất ngủ, khó tiểu tiện, khô da và tăng nhiễm sắc, tăng glucose huyết, sỏi thận, suy thận, hội chứng Stevens - Johnson.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản ứng dị ứng (đôi khi là phản ứng phản vệ), tiểu tiện ra máu, thiếu máu cấp do tan máu.

Viêm gan (ở người bệnh dùng indinavir phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác), vàng da.

Liều lượng và cách dùng

Chỉ dùng đơn lẻ indinavir trong điều trị sẽ rất nhanh chóng gây kháng thuốc; bởi vậy phải phối hợp với ít nhất 1 thuốc kháng retrovirus khác. Trong điều trị HIV, indinavir được dùng phối hợp với các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược của nucleosid. Phải uống thuốc ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi ăn. Khẩu phần ăn cần ít mỡ. Cần uống đủ nước (ít nhất là 1,5 lít/ngày). Có thể phải ngừng điều trị nếu có đợt sỏi thận cấp.

Liều dùng của indinavir sulfat được tính theo indinavir (116 mg indinavir sulfat tương đương với khoảng 100 mg indinavir).

Liều khuyến cáo cho người lớn là 800 mg/lần, cách 8 giờ uống một lần.

Người suy gan nhẹ hoặc trung bình do xơ gan dùng liều 600 mg/lần, cách 8 giờ uống một lần.

Liều ở trẻ em từ 4 tuổi trở lên: Uống cùng với thuốc kháng retrovirus khác, 500 mg/m^2, 8 giờ uống một lần, không được vượt quá liều của người lớn.

Tương tác thuốc

Indinavir và các thuốc tương tự ức chế protease của HIV được chuyển hóa chủ yếu nhờ cytochrom P_{450}. Chúng thường cạnh tranh với nhiều thuốc cũng được chuyển hóa theo cùng một con đường, nên thường làm nồng độ của các thuốc trong huyết tương cùng tăng. Dùng đồng thời indinavir với astemizol, cisaprid, midazolam, terfenadin và triazolam có thể làm giảm chuyển hóa và tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này do tranh chấp cytochrom P_{450} và có khả năng gây ra các tác dụng phụ nguy hiểm như chứng loạn nhịp tim, nhiễm độc thần kinh và các độc tính khác. Do đó chống chỉ định dùng đồng thời indinavir với các thuốc trên.

Chống chỉ định dùng đồng thời indinavir và rifampicin vì rifampicin là chất gây cảm ứng mạnh cho cytochrom P_{450} và do đó có thể làm giảm nồng độ indinavir trong huyết tương xuống dưới mức có tác dụng điều trị.

Dùng đồng thời indinavir (800 mg, cách 8 giờ một lần) và rifabutin (300 mg/ngày) trong 10 ngày đã làm giảm diện tích dưới đường cong của nồng độ thuốc trong huyết tương biến thiên theo thời gian (AUC) của indinavir 32% và làm tăng AUC của rifabutin lên 204%, do đó nên giảm 50% liều rifabutin nếu dùng cùng với indinavir.

Dùng đồng thời indinavir (liều duy nhất 400 mg) và ketoconazol (liều duy nhất 400 mg) sẽ làm tăng AUC của indinavir 68%, do đó nên giảm liều dùng của thuốc ức chế protease của HIV xuống 600 mg/lần, cách 8 giờ uống một lần ở người bệnh đang điều trị với ketoconazol.

Mặc dù indinavir được dung nạp tốt khi dùng cùng với thuốc ức chế enzym phiên mã ngược dideoxynucleosid, nhưng dùng đồng thời indinavir với zidovudin có thể làm tăng tỉ lệ một số tác dụng phụ nhất định (như suy nhược, mệt mỏi, buồn nôn, nôn, đau đầu, choáng váng) so với khi dùng thuốc đơn lẻ.

Trong khi pH acid có thể cần cho sự hấp thu tối ưu của indinavir thì didanosin lại bị phân hủy nhanh ở pH acid. Do đó, nếu dùng indinavir đồng thời với didanosin, phải uống cách xa nhau ít nhất một giờ và cả 2 thuốc phải đều uống lúc đói.

Dùng đồng thời indinavir và nevirapin có thể làm giảm nồng độ indinavir trong huyết tương vì nevirapin là chất gây cảm ứng cytochrom P_{450}, do đó cần xem xét tăng liều indinavir cho người lớn lên 1 000 mg/lần, cách 8 giờ uống một lần ở người bệnh đang dùng nevirapin.

Dùng đồng thời indinavir và delavirdin sẽ làm tăng nồng độ đỉnh huyết tương và AUC của indinavir vì delavirdin ức chế chuyển hóa của indinavir. Do đó cần xem xét giảm liều indinavir cho người lớn xuống 600 mg/lần, cách 8 giờ uống một lần ở người bệnh phải điều trị đồng thời 2 thuốc này.

Carbamazepin, dexamethason, efavirenz, nevirapin, phenobarbital, phenytoin: Làm giảm nồng độ indinavir trong máu.

Ritonavir, saquinavir: Làm tăng nồng độ của indinavir trong máu.

Nelfinavir dùng đồng thời với indinavir: Nồng độ của 1 trong 2 thuốc có thể tăng.

Indinavir làm tăng nguy cơ nhiễm độc nấm cựa gà, không dùng phối hợp 2 loại thuốc này.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản nang indinavir sulfat nơi khô ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C trong các chai lọ nút kín và có thêm chất hút ẩm.

Quá liều và xử trí

Liều gây chết cấp của indinavir cho người còn chưa được biết. Các liều duy nhất uống hoặc đưa vào trong màng bụng lớn gấp 10 đến 20 lần liều điều trị ở người đã không gây chết cho chuột nhắt hoặc chuột lớn.

Các biểu hiện quá liều indinavir chủ yếu là kéo dài các ADR thuốc. Nếu xảy ra quá liều cấp thì cần tiến hành điều trị hỗ trợ, điều trị triệu chứng và theo dõi chặt chẽ người bệnh. Vì còn chưa biết việc

thẩm phân thận nhân tạo và thẩm phân màng bụng có thể loại trừ được indinavir hay không, không nên dùng biện pháp này để tăng thải trừ thuốc khỏi cơ thể.

Thông tin qui chế

Indinavir có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Indinavir Stada; Indivir - 400.

INDOMETHACIN

Tên chung quốc tế: Indometacin.

Mã ATC: M01AB01, C01EB03, M02AA23, S01BC01.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 25 mg, 50 mg; viên nang giải phóng kéo dài 75 mg.
Đạn trực tràng 50 mg.
Lọ thuốc tiêm 1 mg indomethacin.
Thuốc nhỏ mắt 0,1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Indomethacin là thuốc chống viêm không steroid (NSAID), dẫn xuất từ acid indolacetic. Giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, indomethacin có tác dụng giảm đau, hạ sốt, chống viêm và ức chế kết tập tiểu cầu. Cơ chế tác dụng của thuốc còn chưa được biết hết nhưng người ta cho rằng thuốc tác động chủ yếu qua ức chế enzym prostaglandin synthetase và do đó ngăn cản tạo prostaglandin, thromboxan và các sản phẩm khác của enzym cyclooxygenase. Tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu mất đi trong vòng 24 giờ sau khi ngừng thuốc và thời gian chảy máu trở về mức ban đầu. Indomethacin ức chế tổng hợp prostaglandin D_2, E_2 và I_2 nên làm giảm tưới máu thận.

Dược động học

Indomethacin được hấp thu tốt ở ống tiêu hóa (90% liều uống vào được hấp thu trong vòng 4 giờ, sinh khả dụng là 100%). Nồng độ đỉnh trong huyết tương phụ thuộc vào liều đã uống và đạt khoảng 2 giờ sau khi uống. Khi có thức ăn thì hấp thu thuốc bị giảm nhẹ, nhưng sinh khả dụng không thay đổi. Tuổi không ảnh hưởng đến hấp thu thuốc. Dạng thuốc đặt trực tràng có dược động học tương tự như dạng uống. Với liều điều trị thông thường, indomethacin gắn nhiều với protein huyết tương (99%). Thuốc ngấm vào dịch ổ khớp (tỷ lệ nồng độ trong dịch ổ khớp/nồng độ trong huyết thanh vào khoảng 20%), qua được nhau thai, hàng rào máu não, có trong sữa mẹ và trong nước bọt.

Nửa đời thải trừ khoảng 2,5 - 11,2 giờ, 60% liều uống thải qua nước tiểu dưới dạng không đổi hay đã chuyển hóa, khoảng 33% còn lại thải qua phân. Cần chú ý là thời gian đào thải thuốc ở trẻ sơ sinh đẻ non dài hơn 10 - 20 lần so với người lớn. Sự hấp thu thuốc sau khi uống hay khi đặt hậu môn ở trẻ nhỏ cũng thay đổi nhiều.

Indomethacin là thuốc hạ sốt (mạnh hơn aspirin), giảm đau (đặc biệt đối với viêm khớp mạn tính thiếu niên) và chống viêm hữu hiệu. Cũng giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, thuốc có thể gây ADR nặng, vì vậy, phải dùng đúng chỉ định và thời gian dùng thuốc càng ngắn càng tốt.

Chỉ định

Bệnh khớp do viêm, như viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, hội chứng Reiter.

Chỉ định tương đối: Điều trị tổn thương xương khớp trong các bệnh khác, tổn thương xương khớp khi điều trị giai đoạn tăng viêm và đau các cơ do thấp, nhưng chỉ trong 1 thời gian ngắn.

Đau sau phẫu thuật.

Nhức đầu kiểu đau nửa đầu kịch phát kèm nhiều đợt đau hàng ngày ở vùng mắt, trán và thái dương ngày và đêm, kèm theo chảy nước mắt nước mũi.

Cơn cấp bệnh gút.

Dùng trong sơ sinh: Để đóng chứng còn ống động mạch ở trẻ đẻ non.

Chống chỉ định

Người có tiền sử mẫn cảm với indomethacin và các chất tương tự, kể cả với aspirin (viêm mũi, hen, nổi mày đay khi dùng aspirin hay các thuốc chống viêm không steroid khác).

Loét dạ dày tá tràng.

Suy gan nặng, xơ gan.

Suy thận nặng (mức lọc cầu thận dưới 30 ml/phút).

Người mang thai hoặc cho con bú.

Suy tim.

Trẻ em từ 2 - 4 tuổi, trừ các trường hợp thật đặc biệt và trẻ phải được theo dõi chặt chẽ khi dùng thuốc.

Trẻ sơ sinh thiếu tháng đang có chảy máu như chảy máu dạ dày, xuất huyết trong sọ, trẻ có giảm tiểu cầu và rối loạn đông máu, trẻ có nhiễm trùng chưa được điều trị, suy thận nghi ngờ có viêm ruột hoại tử.

Không dùng dạng đặt trực tràng cho người bị viêm hậu môn hoặc chảy máu hậu môn.

Thận trọng

Tránh dùng indomethacin cho người bệnh cao tuổi vì người cao tuổi thường có nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa hay các rối loạn thần kinh trung ương (nhức đầu, lú lẫn, ảo giác).

Indomethacin có thể làm cho bệnh tình nặng thêm ở những người rối loạn tâm thần, động kinh và bệnh Parkinson.

Indomethacin có thể che lấp các triệu chứng nhiễm khuẩn.

Indomethacin ức chế kết tập tiểu cầu và làm thời gian chảy máu kéo dài. Người bệnh có rối loạn về đông máu cần được theo dõi chặt chẽ khi dùng indomethacin. Bệnh nhân sử dụng indomethacin lâu dài cần đánh giá công thức máu thường xuyên.

Khi sử dụng indomethacin có thể làm tăng huyết áp hoặc làm nặng hơn bệnh tăng huyết áp, làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch. Indomethacin làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch nghiêm trọng do huyết khối. Nguy cơ biến cố tim mạch của indomethacin tăng ở các bệnh nhân có bệnh tim mạch hoặc có yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Để giảm thiểu các biến cố tim mạch nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất. Bệnh nhân cần được thông tin về các triệu chứng độc tính nghiêm trọng trên tim mạch (đau ngực, khó thở, yếu, nói khó) và hướng dẫn xử trí khi các triệu chứng này xảy ra.

Indomethacin có thể làm giảm lưu lượng máu qua thận. Dùng thuốc này cho người tăng huyết áp, suy tim, bệnh về thận, đái tháo đường, bệnh gan, đặc biệt là người bệnh đang dùng thuốc lợi tiểu cần phải được theo dõi cẩn thận để phát hiện sớm các dấu hiệu ứ nước, phù.

Cần theo dõi chặt chẽ kali huyết vì nguy cơ tăng kali do indomethacin có thể xảy ra ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Indomethacin có thể làm mất tập trung chú ý. Cần thận trọng với người điều khiển máy móc, lái xe.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định tuyệt đối trong thời kỳ mang thai, tuy thực nghiệm không thấy có bằng chứng gây rối loạn phát triển thai ở động vật. Giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, thuốc có thể làm ống động mạch của bào thai đóng lại sớm, nếu dùng trong 3 tháng cuối của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Indomethacin tiết qua sữa mẹ. Không nên dùng indomethacin trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Indomethacin gây ADR trên 30 - 60% bệnh nhân sử dụng indomethacin và bệnh nhân bị ADR nghiêm trọng xảy ra cần phải ngừng thuốc là 10%.

Indomethacin thường gây nhiều ADR, đặc biệt là thời gian chảy máu kéo dài (nguy cơ chảy máu ổ loét ống tiêu hóa) và nguy cơ gây rối loạn chức năng thận (gây ứ nước).

Mặc dù ADR trên trẻ sơ sinh khi điều trị đóng chứng còn ống động mạch bằng indomethacin đường tĩnh mạch là chưa biết nhưng phải cân nhắc vì ADR xảy ra ở người lớn khi dùng đường tĩnh mạch cũng có thể xảy ra trên trẻ sơ sinh.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Nhức đầu, chóng mặt, mất ngủ, hạ kali, hạ glucose huyết ở trẻ sơ sinh thiếu tháng.

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, đau vùng thượng vị, ỉa chảy, táo bón, chảy máu dạ dày ở trẻ sơ sinh thiếu tháng.

Thần kinh: Trầm cảm, đau đầu đặc biệt là đau nhiều về buổi sáng kèm theo mạch trán nổi lên, nôn và buồn nôn, run rẩy, co giật, chóng mặt.

Ít gặp, 1/100 >ADR >1/1 000

Toàn thân: Kém ăn, ngất.

Thính giác: Giảm sức nghe, điếc, rối loạn thính giác.

Máu: Giảm bạch cầu, ban xuất huyết, giảm tiểu cầu, đông máu nội mạch rải rác, thiếu máu thứ phát do chảy máu dai dẳng bên trong, thiếu máu tan huyết, ức chế sinh tủy xương, thiếu máu không tái tạo. Xuất huyết trong mạch, giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh điều trị chứng còn ống động mạch bằng indomethacin.

Tuần hoàn: Loạn nhịp tim, suy tim.

Tiêu hóa: Loét nhiều ổ ở dạ dày và tá tràng, thủng dạ dày, chảy máu đường tiêu hóa (là ADR nặng nhất), chảy máu ở các túi thừa hoặc ở khối u nếu có, viêm ruột, hẹp ruột, viêm loét miệng.

Thận: Giảm chức năng thận, suy thận.

Da: Tụ máu dưới da, chấm xuất huyết, mảng xuất huyết, ban đỏ, ngứa, đổ mồ hôi.

Chuyển hóa: Phù, ứ nước.

Thần kinh: Loạn cảm, bệnh thần kinh ngoại biên.

Tiết niệu - sinh dục: Đái ra máu, chảy máu âm đạo, chứng to vú ở đàn ông.

Hô hấp: Ngừng thở, làm nặng tình trạng nhiễm trùng hô hấp ở trẻ sơ sinh thiếu tháng.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Mày đay, viêm mũi, hen, choáng phản vệ, phù, sốc.

Thị giác: Nhìn mờ, thay đổi ở giác mạc, nhiễm độc ở võng mạc.

Thính giác: Rối loạn thính giác, điếc.

Máu: Thiếu máu thiểu sản, thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu hạt.

Tuần hoàn: Tăng huyết áp, hạ huyết áp.

Tiêu hóa: Loét dạ dày ruột, hẹp dẫn tới tắc ruột, thủng đại tràng sigma.

Thần kinh: Đau hố mắt hay quanh hố mắt, động kinh, Parkinson, co giật, loạn thần.

Da: Viêm da, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens - Johnson, hoại tử da do nhiễm độc.

Gan: Viêm gan (đã có những trường hợp tử vong), vàng da, tăng men gan.

Chuyển hóa: Tăng đường huyết, đường niệu, tăng kali huyết.

Tiết niệu - sinh dục: Protein niệu, viêm thận kẽ, hội chứng thận hư.

Xương khớp: Làm thay đổi tốc độ phá hủy sụn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần hướng dẫn cẩn thận và theo dõi người bệnh đang dùng indomethacin để đề phòng các ADR có hại nghiêm trọng và không thể phục hồi, có thể gây tử vong.

Có thể giảm thiểu ADR đường tiêu hóa của indomethacin bằng cách uống thuốc ngay sau bữa ăn, khi có thức ăn hoặc uống với chất kháng acid. Với các bệnh nhân có nguy cơ loét dạ dày cân nhắc phối hợp với misoprostol hoặc thuốc chẹn bơm proton để giảm ADR trên đường tiêu hóa của NSAID. Vì tính chất nghiêm trọng có thể xảy ra của ADR trên đường tiêu hóa, nên bác sĩ lâm sàng phải chú ý tới những biểu hiện và triệu chứng của phản ứng này ở người đang dùng indomethacin. Cần định kỳ kiểm tra phân về biểu hiện chảy máu dai dẳng bên trong ở người đang điều trị indomethacin dài ngày.

Tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của indomethacin sẽ hết sau khi ngừng thuốc 24 giờ.

Cần phải ngừng sử dụng thuốc nếu xảy ra các trường hợp như chảy máu đường tiêu hóa, có các biểu hiện hoặc triệu chứng phản ứng nặng ở gan, các ADR nặng ở thần kinh trong quá trình điều trị indomethacin, đau đầu dai dẳng mặc dù đã giảm liều.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Indomethacin dùng đường uống hoặc đặt trực tràng. Natri indomethacin được dùng tiêm truyền tĩnh mạch để điều trị chứng còn ống động mạch.

Indomethacin viên thông thường, hỗn dịch hay đặt trực tràng dùng 2 - 4 lần/ngày, viên giải phóng kéo dài dùng 1 - 2 lần/ngày. Để giảm thiểu ADR trên đường tiêu hóa của thuốc, nên uống thuốc ngay sau bữa ăn, cùng thức ăn hoặc phối hợp với thuốc kháng acid, không được bẻ, nhai nghiền viên giải phóng kéo dài.

Viên indomethacin giải phóng kéo dài không khuyến cáo chỉ định điều trị trong trường hợp điều trị triệu chứng của cơn Gout cấp.

Để đảm bảo thuốc được hấp thu hoàn toàn, phải để viên đặt trực tràng indomethacin trong trực tràng ít nhất 1 giờ.

Để tiêm tĩnh mạch, bột vô khuẩn indomethacin natri trihydrat được pha với 1 - 2 ml nước cất vô khuẩn hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để được dung dịch có nồng độ 0,5 - 1 mg/ml.

Liều dùng:

Liều uống thông thường để điều trị các *bệnh về cơ và khớp* là 25 mg/lần, uống 2 - 3 lần mỗi ngày, vào bữa ăn. Nếu dung nạp tốt, có thể tăng hàng tuần 25 mg - 50 mg/ngày, cho đến tối đa là 150 - 200 mg mỗi ngày. Để giảm đau ban đêm và cứng khớp buổi sáng, có thể uống 100 mg hay đặt thuốc vào trực tràng lúc đi ngủ.

Đau nửa đầu mạn tính kịch phát (nhức đầu hàng ngày có nhiều đợt đau vùng mắt, trán, thái dương, có chảy nước mắt, nước mũi): Uống mỗi lần 25 mg, ngày 3 lần. Indomethacin đáp ứng tốt với kiểu đau đầu này (khác với nhức đầu kiểu đau nửa đầu).

Điều trị bệnh Gout (cơn cấp): Mỗi lần 50 mg, 3 lần mỗi ngày. Tránh dùng phối hợp với aspirin.

Điều trị thống kinh: Có thể dùng tới 75 mg mỗi ngày.

Điều trị viêm khớp mạn tính thiếu niên: 1 - 2,5 mg/kg/ngày, chia làm 3 - 4 lần, tối đa 4 mg/kg/ngày hoặc liều không được quá 150 mg/ngày.

Để làm đóng ống động mạch ở trẻ đẻ non: Đợt điều trị ngắn bằng indomethacin (muối natri) tiêm tĩnh mạch 3 lần cách nhau từ 12 - 24 giờ; mỗi liều phải truyền từ 20 - 30 phút. Liều indomethacin natri (quy về indomethacin) phụ thuộc vào tuổi của trẻ sơ sinh và liều tiếp theo phải dựa vào tuổi của đứa trẻ khi tiêm liều đầu tiên. Trẻ sơ sinh dưới 48 giờ tuổi, tiêm liều đầu tiên trên 200 microgam cho 1 kg thể trọng, sau đó tiêm 2 liều, mỗi liều tiêm 100 microgam cho 1 kg thể trọng; trẻ từ 2 đến 7 ngày tuổi, tiêm 3 liều, mỗi liều 200 microgam cho 1 kg thể trọng, sau đó tiêm 2 liều, mỗi liều 250

microgam. Nếu ống động mạch không đóng hoặc thông trở lại, có thể tiến hành đợt điều trị thứ hai. Nguy cơ nặng nhất đáng quan tâm của liệu pháp này là tác dụng của thuốc lên sự cấp máu tới thận. Nếu đợt điều trị thứ hai không có kết quả thì có thể cần phải phẫu thuật.

Tương tác thuốc

Vì indomethacin liên kết mạnh với protein nên nó cạnh tranh liên kết protein với các thuốc khác.

Không nên dùng indomethacin phối hợp với:

Thuốc chống đông theo đường uống và heparin: Nguy cơ gây xuất huyết nặng.

Aspirin: Làm giảm nồng độ indomethacin trong huyết tương và làm tăng nguy cơ và mức độ tổn thương dạ dày - ruột.

Diflunisal: Dùng diflunisal đồng thời với indomethacin có thể làm tăng nồng độ indomethacin trong huyết tương, làm giảm độ thanh thải indomethacin và có thể gây chảy máu ở đường tiêu hóa dẫn đến tử vong.

Lithi: Indomethacin có thể làm tăng nồng độ lithi trong huyết thanh đến mức gây độc. Nếu buộc phải dùng đồng thời, thì cần theo dõi người bệnh thật cẩn thận để phát hiện kịp thời dấu hiệu ngộ độc lithi và phải kiểm tra thường xuyên nồng độ lithi trong máu. Phải điều chỉnh liều lithi trong và sau điều trị bằng indomethacin.

Digoxin: Indomethacin có thể làm tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh và kéo dài nửa đời thải trừ của digoxin. Cần định lượng nồng độ digoxin trong máu và cần giảm liều digoxin nếu dùng đồng thời cả 2 thuốc.

Ticlopidin: Làm tăng nguy cơ chảy máu.

Dụng cụ tránh thai đặt trong tử cung: Có tài liệu cho biết dùng thuốc làm mất tác dụng của dụng cụ tránh thai.

Methotrexat: Indomethacin làm tăng độc tính của methotrexat.

Có thể dùng indomethacin, nhưng phải theo dõi chặt chẽ người bệnh khi phối hợp cùng các thuốc sau:

Cyclosporin: Nguy cơ bị ngộ độc cyclosporin. Cần thường xuyên theo dõi chức năng thận của người bệnh.

Lợi niệu: Indomethacin và thuốc lợi tiểu giữ kali có thể làm tăng kali huyết.

Muối magnesi, nhôm và calci, các oxyd hay hydroxyd (dùng để chống acid dạ dày).

Rượu: Uống rượu khi sử dụng indomethacin có thể gây kéo dài thời gian chảy máu.

Thuốc chữa tăng huyết áp (thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu).

Aminoglycosid: Indomethacin làm tăng nồng độ đỉnh và đáy của các aminoglycosid ở trẻ sơ sinh thiếu tháng nên cần theo dõi chức năng thận và nồng độ aminoglycosid chặt chẽ.

Prednisolon: Khi phối hợp với prednisolon trong điều trị viêm khớp dạng thấp, indomethacin làm tăng nồng độ tự do của prednisolon trong máu nhưng nồng độ prednisolon toàn phần trong máu không đổi.

Phenylpropanolamin: Khi phối hợp với indomethacin gây tăng huyết áp nghiêm trọng.

Phenylbutazon: Indomethacin làm nặng tình trạng suy thận do phenylbutazon.

Penicilin, nafcilin: Khi dùng đồng thời với indomethacin gây suy thận cấp (xảy ra trên 2 bệnh nhân).

Dexamethason: Khi phối hợp indomethacin với dexamethason làm giảm nồng độ cortisol máu, hiệp đồng tác dụng trên trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận trong nghiệm pháp ức chế dexamethason. Indomethacin khi dùng đơn độc không ảnh hưởng đến nồng độ cortisol trong huyết tương.

Desmopressin: Indomethacin làm tăng hiệu quả của desmopressin. Uống thuốc kháng acid có thể làm giảm kích ứng ruột bởi indomethacin, nhưng lại có thể làm giảm nồng độ indomethacin trong huyết thanh.

Cimetidin có thể làm cho nồng độ indomethacin huyết thanh giảm đi một chút nhưng không làm giảm tác dụng chống viêm của thuốc. Cimetidin bảo vệ tá tràng khỏi tác dụng có hại của indomethacin.

Probenecid có thể làm cho nồng độ indomethacin tăng gấp đôi nếu dùng đồng thời. Điều này có thể có tác dụng lâm sàng tốt ở người bệnh viêm khớp, nhưng lại có thể xảy ra ngộ độc indomethacin, đặc biệt là ở những người bị suy giảm chức năng thận. Tác dụng làm thải acid uric niệu không bị ảnh hưởng. Nếu cần, thì giảm liều indomethacin.

Nếu dùng indomethacin, đáp ứng của cơ thể với miễn dịch bằng vắc xin sống có thể xảy ra nặng hơn.

Độ ổn định và bảo quản

Indomethacin nhạy cảm với ánh sáng và không bền trong dung dịch kiềm. Bảo quản viên nang indomethacin trong lọ kín ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C. Bảo quản bột tiêm indomethacin natri ngậm 3 phân tử nước ở nhiệt độ dưới 30 ^{o}C và tránh ánh sáng. Chỉ pha thành dung dịch tiêm ngay trước khi dùng và chỉ dùng khi dung dịch trong suốt; phải vứt bỏ phần dung dịch đã pha không dùng đến. Pha thuốc với dung dịch có pH thấp hơn 6 có thể tạo tủa indomethacin không tan. Không nên pha loãng tiếp các dung dịch thuốc đã pha để làm dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch.

Tương kỵ

Pha indomethacin natri để tiêm với nước cất tiêm; dung dịch tiêm natri clorid 0,9%. Không được dùng dung dịch glucose để pha thuốc; dung dịch có pH dưới 6 có thể làm tủa indomethacin.

Quá liều và xử trí

Thường điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nếu đã dùng quá liều, cần áp dụng những biện pháp sau nhằm tăng đào thải và bất hoạt thuốc: Hút dạ dày, rửa dạ dày, gây nôn và lợi tiểu, cho uống than hoạt hay thuốc nhuận tràng. Trường hợp nặng phải xem xét đến các biện pháp khác như truyền máu, lọc máu bằng thận nhân tạo. Vì tác dụng phụ gây loét dạ dày và xuất huyết xảy ra chậm nên cần theo dõi bệnh nhân vài ngày tiếp theo.

Thông tin qui chế

Indomethacin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Apo-Indomethacin; Indocollyre; Indoflam; Mobilat S; Phonexin.

INSULIN

Tên chung quốc tế: Insulin

Mã ATC: A10AB01 (người); A10AB02 (bò); A10AB03 (lợn); A10AB04 (lispro); A10AB05 (aspart); A10AB06 (glulisin); A10AC01 (người); A10AC02 (bò); A10AC03 (lợn); A10AC04 (lispro); A10AD01 (người), A10AD02 (bò), A10AD03 (lợn), A10AD04 (lispro), A10AE01 (người); A10AE02 (bò); A10AE03 (lợn); A10AE04 (glargin); A10AE05 (detemir), A10AF01 (người).

Loại thuốc: Hormon làm hạ glucose máu, hormon chống đái tháo đường, insulin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Đơn vị: Hiệu lực của insulin được chuẩn hóa theo khả năng làm giảm nồng độ glucose huyết của thỏ khỏe mạnh lúc đói như khi so sánh với chuẩn insulin đối chiếu USP. Hiệu lực được biểu hiện bằng đơn vị USP/ml.

Một đơn vị insulin bò chứa 0,03891 mg theo tiêu chuẩn quốc tế lần 1 (1986).

Một đơn vị insulin lợn chứa 0,03846 mg theo tiêu chuẩn quốc tế lần 1 (1986).
Một đơn vị insulin người chứa 0,03846 mg theo tiêu chuẩn quốc tế lần 1 (1986).
Các tá dược có trong các thành phẩm bán trên thị trường hiện nay có thể có một số tác dụng lâm sàng quan trọng đối với một số người, trước khi dùng, cần tham khảo kỹ hướng dẫn của nhà sản xuất.
Thuốc tác dụng nhanh: Bắt đầu tác dụng trong 0,17 - 0,33 giờ.
Insulin Aspart: Thuốc sinh tổng hợp tương tự insulin người được điều chế bằng công nghệ tái tổ hợp DNA và *Saccharomyces cerevisiae* biến đổi gen.
Dung dịch để tiêm dưới da: 100 đv/ml; ống chứa 300 đv. 1 ml dung dịch chứa 100 đv insulin aspart, tương đương 3,5 mg.
Tá dược: glycerol, phenol, metacresol, clorid kẽm, dinatri phosphat dihydrat, natri clorid, acid hydrocloric (để điều chỉnh pH), natri hydroxyd (để điều chỉnh pH), nước vđ (vừa đủ) để pha tiêm.
Insulin Glulisine: Dung dịch để tiêm dưới da (nước, trong, không màu) điều chế bằng công nghệ tái tổ hợp DNA trên *E. coli*: Lọ 1 000 đv; ống chứa 300 đv.
1 ml chứa 100 đv tương đương với 3,49 mg.
Tá dược: Metacresol, natri clorid, trometamol, polysorbat 20, acid hydrocloric đậm đặc, natri hydroxyd, nước vđ để pha tiêm.
Insulin Lispro; dung dịch tiêm: 100 đvqt/ml, lọ 10 ml kèm theo 1 bơm tiêm thích hợp có chia độ tới 100 đơn vị. Ống 3 ml để dùng với một bút tiêm. Biệt dược: Humalog.
Tá dược: metacresol (3,15 mg/ml), glycerol, dinatri phosphat heptahydrat, kẽm oxyd, nước vđ để pha tiêm; acid hydrocloric và natri hydroxyd để điều chỉnh pH tới 7,0; 7,8.
Thuốc tác dụng ngắn: Bắt đầu tác dụng trong 0,5 - 1 giờ.
Insulin Human (regular) (insulin người, thông thường) không chiết xuất từ tụy người mà sinh tổng hợp bằng công nghệ tái tổ hợp DNA trên các chủng *E. coli* hoặc *Saccharomyces cerevisiae* đã biến đổi gen. Insulin người có cấu trúc giống hệt insulin nội sinh tiết từ các tế bào beta của tuyến tụy. Mỗi mg insulin người có hiệu lực sinh học không dưới 27,5 đơn vị USP insulin người tính trên dạng khan. Dung dịch tiêm insulin người, loại thường (R) chứa 100 đv/ml, trong và không có màu. Mỗi 100 đv USP insulin người, loại thường (R) chứa 10 - 40 microgam kẽm. Biệt dược Novolin R chứa khoảng 7 microgam/ml clorid kẽm. Humulin R cũng chứa 1,4 - 1,8% glycerin, và 0,225 - 0,275% cresol và có pH 7 - 7,8. Novolin R chứa 16 mg/ml glycerin và 3 mg/ml metacresol và có pH 7,4;
100 đv/ml. Lọ 10 ml hoặc ống đựng 3 ml.
Thuốc tác dụng trung gian: Bắt đầu tác dụng từ 1 - 2 giờ.
Isophan insulin người là một hỗn dịch vô khuẩn của tinh thể insulin kẽm và protamin sulfat trong nước để tiêm. Mỗi 100 đv USP isophan insulin người sinh tổng hợp (Humulin N) chứa 10 - 40 mg kẽm và 0,15 - 0,25% dibasic natri phosphat. Ngoài ra còn chứa 1,4 - 1,8% glycerin, 0,15 - 0,175% cresol, và 0,05 - 0,07% phenol, pH 7,1 - 7,4.
Hỗn dịch để tiêm 100 đv/ml.
Thuốc tác dụng chậm, kéo dài: Bắt đầu tác dụng 1 - 2 giờ và kéo dài đến 24 giờ.
Insulin glargin: Insulin glargin là một thuốc sinh tổng hợp tương tự insulin người có tác dụng kéo dài, được điều chế bằng công nghệ tái tổ hợp DNA trên *E. coli* biến đổi gen và có cấu trúc khác với insulin người ở chỗ asparagin thay thế cho glycin ở vị trí 21 của chuỗi A và thêm 2 nhóm arginin vào điểm cuối C của chuỗi B.
Dung dịch chỉ để tiêm dưới da: 100 đv/ml; Lọ 10 ml và ống 3 ml.
1 ml dung dịch chứa 100 đv tương đương 3,64 mg hoạt chất.
Insulin detemir (nguồn gốc DNA_r) là một thuốc sinh tổng hợp tương tự insulin người được điều chế bằng công nghệ tái tổ hợp DNA trên *Saccharomyces cerevisiae* biến đổi gen. Insulin detemir khác về cấu trúc với insulin người ở chỗ mất threonin ở vị trí 30 trên chuỗi B và ở chỗ acyl hóa lysin ở vị trí 29 trên chuỗi B với acid myristic, một acid béo 14 C. Ống đựng hoặc bút tiêm chứa đầy trước 300 đv. 1 ml dung dịch chứa 100 đv insulin detemir tương đương 14,2 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Insulin ngoại sinh thường có tất cả các tác dụng dược lý của insulin nội sinh. Insulin kích thích chuyển hóa carbohydrat ở mô cơ - xương, tim và mỡ bằng cách tạo thuận lợi cho quá trình vận chuyển glucose vào trong tế bào. Mô thần kinh, hồng cầu, và các tế bào ở ruột, gan và ống thận không cần insulin để vận chuyển glucose. Ở gan, insulin tạo thuận lợi cho phosphoryl hóa glucose thành glucose-6-phosphat, chất này được chuyển thành glycogen hoặc chuyển hóa tiếp.
Insulin cũng tác dụng trực tiếp đến chuyển hóa mỡ và protein. Hormon này kích thích tạo mỡ và ức chế tiêu mỡ và giải phóng acid béo tự do từ các tế bào mỡ. Insulin cũng kích thích tổng hợp protein. Cho insulin với liều thích hợp cho người đái tháo đường týp 1 (phụ thuộc insulin) phục hồi nhất thời khả năng chuyển hóa carbohydrat, mỡ và protein, để dự trữ glucose ở gan và để chuyển glycogen thành mỡ. Khi insulin với liều thích hợp cho cách đều nhau cho người đái tháo đường, nồng độ hợp lý glucose trong máu được duy trì, nước tiểu tương đối không có glucose và chất ceton, ngăn chặn được nhiễm toan đái tháo đường, hôn mê. Tác dụng của insulin bị đối kháng bởi somatropin (hormon tăng trưởng), epinephrin, glucagon, hormon vỏ tuyến thượng thận, tuyến giáp và estrogen.
Insulin kích thích kali và magnesi chuyển vào trong tế bào, do đó tạm thời làm giảm nồng độ tăng cao của các ion đó.
Dược động học:
Insulin do bản chất là một protein nên bị phá hủy ở đường tiêu hóa và thường phải tiêm. Tuy vậy, insulin thường (regular) cũng đã được cho qua đường hít, qua đường mũi, hoặc trong da ở một số người bệnh. Tốc độ hấp thu phụ thuộc vào nhiều yếu tố như đường dùng (tiêm bắp hấp thu nhanh hơn tiêm dưới da), vị trí tiêm, thể tích và nồng độ thuốc và loại thuốc insulin. Hấp thu có thể bị chậm và/hoặc giảm do có kháng thể gắn vào insulin, kháng thể này phát triển ở tất cả người bệnh sau 2 - 3 tuần điều trị insulin. Các insulin có trên thị trường khác nhau chủ yếu ở thời gian bắt đầu tác dụng, tác dụng tối đa, và thời gian tác dụng sau khi *tiêm dưới da*.
Thời gian bắt đầu tác dụng, tác dụng tối đa, và tác dụng kéo dài ghi trên bảng sau chỉ có giá trị gần đúng; các trị số đó biến đổi nhiều giữa người bệnh và trên cùng người bệnh tùy theo vị trí tiêm, kỹ thuật tiêm, cung cấp máu đến mô, thân nhiệt, có kháng thể insulin, tập luyện, tá dược trong thuốc và/hoặc khác nhau về đáp ứng giữa các người bệnh và trên cùng một người bệnh.

Tác dụng	Bắt đầu tác dụng (giờ)	Tác dụng tối đa (giờ)	Tác dụng kéo dài (giờ)
Nhanh			
Insulin aspart tiêm Insulin glulisin tiêm Insulin lispro tiêm	0,17 - 0,33 0,41 0,25 - 0,5	1 - 3 0,75 - 8 0,5 - 2,5	3 - 5 4 - 5,3 3 - 6,5
Ngắn			
Insulin người tiêm	0,5 - 1	1 - 5	6 - 10
Trung gian			
Insulin người isophan (NPH) tiêm	1 - 2	6 - 14	16 - 24+
Kéo dài			
Insulin glargin tiêm Insulin delemir tiêm	1,1 1,1 - 2	2 - 20 3,2 - 9,3	24 5,7 - 24

Phối hợp insulin:

Phối hợp	Bắt đầu tác dụng (giờ)	Tác dụng tối đa (giờ)	Tác dụng kéo dài (giờ)
Insulin người isophan (NPH) 70 đv/ml và insulin người 30 đv/ml (Novolin 70/30, Humulin 70/30)	0,5	1,5 - 12	24
Insulin người isophan (NPH) 50 đv/ml và insulin người 50 đv/ml	0,5 - 1	1,5 - 4,5	7,5 - 24
Insulin lispro protamin 75 đv/ml và insulin lispro 25 đv/ml (Humalog 75/25) hoặc insulin lispro protamin 50 đv/ml với insulin lispro 50 đv/ml (Humalog 50/50)	Thời gian bắt đầu tác dụng giống như khi dùng insulin lispro duy nhất: 0,25 - 0,5 giờ	2	> 22
Insulin aspart protamin 70 đv/ml và insulin aspart 30 đv/ml	0,2 - 0,3	1 - 4	24

Khi cho phối hợp cố định với insulin aspart protamin, hấp thu nhanh của thành phần insulin aspart được duy trì và hấp thu của thành phần insulin aspart protamin được kéo dài.

Phân bố: Insulin phân bố nhanh vào khắp dịch ngoài tế bào. Chưa biết insulin aspart có vào sữa mẹ không. Insulin aspart gắn rất ít vào protein huyết tương (0 - 9%).

Thải trừ: Ở người khỏe mạnh, nửa đời huyết tương bằng vài phút; tuy vậy, nửa đời sinh học có thể kéo dài ở người đái tháo đường, có thể là do hormon gắn vào kháng thể, và ở người suy thận, có thể do giáng hóa thay đổi/ thanh thải giảm. Sau khi tiêm dưới da, nửa đời insulin aspart trung bình 81 phút. Nửa đời của insulin aspart trong phối hợp cố định với insulin aspart protamin khoảng 8 - 9 giờ. Độ thanh thải của insulin aspart giảm khoảng 28% ở người béo phì bị đái tháo đường typ 1 so với người gầy hơn.

Insulin chuyển hóa nhanh chủ yếu ở gan do enzym glutathion insulin transhydrogenase và ở một mức độ ít hơn ở thận và mô cơ. Ở thận, insulin được lọc qua cầu thận và hầu như được tái hấp thu hoàn toàn (98%) ở ống thận gần. Khoảng 40% insulin tái hấp thu đó trở lại máu tĩnh mạch, còn 60% được chuyển hóa ở tế bào lót ống lượn gần. Ở người bình thường, chỉ một lượng nhỏ (< 2%) liều insulin được bài tiết không biến đổi qua nước tiểu.

Trong một nghiên cứu về dược động học trên một số ít người bệnh truyền tĩnh mạch (1,5 mili đv/kg/phút trong 120 phút) insulin aspart hoặc insulin người, độ thanh thải trung bình tương tự đối với 2 týp insulin (1,22 - 1,24 lít/giờ/kg).

Chỉ định

Tất cả các đái tháo đường typ 1, nhiễm toan ceton do đái tháo đường, tình trạng tăng glucose huyết tăng áp lực thẩm thấu.

Đái tháo đường typ 2 khi giảm cân, điều chỉnh chế độ ăn, và/hoặc uống thuốc chống đái tháo đường không duy trì được nồng độ glucose thỏa đáng trong máu lúc đói cũng như lúc no.

Đái tháo đường typ 2 ổn định nhưng phải đại phẫu, sốt, chấn thương nặng, nhiễm khuẩn, loạn chức năng thận hoặc gan, cường giáp, hoặc các rối loạn nội tiết khác, hoại thư, bệnh Raynaud và mang thai.

Phụ nữ đái tháo đường mang thai hoặc phụ nữ mang thai mới phát hiện đái tháo đường (gestational diabetes).

Đái tháo đường ở lần điều trị khởi đầu nếu mức HbA_{1C} > 9,0% và glucose máu lúc đói > 15,0 mmol/lít.

Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất insulin hoặc với một thành phần của thuốc. Hạ glucose huyết.

Thận trọng

Phải thận trọng khi dùng insulin vì dễ gây hạ glucose huyết. Nguy cơ hạ glucose huyết tăng ở người đái tháo đường typ 1, bệnh thần kinh thực vật hoặc ăn uống thất thường nhất là sau bữa tiệc hoặc đang dùng liệu pháp tăng cường insulin hoặc luyện tập mà không điều chỉnh liều insulin. Hạ glucose huyết cũng có thể xảy ra do hấp thu insulin nhanh (như nhiệt độ ở da tăng lên do tắm nắng hoặc tắm nước nóng). Hạ glucose huyết cũng có thể xảy ra do tăng nhạy cảm với insulin kèm với suy vỏ tuyến thượng thận thứ phát. Triệu chứng hạ glucose huyết ở người cao tuổi giống như tai biến mạch não. Do đó phải thường xuyên giải thích các biểu hiện hạ glucose huyết cho người bệnh và phải thường xuyên kiểm tra glucose huyết. Một số trường hợp như đái tháo đường lâu ngày, một liệu pháp insulin tăng cường, hoặc điều trị thuốc như khi dùng thuốc chẹn beta, có thể làm các triệu chứng báo hiệu hạ glucose huyết thay đổi hoặc lu mờ.

Phải thận trọng khi chuyển dùng typ insulin khác (nhanh, isophan, kẽm, v.v.), nhãn mác (nhà sản xuất), loại (động vật, người, thuốc tương tự insulin người), phương pháp sản xuất (tái tổ hợp DNA hoặc nguồn gốc động vật). Có thể cần thiết phải thay đổi liều.

Cần chú ý đến phản ứng tăng glucose huyết sau hạ glucose huyết. Cần phân biệt hiệu ứng Somogyi và "hiện tượng bình minh" cùng có biểu hiện tăng glucose huyết sáng sớm bằng cách giám sát glucose huyết lúc 3 giờ sáng. Nếu glucose huyết luôn luôn thấp, nên nghĩ đến hiệu ứng Somogyi: *giảm* dần liều insulin tác dụng trung gian tối hoặc ăn thêm bữa tối kèm theo giám sát glucose huyết. Hiện tượng bình minh phản ánh thiếu insulin và điều trị bằng *tăng* liều buổi tối insulin trung gian và/hoặc cho insulin muộn hơn (như lúc đi ngủ, không cho vào bữa chiều).

Nhu cầu insulin có thể giảm khi suy thận, suy gan (do giảm khả năng tân tạo glucose và giảm đào thải insulin). Tuy vậy, ở người suy gan mạn tính, tăng kháng insulin có thể dẫn đến tăng nhu cầu insulin.

Có thể cần thiết phải điều chỉnh liều khi người bệnh tăng hoạt động thể lực hoặc thay đổi chế độ ăn. Tập luyện thể lực ngay sau bữa ăn tăng nguy cơ hạ glucose huyết.

Thời kỳ mang thai

Đái tháo đường khi mang thai là một tình trạng có nguy cơ cao đối với mẹ và con. Phụ nữ mang thai hoặc dự kiến mang thai cần thiết phải kiểm soát tốt nồng độ glucose huyết. Trước khi mang thai, nồng độ HbA_{1C} càng gần bình thường càng tốt (< 7%) mà không làm hạ glucose huyết đáng kể. Theo khuyến cáo của các nhà lâm sàng nội tiết Hoa kỳ (2011) mức glucose huyết tương trung bình nên ở mức dưới 5,6 mmol/lít tương đương với mức Hb_{1C} là 6,1%. Gần đây có một số hướng dẫn khuyến cáo nên để mức glucose máu toàn phần trước ăn từ 60 - 90 mg/dl (tương đương 3,3 - 5,0 mmol/lít); sau 1 giờ ăn, dưới 130 - 140 mg/dl (tương đương 7,2 - 7,8 mmol/lít); 2 giờ sau khi ăn, dưới 120 mg/dl (tương đương 6,7 mmol/lít). *Lưu ý:* Glucose máu mao mạch toàn phần phải cộng thêm khoảng 12 - 15% mới tương đương với glucose trong huyết tương. Đa số các nhà lâm sàng khuyên nên bắt đầu liệu pháp insulin tăng cường bằng insulin người trước khi mang thai cho người đái tháo đường đã được kiểm soát tốt bằng thuốc uống chống đái tháo đường và được coi là mang thai. Nhu cầu insulin thường giảm trong ba tháng đầu thai kỳ và tăng lên trong ba tháng giữa và cuối thai kỳ. Các thuốc tương tự insulin mới tác dụng nhanh ngày càng

được dùng nhiều cho người mang thai, và dựa trên chứng cứ hiện nay, insulin lispro và insulin aspart không gây quái thai. Các thuốc tương tự insulin tác dụng nhanh đó đã chứng tỏ an toàn và hiệu quả trong thời kỳ mang thai và có thể kiểm soát tốt glucose huyết sau ăn tốt hơn với ít gây hạ glucose huyết hơn so với insulin thường. Kinh nghiệm còn hạn chế đối với insulin glargin và insulin detemir ở phụ nữ mang thai. Duy trì glucose huyết bình thường khi mang thai làm giảm nguy cơ gây dị tật bẩm sinh, tật khổng lồ cho thai nhi và các tật khác cho sơ sinh (như hạ glucose huyết, hạ calci huyết, chứng tăng hồng cầu, tăng bilirubin huyết) cũng như gây tử vong chu sinh (như sảy thai, thai chết lưu). Cần thông báo cho phụ nữ ở tuổi sinh đẻ về nguy cơ mang thai ngoài kế hoạch và phải dùng biện pháp tránh thai thích hợp cho đến khi kiểm soát được glucose huyết. Trong thời gian chu sinh, phải theo dõi cẩn thận trẻ sơ sinh về phát triển béo phì và các bất thường về dung nạp glucose.

Thời kỳ cho con bú

Insulin không qua sữa mẹ và dùng an toàn khi cho con bú. Nhu cầu về insulin của người mẹ có thể giảm xuống trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Hạ glucose huyết.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Tăng glucose huyết phản ứng (tăng glucose huyết sau hạ glucose huyết, hiệu ứng Somogyi), hiện tượng bình minh.

Phản ứng tại chỗ: Dị ứng ban đỏ, ngứa ở chỗ tiêm, phát triển mô mỡ (thường do tiêm thuốc dưới da nhiều lần tại một vị trí).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Kháng insulin.

Toàn thân: Nổi mày đay, phản ứng phản vệ, phù mạch.

Hạ kali huyết.

Teo mô mỡ ở chỗ tiêm thuốc dưới da (thường hay gặp hơn khi dùng thuốc insulin thông thường).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các phản ứng dị ứng tại chỗ có thể xảy với bất cứ loại insulin nào và có thể xảy ra trong vòng 1- 3 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Các phản ứng tại chỗ thường tương đối nhẹ và thường hết trong vài ngày hoặc tuần. Kỹ thuật tiêm kém cũng góp phần vào phản ứng tại chỗ. Biểu hiện mẫn cảm tức thì thường xảy ra trong vòng 30 - 120 phút sau khi tiêm, có thể kéo dài trong vài giờ hoặc ngày và thường tự hết. Dị ứng insulin thực sự hiếm có, biểu hiện bằng nổi mày đay toàn thân, nốt phỏng, khó thở, thở khò khè (wheezing), hạ huyết áp, tim đập nhanh, vã mồ hôi, phù mạch và phản vệ. Các phản ứng này chủ yếu xảy ra khi dùng insulin ngắt quãng hoặc ở người có kháng thể kháng insulin tăng trong máu. Nhiều trường hợp nặng đòi hỏi phải sẵn sàng cấp cứu. Người bệnh nào đã có phản ứng dị ứng nặng phải được làm test da trước khi dùng bất cứ thuốc insulin mới nào. Có thể giải mẫn cảm cho người bệnh có tiềm năng dị ứng. Vì thường hay bị dị ứng với insulin bò hoặc lợn, hoặc protamin, hoặc protein, có thể ngăn chặn các phản ứng dị ứng về sau bằng cách thay thế một insulin chứa ít protein (như các insulin tinh chế bao gồm insulin người) hoặc không chứa protamin.

Nếu có hiệu ứng Somogyi, giảm liều buổi chiều insulin tác dụng trung gian hoặc tăng bữa phụ tối. Nếu có hiện tượng bình minh, tăng liều buổi tối insulin tác dụng trung gian và/hoặc tiêm muộn (như tiêm vào lúc đi ngủ, không tiêm vào bữa chiều).

ADR phổ biến nhất của insulin là hạ glucose huyết và có thể cả hạ kali huyết. Đặc biệt chú ý đến người có nguy cơ cao như đói, có đáp ứng kém chống lại hạ glucose huyết (như người bệnh có bệnh thần kinh thực vật, suy tuyến yên hoặc thượng thận, người dùng thuốc chẹn beta) hoặc người dùng thuốc giảm kali. Nồng độ glucose và kali huyết phải được theo dõi sát khi insulin được truyền tĩnh mạch. Thay đổi nhanh nồng độ glucose huyết có thể thúc đẩy biểu hiện hạ glucose huyết bất luận nồng độ glucose huyết là bao nhiêu. Có thể giảm nguy cơ tiềm ẩn hạ glucose huyết muộn sau ăn do insulin tác dụng nhanh bằng thay đổi giờ ăn, số lần ăn, lượng ăn, thay đổi tập luyện, giám sát thường xuyên glucose huyết, điều chỉnh liều insulin và/hoặc chuyển sang insulin tác dụng nhanh hơn (như insulin lispro, insulin glulisin). Hạ glucose huyết nặng và thường xuyên xảy ra là một chỉ định tuyệt đối thay đổi phác đồ điều trị. Người đái tháo đường trước khi lái xe, phải kiểm tra glucose huyết và phải có biện pháp tránh hạ glucose huyết (nguồn cung cấp glucose) trên xe.

Xử lý hạ glucose huyết: Đối với hạ glucose nhẹ, tốt nhất là cho qua miệng 10 - 20 g glucose, hoặc bất cứ thức ăn dạng carbohydrat chứa glucose như nước cam hoặc nước quả, đường, đường phèn… Liều lượng có thể lặp lại 15 phút sau nếu glucose huyết vẫn dưới 70 mg/dl (tự đo) hoặc vẫn còn triệu chứng của hạ glucose huyết. Một khi glucose huyết trở lại bình thường, nên ăn một bữa nếu gần đến giờ ăn hoặc ăn một bữa phụ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Insulin thường tiêm dưới da (hấp thu kéo dài và ít đau hơn tiêm bắp). Insulin thường (regular insulin) có thể tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp nhưng phải theo dõi sát glucose và kali huyết. Tiêm dưới da vào vùng đùi, cánh tay trên, mông hoặc bụng, dùng kim dài 1,3 - 1,6 cm cỡ 25 - 26. Nhất thiết chỉ dùng bơm tiêm định cỡ phù hợp với nồng độ insulin được dùng. Để tránh đau, phải tiêm insulin ở nhiệt độ phòng. Tiêm insulin kéo dài ít nhất trong 6 giây. Các vị trí tiêm dự kiến quay vòng trong một vùng để bất cứ vị trí tiêm nào cũng không quá một mũi cách nhau 1 - 2 tuần. Nên chọn tiêm quay vòng trong một vùng nhất định (thí dụ vùng bụng) hơn là chọn nhiều vùng khác nhau để giảm tính thay đổi hấp thu insulin từng ngày. Hiện nay nhà sản xuất đã cung cấp các loại bơm truyền dưới da có kiểm soát. Cần tham khảo hướng dẫn.

Liều lượng:

Mục tiêu chung của liệu pháp insulin thay thế là cung cấp insulin gần giống như cơ thể tiết insulin nội sinh. Điều này đòi hỏi một nồng độ cơ bản insulin suốt ngày, được bổ sung thêm insulin vào bữa ăn. Vì các phối hợp thường dùng chứa nhiều loại insulin khác nhau nên khi điều chỉnh liều phải quan tâm vào thành phần của từng insulin có tác động trực tiếp nhất đến nồng độ glucose huyết đang quan tâm, dựa trên thời gian bắt đầu tác dụng và kéo dài của thành phần insulin đó.

Đái tháo đường typ 1: Người lớn và trẻ em: Liều hàng ngày dựa vào giám sát nồng độ glucose huyết (1 - 4 lần hàng ngày). Liều dưới đây là tổng liều đv/kg/ngày của tất cả các chế phẩm insulin được dùng.

Liều ban đầu: Tiêm dưới da 0,2 - 0,6 đv/kg. Liều thận trọng ban đầu 0,2 - 0,4 đv/kg/ngày thường được khuyến cáo để tránh khả năng bị hạ glucose huyết. Insulin thường (regular insulin) có thể là chế phẩm insulin duy nhất được dùng ban đầu.

Phân chia nhu cầu insulin hàng ngày (liệu pháp thông thường): Thường 50% cho tới 75% (hoặc 40 - 60%) tổng liều insulin hàng ngày được cho dưới dạng insulin tác dụng trung gian hoặc kéo dài (tiêm 1 hoặc 2 mũi mỗi ngày), phần còn lại cho tiêm trước bữa ăn dưới dạng insulin tác dụng nhanh hay ngắn (cùng thời gian trước điểm tâm và bữa chiều).

Trẻ em mới được chẩn đoán đái tháo đường typ 1 thường cần một tổng liều hàng ngày ban đầu khoảng 0,5 - 1 đv/kg; liều thấp hơn nhiều khi bệnh đỡ.

Hầu như tất cả các người bệnh đái tháo đường typ 1 và nhiều người bệnh typ 2 cần tiêm hàng ngày 2 mũi insulin hoặc hơn dưới dạng insulin tác dụng trung gian và/hoặc tác dụng nhanh hoặc ngắn để duy trì kiểm soát glucose huyết suốt đêm trong khi tránh được hạ glucose huyết ban ngày. Có thể dùng các phối hợp insulin sẵn có trên thị trường nếu tỷ lệ insulin thích hợp với nhu cầu insulin của người bệnh. Các chế phẩm này đặc biệt hữu ích cho người đái tháo đường typ 2 buổi trưa ăn ít, người cao tuổi không có khả năng dùng các phác đồ phức tạp hơn hoặc mắt kém. Insulin phối hợp sẵn ít có khả năng ứng phó với bữa ăn ít hay nhiều, sớm hay muộn, đặc biệt đối với người thiếu insulin nặng (như đa số người bị đái tháo đường typ 1) vì hỗn hợp insulin này không cung cấp đủ insulin cho nhu cầu thời gian bữa trưa.

Đái tháo đường typ 1 không ổn định, có triệu chứng nặng, rối loạn chuyển hóa, hoặc có biến chứng: Phải nhập viện và dùng insulin thường. Người bệnh đái tháo đường typ 1 đa ceton hoặc thiếu niên đang tuổi lớn cần liều insulin ban đầu là 1 - 1,5 đv/kg/ngày. Nếu có kháng insulin, đặc biệt ở người béo, có thể cần liều hàng ngày ban đầu là 0,7 - 2,5 đv/kg. Trái lại, người có thể lực tốt có thể cần insulin ít hơn (0,5 đv/kg/ngày) vì tăng nhạy cảm với insulin hoặc còn khả năng sản xuất một ít insulin nội sinh. Thông thường ở người lớn có cân nặng trung bình có thể bắt đầu bằng 15 - 20 đv hàng ngày một insulin tác dụng trung gian (như insulin người isophan [NPH]) hoặc tác dụng kéo dài (như insulin glargin, insulin detemir) tiêm dưới da trước bữa ăn sáng, bữa chiều hoặc lúc đi ngủ. Người béo, có thể bắt đầu cho 25 - 30 đv hàng ngày, vì có thể có kháng insulin.

Đái tháo đường typ 2 thất bại khi dùng thuốc uống chống đái tháo đường: Có thể thêm một insulin tác dụng trung gian hoặc kéo dài vào phác đồ uống hiện có. Các phối hợp insulin chứa sẵn trước insulin người isophan (NPH) có thể cho ngày 1 lần vào bữa chiều. Liều ban đầu của insulin cơ bản (như insulin tác dụng trung gian cho vào lúc đi ngủ, insulin tác dụng dài cho vào lúc đi ngủ hoặc sáng) dùng cho người đái tháo đường typ 2 không kiểm soát tốt bằng thuốc uống chống đái tháo đường thường là 0,1 - 0,2 đv/kg/ngày hoặc 10 đv/ngày. Liều phải điều chỉnh trong vài tuần sau. Liều insulin cơ bản có thể tăng 2 đv cách nhau 3 ngày nếu cần cho tới khi nồng độ glucose huyết lúc đói nằm trong phạm vi 70 - 130 mg/dl (3,9 - 7,2 mmol/lít). Ở người bệnh có glucose huyết tăng cao lúc đói (trên 180 mg/dl) (10 mmol/lít), liều insulin cơ bản có thể tăng mỗi lần 4 đv cách nhau 3 ngày cho tới khi glucose huyết trở về nồng độ đích. Nếu xảy ra hạ glucose huyết, (như nồng độ glucose huyết lúc đói dưới 70 mg/dl [3,9 mmol/lít]), liều insulin cơ bản lúc đi ngủ có thể giảm 4 đv hoặc 10% bất luận liều thế nào.

Nếu đái tháo đường typ 2 không kiểm soát tốt glucose huyết (khi nồng độ HbA_{1C} 7% hoặc lớn hơn) sau 2 - 3 tháng điều trị bằng một mũi tiêm duy nhất insulin cơ bản và thuốc uống chống đái tháo đường nhưng nồng độ glucose huyết lúc đói vẫn nằm trong phạm vi đích, lúc đó nên kiểm tra glucose huyết trước bữa trưa, bữa chiều và lúc đi ngủ để xác định xem có cần tiêm 1 mũi thứ hai insulin tác dụng trung gian hay tác dụng nhanh không. Nếu glucose huyết trước bữa trưa nằm ngoài phạm vi đích, hàng ngày tiêm thêm một mũi insulin tác dụng nhanh vào bữa sáng. Nếu glucose huyết trước bữa chiều nằm ngoài phạm vi đích ở người ban đầu tiêm một insulin tác dụng trung gian lúc đi ngủ, có thể hàng ngày tiêm thêm một mũi insulin người isophan (NPH) vào bữa sáng, hoặc một insulin tác dụng nhanh vào bữa trưa. Nếu glucose huyết trước khi đi ngủ nằm ngoài phạm vi đích, có thể hàng ngày cho thêm một mũi insulin tác dụng nhanh vào bữa chiều. Liều ban đầu của mũi tiêm thứ hai khoảng 4 đv, có thể tăng thêm 2 đv cách nhau 3 ngày cho tới khi glucose huyết trước bữa ăn nằm trong phạm vi đích.

Liệu pháp insulin tăng cường thường quy cho các phác đồ insulin bao gồm từ 3 mũi tiêm insulin trở lên mỗi ngày tiêm dưới da hoặc truyền dưới da liên tục thông qua một bơm với liều điều chỉnh tùy theo kết quả xét nghiệm máu tự làm (ít nhất 3 - 4 lần/ngày)

Đái tháo đường typ 2 có glucose huyết không kiểm soát tốt mặc dù đã tiêm 2 mũi insulin cơ bản hoặc insulin cơ bản phối hợp với một insulin tác dụng nhanh, có thể tăng cường thêm một mũi thứ 3 insulin tác dụng nhanh hay ngắn vào trước bữa ăn. Nếu nồng độ HbA_{1C} vẫn tiếp tục ở trên đích, phải kiểm tra glucose huyết 2 giờ sau bữa ăn, và phải điều chỉnh liều insulin tác dụng nhanh trước bữa ăn.

Đái tháo đường typ 1 đang điều trị theo phác đồ thông thường, có thể bắt đầu điều trị tăng cường bằng cách tăng dần số lần tiêm mỗi ngày cho tới khi kiểm soát được glucose huyết cơ bản và sau bữa ăn gần bình thường. Có thể dùng một phác đồ mềm dẻo hơn bao gồm một liều hoặc hơn insulin tác dụng trung gian (insulin người isophan [NPH] trước bữa sáng và/hoặc trước bữa chiều phối hợp với liều insulin tác dụng nhanh (như insulin lispro, insulin aspart, insulin glulisin) hoặc tác dụng ngắn (như insulin thường) trước mỗi bữa ăn. Người bệnh hạ glucose huyết ban đêm và tăng glucose huyết lúc đói trong phác đồ này có lợi vì 2/3 tổng liều hàng ngày insulin được cho trước bữa ăn sáng dưới dạng insulin tác dụng nhanh hoặc ngắn cộng thêm insulin tác dụng trung gian; 1/6 tổng liều hàng ngày insulin sau đó được cho thêm vào bữa chiều dưới dạng insulin tác dụng nhanh hoặc ngắn; 1/6 tổng liều hàng ngày còn lại cho vào lúc đi ngủ dưới dạng insulin tác dụng trung gian nên tác dụng hạ glucose huyết tối đa xảy ra vào sáng hôm sau khi bắt đầu ăn.

Truyền tĩnh mạch insulin thường (regular insulin) cho người bệnh nằm bệnh viện vì nhiễm toan ceton do đái tháo đường, trạng thái tăng áp lực thẩm thấu không có ceton, sốc tim, tăng glucose huyết quá mức trong liệu pháp liều cao corticosteroid, đái tháo đường kiểm soát kém, glucose huyết dao động mạnh, kháng insulin mạnh hoặc kế hoạch tìm liều trước khi bắt đầu hoặc bắt đầu lại liệu pháp tiêm insulin dưới da. Truyền tĩnh mạch insulin thường cũng được khuyến cáo dùng trong thời gian trước, trong và sau phẫu thuật như thời gian sau phẫu thuật tim hoặc ghép cơ quan. Tốc độ truyền ban đầu duy trì insulin ở người đang đại phẫu là 0,2 đv/kg/giờ. Khi insulin thường truyền tĩnh mạch liên tục, phải làm xét nghiệm glucose tại giường cách 1 giờ 1 lần cho tới khi glucose huyết ổn định trong 6 - 8 giờ; sau đó có thể giảm làm xét nghiệm cách 2 - 3 giờ 1 lần.

Khi glucose huyết bình thường sau truyền insulin tĩnh mạch ở người bệnh nằm viện, một số bệnh nhân cần phải duy trì tiêm dưới da insulin, một số khác đái tháo đường typ 2 cần chuyển sang uống thuốc uống chống đái tháo đường. Đối với người cần tiêm insulin dưới da, phải cho một liều insulin tác dụng ngắn hoặc nhanh 1 - 2 giờ trước khi ngừng truyền và phải tiêm một insulin tác dụng trung gian hoặc kéo dài 2 - 3 giờ trước khi ngừng insulin tĩnh mạch. Có thể bắt đầu liệu pháp insulin trước bữa ăn, có thể dùng một liều hay nhiều liều lặp lại insulin cơ bản để tạo thuận lợi chuyển sang phác đồ thông thường trước khi vào viện.

Tương tác thuốc

Thuốc có tác dụng thay đổi đối với kiểm soát glucose huyết: Steroid đồng hóa, muối lithi, pentamidin, clonidin, và thuốc chẹn beta adrenergic có nhiều tác dụng thay đổi đối với chuyển hóa glucose: có thể tác động xấu đến dung nạp glucose hoặc làm tăng số lần hoặc mức độ nặng của hạ glucose huyết. Thuốc chẹn beta làm mất triệu chứng tim đập nhanh do hạ glucose huyết, nhưng không làm mất triệu chứng vã mồ hôi, làm chậm tốc độ phục hồi glucose huyết sau hạ glucose huyết do thuốc, làm thay đổi đáp ứng huyết động đối với hạ glucose huyết, có thể dẫn đến tăng huyết áp và có thể ảnh hưởng xấu đến tuần hoàn ngoại vi. Các thuốc chẹn beta

không chọn lọc (như propranolol, nadolol) không có hoạt tính giao cảm nội tại có nhiều khả năng tác động đến chuyển hóa glucose hơn các thuốc chẹn beta chọn lọc (như metoprolol, atenolol) hoặc thuốc có hoạt tính giao cảm nội tại (như acebutolol, pindolol). Các thuốc này phải dùng thận trọng cho người đái tháo đường, đặc biệt khi bệnh không ổn định, hoặc hay bị hạ glucose huyết. Dùng liều thấp, thuốc chẹn beta chọn lọc (như metoprolol, atenolol) hoặc có hoạt tính giao cảm nội tại, về lý thuyết có thể làm giảm nguy cơ tác động đến kiểm soát glucose huyết ở người đang dùng insulin. Khi phối hợp insulin cùng thuốc chẹn beta, cần khuyên người bệnh theo dõi sát glucose huyết.

Thuốc khác có tác động đến kiểm soát glucose huyết: Hoạt tính hạ glucose huyết có thể tăng lên khi phối hợp với rượu, thuốc chẹn alpha-adrenergic, disopyramid, một số thuốc chống trầm cảm (như thuốc ức chế monoamin oxidase), fibrat, fluoxetin, guanethidin, thuốc uống hạ glucose huyết, pentoxifylin, propoxifen, salicylat, kháng sinh sulfamid, một số thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin, và thuốc ức chế chức năng tụy (như octreotid). Khi dùng thêm hoặc ngừng dùng các thuốc này cho người đang dùng insulin, bao gồm cả insulin lispro, phải theo dõi sát người bệnh để phát hiện thay đổi glucose huyết và có khả năng giảm nhu cầu insulin.

Thuốc có hoạt tính làm tăng glucose huyết có thể đối kháng hoạt tính của insulin, làm khó kiểm soát glucose huyết ở người đái tháo đường dùng insulin gồm có: Asparaginase, thuốc chống loạn thần không điển hình (như olanzapin, clozapin), thuốc chẹn calci, diazoxid, một số thuốc chống mỡ (như niacin); corticosteroid, danazol, estrogen, glucagon, thuốc tránh thai uống, isoniazid, phenothiazin, thuốc ức chế protease, somatropin, thuốc giống thần kinh giao cảm (như epinephrin, albuterol, terbutalin), lợi tiểu thiazid, furosemid, acid ethacrynic, và hormon giáp. Khi dùng thêm hoặc ngừng dùng thuốc này ở người đang dùng insulin, phải theo dõi sát người bệnh vì nhu cầu insulin có thể tăng lên.

Tương kỵ

Pha lẫn insulin: Insulin thường (người) (regular insulin, human insulin) có thể pha với các chế phẩm insulin khác có pH xấp xỉ trung tính (như insulin người isophan [NPH]). Insulin người khi pha với bất cứ chế phẩm insulin nào cũng phải hút đầu tiên vào bơm tiêm để tránh truyền chế phẩm insulin biến đổi sang lọ insulin người (thường). Khi insulin người pha lẫn vào insulin NPH, insulin người được gắn thêm *in vitro* vì thừa protamin trong chế phẩm NPH. Sự gắn insulin người (thường) vào insulin NPH xảy ra nhanh và rõ *in vitro* trong vòng 5 - 15 phút sau khi pha lẫn. Nhưng thay đổi hóa học đó không có ý nghĩa lâm sàng, vì thời gian bắt đầu và kéo dài tác dụng của hỗn hợp tương tự như khi tiêm riêng rẽ.

Hỗn hợp chứa insulin người và insulin NPH ổn định ít nhất 1 tháng khi bảo quản ở nhiệt độ phòng hoặc 3 tháng khi bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C; tuy nhiên, phải chú ý đến nhiễm khuẩn. Hiện nay trên thị trường có các phối hợp sẵn chứa 30 đv/ml dung dịch tiêm insulin người và 70 đv/ml hỗn dịch insulin người isophan (NPH) (Humulin 70/30, Novolin 70/30); 25 đv/ml insulin lispro và 75 đv/ml hỗn dịch insulin lispro protamin (Humalog mix 75/25); 30 đv/ml insulin aspart và 70 đv/ml insulin aspart protamin (Novolog mix 70/30); 50 đv/ml insulin lispro và 50 đv/ml insulin lispro protamin (Humalog 50/50); 50 đv/ml dung dịch tiêm insulin người và 50 đv/ml hỗn dịch insulin người isophan (NPH).

Insulin thường (người) có thể pha với bất cứ tỷ lệ nào với nước để tiêm, dung dịch natri clorid 0,9% để tiêm, dùng cho bơm truyền dưới da. Nhưng dịch pha loãng phải dùng trong vòng 24 giờ sau khi pha, vì pH thay đổi và chất đệm pha loãng có thể tác động đến độ ổn định. Insulin thường (người) có thể tạo ra các tinh thể trên ống truyền của bơm tiêm.

Insulin thường (người) khi thêm vào một dung dịch truyền tĩnh mạch có thể dẫn đến hấp phụ insulin vào bình chứa hoặc dây truyền. Lượng insulin của liều bị mất do hấp phụ vào hệ thống truyền thay đổi nhiều, phụ thuộc vào nồng độ insulin, typ và diện tích bề mặt của hệ thống truyền, thời gian tiếp xúc và tốc độ truyền. Cho thêm insulin vào dung dịch có thể bão hòa các vị trí gắn ở hệ thống truyền. Một cách khác, dung dịch insulin có thể cho trực tiếp vào tĩnh mạch hoặc vào ống truyền với lượng mất do hấp phụ không đáng kể. Hấp phụ insulin giảm khi có mặt protein điện tích âm, như albumin huyết thanh bình thường.

Insulin aspart, insulin glulisin, insulin lispro. Khi pha lẫn một insulin tác dụng nhanh với một insulin tác dụng dài hơn (như insulin người isophan [NPH]), bắt đầu tác dụng nhanh của insulin tác dụng nhanh (như insulin lispro, insulin aspart) không thay đổi, do đó các insulin này có thể pha lẫn. Tốc độ hấp thu giảm nhẹ nhưng không giảm toàn bộ sinh khả dụng khi pha lẫn insulin tác dụng nhanh với insulin người isophan (NPH). Kiểm soát glucose huyết sau bữa ăn tương tự khi một insulin tác dụng nhanh pha với insulin người isophan hoặc insulin kẽm người tác dụng kéo dài (extended insulin human zinc). Insulin lispro pha lẫn với các insulin khác có thể làm thay đổi đặc tính lý hóa (ngay tức khắc hoặc sau một thời gian) làm thay đổi đáp ứng sinh lý đối với insulin. Tính tương hợp của dung dịch tiêm insulin lispro với các thuốc khác phụ thuộc vào nhiều yếu tố (như pH dung dịch, nồng độ các thuốc, dung môi được dùng, nhiệt độ, pH cuối cùng). Để tiện, insulin lispro đã được tiêm với một insulin tác dụng dài hơn trong cùng một bơm tiêm. Insulin lispro (Humalog) khi pha lẫn với insulin người isophan (NPH) phải tiêm ngay trong vòng 5 phút sau khi pha. Hỗn hợp không được tiêm tĩnh mạch. Khi insulin lispro cho qua bơm truyền dưới da, thuốc không được pha loãng hoặc pha lẫn với bất kỳ insulin nào khác.

Insulin aspart hoặc insulin glulisin có thể pha lẫn với insulin người isophan (NPH) tuy có giảm đôi chút nồng độ đỉnh insulin aspart hoặc insulin glulisin, nhưng thời gian đạt nồng độ đỉnh và toàn bộ sinh khả dụng của insulin aspart không bị ảnh hưởng nhiều.

Khi insulin aspart, insulin lispro, insulin glulisin được dùng cho bơm truyền dưới da thuốc không được pha loãng hoặc pha lẫn với bất kỳ insulin nào. Bơm truyền hoạt động không tốt hoặc insulin bị giáng hóa có thể dẫn đến tăng glucose huyết hoặc tích ceton trong cơ thể trong một thời gian ngắn. Bất cứ khi nào insulin lispro pha lẫn với một insulin tác dụng dài hơn cũng phải hút insulin lispro vào bơm tiêm đầu tiên để tránh kết tủa hoặc vẩn đục.

Độ ổn định và bảo quản

Insulin người (regular, human), insulin isophan sinh tổng hợp: dung dịch tiêm và hỗn dịch đóng gói và cung cấp do nhà sản xuất, hạn dùng không quá 24 - 36 tháng. Lọ dung dịch tiêm insulin người, bơm tiêm đầy sẵn và hỗn dịch chưa mở phải bảo quản ở 2 - 8 °C, không được làm đông lạnh, để gần nhiệt hoặc ánh sáng mặt trời. Phải bỏ các lọ chưa mở dung dịch hoặc hỗn dịch bị đông lạnh. Lọ đang dùng có thể để ở nhiệt độ phòng tới 1 tháng. Tránh để ở nhiệt độ dưới 2 °C và trên 30 °C hoặc trực tiếp dưới ánh nắng. Lọ insulin đã dùng để trong tủ lạnh có thể dùng quá 30 ngày. Thời gian bảo quản các lọ insulin trong tủ lạnh phụ thuộc vào ánh sáng, lắc, và kỹ thuật khi chuẩn bị liều. Lọ vơi phải bỏ đi nếu sau vài tuần chưa dùng. Hỗn dịch insulin người isophan duy nhất hoặc phối hợp với insulin người phải bỏ đi nếu thấy hỗn dịch trong và vẫn trong sau khi xoay tròn hoặc thấy kết tủa từng đám. Các ống đựng dung dịch tiêm hoặc hỗn dịch phải bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C, không làm đông lạnh, tránh ánh sáng.

Túi truyền chứa insulin người (thường) ổn định ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Một lượng insulin ban đầu sẽ hấp phụ vào thành túi.

Insulin aspart duy nhất hoặc phối hợp cố định với insulin aspart

protamin phải được bảo quản ở 2 - 8 °C cho tới thời hạn hết hạn và tránh ánh sáng, tránh làm đông lạnh. Tránh để ở nhiệt độ trên 37 °C. Lọ, ống đựng, bút tiêm đang dùng chứa duy nhất insulin aspart phải được bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C cho tới 28 ngày. Lọ đã dùng chứa insulin aspart phối hợp cố định với insulin aspart protamin phải bảo quản dưới 30 °C cho tới 28 ngày, miễn là các lọ ấy phải được giữ càng lạnh càng tốt, tránh nóng và ánh sáng trực tiếp.
Insulin glargin: Bảo quản ở 2 - 8 °C, tránh làm đông lạnh. Thời gian bảo quản sau lần mở đầu lọ, ống đựng, hoặc bút tiêm: có thể bảo quản tối đa 4 tuần ở nhiệt độ không vượt quá 25 °C, tránh nóng và ánh sáng trực tiếp.

Quá liều và xử trí

Hậu quả chính của quá liều là hạ glucose huyết với các triệu chứng nhược cơ, cảm giác đói, vã mồ hôi toàn thân, nhức đầu, run, rối loạn thị giác, dễ bị kích thích, lú lẫn và rồi hôn mê do hạ đường huyết. Các yếu tố thuận lợi làm xuất hiện hạ đường huyết là rượu, đói, hoạt động thể lực quá mức so với thường ngày, nhầm liều, do tiêm bắp, đổi dùng từ dạng insulin hòa tan thông thường sang loại insulin đơn loại tinh khiết cao hay do tương tác thuốc.
Xử trí: Hạ glucose huyết nhẹ (vã mồ hôi, nhợt nhạt, đánh trống ngực, run, nhức đầu, thay đổi hành vi) có thể cho ăn thức ăn chứa carbohydrat (bánh ngọt, viên đường, kẹo) hoặc uống (nước ép quả, cam). Hạ glucose huyết nặng (hôn mê, co giật) đòi hỏi phải điều trị bằng glucagon hoặc dung dịch glucose tĩnh mạch. Hạ glucose huyết nặng do insulin ít xảy ra nhưng là một cấp cứu nội khoa đòi hỏi phải điều trị ngay. Người lớn hạ glucose huyết nặng (như li bì, đau đầu, lú lẫn, vã mồ hôi, vật vã, co giật) hoặc hôn mê do quá liều insulin và có đủ dự trữ glycogen ở gan, phải cho tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 1 đv (1 mg) glucagon; người bệnh phải có sẵn một lọ glucagon trong gia đình để tiêm trong trường hợp cấp cứu. Nếu người bệnh không đáp ứng hoặc không có glucagon, phải cho khoảng 10 - 25 g glucose dưới dạng dung dịch glucose tiêm tĩnh mạch 50%, 20 - 50 ml. Trong trường hợp nặng (cố ý quá liều), có thể cần glucose tĩnh mạch liều cao hơn hoặc lặp lại nhiều lần. Tiếp tục truyền glucose tĩnh mạch liên tục 5 - 10 g/giờ để duy trì nồng độ glucose huyết thỏa đáng cho tới khi người bệnh tỉnh và ăn được. Phải giám sát chặt người bệnh vì hạ glucose huyết có thể trở lại. Để phòng phản ứng hạ glucose huyết, phải cho ăn ngay carbohydrat khi người bệnh tỉnh.
Ở trẻ em và thiếu niên bị hạ glucose huyết nặng, glucagon với liều 30 microgam/kg tiêm dưới da, tối đa 1 mg (1 đơn vị) làm tăng nồng độ glucose huyết trong 5 - 10 phút nhưng có thể gây nôn hoặc buồn nôn. Cho glucagon liều thấp hơn (10 microgam/kg) ít gây buồn nôn nhưng tăng glucose huyết ít hơn.

Thông tin qui chế

Insulin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Actrapid HM; Apidra; Apidra SoloStar; Glaritus; Insugen-30/70 (Biphasic); Insugen-N (NPH); Insulatard HM; Insulidd 30:70; Insulidd N; Insunova-N; Lantus; Lantus SoloStar; Mixtard 30; NovoMix 30 Flexpen; Wosulin 30/70; Wosulin-N; Wosulin-R.

INTERFERON ALFA

Tên chung quốc tế: Interferon alfa.

Mã ATC: Interferon alfa natural: L03AB01,
Interferon alfa-2a: L03AB04,
Interferon alfa-2b: L03AB05
Interferon alfa-n1: L03AB06.

Loại thuốc: Interferon. Chất điều biến miễn dịch, thuốc chống ung thư, thuốc kháng virus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Interferon alfa-2a (nguồn gốc DNA tái tổ hợp):
Dung dịch để tiêm dưới da: 3 triệu đv/0,5 ml; 6 triệu đv/0,5 ml (6 triệu và 18 triệu đv); 10 triệu đv/0,5 ml (9 triệu đv); 36 triệu đv/0,5 ml.
Interferon alfa-2b (nguồn gốc DNA tái tổ hợp)
Dung dịch tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch 10 triệu đvqt/ml.
Dung dịch tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch 18 triệu đvqt/3 ml.
Dung dịch tiêm dưới da 18 triệu đvqt/1,2 ml tới 30 triệu đvqt/1,2 ml và tới 60 triệu đvqt/1,2 ml.
Interferon alfa-n1: (dạng nguyên bào lympho người):
Dung dịch tiêm chứa 3, 5, 10 triệu đvqt/1 ml.
Interferon alfa-n3 (nguồn gốc bạch cầu người)
Dung dịch tiêm, 5 triệu đvqt/0,5 ml.
Interferon Alfacon-1 (nguồn gốc DNA tái tổ hợp):
9 microgam/0,3 ml và 15 microgam/0,5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Interferon là một họ gồm nhiều phân tử protein nhỏ có khối lượng phân tử khoảng 15 000 tới 21 000 dalton. Interferon được tiết ra từ các tế bào để đáp ứng với nhiễm virus hoặc với các chất gây cảm ứng sinh học và tổng hợp khác. Đã xác định được 3 lớp chính interferon: alfa, beta, và gamma. Bản thân 3 lớp chính đó cũng không thuần nhất và có thể tập hợp lại nhiều loại phân tử interferon khác nhau. Trên 14 interferon alfa khác nhau về di truyền ở người đã được xác định.
Interferon alfa ít nhất có 23 protein và đôi khi là glycoprotein, có hoạt tính phức tạp chống virus, chống tăng sinh và điều biến miễn dịch. Interferon alfa nội sinh được sản xuất chủ yếu để đáp ứng đối với nhiễm virus (đặc biệt đối với virus RNA sợi kép) và được tiết ra chủ yếu do các bạch cầu ngoại biên (như bạch cầu đơn nhân, đại thực bào; tế bào lympho không B không T, tế bào tiêu diệt tự nhiên, [tế bào NK]), nhưng còn do một số chất tổng hợp và sinh học (như một số vi khuẩn hoặc vi sinh có khả năng phát triển trong tế bào, nội độc tố, glycoprotein bề mặt, lipopolysaccharid, polynucleotid) cũng có thể kích thích sản xuất interferon. Ngoài ra, các tế bào khác cũng có thể sản xuất và tiết ra các interferon đó. Interferon được sản xuất nội sinh tùy theo thông tin được các gen interferon mã hóa và có hoạt tính kháng virus không đặc hiệu ít nhất ở các tế bào tương đồng, thông qua quá trình tổng hợp RNA và protein.
Cơ chế tác dụng của interferon chưa biết chính xác nhưng phức tạp và các hoạt tính liên quan với nhau. Không giống như các thuốc cổ điển kháng virus và gây độc tế bào, tính chất kháng virus và kháng tăng sinh của interferon là do kết quả của nhiều quá trình phức tạp của điều hòa sinh học và tác dụng dược lý, hơn là tác dụng trực tiếp diệt virus và gây độc tế bào. Các thuốc có thể tác động đến nhiều chức năng tế bào tạo khôi phục, tăng và/hoặc điều biến hệ thống miễn dịch của túc chủ; hoạt tính trực tiếp kháng tăng sinh và kháng virus; điều biến biệt hóa tế bào; và điều biến phiên mã và dịch mã tế bào, kể cả giảm biểu hiện gen ung thư. Một số hoặc tất cả các tác dụng đó liên quan với nhau và cuối cùng dẫn đến tác dụng kháng virus và kháng u của interferon.
Interferon phải gắn vào các thụ thể đặc hiệu và có ái lực cao trên bề mặt tế bào để có tác dụng sinh học và dược lý (như hoạt tính kháng virus). Tác dụng chính của interferon không do từ tác dụng trực tiếp nội bào mà do từ phức hợp ligand - thụ thể trên bề mặt tế bào có thể làm trung gian và kích thích các quá trình nội bào. Tác

dụng sinh học và dược lý của interferon tương đối đặc hiệu đối với loài, tính đặc hiệu này có thể nằm ở thụ thể. Trong khi interferon alfa và interferon beta cạnh tranh nhau để gắn vào cùng thụ thể thì interferon gamma lại gắn vào các thụ thể khác và do đó có khả năng tác động qua các đường tế bào khác. Khi phối hợp interferon gamma với interferon alfa hoặc beta có tác động hiệp đồng kháng virus và kháng u.

Kết quả nhiều nghiên cứu cho thấy một khi cố định vào màng tế bào, interferon khởi phát một chuỗi phản ứng nội bào phức tạp và đặc biệt kích thích một số enzym. Người ta nghĩ rằng quá trình này, ít nhất một phần, đã gây ra các đáp ứng khác nhau của tế bào đối với interferon, như ức chế sao chép của virus trong các tế bào bị nhiễm virus, ức chế tăng sinh tế bào và các hoạt tính điều biến miễn dịch như tăng hoạt tính thực bào của các đại thực bào và tăng tính độc hại tế bào đặc hiệu của tế bào lympho đối với các tế bào đích. Các hoạt tính này, toàn bộ hoặc riêng từng hoạt tính, có thể góp phần vào các tác dụng điều trị của interferon.

Tác dụng kháng virus và kháng tăng sinh cả hai phụ thuộc vào tổng hợp RNA và protein; tuy vậy, hiện nay chưa có chứng cứ thuyết phục tác dụng lâm sàng kháng u nối kết với đặc tính kháng virus của thuốc ở người. Hoạt tính kháng virus của interferon alfa thường rõ ở liều thấp hơn so với tác dụng kháng tăng sinh của thuốc.

Tác dụng kháng virus: Interferon alfa có phổ tác dụng rộng chống nhiều virus bao gồm virus HIV, virus u nhú (papillomavirus) ở người, virus viêm gan B, C, D, herpes simplex, virus cự bào (cytomegalovirus) typ 1 và 2, virus thủy đậu - zona, virus bại liệt (poliovirus), virus đậu mùa (vaccinia virus), rhinovirus, coronavirus, adenovirus, virus viêm não - cơ tim (encephalomyocarditis virus), virus viêm miệng mụn nước (vesiculovirus). Hoạt tính kháng virus của interferon chống một virus đã biết phụ thuộc một phần vào tế bào túc chủ, kích cỡ chất chủng, loại interferon đã dùng.

Tác dụng chống tăng sinh: Interferon có tác dụng chống tăng sinh đối với tế bào bình thường và ác tính và có thể làm thay đổi cấu trúc và hoạt động của các tế bào này. Interferon có thể ức chế phát triển của u tiên phát và cả các ổ di căn. Tác dụng chống tăng sinh phụ thuộc vào liều và có thể đảo ngược, tốc độ phát triển bình thường có thể khôi phục trong vòng 24 - 72 giờ sau khi ngừng thuốc. Tiếp tục điều trị bằng interferon *in vitro* và *in vivo* đã dẫn đến ức chế tăng sinh tế bào kéo dài hơn. Ức chế tủy xương do thuốc có thể hồi phục được. Tính chất kìm tế bào của interferon không có tính chất chọn lọc đối với tế bào ác tính nên có thể tác động đến các tế bào bình thường. Hoạt tính tối ưu chống tăng sinh thường đạt được khi cho interferon lặp lại và cho tiếp xúc trực tiếp với tế bào u. Các dòng tế bào ở người được coi là nhạy cảm với thuốc gồm có dòng tế bào dạng nguyên bào lympho, sarcom xương, u melanin (melanom), adenocarcinom phổi, bệnh bạch cầu thể tủy, bệnh bạch cầu dạng nguyên bào lympho tế bào T, carcinom đại tràng, u gan, u nguyên bào thần kinh, mô vú bình thường, tăng sản và ác tính.

Tác dụng đối với hệ thống miễn dịch: Interferon là các cytokin có hoạt tính miễn dịch phức tạp và thay đổi, bao gồm cả hai tác dụng điều biến và ức chế miễn dịch. Hoạt tính điều biến miễn dịch có tác dụng quan trọng đối với mối liên quan miễn dịch giữa các u và túc chủ. Mặc dù interferon có tác dụng điều hòa rộng lớn đến hệ thống miễn dịch và khả năng các tác dụng đó có thể góp ít nhất một phần vào hoạt tính kháng u của thuốc, nhưng hiện nay có ít chứng cứ chứng tỏ hoạt tính kháng u của các interferon phụ thuộc vào tác dụng của chúng đến hệ thống miễn dịch.

Các interferon có thể tác động đến tăng sinh của các tế bào tác động miễn dịch chẳng hạn như các tế bào gây độc cho tế bào u và cũng có thể điều biến sản xuất kháng thể và giải phóng các lymphokin khác (như interleukin-2 [IL-2], MIF, LIF) quan trọng trong đáp ứng miễn dịch của túc chủ đối với u. Interferon cũng có thể làm thay đổi đáp ứng của túc chủ đối với u bằng cách bộc lộ kháng nguyên bề mặt tế bào, bao gồm kháng nguyên phù hợp tế bào chính (MHC) hoặc HLA (như interferon alfa làm tăng các phân tử phù hợp mô lớp 1 trên tế bào lympho) và kháng nguyên do u, và như vậy có thể làm thay đổi tính sinh miễn dịch của u và của các tế bào khác. Interferon cũng tăng cường hoạt tính của tế bào diệt tự nhiên (NK) và của đại thực bào, nhưng tăng cường độc tính tế bào cho các tế bào tác động miễn dịch như vậy cũng chưa chứng tỏ được tác dụng điều trị của interferon. Tác dụng của interferon lên hệ thống miễn dịch của túc chủ có thể là quan trọng đối với hoạt tính kháng tăng sinh nhưng có chứng cứ tác dụng của thuốc đối với đáp ứng của túc chủ thông qua một cơ chế không phải miễn dịch như cạn kiệt yếu tố tăng trưởng và ức chế phát triển tạo mạch và chất đệm (stroma).

Interferon cũng có thể làm tăng độc tính tế bào của các tế bào T độc tế bào (CTL, killer T cells) và các tế bào tiêu diệt được lymphokin hoạt hóa (LAK) bằng cách tăng giải phóng interleukin-2 (IL-2). Kích thích sản xuất LAK thông qua interferon có thể làm tăng đáp ứng của túc chủ chống tế bào u, nhưng một số chứng cứ *in vitro* cho thấy interferon có thể ức chế kích thích hoạt tính của LAK.

Interferon cũng làm suy giảm hệ thống enzym cytochrom P_{450} ở gan và bản chất gây sốt. Sốt khi dùng interferon có thể gián tiếp do thuốc làm tăng sản xuất và/hoặc giải phóng prostaglandin (PGE_2) ở hạ đồi hơn là do tăng interleukin-2 hoặc thuốc bị ô nhiễm.

Kháng thuốc: Các tế bào nhạy cảm với tác dụng kháng virus và kháng tăng sinh của interferon alfa có các vị trí thụ thể interferon đặc hiệu ái lực cao bão hòa trên bề mặt tế bào, nhưng sự có mặt các thụ thể như vậy không nhất thiết là một tiêu chuẩn đủ để bảo đảm tính nhạy cảm của tế bào. Tế bào u có thể kháng tác dụng kháng tăng sinh của interferon mặc dù có các thụ thể interferon đặc hiệu ái lực cao trên bề mặt tế bào. Kháng tác dụng kháng tăng sinh của interferon alfa thường xảy ra ở mức tế bào. Cơ chế chính xác của kháng thuốc có thể khác giữa các quần thể tế bào. Mối liên quan nhân quả giữa kháng thể kháng interferon alfa và tiến triển bệnh và/hoặc kháng liệu pháp interferon alfa chưa được xác định và một số người bệnh có kháng thể trung hòa interferon tiếp tục đáp ứng với thuốc.

Dược động học:

Hấp thu: Interferon alfa phải tiêm vì thuốc sẽ bị giáng hóa qua đường tiêu hóa do các enzym tiêu protein. Interferon alfa hấp thu tốt sau khi tiêm bắp hoặc tiêm dưới da; liều hấp thu sau tiêm bắp hoặc dưới da trên 80%. Nồng độ đỉnh interferon alfa huyết thanh sau tiêm tĩnh mạch đạt được trong vòng 15 - 60 phút và cao hơn nhiều so với tiêm bắp hoặc dưới da. Tuy vậy, nồng độ interferon alfa sau tiêm bắp hoặc dưới da được duy trì lâu hơn so với khi tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch nhanh (như 40 phút hoặc ít hơn). Sau khi tiêm tĩnh mạch, hoặc tiêm bắp, hoặc tiêm dưới da một liều 36 triệu đơn vị, nồng độ đỉnh interferon alfa huyết thanh trung bình khoảng 2320, 340, hoặc 290 đv/ml theo thứ tự; 24 giờ sau khi tiêm bằng tất cả mọi đường, nồng độ interferon alfa dưới 17 đv/ml. Phụ thuộc vào liều dùng, nồng độ interferon alfa huyết thanh có thể phát hiện được khoảng 4 - 8 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch hay truyền nhanh hoặc khoảng 16 - 30 giờ sau tiêm bắp hoặc dưới da.

Sau khi tiêm bắp interferon alfa liều từ 1 - 198 triệu đv, nồng độ đỉnh interferon alfa huyết thanh theo thứ tự từ 18 - 1 000 đv/ml, 1 - 8 giờ (phạm vi: 2 - 12 giờ) sau khi tiêm. Nồng độ interferon alfa huyết thanh tăng tỷ lệ với liều cho tới 198 triệu đv tiêm bắp. Sau khi tiêm bắp interferon alfa-2a tái tổ hợp với liều 3 triệu đv cho người bị u đặc và huyết học ác tính, nồng độ interferon alfa huyết thanh đạt được vào lúc 3, 4, và 8 giờ là 14, 12, và 16 đv/ml.

Sau khi tiêm dưới da interferon alfa, nồng độ huyết thanh và thời gian đạt được tương tự như khi tiêm bắp, tuy nồng độ đỉnh thuốc huyết thanh đạt được chậm hơn đôi chút. Sau khi tiêm dưới da interferon alfa-2a hoặc alfa-2b từ 1 - 36 triệu đv nồng độ đỉnh trung bình interferon huyết thanh xếp theo thứ tự từ 18 - 346 đv/ml và thường đạt được trong vòng 6 - 8 giờ (phạm vi: 3 - 12 giờ). Sau khi tiêm interferon alfa-n3 vào trong tổn thương hột cơm ở hậu môn - sinh dục, không phát hiện được nồng độ thuốc trong huyết tương (giới hạn phát hiện là 3 đv/ml); tuy vậy, hấp thu toàn thân vẫn có, vì vẫn xảy ra các tác dụng phụ ở các người bệnh này. Bôi tại chỗ cũng có thể hấp thu qua da tuy ít và hiếm. Nồng độ interferon alfa có thể cao và kéo dài trong nước não tủy khi tiêm vào trong khoang dưới màng nhện hoặc vào não thất. Tiêm vào trong màng bụng, interferon alfa hấp thu toàn thân, nồng độ cao, kéo dài trong huyết thanh sau vài tuần điều trị; vẫn phát hiện được interferon alfa trong huyết thanh 5 ngày sau điều trị, nhưng nồng độ trong màng bụng gấp 30 - 1 000 lần nồng độ trong huyết thanh. Sau khi nhỏ mắt tại chỗ một dung dịch đệm interferon alfa với liều 0,25; 0,75; 2,5 hoặc 5 triệu đv, nồng độ thuốc trong khoang mũi sau 1 giờ là 602, 1 461, 1 197, hoặc 4 360 đv/ml, theo thứ tự; thuốc còn phát hiện được ít nhất 8 giờ sau khi nhỏ thuốc. Hiện nay chưa biết mức độ thuốc vào trong nhãn cầu.

Phân bố: Các dữ liệu còn hạn chế về phân bố interferon vào các mô ở động vật, gợi ý các hỗn hợp interferon tự nhiên người hoặc động vật được phân bố rộng và nhanh vào các mô cơ thể sau khi tiêm, tập trung cao nhất vào lách, thận, gan và phổi. Chứng cứ còn hạn chế cũng cho thấy interferon thâm nhập và/hoặc gắn vào các u và các mô khác. Nghiên cứu trên động vật tiêm interferon alfa-2a hoặc alfa-2b tái tổ hợp cho thấy các interferon này không tập trung vào bất cứ cơ quan nào mà chỉ tập trung vào thận. Thận là vị trí chính chuyển hóa interferon, chứng minh thận hấp thu thuốc nhiều. Tiêm interferon alfa-2a tái tổ hợp gắn phóng xạ cho người bị sarcom xương cho thấy gan và mô u hấp thu thuốc. Dựa vào các nồng độ đỉnh khác nhau sau tiêm interferon bạch cầu người gợi ý interferon alfa gắn mạnh vào u ở hạch bạch huyết và tủy xương hơn là vào u vú. Sau khi tiêm bắp hoặc tiêm dưới da interferon alfa-2a người tái tổ hợp vào cơ chân của động vật, interferon alfa phân bố ngay vào mô bạch huyết.

Thể tích phân bố interferon alfa ở người xấp xỉ bằng 20 - 60% cân nặng cơ thể; Ở người khỏe mạnh tiêm tĩnh mạch trong 40 phút 36 triệu đv interferon alfa-2a tái tổ hợp, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định dao động từ 0,23 - 0,75 lít/kg (trung bình: 0,4 lít/kg). Interferon alfa không phân bố ngay vào dịch não tủy sau khi tiêm toàn thân hỗn hợp interferon tự nhiên người hoặc tái tổ hợp, tuy đã phát hiện được nồng độ thấp trong dịch não tủy sau khi tiêm một liều lớn toàn thân. Interferon alfa có trong dịch não tủy cũng chưa bảo đảm thuốc vào được nhu mô não, tuy vậy, khỉ bị nhiễm virus dại sống sót sau khi tiêm vào khoang dưới màng nhện interferon bạch cầu người cho thấy interferon phải vào được chất xám và trắng của não. Chưa biết interferon có qua nhau thai không. Ở người chưa biết thuốc có vào sữa không.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của interferon alfa khoảng 2 - 7 giờ sau tiêm dưới da hoặc bắp thịt và 2 giờ sau truyền tĩnh mạch. Interferon alfa chuyển hóa ở thận. Một lượng không đáng kể interferon thải trừ vào nước tiểu; bài tiết qua mật và chuyển hóa ở gan là con đường thải trừ phụ.

Trong một số ít người bệnh suy thận mạn dùng liều thấp, duy nhất (như 3 triệu đv) interferon alfa tinh chế một phần hoặc tái tổ hợp, nồng độ huyết thanh và thanh thải thuốc không thay đổi nhiều; tuy nhiên, interferon alfa có thể tích lũy trong dịch cơ thể người bệnh có tốc độ lọc cầu thận và thanh thải creatinin suy giảm nhiều. Thẩm phân máu loại bỏ interferon alfa không hiệu quả ra khỏi cơ thể.

Chỉ định

Viêm gan B mạn tính: Có HBV DNA và kháng nguyên HBeAg, nồng độ huyết thanh alanin-aminotransferase (ALAT) tăng và viêm gan hoạt động và xơ hóa gan được chứng minh bằng tổ chức học. Mục tiêu của liệu pháp kháng virus ở người bệnh nhiễm HBV là làm ngừng lâu dài HBV sao chép và làm chậm hoặc ngăn cản bệnh tiến triển nặng lên ở gan.

Viêm gan C mạn tính: người lớn: có nồng độ transaminase tăng cao và có HCV RNA kèm chức năng gan chưa mất bù. Cần phối hợp với ribavirin. Trẻ em từ 3 tuổi trở lên, thiếu niên: interferon alfa được chỉ định cùng với ribavirin để điều trị viêm gan C trước đây chưa được điều trị, chức năng gan còn bù và có HCV RNA dương tính. Điều quan trọng cần chú ý là điều trị phối hợp này làm trẻ em chậm phát triển và chưa biết có hồi phục được không. Quyết định phải tùy từng trường hợp.

Bệnh bạch cầu tế bào tóc.

Bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy: Đơn trị liệu: người lớn bị bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính. Điều trị phối hợp với cytarabin (Ara-C).

Đa u tủy xương: Điều trị duy trì.

U nang bạch huyết khổng lồ (giant follicular lymphoma): Điều trị phối hợp với một phác đồ hóa trị liệu gây cảm ứng týp CHOP (Cyclophosphamid, Hydroxydaunomycin, Oncovin, Prednison). Khối u to được định nghĩa khi có ít nhất một tiêu chuẩn sau: khối u gốc (> 7 cm), tổn thương hạch ít nhất ở 3 vị trí (mỗi hạch > 3 cm), có các triệu chứng toàn thân (sụt cân > 10%, sốt > 38 ^{o}C trên 8 ngày hoặc ra mồ hôi đêm), lách to vượt quá rốn, hội chứng chèn ép hoặc tắc một cơ quan lớn, tổn thương mắt hoặc khoang ngoài màng cứng, tràn dịch hoặc bệnh bạch cầu.

U dạng carcinom: Điều trị các u dạng carcinom có tổn thương hạch hoặc di căn vào gan khi có "hội chứng dạng carcinom"

U melanin ác tính: Điều trị bổ trợ khi bệnh đã thoái lui do phẫu thuật, nhưng được coi là có nguy cơ cao bị lại toàn thân, chẳng hạn người bệnh bị tổn thương hạch tiên phát hay thứ phát.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc với một chất trong tá dược (như benzin alcohol, protein chuột, trứng gà).

Tiền sử bệnh tim mạch nặng (như suy tim sung huyết không kiểm soát được, mới nhồi máu cơ tim, rối loạn nhịp tim nặng).

Suy thận hoặc suy gan nặng, kể cả các rối loạn do di căn gây ra.

Động kinh và/hoặc tổn thương chức năng hệ TKTW

Viêm gan mạn kèm xơ gan mất bù.

Viêm gan mạn vừa mới điều trị hoặc đang điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch, trừ liệu pháp corticosteroid ngắn ngày.

Viêm gan tự miễn hoặc tiền sử bệnh tự miễn; người bệnh ghép cơ quan.

Rối loạn tuyến giáp từ trước, trừ phi đã được kiểm soát bằng các điều trị thông thường.

Trẻ em và thiếu niên: Tiền sử hoặc hiện nay có các rối loạn tâm thần nặng, đặc biệt trầm cảm nặng, ý tưởng tự sát.

Thận trọng

Phải hết sức thận trọng khi dùng cho người bệnh có tiền sử bệnh tâm thần, đặc biệt trầm cảm nặng, tốt nhất là không dùng interferon alfa. Cần thông báo cho người bệnh biết interferon alfa có ADR là trầm cảm và ý tưởng tự sát và cần báo cáo cho thầy thuốc biết bất cứ biểu hiện của ADR này.

Các nhà sản xuất cho rằng các ADR, đường dùng và liều lượng của interferon alfa có thể thay đổi giữa các chế phẩm, do đó không nên thay đổi chế phẩm trong khi đang điều trị một thuốc.

Do liệu pháp interferon alfa thường gây sốt và hội chứng giống cúm, nên phải dùng thận trọng cho người suy nhược như bệnh tim

(đau thắt ngực không ổn định, suy tim sung huyết không kiểm soát được), bệnh phổi hoặc đái tháo đường dễ bị nhiễm toan ceton.

Người bệnh điều trị interferon alfa thường có tăng nồng độ huyết thanh AST và ALT nên trước khi điều trị bệnh gan cần phải làm test gan trước.

Interferon alfa có thể gây ADR ở thận làm mất nước và điện giải nên phải thận trọng khi dùng cho người bị bệnh thận nặng. Ngoài ra, người bệnh phải được cung cấp nước đầy đủ trong khi điều trị interferon alfa, đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị.

Phải khám mắt trước khi bắt đầu điều trị interferon alfa cho người đái tháo đường hoặc tăng huyết áp để phân biệt với tai biến phụ về thận do interferon.

Phải thận trọng khi dùng interferon alfa cho người xơ cứng rải rác vì các biểu hiện thần kinh thường nặng lên sau khi bắt đầu liệu pháp interferon alfa.

Phải định lượng thyrotropin huyết thanh trước khi điều trị interferon alfa vì đôi khi có loạn chức năng tuyến giáp do interferon alfa.

Phải thận trọng đối với bệnh tự miễn vì interferon alfa có thể thúc đẩy và làm nặng thêm các biểu hiện của bệnh. Tốt nhất là không dùng interferon alfa.

Phải dùng thận trọng interferon alfa cho người bị suy tủy hoặc đang dùng thuốc có khả năng gây suy tủy. Cũng cần thận trọng đối với người có rối loạn đông máu.

Dùng thận trọng, có khi phải điều chỉnh liều, khi dùng cho người bị đái tháo đường, suy giáp, bạch cầu dưới 2 000/mm^3, tiểu cầu dưới 80 000/mm^3, phụ nữ mang thai, phụ nữ cho con bú, khi phối hợp với ribavirin.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng các chế phẩm interferon alfa trong thời kỳ mang thai nếu thấy lợi ích nhiều hơn so với nguy cơ có thể xảy ra cho thai. Các nhà sản xuất khuyên phụ nữ có khả năng mang thai phải dùng một phương pháp tránh thai hiệu lực trong thời gian dùng thuốc. Mặc dù chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có đối chứng trên người với interferon, interferon alfa-2a và interferon alfa-2b có tác dụng gây sẩy thai ở khỉ Rhesus, khi tiêm bắp các thuốc trên với các liều tương ứng 1 - 25 triệu đv/kg hàng ngày (gấp 20 - 500 lần liều cho người) và 7,5 - 30 triệu đv/kg theo thứ tự trong giai đoạn đầu và giữa của thai kỳ (như vào ngày 22 - 70 thai kỳ).

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết ở người interferon alfa có tiết vào sữa mẹ hay không nhưng ở chuột, các interferon đều tiết vào sữa. Tuy nhiên, do tiềm năng ADR nghiêm trọng đối với trẻ còn bú, cần tránh cho con bú trong thời gian dùng interferon.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu như tất cả các người bệnh dùng interferon alfa đều có ADR ở một lúc nào đó. ADR phổ biến nhất do interferon alfa là hội chứng giống cúm (98%) thường xảy ra trong vòng vài giờ đầu tới vài ngày. Đa số các ADR do interferon alfa thường nhẹ cho tới vừa, giảm dần khi tiếp tục điều trị. Interferon alfa cũng có thể gây các rối loạn tâm thần đi đến tử vong.

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Tim mạch: Đau ngực, phù, tăng huyết áp.

TKTW: Sốt, mệt mỏi, đau đầu, cơn rét, trầm cảm, đau, chóng mặt, trạng thái tâm thần giảm sút, cáu gắt, mất ngủ, rối loạn giấc ngủ.

Da: Phát ban, rụng tóc, ngứa, da khô.

Nội tiết: Giảm calci huyết, giảm phosphat huyết.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, sụt cân, kích ứng họng, đau bụng.

Huyết học: Thường do bệnh đã có: Ức chế tủy xương, giảm bạch cầu đa nhân trung tính, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu.

Gan: Phosphatase kiềm tăng, transaminase tăng.

Tại chỗ: Phản ứng tại chỗ tiêm.

Cơ thần kinh, cơ xương: Yếu cơ, đau cơ, đau khớp, đau xương, đau lưng, tê cóng, dị cảm.

Hô hấp: Ho, viêm mũi, chảy nước mũi, khó thở, viêm phổi, viêm xoang.

Khác: Hội chứng giống cúm, vã mồ hôi.

Thường gặp, 10/100 > ADR > 1/100

Tim mạch: Loạn nhịp, giảm huyết áp, ngất, tiếng thổi, viêm tắc tĩnh mạch, đánh trống ngực, viêm mạch,

Thần kinh trung ương: Lú lẫn, lo âu, li bì, bồn chồn, chóng mặt, mất tập trung, mất trí nhớ, co giật, rối loạn hành vi, khó chịu.

Da: Bầm tím, tổn thương da.

Nội tiết: Tăng phosphat huyết, đái tháo đường, cường giáp, tăng triglycerid huyết, thay đổi dục tính, loạn năng tình dục, kinh nguyệt không đều.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng, xuất huyết dạ dày - ruột, viêm tụy, đầy bụng, thay đổi vị giác, viêm miệng, táo bón, chảy máu lợi, tiêu hóa kém.

Huyết học: Bệnh về đông máu, thiếu máu huyết tán, bọc máu.

Gan: Đau gan.

Cơ thần kinh, cơ xương: Viêm khớp, viêm đa khớp, rối loạn dáng đi, chuột rút ở chân.

Mắt: Rối loạn thị giác, viêm màng tiếp hợp, đau mắt

Tai: Thính giác thay đổi.

Thận: Protein niệu.

Hô hấp: Khô/viêm họng miệng, sung huyết phổi.

Khác: Tái hoạt hóa virus herpes, hội chứng luput ban đỏ.

Ít gặp, ADR < 1/100

(chỉ giới hạn những ADR nặng, đe dọa tính mạng)

Sốc phản vệ, phản vệ, phù mạch, thiếu máu bất sản, cổ trướng, phản ứng tự miễn kèm theo bệnh gan nặng lên, suy thận cấp, đột quỵ, cơn thiếu máu cục bộ, bệnh cơ tim, suy tim sung huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đa số các ADR do interferon alfa thường nhẹ tới vừa và giảm dần khi tiếp tục điều trị, nhưng khoảng từ 3 - 11% người bệnh phải ngừng thuốc và thường hết khi được phát hiện sớm. Hội chứng giống cúm phổ biến nhất. Sốt thường tới 38 - 40 °C trong vòng 6 giờ sau khi tiêm interferon alfa, kéo dài trong 2 - 12 giờ nếu không điều trị và thường có cơn rét run. Điều trị trước bằng thuốc NSAID hoặc paracetamol có thể làm giảm nguy cơ sốt, đau cơ. Tuy vậy, sốt thường hết sau vài tuần đầu điều trị hoặc sốt nhẹ không cần điều trị. Do đó, nếu thấy sốt cao sau này trong khi điều trị kéo dài interferon alfa, phải tìm nguyên nhân để loại trừ các nguyên nhân khác như nhiễm khuẩn. Đau cơ, đau khớp thường đi kèm hội chứng giống cúm. Các triệu chứng này thường nhẹ tự hết. Đau cơ nặng hơn thường ở chi dưới làm vận động bị hạn chế đòi hỏi phải nằm tại giường 1 - 2 tuần và dùng corticosteroid hoặc thuốc giảm đau. Đau cơ nặng thường gặp ở người bị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy.

Tuy interferon alfa phân bố kém vào hệ TKTW, nhưng đã gặp các ADR từ nhẹ như lo âu, cáu gắt đến trầm cảm nặng, có ý tưởng tự sát. Phải theo dõi sát, nếu trầm cảm nặng, phải ngừng thuốc. Tuy giảm liều hoặc ngừng thuốc, có thể các triệu chứng trầm cảm đỡ, nhưng trầm cảm có thể kéo dài và tự sát đã xảy ra sau khi ngừng interferon alfa.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Phải theo hướng dẫn của nhà sản xuất và phải do thầy thuốc chuyên khoa sử dụng.

Interferon alfa-2a và -2b tái tổ hợp tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Interferon alfa-2b cũng được truyền tĩnh mạch. Nên tiêm vào

buổi chiều để tránh nồng độ thuốc tối đa ban ngày. Vì các chế phẩm interferon alfa của các nhà sản xuất có thể khác nhau về hiệu lực, liều lượng khuyến cáo, đường tiêm, nên khuyến cáo chế phẩm interferon alfa đã được chọn phải được dùng suốt trong thời gian điều trị. Không được tự ý giảm liều mà không có ý kiến của thầy thuốc.

Liều lượng:

Viêm gan B mạn tính: Người lớn: Liều khuyến cáo tiêm bắp hoặc tiêm dưới da interferon alfa-2b: 30 - 35 triệu đv/tuần (5 triệu đv, ngày 1 lần hoặc 10 triệu đv, 3 lần mỗi tuần) trong thời gian 16 tuần. Trẻ em từ 1 tuổi trở lên: 3 triệu đv/m^2, 3 lần mỗi tuần trong tuần đầu điều trị, sau đó tăng liều tới 6 triệu đv/m^2, 3 lần mỗi tuần (tối đa 10 triệu đv, 3 tuần mỗi tuần) trong thời gian 16 - 24 tuần.

Thay đổi liều do độc tính: Trong khi điều trị interferon alfa-2b nếu thấy ADR nghiêm trọng hoặc xét nghiệm bất thường, nhà sản xuất khuyến cáo phải giảm 50% liều hoặc ngừng thuốc. Phải giảm 50% liều khi số lượng bạch cầu < 1 500/mm^3, số lượng bạch cầu hạt < 750/mm^3, hoặc tiểu cầu < 50 000/mm^3. Thuốc phải ngừng vĩnh viễn nếu số lượng bạch cầu < 1 000/mm^3, số lượng bạch cầu hạt < 500/mm^3, hoặc tiểu cầu < 25 000/mm^3. Liệu pháp bắt đầu lại tới 100% liều ban đầu khi số lượng bạch cầu, bạch cầu hạt, tiểu cầu trở lại bình thường hoặc trị số lúc bắt đầu điều trị. Đáp ứng với liệu pháp interferon alfa ở người bị HBV được xác định bằng virus học khi mất HbeAg (kháng nguyên e viên gan B) và/hoặc hết HBV DNA trong huyết thanh và được xác định bằng sinh hóa khi nồng độ aminotransferase huyết thanh trở lại bình thường. Mất HBeAg và xuất hiện kháng thể kháng HBe (anti-HBe) là sự kiện quan trọng trong diễn biến tự nhiên của bệnh HBV vì các dấu hiệu nặng thường chứng tỏ bệnh chuyển từ nhiễm HBV mạn tính thành trạng thái mang HBsAg không hoạt động và bệnh thuyên giảm. 25 - 40% người bệnh sau 4 - 6 tháng điều trị có bệnh thuyên giảm lâu dài (5 - 15% người không được điều trị tự phát có kháng thể kháng HBe mỗi năm). Nhiều người bệnh có kháng thể kháng HBe cuối cùng trở thành âm tính đối với HBsAg và dương tính đối với kháng thể kháng HBsAg; Các người này có tổn thương tối thiểu hoặc không có viêm - hoại tử khi làm sinh thiết gan.

Viêm gan C mạn tính: Liệu pháp interferon alfa-2b phối hợp với ribavirin: Người lớn: điều trị ban đầu (đối với người chưa điều trị interferon alfa bao giờ), liều thông thường: 3 triệu đv, 3 lần mỗi tuần tiêm dưới da phối hợp cùng với uống ribavirin liều 1 000 mg mỗi ngày (400 mg buổi sáng và 600 mg buổi chiều) cho người cân nặng ≤ 75 kg, hoặc 1 200 mg mỗi ngày (600 mg sáng và chiều) cho người cân nặng > 75 kg. Trẻ em (bất luận cân nặng bao nhiêu) liều ban đầu interferon alfa-2b: 3 triệu đv, 3 lần mỗi tuần tiêm dưới da; uống ribavirin, trẻ em cân nặng 25 - 36 kg: 400 mg mỗi ngày (200 mg mỗi sáng và chiều); trẻ em cân nặng 37 - 49 kg: 600 mg mỗi ngày (200 mg mỗi sáng và 400 mg mỗi chiều); trẻ em cân nặng 50 - 61 kg: 800 mg mỗi ngày (400 mg mỗi sáng và chiều); trẻ em nặng trên 61 kg: liều người lớn interferon alfa-2b và ribavirin. Thời gian điều trị 24 - 48 tuần thay đổi tùy theo tình trạng bệnh lúc đầu, đáp ứng với điều trị, dung nạp thuốc, týp gen người bệnh, nồng độ HCV RNA huyết thanh ban đầu. Vì kết quả nghiên cứu lâm sàng cho thấy 96 - 100% người bệnh có đáp ứng với điều trị khi có HCV RNA sẽ không phát hiện được trong huyết thanh vào tuần 24 điều trị, nên được khuyến cáo ngừng điều trị nếu nồng độ HCV RNA không giảm tới nồng độ không phát hiện được sau 24 tuần điều trị phối hợp interferon alfa-2b với ribavirin.

Đơn trị liệu bằng interferon alfa: Interferon alfa-2a: Người lớn, viêm gan C mạn tính: Liều thông thường: 3 triệu đv, 3 lần mỗi tuần tiêm dưới da trong 48 - 52 tuần. Một cách khác, theo nhà sản xuất: Bắt đầu bằng liều cảm ứng, 6 triệu đv, 3 lần mỗi tuần trong 3 tháng đầu (12 tuần), tiếp theo 3 triệu đv, 3 lần mỗi tuần trong 9 tháng (36 tuần). Nếu người bệnh dung nạp và đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn với interferon alfa-2a nhưng tái lại sau khi ngừng thuốc có thể điều trị lại với 3 hoặc 6 triệu đv, 3 lần mỗi tuần, tiêm dưới da trong 6 - 12 tháng.

Interferon alfa-2b, người lớn viêm gan C mạn tính: Liều thông thường: 3 triệu đv, 3 lần mỗi tuần tiêm bắp hoặc dưới da trong 48 tuần.

Interferon alfacon-1, người lớn viêm gan C mạn tính, liều thông thường: 9 microgam, tiêm dưới da, 3 lần mỗi tuần trong 24 tuần. Người bệnh trước đây đã dung nạp được liệu pháp interferon alfa nhưng không đáp ứng hoặc tái lại sau khi ngừng thuốc có thể sau đó cho interferon alfacon-1 với liều 15 microgam, tiêm dưới da 3 lần mỗi tuần cho tới 48 tuần.

Liệu pháp một thuốc được khuyến cáo dùng trong 48 tuần trừ khi có chứng cứ không đáp ứng. Phải đánh giá nồng độ HCV RNA sau 3 tháng điều trị và phải ngừng thuốc nếu nồng độ HCV RNA vẫn phát hiện được sau 3 tháng điều trị (người bệnh không đáp ứng) vì nếu tiếp tục điều trị cũng rất ít khả năng đáp ứng.

Viêm gan D mạn tính, người lớn, interferon alfa-2a: tiêm bắp 9 triệu đv, 3 lần mỗi tuần, trong 48 tuần.

Bệnh bạch cầu tế bào tóc: Điều trị tạm thời, giai đoạn cảm ứng bệnh thoái lui, liều thông thường interferon alfa-2a: 3 triệu đv, tiêm bắp hoặc dưới da mỗi ngày trong 16 - 24 tuần. Điều trị duy trì: 3 triệu đv, tiêm bắp hoặc dưới da 3 lần mỗi tuần. Liều khuyến cáo: 2 triệu đv/m^2, tiêm dưới da 3 lần mỗi tuần (cách 2 ngày 1 lần). Một hoặc nhiều thông số huyết học trở lại bình thường trong vòng 2 tháng sau khi bắt đầu điều trị. Số lượng bạch cầu hạt và tiểu cầu trở lại bình thường đòi hỏi 6 tháng hoặc lâu hơn. Phải điều trị ít nhất 6 tháng (có người cho ít nhất 12 tháng) trước khi quyết định ngừng thuốc vì không đáp ứng, hoặc bệnh tiến triển xấu. Nếu có ADR nặng, phải giảm nửa liều hoặc tạm thời ngừng thuốc.

Sarcom Kaposi liên quan đến bệnh AIDS: Cảm ứng bệnh thoái lui, interferon alfa-2a, liều thông thường, 36 triệu đv mỗi ngày tiêm dưới da hoặc tiêm bắp trong 10 - 12 tuần. Để duy trì, liều thông thường, 36 triệu đv tiêm bắp hoặc dưới da 3 lần mỗi tuần. Interferon alfa-2b, liều thông thường 30 triệu đv/m^2, 3 lần mỗi tuần, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

Bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy (CML): Người lớn, interferon alfa-2a, liều ban đầu thông thường: 9 triệu đv hàng ngày tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Phác đồ leo thang, trong đó liều hàng ngày 3 triệu và 6 triệu interferon alfa-2a được cho trong 3 ngày, tiếp theo là 9 triệu đv mỗi ngày trong phần còn lại của liệu pháp, có thể làm tăng dung nạp thuốc một thời gian ngắn. Tuy chưa xác định được liều tối ưu đối với bệnh bạch cầu mạn thể tủy, một số chứng cứ cho thấy liều thấp (như 2 triệu đv/m^2, 3 lần mỗi tuần) cho tỷ lệ đáp ứng thấp hơn. Thời gian điều trị tối ưu cũng chưa biết nhưng thời gian trung bình tới lúc bệnh cải thiện hoàn toàn về huyết học là 5 tháng; đáp ứng huyết học còn thấy tới 18 tháng sau khi bắt đầu điều trị. Liệu pháp interferon alfa phải tiếp tục cho tới khi bệnh tiến triển tốt. Nhà sản xuất interferon alfa-2a cho rằng trẻ em bị CML typ người lớn (nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính) có thể đáp ứng tốt với liều 2,5 - 5 triệu đv/m^2 mỗi ngày. Người lớn, interferon alfa-2b (Intron A), liều khuyến cáo 4 - 5 triệu tiêm dưới da hàng ngày. Khi kiểm soát được số lượng bạch cầu, cho liều tối đa dung nạp được Intron A 4 - 5 triệu đv hàng ngày để duy trì sự cải thiện về huyết học. Phải ngừng Intron A sau 8 - 12 tuần điều trị nếu không đạt được ít nhất một phần cải thiện về huyết học hoặc giảm tế bào đáng kể về lâm sàng.

U melanin: Interferon alfa-2b, để cảm ứng, liều thông thường 20 triệu đv/m^2 cho truyền tĩnh mạch hàng ngày trong 5 ngày liên

tiếp trong một tuần, cho trong 4 tuần. Để duy trì, liều khuyến cáo 10 triệu đv/m^2 tiêm dưới da 3 lần mỗi tuần trong 48 tuần. Nếu ADR xảy ra trong khi điều trị interferon alfa-2b (như số lượng bạch cầu hạt giảm xuống dưới 500/mm^3, nồng độ huyết thanh ALT và/hoặc AST tăng gấp trên 5 lần giới hạn cao bình thường) tạm thời ngừng thuốc cho tới khi ADR giảm. Liệu pháp interferon alfa-2b có thể bắt đầu lại với liều giảm 50%. Phải ngừng hẳn nếu vẫn không dung nạp thuốc. Phải duy trì trong 1 năm điều trị trừ khi bệnh tiến triển xấu.

Carcinom tế bào thận: Ở người bệnh bị carcinom tế bào thận di căn, liều lượng interferon alfa dao động từ 5 - 20 triệu đv mỗi ngày hoặc 3 lần mỗi tuần tỏ ra có đáp ứng tối ưu và độc tính có thể dễ quản lý.

Đa u tủy xương (điều trị duy trì): Khi giảm trên 50% protein trong máu sau hóa trị liệu cảm ứng: interferon alfa-2b tiêm dưới da với liều 3 triệu đv/m^2, 3 lần mỗi tuần.

U nang bạch huyết khổng lồ: Kết hợp với hóa trị liệu, interferon alfa-2b tiêm dưới da với liều 5 triệu đv 3 lần mỗi tuần trong 18 tháng. Nên dùng hóa trị liệu phác đồ CHOP gồm cyclophosphamid, hydroxydaunomycin, oncovin, prednisolon (kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế đối với phác đồ CHVP [cyclophosphamid, doxorubicin (hydroxydaunomycin), teniposid (Vumon), prednisolon].

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng/độc tính: Interferon alfa có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của: Aldesleukin, ribavirin, các dẫn chất của theophylin, zidovudin.

Giảm tác dụng: Chưa biết tương tác nào làm giảm tác dụng.

Độ ổn định và bảo quản

Interferon alfa-n3, dung dịch tiêm, phải bảo quản ở 2 - 8 °C và không để đông lạnh. Khi bảo quản như vậy, có thể để tới 18 tháng kể từ khi sản xuất. Dung dịch tiêm để ở nhiệt độ phòng không được vượt quá 24 giờ.

Interferon alfa-2a (nguồn gốc tái tổ hợp) phải để ở 2 - 8 °C. Khi bảo quản như vậy, thuốc để được 12 tháng kể từ ngày sản xuất. Không được để quá 24 giờ ở nhiệt độ phòng.

Interferon alfa-2b (nguồn gốc tái tổ hợp) bột để tiêm, dung dịch tiêm, dung dịch thuốc đã pha dùng phải để ở 2 - 8 °C. Khi bảo quản như hướng dẫn, bột để tiêm để được 24 tháng kể từ khi sản xuất. Nếu để ở 45 °C, bột để tiêm ổn định được tới 7 ngày. Khi đã pha dùng như hướng dẫn, dung dịch ổn định trong 1 tháng ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Khi không có điều kiện để lạnh, bột để tiêm và dung dịch đã pha ổn định trong thời gian ngắn (như 1 - 2 ngày) ở nhiệt độ môi trường tới 40 °C.

Quá liều và xử trí

Chưa có trường hợp quá liều cấp tính nào được báo cáo. Các nghiên cứu trên động vật không thể tiên đoán được đáp ứng ở người vì các tác dụng do interferon alfa thường có tính chất đặc hiệu đối với loài. Cũng như đối với tất cả các thuốc có tác dụng dược lý, phải theo dõi chặt người bệnh, nếu cần, điều trị triệu chứng và hồi sức.

Thông tin qui chế

Interferon alfa có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Blauferon A; Blauferon B; Gentef 5; IntronA; Roferon-A.

INTERFERON BETA

Tên chung quốc tế: Interferon beta.

Mã ATC: Interferon beta natural: L03AB02;
Interferon beta-1a: L03AB07;
Interferon beta-1b: L03AB08.

Loại thuốc: Interferon.

Dạng thuốc và hàm lượng

Interferon beta-1a, dung dịch để tiêm bắp 30 microgam (6 triệu đvqt)/0,5 ml: bơm tiêm 1 ml đổ đầy trước 0,5 ml kèm kim tiêm để tiêm bắp.

Interferon beta-1a dung dịch để tiêm bắp:

6,6 triệu đvqt (33 microgam)

Interferon beta-1a dung dịch để tiêm dưới da:

2,4 triệu đvqt (8,8 microgam) /0,2 ml

6 triệu đvqt (22 microgam)/0,5 ml

12 triệu đvqt (44 microgam)/0,5 ml

Interferon beta-1b dung dịch để tiêm dưới da 9,6 triệu đvqt (0,3 mg).

Interferon beta-1b, bột để pha tiêm dưới da: Lọ 300 microgam (9,6 triệu đơn vị) kèm dung môi.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Interferon là những protein có tính chất đặc hiệu đối với loài và đôi khi là những glycoprotein, có hoạt tính kháng virus, kháng tăng sinh, và có hoạt tính điều biến miễn dịch. Interferon nội sinh là những cytokin mạnh được sản xuất và tiết ra chủ yếu do các bạch cầu ngoại vi, nguyên bào sợi, và các tế bào biểu mô để đáp ứng với nhiễm virus và một số chất gây cảm ứng sinh học khác. Interferon có 3 dạng chính: Interferon alfa, beta và gamma. Interferon alfa và beta được xếp vào typ 1 và interferon gamma xếp vào typ 2. Các interferon này có các hoạt tính chồng chéo lên nhau nhưng vẫn phân biệt được rõ ràng. Các interferon cũng khác nhau ở vị trí tổng hợp trên tế bào. Interferon alfa và interferon beta (interferon typ 1) đồng dạng 30 - 40% về phương diện acid nucleic và trình tự amino acid và các gen của cả hai đều mã hóa trên cùng một nhiễm sắc thể; ngoài ra, các interferon này, không như interferon gamma (interferon typ 2) gắn và cạnh tranh chiếm cùng các thụ thể bề mặt tế bào.

Interferon beta khi gắn vào các thụ thể đặc hiệu trên bề mặt tế bào bắt đầu khởi động một chuỗi phức tạp sự kiện nội bào làm bộc lộ một số lớn các sản phẩm và gen đánh dấu do nhiều interferon gây ra, bao gồm 2',5'oligoadenylat synthetase (một enzym tham gia vào ức chế virus), beta 2-microglobulin, và neopterin (một sản phẩm của đại thực bào và tế bào T được hoạt hóa). Các sản phẩm này phản ánh một dãy phản ứng sinh học của interferon beta, bao gồm tác dụng đến gen loại 1 của phức hợp chính phù hợp mô (MHC), tác dụng kháng virus và kháng tăng sinh, hoạt hóa bạch cầu đơn nhân to. Một số sản phẩm này đã được định lượng trong huyết thanh và trong tế bào máu lấy từ người bệnh điều trị bằng interferon beta (Avonex). Kết quả nghiên cứu dược lực học cho thấy sản xuất neopterin, Mx protein người, và 2',5'-oligoadenylat synthetase tất cả đều do cả hai interferon beta-1a và beta-1b cảm ứng phụ thuộc vào liều.

Cơ chế tác dụng của interferon beta trong điều trị bệnh xơ cứng rải rác còn chưa biết đầy đủ, nhưng có thể liên quan đến tác dụng điều biến miễn dịch, bao gồm cả tác dụng chống viêm. Sản xuất và tác dụng hoạt hóa miễn dịch của interferon gamma được coi là bị interferon beta ức chế; interferon beta ức chế sản xuất interferon gamma là interferon đã tham gia làm nặng bệnh xơ cứng rải rác. Cơ chế tác dụng của thuốc cũng liên quan đến ức chế giải phóng các cytokin khác như yếu tố hoại tử u (TNF) và lymphotoxin (cả hai làm tổn hại đến tế bào thần kinh đệm ít gai [oligodendrocytes]); ức chế tăng sinh tế bào T là các tế bào giải phóng interferon gamma và lymphotoxin; và tăng chức năng các tế bào T ức chế là các tế bào bị suy giảm trong bệnh xơ cứng rải rác. Ở người tiêm interferon beta-1a có chứng cứ nồng độ interleukin 10 (IL-10) tăng trong huyết thanh và dịch não tủy, nhưng ý nghĩa lâm sàng chưa rõ. Không có

chứng cứ interferon beta tác động gián tiếp đến bệnh xơ cứng rải rác bằng cách tăng nồng độ cortisol huyết thanh; liều interferon beta tới 45 triệu đv cách 2 ngày tiêm 1 lần không làm thay đổi nồng độ cortisol huyết thanh trong khi điều trị. Sự đóng góp, nếu có, của hoạt tính kháng virus của interferon beta vào tác dụng của thuốc trong bệnh xơ cứng rải rác hiện nay chưa rõ. Nhiễm virus có thể thúc đẩy bệnh xơ cứng rải rác nặng lên, nhưng vai trò chính xác sinh bệnh học của nhiễm virus đối với bệnh xơ cứng rải rác vẫn còn chưa rõ.

Dược động học:

Hấp thu: Các interferon không hấp thu qua đường tiêu hóa. Khoảng 50% liều tiêm dưới da và khoảng 40% liều tiêm bắp interferon beta được hấp thu. Đối với một số chế phẩm interferon beta-1a sinh khả dụng và diện tích dưới đường cong nồng độ huyết tương - thời gian tương đương đối với liều tiêm dưới da và tiêm bắp nhưng đối với một số chế phẩm khác, liều tiêm bắp cho giá trị cao hơn liều tiêm dưới da và do đó liều dưới da không thể thay thế liều tiêm bắp được. Nồng độ đỉnh interferon beta-1a đạt được 3 giờ sau khi tiêm dưới da và giữa 3 và 15 giờ sau khi tiêm bắp. Nồng độ đỉnh interferon beta-1b huyết thanh đạt được từ 1 đến 8 giờ sau khi tiêm dưới da.

Phân bố: Chưa có thông tin về phân bố interferon beta-1a hoặc beta-1b. Chưa biết interferon beta-1a hoặc -1b có qua nhau thai hoặc vào sữa mẹ hay không.

Chuyển hóa và thải trừ: Sau một liều tiêm bắp duy nhất interferon beta-1a, nồng độ trong huyết thanh giảm với tốc độ phù hợp với nửa đời thải trừ 10 giờ. Interferon beta-1a chủ yếu chuyển hóa và bài tiết qua gan và thận.

Chỉ định

Bệnh xơ cứng rải rác tái phát - dịu bớt (relapse-remitting multiple sclerosis): Bệnh có 2 đợt hoặc hơn nặng lên trong 3 năm trước mà không có biểu hiện bệnh tiến triển giữa các đợt. Interferon beta-1a và -1b được chỉ định để làm giảm tần xuất đợt tái phát và làm giảm tàn phế, liều dùng phụ thuộc vào chế phẩm.

Bệnh xơ cứng rải rác tiến triển thứ phát (có đặc điểm giảm tần xuất các đợt tổn thương thần kinh kèm tàn phế bền vững không liên quan đến các đợt tổn thương thần kinh mới). Interferon beta-1b được chỉ định.

Chống chỉ định

Quá mẫn với các loại interferon tự nhiên và tái tổ hợp; quá mẫn với albumin huyết thanh người hoặc các thành phần khác của chế phẩm.

Người mang thai.

Người bệnh trầm cảm nặng và/hoặc có ý định tự vẫn; người bệnh có tiền sử động kinh mà không thể điều trị và kiểm soát được một cách chặt chẽ.

Thận trọng

Chưa có thông báo nào về điều trị interferon cho người bệnh dưới 16 tuổi, vì vậy không được dùng interferon beta cho trẻ em. Kinh nghiệm điều trị bằng interferon beta dài ngày vẫn còn chưa nhiều, vì vậy phải theo dõi chặt chẽ người bệnh để đề phòng những ADR. Điều quan trọng là phải thông báo cho người bệnh về các ADR trong khi điều trị, kể cả các triệu chứng giống cúm. Các triệu chứng này thường rõ nhất khi bắt đầu điều trị và giảm dần trong quá trình điều trị.

Người có tiền sử bệnh thần kinh, đặc biệt là có co giật và bệnh động kinh, thì cần phải theo dõi rất chặt chẽ và có thể cần phải có biện pháp điều trị để điều chỉnh cho được bệnh động kinh trong thời gian thực hiện điều trị bằng interferon.

Đã có tài liệu nói rằng interferon có thể thúc đẩy trầm cảm và thậm chí cả ý định tự tử ở người bệnh có xu hướng phát triển trầm cảm. Nguy cơ này cũng thường tăng lên trong số các người bị bệnh xơ cứng rải rác. Bác sỹ điều trị phải khám xét cẩn thận triệu chứng trầm cảm, nếu có thì phải điều trị một cách thích hợp, kể cả việc ngừng sử dụng interferon.

Người bệnh suy giảm nặng chức năng thận và/hoặc gan và người bệnh có tiền sử suy tủy cần được chú ý đặc biệt về liều lượng và các nguy cơ ADR trong quá trình điều trị.

Người bệnh có bệnh tim mạch như cơn đau thắt ngực, suy tim mạn hoặc loạn nhịp tim phải được theo dõi chặt chẽ chức năng tim, vì có thể có nguy cơ làm các bệnh đó nặng lên trong thời gian sử dụng interferon beta. Bản thân hội chứng giống cúm có thể làm tăng và làm trầm trọng các triệu chứng ở người bệnh có tiền sử bệnh tim.

Người bệnh tạo kháng thể chống lại interferon (kháng thể trung hòa), nên ở một số người bệnh được điều trị hoạt lực của interferon beta có thể bị giảm. Có nguy cơ kháng thể trung hòa đạt mức cao không đổi (hình cao nguyên) sau 12 tháng điều trị. Các tài liệu theo dõi người bệnh điều trị được 2 năm cho thấy khoảng 8% các người bệnh có xuất hiện kháng thể trung hòa.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định interferon beta cho người mang thai vì nguy cơ tiềm tàng cho thai nhi. Chưa có nghiên cứu về điều trị interferon beta cho người mang thai. Sử dụng liều cao cho khỉ Rhesus gây ra sảy thai. Trong khi chưa có số liệu nghiên cứu trên người thì điều này có nghĩa là cũng có nguy cơ tương tự cho người. Phụ nữ ở tuổi sinh đẻ nên kiểm tra để xác định không có thai trước khi bắt đầu sử dụng interferon beta và phải uống thuốc ngừa thai trong thời gian điều trị.

Nếu người bệnh mang thai ngay trong thời kỳ đang điều trị, nên ngừng interferon và không được dùng lại cho đến khi đẻ.

Thời kỳ cho con bú

Còn thiếu thông tin về nồng độ interferon trong sữa.

Do có tiềm năng gây các ADR nặng ở trẻ em, nên khuyến cáo hoặc phải ngừng cho con bú, hoặc phải ngừng điều trị bằng interferon beta cho đến khi thôi cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trầm cảm và tự vẫn đã được thông báo như là những ADR, đó là lý do phải hết sức thận trọng đối với người có tiền sử bị trầm cảm.

Các ADR phổ biến nhất là hội chứng giống cúm bao gồm đau cơ, sốt, ớn lạnh, mệt mỏi, đau đầu và buồn nôn. Các triệu chứng này hầu như rất hay gặp ở giai đoạn đầu điều trị và giảm dần trong thời gian điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

Chung: Vã mồ hôi, hói đầu, rụng tóc, hội chứng giống cúm, sốt, ớn lạnh.

Hệ thần kinh: Đau đầu, khó ngủ, trầm cảm, lo âu, suy nhược, tăng trương lực, mất phối hợp, mất ngủ, chóng mặt, trạng thái kích động, co giật, ngủ gà.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, đau bụng, táo bón, khô miệng, nôn.

Gan: Tăng tạm thời transaminase (AST, ALT).

Cơ, khớp: Đau khớp, đau cơ, đau lưng, suy nhược cơ.

Hô hấp: Viêm đường hô hấp trên.

Sinh dục, tiết niệu: Đa kinh, băng huyết.

Huyết học: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Tim mạch: Đau ngực, tăng huyết áp, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh.

Mắt: Rối loạn thị giác, khô mắt.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Chung: Chán ăn, phản ứng quá mẫn.

Tuần hoàn: Giãn mạch, đánh trống ngực, bệnh cơ tim và suy tim mạn.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Da: Phát ban, phản ứng tại chỗ tiêm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Chung: Phản ứng dị ứng nghiêm trọng, kể cả phản vệ.

Người bệnh có thể có cảm giác như ngất ngay sau mũi tiêm interferon beta đầu tiên. Phản ứng này thường có tính đơn lẻ một lần, hiếm xảy ra lại ở những mũi tiêm sau. Hiếm khi có các cơn co giật và co cứng (chuột rút). Loạn nhịp cũng là một chứng hiếm gặp và thường xảy ra ở người bệnh có tố bẩm sinh. Bởi vậy vấn đề quan trọng là khai thác cho đúng tiền sử bệnh tật của mỗi người bệnh trước khi bắt đầu điều trị.

Có thể xảy ra sớm, trong quá trình điều trị, những cơn co cứng thoáng qua và/hoặc yếu cơ nghiêm trọng, thậm chí có thể làm hạn chế vận động. Những đợt co cứng này ngắn, liên quan nhất thời với tiêm thuốc và có thể tái phát khi tiêm thuốc lại. Cũng có một vài kết quả xét nghiệm bất thường, nhưng thường không phải là lý do để cần đến can thiệp/điều trị tích cực nào. Số lượng tế bào lymphô, tiểu cầu, bạch cầu trung tính và hồng cầu bị giảm; cũng như có sự tăng nồng độ creatinin huyết thanh, kali huyết thanh, urat huyết thanh và nồng độ transaminase. Cũng có thể tăng calci niệu thoáng qua.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hội chứng giống cúm hầu hết xảy ra vào thời điểm bắt đầu điều trị, và chủ yếu đáp ứng với paracetamol. Sốt thường hết trong vòng 12 giờ. Có thể làm giảm sốt bằng cách điều trị trước với thuốc hạ sốt. Tỷ lệ phản ứng tại chỗ tiêm, phức hợp triệu chứng giống cúm thường giảm theo thời gian.

Nếu phản ứng quá mẫn nặng xảy ra, phải ngừng interferon và thực hiện các điều trị thích hợp.

Những người bệnh bị trầm cảm và có ý định tự tử phải được theo dõi rất chặt chẽ, nên cân nhắc để ngừng sử dụng liệu pháp.

Nếu số lượng tuyệt đối bạch cầu trung tính < 750/mm^3 thì nên ngừng điều trị bằng interferon beta. Khi trị số của bạch cầu trở lại > 750/mm^3 thì có thể dùng lại, nhưng với liều giảm 50%.

Để làm giảm bớt các ADR từ vừa đến nặng khác, có thể phải thay đổi phác đồ liều lượng của interferon beta hoặc thậm chí phải chấm dứt sử dụng thuốc này.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Cần đọc kỹ hướng dẫn của nhà sản xuất trước khi dùng. Interferon beta-1a tiêm bắp hoặc dưới da. Interferon beta-1b tiêm dưới da. Dùng interferon beta-1b vào buổi chiều có thể làm một số ADR dễ dung nạp hơn (như hội chứng giống cúm) vì tránh được nồng độ thuốc cao nhất ban ngày. Kỹ thuật tiêm đặc biệt quan trọng khi tiêm dưới da interferon beta vì nguy cơ phản ứng tại chỗ như viêm, đau, hoại tử.

Liều lượng: Liều lượng và hiệu lực của interferon beta được tính theo đvqt hoặc mg. Tuy các chế phẩm interferon beta-1a hiện có trên thị trường thường có hoạt tính đặc hiệu tương tự nhau trên cơ sở quy đổi microgam với microgam khi làm test bằng cùng hệ thống xét nghiệm. Chuyển đổi liều interferon beta-1a sang interferon beta-1b có thể tính dựa theo dữ liệu đã công bố, 6 triệu đvqt (30 microgam) interferon beta-1a tương đương khoảng 7 - 9 triệu đvqt (220 - 280 microgam) interferon beta-1b. Tuy nhiên, các chế phẩm interferon beta hiện có trên thị trường không được chuyển lẫn nhau trong khi đang dùng giữa phác đồ điều trị, trừ lý do an toàn, và người bệnh không được thay đổi liều và thời gian dùng thuốc mà không có ý kiến của thầy thuốc.

Điều trị bệnh xơ cứng rải rác tái phát - dịu bớt:

Interferon beta-1a, tiêm bắp: Người lớn, 6 triệu đv (30 microgam) 1 lần mỗi tuần. Chưa xác định được độ an toàn liều vượt quá 12 triệu đv (60 microgam) 1 lần mỗi tuần, hoặc điều trị trên 3 năm.

Interferon beta-1a, tiêm dưới da: 6 triệu đv (22 microgam) hoặc 12 triệu đv (44 microgam) 3 lần mỗi tuần. Nếu có thể, phải tiêm cùng thời gian (nên tiêm vào cuối trưa hoặc buổi chiều), cùng 3 ngày (như thứ 2, 4 và thứ 6) ít nhất cách nhau 48 giờ mỗi tuần. Ngoài ra, nhà sản xuất gợi ý liệu pháp nên bắt đầu bằng 20% liều kê đơn và liều này tăng dần trong thời gian 4 tuần cho tới liều đích (như 6 triệu đv [22 microgam] hoặc 12 triệu đv [44 microgam]) 3 lần mỗi tuần, theo phác đồ sau:

	% liều đích cuối cùng	Liều đích 22 microgam	Liều đích 44 microgam
Tuần 1 - 2	20%	1,2 triệu đv (4,4 microgam)	2,4 triệu đv (8,8 microgam)
Tuần 3 - 4	50%	3 triệu đv (11 microgam)	6 triệu đv (22 microgam)
Tuần 5 +	100%	6 triệu đv (22 microgam)	12 triệu đv (44 microgam)

Các hình thái lâm sàng bệnh xơ cứng rải rác tái phát:

Interferon beta-1b, tiêm dưới da: Người lớn, 8 triệu đv (0,25 mg) cách 2 ngày 1 lần. Liệu pháp điều trị này nên bắt đầu bằng liều thấp (như 2 triệu đv [0,0625 mg]) tiêm dưới da cách 2 ngày 1 lần và liều tăng dần trong thời gian 6 tuần tới 8 triệu đv (0,25 mg) cách 2 ngày 1 lần, cụ thể như sau:

	Liều interferon beta-1b tiêm dưới da
Tuần 1 - 2	2 triệu đv (0,0625 mg), 2 ngày 1 lần
Tuần 3 - 4	4 triệu đv (0,125 mg), 2 ngày 1 lần
Tuần 5 - 6	6 triệu đv (0,1875 mg), 2 ngày 1 lần
Tuần 7 +	8 triệu đv (0,25 mg), 2 ngày 1 lần

Liều khuyến cáo dùng hiện nay ngoài 3 năm theo nhà sản xuất còn phải được xác định.

Tương tác thuốc

Tuy chưa có nghiên cứu chính thức về tương tác thuốc cho tới nay với interferon beta-1a hoặc -1b, các thuốc này đã từng được dùng cùng với corticosteroid, ACTH, thuốc chống trầm cảm, và/hoặc thuốc tránh thai uống trong một số nghiên cứu có giả dược kiểm chứng mà không có ADR nào xảy ra.

Vì interferon beta-1a và -1b có tiềm năng gây tổn hại cho gan, nên phải thận trọng khi dùng interferon beta phối hợp với thuốc khác cũng có tiềm năng gây độc cho gan (như rượu).

Thuốc ức chế tủy xương: Vì interferon beta-1a và -1b có tiềm năng ức chế tủy xương, ít nhất đã có một nhà sản xuất cho là phải theo dõi chặt các thông số huyết học khi phối hợp với các thuốc ức chế tủy xương.

Vắc xin: Nhà sản xuất cho rằng tuy người bệnh đang dùng interferon beta-1a có thể dùng đồng thời vắc xin, nhưng hiệu quả phòng của vắc xin ở người đang dùng interferon beta chưa được xác định. Tuy mối liên quan chính xác giữa nồng độ kháng thể và hiệu quả của vắc xin còn chưa biết ở người đang dùng interferon beta, tỷ lệ huyết thanh chuyển đổi (được xác định như là hiệu giá kháng thể huyết thanh lớn hơn 1 : 40 đo bằng xét nghiệm ức chế ngưng kết hồng cầu) là 93% ở người tiêm interferon beta-1a và 91% ở người không tiêm thuốc.

Độ ổn định và bảo quản

Phải bảo quản interferon beta-1a (dạng bột để pha tiêm) ở 2 - 8 ^oC, trong tủ lạnh. Nếu không có tủ lạnh, có thể bảo quản ở 25 ^oC trong vòng 30 ngày. Không được để ở nhiệt độ cao. Không để đông lạnh. Sau khi pha để tiêm, cần dùng ngay càng sớm càng tốt, có thể bảo quản trong vòng 6 giờ ở 2 - 8 ^oC, không để đông lạnh. Dung dịch để tiêm bắp đóng sẵn trong bơm tiêm phải để ở nhiệt độ 2 - 8 ^oC. Sau khi lấy ra khỏi tủ lạnh và sau khi làm ấm tới nhiệt độ phòng (khoảng 30 phút) bơm tiêm đóng sẵn thuốc phải được dùng trong vòng 12 giờ và phải tránh ánh sáng, không được làm đông lạnh.

Dung dịch interferon beta-1a để tiêm dưới da đóng sẵn trong bơm tiêm phải để ở nhiệt độ 2 - 8 °C nhưng có thể bảo quản ở nhiệt độ tới 25 °C cho tới 30 ngày. Tránh ánh sáng và không để đông lạnh.
Interferon beta-1b: Bột đông khô để tiêm dưới da phải bảo quản ở nhiệt độ 25 °C nhưng có thể để ở nhiệt độ trong phạm vi từ 15 - 30 °C. Sau khi pha với dung môi natri clorid 0,54% do nhà sản xuất cung cấp, dung dịch phải dùng ngay nhưng có thể để tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8 °C tới 3 giờ. Bột đông khô và dung dịch thuốc đã pha không được để đông lạnh.

Quá liều và xử trí
Chưa có thông tin về quá liều. Khi quá liều cần điều trị hỗ trợ, dựa vào triệu chứng.

INTRALIPID

Tên chung quốc tế: Intralipid

Loại thuốc: Cung cấp dinh dưỡng, năng lượng cho cơ thể qua đường tĩnh mạch.

Dạng thuốc và hàm lượng
Nhũ dịch để truyền tĩnh mạch, có chứa 10, 20 hoặc 30% dầu đậu tương, glycerol.
Loại 10 % (100 ml và 500 ml);
Loại 20% (100 ml, 250 ml, 500 ml);
Loại 30% (333 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Intralipid là nhũ dịch của dầu đậu tương được đẳng trương hóa bằng glycerol và được nhũ hóa bằng các phospho lipid lấy từ lòng đỏ trứng. Intralipid gồm hỗn hợp các triglycerid trung tính của các acid béo chủ yếu như acid linoleic, oleic, palmitic, linolenic, stearic, với xấp xỉ 60% acid béo là những acid béo cần thiết. Kích thước và tính chất sinh học của các tiểu phân nhũ dịch rất gần với tính chất sinh lý của các vi thể dưỡng trấp, do đó đưa được qua đường tĩnh mạch.
Sau khi truyền tĩnh mạch intralipid, nhờ lipoprotein lipase, các triglycerid được thủy phân thành acid béo tự do và glycerol, sau đó các acid béo tự do tới các mô, ở đây chúng bị oxy hóa để cung cấp năng lượng cho hoạt động của cơ thể hoặc được tái tổng hợp thành triglycerid để dự trữ hay tham gia tạo thành các cấu trúc cơ quan. Glycerol được chuyển hóa thành carbon dioxyd và glycogen hoặc được sử dụng để tổng hợp chất béo của cơ thể.
Chế phẩm lipid có nồng độ đậm đặc được truyền tĩnh mạch rất phù hợp cho những người cần hạn chế đưa dịch vào cơ thể. Intralipid còn được dùng cho người có nhu cầu về năng lượng tăng hoặc có yêu cầu về năng lượng cơ bản. Năng lượng có chứa trong chế phẩm intralipid như sau: Cứ 1 ml chế phẩm loại 10%, 20% và 30% cung cấp được khoảng 1,1 ; 2 và 3 kilocalo tương ứng.
Intralipid được dùng để tiêm truyền tĩnh mạch chậm là một phần của chế độ dinh dưỡng theo đường tiêm truyền, thường kết hợp với các amino acid hoặc dung dịch carbon hydrat.
Khi sử dụng như nguồn cung cấp năng lượng, liều lượng của intralipid được xác định bởi nhu cầu về năng lượng và trạng thái lâm sàng của người bệnh. Lượng intralipid dùng không nên vượt quá 60% lượng calo cần thiết của người bệnh.

Chỉ định
Intralipid được chỉ định trong những trường hợp cần bổ sung dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa để cung cấp năng lượng và acid béo cần thiết như khi không ăn được do chấn thương, nhiễm khuẩn, bỏng nặng hoặc sau khi mổ ở người có rối loạn dinh dưỡng.

Chống chỉ định
Sốc.
Chuyển hóa lipid bị suy yếu nặng (suy thận, đái tháo đường không được kiểm soát, viêm tụy, suy gan, thiểu năng tuyến giáp có tăng triglycerid máu và nhiễm khuẩn).
Dị ứng với protein đậu tương.
Dị ứng nặng với trứng vì phospholipid của lòng đỏ trứng được sử dụng làm chất nhũ hóa trong intralipid.
Tăng lipid máu bệnh lý.

Thận trọng
Bệnh phổi.
Suy thận và một số rối loạn đông máu.
Nếu cần điều trị bằng intralipid cho những người bệnh đó, cần theo dõi khả năng thải trừ chất béo của họ.

Thời kỳ mang thai
Không có nguy cơ đặc biệt cho bào thai.

Thời kỳ cho con bú
Không có nguy cơ đặc biệt cho trẻ bú sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Toàn thân: Sốt, run, buồn nôn.
Da: Đỏ mặt.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Toàn thân: Phản vệ, đau bụng.
Máu: Tan máu, tăng hồng cầu lưới.
Tuần hoàn: Tăng/hạ huyết áp.
Gan: Tăng enzym gan.
Hô hấp: Nhịp thở nhanh.
Khác: Cương đau dương vật.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Cần áp dụng kỹ thuật vô khuẩn nghiêm ngặt khi thay túi đựng và khi truyền tĩnh mạch intralipid.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Do tính chất kém bền của nhũ dịch, hết sức tránh việc trộn với các dung dịch khác vì sẽ phá vỡ độ bền vững của các tiểu phân chất béo. Các kim loại đa hóa trị như calci, magneise.. có thể làm các hạt chất béo kết tụ lại với nhau, làm tăng kích thước tiểu phân, gây tắc mạch. Nếu muốn truyền nhũ dịch lipid với glucid, protid, tốt nhất là sử dụng cách truyền qua nhánh chữ Y: Lipid được truyền riêng 1 nhánh, nhánh còn lại dành cho glucid và dung dịch acid amin. Hiện nay có công thức phối hợp 3 thành phần này và sẽ trộn ngay trước khi truyền.
Xét nghiệm khả năng đào thải lipid: Trước khi tiêm truyền, lấy mẫu máu và ly tâm, nếu thấy huyết tương giống như sữa hoặc trắng đục, thì không được truyền intralipid. Phương pháp này không xác định được tình trạng tăng triglycerid máu. Với những người bệnh nghi ngờ không dung nạp lipid, cần dùng những phương pháp xét nghiệm đặc hiệu để phân tích triglycerid huyết thanh.
Liều dùng:
Liều 0,5 - 1 g/kg/ngày. Tối đa: 2,5 g/kg/ngày.
Liều này được truyền liên tục trong 24 giờ với tốc độ truyền tùy theo nồng độ nhũ dịch.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản intralipid trong những bao gói đóng đầy, ở nhiệt độ dưới 25 °C và tránh ánh sáng.
Sau khi đã mở intralipid để tiêm truyền, cần sử dụng ngay cho người bệnh hoặc sử dụng trong vòng 24 giờ.

Tương kỵ
Khi thêm những chất khác vào intralipid để tiêm truyền phải áp dụng nghiêm ngặt kỹ thuật vô khuẩn.

Theo quy định chung, cần tránh thêm những chất khác vào intralipid vì như vậy có thể phá hủy nhũ dịch và tăng nguy cơ tắc mạch do lipid.
Nhũ dịch chất béo có thể hòa tan chất hóa dẻo phthalat có trong plastic dùng làm túi đựng và bộ tiêm truyền, vì vậy nhất thiết phải sử dụng thiết bị và đồ bao gói không chứa phthalat.

IOBITRIDOL

Tên chung quốc tế: Iobitridol.

Mã ATC: V08AB11.

Loại thuốc: Thuốc cản quang chứa 3 nguyên tử iod, tan trong nước, có nồng độ osmol/kg thấp.

Dạng thuốc và hàm lượng
Lọ 20, 50, 60, 100, 150 và 200 ml để tiêm có nhiều hàm lượng:
350 mg iod/ml, tương ứng 767,8 mg iobitridol/ml,
300 mg iod/ml, tương ứng 658,1 mg iobitridol/ml,
250 mg iod/ml, tương ứng 548,4 mg iobitridol/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Iobitridol là chất cản quang chứa iod hữu cơ, mỗi phân tử có 3 nguyên tử iod, với tỷ lệ iod chiếm 45,6%. Iobitridol là loại monomer không ở dạng ion, tan trong nước và có nồng độ osmol/kg thấp. Thuốc gây tăng hấp thu tia X khi chiếu qua cơ thể, do đó hiện rõ cấu trúc của cơ quan tập trung nhiều iobitridol. Mức độ cản quang tỷ lệ thuận với nồng độ iod.
Thăm dò tính dung nạp chung đối với hệ thống huyết động, tim mạch, hô hấp, tiết niệu, thần kinh đã chứng tỏ iobitriol tương tự như với các chế phẩm cản X quang có ba iod, tan trong nước không ở dạng ion, có nồng độ osmol/kg thấp.
Dược động học:
Khi tiêm vào mạch máu, thuốc phân bố trong hệ mạch và khu vực gian bào. Ở người, nửa đời thải trừ là 1,8 giờ, thể tích phân bố là 200 ml/kg với độ thanh thải toàn bộ trung bình là 93 ml/phút. Thuốc gắn kết không đáng kể với protein (< 2%). Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận (qua lọc cầu thận mà không có tái hấp thu hoặc tiết do ống thận) ở dạng không biến đổi. Ở người suy thận, thuốc được thải trừ chủ yếu qua mật. Thuốc có thể loại được bằng thẩm phân máu.

Chỉ định
Thuốc dùng duy nhất để chẩn đoán.
Loại có nồng độ 350 mg iod/ml:
Chụp đường tiết niệu qua đường tĩnh mạch.
Chụp cắt lớp vi tính sọ não và toàn thân.
Chụp động mạch (cả mạch vành tim).
Chụp mạch kỹ thuật số bằng đường tĩnh mạch.
Chụp X quang tim, mạch.
Loại có nồng độ 300 mg iod/ml:
Chụp đường tiết niệu qua đường tĩnh mạch.
Chụp cắt lớp vi tính sọ não và toàn thân.
Chụp động mạch (cả mạch vành tim).
Chụp mạch kỹ thuật số bằng đường tĩnh mạch.
Chụp X quang tim, mạch.
Chụp mật tụy ngược dòng.
Chụp X quang khớp.
Chụp X quang tử cung, vòi trứng.
Loại có nồng độ 250 mg iod/ml:
Chụp cắt lớp vi tính toàn thân.
Chụp tĩnh mạch.
Chụp mạch kỹ thuật số bằng đường động mạch.
Chụp mật tụy ngược dòng.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với iobitridol hoặc các thành phần của thuốc, iod hoặc các thuốc cản quang của iod.
Có tiền sử sốc phản vệ hoặc phản ứng muộn ngoài da với thuốc tiêm iobitridol.
Nhiễm độc tuyến giáp rõ.
Chụp tử cung - vòi trứng ở người mang thai.
Không dùng chụp tủy do chưa được nghiên cứu.

Thận trọng
Như mọi thuốc cản quang chứa iod, iobitridol có thể gây phản ứng từ nhẹ đến nặng thậm chí gây tử vong. Những phản ứng này xảy ra ngay (dưới 60 phút) hoặc chậm (tới 7 ngày), không dự báo trước được và thường gặp nhiều hơn ở những người bệnh có tiền sử dị ứng, tình trạng lo âu, hoặc có mẫn cảm ở lần xét nghiệm trước khi dùng sản phẩm có iod. Không thể phát hiện được phản ứng bằng test dùng iod. Do đó, phải luôn có sẵn thuốc và các phương tiện hồi sức cấp cứu ngay.
Sản phẩm cản quang có iod với tuyến giáp (xem phần Loạn tuyến giáp): Phải thận trọng khi dùng cho người chuẩn bị làm thăm dò chức năng sinh hóa, chụp xạ hình các cơ quan trong cơ thể, hoặc xét nghiệm sinh học tuyến giáp, hoặc dùng iod phóng xạ để điều trị vì sản phẩm có iod sẽ làm rối loạn định lượng hormon và iod cố định vào tuyến giáp, hoặc các di căn ung thư tuyến giáp cho tới khi đi tiểu ra iod bình thường.
Phải thận trọng khi dùng cho người không dung nạp các sản phẩm cản quang có iod:
Trước khi dùng thuốc: Hỏi tiền sử kỹ bệnh nhân. Các corticoid và kháng histamin H_1 phải được khuyến cáo dùng ở những bệnh nhân có nguy cơ cao phản ứng không dung nạp sản phẩm có iod, tuy vậy những thuốc này cũng không ngăn được sốc phản vệ nặng, thậm chí gây tử vong.
Trong khi dùng thuốc: Bảo đảm theo dõi nội khoa. Duy trì đường tĩnh mạch.
Sau khi dùng thuốc: Sau khi tiêm thuốc cản quang, người bệnh phải nằm ít nhất 30 phút vì các ADR nặng thường xuất hiện trong thời gian này. Người bệnh phải được cảnh báo trước khả năng xảy ra ADR muộn (cho tới 7 ngày).
Suy thận: Các thuốc có chứa iod có thể gây thay đổi tạm thời chức năng thận hoặc làm nặng thêm suy thận đã có trước. Các biện pháp dự phòng như sau:
Xác định bệnh nhân có nguy cơ cao: Bệnh nhân mất nước, suy thận, đái tháo đường, suy tim nặng, bệnh gamma đơn dòng (đa u tủy, bệnh Waldenstrom), có tiền sử suy thận sau khi dùng thuốc cản quang có iod, trẻ em dưới 1 tuổi, người xơ cứng động mạch.
Tiếp nước, chất điện giải nếu cần.
Tránh phối hợp với thuốc độc với thận. Nếu cần phối hợp, phải tăng cường theo dõi các xét nghiệm về thận. Những thuốc liên quan là aminosid, organoplatin, methotrexat liều cao, pentamidin, foscarnet, thuốc kháng virus (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir), vancomycin, amphotericin B, thuốc ức chế miễn dịch như ciclosporin, tacrolimus, ifosfamid).
Phải giữ một khoảng cách ít nhất 48 giờ giữa hai thăm dò X - quang bằng tiêm tĩnh mạch thuốc cản quang, hoặc hoãn các xét nghiệm mới tới khi chức năng thận trở lại bình thường.
Phải dự phòng trước nhiễm toan acid lactic ở người đái tháo đường đang điều trị metformin bằng cách dựa vào creatinin huyết: Nếu chức năng thận bình thường thì ngừng metformin ngay khi dùng thuốc cản quang trong ít nhất 48 giờ hoặc cho tới khi chức năng thận bình thường; Nếu chức năng thận không bình thường thì chống chỉ định dùng metformin. Trong trường hợp cấp cứu, nếu xét nghiệm bắt buộc phải làm, cần ngừng metformin, tiếp nước, theo dõi chức năng thận và tìm các dấu hiệu nhiễm toan acid lactic.

Người bệnh thẩm phân máu có thể dùng thuốc cản quang iod vì các thuốc này có thể thẩm phân được. Nên xin ý kiến trước khoa thẩm phân máu.

Suy gan: Chú ý đặc biệt khi có suy gan thêm vào suy thận, làm tăng nguy cơ giữ lại sản phẩm cản quang.

Hen: Phải kiểm soát được hen trước khi tiêm thuốc cản quang có iod. Phải chú ý đặc biệt cơn hen xuất hiện trong phạm vi 8 ngày trước khi tiêm thuốc vì có nguy cơ tăng co thắt phế quản.

Loạn tuyến giáp: Sau khi tiêm một thuốc cản quang có iod, đặc biệt người bướu cổ, tiền sử rối loạn chức năng tuyến giáp có nguy cơ tăng một đợt cường giáp hoặc suy giáp. Cũng có nguy cơ suy giáp ở trẻ sơ sinh dùng chất cản quang có iod hoặc mẹ dùng.

Bệnh tim mạch nặng: Trong trường hợp suy tim rõ hoặc bắt đầu suy tim, hoặc bệnh động mạch vành, hoặc tăng áp lực động mạch phổi, hoặc bệnh van tim, nguy cơ phù phổi thiếu máu cục bộ cơ tim, rối loạn nhịp tim, rối loạn huyết áp nặng tăng lên sau khi dùng thuốc cản quang có iod.

Rối loạn về TKTW: Phải đánh giá tỷ lệ lợi ích/nguy cơ từng trường hợp một:

Nguy cơ nặng lên các triệu chứng thần kinh ở bệnh nhân có một tai biến thiếu máu cục bộ tạm thời, nhồi máu não cấp, mới xuất huyết não, phù não, động kinh vô căn hoặc thứ phát (u, sẹo);

Trong trường hợp sử dụng đường tiêm vào động mạch ở người nghiện rượu (cấp hay mạn), người nghiện ma túy.

U tế bào ưa crôm: Các bệnh nhân u tế bào ưa crôm có thể xuất hiện một cơn tăng huyết áp sau khi tiêm động mạch thuốc cản quang, nên phải điều trị trước khi làm xét nghiệm.

Bệnh nhân nhược cơ: Thuốc cản quang có iod làm nặng thêm các triệu chứng bệnh nhược cơ.

Làm tăng ADR: Các biểu hiện ADR do thuốc cản quang tăng lên do tình trạng kích thích mạnh như lo âu, đau.

Thận trọng khi dùng thuốc, cần hỏi bệnh nhân là phụ nữ ở tuổi sinh đẻ có mang thai hay không.

Thời kỳ mang thai

Iobitridol qua nhau thai nên có thể làm suy tuyến giáp trạng của thai nhi khi dùng cho người mẹ đã có thai trên 14 tuần. Nếu không thể trì hoãn xét nghiệm vì bất lợi cho mẹ, cần cân nhắc kỹ lợi ích/nguy cơ để quyết định dùng thuốc.

Chống chỉ định chụp tử cung - vòi trứng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc có vào sữa mẹ với lượng ít, nên cần rất thận trọng. Nên ngừng cho con bú ít nhất 24 giờ sau khi mẹ phải dùng thuốc này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Như mọi thuốc cản quang chứa iod khác, thuốc này có thể dẫn đến các phản ứng không dung nạp ở mức độ khác nhau, từ nhẹ đến nặng hoặc gây tử vong và không dự đoán trước được. Thường xảy ra nhiều hơn ở những người bệnh có tiền sử dị ứng, trạng thái lo âu hoặc nhạy cảm đặc biệt ở lần thử nghiệm trước với sản phẩm có iod.

Thường gặp, 1/100 ≤ ADR < 10/100

Tại chỗ:

Đau và phù nhẹ, nhất thời, có thể xuất hiện ở nơi tiêm khi thuốc không tràn qua mạch máu. Khi tiêm động mạch, cảm giác đau vùng tiêm phụ thuộc vào áp lực thẩm thấu của thuốc. Khi thuốc tràn ra ngoài (< 0,01%) gây phản ứng viêm tại chỗ, hoại tử mô.

Đau khớp khi chụp khớp.

Đau vùng tiểu khung khi chụp tử cung - vòi trứng.

Ít gặp, 1/1 000 ≤ ADR < 1/100

Thận: Tăng nhất thời creatinin huyết, suy thận cấp kèm vô niệu rất hiếm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da niêm mạc: Ngay lập tức: Ngứa, hồng ban, mày đay khu trú hoặc lan rộng, phù mặt, phù Quinck. Muộn hơn: Eczema, phát ban, đám sần, hội chứng Stevens - Johnson, hội chứng Lyell.

Hô hấp: Cơn hắt hơi, ho, cảm giác co thắt cổ họng, khó thở, co thắt phế quản, phù thanh quản, ngừng thở.

Tim mạch: Hạ huyết áp, chóng mặt, khó chịu, tim đập nhanh, ngừng tim. Rối loạn thần kinh đối giao cảm, rối loạn nhịp, co thắt động mạch vành, nhồi máu cơ tim. Trụy tim mạch.

Thần kinh giác quan: Tiêm toàn thân: Cảm giác nóng, nhức đầu; các xét nghiệm sử dụng thuốc cản quang có iod nồng độ cao trong máu động mạch não: Kích thích, vật vã, lú lẫn quên, rối loạn thị giác (sợ ánh sáng, mù tạm thời), rối loạn thính giác, run, dị cảm, co giật, buồn ngủ, hôn mê.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng.

Hô hấp: Phù phổi cấp.

Tuyến giáp: Xem mục Thận trọng, Tương tác thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường nhẹ và không cần phải điều trị. Nhưng nguy hiểm nhất là sốc thường xuất hiện ngay, hầu như không liên quan đến số lượng thuốc, tốc độ tiêm. Sốc biểu hiện bằng huyết áp tụt và các biểu hiện về tiêu hoá, thần kinh, hô hấp, tim mạch.., không thể dự đoán trước được. Mức độ nặng rất thay đổi, từ nhẹ, vừa, đến rất nặng, tử vong. Do vậy cần có sẵn phương tiện hồi sức cấp cứu.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng tùy theo thủ thuật và khu vực cần tạo cản quang, thể trọng và chức năng thận của người bệnh, đặc biệt ở trẻ em.

Loại có nồng độ 350 mg iod/ml:

Liều trung bình được khuyến cáo:

Chỉ định	Liều trung bình (ml/kg)	Tổng thể tích (tối thiểu - tối đa) (ml)
Chụp đường tiết niệu qua đường tĩnh mạch	1,0	50 - 100
Chụp cắt lớp vi tính sọ não và toàn thân: - Sọ não - Toàn thân	 1,0 1,8	 40 - 100 90 - 180
Chụp mạch kỹ thuật số bằng đường tĩnh mạch	2,1	95 - 250
Chụp động mạch: - Ngoại biên - Chi dưới - Bụng	 2,2 1,8 3,6	 105 - 205 80 - 190 155 - 330
Tim mạch: - Người lớn - Trẻ em	 1,9 4,6	 65 - 270 10 - 130

Loại có nồng độ 300 mg iod/ml:

Liều trung bình đường vào trong mạch được khuyến cáo:

Chỉ định	Liều trung bình (ml/kg)	Tổng thể tích (tối thiểu - tối đa) (ml)
Chụp đường tiết niệu qua đường tĩnh mạch: - Tĩnh mạch nhanh - Tĩnh mạch chậm	 1,2 1,6	 50 - 100 100
Chụp cắt lớp vi tính sọ não và toàn thân: - Sọ não - Toàn thân	 1,4 1,9	 20 - 100 20 - 150
Chụp mạch kỹ thuật số bằng đường tĩnh mạch	1,7	40 - 270

Chụp động mạch: - Não - Chi dưới	1,8 2,8	42 - 210 85 - 300
Chụp X quang tim mạch	1,1	70 - 125
Chụp mật tụy ngược dòng	0,7	< 50

Liều trung bình đường vào các khoang được khuyến cáo:

Chỉ định	Thể tích trung bình (ml)	Chú ý
Chụp X quang khớp	5 - 20	Thể tích phù hợp với loại khớp
Chụp tử cung - vòi trứng	5 - 20	Phù hợp với thể tích tử cung

Loại có nồng độ 250 mg iod/ml:

Liều trung bình được khuyến cáo:

Chỉ định	Liều trung bình (ml/kg)	Tổng thể tích (tối thiểu - tối đa) (ml)
Chụp tĩnh mạch	2,6	150 - 220
Chụp cắt lớp lồng ngực	2,2	95 - 170
Chụp mạch kỹ thuật số bằng đường động mạch	3,1	75 - 360
Chụp mật tụy ngược dòng	0,7	< 50

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc - thuốc:

Metformin: Nhiễm acid lactic có thể xảy ra do suy thận chức năng gây ra do thăm khám X quang ở người bệnh đái tháo đường. Phải ngừng điều trị metformin 48 giờ trước khi làm thủ thuật X quang và chỉ dùng lại 2 ngày sau thủ thuật này.

Các thuốc cản quang: Thuốc cản quang có iod làm rối loạn trong nhiều tuần mô tuyến giáp hấp thu iod phóng xạ, dẫn đến giảm một phần hiệu quả điều trị bằng ^{131}I. Khi dự kiến chụp tia nhấp nháy thận dùng thuốc tiêm có phóng xạ được ống thận tiết thì nên thực hiện trước khi tiêm thuốc cản quang iod.

Thuốc chẹn beta, thuốc co mạch, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin: Các thuốc này làm giảm hiệu quả của cơ chế bù của tim mạch đối với rối loạn huyết áp. Thầy thuốc phải có thông tin trước khi tiêm thuốc cản quang iod và chuẩn bị sẵn phương tiện cấp cứu.

Thuốc lợi tiểu: Nguy cơ thiếu nước do thuốc lợi tiểu, phải tiếp nước trước để giảm nguy cơ suy thận cấp.

Interleukin 2: Tăng nguy cơ phản ứng với các thuốc cản quang khi mới sử dụng interleukin 2 (đường tĩnh mạch), gây phát ban da, hiếm hơn là hạ huyết áp, đi tiểu ít, thậm chí suy thận.

Tương tác khác:

Nồng độ chất cản quang có iod cao trong huyết tương và nước tiểu làm nhiễu (rối loạn) định lượng *in vitro* của bilirubin, protein và các chất vô cơ (sắt, đồng, calci, phosphat). Khuyến cáo không nên định lượng nồng độ các chất này trong 24 giờ sau khi làm xét nghiệm.

Tương kỵ

Iobitridol tương kỵ với nhiều loại thuốc. Vì vậy, không trộn thuốc khác vào chung bơm tiêm với iobitridol kể cả thuốc kháng histamin hoặc corticoid.

Quá liều và xử trí

Chỉ xảy ra khi dùng liều rất cao. Cần bù nước và chất điện giải. Theo dõi chức năng thận trong ít nhất 3 ngày. Thẩm phân máu có thể được làm, nếu cần. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản nơi mát, nhiệt độ dưới 30 ^{o}C, tránh ánh sáng.

Thông tin quy chế

Iobitridol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Xenetic 350.

IODAMID MEGLUMIN

Tên chung quốc tế: Meglumine iodamide.

Mã ATC: V08AA03.

Loại thuốc: Chất cản quang monome dạng ion.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm iodamid meglumin 65% (tương đương với 300 mg iod/ml).

Dung dịch tiêm iodamid meglumin 24% (tương đương với 111 mg iod/ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Iodamid meglumin là chất cản quang monome dạng ion chứa iod có tính chất và công dụng tương tự như diatrizoat.

Các hợp chất iod hữu cơ tăng khả năng hấp thu X quang khi đi qua cơ thể và được dùng để đồ họa cấu trúc cơ thể tại những nơi thuốc tiếp giáp. Mức độ cản quang tỷ lệ thuận với toàn lượng (nồng độ và thể tích) chất cản quang chứa iod trên đường đi của tia X.

Nhìn chung các chất cản quang monome dạng ion có áp suất thẩm thấu rất cao khi dùng ở nồng độ thích hợp để quan sát trong chụp X quang, do vậy thuốc cũng gây ADR với tỷ lệ tương đối cao. Ngoài ra, những hợp chất monome này ít khả năng dung nạp hơn các chất cản quang dime dạng ion (thí dụ acid ioxaglic) có áp suất thẩm thấu thấp hơn và các chất cản quang dạng không ion (thí dụ iohexol, iopamidol) cũng vốn là những chất có áp suất thẩm thấu thấp hơn.

Iodamid meglumin được dùng không dựa vào tác dụng dược lý của thuốc mà dựa vào sự phân bố và bài tiết của thuốc trong cơ thể. Thuốc được dùng trong nhiều thủ thuật và có thể tiêm tĩnh mạch hoặc bằng các đường khác, như nhỏ giọt vào bàng quang hoặc tử cung. Thuốc cũng được dùng trong chụp cắt lớp điện toán. Sau khi truyền nhỏ giọt, iodamid meglumin làm mờ đục thận và đường tiết niệu thông qua cơ chế bài tiết sinh lý tự nhiên. Iodamid meglumin 24% tăng cường hình ảnh não qua chụp cắt lớp điện toán bằng cách tăng hiệu suất chụp X-quang. Mức độ tăng cường hiện hình mô mờ đục liên quan trực tiếp đến lượng iod trong liều dùng.

Tiêm tĩnh mạch, iodamid meglumin có thể gây lợi tiểu thẩm thấu.

Dược động học

Sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh, iodamid meglumin thường tạo đủ cản quang để nhìn thấy đường tiết niệu trong vòng 1 phút khi dùng dung dịch 65% và 5 phút với dung dịch 24%. Ở người có chức năng thận bình thường thuốc bài tiết nhanh, tuy nhiên ở người suy thận do thuốc bài tiết chậm nên sau khi tiêm tĩnh mạch 30 phút với dung dịch 65% hoặc 60 phút với dung dịch 24% hoặc lâu hơn vẫn có thể không nhìn thấy đường tiết niệu. Chụp X quang ở người suy thận nặng có thể không nhìn thấy gì.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, iodamid meglumin phân bố nhanh khắp dịch ngoài tế bào. Thuốc qua nhau thai, bài tiết vào sữa mẹ. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương dưới 5%. Nồng độ đỉnh đạt được ngay trong vòng 1 phút và giảm nhanh trong 5 - 10 phút. Thuốc có đáp ứng trong vòng 5 - 40 phút. Nửa đời phân bố 3 phút, V_d khoảng 16 lít. Độ thanh thải thận là 156,5 ml/phút. Nửa đời thải trừ là 1,3 giờ.

Iodamid meglumin thải trừ gần như hoàn toàn trong nước tiểu ở dạng không đổi, chủ yếu qua lọc cầu thận. Khoảng 85% liều được thải trừ trong khoảng 4 giờ đầu tiên sau khi dùng thuốc. Khoảng 95% liều iodamid meglumin tĩnh mạch thải trừ trong nước tiểu và 0,5% thải trừ trong phân trong 72 giờ; dưới 1,5% thải trừ trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa chưa được xác định. Iodamid meglumin đào thải qua thẩm tách màng bụng hoặc thẩm tách máu.

Chỉ định

Iodamid meglumin được dùng làm thuốc cản quang tiêm tĩnh mạch chụp CT não, chụp thận để xác định các bất thường ở đường tiết niệu (thí dụ, xác định vị trí tắc nghẽn ở đường tiết niệu).

Chú ý: Chất cản quang monome dạng ion có tỷ lệ ADR tương đối cao, một phần do áp suất thẩm thấu lớn. Dùng các hợp chất có áp suất thẩm thấu thấp hơn như chất cản quang dime dạng ion và chất cản quang dạng không ion có thể được dung nạp tốt hơn.

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với chất cản quang chứa iod hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Vô niệu.

Thận trọng

Không được dùng đồng thời metformin cho người bệnh đang được tiêm chất cản quang chứa iod vì nguy cơ tăng acid lactic và gây suy thận cấp. Phải tạm thời ngừng dùng metformin 48 giờ trước khi làm thủ thuật X quang. Chỉ dùng lại metformin sau khi chức năng thận đã trở lại bình thường.

Có thể khó hoặc không nhìn thấy được đường tiết niệu trong chụp X quang thận - tĩnh mạch ở người suy thận nặng. Người bệnh đều cần phải được tiếp nước đầy đủ, đặc biệt ở trẻ nhỏ, người cao tuổi hoặc người bệnh urê huyết cao (đặc biệt là người bệnh đa niệu, thiểu niệu, đái tháo đường hoặc bệnh hồng cầu hình liềm).

Không được hạn chế nước trước khi chụp X quang người bệnh đa u tủy vì có thể tạo điều kiện gây kết tủa protein u tủy không hồi phục ở ống thận. Vô niệu do mất nước và/hoặc do chất cản quang đã dẫn đến tăng urê huyết tiến triển, suy thận và tử vong ở người bệnh đa u tủy dùng chất cản quang tiêm tĩnh mạch. Nếu dùng iodamid meglumin cho người bệnh đa u tủy, cần phải bù dịch và kiềm hóa nước tiểu để giảm thiểu hoặc ngăn chặn kết tủa protein u tủy ở ống thận.

Truyền tĩnh mạch iodamid meglumin làm tăng tái thẩm thấu, cần lưu ý tác dụng này ở người bị suy tim sung huyết hoặc bị suy thận. Người suy tim mới phát có nguy cơ bị phù phổi khi dùng liều lớn chất cản quang dạng ion trong chụp X quang thận bằng đường tĩnh mạch liều cao.

Chụp X quang tĩnh mạch đường tiết niệu liều cao ở người urê huyết cao và người đái tháo đường bị mất nước có thể có nguy cơ gây suy thận. Hơn nữa, suy thận có thể xảy ra ở người đái tháo đường với liều cản quang khá thấp ứng với 17 g iod, mặc dầu đã được bù nước đầy đủ.

Tiêm vào mạch chất cản quang cho người cường giáp hoặc có nhân tuyến giáp sẽ làm bệnh nặng thêm, thậm chí đến mức gây cơn cường giáp cấp.

Người bệnh có tiền sử hen phế quản hoặc dị ứng hoặc gia đình có tiền sử dị ứng có thể tăng nguy cơ phản ứng với chất cản quang. Trong khi tiêm có thể xảy ra co thắt phế quản và chỉ một lượng nhỏ từ 0,5 - 1 ml chất cản quang cũng có thể tạo cơn xanh tím nặng.

Chụp X quang tĩnh mạch đường tiết niệu ở người bệnh đã biết hoặc nghi có u tủy thượng thận có thể làm huyết áp đột ngột tăng cao. Nếu phải dùng iodamid meglumin ở người bệnh này thì phải dùng liều thấp nhất, theo dõi huyết áp thật cẩn thận trong quá trình chụp và chuẩn bị mọi thiết bị thuốc men để điều trị cấp cứu tăng huyết áp.

Có thể tăng hiện tượng hồng cầu hình liềm ở người bệnh tế bào hồng cầu hình liềm dạng đồng hợp tử.

Chụp đường tiết niệu đặc biệt thận trọng ở người bệnh gan nặng đồng thời bệnh thận nặng hoặc vô niệu.

Có thể xảy ra huyết khối khi tiêm tĩnh mạch hoặc các biến chứng khác do chấn thương cần chú ý.

Thời kỳ mang thai

Thuốc qua được nhau thai có thể làm suy tuyến giáp trạng của thai nhi khi dùng cho người mẹ đã có thai trên 12 tuần. Nếu không thể trì hoãn xét nghiệm vì bất lợi cho mẹ, cần cân nhắc kỹ giữa lợi ích/nguy cơ để quyết định dùng thuốc.

Ngoài ra, phần lớn các bác sĩ lâm sàng đều có ý kiến cho rằng chụp X quang chọn lọc ở bụng là chống chỉ định trong thời kỳ mang thai vì nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi do tiếp cận với tia xạ.

Thời kỳ cho con bú

Iodamid meglumin phân bố vào sữa mẹ. Vì thuốc có khả năng gây ADR với trẻ đang bú mẹ, nên người mẹ không nên cho con bú trong ít nhất 24 giờ sau khi dùng iodamid meglumin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Da: Mày đay, ngứa.

Tuần hoàn: Giãn mạch ngoại vi, đỏ bừng toàn thân, hạ huyết áp hoặc tăng huyết áp, nhịp tim nhanh hoặc nhịp tim chậm, đánh trống ngực, đau ngực.

Thần kinh cảm giác: Cảm giác nóng.

Khác: Hắt hơi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Vị kim loại hoặc đắng, khàn giọng, nôn khan, hoặc nghẹt thở, khó nuốt, cảm giác rát họng hoặc nóng quanh hậu môn.

Thận: Thiểu niệu hoặc vô niệu, protein niệu nhất thời, tăng creatinin huyết thanh và urê huyết nhất thời, có tinh thể niệu urat hoặc oxalat nhẹ, có cảm ứng vùng hố lưng.

Hô hấp: Khó thở, thở nông, ho, cơn hen, thở khò khè, co thắt thanh quản, co thắt phế quản, thở nhanh sâu, phù phổi hoặc thanh quản, xanh tím tiến triển đến bất tỉnh.

Hệ thần kinh: Bồn chồn, lú lẫn, lo lắng, khó ở, đau đầu, hơi choáng váng, chóng mặt, run tay, rét run, kích động, phản ứng hysteria, tê cứng đầu và cổ, ngất, liệt nhẹ một bên hoặc cơn co giật.

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch huyết khối, viêm mô tế bào, đau nhức, ban đỏ, hoặc hoại tử mô tại chỗ tiêm, cảm giác nóng hoặc rát nóng, co thắt tĩnh mạch hoặc đau tĩnh mạch, xẹp cục bộ tĩnh mạch được tiêm, khối tụ máu, bầm máu. Đối với kỹ thuật dùng qua da: Huyết khối hoặc các biến chứng do chấn thương cơ học của kỹ thuật này.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính, tăng nhẹ bạch cầu ưa eosin hoặc tăng bạch cầu ưa base, tăng bạch cầu tương đối, hoặc giảm lymphô bào, ngưng kết hồng cầu, hồng cầu răng cưa, cản trở tạo cục máu đông.

Khác: Sung huyết mũi, viêm mũi, chảy nước mắt, ban da, phù mạch, phù mi mắt, đốm xuất huyết ở mặt hoặc kết mạc, ra mồ hôi và yếu sức, ớn lạnh, sốt, xanh xao, co cứng cơ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tuần hoàn: Sốc, loạn nhịp tim (ví dụ: rung thất).

Tiêu hóa: Sưng tuyến nước bọt.

Mắt: Chảy nước mắt.

Thận: Protein niệu trong thời gian ngắn hoặc bệnh về thận có thể xuất hiện.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần theo dõi ADR nặng có thể xảy ra ở người bệnh trong khi và ít nhất 30 - 60 phút sau khi cho dùng iodamid meglumin. Có thể có

ADR nặng như trụy tim mạch, bất tỉnh, co thắt phế quản, phù thanh môn, phù phổi, rung thất, ngừng tim, hội chứng nhồi máu cơ tim và loạn nhịp tim.

Phải chuẩn bị sẵn sàng đầy đủ tất cả những thuốc men và phương tiện hỗ trợ để điều trị các phản ứng nặng.

Việc điều trị tùy thuộc vào các biểu hiện lâm sàng. Triệu chứng chủ quan nhẹ, như cảm giác nóng và buồn nôn sẽ mất nhanh khi giảm tốc độ tiêm hoặc ngừng một lúc. Trường hợp phản ứng nặng, cần tiêm tĩnh mạch steroid dựa theo kinh nghiệm và cho thở oxygen khi cần. Sốc hạ huyết áp không do tim thường đáp ứng tốt nhất với liệu pháp bù dịch, nhưng đôi khi có thể cần đến thuốc co mạch tăng huyết áp. Adrenalin tiêm dưới da chỉ định chủ yếu đối với phản ứng co thắt phế quản và các phản ứng kiểu dị ứng khác, nhưng phải sử dụng thận trọng, tránh loạn nhịp tim. Tiêm tĩnh mạch aminophylin có thể có tác dụng trong co thắt phế quản. Tiêm tĩnh mạch adrenalin loãng (1/10 000) đôi khi được chỉ định để điều trị trụy tim mạch trong phản vệ, nhưng phải hết sức thận trọng. Tiêm tĩnh mạch atropin (0,6 mg) có thể cần cho phản ứng đối giao cảm. Thuốc kháng histamin tiêm tĩnh mạch có tác dụng với phù mạch thần kinh, nhưng lại có thể làm nặng thêm phản ứng hạ huyết áp. Đối với cơn co giật nhiễm độc hóa chất phải tiêm tĩnh mạch diazepam và thở oxy.

Dự phòng các phản ứng đặc thù:

Người bệnh có tiền sử dị ứng cần cho dùng trước thuốc kháng histamin và corticosteroid. Thường chỉ cho dùng trước steroid, đặc biệt ở người bị hen. Trường hợp hen dị ứng, nên điều trị dự phòng bằng steroid cùng với natri cromoglycat. Điều trị trước bằng prednisolon và diphenhydramin làm giảm tỷ lệ phản ứng toàn thân tức thì. Để có hiệu quả tốt nên dùng steroid cách một thời gian đủ để có hiệu lực trước khi dùng chất cản quang. Điều trị methylprednison 24 giờ và 30 phút trước khi tiêm thuốc cản quang có thể giảm phù phổi đáng kể. Đối với người bệnh có nguy cơ cao, khi điều kiện thời gian cho phép, phác đồ điều trị 3 ngày mỗi ngày 32 mg methylprednisolon với liều cuối cùng cách 2 giờ trước khi tiêm chất cản quang có thể giảm được tỷ lệ phản ứng. Khi không thể điều trị trước trong một thời gian dài, tiêm steroid liều đơn cách 6 giờ trước khi tiêm chất cản quang cũng có thể có tác dụng.

Trong trường hợp nghi bị bệnh u tủy thượng thận, nên cho người bệnh điều trị trước với thuốc chẹn alpha, vì có nguy cơ gây cơn tăng huyết áp.

Người bệnh thuộc nhóm có nguy cơ nên được trị liệu dự phòng trước để giảm thiểu nguy cơ huyết khối và tắc mạch.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Iodamid meglumin tiêm tĩnh mạch. Người bệnh cần được tiếp nước đầy đủ. Cần nhịn ăn trước khi dùng chất cản quang để tránh hít phải thức ăn khi bị nôn.

Phải có cán bộ y tế, phương tiện cấp cứu, hỗ trợ sẵn sàng và theo dõi bệnh nhân trong 30 - 60 phút sau khi tiêm để xử trí những phản ứng nặng, muộn có thể xảy ra.

Để dự đoán được khả năng xảy ra các phản ứng nặng, có thể dùng phương pháp thử trước: Tiêm tĩnh mạch chậm 0,5 - 1 ml iodamid trước khi cho dùng một liều đầy đủ, nếu không có một phản ứng với liều thử, không loại trừ khả năng xảy ra phản ứng quá mẫn với liều dùng đầy đủ. Nếu xảy ra một ADR của bất cứ liều thử nghiệm nào, cần thiết phải thực hiện việc kiểm tra đánh giá lại một cách cẩn thận và nếu thấy cần thiết, kiểm tra phải được tiến hành hết sức thận trọng.

Chụp CT não

Người lớn: Truyền tĩnh mạch 4,5 ml/kg dung dịch iodamid meglumin 24%. Liều 200 ml đầu tiên truyền trong 5 phút, lúc đó hình ảnh sẽ bắt đầu, liều còn lại sẽ được truyền trong thời gian hiện hình. Tổng liều không quá 300 ml.

Chụp X quang tĩnh mạch đường tiết niệu:

Trừ khi có chống chỉ định, một số thầy thuốc lâm sàng khuyên dùng thuốc nhuận tràng buổi tối trước khi chụp X quang tĩnh mạch đường niệu. Không nên thụt tháo vì có thể làm tăng khí dư trong ruột. Nhiệt độ thuốc tiêm iodamid meglumin khi đưa vào cơ thể cần bằng thân nhiệt (có thể cần ngâm lọ thuốc vào nước ấm để đưa nhiệt độ của thuốc lên gần nhiệt độ của cơ thể). Nên chụp X quang thận thường quy trước khi dùng thuốc để so sánh. Phần lớn các thầy thuốc lâm sàng cho rằng tất cả người bệnh đều cần cung cấp đủ nước. Trường hợp suy thận, không nên chụp X quang tĩnh mạch đường tiết niệu nhắc lại trong ít nhất 48 giờ vì có thể gây thiểu niệu hoặc vô niệu.

Người lớn:

Truyền tĩnh mạch liên tục 4,5 ml/kg dung dịch iodamid meglumin 24%, tối đa 300 ml, thời gian truyền là 10 phút (30 ml/phút), dùng kim nòng lớn (cỡ 17 - 18). Ở những người bệnh lớn tuổi hoặc có hoặc nghi ngờ suy tim mất bù, nên truyền tốc độ chậm hơn. Nếu đỏ mặt hoặc buồn nôn, giảm tốc độ truyền hoặc ngừng truyền đến khi ADR được giải quyết. Nếu ADR nặng xảy ra thì ngừng truyền ngay.

Hoặc:

Tiêm tĩnh mạch nhanh trong 1 - 2 phút dung dịch iodamid meglumin 65% với liều thông thường 0,8 ml/kg, tối đa là 50 ml, tiêm trong 1 - 2 phút. Phần lớn các thầy thuốc lâm sàng đều khuyên liều thông thường cho người lớn có thể trọng trên 45 kg dùng dung dịch iodamid meglumin 65%, tiêm tĩnh mạch nhanh là 35 - 85 ml. Nếu đỏ mặt hoặc buồn nôn, giảm tốc độ truyền hoặc ngừng truyền đến khi ADR được giải quyết. Nếu ADR nặng xảy ra thì ngừng truyền ngay.

Trẻ em:

Tiêm tĩnh mạch nhanh dung dịch iodamid meglumin 65% với liều như sau: Dưới 6 tháng tuổi: 5 ml; 6 - 12 tháng tuổi: 8 ml; 1 - 2 tuổi: 10 ml; 3 - 5 tuổi: 12 ml; 6 - 7 tuổi: 15 ml; 8 - 10 tuổi: 18 ml; 11 - 12 tuổi: 20 ml; trên 12 tuổi: 0,8 ml/kg (tối đa tới 50 ml). Phần lớn các thầy thuốc lâm sàng đều khuyên liều thông thường dung dịch iodamid meglumin 65% tiêm tĩnh mạch nhanh ở trẻ em có thể trọng 4,5 - 45 kg là 25 - 30 ml và trẻ em có thể trọng < 4,5 kg là 10 ml. Hoặc một số bác sĩ lâm sàng khác lại khuyên dùng liều khoảng 2 ml/kg cho trẻ em có thể trọng từ 4,5 - 12,5 kg.

1 - 10 phút sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh iodamid meglumin, là có thể nhìn rõ đường niệu nhất ở người bệnh có chức năng thận bình thường; nhưng ở người suy thận thì sau 30 phút hoặc lâu hơn có thể vẫn không nhìn thấy. Nếu cần, có thể chụp X quang bàng quang 20 phút sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh ở người bệnh có chức năng thận bình thường.

Ở người bệnh tăng huyết áp, có thể chụp phim X quang thận và/hoặc chụp phim X quang liên tiếp và nhanh đường niệu ngay sau khi tiêm thuốc tĩnh mạch nhanh để phát hiện bệnh về mạch thận.

Tương tác thuốc

Thuốc có tác dụng tăng bài tiết acid uric có thể thúc đẩy bệnh thận phát triển.

Thuốc chống viêm không steroid cũng có thể làm tăng nguy cơ nói trên.

Tiêm chất cản quang chứa iod cho người đang dùng metformin, có nhiều nguy cơ gây nhiễm acid lactic và gây suy thận cấp.

Điều trị trước bằng interleukin-2 rõ ràng có thể gây phản ứng quá mẫn không điển hình của chất cản quang dưới dạng nhiều kiểu gây độc khác nhau và không thể phòng ngừa những phản ứng này bằng trị liệu trước với steroid.

Hydralazin dường như làm tăng nguy cơ viêm mạch dưới da cấp tính.

Độ ổn định và bảo quản

Cần bảo quản tránh ánh sáng và nhiệt độ cao. Có thể hình thành các tinh thể trong các chế phẩm iodamid meglumin; có thể làm tan tinh thể bằng cách ngâm lọ thuốc vào nước nóng, thỉnh thoảng lắc.

Tương kỵ

Thuốc tiêm iodamid meglumin tương kỵ về lý học với thuốc tiêm diphenhydramin hydroclorid.

Vì có thể tạo thành tủa, không nên trộn chung trong bơm tiêm các chất cản quang tia X và các thuốc khác, kể cả thuốc kháng histamin.

Quá liều và xử trí

Đã có những trường hợp ngộ độc đột ngột gây tử vong ở trẻ nhỏ. Biến chứng dẫn đến tử vong là phù phổi cấp hoặc co giật. Co giật có thể do trạng thái tăng thẩm thấu hoặc do độc tính hóa học của chất cản quang.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho iodamid meglumin, nên phải điều trị triệu chứng. Trường hợp quá liều do sơ suất hoặc bị suy thận nặng, có thể loại chất cản quang bằng thẩm tách, đồng thời cần điều chỉnh cân bằng nước và các chất điện giải.

Thông tin qui chế

Iodamid meglumin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

IOHEXOL

Tên chung quốc tế: Iohexol.

Mã ATC: V08AB02.

Loại thuốc: Chất cản quang chứa iod, không ion hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm iohexol 140 mg iod/ml; lọ 50 ml, 200 ml.

Thuốc tiêm iohexol 180 mg iod/ml; lọ 10 ml, 15 ml, 50 ml.

Thuốc tiêm iohexol 210 mg iod/ml; lọ 15 ml, 50 ml, 100 ml.

Thuốc tiêm iohexol 240 mg iod/ml; lọ 10 ml, 20 ml, 50 ml, 200 ml.

Thuốc tiêm iohexol 300 mg iod/ml; lọ 10 ml, 20 ml, 40 ml, 50 ml, 75 ml, 100 ml, 200 ml.

Thuốc tiêm iohexol 350 mg iod/ml; lọ 20 ml, 40 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml.

Tất cả các chế phẩm trên đều chứa 1,21 mg tromethamin và 0,1 mg calci dinatri edetat.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Iohexol là một thuốc cản quang chứa iod, không ion hóa. Thuốc có khả năng tăng hấp thu X quang khi thuốc đi qua cơ thể, vì vậy làm hiện rõ cấu trúc cơ thể. Mức độ cản quang của thuốc tỷ lệ thuận với toàn lượng (nồng độ và thể tích) chất cản quang có iod trên đường tia X.

Truyền nhỏ giọt iohexol vào bàng quang, thận, niệu quản, tử cung và vòi tử cung cho phép nhìn thấy những vùng này.

Sau khi tiêm trong ống tủy sống vào khoang dưới màng nhện, iohexol khuếch tán vào dịch não tủy và cho phép nhìn thấy khoang dưới màng nhện ở đầu và ống sống.

Sau khi tiêm vào mạch máu, iohexol cản quang làm mạch này hiện rõ trên dòng chảy và cho phép nhìn thấy cấu trúc bên trong cho đến khi máu bị pha loãng đáng kể.

Dược động học

Hấp thu: Khi truyền nhỏ giọt vào bàng quang, có một lượng nhỏ iohexol được hấp thu qua bàng quang. Khi truyền nhỏ giọt vào tử cung, phần lớn iohexol trong khoang tử cung thoát xuống âm đạo ngay sau khi kết thúc thủ thuật. Tuy nhiên, bất cứ chất cản quang nào còn lại trong tử cung hoặc khoang màng bụng đều được hấp thu toàn thân trong vòng 60 phút. Nếu các ống, vòi trứng bị tắc nghẽn và giãn nở thì có thể tới 24 giờ iohexol chưa được hấp thu.

Khi tiêm trong ống tủy sống, iohexol khuếch tán lên phía trên nhờ dịch não tủy, thấm vào các bao rễ dây thần kinh, nhánh rễ dây thần kinh và các vùng hẹp của khoang dưới màng nhện. Iohexol cũng vào dịch ngoài tế bào mô não và mặt màng mềm mô não và tiểu não kề sát các vùng dưới màng nhện. Ở người có tuần hoàn dịch não tủy bình thường, iohexol từ dịch não tủy vào máu trong vòng vài giờ.

Phân bố: Sau khi tiêm tĩnh mạch iohexol phân bố nhanh khắp dịch ngoài tế bào, không đọng lại đáng kể trong các mô, không qua hàng rào máu - não, nhưng có tích tụ trong mô kẽ các khối u ác tính ở não do khối u phá vỡ hàng rào máu - não.

Dưới 2% thuốc liên kết với protein huyết tương. Nửa đời của thuốc ở người có chức năng thận bình thường là khoảng 2 giờ khi dùng trong mạch, khoảng 3,4 giờ khi tiêm trong ống tủy. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt ngay sau khi tiêm vào mạch, nhưng sụt xuống nhanh vì iohexol phân bố khắp các ngăn ngoài mạch máu. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh khi tiêm trong ống tủy là 2 - 6 giờ. Thời gian đạt tác dụng cản quang tốt nhất thay đổi tùy theo thủ thuật và vùng tiến hành chụp X quang; đối với chụp X quang tủy sống thông thường: Đạt ngay và trong vòng 30 phút; đối với chụp X quang tủy sống cắt lớp điện toán: 1 giờ (vùng ngực), 2 giờ (vùng cổ), 3 - 4 giờ (bể đáy); đối với chụp X quang động mạch: Đạt ngay; đối với chụp thận đường tĩnh mạch: 5 đến 15 phút.

Chuyển hóa: Iohexol chuyển hóa không đáng kể.

Thải trừ:

Dùng trong ống tủy sống: Thải trừ chủ yếu qua thận (88% liều thải trừ không thay đổi trong vòng 24 giờ).

Dùng trong mạch: Chủ yếu qua lọc cầu thận (80 - 90% liều thải trừ không thay đổi trong 24 giờ).

Trong ống dẫn mật hoặc trong bao hoạt dịch: Hấp thu vào mô xung quanh và thải trừ qua thận và ruột, như khi tiêm trong mạch.

Uống: Chỉ 0,1 - 0,5% liều uống thải trừ qua thận; thải trừ qua thận có thể tăng lên khi có thủng ruột hoặc tắc ruột.

Ở người suy thận, iohexol thải trừ kéo dài tùy theo mức độ nặng nhẹ; vì thế kéo dài thời gian có iohexol trong huyết tương, bài tiết qua túi mật và vào ruột non cũng có thể tăng.

Chỉ định

Chụp X quang ống sống (vùng thắt lưng, ngực, cổ và toàn cột ống sống) ở người lớn và trẻ em.

Chụp X quang tim mạch (chụp động mạch vành hoặc buồng tim).

Chụp X quang hệ mạch (động mạch chủ, động hoặc tĩnh mạch): Chụp động mạch chủ (cung động mạch chủ, động mạch chủ lên, động mạch chủ bụng cùng các nhánh); chụp các động mạch khác (não hoặc các động mạch ngoại biên); chụp tĩnh mạch ngoại biên để chẩn đoán huyết khối tĩnh mạch sâu, để chẩn đoán và đánh giá các u và bệnh về mạch máu (bẩm sinh hay mắc phải); chụp động mạch não để xác định u, di căn, nhồi máu não, phình động mạch, dị dạng động tĩnh mạch.

Chụp X quang niệu quản qua đường tĩnh mạch.

Chụp X quang một số thoát vị.

Chụp cắt lớp điện toán não (để xác định u, nhồi máu não hoặc nhiễm khuẩn)

Chụp cắt lớp điện toán cơ thể để đánh giá và phát hiện các tổn thương ở gan, tụy, thận, động mạch chủ, trung thất, vùng chậu, khoang bụng và khoang sau màng bụng.

Chụp X quang ống tụy qua nội soi tụy ngược dòng.

Chụp X quang hệ thống đường mật - tụy qua nội soi mật ngược dòng.

Chụp X quang khớp (trong bao hoạt dịch)
Chụp X quang tử cung - buồng trứng.
Chụp cắt lớp điện toán bụng (hỗ trợ): Cho iohexol pha loãng qua đường miệng, phối hợp với iohexol tiêm tĩnh mạch.
Chụp X quang dạ dày - ruột: Uống iohexol không pha loãng để kiểm tra suốt đường tiêu hóa.

Chống chỉ định
Người mẫn cảm với iohexol hoặc các thành phần của thuốc.
Người có tiền sử sốc phản vệ hoặc phản ứng muộn ngoài da với thuốc tiêm có chứa iod.
Nhiễm độc tuyến giáp rõ.
Chụp tử cung - vòi trứng ở người mang thai.
Đối với tất cả các thủ thuật (đặc biệt khi cần tiêm vào trong ống tủy hoặc mạch máu): Chống chỉ định iohexol ở người có tiền sử dị ứng hoặc hen, người suy thận nặng, bị đái tháo đường, trẻ em và người cao tuổi, mẫn cảm với iod.
Tiêm trong ống tủy (dưới màng nhện): Chống chỉ định iohexol ở người nghiện rượu mạn, người bị chảy máu dưới màng nhện, người có tiền sử động kinh, người bị nhiễm khuẩn toàn thân hoặc cục bộ nặng, hoặc bị xơ cứng lan tỏa.
Tiêm trong mạch: Chống chỉ định ở người cường giáp và ở người bị bệnh hồng cầu liềm, u tế bào ưa crom.
Sử dụng chụp tim mạch: Chống chỉ định ở người suy tim khởi phát, người bị tăng huyết áp động mạch phổi nặng. Đau thắt ngực không ổn định.
Chụp X quang động mạch não: Chống chỉ định ở người bị xơ cứng động mạch lâu ngày (nặng), người suy tim mất bù, người mới bị nghẽn mạch não, người tăng huyết áp nặng, lão suy hoặc mới bị huyết khối.
Chụp X quang niệu quản qua đường tĩnh mạch: Chống chỉ định ở người vô niệu - đái tháo đường.
Chụp X quang tử cung - buồng trứng: Chống chỉ định trong thời gian có kinh, nhiễm khuẩn, mang thai; ít nhất 6 tháng sau khi sinh hoặc 30 ngày sau khi cắt lọc một mẫu mô hình nón ở cổ tử cung.

Thận trọng
Như mọi thuốc cản quang chứa iod, iohexol có thể gây phản ứng từ nhẹ đến nặng thậm chí gây tử vong. Những phản ứng này xảy ra nhanh (dưới 60 phút) hoặc chậm (tới 7 ngày), không dự báo trước được và thường gặp nhiều hơn ở những người bệnh có tiền sử dị ứng, tình trạng lo âu, hoặc có tiền sử mẫn cảm với sản phẩm có iod. Không thể phát hiện được phản ứng bằng test dùng iod. Do đó phải luôn có thuốc và các phương tiện cấp cứu ngay.
Cần rất thận trọng khi dùng thuốc cho trẻ em và người cao tuổi.
Thận trọng khi dùng sản phẩm cản quang có iod với tuyến giáp, khi dùng cho người không dung nạp các sản phẩm cản quang có iod, người suy thận, người phải lọc máu, rối loạn chức năng tuyến giáp, rối loạn về TKTW (xem trong chuyên luận Iobitridol).
Tiêm thuốc trong ống tủy sống (dưới màng nhện):
Rất thận trọng khi chỉ định cho người có tiền sử động kinh hoặc suy gan, thận nặng.
Bệnh nhân điều trị thuốc chống co giật không nên ngừng điều trị. Sau khi chụp, bệnh nhân nên nằm tối đa 8 tiếng và được theo dõi tiếp 24 giờ sau đó, nếu không có chỉ định khác.
Dùng iohexol để chụp tử cung - vòi trứng, có thể tăng nguy cơ biến chứng ở người bị nhiễm khuẩn đường sinh dục, làm nặng thêm bệnh viêm vùng chậu cấp tính. Nên thận trọng cả ngay sau khi phẫu thuật tử cung hoặc cổ tử cung để tránh nguy cơ gây biến chứng.
Khi tiêm vào mạch, iohexol có thể làm huyết áp tăng nhanh ở người có u tế bào ưa crom; phải duy trì liều iohexol ở mức tối thiểu và phải theo dõi huyết áp trong quá trình tiến hành; cũng nên điều trị trước bằng thuốc chẹn alpha - adrenergic, thí dụ phentolamin.
Dùng iohexol chụp X quang động mạch não, có thể tăng nguy cơ huyết khối và nghẽn mạch ở người bị homocystin niệu.
Dùng chụp X quang động mạch ngoại vi, iohexol có thể gây co thắt mạnh tĩnh hoặc động mạch trong bệnh Buerger, có thể tăng nguy cơ biến chứng ở người thiếu máu cục bộ nặng do nhiễm khuẩn ngược dòng.
Dùng chụp X quang thận qua đường tĩnh mạch, iohexol có thể tăng nguy cơ suy thận cấp ở người đái tháo đường.
Dùng chụp X quang khớp, iohexol có thể tăng nguy cơ biến chứng ở người bị nhiễm khuẩn tại chỗ hoặc gần khớp khảo sát.

Thời kỳ mang thai
Nghiên cứu trên động vật chưa thấy dấu hiệu gây quái thai. Chế phẩm có iod có thể làm suy tuyến giáp trạng của thai nhi khi dùng cho người mẹ đã có thai trên 14 tuần. Cần cân nhắc kỹ lợi ích/nguy cơ để quyết định dùng thuốc.
Hơn nữa, cũng không nên dùng X quang ổ bụng trong thời kỳ mang thai vì nguy cơ của tia X gây ra cho thai nhi.
Không nên truyền nhỏ giọt vào tử cung trong thời kỳ mang thai hoặc ít nhất 6 tháng sau khi sinh vì thủ thuật có thể làm tăng nguy cơ biến chứng như gây nhiễm khuẩn trong tử cung.
Chống chỉ định chụp tử cung - vòi trứng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Mặc dầu chưa biết iohexol bài tiết trong sữa mẹ tới mức độ nào, nhưng khuyên không nên cho con bú trong ít nhất 24 giờ sau khi dùng iohexol.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Như mọi thuốc cản quang chứa iod khác, thuốc này có thể dẫn đến các phản ứng không dung nạp ở mức độ khác nhau, từ nhẹ đến nặng hoặc gây tử vong và không dự đoán trước được ADR. Thường xảy ra nhiều hơn ở những người bệnh có tiền sử dị ứng, trạng thái lo âu hoặc nhạy cảm đặc biệt ở lần thử nghiệm trước với sản phẩm có iod.
Thường gặp, ADR > 1/100
Toàn thân: Nhức đầu nhẹ hoặc vừa, đau lưng, chóng mặt, đau.
Tiêu hóa: Buồn nôn và nôn nhẹ hoặc vừa (tiêm dưới màng nhện hoặc mạch máu); ỉa chảy nhẹ và tạm thời (khi uống); đau bụng hoặc dạ dày, khó chịu (tiêm vào túi mật hoặc tử cung).
Thần kinh: Kích ứng màng não (cứng gáy) (chỉ khi dùng đường ống tủy).
Tuần hoàn: Nhịp tim chậm (chụp X quang tim mạch).
Cơ xương: Đau khớp hoặc làm bệnh đau khớp nặng lên, sưng khớp (tiêm vào trong bao hoạt dịch).
Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000
Toàn thân: Nhức đầu nặng, mệt mỏi thất thường hoặc yếu cơ, vã mồ hôi (tiêm vào dưới màng nhện), sốt (tiêm mạch máu, túi mật).
Tiêu hóa: Chán ăn (tiêm vào dưới màng nhện), vị kim loại (tiêm mạch máu), căng giãn thận - bể thận (tiêm túi mật, tử cung).
Thần kinh: Cảm giác nóng thất thường và nhẹ, ù tai (tiêm vào dưới màng nhện); ngủ gà (tiêm vào dưới màng nhện, mạch máu, túi mật, tử cung).
Mắt: Tăng nhạy cảm với ánh sáng (tiêm vào dưới màng nhện), nhìn mờ hoặc có các thay đổi thị giác khác (tiêm mạch máu).
Tiết niệu - sinh dục: Tiểu tiện khó (tiêm vào dưới màng nhện).
Da: Mày đay (tiêm mạch máu).
Tại chỗ: Đau hoặc nóng rát tại chỗ tiêm (tiêm mạch máu).
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Phản ứng mẫn cảm: Phản ứng dạng phản vệ; phản ứng dị ứng giả có biểu hiện như ớn lạnh liên tiếp, sốt liên tiếp, vã mồ hôi, ban da hoặc mày đay, nghẹt mũi, hắt hơi, sưng mặt hoặc da, phù thanh quản, thở khò khè, nặng ngực hoặc rối loạn thở (tất cả các đường dùng thuốc).

Lưu ý: Phản ứng dị ứng giả có tính chất tạm thời và có thể là những biểu hiện khởi đầu của phản ứng dạng phản vệ nặng hơn.
Tuần hoàn: Hạ huyết áp nặng (tiêm vào dưới màng nhện hoặc tiêm mạch máu), nhiễm độc tim, gây nhịp thất nhanh hoặc rung thất, viêm tĩnh mạch huyết khối, nhịp tim chậm (tiêm mạch máu), ngừng tim.
Thần kinh: Viêm màng não vô khuẩn (tiêm vào dưới màng nhện), co giật (tiêm mạch máu).
Hô hấp: Co thắt phế quản hoặc phù phổi (tiêm vào dưới màng nhện hoặc tiêm mạch máu).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng giống dị ứng nhẹ: Tiêm tĩnh mạch thuốc kháng histamin như diphenhydramin hydroclorid (trừ người bệnh động kinh).
Phản ứng nặng hoặc đe dọa tính mạng: Theo dõi cẩn thận các dấu hiệu sống và tiến hành điều trị cấp cứu kể cả hô hấp nhân tạo với oxygen, nếu cần, đối với suy hô hấp và ép tim trong trường hợp ngừng tim.
Phản ứng dạng phản vệ hoặc phản ứng giống dị ứng cấp: Truyền tĩnh mạch chậm 0,1 mg adrenalin (1:10 000).
Co thắt phế quản vừa và nhẹ: Tiêm dưới da 0,1 - 0,2 mg adrenalin (1:1 000), trừ trường hợp hạ huyết áp khi đang dùng thuốc chẹn beta. Trường hợp hết sức khẩn cấp, truyền tĩnh mạch chậm 0,1 mg adrenalin (1:10 000), sau đó truyền liên tục với tốc độ khởi đầu 0,001 mg/phút, tăng tốc độ đến 0,004 mg/phút, nếu cần. (Lưu ý: Người bệnh đang dùng các chất chẹn beta-adrenergic không nên cho dùng adrenalin vì gây nguy cơ kích thích alpha-adrenergic quá mức, có thể dẫn đến tăng huyết áp, nhịp tim chậm phản xạ và blốc tim. Ở những người bệnh này, thay adrenalin bằng dùng isoproterenol để khắc phục co thắt phế quản và noradrenalin để giải quyết hạ huyết áp).
Ngừng tim: Tiêm tĩnh mạch 0,1 - 1 mg adrenalin.
Để phục hồi lại huyết áp, truyền tĩnh mạch các dịch và/hoặc thuốc tăng huyết áp. Nếu do hạ huyết áp mà cần thuốc tăng huyết áp, thì truyền chậm noradrenalin 0,008 - 0,012 mg/phút hoặc phenylephedrin 0,1 - 0,18 mg/phút, đã được pha loãng thích hợp. Nếu hạ huyết áp do cường đối giao cảm (phản ứng đối giao cảm vận - mạch), thì tiêm tĩnh mạch 1 mg atropin, sau một đến hai giờ tiêm nhắc lại nếu cần.
Để kiểm soát cơn co giật, tiêm tĩnh mạch chậm 5 - 10 mg diazepam, hoặc tiêm bắp hoặc tĩnh mạch phenobarbital natri với tốc độ không được quá 30 - 60 mg/phút.
Điều trị trước bằng corticosteroid và/hoặc thuốc kháng histamin có thể giảm thiểu tỷ lệ và tính nghiêm trọng của phản ứng ở những người có tiền sử phản ứng nặng với chất cản quang hoặc có những nguy cơ cao (như hen hoặc có tiền sử dị ứng, mất nước, tiền sử động kinh, u tế bào ưa chrom). Một vài công trình nghiên cứu cho thấy rằng dùng thêm ephedrin có tác dụng tốt để phòng ngừa các phản ứng dạng phản vệ (trừ những người có tiền sử tăng huyết áp hoặc có bệnh tim mạch).

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng và hàm lượng dùng thay đổi tùy theo loại kiểm tra, kỹ thuật và đường dùng chất cản quang. Liều dùng chụp X quang trung bình được khuyến cáo như sau:

Dùng trong ống tủy sống:

Người lớn:

Cách dùng: Phải tiêm chậm trong thời gian 1 - 2 phút. Không được vượt quá 3 060 mg iod và không được vượt quá 300 mg iod/ml mỗi lần làm thủ thuật.
Chụp tủy sống vùng thắt lưng (tiêm vùng thắt lưng): 10 - 17 ml dung dịch 180 mg iod/ml; hoặc 7 - 12,5 ml dung dịch 240 mg iod/ml.
Chụp tủy sống vùng cổ: 7 - 12,5 ml dung dịch 180 mg iod/ml, tiêm vùng C1 - C2; hoặc 6 - 12,5 ml dung dịch 240 mg iod/ml, tiêm vùng thắt lưng/tiêm vùng C1 - C2; hoặc 6 - 10 ml dung dịch 300 mg iod/ml, tiêm vùng thắt lưng; hoặc 4 - 10 ml dung dịch 300 mg iod/ml, tiêm vùng C1 - C2.
Chụp tủy sống vùng ngực, tiêm vùng thắt lưng/cổ: 6 - 12,5 ml dung dịch 240 mg iod/ml; hoặc 6 - 10 ml dung dịch 300 mg iod/ml.
Chụp tủy sống toàn bộ cột sống (tiêm vùng thắt lưng): 6 - 12,5 ml dung dịch 240 mg iod/ml; hoặc 6 - 10 ml dung dịch 300 mg iod/ml.

Trẻ em:

Cách dùng: Tiêm chậm vào trong ống sống 1 - 2 phút. Không được vượt quá 2 700 mg iod và không được vượt quá 180 mg iod/ml mỗi lần làm thủ thuật.
Dùng dung dịch 180 mg iod/ml, tổng liều được khuyến cáo cho chụp tủy vùng thắt lưng, ngực, cổ, và/hoặc toàn bộ cột sống là: 0 tới < 3 tháng tuổi: 2 - 4 ml; 3 tháng tuổi tới < 36 tháng tuổi: 4 - 8 ml; 3 tuổi tới < 7 tuổi: 5 - 10 ml; 7 tuổi tới < 13 tuổi: 5 - 12 ml; 13 - 18 tuổi: 6 - 15 ml.

Dùng trong mạch:

Người lớn:

Dùng loại dung dịch 140/300/350 mg iod/ml.
Chụp tâm thất: Tiêm 40 ml (30 - 60 ml); có thể nhắc lại nếu cần nhưng không quá 250 ml.
Chụp chọn lọc động mạch vành: 5 ml (3 - 14 ml) mỗi lần tiêm.
Nghiên cứu động mạch chủ gốc và quai động mạch chủ: 50 ml (20 - 75 ml) khi dùng đơn chất.
Chụp động mạch phổi: 1 ml/kg.
Dùng kết hợp trong chụp động mạch: Tổng liều không quá 5 ml/kg hoặc 250 ml.
Chụp động mạch chủ và chọn lọc động mạch: Động mạch chủ: 50 - 80 ml; động mạch nhánh chính bao gồm nhánh bụng, động mạch màng treo ruột: 30 - 60 ml; động mạch thận: 5 - 15 ml, tổng không được quá 291 ml với dung dịch 300 mg iod/ml hoặc 250 ml với dung dịch 350 mg iod/ml nếu tiêm nhắc lại.
Chụp động mạch não: Động mạch cảnh chung: 6 - 12 ml.
Động mạch cảnh trong: 8 - 10 ml.
Động mạch cảnh ngoài: 6 - 9 ml.
Động mạch đốt sống: 6 - 10 ml.

Trẻ em:

Dùng loại dung dịch 240/300/350 mg iod/ml
Chụp tâm thất: 1 - 1,5 ml/kg dung dịch 350 mg iod/ml, không quá 5 ml/kg hoặc 250 ml khi cần tiêm lặp lại nhiều lần; hoặc 1,5 - 2 ml/kg dung dịch 300 mg iod/ml, không quá 6 ml/kg hoặc 291 ml khi cần tiêm lặp lại nhiều lần.
Chụp động mạch phổi: 1 ml/kg.
Chụp động mạch cảnh và động mạch có lựa chọn: 1 ml/kg liều đơn, không quá 5 ml/kg hoặc 250 ml khi cần tiêm lặp lại nhiều lần.

Chụp CT cắt lớp toàn cơ thể:

Người lớn:

CT não: Tiêm: 70 - 150 ml dung dịch 300 mg iod/ml hoặc 80 ml dung dịch 350 mg iod/ml. Tiêm truyền nhỏ giọt: 120 - 250 ml dung dịch 240 mg iod/ml.
CT cơ thể: Tiêm 50 - 200 ml dung dịch 300 mg iod/ml hoặc 60 - 100 ml dung dịch 350 mg iod/ml.

Trẻ em:

CT não: Tiêm: 1 - 2 ml/kg, không quá 28 g iod với dung dịch 240 mg iod/ml hoặc 35 g iod với dung dịch 300 mg iod/ml. Tiêm truyền nhỏ giọt: 120 - 250 ml dung dịch 240 mg iod/ml.
CT cơ thể: Tiêm 50 - 200 ml dung dịch 300 mg iod/ml; 60 - 100 ml dung dịch 350 mg iod/ml.

Chụp X quang loại trừ bằng kỹ thuật số

Người lớn:

Thường tiêm 30 - 50 ml dung dịch 350 mg iod/ml, tiêm 7,5 - 30 ml/giây bằng bơm tiêm áp suất.

Tiêm trong động mạch (dung dịch 140 mg iod/ml) cho đầu, cổ, bụng, thận và mạch ngoại vi, tiêm cả liều 1 lần hoặc nhiều lần vào trong động mạch: Động mạch chủ: 20 - 45 ml, tiêm với tốc độ 8 - 20 ml/giây; động mạch cảnh: 5 - 10 ml, 3 - 6 ml/giây; động mạch đùi: 9 - 20 ml, 3 - 6 ml/giây; động mạch đốt sống: 4 - 10 ml, 2 - 8 ml/giây; động mạch thận: 6 - 12 ml, 3 - 6 ml/giây; nhánh khác của động mạch chủ: 8 - 25 ml, 3 - 10 ml/giây.

Chụp đường tiết niệu qua đường tĩnh mạch

Người lớn: 200 - 350 mg iod/kg trọng lượng cơ thể, dùng dung dịch 300/350 mg iod/ml.

Trẻ em: 0,5 - 3 ml/kg (thường dùng là 1 - 1,5 ml/kg), dùng dung dịch 300 mg iod/ml, trẻ nhỏ và trẻ em phụ thuộc nhiều vào tuổi và cân nặng. Không được vượt quá 3 ml/kg.

Uống:

Người lớn (dùng dung dịch 240/300/350 mg iod/ml):

Chụp đường tiêu hóa: Uống 50 - 100 ml dung dịch 350 mg iod/ml, không pha loãng, phụ thuộc vào tính chất thủ thuật và kích cỡ người bệnh.

Chụp CT cắt lớp ổ bụng *(uống phối hợp với tiêm tĩnh mạch):*

Liều uống dùng cách 20 - 40 phút trước liều tiêm tĩnh mạch.

Uống 500 - 1 000 ml dung dịch 6 - 9 mg iod/ml, phối hợp với tiêm tĩnh mạch 100 - 150 ml dung dịch 300 mg iod/ml.

Trẻ em: (dùng dung dịch 180/240/300 mg iod/ml)

Chụp đường tiêu hóa: < 3 tháng: 5 - 30 ml dung dịch 180 mg iod/ml; 3 tháng - 3 tuổi: Cho tới 60 ml dung dịch 180/240/300 mg iod/ml; 4 - 10 tuổi: Cho tới 80 ml dung dịch 180/240/300 mg iod/ml; > 10 tuổi: Cho tới 100 ml dung dịch 180/240/300 mg iod/ml.

Chụp CT cắt lớp ổ bụng:

Liều uống dùng cách 30 - 60 phút trước liều tiêm tĩnh mạch.

Uống 180 - 750 ml dung dịch 9 - 21 mg iod/ml (được pha loãng từ dung dịch 300 mg iod/ml) cho uống làm một lần hoặc trong 30 - 45 phút, dùng phối hợp với tiêm tĩnh mạch 1 - 2 ml/kg thể trọng dung dịch 240 hoặc 300 mg iod/ml. Tổng liều uống không được quá 5 g iod đối với trẻ em < 3 tuổi, 10 g iod đối với trẻ em từ 3 - 18 tuổi. Tổng liều tiêm tĩnh mạch không được vượt quá 3 mg/kg thể trọng.

Chụp X quang bàng quang - niệu đạo ngược dòng:

Liều người lớn thường dùng: Truyền nhỏ giọt vào bàng quang 50 - 300 ml dung dịch chứa 10% iod hoặc 50 - 600 ml dung dịch 5% iod, tùy theo tuổi và dung tích của bàng quang.

Chụp tử cung - vòi trứng: Liều người lớn thông thường: Nhỏ giọt vào tử cung 15 - 20 ml dung dịch 240 hoặc 300 mg iod/ml.

Tương tác thuốc

Metformin: Nhiễm acid lactic có thể xảy ra do suy thận chức năng gây ra do thăm khám X quang ở người bệnh đái tháo đường. Phải ngừng điều trị metformin 48 giờ trước khi làm thủ thuật X quang và chỉ dùng lại khi chức năng thận trở lại bình thường.

Các thuốc cản quang: Thuốc cản quang có iod làm rối loạn (trong nhiều tuần) mô tuyến giáp hấp thu iod phóng xạ, dẫn đến giảm một phần hiệu quả điều trị bằng ^{131}I. Khi dự kiến chụp tia nhấp nháy thận dùng thuốc tiêm có phóng xạ được ống thận tiết, thì nên thực hiện trước khi tiêm thuốc cản quang iod.

Thuốc chẹn beta, thuốc co mạch, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin: Các thuốc này làm giảm hiệu quả của cơ chế bù của tim mạch đối với rối loạn huyết áp. Thầy thuốc phải có thông tin trước khi tiêm thuốc cản quang iod và chuẩn bị sẵn phương tiện cấp cứu.

Thuốc lợi tiểu: Nguy cơ thiếu nước do thuốc lợi tiểu, phải tiếp nước trước để giảm nguy cơ suy thận cấp.

Interleukin 2: Tăng nguy cơ phản ứng với các thuốc cản quang khi mới sử dụng interleukin 2 (đường tĩnh mạch), gây phát ban da, hiếm hơn là hạ huyết áp, đi tiểu ít, thậm chí suy thận.

Thuốc an thần, thuốc giảm đau, thuốc chống nôn, và thuốc an thần phenothiazin có thể làm giảm ngưỡng co giật khi tiêm iohexol trong ống tủy.

Các thuốc uống để chụp X quang túi mật có thể làm tăng nguy cơ gây độc với thận khi cần tiêm mạch máu iohexol ngay sau đó, đặc biệt ở người bệnh suy chức năng gan.

Tiêm iohexol trong ống tủy hoặc trong mạch đồng thời với dùng các thuốc gây độc thận khác có thể tăng khả năng nhiễm độc thận.

Tương tác cận lâm sàng:

Nồng độ chất cản quang có iod cao trong huyết tương và nước tiểu làm nhiễu (rối loạn) định lượng *in vitro* của bilirubin, protein và các chất vô cơ (sắt, đồng, calci, phosphat). Khuyến cáo không nên định lượng nồng độ các chất này trong 24 giờ sau khi làm xét nghiệm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, từ 15 - 30 ^{o}C trong lọ kín, tránh ánh sáng. Tránh làm đông lạnh.

Iohexol là dung dịch trong, không màu hoặc có màu vàng nhạt. Không được dùng nếu dung dịch bị vẩn đục hoặc biến màu. Phần còn lại không dùng đến phải bỏ.

Tương kỵ

Iohexol tương kỵ với nhiều loại thuốc. Vì vậy, không trộn thuốc khác vào chung bơm tiêm với iohexol, dùng ống tiêm riêng biệt.

Quá liều và xử trí

Chỉ xảy ra khi dùng liều rất cao. Cần bù nước và chất điện giải. Theo dõi chức năng thận trong ít nhất 3 ngày. Thẩm phân máu có thể được làm, nếu cần. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Iohexol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Befind; Fasran inj 300; Ioxol; Jufax inj 300; Omnihexol Inj. 300; Omnipaque.

IPRATROPIUM BROMID

Tên chung quốc tế: Ipratropium bromide.

Mã ATC: R01AX03, R03BB01.

Loại thuốc: Thuốc giãn phế quản kháng acetylcholin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch cho khí dung: 4 mg/10 ml, trong dụng cụ bơm thuốc theo liều (200 liều); 0,25 mg/ml (20 ml; 60 ml); 0,5 mg/2 ml (20 ml; 60 ml); dung dịch 0,02%. Nếu cần pha loãng, chỉ sử dụng dung dịch vô khuẩn natri clorid 0,9% .

Dung dịch phun sương: 0,25 mg/2 ml (cho trẻ em); 0,5 mg/ml (cho người lớn). Dùng phối hợp với thuốc kích thích $beta_2$ để điều trị hen nặng, cơn hen ác tính tại các trung tâm chuyên khoa. Các dung dịch phun sương có phân liều 17 microgam và 20 microgam/liều phun (200 liều).

Dung dịch nhỏ mũi: 4 mg/10 ml.

Dung dịch xịt mũi: 0,03% (chai 30 ml) hoặc trong dụng cụ bơm chia liều (mỗi liều 21 microgam) với tá dược là benzalkonium clorid và dinatri edetat; 0,06% (chai 15 ml) hoặc trong dụng cụ bơm chia liều (mỗi liều 42 microgam) với tá dược là benzalkonium clorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ipratropium bromid là một thuốc kháng muscarin amoni bậc 4 tổng hợp, có tác dụng ức chế đối giao cảm. Tương tự atropin, ipratropium là một chất đối kháng cạnh tranh không chọn lọc tại các thụ thể muscarin trên đường hô hấp và các cơ quan khác. Thuốc làm giãn cơ trơn phế quản và tiểu phế quản bằng cách ngăn cản sự kích thích guanyl cyclase do acetylcholin nhờ đó làm giảm sự hình thành vòng guanosin monophosphat (cGMP), một yếu tố trung gian của co thắt phế quản. Nói chung, ipratropium có tác dụng kháng muscarin trên cơ trơn phế quản lớn hơn trên các tuyến tiết (ví dụ tuyến nước bọt, dạ dày). Ipratropium hít qua miệng có tác dụng gây giãn cơ trơn phế quản mà không ảnh hưởng đến sự bài tiết dịch nhày phế quản, tác dụng rất ít đến bài tiết nước bọt, không làm giãn đồng tử, tăng nhãn áp, không kích thích hệ thần kinh trung ương. Ipratropium không làm thay đổi tần số tim, huyết áp hoặc nhịp tim ở người khỏe mạnh, người bị bệnh phổi (COPD), tăng huyết áp. Dùng ipratropium lâu dài, thuốc vẫn tác dụng ít nhất 5 năm.

Dược động học:

Tác dụng giãn phế quản xuất hiện khoảng 3 phút sau khi phun, hít thuốc và kéo dài từ 4 - 6 giờ. Mức độ giãn phế quản không phụ thuộc vào nồng độ ipratropium trong huyết tương. Tác dụng lên bài tiết dịch mũi xuất hiện 5 phút sau khi dùng thuốc đạt mức tối đa trong vòng 1 - 4 giờ và kéo dài tới 8 giờ.

Thuốc hấp thu kém ở ống tiêu hóa; không đi qua hàng rào máu - não. Nếu uống hoặc dùng thuốc ngoài đường tiêu hóa thì chỉ có 15 - 30% liều dùng được hấp thu. Sau khi hít, khoảng 10 - 30% liều dùng được giữ lại ở phổi để phát huy tác dụng điều trị. Chỉ một lượng nhỏ vào được vòng tuần hoàn. Lượng thuốc được hấp thu ở các phế quản rất nhỏ. Nửa đời thải trừ là khoảng 3,5 giờ. Khoảng ≤ 9% liên kết với albumin huyết tương và α_1-acid glycoprotein *in vitro*. Chưa biết rõ sự phân bố của thuốc trong các mô và dịch cơ thể kể cả sự phân bố của thuốc trong nhau thai và sữa. Ipratropium và chất chuyển hóa được đào thải qua nước tiểu và phân.

Hiện nay, ipratropium được phối hợp với salbutamol theo tỷ lệ 3,0 mg salbutamol sulfat (= 2,5 mg salbutamol) và 0,5 mg ipratropium bromid. Sự phối hợp hai loại thuốc này có tác dụng làm giãn phế quản mạnh hơn ipratropium, cho phép giảm liều salbutamol, do đó hạn chế được tác dụng phụ của thuốc kích thích $beta_2$.

Chỉ định

Hiện nay, ipratropium không còn được coi là thuốc hàng đầu để điều trị hen. Nhà sản xuất khuyến cáo không được chỉ định ipratropium đầu tiên để điều trị đợt cấp co thắt phế quản khi cần có đáp ứng ngay, thuốc ưu tiên là một thuốc chủ vận $beta_2$-adrenergic. Thuốc chỉ được sử dụng khi các thuốc kích thích $beta_2$ tác dụng không đủ mạnh hoặc có tác dụng phụ nặng. Trong điều trị duy trì đối với bệnh hen, ipratropium chỉ có vai trò khiêm tốn; trong co thắt phế quản cấp thì không mấy tác dụng nếu chỉ dùng một mình. Chỉ nên dùng thuốc này cho những người bệnh nào dùng các thuốc kích thích $beta_2$ với liều thông thường mà đã bị tác dụng phụ nặng. Trong những trường hợp này, ipratropium có thể thay thế hoàn toàn thuốc kích thích $beta_2$ hoặc dùng phối hợp với thuốc kích thích $beta_2$ liều thấp. Trong cơn hen cấp thì phải phối hợp với thuốc khác (corticoid, thuốc kích thích $beta_2$..).

Ipratropium và các thuốc khác dùng để điều trị hen và bệnh nghẽn phổi mạn tính (glucocorticoid, salbutamol) không có tác dụng chữa khỏi bệnh hoàn toàn hoặc loại trừ được cơn hen tái phát. Xem thêm chi tiết về điều trị hen ở các phần khác (salbutamol, glucocorticosteroid, theophylin, adrenalin, cromoglicat).

Ipratropium bromid được dùng để điều trị triệu chứng co thắt phế quản hồi phục phối hợp trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) bao gồm cả viêm phế quản mạn và giãn phế nang. Ipratropium dùng phối hợp cố định với albuterol để điều trị triệu chứng co thắt phế quản ở người bị COPD tiếp tục khó thở mặc dù điều trị đều đặn thuốc giãn phế quản hít qua miệng (đòi hỏi phải dùng thêm một thuốc giãn phế quản thứ 2).

Điều trị triệu chứng hen phế quản cấp và mạn, để tăng cường tác dụng giãn phế quản của các thuốc chủ vận $beta_2$-adrenergic (nhưng vai trò chính xác của thuốc còn chưa rõ).

Điều trị triệu chứng chảy nước mũi nhiều không do nhiễm khuẩn *(do cảm thông thường, dị ứng hay không dị ứng)*. Ở Anh chỉ cho phép dùng điều trị cho người trên 12 tuổi (dung dịch để nhỏ, xịt mũi), trong khi ở Mỹ, cho phép dùng cho trẻ từ 6 tuổi, trường hợp chảy mũi do cảm thông thường còn cho phép dùng cho trẻ từ 5 tuổi trở lên.

Chống chỉ định

Không dùng ipratropium bromid cho người bệnh có tiền sử quá mẫn với lecithin đậu nành (là tá dược trong thành phần của thuốc) hoặc với các thực phẩm như đậu nành, lạc.

Không dùng ipratropium bromid cho người bệnh quá mẫn với ipratropium hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc, hoặc atropin và dẫn xuất của atropin.

Thận trọng

Không bắt đầu dùng ipratropium bromid ở giai đoạn cấp của co thắt phế quản đang đòi hỏi phải được giải quyết co thắt nhanh.

Thận trọng khi dùng ipratropium bromid cho những người bệnh glôcôm góc hẹp, phì đại tuyến tiền liệt, chít hẹp cổ bàng quang. Bị glôcôm, nếu phải dùng thuốc thì phải che mắt để tránh thuốc có thể bắn vào mắt. Nên dùng dạng bơm khí dung. Khi dùng ipratropium dạng khí dung cùng với salbutamol và có thể với các chất kích thích beta, chất chủ vận khác ở những bệnh nhân có tiền sử glôcôm góc hẹp phải thận trọng vì có thể tăng nguy cơ phát triển bệnh glôcôm.

Trẻ em bị mù (ví dụ bong võng mạc thứ cấp do sinh non, đục thủy tinh thể do chấn thương hoặc trật khớp thủy tinh thể) không nên dùng ipratropium qua đường khí dung.

Người bệnh tiết nhiều đờm dãi cần được điều trị thích hợp trước và trong khi dùng thuốc.

Khi người bệnh cảm thấy liều dùng thông thường trở nên kém tác dụng cần phải tăng liều thuốc giãn phế quản hàng ngày, thì đó là dấu hiệu bệnh nặng hơn. Lúc này người bệnh nên đến thầy thuốc để khám, không nên tự tăng liều lên mãi. Thuốc không dành cho sử dụng thỉnh thoảng mà phải dùng liên tục trong suốt thời gian điều trị để đạt được hiệu quả tối đa.

Thận trọng khi dùng ipratropium cho những bệnh nhân suy gan hoặc suy thận vì thuốc chưa được đánh giá một cách có hệ thống trong nhóm bệnh nhân này.

Khi sử dụng chế phẩm có chứa ipratropium kết hợp cố định với albuterol, cần xem xét đến các trường hợp cần thận trọng, chống chỉ định đối với albuterol.

Phải chú ý đến phản ứng co thắt phế quản nghịch thường, phải ngừng thuốc ngay.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù trên thực nghiệm không thấy thuốc có tác dụng gây quái thai nhưng thuốc chỉ nên dùng cho phụ nữ mang thai khi thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Sử dụng thuốc thận trọng ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng phụ của ipratropium bromid hít qua đường miệng tương tự các thuốc kháng muscarinic khác, tuy nhiên do hấp thu toàn thân ít nên ipratropium bromid hít qua đường miệng gây ít ADR kiểu kháng cholin (như tăng nhãn áp, giãn đồng tử, bí tiểu) hơn các thuốc kháng muscarinic dùng toàn thân.

Thường gặp, ADR > 1/100
Hô hấp: Khô miệng, mũi, họng bị kích ứng, viêm đường hô hấp trên, ho, viêm mũi, viêm xoang, viêm họng, viêm phế quản, khó thở, tăng tiết đờm, triệu chứng giống bệnh cúm, chảy máu cam.
TKTW: Nhức đầu, chóng mặt.
Tiêu hóa: Buồn nôn, khó tiêu, táo bón.
Mắt: Rối loạn điều tiết mắt, đau mắt.
Sinh dục - tiết niệu: Viêm đường tiết niệu.
Thần kinh - cơ xương: Đau lưng.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Bí tiểu tiện.
Ban đỏ, viêm miệng.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Toàn thân: Đáp ứng phản vệ, phù mạch, viêm khớp.
Tuần hoàn: Nhịp tim nhanh, đánh trống ngực.
Ngoài da: Phù Quinck, nổi mày đay.
Tiêu hóa: Rối loạn nhu động.
Hô hấp: Co thắt phế quản, co thắt thanh quản.
Mắt: Nguy cơ xuất hiện glôcôm cấp ở người bệnh có tiền sử glôcôm góc hẹp.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Ipratropium bromid được dùng hít qua đường miệng dưới dạng phun sương hoặc khí dung. Ipratropium có thể dùng phối hợp với albuterol sulfat cũng cho qua phun sương hoặc khí dung. Phải đọc kỹ hướng dẫn của nhà sản xuất cách dùng phun sương hoặc khí dung. Ipratropium phải được dùng trong suốt thời gian điều trị để đạt hiệu quả tối đa.
Để điều trị triệu chứng chảy nước mũi không do nhiễm khuẩn, ipratropium bromid được dùng dưới dạng thuốc xịt mũi, dung dịch nhỏ mũi.

Liều lượng:
***Điều trị hen*:** Hen là một bệnh tiến triển theo thời gian với các mức độ nặng nhẹ rất khác nhau; vì vậy liều dùng phải tùy từng người. Việc điều chỉnh liều hàng ngày và số lần dùng thuốc (glucocorticoid và các thuốc giãn phế quản) phải dựa vào kết quả thăm dò chức năng hô hấp, vào lưu lượng đỉnh thở ra. Nếu không có máy đo lưu lượng đỉnh thì có thể hướng dẫn người bệnh thổi vào một quả bóng để đánh giá.
Để điều trị hen nên phối hợp với một thuốc chủ vận beta-adrenergic tác dụng ngắn.
Dạng khí dung (aerosol):
Trẻ em từ 1 tháng - 6 tuổi: 20 microgam/lần, 3 lần/ngày.
Trẻ từ 6 - 12 tuổi: 20 - 40 microgam/lần, 3 lần/ngày.
Trên 12 tuổi và người lớn: 20 - 40 microgam/lần, 3 - 4 lần/ngày.
Dạng phun sương (nebulization):
Trẻ dưới 6 tuổi chỉ để điều trị hen cấp: 125 - 250 microgam, không dưới 6 giờ/lần, tổng liều tối đa 1 mg/ngày;
Từ 6 - 12 tuổi: Để điều trị hen cấp: 250 microgam, nhắc lại nếu cần, tổng liều tối đa 1 mg/ngày.
Trên 12 tuổi và người lớn: Điều trị hen nặng: 500 microgam, cứ 20 phút/lần, cho 3 liều ban đầu (tức là giờ đầu tiên), sau đó điều chỉnh nếu cần.
Viên nang chứa bột khô để hít:
Dùng cho trẻ ≥ 12 tuổi và người lớn: 40 microgam, 3 - 4 lần/ngày (có thể dùng liều gấp đôi ở những bệnh nhân kém đáp ứng).
Điều trị tắc nghẽn đường thở có hồi phục trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD):
Dạng khí dung (aerosol):
Trẻ từ 1 tháng - 6 tuổi: 20 microgam, 3 lần/ngày.
Trẻ từ 6 - 12 tuổi: 20 - 40 microgam/lần, 3 lần/ngày.
Trên 12 tuổi và người lớn: 20 - 40 microgam/lần, 3 - 4 lần/ngày.
Nếu dùng phối hợp với albuterol (90 microgam albuterol/xịt): Người lớn, 36 microgam ipratropium (2 xịt) 4 lần/ngày. Nếu cần có thể tăng liều. Mỗi lần xịt cách nhau khoảng 2 phút. Không được vượt quá 12 lần xịt (216 microgam ipratropium).
Dạng phun sương (nebulization) và dạng bột để hít: Dùng liều như đối với trường hợp chữa hen.
Trẻ trên 12 tuổi và người lớn: 250 - 500 microgam, 3 - 4 lần/ngày.
Phối hợp cố định với albuterol sulfat (2,5 mg albuterol): Dạng phun sương, 500 microgam, 4 lần/ngày, cho tới 2 lần xịt thêm mỗi ngày. Phải điều chỉnh tốc độ lưu lượng phun sương để cung cấp liều trong khoảng thời gian 5 - 15 phút. Nhà sản xuất khuyến cáo không được vượt quá 6 lần xịt/ngày.
Chú ý: Tác dụng của thuốc còn phụ thuộc vào việc sử dụng dụng cụ phun thuốc, phối hợp giữa tay và thở là điều khó làm, nhất là đối với trẻ em. Có thể làm tăng tác dụng của liều thuốc bằng cách dùng một bình chứa bằng chất dẻo đặc biệt, ít hấp phụ các hạt thuốc, nối với dụng cụ phun thuốc. Ví dụ dùng cốc giấy phủ nhựa: Đục một lỗ nhỏ ở đáy cốc đút vừa đầu phun của dụng cụ úp cốc vào mũi miệng; bơm một liều vào trong cốc thì liều đó sẽ tỏa ra trong cốc, người bệnh hít sâu vài hơi. Vì người bệnh không phải phối hợp việc xịt thuốc và việc hít vào nên dùng thuốc được dễ dàng hơn và tác dụng của liều thuốc có thể tăng lên.
***Điều trị chảy nhiều nước mũi không do nhiễm khuẩn*:**
42 microgam (1 nhát xịt dung dịch 0,06% hoặc 2 nhát xịt dung dịch 0,03%) vào mỗi lỗ mũi, 2 - 4 lần mỗi ngày. Không cần phải tăng số lần xịt hay số lần dùng thuốc trong ngày vì thuốc có tác dụng kéo dài.

Tương tác thuốc
Mặc dù ipratropium dạng hít được hấp thu rất ít vào hệ tuần hoàn nhưng có một số khả năng tương tác phụ khi dùng đồng thời với các thuốc kháng muscarin. Do đó, cần thận trọng khi dùng đồng thời ipratropium dạng hít với các thuốc này.
Ipratropium dạng hít qua miệng có thể làm tăng tác dụng của các thuốc kháng cholinergic, cannabinoid, kali clorid.
Ipratropium dạng hít qua miệng có thể làm giảm tác dụng của các chất ức chế acetylcholinesterase, secretin.
Pramlintid có thể làm tăng tác dụng của ipratropium dạng hít qua miệng.

Độ ổn định và bảo quản
Tránh để thuốc chỗ nóng (trên 50 °C), nên để ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng. Thuốc xịt tốt nhất để ở 25 °C, tránh để gần nguồn nhiệt, hoặc nơi quá ẩm, trước khi sử dụng nên để ở nhiệt độ phòng.

Quá liều và xử trí
Liều ipratropium gây tử vong ở người chưa biết. Triệu chứng quá liều có thể là gây ra các tác dụng do kháng muscarin và chỉ cần điều trị triệu chứng và giảm liều; tuy vậy, nhà sản xuất cho rằng quá liều do thuốc ít có khả năng xảy ra vì thuốc hít qua đường miệng hấp thu vào toàn thân rất ít.

Thông tin qui chế
Ipratropium bromid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Atrovent N; Cyclovent; Ipravent; Rhinovent Nasal Spray; Topium Nasal Spray.

IRBESARTAN

Tên chung quốc tế: Irbesartan.

Mã ATC: C09CA04.

Loại thuốc: Nhóm chất đối kháng thụ thể angiotensin II, thuốc chống tăng huyết áp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 75 mg, 150 mg, 300 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Irbesartan là chất đối kháng thụ thể typ I của angiotensin II. Irbesartan có tác dụng tương tự losartan, nhưng không phải là tiền dược chất như losartan, nên tác dụng dược lý không phụ thuộc vào sự thủy phân ở gan. Irbesartan phong bế hoạt động sinh lý của angiotensin II là chất được tạo nên từ angiotensin I trong phản ứng xúc tác bởi men chuyển angiotensin (ACE kininase II). Angiotensin II là chất co mạch chính của hệ renin- angiotensin và cũng kích thích vỏ thượng thận tổng hợp và tiết aldosteron. Khi aldosteron được giải phóng, natri và nước sẽ được tái hấp thu, cuối cùng là tăng huyết áp. Irbesartan phong bế tác dụng co mạch và bài tiết aldosteron của angiotensin II nhờ gắn chọn lọc vào thụ thể AT_1 của angiotensin II với ái lực mạnh gấp 8500 lần so với gắn vào thụ thể AT_2. Thụ thể AT_2 cũng có mặt ở nhiều mô, nhưng không có vai trò trong điều hòa tim mạch.

Irbesartan không ức chế ACE, như vậy không ức chế sự giáng hóa bradykinin và các kinin khác, nên không gây ho khan dai dẳng vẫn gặp phổ biến ở các thuốc ức chế men chuyển. Khi dùng irbesartan với liều khuyến cáo, kali huyết không thay đổi đáng kể.

Trong chứng tăng huyết áp, irbesartan làm huyết áp giảm nhưng tần số tim thay đổi rất ít. Tác dụng hạ huyết áp phụ thuộc vào liều và có khuynh hướng không hạ thêm khi uống với liều cao hơn 300 mg/1 lần mỗi ngày. Huyết áp hạ tối đa trong khoảng 3 - 6 giờ sau khi uống. Tác dụng chống tăng huyết áp duy trì ít nhất 24 giờ. Hiệu quả chống tăng huyết áp thể hiện trong vòng 1 - 2 tuần, hiệu quả tối đa đạt được trong vòng 4 - 6 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị và duy trì khi điều trị lâu dài. Nếu ngừng điều trị, huyết áp dần dần trở lại trạng thái ban đầu, nhưng không có hiện tượng bệnh đột ngột trở lại khi ngừng thuốc.

Tác dụng chống tăng huyết áp của irbesartan và thuốc lợi tiểu thiazid có tính cộng hợp.

Bệnh lý thận ở người đái tháo đường: Irbesartan được dùng để chăm sóc bệnh lý thận ở người đái tháo đường với biểu hiện là tăng creatinin huyết thanh và có protein niệu (vượt quá 300 mg/ngày) ở những người bệnh đái tháo đường typ 2 có tăng huyết áp.

Cả hai nhóm thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và chất ức chế enzym chuyển (ACE) đều làm chậm được tốc độ tiến triển của bệnh thận ở người bệnh tăng huyết áp bị đái tháo đường và microalbumin niệu hoặc có bệnh lý thận rõ rệt. Một số bằng chứng cho thấy các thuốc này làm chậm tiến triển của bệnh lý thận bằng một cơ chế độc lập với tác dụng chống tăng huyết áp của chúng. Phối hợp điều trị bằng các chất ức chế ACE và chất đối kháng thụ thể angiotensin II cho thấy có tác dụng cộng hợp trong việc làm giảm huyết áp và microalbumin niệu. Tuy nhiên, cần có thêm nghiên cứu để xác định tác dụng của cách phối hợp này trên chức năng thận. Nếu không dung nạp được một nhóm thuốc này thì có thể dùng một thuốc thuộc nhóm thuốc kia.

Dược động học:

Irbesartan hấp thu nhanh qua ống tiêu hóa với sinh khả dụng từ 60 - 80 %. Thức ăn không làm thay đổi nhiều đến sinh khả dụng của thuốc. Thuốc liên kết khoảng 96 % với protein huyết tương. Thể tích phân bố của thuốc khoảng 53 - 93 lít. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt khoảng 1 - 2 giờ sau một liều uống. Nồng độ thuốc trong máu đạt trạng thái cân bằng ổn định sau 3 ngày uống thuốc. Thuốc chuyển hóa ở gan nhờ quá trình liên hợp glucuronic và oxy hóa. Irbesartan được oxy hóa chủ yếu qua xúc tác của isoenzym CYP2C9 của cytochrom P_{450}. Thuốc và các sản phẩm chuyển hóa được đào thải qua mật và nước tiểu. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch irbesartan đánh dấu bằng ^{14}C, thấy khoảng 20% lượng thuốc thải trừ qua nước tiểu, phần còn lại (khoảng 80%) qua phân. Một lượng nhỏ dưới 2% của liều đào thải qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi. Nửa đời thải trừ của thuốc là 11 - 15 giờ.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp động mạch vô căn.

Bệnh thận do đái tháo đường typ 2 có tăng huyết áp.

Chống chỉ định

Quá mẫn với irbesartan hoặc với một thành phần của chế phẩm.

Phụ nữ mang thai.

Phụ nữ đang thời kỳ cho con bú.

Thận trọng

Ở những người bệnh bị giảm thể tích máu như mất muối và nước do dùng thuốc lợi tiểu mạnh, tiêu chảy hoặc nôn kéo dài, có thể xảy ra hạ huyết áp triệu chứng, đặc biệt sau khi uống liều thuốc đầu tiên. Cần phải điều trị những bất thường này trước khi dùng irbesartan.

Với người bệnh bị hẹp động mạch thận một bên hoặc hai bên, khi dùng irbesartan có nguy cơ tụt huyết áp mạnh và suy giảm chức năng thận.

Cần thận trọng với những người bệnh suy thận và ghép thận. Phải kiểm tra định kỳ kali và creatinin huyết.

Giống các thuốc khác tác dụng trên hệ renin - angiotensin - aldosteron, tình trạng tăng kali huyết có thể gặp trong quá trình điều trị với irbesartan, đặc biệt khi có suy thận, protein niệu liên quan đến thận do đái tháo đường và/hoặc suy tim. Cần phải luôn kiểm tra kali huyết ở những người bệnh này.

Tránh phối hợp lithi và irbesartan (Tương tác thuốc).

Cũng như với các thuốc giãn mạch khác dùng irbesartan phải đặc biệt thận trọng trong các bệnh: Hẹp van động mạch chủ, hẹp van hai lá, hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Người bệnh cường aldosteron tiên phát thường không đáp ứng với các thuốc chống tăng huyết áp, loại tác dụng qua ức chế hệ renin - angiotensin. Vì vậy cũng không nên dùng irbesartan cho những người bệnh này.

Người bệnh có trương lực thành mạch và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ renin - angiotensin - aldosteron (thí dụ người bệnh bị suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận như hẹp động mạch thận), việc điều trị bằng các chất ức chế enzym chuyển hoặc các chất đối kháng thụ thể angiotensin II tác động trên hệ đã từng thấy có tình trạng hạ huyết áp cấp, tăng nitrogen huyết, giảm niệu hoặc hiếm hơn là suy thận cấp. Như với bất kỳ thuốc chống tăng huyết áp nào, sự hạ đột ngột huyết áp ở những người bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh tim mạch thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định dùng irbesartan trong thời kỳ mang thai. Ở 3 tháng đầu thai kỳ, chống chỉ định do thận trọng. Trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối, thuốc gây độc cho thai (giảm chức năng thận, ít nước ối, chậm cốt hóa xương sọ) và gây độc cho trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết). Khi phát hiện có thai, phải ngừng ngay irbesartan và thay bằng thuốc khác. Nếu đã dùng irbesartan trong một thời gian dài, cần kiểm tra chụp sọ và chức năng thận, siêu âm cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chống chỉ định dùng thuốc cho phụ nữ trong suốt thời kì cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường nhẹ và thoáng qua.

Thường gặp, ADR > 1/100
Chóng mặt, nhức đầu và hạ huyết áp thế đứng liên quan đến dùng liều.
Có thể xảy ra tụt huyết áp, đặc biệt ở người bị giảm thể tích máu (ví dụ người bệnh đang dùng thuốc lợi tiểu liều cao). Suy thận và giảm huyết áp nặng khi có hẹp động mạch thận 2 bên.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Ban da, ngứa, mày đay, phù mạch, tăng enzym gan, tăng kali huyết, đau cơ, đau khớp.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Ho, rối loạn hô hấp, đau lưng, rối loạn tiêu hóa, mệt mỏi, giảm bạch cầu trung tính.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Các ADR ít xảy ra, thường nhẹ không cần xử trí gì đặc biệt. Nếu bắt đầu dùng thuốc nên chú ý điều trị giảm thể tích máu nếu có.

Liều lượng và cách dùng
Thuốc uống trong hoặc ngoài bữa ăn.
Người lớn:
Trong điều trị tăng huyết áp, liều khởi đầu là 150 mg, ngày 1 lần. Nếu cần, có thể tăng lên 300 mg, ngày 1 lần. Với người cao tuổi (trên 75 tuổi) hoặc người bệnh giảm thể tích máu và người đang thẩm tách lọc máu, có thể cân nhắc dùng liều khởi đầu là 75 mg, ngày 1 lần.
Trong điều trị bệnh thận ở người đái tháo đường typ 2 có tăng huyết áp, irbesartan được dùng với liều ban đầu là 150 mg, ngày 1 lần. Có thể tăng lên 300 mg, ngày 1 lần để duy trì.
Trẻ em:
Liều khởi đầu: 37,5 mg, ngày 1 lần, cho trẻ nặng 10 - 20 kg; 75 mg, ngày 1 lần cho trẻ nặng 21 - 40 kg; 150 mg, ngày 1 lần cho trẻ nặng > 40 kg. Liều có thể tăng gấp đôi nếu cần thiết.

Quá liều và xử trí
Liều tới 900 mg dùng cho người lớn trong 8 tuần không gây bất kỳ độc tính nào. Khi gặp quá liều, triệu chứng lâm sàng có nhiều khả năng xảy ra là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh. Nhịp tim chậm cũng có thể xảy ra. Không có thông tin nào đặc biệt về điều trị quá liều irbesartan. Người bệnh cần được theo dõi chặt chẽ, điều trị triệu chứng và trợ lực. Một số biện pháp được gợi ý như gây nôn và/hoặc rửa dạ dày, dùng than hoạt tính. Thẩm tách lọc máu không loại được irbesartan.

Tương tác thuốc
Các thuốc lợi tiểu và các thuốc chống tăng huyết áp khác: Các thuốc chống tăng huyết áp khác có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của irbesartan. Tuy nhiên, irbesartan cũng đã được phối hợp với thuốc chống tăng huyết áp khác mà không có vấn đề gì, thí dụ như với các thuốc chẹn beta, các thuốc chẹn calci có tác dụng kéo dài hoặc các thuốc lợi tiểu thiazid. Điều trị trước bằng thuốc lợi tiểu liều cao có thể gây giảm thể tích máu và nguy cơ tụt huyết áp khi bắt đầu điều trị bằng irbesartan.
Bổ sung kali hoặc thuốc lợi tiểu giữ kali: Dùng đồng thời với irbesartan có thể gây tăng kali huyết.
Lithi: Tăng nồng độ trong máu và tăng độc tính của lithi đã được thông báo khi phối hợp với các thuốc ức chế enzym chuyển. Các tác dụng tương tự cũng đã từng xảy ra với irbesartan, tuy rất hiếm gặp, vì vậy nên tránh phối hợp này. Nếu cần phối hợp, phải theo dõi chặt chẽ nồng độ lithi huyết.
Các thuốc chống viêm không steroid: Khi các chất đối kháng angiotensin II được dùng đồng thời với các thuốc chống viêm không steroid (thí dụ các chất ức chế chọn lọc cyclo-oxygenase typ 2 (COX-2), acid acetylsalicylic (> 3 g/ngày) và các thuốc chống viêm không steroid không chọn lọc, tác dụng chống tăng huyết áp của irbesartan có thể bị giảm. Cũng như với các chất ức chế enzym chuyển angiotensin, việc dùng đồng thời các chất đối kháng angiotensin II và các chất chống viêm không steroid không chọn lọc có thể làm tăng nguy cơ tổn thương chức năng thận, có thể dẫn đến suy thận cấp và tăng kali huyết, đặc biệt là ở những người bệnh đã có suy chức năng thận từ trước. Việc phối hợp phải thận trọng, đặc biệt là ở người cao tuổi. Người bệnh phải được uống nước đầy đủ và theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu phối hợp và định kỳ sau đó.
Thông tin về các tương tác khác của irbesartan: Trong các nghiên cứu lâm sàng, dược động học của irbesartan không bị biến đổi khi dùng đồng thời với hydroclorothiazid. Irbesartan được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9 và một phần ít hơn bởi quá trình liên hợp glucuronic. Không thấy có tương tác dược động học và dược lực học có ý nghĩa khi irbesartan được dùng đồng thời với warfarin là thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C9. Tác dụng của các chất cảm ứng CYP2C9, thí dụ rifampicin trên dược động học của irbesartan chưa được đánh giá. Dược động học của digoxin không bị thay đổi khi uống cùng irbesartan.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong đồ bao gói kín ở nhiệt độ dưới 30 °C.

Thông tin quy chế
Irbesartan có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Amesartil; Ibartain; Irbesartan OPV; Irbesartan Stada; Irbetan 150; Irbevel 150; Irsatim 150; SaVi Irbesartan 75.

IRINOTECAN

Tên chung quốc tế: Irinotecan

Mã ATC: L01XX19

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, thuốc ức chế topoisomerase

Dạng thuốc và hàm lượng
Dung dịch tiêm, truyền tĩnh mạch dạng irinotecan hydroclorid 20 mg/ml, lọ hoặc ống 2 ml, 5 ml, 25 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Irinotecan là một dẫn chất bán tổng hợp của camptothecin, là alcaloid được chiết xuất từ cây *Campthotheca acuminata.* Dẫn chất camptothecin có tác dụng ức chế topoisomerase I và làm chết tế bào.
Cơ chế tác dụng: Irinotecan là chất ức chế topoisomerase I khi vào cơ thể dưới tác dụng của carboxylesterase sẽ chuyển thành chất chuyển hóa có hoạt tính mạnh hơn irinotecan nhiều là SN-38 (7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin). Chất này gắn với phức hợp topoisomerase I - DNA ngăn chặn sự kết hợp 2 chuỗi đơn của DNA, kết quả là tích lũy các chuỗi đơn trong tế bào và phá hủy sự tạo thành chuỗi kép DNA và làm chết tế bào.
Dược động học
Thời gian truyền tĩnh mạch 1 liều trong 90 phút, nồng độ SN-38 cao nhất trong huyết tương đạt được sau 1 giờ.
Phần lớn thuốc được gắn với albumin huyết tương, irinotecan khoảng 30 - 68% và chất chuyển hóa còn hoạt tính SN-38 khoảng 95%. Thể tích phân bố 33 - 150 lít/m^2.
Thuốc được chuyển hóa ban đầu ở gan thành SN-38 bởi carboxylesterase, SN-38 bị liên hợp bởi UGT1A1 (UDP-glucuronosyl transferase 1A1) thành dạng chuyển hóa glucuronid. Ở người hút thuốc lá, chuyển hóa irinotecan thành SN-38 bị giảm đi và dạng glucoronid hóa của SN-38 tăng lên, dẫn tới nồng độ chất

chuyển hóa có hoạt tính trong máu thấp và giảm chung tổng lượng chất có hoạt tính trong cơ thể. Irinotecan và SN-38 còn bị thủy phân thành chất chuyển hóa không hoạt tính dạng hydroxy acid. Irinotecan cũng bị oxy hóa thành 1 chất chuyển hóa không hoạt tính bởi cytochrom P_{450}.

Nửa đời thải trừ của irinotecan là 6 - 12 giờ, của SN-38 là 10 - 20 giờ. Irinotecan được bài tiết qua nước tiểu 11 - 20%, các chất chuyển hóa khác thải qua nước tiểu: SN-38 là < 1%, SN-38 glucoronid là 3%.

Chỉ định

Điều trị ung thư biểu mô đại trực tràng di căn: Irinotecan là thuốc được lựa chọn hàng đầu, phối hợp với 5-fluorouracil và leucovorin.

Điều trị các loại ung thư thể đặc khác: Ung thư nguyên bào thần kinh, ung thư tế bào gan, sarcoma xương, ung thư nguyên bào thận, ung thư mô liên kết, ung thư não, ung thư phổi (tế bào nhỏ và không tế bào nhỏ), ung thư cổ tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư tụy, ung thư vú, ung thư dạ dày, ung thư tuyến tiền liệt.

Chống chỉ định

Quá mẫn với irinotecan hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc; đang điều trị bằng các chế phẩm chiết xuất từ cây ban xuyên *Hypericum perforatum* (St John's wort) hoặc đang điều trị bằng ketoconazol; bệnh nhân suy tủy nặng; bệnh nhân không dung nạp fructose bẩm sinh; bệnh nhân bị hẹp đại tràng chưa điều trị.

Thuốc có chứa sorbitol, vì vậy chống chỉ định sử dụng ở bệnh nhân rối loạn dung nạp fructose bẩm sinh.

Thận trọng

Irinotecan là chất độc, cần tuân thủ quy định về bảo quản, vận chuyển, sử dụng và tiêu hủy độc chất, có thể gây ra những phản ứng quá mẫn trầm trọng.

Irinotecan có thể gây tiêu chảy trầm trọng biểu hiện sớm trong vòng 24 giờ đầu hoặc muộn hơn nhưng có thể gây ra nhiều biến chứng khác như mất nước, rối loạn cân bằng nước điện giải, suy thận thứ phát do mất nước do đó cần theo dõi chặt chẽ và điều trị tích cực nếu có tiêu chảy.

Các thông số cần theo dõi trong quá trình điều trị: Công thức máu, số lượng tiểu cầu, hemoglobin máu (với mỗi liều); bilirubin, điện giải đồ (nếu có tiêu chảy nặng).

Nguy cơ nhiễm khuẩn huyết gây ra do ức chế tủy xương của irinotecan, do đó cần theo dõi số lượng bạch cầu trung tính, nếu < 1 000/mm^3 máu cần phải tạm ngừng thuốc, giảm liều nếu số lượng bạch cầu trung tính < 1 500/mm^3, số lượng tiểu cầu < 100 000 mm^3, hoặc hemoglobin < 8 g/dl. Những bệnh nhân đồng hợp tử với alen 28 của UGT1A1* có nguy cơ cao bị giảm bạch cầu trung tính, do đó liều ban đầu nên giảm một mức liều cả trong trường hợp sử dụng irinotecan đơn thuần hoặc phối hợp. Những bệnh nhân dị hợp tử với alen 28 của UGT1A1* vẫn có nguy cơ giảm bạch cầu trung tính nhưng đa số bệnh nhân nhóm này dung nạp với liều thông thường. Những bệnh nhân bất thường về glucuronid hóa bilirubin như hội chứng Gilbert's có nguy cơ cao hơn về suy giảm tủy xương do irinotecan. Cần giảm liều hoặc tạm ngừng irinotecan nếu có triệu chứng giảm bạch cầu trung tính. Sử dụng thận trọng và xem xét giảm liều ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan hoặc tăng bilirubin máu.

Sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân đã từng điều trị tia xạ vùng bụng và khung chậu. Đối với người già có bệnh phối hợp cần sử dụng thận trọng, theo dõi chặt chẽ các thông số xét nghiệm cơ bản và xem xét giảm liều.

Thời kỳ mang thai

Irinotecan có thể gây độc cho thai nhi hoặc gây quái thai nếu sử dụng ở phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Cho đến nay chưa có thông tin về irinotecan có qua sữa mẹ hay không. Do nguy cơ gây ra các phản ứng bất lợi trầm trọng ở trẻ nhỏ, vì vậy không nên cho trẻ bú mẹ ở người mẹ dùng irinotecan.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tim mạch: Giãn mạch (9 - 11%), phù mạch (10%), giảm huyết áp (6%); tắc mạch do huyết khối (5%).

TKTW: Gây độc hệ cholinergic (47%) (bao gồm: Viêm mũi, tăng tiết nước bọt, co đồng tử, tăng tiết nước mắt, vã mồ hôi, tăng nhu động ruột); sốt (45%); đau (24%); chóng mặt (21%); mất ngủ (19%); ngủ gà (9%); đau đầu (17%); ớn lạnh (14%).

Da: Rụng tóc (72%); ngứa (14%).

Nội tiết và chuyển hóa: Mất nước (15%).

Tiêu hóa: Tiêu chảy biểu hiện muộn (sau 24 giờ) (88%), trong đó mức độ 3 chiếm khoảng 5 - 31%; tiêu chảy biểu hiện sớm (trong vòng 24 giờ) (51%) trong đó mức độ 3 khoảng 6 - 22%; buồn nôn (86%); đau bụng (68%); nôn (67%); chuột rút (57%), chán ăn (55%); táo bón (32%); viêm loét niêm mạc (30%); sút cân (30%); loét niêm mạc miệng (12%); đầy bụng (10%); chán ăn (10%).

Huyết học: Thiếu máu (97%); giảm bạch cầu (96%); giảm tiểu cầu (96%); giảm bạch cầu trung tính (96%); sốt, nhiễm khuẩn giảm bạch cầu trung tính, mức độ 3/4 (2 - 6%); .

Gan: Tăng bilirubin (84%); tăng phosphatase kiềm (13%), tăng AST (10%), cổ chướng hoặc vàng da (9%).

Cơ - xương: Yếu cơ (76%); đau lưng (14%).

Hô hấp: Khó thở (22%), ho (20%), viêm mũi (16%), viêm phổi (4%).

Biểu hiện khác: Vã mồ hôi (16%), nhiễm khuẩn (14%).

Ít gặp, ADR <1/100

Tăng amylase, phản ứng phản vệ, sốc phản vệ, đau thắt ngực, tắc nghẽn động mạch, chảy máu, nhịp chậm, nhồi máu não, thiếu máu cơ tim, suy tuần hoàn, viêm loét đại tràng, viêm tắc tĩnh mạch, tăng glucose huyết, giảm natri huyết, giảm bạch cầu lympho, chuột rút, viêm tụy, bệnh mạch ngoại biên, nhồi máu phổi; suy thận cấp, rối loạn chức năng thận.

Chú ý: các dữ liệu về ADR ở trẻ em rất ít, mất nước (kèm theo giảm natri và kali huyết mức độ 3/4 gặp tới 29%; nhiễm khuẩn (24%).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hay gặp nhất là tiêu chảy, dạng tiêu chảy sớm (biểu hiện trong vòng 24 giờ sau khi dùng thuốc) với các triệu chứng thể hiện tăng cholinergic thường đáp ứng với atropin. Tiêu chảy muộn (biểu hiện sau ≥ 24 giờ dùng thuốc) thường dẫn tới mất nước, rối loạn điện giải, nên điều trị bằng loperamid. Loperamid 4 mg/lần, uống ngay khi có tiêu chảy, sau đó 2 mg cho mỗi 2 giờ (hoặc 4 mg cho mỗi 4 giờ vào ban đêm) cho đến 12 giờ sau khi hết dấu hiệu tăng nhu động đại tràng. Không dùng loperamid liên tục trong vòng 48 giờ. Nếu tiêu chảy đã được điều trị hồi phục, có thể dùng irinotecan tiếp tục.

Nhiễm khuẩn huyết thường là hậu quả của ức chế tủy xương, nếu bạch cầu trung tính giảm < 1 000/mm^3 hoặc sốt kèm theo cần phải tạm ngừng irinotecan. Giảm liều irinotecan nếu thấy số lượng bạch cầu, số lượng bạch cầu trung tính, hồng cầu, tiểu cầu giảm đến mức có ý nghĩa lâm sàng.

Liều lượng và cách dùng

Chú ý giảm liều đầu tiên của mỗi mức liều cho các bệnh nhân > 65 tuổi, bệnh nhân trước khi xạ trị vùng bụng hoặc khung chậu, những người đồng hợp tử UTG1A1*28, tăng bilirubin huyết.

Đối với những bệnh nhân có bilirubin huyết > 2 mg/dl, hiện nay chưa có khuyến cáo về liều điều trị.

Đường dùng: Tĩnh mạch. Pha liều thuốc chỉ định với 250 - 500 ml dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Truyền tĩnh mạch chậm trong khoảng thời gian > 90 phút. Nếu truyền càng nhanh nguy cơ các triệu chứng tăng cholinergic càng cao.

Chú ý vị trí tiêm truyền, tránh nhiễm khuẩn và vỡ mạch.

Liều đơn trị liệu:

125 mg/m^2 vào các ngày 1, 8, 15 và 22 của chu kỳ trị liệu 6 tuần. Nghỉ 2 tuần, tùy theo đáp ứng của bệnh và độc tính của thuốc, có thể phải hiệu chỉnh liều:

Liều hiệu chỉnh mức - 1: 100 mg/m^2

Liều hiệu chỉnh mức - 2: 75 mg/m^2

Có thể hiệu chỉnh đến 50 mg/m^2

Phác đồ 3 tuần 1 lần: 350 mg/m^2 truyền trong thời gian từ 90 phút trở lên. Sau 3 tuần, tùy theo đáp ứng của bệnh và độc tính của thuốc, có thể phải hiệu chỉnh liều:

Liều hiệu chỉnh mức - 1: 300 mg/m^2

Liều hiệu chỉnh mức - 2: 250 mg/m^2

Có thể hiệu chỉnh đến 200 mg/m^2

Liều phối hợp với fluorouracil và leucovorin điều trị ung thư đại trực tràng di căn:

Chu kỳ trị liệu 6 tuần (42 ngày):

Phác đồ 1: 125 mg/m^2 truyền trong thời gian từ 90 phút trở lên vào các ngày 1, 8, 15 và 22 của chu kỳ trị liệu 6 tuần; phối hợp với leucovorin 20 mg/m^2 và fluorouracil 500 mg/m^2 (leucovorin dùng ngay sau khi truyền irinotecan; tiếp ngay sau leucovorin là dùng fluorouracil).

Nếu phải hiệu chỉnh liều irinotecan thì liều leucovorin vẫn giữ ở mức 20 mg/m^2 còn fluorouracil thì tùy liều hiệu chỉnh của irinotecan:

Liều hiệu chỉnh mức - 1: 100 mg/m^2 fluorouracil 400 mg/m^2.

Liều hiệu chỉnh mức - 2: 75 mg/m^2 fluorouracil 300 mg/m^2.

Phác đồ 2: Truyền irinotecan trong thời gian từ 90 phút trở lên vào các ngày 1, 15 và 29 của chu kỳ trị liệu 6 tuần; phối hợp điều trị với leucovorin và fluorouracil (leucovorin dùng ngay sau khi truyền irinotecan; tiếp ngay sau leucovorin là dùng fluorouracil).

Liều khởi đầu và liều hiệu chỉnh như sau:

Phác đồ 2 (liều mg/m^2)	Liều khởi đầu	Liều hiệu chỉnh mức -1	Liều hiệu chỉnh mức -2
Irinotecan	180	150	120
Leucovorin	200	200	200
Fluorouracil tiêm 1 lúc	400	320	240
Fluorouracil truyền tĩnh mạch	600	480	360

Chú ý: Đối với tất cả các phác đồ, mỗi chu kỳ điều trị mới được chỉ định khi số lượng bạch cầu trung tính > 1 500/mm^3, số lượng tiểu cầu > 100 000/mm^3, và tiêu chảy liên quan với thuốc trị liệu đã được điều trị hồi phục hoàn toàn. Có thể bắt đầu chu kỳ trị liệu mới chậm hơn dự kiến 1 - 2 tuần để bệnh nhân hồi phục do độc tính liên quan đến trị liệu. Nếu thời gian bắt đầu chu kỳ trị liệu mới chậm hơn dự kiến > 2 tuần mà bệnh nhân chưa hồi phục đủ điều kiện chỉ định chu kỳ điều trị mới, thì cần xem xét ngừng irinotecan.

Hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận: Cho đến nay chưa có dữ liệu đánh giá về hiệu quả điều trị ở nhóm bệnh nhân này, không khuyến cáo điều trị cho bệnh nhân lọc máu ngoài thận.

Hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan: Không có sự thay đổi về liều và cách dùng ở bệnh nhân ung thư di căn gan và chức năng gan bình thường.

Trong trường hợp bilirubin huyết 1 - 2 mg/dl, có thể bắt đầu bằng liều thấp hơn (100 mg/m^2). FDA không khuyến cáo sử dụng irinotecan nếu bilirubin huyết > 2 mg/m^2; một số hướng dẫn khác (Floyd, 2006) khuyến cáo nếu bilirubin huyết 1,5 - 3 mg/dl có thể dùng 75% liều điều trị thông thường.

Hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân có độc tính do irinotecan: Nếu có độc tính, chỉ bắt đầu chu kỳ trị liệu mới khi bệnh nhân có các thông số huyết học đủ điều kiện chỉ định. Tùy theo sự dung nạp của mỗi bệnh nhân có thể dùng liều thấp với mức tăng liều ở mức 25 - 50 mg/m^2 mỗi lần. Nếu các dấu hiệu độc tính không hồi phục chậm hơn quá 2 tuần thời điểm bắt đầu chu kỳ trị liệu mới có thể xem xét ngừng irinotecan.

Liều điều trị ở trẻ em:

Khối u đặc không đáp ứng với điều trị khác: Dùng liều thấp kéo dài, chu kỳ trị liệu 3 tuần: 20 mg/m^2/ngày, 5 ngày/tuần trong 2 tuần liên tục, tuần tiếp theo không dùng thuốc, sau đó tiếp tục chu kỳ trị liệu khác.

Khối u đặc không đáp ứng điều trị hoặc u não: Chu kỳ trị liệu 21 ngày: 50 mg/m^2/ngày trong 5 ngày đầu của chu kỳ. Chu kỳ trị liệu tiếp theo dùng liều như chu kỳ trị liệu trước. Hoặc có thể dùng chu kỳ trị liệu 6 tuần: Trong 4 tuần đầu, mỗi tuần 1 lần với liều 125 - 160 mg/m^2/ngày, nhắc lại liều như trên mỗi 6 tuần.

Các thông số cần theo dõi trong quá trình điều trị: Số lượng tế bào máu các loại, số lượng tiểu cầu và hemoglobin, bilirubin huyết, điện giải đồ (nếu có tiêu chảy), nhu động đại tràng, tình trạng mất nước, theo dõi vị trí truyền dịch, tránh tình trạng viêm hoặc vỡ mạch.

Tương tác thuốc

Tương tác thức ăn/thảo dược: Cây ban xuyên (St John's wort) làm giảm hiệu quả của irinotecan.

Tránh phối hợp irinotecan với các thuốc: Atazanavir, natalizumab, thảo dược St John's wort, các vắc xin sống giảm độc lực.

Tăng tác dụng/độc tính: Irinotecan có thể làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của natalizumab, các vắc xin sống giảm độc lực.

Các thuốc làm tăng tác dụng/nồng độ của irinotecan bao gồm: Thuốc chống nấm dẫn chất azol tác dụng toàn thân, atazanavir, bevacizumab, chất ức chế CYP2B6, CYP3A4, dasatinib, eltrombopag; chất ức chế P-glycoprotein, sorafenib, trastuzumab.

Giảm tác dụng: Irinotecan có thể làm giảm tác dụng của các vắc xin bất hoạt.

Các thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của irinotecan bao gồm: các chất có tác dụng kích hoạt CYP2B6, CYP3A4, deferacirox, echinacea, phenytoin, chất chiết xuất từ thảo dược St John's wort, chất kích hoạt P-glycoprotein.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản chế phẩm ở nhiệt độ phòng (15 - 30 ^{o}C), tránh ánh sáng. Thuốc được pha trong dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% một liều với 250 - 500 ml dung dịch để đạt nồng độ 0,12 - 2,6 mg/ml. Do liên quan đến độ pH, nên thuốc pha trong dung dịch glucose 5% ổn định hơn pha trong natri clorid 0,9%. Thuốc được pha trong dung dịch glucose 5% ổn định trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ phòng và trong vòng 48 giờ nếu bảo quản ở tủ lạnh nhiệt độ 2 - 8 ^{o}C. Dung dịch thuốc pha trong nước muối sinh lý nếu bảo quản trong tủ lạnh có thể bị tủa.

Thông tin qui chế

Irinotecan có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Campto; DBL Irinotecan; Irino; Irinogen; Irinotel; Iritecin; Irnocam 40; Itacona; Tehymen; Vanotecan.

ISOFLURAN

Tên chung quốc tế: Isoflurane.

Mã ATC: N01AB06.

Loại thuốc: Thuốc gây mê đường hô hấp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Isofluran đựng trong các chai màu hổ phách 100 ml và 250 ml.

Isofluran là một chất lỏng bền vững, không màu, trong suốt, không chứa chất phụ gia hoặc hóa chất giữ ổn định. Thuốc không bị phân hủy khi gặp vôi soda và không ăn mòn nhôm, thiếc, đồng thau, đồng hoặc sắt. Thuốc có mùi ether hăng cay nhẹ.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Isofluran là một đồng phân của enfluran, là một thuốc gây mê đường hô hấp, không cháy. Thuốc được dùng để khởi mê và duy trì trạng thái mê. Dùng isofluran thì khởi mê và hồi tỉnh nhanh. Tuy thế mùi hăng cay nhẹ của thuốc hạn chế tốc độ khởi mê, nồng độ thuốc hít vào tăng quá nhanh có thể dẫn đến ngừng thở, ho hoặc co thắt thanh quản. Isofluran gây mê không kích thích tiết nước bọt và dịch tiết khí phế quản quá nhiều. Các phản xạ hầu - thanh quản giảm nhanh chóng, tạo điều kiện dễ dàng cho đặt ống khí quản nếu cần. Mức độ gây mê của isofluran có thể thay đổi nhanh và chính xác, đáp ứng nhu cầu thay đổi. Dấu hiệu lâm sàng giúp phán đoán độ sâu của tình trạng mê là huyết áp và hô hấp đều giảm từ từ. Huyết áp động mạch toàn thân giảm dần theo mức độ gây mê sâu bằng isofluran, giống như khi dùng enfluran và halothan. Tuy vậy, khác với các thuốc kể trên, khi dùng isofluran gây mê lưu lượng tim vẫn được duy trì hoàn hảo. Hạ huyết áp do sức cản thành mạch giảm cùng với giãn mạch, xuất hiện đặc biệt ở da và cơ. Nồng độ thuốc càng tăng thì isofluran càng ức chế hô hấp. Nếu tiền mê dùng các dẫn chất opioid thì hô hấp bị ức chế nghiêm trọng; để tránh tình trạng carbon dioxyd huyết tăng quá cao, cần tiến hành thông khí hỗ trợ hoặc có kiểm soát.

Cũng giống như halothan, isofluran làm giảm trương lực cơ phế quản bị co thắt, do đó được chấp nhận sử dụng cho người bệnh hen suyễn.

Dùng isofluran gây mê, lưu lượng máu ở não tăng nhẹ, trong khi đó chuyển hóa của não chỉ giảm nhẹ so với dùng halothan. Vì những lý do trên, người ta ưa dùng isofluran trong phẫu thuật thần kinh; ngoài ra, isofluran còn bảo vệ được cho não khỏi bị tổn thương do giảm oxygen huyết hoặc do thiếu máu cục bộ nhưng tác dụng không nhiều. Không giống chất đồng phân enfluran, isofluran không gây co giật. Isofluran làm giảm đáp ứng của cơ vân đối với kích thích thần kinh kéo dài và tăng cường tác dụng phong bế thần kinh - cơ của cả 2 loại thuốc giãn cơ khử cực và không khử cực. Về phương diện này, isofluran tác dụng mạnh hơn halothan.

Giống enfluran, isofluran làm tim nhạy cảm với tác dụng gây loạn nhịp tim của adrenalin song ít hơn so với halothan, do đó adrenalin có thể dùng để cầm máu tại chỗ với liều lớn hơn so với khi dùng halothan.

Hiệu lực gây mê của isofluran giống như hiệu lực của enfluran. Ở mức độ gây mê thông thường isofluran có thể gây giãn cơ thích hợp cho một số phẫu thuật vùng bụng, nhưng nếu cần giãn cơ sâu hơn, phải dùng thêm các liều nhỏ thuốc giãn cơ tiêm tĩnh mạch.

Dược động học

Isofluran được hấp thu qua đường thở. So với các thuốc gây mê có halogen khác thì isofluran chỉ bị chuyển hóa một phần rất nhỏ. Trung bình 95% isofluran được phát hiện trong khí thở ra và chỉ chưa đến 0,2% lượng isofluran đưa vào cơ thể bị chuyển hóa. Chất chuyển hóa chủ yếu là acid trifluoro-acetic. Ở người bệnh gây mê bằng isofluran, nồng độ đỉnh trung bình của fluorid vô cơ trong huyết thanh thường dưới 5 micromol/lít, sau khi gây mê khoảng 4 giờ, rồi trở về mức bình thường trong vòng 24 giờ. Do tỷ lệ chuyển hóa của isofluran thấp nên thuốc không độc hoặc ít gây độc cho thận và gan.

Chỉ định

Isofluran được dùng để khởi mê và duy trì mê.

Chống chỉ định

Người bệnh mẫn cảm với isofluran và các thuốc gây mê có halogen khác, hoặc người bệnh có tiền sử sốt cao ác tính sau khi dùng thuốc.

Thận trọng

Isofluran là một thuốc ức chế hô hấp mạnh, tác dụng này tăng lên do dùng các thuốc tiền mê (loại opioid) hoặc do sử dụng đồng thời các thuốc ức chế hô hấp khác. Phải theo dõi chặt chẽ tình trạng hô hấp và thực hiện thông khí hỗ trợ hoặc có điều khiển là cần thiết.

Người bị bệnh nhược cơ rất nhạy cảm với các thuốc gây ức chế hô hấp, do đó isofluran phải được dùng thận trọng đối với những người bệnh này.

Cũng như tất cả các thuốc gây mê có halogen, gây mê bằng isofluran nếu lặp lại trong một khoảng thời gian ngắn cần được chỉ định thận trọng.

Đối với người bị tăng áp lực nội sọ, phải dùng isofluran một cách thận trọng vì isofluran làm tăng lưu lượng máu não và kèm theo tăng áp lực dịch não tủy.

Trong giai đoạn khởi mê ở trẻ em, nước bọt và dịch tiết khí phế quản có thể tăng tiết và có thể gây co thắt thanh quản.

Isofluran tăng rõ rệt tác dụng của các thuốc gây giãn cơ không khử cực.

Isofluran cũng như các thuốc gây mê chứa halogen khác, có thể phản ứng với chất hấp phụ carbon dioxyd đã bị khô tạo ra carbon monoxyd và do đó làm tăng carboxy-hemoglobin trong một số bệnh nhân. Vì vậy, khi nghi ngờ chất hấp phụ carbon dioxyd đã bị khô, cần phải thay chất hấp phụ mới trước khi dùng isofluran.

Thời kỳ mang thai

Có thể gây suy hô hấp ở trẻ sơ sinh nếu dùng trong thời kỳ mang thai. Tính an toàn của thuốc trong thời gian mang thai chưa được xác định, do đó phải tránh dùng isofluran trong thời kỳ mang thai

Gây giãn cơ tử cung, tăng mất máu xảy ra sau nạo thai hoặc thời kỳ hậu sản.

Thời kỳ cho con bú

Do trọng lượng phân tử nhỏ nên thuốc có thể qua sữa, nhưng khả năng gây độc còn chưa được xác định. Cho con bú chỉ được thực hiện sau khi kết thúc gây mê 12 giờ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Giống như các thuốc gây mê có halogen khác, đã thấy các ADR khi sử dụng isofluran như: Ức chế hô hấp, hạ huyết áp, loạn nhịp tim và sốt cao ác tính. Các thuốc gây mê có halogen có nguy cơ gây loạn nhịp tim. Nhưng khác với halothan và enfluran; isofluran ức chế tim ít hơn và làm cho độ nhạy cảm của cơ tim với các thuốc tác dụng kiểu giao cảm ít hơn halothan và enfluran. Tuy loạn nhịp nhĩ và loạn nhịp thất xuất hiện tương ứng với tỷ lệ 3,9% và 2,5% trên số người bệnh dùng isofluran nhưng sự gây loạn nhịp tim của isofluran đã được chứng minh nhẹ hơn halothan. Hạ huyết áp và ức chế hô hấp xuất hiện tương ứng khoảng 8% và 12% trên người bệnh. Rét run, buồn nôn và nôn có thể xảy ra trong quá trình hồi tỉnh.

Dùng isofluran để khởi mê thì không êm dịu bằng halothan, có thể ho, co thắt thanh quản. Đã thấy tăng bạch cầu, ngay cả khi không có stress phẫu thuật. Còn xuất hiện tăng nhất thời glucose huyết và creatinin huyết thanh, giảm phosphatase - kiềm và cholesterol huyết thanh. Ở người bệnh mẫn cảm, isofluran có thể gây sốt cao ác tính.

Không an toàn ở bệnh nhân rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Tăng bạch cầu.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, loạn nhịp tim, thiếu máu cục bộ ở bệnh nhân có hẹp mạch vành.

Hô hấp: Suy hô hấp.
Chuyển hóa: Tăng glucose huyết và creatinin huyết thanh, giảm phosphatase - kiềm và cholesterol huyết thanh.
Sốt cao ác tính.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Dạ dày - ruột: Buồn nôn, nôn.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Gan: Viêm gan, hoại tử gan.
Dạ dày - ruột: Tắc ruột sau phẫu thuật.
Thận: Có thể gây hại cho thận (được thấy sau thời gian sử dụng dài).

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Trong quá trình gây mê bằng isofluran, ADR thường gặp là ức chế hô hấp và hạ huyết áp, do đó cần phải theo dõi chặt chẽ hô hấp và huyết áp. Cần thiết phải thực hiện những biện pháp hỗ trợ để chống hạ huyết áp và ức chế hô hấp do gây mê quá sâu. Khi đó cần giảm nồng độ isofluran hít vào. Đối với người bệnh phẫu thuật thần kinh, thông khí phổi phải được điều khiển. Trong quá trình gây mê sâu, lưu lượng máu não có xu hướng tăng, và để đề phòng tăng áp lực nội sọ, cần tăng thông khí phổi cho người bệnh trước và trong quá trình gây mê.
Để tránh ADR có thể xảy ra trong quá trình khởi mê bằng isofluran có thể dùng loại thuốc barbiturat tác dụng ngắn hoặc propofol, tiếp theo là hít hỗn hợp isofluran.
Các hiện tượng run sau phẫu thuật cần được theo dõi và điều chỉnh thân nhiệt.

Liều lượng và cách dùng
Phải sử dụng bộ phối khí hoặc máy phối khí chuyên dùng cho isofluran để có thể kiểm soát được chính xác nồng độ thuốc mê cung cấp.
Nồng độ phế nang tối thiểu (MAC-Minimum Alveolar Concentration) của isofluran thay đổi tùy theo tuổi. Xem bảng sau:

Tuổi	Giá trị MAC trung bình trong O_2 (100%)	Giá trị MAC trung bình trong O_2+ N_2O (60%)
1 - 6 tháng	1,60%	-
7 - 11 tháng	1,87%	-
1 - 2	1,80%	-
3 - 5	1,60%	-
6 - 10	1,62%	-
10 - 15	1,40%	0,58%
	1,16%	0,53%
Tuổi	**Giá trị MAC trung bình trong O_2 (100%)**	**Giá trị MAC trung bình trong O_2+ N_2O (70%)**
26 ± 4	1,28%	0,56%
44 ± 7	1,15%	0,50%
64 ± 5	1,05%	0,37%

Khởi mê: Nếu dùng isofluran cho khởi mê thì nồng độ bắt đầu là 0,5%. Nồng độ từ 1,5 - 3,0% thường dẫn đến mê cho phẫu thuật trong vòng 7 - 10 phút.
Một thuốc barbiturat tác dụng ngắn hoặc một thuốc khởi mê tĩnh mạch như midazolam, propofol, etomidat được khuyến cáo dùng trước khi cho hít hỗn hợp isofluran.
Isofluran có thể sử dụng với oxygen hoặc với hỗn hợp oxygen - nitrogen protoxyd.
Dùng cho duy trì mê: Mê giai đoạn phẫu thuật được duy trì với nồng độ 1 - 2,5% isofluran trong hỗn hợp nitrogen protoxyd và oxygen. Nếu chỉ dùng với oxygen duy nhất, nồng độ isofluran có thể cần tới 1,5 - 3,5%.

Tương tác thuốc
Isofluran không được kết hợp với các thuốc giống giao cảm (cường giao cảm) vì sự kết hợp này có thể dẫn tới loạn nhịp thất nghiêm trọng, đặc biệt trong trường hợp carbon dioxyd huyết tăng cao.
Isofluran tăng rõ rệt tác dụng của tất cả các thuốc giãn cơ thường dùng, tác dụng này thể hiện mạnh nhất đối với các thuốc giãn cơ không khử cực. Do đó những thuốc này chỉ dùng với liều bằng 1/3 đến 1/2 liều thường dùng. Neostigmin có tác dụng đối với các thuốc giãn cơ không khử cực nhưng không ảnh hưởng đến tác dụng giãn cơ của chính isofluran.
Isofluran có thể tăng tác dụng gây độc hại gan của isoniazid bằng cách tăng tạo các chất chuyển hóa độc hại của isoniazid. Phải ngừng điều trị bằng isoniazid một tuần trước khi phẫu thuật và không được tiếp tục dùng isoniazid cho tới 15 ngày sau.
Các thuốc giảm đau morphin tăng tác dụng ức chế hô hấp của isofluran.
Isofluran có thể gây hạ huyết áp nghiêm trọng ở người bệnh điều trị bằng các thuốc chẹn calci, đặc biệt đối với các dẫn chất dihydropyridin (như nifedipin, nicardipin, nimodipin, nitrendipin).

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C, tránh nóng. Chai thuốc phải để đứng.

Quá liều và xử trí
Thuốc dùng quá liều gây hạ huyết áp rõ rệt và ức chế hô hấp. Trong trường hợp quá liều, cần ngừng ngay thuốc gây mê, kiểm tra đường thở có thông thoáng không và tùy theo tình hình cụ thể mà tiếp tục sử dụng oxygen với hô hấp hỗ trợ hoặc có điều khiển. Cần hỗ trợ và duy trì tình trạng huyết động tốt.

Thông tin qui chế
Isofluran có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Aerrane; Forane; Isoflurane.

ISONIAZID

Tên chung quốc tế: Isoniazid.

Mã ATC: J04A C01.

Loại thuốc: Thuốc chống lao.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 300, 150, 100 và 50 mg.
Sirô 50 mg/5 ml.
Ống tiêm 1 g/10 ml; 100 mg/1 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Isoniazid, còn có tên gọi là hydrazid isonicotinic acid (INH) là thuốc được lựa chọn hàng đầu và được sử dụng kết hợp với các thuốc chống lao khác trong điều trị và phòng lao. Thuốc đặc hiệu cao, có tác dụng chống lại *Mycobacterium tuberculosis* và một số *Mycobacterium* không điển hình khác như *M. bovis, M. kansasii*. Isoniazid diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ thuốc ở vị trí tổn thương và mức độ nhạy cảm của vi khuẩn. Nồng độ tối thiểu kìm vi khuẩn lao là 0,02 - 0,2 microgam/ml. Trong số các mycobacteria không gây bệnh lao (không điển hình) chỉ có *M. kansaii* thường nhạy cảm với INH. Tuy nhiên, bao giờ cũng phải làm test *in vitro*, vì nồng độ ức chế cần thiết có thể khá cao, vượt quá 500 microgam/ml. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn với các mycobacteria phân chia nhanh nhưng chỉ có tác dụng kìm hãm các khuẩn đang không phân chia. Các vi khuẩn phân chia được 1 hoặc 2 lần trước khi ngừng phân chia.

Cơ chế tác dụng chính xác của isoniazid vẫn chưa biết, nhưng có thể do thuốc ức chế tổng hợp acid mycolic là thành phần quan trọng của thành tế bào vi khuẩn nhạy cảm, dẫn đến phá vỡ thành tế bào vi khuẩn lao.

Kháng thuốc mắc phải và tự nhiên của *M. tuberculosis* đối với isoniazid cả *in vivo* và *in vitro* đã được chứng minh diễn ra theo kiểu bậc thang. Cơ chế kháng thuốc có thể do vi khuẩn đột biến di truyền kháng thuốc. Các chủng kháng thuốc phát triển nhanh, nếu isoniazid dùng đơn độc để điều trị lao, nhưng ít hơn nếu dùng thuốc với mục đích dự phòng. Để phòng kháng thuốc, phải dùng phối hợp isoniazid với 3 - 4 thuốc điều trị lao khác và không bao giờ được dùng đơn độc. Ở Việt nam, tỉ lệ bệnh lao kháng thuốc cao báo động, vì vậy cần phải tuân thủ chặt chẽ theo hướng dẫn điều trị chuẩn đối với bệnh lao.

Dạng thương phẩm có dạng chỉ chứa isoniazid, có dạng chứa isoniazid và một hoặc hai thuốc chống lao khác với các hàm lượng khác nhau.

Dược động học

Isoniazid hấp thu nhanh và hoàn toàn theo đường tiêu hóa và tiêm bắp. Sau khi uống liều 5 mg/ kg thể trọng được 1 - 2 giờ thì đạt nồng độ tối đa trong huyết thanh là 3 - 5 microgam/ml. 10% - 15% thuốc được gắn vào protein huyết tương. Thức ăn làm chậm hấp thu và giảm sinh khả dụng isoniazid.

Isoniazid phân bố vào tất cả các cơ quan, các mô và dịch cơ thể. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy bình thường chỉ bằng 20% nồng độ thuốc ở trong huyết tương, nhưng trong viêm màng não nồng độ này tăng lên 65 - 90%. Nồng độ thuốc đạt được trong màng phổi bằng 45% nồng độ thuốc trong huyết thanh. Thuốc thấm được vào hang lao, dễ dàng qua nhau thai và vào thai nhi.

Isoniazid chuyển hóa ở gan bằng phản ứng acetyl hóa, chủ yếu tạo thành acetylisoniazid và acid isonicotinic và được đào thải qua nước tiểu. Các chất chuyển hóa khác của thuốc (isonicotinyl glycin, isonicotinyl hydrazon, N-methylisoniazid) chỉ có ít trong nước tiểu. Nửa đời thải trừ của isoniazid ở người bệnh có chức năng gan thận bình thường là từ 1 - 4 giờ phụ thuộc vào loại người chuyển hóa thuốc nhanh hoặc chậm và kéo dài hơn ở người bệnh suy giảm chức năng gan hoặc suy thận nặng. Trung bình 50% dân số châu Phi và châu Âu thuộc loại chuyển hóa isoniazid chậm, ngược lại, người châu Á chủ yếu thuộc loại chuyển hóa nhanh.

Hiệu quả điều trị của isoniazid không khác nhau giữa nhóm chuyển hóa nhanh và chậm, nếu isoniazid được dùng hàng ngày hoặc 2 - 3 lần trong tuần. Tuy nhiên hiệu quả điều trị sẽ giảm ở nhóm người bệnh chuyển hóa isoniazid nhanh nếu chỉ dùng isoniazid 1 lần trong tuần.

Khi chức năng thận giảm, thải trừ isoniazid chỉ hơi chậm lại, nhưng điều này lại ảnh hưởng nhiều đến nhóm người bệnh chuyển hóa chậm. Vì vậy nếu người bệnh suy thận nặng, đặc biệt có độ thanh thải creatinin dưới 25 ml/phút mà người bệnh này lại thuộc loại chuyển hóa chậm thì nhất thiết phải giảm liều.

Khoảng 75 - 95% thuốc thải trừ qua thận trong vòng 24 giờ dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính. Một lượng nhỏ thải qua phân. Thuốc có thể được loại khỏi máu bằng thẩm phân thận nhân tạo hay thẩm phân màng bụng.

Chỉ định

Dự phòng lao:

Isoniazid được chỉ định dự phòng lao cho các nhóm người bệnh sau:

Những người trong gia đình có người bị lao và người thường xuyên tiếp xúc với người mới được chẩn đoán bệnh lao (AFB (+)) mà có test Mantoux dương tính và chưa tiêm phòng BCG, bất kể tuổi nào.

Những người có test Mantoux dương tính đang được điều trị đặc biệt như điều trị corticosteroid dài ngày, thuốc ức chế miễn dịch, thuốc độc hại với tế bào hoặc điều trị bằng chiếu tia xạ.

Người nhiễm HIV có test Mantoux dương tính hoặc biết đã có tiếp xúc với người bệnh có khuẩn lao trong đờm, ngay cả khi test Mantoux âm tính.

Điều trị lao:

Isoniazid được chỉ định phối hợp với các thuốc chống lao khác như rifampicin, pyrazinamid, streptomycin hoặc ethambutol theo các phác đồ điều trị chuẩn. Nếu vi khuẩn kháng isoniazid hoặc người bệnh gặp ADR nặng, thì phải ngừng dùng isoniazid thay bằng thuốc khác.

Nhiễm một số các mycobacteria không điển hình nhạy cảm, phối hợp với một số kháng sinh khác. Trước khi dùng, phải xác định *in vitro* nồng độ ức chế tối thiểu.

Chống chỉ định

Người mẫn cảm với isoniazid, người có tiền sử bị tổn thương gan do isoniazid.

Người bị suy gan nặng, viêm gan nặng.

Người bị viêm đa dây thần kinh và người bị động kinh.

Thận trọng

Người bị suy dinh dưỡng, người dễ mắc bệnh hệ thần kinh (ví dụ: đái tháo đường, nghiện rượu). Cần dùng đồng thời pyridoxin ở những người này. Với người suy giảm chức năng thận nặng, có độ thanh thải creatinin dưới 25 ml/phút, phải giảm liều isoniazid, đặc biệt là người chuyển hóa isoniazid chậm.

Thận trọng với người bị porphyrin niệu.

Trong thời gian điều trị isoniazid mà uống rượu hoặc phối hợp với rifampicin thì có nguy cơ làm tăng độc tính với gan.

Thời kỳ mang thai

Isoniazid qua được nhau thai. Cho tới nay chưa có bằng chứng nguy cơ nào đối với mẹ và thai khi dùng isoniazid cho người mang thai. Nên bổ sung vitamin B_6 (25 mg/ngày) trong khi dùng isoniazid. Cần theo dõi trẻ sơ sinh có mẹ đang dùng isoniazid để phát hiện tác dụng phụ của thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Isoniazid vào sữa mẹ. Chưa có tài liệu cũng như dấu hiệu nào về các ADR xảy ra với trẻ đang bú mẹ khi các bà mẹ này điều trị isoniazid. Cần theo dõi trẻ sơ sinh có mẹ đang dùng isoniazid để phát hiện ADR của thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thực tế lâm sàng cho thấy ADR chiếm khoảng 5% tổng số người bệnh điều trị isoniazid. ADR thường gặp nhất là rối loạn chức năng gan và nguy cơ này tăng lên theo tuổi người bệnh. Ngoài ra, các ADR như phản ứng mẫn cảm và viêm thần kinh ngoại vi cũng thường xảy ra.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, chán ăn.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, khô miệng, đau vùng thượng vị.

Gan: Viêm gan (vàng da, vàng mắt, tăng transaminase).

Thần kinh: Viêm dây thần kinh ngoại vi biểu hiện tê bì tay hoặc chân.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Sốt.

Da: Nổi ban (kể cả ban đỏ đa dạng), ban xuất huyết, hội chứng giống lupus, rụng tóc.

Máu: Giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ưa acid, thiếu máu.

Mạch: Viêm mạch.

Xương khớp: Đau lưng, đau khớp.

Thần kinh: Co giật, thay đổi tính tình hoặc tâm thần.
Các ADR khác: Mẫn cảm như ban da, methemoglobin huyết, bí đái, tăng cân, đau tại nơi tiêm, táo bón, tăng đường huyết, tăng phản xạ, vú to, rối loạn chảy máu và đông máu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nói chung, các ADR của isoniazid thường mất đi khi ngừng thuốc. Tuy nhiên cũng có những ADR kéo dài, ví dụ như trường hợp viêm gan. Những yếu tố nguy cơ làm tăng ADR của thuốc gồm người cao tuổi, người bị bệnh đái tháo đường, người có tiền sử loạn thần, suy thận, suy gan, nghiện rượu, suy dinh dưỡng, urê huyết cao, người nhiễm HIV, người đang dùng thuốc chống động kinh như hydantoin. Cần phải đánh giá chức năng gan trước khi dùng isoniazid ở những người này.
Để giảm bớt ADR của isoniazid đối với hệ thần kinh, phải thường xuyên dùng thêm vitamin B_6 hàng ngày với liều từ 10 mg/ngày. Nếu bị viêm thần kinh ngoại vi thì dùng vitamin B_6 liều 50 mg, ngày 3 lần.
Nếu có các triệu chứng viêm gan (khó chịu, mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn) thì cần tạm ngừng thuốc để đánh giá.

Liều lượng và cách dùng

Tốt nhất là uống trước khi ăn 1 giờ hoặc sau khi ăn 2 giờ. Có thể uống thuốc cùng với bữa ăn, nếu bị kích ứng đường tiêu hóa.
Phòng bệnh:
Trẻ em: Uống 5 mg/kg/24 giờ, tối đa 300 mg/24 giờ, ngày một lần trong 6 - 12 tháng.
Tiêm bắp, 10 mg/kg thể trọng, tối đa 300 mg, mỗi ngày một lần.
Người lớn: Uống 5 mg/kg/24 giờ (liều thường dùng là 300 mg/24 giờ). Dùng hàng ngày trong 6 - 12 tháng.
Tiêm bắp: 300 mg mỗi ngày một lần.
Điều trị:
Isoniazid bao giờ cũng phải dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác, như streptomycin, rifampicin, pyrazinamid và ethambutol theo các phác đồ điều trị quốc gia.
Liều điều trị thông thường ở người lớn và thiếu niên:
Phối hợp với các thuốc chống lao khác (dựa vào chương trình quốc gia chống lao).
Uống 10 mg/kg thể trọng, cho tới 300 mg isoniazid, dùng mỗi ngày một lần hoặc mỗi tuần uống 2 hoặc 3 lần theo quy định của phác đồ điều trị. Tiêm bắp, 5 mg/kg thể trọng, mỗi ngày một lần, trong suốt thời gian điều trị; hoặc mỗi tuần tiêm 2 hoặc 3 lần theo quy định của phác đồ điều trị.
Liều điều trị thông thường ở trẻ em:
Phối hợp với các thuốc chống lao khác (dựa vào chương trình quốc gia chống lao). Uống 10 mg/kg: 3 lần/tuần hoặc 15 mg/kg: 2 lần/tuần.
Tiêm bắp, 5 mg/kg thể trọng, cho tới 200 mg mỗi ngày một lần.

Tương tác thuốc

Isoniazid phối hợp với thuốc chống động kinh (carbamazepin, ethosuximid, phenytoin, primidon) làm tăng nồng độ các thuốc trong huyết tương do đó tăng độc tính lên gan của isoniazid và nguy cơ tăng độc tính của các thuốc trên. Phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.
Isoniazid ức chế chuyển hóa của benzodiazepin (diazepam, triazolam) làm tăng độc tính. Phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.
Isoniazid có tác dụng ức chế MAO, có thể gây ra hội chứng serotonin. Cần thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin hoặc các thuốc có serotonin.
Isoniazid làm giảm nồng độ ketoconazol trong huyết thanh, vì vậy làm giảm tác dụng điều trị nấm của thuốc này.
Isoniazid làm tăng nồng độ của theophylin trong huyết tương. Phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.
Ether, các thuốc mê (nitơ oxyd, ketamin, halothan, thiopental, alfentanil) làm tăng độc tính lên gan của isoniazid. Phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.
Các thuốc kim loại kháng acid (nhôm hydroxyd, magnesi hydroxyd), nhất là oxyd nhôm, làm giảm hấp thu isoniazid. Cần phải uống 2 loại thuốc này cách nhau ít nhất 1 giờ.
Các corticoid dùng đường toàn thân làm giảm nồng độ và tác dụng của isoniazid do làm tăng thải trừ isoniazid.
Dùng đồng thời rifampicin, cycloserin, acetaminophen hoặc rượu với isoniazid có thể làm tăng độc tính với gan, đặc biệt ở người có tiền sử suy gan.
Dùng đồng thời isoniazid với niridazol có thể làm tăng ADR đối với hệ thần kinh, như co giật và rối loạn tâm thần.
Isoniazid, cycloserin, ethionamid làm tăng ADR lên hệ thần kinh. Cần thận trọng khi dùng đồng thời với cycloserin hoặc ethionamid.
Dùng isoniazid với disulfiram có thể gây rối loạn vận động và tâm thần do rối loạn chuyển hóa dopamin. Tránh dùng kết hợp hai thuốc này. Isoniazid ức chế sự nhân lên của BCG, bởi vậy vắc xin BCG có thể không có tác dụng ở người đang được điều trị bằng isoniazid.

Độ ổn định và bảo quản

Isoniazid thuốc viên phải bảo quản trong lọ nút chặt, ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng.
Đối với dạng thuốc tiêm isoniazid, phải bảo quản ở chỗ mát, ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh để đóng băng. Dung dịch isoniazid có xu hướng kết tinh ở nhiệt độ thấp, cần làm ấm dung dịch để tiêm về nhiệt độ phòng trước khi dùng.

Tương kỵ

Không trộn isoniazid với các thuốc trong cùng bơm tiêm hoặc trong dịch truyền.

Quá liều và xử trí

Dấu hiệu và triệu chứng:
Isoniazid liều 1,5 g trở lên có nguy cơ gây độc; liều 10 - 15 g có thể gây chết người nếu không được cấp cứu, hoặc liều gây tử vong là trên 200 mg/kg thể trọng. Các triệu chứng quá liều là buồn nôn, nôn, chóng mặt, nói ngọng, mất định hướng, tăng phản xạ, nhìn mờ, ảo thị giác và thường xảy ra trong vòng 30 phút đến 3 giờ sau khi dùng thuốc. Nếu ngộ độc nặng, ức chế hô hấp, và ức chế thần kinh trung ương, có thể nhanh chóng chuyển từ sững sờ sang trạng thái hôn mê, co giật kéo dài, toan chuyển hóa, aceton niệu và tăng glucose huyết. Nếu người bệnh không được điều trị hoặc điều trị không triệt để, có thể tử vong. Isoniazid gây co giật là do liên quan đến giảm nồng độ acid gamma aminobutyric (GABA) trong hệ thống thần kinh trung ương, do isoniazid ức chế hoạt động của pyridoxal-5-phosphat trong não.
Xử trí:
Xử trí quá liều isoniazid là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Trong xử trí quá liều isoniazid, việc đầu tiên là phải đảm bảo ngay duy trì hô hấp đầy đủ.
Co giật có thể xử trí bằng cách tiêm tĩnh mạch diazepam hoặc các barbiturat có thời gian tác dụng ngắn, kết hợp với pyridoxin hydroclorid. Liều dùng của pyridoxin hydroclorid ngang với liều isoniazid đã dùng. Thường đầu tiên tiêm tĩnh mạch 1 - 4 g pyridoxin hydroclorid, sau đó cứ 30 phút tiêm bắp 1 g cho tới khi toàn bộ liều được dùng.
Nếu các cơn co giật đã được kiểm soát và quá liều isoniazid mới xảy ra trong vòng 2 - 3 giờ thì cần rửa dạ dày. Theo dõi khí/máu, chất điện giải, glucose và urê trong huyết thanh. Tiêm truyền natri bicarbonat để chống toan chuyển hóa và nhắc lại nếu cần.
Ở một số người bệnh vẫn còn ở trạng thái hôn mê sau khi điều trị co giật bằng diazepam và pyridoxin, thì sau khoảng 36 - 42 giờ

hôn mê sẽ tiêm thêm 1 liều từ 3 - 5 g pyridoxin hydroclorid nữa, khoảng 30 phút sau, người bệnh sẽ tỉnh hoàn toàn. Tuy nhiên, nếu dùng pyridoxin quá liều thì cũng có thể gây ADR về thần kinh. Vì vậy, phải xem xét khi dùng pyridoxin để điều trị co giật hoặc hôn mê do isoniazid. Liều tối đa pyridoxin chưa biết. Liều trong phạm vi 70 - 357 mg/kg tiêm trong vòng 1 giờ và 52 g tiêm tĩnh mạch đã được dùng trong quá liều isoniazid mà không có triệu chứng độc của pyridoxin.

Các thuốc lợi tiểu thẩm thấu cũng phải dùng càng sớm càng tốt để giúp thải nhanh thuốc qua thận ra khỏi cơ thể và phải tiếp tục trong nhiều giờ sau khi các triệu chứng lâm sàng đã được cải thiện để đảm bảo thải hết isoniazid và ngăn chặn hiện tượng tái ngộ độc. Theo dõi cân bằng dịch vào và dịch ra. Thẩm phân thận nhân tạo và thẩm phân màng bụng cần được dùng kèm với dùng thuốc lợi tiểu. Ngoài ra phải có liệu pháp chống thiếu oxy, hạ huyết áp và viêm phổi do sặc. Chống nhiễm toan chuyển hóa.

Thông tin qui chế

Isoniazid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Inatzid; Isoniazid 150; Isoniazid Nic; Isoniazid PD; Meko INH 150.

ISOPRENALIN
(Isoproterenol)

Tên chung quốc tế: Isoprenaline.

Mã ATC: R03CB01, R03AB02, C01CA02.

Loại thuốc: Thuốc chủ vận beta adrenergic không chọn lọc, giãn phế quản, cường giao cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Isoprenalin hydroclorid:

Ống tiêm 2 mg/2 ml; 0,2 mg/1 ml; 1 mg/5 ml; 2 mg/10 ml.

Viên nén đặt dưới lưỡi 10 mg; 15 mg. Viên nén uống 30 mg.

Bình xịt khí dung 30 mg/15 ml; 45 mg/22,5 ml; 37,5 mg/15 ml.

Bình phun mù 1,24 mg/4 ml; 2,48 mg/4 ml; 1,25 mg/0,5 ml; 75 mg/30 ml; 2,5 mg/0,5 ml; 50 mg/10 ml; 300 mg/60 ml; 100 mg/10 ml.

Isoprenalin sulfat:

Bình xịt khí dung 30 mg/15 ml; 45 mg/22,5 ml; 32,5 mg/15 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Isoprenalin tác dụng trực tiếp lên thụ thể beta-adrenergic. Isoprenalin làm giãn phế quản, cơ trơn dạ dày ruột và tử cung bằng cách kích thích thụ thể $beta_2$-adrenergic. Thuốc cũng làm giãn mạch ở tất cả các mạch máu. Ngoài ra, khi dùng đường tiêm hoặc hít, isoprenalin ức chế giải phóng histamin do kháng nguyên gây ra, ức chế chất phản ứng chậm của phản vệ SRS-A, giảm nhẹ co thắt phế quản, làm tăng dung tích sống của phổi, làm giảm thể tích cặn trong phổi và làm các dịch tiết ở phổi dễ dàng thoát ra ngoài. Isoprenalin tác động lên các thụ thể $beta_1$- adrenergic ở tim, làm tăng tần số thông qua nút xoang nhĩ, tăng co bóp cơ tim.

Ở liều điều trị, thuốc ít hoặc không tác dụng lên thụ thể alpha-adrenergic. Tác dụng chủ yếu là giãn cơ trơn; làm giãn phế quản thường dùng dạng hít, còn tác dụng làm tăng tần số tim chỉ xuất hiện khi dùng thường xuyên. Trường hợp nhịp tim nhanh và run do isoprenalin gây khó chịu cho người bệnh, nên giảm liều và dùng thêm ipratropium sẽ duy trì được giãn phế quản kèm theo giảm tác dụng phụ.

Isoprenalin kích thích thần kinh trung ương nhưng hiếm gặp ở liều điều trị. Isoprenalin làm tăng thủy phân glycogen ở gan đồng thời tăng tiết insulin, do đó ít làm tăng glucose huyết.

Dược động học

Isoprenalin hấp thu nhanh sau khi hít bằng đường miệng, mức độ hấp thu dạng đặt dưới lưỡi và đặt trực tràng rất biến động. Isoprenalin chuyển hóa nhanh ở đường tiêu hóa. Tuy nhiên, dạng uống, khí dung, đặt dưới lưỡi và đặt trực tràng không còn được bán ở Mỹ.

Giãn phế quản xảy ra nhanh ngay sau khi hít thuốc vào và kéo dài khoảng 1 giờ. Tác dụng của thuốc tồn tại vài phút sau khi tiêm tĩnh mạch và 2 giờ sau khi tiêm dưới da hoặc đặt dưới lưỡi, và 2 - 4 giờ sau khi đặt trực tràng một viên ngậm dưới lưỡi.

Hiện chưa rõ thuốc có phân bố trong sữa không. Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan và các mô khác, nhờ enzym catecholamin-O-methyltransferase.

Ở người lớn bị hen, 75% isoprenalin bài tiết qua nước tiểu sau 15 giờ, khi tiêm tĩnh mạch cả liều và sau 22 giờ, khi truyền tĩnh mạch 30 phút.

Còn ở trẻ em mắc bệnh nặng, sau khi tiêm tĩnh mạch, 40 - 50% liều dùng bài xuất qua nước tiểu nguyên dạng và phần còn lại dưới dạng 3-O-methylisoproterenol.

Ở người lớn, trong vòng 48 giờ sau khi uống hoặc hít, 50 - 80% liều bài tiết qua nước tiểu dưới dạng liên hợp isoprenalin sulfat, khoảng 5 - 15% ở nguyên dạng và dưới 15% ở dạng 3-O-methylisoproterenol liên hợp hoặc tự do.

Khi hít, isoprenalin tác dụng giãn phế quản nhanh và cũng thải trừ nhanh khỏi máu và do vậy không gây tích tụ thuốc.

Chỉ định

Dạng hít được chỉ định để giảm co thắt phế quản trong hen phế quản cấp và giảm co thắt phế quản còn hồi phục trong đợt cấp hoặc viêm phế quản mạn nặng lên, giảm co thắt phế quản trong gây mê.

Dạng viên nén dùng cho bệnh phân ly nhĩ thất mạn tính như là thuốc điều trị hàng thứ 2, tạm thời khi không có máy tạo nhịp.

Dạng ống tiêm dùng trong trạng thái sốc do tim hoặc nội độc tố, trong các cơn Stockes - Adams cấp tính và các trường hợp cấp cứu tim khác, trong nhịp tim chậm nặng do các thuốc đối kháng adrenergic và disopyramid, và trong nghẽn nhĩ thất do đóng lỗ thông liên thất hoặc bệnh nhân có nhịp chậm sau phẫu thuật.

Isoprenalin truyền tĩnh mạch được dùng để tăng tuần hoàn phổi, giảm huyết áp động mạch phổi và giảm sức cản tĩnh mạch phổi trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn.

Isoprenalin dùng để hỗ trợ chẩn đoán bệnh mạch vành: Truyền tĩnh mạch isoprenalin ở bệnh nhân tắc mạch vành sẽ làm tăng cung lượng tim và giảm sức cản ngoại vi nhiều hơn ở người không bị tắc mạch vành.

Isoprenalin dùng để chẩn đoán phân loại hở van hai lá.

Chống chỉ định

Dị ứng với sulfit hoặc isoprenalin hoặc các amin tác dụng giống thần kinh giao cảm khác.

Bệnh tim nặng.

Các loại loạn nhịp nhanh.

Cường giáp không kiểm soát; hội chứng cường giáp.

Bệnh mạch vành cấp; tăng huyết áp nặng.

Người bệnh dễ bị rung thất hoặc nhịp nhanh thất.

Tiền sử bị loạn nhịp thất.

Nhịp nhanh hoặc blốc nhĩ thất gây ra do ngộ độc glycosid trợ tim.

Thận trọng

Người cao tuổi, đái tháo đường, bệnh thận, bệnh tim mạch, cường giáp.

Sử dụng thuốc quá nhiều và kéo dài sẽ giảm tác dụng.

Isoprenalin chỉ được dùng trong phản vệ ở người bệnh được điều trị với thuốc chẹn beta. Ngoài trường hợp đó ra, bao giờ cũng phải dùng adrenalin để điều trị phản vệ.

Thời kỳ mang thai

Thuốc đã được dùng nhiều năm cho phụ nữ mang thai mà không gây hậu quả xấu rõ rệt. Vì vậy, nếu cần thiết, có thể dùng thuốc cho phụ nữ mang thai khi không có thuốc thay thế an toàn hơn.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin về sự bài tiết ra sữa. Khi dùng cho phụ nữ cho con bú cần thận trọng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR nặng rất ít xảy ra đặc biệt khi dùng thuốc dạng hít. Phần lớn các ADR giảm nhanh khi ngừng thuốc hoặc có thể giảm đi trong khi vẫn đang dùng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Bồn chồn, lo lắng, đau đầu, chóng mặt, yếu cơ.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Tim mạch: Nhịp nhanh, đánh trống ngực, đau vùng trước tim, đau kiểu đau thắt ngực.

Hô hấp: Khó thở.

Nội tiết, chuyển hóa: Tăng glucose huyết thanh, giảm kali huyết thanh.

Các bộ phận khác: Da bừng đỏ, run, ra mồ hôi.

Liều lượng và cách dùng

Giảm co thắt phế quản trong hen cấp:

Trẻ em:

Khí dung qua miệng: 1 - 2 liều xịt, cho tới 6 lần/ngày.

Phun sương: 0,01 ml/kg, dung dịch 1%, liều tối thiểu 0,1 ml; liều tối đa 0,5 ml pha vào 2 - 3 ml dung dịch natri clorid đẳng trương; liều tương đương khi dùng dung dịch 0,25% và 0,5% có thể không pha loãng.

Bình xịt isoprenalin sulfat 0,4% chỉ được dùng cho trẻ em đáp ứng với thuốc giãn phế quản dưới sự giám sát của người lớn.

Người lớn:

Khí dung qua miệng: 1 - 2 liều xịt, 4 - 6 lần/ngày.

Phun sương: 0,25 - 0,5 ml dung dịch 1% pha vào 2 - 3 ml dung dịch natri clorid đẳng trương; liều tương đương khi dùng dung dịch 0,25% và 0,5%, có thể không pha loãng.

Khi dùng bình khí dung có định liều, phải chờ đủ 1 phút để xác định tác dụng của thuốc trước khi xem xét cho hít lần thứ 2.

Nếu 3 - 5 lần xịt trong vòng 6 - 12 giờ mà không đỡ hoặc đỡ rất ít thì không nên tiếp tục điều trị khí dung đơn độc.

Điều trị hen mạn tính ở người lớn và trẻ em (xem Salbutamol và Budesonid).

Điều trị phân ly nhĩ thất mạn tính, dùng thuốc hàng thứ hai isoprenalin, phương pháp tạm thời trong điều kiện không có tạo nhịp:

Người lớn và cao tuổi:

Liều lượng phải phù hợp cho từng người bệnh. Bắt đầu điều trị, tốt nhất nên thực hiện ở bệnh viện với các phương tiện sẵn sàng để giám sát điện tâm đồ và hồi sức tim mạch.

Liều khởi đầu là 1 viên nén (30 mg) cách 6 giờ một lần và có thể tăng nhanh nếu cần. Liều hàng ngày trong khoảng từ 90 mg ở một số người bệnh đến 840 mg ở một số người bệnh khác với khoảng cách cho thuốc khác nhau từ 8 giờ tới 2 giờ. Liều tối ưu là liều kiểm soát tốt tần số tim và có tác dụng phụ tối thiểu.

Phải nuốt cả viên, không dùng loại viên này để đặt dưới lưỡi.

Trẻ em: Chống chỉ định.

Thuốc tiêm thường được truyền tĩnh mạch với dextrose 5% hoặc nước cất pha tiêm theo tỷ lệ 1:50 000 (20 microgam/ml) và được dùng trong các trường hợp sau:

Người lớn và cao tuổi:

Tình trạng sốc: Truyền 0,5 - 5 microgam/phút.

Cơn Stokes - Adams cấp tính: Truyền 4 - 8 microgam/phút.

Nhịp tim chậm nặng: Truyền 1 - 4 microgam/phút.

Trẻ em: Điều chỉnh liều trên theo trọng lượng cơ thể.

Loạn nhịp: 0,1 microgam/kg/phút.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời với adrenalin, aminophylin và phần lớn các thuốc giãn phế quản giống thần kinh giao cảm khác có thể làm tăng tác dụng và tăng độc với tim.

Dùng isoprenalin cho người bệnh đang dùng cyclopropan hoặc thuốc mê họ halogen có thể gây loạn nhịp. Dùng thuốc phải thận trọng hoặc không dùng khi người bệnh đang dùng các thuốc mê này.

Tác dụng isoprenalin lên tim, tác dụng giãn phế quản và giãn mạch sẽ bị đối kháng bởi thuốc chẹn beta-adrenergic như propranolol. Có thể dùng propranolol để điều trị nhịp tim nhanh do isoprenalin nhưng không nên dùng cho người bị hen vì có thể làm tăng co thắt phế quản.

Khi dùng đồng thời với các glycosid tim, thuốc chống trầm cảm, dẫn chất xanthin, các thuốc mê, thyroxin, có thể làm cơ tim thêm nhạy cảm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 30 ^{o}C, tránh ánh sáng và nóng.

Thuốc dạng tiêm bảo quản trong đồ chứa kín, tránh ánh sáng ở 8 - 15^{o}C

Tương kỵ

Với dung dịch kiềm, khi trộn với aminophylin, furosemid.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Run, buồn nôn, nôn, hạ huyết áp, tăng tần số tim, kích thích hệ thần kinh trung ương.

Điều trị: Ngừng ngay thuốc, hỗ trợ các chức năng sống cho đến khi người bệnh ổn định. Thuốc chẹn beta-adrenergic có thể làm giảm tác dụng độc và phải theo dõi sát tần số tim. Thẩm phân máu không có tác dụng trong trường hợp này.

Thông tin qui chế

Isoprenalin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

ISOSORBID

Tên chung quốc tế: Isosorbide.

Loại thuốc: Thuốc lợi tiểu thẩm thấu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch 45% (100 g/220 ml) có 4,6 mEq natri và 0,9 mEq kali trong 220 ml dung dịch.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Isosorbid là thuốc lợi tiểu thẩm thấu, không chứa các chất điện giải. Isosorbid tác động trên cả ống lượn gần và quai Henle, trong đó vị trí tác động chính là quai Henle.

Isosorbid không có tác động trên thụ thể đặc hiệu, mà tác động vào thành phần dịch ống thận bằng cách phân tán vào dịch ngoài tế bào.

Isosorbid ức chế sự tái hấp thu Na^+ và Cl^- ở ống lượn gần và nhánh lên của quai Henle. Đào thải Na^+, K^+, Ca^{2+}, PO_4^{3-} được tăng lên. Lưu lượng máu trong thận tăng, mức lọc cầu thận của các nephron ở vùng vỏ tăng lên. Ngược lại, mức lọc cầu thận của các nephron ở sâu lại giảm. Vì vậy thuốc làm tăng nồng độ thẩm thấu huyết thanh, từ đó làm tăng thể tích trong mạch và làm giảm áp lực nội sọ và áp lực trong nhãn cầu.

Isosorbid làm tăng khả năng đào thải hầu hết các chất điện giải bao gồm Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^-, HCO_3^- , PO_4^{3-} .

Dược động học

Isosorbid hấp thu nhanh sau khi uống và phân bố đến tất cả các dịch trong cơ thể. Tác dụng thuốc xuất hiện trong vòng 30 phút và kéo dài từ 5 - 6 giờ. Thuốc thấm tốt vào nhãn cầu và thời gian đạt tác dụng tối đa là 1 - 1,5 giờ. Nửa đời trong huyết tương từ 5 - 9,5 giờ. Thuốc gần như không chuyển hóa và thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi qua nước tiểu.

Chỉ định

Isosorbid là thuốc lợi tiểu thẩm thấu dùng làm giảm áp lực trong nhãn cầu trước và sau phẫu thuật mắt.

Điều trị cắt cơn glôcôm cấp tính.

Chống chỉ định

Người bệnh vô niệu do bệnh thận nặng.

Người bệnh không đáp ứng với liều thuốc dùng thử.

Người bệnh hay bị buồn nôn, nôn.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh bị suy tim sung huyết kèm suy thận.

Thời kỳ mang thai

Chưa có thông tin đầy đủ về tác dụng gây quái thai của thuốc hay ADR của thuốc đến bào thai.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thuốc ít gây buồn nôn và nôn hơn các thuốc lợi niệu thẩm thấu khác.

ADR khác gồm: Đau đầu, lú lẫn, mất phương hướng.

Hiếm gặp: Tăng natri huyết, tăng thẩm thấu, phát ban, ngất, chóng mặt.

Liều lượng và cách dùng

Chỉ dùng đường uống, liều đầu tiên dùng từ 1 - 3 g/kg, uống 2 - 4 lần/ngày tùy theo hướng dẫn của thầy thuốc.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng.

ISOSORBID DINITRAT

Tên chung quốc tế: Isosorbide dinitrate.

Mã ATC: C01DA08, C05AE02.

Loại thuốc: Thuốc giãn mạch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén (nhai, ngậm, uống, tác dụng kéo dài): 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg.

Viên nang (tác dụng kéo dài): 20 mg, 40 mg.

Viên đặt dưới lưỡi: 2,5 mg; 5 mg.

Dung dịch khí dung: 1,25 mg. Dung dịch khí dung có chứa ethanol, glycerol.

Miếng dán: 0,1 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng chung của nhóm nitrat: Vào trong cơ thể, các nitrat được chuyển hóa thành gốc oxyd nitric (NO) nhờ glutathion-S-reductase và cystein; NO kết hợp với nhóm thiol thành nitrosothiol (R- SNO), chất này hoạt hóa guanylat cyclase để chuyển guanosin triphosphat (GTP) thành guanosin 3',5'-monophosphat vòng (GMPc). GMPc làm cho myosin trong các sợi cơ thành mạch không được hoạt hóa, không có khả năng kết hợp với actin nên làm giãn mạch.

Các nitrat tác động chủ yếu trên hệ tĩnh mạch, với liều cao làm giãn cả hệ động mạch và cả mạch vành. Giãn hệ tĩnh mạch làm cho ứ đọng máu ở ngoại vi và trong các phủ tạng, giảm lượng máu về tim (giảm tiền gánh), hậu quả là giảm áp lực trong các buồng tim. Giãn các động mạch dẫn đến giảm sức cản ngoại vi (giảm hậu gánh), kết quả làm giảm huyết áp nhất là huyết áp tâm thu, tuy không nhiều nhưng có thể gây phản xạ giao cảm làm mạch hơi nhanh và tăng sức co bóp cơ tim. Các nitrat còn có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Trong suy vành, giảm tiền gánh, giảm hậu gánh sẽ làm giảm công và mức tiêu thụ oxygen của cơ tim, cung và cầu về oxy của cơ tim được cân bằng sẽ nhanh chóng cắt cơn đau thắt ngực. Thuốc cũng làm giãn động mạch vành, làm mất co thắt mạch, dùng lâu dài còn có tác dụng phân bố lại máu có lợi cho các vùng dưới nội tâm mạc và làm phát triển tuần hoàn bàng hệ.

Trong suy tim, nitrat do làm giảm lượng máu về tim nên đã cải thiện được tiền gánh, làm giảm áp lực thất phải và áp lực tuần hoàn phổi, như vậy giảm các dấu hiệu ứ máu, với liều thích hợp, thuốc lại làm giảm hậu gánh, tạo điều kiện cho tim tống máu tốt hơn, tăng thể tích tâm thu và cung lượng tim.

Dùng các nitrat lâu dài, dễ xảy ra hiện tượng "giảm hoặc mất dung nạp thuốc" làm mất dần tác dụng của thuốc. Người ta giải thích có thể do thiếu dự trữ -SH, do thiếu enzym glutathion-S-reductase cần thiết để chuyển hóa các nitrat, do tăng thể tích nội mạch, do hoạt hóa các cơ chế làm co mạch đáp ứng với hiệu ứng giãn mạch của thuốc. Vì vậy trong ngày nên thu xếp có một thời gian khoảng ít nhất 8 giờ không dùng thuốc.

Để điều trị suy tim sung huyết, thường phối hợp isosorbid dinitrat với thuốc khác. Trong một nghiên cứu ở người da đen, liều phối hợp 20 mg isosorbid dinitrat và 37,5 mg hydralazin hydroclorid ngày 3 lần đã cho kết quả tốt. Nếu bệnh nhân dung nạp tốt, liều mỗi lần có thể gấp đôi; nếu thấy có tai biến, nên dùng liều mỗi lần bằng một nửa; sau đó nếu tai biến giảm, có thể nâng lên liều bình thường.

Dược động học

Hấp thu: Isosorbid dinitrat dạng uống được hấp thu nhanh qua niêm mạc đường tiêu hóa, tuy nhiên sinh khả dụng rất dao động giữa các cá thể (10 - 90%) do thuốc bị chuyển hóa nhiều khi qua gan lần đầu. Với dạng bào chế viên nén quy ước, sinh khả dụng của isosorbid dinitrat là khoảng 25%. Thuốc hấp thu nhanh hơn khi ngậm dưới lưỡi hoặc nhai, sinh khả dụng ngậm dưới lưỡi đạt khoảng 40 - 50%.

Thời gian tác dụng của thuốc phụ thuộc vào dạng bào chế và cách dùng thuốc:

Tác dụng chống đau thắt ngực:

Dạng bào chế	Khởi đầu tác dụng	Thời gian tác dụng
Dưới lưỡi	Trong vòng 3 phút	2 giờ
Nhai	Trong vòng 3 phút	2 - 2,5 giờ
Uống	1 giờ	Tới 8 giờ
Viên giải phóng chậm	1 giờ	Tùy dạng bào chế

Tác dụng trên huyết động:

Dạng bào chế	Khởi đầu tác dụng	Thời gian tác dụng
Dưới lưỡi	Trong vòng 15 - 30 phút	1,5 - 4 giờ
Nhai	Trong vòngn 5 phút	2 - 3 giờ
Uống	Trong vòng 20 - 60 phút	4 - 6 giờ
Viên giải phóng chậm	Trong vòng 2 giờ	Tùy dạng bào chế

Phân bố: Isosorbid dinitrat phân bố rộng rãi vào các mô và dịch trong cơ thể, thể tích phân bố biểu kiến ở người lớn là 2 - 4 lít/kg. Tỷ lệ kết hợp với protein huyết tương khoảng 28%.

Chuyển hoá: Isosorbid dinitrat chủ yếu được chuyển hóa ở gan, hai chất chuyển hóa chính đều có hoạt tính là isosorbid-2-mononitrat

(2-ISMN) có thời gian tác dụng ngắn và isosorbid-5-mono-nitrat (5-ISMN) có thời gian tác dụng dài hơn. Nửa đời thải trừ huyết tương của isosorbid dinitrat là 50 ± 20 phút, của 2-ISMN khoảng 2 giờ, của 5-ISMN khoảng 5 giờ.

Thải trừ: Sau khi uống liều đơn isosorbid dinitrat, 80 - 100% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa.

Chỉ định

Phòng và điều trị cơn đau thắt ngực.

Điều trị suy tim sung huyết (phối hợp với các thuốc khác).

Chống chỉ định

Huyết áp thấp, trụy tim mạch. Thiếu máu nặng.

Tăng áp lực nội sọ, glôcôm. Nhồi máu cơ tim thất phải.

Hẹp van động mạch chủ, bệnh cơ tim nguyên phát thể tắc nghẽn.

Viêm màng ngoài tim co thắt. Dị ứng với các nitrat hữu cơ.

Không phối hợp với thuốc ức chế 5-phosphodi-esterase (ví dụ: sildenafil).

Thận trọng

Khi dùng thuốc, phải tăng liều từ từ để tránh nguy cơ hạ huyết áp thế đứng và đau đầu ở một số người bệnh; nên ngồi hoặc nằm sau khi dùng thuốc.

Khi dùng liều cao, không nên giảm thuốc đột ngột.

Thời kỳ mang thai

Chưa có báo cáo nào về ảnh hưởng của thuốc với phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có thải trừ qua sữa hay không. Không nên dùng isosorbid dinitrat cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những ngày đầu điều trị thường có đau đầu (25% người dùng), do tác dụng giãn mạch của thuốc. Triệu chứng này hết sau một tuần.

Thường gặp, ADR < 1/100

Tim mạch: Giãn mạch ngoại vi làm da bừng đỏ nhất là ở ngực và mặt, giãn các mạch trong mắt dễ gây tăng tiết dịch và làm tăng nhãn áp, giãn các mạch trong não có thể gây tăng áp lực nội sọ và làm đau đầu.

Hạ huyết áp thế đứng, choáng váng, chóng mặt hay xảy ra khi dùng thuốc cho những người bệnh có huyết áp thấp, người già.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Ngoài da: Có thể có nổi ban, viêm da tróc vảy, rối loạn tiêu hóa.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Máu: Với liều cao hơn liều điều trị, có thể có methemoglobin máu do thuốc oxy hóa Fe^{++} của huyết cầu tố thành Fe^{+++} làm cho huyết sắc tố không vận chuyển được oxygen.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị cơn đau thắt ngực: Ngậm dưới lưỡi hoặc nhai: 2,5 - 5 mg/lần; nếu chưa giảm triệu chứng, dùng thêm liều tương tự sau mỗi 5 - 10 phút; không được dùng quá 3 liều trong khoảng 15 - 30 phút. Có thể thay bằng dạng phun với liều 1,25 mg/lần, phun 1 - 3 lần vào dưới lưỡi không hít, mỗi lần cách nhau 30 giây.

Điều trị duy trì, phòng cơn đau thắt ngực:

Uống: Liều khởi đầu 5 - 20 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày; liều duy trì 10 - 40 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày; nên bố trí nhịp dùng thuốc để trong ngày có một khoảng thời gian không dùng thuốc để tránh hiện tượng "giảm hoặc mất dung nạp thuốc" (ví dụ dùng thuốc vào 7 giờ sáng; 12 giờ trưa và 5 giờ chiều với bệnh nhân dùng 3 lần/ngày, hoặc vào 7 giờ sáng và 12 giờ trưa với bệnh nhân dùng thuốc 2 lần/ngày để có khoảng thời gian không dùng nitrat là 10 - 14 giờ mỗi ngày). Có thể dùng dạng giải phóng chậm 20 - 40 - 60 mg để giảm số lần uống. Tuy nhiên vẫn chưa rõ với dạng bào chế này, khoảng thời gian giữa các liều bao nhiêu là phù hợp để tránh hiện tượng "giảm hoặc mất dung nạp thuốc", nhưng tối thiểu phải trên 18 giờ.

Có thể dùng đường truyền tĩnh mạch, hiệu chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân, thường dùng 2 - 12 mg/giờ, có thể tăng đến 20 mg/giờ nếu cần thiết.

Điều trị suy tim sung huyết:

Ngậm dưới lưỡi hoặc nhai 5 - 10 mg, mỗi 2 - 3 giờ, hoặc uống 30 - 160 mg/ngày chia nhiều lần. Liều uống có thể tăng đến 240 mg/ngày nếu cần thiết. Cũng có thể dùng đường truyền tĩnh mạch với liều tương tự liều dùng trong đau thắt ngực.

Người cao tuổi: Không có chỉ dẫn đặc biệt, tuy nhiên cần thận trọng, nhất là với người mẫn cảm với thuốc gây hạ huyết áp.

Trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả của thuốc đối với trẻ em chưa được xác định.

Tương tác thuốc

Các chế phẩm có chứa nitrat khi dùng với rượu sẽ làm tăng tác dụng giãn mạch và gây hạ huyết áp tư thế đứng nghiêm trọng.

Khi dùng thuốc cùng với disopyramid phosphat tác dụng chống tiết nước bọt của disopyramid cản trở sự hòa tan của viên ngậm isosorbid dinitrat.

Các thuốc nhóm nitrat nói chung chống chỉ định dùng cùng các thuốc nhóm ức chế 5-phosphodiesterase (ví dụ như sildenafil) do cộng hợp tác dụng giãn mạch gây tụt huyết áp nghiêm trọng, đã có trường hợp tử vong.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc bảo quản nơi khô ráo trong dụng cụ kín, ở nhiệt độ 15 - 30 ºC.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Thường gặp nhất khi dùng quá liều là hạ huyết áp, đau đầu như búa bổ, nhịp tim nhanh, đỏ bừng mặt. Khi liều quá cao có thể xảy ra methemoglobin huyết.

Xử trí: Điều trị hạ huyết áp cần để người bệnh ở tư thế nằm nâng cao 2 chân, có thể tiêm truyền dịch, điều trị chứng xanh tím do methemoglobin huyết bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm xanh methylen với liều 1 - 2 mg/kg thể trọng. Rửa dạ dày ngay lập tức nếu dùng thuốc qua đường uống.

Thông tin qui chế

Isosorbid dinitrat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Apo-ISDN; Dinitrosorbid 10; Isobid; Nadecin; Sorbidin; Sorbiket; Trasorbid; Vasodinitrat 10.

ISRADIPIN

Tên chung quốc tế: Isradipine.

Mã ATC: C08CA03.

Loại thuốc: Chẹn kênh calci/chống tăng huyết áp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 2,5 mg và 5 mg.

Viên nén: 2,5 mg.

Viên giải phóng chậm: 5 mg, 10 mg.

Dược lí và cơ chế tác dụng

Isradipin là thuốc hạ huyết áp loại chẹn kênh calci, thuộc nhóm dihydropyridin. Thuốc chẹn kênh calci trên các kênh typ L phụ thuộc điện thế ở cơ trơn động mạch hiệu quả hơn so với các kênh calci ở tế bào cơ tim. Như vậy thuốc làm giãn các động mạch ngoại

vi làm giảm sức cản ngoại vi nên huyết áp động mạch giảm, tăng nhẹ tần số tim khi nghỉ. Thuốc không tác dụng trên co cơ tim.

Isradipin ức chế chọn lọc nút xoang, nhưng không có tác dụng đến dẫn truyền nhĩ thất, hoặc đến co cơ tim. Do vậy isradipin hầu như không gây nhịp tim nhanh do phản xạ và không kéo dài khoảng P - Q, QRS, AH và HV.

Hạ huyết áp đạt được trong vòng 24 giờ sau khi uống thuốc, với liều 2 lần 1 ngày, và tác dụng hoàn toàn sẽ đạt được trong vòng một tuần, hoặc đôi khi sau 2 - 3 tuần dùng liều duy trì.

Có thể dùng isradipin phối hợp với các thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu hoặc thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin.

Dược động học

Sau khi uống 90 - 95% thuốc được hấp thu qua đường tiêu hóa, thuốc chuyển hóa mạnh bước đầu ở gan, dẫn đến sinh khả dụng khoảng 15 - 24%. Khi uống 1 liều 2,5 - 20 mg, trong vòng 20 phút, thấy thuốc trong huyết tương và nồng độ đỉnh đạt được sau khoảng 2 giờ.

Uống isradipin với thức ăn, hấp thu bị chậm lại và thời gian đạt nồng độ đỉnh sẽ tăng thêm khoảng 1 giờ, nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng. 95% thuốc liên kết với protein huyết tương. Thể tích phân bố V_d: 3 l/kg. Cả nồng độ đỉnh trong huyết tương và diện tích dưới đường cong đều biểu thị mối liên quan tuyến tính với liều dùng trong khoảng từ 0 - 20 mg.

Thuốc thải trừ qua 2 pha, có nửa đời đầu 1,5 - 2 giờ, và nửa đời cuối là 8 giờ.

Sau khi uống viên isradipin giải phóng chậm, tốc độ hấp thu bị chậm lại và nồng độ thuốc trong huyết tương ít dao động trong suốt thời gian 24 giờ giữa 2 lần uống.

Thuốc chuyển hóa hoàn toàn nên không tìm thấy thuốc nguyên dạng trong nước tiểu. Khoảng 60 - 65% liều thuốc uống bài tiết trong nước tiểu và 25 - 30% thải trừ qua đường phân.

Các số liệu cho thấy không có tương quan rõ giữa dược động học và chức năng thận; ở người bệnh suy thận, thấy cả tăng và giảm sinh khả dụng của thuốc. Sinh khả dụng cao hơn ở người cao tuổi và người suy gan (cho tới 27%).

Chỉ định

Tăng huyết áp. Có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc hạ áp khác.

Chống chỉ định

Suy tim chưa được điều trị ổn định.

Quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Huyết áp thấp (huyết áp tâm thu < 90 mmHg). Hẹp động mạch chủ, trong vòng 1 tháng sau nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định, porphyria cấp.

Thận trọng

Hẹp động mạch chủ, suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp, suy gan.

Điều chỉnh liều tùy theo người bệnh suy gan, suy tim, suy thận và người cao tuổi.

Thận trọng ở người bệnh có hội chứng suy nút xoang, đã xác định hoặc rất nghi ngờ mà không đặt được máy tạo nhịp và ở người có huyết áp tâm thu thấp.

Thời kỳ mang thai

Khi dùng ở động vật, không chứng tỏ có tiềm năng gây quái thai hay độc cho phôi. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm tra chặt chẽ ở người mang thai. Vì vậy khi dùng cho người mang thai cần cân nhắc giữa lợi ích chữa bệnh và nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có bài tiết qua sữa hay không; tuy vậy, phụ nữ đang dùng isradipin nên ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Phù cổ chân, đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, nóng đỏ bừng mặt.

Tuần hoàn: Đánh trống ngực, nhịp nhanh.

Tiết niệu: Tăng số lần đi tiểu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Đau thắt ngực năng thêm.

Tiêu hóa: Buồn nôn, táo bón.

Gan: Tăng transaminase.

Tâm thần: Rối loạn giấc ngủ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tuần hoàn: Ngoại tâm thu, giảm huyết áp.

Da: Ngoại ban, ngứa.

Gan: Tăng bilirubin.

Chuyển hóa: Tăng glucose huyết.

Cơ xương: Đau khớp, đau cơ.

Nội tiết: To vú ở đàn ông (có thể hồi phục).

Các ADR có khuynh hướng giảm hoặc hết khi tiếp tục điều trị.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều hoặc ngừng thuốc khi xuất hiện các ADR.

Liều lượng và cách dùng

Liều khuyến cáo trong tăng huyết áp nhẹ và trung bình là 2,5 mg, ngày uống 2 lần hoặc 5 mg, ngày uống 1 lần.

Ở người cao tuổi và người suy gan hoặc thận, liều khởi đầu thích hợp hơn là mỗi lần 1,25 mg, uống mỗi ngày 2 lần hoặc 2,5 mg uống mỗi ngày một lần.

Nếu uống 2,5 mg, 2 lần mỗi ngày mà sau 4 tuần vẫn chưa có hiệu quả thì phối hợp thêm thuốc hạ huyết áp khác hoặc tăng liều 5 mg, 2 lần mỗi ngày.

Thuốc thường bắt đầu đáp ứng trong vòng 2 - 3 giờ sau khi uống. Đáp ứng tối đa có thể phải sau 2 - 4 tuần. Nếu sau 4 tuần không đáp ứng được như mong muốn, thì cứ cách 2 - 4 tuần có thể tăng thêm 5 mg mỗi ngày cho tới tối đa 20 mg/ngày. Tuy nhiên, đa số người bệnh không đáp ứng thêm với liều cao hơn 10 mg/ngày và tần suất ADR tăng lên khi liều cao hơn 10 mg/ngày.

Người cao tuổi nên bắt đầu với liều 1,25 mg/lần 2 lần/ngày.

Suy thận: Sinh khả dụng thuốc tăng 45% ở người có Cl_{cr} 30 - 80 ml/phút và giảm 20 - 50% ở người có Cl_{cr} < 10 ml/phút thẩm phân máu.

Suy gan: Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương tăng 32% và sinh khả dụng tăng 52% ở người suy gan.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời với cimetidin (một chất ức chế hệ thống cytochrom P_{450}) làm tăng 50% sinh khả dụng của thuốc.

Rifampicin có thể làm tăng chuyển hóa và tăng độ thanh thải isradipin.

Thận trọng khi dùng đồng thời với thuốc chống đông máu và thuốc chống co giật. Giảm liều isradipin và theo dõi chặt chẽ khi dùng đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp và giãn mạch khác (đặc biệt các dẫn xuất nitrogen).

Tránh phối hợp: Nilotinib, tetrabenazin, thioridazin, ziprasidon.

Tăng tác dụng: isradipin tăng tác dụng của: amifostin, muối magnesi, thuốc chống khử cực, nitroprussid, phenytoin, rituximab, tacrolimus, tetrabenazin, thioridazin, ziprazidon. Tác dụng của isradipin bị tăng lên bởi: thuốc ức chế thụ thể $alpha_1$, thuốc trị nấm azol, thuốc chẹn calci, cimetidin, ciprofloxacin, cyclosporin, kháng sinh macrolid, thuốc ức chế protease.

Giảm tác dụng: Isradipin làm giảm tác dụng của: Clopidogrel, quinidin. Tác dụng của isradipin bị giảm bởi: Barbiturat, muối calci, carbamazepin, methylphenidat, nafcillin, rifamicin, yohimbin.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản dưới 30 °C, trong lọ kín, tránh ánh sáng và ẩm.

Quá liều và xử trí
Kinh nghiệm quá liều về isradipin còn rất ít.
Quá liều có thể gây giãn mạch ngoại vi quá mức với hậu quả giảm huyết áp mạnh và có thể kéo dài và gây nhịp tim nhanh.
Xử trí: Gây nôn, rửa dạ dày, uống than hoạt, sau đó 30 phút dùng thuốc tẩy muối nhẹ. Isradipin liên kết mạnh với protein nên không loại được bằng thẩm tách máu. Quá liều isradipin biểu hiện lâm sàng bằng hạ huyết áp mạnh, nên phải điều trị hỗ trợ tim mạch, bao gồm kiểm tra chức năng tim và hô hấp, nâng cao các chi dưới, chú ý đến thể tích dịch tuần hoàn, và lưu lượng nước tiểu. Có thể dùng một thuốc co mạch để giúp phục hồi huyết áp trở lại bình thường, miễn là không có chống chỉ định.
Hạ huyết áp kéo dài hoặc rối loạn dẫn truyền nhĩ thất có thể được xử lí bằng tiêm tĩnh mạch muối calci, hoặc glucagon. Phải ngừng cimetidin trong trường hợp này (nếu đang sử dụng đồng thời với isradipin) vì có nguy cơ làm tăng thêm nồng độ isradipin trong huyết tương.

ITRACONAZOL

Tên chung quốc tế: Itraconazole

Mã ATC: J02AC02.

Loại thuốc: Chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nang 100 mg;
Dung dịch uống: 10 mg/ml (150 ml);
Dung dịch tiêm truyền: 200 mg/50 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Itraconazol là một dẫn chất triazol tổng hợp có tác dụng chống nấm, bao gồm cả nấm mốc và nấm da. Tác dụng chống nấm của thuốc tương tự fluconazol và ketoconazol, mặc dù có khác nhau một chút về dược lực học và phổ tác dụng rộng hơn ketoconazol. Itraconazol có tác dụng ổn định trên lâm sàng, đặc biệt với *Aspergillus* spp.. Thuốc cũng có tác dụng chống lại *Coccidioides, Cryptococcus, Candida, Histoplasma, Blastomyces, Basidiobolus* và *Sporotrichosis* spp. Itraconazol ức chế các enzym phụ thuộc cytochrom P_{450} của nấm, làm ức chế sinh tổng hợp ergosterol trong màng tế bào nấm, ảnh hưởng đến sự sống và phát triển của tế bào nấm.
Itraconazol không có tác dụng với *Fusarium*, *Scedosporium* hoặc *Scopulariopsis,* bao gồm *S. acremonium* và *S. brevicaulis.*
Kháng thuốc:
Một số chủng nấm kháng Itraconazol đã phân lập được từ nghiên cứu *in vitro* và mẫu lấy từ bệnh nhân khi dùng thuốc dài ngày. Những nấm đã kháng itraconazol, kể cả *Candida* có thể kháng chéo với các thuốc chống nấm azol khác như fluconazol, ketoconazol.
Dược động học
Sinh khả dụng đường uống của itraconazol phụ thuộc nhiều vào dạng thuốc và thức ăn. Itraconazol dưới dạng dung dịch được hấp thu tốt nhất khi đói. Thức ăn làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu của thuốc ở dạng dung dịch. Trong khi đó, itraconazol dưới dạng viên nang được hấp thu tốt và đạt nồng độ tối đa khi uống ngay sau bữa ăn hoặc uống cùng thức ăn, do thức ăn làm giảm tốc độ hấp thu nhưng làm tăng C_{max} và diện tích dưới đường cong (AUC).
Khi dùng liều đơn 200 mg itraconazol dưới dạng dung dịch (không có thức ăn), C_{max} đạt được 544 nanogam/ml trong khoảng 2,2 giờ sau khi uống. Liều đơn 200 mg itraconazol dạng viên nang uống với thức ăn, C_{max} đạt được trung bình 302 nanogam/ml trong khoảng 4 - 5 giờ sau khi uống.
Thuốc liên kết với protein cao tới trên 99%, chủ yếu với albumin. Thuốc hòa tan tốt trong lipid, nồng độ trong các mô cao hơn nhiều trong huyết thanh. Itraconazol chuyển hóa trong gan thành nhiều chất rồi bài tiết qua mật hoặc nước tiểu. Một trong những chất chuyển hóa là hydroxyitraconazol có tác dụng chống nấm và có nồng độ trong huyết thanh gấp đôi nồng độ của itraconazol ở trạng thái ổn định. Khoảng 40% liều được bài xuất ra nước tiểu dưới dạng hợp chất chuyển hóa không có hoạt tính, 3 - 18% liều uống được bài tiết qua phân dưới dạng không đổi. Một lượng nhỏ thải trừ qua lớp sừng và tóc. Nửa đời thải trừ của itraconazol sau khi uống dạng viên nang và dạng dung dịch tương ứng là 64 giờ và 39,7 giờ; của chất chuyển hóa hydroxyitraconazol tương ứng là 56 giờ và 27,3 giờ. Thẩm tách máu không loại được itraconazol ra khỏi cơ thể.

Chỉ định
Nấm *Candida* ở miệng - họng.
Nấm *Candida* âm hộ - âm đạo.
Lang ben.
Bệnh nấm da nhạy cảm với itraconazol (như bệnh do *Trichophyton* spp*, Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*) thí dụ bệnh nấm da chân, da bẹn, da thân, da kẽ tay.
Bệnh nấm móng chân, tay (*Tinea unguium*).
Bệnh nấm *Blastomyces* phổi và ngoài phổi.
Bệnh nấm *Histoplasma* bao gồm bệnh mạn tính ở khoang phổi và bệnh nấm *Histoplasma* rải rác, không ở màng não.
Bệnh nấm *Aspergillus* phổi và ngoài phổi ở người bệnh không dung nạp hoặc kháng với amphotericin B.
Điều trị duy trì cho những người bệnh nhiễm HIV để phòng nhiễm nấm tiềm ẩn tái phát.
Đề phòng nhiễm nấm trong thời gian giảm bạch cầu trung tính kéo dài, khi phác đồ điều trị thông thường cho thấy không hiệu quả.
Điều trị chỉ được tiếp tục khi xác định rõ nấm còn nhạy cảm với thuốc.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với itraconazol và các azol khác hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.
Dùng đồng thời với một số thuốc nhóm chống loạn nhịp, các thuốc hạ lipid máu nhóm ức chế HMG - CoA reductase (các statin), terfenadin, astemisol, triazolam dạng uống, midazolam dạng uống và cisaprid. (xem phần Tương tác thuốc)
Điều trị bệnh nấm móng cho phụ nữ mang thai hoặc dự định có thai.

Thận trọng
Trường hợp nhiễm nấm *Candida* toàn thân nghi ngờ đã kháng fluconazol thì cũng có thể kém nhạy cảm với itraconazol. Do vậy, cần kiểm tra độ nhạy cảm với itraconazol trước khi điều trị.
Mặc dù khi điều trị ngắn ngày thuốc không gây rối loạn chức năng gan, nhưng cũng không nên dùng thuốc cho người bệnh có tiền sử bệnh gan hoặc gan đã bị nhiễm độc do các thuốc khác. Khi điều trị dài ngày (trên 30 ngày) phải định kỳ theo dõi chức năng gan.

Thời kỳ mang thai
Itraconazol gây phát triển bất thường ở bào thai chuột cống. Chưa có nghiên cứu trên phụ nữ mang thai, nên chỉ dùng cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Itraconazol có phân bố vào sữa mẹ. Nên cân nhắc lợi ích của việc dùng thuốc cho người mẹ và nguy cơ có thể xảy ra với trẻ bú sữa. Không nên cho trẻ bú khi người mẹ dùng itraconazol.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Khi điều trị ngắn ngày, ADR thường xảy ra ở khoảng 7% người bệnh, phần lớn là buồn nôn, đau bụng, nhức đầu và khó tiêu.

Khi điều trị dài ngày ở những người bệnh có bệnh tiềm ẩn và phải dùng nhiều loại thuốc cùng loại thì C_{max} xảy ra nhiều hơn (16,2%). Hầu hết các ADR xảy ra ở đường tiêu hóa và với tần xuất khoảng 5 - 6% trên số người bệnh đã điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, đau đầu, sốt (3 - 7%), suy nhược.

Tiêu hóa: Buồn nôn, đau bụng, táo bón, rối loạn tiêu hóa.

Tim mạch: Phù (4%), tăng huyết áp (3%), đau ngực (3%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Các phản ứng dị ứng như ngứa, ngoại ban, nổi mày đay và phù mạch; hội chứng Stevens - Johnson, bệnh thần kinh ngoại vi. Rối loạn công thức máu, giảm kali huyết (khi dùng dài ngày).

Nội tiết: Rối loạn kinh nguyệt.

Gan: Tăng có hồi phục các enzym gan, viêm gan, đặc biệt sau khi điều trị thời gian dài.

Ngoài ra cũng thấy có nguy cơ viêm gan, giảm kali huyết, phù và rụng lông, tóc, đặc biệt sau điều trị thời gian dài trên 1 tháng với itraconazol.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Suy tim, phù phổi, loạn nhịp tim bất thường.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Định kỳ theo dõi chức năng gan, ngừng thuốc nếu thấy bất thường và dấu hiệu viêm gan.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Hai dạng viên nang và dung dịch uống thường không được dùng thay thế lẫn nhau do sinh khả dụng và cách dùng khác nhau. Viên nang nên uống sau bữa ăn (thức ăn làm tăng hấp thu), trong khi đó dạng dung dịch được uống vào lúc đói (thức ăn làm giảm hấp thu).

Dạng dung dịch uống thường được dùng hiệu quả đối với bệnh nấm *Candida* ở miệng và thực quản. Khi uống, phải súc mạnh dung dịch trong miệng vài giây rồi mới nuốt.

Dạng dung dịch tiêm truyền thường được truyền trong khoảng 1 giờ.

Liều lượng:

Liều thường dùng cho người lớn:

Dung dịch uống: 200 mg/ngày, có thể dùng 1 lần hoặc chia 2 lần trong ngày. Thời gian điều trị khoảng 1 tuần. Nếu không thấy đáp ứng sau một tuần, có thể điều trị tiếp một tuần nữa. Hoặc có thể dùng mức liều 100 mg/ngày, điều trị trong 3 tuần.

Với các trường hợp nhiễm đã kháng fluconazol, 100 - 200 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 2 tuần. Nếu không có đáp ứng, có thể điều trị tiếp tục trong 2 tuần nữa.

Viên nang

Điều trị ngắn ngày:

Nấm *Candida* miệng - hầu: 100 mg/ngày, trong 15 ngày. Người bệnh AIDS hoặc giảm bạch cầu trung tính: 200 mg/ngày, trong 15 ngày (vì thuốc hấp thu kém ở nhóm này).

Nấm *Candida* âm hộ - âm đạo: 200 mg/lần, 2 lần/ngày (dùng 1 ngày); hoặc uống 200 mg/lần/ngày, trong 3 ngày.

Lang ben: 200 mg/lần/ngày, trong 7 ngày.

Bệnh nấm da: 100 mg/lần/ngày, trong 15 ngày. Nếu nấm ở các vùng sừng hóa cao, điều trị kéo dài thêm 15 ngày với liều 100 mg/ngày.

Điều trị dài ngày (nhiễm nấm toàn thân) phụ thuộc vào đáp ứng lâm sàng và chủng loại nấm.

Bệnh nấm móng: 200 mg/lần/ngày, trong 3 tháng.

Bệnh nấm *Aspergillus*: 200 mg/lần/ngày, điều trị từ 2 - 5 tháng. Có thể tăng liều: 200 mg/lần, 2 lần/ngày, nếu bệnh lan tỏa.

Bệnh nấm *Candida*: 100 - 200 mg/lần/ngày, điều trị từ 3 tuần - 7 tháng. Có thể tăng liều đến 200 mg, ngày 2 lần, nếu bệnh lan tỏa.

Bệnh nấm *Cryptococcus* (không phải viêm màng não): 200 mg/lần/ngày, điều trị từ 6 - 12 tháng.

Viêm màng não do nấm *Cryptococcus* cho những trường hợp nhiễm HIV: 200 mg/lần, 2 lần/ngày, điều trị ít nhất trong 6 tháng.

Bệnh nấm *Histoplasma* và *Blastomyces*: 200 mg/lần, 1 - 2 lần/ngày, trong 8 tháng.

Nhiễm nấm toàn thân: 100 - 200 mg/lần/ngày, có thể tăng đến 200 mg/lần, 2 lần/ngày cho những trường hợp nhiễm xâm lấn hoặc rải rác, kể cả trường hợp viêm màng não do *Cryptotoccus*.

Trường hợp nhiễm nấm đe dọa tính mạng: Liều nạp 200 mg/lần, 3 lần/ngày, trong 3 ngày, đã được sử dụng.

Điều trị theo kinh nghiệm cho người bệnh giảm bạch cầu trung tính, có sốt: Khởi đầu tiêm truyền tĩnh mạch 200 mg/lần, 2 lần/ngày, dùng trong 2 ngày sau đó 200 mg/lần/ngày cho tới khoảng 14 ngày. Điều trị tiếp tục với itraconazol dạng uống, liều 200 mg/lần, 2 lần mỗi ngày cho tới khi hết các dấu hiệu lâm sàng. An toàn và hiệu quả cho chỉ định này khi điều trị trên 28 ngày chưa được rõ. Với trường hợp giảm bạch cầu trung tính do truyền hóa chất, có thể dùng itraconazol dạng uống liều 200 mg/ngày, 2 lần/ngày.

Trẻ em: Hiệu quả và an toàn thuốc chưa được khẳng định.

Mức liều 50 mg/ngày (trẻ cân nặng dưới 20 kg) hoặc 100 mg/ngày (trẻ cân nặng ≥ 20 kg) đã được dùng trong điều trị bệnh nấm da đầu.

Liều cho người suy giảm chức năng gan, thận: Kinh nghiệm còn hạn chế, nên thận trọng khi dùng thuốc cho những đối tượng này.

Tương tác thuốc

Với các chất bị chuyển hóa bởi hệ enzym CYP: Itraconazol là chất ức chế hệ enzym này, nên tránh hoặc phải thận trọng khi dùng đồng thời itraconazol với các thuốc bị chuyển hóa bởi hệ enzym này vì có thể gây tăng nồng độ các thuốc dùng đồng thời, kéo dài tác dụng điều trị và cả ADR.

Với các thuốc chống loạn nhịp: Itraconazol có thể gây tăng nồng độ quinidin, dofetilid khi dùng đồng thời làm tăng ADR nghiêm trọng trên tim, gây rối loạn tim đến mức đe dọa tính mạng, có thể gây tử vong đột ngột. Do vậy chống chỉ định khi dùng đồng thời các thuốc này.

Với các thuốc hạ cholesterol máu (chống tăng lipid) nhóm ức chế HMG - CoA reductase như lovastatin, atorvastatin, simvastatin, pravastatin.., itraconazol có thể làm tăng nồng độ các thuốc này trong máu làm tăng tác dụng và tăng nguy cơ độc (bệnh cơ và cơn globin cơ niệu kịch phát). Do vậy, chống chỉ định dùng đồng thời itraconazol và các thuốc nhóm này, hoặc có thể phải tạm ngừng các thuốc này nếu cần phải điều trị bệnh nấm toàn thân.

Với các thuốc chống retrovirus: Itraconazol gây tăng nồng độ maraviroc, nên có thể giảm liều maraviroc xuống 150 mg, 2 lần/ngày khi dùng đồng thời với itraconazol.

Với terfenadin, astemisol, cisaprid: Đã hiếm thấy thông báo trường hợp ADR trên tim, đến mức chết người khi dùng đồng thời itraconazol với các thuốc này, tương tự với cả ketoconazol, rất có thể do các thuốc chống nấm đã ức chế hệ isoenzym CYP nên đã làm tăng nồng độ các thuốc này trong huyết tương, giảm độ thanh thải thuốc. Chống chỉ định dùng đồng thời itraconazol với các thuốc này.

Với các benzodiazepin: Itraconazol có thể gây tăng nồng độ các thuốc nhóm benzodiazepin như diazepam, midazolam, triazolam làm tăng hoặc kéo dài tác dụng an thần, gây ngủ của nhóm thuốc này. Do vậy, chống chỉ định dùng đồng thời itraconazol với midazolam dạng uống hoặc triazolam. Nếu dùng midazolam dạng tiêm cho những người đang dùng itraconazol (ví dụ trong tiền mê để phẫu thuật) thì phải theo dõi thật cẩn thận vì có thể kéo dài tác dụng an thần.

Với warfarin: Itraconazol làm tăng tác dụng chống đông của chất này. Cần theo dõi thời gian prothrombin ở người bệnh để giảm liều warfarin nếu cần khi dùng đồng thời.

Với các thuốc chẹn calci: Itraconazol có thể ức chế chuyển hóa các thuốc chẹn kênh calci như nifedipin, felodipin, verapamil. Thêm vào đó, các thuốc chẹn kênh calci có thể có tác dụng gây co thắt tim, thêm vào tác dụng của itraconazol. Đã thấy thông báo trường hợp bị phù khi dùng đồng thời itraconazol và dihydropyridin. Vì có thể tăng nguy cơ suy tim xung huyết, nên phải thận trọng khi dùng itraconazol cho những bệnh nhân đang dùng các thuốc chẹn kênh calci hoặc phải điều chỉnh liều phù hợp. Chống chỉ định dùng đồng thời itraconazol với nisoldipin.

Với các thuốc khác:

Tăng nồng độ carbamazepin và giảm nồng độ itraconazol khi dùng đồng thời.

Tăng nồng độ digoxin khi dùng đồng thời với itraconazol, phải theo dõi để điều chỉnh liều.

Hạ glucose huyết nặng đã thấy xảy ra khi uống các thuốc chống đái tháo đường đồng thời với các thuốc chống nấm azol. Vì vậy cần theo dõi nồng độ glucose trong máu để điều chỉnh liều các thuốc uống chống đái tháo đường.

Itraconazol được hấp thu tốt trong môi trường acid dịch vị. Vì vậy nếu uống cùng các thuốc kháng acid, hoặc các chất kháng H_2 (như cimetidin, ranitidin) hoặc omeprazol, sucralfat, sinh khả dụng của itraconazol sẽ bị giảm đáng kể, làm mất tác dụng điều trị chống nấm. Vì vậy không nên dùng đồng thời hoặc phải thay itraconazol bằng fluconazol hay amphotericin B.

Các thuốc cảm ứng enzym như rifampicin, isoniazid, phenobarbital, phenytoin làm giảm nồng độ itraconazol trong huyết tương. Do đó nên thay thuốc chống nấm khác nếu việc điều trị bằng isoniazid hoặc rifampicin là cần thiết.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản nơi khô, ở nhiệt độ phòng (15 - 30 °C), tránh ánh sáng.

Dung dịch uống: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 25 °C. Không để đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Chưa có nhiều thông tin về trường hợp quá liều. Một số người bệnh dùng liều trên 1 000 mg có các triệu chứng tương tự phản ứng phụ ở liều khuyên dùng.

Điều trị: Người bệnh cần được điều trị triệu chứng và hỗ trợ, rửa dạ dày nếu cần thiết. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Không loại được itraconazol bằng thẩm tách máu.

Thông tin qui chế

Itraconazol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Acitral; Bestporal; Canditral; Conazonin; Eurotracon; Flunol; Fungotex; Funleo; Icozole; Istrax; Itaspor; Itcure; Itracap; Itracole; Itramir; Itranox; Itranstad; Itratil; Itraxcop; Itrazol; Itrex; Izol - Fungi; Izolmarksans; Kupitral; Pharmitrole; Raset; Rumycoz; Sanuzo; Scotrasix; Spobet; Sporacid; Sporal; Sporanox IV; Taleva; Tanolox; Trifungi; Vanoran.

IVERMECTIN

Tên chung quốc tế: Ivermectin.

Mã ATC: P02CF01.

Loại thuốc: Thuốc chống giun sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 3 mg, 6 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ivermectin là dẫn chất bán tổng hợp của một trong số avermectin, nhóm chất có cấu trúc lacton vòng lớn, phân lập từ sự lên men *Streptomyces avermitilis*. Ivermectin có phổ hoạt tính rộng trên các loại giun tròn và tiết túc của gia súc, do đó được dùng nhiều trong thú y. Thuốc lần đầu tiên được dùng cho người vào năm 1981. Ivermectin có hiệu quả trên nhiều loại giun tròn như giun lươn, giun tóc, giun kim, giun đũa, giun móc và giun chỉ *Wuchereria bancrofti.* Tuy nhiên, thuốc không có tác dụng trên sán lá gan và sán dây. Thuốc có tác dụng chống ấu trùng giun chỉ *Onchocerca volvulus* và làm giảm số lượng ấu trùng giun chỉ mà không gây độc như khi dùng diethylcarbamazin. Ivermectin cũng có tác dụng chống ấu trùng giun chỉ trong bạch mạch và được dùng để điều trị cộng đồng ở các vùng bệnh lưu hành. Sau khi điều trị thường phải điều trị lại sau một khoảng thời gian ít nhất 3 tháng. Đối với điều trị cộng đồng, liều cho hàng năm hoặc cách 6 tháng.

Hiện nay, ivermectin là thuốc được chọn điều trị bệnh giun chỉ *Onchocerca volvulus* và là thuốc diệt ấu trùng giun chỉ rất mạnh, nhưng ít tác dụng trên ký sinh trùng trưởng thành. Sau khi uống được 2 - 3 ngày, ấu trùng giun chỉ ở da mất đi nhanh; còn ấu trùng ở giác mạc và tiền phòng mắt thì chậm hơn. Tác dụng tối đa điều trị bệnh giun chỉ *Onchocerca* là trong khoảng từ 3 - 6 tháng và trong điều trị *Strongyloides* (giun lươn) là 3 tháng.

Tác dụng của thuốc có thể kéo dài đến 12 tháng. Một tháng sau khi dùng, ấu trùng tại tử cung giun chỉ trưởng thành không thoát ra được, rồi bị thoái hóa và tiêu đi. Tác dụng kéo dài trên ấu trùng rất có ích trong việc ngăn chặn con đường lây lan của bệnh.

Cơ chế tác dụng: Thuốc liên kết chọn lọc và có ái lực mạnh với các kênh ion clorid glutamat có trên các tế bào thần kinh và cơ của các động vật không xương sống, dẫn đến tăng tính thấm của màng tế bào đối với ion clorid và sau đó làm âm tính điện thế màng của các tế bào này dẫn đến liệt và chết kí sinh trùng.

Dược động học

Ivermectin được hấp thu sau khi uống, hiện còn chưa biết rõ sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc sau khi uống. Nói chung, không thấy có sự khác nhau về nồng độ đỉnh trong huyết tương giữa dạng viên nén và dạng viên nang (46 so với 50 microgam/lít).Tuy nhiên, khi dùng ivermectin với đồ uống có cồn như bia, rượu, nồng độ đỉnh tăng gấp đôi và sinh khả dụng tương đối của viên nén chỉ bằng 60% sinh khả dụng của dạng dung dịch. Sinh khả dụng tăng lên trong bữa ăn giàu chất béo. Thời gian đạt tới nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 4 giờ và không khác nhau giữa các dạng bào chế. Ivermectin có thể tích phân bố 3 - 3,5 lít/kg, không qua hàng rào máu não. Nửa đời thải trừ vào khoảng 18 giờ. Khoảng 93% thuốc liên kết với protein huyết tương. Thuốc chuyển hóa ở gan, chủ yếu thông qua cytochrom P_{450} isoenzym CYP3A4. Thuốc được đào thải phần lớn dưới dạng chuyển hóa trong khoảng 2 tuần, chủ yếu qua phân, dưới 1% liều dùng được thải qua nước tiểu và dưới 2% trong sữa.

Chỉ định

Người lớn và trẻ em cân nặng ≥ 15 kg:

Điều trị giun chỉ Onchocerca do ấu trùng giun chỉ *Onchocerca volvulus* .

Điều trị giun lươn ở ruột.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với ivermectin và bất cứ thành phần nào của thuốc.

Điều trị bệnh giun chỉ *Loa loa* do tiềm năng gây độc thần kinh (bệnh não).

Thận trọng

Bệnh não nặng hoặc tử vong đã xảy ra ở người bệnh sau khi dùng ivermectin điều trị nhiễm *Onchocerca* trong vùng có giun chỉ *Loa loa* lưu hành (do có ấu trùng trong máu).

An toàn và hiệu quả chưa được xác định đối với trẻ có cân nặng < 15 kg, không nên dùng ivermectin cho trẻ có cân nặng < 15 kg và trẻ < 2 tuổi, do hàng rào máu - não có thể còn kém phát triển so với trẻ lớn hơn.

Điều trị cộng đồng cần loại trừ phụ nữ có thai, trẻ em dưới 15 kg và người ốm nặng.

Ivermectin có thể gây các phản ứng da và phản ứng toàn thân với mức độ khác nhau (phản ứng Mazzoti) và các phản ứng trên mắt ở các người bệnh bị giun chỉ *Onchocerca.*

Cần điều trị nhắc lại cho những người bệnh bị suy giảm miễn dịch.

Do thuốc làm tăng GABA, nên có quan niệm cho rằng thuốc có tác dụng trên hệ TKTƯ ở người mà hàng rào máu não bị tổn thương (như trong bệnh viêm màng não, bệnh do *Trypanosoma*).

Khi điều trị bằng ivermectin cho người bị bệnh viêm da do giun chỉ *Onchocerca* thể tăng phản ứng, có thể xảy ra các phản ứng có hại nặng hơn, đặc biệt là phù và làm cho tình trạng bệnh nặng lên.

Thời kỳ mang thai

Tác dụng gây quái thai đã được theo dõi trên động vật nghiên cứu. Do chưa có nghiên cứu được kiểm soát trên người mang thai, vì vậy ivermectin không khuyến cáo dùng cho phụ nữ có thai.

Thời kỳ cho con bú

Ivermectin tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp (dưới 2% lượng thuốc đã dùng). An toàn với trẻ sơ sinh chưa được xác định, do đó chỉ dùng thuốc này cho người mẹ khi thấy lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ cho con. Không nên cho mẹ dùng thuốc tới khi trẻ ít nhất được 1 tuần tuổi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ivermectin là thuốc an toàn, rất thích hợp cho các Chương trình điều trị trên phạm vi rộng. Hầu hết các ADR của thuốc là do các phản ứng miễn dịch đối với các ấu trùng bị chết. Vì vậy, mức độ nặng nhẹ của ADR có liên quan đến mật độ ấu trùng ở da. Các ADR đã được thông báo gồm sốt, ngứa, chóng mặt hoa mắt, phù, ban da, nhạy cảm đau ở hạch bạch huyết, ra mồ hôi, rùng mình, đau cơ, sưng khớp, sưng mặt (phản ứng Mazzoti), đau họng, ho, đau đầu. Hạ huyết áp thế đứng nặng đã được thông báo có kèm ra mồ hôi, nhịp tim nhanh và lú lẫn.

Ivermectin có thể gây kích ứng mắt ở mức độ trung bình. Tăng bạch cầu ái toan và tăng enzym gan đã được báo cáo.

ADR thường xảy ra trong 3 ngày đầu sau khi điều trị và phụ thuộc vào liều dùng. Tỉ lệ các ADR đã được thông báo rất khác nhau. Trong một báo cáo gồm 50 929 người bệnh dùng ivermectin, tác dụng phụ khoảng 9%. Ở những vùng có dịch lưu hành nhiều, tỷ lệ các ADR có thể cao hơn nhiều.

Dưới đây là ADR trong điều trị bệnh giun chỉ *Onchocerca* liều 0,1 - 0,2 mg/kg:

Thường gặp, ADR > 1/100

Xương khớp: Đau khớp/viêm màng hoạt dịch (9,3%).

Hạch bạch huyết: Sưng to và đau hạch bạch huyết ở nách (10,0% và 4,4%), ở cổ (5,3% và 1,3%), ở bẹn (12,6% và 13,9%).

Da: Ngứa (27,5%); các phản ứng da như phù, có nốt sần, mụn mủ, ban da, mày đay (22,7%).

Toàn thân: Sốt (22,6%).

Tiêu hóa: Ỉa chảy (2%), nôn (2%).

Gan: Tăng ALT (2 %), tăng AST(2%).

Phù: Mặt (1,2%); ngoại vi (3,2%).

Tim mạch: Hạ huyết áp thế đứng (1,1%), nhịp tim nhanh (3,5%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Đau đầu (0,2%).

Thần kinh ngoại vi: Đau cơ (0,4%).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ivermectin có thể gây các phản ứng da và phản ứng toàn thân với mức độ khác nhau (phản ứng Mazzoti) và các phản ứng trên mắt ở các người bệnh bị giun chỉ *Onchocerca*. Các phản ứng này có thể là hậu quả của đáp ứng dị ứng và viêm do các ấu trùng bị chết. Có thể điều trị các phản ứng này bằng cách dùng thuốc giảm đau, thuốc kháng histamin hoặc tiêm corticosteroid ngay khi mới xuất hiện các triệu chứng. Liều dùng tùy theo mức độ của các phản ứng. Khi bị hạ huyết áp thế đứng, cần bù dịch bằng đường uống, nằm nghỉ, truyền tĩnh mạch nước muối sinh lý hoặc tiêm corticosteroid. Cần nhớ rằng ivermectin không diệt được ký sinh trùng *Onchocerca* trưởng thành, do đó thường xuyên theo dõi và tái điều trị là cần thiết. Phải dặn dò người bệnh.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Ivermectin uống với nước vào lúc đói, tránh ăn trong vòng 2 giờ trước và sau khi dùng thuốc.

Liều lượng:

Người lớn, trẻ em ≥ 15 kg và > 5 tuổi:

Bệnh giun chỉ *Onchocerca:* Dùng một liều duy nhất 0,15 mg/kg. Liều cao hơn sẽ làm tăng phản ứng có hại, mà không tăng hiệu quả điều trị. Cần phải tái điều trị với liều như trên cách 3 - 12 tháng đến khi không còn triệu chứng.

Bệnh giun lươn ở ruột do *Strongyloides stercoralis:* Nhà sản xuất khuyến cáo dùng một liều duy nhất 0,2 mg/kg, tiến hành theo dõi xét nghiệm phân. Liều dùng khác: 0,2 mg/kg/ngày, trong 2 ngày.

Nhiễm giun đũa do *Ascaris lumbricoides*: Dùng một liều duy nhất 0,15 - 0,2 mg/kg.

Ấu trùng di chuyển trên da do *Ancylostoma braziliense*: 0,2 mg/kg/ngày, trong 1 - 2 ngày.

Nhiễm giun chỉ do *Mansonella ozzardi*: Dùng liều duy nhất 0,2 mg/kg.

Nhiễm giun chỉ do *Mansonella streptocerca*: Dùng liều duy nhất 0,15 mg/kg.

Nhiễm giun chỉ do *Wucheria bancrofti:* Dùng liều duy nhất 0,15 mg/kg kết hợp với albendazol.

Dưới đây là khuyến cáo liều dùng ivermectin dựa theo trong lượng cơ thể:

Liều theo quy định: 0,15 mg/kg

Thể trọng (kg)	Liều uống duy nhất
15 - 25	3 mg
26 - 44	6 mg
45 - 64	9 mg
65 - 84	12 mg
≥ 85	0,15 mg/kg

Liều theo quy định: 0,2 mg/kg

Thể trọng (kg)	Liều uống duy nhất
15 - 24	3 mg
25 - 35	6 mg
36 - 50	9 mg
51 - 65	12 mg
66 - 79	15 mg
≥ 80	0,2 mg/kg

Tương tác thuốc

Về mặt lý thuyết, thuốc có thể làm tăng tác dụng của các thuốc kích thích thụ thể GABA (như các benzodiazepin và natri valproat).

Tránh dùng đồng thời ivermectin với BCG.

Ivermectin có thể làm tăng tác dụng của thuốc kháng vitamin K.

Tác dụng của ivermectin có thể tăng lên khi dùng đồng thời với azithromycin. Các thuốc ức chế P-glycoprotein/ABCB1.
Ivermectin làm giảm tác dụng của BCG, vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30 ºC.

Quá liều và xử trí
Các biểu hiện chính do nhiễm độc ivermectin là ban da, phù, nhức đầu, hoa mắt, chóng mặt, suy nhược, buồn nôn, nôn, ỉa chảy. Các ADR khác gồm các cơn động kinh, mất điều hòa, khó thở, đau bụng, dị cảm và mày đay.
Khi bị nhiễm độc, cần truyền dịch và các chất điện giải, trợ hô hấp (oxygen và hô hấp nhân tạo nếu cần), dùng thuốc tăng huyết áp nếu bị hạ huyết áp. Gây nôn hoặc rửa dạ dày càng sớm càng tốt. Sau đó, dùng thuốc tẩy và các biện pháp chống độc khác nếu cần để ngăn cản sự hấp thu thêm thuốc vào cơ thể.

Thông tin quy chế
Ivermectin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Ascarantel 3; Ivermectin Nic; Opelomin 3; Pizar; Sos Mectin-3.

KALI CLORID

Tên chung quốc tế: Potassium chloride.

Mã ATC: A12BA01, B05XA01.

Loại thuốc: Chất điện giải.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc uống: Viên nang tác dụng kéo dài 8 mmol và 10 mmol kali clorid; dung dịch 10, 15, 20, 30, 40 và 45 mmol/15 ml; thuốc bột để pha dung dịch 15, 20 và 25 mmol/gói (mùi hoa quả); thuốc bột để chế hỗn dịch 20 mmol; viên nén tác dụng kéo dài 6; 7; 8 và 10 mmol.
Thuốc tiêm: Kali clorid đậm đặc pha tiêm 1,5 mmol/ml và 2,0 mmol/ml (50 ml).
Chú ý: 1 mmol tương đương 75 mg kali clorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Kali là một cation chủ yếu (xấp xỉ 150 - 160 mmol/lít) trong tế bào và cần thiết để duy trì cân bằng acid - base, độ đặc trưng và đặc tính điện động học của tế bào. Kali là chất hoạt hóa quan trọng trong nhiều phản ứng enzym và là chất cần thiết trong quá trình sinh lý. Ở dịch ngoại bào, hàm lượng kali thấp (3,5 - 5 mmol/lít). Một enzym liên kết với màng là Na^+ - K^+ - ATPase có tác dụng vận chuyển tích cực, bơm Na^+ ra ngoài và K^+ vào trong tế bào để duy trì sự chênh lệch nồng độ này. Chênh lệch nồng độ K^+ trong và ngoài tế bào cần thiết cho dẫn truyền xung động thần kinh ở các mô đặc biệt như tim, não, và cơ xương, cũng như duy trì chức năng thận bình thường và cân bằng kiềm toan.
Dược động học
Kali clorid hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, và hấp thu tốt hơn các muối kali khác không phải kali clorid. Thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận (khoảng 90%) và phân (khoảng 10%). Không giống natri, khả năng giữ kali của thận kém, ngay cả khi cơ thể thiếu trầm trọng.
Viên bao tan ở ruột đi qua dạ dày, giải phóng thuốc tại ruột non tạo nên nồng độ kali cao, nguy hiểm tại chỗ. Viên giải phóng kéo dài dạng cốt sáp phóng thích kali từ từ trong suốt chiều dài ruột non, tạo nồng độ ổn định sau khi hấp thu, tránh được nguy cơ gây ra nồng độ cao, nguy hiểm tại chỗ.

Chỉ định
Kali clorid thường được lựa chọn để điều trị giảm kali huyết và ion clorid cũng cần để điều chỉnh giảm clorid huyết thường xảy ra cùng với giảm kali huyết. Kali clorid được chỉ định điều trị giảm kali huyết nặng ở người bệnh dùng thuốc lợi tiểu thải kali để điều trị tăng huyết áp vô căn chưa biến chứng. Kali clorid còn được dùng để phòng giảm kali huyết ở những người đặc biệt có nguy cơ giảm kali huyết (ví dụ: người bệnh dùng digitalis bị loạn nhịp tim nặng, vì giảm kali huyết làm tăng độc tính của glycosid tim).
Kali clorid cũng có thể chỉ định cho người bị xơ gan có chức năng thận bình thường, một số trạng thái ỉa chảy, kể cả do sử dụng thuốc nhuận tràng dài ngày, nôn kéo dài, hội chứng Bartter, bệnh thận gây mất kali và ở những người bệnh (kể cả trẻ em) điều trị corticosteroid kéo dài.
Điều trị tăng huyết áp do thiếu kali, kết hợp với magnesi để điều trị nhồi máu cơ tim cấp, làm giảm nguy cơ loạn nhịp thất.

Chống chỉ định
Tăng kali huyết, khi nồng độ kali huyết lớn hơn 5 mmol/lít, vì nồng độ kali cao có thể gây ngừng tim.
Kali clorid dạng viên chống chỉ định khi thực quản bị chèn ép, dạ dày chậm tiêu, tắc ruột, hẹp môn vị, vì cản trở kali clorid qua dạ dày - ruột có thể gây kích ứng dạ dày ruột nặng hơn, do sự tạo nồng độ kali tại chỗ cao.
Tăng clorid huyết.

Thận trọng
Sử dụng thận trọng ở người bị suy thận hoặc suy thượng thận, bệnh tim, mất nước cấp, say nóng, phá hủy mô rộng như bỏng nặng, hoặc người dùng thuốc lợi tiểu ít thải kali.
Ở người loét dạ dày tá tràng, hẹp ruột, thoát vị thực quản phải chống chỉ định dùng dạng viên. Phải thận trọng khi ghi đơn thuốc có kali clorid uống dạng rắn, đặc biệt khi dùng liều cao cho người mang thai hoặc người bệnh đồng thời dùng thuốc kháng acetylcholin, vì có khả năng làm giảm nhu động dạ dày - ruột.
Ở người bị suy giảm chức năng thận, cần thận trọng khi kê đơn kali clorid, vì có thể có nguy cơ tăng kali huyết. Theo dõi các chất điện giải trong huyết thanh đặc biệt cần thiết ở những người bị bệnh tim hoặc thận.
Ở một số người bệnh thiếu magnesi do dùng thuốc lợi tiểu sẽ ngăn cản hấp thu kali ở ruột, vì vậy cần phải điều trị giảm magnesi huyết để điều trị giảm kali huyết.
Nếu dùng kali clorid khi có tiêu chảy, mất dịch kết hợp với sử dụng kali clorid có thể gây độc tính trên thận và có thể có nguy cơ tăng kali huyết.
Kali clorid có thể làm trầm trọng thêm bệnh liệt chu kỳ có tính chất gia đình hoặc các bệnh loạn trương lực cơ bẩm sinh, vì vậy cần phải thận trọng.
Thận trọng khi dùng kali ở các bệnh nhân đang dùng các thuốc gây tăng kali huyết như amilorid, spironolacton, triamteren.
Không dùng kali ngay sau phẫu thuật, phải chờ đến khi bệnh nhân có nước tiểu.

Thời kỳ mang thai
Sử dụng thận trọng ở người mang thai vì kali clorid có trong cấu tạo tự nhiên của mô và dịch. Nồng độ kali cao hay thấp đều có hại cho chức năng tim của mẹ và thai, nên phải theo dõi sát kali huyết thanh.

Thời kỳ cho con bú
Việc dùng kali được xem là an toàn trong thời kỳ cho con bú. Sữa người bình thường có ít kali. Nếu nồng độ kali huyết thanh của mẹ được duy trì ở mức sinh lý thì không có hại gì cho đứa trẻ bú mẹ khi mẹ dùng kali clorid.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi dùng lâu dài hay dùng quá liều kali clorid, có thể xảy ra tăng kali huyết đặc biệt trên bệnh nhân suy thận, nhịp tim không đều là dấu hiệu lâm sàng sớm nhất của tăng kali huyết và được phát hiện dễ dàng bằng điện tâm đồ. Triệu chứng lâm sàng bao gồm cảm giác bất thường, liệt, ngừng tim, loạn nhịp, blốc tim, rối loạn ý thức. Độc tính trên tim mạch thường xảy ra sau khi dùng đường tĩnh mạch.

Đau và viêm tĩnh mạch có thể xảy ra khi dùng đường tĩnh mạch ngoại vi liều cao.

Viên giải phóng kéo dài có thể gây tắc, loét và chảy máu dạ dày - ruột.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn, đau dạ dày, khó chịu, hoặc trướng bụng nhẹ, nôn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Tăng kali huyết, nhịp tim không đều hoặc chậm.

Xương: Mất cảm giác hoặc như kim châm ở bàn tay, bàn chân hoặc môi, chi dưới yếu hoặc có cảm giác nặng.

Hô hấp: Thở nông hoặc khó thở.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiêu hóa: Đau bụng hoặc đau dạ dày, chuột rút, phân có máu (màu đỏ hoặc màu đen), hẹp ruột xảy ra muộn, chảy máu dạ dày xảy ra sau khi dùng dạng giải phóng kéo dài.

Hô hấp: Đau ngực hoặc họng, đặc biệt khi nuốt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Loạn nhịp tim là dấu hiệu lâm sàng sớm nhất, phát hiện được bằng điện tâm đồ. Cần ngừng dùng kali clorid ngay.

Ỉa chảy, buồn nôn, đau bụng thường xảy ra khi dùng thuốc uống, phải uống cùng thức ăn hoặc phải pha loãng dạng dung dịch kali clorid.

Liều lượng và cách dùng

Uống muối kali phải uống vào bữa ăn hoặc ngay sau bữa ăn với nhiều nước. Thuốc nước phải pha đủ loãng trước khi dùng.

Liều dùng tùy thuộc từng bệnh nhân.

Tiêm tĩnh mạch: Phải pha loãng nồng độ kali clorid với một thể tích lớn (1 000 ml) dung dịch tương hợp để truyền tĩnh mạch, nồng độ kali tốt nhất là 40 mmol/lít, và không vượt quá 80 mmol/lít. Để tránh tăng kali huyết trong khi truyền tĩnh mạch, tốc độ truyền không được nhanh, tốc độ 10 mmol/giờ thường là an toàn, khi lượng nước tiểu thải ra thỏa đáng (trong điều trị cấp cứu, tốc độ truyền là 20 mmol/giờ). Thông thường, tốc độ truyền không bao giờ được phép vượt quá 1 mmol/phút cho người lớn và 0,02 mmol/kg/phút đối với trẻ em. Nếu tốc độ truyền vượt quá 0,5 mmol/kg/giờ, thầy thuốc phải ngồi bên cạnh và theo dõi điện tâm đồ liên tục. Trong suốt thời gian dùng ở tốc độ cao, người bệnh cần được theo dõi thường xuyên về lâm sàng và điện tâm đồ. Nếu có rối loạn chức năng thận, đặc biệt là suy thận cấp như có dấu hiệu thiểu niệu và/hoặc tăng creatinin huyết, xảy ra trong khi truyền kali clorid, cần ngừng truyền ngay. Có thể truyền lại nếu cần, nên dùng rất thận trọng và theo dõi chặt chẽ. Không dùng các dung dịch có chứa glucose khi đang truyền tĩnh mạch kali. Sử dụng lidocain làm tăng hấp thu của kali clorid khi dùng đường tĩnh mạch ngoại vi.

Điều trị giảm kali huyết

Người lớn: Uống phòng trong liệu pháp lợi niệu: 40 mmol kali clorid/ngày có thể phòng được giảm kali huyết ở phần lớn số người bệnh dùng thuốc lợi niệu dài ngày. Đối với người tăng huyết áp không biến chứng, không phù, điều trị ngoại trú, thường không cần bổ sung kali; tuy nhiên, nếu kali huyết thanh dưới 3 mmol/lít, nên dùng 50 - 60 mmol kali/ngày. Đối với người bệnh phù (thí dụ suy tim, xơ gan cổ trướng) cho 40 - 80 mmol/ngày (thiếu nhẹ) hoặc 100 - 120 mmol/ngày (thiếu nặng) kèm theo dõi cẩn thận kali huyết.

Tiêm truyền nhỏ giọt tĩnh mạch ngoại vi (kali huyết nhỏ hơn 2,5 mmol/lít) tốc độ truyền 10 - 20 mmol/giờ; tốc độ nhanh hơn 20 mmol/giờ cho những trường hợp cấp cứu; có thể lặp lại cách 2 - 3 giờ nếu cần, nhưng nồng độ kali trong dịch truyền không được vượt quá nồng độ tối đa 40 mmol/lít.

Trong nhồi máu cơ tim cấp duy trì nồng độ kali huyết cao hơn 4 mEq/lít và nồng độ magnesi huyết cao hơn 2 mEq/lít. Kali clorid thường được truyền với nồng độ 40 mEq/lít pha trong dung dịch 10% dextrose và 20 đơn vị insulin/lít truyền với tốc độ 1 ml/kg/giờ trong 24 giờ hoặc 80 mEq/lít kali clorid pha trong dung dịch 25% dextrose và 50 đơn vị insulin/lít, truyền với tốc độ 1,5 ml/kg/giờ trong 24 giờ. Mặc dù cả hai nồng độ trên đều có tác dụng nhưng các bằng chứng hiện tại cho thấy dùng liều cao có hiệu quả hơn so với liều thấp.

Trẻ em: Uống 1 - 2 mmol/kg trong liệu pháp lợi niệu.

Người cao tuổi: Liều thấp hơn ở người bình thường vì chức năng thận giảm ở một số người do tuổi cao.

Các trường hợp khác: Liều duy trì dựa vào kali huyết. Giảm liều ở bệnh nhân có tổn thương thận. Đối với người có tổn thương thận hoặc bị blốc tim bất cứ thể nào, phải giảm tốc độ truyền xuống một nửa và không được vượt quá 5 - 10 mmol/giờ.

Liều lượng phụ thuộc vào nồng độ ion huyết và cân bằng kiềm toan. Mức độ thiếu kali được tính theo công thức:

mmol kali = kg thể trọng × 0,2 × 2 × (4,5 - kali huyết hiện tại tính theo mmol).

(Thể tích ngoài tế bào được tính bằng: kg thể trọng × 0,2)

Tương tác thuốc

Kali clorid có thể tương tác với amphotericin B, corticosteroid, glucocorticoid, corticotropin, ACTH (adrenocorticotropic hormon, gentamicin, penicilin (kể cả azlocilin, carbenicilin, mezlocilin, piperacilin, ticarcilin), polymyxin B. Nhu cầu kali có thể tăng ở những người dùng các thuốc trên, do tăng bài tiết kali qua thận, cần theo dõi chặt chẽ kali huyết.

Các thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc chống viêm không steroid (NSAID), các tác nhân chẹn beta giao cảm, máu từ ngân hàng máu (có thể chứa kali tới 30 mmol/lít huyết tương hoặc tới 65 mmol/lít máu khi bảo quản quá 10 ngày), cyclosporin, thuốc lợi tiểu ít thải kali, heparin, sữa có ít muối, chất thay thế muối, sử dụng đồng thời với kali clorid có thể tăng nồng độ kali huyết, làm tăng kali huyết nặng dẫn đến ngừng tim, đặc biệt trong suy thận, và khi sử dụng các chất chống viêm không steroid cùng với kali clorid có thể tăng nguy cơ tác dụng phụ đối với dạ dày - ruột.

Kali clorid cần sử dụng thận trọng ở người dùng muối calci đường tiêm, vì có nguy cơ gây loạn nhịp tim.

Khi dùng kali clorid kết hợp với thuốc lợi tiểu thiazid (làm mất nhiều kali), có nguy cơ tăng kali huyết nếu ngừng thuốc lợi tiểu.

Kali clorid dùng đồng thời với insulin hoặc natri bicarbonat gây giảm kali huyết thanh do thúc đẩy ion kali vào trong tế bào.

Không phối hợp với glucose khi bắt đầu điều trị hạ kali huyết bằng kali vì glucose có thể làm giảm nồng độ kali trong huyết tương.

Thận trọng khi dùng kali cùng các chế phẩm làm tăng kali huyết như thuốc lợi tiểu quai, thuốc ức chế men chuyển, ciclosporin và các thuốc có chứa kali như natri penicilin.

Thuốc chống ngộ độc muscarin làm chậm thời gian rỗng của dạ dày gây tăng nguy cơ tác dụng phụ trên đường tiêu hóa ở bệnh nhân dùng kali clorid dạng rắn.

Kali clorid không được dùng đồng thời ở người bị blốc tim hoàn toàn hoặc nặng đang dùng digitalis (ví dụ như: digoxin), tuy nhiên nếu phải bổ sung kali để đề phòng hoặc điều trị hạ kali huyết ở những người dùng digitalis thì phải theo dõi chặt chẽ nồng độ kali huyết.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản dưới 30 ºC, tránh làm đông lạnh, bảo quản trong thùng kín hoặc gói lá kim loại.

Tương kỵ
Kali clorid không được pha vào manitol, máu hoặc các sản phẩm máu hoặc dung dịch chứa amino acid hoặc có chứa lipid, vì có thể làm kết tủa những chất này hoặc gây tan hồng cầu truyền vào.

Quá liều và xử trí
Quá liều cấp tính xảy ra khi có sự thay đổi trên điệm tâm đồ hoặc nồng độ kali huyết lớn hơn 6,5 mmol/lít.
Triệu chứng: Gặp những thay đổi trên điện tâm đồ điển hình (sóng T tăng biên độ và nhọn, sóng P biến mất, phức hợp QRS giãn rộng).
Điều trị: Dùng dextrose 10% pha thêm 10 đến 20 đơn vị insulin trong một lít và truyền với tốc độ 300 đến 500 ml dịch trong một giờ. Điều chỉnh nhiễm toan bằng natri bicarbonat 50 mmol tiêm tĩnh mạch trong 5 phút. Có thể nhắc lại liều này trong vòng 10 đến 15 phút.
Dùng calci gluconat (0,5 đến 1 g, tiêm tĩnh mạch trong 2 phút) để chống lại tác dụng độc trên tim.
Sử dụng nhựa trao đổi ion để rút kali thừa ra khỏi cơ thể bằng sự hấp phụ và/hoặc trao đổi kali.
Uống natri polystyren sulfonat 20 đến 50 g nhựa trao đổi ion pha trong 100 đến 200 ml dung dịch sorbitol 20%. Liều có thể cho 4 giờ một lần, 4 đến 5 lần/ngày tới khi nồng độ kali trở về mức bình thường.
Có thể cần thiết sử dụng lọc máu thận nhân tạo hoặc thẩm phân màng bụng để làm giảm nồng độ kali huyết thanh ở người suy giảm chức năng thận.

Thông tin qui chế
Kali clorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Dokali-SR.

KALI IODID

Tên chung quốc tế: Potassium iodide.

Mã ATC: V03AB21, S01XA04, R05CA02.

Loại thuốc: Thuốc trị cường giáp.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dung dịch uống 1 g/ml; 65 mg/ml (30 ml).
Sirô 325 mg/5 ml.
Viên nén 65 mg (tương đương 50 mg iod); viên nén 130 mg; viên bao tan ở ruột 300 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Ở người bệnh cường giáp, kali iodid làm giảm nhanh các triệu chứng bằng cách ức chế giải phóng hormon giáp vào tuần hoàn. Tác dụng của kali iodid trên tuyến giáp bao gồm giảm phân bố mạch máu, làm chắc mô tuyến, co nhỏ kích thước tế bào, tái tích lũy chất keo trong các nang và tăng iod liên kết. Những tác dụng này có thể tạo thuận lợi cho việc cắt bỏ tuyến giáp nếu dùng thuốc trước khi phẫu thuật. Để điều trị cường giáp trước khi phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp, kali iodid được dùng sau khi bệnh cường giáp đã được kiểm soát bằng thuốc kháng giáp và dùng 10 - 14 ngày trước khi phẫu thuật. Kali iodid rất có ích trong điều trị nhiễm độc giáp do khởi phát tác dụng nhanh. Kali iodid cũng có thể hữu ích trong điều trị bệnh cường giáp dai dẳng hoặc tái diễn xảy ra ở những bệnh nhân bị bệnh Basedow sau phẫu thuật hoặc điều trị bằng iod phóng xạ.
Kali iodid ngăn cản sự hấp thu iod phóng xạ của tuyến giáp, do đó làm giảm nguy cơ ung thư tuyến giáp do bức xạ.
Nếu uống trước và sau khi dùng các đồng vị iod phóng xạ, kali iodid bảo vệ được tuyến giáp bằng cách ngăn cản thu nạp đồng vị phóng xạ. Nếu dùng kali iodid đồng thời với tiếp xúc phóng xạ, tác dụng bảo vệ xấp xỉ 97%. Nếu dùng kali iodid 12 và 24 giờ trước khi tiếp xúc phóng xạ thì tác dụng bảo vệ tương ứng là 90% và 70%. Tuy nhiên, nếu dùng kali iodid 1 và 3 giờ sau khi tiếp xúc phóng xạ thì tác dụng bảo vệ tương ứng là 85% và 50%. Nếu uống sau 6 giờ thì tác dụng bảo vệ không đáng kể.
Kali iodid được coi như thuốc long đờm do làm tăng bài tiết đường hô hấp nên làm giảm độ nhớt của chất nhày, tuy nhiên điều đó vẫn chưa được chứng minh rõ ràng và người ta thường thay thế bằng thuốc long đờm khác hiệu quả và an toàn hơn.
Kali iodid có hoạt tính chống nấm da *Sporothrix schenckii* nhưng cơ chế tác dụng chưa xác định.
Dược động học
Các iodid được hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa. Nồng độ các iodid trong máu đặc biệt thấp (0,2 đến 0,4 microgam/dl). Kali iodid được hấp thu tốt khi uống và được bài tiết qua thận. Tác dụng của kali iodid trên chức năng tuyến giáp thường xuất hiện trong vòng 24 giờ và đạt tối đa sau 10 - 15 ngày điều trị liên tục; tuy nhiên thuốc không kiểm soát được hoàn toàn các biểu hiện của chứng cường giáp và tác dụng của thuốc giảm đi sau một thời gian.
Kali iodid qua được nhau thai và bài tiết vào sữa.

Chỉ định
Điều trị cường giáp trước khi phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp hoặc để điều trị cơn nhiễm độc giáp (cùng với thuốc kháng giáp).
Được dùng làm chất bảo vệ tuyến giáp chống nhiễm xạ, trước và sau khi uống hoặc hít các chất đồng vị phóng xạ iod, hoặc trong trường hợp cấp cứu phóng xạ.
Điều trị thiếu hụt iod.
Điều trị bệnh nấm da do *Sporotrichium*.
Điều trị ban đỏ nốt.
Kali iodid được dùng cùng với một thuốc kháng giáp trạng để làm thoái triển tuyến giáp trước khi cắt bỏ tuyến này.
Kali iodid cũng đã được dùng làm thuốc long đờm, nhưng không thấy rõ tác dụng.

Chống chỉ định
Có tiền sử mẫn cảm với kali iodid hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
Người đang bị viêm phế quản cấp, phù phổi.
Người có bướu giáp nhân nhưng lại có bệnh về tim.

Thận trọng
Phải thận trọng khi dùng kali iodid lần đầu vì có thể gặp mẫn cảm với iod.
Cần thận trọng ở người tăng kali huyết, tăng trương lực cơ bẩm sinh (kali làm chứng bệnh trầm trọng thêm), suy giảm chức năng thận, bệnh lao (do thuốc kích thích và tăng tiết dịch), khi dùng kéo dài ở người cường giáp (gây tăng sản, u tuyến giáp, thiểu năng giáp, bướu cổ đơn thuần).
Thận trọng với những người có bệnh tim, bệnh Addison, viêm da dạng herpes, bệnh xơ nang.
Cần thận trọng khi dùng iod hoặc muối iod cho trẻ em.
Người bệnh trên 45 tuổi có hoặc không có bướu cổ có nhân đặc biệt dễ bị tăng năng giáp (Basedow - hóa do iod) khi bổ sung iod. Do đó phải giảm liều và không được dùng iod dầu.
Phải hết sức thận trọng khi dùng viên bao tan ở ruột, vì dạng thuốc này có thể gây thương tổn ruột non làm cho ruột tắc nghẽn, xuất huyết, thủng và tử vong.

Thận trọng khi dùng kết hợp với các thuốc khác, đặc biệt thuốc có tương tác với kali iodid như thuốc kháng giáp, captopril, enalapril, lisinopril, thuốc lợi tiểu giữ kali, lithi, natri iodid.

Thời kỳ mang thai

Kali iodid qua được nhau thai, vì vậy việc sử dụng thuốc trong khi mang thai có thể gây giảm năng giáp và/hoặc bướu giáp bẩm sinh. Không nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Kali iodid vào sữa và có thể gây ban da, ức chế tuyến giáp ở trẻ sơ sinh. Vì vậy, không được cho con bú nếu người mẹ đang được điều trị bằng kali iodid.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Sử dụng kali iodid thời gian ngắn với liều thấp, thường ít gây ADR, nhưng khi điều trị liều cao hoặc dài ngày, độc tính của kali iodid có thể xảy ra. Dùng kali iodid kéo dài hoặc quá liều có thể dẫn đến tăng sản tuyến giáp, u tuyến giáp, bướu cổ và suy giáp nặng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn, nôn, đau dạ dày, xuất huyết đường tiêu hóa.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin.

Da: Mày đay.

Hệ bạch huyết: Sưng hạch bạch huyết.

Cơ quan khác: Sưng cánh tay, mặt, chân, môi, lưỡi, và/hoặc sưng họng; sưng tấy tuyến nước bọt, đau khớp.

Hiếm gặp (khi dùng liều cao hoặc kéo dài), ADR < 1/1 000

Toàn thân: Đau đầu nặng.

Tiêu hóa: Tăng tiết nước bọt, nóng bỏng miệng, vị kim loại, đau răng lợi.

Da: Lở loét da.

Tuần hoàn: Nhịp tim không đều.

Cơ quan khác: Lú lẫn, tê, đau nhói dây thần kinh, đau hoặc yếu tay, chân, sưng đau các khớp, mệt mỏi bất thường, cảm giác nặng ở hai cẳng chân, sổ mũi, hắt hơi, sưng mí mắt do bị kích ứng, phù phổi, bướu cổ, u tuyến giáp, nhiễm độc iod, phản ứng quá mẫn (phù mạch, xuất huyết da).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi ADR xảy ra, cần ngừng điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Uống thuốc sau bữa ăn hoặc lúc đi ngủ, uống cùng với thức ăn hay sữa để giảm kích ứng dạ dày. Dung dịch kali iodid uống có thể pha loãng trong một cốc đầy nước, nước hoa quả hay sữa để uống.

Liều dùng:

Điều trị cường giáp trước khi phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp (phối hợp với 1 thuốc kháng giáp cho trước để ngăn chặn iod sát nhập vào dự trữ mới hormon): Liều thường dùng đối với người lớn và trẻ em: 50 - 250 mg (xấp xỉ 1 - 5 giọt dung dịch chứa 1 g/ml), 3 lần/ngày dùng trong 10 - 14 ngày trước khi phẫu thuật hoặc iod có thể cho dưới dạng dung dịch kali iodid mỗi ml chứa 130 mg iod tự do và phối hợp; 1 liều 0,1 - 0,3 ml cho vào sữa hoặc nước ngày uống 3 lần.

Điều trị cơn nhiễm độc giáp: Kali iodid đã được dùng phối hợp với 1 thuốc kháng giáp cho 1 giờ trước khi dùng thuốc iod. Liều: 50 - 100 mg, ngày 2 lần. Có thể dùng liều như trước khi phẫu thuật là đủ.

Bảo vệ tuyến giáp chống nhiễm xạ:

Người lớn: Uống 100 - 150 mg, 24 giờ trước khi dùng hoặc tiếp xúc với iod phóng xạ, sau đó, uống mỗi ngày 1 lần, trong 3 đến 10 ngày.

Trẻ sơ sinh < 1 tháng tuổi: Uống 16,25 mg, 1 lần/ngày.

Trẻ 1 tháng - 3 tuổi: Uống 32,5 mg, 1 lần/ngày.

Trẻ 3 - 18 tuổi: Uống 65 mg, 1 lần/ngày.

Dùng trong 10 ngày sau khi dùng hoặc tiếp xúc với iod phóng xạ.

Chống nấm:

Người lớn: Liều ban đầu uống 250 mg (khoảng 5 giọt dung dịch 1 g/ml), 3 lần/ngày, sau đó có thể tăng lên từ từ cho tới liều tối đa có thể dung nạp được 2 - 2,5 g (khoảng 40 - 50 giọt dung dịch 1 g/ml), 3 lần/ngày.

Trẻ em: Chưa xác định được liều.

Thời gian điều trị nấm da thông thường từ 3 - 6 tháng.

Bổ sung iod:

Người lớn: Uống từ 5 đến 10 mg/ngày.

Trẻ em: Uống 1 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời kali iodid với thuốc kháng giáp có thể gây thiểu năng tuyến giáp và tăng tác dụng gây bướu giáp của thuốc kháng giáp hoặc kali iodid. Cần định kỳ xác định tình trạng tuyến giáp để phát hiện những thay đổi trong đáp ứng tuyến giáp - tuyến yên.

Sử dụng kali iodid cùng với captopril, enalapril, lisinopril có thể làm tăng kali huyết, do đó cần phải theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết.

Dùng các thuốc lợi tiểu giữ kali cùng với kali iodid có thể làm tăng kali huyết và loạn nhịp tim, hoặc ngừng tim.

Sử dụng kali iodid cùng với lithi có thể gây giảm năng tuyến giáp và gây bướu giáp.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc dưới 40 ^{o}C, tốt nhất là trong khoảng 15 đến 30 ^{o}C, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng. Tránh để đông lạnh dung dịch kali iodid.

Hiện tượng kết tinh có thể xảy ra trong dung dịch kali iodid uống, ở điều kiện bảo quản bình thường, đặc biệt khi để trong tủ lạnh; tuy nhiên, làm ấm và lắc, tinh thể sẽ tan trở lại. Kali iodid bị oxy hóa có thể giải phóng iod tự do làm cho dung dịch chuyển màu vàng nâu. Nếu dung dịch bị chuyển màu phải vứt bỏ.

Dung dịch uống kali iodid đã pha loãng với nước, nước hoa quả hoặc sữa nên bảo quản trong tủ lạnh và sử dụng trong vòng 7 ngày.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Có vị kim loại, nóng bỏng ở miệng, đau răng, loét lợi, viêm tuyến nước bọt, thương tổn da do iod. Tiết nhiều nước bọt, sổ mũi, đau đầu vùng trán và ho có đờm, tất cả giống như khi bị viêm xoang hoặc cảm lạnh. Khi nặng, tiết nhiều dịch phế quản có thể gây phù phổi. Các biểu hiện quá mẫn khác gồm ban xuất huyết, huyết khối, giảm tiểu cầu và viêm quanh động mạch có nốt, nguy hiểm chết người.

Điều trị: Các triệu chứng ngộ độc iod mất nhanh sau khi ngừng dùng iod. Vì vậy, khi nhiễm độc, cần ngừng điều trị. Iodid cạnh tranh với clorid trong tái hấp thu ở ống lượn gần, nên sự bài niệu muối làm tăng đào thải iod qua thận và thích hợp với những ca nhiễm độc iod nặng. Khi bị viêm tuyến nước bọt và bị thương tổn da do iod, có thể điều trị bằng corticosteroid.

Thông tin qui chế

Kali iodid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

KANAMYCIN

Tên chung quốc tế: Kanamycin.

Mã ATC: A07AA08, J01GB04, S01AA24.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ thuốc tiêm kanamycin sulfat tương đương 500 mg hoặc 1 g kanamycin base.

Nang kanamycin sulfat tương đương 500 mg kanamycin base.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Kanamycin là một kháng sinh nhóm aminoglycosid có tác dụng diệt khuẩn. Về mặt dược lý học và dược động học, kanamycin tương tự như các aminoglycosid khác. Thuốc có tác dụng ức chế tổng hợp protein của các vi khuẩn nhạy cảm bởi liên kết không thuận nghịch với tiểu đơn vị 30S ribosom.

Nói chung các aminoglycosid có phổ kháng khuẩn với vi khuẩn Gram âm và một số Gram dương hiếu khí như *Acinetobacter, Citrobacter*, *Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella, Proteus* có sinh và không sinh indol, *Providencia, Pseudomonas*, *Salmonella, Serratia* và *Shigella.* Tuy nhiên phổ kháng khuẩn của từng thuốc có khác nhau.

In vitro, kanamycin có hoạt tính với các chủng *Mycobacterium* như *M. kansaii*, *M. marinum* và *M. intracellulosa*. Tuy nhiên, tác dụng trên lâm sàng với các chủng này chưa được chứng minh đầy đủ.

Hiện tượng kháng thuốc tự nhiên và mắc phải đã xảy ra với các aminoglycosid. Việc sử dụng thuốc không hợp lý càng làm tăng các chủng vi sinh vật kháng thuốc. Tình trạng kháng đối với kanamycin cao hơn so với gentamicin hoặc streptomycin.

Aminoglycosid không có tác dụng đối với liên cầu khuẩn và đa số chủng vi khuẩn đường ruột *Enterococcus* đã kháng thuốc.

Kháng chéo giữa kanamycin, neomycin và paromomycin đã thấy xảy ra, nhưng không thấy kháng chéo giữa kanamycin và streptomycin với các chủng *Mycobacterium* cũng như với các chủng vi khuẩn khác.

Mycobacterium tuberculosis nói chung đã kháng chéo hoàn toàn giữa amikacin và kanamycin, kháng chéo một phần giữa kanamycin và capreomycin. Các chủng *M. tubeculosis* ban đầu nhạy cảm với thuốc sẽ tăng kháng rất nhanh nếu dùng đơn trị liệu.

Dược động học

Giống như gentamicin, do kanamycin hấp thu kém qua đường tiêu hóa, nên thường được dùng qua đường tiêm. Chỉ dưới 1% liều uống được hấp thu, tuy nhiên thuốc cũng có thể được hấp thu ở mức có ý nghĩa nếu niêm mạc đường tiêu hóa bị viêm hoặc loét. Sau khi tiêm bắp 1 giờ, liều 500 mg và 1 g, nồng độ tối đa đạt được trong huyết thanh tương ứng 20 và 30 microgam/ml. Nửa đời thải trừ của kanamycin là 3 giờ. Kanamycin thải trừ nhanh qua lọc cầu thận và phần lớn liều tiêm thải qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Người lớn bị suy thận thải trừ thuốc theo mức độ nặng của bệnh, thời gian thải trừ có thể kéo dài tới 100 giờ. Có tìm thấy kanamycin trong máu dây rốn và trong sữa mẹ. Nồng độ thuốc trong huyết thanh thai nhi bằng khoảng 16 - 50% nồng độ trong huyết thanh người mẹ.

Chỉ định

Kanamycin có thể chỉ định dùng trong thời gian ngắn để điều trị nhiễm khuẩn nặng do các chủng vi khuẩn nhạy cảm như *E. coli, Proteus, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens* và *Mima Herella, Mycobacterium tubeculosis, Pseudomonas aeruginosa, Hemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* trong các trường hợp như nhiễm khuẩn ở đường mật, xương và khớp, TKTW, ổ bụng, phổi, da và mô mềm, đường tiết niệu, lao phổi và lao ngoài phổi.

Tuy nhiên, do độc tính và sự kháng thuốc nên kanamycin chỉ được dùng trong một số trường hợp bệnh nặng và không thể dùng được các loại kháng sinh khác (ít độc hơn) do bị kháng hoặc chống chỉ định và chỉ sử dụng trong trường hợp vi khuẩn còn nhạy cảm với thuốc.

Điều trị lậu và nhiễm khuẩn lậu mắt ở trẻ sơ sinh.

Kanamycin có thể dùng phối hợp với penicilin hoặc cephalosporin nếu cần trong điều trị một số nhiễm khuẩn nặng, nhưng tránh dùng khi thính giác và thận đã tổn thương.

Kanamycin có thể được dùng như thuốc lựa chọn thứ hai trong điều trị lao, nhưng nay ít dùng do đã có các thuốc khác an toàn hơn.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử quá mẫn hoặc có phản ứng độc với kanamycin hoặc các aminoglycosid khác như streptomycin, gentamicin, fradiomycin, bacitracin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Khi suy thận, thải trừ kanamycin giảm, cần phải giảm liều để tránh độc. Khi cần phải sử dụng kanamycin cho người bệnh vô niệu, dùng thuốc cách 3 - 4 ngày một lần với liều bằng 1/2 liều bình thường.

Thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân giảm thính lực do trước đây dùng streptomycin.

Theo dõi và kiểm soát để nồng độ thuốc trong huyết thanh không quá 30 microgam/ml.

Luôn thận trọng khi dùng kanamycin và chỉ nên dùng trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng và không thể dùng các kháng sinh khác do đã bị kháng nhưng còn nhạy cảm với kanamycin.

Kanamycin làm giảm nhẹ trương lực cơ ở những người bệnh nhược cơ. Đã có một số trường hợp ngừng thở hoặc suy hô hấp do tiêm kanamycin trong màng bụng. Bệnh lý thần kinh về cảm giác, vận động đã xảy ra khi dùng kanamycin tại chỗ trong phẫu thuật cột sống. Do vậy, không được tiêm vào màng bụng trong phẫu thuật ở những người bệnh đã dùng thuốc phong bế thần kinh cơ. Thận trọng khi dùng cho người bệnh nhược cơ.

Thời kỳ mang thai

Các aminoglycosid đi qua nhau thai và có thể gây hại cho bào thai. Do vậy, không dùng kanamycin cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Nên tránh dùng kanamycin cho bà mẹ đang cho con bú vì có thể gây tổn thương thần kinh số 8 cho trẻ sơ sinh, vì kanamycin có bài tiết vào sữa. Sau khi tiêm bắp 1 g, nồng độ đỉnh của kanamycin trong sữa khoảng 18,4 mg/lít. Không thấy có ảnh hưởng tới trẻ bú mẹ, có thể do kanamycin hấp thu kém qua đường uống. Tuy nhiên, cần lưu ý và thận trọng với trẻ khi bú sữa người mẹ có dùng kanamycin vì thuốc có thể làm thay đổi hệ vi sinh đường ruột, gây dị ứng hoặc quá mẫn và làm sai lệch kết quả nuôi cấy vi khuẩn khi phải làm xét nghiệm này. Vì có thể xảy ra những phản ứng bất lợi nghiêm trọng với trẻ bú mẹ, nên phải thận trọng và cân nhắc nên ngừng cho con bú hay không.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tương tự các aminoglycosid khác, ADR thường gặp và nặng nhất của kanamycin là độc với thính giác, phong bế thần kinh cơ, phản ứng quá mẫn và nhiễm độc thận.

Thường gặp, ADR > 1/100

Độc với thính giác, nhiễm độc thận (ít gặp khi dùng liều thấp dưới 15 mg/kg/ngày và thời gian điều trị ngắn; có thể tới 50% hoặc hơn nếu tổng liều dùng đến 30 g).

Độc với thính giác tăng lên khi kết hợp kanamycin với aminoglycosid khác.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Phản ứng mẫn cảm; ngứa, ban đỏ da, sưng; giảm vitamin K (do làm giảm prothrombin máu) gây chảy máu; giảm vitamin B_1, gây viêm thần kinh, viêm miệng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phong bế thần kinh cơ, dị cảm, khó thở, chóng mặt, mệt mỏi. Choáng phản vệ hiếm xảy ra.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xuất hiện ù tai hoặc các dấu hiệu nhiễm độc thính giác khác, phải giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Đôi khi thấy có trụ niệu trong và hạt trong mẫu nước tiểu lấy trong 16 giờ đầu sau khi dùng kanamycin liều cao, nhưng không gây tổn thương thận vĩnh viễn và các trụ niệu sẽ hết khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Kanamycin có thể được dùng bằng đường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Trước đây, thuốc đã được dùng qua đường uống (rất ít), nhưng tới nay không còn dùng.

Kanamycin thuộc nhóm aminoglycosid. Nhóm này dùng ngày 1 lần thuận tiện hơn, cho nồng độ thuốc thỏa đáng trong huyết thanh và trong nhiều trường hợp thay thế phác đồ dùng nhiều lần trong ngày (2 - 3 lần/ngày). Cần tham khảo hướng dẫn về liều lượng và nồng độ huyết thanh của địa phương nếu có. Liều cao aminoglycosid dùng ngày 1 lần nên tránh dùng ở người bệnh bị viêm nội tâm mạc do vi khuẩn Gram âm, viêm nội tâm mạc HACEK, bỏng trên 20% diện tích toàn bộ cơ thể hoặc Cl_{cr} < 20 ml/phút. Chưa có đủ chứng cứ để dùng ngày 1 lần, liều cao ở phụ nữ mang thai.

Pha dung dịch tiêm có nồng độ khoảng 250 mg/ml (lọ 1 g pha với 4 ml nước cất pha tiêm). Tiêm bắp sâu vào cung phần tư phía trên của cơ mông.

Tiêm tĩnh mạch với liều tương tự, pha thuốc trong dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để có nồng độ khoảng 0,25 - 0,5%, truyền trong vòng 30 - 60 phút. Không tiêm dung dịch thuốc đặc vào tĩnh mạch.

Khi tiêm bắp, nên tránh gây tác dụng độc hại cho các mô và thần kinh: Không trộn lẫn kanamycin với các thuốc khác để tiêm; không tiêm kanamycin ở vị trí có dây thần kinh; không tiêm bắp lặp lại cùng một vị trí đã tiêm lần trước; tránh tiêm thuốc liên tục kéo dài; khi đang dùng các thuốc giãn cơ thì không nên dùng kanamycin vì có thể gây liệt cơ hô hấp gây ngừng thở.

Tuy kanamycin đã được dùng tại chỗ tiêm nhỏ giọt vào trong màng bụng hoặc tưới tại chỗ vào ổ áp-xe, khoang màng phổi và não thất, nhưng tăng nguy cơ nhiễm độc do thuốc hấp thu nhanh như tiêm bắp, không khuyến cáo dùng đường này.

Do thuốc có khả năng gây độc, nên liều kanamycin phải được chỉ định theo thể trọng, tình trạng thận, nồng độ thuốc trong máu, mức độ nhiễm khuẩn và độ nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh.

Thời gian điều trị trung bình trong khoảng 7 - 10 ngày, hoặc kéo dài hơn nếu cần trong trường hợp nhiễm khuẩn có biến chứng. Cần lưu ý là độc tính sẽ tăng hơn khi thời gian điều trị kéo dài trên 10 ngày.

Liều lượng:

Kanamycin thường được sử dụng dưới dạng kanamycin acid sulfat hoặc kanamycin sulfat.

Liều dùng được tính theo lượng qui đổi tương đương với kanamycin base, (khoảng 1,2 g kanamycin sulfat, 1,34 g kanamycin acid sulfat tương đương với 1 g kanamycin base).

Liều tiêm bắp thường dùng khoảng 15 mg/kg mỗi ngày, chia làm 2 - 4 lần. Liều tối đa 1,5 g/ngày.

Nhiễm khuẩn mạn: 3 g/tuần (1 g/ngày, dùng cách ngày) hoặc 1 g/lần x 2 lần/ngày, dùng 2 ngày/tuần, tức 4 g/tuần. Tổng liều không quá 50 g.

Liều đơn tới 2 g, tiêm bắp đã được dùng trong điều trị nhiễm lậu cầu ở mắt khi không có thuốc điều trị nào khác.

Trẻ em: Nhiễm khuẩn nặng, cấp: 15 mg/kg/ngày chia 2 - 4 lần, không quá 6 ngày.

Để phòng bệnh cho trẻ mới sinh do mẹ nhiễm lậu cầu hoặc điều trị nhiễm viêm kết mạc ở trẻ mới sinh, tiêm bắp liều đơn 25 mg/kg, tối đa 75 mg/kg khi không có thuốc điều trị nào khác.

Người cao tuổi: Giảm liều và thận trọng như với người bệnh suy thận.

Suy thận: Điều chỉnh liều dựa theo Cl_{cr}, được khuyến cáo như sau:

Cl_{cr} 50 - 80 ml/phút: 60 - 90% liều thông thường.

Cl_{cr} 10 - 50 ml/phút: 30 - 70% liều thông thường.

Cl_{cr} < 10 ml/phút: 20 - 30% liều thông thường.

Tương tác thuốc

Tránh dùng kết hợp kanamycin với các thuốc lợi niệu như furosemid vì có thể làm tăng độc tính với thận.

Độc tính với thính giác và thận tăng lên nếu dùng kanamycin đồng thời hoặc nối tiếp với các thuốc có độc với thận, thần kinh và thính giác như kháng sinh nhóm aminoglycosid, acyclovir, amphotericin B, bacitracin, capreomycin, các cephalosporin chủ yếu, cisplatin, methoxyfluran, polymycin B, vancomycin. Do vậy, tránh dùng đồng thời các thuốc này.

Độc tính gây ức chế thần kinh cơ (khó thở và ức chế hô hấp) của kanamycin (đặc biệt là khi tiêm trong màng bụng) tăng lên khi dùng đồng thời với thuốc giãn cơ, thuốc mê như sucinylcholin, rocuronium, tubocurarin. Không nên dùng đồng thời kanamycin với các thuốc này, hoặc phải thận trọng khi dùng và theo dõi bệnh nhân cẩn thận, đặc biệt các dấu hiệu ở đường hô hấp.

Calci gluconat làm giảm tác dụng giống cura của kanamycin. Calci ức chế khả năng chống vi khuẩn của kanamycin trên một số loài vi khuẩn. Vì vậy không dùng kanamycin tiêm phúc mạc cùng với dung dịch calci.

Kanamycin làm giảm việc sản sinh vitamin K nội sinh, nên phải thay đổi liều các thuốc chống đông đường uống nếu dùng đồng thời với kanamycin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ từ 15 - 30 °C.

Dung dịch thuốc trước khi tiêm phải kiểm tra bằng mắt, dung dịch phải trong suốt và không màu. Sau khi pha xong phải dùng ngay hoặc bảo quản ở nhiệt độ phòng. Không được dùng nếu thấy vẩn đục hoặc biến màu.

Tương kỵ

Dung dịch kanamycin truyền tĩnh mạch tương kỵ với các thuốc sau: Amphotericin, các barbiturat, cephalotin natri, clopromazin, các chất điện giải (Ca^{2+}, Mg^{2+}, citrat hoặc phosphat), heparin, hydrocortison, natri methicilin, methohexiton, nitrofurantoin, phenytoin, proclorperazin, sulfafurazol.

Khi tiêm, không được pha trộn kanamycin với các kháng sinh khác. Mỗi kháng sinh phải pha và tiêm truyền riêng (như với penicilin hoặc cephalosporin).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chủ yếu là phản ứng phong bế thần kinh cơ gây khó thở, cần xử trí kịp thời.

Xử trí: Có thể loại bỏ kanamycin ra khỏi máu bằng thẩm tách máu hoặc thẩm tách màng bụng. Trẻ sơ sinh có thể truyền thay máu. Thẩm tách máu với các trường hợp bị suy giảm chức năng thận.

Không có thuốc điều trị đặc hiệu, chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Dùng các thuốc kháng cholinesterase, muối calci và các biện pháp trợ giúp hô hấp như máy thở để hỗ trợ điều trị phong bế thần kinh cơ, hoặc yếu cơ kéo dài do dùng quá liều.

Thông tin qui chế

Kanamycin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Kanamycin-Pos; Kananeo Inj.; Langbiacin.

KẼM OXYD

Tên chung quốc tế: Zinc oxide.

Mã ATC: C05AX04.

Loại thuốc: Thuốc bảo vệ da.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc mỡ kẽm oxyd 46%.

Kẽm oxyd thường được dùng phối hợp với các hoạt chất khác trong các chế phẩm gồm nhiều vị thuốc, dưới các dạng: Kem dùng ngoài, hồ bôi, thuốc mỡ, đạn trực tràng, bột phấn trẻ em, băng dính.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Kẽm oxyd có tính chất làm săn da và sát khuẩn nhẹ và được dùng bôi tại chỗ để bảo vệ, làm dịu tổn thương chàm (eczema) và các chỗ trợt da nhẹ. Kẽm oxyd thường được dùng với hắc ín than đá hoặc ichthammol để điều trị chàm. Kẽm oxyd phản xạ tia cực tím nên còn được dùng trong các thuốc bôi chống nắng.

Trong phần lớn các chế phẩm chứa kẽm oxyd còn có những chất khác như titan oxyd, bismuth oxyd, glycerol, bôm (nhựa thơm) Peru, ichthammol... đặc biệt các chất mỡ có tính chất bít kín nên có thể dễ gây bội nhiễm. Một vài chất còn có thể gây dị ứng. Kẽm oxyd cũng còn là nguyên liệu để làm một số loại xi măng nha khoa. Khi trộn với acid phosphoric, kẽm oxyd tạo thành một vật liệu cứng mà thành phần chủ yếu là kẽm phosphat; vật liệu này trộn với dầu Đinh hương hoặc eugenol dùng để hàn răng tạm thời.

Chỉ định

Dưới những dạng thuốc mỡ và hồ bôi dược dụng, kẽm oxyd được dùng rộng rãi trong điều trị da khô, các bệnh da và nhiễm khuẩn da như:

Vùng da bị kích ứng do lỗ dò tiêu hóa, hậu môn nhân tạo, mở thông bàng quang.

Điều trị hỗ trợ chàm (eczema).

Vết bỏng nông, không rộng.

Cháy nắng, hồng ban do bị chiếu nắng, bảo vệ da do nắng.

Trứng cá, côn trùng châm đốt, ban do tã lót, vảy da đầu, tăng tiết nhờn, chốc, nấm da, vảy nến, loét giãn tĩnh mạch, ngứa.

Chống chỉ định

Quá mẫn với một hoặc nhiều thành phần của chế phẩm, đặc biệt với pyrazol.

Tổn thương da bị nhiễm khuẩn.

Thận trọng

Trước khi bôi thuốc và trong quá trình điều trị phải đảm bảo vô khuẩn vùng được bôi thuốc vì có thể bội nhiễm ở các vùng bị thuốc che phủ.

Một số chế phẩm không thích hợp với các tổn thương có tiết dịch.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Các tá dược, bôm (nhựa thơm) Peru, lanolin có thể gây chàm tiếp xúc.

Dị ứng với một trong các thành phần của chế phẩm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng chế phẩm.

Liều lượng và cách dùng

Tổn thương trên da: Sau khi khử khuẩn, bôi đều một lớp thuốc mỏng lên vùng da bị tổn thương, 1 - 2 lần một ngày. Có thể dùng một miếng gạc vô khuẩn che lên.

Chàm, nhất là chàm bị lichen hóa: Bôi một lớp dày chế phẩm (hồ nước) có chứa ichthammol, kẽm oxyd, glycerol lên vùng tổn thương, 2 - 3 lần một ngày.

Đau ngứa hậu môn, nhất là trong những đợt trĩ: Bôi thuốc mỡ hoặc đặt đạn trực tràng có kẽm oxyd, bismuth oxyd, resorcin, sulphon, caraghenat vào hậu môn, ngày 2 - 3 lần, sau mỗi lần đi ngoài. Không nên dùng dài ngày. Nếu sau 7 - 10 ngày dùng không thấy đỡ thì phải thăm khám hậu môn trực tràng để tìm nguyên nhân gây chảy máu và cuối cùng phát hiện bệnh ác tính.

Tổn thương do suy tĩnh mạch mạn tính, băng sau phẫu thuật giãn tĩnh mạch: Bôi phủ vết thương bằng chế phẩm có 20% kẽm oxyd trong vaselin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, tránh ẩm. Bảo quản thuốc mỡ ở nhiệt độ < 25 ^{o}C.

Thông tin qui chế

Kẽm oxyd có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Kidz kream; Kidz kream-46; Pate à léau; Zaloe.

KETAMIN

Tên chung quốc tế: Ketamine.

Mã ATC: N01AX03.

Loại thuốc: Thuốc mê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ketamin tiêm tĩnh mạch hay tiêm bắp dưới dạng ketamin hydroclorid. Liều lượng được tính theo ketamin base.

Lọ 20 ml (10 mg/ml),

Lọ 10 ml (50 mg/ml, 100 mg/ml) 5 ml (100 mg/ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ketamin có tác dụng gây mê ngắn, xuất hiện nhanh cơ chế gây mê do cắt đứt chọn lọc những con đường hội tụ ở não, thuốc gây dịu thần kinh và làm mất trí nhớ trong đó người bệnh vẫn có vẻ tỉnh nhưng cách biệt với môi trường, bất động và không cảm thấy đau. Với liều thấp không đủ gây mê, ketamin có tác dụng giảm đau có thể do tương tác với các amin sinh học và opiat. Bình thường ketamin không ảnh hưởng trên các phản xạ ở họng và thanh quản; trương lực cơ vẫn bình thường hoặc hơi tăng.

Tác dụng kích thích hô hấp và tim mạch của ketamin có thể sử dụng cho những người có nguy cơ cao trong sốc do giảm thể tích máu. Thuốc có tác dụng giãn phế quản và do đó cũng có thể dùng cho những người bị hen phế quản và điều trị hen bằng thở máy. Tác dụng giống giao cảm bị ức chế nếu đã dùng trước các thuốc kháng acetylcholin. Có thể sử dụng tác dụng giảm đau của ketamin để hỗ trợ cho gây tê từng vùng hay trong các trường hợp chấn thương rộng. Trên lâm sàng ketamin thường phối hợp với đa số thuốc mê thông thường và các thuốc giãn cơ nếu hô hấp của người bệnh vẫn được kiểm soát.

Tiêm tĩnh mạch liều 2,0 mg/kg có tác dụng gây mê để phẫu thuật trong vòng 30 giây sau khi tiêm và kéo dài tác dụng 5 - 15 phút. Tiêm bắp liều 10 mg/kg có tác dụng gây mê để phẫu thuật trong 3 - 5 phút sau khi tiêm và kéo dài tác dụng 12 - 25 phút. Để kéo dài thời gian gây mê hay giảm đau có thể tiếp tục truyền nhỏ giọt ketamin.

Dược động học

Ketamin hấp thu nhanh sau khi tiêm và phân bố nhanh vào các mô được tưới máu tốt kể cả não, sinh khả dụng đường uống là 16%. Nghiên cứu trên súc vật cho thấy ketamin tập trung nhiều ở mô mỡ, gan và phổi. Nửa đời phân bố khoảng 7 - 15 phút và thể tích phân bố khoảng 3 lít/kg. Ketamin chuyển hóa ở gan tạo thành chất

chuyển hóa có hoạt tính. Các đường chuyển hóa khác là phản ứng hydroxyl hóa vòng cyclohexan và liên hợp với acid glucuronic. Tuy nhiên, tác dụng gây mê có thể chấm dứt khi có sự phân bố lại nồng độ thuốc từ não đến các tổ chức ngoại vi: 90% liều được bài xuất ra nước tiểu trong đó có khoảng 4% dưới dạng ketamin nguyên vẹn, 5% được thải trừ theo đường phân. Nửa đời thải trừ cuối là khoảng 2 - 3 giờ và độ thanh thải là 1,3 lít/phút.

Chỉ định

Gây mê để làm thủ thuật, chẩn đoán hay phẫu thuật ngắn mà không yêu cầu phải gây giãn cơ; gây mê sau đó duy trì mê bằng các thuốc khác hoặc gây mê bổ sung. Ketamin có giá trị đặc biệt trong gây mê nhiều lần ở trẻ em.

Các lĩnh vực áp dụng đặc biệt hay các thủ thuật gây đau thì sử dụng tiêm bắp.

Cắt bỏ mô hoại tử, băng bó gây đau, ghép da ở người bị bỏng, và cả các phẫu thuật nông khác.

Các kỹ thuật chẩn đoán thần kinh như bơm hơi chụp não, chụp não thất, làm tủy đồ và chọc ống sống.

Các kỹ thuật chẩn đoán và mổ mắt, tai, mũi, mồm, kể cả nhổ răng.

Gây mê ở người có nguy cơ thấp suy chức năng sống, hay phải tránh gây suy chức năng sống, nếu có thể.

Các kỹ thuật chỉnh hình như nắn xương kín, đóng đinh xương đùi, cắt cụt và sinh thiết.

Soi đại tràng sigma tiểu phẫu thuật hậu môn và trực tràng, cắt bao quy đầu và xoang chân lông.

Các thao tác đặt cathete vào tim.

Mở tử cung lấy thai, dùng đơn độc hoặc phối hợp ở bệnh nhân không bị tăng huyết áp.

Gây mê ở người hen, hoặc làm giảm thiểu những nguy cơ bị cơn co thắt phế quản hay cần phải gây mê ngay khi đang bị co thắt phế quản.

Chống chỉ định

Những người mẫn cảm với ketamin và bất cứ thành phần nào của thuốc.

Không dùng thuốc ở những người bị tăng huyết áp, bệnh tim nặng vì sẽ gây hậu quả nghiêm trọng, người chấn thương sọ não kể cả những người có tiền sử tai biến mạch máu não. Không chỉ định cho người bệnh bị sản giật hay tiền sản giật, người có rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng

Chỉ được dùng thuốc tại bệnh viện dưới sự hướng dẫn của các thầy thuốc gây mê có kinh nghiệm, trừ trường hợp cấp cứu.

Giống như đối với mọi thuốc mê, phải có sẵn các trang bị hồi sức để cấp cứu.

Các barbiturat và ketamin tương kỵ nhau về mặt hóa học do tạo thành tủa, vì vậy không tiêm cùng một bơm tiêm.

Dùng barbiturat và/hoặc thuốc ngủ cùng với ketamin có thể kéo dài thời gian hồi phục.

Trong thời gian hồi phục có thể có hiện tượng mê sảng cấp. Tỷ lệ phản ứng này có thể giảm bớt nếu giảm thiểu kích thích người bệnh bằng lời và bằng xúc giác, nhưng vẫn phải theo dõi các dấu hiệu sinh tồn. Không nên dùng ketamin cho những người dễ bị ảo giác hoặc rối loạn tâm thần.

Ketamin có thể gây tăng nhãn áp và không dùng khi có tổn thương ở mắt hay tăng nhãn áp.

Thận trọng ở bệnh nhân có hội chứng trào ngược. Vì các phản xạ họng và thanh quản thường vẫn hoạt động, nên tránh kích thích họng bằng cơ học, trừ khi đã dùng thuốc giãn cơ.

Mặc dù đã có báo cáo về khả năng hít phải chất cản quang khi dùng ketamin trong gây mê thực nghiệm, song trên thực tế lâm sàng ít khi có vấn đề này.

Nên theo dõi liên tục chức năng tim trong quá trình gây mê ở những người bệnh có tăng huyết áp, bệnh mạch vành, nhịp tim nhanh hay suy tim mất bù.

Vì đã có trường hợp tăng áp lực nội sọ trong khi gây mê bằng ketamin, nên cần phải lưu ý đặc biệt đối với những người bệnh có áp lực nội sọ tăng trước khi gây mê.

Nên tiêm liều tĩnh mạch trong thời gian 60 giây, nếu nhanh hơn có thể gây hiện tượng suy hô hấp tạm thời hoặc ngừng thở.

Trong các phẫu thuật có gây đau nội tạng, nên dùng ketamin phối hợp với một thuốc giảm đau khác.

Dùng thận trọng đối với người rối loạn chức năng gan, nghiện rượu và nhiễm độc rượu cấp.

Khi dùng ketamin cho người bệnh ngoại trú, không nên cho về khi chưa hồi phục hoàn toàn tri giác.

Người vận hành máy móc, tàu xe nên làm việc 24 giờ sau sử dụng ketamin.

Thời kỳ mang thai

Độ thanh thải ketamin giảm trong thời kỳ mang thai, có thể gây suy hô hấp ở trẻ sơ sinh nếu sử dụng trong thời kỳ mang thai. Nghiên cứu ảnh hưởng của ketamin trên thai nhi khi dùng thuốc trong lúc đẻ cho thấy liều lớn hơn 2 mg/kg có thể gây suy yếu và làm tăng trương lực cơ trẻ sơ sinh. Với liều thấp hơn (0,25 - 0,5 mg/kg) tuy an toàn trong giảm đau, song vẫn phải thận trọng.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có tài liệu nào nói về những tai biến xảy ra ở người. Tuy nhiên vì nửa đời thải trừ của ketamin là 2,17 giờ ở những người bệnh không dùng thuốc trước đó, cho nên sau khoảng 11 giờ, không còn thấy thuốc trong huyết tương của người mẹ nữa. Vì vậy cho bú sau 12 giờ thì lượng ketamin còn không đáng kể để gây tác dụng dược lý ở trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Huyết áp có thể tăng. Mức độ tăng huyết áp thay đổi từ 20 - 25% so với trước khi gây mê. Nhịp tim nhanh cũng thường thấy sau khi dùng ketamin.

Thần kinh: Tăng trương lực cơ, có các biểu hiện cử động co cứng và giật rung đôi khi giống như cơn động kinh. Những biểu hiện này không phải do mức độ gây mê còn nhẹ và không cần tăng thêm thuốc mê.

Tâm thần: Các phản ứng cấp gồm mê sảng, đặc trưng bởi những giấc mơ sống động (vui vẻ hay không vui vẻ) hoặc ảo giác có hay không kèm theo hoạt động tâm thần vận động, được biểu hiện bằng lú lẫn và hành vi kích động, ảo thị giác. Có thể xảy ra trong vòng 24 giờ sau sử dụng, gặp ở 12% bệnh nhân. Thường gặp nhiều hơn ở những người bệnh trong khoảng 15 - 45 tuổi. Mặc dù những giấc mơ và ảo giác thường bị mất đi khi tỉnh dậy nhưng một số người có thể hồi tưởng lại vài tuần sau phẫu thuật.

Biểu hiện khác: Run, phát âm ngọng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Nhịp tim chậm, hạ huyết áp.

Hô hấp: Suy hô hấp, có thể dẫn tới ngừng thở nếu tiêm tĩnh mạch quá nhanh hoặc tiêm liều cao.

Tâm lý: Giống như ở trên đối với những người bệnh dưới 15 tuổi và trên 65 tuổi.

Tiêu hóa: Nôn nhưng thường không nặng. Tăng enzym gan.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Loạn nhịp tim.

Hô hấp: Co thắt thanh quản hay các dạng tắc đường hô hấp khác.

Tiêu hóa: Ăn không thấy ngon, buồn nôn hoặc nôn.

Nhãn khoa: Nhìn đôi, rung giật nhãn cầu (nháy mắt), tăng nhẹ nhãn áp.

Biểu hiện khác: Đau chỗ tiêm, ban đỏ tạm thời và/hoặc ban dạng sởi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có một số biện pháp có thể làm giảm các phản ứng cấp:

Cho uống trước lorazepam 4 mg hoặc diazepam 10 mg.

Tiêm tĩnh mạch diazepam 0,15 - 0,3 mg/kg vào cuối thời gian gây mê hay midazolam 125 microgam/kg 3 phút trước lúc khởi mê.

Dùng liều khởi đầu không quá 2 mg/kg và duy trì mê với liều 0,5 - 1 mg/kg.

Truyền tĩnh mạch nhỏ giọt liều thấp.

Dùng glycopyrolat thay cho atropin hoặc scopolamin trong tiền mê.

Duy trì gây mê bằng các thuốc khác.

Điều trị các ADR:

Đối với suy hô hấp hay ngừng thở: Nên hỗ trợ hô hấp bằng máy trước khi dùng các thuốc hồi sức.

Đối với phản ứng cấp nguy kịch: Dùng barbiturat có tác dụng ngắn hay cực ngắn.

Liều lượng và cách dùng

Cho người lớn, người cao tuổi và trẻ em:

Gây mê toàn thân:

Liều khởi đầu:

Tiêm tĩnh mạch liều duy nhất 1 - 2 mg/kg trong 60 giây hoặc truyền tĩnh mạch nhỏ giọt dung dịch ketamin 0,1% trong dextrose 5% hay natri clorid 0,9% với tốc độ truyền nhỏ giọt trong khoảng 20 ml/phút bằng kỹ thuật nhỏ giọt (microdrop). Không nên dùng quá 4,5 mg/kg.

Tiêm bắp: 5 - 10 mg/kg, không nên dùng quá 13 mg/kg.

Liều duy trì:

Tiêm tĩnh mạch một lần, tiêm nhắc lại nửa liều khởi đầu nếu cần; hoặc truyền nhỏ giọt với tốc độ 10 - 50 microgam/kg với tốc độ 1 - 2 mg/phút. Liều duy trì phụ thuộc vào yêu cầu gây mê của người bệnh và dùng thêm thuốc mê khác. Những vận động co cứng và giật rung có thể xảy ra trong khi gây mê không có nghĩa là cần phải dùng thêm ketamin.

Tiêm bắp lặp lại một nửa liều khởi đầu khi cần thiết.

Gây mê bổ sung vào gây tê tại chỗ: Tiêm tĩnh mạch 5 - 30 mg (tối đa 30 mg) trước khi dùng thuốc tê tại chỗ. Có thể tiêm nhắc lại khi cần thiết.

Tác dụng dịu thần kinh và giảm đau:

Tiêm tĩnh mạch khởi đầu là 200 - 750 microgam (0,2 - 0,75 mg)/kg trong 2 - 3 phút, sau đó tiếp tục truyền tĩnh mạch 5 - 20 microgam (0,005 - 0,02 mg)/kg/phút.

Tiêm bắp khởi đầu là 2 - 4 mg/kg, sau đó tiếp tục truyền tĩnh mạch 5 - 20 microgam/kg/phút.

Đường uống: 5 - 8 mg/kg cho một liều, dùng 30 phút trước điều trị.

Lưu ý: Loại 100 mg/ml không dùng để tiêm tĩnh mạch trừ khi pha loãng thích hợp, loại 10 mg/ml không khuyến cáo pha loãng.

Tương tác thuốc

Khi dùng phối hợp với tubocurarin và atracurium, ketamin làm tăng tác dụng ức chế thần kinh cơ của các thuốc này.

Dùng ketamin cùng với theophylin làm tăng nguy cơ gây cơn động kinh và nhịp tim nhanh.

Nên dùng thận trọng ketamin đối với người bệnh đang dùng hormon giáp trạng vì có nguy cơ tăng huyết áp và nhịp tim nhanh.

Ketamin làm tăng tác dụng của các tác nhân kháng cholinergic.

Không khuyến cáo dùng ketamin với ergometrin trong sản khoa.

Các thuốc mê đường hô hấp loại halogenhydrocarbon như enfluran, halothan, isofluran và methoxyfluran có thể kéo dài nửa đời thải trừ của ketamin. Vì vậy, khi dùng phối hợp với các thuốc này có thể làm chậm sự hồi phục của người bệnh sau gây mê.

Các thuốc chống tăng huyết áp hay ức chế thần kinh trung ương kể cả những thuốc dùng để tiền mê hay khởi mê, bổ sung hoặc duy trì mê có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp và/hoặc ức chế hô hấp khi dùng kết hợp với ketamin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C trừ khi có yêu cầu đặc biệt của nơi sản xuất. Tránh ánh sáng và nóng, tránh đóng băng.

Dung dịch 1 mg/ml ketamin trong dextrose 5% hay natri clorid 0,9% bền vững trong 24 giờ.

Tương kỵ

Không tiêm ketamin và barbiturat trong cùng một bơm tiêm vì 2 chất này tương kỵ nhau, sẽ tạo thành tủa. Các nhà sản xuất Mỹ đề nghị khi cần phối hợp ketamin với diazepam, nên dùng riêng biệt từng loại và không trộn lẫn trong cùng một dụng cụ.

Quá liều và xử trí

Dùng quá liều có thể gây ức chế hô hấp, vì vậy nên luôn sẵn sàng biện pháp thông khí để hỗ trợ. Trợ hô hấp bằng máy để duy trì độ bão hòa oxygen thích hợp trong máu và đào thải carbon dioxyd thường được sử dụng hơn là dùng thuốc hồi sức.

Ketamin có độ an toàn lớn, một số trường hợp dùng quá liều ketamin không chủ định (gấp 10 lần liều thường dùng) đã được theo dõi trong một thời gian dài song vẫn được hồi phục hoàn toàn.

Thông tin qui chế

Ketamin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Thuốc hướng tâm thần.

Tên thương mại

Ketamin Inresa.

KETOCONAZOL

Cục Quản lý Dược đã có công văn tạm ngừng cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam thuốc có chứa hoạt chất ketoconazol dạng uống do thuốc gây độc cho gan (xem Thông tin quy chế). Các thông tin sau về ketoconazol dạng uống có tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Ketoconazole.

Mã ATC: D01 C08, G01AF11, J02AB02.

Loại thuốc: Chống nấm có hoạt phổ rộng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 200 mg;

Hỗn dịch 100 mg/5ml;

Kem bôi ngoài 2%;

Xà phòng gội đầu 2%, 1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ketoconazol là một thuốc chống nấm tổng hợp thuộc nhóm imidazol. Thuốc thường có tác dụng kìm hãm nấm ở nồng độ đạt được trong lâm sàng nhưng thuốc cũng có thể diệt nấm ở nồng độ cao sau khi ủ kéo dài hoặc trên nấm rất nhạy cảm.

Cũng như các dẫn chất azol chống nấm khác, ketoconazol ức chế hoạt tính của cytochrom P_{450} là hệ enzym cần thiết cho quá trình khử methyl các 14 alpha-methyl-sterol (thí dụ lanosterol) thành ergosterol là sterol chính của màng tế bào nấm, lượng ergosterol bị giảm sẽ làm thay đổi tính thấm và chức năng của màng tế bào. Tác dụng diệt nấm của ketoconazol ở nồng độ cao có thể là do tác dụng hóa lý trực tiếp của thuốc trên màng tế bào nấm. *In vitro*, ketoconazol nồng độ thấp bằng 0,01 microgam/ml đã ngăn *Candida albicans* hình thành giả sợi nấm (pseudohyphae). Tác dụng này làm tăng khả năng nấm dễ bị thực bào khi cho thêm bạch cầu đa

nhân vào môi trường cấy vì bạch cầu có khả năng thực bào dễ hơn ở pha nấm men (yeastphase) so với pha thể sợi nấm (mycelium).

Tác dụng của ketoconazol đối với tổng hợp steroid ở người cần nghiên cứu thêm vì thuốc ức chế trực tiếp tổng hợp các steroid tuyến thượng thận và testosteron *in vitro* và *in vivo*. Ketoconazol ức chế tổng hợp steroid chủ yếu bằng ngăn cản một số hệ enzym P_{450} (như 11 beta-hydroxylase, C-17, 20-lyase, enzym tách chuỗi bên của cholesterol).

Liều thông thường (thí dụ 200 - 400 mg/ngày) ketoconazol đã ức chế tinh hoàn tạm thời (trong 2 - 12 giờ) tổng hợp testosteron. Nồng độ LH (Luteinizing hormone còn gọi là gonadotropin B) huyết thanh có thể tăng bù.

Liều 800 - 2 100 mg/ngày có tác dụng kéo dài hơn đối với tổng hợp testosteron. Trong một nghiên cứu ở nam dùng các liều cao như vậy, 30% người bệnh dùng liều 800 mg/ngày đã có nồng độ testosteron huyết thanh suốt ngày ở mức dưới bình thường (nghĩa là dưới 300 nanogam/dl), còn tất cả các bệnh nhân dùng liều 1 200 mg/ngày đều có mức dưới bình thường (nghĩa là dưới 300 nanogam/dl). Giảm tinh trùng, giảm dục tính, và liệt dương thường xảy ra, nhưng hiếm xảy ra vô tinh trùng.

Ketoconazol tùy theo liều dùng cũng ức chế tổng hợp cortisol ở người có chức năng tuyến thượng thận bình thường và ở người có hội chứng Cushing (tăng năng vỏ tuyến thượng thận).

Người dùng ketoconazol, đặc biệt dùng liều cao (trên 400 mg/ngày) hoặc chia thành nhiều liều trong ngày ít nhất có vỏ tuyến thượng thận đáp ứng với kích thích của ACTH (corticotropin) bị giảm tạm thời và nước tiểu không có cortisol, nồng độ cortisol huyết thanh có thể bị giảm.

Ketoconazol là thuốc chống nấm có phổ rộng, tác dụng trên nhiều loại nấm gây bệnh như *Candida* spp., *Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Epidermophyton floccosum, Histoplasma capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis, Malassezia furfur*, *Microsporum canis, Trichophyton mentagrophytes* và *T. rubrum*, một vài chủng *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans* và *Sporothrix schenckii*. Thuốc còn tác dụng trên một vài vi khuẩn Gram dương, bao gồm *Staphylococcus aureus, S. epidermidis, enterococci, Nocardia* và *Actinomadura*.

Tuy ý nghĩa lâm sàng còn chưa rõ, ketoconazol có một số hoạt tính *in vitro* chống lại virus *Herpes simplex* typ 1 và 2 (HSV-1 và -2). Ngoài ra, có một số rất ít nghiên cứu *in vitro* cho thấy ketoconazol có thể có một vài hoạt tính chống lại một số nguyên sinh, bao gồm *Acanthamoeba* và *Leishmania* và cũng có một số hoạt tính chống lại *Plasmodiun falciparum* nhạy cảm và kháng cloroquin.

Kháng thuốc: Một số chủng *Candida albicans* kháng ketoconazol đã được phân lập ở một số người bệnh dùng thuốc. *C. albicans* kháng ketoconazol cũng có thể kháng chéo với các thuốc chống nấm azol khác (thí dụ fluconazol, itraconazol).

Ketoconazol trong điều trị nấm:

Ketoconazol đã từng được dùng để điều trị (tại chỗ và uống) một số nấm nhạy cảm nhưng hiện nay các thuốc chống nấm khác được ưa dùng hơn, thí dụ đối với nấm *Blastomyces dermatitidis*, amphotericin B tiêm tĩnh mạch và itraconazol được chọn làm thuốc hàng đầu; nấm *Candida albicans*, thường khuyến cáo dùng fluconazol, itraconazol hoặc voriconazol; nấm màu (Chromomycosis) do *Phiadophora* spp., dùng flucytosin đơn hoặc phối hợp với amphotericin B, itraconazol thường được chọn; nấm *Histoplasma capsulatum*, amphotericin B tiêm tĩnh mạch hoặc itraconazol uống là thuốc lựa chọn hàng đầu.

Nhiễm nấm *Paracoccidioides brasiliensis*, thuốc hàng đầu là amphotericin B tiêm tĩnh mạch hoặc itraconazol.

Nhiễm nấm *Sporothrix schenckii*, itraconazol uống được lựa chọn đầu tiên.

Đối với các chỉ định trên, itraconazol đã thay thế ketoconazol, tuy đắt hơn nhưng không gây độc cho gan và không ức chế corticosteroid như ketoconazol. Ngoài ra, ketoconazol đáp ứng chậm với điều trị nên ketoconazol không phù hợp để điều trị bệnh nấm nặng và diễn biến nhanh.

Ketoconazol uống phối hợp với các thuốc kháng khuẩn bôi tại chỗ (như miconazol, neomycin, metronidazol...) đã được dùng để điều trị viêm giác mạc do *Acanthamoeba.* Chưa xác định được liều hiệu quả tối đa, nhưng thường cần phải điều trị tại chỗ và toàn thân kéo dài cùng với nhiều thuốc kháng khuẩn, kèm theo phẫu thuật (như tạo hình giác mạc sâu).

Ketoconazol uống cũng đã được dùng (liều 400 - 600 mg/ngày trong 4 - 8 tuần) để điều trị bệnh Leishmania da hoặc niêm mạc da hoặc Leishmania nội tạng nhưng thuốc không được khuyến cáo chọn làm thuốc đầu tiên.

Do tính chất ức chế tổng hợp steroid tinh hoàn và tuyến thượng thận, ketoconazol đã được dùng để điều trị carcinoma tuyến tiền liệt hoặc như một thuốc bổ sung trong điều trị bệnh đông máu nội mạch rải rác do carcinoma tuyến tiền liệt với liều 400 mg cách 8 giờ/lần. Phải theo dõi nguy cơ nhiễm độc khi dùng liều cao.

Ketoconazol uống cũng đã từng được dùng có hiệu quả để điều trị tạm thời hội chứng Cushing (tăng năng vỏ tuyến thượng thận) do adenoma tuyến thượng thận hoặc tuyến yên hoặc do các u lạc chỗ tiết corticotropin với liều tới 1 200 mg/ngày. Ketoconazol đã được dùng cho một số (hạn chế) người cao tuổi (từ 75 tuổi trở nên) để điều trị hội chứng Cushing phụ thuộc corticotropin và có thể dùng điều trị thay thế cho người không dung nạp được phẫu thuật.

Ketoconazol uống cũng đã được dùng có hiệu quả để điều trị tạm thời tăng calci huyết do bệnh sarcoid ở người lớn. Do ức chế cạnh tranh tổng hợp 1,25-dihydroxy vitamin D, ketoconazol có thể làm giảm nồng độ vitamin tăng cao trong huyết thanh, nên có thể góp phần làm giảm tăng calci huyết do bệnh sarcoid. Ketoconazol làm giảm 1,25-dihydroxy vitamin D trong huyết tương tùy theo liều dùng, ở người khỏe mạnh và ở người tăng calci huyết do cường cận giáp tiên phát. Tuy vậy, ketoconazol thường làm giảm nồng độ vitamin trong huyết thanh và đã làm giảm nồng độ calci huyết ở một số nhưng không phải tất cả bệnh nhân bị tăng calci huyết do bệnh sarcoid.

Ngoài ra, khi giảm liều hoặc ngừng thuốc, tăng calci huyết có thể trở lại vì tăng nồng độ 1,25-dihydroxy vitamin D huyết thanh. Thường corticosteroid được chọn làm thuốc đầu tiên để điều trị tăng calci huyết do bệnh sarcoid. Ketoconazol được coi là thuốc thay thế khi người bệnh điều trị bằng corticosteroid không đỡ hoặc không dung nạp được.

Ketoconazol cũng đã được dùng để điều trị ở một số người bệnh bị chứng rậm lông và ở trẻ nam bị dậy thì sớm. Điều trị đạt được một số kết quả, nhưng cần phải nghiên cứu thêm điều trị rậm lông ở nữ, thường kết hợp với một kháng androgen (ví dụ như cyproteron). Liều ketoconazol thường dùng cho nữ là 300 mg/ngày hoặc 400 mg/ngày với kết quả điều trị thất thường.

Dược động học

Ketoconazol hấp thu nhanh ở đường tiêu hóa, tốt nhất là ở pH acid. Ở người lớn khỏe mạnh lúc đói sinh khả dụng của thuốc uống ở dạng viên nén thông thường hay hỗn dịch là tương tự, nhưng ở dạng dung dịch thì hơi cao hơn.

Sau khi uống, thuốc hòa tan trong dịch dạ dày và chuyển thành dạng muối hydroclorid rồi được hấp thu ở dạ dày. Sinh khả dụng của thuốc uống phụ thuộc vào pH dạ dày, pH tăng sẽ làm giảm hấp thu thuốc, do đó nếu dùng đồng thời với các thuốc làm tăng pH dạ dày sẽ làm giảm hấp thu ketoconazol. Ảnh hưởng của thức ăn đối với tốc độ và mức độ hấp thu thuốc ở dạ dày còn chưa được xác

định rõ, tuy nhiên nhà sản xuất cho rằng dùng ketoconazol với thức ăn sẽ làm tăng mức độ hấp thu thuốc và làm cho nồng độ thuốc trong huyết tương đậm đặc hơn, đó là do thức ăn làm tăng tốc độ và mức độ hòa tan của thuốc.

Nồng độ thuốc tối đa khoảng 3,5 microgam/ml trong huyết tương đạt được trong vòng 1 - 2 giờ sau khi uống 200 mg. Thuốc hấp thu toàn thân sau khi bôi tại chỗ hoặc sau khi đặt thuốc vào âm đạo ở người khỏe mạnh. Có sự khác nhau nhiều về tốc độ và mức độ hấp thu giữa những người bệnh.

Ketoconazol phân bố vào các dịch màng hoạt dịch, nước bọt, mật, nước tiểu, sữa, ráy tai có chất bã nhờn ở người lớn. Ở chuột cống, thuốc qua được nhau thai nhưng không qua được hàng rào máu - não nên chỉ đạt một lượng không đáng kể trong dịch não tủy.

Tỉ lệ liên kết với protein huyết tương là 84 - 99%, chủ yếu là với albumin.

Nồng độ thuốc trong huyết tương diễn biến theo kiểu 2 pha, có nửa đời xấp xỉ 2 giờ ở pha đầu và xấp xỉ 8 giờ ở pha cuối. Các số liệu sơ bộ cho thấy nồng độ huyết tương và các nửa đời của ketoconazol không bị ảnh hưởng mạnh do tổn thương thận hoặc gan. Tuy vậy, cần phải nghiên cứu thêm để đánh giá tác dụng của tổn thương thận hoặc gan đến dược động của ketoconazol.

Ketoconazol chuyển hóa một phần ở gan tạo ra các chất chuyển hóa không có hoạt tính qua quá trình oxy hóa và thoái giáng vòng imidazol và piperazin, quá trình O-dealkyl oxy hóa và hydroxyl hóa nhân thơm. Con đường chính thải trừ thuốc và các chất chuyển hóa là qua mật rồi vào phân.

Chỉ định

Tại chỗ (Bệnh nấm):

Kem: Điều trị nấm ở da và niêm mạc (do nấm da toàn thân, nấm da đùi, nấm loang (tinea versicolor), *Candida* ở miệng, viêm da bã nhờn).

Tạo bọt, gel: Viêm da bã nhờn.

Nước gội đầu: Gầu, viêm da bã nhờn, tinea vuiolor.

Toàn thân:

Bệnh nấm: Nhiễm nấm toàn thân bao gồm nhiễm *Blastomyces dermatitidis, Candida albicans, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis,* nhưng các thuốc chống nấm khác thường được ưa dùng hơn.

Bệnh nấm ở da nặng, dai dẳng, không đáp ứng với thuốc bôi ngoài và các thuốc chống nấm khác (như griseofulvin) và viêm nang lông do *Malasseria* kháng fluconazol, terbinefin hoặc itraconazol hoặc ở người bệnh không dung nạp các thuốc đó khi dùng lâu dài. Bệnh nấm candida mạn tính ở da, niêm mạc, miệng - hầu kháng fluconazol hoặc itraconazol hoặc không dung nạp được các thuốc đó.

Bệnh Leishmania da hoặc niêm mạc - da và Leishmania nội tạng: Ketoconazol không được khuyến cáo làm thuốc được chọn đầu tiên.

Ung thư tuyến tiền liệt tái phát giai đoạn IV; chỉ định bổ sung trong điều trị cấp hội chứng đông máu nội mạch rải rác do carcinoma tuyến tiền liệt.

Tăng calci huyết ở người lớn bị bệnh sarcoid.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc và bất kỳ thành phần nào trong công thức.

Thận trọng

Ketoconazol có thể gây độc cho gan vì thế không nên dùng cho những người đã bị bệnh gan. Biến chứng ở gan thường gặp nhiều hơn ở người cao tuổi, phụ nữ, người nghiện rượu hoặc bị suy chức năng gan do những nguyên nhân khác. Nên kiểm tra test chức năng gan AST (SGOT), ALT (SGPT), phosphatase kiềm, γ-glutamyltransferase (γ-glutamyltranspeptidase, GGT, GGTP) và bilirubin trước khi bắt đầu điều trị ketoconazol và sau đó, 2 tuần/1 lần trong 2 tháng đầu và hàng tháng hoặc cách 2 tháng 1 lần thử, đặc biệt ở những người có nhiều nguy cơ.

Vì ketoconazol cũng có khả năng ức chế quá trình tổng hợp các steroid và chuyển hóa vitamin D, do đó khi điều trị kéo dài ở trẻ em nên hết sức thận trọng.

Dùng ketoconazol kéo dài nhằm dự phòng các bệnh nấm cho những người suy giảm miễn dịch có thể gây ra những thay đổi hormon nghiêm trọng như ức chế chức năng vỏ tuyến thượng thận. Do nồng độ ketoconazol trong hệ thần kinh trung ương thất thường, nên thuốc không được dùng để điều trị nhiễm nấm thần kinh (viêm màng não nấm *blastomyces, candida*).

Thời kỳ mang thai

Ketoconazol gây quái thai ở chuột (dính ngón và thiếu ngón) ở liều 80 mg/kg/ngày (gấp 10 lần liều uống tối đa khuyên dùng cho người).

Ketoconazol qua được nhau thai, nhưng còn chưa có những nghiên cứu đầy đủ ở người. Thuốc chỉ dùng cho người mang thai khi lợi ích điều trị xác đáng hơn các nguy cơ có thể gây ra cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc có thể tiết vào sữa, do đó người mẹ đang điều trị với ketoconazol không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn (khoảng 3 - 10% người bệnh), đau bụng, táo bón, đầy hơi, chảy máu đường tiêu hóa, ỉa chảy. Các tác dụng này có liên quan đến liều dùng và có thể giảm thiểu nếu dùng thuốc cùng với thức ăn.

Da: Ngứa (khoảng 2% người bệnh), ngoại ban.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Gan: Tăng tạm thời nồng độ transaminase trong huyết thanh.

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, kích động, ngủ gà hoặc sốt.

Da: Phát ban, viêm da, ban xuất huyết và mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, phản ứng quá mẫn.

Thần kinh: Rối loạn thần kinh - tâm thần (khuynh hướng tự tử, trầm cảm nặng...).

Nội tiết: Vú to (do tác dụng tăng prolactin bởi tuyến yên) và giảm khả năng tình dục ở người bệnh nam (do ức chế quá trình tổng hợp testosteron).

Gan: Viêm gan.

Cơ xương: Chứng yếu cơ và đau cơ.

Các tác dụng khác: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng triglycerid huyết; thiểu năng tuyến thượng thận; rụng lông, tóc, dị cảm; các biểu hiện tăng áp lực nội sọ; kích ứng, cảm giác rát bỏng ở nơi bôi thuốc.

Viêm gan thường biểu hiện rõ trong vòng vài tháng điều trị đầu tiên nhưng đôi khi cũng xuất hiện trong tuần điều trị đầu tiên.

Hầu hết các trường hợp độc với gan đã được ghi nhận là ở các người bệnh dùng thuốc trị nấm móng và ở nhiều người khác dùng thuốc trị các bệnh nấm da mạn tính dai dẳng.

Mặc dù tác dụng độc do ketoconazol gây ra với gan thường có thể hồi phục sau khi ngừng thuốc vài tháng nhưng cũng đã xảy ra một số hiếm trường hợp xấu (như hoại tử gan cấp, biến đổi mỡ ở gan hoặc tử vong).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu phải điều trị kéo dài thì trước khi dùng thuốc, cần xét nghiệm chức năng gan và suốt thời gian điều trị cứ 1 hoặc 2 tháng lại kiểm tra ít nhất một lần, đặc biệt là những người bệnh đang dùng các thuốc khác có độc tính mạnh với gan. Khi kết quả xét nghiệm chức năng gan tăng đáng kể, hay thay đổi không bình thường kéo dài, hoặc xấu đi, hoặc kèm theo những biểu hiện rối loạn chức năng gan khác, cần ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Có thể uống ketoconazol trong hoặc sau khi ăn nhằm làm giảm buồn nôn và nôn.

Để đảm bảo sự hấp thu thuốc ở người bệnh thiếu hoặc bị giảm acid hydrocloric ở dịch vị, người ta khuyên nên hòa tan mỗi viên thuốc trong 4 ml dung dịch acid hydrocloric 0,2 N, người bệnh có thể pha loãng tiếp với một lượng nước nhỏ và uống qua một ống bằng thủy tinh hoặc plastic để tránh tiếp xúc với răng và sau đó uống tiếp thêm ngay một cốc nước nữa.

Thuốc cũng được dùng bôi tại chỗ, nơi bị nấm và vùng xung quanh.

Liều uống:

Trẻ em trên 2 tuổi: 3,3 - 6,6 mg/kg/ngày, uống 1 lần/ngày.

Người lớn: Liều thông thường 200 mg/ngày, nếu nặng 400 mg/ngày, uống làm một lần.

Liều dùng đặc trị cho các bệnh nấm da như sau:

Bệnh nấm bề mặt (nông) khi kháng với điều trị tại chỗ.

Nấm *Candida* (thực quản, da, niêm mạc mạn tính): 200 - 400 mg/ngày trong 1 - 2 tuần. Nấm candida âm đạo không biến chứng: 200 - 400 mg ngày 2 lần trong 5 ngày.

Nấm da đầu: 400 mg/lần/ngày trong 6 tuần (tối thiểu).

Nấm da thân hoặc da đùi: 200 mg/lần/ngày trong 4 tuần hoặc 400 mg/lần, một tuần uống 1 lần, trong 4 - 8 tuần.

Nấm da chân: 200 mg/lần/ngày trong 6 - 8 tuần.

Nấm loang: 400 mg/lần/ngày trong 1 hoặc nhiều tháng.

Do *Chromomyces*: 200 mg/lần/ngày.

Do *Histoplasma:* 400 mg/lần/ngày trong 6 tháng cho các bệnh nhẹ khu trú hoặc rải rác.

Do *Paracoccidioidomyces*: 200 - 400 mg/lần/ngày trong 6 tháng, một số trường hợp có thể kéo dài tới 18 tháng.

Bệnh Leishmania: 400 - 600 mg/ngày trong 4 - 8 tuần.

Ung thư tuyến tiền liệt: 400 mg cách 8 giờ 1 lần. Theo dõi nhiễm độc.

Tăng calci huyết: Người lớn bị bệnh sarcoid: 200 - 800 mg/ngày

Tăng calci huyết vô căn và tăng calci niệu ở trẻ em (từ 4 - 17 tháng tuổi): 3 - 9 mg/kg/ngày.

Bôi tại chỗ

Nấm *Candida* ở da, lang ben, nấm da thân hoặc nấm da đùi: Bôi 1 lần/ngày trong 2 tuần.

Viêm da bã nhờn: Bôi 2 lần/ngày trong 4 tuần hoặc cho đến khi khỏi bệnh.

Nấm da chân: Bôi 1 lần/ngày trong 2 tuần.

Tương tác thuốc

Thuốc ảnh hưởng đến độ acid dạ dày

Vì độ acid ở dạ dày cần thiết để hòa tan và hấp thu ketoconazol, nếu dùng cùng với các thuốc làm giảm độ acid hoặc làm tăng pH ở dạ dày (như các chất kháng acid, cimetidin, ranitidin, các chất kháng muscarin) có thể làm giảm sự hấp thu của thuốc chống nấm. Hấp thu ketoconazol cũng bị giảm khoảng 20% khi dùng cùng với sucralfat (nhưng không phải do làm tăng pH dạ dày).

Nếu cần thiết phải sử dụng các thuốc có ảnh hưởng đến độ acid của dạ dày hoặc sucralfat cho người bệnh đang điều trị ketoconazol thì các thuốc này phải cho dùng sau khi uống ketoconazol ít nhất là 2 giờ.

Thuốc gây độc cho gan:

Vì ketoconazol có độc tính cao với gan nên khi người bệnh dùng thuốc chống nấm đồng thời với các thuốc khác cũng có khả năng gây độc cho gan, thì phải theo dõi cẩn thận, nhất là đối với những người cần điều trị kéo dài hoặc đã có tiền sử bị bệnh gan.

Terfenadin và astemisol

Kéo dài khoảng QT và những tác dụng trên tim mạch tuy hiếm nhưng nguy hiểm như loạn nhịp tim, ngừng tim, đánh trống ngực, ngất và tử vong đã xảy ra trong số những người bệnh dùng ketoconazol đồng thời với terfenadin ở các liều khuyên dùng. Những tác dụng tương tự trên tim mạch cũng xảy ra khi dùng ketoconazol đồng thời với những liều khuyên dùng của astemisol.

Cisaprid

Ketoconazol ức chế chuyển hóa cisaprid. Dùng đồng thời ketoconazol và cisaprid, sẽ làm tăng đáng kể nồng độ cisaprid trong huyết tương và một số hiếm trường hợp có khoảng QT bị kéo dài, nhịp nhanh thất, rung thất và xoắn đỉnh. Do đó cấm dùng đồng thời ketoconazol và cisaprid.

Midazolam và triazolam

Nếu dùng đồng thời, ketoconazol sẽ ảnh hưởng tới dược động học của midazolam hoặc triazolam gây tăng nồng độ đỉnh trong huyết tương và kéo dài nửa đời huyết tương của các benzodiazepin này. Vì nồng độ trong huyết tương tăng, nên tác dụng an thần và gây ngủ của 2 thuốc trên có thể sẽ mạnh hơn và kéo dài hơn.

Cấm dùng đồng thời ketoconazol và triazolam. Cần đặc biệt thận trọng nếu tiêm midazolam cho người bệnh đang điều trị ketoconazol.

Ciclosporin

Sử dụng đồng thời ketoconazol và ciclosporin làm tăng nồng độ ciclosporin huyết tương và nồng độ creatinin huyết thanh. Một số thầy thuốc khuyên nên cân nhắc giảm liều ciclosporin hoặc thay thế ciclosporin bằng một thuốc giảm miễn dịch khác. Những người bệnh dùng 2 thuốc này đã ổn định thì có thể cần tăng liều ciclosporin khi ngừng ketoconazol.

Rifampicin và isoniazid:

Dùng đồng thời ketoconazol với rifampicin hoặc isoniazid sẽ làm giảm nồng độ ketoconazol trong huyết thanh, do đó không nên dùng đồng thời.

Chất chống đông máu coumarin

Ketoconazol có thể làm tăng tác dụng chống đông của các thuốc nhóm coumarin. Khi dùng đồng thời, cần theo dõi cẩn thận tác dụng chống đông và điều chỉnh liều thuốc chống đông.

Phenytoin

Dùng đồng thời ketoconazol và phenytoin có thể làm thay đổi chuyển hóa của một hoặc cả 2 thuốc này. Cần giám sát nồng độ trong huyết thanh của cả 2 thuốc nếu dùng đồng thời.

Rượu

Phản ứng disulfiram bao gồm đỏ bừng, nổi ban, phù ngoại vi, buồn nôn và đau đầu, đã xảy ra với một số hiếm người bệnh uống rượu trong thời gian điều trị ketoconazol nhưng thường sẽ mất đi sau ít giờ. Do đó một số thầy thuốc khuyên không nên uống rượu trong khi điều trị và trong 48 giờ sau khi ngừng dùng ketoconazol.

Corticosteroid

Việc dùng đồng thời ketoconazol và prednisolon hoặc methylprednisolon có thể làm tăng nồng độ của corticosteroid trong huyết tương do làm giảm thanh thải 2 thuốc này. Ketoconazol có thể làm tăng tác dụng ức chế tuyến thượng thận của các corticosteroid. Điều chỉnh liều corticosteroid có thể là cần thiết nếu dùng đồng thời ketoconazol.

Loratadin

Một số ít người bệnh uống ketoconazol với liều 200 mg x 2 lần/ngày, nếu dùng đồng thời liều duy nhất 20 mg loratadin sẽ làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của loratadin trung bình lên 302%, tăng nồng độ đỉnh của loratadin trong huyết tương trung bình lên 251%, tăng AUC của decarboethoxyloratadin (chất chuyển hóa có hoạt tính của loratadin) trung bình lên 155% và tăng nồng độ đỉnh của chất này trong huyết tương trung bình 141% so với những người dùng loratadin và giả dược (placebo).

Thuốc kháng retrovirus:

Thuốc ức chế HIV vào tế bào: Dùng đồng thời maraviroc và ketoconazol có thể làm tăng nhiều diện tích dưới đường cong

nồng độ - thời gian (AUC) của maraviroc. Phải xem xét giảm liều maraviroc tới 150 mg 2 lần mỗi ngày.

Thuốc ức chế protease HIV: Tương tác dược động tương tự khi ketoconazol được dùng ở bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế protease HIV (như atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir). Dùng đồng thời có thể làm thay đổi nồng độ thuốc ức chế protease và/hoặc thuốc chống nấm trong huyết thanh.

Một số chuyên gia cho rằng phải thận trọng đối với người bệnh đang dùng atazanavir tăng cường ritonavir, darunavir tăng cường ritonavir … và khuyến cáo liều ketoconazol không được vượt quá 200 mg/ngày.

Nếu fosamprenavir (không kèm liều thấp ritonavir), hoặc indinavir (không kèm liều thấp ritonavir) được dùng đồng thời với ketoconazol có liều vượt quá 400 mg/ngày, phải xem xét giảm liều. Một số khuyến cáo indinavir dùng với liều 600 mg cách 8 giờ một lần. Liều thích hợp indinavir chưa xác định được khi ketoconazol dùng đồng thời với indinavir tăng cường ritonavir.

Có thể không cần thiết điều chỉnh liều, nếu ketoconazol dùng đồng thời với atanazavir (không kèm ritonavir liều thấp) hoặc nelfinavir (không kèm ritonavir liều thấp).

Thuốc ức chế enzym phiên mã ngược không nucleosid:

Delavirdin phối hợp với ketoconazol có thể làm giảm nồng độ thấp nhất delavirdin.

Efavirenz có thể làm giảm nồng độ ketoconazol huyết tương.

Etravirin phối hợp với ketoconazol có thể làm tăng nồng độ etravirin và làm giảm nồng độ ketoconazol huyết tương. Có thể cần phải điều chỉnh liều ketoconazol, phụ thuộc vào các thuốc khác phối hợp.

Neviparin không được phối hợp với ketoconazol vì nồng độ huyết tương và hiệu quả của ketoconazol có thể bị giảm; ngoài ra, nồng độ neviparin huyết tương có thể tăng.

Digoxin: Nồng độ digoxin tăng trong huyết tương khi phối hợp. Phải giám sát nồng độ digoxin trong huyết tương.

Paclitaxel: *In vitro*, ketoconazol có thể ức chế chuyển hóa paclitaxel. Nhà sản xuất khuyến cáo cần phải thận trọng khi phối hợp.

Thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5: Ketoconazol là một chất ức chế mạnh isozym CYP 3A4. Khi dùng phối hợp với người đang dùng các thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5 (PDE 5) (như sildenafil, tadalafil, vardenafil) có thể làm tăng nhiều nồng độ plasma của thuốc ức chế PDE 5 và có thể gây nguy cơ tai biến phụ (như giảm huyết áp, thay đổi thị lực, cương dương đau).

Sildenafil: Nhà sản xuất khuyến cáo liều đầu tiên sildenafil là 25 mg, khi dùng cho người đang dùng ketoconazol.

Tadalafil: Nhà sản xuất khuyến cáo người bệnh đang dùng ketoconazol không được dùng quá 10 mg tadalafil 1 lần cách nhau 72 giờ 1 lần. Nếu dùng 1 lần/ngày, liều dùng không vượt quá 2,5 mg tadalafil/ngày 1 lần.

Vardenafil: Nhà sản xuất khuyến cáo người đang dùng ketoconazol với liều 400 mg/ngày không được dùng quá 1 liều đơn 2,5 mg vardenafil trong thời gian 24 giờ. Người dùng ketoconazol với liều 200 mg/ngày không được dùng quá liều đơn vardenafil 5 mg trong vòng 24 giờ.

Quinolon: Norfloxacin có thể làm tăng hoạt tính của một số thuốc chống nấm (như amphotericin B, flucytocin, ketoconazol, nystatin). Các báo cáo mâu thuẫn nhau về tương tác. Cần nghiên cứu thêm.

Sucralfat: Hấp thụ ketoconazol bị giảm khoảng 20%. Phải uống sucralfat ít nhất 2 giờ sau khi uống ketoconazol.

Theophylin: Nồng độ theophylin giảm trong huyết thanh ở một số ít người bệnh. Cần nghiên cứu thêm. Khi phối hợp, phải theo dõi sát nồng độ theophylin để điều chỉnh liều.

Trazodon: Nồng độ trazodon tăng đáng kể trong huyết tương. Khi phối hợp, cần xem xét giảm liều trazodon.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản các chế phẩm ketoconazol ở nhiệt độ thích hợp từ 15 đến 30 °C trong các chai lọ và hộp kín, nút chặt.

Tránh để đông lạnh dạng hỗn dịch uống và kem bôi ngoài. Dạng xà phòng gội đầu cần tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Trường hợp quá liều, nên rửa dạ dày với natri bicarbonat.

Thông tin qui chế

Ketoconazol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Ketoconazol dạng uống thuộc Danh mục thuốc tạm ngừng cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam (Công văn số 5869/QLD-ĐK ngày 24/4/2012 của Cục Quản lý Dược).

Tên thương mại

Amfazol; Antanazol; Armezoral; Bikozol; Cadiconazol; Comozel; Dermazole Shampoo; Dezor; Etoral; Eurozol; Glonazol; Kefugil; Kelac; Kélog; Kentax; Kerifax; Ketovazol; Ketoxnic; Kevizole; Leivis; Mycorozal; Mykezol; Newgifar; Nic-Zoral; Nizoral; Opeaka; Philcomozel.

KETOPROFEN

Tên chung quốc tế: Ketoprofen.

Mã ATC: M01AE03, M02AA10.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid (NSAID).

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 25 mg, 50 mg, 75 mg;

Nang giải phóng kéo dài 100 mg, 150 mg và 200 mg;

Viên nén 12,5 mg, 25 mg, 100 mg, 150 mg;

Viên nén giải phóng kéo dài 200 mg;

Lọ bột pha tiêm bắp: 100 mg;

Thuốc đạn đặt trực tràng: 100 mg;

Gel 2,5% (khối lượng/khối lượng).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ketoprofen là dẫn chất của acid propionic thuộc nhóm thuốc chống viêm không steroid có 2 dạng đồng phân đối quang. Đồng phân dạng S-(+) dexketoprofen có tác dụng giảm đau mạnh hơn gấp 2 lần ketoprofen. Do ketoprofen ức chế cyclooxygenase không chọn lọc (COX-1, COX-2) làm giảm tổng hợp các prostaglandin. Thuốc ức chế COX-2 nên có tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt. Ngoài tác dụng chống viêm, giảm đau, hạ sốt, ketoprofen còn ức chế COX-1 gây ra các tác dụng không mong muốn trên tiêu hóa, thận, thời gian chảy máu. Ketoprofen làm giảm tổng hợp thromboxan A2 ở tiểu cầu, dẫn đến ức chế kết tụ tiểu cầu, kéo dài thời gian chảy máu. Tác dụng trên tiểu cầu liên quan đến liều dùng và có thể phục hồi; với liều thông thường tác dụng này là vừa hoặc nhẹ.

Thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận làm giảm lưu lượng máu đến thận. Ở người có bệnh tim từ trước, điều này có thể gây suy thận cấp và suy tim, đặc biệt ở người có bệnh suy tim mạn. Giảm sản xuất prostaglandin ở thận dẫn đến giữ nước trong cơ thể và gây suy tim cấp.

Do ức chế tổng hợp prostaglandin ở dạ dày làm giảm tạo chất nhày ở dạ dày, dẫn đến nguy cơ loét dạ dày và chảy máu đường tiêu hóa, đặc biệt ở người cao tuổi. Ngoài ức chế COX, ketoprofen còn có thể ức chế hóa hướng động bạch cầu, thay đổi hoạt động các tế bào

lympho, giảm các cytokin là những yếu tố tiền viêm, ổn định màng lysosom, kháng bradykinin nên góp phần làm giảm viêm.

Trong điều trị viêm khớp dạng thấp hoặc hư (thoái hóa) xương khớp, các thuốc chống viêm không steroid thường được dùng chủ yếu để giảm đau hơn là chống viêm; các thuốc này chỉ ức chế tổng hợp và ức chế giải phóng các chất trung gian gây đau và viêm (prostaglandin, bradykinin, histamin), do đó ketoprofen chỉ làm nhẹ bớt các triệu chứng của bệnh như đau, cứng khớp buổi sáng, đau lúc nghỉ và cải thiện vận động; thuốc không làm ngừng bệnh lâu dài hoặc đảo ngược quá trình bệnh cơ bản. Để đạt được điều đó, người bệnh phải được điều trị với các thuốc ức chế miễn dịch như dùng liều cao glucocorticoid.

Tác dụng giảm đau của ketoprofen là do ức chế tổng hợp prostaglandin dẫn đến làm giảm sự nhạy cảm của các thụ thể đau với các kích thích cơ học hoặc/và với các chất trung gian hóa học như bradykinin, histamin. Bởi vậy, trong lâm sàng, ketoprofen là thuốc giảm đau rất có hiệu quả trong các trường hợp đau sau phẫu thuật. Vì có nguy cơ gây chảy máu, không dùng ketoprofen để điều trị đau liên quan đến chảy máu kín đáo (đau sau khi bị tai nạn) hoặc đau liên quan đến chấn thương ở hệ TKTW.

Dược động học

Ketoprofen hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sau khi uống một liều thuốc ở dạng viên nang thông thường và viên nang giải phóng kéo dài, nồng độ đỉnh trong huyết thanh tương ứng xuất hiện theo thứ tự ở khoảng 0,5 - 2 giờ và 6 - 7 giờ. Thức ăn không làm thay đổi sinh khả dụng toàn bộ của ketoprofen, nhưng làm chậm tốc độ hấp thu ketoprofen. Trong máu thuốc gắn chủ yếu vào albumin với tỷ lệ trên 99%. Ở người xơ gan do rượu tỷ lệ thuốc dạng tự do trong máu tăng lên gấp đôi so với người bình thường. Nửa đời thải trừ trong huyết tương của thuốc sau khi uống viên nang thông thường và viên nang giải phóng kéo dài theo thứ tự là 2 - 4 giờ và 5,5 - 8 giờ. Nồng độ ổn định của thuốc trong huyết tương đạt được trong vòng 24 - 48 giờ sau khi dùng thuốc liên tục. Ketoprofen phân bố mạnh vào dịch ở khớp, đạt được nồng độ tối đa khoảng 30% nồng độ trong huyết tương, tương ứng 0,9 mg/ml sau 3 giờ uống liều 50 mg. Thuốc được phân bố vào TKTW và đạt nồng độ tự do trong dịch não tủy tương đương trong huyết tương.

Thể tích phân bố của thuốc xấp xỉ 0,1 lít/kg. Chuyển hóa của thuốc xảy ra ở gan thông qua phản ứng liên hợp với acid glucuronic và được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu.

Chỉ định

Viêm khớp dạng thấp (hư khớp, thoái hóa khớp).

Viêm cột sống dính khớp, bệnh cơ xương cấp và chấn thương trong thể thao.

Thống kinh hoặc đau sau phẫu thuật.

Viêm khớp ở bệnh gút cấp.

Đau vai gáy.

Hội chứng Reiter.

Chống chỉ định

Quá mẫn với ketoprofen hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Loét dạ dày, loét hành tá tràng.

Co thắt phế quản, hen, viêm mũi nặng và phù mạch hoặc nổi mày đay do aspirin hoặc một thuốc chống viêm không steroid khác gây ra.

Xơ gan.

Suy tim nặng.

Có nhiều nguy cơ chảy máu.

Suy thận nặng với mức lọc cầu thận dưới 30 ml/phút.

Không dùng dạng thuốc đặt trực tràng ở những bệnh nhân có tiền sử viêm và chảy máu trực tràng.

Không dùng dạng giải phóng kéo dài cho những trường hợp đau cấp.

Thận trọng

Trẻ em dưới 18 tuổi: An toàn và hiệu quả của thuốc chưa được xác định. Không nên dùng ketoprofen cho lứa tuổi này.

Ketoprofen có thể gây giữ nước trong cơ thể và làm tăng nồng độ creatinin trong huyết tương và phải dùng thận trọng ở người suy tim nhẹ/vừa, hoặc suy thận nhẹ/vừa, hoặc ở người cao tuổi. Liều tối đa hàng ngày phải giảm và chức năng thận phải được giám sát ở những người bệnh đó. Phải dùng ketoprofen thận trọng ở người có tiền sử loét dạ dày tá tràng. Phải theo dõi chặt chẽ những người bệnh này để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng thủng vết loét hoặc chảy máu đường tiêu hóa. Thuốc uống cùng với thức ăn, sữa hoặc các thuốc chống acid sẽ giảm các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa.

Thời kỳ mang thai

Không dùng ketoprofen cho người mang thai, đặc biệt trong 3 tháng cuối thai kỳ hoặc khi gần chuyển dạ: Giống như các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin, ketoprofen gây nguy cơ tăng áp lực phổi tồn lưu ở trẻ sơ sinh, do đóng ống động mạch trước khi sinh. Ketoprofen gây nguy cơ chảy máu ở thai nhi và người mẹ. Ketoprofen ức chế chức năng thận của thai nhi gây vô niệu cho trẻ sơ sinh. Ketoprofen còn ức chế chuyển dạ đẻ, kéo dài thời gian mang thai và có thể gây độc cho đường tiêu hóa và ít nước ối, nếu dùng thuốc trong thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Ketoprofen tiết vào sữa người với nồng độ thấp. Khuyến cáo không dùng thuốc này cho người mẹ trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của ketoprofen thường nhẹ và chủ yếu là ở đường tiêu hóa. Tuy nhiên, ADR có thể nặng tới mức phải ngừng thuốc ở 5 - 15% người bệnh và tần suất ADR nói chung giảm khi tiếp tục điều trị.

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Rối loạn tiêu hóa (11%).

Bất thường các gía trị xét nghiệm chức năng gan (15%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

TKTW: Đau đầu.

Tiêu hóa: Khó tiêu, trướng bụng, đau thượng vị, buồn nôn, ỉa chảy, táo bón, rối loạn chức năng thận (3 - 9%); chảy máu trực tràng khi dùng tại chỗ (8,3%), chảy máu dạ dày, loét đường tiêu hóa (> 2%); viêm dạ dày, nôn, chán ăn (> 1%).

Thần kinh: Mệt mỏi, đau đầu (3 - 9%), trầm cảm, chóng mặt, ù tai, mất ngủ (> 1%).

Da: Ngứa, nổi ban (> 1%).

Tim mạch: Phù ngoại vi (2%).

Thận: Rối loạn chức năng thận (3 - 9%).

Mắt: Rối loạn thị giác (> 1%).

Tiết niệu: Kích thích đường tiết niệu (> 1%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Toàn thân: Sốc phản vệ.

Da: Hội chứng Stevens-Johnson, nổi mày đay, phù Quinck, mẫn cảm với ánh sáng, hoại tử biểu bì nhiễm độc, viêm da eczema, hồng ban đa dạng, đau tại chỗ tiêm.

Gan: Viêm gan, vàng da.

Hô hấp: Hen, viêm mũi dị ứng, bỏng rát họng.

Niệu - sinh dục: Viêm thận kẽ, hoại tử mao mạch thận.

Tuần hoàn và tạo máu: Thoái hóa bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, xuất huyết giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu, phù mạch ngoại vi, hạ natri huyết, tăng huyết áp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để hạn chế ADR khi dùng các thuốc chống viêm không steroid nói chung và ketoprofen nói riêng cần tuân theo nguyên tắc: Chọn liều

thấp nhất có tác dụng với thời gian dùng ngắn nhất có thể. Trong quá trình dùng thuốc cần chỉnh liều phù hợp tùy theo đáp ứng của từng cá thể. Nên uống ketoprofen cùng với thức ăn, sữa, thuốc kháng acid hoặc với một cốc nước đầy; tránh dùng đồ uống có cồn để giảm tác dụng có hại đối với đường tiêu hóa của thuốc.

Thầy thuốc cần theo dõi người bệnh điều trị lâu ngày về dấu hiệu và triệu chứng của loét và chảy máu đường tiêu hóa, thông báo cho họ theo dõi sát những dấu hiệu đó. Nếu những dấu hiệu đó xảy ra, nên ngừng thuốc.

Khi điều trị bằng ketoprofen cho người suy tim vừa/nhẹ, suy thận hoặc người bị bệnh gan nhẹ, điều rất quan trọng là phải theo dõi cân bằng nước/điện giải, vì có nguy cơ giữ nước.

Người bệnh đang dùng ketoprofen mà có rối loạn thị lực cần được kiểm tra, đánh giá về mắt.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Điều trị thuốc theo đường uống: Không dùng dạng thuốc giải phóng chậm để điều trị đau và không phối hợp dùng viên nang loại thường và viên nang giải phóng chậm trong điều trị.

Liều dùng:

Viêm khớp dạng thấp cấp hoặc mạn hoặc viêm xương khớp hoặc những bệnh cơ xương:

Người lớn: 50 mg/lần, ngày 4 lần hoặc 75 mg/lần, ngày 3 lần. Sau đó có thể chỉnh liều tùy theo đáp ứng và dung nạp của người bệnh, có thể tăng liều tới 100 mg/lần, ngày 2 - 3 lần nhưng không vượt quá 300 mg/ngày vì có nhiều tai biến. Liều dùng cho người cao tuổi, yếu mệt và người có giảm chức năng thận cần thấp hơn liều khuyến cáo.

Đau và thống kinh:

Đau nhẹ, đau vừa hoặc thống kinh: Mỗi lần 25 hoặc 50 mg, cách 6 - 8 giờ uống một lần nếu thấy cần thiết. Tùy theo đáp ứng và sự dung nạp của người bệnh có thể tăng liều tới 75 mg/lần, nhưng không được vượt quá 75 mg/lần. Liều dùng cho người cao tuổi, yếu mệt và người có giảm chức năng thận cần thấp hơn liều khuyến cáo.

Điều trị thuốc theo đường trực tràng:

Người lớn: Đặt viên đạn 100 mg vào trực tràng ban đêm. Khi điều trị kết hợp giữa đường uống và đường trực tràng, tổng liều tối đa không vượt quá 200 mg/ngày.

Điều trị thuốc theo đường tiêm bắp:

Người lớn: Để điều trị đợt cấp nặng các bệnh cơ xương hoặc khớp hoặc đau sau phẫu thuật chỉnh hình: 50 - 100 mg, cách 4 giờ tiêm một lần, liều tối đa không vượt quá 200 mg/ngày, trong 3 ngày.

Điều trị đau tại chỗ:

Dạng gel 2,5% dùng bôi liên tục tại chỗ đau, ngày 2 - 4 lần. Đợt điều trị không quá 10 ngày.

Đối với người suy thận hoặc suy gan:

Nên giảm liều từ 33% đến 50% liều thông thường. Liều tối đa của ketoprofen cho người suy thận nhẹ là 150 mg/ngày và suy thận vừa là 100 mg/ngày. Không dùng thuốc cho người suy thận nặng. Người bệnh suy gan có nồng độ albumin trong huyết thanh dưới 3,5 g/dl nên dùng liều ban đầu ketoprofen là 100 mg/ngày.

Do dexketoprofen có tác dụng giảm đau mạnh hơn gấp 2 lần ketoprofen và chậm hấp thu khi có mặt của thức ăn nên thuốc được dùng đường uống trước khi ăn 30 phút để điều trị với liều 12,5 mg/lần, cách 6 giờ một lần hoặc 25 mg/lần, cách 8 giờ một lần, không quá 75 mg/ngày ở người bình thường. Liều dùng cho người cao tuổi và suy gan thận mức độ nhẹ hoặc vừa không quá 50 mg/ngày. Không dùng dexketoprofen cho người suy gan, thận nặng.

Tương tác thuốc

Khi điều trị đồng thời ketoprofen với những thuốc gắn kết mạnh với protein huyết tương như *các thuốc chống đông kiểu coumarin* các *sulfonamid* và các *hydantoin* (thí dụ phenytoin), thầy thuốc phải theo dõi người bệnh chặt chẽ và điều chỉnh liều khi cần. Vì ketoprofen gắn kết mạnh với protein, nên có thể thay chỗ liên kết protein của những thuốc khác.

Aspirin: Không nên điều trị ketoprofen đồng thời với aspirin và các thuốc chống viêm không steroid khác hoặc corticoid vì làm tăng tác dụng có hại.

Thuốc lợi niệu: Ketoprofen dùng đồng thời với hydroclorothiazid gây giảm thải trừ clo và kali ra nước tiểu so với chỉ dùng hydroclorothiazid đơn độc. Người dùng thuốc lợi niệu đồng thời với ketoprofen có nguy cơ lớn dẫn đến suy thận thứ phát do giảm dòng máu đến thận gây ra bởi ức chế tổng hợp prostaglandin. Do đó, phải theo dõi người bệnh chặt chẽ, điều chỉnh liều khi cần và theo dõi cân bằng nước/điện giải khi dùng đồng thời ketoprofen với thuốc lợi niệu.

Warfarin: Khi điều trị đồng thời ketoprofen với warfarin, cần phải theo dõi người bệnh chặt chẽ về cả 2 thuốc, vì có thể tăng nguy cơ chảy máu do prostaglandin có vai trò quan trọng trong cầm máu và ketoprofen ức chế tổng hợp prostaglandin.

Probenecid: Không nên dùng đồng thời ketoprofen và probenecid, vì probenecid có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của ketoprofen do làm giảm thanh thải ketoprofen trong huyết tương khoảng một phần ba.

Methotrexat: Không nên dùng đồng thời ketoprofen và methotrexat, vì ketoprofen cũng như các thuốc chống viêm không steroid khác có thể làm thay đổi thải trừ methotrexat dẫn đến tăng nồng độ trong huyết thanh của methotrexat và tăng độc tính.

Lithi: Khi sử dụng đồng thời ketoprofen và lithi, phải theo dõi nồng độ lithi trong huyết tương vì có sự tăng độc tính của lithi do tăng nồng độ chất này trong huyết tương.

Các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và chẹn angiotesin II-receptor: Ketoprofen làm giảm tác dụng trên huyết áp của các thuốc nhóm này.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ketoprofen ở nơi khô mát, dưới 25 ºC, trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Như các dẫn chất của acid propionic khác, ketoprofen ít độc hơn aspirin. Phần lớn triệu chứng quá liều ketoprofen có thể là ngủ gà, đau bụng và nôn, nhưng cũng có thể hạ huyết áp, co thắt phế quản và chảy máu đường tiêu hóa.

Không có thuốc đặc hiệu giải độc. Điều trị quá liều thường là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Có thể gây nôn, rửa dạ dày, có thể dùng than hoạt để làm giảm sự hấp thu và tái hấp thu của ketoprofen. Không thể áp dụng biện pháp gây lợi niệu mạnh, kiềm hóa nước tiểu, thẩm tách máu hoặc truyền máu, vì ketoprofen gắn kết mạnh với protein huyết tương.

Thông tin qui chế

Ketoprofen có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Daehwakebanon; DEVIRNIC; Ecosip Ketoprofen; Fastum; Flexen; Frotenmid; Kefentech; Kepain inj; Keronbe; Menthom Keto; Nidal Day; Oketo; Pacific Ketoprofen; Pidione; Profenid.

KETOROLAC

Tên chung quốc tế: Ketorolac.

Mã ATC: M01AB15, S01BC05.

Loại thuốc: Giảm đau, thuốc chống viêm không steroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén (ketorolac trometamol): 10 mg.

Ống tiêm (ketorolac trometamol): 10 mg/ml, 15 mg/ml, 30 mg/ml.

Dung dịch tra mắt (ketorolac tromethamin): 0,4%; 0,5%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ketorolac là dẫn xuất của acid pyrolizin carboxylic có cấu trúc hóa học giống indomethacin và tolmetin. Do ức chế enzym cyclooxygenase (COX) làm giảm sinh tổng hợp prostaglandin nên ketorolac có tác dụng giảm đau, chống viêm, hạ nhiệt nhưng tác dụng giảm đau lớn hơn tác dụng chống viêm. Ngoài ức chế COX, ketorolac còn có thể ức chế hóa hướng động bạch cầu, thay đổi hoạt động các tế bào lympho, giảm các cytokin là những yếu tố tiền viêm góp phần làm giảm viêm. Khác với các thuốc opioid, ketorolac không gây nghiện hoặc ức chế hô hấp. Ngoài ra, ketorolac còn có tác dụng chống viêm khi dùng tại chỗ ở mắt. Tuy nhiên, vì ketorolac ức chế không chọn lọc enzym COX nên cũng làm tăng nguy cơ loét dạ dày - tá tràng, chảy máu do ức chế kết tập tiểu cầu và có thể gây giảm dòng máu chảy qua thận làm giảm sức lọc cầu thận. Ketorolac là chất không steroid có tác dụng giảm đau mạnh và chống viêm vừa phải, được dùng thay thế cho các thuốc nhóm opioid và các thuốc giảm đau không steroid, trong điều trị giảm đau vừa đến nặng sau phẫu thuật, và có thể dùng trong điều trị đau cơ xương cấp hoặc đau khác và viêm ở mắt. Thuốc dưới dạng muối trometamol (muối tromethamin), dùng đường uống, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch và tra mắt. Sau khi tiêm bắp khoảng 10 phút, tác dụng giảm đau xuất hiện, sau 2 - 3 giờ có tác dụng giảm đau mạnh nhất và kéo dài 6 - 8 giờ.

Dược động học

Sau khi tiêm bắp hoặc uống, ketorolac hấp thu nhanh, hoàn toàn và đạt được nồng độ tối đa trong huyết tương trong vòng 30 - 60 phút. Tốc độ hấp thu giảm khi uống thuốc cùng bữa ăn có nhiều chất béo, làm giảm nồng độ tối đa trong huyết tương. Sự hấp thu không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với các thuốc kháng acid. Khi dùng tại mắt, thuốc cũng có thể được hấp thu vào máu nhưng với lượng rất nhỏ. Trong máu ketorolac có tỷ lệ gắn protein rất cao (> 99%), rất ít đi qua hàng rào máu - não và thể tích phân bố khoảng 13 lít (0,15 - 0,33 lít/kg). Dưới 50% liều thuốc được chuyển hóa ở gan tạo ra chất chuyển hóa có tác dụng chống viêm bằng 20% ketorolac. Nửa đời thải trừ thuốc ở người lớn có chức năng thận bình thường khoảng 5,3 giờ, ở người già 6 - 7 giờ và kéo dài hơn ở người giảm chức năng thận (khoảng 10,3 - 10,8 giờ hoặc hơn). Thuốc đi qua nhau thai và được phân bố vào sữa mẹ với lượng rất nhỏ.

Chỉ định

Điều trị ngắn ngày đau vừa tới nặng sau phẫu thuật, dùng thay thế các chế phẩm opioid.

Dùng tại chỗ để điều trị triệu chứng viêm kết mạc dị ứng theo mùa, giảm viêm sau phẫu thuật thay thủy tinh thể.

Chống chỉ định

Tiền sử viêm loét dạ dày hoặc chảy máu đường tiêu hóa.

Xuất huyết não hoặc có nghi ngờ. Cơ địa chảy máu, có rối loạn đông máu. Người bệnh phải phẫu thuật, có nguy cơ cao chảy máu hoặc cầm máu không hoàn toàn. Người bệnh đang dùng thuốc chống đông.

Quá mẫn với ketorolac hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác; người bệnh bị dị ứng với các chất ức chế tổng hợp prostaglandin hoặc aspirin.

Hội chứng polyp mũi, phù mạch hoặc co thắt phế quản.

Giảm thể tích máu lưu thông do mất nước hoặc bất kỳ nguyên nhân nào.

Giảm chức năng thận vừa và nặng.

Người mang thai, lúc đau đẻ và sổ thai hoặc cho con bú.

Trẻ em dưới 16 tuổi: Không nên dùng ketorolac cho lứa tuổi này vì an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được xác định rõ ràng. Tuy nhiên, ở Mỹ, ketorolac có thể tiêm bắp liều duy nhất 1 mg/kg cân nặng, tối đa 30 mg hoặc tiêm tĩnh mạch liều duy nhất 0,5 mg/kg, tối đa 15 mg cho trẻ em từ 2 - 16 tuổi và ở Anh (Dược thư Anh cho trẻ em, 2009) có thể truyền tĩnh mạch chậm ketorolac trometamol trong thời gian 2 ngày để điều trị đau trung bình hoặc nặng sau phẫu thuật ở trẻ em 6 tháng tuổi đến 16 tuổi với liều khởi đầu 0,5 - 1 mg/kg cân nặng, sau đó cứ cách 6 giờ tiêm 0,5 mg/kg và tối đa không vượt quá 60 mg/ngày.

Dung dịch nhỏ mắt có thể dùng cho trẻ em trên 3 tuổi.

Thận trọng

Không kết hợp ketorolac với các thuốc NSAID khác, với aspirin và corticosteroid.

Thận trọng nếu thấy chóng mặt hoặc buồn ngủ; không lái xe, vận hành máy móc hoặc làm các công việc cần tỉnh táo.

Khi điều trị người bệnh bị giảm chức năng thận, suy tim vừa hoặc bệnh gan, đặc biệt trong trường hợp dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu, cần xem xét nguy cơ giữ nước và nguy cơ làm chức năng thận xấu hơn. Giảm liều đối với người có trọng lượng dưới 50 kg.

Thận trọng khi dùng thuốc cho người cao tuổi vì ở người bệnh này ketorolac thải trừ chậm hơn và họ nhạy cảm hơn với các tác dụng độc với thận và có hại ở đường tiêu hóa.

Thời kỳ mang thai

Không dùng thuốc này cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không dùng thuốc này cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết các phản ứng bất lợi của thuốc có triệu chứng ở hệ TKTW như đau đầu, chóng mặt và buồn ngủ. Ngoài ra, một số phản ứng ở đường tiêu hóa thường gặp như khó tiêu, buồn nôn, đau và kích ứng. Cần lưu ý rằng người bệnh điều trị bằng thuốc NSAID như ketorolac có thể bị suy thận cấp hoặc tăng kali huyết hoặc cả hai. Đặc biệt thận trọng trong trường hợp người bệnh đã bị suy thận trước đó.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Phù, đau đầu, chóng mặt.

TKTW: Mệt mỏi, ra mồ hôi.

Tiêu hóa: Buồn nôn, khó tiêu, đau bụng, ỉa chảy, táo bón,

Đau tại chỗ tiêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Suy nhược, xanh xao.

Máu: Ban xuất huyết.

TKTW: Trầm cảm, phấn kích, khó tập trung tư tưởng mất ngủ, tình trạng kích động, dị cảm.

Tiêu hóa: Phân đen, nôn, viêm miệng, loét dạ dày, táo bón dai dẳng, đầy hơi, chảy máu trực tràng.

Da: Ngứa, mày đay, nổi ban.

Hô hấp: Hen, khó thở.

Cơ xương: Đau cơ.

Tiết niệu: Đi tiểu nhiều, thiểu niệu, bí tiểu.

Mắt: Rối loạn thị giác.

Phản ứng khác: Khô miệng, khát, thay đổi vị giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, bao gồm co thắt phế quản, phù thanh quản, tăng huyết áp, nổi ban da, phù phổi, tăng enzym gan.

Máu: Thiếu máu, ức chế sự kết tập tiểu cầu, kéo dài thời gian chảy máu.

TKTW: Ảo giác, mê sảng.
Da: Hội chứng Lyell, hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vảy, ban da dát sần.
Cơ, xương: Co giật, tăng vận động.
Tiết niệu: Suy thận cấp, tiểu tiện ra máu, urê niệu cao, viêm thận kẽ.
Tai: Nghe kém.
Khi dùng tại mắt có thể gặp một số phản ứng có hại: Bỏng rát, kích thích như kim châm thoáng qua, sung huyết kết mạc, thâm nhiễm giác mạc, viêm mống mắt, phù, viêm, kích ứng, đau nhãn cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Ngừng thuốc nếu thấy có phản ứng phụ xảy ra.

Liều lượng, cách dùng
Cách dùng:
Liệu pháp ketorolac phải bắt đầu bằng tiêm, sau đó liều thêm có thể tiêm hoặc uống. Tuy nhiên, thời gian điều trị bằng bất cứ đường nào hoặc phối hợp các đường (uống, tiêm) cũng không được quá 5 ngày. Người bệnh phải được chuyển sang điều trị bằng 1 thuốc giảm đau khác càng nhanh khi có thể.
Uống thuốc trong bữa ăn hoặc ăn nhẹ hoặc sữa để giảm kích ứng dạ dày, mặc dù có thể uống 2 liều đầu vào lúc đói để tác dụng nhanh hoặc dùng với thuốc kháng acid.
Uống thuốc với một cốc nước đầy, và giữ ở tư thế đứng thẳng trong 15 - 30 phút để giảm nguy cơ kích ứng thực quản.
Liều tiêm tĩnh mạch phải tiêm chậm ít nhất 15 giây. Liều tiêm bắp phải tiêm chậm, sâu vào trong cơ.
Liều lượng:
Để giảm đau, dùng dạng tiêm hoặc uống:
Người bệnh từ 16 - 64 tuổi, cân nặng ít nhất 50 kg và có chức năng thận bình thường:
Tiêm bắp: 1 liều duy nhất 60 mg, nếu cần, có thể uống thêm ketorolac hoặc 1 thuốc giảm đau khác, hoặc:
Tiêm bắp: 30 mg cách 6 giờ/lần, cho tới tối đa 20 liều trong 5 ngày, hoặc:
Tiêm tĩnh mạch: 30 mg tiêm 1 liều duy nhất hoặc nhiều lần cách 6 giờ/lần, cho tới tối đa 20 liều trong 5 ngày.
Người bệnh < 50 kg và/hoặc có chức năng thận bị suy giảm:
Tiêm bắp: 1 liều duy nhất 30 mg, nếu cần có thể cho uống tiếp ketorolac hoặc 1 thuốc giảm đau khác; hoặc:
Tiêm bắp: 15 mg cách 6 giờ/lần, cho tới tối đa 20 liều trong 5 ngày, hoặc:
Tiêm tĩnh mạch: 15 mg 1 liều duy nhất hoặc nhiều liều cách 6 giờ/lần, cho tới tối đa 20 liều trong 5 ngày.
Ghi chú: Liều và số lần dùng thuốc được khuyến cáo ở trên không được tăng nếu đau không đỡ hoặc đau trở lại trong khi dùng thuốc.
Liều tối đa cho người lớn 16 - 64 tuổi ≥ 50 kg, chức năng thận bình thường:
Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch: 120 mg/ngày.
Người bệnh < 50 kg và/hoặc có chức năng thận suy giảm:
Tiêm bắp: 1 liều duy nhất 30 mg hoặc tiêm mạch: 15 mg 1 liều duy nhất hoặc:
Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch cách 6 giờ 15 mg và tối đa 60 mg/ngày.
Liều thông thường ở người cao tuổi: Giống như đối với người < 50 kg hoặc có chức năng thận suy giảm.
Liều lượng thuốc cho trẻ em: Xem mục chống chỉ định.
Uống:
Liều thông thường người lớn16 - 64 tuổi ≥ 50 kg, chức năng thận bình thường, tiếp sau liệu pháp tiêm ban đầu: Khởi đầu 20 mg, tiếp theo là 10 mg cho tới 4 lần mỗi ngày, cách nhau 4 - 6 giờ/lần, nếu cần.
Người bệnh < 50 kg và/hoặc chức năng thận suy giảm: 10 mg cho tới 4 lần/ngày, cách 4 - 6 giờ/lần nếu cần. Liều tối đa: Uống: 40 mg/ngày.
Liều thông thường ở người cao tuổi: Uống (sau khi đã tiêm): 10 mg, cho tới 4 lần/ngày cách 4 - 6 giờ/ 1 lần.
Liều tối đa: Uống: 40 mg/ngày.
Nhỏ mắt: 1 giọt/lần, ngày 4 lần. Đối với trường hợp thay thủy tinh thể, bắt đầu nhỏ thuốc sau phẫu thuật 24 giờ và kéo dài liên tục 2 tuần.

Tương tác thuốc
Hầu hết các tương tác dưới đây chưa được thông báo đối với ketorolac, nhưng đã có thông báo đối với các thuốc NSAID khác, do vậy cũng cần cân nhắc và thận trọng khi dùng ketorolac, đặc biệt khi dùng thuốc dài ngày.
Các thuốc chống viêm không steroid có thể làm tăng nguy cơ suy thận thứ phát ở người bệnh đang dùng thuốc lợi tiểu, do giảm dòng máu qua thận.
Dùng đồng thời ketorolac và probenecid, làm giảm độ thanh thải và làm tăng nồng độ trong huyết tương, tăng diện tích dưới đường cong (AUC) toàn phần và tăng nửa đời của ketorolac.
Dùng đồng thời ketorolac với các thuốc chống đông máu, chống kết tập tiểu cầu các thuốc chống viêm không steroid, pentoxifylin sẽ kéo dài thời gian chảy máu.
Ketorolac làm giảm nồng độ hoặc tác dụng khi dùng cùng với các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, chẹn thụ thể angiotensin II, thuốc chống co giật, thuốc lợi niệu, chẹn thụ thể beta, lanatoprost, hydralazin, salicylat. Ngược lại ketorolac làm tăng nồng độ hoặc độc tính của một số thuốc: Kháng sinh nhóm aminosid, lithi, cyclosporin, các thuốc ức chế thần kinh cơ loại không khử cực, thuốc tiêu fibrin, vancomycin.
Một số thuốc có thể làm giảm nồng độ hoặc tác dụng của ketorolac: Chống trầm cảm, corticoid dùng đường toàn thân, các thuốc ức chế sự tái nhập serotonin và noradrenalin, các đồng đẳng của prostacyclin.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản thuốc tiêm, và thuốc viên ketorolac ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng; phải giữ thuốc viên trong lọ thật kín và tránh ẩm.
Dung dịch nhỏ mắt phải được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 25 °C và tránh ánh sáng.

Tương kỵ
Không được trộn thuốc tiêm ketorolac trong cùng bơm tiêm với morphin sulfat, pethidin hydroclorid, promethazin hydroclorid hoặc hydroxyzin hydroclorid hoặc dung dịch có pH tương đối thấp vì có thể gây kết tủa ketorolac.
Có thể pha thuốc với các dung dịch natri clorid 0,9%, dextrose 5%, Ringer, Ringer lactat.

Quá liều và xử trí
Dùng quá liều có thể gây đau bụng và loét đường tiêu hóa, thường khỏi sau khi ngừng thuốc. Cần theo dõi người bệnh cẩn thận và điều trị theo các triệu chứng. Nếu suy thận, có thể cần thẩm tách máu. Tuy nhiên, thẩm tách không chắc đã loại được ketorolac ra khỏi cơ thể sau khi dùng quá liều; đã có thông báo ở người bệnh đang thẩm tách, có giảm độ thanh thải và kéo dài nửa đời của ketorolac.

Thông tin qui chế
Ketorolac có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Acular; Acunil; Acuvail; Alfolac Inj; Analac; CBIantigrain; Daitos Inj.; Duclucky; Edopain; Etoket; Globital; Kerola; Ketodetsu; Ketogesic; Ketohealth; Ketorac; Ketorol; Ketorolac Larjan; Kunrolac; Mildotac; Movepain; Newketocin; Opedolac; Painlac; Painles; Perilac 30; Sinrodan; Sunketlur; Vinrolac.

KHÁNG ĐỘC TỐ BẠCH HẦU

Tên chung quốc tế: Diphtheria antitoxin.

Mã ATC: J06AA01.

Loại thuốc: Kháng độc tố.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: Lọ hoặc ống tiêm 1 ml; 2 ml; 10 ml, hàm lượng 1 000 đvqt/ml.

(Kháng độc tố bạch hầu chứa cresol hoặc m-cresol là chất bảo quản).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Kháng độc tố bạch hầu là một dung dịch protein tinh chế, đậm đặc (chủ yếu là các globulin miễn dịch) vô khuẩn, không có chất gây sốt, chứa các kháng thể chống độc tố bạch hầu. Dung dịch được điều chế từ huyết thanh ngựa khỏe mạnh đã được gây tăng miễn dịch quá mẫn chống độc tố bạch hầu bằng giải độc tố bạch hầu đơn thuần hoặc phối hợp với độc tố bạch hầu. Dạng thương phẩm thường chứa ít nhất 500 đvqt/ml.

Kháng thể kháng độc tố bạch hầu có trong chế phẩm có khả năng kết hợp và trung hòa độc tố do vi khuẩn *Corynebacterium diphtheriae* sinh ra. Kháng thể kháng độc tố chỉ có thể trung hòa độc tố tự do tuần hoàn (độc tố không liên kết) hoặc tại vị trí nhiễm, nhưng không có tác dụng trung hòa các độc tố đã gắn vào mô. Kháng độc tố bạch hầu (ngựa) không có tác dụng kháng khuẩn trực tiếp. Dùng kháng độc tố bạch hầu (ngựa) cho người bị bạch hầu làm giảm tỉ lệ tử vong. Dùng càng sớm thì tỉ lệ tử vong càng giảm. Điều trị bệnh bạch hầu bao gồm sử dụng các hoạt chất kháng khuẩn kháng *C. diphtheriae* để loại bỏ vi khuẩn này tại vị trí bị nhiễm, ngăn chặn sự sản sinh độc tố và lan tỏa của vi khuẩn. Các chủng sinh độc *C. diphtheria* tạo ra ngoại độc tố có thể gây tác hại đến niêm mạc đường hô hấp, da (bạch hầu ở da) và đôi khi ở niêm mạc của các vị trí khác (kết mạc, tai, âm hộ, âm đạo)… Độc tố phá hủy mô tại chỗ, tạo màng và có thể hấp thu vào máu và phân bố khắp cơ thể dẫn đến các biến chứng nặng (như viêm cơ tim, viêm dây thần kinh, giảm tiểu cầu, suy thận). Tuy các biến chứng toàn thân do bạch hầu có thể xảy ra trong tuần đầu của bệnh nhưng thường xảy ra muộn hơn (như viêm cơ tim thường xảy ra vào tuần 1 - 2, viêm dây thần kinh vào tuần 2 - 8 sau khi bệnh khởi phát). Đa số xảy ra ở người chưa được tiêm phòng. Thuốc kháng khuẩn (erythromycin, penicilin G) có thể loại trừ được vi khuẩn khỏi các ổ viêm nhiễm, ngăn chặn sự khuếch tán và tiết độc tố, ngăn chặn và chấm dứt tình trạng mang vi khuẩn. Tuy nhiên, các thuốc kháng khuẩn không có giá trị trung hòa độc tố bạch hầu và không thể thay thế được kháng độc tố trong điều trị bệnh.

Vẫn chưa rõ việc sử dụng kháng độc tố bạch hầu (ngựa) trong dự phòng sau phơi nhiễm bạch hầu có tạo ra thêm bất cứ lợi ích nào hơn so với phác đồ dự phòng gồm hoạt chất kháng khuẩn *C. diphtheriae* cùng/không cùng gây miễn dịch chủ động với 1 liều vắc xin bạch hầu hấp phụ. Kháng độc tố bạch hầu không được dùng ở Mỹ từ năm 1996.

Chỉ định

Điều trị bệnh bạch hầu hoặc nghi ngờ mắc bạch hầu.

Dự phòng sau phơi nhiễm chỉ trong những trường hợp đặc biệt đối với những người đã tiếp xúc hoặc nghi ngờ đã tiếp xúc với *C.diphtheriae* tạo độc tố.

Không khuyến cáo dùng kháng độc tố bạch hầu để phòng bệnh cho người trong cùng nhà hoặc tiếp xúc trực tiếp với người mắc bệnh bạch hầu đường hô hấp hoặc ngoài da khi chưa có biểu hiện bệnh và chưa được miễn dịch, vì có nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn (ví dụ như quá mẫn, bệnh huyết thanh) liên quan đến huyết thanh ngựa, ngay cả khi không thể theo dõi chặt chẽ được việc tiếp xúc. Vì hiệu quả của việc phòng bệnh bằng thuốc kháng khuẩn chỉ là do suy đoán mà không được chứng minh trong các kiểu tiếp xúc như vậy, nên một vài chuyên gia khuyến nghị nên dùng kháng độc tố bạch hầu khi không có điều kiện theo dõi chặt chẽ trong khoảng 7 ngày. Khi kháng độc tố bạch hầu dùng như vậy thì nên kèm với một loại thuốc kháng khuẩn để phòng và sớm bắt đầu việc gây miễn dịch chủ động. Phương pháp phòng bệnh cho người tiếp xúc người bệnh thể hô hấp và thể ngoài da là như nhau; tuy nhiên, nếu thể ngoài da là do chủng vi khuẩn *C. diphtheriae* không độc tính gây nên thì không cần thiết phải điều trị dự phòng.

Chống chỉ định

Dị ứng với huyết thanh ngựa và các thành phần có trong kháng độc tố bạch hầu.

Thận trọng

Trước khi tiêm kháng độc tố bạch hầu, cần phát hiện tiền sử mẫn cảm với huyết thanh ngựa, tiền sử hen suyễn hoặc các phản ứng dị ứng khác; tuy nhiên, test nhạy cảm cần được tiến hành cho tất cả các đối tượng kể cả không có tiền sử dị ứng trước khi tiêm chế phẩm có chứa huyết thanh ngựa.

Hết sức thận trọng khi dùng kháng độc tố bạch hầu cho những người có tiền sử dị ứng và/hoặc trước đây có biểu hiện mẫn cảm với huyết thanh ngựa. Cần chuẩn bị sẵn adrenalin và các biện pháp hỗ trợ khác để xử trí ngay phản ứng phản vệ nếu xảy ra.

Thời kỳ mang thai

Chưa phát hiện được nguy cơ nào khác liên quan đến kháng độc tố bạch hầu ở phụ nữ mang thai so với đối tượng khác. Sử dụng kháng độc tố có vai trò sống còn trong điều trị bạch hầu và bệnh nhân không được điều trị bằng kháng độc tố bạch hầu có tỉ lệ tử vong cao nên lợi ích của việc sử dụng kháng độc tố có thể lớn hơn nhiều so với nguy cơ có thể xảy ra với mẹ thai nhi. Nếu không được điều trị bằng kháng độc tố trong bệnh bạch hầu thể hô hấp, ước tính tỉ lệ tử vong là 50%; 1/3 những người còn lại bị xảy thai hoặc sinh non. Phụ nữ sau khi sinh, đang bị bệnh bạch hầu đường hô hấp có thể truyền *Corynebacterium diphtheriae* sang cho con.

Thời kỳ cho con bú

Hiện không có dữ liệu về vấn đề này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng mẫn cảm bao gồm phản ứng phản vệ, sốt cấp tính, bệnh huyết thanh có thể xảy ra ở bệnh nhân dùng kháng độc tố bạch hầu. Một nghiên cứu từ 1433 bệnh nhân điều trị với kháng độc tố bạch hầu 1940 - 1950 cho thấy sốc phản vệ xảy ra ở 0,6%; sốt xảy ra ở 4% và phản ứng bệnh huyết thanh xảy ra ở 8,8% bệnh nhân.

Sốc phản vệ xuất hiện trong vòng vài phút sau khi tiêm kháng độc tố bạch hầu, và xuất hiện càng nhanh thì mức độ càng nặng. Các biểu hiện bao gồm: Trên da như ngứa, nổi mày đay, phù mạch; trên hệ hô hấp như khàn giọng, tím tái, khó thở, thở khò khè; trên tim mạch như hạ huyết áp, loạn nhịp tim, mạch yếu; trên tiêu hóa như đau bụng, nôn mửa, tiêu chảy, khô miệng. Điều trị sốc phản vệ phụ thuộc vào bản chất và mức độ nặng của phản ứng. Epinephrin tiêm, kháng histamin, và các thuốc bổ trợ khác như thuốc ức chế alpha-adrenergic, aminophylin, kích thích $beta_2$-adrenergic, corticosteroid có thể được sử dụng.

Phản ứng sốt do kháng độc tố bạch hầu đặc trưng bởi cảm giác ớn lạnh, khó thở nhẹ, sốt cao, xuất hiện từ 20 phút đến 1 giờ sau khi dùng thuốc. Hầu hết các phản ứng sốt thường nhẹ và có thể điều trị chỉ với thuốc hạ sốt. Phản ứng nặng có thể đòi hỏi các biện pháp vật lý để hạ sốt cho bệnh nhân.

Phản ứng bệnh huyết thanh nhẹ xảy ra sau khi tiêm kháng độc

các trường hợp); phản ứng nặng hơn có thể bao gồm viêm khớp, đau khớp, bệnh hạch bạch huyết; hiếm khi xảy ra phù mạch, viêm cầu thận, hội chứng Guillain-Barré, viêm dây thần kinh ngoại vi, viêm cơ tim. Triệu chứng thường xảy ra từ 7 - 10 ngày sau khi dùng kháng độc tố bạch hầu. Các trường hợp bệnh huyết thanh nhẹ thường tự hết sau vài ngày đến 2 tuần. Kháng histamin, chống viêm NSAID và corticosteroid có thể hữu ích trong việc điều trị phản ứng bệnh huyết thanh.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Kháng độc tố bạch hầu được dùng theo đường tiêm bắp hoặc truyền nhỏ giọt chậm theo đường tĩnh mạch. Phải thử test nhạy cảm cho mọi đối tượng trước khi dùng kháng độc tố bạch hầu, và nếu cần phải giải mẫn cảm. Phải dùng ngay kháng độc tố bạch hầu trong khi chờ xác định vi khuẩn.

Kháng độc tố bạch hầu cần được ủ lên tới nhiệt độ 32 - 34 ^{o}C trước khi sử dụng; cần theo dõi cẩn thận để không vượt quá 34 ^{o}C gây biến tính protein trong thuốc.

Các mẫu bệnh phẩm để nuôi cấy vi sinh vật cần được lấy trước và sau khi dùng kháng độc tố bạch hầu. Xét nghiệm xác định nồng độ kháng thể bạch hầu trước khi sử dụng kháng độc tố có thể hỗ trợ chẩn đoán bệnh bạch hầu. Nồng độ kháng thể $\geq$ 0,1 đvqt/ml được coi như có tác dụng bảo vệ chống bệnh bạch hầu, chẩn đoán bệnh bạch hầu gần như được loại bỏ.

Khi truyền theo đường tĩnh mạch, liều thích hợp của kháng độc tố bạch hầu cần được pha loãng với 250 - 500 ml dung dịch natri clorid 0,9% và có thể truyền tĩnh mạch trong 2 - 4 giờ. Có thể tiêm đồng thời kháng độc tố bạch hầu và vắc xin bạch hầu hấp phụ ở các vị trí khác nhau, sử dụng bơm tiêm khác nhau.

Test nhạy cảm và phương pháp giải mẫn cảm

Trước khi dùng kháng độc tố bạch hầu cần tiến hành làm các test trên da hoặc chích da để phát hiện độ nhạy cảm với huyết thanh. Sau khi làm sạch vị trí thử nghiệm ở mặt gấp cánh tay bệnh nhân bằng cồn và để khô ngoài không khí, dùng kim vô khuẩn hoặc dụng cụ sắc vô khuẩn để rạch da (không chảy máu). Nhỏ một giọt dung dịch huyết thanh pha loãng 1:100 (pha loãng 0,1 ml huyết thanh kháng độc tố bạch hầu trong 10 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9%) vào vị trí test trên da. Giảm liều với những người có tiền sử nguy cơ mẫn cảm tăng. Thực hiện đồng thời test đối chứng: Dương tính (histamin) và âm tính (nước muối sinh lý) ở vị trí khác với cùng kỹ thuật. Đọc kết quả sau 15 - 20 phút, test dương tính với kháng độc tố khi có nổi cục xung quanh cơ ban đỏ rộng ít nhất trên 3 mm so với test đối chứng âm tính. Nếu kết quả dương tính, bệnh nhân phải trải qua giải mẫn cảm trước khi tiêm kháng độc tố bạch hầu. Nếu kết quả âm tính, tiếp tục tiến hành test mẫn cảm trong da. Tiêm trong da 0,02 ml dung dịch huyết thanh kháng độc tố bạch hầu đã pha loãng 1:1 000 trong natri clorid 0,9% vào phần trước cánh tay. Nếu kết quả âm tính, lặp lại thử nghiệm với dung dịch huyết thanh pha loãng 1:100. Các test đối chứng cũng được tiến hành đồng thời tại các vị trí khác nhau. Kết quả được đánh giá tương tự như test lẩy da.

Test mẫn cảm trên da dương tính cho thấy khả năng mẫn cảm với sự tương quan giữa độ nặng của phản ứng test da với khả năng xảy ra và mức độ nặng của phản ứng với kháng độc tố bạch hầu. Test mẫn cảm trên da âm tính không loại trừ khả năng xảy ra phản ứng bất lợi nên cần thận trọng khi sử dụng kháng độc tố cho những người thậm chí có kết quả test da âm tính.

Bệnh nhân có test mẫn cảm dương tính hoặc có tiền sử mẫn cảm với protein ngựa nên được giải mẫn cảm. Có thể giải mẫn cảm kháng độc tố bạch hầu theo đường tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Trong đó tiêm tĩnh mạch là đường đưa thuốc an toàn nhất. Khả năng bảo vệ phòng sốc phản vệ gây ra bởi kháng độc tố bạch hầu theo chương trình giải mẫn cảm đòi hỏi không được có sự ngắt quãng trong chuỗi liều khuyến cáo. Nếu sự ngắt quãng xảy ra, tác dụng bảo vệ sẽ không còn nữa. Mỗi liều cách nhau ít nhất 15 phút.

STT liều	Nồng độ pha loãng huyết thanh trong natri clorid 0,9%	Thể tích tiêm (ml)	
		Giải mẫn cảm theo đường tiêm tĩnh mạch	Giải mẫn cảm đường tiêm bắp
	1:1000	0,1	0,1 (tiêm trong da)
	1:1000	0,3	0,3 (tiêm trong da)
	1:1000	0,6	0,6 (tiêm dưới da)
	1:100	0,1	0,1 (tiêm dưới da)
	1:100	0,3	0,3 (tiêm dưới da)
	1:100	0,6	0,6 (tiêm dưới da)
	1:10	0,1	0,1 (tiêm dưới da)
	1:10	0,3	0,3 (tiêm dưới da)
	1:10	0,6	0,6 (tiêm dưới da)
	Không pha loãng	0,1	0,1 (tiêm dưới da)
	Không pha loãng	0,3	0,3 (tiêm dưới da)
	Không pha loãng	0,6	0,6 (tiêm bắp)
	Không pha loãng	1,0	1,0 (tiêm bắp)

Điều trị bệnh bạch hầu

Liều kháng độc tố dùng để điều trị bệnh bạch hầu phụ thuộc vào vị trí, kích thước các màng giả, mức độ nhiễm độc và thời gian mắc bệnh. Nên tiêm một lần cả tổng liều kháng độc tố. Bất cứ việc trì hoãn nào trong việc dùng thuốc đều có thể dẫn đến phải tăng liều và giảm hiệu quả của thuốc. Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em là 20 000 đến 40 000 đơn vị đối với các trường hợp bị bệnh bạch hầu họng - thanh quản trong vòng 48 giờ; 40 000 - 60 000 đơn vị nếu bạch hầu ở vùng mũi họng, hoặc 80 000 - 120 000 đơn vị cho thể bệnh lan tỏa mạnh hoặc đã kéo dài quá 3 ngày hoặc cho những bệnh nhân có sưng hạch ở cổ. Cần theo dõi người bệnh và điều trị hỗ trợ ngay từ đầu và tiếp tục cho đến khi hết tất cả các triệu chứng tại chỗ và toàn thân, hoặc cho đến khi xác định được một loại vi sinh vật gây bệnh khác. Đồng thời, dùng phối hợp thêm thuốc kháng sinh như erythromycin, penicilin G.

Phòng bệnh bạch hầu

Kháng độc tố bạch hầu hiếm khi được dùng để phòng bệnh. Khi việc phòng bệnh thấy là cần thiết đối với những người tiếp xúc với người bệnh thể đường hô hấp hoặc thể ngoài da mà trước đây chưa được tiêm phòng bằng giải độc tố thì cần phải dùng kháng sinh thích hợp (uống erythromycin trong 7 - 10 ngày hoặc tiêm bắp một liều duy nhất benzathin penicilin G), đồng thời gây miễn dịch chủ động bằng một liều giải độc tố bạch hầu và tiêm một liều duy nhất kháng độc tố bạch hầu. Liều kháng độc tố để phòng bệnh phụ thuộc vào thời gian, mức độ tiếp xúc và điều kiện sức khỏe của người được tiêm. Thông thường là tiêm bắp một liều duy nhất cho người lớn và trẻ em, từ 5 000 đến 10 000 đơn vị kháng độc tố.

Tương tác thuốc

Có thể dùng kháng độc tố bạch hầu phối hợp với giải độc tố bạch hầu hấp phụ. Tuy nhiên, không được trộn chung kháng độc tố và giải độc tố vào một bơm tiêm và cũng không được tiêm vào cùng một vị trí, vì chúng có thể trung hòa tác dụng của nhau.

Độ ổn định và bảo quản

Kháng độc tố bạch hầu cần được bảo quản ở nhiệt độ lạnh từ 2 - 8 ^{o}C và tránh ánh sáng.

LABETALOL HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Labetalol hydrochloride.

Mã ATC: C07AG01.

Loại thuốc: Thuốc chống tăng huyết áp; thuốc ức chế thụ thể beta và alpha$_1$.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao phim: 100 mg, 200 mg, 300 mg hoặc 400 mg labetalol hydroclorid.

Thuốc tiêm, đường tĩnh mạch: 5 mg/ml labetalol hydroclorid, trong lọ 20 ml, 40 ml hoặc 50 ml và trong ống tiêm chứa sẵn thuốc đơn liều, 4 ml hoặc 8 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Labetalol là đại diện cho loại thuốc có tác dụng đối kháng cạnh tranh ở cả các thụ thể adrenergic alpha$_1$ và beta. Thuốc dùng ở lâm sàng là một hỗn hợp racemic của 4 chất đồng phân lập thể. Tác dụng dược lý của thuốc phức tạp, vì mỗi chất đồng phân có hoạt tính tương đối khác nhau. Tác dụng của hỗn hợp gồm chẹn chọn lọc thụ thể alpha$_1$ (so sánh với thụ thể alpha$_2$), chẹn thụ thể beta trong cơ tim (beta$_1$) và trong cơ trơn phế quản và mạch máu (beta$_2$). Ngoài ức chế các catecholamin nội hoặc ngoại sinh tới thụ thể beta, labetalol có một vài hoạt tính chủ vận beta$_2$ nội tại, tuy vậy thuốc có rất ít, nếu có, hoạt tính chủ vận beta$_1$ nội tại. Labetalol không có hoạt tính nội tại alpha-adrenergic, thuốc có tác dụng giãn mạch có thể là do tác dụng trực tiếp hoặc do tác dụng chủ vận beta$_2$. Tác dụng chẹn beta của labetalol xấp xỉ gấp 3 lần tác dụng chẹn alpha sau khi uống và gấp 7 lần sau khi tiêm tĩnh mạch. Chưa rõ tỷ lệ này có thay đổi theo liều dùng hoặc sau khi dùng lâu dài.

Tác dụng của labetalol trên cả các thụ thể adrenergic alpha$_1$ và beta góp phần làm hạ huyết áp ở người tăng huyết áp mà không làm giảm nhiều tần số tim lúc nghỉ, cung lượng tim và lượng máu tống ra sau mỗi lần tim co bóp. Chẹn thụ thể alpha$_1$ dẫn đến giãn cơ trơn động mạch và giãn mạch, đặc biệt ở tư thế đứng. Chẹn beta$_1$ cũng góp phần vào tác dụng hạ huyết áp, một phần do chẹn kích thích phản xạ giao cảm tim. Thêm vào đó, hoạt tính giống thần kinh giao cảm nội tại của labetalol ở thụ thể beta$_2$ có thể góp phần làm giãn mạch.

Labetalol được dùng có hiệu quả dưới dạng uống để điều trị tăng huyết áp mạn tính, tăng huyết áp kèm đau thắt ngực, tăng huyết áp do u tủy thượng thận và tăng huyết áp ở phụ nữ có thai; và dưới dạng tiêm tĩnh mạch để điều trị cấp cứu tăng huyết áp và tăng huyết áp kèm theo nhồi máu cơ tim. Labetalol làm hạ huyết áp nhanh hơn so với các loại chẹn beta khác. Tác dụng hạ huyết áp đầy đủ thấy trong vòng 1 - 3 giờ sau khi uống 1 liều.

Dược động học

Labetalol được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa, nhưng vì có sự thanh thải khi qua gan bước đầu lớn, nên khả dụng sinh học khi uống trung bình chỉ bằng 18 ± 5%, và thay đổi nhiều. Sinh khả dụng có thể tăng khi uống thuốc với thức ăn. Gắn với protein huyết tương ở mức độ vừa: 50%. Sau khi uống, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng 40 phút đến 2 giờ; tác dụng hạ huyết áp xuất hiện trong vòng 20 phút đến 2 giờ, đạt tối đa trong vòng 1- 4 giờ, và kéo dài tùy theo liều trong khoảng 8 - 12 giờ hoặc 12 - 24 giờ tương ứng với liều 200 hoặc 300 mg. Sau khi tiêm tĩnh mạch, tác dụng hạ huyết áp xuất hiện trong vòng 2 - 5 phút, đạt tối đa trong vòng 5 - 15 phút, và kéo dài 2 - 4 giờ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, thể tích phân bố trung bình là 3,2 - 15,7 lít/kg, giảm ở người suy gan nhưng không thay đổi ở người suy thận và mang thai. Trên động vật thuốc phân bố nhiều nhất ở phổi, gan và thận, một lượng nhỏ qua hàng rào máu não. Labetalol qua được nhau thai và xuất hiện một lượng nhỏ trong sữa. Nửa đời thải trừ là 4,9 ± 2 giờ. Nửa đời thải trừ của thuốc có vẻ không thay đổi ở người suy thận hoặc gan, nhưng có thể tăng ở người suy thận nặng. Độ thanh thải toàn phần: 19 - 33 ml/phút cho 1 kg, giảm ở trẻ sơ sinh và trẻ em.

Labetalol chuyển hóa nhanh và nhiều ở gan do biến đổi oxy hóa và liên hợp glucuronid; tốc độ chuyển hóa bị ảnh hưởng bởi những thay đổi về lưu lượng máu ở gan. Khoảng 55 - 60% liều thuốc bài tiết qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất liên hợp glucuronid, trong vòng 24 giờ, và khoảng 30% bài tiết qua phân trong vòng 4 ngày. Dưới 5% liều thuốc bài tiết qua nước tiểu ở dạng không thay đổi. Labetalol không bị loại ra (< 1%) khi thẩm phân máu và thẩm phân phúc mạc.

Chỉ định

Tăng huyết áp, tăng huyết áp kèm đau thắt ngực, suy tim, tăng huyết áp ở phụ nữ có thai, tăng huyết áp do u tế bào ưa chrom. Có thể dùng một mình hoặc kết hợp với thuốc chống tăng huyết áp khác, đặc biệt với thuốc lợi tiểu thiazid và lợi tiểu quai.

Thuốc tiêm labetalol hydroclorid được chỉ định để điều trị tăng huyết áp nặng, cơn tăng huyết áp cấp cứu.

Chống chỉ định

Hen phế quản, blốc nhĩ thất độ II và III, sốc do tim, nhịp tim chậm nhiều, suy tim mất bù, những bệnh khác kết hợp với hạ huyết áp nặng, kéo dài và người có tiền sử quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Người có suy giảm chức năng tim, vì có thể thúc đẩy suy tim sung huyết; người có suy giảm chức năng gan, vì chuyển hóa của thuốc có thể giảm. Khi dự kiến ngừng thuốc sau thời gian dài điều trị với labetalol, đặc biệt ở người có bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, phải giảm dần liều trong thời gian 1 - 2 tuần; theo dõi cẩn thận và khuyên người bệnh tạm thời hạn chế hoạt động thể lực.

Nếu dùng labetalol uống cho người bị co thắt phế quản không do dị ứng (ví dụ, viêm phế quản mạn tính, khí phế thũng), phải sử dụng liều thấp nhất để ức chế ít nhất hoạt tính chủ vận beta- adrenergic.

Dùng thận trọng cho người bị đái tháo đường đang dùng thuốc hạ đường huyết, đặc biệt ở người có bệnh không ổn định, vì labetalol có thể che lấp dấu hiệu và triệu chứng hạ đường huyết cấp tính; cần điều chỉnh liều thuốc hạ đường huyết.

Nếu tiếp tục dùng labetalol ở người phải mổ lớn, phải báo cho bác sỹ gây mê biết, vì có thể xảy ra hạ huyết áp nghiêm trọng, kéo dài và khó khăn trong việc phục hồi hoặc duy trì nhịp đập của tim.

Chỉ dùng labetalol đường tĩnh mạch cho người bệnh nằm trong bệnh viện; ở người tăng huyết áp nặng, phải dùng liều thích hợp để đạt mức giảm huyết áp mong muốn trong thời gian dài bao nhiêu tùy theo trạng thái lâm sàng của người bệnh. Người bệnh phải nằm lâu có thể tới 3 giờ sau khi tiêm, truyền thuốc đường tĩnh mạch, vì triệu chứng hạ huyết áp thế đứng có thể xảy ra.

Nên dừng thuốc nếu người bệnh xuất hiện các dấu hiệu suy gan, thường xuyên làm các xét nghiệm theo dõi chức năng gan khi dùng thuốc.

Thuốc được chỉ định cho người bị tăng huyết áp do u tủy thượng thận (u tế bào ưa crom). Tuy nhiên cũng cần thận trọng với tác dụng đảo nghịch gây tăng huyết áp ở một số ít bệnh nhân này.

Thời kỳ mang thai

Nồng độ labetalol trong nước ối và trong huyết tương thai nhi thấp hơn nồng độ thuốc trong huyết tương mẹ. Tỷ lệ thuốc ở con trên thuốc ở mẹ là 0,2 - 0,8. Trong một nghiên cứu khác, nồng độ thuốc ở con (lấy ở cuống nhau thai) cao hơn ở mẹ.

Labetalol uống đã được dùng để điều trị tăng huyết áp ở phụ nữ mang thai và thuốc tiêm đã được dùng để điều trị tăng huyết áp nặng

đòi hỏi phải giảm huyết áp cấp cứu ở phụ nữ mang thai. Labetalol có hiệu quả để điều trị tăng huyết áp ở phụ nữ mang thai và được coi là thuốc thích hợp để thay thế methyldopa. Trẻ nhỏ sinh ra từ mẹ dùng labetalol không bị ảnh hưởng xấu, tuy nhiên, giảm huyết áp nhất thời (bao gồm giảm nhẹ huyết áp toàn thân trong 24 giờ đầu sau khi sinh), tim đập chậm, suy hô hấp và hạ glucose máu đã xảy ra tuy hiếm ở trẻ sơ sinh. Dùng labetalol ở người mang thai tăng huyết áp không ảnh hưởng đến chuyển dạ và lúc sổ nhau. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất ở người mang thai tiền sản giật, huyết áp của mẹ giảm nhưng không ảnh hưởng đến thai nhi.

Tuy vậy nhà sản xuất cho rằng chưa có nghiên cứu đầy đủ khi dùng trên phụ nữ mang thai nên chỉ dùng labetalol khi lợi ích nhiều hơn nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ labetalol phân bố trong sữa mẹ (0,004% liều dùng của mẹ), nhưng không chắc có nguy cơ tác dụng không mong muốn trên trẻ nhỏ bú sữa mẹ. Phải dùng thận trọng labetalol ở phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phần lớn tác dụng không mong muốn của labetalol đều nhẹ, nhất thời, và xảy ra sớm trong tiến trình điều trị. Có thể chia ADR thành 3 nhóm (theo thứ tự tần số giảm dần): Tác dụng không đặc hiệu, tác dụng liên quan với hoạt tính chẹn alpha-adrenergic, và tác dụng liên quan với hoạt tính chẹn beta-adrenergic của thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp thế đứng, phù.

Thần kinh trung ương: Hoa mắt, mệt mỏi, chóng mặt, nhức đầu.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm khả năng tình dục.

Tiêu hóa: Buồn nôn, khó chịu ở dạ dày, vị giác khác thường.

Thần kinh - cơ và xương: Dị cảm.

Hô hấp: Khó thở, ngạt mũi.

Gan: Tăng transaminase, viêm gan, vàng da.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Ngủ lơ mơ.

Da: Ban.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, nôn.

Mắt: Thị giác không bình thường.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên gây ra suy tim, trong khi điều trị bằng labetalol, hãy dùng liệu pháp thích hợp (ví dụ, glycosid trợ tim, thuốc lợi tiểu) và theo dõi chặt chẽ người bệnh; nếu suy tim vẫn tiếp tục, phải ngừng labetalol, nếu có thể thì giảm liều dần dần trước khi ngừng. Nếu đau thắt ngực tăng lên hoặc có suy động mạch vành cấp tính sau khi tạm ngừng hoặc ngừng điều trị bằng labetalol, phải nhanh chóng dùng thuốc lại, ít nhất là tạm thời, và áp dụng biện pháp thích hợp để điều trị đau thắt ngực không ổn định. Điều trị hạ huyết áp nhất thời do dùng labetalol đường tĩnh mạch bằng cách đặt người bệnh ở tư thế đầu thấp chân cao, truyền dịch tĩnh mạch và/hoặc tạm thời ngừng thuốc.

Có thể phòng ngừa ADR về thần kinh của labetalol bằng cách giảm liều hoặc thay đổi biểu thời gian dùng thuốc.

Phải ngừng thuốc ngay nếu có vàng da hoặc kết quả xét nghiệm biểu hiện thương tổn gan. Vàng da và rối loạn chức năng gan thường phục hồi sau khi ngừng thuốc. Làm xét nghiệm chức năng gan khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên về rối loạn chức năng gan (ví dụ, ngứa, nước tiểu sẫm màu, chán ăn kéo dài, vàng da, hội chứng giống cúm).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Uống chia 2 lần/ngày. Nếu có tác dụng phụ nhất là khi liều 1,2 g/ngày thì chia làm 3 lần.

Tiêm tĩnh mạch:

Tiêm trực tiếp trong 2 phút, cách nhau 10 phút.

Tiêm truyền liên tục tĩnh mạch dung dịch có nồng độ thích hợp, ví dụ 1mg/ml. Phải theo dõi huyết áp, người bệnh phải nằm ngửa trong khi tiêm và kéo dài 3 giờ sau, để tránh hạ huyết áp thế đứng. Sau khi tiêm tĩnh mạch cả liều, thường đạt tác dụng tối đa trong vòng 5 phút và thường kéo dài 6 giờ, có thể đến 18 giờ.

Liều lượng:

Liều uống người lớn:

Tăng huyết áp: Uống: Liều khởi đầu 100 mg ngày 2 lần, uống cùng với thức ăn, tăng dần nếu cần tùy theo đáp ứng và huyết áp lúc đứng cho tới 200 - 400 mg/lần. Tổng liều hằng ngày 2,4 g chia làm 4 lần đôi khi cần thiết. Nếu phối hợp với lợi tiểu, liều labetalol 100 mg/lần.

Người cao tuổi: Liều khởi đầu thấp hơn: 50 - 100 mg ngày 2 lần; liều duy trì 100 - 200 mg ngày 2 lần.

Tăng huyết áp cấp cứu và cơn tăng huyết áp: Labetalol tiêm tĩnh mạch chậm.

Liều khuyến cáo 20 mg tiêm ít nhất trong 2 phút; các liều sau 40 - 80 mg cách nhau 10 phút cho tới tổng liều tối đa 300 mg.

Labetalol có thể tiêm truyền tĩnh mạch với liều thông thường tốc độ 2 mg/phút. Nồng độ dung dịch truyền 1 mg/ml hoặc 2 mg/3 ml pha trong dung môi thích hợp.

Tăng huyết áp ở người mang thai tiền sản giật, truyền labetalol có thể bắt đầu với tốc độ 20 mg/giờ, sau đó tăng gấp đôi cách nhau 30 phút cho tới khi đạt được đáp ứng thỏa đáng hoặc tới liều 160 mg/giờ.

Tăng huyết áp sau khi nhồi máu cơ tim: Truyền labetalol có thể bắt đầu với tốc độ 15 mg/giờ và tăng dần cho tới khi đạt được đáp ứng thỏa đáng hoặc tới liều 120 mg/giờ.

Hạ huyết áp có kiểm soát trong gây mê: Liều khởi đầu tiêm tĩnh mạch 10 - 20 mg tăng 5 - 10 mg nếu chưa đạt được hạ huyết áp thỏa đáng sau 5 phút.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời labetalol với thuốc lợi tiểu hoặc thuốc giảm huyết áp khác có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp; cần hiệu chỉnh liều cẩn thận. Phải rất thận trọng khi sử dụng đồng thời labetalol và thuốc chẹn kênh calci vì tác dụng điều trị và ADR của 2 thuốc cộng hợp.

Dùng đồng thời labetalol tĩnh mạch và thuốc gây mê halothan gây tác dụng hiệp đồng hạ huyết áp; phải hiệu chỉnh nồng độ halothan, không nên dùng halothan nồng độ lớn hơn hoặc bằng 3%.

Uống đồng thời cimetidin làm tăng sinh khả dụng và uống đồng thời glutethimid làm giảm sinh khả dụng của labetalol uống; phải hiệu chỉnh cẩn thận liều lượng labetalol.

Labetalol có thể đối kháng với tác dụng giãn phế quản do thuốc chủ vận beta-adrenergic ở người bệnh bị co thắt phế quản; có thể cần dùng liều lớn hơn thuốc giãn phế quản chủ vận beta- adrenergic ở người bệnh dùng labetalol.

Dùng đồng thời labetalol với nitroglycerin có thể gây tác dụng cộng hợp hạ huyết áp.

Dùng đồng thời với thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể gây tăng tỷ lệ run.

Chất chuyển hóa của labetalol trong nước tiểu làm tăng tỷ lệ dương tính giả của xét nghiệm catecholamin trong nước tiểu.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén labetalol hydroclorid ở nhiệt độ từ 2 - 30 ^{o}C, trong lọ kín, tránh ánh sáng. Bảo quản thuốc tiêm labetalol hydroclorid ở nhiệt độ từ 2 - 30 ^{o}C, tránh ánh sáng và không để đông lạnh.

Tương kỵ:
Labetalol tương kỵ với dịch truyền natri bicarbonat 5% gây tủa. Tủa còn xuất hiện khi labetalol 5 mg/ml trong glucose 5% trộn với các thuốc như: Ceftriaxon, furosemid, heparin, insulin, pantoprazol thiopental.

Quá liều và xử trí
Biểu hiện: Triệu chứng chủ yếu của quá liều labetalol có liên quan với hệ tim mạch như hạ huyết áp, nhịp tim chậm, suy tim, co thắt phế quản, buồn nôn, nôn, nhức đầu.
Điều trị: Điều trị bao gồm chữa triệu chứng và hỗ trợ. Uống quá liều cấp tính, cần làm sạch dạ dày ngay bằng gây nôn hoặc rửa dạ dày. Dùng than hoạt sau khi gây nôn hoặc rửa dạ dày có tác dụng ngăn ngừa hấp thu labetalol. Phải để người bệnh nằm, nếu cần chân nâng cao để tăng cung cấp máu cho não. Nếu nhịp tim chậm, có thể dùng atropin hoặc adrenalin. Có thể dùng thuốc nâng huyết áp (ví dụ, noradrenalin, dopamin) nếu hạ huyết áp nghiêm trọng. Với suy tim, có thể dùng thuốc trợ tim và thuốc lợi tiểu; dopamin hoặc dobutamin cũng có thể có tác dụng tốt. Glucagon cũng có thể có hiệu quả điều trị suy cơ tim và hạ huyết áp.
Có thể dùng thuốc chủ vận beta$_2$-adrenergic để điều trị co thắt phế quản. Với cơn co giật, có thể dùng diazepam. Thẩm tách thận nhân tạo hoặc thẩm tách phúc mạc không loại trừ được labetalol ở mức đáng kể.
Nếu xuất hiện triệu chứng động kinh thì cho dùng diazepam.

LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS

Tên chung quốc tế: Lactobacillus acidophilus.

Mã ATC: A07FA01.

Loại thuốc: Vi khuẩn sinh acid lactic.

Dạng thuốc và hàm lượng
Gói thuốc dạng bột hoặc cốm có 100 triệu hoặc 1 tỷ vi khuẩn đông khô.
Viên nén có 300 - 600 triệu vi khuẩn đông khô (viên thường hoặc viên tan trong ruột).
Nang có 1 - 6 tỷ vi khuẩn đông khô (nang thường hoặc nang tan trong ruột).
Ống hỗn dịch có 350 - 500 triệu vi khuẩn (7 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng
L. acidophilus là một trực khuẩn vẫn thường cư trú ở đường tiêu hoá, có khả năng sinh ra acid lactic, do đó tạo ra một môi trường không thuận lợi cho sự phát triển của các vi khuẩn và nấm gây bệnh kể cả các vi khuẩn gây thối rữa. *L. acidophilus* đã được dùng trong nhiều năm để điều trị ỉa chảy chưa có biến chứng, đặc biệt do vi khuẩn chí ở ruột bị biến đổi do dùng kháng sinh.
Chế phẩm *L. acidophilus* được điều chế từ môi trường nuôi cấy đậm đặc, làm khô và có khả năng sống và phát triển khi uống.
Các hoạt chất là những sản phẩm chuyển hóa của *Lactobacillus acidophilus* bất hoạt do nhiệt độ.
In vitro và nghiên cứu ở động vật cho thấy có 4 loại cơ chế tác dụng là: Tác dụng kìm khuẩn trực tiếp do các chất hóa học do *Lactobacillus* tạo ra (acid lactic, một số chất kháng sinh còn chưa rõ công thức); kích thích miễn dịch không đặc hiệu ở niêm mạc (tăng tổng hợp IgA); kích thích tăng trưởng vi khuẩn chí sinh acid để bảo vệ, chủ yếu là do có nhiều vitamin nhóm B; bám dính của *Lactobacillus* bất hoạt vào các tế bào ruột người trong môi trường nuôi cấy tế bào. Nhưng cho đến nay chưa có đủ dữ liệu mang tính chất khoa học để chứng minh tính hiệu quả của *L. acidophilus* trong điều trị ỉa chảy. Sữa chua (Yoghurt) là 1 nguồn phổ biến cung cấp vi sinh tạo acid lactic. Nhiều nước đã coi các chế phẩm này là một thực phẩm, hoặc thực phẩm bổ sung và không còn nói đến ích lợi trong điều trị ỉa chảy. Các chế phẩm có *L. acidophilus* không có trong phác đồ điều trị ỉa chảy cấp ở trẻ em của Tổ chức Y tế thế giới và của Bộ Y tế.
Nghiên cứu có giới hạn cho thấy *Lactobacilus acidophyllus* có thể kết hợp làm giảm bệnh viêm ruột, mụn nước có sốt, viêm loét miệng, trứng cá tuổi thiếu niên, nhưng kết quả chưa rõ ràng. Lợi khuẩn (probiotic) đã được dùng cho trẻ đẻ non nhẹ cân (dưới 34 tuần thai và cân nặng < 1,5 kg) trong 6 tuần, đã làm giảm tần suất và mức độ nặng viêm ruột hoại tử, nhưng cần nghiên cứu thêm trước khi dùng thường quy.
Dược động học
Thuốc không hấp thu qua đường uống, tác dụng tại chỗ, chủ yếu ở đại tràng, thuốc thải trừ qua phân.

Chỉ định
Điều trị hỗ trợ trong ỉa chảy không biến chứng, đặc biệt ỉa chảy do dùng kháng sinh, cùng với biện pháp tiếp nước và điện giải.
Thiết lập cân bằng vi khuẩn chí đường ruột.
Thay thế vi khuẩn chí bị mất do dùng kháng sinh.

Chống chỉ định
Không dùng cho người sốt cao trừ khi có chỉ định của bác sĩ chuyên khoa.
Nếu chế phẩm của *L. acidophilus* có lactose, không được dùng cho người có galactose huyết bẩm sinh hoặc thiếu lactase.
Dị ứng với sữa hoặc lactose.

Thận trọng
L. acidophilus có thể làm tăng sinh hơi đường ruột khi mới bắt đầu điều trị. Với bệnh nhân tự điều trị, không dùng thuốc quá 2 ngày hoặc có sốt cao trừ khi có sự hướng dẫn của thầy thuốc.
Cần giám sát theo dõi khi dùng chế phẩm chứa *L. acidophilus* cho trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 3 tuổi.

Thời kỳ mang thai
Cho đến nay, chưa thấy thuốc gây dị ứng hoặc độc cho thai. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát trên người mang thai. Tốt nhất là không dùng khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Không có chống chỉ định với phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Khi bắt đầu dùng thuốc có hiện tượng sinh hơi trong ruột, nhưng hiện tượng này giảm dần trong quá trình điều trị. Nhiễm acid chuyển hóa đã xảy ra khi dùng viên nén; đôi khi táo bón.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Chưa có ADR đặc biệt cần phải xử trí.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Thuốc thường được uống với sữa, nước quả hoặc nước đun sôi để nguội. Các nang, viên nén và cốm có thể nhai hoặc nuốt nguyên viên hoặc nang. Viên nén phải nghiền trước khi cho trẻ em uống, viên tan trong ruột phải nuốt nguyên nang.
Liều lượng:
Chế phẩm có *L. acidophilus* và natri carboxymethylcelulose: 2 nang/lần, ngày uống 2 - 4 lần.
Chế phẩm có *L. acidophilus* và *L. bulgaricus*: 2 nang/lần hoặc 4 viên nén/lần hoặc 1 gói cốm/lần, ngày uống 3 - 4 lần.
Viên nang tan trong ruột chứa *L. acidophilus* và *L. casei*: 1 nang mỗi ngày trong 2 tuần đầu điều trị; sau đó có thể tăng liều tới tối đa 3 nang/ngày nếu cần.
Cần chú ý: *L. acidophilus* chỉ là một thuốc hỗ trợ trong điều trị ỉa chảy chưa có biến chứng mất nước và điện giải. Trước khi dùng bất cứ dạng thuốc nào, cần phải đánh giá đúng tình trạng mất nước và điện giải của người bệnh.

Độ ổn định và bảo quản
Nên bảo quản ở 2 - 8 °C, có thể để ở nhiệt độ phòng với các chế phẩm đông khô, tránh ánh sáng.

Tương kỵ
Không để chế phẩm chứa *L. acidophilus* ở nhiệt độ trên 60 °C.

Quá liều và xử trí
Chưa thấy có dấu hiệu quá liều.

Thông tin quy chế
Lactobacillus acidophilus có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Abiiogran; Antibio Granules; Antibio Tropical Granules; Antolac; Bacivit; Bactoluse Cap.; Binexbilalus Granule; Biolus; Bioskymin; Borambio; Cadibacillus; Cenlatyl; Endrin; Franbio; Habeta; Halapalus; Hankook biotop; Hoseolac; Huobi Granule; Hutecspharmlacstinal; JinyangRaktol; Lacbio Pro; Lactoluse Cap; L-Bio; Marin Plus Granule; Mybio; pms-Probio; Pro Bactil; Probio; Shimen Granules; Suthonium; Thyos cap; Uphabio; V Babylac; Vimbalus; Ybio.

LACTULOSE

Tên chung quốc tế: Lactulose.

Loại thuốc: Thuốc khử độc amoniac, thuốc nhuận tràng thẩm thấu.

Mã ATC: A06AD11.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dung dịch uống: 3,35 g/5 ml; 10 g/15 ml (15 ml, 30 ml, 237 ml, 473 ml, 946 ml, 1890 ml).
Dung dịch uống hoặc dùng đường trực tràng: 3,35 g/5 ml; 10 g/15 ml (473 ml).
Bột kết tinh pha dung dịch uống: 10 g/túi, 20 g/túi.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Lactulose là một disaccharid tổng hợp tương tự lactose, chứa galactose và fructose. Ống tiêu hóa không có enzym thủy phân lactulose nên khi uống nó được chuyển nguyên dạng đến ruột non. Thuốc được chuyển hóa bởi các vi khuẩn đường ruột (*Lactobacilli, Bacteroides, E. coli, Clostridia*) thành acid lactic và một lượng nhỏ acid acetic và acid formic. Những acid này làm giảm pH của phân và chuyển amoniac (NH_3) là dạng khuếch tán sang dạng ion amoni (NH_4^+) không khuếch tán được từ ruột vào máu. Hơn nữa, do môi trường ở ruột có tính acid hơn ở máu, nên amoniac có thể khuếch tán từ máu vào ruột, rồi lại chuyển thành ion amoni không hấp thu được. Kết quả là hàm lượng amoniac trong máu giảm. Tương tự, sự hấp thu các amin (cũng tham gia gây bệnh não do gan) có thể cũng giảm.
Nguyên nhân chính gây ngộ độc TKTW ở người bị hôn mê do gan là tăng amoniac trong máu. Do vậy, lactulose được dùng trong điều trị bệnh não do gan, nhưng cần dùng liều cao. Khoảng 75 - 85% người bệnh có đáp ứng lâm sàng tốt với điều trị lactulose. Lactulose không có tác dụng điều trị bệnh não không do nitrogen như các bệnh não do thuốc hoặc rối loạn chuyển hóa, điện giải. Lactulose không có tác dụng trong điều trị hôn mê có liên quan đến viêm gan nhiễm khuẩn hoặc các rối loạn cấp khác ở gan. Khi tăng amoniac huyết do rối loạn chuyển hóa bẩm sinh, dùng lactulose cũng không có tác dụng.
Lactulose có tác dụng thẩm thấu tại chỗ ở đại tràng, nên làm tăng lượng nước trong phân, làm mềm phân và kích thích nhu động ruột. Tác dụng này có thể thấy sau 48 giờ dùng thuốc. Tuy nhiên, tác dụng nhuận tràng của lactulose không tốt hơn những thuốc nhuận tràng rẻ tiền khác, như magnesi sulfat hoặc sorbitol (những thuốc này ít gây nôn hơn lactulose).
Dược động học
Lactulose hầu như không được hấp thu ở đường tiêu hóa. Dưới 3% liều uống được hấp thu ở ruột non và thải trừ qua nước tiểu trong vòng 24 giờ ở dạng không chuyển hóa. Lượng thuốc không được hấp thu đến ruột già, chủ yếu ở dạng chưa chuyển hóa. Thuốc được chuyển hóa bởi các vi khuẩn đường ruột, tạo thành acid lactic, một lượng nhỏ acid acetic và acid formic. Thuốc thải trừ chủ yếu qua phân.

Chỉ định
Dự phòng và điều trị bệnh não do gan (tăng amoni huyết).
Táo bón mạn tính.

Chống chỉ định
Người bệnh có galactose huyết hoặc chế độ yêu cầu hạn chế galactose.
Quá mẫn với bất cứ thành phần nào trong chế phẩm.

Thận trọng
Trong điều trị bệnh não do gan, phải nhớ rằng bệnh gan nặng có thể gây biến chứng như mất căn bằng điện giải (như hạ kali huyết) đòi hỏi điều trị bổ sung. Thêm nữa, nếu ỉa chảy xảy ra có thể gây mất dịch và kali nghiêm trọng, làm nặng thêm bệnh não do gan. Vì vậy các nhà lâm sàng khuyên nên kiểm tra định kỳ kali huyết thanh trong khi dùng lactulose trong thời gian dài.
Nếu tình trạng ỉa chảy không thường xuyên xảy ra khi dùng lactulose, người bệnh nên đến gặp thầy thuốc. Người già, người yếu sức dùng lactulose trên 6 tháng cần kiểm tra chất điện giải (như kali, clorid, carbon dioxid) định kỳ trong khi dùng thuốc.
Thận trọng với người đái tháo đường, vì lactulose chứa một lượng nhỏ lactose và galactose tự do.
Phải thận trọng khi dùng dung dịch lactulose cho người phải đốt điện trong khi soi trực - đại tràng vì thuốc có thể gây tích lũy khí hydrogen nồng độ cao và nổ khi gặp tia lửa điện (về lý thuyết). Trong thực tế, chưa xảy ra điều này, nhưng phải thụt kỹ, sạch bằng một dung dịch không lên men trước khi làm thủ thuật.
Ở trẻ sơ sinh, nếu dùng thuốc cần lưu ý tình trạng hạ natri và mất nước.

Thời kỳ mang thai
Lactulose dùng cho người mang thai chưa được nghiên cứu. Nghiên cứu trên quá trình sinh sản ở chuột và thỏ khi uống liều cao tới gấp 6 lần liều uống ở người, không thấy biểu hiện gây độc cho bào thai. Không nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai, chỉ dùng thuốc khi rất cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Chưa rõ thuốc có phân bố vào sữa mẹ hay không. Tính an toàn và hiệu quả của thuốc đối với trẻ nhỏ chưa được xác định. Thận trọng khi dùng lactulose cho mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
Tiêu hóa: Đầy hơi, ỉa chảy (quá liều).
Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100
Đau bụng, buồn nôn, nôn, tăng natri huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Nếu bị ỉa chảy, đó là dấu hiệu quá liều, cần giảm liều ngay; nếu vẫn còn ỉa chảy, ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Lactulose thường được dùng đường uống. Để điều chỉnh vị ngọt của thuốc, có thể pha dung dịch thuốc với nước, sữa,

nước hoa quả, thức ăn. Thuốc cũng được dùng qua ống thông dạ dày để giảm kích ứng gây nôn và có thể hít thuốc vào phổi. Thuốc cũng được dùng đường trực tràng cho người lớn khi bị bệnh não do gan trong thời kỳ tiền hôn mê hoặc hôn mê do gan. Dùng đường uống, pha loãng 10 - 20 g bột kết tinh với 120 ml nước. Khi dùng thuốc nếu thấy ỉa chảy là báo hiệu quá liều, khi đó cần giảm liều ngay.

Liều dùng:

Dự phòng và điều trị bệnh não do gan:

Người lớn: Bắt đầu: 20 - 30 g (30 - 45 ml dung dịch lactulose), 3 lần/ngày. Sau đó nếu cần, cứ 1 - 2 ngày lại điều chỉnh liều để có thể đại tiện phân mềm 2 - 3 lần trong ngày. Dấu hiệu lâm sàng của bệnh tiến triển trong 1 - 3 ngày. Thời gian điều trị phụ thuộc vào triệu chứng lâm sàng. Có thể điều chỉnh liều dựa theo pH của phân (xác định bằng giấy chỉ thị) lúc bắt đầu điều trị và điều chỉnh liều cho tới khi pH phân khoảng 5. pH này thường đạt được khi người bệnh đại tiện 2 - 3 lần phân mềm hàng ngày. Điều trị lâu dài liên tục bằng lactulose có thể làm giảm mức độ nặng và ngăn bệnh tái phát.

Điều trị đợt cấp bệnh não do gan ở người lớn: Uống 20 - 30 g cách nhau 1 - 2 giờ để gây nhanh nhuận tràng. Khi đạt được tác dụng nhuận tràng, có thể giảm liều lactulose cho tới liều cần thiết để có 2 - 3 lần đi phân mềm hàng ngày

Tiền hôn mê hoặc hôn mê do gan: Dùng đường trực tràng: 200 g (300 ml) được pha loãng với 700 ml nước hoặc natri clorid 0,9% đưa vào trực tràng qua cathete có bóng, giữ trong 30 - 60 phút, thụt lưu có thể cho cách 4 - 6 giờ một lần cho đến khi có thể uống thuốc. Nếu chỉ giữ được dưới 30 phút, cần làm lại ngay. Một số người bệnh có thể hết hôn mê trong vòng 2 giờ sau lần thụt đầu tiên.

Trẻ em: Trẻ nhỏ: 2 - 6 g (3 - 9 ml)/ngày, chia làm nhiều lần. Trẻ lớn và thiếu niên: 30 - 60 g (45 - 90 ml)/ngày, chia làm vài lần, sau đó cứ 1 - 2 ngày lại điều chỉnh liều để có thể đại tiện phân mềm 2 - 3 lần/ngày. Nếu liều bắt đầu gây ỉa chảy, cần giảm liều ngay, nếu vẫn còn ỉa chảy, thì ngừng dùng thuốc.

Táo bón mạn tính:

Người lớn: 10 - 20 g/ngày, chia 1 - 2 lần/ngày, có thể tăng đến 40 g/ngày nếu cần thiết. Điều chỉnh liều theo đáp ứng từng người bệnh.

Trẻ em:

Liều khuyến cáo được dùng như sau (tính theo dung dịch có nồng độ 3,35 g lactulose/5 ml):

Trẻ 1 tháng - 1 tuổi: 2,5 ml, 2 lần/ngày, điều chỉnh liều đến khi có đáp ứng.

Trẻ 1 - 5 tuổi: 5 ml, 2 lần/ngày, điều chỉnh liều đến khi có đáp ứng.

Trẻ 5 - 10 tuổi: 10 ml, 2 lần/ngày, điều chỉnh liều đến khi có đáp ứng.

Trẻ 10 - 18 tuổi: 15 ml/lần, 2 lần/ngày, điều chỉnh liều đến khi có đáp ứng.

Dùng lactulose để giúp đại tiện bình thường cho bệnh nhân làm thủ thuật cắt trĩ, dùng 10 g lactulose, 2 lần/ngày cho ngày trước khi làm thủ thuật và 5 ngày sau làm thủ thuật.

Táo bón nặng do thụt rửa ruột bằng bari ở người già, liều lactulose là 3,3 - 6,7 g, 2 lần/ngày trong 1 - 4 tuần.

Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời với các thuốc nhuận tràng khác, vì gây đại tiện nhiều, làm khó xác định chính xác liều lactulose cho điều trị bệnh não do gan.

Các thuốc kháng acid không hấp thu có thể ảnh hưởng tới sự tạo acid đường ruột của lactulose.

Một số thuốc kháng khuẩn có thể ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn đường ruột giúp chuyển hóa lactulose; tuy nhiên, neomycin có thể dùng đồng thời trong điều trị bệnh não do gan.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ỉa chảy, đau bụng, nhiễm kiềm do giảm clor huyết, mất nước, hạ huyết áp, giảm kali huyết.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu, chủ yếu là điều trị triệu chứng.

Thông tin quy chế

Lactulose có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Duphalac; Laevolac; Livoluk; Lufogel; Razolax; YSPLactul.

LAMIVUDIN

Tên chung quốc tế: Lamivudine.

Mã ATC: J05AF05.

Loại thuốc: Thuốc kháng retrovirus và virus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch: 5 mg/ml; 10 mg/ml.

Viên nén bao phim: 100 mg; 150 mg; 300 mg.

Dạng kết hợp: 150 mg lamivudin, 300 mg abacavir sulfat, 300 mg zidovudin; 150 mg lamivudin, 300 mg zidovudin; 300 mg lamivudin, 600 mg abacavir.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lamivudin (2',3'-dideoxythiacytidin) thuộc nhóm nucleotid ức chế enzym phiên mã ngược. Lamivudin có cấu trúc tương tự zalcitabin. Lamivudin được các enzym trong tế bào chuyển thành dẫn xuất có hoạt tính là lamivudin-5'-triphosphat (3TC-TP). Do có cấu trúc tương tự deoxycytidin triphosphat là cơ chất tự nhiên cho enzym phiên mã ngược nên 3TC-TP cạnh tranh với deoxycytidin triphosphat tự nhiên và làm sự tổng hợp DNA của virus bị kết thúc sớm. Lamivudin có độc tính rất thấp đối với tế bào.

Lamivudin có hoạt tính lên virus HIV typ 1 và 2 (HIV-1, HIV-2), và cũng có tác dụng ức chế virus viêm gan B ở người bệnh mạn tính. Tuy lamivudin được dung nạp tốt, nhưng không được dùng lamivudin đơn độc vì dễ sinh kháng thuốc. Sự kháng thuốc này do đột biến về enzym phiên mã ngược, làm giảm tính nhạy cảm hơn 100 lần và làm mất tác dụng kháng virus trên người bệnh. Các chủng HIV kháng lamivudin là chủng M184I (isoleucin thay thế methionin ở codon 184) và M184V (valin thay thế methionin ở codon 184) của enzym phiên mã ngược. Điều trị viêm gan B mạn tính bằng lamivudin một thời gian thì sẽ xuất hiện các chủng đột biến kháng thuốc trên enzym polymerase. Các chủng HBV đột biến kháng lamivudin là M552V (valin thay methionin ở codon 552) và M552I (isoleucin thay methionin). Mặc dù xuất hiện kháng thể anti-HBe nhưng ADN-HBV lại tăng cao sau khi ngừng lamivudin và ALT lại tăng, bệnh tái phát. Tỷ lệ kháng lamivudin sau 1 năm điều trị là 24%, sau 2 năm là 38%, sau 3 năm là 50%.

Liệu pháp phối hợp lamivudin và zidovudin ở người bệnh chưa được điều trị trước đây, làm giảm khoảng 10 lần mật độ virus trong huyết tương, tác dụng kéo dài hơn 1 năm, mặc dù có sự đột biến của enzym phiên mã ngược.

Cách dùng thuốc kháng retrovirus: Trong liệu pháp kháng retrovirus, thuốc chọn lọc là những thuốc tương tự nucleosid. Hiện nay chưa xác định rõ lúc nào là thời điểm tốt nhất để bắt đầu điều trị với thuốc kháng retrovirus. Liệu pháp kháng retrovirus cũng

làm tăng thời gian sống sót ở người bệnh có số lượng tế bào CD4 dưới 500 trong 1 mm^3. Liệu pháp này cũng có thể dùng cho những người bệnh có mật độ HIV trên 30 000/ml huyết tương, không phụ thuộc vào số lượng tế bào CD4, vì tải lượng virus HIV là một yếu tố tiên lượng sự tiến triển của bệnh. Mục tiêu điều trị là đạt mật độ HIV ở mức không thể phát hiện được. Liệu pháp chuẩn hiện nay gồm 2 thuốc tương tự nucleosid kháng retrovirus, cùng với một thuốc ức chế protease. Sự tuân thủ điều trị có tính quyết định cho hiệu lực duy trì của thuốc.

Người bệnh điều trị không có kết quả (tăng gấp 3 lần mật độ virus, hoặc giảm số lượng tế bào CD4, hoặc tiến triển thành bệnh AIDS) phải chuyển sang dùng một kết hợp thuốc kháng retrovirus khác. Phải lựa chọn kết hợp thuốc mới sao cho nguy cơ kháng chéo với những thuốc đã dùng là tối thiểu. Khi liệu pháp cũ không còn tác dụng cần cho thêm thuốc mới, nguyên tắc là cho thêm không chỉ một thuốc, mà kết hợp 2 thuốc mới. Phải xem xét nguy cơ của tương tác thuốc khi điều trị với các thuốc kháng retrovirus.

Dược động học

Sau khi uống, lamivudin hấp thu nhanh và nồng độ đỉnh huyết thanh đạt sau khoảng 1 giờ (uống lúc đói), là 3,2 giờ (uống lúc no). Thức ăn làm chậm nhưng không làm giảm hấp thu thuốc. Sinh khả dụng ở người lớn nhiễm HIV là khoảng 80 - 87%; ở trẻ em từ 5 tháng đến 12 tuổi nhiễm HIV là 66%. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương thấp (< 36%). Thể tích phân bố là 1,3 lít/kg, không phụ thuộc vào liều và không có tương quan với cân nặng. Chỉ khoảng 10% lamivudin qua hàng rào máu - não; tỷ lệ nồng độ trong dịch não - tủy/nồng độ huyết thanh là 0,12. Lamivudin được chuyển hóa trong tế bào thành dạng triphosphat có hoạt tính. Thuốc bị chuyển hóa ít ở gan và được đào thải chủ yếu qua thận dưới dạng không thay đổi. Nửa đời trong tế bào lympho ở máu ngoại vi là 10 - 19 giờ. Nửa đời đào thải sau khi uống liều một lần là 5 - 7 giờ ở người lớn; là 2 giờ ở trẻ em từ 4 tháng đến 14 tuổi.

Chỉ định

Nhiễm virus HIV.

Phòng lây truyền HIV từ mẹ sang con.

Phòng sau phơi nhiễm HIV do nghề nghiệp.

Phòng sau phơi nhiễm HIV không do nghề nghiệp.

Điều trị viêm gan virus B mạn tính.

Chống chỉ định

Quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Không dùng các chế phẩm kết hợp lamivudin và các thuốc kháng retrovirus cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 50 ml/phút, bệnh nhân bị suy gan.

Thận trọng

Phải ngừng thuốc ở bệnh nhân bị đau bụng, buồn nôn hoặc nôn hoặc có kết quả hóa sinh bất thường khiến nghi ngờ bị viêm tụy. Chỉ dùng thuốc khi đã loại trừ viêm tụy.

Phải ngừng thuốc ở bệnh nhân có nồng độ aminotransferase tăng nhanh, gan to dần hoặc bị nhiễm toan do acid lactic không rõ căn nguyên.

Thận trọng khi dùng cho người có gan to hoặc có nguy cơ mắc bệnh gan.

Bệnh nhân đồng thời có HIV và viêm gan B hoặc C mạn tính được điều trị bằng kết hợp thuốc kháng retrovirus có nguy cơ cao bị ADR nặng lên gan.

Viêm gan B dễ bị trở lại nặng hơn ở người mắc viêm gan B mạn tính ngừng dùng lamivudin. Phải theo dõi chặt chức năng gan ở những người này. Trước khi dùng lamivudin để điều trị viêm gan B phải chắc chắn bệnh nhân không đồng thời có HIV vì dùng lamivudin liều thấp để điều trị viêm gan sẽ dẫn đến các chủng HIV kháng lamivudin.

Phải giảm liều ở bệnh nhân bị suy thận.

Phải theo dõi chặt chẽ khi dùng thuốc, nhất là lamivudin kết hợp với zidovudin cho trẻ em có tiền sử viêm tụy hoặc có nguy cơ bị viêm tụy. Phải ngừng thuốc ngay khi có dấu hiệu lâm sàng hoặc kết quả xét nghiệm gợi ý viêm tụy. Phải chỉ dẫn cho người thân hoặc người trông nom trẻ em nhiễm HIV về những dấu hiệu và triệu chứng của viêm tụy.

Không dùng chế phẩm kết hợp cố định liều chứa lamivudin và zidovudin, chứa abacavir và lamivudin, chứa abacavir, lamivudin và zidovudin cho trẻ nhỏ, vị thành niên nặng dưới 40 kg vì không điều chỉnh được liều cho từng thuốc.

Trong thuốc dạng uống có glucose (1 g/5 ml), không dùng cho bệnh nhân mắc đái tháo đường.

Báo cho người bệnh biết là lamivudin không chữa khỏi nhiễm HIV, họ vẫn tiếp tục mang virus HIV, kể cả nhiễm khuẩn cơ hội. Người bệnh vẫn phải được theo dõi và uống thuốc liên tục. Nói rõ cho người bệnh biết là lamivudin không làm giảm nguy cơ lây truyền HIV và họ phải dùng bao cao su để bảo vệ bạn tình.

Thời kỳ mang thai

Lamivudin không ngăn ngừa được việc truyền virus viêm gan B từ mẹ sang con. Thận trọng khi dùng lamivudin cho phu nữ mang thai, phải cân nhắc giữa lợi ích cho mẹ và nguy cơ cho thai. Chỉ dùng lamivudin kết hợp với zidovudin cho phụ nữ mắc viêm gan B trong 3 tháng cuối của thai kỳ để làm giảm sự phát triển HBV. Không dùng lamivudin trong 3 tháng đầu và 3 tháng giữa của thai kỳ vì có nguy cơ gây dị tật bẩm sinh cho thai nhi. Dùng lamivudin cho trẻ sơ sinh trong 1 tuần có thể có hiệu quả như dùng zidovudin kéo dài trong việc phòng ngừa lây truyền HIV từ mẹ sang con (sử dụng lâu dài zidovudin cho mẹ và cho trẻ là biện pháp có hiệu quả nhất để phòng ngừa truyền từ mẹ sang con nhưng cũng là biện pháp tốn kém nhất).

Thời kỳ cho con bú

Lamivudin được bài tiết trong sữa. Phụ nữ có HIV không cho con bú. Người mẹ bị nhiễm HIV đang dùng lamivudin không nuôi con bằng sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỷ lệ các tác dụng phụ dưới đây là trên người lớn, được điều trị nhiễm HIV hoặc HBV bằng lamivudin kết hợp với các thuốc khác kháng retrovirus.

Rất thường gặp, ADR > 10/100

TKTW: Đau đầu, mất ngủ, khó chịu, mệt mỏi.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm tụy, đau bụng.

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính.

Gan: Tăng các transaminase AST, ALT.

Thần kinh - cơ và xương: Đau cơ, bệnh dây thần kinh ngoại biên, đau cơ - xương.

Hô hấp: Dấu hiệu và triệu chứng ở mũi, ho, đau họng.

Khác: Nhiễm khuẩn (gồm cả nhiễm khuẩn tai, mũi, họng).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

TKTW: Chóng mặt, trầm cảm, sốt, rét run.

Da: Nổi mẩn.

Tiêu hóa: Chán ăn, tăng lipase, đau quặn bụng, khó tiêu, tăng amylase, cảm giác bỏng rát dạ dày.

Huyết học: Giảm tiểu cầu, có hemoglobin trong huyết tương.

Thần kinh cơ và xương: Tăng creatin phosphokinase, đau khớp.

Ít gặp, ADR < 1/100.

Thần kinh - cơ: Dị cảm, nhược cơ, tan cơ vân, bệnh thần kinh ngoại biên, co giật, hành vi bất thường.

Huyết học: Thiếu máu, thiểu sản hồng cầu, sưng hạch bạch huyết.

Toàn thân: Phản vệ, hội chứng phục hồi miễn dịch, rối loạn phân bố mỡ, tích mỡ.

Gan - lách: Gan to, tăng bilirubin huyết viêm gan virus B nặng thêm, lách to.
Chuyển hóa: Tăng triglicerid huyết, tăng cholesterol huyết, kháng insulin, tăng glucose huyết, tăng lactat huyết.
Da: Ngứa, rụng tóc, nổi ban.
Khác: Viêm miệng, thở rít, hoại tử xương.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng lamivudin ngay nếu có những dấu hiệu lâm sàng, triệu chứng, hoặc kết quả xét nghiệm cho thấy có thể xảy ra viêm tụy.
Phải ngừng lamivudin ngay nếu có những dấu hiệu lâm sàng, triệu chứng, hoặc kết quả xét nghiệm cho thấy nhiễm toan lactic, hoặc bị độc lên gan (gan to, tích mỡ, ngay cả khi transaminase tăng không cao lắm).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Bao giờ cũng phải dùng lamivudin kết hợp với ít nhất một thuốc kháng retrovirus khác. Lamivudin và chế phẩm kết hợp được dùng uống, lúc đói hoặc lúc no (uống lúc no làm hấp thu chậm). Bệnh nhân phải uống thuốc đúng liều, đúng giờ. Nếu quên liều thì phải uống ngay liều đã quên; sau đó lại uống thuốc theo giờ cũ; chứ không được uống gấp đôi liều để bù. Bệnh nhân không được tự ý thay đổi liều, thay thuốc, bỏ thuốc mà không có ý kiến của thầy thuốc. Cần theo dõi liên tục độc tính của thuốc và tiến triển lâm sàng, định kỳ xác định tải lượng virus và số lượng tế bào $TCD4^+$ và thay đổi phác đồ điều trị nếu cần.
Phòng lây nhiễm từ mẹ sang con: Phải kết hợp với thuốc kháng retrovirus khác.
Sơ sinh: 2 mg/kg/lần; ngày 2 lần trong 7 ngày (kể từ lúc sinh đến lúc được 7 ngày tuổi).
Chú ý: Lamivudin dùng cho trẻ sơ sinh kết hợp với nevirapin ngày 1 lần và 6 tuần kết hợp với zidovudin tùy theo trường hợp cụ thể (ví dụ: Mẹ chưa dùng thuốc kháng retrovirus trước hoặc trong khi chuyển dạ; mẹ chỉ được dùng thuốc kháng retrovirus trong lúc mang thai; mẹ có mức ức chế virus dưới mức tối ưu lúc chuyển dạ; mẹ mang virus kháng thuốc). Các hướng dẫn khuyến nghị phải dùng lamivudin ít nhất là 7 ngày để giảm thiểu kháng nevirapin. Nếu người mẹ không được uống thuốc kháng retrovirus trước và/hoặc trong lúc chuyển dạ, liều khuyên dùng cho trẻ sơ sinh nặng 1,5 - 2 kg là 4 mg, ngày 2 lần; cho trẻ sơ sinh nặng trên 2 kg là 6 mg, ngày 2 lần, cho uống ngay sau khi lọt lòng và dùng liên tục trong 2 tuần. Lamivudin phải được kết hợp với uống nelfinavir trong 2 tuần để bổ sung cho phác đồ 6 tuần dùng zidovudin uống hoặc tiêm tĩnh mạch cho sơ sinh. Cần trao đổi với bác sĩ chuyên khoa nhi trong lựa chọn phác đồ nhiều thuốc để phòng ngừa cho trẻ sơ sinh.
Điều trị HIV/AIDS: Phải kết hợp với ít nhất 2 thuốc kháng retrovirus khác. Lamivudin (3TC) kết hợp với 2 nucleosid khác như sau:
Người lớn:
Phác đồ hàng đầu: Stavudin (d4T) + lamivudin (3TC) + nevirapin (NVP).
Phác đồ thay thế: d4T + 3TC + EFV (enfavirenz); hoặc: AZT (zidovudin) + 3TC + NVP; hoặc: AZT + 3TC + EFV.
Dùng viên kết hợp lamivudin và zidovudin: 1 viên/lần (150 mg lamivudin, 300 mg zidovudin), ngày 2 lần. Dùng viên kết hợp lamivudin và abacavir: 1 viên (600 mg abacavir, 300 mg lamivudin) ngày 1 lần. Dùng viên kết hợp abacavir, lamivudin và zidovudin: 1 viên (300 mg abacavir, 150 mg lamivudin, 300 mg zidovudin), ngày 1 lần.
Người lớn < 50 kg: 4 mg/kg/lần; ngày 2 lần (tối đa: 150 mg/lần, ngày 2 lần).
Phụ nữ mang thai: Không dùng thuốc kháng retrovirus trong 12 tuần đầu của thai kỳ; thường bắt đầu điều trị từ tuần 36 theo phác đồ: AZT + 3TC + NVP hoặc: d4T + 3TC + EFV.
Trẻ em:
Phác đồ hàng đầu: d4T +3TC + NVP.
Phác đồ thay thế: d4T + 3TC + EFV; hoặc: AZT + 3TC + NVP; hoặc: AZT + 3TC + ABC (abacavir).
Chú ý: Không dùng efavirenz cho trẻ dưới 3 tuổi hoặc trẻ nặng dưới 10 kg.
Liều lamivudin:
Sơ sinh: 2 mg/kg/lần; ngày 2 lần.
Trẻ 1 - 3 tháng tuổi: 4 mg/kg/lần; ngày 2 lần.
Trẻ nhỏ và trẻ em từ 3 tháng đến 16 tuổi: 4 mg/kg/lần; ngày 2 lần (liều tối đa: 150 mg/lần; ngày 2 lần). Nếu tính theo cân nặng: Với viên nén 150 mg có thể bẻ đôi:
14 - 21 kg: 75 mg/lần; ngày 2 lần (150 mg/ngày).
22 - 29 kg: 75 mg uống buổi sáng; 150 mg uống buổi chiều (225 mg/ngày).
≥ 30 kg: 150 mg/lần; ngày 2 lần (300 mg/ngày).
Điều trị viêm gan B mạn tính: Trước khi điều trị, phải chắc chắn bệnh nhân bị viêm gan B mạn tính không bị nhiễm đồng thời HIV. Nên chọn thuốc khác vì lamivudin không phải là thuốc được ưa dùng để điều trị viêm gan B mạn tính do tỷ lệ kháng thuốc cao.
Người lớn và trẻ em trên 16 tuổi:
Nếu viêm gan mạn có HBeAg dương tính: Lamivudin 100 mg/ngày uống liên tục từ 9 - 12 tháng cho đến khi chuyển đổi huyết thanh xuất hiện kháng thể anti-HBe dương tính và nồng độ ADN-HBV huyết thanh trở nên âm tính (dưới ngưỡng phát hiện) và ALT trở về bình thường.
Nếu viêm gan mạn tính có có HBeAg âm tính và anti-HBe dương tính: Lamivudin 100 mg/ngày uống liên tục trong 9 - 12 tháng cho đến khi nồng độ ADN-HBV huyết thanh trở nên âm tính (dưới ngưỡng phát hiện) và ALT trở về bình thường.
Trẻ em > 2 tuổi: 3 mg/kg/lần; ngày 1 lần (tối đa: 100 mg/ngày) trong 9 - 12 tháng cho đến khi nồng độ ADN-HBV huyết thanh trở nên âm tính (dưới ngưỡng phát hiện).
Trong thời gian điều trị phải theo dõi định kỳ bệnh nhân bởi bác sĩ có kinh nghiệm điều trị viêm gan B mạn tính nhằm đánh giá thuốc còn hiệu quả không và thay đổi trị liệu nếu cần. Phải thông báo cho bệnh nhân về khả năng kháng thuốc, về khả năng bệnh nặng lên khi ngừng dùng lamivudin và bệnh nhân cần thông báo cho bác sĩ những triệu chứng mới xuất hiện.
Điều trị đồng thời nhiễm viêm gan B và HIV: Liều lamivudin là liều để điều trị HIV. Chú ý: Chế phẩm uống không phù hợp để điều trị nhiễm đồng thời HBV và HIV. Thuốc được lựa chọn là tenofovir và lamivudin.
Trẻ nhỏ và trẻ em: 4 mg/kg/lần, ngày 2 lần (tối đa: 150 mg/lần), kết hợp với thuốc kháng virus khác.
Vị thành niên và người lớn: 150 mg/lần, ngày 2 lần hoặc 300 mg/lần, ngày 1 lần, kết hợp với thuốc kháng virus khác.
Phòng sau phơi nhiễm HIV do nghề nghiệp: 150 - 300 mg, ngày 1 lần dùng đồng thời với các thuốc kháng retrovirus khác. Thường dùng kết hợp với zidovudin, hoặc tenofovir hay lamivudin và stavudin hoặc didanosin (phác đồ 2 thuốc cơ bản). Nếu cần phác đồ tăng cường thì thêm 1 thuốc ức chế protease HIV hoặc 1 thuốc không phải nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược. Phải uống thuốc ngay sau khi bị phơi nhiễm, càng sớm càng tốt (trong vòng vài giờ) và dùng liên tục trong 4 tuần nếu thuốc được dung nạp.
Phòng sau phơi nhiễm HIV:
Vị thành niên ≥ 16 tuổi và người lớn: 150 mg/lần, ngày 2 lần hoặc 300 mg/lần ngày 1 lần kết hợp với ít nhất là 2 thuốc kháng retrovirus khác (zidovudin, tenofovir, stavudin hoặc didanosin kết hợp hoặc không kết hợp với một thuốc ức chế protease tùy theo nguy cơ). Phải uống thuốc ngay sau khi bị phơi nhiễm, càng sớm càng tốt (trong vòng 72 giờ) và dùng liên tục trong 28 ngày.

Chỉnh liều trong suy thận:

Bảng điều chỉnh liều lamivudin theo độ thanh thải creatinin (để điều trị nhiễm HIV):

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng lamivudin (cho người 16 tuổi trở lên)
30 - 49	150 mg, ngày 1 lần
15 - 29	Ngày đầu tiên 150 mg, ngày 1 lần; rồi những ngày sau 100 mg, ngày 1 lần.
5 - 14	Ngày đầu tiên 150 mg, rồi những ngày sau 50 mg, ngày 1 lần.
< 5	Ngày đầu tiên 50 mg, rồi những ngày sau 25 mg, ngày 1 lần.

Bảng điều chỉnh liều lamivudin theo độ thanh thải creatinin (để điều trị viêm gan B):

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng lamivudin (cho người lớn)
30 - 49	Ngày đầu tiên 100 mg, sau đó 50 mg ngày 1 lần
15 - 29	Ngày đầu tiên 100 mg, ngày 1 lần; rồi những ngày sau 25 mg, ngày 1 lần.
5 - 14	Ngày đầu tiên 35 mg, rồi những ngày sau 15 mg, ngày 1 lần.
< 5	Ngày đầu tiên 35 mg, rồi những ngày sau 10 mg, ngày 1 lần.

Thẩm tách máu hoặc thẩm phân phúc mạc sau 4 giờ chỉ lấy đi được một lượng không đáng kể; không cần phải cho liều bổ sung. Tuy nhiên, nên cho liều bổ sung sau khi đã lọc máu.

Tương tác thuốc

Các thuốc chống sự xâm nhập vào tế bào và chống hòa màng của virus HIV (enfuvirtid, maravioc): Có tác dụng hiệp đồng với lamivudin kháng HIV-1.

Các thuốc ức chế integrase của HIV (raltenavir): Không ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của lamivudin.

Các thuốc ức chế protease HIV (amprenavir/fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir): Có tác dụng hiệp đồng (*in vitro*) với lamivudin. Không có bằng chứng có sự đối kháng giữa lamivudin và atazanavir hoặc darunavir. Không rõ có tương tác về mặt dược động học giữa darunavir được tăng cường bằng ritonavir và lamivudin. Không rõ có tương tác về mặt dược động học giữa chế phẩm kết hợp có lopinavir và ritonavir với lamivudin khi được dùng đồng thời. Nồng độ đỉnh huyết tương và AUC của lamivudin tăng khi dùng đồng thời với nelfinavir; tuy nhiên điều này không có ý nghĩa lâm sàng và không cần phải chỉnh liều. Dùng đồng thời tipanavir được tăng cường bằng ritonavir không ảnh hưởng lên dược động học của lamivudin.

Các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược không phải nucleosid (delavirdin, efavirenz, nevirapin): Có tác dụng hiệp đồng với lamivudin lên HIV-1. Không cần phải điều chỉnh liều khi dùng đồng thời efavirenz và lamivudin. Không có tương tác dược động học khi dùng đồng thời lamivudin và rilpivirin.

Các nucleosid và nucleotid ức chế enzym phiên mã ngược (abacavir, emtricitabin, stavudin, tenofovir, zidovudin): Nồng độ zidovudin trong huyết tương tăng lên khoảng 13%) khi dùng kết hợp với lamivudin nhưng không cần phải chỉnh liều khi dùng đồng thời. Abacavir, satavudin làm giảm AUC của lamivudin nhưng không có ý nghĩa lâm sàng. Tenofovir làm giảm 24% nồng độ đỉnh huyết tương của lamivudin. Không dùng đồng thời lamivudin và emtricitabin (emtricitabin là chất tương tự lamivudin, dùng đồng thời không có lợi ích vì 2 thuốc bị kháng như nhau và không có tác dụng tăng cường lẫn nhau). Không dùng đồng thời lamivudin và zalcitabin vì lamivudin ức chế mạnh sự phosphoryl hóa zalcitabin ở bên trong tế bào.

Interferon và peginterferon: Dùng đồng thời thuốc kháng retrovirus (có hoặc không có ribavirin) và interferon alpha (hoặc peginterferon alpha) cho người đồng thời có HIV và HCV có thể gây suy gan gây tử vong. Phải theo dõi chặt chẽ người bệnh dùng đồng thời lamivudin và interferon alpha (hoặc peginterferon alpha) có hoặc không có ribavirin về độc tính, nhất là suy gan và phải ngừng thuốc nếu cần. Nếu tình trạng bị độc xấu thêm (ví dụ suy gan trên độ 6 theo thang Child-Pugh) thì có thể phải ngừng hoặc giảm liều interferon alpha (hoặc peginterferon) và/hoặc ribavirin.

Ribavirin: Ribavirin có thể làm giảm phosphoryl hóa lamivudin. Bệnh nhân đồng thời có HIV và HCV có nguy cơ bị suy gan khi dùng đồng thời thuốc kháng retrovirrus và interferon alpha (hoặc peginterferon alpha) có hoặc không có ribavirin.

Methadon: Không ảnh hưởng có ý nghĩa lên dược động học của lamivudin; không cần phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.

Trimethoprim/sulfamethoxazol làm tăng AUC của lamivudin 43% nhưng không cần phải chỉnh liều.

Buprenorphin: Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng; không cần chỉnh liều nếu dùng đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Có rất ít thông tin về quá liều. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Thẩm tách máu hoặc thẩm phân phúc mạc sau 4 giờ chỉ lấy đi được một lượng không đáng kể. Ngộ độc nặng (viêm tuy, bệnh thần kinh ngoại biên, gan nhiễm mỡ, suy thận cấp, nhiễm toan) xảy ra sau điều trị mà không xảy ra ngay sau khi uống quá liều. Dùng lâu dài có thể gây độc cho ty thể dẫn đến nhiễm toan lactic có hoặc không kèm theo nhiễm mỡ vi thể ở gan. Điều trị ngộ độc nặng bao gồm: ngừng thuốc, điều trị hỗ trợ, dùng benzodiazepin để an thần và chống co giật, thuốc chống nôn, điều chỉnh toan máu (truyền natri bicarbonat 1 - 2 mEq/kg, uống hoặc truyền tĩnh mạch riboflavin 50 mg/ngày; truyền L-carnitin 50 mg/kg/ngày chia làm 3 lần, mỗi lần truyền 2 giờ cho bệnh nhân không thẩm phân hoặc truyền liên tục 100 mg/kg/ngày cho bệnh nhân đang thẩm phân); dùng thuốc kích thích tạo bạch cầu hạt (nếu bị nhiễm khuẩn có giảm bạch cầu hạt); dùng thuốc gây co mạch nếu bị suy nhiều phủ tạng; theo dõi chặt các dấu hiệu lâm sàng, điện giải, enzym gan, tìm ổ nhiễm khuẩn ở bệnh nhân nhất là nếu có giảm bạch cầu trung tính.

Thông tin qui chế

Lamivudin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agimidin; Antiheb; Avolam; Bephardin; Bilavir; Bilipa; DevudinSPM; Docyclos; Epivir; Hepavudin; Heptavir; Hivir; Hivuladin; Ikolam; Ladinex; Ladivir; Lamidac 100; Lamiffix 100; Lamijas; Laminova 100; Lamitick; Lamivase; Lamovin; Lapuvir-100; Larevir 300; Latyz; Laviz 100; Lavusafe; Lazzy; Lemidina; Limatex - 100; Lincincef; Livervudin; Loramide; Lyhepadin; Mebipharavudin; Mevudine; Pilafix; Retrocytin; Retrocytin 150; Silytrol; Tabvudin; Timivudin; Tizacure 100; TV. Ladine; Vadavir; Victron; Vifix; Virilam 100; Virlaf; Zefdavir 100; Zeffix; Zymmex.

LANSOPRAZOL

Tên chung quốc tế: Lansoprazole.

Mã ATC: A02BC03.

Loại thuốc: Thuốc ức chế tiết acid dịch vị, thuốc ức chế bơm proton.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang giải phóng chậm (chứa hạt bao tan trong ruột): 15 mg, 30 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lansoprazol là dẫn chất benzimidazol có tác dụng chống tiết acid dạ dày. Lansoprazol có liên quan cấu trúc và dược lý với omeprazol. Lansoprazol là một thuốc ức chế bơm proton có tác dụng và sử dụng tương tự omeprazol. Lansoprazol gắn vào hệ thống enzym H^+/K^+ATPase còn gọi là bơm proton ở trong tế bào thành của dạ dày, làm bất hoạt hệ thống enzym này nên các tế bào thành không tiết ra acid hydrocloric ở giai đoạn cuối cùng. Lansoprazol là một base yếu, không ức chế trực tiếp hệ thống enzym này. Thuốc cần được hoạt hóa trong môi trường acid. Từ máu, thuốc vào tế bào thành và do tính chất base yếu, thuốc tích tụ trong các ống nhỏ tiết acid của tế bào thành và ở đó, thuốc được chuyển thành các chất chuyển hóa sulfenamid có hoạt tính; các chất chuyển hóa có hoạt tính phản ứng với nhóm sulfhydryl của H^+/K^+ATPase làm bơm proton mất hoạt tính. Do các chất chuyển hóa sulfenamid tạo thành một liên kết cộng không thuận nghịch với H^+/K^+ ATPase, nên tiết acid bị ức chế cho tới khi enzym mới được tổng hợp, điều này giải thích tại sao thời gian tác dụng của thuốc kéo dài tuy nửa đời huyết tương của thuốc ngắn.

Lansoprazol ức chế dạ dày tiết acid cơ bản và khi bị kích thích do bất kỳ tác nhân nào vì thuốc ngăn cản tiết acid ở giai đoạn cuối. Mức độ ức chế tiết acid dạ dày liên quan đến liều dùng và thời gian điều trị. Mức độ ức chế tiết acid dạ dày tương tự sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch lansoprazol 30 mg/ngày trong 7 ngày ở người khỏe mạnh. Lansoprazol làm tăng nồng độ gastrin trong huyết tương; nồng độ gastrin huyết thanh đạt mức cao trong vòng 2 tháng liệu pháp và trở về mức trước khi điều trị trong vòng 1 - 12 tuần sau khi ngừng thuốc. Lansoprazol cũng làm giảm tiết pepsin và làm tăng pepsinogen huyết thanh. Tuy nhiên, các tác dụng này không mạnh bằng ức chế tiết acid. Tác dụng làm tăng gastrin dạ dày và làm giảm acid hydrocloric dạ dày kéo dài chưa được đánh giá đầy đủ ở người, cần phải theo dõi lâu dài để loại trừ khả năng tăng nguy cơ gây u dạ dày ở người bệnh dùng lâu dài lansoprazol.

Lansoprazol có thể loại trừ *Helicobacter pylori* ở người bị loét dạ dày hoặc tá tràng bị nhiễm vi khuẩn này. Nếu phối hợp với 1 hoặc nhiều thuốc chống nhiễm khuẩn (như amoxicilin, clarithromycin) lansoprazol có thể có hiệu quả tiệt trừ nhiễm *H. pylori*.

Dược động học

Lansoprazol hấp thu nhanh, nồng độ tối đa trung bình đạt được trong khoảng 1,7 giờ sau khi uống, với sinh khả dụng tuyệt đối trên 80%. Ở người khỏe, nửa đời trong huyết tương là 1,5 (± 1,0) giờ.

Cả nồng độ thuốc tối đa và diện tích dưới đường cong (AUC) đều giảm khoảng 50% nếu dùng thuốc khoảng 30 phút sau khi ăn. Lansoprazol liên kết với protein huyết tương khoảng 97%. Lansoprazol chuyển hóa nhiều ở gan nhờ hệ enzym cytochrom P_{450} để thành hai chất chuyển hóa chính để bài tiết ra ngoài: Sulfon lansoprazol và hydroxy lansoprazol. Các chất chuyển hóa này có rất ít hoặc không còn tác dụng chống tiết acid. Các chất được chuyển đổi từ lansoprazol trong tế bào thành để ức chế tiết acid không có trong tuần hoàn toàn thân. Khoảng 20% thuốc dùng được bài tiết vào mật và nước tiểu.

Thải trừ lansoprazol bị kéo dài ở người bị bệnh gan nặng, nhưng không thay đổi ở người suy thận nặng. Do vậy, cần giảm liều đối với người bị bệnh gan nặng.

Chỉ định

Điều trị cấp và điều trị duy trì viêm thực quản có trợt loét ở người bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (dùng tới 8 tuần).

Điều trị loét dạ dày - tá tràng cấp (do nhiễm hoặc không nhiễm *H. pylori*).

Điều trị và dự phòng loét đường tiêu hóa do thuốc chống viêm không steroid.

Điều trị các chứng tăng tiết toan bệnh lý, như hội chứng Zollinger - Ellison, u đa tuyến nội tiết, tăng dưỡng bào toàn thân.

Chống chỉ định

Quá mẫn với lansoprazol hoặc các thành phần khác của thuốc.

Có thai trong 3 tháng đầu.

Thận trọng

Cần giảm liều đối với người bị bệnh gan. Người mang thai và cho con bú.

Thời kỳ mang thai

Chưa có thông báo dùng lansoprazol cho người mang thai. Không biết rõ thuốc có đi qua nhau thai vào bào thai không. Tuy nhiên, dùng lâu và với liều cao đã gây ung thư trên cả chuột nhắt và chuột cống đực và cái, do vậy không nên dùng cho người mang thai. Chống chỉ định dùng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Cả lansoprazol và các chất chuyển hóa đều bài tiết qua sữa ở chuột cống và có thể sẽ bài tiết qua sữa người mẹ. Vì tác dụng gây ung thư của thuốc trên súc vật đã được chứng minh, nên tránh dùng ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng phụ thường gặp nhất với lansoprazol là ở đường tiêu hóa như ỉa chảy, đau bụng, ngoài ra một số người bệnh có đau đầu, chóng mặt.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, đau bụng, buồn nôn, nôn, táo bón, khó tiêu.

Da: Phát ban.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi

Cận lâm sàng: Tăng mức gastrin huyết thanh, enzym gan, hematocrit, hemoglobin, acid uric và protein niệu.

Liều lượng và cách dùng

Viêm thực quản có trợt loét (ở người bệnh trào ngược dạ dày thực quản):

Điều trị triệu chứng thời gian ngắn cho tất cả các trường hợp viêm thực quản:

Liều người lớn thường dùng 15 - 30 mg, 1 lần/ngày, trong 4 - 8 tuần. Có thể dùng thêm 8 tuần nữa, nếu chưa khỏi.

Điều trị duy trì sau chữa khỏi viêm thực quản trợt loét để giảm tái phát: Người lớn 15 mg/ngày. Chưa xác định được mức độ an toàn và hiệu quả khi điều trị duy trì kéo dài quá 1 năm.

Loét dạ dày: 15 tới 30 mg, 1 lần/ngày, dùng trong 4 - 8 tuần. Nên uống vào buổi sáng trước bữa ăn sáng.

Loét tá tràng: 15 mg, 1 lần/ngày, dùng trong 4 tuần hoặc đến khi khỏi bệnh.

Dùng phối hợp với amoxicilin và clarithromycin trong điều trị nhiễm *H. pylori* ở người bệnh loét tá tràng thể hoạt động như sau:

Phối hợp 3 thuốc: 30 mg lansoprazol + 1 g amoxicilin và 500 mg clarithromycin, dùng 2 lần/ngày, cách nhau 12 giờ, trong 10 đến 14 ngày. Tất cả 3 loại thuốc đều uống trước bữa ăn.

Phối hợp 2 thuốc: 30 mg lansoprazol + 1 g amoxicilin, dùng 3 lần hàng ngày, trong 14 ngày. Cả 2 loại thuốc đều uống trước bữa ăn.

Điều trị duy trì sau khi loét tá tràng đã khỏi: 15 mg/lần/ngày. Chưa xác định được mức độ an toàn và hiệu quả khi điều trị duy trì kéo dài quá 1 năm.

Tăng tiết toan khác (thí dụ hội chứng Zollinger-Ellison).

Liều thường dùng cho người lớn bắt đầu là 60 mg, 1 lần/ngày. Nên uống vào buổi sáng trước bữa ăn. Sau đó, điều chỉnh liều theo sự dung nạp và mức độ cần thiết để đủ ức chế tiết acid dịch vị và tiếp tục điều trị cho đến khi đạt kết quả lâm sàng. Liều uống dao động từ 15 mg uống cách nhật đến 180 mg uống hàng ngày cần để duy trì tiết acid dịch vị cơ bản dưới 10 mEq/giờ (5 mEq/giờ ở người bệnh trước đó có phẫu thuật dạ dày). Liều trên 120 mg/ngày nên chia làm 2 lần uống.

Cần điều chỉnh liều cho người có bệnh gan nặng. Phải giảm liều, thường không được vượt quá 30 mg/ngày.

Lansoprazol không bền trong môi trường acid (dịch dạ dày), vì vậy phải uống lansoprazol trước khi ăn và không cắn vỡ hoặc nhai viên nang.

Loét đường tiêu hóa do thuốc chống viêm không steroid (NSAID): Điều trị loét nhưng vẫn uống NSAID: Người lớn 30 mg/ngày uống 1 lần trong 8 tuần.

Phòng loét dạ dày do NSAID ở người bệnh có tiền sử loét: Người lớn liều thường dùng 15 mg/lần, 1 lần/ngày, cho tới 12 tuần. Hiệu quả kém so với misoprostol 200 mg, 4 lần/ngày.

Trẻ em: Trào ngược dạ dày thực quản: Trẻ 1 - 11 tuổi, cân nặng ≤ 30 kg: 15 mg/lần, 1 lần/ngày, cho tới 12 tuần; cân nặng > 30 kg: 30 mg/lần, 1 lần/ngày, trong 12 tuần; trẻ 12 - 17 tuổi, liều uống thông thường khi không có loét: 15 mg/ngày, cho tới 8 tuần, và nếu có loét: 30 mg/ngày, cho tới 8 tuần.

Suy thận: Dược động học của lansoprazol có thể thay đổi, nhưng không cần phải chỉnh liều thuốc. Tuy nhiên khi dùng gói chứa lansoprazol, amoxicilin, và clarithromycin, nhà sản xuất khuyến cáo không nên dùng khi hệ số thanh thải creatinin < 30 ml/phút.

Suy gan nặng: Cần xem xét giảm liều.

Tương tác thuốc

Lansoprazol được chuyển hóa nhờ hệ enzym cytochrom P_{450}, nên tương tác với các thuốc khác được chuyển hóa bởi cùng hệ enzym này. Do vậy, không nên dùng lansoprazol cùng với các thuốc khác cũng được chuyển hóa bởi cytochrom P_{450}. Không thấy có ảnh hưởng lâm sàng quan trọng tới nồng độ của diazepam, phenytoin, theophylin, prednisolon hoặc warfarin khi dùng cùng với lansoprazol.

Lansoprazol làm giảm tác dụng của ketoconazol, itraconazol và của các thuốc khác có sự hấp thu cần môi trường acid.

Sucralfat làm chậm và giảm hấp thu lansoprazol (khoảng 30%).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hạ thân nhiệt, an thần, co giật, giảm tần số hô hấp.

Điều trị hỗ trợ: Phương pháp thẩm tách không loại được thuốc.

Thông tin qui chế

Lansoprazol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agi-Lanso; Bivilans; Cadilanso; Comepar; Everest Lanpo; Hanall Lansoprazole; Holdacid 30; Inolanfra; Intas Lan- 30; Labapraz; Lamozile-30; Lanacid-30; Lanazol; Lanchek-30; Langamax; Langast; Lanikson; Lanizol 30; Lanlife - 30; Lanmebi; Lanprasol 15; Lans OD 15; Lansec 30; Lansina; Lansindus; Lansofast; Lansolek 30; Lansoliv; Lansomax; Lansopril-30; Lansotop; Lansotrent; Lansovie; Lanspro-30; Lantazolin; Lantota; Lanzadon; Lanzee-30; Lanzmarksans; Lanzonium; Lapryl; Lasoprol 30; Lasovac; Lazocolic; L-Cid; Lezovar; Lucip; Milanmac; Mirazole; Nadylanzol; Nefian; pms-Lansoprazol 30; Prazex; Propilan 30; SAVI Lansoprazole 30; Sedacid; Solarol; Synpraz 30; Takzole; TV. Lansoprazol; Unilanso; Victacid 30; Zapra.

LEFLUNOMID

Tên chung quốc tế: Leflunomide.

Mã ATC: L04AA13

Loại thuốc: Thuốc điều hòa miễn dịch kháng viêm khớp làm thay đổi bệnh do tác dụng chống viêm và ức chế miễn dịch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 10 mg, 20 mg, 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Leflunomid được sử dụng ở người trưởng thành mắc viêm khớp dạng thấp thể vừa hoặc nặng để điều trị các dấu hiệu và triệu chứng của viêm khớp dạng thấp nhằm cải thiện chức năng vận động và làm chậm quá trình tổn thương cấu trúc khớp do bệnh gây ra.

Leflunomid là thuốc có tác dụng điều hòa miễn dịch đồng thời có hoạt tính chống viêm và ức chế miễn dịch. Leflunomid được coi là "tiền thuốc" vì sau khi uống, thuốc được chuyển hóa rất nhanh và hầu như hoàn toàn thành chất chuyển hóa có tác dụng là teriflunomid (A-771726). Tất cả mọi tác dụng của thuốc đều nhờ chất A-771726 này.

Cơ chế tác dụng chính xác của leflunomid trong viêm khớp dạng thấp còn chưa rõ nhưng tỏ ra chủ yếu là qua điều hòa các lympho tự miễn có vai trò trong bệnh sinh của viêm khớp dạng thấp. Leflunomid có tác dụng điều hòa miễn dịch qua việc ngăn sự lan tỏa của các lympho tự miễn được hoạt hóa do thuốc can thiệp vào chu kỳ tế bào. Ở bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp dùng leflunomid, các lympho tự miễn dịch bị mất đi dần dần và quá trình tự miễn giảm. Các kết quả *in vitro* cho thấy leflunomid ức chế enzym dihydroorotat dehydrogenase của ty thể, ức chế tyrosin kinase ở các tế bào đang phân chia và có những tác dụng khác góp phần vào tác dụng điều hòa miễn dịch của thuốc.

Leflunomid ức chế có phục hồi enzym dihydroorotat dehydrogenase của ty thể là enzym quan trọng cho sự tạo ra pyrimidin ribonucleotid uridin monophosphat (rUMP) mới. Các pyrimidin ribonucleotid, trong đó có rUMP được tạo thành từ nguồn tổng hợp mới cần có dihydroorotat dehydrogenase và từ các con đường cứu hộ (salvage pathway) khác không phụ thuộc dihydroorotat dehydrogenase. Các lympho hoạt hóa cần nhiều rUMP và các pyrimidin ribonucleotid khác để chuyển từ pha G_1 sang pha S của chu kỳ tế bào, bởi thế các lympho hoạt hóa phụ thuộc vào cả con đường tổng hợp mới và các con đường cứu hộ. Chất A-771726 ức chế enzym dihydroorotat dehydrogenase nên ức chế con đường tạo mới, làm giảm nồng độ rUMP, giảm tổng hợp ADN và ARN, ức chế tăng sinh tế bào và làm ngừng chu kỳ phân bào ở pha G_1. Như vậy, leflunomid ức chế sự nhân lên của tế bào T tự miễn và ức chế sự sản sinh kháng thể tự miễn của tế bào B. Do các con đường cứu hộ được cho là duy trì các tế bào bị ngừng ở pha G_1 nên hoạt tính của leflunomid là kìm hãm tế bào chứ không phải gây độc tế bào. Nồng độ rUMP thấp còn có tác dụng ngăn sự kết dính tế bào lympho hoạt hóa vào tế bào nội mạc mạch máu ở bao khớp, làm tăng tổng hợp các cytokin ức chế miễn dịch như làm biến đổi yếu tố tăng trưởng beta (TBF- β). Khác với cyclosporin, leflunomid không ảnh hưởng lên các giai đoạn sớm của quá trình hoạt hóa lympho nên các tế bào T nhớ ở pha G_o không bị ảnh hưởng bởi leflunomid.

Leflunomid không ảnh hưởng lên các tế bào không có dạng lympho, có thể là vì sự nhân lên của các tế bào trong ống tiêu hóa

và ở hệ tạo máu có thể được duy trì ở mức hằng định cơ bản và sự phân bào cần các pyrimidin nucleotid từ các con đường cứu hộ không phụ thuộc vào dihydroorotat dehydrogenase. Leflunomid có tác dụng chống viêm do ức chế cyclooxygenase-2 (COX-2), không ảnh hưởng lên khả năng thực bào của bạch cầu hạt.

Các dữ liệu có đến nay cho thấy trên người trưởng thành bị viêm khớp dạng thấp, leflunomid có hiệu quả như methotrexat hoặc sulfasalazin và có thể là trị liệu thay thế phù hợp cho các thuốc chống viêm khớp có tác dụng làm thay đổi bệnh (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs). Tuy nhiên, vai trò của leflunomid cần được nghiên cứu thêm.

Trong điều trị viêm khớp dạng thấp, các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) có tác dụng trong điều trị ban đầu các triệu chứng nhưng không làm chậm quá trình tiến triển của bệnh, không ngăn ngừa được sự phá hủy khớp. Các DMARDs có khả năng làm giảm thiểu hoặc ngăn ngừa tổn thương ở khớp, giữ cho khớp được toàn vẹn và đảm bảo được chức năng, làm giảm chi phí điều trị. Điều trị bằng DMARDs phải được bắt đầu sớm và không được để quá 3 tháng sau khi bệnh nhân có biểu hiện cấp (đau khớp kéo dài, cứng khớp rõ vào buổi sáng, mỏi mệt, viêm bao khớp, tốc độ lắng máu cao kéo dài, protein C dương tính, có tổn thương khớp trên phim chụp X quang) cho dù bệnh nhân được điều trị bằng NSAIDs. Các DMARDs thường được dùng để điều trị viêm khớp dạng thấp là etanercept, hydroxycloroquin, infliximab, leflunomid, methotrexat, sulfasalazin, azathioprin, cyclosporin, minocyclin, penicilamin và/hoặc các hợp chất vàng theo đường uống hoặc tiêm. Leflunomid gây acid uric niệu do có tác dụng đặc hiệu lên diềm bàn chải ở ống lượn gần.

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy leflunomid có tác dụng kháng cytomegalovirus (CMV). Tác dụng phòng ngừa thải ghép cấp và mạn tính của leflunomid ở bệnh nhân được ghép tạng đặc đang được nghiên cứu thêm.

Dược động học

Do không phát hiện được leflunomid trong cơ thể nên dược động học của leflunomid được nghiên cứu qua A-771726 là chất phát hiện được. Sau khi uống, thuốc nhanh chóng được chuyển hóa thành A-771726 ở niêm mạc tiêu hóa và ở gan. Nồng độ đỉnh huyết tương của A-771726 đạt sau 6 - 12 giờ. Liều tấn công thường dùng là 100 mg, ngày 1 lần trong 3 ngày nên nhanh chóng đạt nồng độ ổn định huyết tương. Nếu không có liều tấn công thì phải mất hơn 2 tháng mới đạt được nồng độ ổn định huyết tương. Ở bệnh nhân trưởng thành, sau khi uống liều một lần 50 hoặc 100 mg leflunomid nồng độ huyết tương A-771726 tương ứng sau 24 giờ là 4 hoặc 8,2 - 8,5 microgam/ml. Uống liều leflunomid 100 mg ngày 1 lần trong 3 ngày, sau đó uống 10 hoặc 25 mg ngày 1 lần thì nồng độ tương ứng A-771726 ở giai đoạn ổn định là 18 hoặc 63 microgam/ml 24 giờ sau khi uống. Các nghiên cứu dùng liều một lần hay nhiều lần cho thấy nồng độ huyết tương A-771726 tỷ lệ thuận với liều. Thức ăn giàu mỡ không ảnh hưởng lên sinh khả dụng của thuốc. Thể tích phân bố của A-771726 ở giai đoạn ổn định là 0,13 lít/kg. Ở người khỏe mạnh, hơn 99% A-771726 gắn vào protein (albumin). Tỷ lệ A-771726 không gắn vào protein ở người bị viêm khớp dạng thấp hơi cao hơn so với người bình thường. Ở bệnh nhân thẩm phân phúc mạc hoặc lọc máu, tỷ lệ A-771726 không gắn vào protein cao hơn ở người khỏe mạnh 2 lần (1,51 so với 0,62%). Chưa rõ A-771726 có qua nhau thai hoặc qua sữa mẹ ở người hay không.

Sau khi uống, thuốc được chuyển hóa rất nhanh ở niêm mạc tiêu hóa và ở gan thành A-771726 (90%), acid cyanoacetic và một số chất chuyển hóa thứ yếu khác. Chưa xác định được enzym đặc hiệu chuyển hóa leflunomid. Nửa đời huyết tương của A-771726 là 14 - 18 ngày (5 - 40 ngày). Sở dĩ nửa đời dài là do tỷ lệ gắn với protein cao và có tuần hoàn gan mật của A-771726. Độ thanh thải sau khi tiêm tĩnh mạch A-771726 là 31 ml/giờ. Độ thanh thải ở người hút thuốc lá cao hơn của người không hút thuốc 38%. Độ thanh thải giảm ở trẻ 3 - 17 tuổi cân nặng dưới 40 kg bị viêm khớp dạng thấp (18 ml/giờ) so với ở trẻ cân nặng hơn 40 kg (26 ml/giờ). Thuốc được đào thải qua nước tiểu dưới dạng các chất liên hợp glucuronid. A-771726 cũng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa và bài xuất trực tiếp qua mật. Đào thải qua nước tiểu là con đường chính trong 96 giờ đầu sử dụng leflunomid; sau đó đào thải theo phân là chính. Dạng được đào thải qua nước tiểu chủ yếu là các chất liên hợp glucuronid của leflunomid, các dẫn xuất acid oxanilic của A-771726. Chất chính có trong phân là A-771726.

Phải mất tới 2 năm sau khi ngừng dùng leflunomid thì nồng độ A-771726 mới thấp tới mức không phát hiện được. Không có sự khác biệt về dược động học theo giới và theo tuổi. Không loại bỏ được A-771726 bằng thẩm phân màng bụng liên tục hoặc thẩm phân máu. Có thể làm tăng nhanh thải trừ bằng cholestyramin hoặc than hoạt.

Chỉ định

Chỉ định chính:

Điều trị đợt cấp viêm khớp dạng thấp ở người lớn nhằm làm giảm các dấu hiệu và triệu chứng, ngăn ngừa tổn thương và cải thiện chức năng vận động.

Điều trị viêm khớp vẩy nến hoạt động.

Chỉ định khác:

Điều trị nhiễm CMV kháng các thuốc chống virus thông thường.

Ghép tạng đặc.

Chống chỉ định

Dị ứng với leflunomid hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Bị suy giảm miễn dịch nặng (vì thuốc làm tăng nguy cơ mắc u ác tính), bị nhiễm khuẩn nặng.

Bị thiểu sản tủy xương.

Thận trọng

Phải theo dõi huyết áp trước khi bắt đầu trị liệu và định kỳ trong thời gian trị liệu.

Không dùng cho người có bệnh gan cấp hoặc mạn tính hoặc có nồng độ ALT cao gấp 2 lần mức cao trong giới hạn bình thường.

Không dùng cho người huyết thanh dương tính với HBV, HCV.

Phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan: Theo dõi ALT 1 lần mỗi tháng trong 6 tháng đầu trị liệu, nếu bình thường thì sau đó cứ 6 - 8 tuần định lượng 1 lần. Nếu ALT cao gấp 3 lần mức cao trong giới hạn bình thường thì phải ngừng thuốc để tìm nguyên nhân làm ALT tăng. Nếu là do leflunomid thì phải dùng cholestyramin để tăng thải và thăm dò chức năng gan hàng tuần cho đến khi các giá trị trở về bình thường. Nếu không phải do leflunomid thì có thể xem xét việc tiếp tục trị liệu.

Thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc khác độc lên gan.

Nếu thấy bệnh nhân có dấu hiệu bị nhiễm khuẩn nặng thì phải ngừng thuốc và tiến hành biện pháp tăng thải thuốc (cholestyramin, than hoạt).

Phải đếm tế bào máu, định lượng hemoglobin hoặc đo hematocrit trước khi điều trị bằng leflunomid và định kỳ trong suốt thời gian trị liệu: Mỗi tháng 1 lần trong 6 tháng đầu; sau đó cứ 6 - 8 tháng 1 lần. Nếu dùng đồng thời với thuốc ức chế miễn dịch khác thì phải làm mỗi tháng 1 lần. Nếu thấy tủy xương bị ức chế thì phải ngừng thuốc và tiến hành biện pháp tăng thải thuốc. Phải theo dõi huyết học ở bệnh nhân đã ngừng dùng leflunomid và dùng thuốc có khả năng ức chế tạo máu.

Nếu thấy có những biểu hiện nặng ở da thì phải ngừng thuốc và tiến hành biện pháp tăng thải thuốc.

Bệnh nhân cần thông báo ngay nếu thấy bị ho, khó thở dù có sốt hay không. Có thể phải ngừng thuốc và tiến hành biện pháp tăng thải thuốc nếu đúng là do thuốc.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị suy thận vì thận có vai trò quan trọng trong thải thuốc.

Thời kỳ mang thai

Thuốc độc với thai. Không dùng cho phụ nữ mang thai. Chỉ sử dụng leflunomid cho phụ nữ trong tuổi sinh đẻ khi đã chắc chắn là đang không mang thai và sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả. Phải thông báo nguy cơ lên thai cho bệnh nhân. Nếu bệnh nhân muốn có thai trong thời gian trị liệu thì phải bảo bệnh nhân đợi sau khi đã qua đợt tăng thải thuốc. Nếu chót cho bệnh nhân có thai dùng thuốc hoặc bệnh nhân có thai trong thời gian dùng thuốc thì phải ngừng ngay thuốc và bảo cho bệnh nhân biết nguy cơ lên thai. Bệnh nhân phải thông báo ngay cho bác sĩ nếu thấy chậm kinh trong thời gian trị liệu.

Chưa có dữ liệu về độc tính của thuốc lên thai qua nam giới. Tuy nhiên, nam giới muốn có con nên ngừng dùng thuốc và trải qua đợt tăng thải thuốc 11 ngày bằng cholestyramin (xem mục Quá liều và xử trí).

Thời kỳ cho con bú

Không rõ thuốc có được bài tiết vào sữa không. Không nên cho con bú nếu phải dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Do phải mất tới 2 năm sau khi ngừng dùng leflunomid nồng độ huyết tương chất chuyển hóa có tác dụng mới xuống tới mức không thể phát hiện được nên các ADR có thể xảy ra sau khi đã ngừng dùng thuốc. Bởi vậy vẫn cần theo dõi bệnh nhân một thời gian dài sau khi đã ngừng dùng thuốc.

Rất hay gặp, ADR > 10/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy (17%).

Hô hấp: Nhiễm khuẩn đường hô hấp (4 - 15%).

Thường gặp, 10/100 > ADR > 1/100

Tim mạch: Tăng huyết áp (10%), đau ngực (2%), phù ngoại vi, trống ngực, tim nhanh, giãn mạch, phình giãn tĩnh mạch, viêm mạch.

TKTW: Nhức đầu (7%), hoa mắt (4%), đau (2%), lo âu, trầm cảm, sốt, mất ngủ, khó chịu, nhức nửa đầu, rối loạn ngủ, chóng mặt.

Da: Rụng tóc (10%), nổi mẩn (10%), ngứa (4%), da khô (2%), eczema (2%), trứng cá, nổi vết thâm, viêm da, tóc bạc màu, tụ máu, rối loạn móng, rối loạn da/rối loạn màu da, loét, nổi hạch dưới da.

Nội tiết - chuyển hóa: Kali huyết hạ (1%), đái tháo đường, glucose huyết cao, mỡ huyết cao, cường năng giáp, rối loạn kinh nguyệt.

Tiêu hóa: Buồn nôn (9%), đau bụng (5 - 6%), khó tiêu (5%), sút cân (4%), chán ăn (3%), viêm dạ dày - ruột (3%), loét miệng (3%), nôn (3%), nhiễm *Candida* miệng, viêm đại tràng, táo bón, viêm thực quản, chướng bụng, viêm dạ dày, viêm lợi, đại tiện ra máu, sưng tuyến nước bọt, viêm miệng, rối loạn vị giác, khô miệng.

Niệu - sinh dục: Nhiễm khuẩn đường niệu (5%), albumin niệu, viêm bàng quang, tiểu tiện khó, rối loạn tuyến tiền liệt, đái rắt, nhiễm *Candida* âm đạo.

Máu: Thiếu máu.

Gan: Các test chức năng gan bất thường (5%), sỏi mật.

Tại chỗ: Áp xe.

Xương - khớp: Thoái hóa khớp, hoại tử xương, viêm gân và bao gân, đau nhức xương, chuột rút, viêm gân, tăng CPK, đau cơ, đau lưng, đau dây thần kinh, viêm dây thần kinh, đau vùng hố chậu, đứt gân.

Mắt: Nhìn mờ, đục nhân mắt, viêm kết mạc, rối loạn về mắt.

Thận: Đái ra máu.

Hô hấp: Viêm phế quản (7%), ho (3%), viêm họng (3%), viêm phổi (2%), viêm mũi (2%), viêm xoang (2%), hen, khó thở, chảy máu cam.

Khác: Chấn thương do tai nạn (5%), phản ứng dị ứng (2%), hội chứng giống cúm (2%), viêm bàng quang, nhiễm herpes, thoát vị, đổ nhiều mồ hôi.

Ít gặp, ADR <1/100

Toàn thân: Phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson, nhiễm khuẩn cơ hội.

Máu: Giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa acid.

Hô hấp: Bệnh kẽ phổi, xơ phổi.

Gan - mật: Gan nhiễm độc (gồm cả hoại tử gan, suy gan), viêm gan, vàng da, ứ mật.

Da: Viêm mạch hoại tử da, hồng ban đa dạng, hoại tử thượng bì, mày đay.

Tụy: Viêm tụy.

Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại biên.

Mạch: Phù mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc và điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ.

Làm các xét nghiệm đánh giá chức năng, xác định nguyên nhân có phải do thuốc không.

Nếu do thuốc thì tiến hành biện pháp tăng đào thải (xem mục Quá liều và xử trí).

Giảm liều nếu bệnh nhân dung nạp kém.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định.

Có thể uống thuốc lúc no hoặc lúc đói. Nếu quên uống thì uống ngay khi nhớ ra. Nếu đã gần lần uống liều sau thì bỏ liều đã bị quên. Không uống chập 2 liều.

Điều trị viêm khớp dạng thấp ở người lớn: Liều tấn công 100 mg/ngày trong 3 ngày; sau đó 20 mg/ngày. Có thể không dùng liều tấn công ở bệnh nhân có nguy cơ cao bị độc gan và máu (ví dụ bệnh nhân vừa dùng đồng thời methotrexat). Nếu không dùng liều tấn công ban đầu thì có thể không đạt được nồng độ ổn định huyết tương trong 2 tháng hoặc lâu hơn. Có thể giảm liều xuống còn 10 mg/ngày ở bệnh nhân không dung nạp liều 20 mg/ngày. Không khuyến cáo dùng liều cao hơn 20 mg/ngày. Do nửa đời của chất chuyển hóa dài nên phải một thời gian dài sau khi giảm liều mới thấy nồng độ huyết thanh giảm.

Điều trị nhiễm CMV kháng các thuốc chống virus thông thường: Một số tác giả khuyên dùng liều 100 - 200 mg/ngày trong 5 - 7 ngày; sau đó uống 40 - 60 mg/ngày. Có thể chỉnh liều căn cứ vào nồng độ chất chuyển hóa hoặc tác dụng phụ.

Ghép tạng đặc (gan, thận): Liều tấn công ban đầu là 1,2 - 1,4 g, uống làm nhiều lần trong 5 - 7 ngày; sau đó dùng liều duy trì 10 - 120 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Không tiêm vắc xin sống cho người dùng leflunomid.

Rifampin làm nồng độ A-771726 tăng 40%. Cần thận trọng khi dùng đồng thời.

Các thuốc chống viêm không steroid: Không thấy có thay đổi hiệu quả khi dùng đồng thời với leflunomid. Tuy nhiên, không loại trừ có tương tác vì A-771726 ức chế CYP2C9 và ảnh hưởng lên sự gắn vào protein của một vài NSAIDs. *In vitro*, A-771726 làm tăng tỷ lệ diclofenac và ibuprofen tự do 13 - 50%.

Methotrexat: Dược động học của methotrexat và leflunomid không bị thay đổi khi 2 thuốc được dùng đồng thời. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân có enzym gan tăng cao hơn, bệnh nhân có nguy cơ bị giảm 3 dòng tế bào máu ngoại vi, giảm bạch cầu hạt hoặc giảm tiểu cầu khi dùng leflunomid đồng thời hoặc ngay sau khi dùng methotrexat.

Không dùng đồng thời leflunomid với: Vắc xin BCG, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus (tại chỗ).

Leflunomid làm tăng nồng độ/tác dụng của: Carvedilol, các cơ chất của CYP2C9, natalizumab, tolbutamid, các vắc xin sống, thuốc kháng vitamin K.
Leflunomid làm giảm nồng độ/tác dụng của: Vắc xin BCG, sipuleucel-T, các vắc xin bất hoạt.
Các thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của leflunomid: Denosumab, các thuốc ức chế miễn dịch, pimecrolimus, roflumilast, tacrolimus (tại chỗ), tolbutamid, trastuzumab.
Các thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của leflunomid: Thuốc gắn vào acid mật, than hoạt, echinacea, cholestyramin.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản viên nén trong bao bì kín, ở nhiệt độ phòng (15 - 30 °C), tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Chưa rõ liều gây độc cấp chết người.
Các dấu hiệu ngộ độc cấp trên động vật là: Giảm cử động, chảy nước mắt, nôn, run đầu chi, co giật, loét môn vị.
Xử trí:
Tăng đào thải bằng cholestyramin hoặc than hoạt. Uống cholestyramin 8 g, ngày 3 lần có tác dụng làm giảm nồng độ A-771726 khoảng 40% trong 24 giờ và 49 - 65% trong 48 giờ. Uống hoặc bơm than hoạt dưới dạng dung dịch treo vào dạ dày (50 g, 6 giờ một lần) trong 24 giờ làm giảm nồng độ A-771726 khoảng 37% trong 24 giờ và 48% trong 48 giờ.
Nếu cần thì lặp lại.
Để làm giảm nhanh nồng độ A-771726 tới mức không thể phát hiện được (< 0,02 microgam/ml) thì áp dụng phác đồ 11 ngày: Cholestyramin 8 g, 3 lần 1 ngày trong 11 ngày. Kiểm tra nồng độ thuốc (phải xuống mức < 0,02 mg/lít) qua 2 lần cách nhau ít nhất 14 ngày.
Điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân.

Thông tin qui chế
Leflunomid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Arastad 20; Lefra-20.

LERCANIDIPIN

Tên chung quốc tế: Lercanidipine
Mã ATC: C08CA13.

Loại thuốc: Thuốc chẹn kênh calci.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén bao phim: 10 mg, 20 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Lercanidipin là một thuốc chẹn kênh calci thuộc họ dihydropyridin. Thuốc chẹn chọn lọc các kênh calci phụ thuộc điện thế typ L. Tác dụng chống tăng huyết áp là do liên quan trực tiếp đến tác dụng giãn cơ trơn mạch máu. Như vậy, toàn bộ sức cản ngoại vi đều giảm. Tuy nửa đời huyết tương của thuốc ngắn, song thuốc có hoạt tính chống tăng huyết áp kéo dài, điều này có thể liên quan đến một hệ số phân chia qua màng tế bào cao. Lercanidipin không gây giảm tác dụng co sợi cơ tim và chỉ gây tăng nhẹ nhịp phản xạ.
Tác dụng giãn mạch của lercanidipin xuất hiện từ từ, các trường hợp tụt huyết áp kèm nhịp tim nhanh phản xạ hiếm xảy ra ở người tăng huyết áp.
Dược động học
Lercanidipin hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa, tuy nhiên chịu sự chuyển hóa bước đầu mạnh ở gan. Sinh khả dụng thấp nhưng sẽ tăng lên sau khi ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 1,5 - 3 giờ. Lercanidipin phân bố nhanh và rộng rãi. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương trên 98%. Lercanidipin chuyển hóa ở gan, chủ yếu qua cytochrom P_{450}, isoenzym CYP3A4 , thành chất chuyển hóa không hoạt tính. Khoảng 50% liều uống thải qua thận. Nửa đời thải trừ cuối khoảng 2 - 5 giờ, nhưng khi nghiên cứu, dùng thử nghiệm nhạy hơn cho thấy giá trị này có thể lên 8 - 10 giờ.

Chỉ định
Thuốc có thể sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc khác trong điều trị tăng huyết áp.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với các thành phần của thuốc.
Đau thắt ngực không ổn định.
Nhồi máu cơ tim trong vòng một tháng.
Suy thận nặng (Cl_{cr} < 10 ml/phút).
Bệnh nhân thẩm phân phúc mạc.
Suy gan nặng.

Thận trọng
Trong trường hợp suy tim, thay đổi chức năng thất trái, cần đặc biệt theo dõi tình trạng huyết động của bệnh nhân.
Một số dihydropyridin tác dụng ngắn có thể làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch trên các bệnh nhân có bệnh mạch vành. Lercanidipin mặc dù có tác dụng kéo dài, song cũng cần thận trọng khi sử dụng trên các bệnh nhân bệnh mạch vành.

Thời kỳ mang thai
Các nghiên cứu trên động vật chưa cho thấy có bằng chứng gây quái thai hoặc độc tính trên phôi khi dùng lercanidipin. Hiện nay chưa có đủ dữ liệu để đánh giá tác dụng gây quái thai hoặc độc với phôi thai khi dùng lercanidipin cho người mang thai. Do đó, để an toàn, tốt nhất không nên dùng lercanidipin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Không có đủ dữ liệu về sự thải trừ thuốc qua sữa mẹ. Tuy nhiên, để thận trọng, nên tránh sử dụng thuốc trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Hạ huyết áp thế đứng (1%), đánh trống ngực (10%), phù ngoại biên (2%), đỏ bừng mặt (6%), phát ban (1%), đau đầu (5%), lợi tiểu (2%).

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Các ADR thường xuất hiện lúc bắt đầu điều trị hoặc khi tăng liều. Đa số thường thoảng qua và hết ngay khi ngừng thuốc. Nếu thấy cơn đau thắt ngực lúc đầu điều trị, cần ngừng thuốc ngay.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Thuốc uống ngày 1 lần, vào buổi sáng, trước khi ăn. Uống với một ít nước, không được uống với nước ép bưởi.
Liều lượng:
Liều khởi đầu: 5 mg, có thể đủ dùng cho một số người.
Liều thông thường: 10 mg, ngày 1 lần. Có thể tăng lên nếu cần thiết, sau ít nhất 2 tuần, tới 20 mg một ngày.
Nếu chưa đạt yêu cầu, có thể phối hợp thêm 1 thuốc chống tăng huyết áp khác.

Tương tác thuốc
Dantrolen (truyền): Các nghiên cứu trên động vật cho thấy việc dùng verapamil và dantrolen có thể gây rung thất và tử vong.
Tránh dùng các thuốc chẹn kênh calci với dantrolen vì nguy cơ tiềm ẩn. Tuy nhiên, có một số bệnh nhân điều trị nifedipin và dantrolen mà không xảy ra vấn đề gì.
Ketoconazol, itraconazol: Nguy cơ gây phù ngoại biên do ức chế

chuyển hóa qua gan của các thuốc dihydropyridin.
Baclofen: Làm tăng hiệu quả hạ huyết áp của lercanidipin. Cần theo dõi huyết áp động mạch và điều chỉnh liều nếu thấy cần thiết.
Rifampicin: Làm giảm nồng độ huyết tương của các thuốc chẹn kênh calci do tăng chuyển hóa thuốc qua gan. Theo dõi đáp ứng lâm sàng và có thể chỉnh liều thuốc chẹn kênh calci khi dùng cùng với rifampicin.
Các thuốc chống co giật gây cảm ứng enzym (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, primidon): Giảm nồng độ của dihydropyridin trong huyết tương do tăng chuyển hóa thuốc qua gan. Theo dõi đáp ứng lâm sàng và có thể chỉnh liều thuốc chẹn kênh calci khi dùng cùng với các thuốc gây cảm ứng enzym.
Amifostin: Tăng tác dụng hạ áp của lercanidipin.
Nước bưởi: Nguy cơ tăng tác dụng không mong muốn, đặc biệt là phù, do giảm chuyển hóa qua gan của lercanidipin.
Thuốc chẹn alpha-adrenergic (alfuzosin, prazosin, terazosin, tamsulosin): Tăng tác dụng hạ áp của lercanidipin, nguy cơ giảm áp thế đứng.
Thuốc chẹn beta-adrenergic: Nguy cơ giảm huyết áp, suy tim ở những bệnh nhân có suy tim tiềm ẩn hay không kiểm soát được (do tác dụng giảm co bóp cơ tim *in vitro* của các dihydropyridin, cộng thêm với tác dụng giảm co bóp cơ tim của các thuốc chẹn beta-adrenergic). Sự có mặt của một thuốc chẹn beta-adrenergic cũng có thể làm giảm phản xạ giao cảm của các dihydropyridin.
Thuốc chống trầm cảm ba vòng (nhóm amipramin), thuốc an thần kinh: Nguy cơ giảm huyết áp thế đứng.
Corticoids, tetracosactid, ngoại trừ liệu pháp thay thế hydrocortison trong bệnh Addison: Giảm tác dụng tăng huyết áp (do tác dụng giữ nước của corticoid).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng chủ yếu của quá liều lercanidipin là giảm huyết áp, loạn nhịp tim (nhịp nhanh hoặc nhịp chậm).
Xử trí: Theo nguyên tắc chung của điều trị ngộ độc, gồm: Rửa dạ dày, dùng than hoạt tính kết hợp với duy trì chức năng sống (liệu pháp oxy, thông khí, hồi sức hô hấp, tuần hoàn).
Trong trường hợp có loạn nhịp, đặc biệt chậm nhịp (do dùng thuốc chẹn beta-adrenergic) trên những bệnh nhân có nguy cơ, có thể cần phải đặt máy tạo nhịp tạm thời.
Trong trường hợp quá một liều lớn lercanidipin, cần truyền dung dịch gluconat calci, đảm bảo duy trì nhịp tim và cung lượng tim.
Do lercanidipin có tác dụng kéo dài nên trong trường hợp quá liều, cần theo dõi các tác dụng trên tim mạch trong ít nhất 24 giờ. Thẩm phân phúc mạc không có hiệu quả.

Thông tin qui chế

Lercanidipin hydroclorid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Lercanidipine meyer; Zanedip.

LETROZOL

Tên chung quốc tế: Letrozole.

Mã ATC: L02BG04.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, thuốc ức chế aromatase.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim 2,5 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Letrozol là dẫn chất benzyltriazol, là chất ức chế aromatase chọn lọc không steroid. Letrozol khác biệt với aminoglutethimid về cấu trúc nhưng cùng chung tác dụng dược lý và ức chế cạnh tranh aromatase. Mặc dù cùng có tác dụng ức chế chọn lọc aromatase nhưng letrozol có tác dụng chọn lọc và mạnh hơn khi tính theo mol.
Cơ chế tác dụng: Aromatase là enzym chuyển androgen thành estrogen, letrozol gắn vào nhân hem của tiểu đơn vị CYP_{450} của aromatase. Do đó aromatase bị ức chế và làm giảm nồng độ estrogen (estron, estradiol và estron sulfat) trong huyết tương.
Tác dụng chống ung thư: Ở phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú điều trị bằng letrozol liều hàng ngày 0,1 - 5 mg cho thấy letrozol có tác dụng ức chế làm giảm nồng độ estradiol, estron, estron sulfat trong huyết tương khoảng 75 - 95% và đạt được khả năng ức chế tối đa trong vòng 2 - 3 ngày kể từ khi bắt đầu điều trị. Khả năng ức chế hormon phụ thuộc liều, với liều điều trị ≥ 0,5 mg/ngày nồng độ estrogen huyết tương bị giảm trong suốt quá trình điều trị; nồng độ estron, estron sulfat huyết tương có thể giảm thấp dưới mức có thể đo được.
Tác dụng hormon: Letrozol có tác dụng ức chế chọn lọc quá trình tổng hợp estrogen và không ảnh hưởng đến tổng hợp corticosteroid thượng thận, aldosteron hoặc hormon tuyến giáp. Ức chế tổng hợp estrogen không gây tích lũy các chất tiền thân của androgen.
Dược động học
Letrozol hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường uống. Điều trị với letrozol 2,5 mg/ngày, nồng độ huyết tương ở trạng thái cân bằng động học đạt được sau 2 - 6 tuần. Letrozol có dược động học không tuyến tính, với liều 2,5 mg/ngày uống lặp lại, nồng độ letrozol huyết tương ở trạng thái cân bằng động học cao gấp 1,5 - 2 lần so với nồng độ dự kiến khi uống liều đơn. Tuy nhiên, letrozol không bị tích lũy, nồng độ cân bằng (ổn định) letrozol huyết tương duy trì ổn định trong suốt quá trình điều trị hàng ngày. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu letrozol.
Letrozol có thể tích phân bố lớn khoảng 1,9 lít/kg. Letrozol gắn với protein huyết tương yếu. Chưa biết thuốc có vào sữa mẹ không.
Letrozol được chuyển hóa ở gan bởi cytochrom P_{450} 3A4 và 2A6, tạo thành chất chuyển hóa carbinol không hoạt tính là 4,4'-methanol-bisbenzonitril, sau đó chất chuyển hóa này được bài tiết qua thận.
Nửa đời thải trừ cuối cùng của letrozol là 2 ngày, 90% liều uống được thải trừ ra nước tiểu, trong đó 75% là dạng liên hợp glucuronid của chất chuyển hóa carbinol, 9% chất chuyển hóa khác và 6% ở dạng thuốc chưa chuyển hóa.
Không thấy sự khác biệt về dược động học của thuốc liên quan đến tuổi ở người lớn. Sự khác biệt dược động học giữa nam và nữ, cũng như giữa trẻ em và người lớn chưa được nghiên cứu.
Chức năng gan ảnh hưởng đến nồng độ letrozol trong huyết thanh. Những bệnh nhân xơ gan và suy gan nặng có AUC tăng gấp đôi và tốc độ thải trừ giảm 47%, do đó cần phải giảm liều letrozol.
Dược động học của letrozol không bị ảnh hưởng bởi chức năng thận; ở những bệnh nhân ung thư vú có rối loạn chức năng thận không cần hiệu chỉnh liều.

Chỉ định

Điều trị hỗ trợ ung thư vú giai đoạn sớm có thụ thể hormon dương tính ở phụ nữ mãn kinh.
Kéo dài điều trị hỗ trợ ung thư vú giai đoạn sớm ở phụ nữ mãn kinh đã điều trị chuẩn bằng tamoxifen 5 năm.
Điều trị hàng đầu ung thư vú phụ thuộc hormon giai đoạn muộn ở phụ nữ mãn kinh.
Điều trị ung thư vú giai đoạn muộn ở phụ nữ mãn kinh (mãn kinh tự nhiên hay nhân tạo), sau khi bệnh tái phát hoặc tiến triển ở người trước đây đã được điều trị bằng các thuốc kháng estrogen.
Hiệu quả của letrozol chưa được chứng minh đối với ung thư vú có thụ thể hormon âm tính.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với letrozol hoặc bất kì thành phần nào của thuốc, phụ nữ chưa mãn kinh, phụ nữ đang có thai hoặc chuẩn bị có thai.

Thận trọng

Letrozol là hóa chất độc do đó cần thận trọng trong bảo quản, vận chuyển và tiêu hủy. Cần sử dụng thận trọng và hiệu chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan.

Khi điều trị bằng letrozol, bệnh nhân có thể chóng mặt, mệt mỏi, ngủ gà; do đó không được làm những việc cần tập trung cao như vận hành máy móc hoặc lái xe.

Cần thận trọng đối với phụ nữ chưa rõ ràng tình trạng mãn kinh. Phải định lượng LH, FSH và/hoặc estradiol trong huyết thanh trước khi bắt đầu điều trị.

Bệnh nhân điều trị bằng letrozol có nhiều nguy cơ bị loãng xương. Trước khi bắt đầu điều trị, nhất là người có tiền sử loãng xương hoặc gãy xương, phải đo mật độ xương và hàng năm phải kiểm tra. Nếu có dấu hiệu loãng xương, phải điều trị: Vận động, calci, vitamin D.

Tính an toàn và hiện lực của letrozol ở trẻ em chưa được nghiên cứu.

Thời kỳ mang thai

Letrozol có thể gây độc với thai nhi. Hiện tại letrozol chỉ sử dụng cho phụ nữ sau mãn kinh. Trong tình trạng đe dọa tính mạng hoặc bệnh rất nặng mà không thể điều trị bằng thuốc khác an toàn hơn mới chỉ định letrozol ở phụ nữ mang thai. Khi điều trị, cần cảnh báo cho bệnh nhân về nguy cơ độc với thai nhi hoặc sảy thai.

Thời kỳ cho con bú

Cho đến nay chưa có thông tin về việc letrozol có qua sữa mẹ hay không, vì vậy cần thận trọng khi sử dụng letrozol ở phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Hệ tim mạch: Phù (7 - 18%), đau ngực (3 - 8%), tăng huyết áp (5 - 8%), tắc mạch ngoại biên (2%), rối loạn vận mạch (bốc hỏa) (5 - 50%).

TKTW: Đau đầu (4 - 20%), chóng mặt (2 - 14%), mệt mỏi (6 - 13%), mất ngủ (6 - 7%), ngủ gà (2 - 3%), trầm cảm (5%), mất thăng bằng (5%).

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng cholesterol máu (3 - 52%), đau vùng vú (7%), tăng calci máu (5%).

Hệ tiêu hóa: Nôn (9 - 17%), táo bón (2 - 11%), tăng cân (2 - 11%), sút cân (7%), ỉa chảy (5 - 8%), buồn nôn (3 - 7%), chán ăn (3 - 4%), đau bụng (5%).

Gan: Tăng transaminase, γ-glutamyltransferase tới 5 lần giới hạn trên, bilirubin > 1,5 lần giới hạn trên (3%), đặc biệt hay xảy ra ở những bệnh nhân có ung thư di căn gan.

Thần kinh cơ - xương: Yếu cơ (4 - 34%), đau xương (22%), đau khớp (8 - 22%), viêm khớp (7 - 21%), đau lưng (5 - 18%), đau mỏi chân tay (10%), giảm tỷ trọng xương/loãng xương (2 - 7%).

Hệ hô hấp: Khó thở (6 - 18%), ho (5 - 13%), tràn dịch màng phổi (< 5%), đau ngực (6%).

Hệ tiết niệu: Nhiễm trùng tiết niệu (6%), chảy máu âm đạo (5%), khô âm đạo (5%), ngứa âm đạo (4%).

Huyết học: Giảm số lượng bạch cầu lympho thoáng qua ở khoảng một nửa số bệnh nhân, giảm tiểu cầu, có thể giảm các dòng tế bào máu.

Da: Ngứa, mẩn đỏ (5%), rụng tóc, vã mồ hôi (24%), ra mồ hôi ban đêm (14%).

Các ADR khác (< 2%)

Phản vệ, co thắt mạch vành, phù mạch, nhồi máu động mạch, tăng bilirubin máu, mắt nhìn mờ, thiếu máu cơ tim, suy tim, đục thủy tinh thể, khô da, loạn sản nội mạc tử cung, khô mắt, giảm cảm giác, chảy máu não.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường nhẹ và dung nạp được, đa số do hậu quả của thiếu estrogen như bốc hỏa, rụng tóc. Cần chú ý loãng xương.

Loãng xương: Do letrozol làm giảm nồng độ estrogen trong máu vì vậy sẽ làm giảm mật độ muối khoáng trong xương. Trước điều trị và định kỳ hàng năm trong quá trình điều trị bằng letrozol cần phải kiểm tra mật độ xương vùng xương chậu và cột sống. Nếu phụ nữ sau mãn kinh điều trị bằng letrozol có loãng xương có thể điều trị bằng uống biphosphonat. Phụ nữ điều trị bằng letrozol phải được khuyến cáo thay đổi lối sống: Bổ sung calci và vitamin D trong chế độ ăn, vận động, bỏ thuốc lá, hạn chế uống đồ uống có cồn.

Khi bị tăng cholesterol máu có thể điều trị thuốc giảm lipid máu.

Liều lượng và cách dùng

Liều uống ở phụ nữ người lớn: 2,5 mg/ngày, uống một lần trong ngày. Thời gian điều trị tối ưu chưa rõ. Ngừng điều trị khi không đáp ứng hoặc bệnh tiến triển nặng lên.

Do sự hấp thu thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, nên có thể uống thuốc trước trong hoặc sau bữa ăn. Để dự phòng biến chứng loãng xương ở bệnh nhân điều trị bằng letrozol, cần bổ sung vitamin D và calci hàng ngày.

Bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình không cần hiệu chỉnh liều, nhưng bệnh nhân xơ gan hoặc suy gan nặng cần giảm 50% liều, thường dùng liều 2,5 mg/ngày dùng cách nhật.

Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận có $Cl_{cr} \geq 10$ ml/phút.

Tương tác thuốc

Tamoxifen điều trị đồng thời với letrozol làm giảm nồng độ letrozol trong máu 38%. Nhưng kinh nghiệm lâm sàng chỉ ra rằng nếu dùng letrozol ngay sau tamoxifen thì tác dụng điều trị của letrozol không bị ảnh hưởng. Không dùng đồng thời letrozol với các thuốc điều hòa chọn lọc thụ thể estrogen khác như raloxifen vì làm giảm nồng độ letrozol trong huyết tương. Nếu cần chống loãng xương, nên dùng biphosphonat uống hơn dùng raloxifen.

Các estrogen làm giảm tác dụng dược lý của các thuốc ức chế aromatase, do đó tránh phối hợp letrozol với estrogen.

Letrozol chuyển hóa qua các isoenzym 3A4 và 2A6 của CYP_{450}. Do đó, khi phối hợp với các thuốc gây cảm ứng hoặc ức chế các isoenzym này sẽ làm thay đổi chuyển hóa của letrozol. Tuy nhiên, cimetidin và diazepam không ảnh hưởng đến chuyển hóa letrozol.

Mặt khác, letrozol ức chế mạnh CYP2A6 và ức chế yếu hơn CYP2C19. Do đó, dùng đồng thời letrozol có thể làm giảm chuyển hóa và làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc cũng chuyển hóa do các enzym này. Tuy nhiên, letrozol không ảnh hưởng đến chuyển hóa của warfarin và diazepam.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng 25 °C, khoảng 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Cho đến nay thông tin về quá liều ở người rất hạn chế. Điều trị triệu chứng và chăm sóc hỗ trợ, theo dõi các dấu hiệu sống là chủ yếu nếu có quá liều xảy ra. Có thể gây nôn nếu phát hiện sớm bệnh nhân mới uống thuốc quá liều.

Thông tin qui chế

Letrozol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Femara; Losiral; Meirara.

LEVETIRACETAM

Tên chung quốc tế: Levetiracetam

Mã ATC: N03AX14.

Loại thuốc: Thuốc điều trị động kinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg.
Viên nén giải phóng kéo dài: 500 mg, 750 mg
Dung dịch uống: 100 mg/ml, chai 150 ml, 300 ml.
Dung dịch để pha truyền 100 mg/ml, lọ 5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Levetiracetam, dẫn xuất pyrolidin, là một thuốc chống co giật có cấu trúc hóa học không liên quan đến các thuốc điều trị động kinh khác hiện có. Cơ chế tác dụng của levetiracetam chưa được biết rõ. Ở động vật, levetiracetam không bảo vệ chống lại được cơn co giật đơn độc do dòng điện hoặc hóa chất. Thuốc chỉ bảo vệ rất ít kích thích dưới mức tối đa và các test ngưỡng, nhưng bảo vệ được cơn co giật toàn thể thứ phát sau co giật cục bộ do hai hóa chất gây co giật tạo ra, có những đặc tính giống như phức hợp co giật cục bộ thứ phát toàn thể ở người. Levetiracetam cũng có đặc tính ức chế ở mô hình chuột đã được làm giảm ngưỡng kích thích, tương tự người bị cơn động kinh cục bộ phức hợp.

Levetiracetam không có ái lực với các thụ thể benzodiazepin, acid gamaaminobutyric (GABA), glycin hay N-methyl D-aspartat (NMDA). Thuốc tác dụng thông qua một vị trí gắn đặc hiệu của mô não, đó là protein 2A của túi synap (protein SV2A). Sự gắn kết này có thể hồi phục, bão hòa và có tính chất chọn lọc lập thể. Levetiracetam chỉ gắn khu trú vào màng tế bào synap ở hệ TKTW mà không gắn vào các mô ngoại vi. Levetiracetam ức chế sự bùng phát nhưng không ảnh hưởng tới kích thích thần kinh bình thường, vì thế thuốc ngăn ngừa có chọn lọc tính đồng bộ quá mức của sự bùng phát dạng động kinh và sự lan truyền của cơn động kinh.

Dược động học

Khi dùng đường uống, thuốc nhanh chóng hấp thu từ ống tiêu hóa với sinh khả dụng xấp xỉ 100%, nồng độ tối đa trong máu thường đạt được trong vòng 1,3 giờ và trạng thái cân bằng đạt được sau 2 ngày. Tỉ lệ thuốc liên kết protein huyết tương thấp, ít hơn 10%. V_d khoảng 0,7 lít/kg. Khoảng 25% liều dùng được hydroxy hóa thành chất chuyển hóa không có hoạt tính. Levetiracetam không có ái lực cao với các CYP isoenzym và cũng không ức chế các isoenzym này. 95% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng nguyên vẹn ban đầu và chất chuyển hóa. Nửa đời thải trừ huyết tương của levetiracetam khoảng 6 - 8 giờ ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi, có thể ngắn hơn ở trẻ nhỏ. Levetiracetam được bài xuất qua sữa mẹ, thuốc có thể được thải trừ ra khỏi cơ thể nhờ thẩm tách máu.

Chỉ định

Levetiracetam là một dẫn chất tương tự piracetam, được sử dụng trong điều trị động kinh.

Levetiracetam dùng phối hợp với các thuốc khác để:

Điều trị cơn động kinh cục bộ, có hoặc không kết hợp với cơn động kinh toàn thể thứ phát ở người lớn và trẻ em từ 1 tháng tuổi trở lên;

Điều trị cơn động kinh rung giật cơ ở người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên bị bệnh động kinh rung giật cơ thiếu niên;

Điều trị cơn động kinh toàn thể co cứng - co giật tiên phát ở người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên bị bệnh động kinh toàn thể tiên phát.

Ngoài ra, levetiracetam có thể được sử dụng đơn độc trong điều trị cơn động kinh cục bộ, có hoặc không kết hợp với cơn động kinh toàn thể thứ phát ở người lớn và trẻ em từ 16 tuổi trở lên (Hoa Kỳ chưa công nhận chỉ định này).

Chống chỉ định

Quá mẫn với levetiracetam hoặc các dẫn chất của pyrolidon.

Thận trọng

Không được ngừng thuốc đột ngột do nguy cơ làm tăng tần xuất các cơn động kinh. Khi muốn ngừng levetiracetam đường uống, cần ngừng từ từ bằng cách giảm liều đi 1 g cách 2 tuần một lần.

Có thể xảy ra các phản ứng da nghiêm trọng ở bệnh nhân sử dụng levetiracetam (hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc). Cần ngừng thuốc ngay lập tức và áp dụng các biện pháp điều trị thay thế.

Cần điều chỉnh liều khi dùng cho bệnh nhân suy thận vì tăng nguy cơ ngộ độc thuốc. Với những bệnh nhân suy gan nặng, cần đánh giá chức năng thận trước khi bắt đầu sử dụng thuốc.

Thuốc có thể làm khởi phát hoặc trầm trọng hơn những rối loạn tâm thần sẵn có ở bệnh nhân. Trong trường hợp như vậy, cần giảm liều hoặc ngừng thuốc và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ.

Đã có báo cáo về các trường hợp tự sát, có hành động tự sát ở bệnh nhân sử dụng levetiracetam. Thuốc làm tăng nguy cơ có ý nghĩ hoặc hành vi tự sát. Vì vậy cần theo dõi sát bệnh nhân. Bác sĩ kê đơn cần cân nhắc giữa nguy cơ tự sát của bệnh nhân và lợi ích của việc điều trị với levetiracetam.

Độ an toàn và hiệu quả của thuốc (dạng dung dịch và viên uống) chưa được xác lập ở trẻ dưới 1 tháng tuổi bị cơn động kinh cục bộ, ở trẻ dưới 12 tuổi mắc động kinh rung giật cơ thiếu niên hoặc bị động kinh toàn thể tiên phát.

Độ an toàn và hiệu quả của viên nén giải phóng kéo dài, của thuốc dùng đường tiêm chưa được xác lập ở trẻ dưới 16 tuổi.

Không có sự khác biệt về độ an toàn của thuốc ở người từ 65 tuổi trở lên. Tuy nhiên còn chưa có đủ dữ liệu để đánh giá hiệu quả của thuốc ở nhóm đối tượng này, so sánh với nhóm người trẻ tuổi.

Thời kỳ mang thai

Không có đủ thông tin về việc sử dụng levetiracetam ở phụ nữ mang thai. Trừ trường hợp thực sự cần thiết, không sử dụng levetiracetam cho phụ nữ mang thai hoặc phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ nhưng không áp dụng các biện pháp tránh thai hữu hiệu.

Thời kỳ cho con bú

Levetiracetam bài tiết qua sữa mẹ. Vì vậy, không khuyên sử dụng thuốc cho phụ nữ nuôi con bú. Do nguy cơ xảy ra các biến cố có hại nghiêm trọng với trẻ bú mẹ, cần cân nhắc đến việc ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, căn cứ trên mức độ cần thiết sử dụng thuốc cho mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Chán ăn, nôn.
Miễn dịch: Bệnh nhiễm khuẩn
Cơ xương: Đau gáy
Thần kinh: Suy nhược, chóng mặt, đau đầu, mất ngủ
Tâm thần: Hành vi bất thường, trầm cảm, cảm giác căng thẳng, hành vi đối kháng, bẳn tính, rối loạn khí sắc, cảm xúc thất thường.
Hô hấp: Ho, viêm họng, viêm mũi.
Khác: Mệt mỏi, đau.

ADR nghiêm trọng

Da: Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc do thuốc.
Máu: Giảm các dòng tế bào, giảm tiểu cầu.
Gan: Suy gan.
Tâm thần: Ý định tự sát, tự sát.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xảy ra các phản ứng da nghiêm trọng (hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc), cần ngừng thuốc ngay và áp dụng các biện pháp điều trị thay thế.

Trong trường hợp thuốc làm khởi phát hoặc trầm trọng hơn những rối loạn tâm thần sẵn có ở bệnh nhân, cần giảm liều hoặc ngừng thuốc và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Viên nén levetiracetam có thể uống cùng hoặc không cùng bữa ăn. Viên nén giải phóng kéo dài (chỉ dùng cho người lớn và trẻ em từ 16 tuổi trở lên) cần được uống nguyên viên, không được bẻ hoặc nhai. Dung dịch uống có thể được hòa vào một cốc nước trước khi uống. Dung dịch để pha truyền tĩnh mạch: Liều dùng một lần phải được pha loãng trong ít nhất là 100 ml dung môi tương hợp (glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat) và truyền trong thời gian 15 phút.

Liều dùng:

Liều uống hàng ngày của levetiracetam cần được chia làm 2 lần dùng.

Dùng phối hợp với các thuốc khác:

Người lớn: Khởi đầu dùng 1 g/ngày, sau đó cứ 2 đến 4 tuần có thể tăng liều hàng ngày thêm 1 g cho tới khi kiểm soát được bệnh hoặc đến liều tối đa là 3 g/ngày.

Trẻ từ 1 tháng - dưới 6 tháng tuổi: Khởi đầu dùng 14 mg/kg/ngày, sau đó cứ 2 tuần có thể tăng liều hàng ngày thêm 14 mg cho đến liều tối đa là 42 mg/kg/ngày.

Trẻ em ≥ 6 tháng và cân nặng < 50 kg: Khởi đầu 20 mg/kg/ngày, sau đó cứ 2 tuần có thể tăng liều hàng ngày thêm 20 mg cho tới liều tối đa là 60 mg/kg/ngày.

Trẻ có cân nặng ≥ 50 kg: Liều tương tự như người lớn.

Nếu dùng đơn độc:

Liều khởi đầu của levetiracetam là 0,5 g/ngày, sau 2 tuần tăng thành 1 g/ngày. Sau đó có thể tăng dần liều, cứ 2 tuần tăng 0,5 g/ngày cho đến liều tối đa là 3 g/ngày.

Nếu sử dụng viên nén giải phóng kéo dài, chỉ cần uống thuốc mỗi ngày một lần.

Khi đường uống không phù hợp, có thể cho truyền tĩnh mạch trong 15 phút với liều giống như liều thuốc uống.

Liều dùng ở bệnh nhân suy thận:

Người lớn:

Cl_{cr} 50 - 79 ml/phút/1,73m^2: Cứ cách 12 giờ dùng 500 - 1000 mg.

Cl_{cr} 30 - 49 ml/phút/1,73m^2: Cứ cách 12 giờ dùng 250 - 750 mg.

Cl_{cr} < 30 ml/phút/1,73m^2: Cứ cách 12 giờ dùng 250 - 500 mg.

Có thể dùng viên nén giải phóng kéo dài: Cứ cách 24 giờ uống liều tương ứng gấp đôi ở trên.

Bệnh nhân thẩm tách máu: Dùng liều ban đầu 750 mg, sau đó dùng 500 - 1000 mg mỗi ngày một lần, bổ sung thêm 250 - 500 mg sau mỗi lần thẩm tách máu. Không dùng dạng viên nén giải phóng kéo dài.

Trẻ em ≥ 6 tháng tuổi:

Cl_{cr} 50 - 79 ml/phút: 20 - 40 mg/kg/ngày.

Cl_{cr} 30 - 49 ml/phút: 10 - 30 mg/kg/ngày.

Cl_{cr} < 30 ml/phút: 10 - 20 mg/kg/ngày.

Bệnh nhân thẩm tách máu: Dùng liều ban đầu 15 mg/kg, sau đó dùng 10 - 20 mg/kg mỗi ngày một lần, bổ sung thêm 5 - 10 mg/kg sau mỗi lần thẩm tách máu.

Trẻ em từ 1 tháng tuổi - 6 tháng tuổi:

Cl_{cr} 50 - 79 ml/phút: 14 - 28 mg/kg/ngày.

Cl_{cr} 30 - 49 ml/phút: 7 - 21 mg/kg/ngày.

Cl_{cr} < 30 ml/phút: 7 - 14 mg/kg/ngày.

Bệnh nhân thẩm tách máu: Liều ban đầu 10,5 mg/kg, sau đó dùng 7 - 14 mg/kg mỗi ngày một lần, bổ sung thêm 3,5 - 7 mg/kg sau mỗi lần thẩm tách máu.

Liều dùng ở bệnh nhân suy gan:

Không cần hiệu chỉnh liều levetiracetam khi dùng cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc vừa. Ở bệnh nhân suy gan nặng, nếu căn cứ vào Cl_{cr} sẽ đánh giá thấp mức độ suy thận, vì vậy liều duy trì ở các bệnh nhân có Cl_{cr} < 60 ml/phút/1,73 m^2 cần được giảm đi một nửa.

Tương tác thuốc

Không có bằng chứng lâm sàng về tương tác thuốc giữa levetiracetam và các thuốc chống động kinh khác. Cũng không ghi nhận tương tác có ý nghĩa giữa levetiracetam và một loại thuốc nào khác.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ phòng (20 - 25 ^{o}C), tránh ánh sáng.

Dung dịch uống cần được giữ nguyên trong bao bì đóng gói ban đầu để được bảo vệ tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Buồn ngủ, kích động, hung hãn, suy giảm ý thức, suy hô hấp và hôn mê.

Xử trí: Nếu bệnh nhân bị quá liều nghiêm trọng, cần gây nôn hoặc rửa dạ dày. Không có thuốc giải độc đặc hiệu của levetiracetam, vì vậy cần tiến hành điều trị triệu chứng và thẩm tách máu nếu cần thiết. Thẩm tách máu có thể thải trừ được khoảng 60% lượng levetiracetam và 74% các chất chuyển hóa chính.

Thông tin qui chế

Levetiracetam có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Cerepax; Keppra; Letram; Levatam; Levecetam; Levepsy-250; Levetral; Tirastam 250; Torleva 500.

LEVODOPA

Tên chung quốc tế: Levodopa.

Mã ATC: N04BA01.

Loại thuốc: Thuốc điều trị bệnh Parkinson và hội chứng Parkinson.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 100 mg, 250 mg, 500 mg.

Viên nang: 100 mg, 250 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Levodopa (L-dopa, L-3,4-dihydroxyphenylalanin) là tiền chất chuyển hóa của dopamin. Có bằng chứng cho thấy các triệu chứng của bệnh Parkinson có liên quan đến sự suy giảm dopamin trong thể vân. Dùng dopamin không có tác dụng trong điều trị bệnh Parkinson vì dopamin không qua được hàng rào máu - não. Tuy nhiên, tiền chất của nó là levodopa qua được hàng rào máu - não và chuyển thành dopamin trong não. Đó được coi là cơ chế để levodopa giảm nhẹ được các triệu chứng của bệnh Parkinson.

Nếu uống riêng levodopa, thuốc bị khử carboxyl nhiều bởi các enzym ở niêm mạc ruột và ở các vị trí ngoại biên khác, do đó thuốc chưa bị biến đổi tới được tuần hoàn não tương đối ít và có lẽ chỉ có dưới 1% thuốc vào được hệ TKTW. Ngoài ra, dopamin được giải phóng vào tuần hoàn do sự khử carboxyl của levodopa ở ngoại biên, gây tác dụng phụ, đặc biệt là buồn nôn. Ức chế enzym decarboxylase ở ngoại biên làm tăng rõ rệt lượng levodopa uống vào chưa chuyển hóa để qua hàng rào máu - não và giảm được ADR ở đường tiêu hóa. Trong thực tiễn, hầu như levodopa bao giờ cũng được uống phối hợp với một chất ức chế decarboxylase tác dụng ngoại biên, nhưng chất này lại không qua được hàng rào máu - não nên không ức chế được decarboxylase ở hệ TKTW, thí

dụ carbidopa hoặc benserazid. Dạng thuốc carbidopa/levodopa hay được kê đơn, đặc biệt là dạng 25/100, chứa 25 mg carbidopa và 100 mg levodopa (xem chuyên luận carbidopa - levodopa).

Uống levodopa cùng với chất ức chế decarboxylase giảm được 70 - 80% liều của levodopa.

Dược động học

Tuy có một lượng đáng kể levodopa bị chuyển hóa trong dạ dày và ruột, nhưng thuốc được hấp thu nhanh chóng qua đường tiêu hóa, chủ yếu ở ruột non. Nồng độ tối đa đạt được khoảng 2 giờ. Khi uống cùng với thức ăn, thuốc được hấp thu ở đường tiêu hóa chậm hơn. Levodopa liên kết với protein huyết tương khoảng 10 - 30% và phân bố rộng rãi trong phần lớn các mô, tuy nhiên chỉ một lượng rất nhỏ levodopa (< 1%) vào được não. Nửa đời của levodopa trong huyết tương khoảng 1 giờ. Khi uống phối hợp carbidopa và levodopa, nửa đời của levodopa trong huyết tương tăng lên khoảng 1,5 - 2 giờ. Đa phần lượng levodopa được hấp thu bị khử carboxyl thành dopamin. Carbidopa chỉ ức chế sự khử carboxyl của levodopa ở ngoại biên, vì giống dopamin, carbidopa không qua được hàng rào máu - não. Khoảng 80 - 85% liều levodopa ghi dấu phóng xạ bài xuất qua nước tiểu trong vòng 24 giờ.

Chỉ định

Tất cả các thể hội chứng Parkinson (ngoại trừ các trường hợp hội chứng ngoại tháp do thuốc gây ra).

Bệnh Parkinson tự phát.

Hội chứng Parkinson sau viêm não.

Hội chứng Parkinson do xơ cứng động mạch não.

Hội chứng Parkinson sau tổn thương hệ TKTW do nhiễm độc carbon monoxyd hoặc bởi mangan.

Chống chỉ định

Bệnh glôcôm góc đóng.

Vì levodopa có thể kích hoạt u hắc tố ác tính, thuốc không được dùng cho người có tiền sử ung thư hắc tố ác tính, hoặc có tổn thương da, nghi ngờ chưa chẩn đoán.

Không được dùng levodopa cùng với các chất ức chế monoamin oxidase (IMAO). Phải ngừng các chất ức chế này 2 tuần trước khi bắt đầu điều trị bằng levodopa.

Các chứng loạn tâm thần hoặc bệnh nhiễu tâm nặng.

Mẫn cảm với thuốc.

Tránh dùng cho những người dưới 25 tuổi và người mang thai.

Thận trọng

Levodopa phải được dùng thận trọng cho người bị đái tháo đường, cường giáp, glôcôm góc mở, hạ huyết áp.

Phải ngừng thuốc 24 giờ trước khi gây mê. Trong trường hợp phẫu thuật, không được dùng cyclopropan hoặc halothan.

Thận trọng đối với người bệnh có tiền sử nhồi máu cơ tim, suy động mạch vành hoặc loạn nhịp tim. Cần phải kiểm tra ĐTĐ thường xuyên.

Đặc biệt thận trọng khi dùng cho người bệnh sa sút trí tuệ do tổn thương não, nguy cơ lú lẫn hoặc tâm thần.

Khi dùng với thuốc kháng acetylcholin thì liều mỗi thuốc phải giảm.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân mắc các bệnh nội tiết, gan, thận hoặc tim mất bù nặng. Nên định kỳ kiểm tra đánh giá chức năng thận, gan, tim mạch, tạo huyết trong khi điều trị kéo dài ở mọi người bệnh.

Thời kỳ mang thai

Levodopa gây dị tật ở các phủ tạng và xương thai nhi, vì vậy, không dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không nên cho con bú trong thời gian điều trị bằng levodopa hoặc không dùng levodopa cho phụ nữ đang cho con bú, vì thuốc phân bố trong sữa và ức chế tiết sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong quá trình điều trị, các ADR thường gặp nhất là ở hệ tiêu hóa như chán ăn, buồn nôn, nôn, thường do tác dụng ngoại biên của dopamin.

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Đau đầu, choáng váng, trầm cảm, kích động.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn và nôn, xuất hiện trong hầu hết người bệnh ở liều đầu điều trị.

Nội tiết: Nước tiểu và các dịch cơ thể chuyển màu đỏ nhạt, men gan có sự thay đổi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Đau đầu nặng, ra mồ hôi.

Tiêu hóa: Chán ăn, nôn.

Tim mạch: Loạn nhịp tim, hạ huyết áp.

Tâm thần: Mất ngủ, lú lẫn, trầm cảm, phản ứng loạn thần.

Khác: Chứng tăng động (triệu chứng tắt - bật).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

TKTW: Loạn thần.

Máu: Thiếu máu tan huyết, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Gan: Transaminase tăng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể giảm buồn nôn và nôn bằng cách uống thuốc cùng hoặc ngay sau bữa ăn. Có thể dùng domperidon để hạn chế nôn.

Dùng levodopa phối hợp với chất ức chế enzym decarboxylase (ví dụ: Carbidopa hoặc benserazid) có thể hạn chế được ADR của levodopa (ví dụ: đau đầu, nôn). Tăng động là 1 dấu hiệu quá liều. Để giảm ADR, cần phải điều chỉnh liều từ từ, bắt đầu với liều thấp và tăng dần với lượng nhỏ, cách 6 - 7 ngày một lần.

Liều lượng và cách dùng

Liều tối ưu hàng ngày của levodopa (nghĩa là liều cải thiện tối đa được bệnh và dung nạp được ADR), cần phải được xác định và dò liều cẩn thận với từng người bệnh. Một khi đã xác định được liều, liều duy trì có thể cần phải giảm khi người bệnh càng cao tuổi. Liều khởi đầu gợi ý là 125 mg, ngày uống 2 lần, tăng dần cách 3 - 7 ngày/1 lần, tùy theo đáp ứng, có thể tới 8 g/ngày, chia làm nhiều lần. Khoảng cách giữa các lần đưa thuốc được điều chỉnh tùy thuộc trên mỗi bệnh nhân, thường được sử dụng 4 - 5 lần/ngày.

Tương tác thuốc

Các thuốc tâm thần: Không được uống các chất ức chế monoamin oxidase (như phenelzin, nialamid hoặc tranylcypromin) cùng với levodopa vì có thể dẫn đến cơn tăng huyết áp. Đặc biệt trong dạng thuốc phối hợp carbidopa/levodopa hay benserazid/levodopa nên chống chỉ định dùng cùng với IMAO.

Có thể dùng các thuốc chống trầm cảm ba vòng cho người bệnh đang uống levodopa, tuy nhiên các thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể gây nặng thêm chứng hạ huyết áp thế đứng và có thể ảnh hưởng đến hấp thu của levodopa do làm chậm sự tháo rỗng ở dạ dày và chậm đưa levodopa đến các vị trí hấp thu ở ruột. Ngoài ra, các phản ứng không mong muốn khác như tăng huyết áp và loạn vận động có thể xảy ra (tuy hiếm) khi dùng phối hợp các thuốc này. Phenothiazin, butyrophenon và có thể cả thioxanthen và các thuốc chống loạn tâm thần khác đối kháng với tác dụng điều trị của levodopa. Phải dùng thận trọng những thuốc này trong khi điều trị bằng levodopa.

Pyridoxin: Dùng 10 - 25 mg pyridoxin hydroclorid (vitamin B_6) có thể đảo ngược tác dụng chống Parkinson của levodopa, khi dùng levodopa đơn độc (không kèm carbidopa). Người bệnh không nên uống các chế phẩm vitamin trong khi điều trị bằng levodopa, nếu không có lời khuyên của thầy thuốc.

Các thuốc kháng acetylcholin: Có thể tác dụng hiệp đồng với levodopa để giảm run trong hội chứng Parkinson và tương tác này

hay được sử dụng có lợi cho điều trị, tuy nhiên các thuốc kháng acetylcholin có thể làm trầm trọng thêm các cử động bất thường không chủ động.

Các thuốc hạ huyết áp: Phải dùng thận trọng levodopa ở người bệnh đang dùng các thuốc hạ huyết áp như methyldopa hoặc guanethidin. Nếu uống cùng có thể phải giảm liều các thuốc trên. Ngoài ra, methyldopa (cũng như carbidopa) là một chất ức chế decarboxylase và có thể gây tác dụng độc đối với hệ TKTW như loạn tâm thần, nếu uống cùng với levodopa.

Có thông báo dùng reserpin cùng với levodopa làm giảm đáp ứng của người bệnh đối với levodopa.

Các thuốc khác: Dùng levodopa cùng với cyclopropan hoặc các thuốc gây mê hydrocarbon halogen hóa có thể dẫn đến loạn nhịp tim.

Độ ổn định và bảo quản

Levodopa bị oxy hóa và sẫm màu nhanh khi tiếp xúc với ẩm. Màu thay đổi chứng tỏ thuốc đã mất tác dụng.

Levodopa phải được bảo quản trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, tránh hơi ẩm, nhiệt độ 15 - 30 ºC. Tránh để các viên nén giải phóng chậm ở nhiệt độ > 30 ºC.

Quá liều và xử trí

Chứng rối loạn vận động kiểu múa giật xảy ra ở thời gian đỉnh tác dụng, sau một liều đáp ứng của thuốc trước đó, nhưng loạn trương lực khu trú (thường vào một chân) có thể xảy ra khi có một tác động nhỏ có liên quan tới, ví dụ, lúc tỉnh dậy sau một đêm ngủ nhiều giờ, sau liều levodopa gần nhất.

Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu cho quá liều levodopa cấp, cần điều trị triệu chứng và hỗ trợ, sử dụng các liệu pháp sau đây: Rửa dạ dày ngay, dùng thuốc chống loạn nhịp nếu cần. Uống pyridoxin với các liều từ 10 - 25 mg có thể đảo ngược tác dụng điều trị của levodopa; tuy nhiên trong điều trị quá liều cấp chưa xác định được lợi ích của pyridoxin. Giá trị của thẩm phân trong điều trị quá liều chưa được biết rõ.

Thông tin qui chế

Levodopa, levodopa và carbidopa dạng kết hợp có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Levodopa và benserazid, levodopa và carbidopa dạng kết hợp có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

LEVOFLOXACIN

Tên chung quốc tế: Levofloxacin**.**

Mã ATC: J01MA12; S01AE05.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm quinolon (phân nhóm fluoroquinolon).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 250 mg, 500 mg, 750 mg.

Dung dịch uống: 25 mg/ml (100 ml, 200 ml, 480 ml).

Thuốc tiêm truyền: 250 mg/50 ml, 500 mg/100 ml, 750 mg/150 ml.

Dung dịch tiêm: 25 mg/ml (20 ml; 30 ml).

Dung dịch nhỏ mắt: 0,5% (5 ml); 1,5% (5 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Levofloxacin là một kháng sinh tổng hợp có phổ rộng thuộc nhóm quinolon (dẫn chất fluoroquinolon). Cũng như các fluoroquinolon khác, levofloxacin có tác dụng diệt khuẩn do ức chế enzym topoisomerase II (DNA-gyrase) và/hoặc topoisomerase IV là những enzym thiết yếu của vi khuẩn tham gia xúc tác trong quá trình sao chép, phiên mã và tu sửa DNA của vi khuẩn. Levofloxacin là đồng phân S-(-)-isomer của ofloxacin, nó có tác dụng diệt khuẩn mạnh gấp 8 - 128 lần so với đồng phân D-isomer và tác dụng mạnh gấp khoảng 2 lần so với ofloxacin racemic. Levofloxacin, cũng như các fluoroquinolon khác là kháng sinh phổ rộng, có tác dụng trên nhiều chủng vi khuẩn Gram âm và Gram dương. Levofloxacin (cũng như sparfloxacin) có tác dụng trên vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn kỵ khí tốt hơn so với các fluoroquinolon khác (như ciprofloxacin, enoxacin, lomefloxacin, norfloxacin, ofloxacin), tuy nhiên levofloxacin và sparfloxacin lại có tác dụng *in vitro* trên *Pseudomonas aeruginosa* yếu hơn so với ciprofloxacin.

Phổ tác dụng:

Vi khuẩn nhạy cảm *in vitro* và nhiễm khuẩn trong lâm sàng:

Vi khuẩn ưa khí Gram âm: *Enterobacter cloacae*, *E. coli, H. influenzae, H. parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Legionalla pneumophila, Moraxella catarrhalis, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa.*

Vi khuẩn khác: *Chlamydia pneumoniae, Mycopasma pneumoniae.*

Vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Bacillus anthracis, Staphylococcus aureus* nhạy cảm methicilin (meti-S), *Staphylococcus coagulase* âm tính nhạy cảm methicilin, *Streptococcus pneumoniae*.

Vi khuẩn kỵ khí: *Fusobacterium, Peptostreptococcus, Propionibacterium.*

Các loại vi khuẩn nhạy cảm trung gian *in vitro:*

Vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Enterococcus faecalis*.

Vi khuẩn kỵ khí: *Bacteroides fragilis, Prevotella*.

Các loại vi khuẩn kháng levofloxacin:

Vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus meti-R, Staphylococcus coagulase* âm tính *meti-R.*

Kháng chéo: *In vitro*, có kháng chéo giữa levofloxacin và các fluoroquinolon khác. Do cơ chế tác dụng, thường không có kháng chéo giữa levofloxacin và các họ kháng sinh khác.

Dược động học

Sau khi uống, levofloxacin được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn; nồng độ đỉnh trong huyết tương thường đạt được sau 1 - 2 giờ; sinh khả dụng tuyệt đối xấp xỉ 99%. Các thông số dược động học của levofloxacin sau khi dùng đường tĩnh mạch và đường uống với liều tương đương là gần như nhau, do đó nên ưu tiên đường uống và chỉ sử dụng đường tiêm khi không uống được. Thức ăn ít ảnh hưởng đến hấp thu khi uống**.** Levofloxacin được phân bố rộng rãi trong cơ thể, tuy nhiên thuốc khó thấm vào dịch não tủy. Tỷ lệ gắn protein huyết tương là 30 - 40%. Levofloxacin rất ít bị chuyển hóa trong cơ thể và thải trừ gần như hoàn toàn qua nước tiểu ở dạng còn nguyên hoạt tính, chỉ dưới 5% liều điều trị được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa desmethyl và N-oxid, các chất chuyển hóa này có rất ít hoạt tính sinh học. Thời gian bán thải của levofloxacin từ 6 - 8 giờ, kéo dài ở người bệnh suy thận. Thuốc thải trừ qua nước tiểu khoảng 87% ở dạng không biến đổi và qua phân khoảng 12,8%. Thuốc không loại bỏ được bằng thẩm phân máu hoặc màng bụng.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm với levofloxacin, như:

Viêm xoang cấp.

Đợt cấp viêm phế quản mạn.

Viêm phổi cộng đồng.

Viêm tuyến tiền liệt.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng hoặc không.

Nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da có biến chứng hoặc không.

Nhiễm khuẩn đường mật.

Nhiễm khuẩn ruột.

Dự phòng sau khi phơi nhiễm và điều trị triệt để bệnh than.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với levofloxacin, với các quinolon khác, hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Động kinh, thiếu hụt G6PD, tiền sử bệnh ở gân cơ do fluoroquinolon gây ra.

Thận trọng

Viêm gân đặc biệt là gân gót chân (Achille), có thể dẫn tới đứt gân. Biến chứng này có thể xuất hiện ở 48 giờ đầu tiên, sau khi bắt đầu dùng thuốc và có thể bị cả hai bên. Viêm gân xảy ra chủ yếu ở các đối tượng có nguy cơ: Người trên 65 tuổi, đang dùng corticoid (kể cả đường phun hít). Hai yếu tố này làm tăng nguy cơ viêm gân. Để phòng, cần điều chỉnh liều lượng thuốc hàng ngày ở người bệnh lớn tuổi theo mức lọc cầu thận.

Ảnh hưởng trên hệ cơ xương: Levofloxacin, cũng như phần lớn các quinolon khác, có thể gây thoái hóa sụn ở khớp chịu trọng lực trên nhiều loài động vật non, do đó không nên sử dụng levofloxacin cho trẻ em dưới 18 tuổi, trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ.

Nhược cơ: Cần thận trọng ở người bệnh bị bệnh nhược cơ vì các biểu hiện có thể nặng lên.

Tác dụng trên TKTW: Đã có các thông báo về phản ứng bất lợi như rối loạn tâm thần, tăng áp lực nội sọ, kích thích TKTW dẫn đến co giật, run rẩy, bồn chồn, đau đầu, mất ngủ, trầm cảm, lú lẫn, ảo giác, ác mộng, có ý định hoặc hành động tự sát (hiếm gặp) khi sử dụng các kháng sinh nhóm quinolon, thậm chí ngay khi sử dụng ở liều đầu tiên. Nếu xảy ra những phản ứng bất lợi này trong khi sử dụng levofloxacin, cần dừng thuốc và có các biện pháp xử trí triệu chứng thích hợp. Cần thận trọng khi sử dụng cho người bệnh có các bệnh lý trên TKTW như động kinh, xơ cứng mạch não…vì có thể tăng nguy cơ co giật.

Phản ứng mẫn cảm: Phản ứng mẫn cảm với nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau, thậm chí sốc phản vệ khi sử dụng các quinolon, bao gồm cả levofloxacin đã được thông báo. Cần ngừng thuốc ngay khi có các dấu hiệu đầu tiên của phản ứng mẫn cảm và áp dụng các biện pháp xử trí thích hợp.

Viêm đại tràng màng giả do *Clostridium difficile*: Phản ứng bất lợi này đã được thông báo với nhiều loại kháng sinh trong đó có levofloxacin, có thể xảy ra ở tất cả các mức độ từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Cần lưu ý chẩn đoán chính xác các trường hợp ỉa chảy xảy ra trong thời gian người bệnh đang sử dụng kháng sinh để có biện pháp xử trí thích hợp.

Mẫn cảm với ánh sáng mức độ từ trung bình đến nặng đã được thông báo với nhiều kháng sinh nhóm fluoroquinolon, trong đó có levofloxacin (mặc dù đến nay, tỷ lệ gặp phản ứng bất lợi này khi sử dụng levofloxacin rất thấp < 0,1%). Người bệnh cần tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng trong thời gian điều trị và 48 giờ sau khi điều trị.

Tác dụng trên chuyển hóa: Cũng như các quinolon khác, levofloxacin có thể gây ra rối loạn chuyển hóa đường, bao gồm tăng và hạ đường huyết thường xảy ra ở các người bệnh đái tháo đường đang sử dụng levofloxacin đồng thời với một thuốc uống hạ đường huyết hoặc với insulin; do đó cần giám sát đường huyết trên người bệnh này. Nếu xảy ra hạ đường huyết, cần ngừng levofloxacin và tiến hành các biện pháp xử trí thích hợp.

Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ: Sử dụng các quinolon có thể gây kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ ở một số người bệnh và một số hiếm ca loạn nhịp, do đó cần tránh sử dụng trên các người bệnh sẵn có khoảng QT kéo dài, người bệnh hạ kali huyết, người bệnh đang sử dụng các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidin, procainamid…) hoặc nhóm III (amiodaron, sotalol…); thận trọng khi sử dụng levofloxacin cho các người bệnh đang trong các tình trạng tiền loạn nhịp như nhịp chậm và thiếu máu cơ tim cấp.

Thời kỳ mang thai

Không dùng levofloxacin cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa đo được nồng độ levofloxacin trong sữa mẹ, nhưng căn cứ vào khả năng phân bố vào sữa của ofloxacin, có thể dự đoán rằng levofloxacin cũng được phân bố vào sữa mẹ. Vì thuốc có nhiều nguy cơ tổn thương sụn khớp trên trẻ nhỏ, không cho con bú khi dùng levofloxacin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, táo bón, khó tiêu.

Gan: Tăng enzym gan.

Thần kinh: Mất ngủ, đau đầu.

Da: Kích ứng nơi tiêm, ngứa, ban da.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Hoa mắt, căng thẳng, kích động, lo lắng.

Tiêu hoá: Đau bụng, đầy hơi, khó tiêu, nôn, táo bón.

Gan: Tăng bilirubin huyết.

Tiết niệu, sinh dục: Viêm âm đạo, nhiễm nấm *Candida* sinh dục.

Da: Ngứa, phát ban

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Tăng hoặc hạ huyết áp, loạn nhịp.

Tiêu hoá: Viêm đại tràng màng giả, khô miệng, viêm dạ dày, phù lưỡi.

Cơ xương - khớp: Đau khớp, yếu cơ, đau cơ, viêm tủy xương, viêm gân Achille.

Thần kinh: Co giật, giấc mơ bất thường, trầm cảm, rối loạn tâm thần.

Dị ứng: Phù Quinck, choáng phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson và Lyelle.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần ngừng levofloxacin trong các trường hợp: Bắt đầu có các biểu hiện ban da hoặc bất kỳ dấu hiệu nào của phản ứng mẫn cảm hay ADR trên TKTW. Cần giám sát người bệnh để phát hiện viêm đại tràng màng giả và có các biện pháp xử trí thích hợp khi xuất hiện ỉa chảy trong khi đang dùng levofloxacin.

Khi xuất hiện dấu hiệu viêm gân cần ngừng ngay thuốc, để hai gân gót nghỉ với các dụng cụ cố định thích hợp hoặc nẹp gót chân và hội chẩn chuyên khoa.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Levofloxacin được dùng dưới dạng hemihydrat, nhưng liều lượng và hàm lượng được biểu thị dưới dạng base; 256 mg levofloxacin hemihydrat tương ứng với 250 mg levofloxacin.

Dùng đường uống:

Thời điểm uống levofloxacin không phụ thuộc vào bữa ăn (có thể uống trong hoặc xa bữa ăn).

Không được dùng các antacid có chứa nhôm và magnesi, chế phẩm có chứa kim loại nặng như sắt và kẽm, sucralfat, didanosin (vì trong dạng bào chế thuốc này có chứa antacid) trong vòng 2 giờ trước và sau khi uống levofloxacin.

Dùng ngoài đường tiêu hoá:

Levofloxacin chỉ được dùng bằng cách truyền tĩnh mạch chậm, truyền nhanh sẽ dẫn đến nguy cơ hạ huyết áp. Thời gian truyền phụ thuộc vào liều lượng thuốc (liều 250 mg hoặc 500 mg thường truyền trong 60 phút, liều 750 mg truyền trong 90 phút). Không được dùng để tiêm bắp, tiêm vào ống sống, tiêm phúc mạc hoặc tiêm dưới da.

Các dung dịch có chứa levofloxacin với nồng độ 5 mg/ml trong dextrose 5%, có thể dùng ngay không cần pha loãng. Dung dịch levofloxacin với hàm lượng 500 mg/20 ml trong lọ thuốc tiêm bắt buộc phải pha loãng trong các dung dịch tương hợp thành dung

dịch có nồng độ 5 mg/ml trước khi sử dụng. Các dung dịch tương hợp dùng để pha loãng được nhà sản xuất quy định trong thông tin trên nhãn thuốc. Một số dung dịch tương hợp thường dùng là: Dung dịch dextrose 5%, dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch dextrose 5% phối hợp với natri clorid 0,9%, dung dịch Ringer Lactat và dextrose 5%, dung dịch natri bicarbonat 5%, dung dịch Plasma Lyte® 56/5% dextrose, dung dịch natri lactat 1/6M, dung dịch dextrose 5% và natri clorid 0,45%, nước cất pha tiêm.

Liều lượng:

Liều dùng của levofloxacin áp dụng cho cả đường uống và đường tĩnh mạch:

Liều thường dùng khoảng từ 250 - 500 mg, ngày 1 - 2 lần trong 7 - 14 ngày tùy thuộc vào mức độ nặng nhẹ và tác nhân gây bệnh.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp

Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính: 500 mg, 1 lần/ngày trong 7 ngày.

Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng: 500 mg, 1 - 2 lần/ngày trong 7 - 14 ngày.

Viêm xoang hàm trên cấp tính: 500 mg, 1 lần/ngày trong 10 - 14 ngày.

Nhiễm trùng da và tổ chức dưới da

Có biến chứng: 750 mg, 1 lần/ngày trong 7 - 14 ngày.

Không có biến chứng: 500 mg, 1 lần/ngày trong 7 - 10 ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu

Có biến chứng: 250 mg, 1 lần/ngày trong 10 ngày.

Không có biến chứng: 250 mg, 1 lần/ngày trong 3 ngày.

Viêm thận - bể thận cấp: 250 mg, 1 lần/ngày trong 10 ngày.

Nhiễm khuẩn đường mật: 500 mg, 1 lần/ngày tiêm tĩnh mạch hoặc uống.

Viêm tuyến tiền liệt mạn: 500 mg, 1 lần/ngày trong 28 ngày.

Bệnh than:

Điều trị dự phòng sau khi phơi nhiễm với trực khuẩn than: Ngày uống 1 lần, 500 mg, dùng trong 8 tuần.

Điều trị bệnh than:

Truyền tĩnh mạch, sau đó uống thuốc khi tình trạng người bệnh cho phép, liều 500 mg, 1 lần/ngày, trong 8 tuần.

Trẻ em ≥ 6 tháng tuổi, cân nặng > 50 kg: 500 mg, 1 lần/ngày. Nếu cân nặng < 50 kg: 8 mg/kg (không vượt quá 250 mg/liều), cách 12 giờ/lần.

Thời gian dự phòng sau phơi nhiễm còn chưa rõ. Thời gian 60 ngày có thể thỏa đáng nếu phơi nhiễm liều thấp, nhưng nếu phơi nhiễm liều cao, có thể cần một khoảng thời gian trên 4 tháng.

Viêm tuyến tiền liệt: 500 mg/24 giờ, truyền tĩnh mạch. Sau vài ngày có thể chuyển sang uống.

Liều dùng cho người bệnh suy thận:

Liều ban đầu không thay đổi khi dùng cho người bệnh suy thận, liều tiếp theo nên được điều chỉnh dựa trên Cl_{cr}.

Liều levofloxacin cho người lớn suy thận khuyến cáo như sau:

Liều thông thường Chức năng thận bình thường Cl_{cr} ≥ 50 ml/phút	**Cl_{cr} (ml/phút)**	**Liều khi suy thận**
250 mg	20 - 49	Không cần điều chỉnh liều
250 mg	10 - 19	Viêm đường tiết niệu không biến chứng: Không cần điều chỉnh liều. Các nhiễm khuẩn khác: 250 mg mỗi 24 giờ
250 mg	Thận nhân tạo hoặc lọc màng bụng	Chưa có thông tin
500 mg	20 - 49	Liều đầu: 500 mg; sau đó 250 mg cách nhau 24 giờ/lần
500 mg	10 - 19	Liều đầu: 500 mg; sau đó 250 mg cách nhau 48 giờ/lần
500 mg	Thận nhân tạo hoặc lọc màng bụng	Liều đầu: 500 mg; sau đó 250 mg cách nhau 48 giờ/lần Không cần liều bổ sung sau thẩm phân
750 mg	20 - 49	Liều đầu: 750 mg; sau đó 750 mg cách nhau 48 giờ/lần
750 mg	10 - 19	Liều đầu: 750 mg; sau đó 500 mg cách nhau 48 giờ/lần
750 mg	Thận nhân tạo hoặc lọc màng bụng	Liều đầu: 750 mg; sau đó 500 mg cách nhau 48 giờ/lần Không cần liều bổ sung sau thẩm phân.

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Antacid, sucralfat, ion kim loại, multivitamin: Khi sử dụng đồng thời có thể làm giảm hấp thu levofloxacin, cần uống các thuốc này cách xa levofloxacin ít nhất 2 giờ.

Theophylin: Một số nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy không có tương tác. Tuy nhiên, do nồng độ trong huyết tương và AUC theophylin thường bị tăng khi sử dụng đồng thời với các quinolon khác, vẫn cần giám sát chặt chẽ nồng độ theophylin và hiệu chỉnh liều nếu cần khi sử dụng đồng thời với levofloxacin.

Warfarin: Do đã có thông báo warfarin tăng tác dụng khi dùng cùng với levofloxacin, cần giám sát các chỉ số về đông máu khi sử dụng đồng thời hai thuốc này.

Cyclosporin, digoxin: Tương tác không có ý nghĩa lâm sàng, do đó không cần hiệu chỉnh liều các thuốc này khi dùng đồng thời với levofloxacin.

Các thuốc chống viêm không steroid: Có khả năng làm tăng nguy cơ kích thích TKTW và co giật khi dùng đồng thời với levofloxacin.

Các thuốc hạ đường huyết: Dùng đồng thời với levofloxacin có thể làm tăng nguy cơ rối loạn đường huyết, cần giám sát chặt chẽ.

Tránh dùng đồng thời norfloxacin với các thuốc sau: Artemether, BCG, dronedaron, pimozid, nilotinib, nitrofurantoin, lumefantrin, quinin, tetrabenazin, thioridazin, tolvaptan, toremifen, vandetanib, vemurafenib, ziprasidon.

Levofloxacin làm giảm tác dụng của BCG, mycophenolat, sulfonylurê, vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Dung dịch thuốc sau khi pha loãng trong dịch tương hợp, ổn định trong vòng 72 giờ ở nhiệt độ dưới 25 °C và trong vòng 14 ngày ở nhiệt độ 5 °C. Dung dịch pha loãng này có thể ổn định tới 6 tháng nếu bảo quản ở nhiệt độ - 20 °C; sau khi đưa ra khỏi tủ lạnh, để tan đông ở nhiệt độ phòng, không tan đông bằng lò vi sóng hoặc ngâm trong nước nóng. Không để đông lạnh lại sau khi đã tan đông. Các lọ thuốc không chứa chất bảo quản chỉ nên dùng một lần, phần còn thừa phải loại bỏ.

Tương kỵ

Vì có rất ít các thông tin về tương kỵ của levofloxacin, không thêm bất kỳ một thuốc nào khác vào dung dịch truyền levofloxacin hoặc vào cùng một đường truyền.

Quá liều và xử trí

Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu, xử trí quá liều bằng cách loại thuốc ngay khỏi dạ dày nếu dùng đường uống, bù dịch đầy đủ cho người bệnh. Thẩm tách máu và thẩm phân phúc mạc liên tục không có hiệu quả loại levofloxacin ra khỏi cơ thể. Theo dõi điện tâm đồ vì thuốc gây kéo dài khoảng QT.

Thông tin quy chế

Levofloxacin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Alphaflox; Amflox; Amlevo 500; Aulox; Axolev; Bactevo; Barprod-250; Beeocuracin; Bisnang; Ceteco Leflox 250; Choncylox; Crafus Tab; Cravit; Daewonlefloxin; Davore-500; Dianflox; Dovocin; Draopha fort; Eurolivo-500; Eurolocin; Flovanis; Fogum; Getzlox; Glevonix 500; Grepiflox; Holacin Tab.; Hulevo 750; Imeflox; Kaflovo; Labomin; Lan-Lan; L-Cin 250; Lecinflox OPH; Lefelo; Lefloinfusion; Lefloxa 250; Leflumax; Lefquin; Lefrocix; Lefvox; Lefxacin; Leginin; Lenvoxae; Lequinic; Letristan 250; Levagim; Levibact-250; Levin; Levioloxe; Levobac; Levobact; Levocef 250; Levocide 500; Levocil; Levoday 250; Levoeye; Levof; Levofast Inj.; Levofexin; Levoflex; Levoflomarksans; Levoflox 500; Levofresh Inj.; Levojack-500; Levoking; Levoleo 250; Levolon 500; Levonis-250; Levoquin; Levostar 500; Levotamaxe; Levotop; Levzal-500; Lexyl-OD; Lifcin-500; Lisace; Lisoflox; Livoxee; Livran-500; Lobitzo; Lodnets 500; Loviza 500; Lovoxine; Loximat; Loxof 500; Lufi-500; LVZ Zifam 500; Maclevo 500; Medflocin; Melevox; Mincom; Miracin; Navedro; Niflox 250; Novocress; Olcin; Opelevox 500; Phileo; PL Flocix; PQAlevo; Protoriff; Quinotab 250; Quinvonic; Quivocin; Recamicina; Riboflex Tab; Rotifom; RTflox; Sachlard; Sanbelevocin; Sanflox; Sanuflox; SaViLevo; Sharolev; Siratam; Sonertiz; Sonlexim 500; Tavanic; Teravox-500; Terlev-250; Tigeron; Tricima 250; Triflox; Unilexacin; Uniloxin; Vacoflox L; Vafocin; Villex 500; Voledex; Volexin 100; Vtlevo 500; Young Il Volexin; Zilee 250; Zilevo 500; Zolevox -500.

LEVOMEPROMAZIN
(Methotrimeprazin)

Tên chung quốc tế: Levomepromazine.

Mã ATC: N05AA02.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn thần, giảm đau không gây nghiện, an thần.

Dạng dùng và hàm lượng

Viên có vạch chia (dạng methotrimeprazin maleat): 25 mg.

Dung dịch uống (dạng methotrimeprazin hydroclorid): 40 mg (base)/ml.

Siro (dạng methotrimeprazin hydroclorid): 25 mg (base)/ml.

Ống tiêm (dạng methotrimeprazin hydroclorid): 25 mg/ml.

Methotrimeprazin hydroclorid 1,11 g tương đương 1 g methotrimeprazin.

Methotrimeprazin maleat 1,35 g tương đương 1 g methotrimeprazin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Methotrimeprazin, trước đây gọi là levomepromazin, là dẫn chất của phenothiazin có tác dụng dược lý tương tự clorpromazin và promethazin. Tuy nhiên, một số tác dụng trung ương của clorpromazin đã được khuếch đại ở methotrimeprazin. Cơ chế tác dụng của methotrimeprazin được cho là có tác dụng mạnh trên các thụ thể acetylcholin và 5-HT2A. Tác dụng an thần, khả năng tăng cường tác dụng gây ngủ và giảm đau mạnh hơn. Methotrimeprazin giảm đau giống morphin và meperidin (15 mg methotrimeprazin hydroclorid có tác dụng giảm đau về lâm sàng tương đương 10 mg morphin sulfat hoặc 75 mg meperidin hydroclorid). Cho đến nay, chưa có báo cáo dùng thuốc này dẫn đến dấu hiệu nghiện thuốc, lệ thuộc thuốc hoặc hội chứng cai thuốc, ngay cả khi dùng liều cao hoặc kéo dài. Tác dụng giảm đau tối đa thường đạt được trong vòng 20 - 40 phút sau khi tiêm bắp và duy trì khoảng 4 giờ. Thuốc tỏ ra không tác động đến phản xạ ho. Ức chế hô hấp ít xảy ra với methotrimeprazin. Tác dụng ức chế điều hòa thân nhiệt và khả năng chẹn các phản xạ có liên quan của methotrimeprazin mạnh gấp 2 - 4 lần so với clorpromazin. Tác dụng chống nôn và kháng cholinergic tương đương. Methotrimeprazin là chất đối kháng thụ thể histamin rất mạnh, gấp khoảng 2 lần cho mỗi liều tính theo mg và methotrimeprazin cũng có tác dụng chống phù rất mạnh, ước lượng gấp khoảng 5 lần so với clorpromazin chống phù do serotonin.

Dược động học

Sau khi uống, nồng độ đỉnh methotrimeprazin trong huyết tương đạt được từ 1 - 4 giờ và sau khi tiêm bắp từ 30 - 90 phút. Khoảng 50% thuốc uống vào tuần hoàn toàn thân.

Methotrimeprazin chuyển hóa ở gan thành sulfoxid, sau đó liên hợp acid glucuronic và bài tiết nhiều vào nước tiểu dưới dạng các chất liên hợp. Một lượng nhỏ thuốc dạng không biến đổi bài tiết vào phân và nước tiểu (1%). Nửa đời huyết thanh của thuốc khoảng 30 giờ. Các chất chuyển hóa cũng có tác dụng, nhưng kém hơn so với thuốc nguyên dạng. Bài tiết tương đối chậm và các chất chuyển hóa vẫn có trong nước tiểu tới 1 tuần sau khi dùng một liều duy nhất.

Chỉ định

Bệnh tâm thần phân liệt, loạn thần chu kỳ, loạn thần giai đoạn hưng cảm, loạn thần thực thể. Rối loạn nhân cách có thái độ gây gổ và hành vi hướng ngoại quá mức.

Điều trị đau quá mức, phối hợp với các thuốc giảm đau.

Để giảm đau và an thần khi cần tránh gây ức chế hô hấp trong khi chuyển dạ đẻ.

Tiền mê trước khi mổ.

Chống chỉ định

Quá mẫn với phenothiazin.

Bệnh thận, tim hoặc gan nặng hoặc có tiền sử co giật.

Quá liều barbiturat, opiat hoặc rượu.

Hôn mê.

Giảm bạch cầu và có tiền sử giảm bạch cầu hạt.

Bệnh nhược cơ.

Thận trọng

Vì methotrimeprazin có thể gây hạ huyết áp thế đứng đáng kể, người bệnh dùng thuốc phải nằm tại giường hoặc phải được giám sát chặt chẽ ít nhất trong 6 - 12 giờ sau mỗi lần uống những liều đầu tiên.

Cần thận trọng khi dùng thuốc cho người cao tuổi hoặc người suy nhược có bệnh tim vì nguy cơ hạ huyết áp nặng. Ở những người này cần phải giảm liều đầu tiên và có thể tăng dần nếu cần trong khi đó phải kiểm tra thường xuyên mạch và huyết áp.

Đối với người dùng thuốc thời gian dài, phải định kỳ xét nghiệm máu và test gan, vì có thể có các tác dụng phụ về huyết học và gan nặng.

Natri metabisulfit chứa trong methotrimeprazin hydroclorid tiêm

có thể gây phản ứng kiểu dị ứng, bao gồm phản vệ và cơn hen nguy kịch hoặc nhẹ, ở một số người nhạy cảm (hay xảy ra ở người có tiền sử hen). Cần chuẩn bị phương tiện cấp cứu sẵn sàng. Nếu xảy ra hạ huyết áp nghiêm trọng về lâm sàng, phải dùng phenylephrin hoặc methoxamin. Không được dùng adrenalin vì có thể làm huyết áp hạ thêm.

Thận trọng khi chỉ định cho các rối loạn tâm thần hưng cảm.

Thời kỳ mang thai

Giống như các phenothiazin khác, không được dùng methotrimeprazin cho người bệnh ở ba tháng cuối thai kỳ, vì tăng nguy cơ ADR về thần kinh và vàng da cho trẻ sơ sinh. Nên tránh dùng các thuốc an thần kinh trong ba tháng cuối thai kỳ. Tuy nhiên, có thể cho methotrimeprazin trong lúc chuyển dạ đẻ, vì rất ít khi xảy ra giảm cơn co tử cung.

Thời kỳ cho con bú

Với liều dùng để giảm đau trong khi chuyển dạ, sữa mẹ có thể chứa một lượng thuốc không đáng kể. Nhưng xét về nồng độ và liều lượng ở trẻ nhỏ, rất nhiều khả năng là không có bất kỳ nguy cơ nào cho trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của methotrimeprazin giống như các phenothiazin khác, nhưng hạ huyết áp thế đứng nặng hơn và xảy ra thường xuyên hơn.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp thế đứng, tim đập nhanh, đánh trống ngực.

Thần kinh: Hội chứng ngoại tháp: Loạn trương lực cơ cấp, đứng ngồi không yên, hội chứng Parkinson, run quanh miệng, loạn động muộn (sau điều trị dài ngày).

Tác dụng hệ thần kinh tự quản: Khô miệng, nhìn mờ, bí tiểu tiện, táo bón, buồn ngủ.

Da: Mẫn cảm ánh sáng, phát ban ngoài da, phản ứng quá mẫn (mày đay, dát sần, chấm xuất huyết hoặc phù).

Hô hấp: Sung huyết mũi (ngạt mũi).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Mắt: Rối loạn điều tiết.

Nội tiết và chuyển hóa: Vú to ở nam, thay đổi về tính dục, tăng cân.

Tiết niệu - sinh dục: Khó tiểu tiện.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau vùng dạ dày.

Thần kinh - cơ: Run.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh, rối loạn điều hòa thân nhiệt, hạ thấp ngưỡng co giật.

Da: Da biến màu (nhiễm sắc xám - xanh do dùng thuốc dài ngày).

Nội tiết và chuyển hóa: Tiết nhiều sữa.

Tiết niệu - sinh dục: Liệt dương.

Huyết học: Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu.

Gan: Vàng da ứ mật, nhiễm độc gan.

Mắt: Bệnh võng mạc sắc tố.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để tránh hạ huyết áp thế đứng, người bệnh dùng thuốc phải nằm tại giường hoặc phải được theo dõi ít nhất 6 - 12 giờ, sau mỗi lần uống những liều đầu tiên.

Liều đầu tiên ở người cao tuổi hoặc người có bệnh tim phải giảm và có thể tăng dần nếu cần, trong khi đó phải kiểm tra thường xuyên mạch và huyết áp.

Bốn hội chứng thần kinh (loạn trương lực cơ cấp, đứng ngồi không yên, hội chứng Parkinson và hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh hiếm gặp) thường hay xuất hiện ít lâu sau khi dùng thuốc và hai hội chứng xuất hiện muộn (thỉnh thoảng run quanh miệng và loạn vận động muộn) xảy ra sau khi dùng thuốc dài ngày.

Phản ứng loạn trương lực cơ cấp đáp ứng rất tốt khi tiêm các thuốc chống Parkinson kháng cholinergic. Uống các thuốc kháng cholinergic cũng có thể phòng được loạn trương lực cơ.

Đứng ngồi không yên đáp ứng kém với các thuốc chống Parkinson. Phải giảm liều lượng. Dùng benzodiazepin hoặc liều trung bình propranolol có thể có ích lợi.

Hội chứng Parkinson thường được xử trí bằng các thuốc chống Parkinson (thí dụ benztropin) có tính chất kháng cholinergic hoặc amantadin.

Hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh hiếm gặp nhưng nặng và có tỷ lệ tử vong cao (trên 10%). Điều trị hội chứng này phải nhanh và mạnh, làm hạ nhiệt do sốt cao bằng dùng khăn lạnh v.v., giải quyết tình trạng mất nước và hỗ trợ toàn thân. Các biện pháp đặc hiệu gồm có thuốc chủ vận dopamin, amantadin và bromocriptin, và thuốc chống co cơ dantrolen.

Loạn động muộn xuất hiện hàng tháng hoặc hàng năm sau khi bắt đầu dùng thuốc chống loạn thần và khoảng 50% trường hợp là sẽ không hồi phục. Các yếu tố nguy cơ đối với loạn động muộn gồm có tuổi cao, bệnh não thực thể, triệu chứng "phủ định", tiền sử hội chứng Parkinson và nghiện rượu, liều cao và/hoặc dùng lâu dài. Điều trị gồm giảm liều khi có thể. Có nhiều liệu pháp đặc hiệu đã được thử gồm có các thuốc làm giảm dopamin như tetrabenazin, benzodiazepin được dùng làm thuốc giãn cơ toàn thân và lithi.

Run quanh miệng đáp ứng tốt với các thuốc kháng cholinergic và với ngừng thuốc.

Vàng da xảy ra ít ngày sau khi điều trị trong tuần thứ 2 đến tuần thứ 4. Vàng da thường nhẹ và có thể hết khi cho dùng thuốc tiếp tục. Nếu một người bệnh bị vàng da do thuốc an thần kinh mà cần phải dùng thuốc liên tục, có lẽ an toàn nhất là dùng liều thấp của một thuốc mạnh khác.

Rối loạn về máu: Đôi khi có tăng hoặc giảm nhẹ bạch cầu và tăng bạch cầu ưa eosin. Giảm bạch cầu hạt là một biến chứng nặng nhưng hiếm xảy ra (không quá 1/10 000 người bệnh). Biến chứng này thường xảy ra vào 8 - 12 tuần đầu điều trị, cần phải theo dõi máu hàng tuần trong 18 tuần đầu và sau đó ít nhất mỗi tháng 1 lần. Bằng cách này, có thể ngăn ngừa được hầu hết các trường hợp dẫn đến mất bạch cầu hạt có khả năng gây tử vong.

Cách phòng ngừa tốt nhất là dùng liều thấp nhất có hiệu quả của thuốc chống loạn thần điều trị dài ngày và ngừng điều trị ngay khi thấy cần thiết hoặc khi không đạt được đáp ứng mong muốn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc có thể dùng đường uống, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Liều dùng:

Uống:

Người lớn và thiếu niên:

Loạn thần và đau nặng: Ban đầu uống 50 - 75 mg (base)/ngày chia làm 2 hoặc 3 lần, uống vào bữa ăn, liều tăng dần nếu cần và người bệnh chịu được thuốc. Nếu liều ban đầu cần đến 100 - 200 mg/ngày, người bệnh phải nằm tại giường trong vài ngày đầu để tránh giảm huyết áp thế đứng. Có thể cần đến liều 1 g hoặc hơn mỗi ngày để điều trị loạn thần nặng.

An thần hoặc đau vừa: Ban đầu uống 6 - 25 mg (base)/ngày chia làm 3 lần, uống vào bữa ăn, liều tăng dần nếu cần và người bệnh dung nạp thuốc. Có thể giảm buồn ngủ ban ngày, nếu cần, bằng cách chia liều hàng ngày không đều nhau, phần liều cao uống vào ban đêm.

Trẻ em:

Loạn thần hoặc đau hoặc an thần: Liều ban đầu: 0,25 mg (base)/kg/ngày chia làm 2 hoặc 3 lần, uống cùng bữa ăn; liều tăng dần nếu cần và người bệnh dung nạp được thuốc. Liều không được vượt quá 40 mg/ngày ở trẻ dưới 12 tuổi.

Người cao tuổi: 1/2 liều thông thường ở người lớn.

Người bệnh tâm thần thực thể hoặc bị trạng thái lú lẫn cấp phải dùng liều ban đầu bằng 1/3 hoặc 1/2 liều thông thường ở người lớn. Liều tăng dần nhưng không sớm quá cách 2 - 3 ngày, nên cách 7 - 10 ngày nếu có thể.

Tiêm:

Người lớn và thiếu niên:

Bệnh tâm thần nặng hoặc đau cấp tính, khó chữa: Tiêm bắp ban đầu: 10 - 20 mg cách nhau 4 - 6 giờ, liều có thể tăng khi cần đối với đau và an thần.

Đau trong sản khoa: Tiêm bắp ban đầu: 15 - 20 mg; điều chỉnh liều và tiêm nhắc lại khi cần.

Đau sau phẫu thuật: Tiêm bắp: 2,5 - 7,5 mg ngay sau phẫu thuật, điều chỉnh liều và tiêm nhắc lại cách nhau 3 - 4 giờ khi cần. Sau khi cho liều đầu tiên, người bệnh phải nằm tại giường ít nhất 6 giờ để tránh giảm huyết áp thế đứng, chóng mặt hoặc ngất. Tác dụng còn lại của thuốc mê có thể cộng thêm vào tác dụng của thuốc này.

An thần trong tiền mê: Tiêm bắp: 2 - 20 mg/45 phút - 3 giờ trước khi phẫu thuật.

Bổ trợ gây mê trong khi phẫu thuật hoặc chuyển dạ đẻ: Tiêm truyền tĩnh mạch: 10 - 25 mg pha trong 500 ml dung dịch dextrose 5%, truyền với tốc độ 20 - 40 giọt/phút.

Trẻ em:

Bệnh tâm thần hoặc đau nặng: Tiêm bắp: 62,5 - 125 microgam/kg/ngày tiêm 1 lần hoặc chia nhiều lần.

Bổ trợ gây mê trong phẫu thuật: Truyền tĩnh mạch 62,5 microgam/kg pha trong 250 ml dung dịch dextrose 5%, truyền với tốc độ 20 - 40 giọt/phút.

Người cao tuổi:

Đau: Tiêm bắp ban đầu 5 - 10 mg cách 4 - 6 giờ/lần, liều tăng dần khi cần và người bệnh dung nạp được.

Tương tác thuốc

Thuốc hạ huyết áp: Vì có thể xảy ra tăng tác dụng hạ huyết áp, nên chống chỉ định dùng methotrimeprazin cho người bệnh đang dùng thuốc hạ huyết áp, kể cả thuốc ức chế monoamin oxydase.

Methotrimeprazin và các chất chuyển hóa được ghi nhận có khả năng ức chế hệ enzym cytochrom P450 2D6. Vì vậy khi phối hợp methotriprazin với các thuốc khác chuyển hóa qua enzym CYP2D6 thì có thể làm tăng nồng độ các thuốc này, hậu quả dẫn đến tăng tác dụng điều trị hoặc tăng độc tính như các thuốc chống loạn nhịp quinidin, disopyramid, procainamid, amiodaron, sotalol và dofetilid.

Thuốc ức chế TKTW: Methotrimeprazin có tác dụng cộng hoặc có thể tăng cường tác dụng của các thuốc ức chế TKTW khác như opi hoặc các thuốc giảm đau khác, barbiturat hoặc các thuốc an thần khác, thuốc kháng histamin, thuốc trấn tĩnh hoặc rượu. Vì vậy phải thận trọng để tránh quá liều.

Thuốc kháng acetylcholin: Thuốc có thể tăng cường tác dụng của các thuốc kháng acetylcholin và các thuốc giãn cơ xương như succinylcholin. Phải thận trọng khi dùng thuốc đồng thời với atropin hoặc scopolamin vì có thể xảy ra tim đập nhanh, tụt huyết áp và các phản ứng hệ TKTW như kích thích, mê sảng và các triệu chứng ngoại tháp có thể bị nặng lên. Khi dùng methotrimeprazin đồng thời với atropin hoặc scopolamin, phải giảm liều atropin hoặc scopolamin.

Epinephrin (adrenalin): Methotrimeprazin đảo ngược tác dụng co mạch của adrenalin.

Các thuốc ức chế MAO: Methotrimeprazin nên tránh dùng cùng với các thuốc ức chế MAO vì có thể tăng độc tính, dẫn đến tử vong.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C. Tránh ánh sáng và tránh để đông lạnh.

Tương kỵ

Có thể tiêm cùng bơm tiêm methotrimeprazin hydroclorid với atropin sulfat hoặc scopolamin hydrobromid nhưng không được trộn với các thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Trẻ em rất nhạy cảm với các thuốc an thần kinh. Đã có thông báo là dùng 350 mg clorpromazin cho một trẻ 4 tuổi đã gây tử vong. Cũng đã có báo cáo nhiễm độc rất nặng ở người lớn với liều 625 mg.

Triệu chứng: Ức chế TKTW là triệu chứng trội nhất. Mất điều phối, chóng mặt, ngủ gà, bất tỉnh, co giật, ức chế hô hấp. Triệu chứng ngoại tháp có thể xảy ra muộn. Nhịp nhanh xoang, thời gian Q T kéo dài, blốc nhĩ thất, QRS giãn rộng, nhưng ít khi gặp loạn nhịp thất nặng. Giảm huyết áp. Hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh.

Xử trí: Rửa dạ dày cùng với than hoạt. Hỗ trợ hô hấp và điều chỉnh cân bằng kiềm toan. Chống co giật: Diazepam 10 - 20 mg cho người lớn, 0,1 - 0,2 mg/kg cho trẻ em. Triệu chứng ngoại tháp, cho biperiden 2 - 4 mg, trẻ em 0,04 mg/kg tiêm bắp cách nhau 30 phút. Theo dõi điện tâm đồ. Chống loạn nhịp, dùng thioridazin. Hạ huyết áp, cho truyền dịch tĩnh mạch và dopamin, noradrenalin, dobutamin.

Thông tin qui chế

Levomepromazin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Dicerixin; Tisercin.

LEVONORGESTREL (DỤNG CỤ TỬ CUNG CHỨA LEVONORGESTREL)

Tên chung quốc tế: Levonorgestrel (intra-uterine implants).

Mã ATC: G03AC03.

Loại thuốc: Thuốc tránh thai tổng hợp loại progestin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dụng cụ tử cung có chứa 52 mg levonorgestrel, giải phóng 20 microgam levonorgestrel/24 giờ.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel có tác dụng tránh thai, điều trị chứng đa kinh nguyên phát và phòng ngừa sự tăng sinh nội mạc tử cung do estrogen. Hiệu quả tránh thai duy trì được 5 năm, hiệu quả phòng tăng sinh nội mạc tử cung duy trì được 4 năm.

Tại tử cung, dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel sẽ giải phóng levonorgestrel trực tiếp vào niêm mạc tử cung, gây tác dụng chủ yếu là tại chỗ, bao gồm: Ngăn ngừa tăng sinh nội mạc tử cung, làm dày lớp niêm dịch cổ tử cung và suy giảm chức năng buồng trứng ở một số phụ nữ (trong một số chu kỳ kinh nguyệt). Ngoài ra, sự có mặt của dụng cụ đặt trong buồng tử cung cũng góp phần vào hiệu quả tránh thai theo cơ chế cơ học. Những thử nghiệm lâm sàng cho thấy trong năm đầu dùng thuốc, tác dụng ngừa thai cao với tỷ lệ 0 - 0,2 trường hợp có thai trong 100 phụ nữ dùng thuốc, tỷ lệ có thai trong 5 năm là 0,7 trường hợp trong 100 phụ nữ.

Dụng cụ tử cung chỉ chứa levonorgestrel là một lựa chọn thích hợp cho liệu pháp tránh thai ở những người phụ nữ đa kinh. Sau khi lấy dụng cụ ra, sự có thai trở lại nhanh chóng và hoàn toàn.

Những lợi ích có thể kể đến của dụng cụ tử cung chỉ chứa levonorgestrel là: Cải thiện được tình trạng đau bụng kinh và sự mất máu nhiều qua các chu kỳ kinh nguyệt. Ngoài ra, tỷ lệ mắc viêm vùng chậu cũng có thể giảm xuống (đặc biệt trong đối tượng trẻ tuổi, là nhóm có nguy cơ mắc bệnh cao nhất).

Trong trường hợp đa kinh nguyên phát, tình trạng chảy máu kinh nguyệt giảm rõ trong vòng 3 - 6 tháng sau khi đặt dụng cụ tử cung có chứa levonorgestrel, có thể do tác dụng ngăn ngừa sự tăng sinh nội mạc. Nếu các triệu chứng trên không được cải thiện sau khi đặt dụng cụ tử cung, cần cân nhắc đến các liệu pháp điều trị khác.

Dược động học

Sau khi đặt một dụng cụ chứa 52 mg levonorgestrel vào buồng tử cung, ban đầu levonorgestrel sẽ được giải phóng với lượng 20 microgam một ngày vào buồng tử cung, tốc độ này sau đó sẽ giảm dần và đạt giá trị bằng ½ sau 5 năm. Nồng độ levonorgestrel trong huyết tương đạt trạng thái ổn định ở mức 150 - 200 picogam/ml sau khi đặt dụng cụ vài tuần. Nồng độ đo được sau khi đặt 12, 24, 60 tháng là 180, 192, 159 picogam/ml tương ứng.

Chỉ định

Tránh thai.

Chứng đa kinh nguyên phát.

Phòng ngừa sự tăng sinh nội mạc tử cung do estrogen.

Chống chỉ định

Các chống chỉ định chung của đặt dụng cụ trong buồng tử cung gồm:

Thiếu máu nặng.

Nhiễm khuẩn đường sinh dục mới mắc (không được kiểm soát và điều trị đầy đủ).

Chảy máu tử cung không rõ nguyên nhân.

Dị dạng buồng tử cung hoặc tử cung nhỏ.

Bệnh lý ác tính ở đường sinh dục (cho đến khi nồng độ gonadotropin trong nước tiểu và huyết tương trở về bình thường).

Viêm vùng chậu.

Suy giảm miễn dịch.

Với các dụng cụ có chứa đồng: Dị ứng với đồng, bệnh Wilson, liệu pháp làm nóng cơ thể bằng điện.

Với dụng cụ tử cung chỉ chứa progesteron:

Bệnh gan cấp tính, u gan lành hoặc ác tính.

Viêm tắc tĩnh mạch hoặc bệnh huyết khối tắc mạch thể hoạt động.

Thận trọng

Mặc dù dụng cụ tử cung chỉ chứa levonorgestrel ít gây tác dụng toàn thân, song cần sử dụng thận trọng cho những người mắc ung thư vú chưa đến 5 năm. Tuy nhiên, cũng nên cân nhắc lợi ích tránh thai ở những người đa kinh có thời gian mắc ung thư vú đã lâu và triệu chứng đã thuyên giảm.

Levonorgestrel phải dùng thận trọng ở người có bệnh gan, động kinh, bệnh van tim, người có nguy cơ chửa ngoài tử cung và bệnh đái tháo đường.

Ngoài ra, cũng cần thận trọng cho những người có tiền sử trầm cảm, lupus ban đỏ hệ thống có kháng thể kháng phospholipid dương tính, vàng da ứ mật tái phát.

Thời kỳ mang thai

Không dùng cho phụ nữ mang thai. Nếu muốn có thai, phải lấy dụng cụ tử cung ra.

Thời kỳ cho con bú

Levonorgestrel vào sữa mẹ, nhưng nguy cơ đối với trẻ bú mẹ được coi như rất ít khả năng xảy ra do liều thấp.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Nội tiết và chuyển hóa: Khởi đầu điều trị, có thể thấy rối loạn chảy máu kinh nguyệt như máu cục, hoặc chảy máu kéo dài, đau ngực, đau bụng kinh. Các triệu chứng này sẽ thuyên giảm sau vài tháng. Giảm tình dục, vô kinh, phì đại nang tuyến cũng có thể gặp, hoặc xuất hiện u nang buồng trứng không triệu chứng (phát hiện qua siêu âm) và thường tự khỏi.

Tim mạch: Tăng huyết áp.

TKTW: Đau đầu, trầm cảm hoặc kích động.

Da: Trứng cá.

Tiêu hóa: Đau bụng, buồn nôn, tăng cân.

Tiết niệu - sinh dục: Viêm cổ tử cung, khí hư, đau vùng chậu hông, chảy máu âm đạo, viêm âm đạo.

Thần kinh - cơ: Đau lưng.

Tại buồng tử cung: Thủng buồng tử cung, di chuyển hoặc rơi dụng cụ tử cung, nhiễm khuẩn khung chậu, đau hoặc chảy máu tại nơi đặt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Chướng bụng, rụng tóc, rậm lông, thiếu máu, phù mạch, gãy dụng cụ, giao hợp đau, chàm, đau nửa đầu, thay đổi tâm trạng, ngứa, ban đỏ, nhiễm khuẩn, mày đay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần khám lại sau 4 - 12 tuần đặt dụng cụ tử cung, và sau đó là hàng năm. Cần nhìn thấy sợi dây của dụng cụ tử cung, nếu chiều dài sợi dây này thay đổi, có thể dụng cụ đã bị gãy, hoặc làm thủng buồng tử cung, hoặc rơi ra ngoài. Có thể kiểm tra bằng siêu âm qua âm đạo.

Cần kiểm soát các trường hợp chảy máu kinh nguyệt kéo dài, vô kinh, kinh nguyệt bất thường; đo huyết áp, kiểm tra đường huyết ở những người bị đái tháo đường; kiểm tra nồng độ LDL ở những người bị tăng lipid máu; tái khám sau những chu kỳ kinh đầu tiên sau khi đặt dụng cụ tử cung.

Những bệnh nhân có đau vùng bụng dưới cần được kiểm tra về khả năng tắc buồng trứng hoặc có thai lạc chỗ. Có thể phòng đau do đặt dụng cụ bằng các thuốc giảm đau NSAID hoặc ibuprofen dùng 30 phút trước khi đặt.

Kiểm soát các dấu hiệu nhiễm khuẩn do đặt dụng cụ, đặc biệt ở những người có nguy cơ cao như sử dụng corticoid kéo dài hoặc đái tháo đường typ 1.

Liều lượng và cách dùng

Dụng cụ tử cung thường có hình chữ T, có chứa 52 mg levonorgestrel, được đặt trong buồng tử cung, sẽ giải phóng 20 microgam levonorgestrel trong 24 giờ.

Để tránh thai hoặc điều trị chứng đa kinh nguyên phát:

Dụng cụ tử cung có chứa levonorgestrel được đặt vào buồng tử cung trong vòng 7 ngày đầu của chu kỳ kinh nguyệt, hoặc bất cứ ngày nào (khi dùng thay thế cho một liệu pháp khác), hoặc bất cứ ngày nào thuận tiện cho người phụ nữ với điều kiện người đó không có thai hoặc không có nguy cơ có thai (có thể dùng thêm một biện pháp cơ học khác, như bao cao su, trong 7 ngày tiếp theo), hoặc dùng ngay sau khi nạo thai. Trường hợp sau khi sinh, nên trì hoãn ít nhất 4 tuần sau khi sinh. Hiệu quả tránh thai duy trì được 5 năm.

Để phòng tăng sinh nội mạc tử cung do dùng estrogen:

Đặt dụng cụ trong buồng tử cung vào những ngày cuối của chu kỳ kinh, hoặc khi hết kinh (withdrawal bleeding), hoặc bất cứ thời gian nào nếu vô kinh. Hiệu quả duy trì 4 năm.

Lưu ý: Khi lấy dụng cụ ra mà không muốn có thai ngay và không thay thế ngay bằng một biện pháp tránh thai khác, cần lấy ở những ngày đầu tiên của chu kỳ kinh nguyệt. Nếu không, phải dùng biện pháp tránh thai khác trong ít nhất 7 ngày trước khi lấy dụng cụ.

Tương tác thuốc

Bởi dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel có tác dụng tại chỗ là chủ yếu nên tương tác thuốc ít xảy ra, kể cả các thuốc gây cảm ứng enzym cũng không ảnh hưởng đáng kể đến hiệu quả tránh thai của thuốc.

Những thuốc cảm ứng enzym gan như barbiturat, primidon, phenobarbital, phenytoin, phenylbutazon, rifampicin, carbamazepin

và griseofulvin có thể làm tổn hại đến hiệu lực tránh thai của levonorgestrel. Đối với những phụ nữ đang dùng thuốc cảm ứng enzym gan điều trị dài ngày phải dùng một phương pháp ngừa thai khác.

Độ ổn định và bảo quản

Dụng cụ tử cung cần được bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C, trong điều kiện vô trùng và tránh để tái nhiễm, không nên dùng trong trường hợp bao bì đã mở ra hoặc bị hư hỏng.

Thông tin quy chế

Levonorgestrel có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

LEVONORGESTREL (VIÊN CẤY DƯỚI DA)

Tên chung quốc tế: Levonorgestrel (Subcutaneous inplants).

Mã ATC: G03AC03.

Loại thuốc: Thuốc tránh thai tổng hợp loại progestin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên cấy dưới da chứa 75 mg levonorgestrel, mỗi bộ sản phẩm gồm 2 viên.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Viên cấy dưới da chỉ chứa levonorgestrel được dùng như một liệu pháp tránh thai đơn thuần có tác dụng kéo dài, với hiệu quả tránh thai có thể tới 5 năm. Tỷ lệ có thai trong vòng 5 năm ở những phụ nữ dùng thuốc là 0,5 trên 100 người. Cơ chế tác dụng của các thuốc tránh thai đơn thuần chỉ chứa progesteron chủ yếu là cơ chế tại chỗ: Làm dày lớp niêm dịch cổ tử cung, làm cho tinh trùng không thể thâm nhập, và ngăn ngừa sự tăng sinh của lớp nội mạc tử cung, làm cho trứng thụ tinh không thể làm tổ được.

Dược động học

Sau khi cấy dưới da, thuốc được giải phóng với tốc độ 60 - 70 microgam/ngày vào tuần thứ 5 và thứ 6. Tốc độ này sẽ giảm dần vào các năm tiếp theo.

Sau khi cấy sẽ có 70 microgam levonorgestrel được giải phóng ra trong 24 giờ. Sau đó tốc độ giải phóng thuốc giảm chậm, sau 1 năm đạt mức 30 microgam trong 24 giờ. Nồng độ levonorgestrel trong huyết tương đạt mức cao nhất trong những tháng đầu (6 đến 12 tháng), đạt xấp xỉ 1,1 nanomol/lít. Sau đó trong những năm tiếp theo nồng độ thuốc trong huyết tương ổn định ở khoảng 0,9 nanomol/lít.

Sau khi bỏ nang cấy dưới da, levonorgestrel không còn thấy trong huyết tương sau 24 - 36 giờ, và chu kỳ kinh nguyệt bình thường trở lại ngay giống như sau khi ngừng sử dụng viên tránh thai.

Chỉ định

Tránh thai.

Chống chỉ định

Mang thai hoặc nghi mang thai.

Chảy máu âm đạo bất thường không chẩn đoán được nguyên nhân.

Viêm tắc tĩnh mạch hoặc bệnh huyết khối tắc mạch thể hoạt động.

Bệnh gan cấp tính, u gan lành hoặc ác tính.

Tiền sử ung thư vú (có thể dùng lại sau 5 năm nếu không có bằng chứng của bệnh và không dùng được biện pháp tránh thai nào khác).

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính.

Có tiền sử tăng áp lực nội sọ vô căn.

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Levonorgestrel cấy dưới da phải được dùng thận trọng đối với người có bệnh gan, bệnh động kinh, bệnh van tim, người có nguy cơ chửa ngoài tử cung, người tăng huyết áp, đái tháo đường, đau nửa đầu, nhiễm trùng khung chậu, rối loạn hấp thu nghiêm trọng và bệnh lá nuôi dương tính (cho đến khi nồng độ gonadotropin trong nước tiểu và huyết thanh trở về bình thường).

Ở người có tiền sử bệnh huyết khối tắc mạch thì chỉ nên dùng levonorgestrel cấy dưới da khi các phương pháp khác không thích hợp và sau khi đã cân nhắc cẩn thận về các mặt nguy cơ và lợi ích.

Thuốc tránh thai loại hormon có thể gây giữ nước ở mức độ nhất định, nên thuốc phải được dùng thận trọng ở những người mắc những bệnh có thể bị nặng thêm do giữ nước, như hen suyễn và phù thũng.

Ngoài ra, những người bị lupus ban đỏ hệ thống có kháng thể kháng phospholipid dương tính, đa nang buồng trứng hoặc có tiền sử vàng da khi có thai cũng cần thận trọng.

Thời kỳ mang thai

Rất hiếm có báo cáo về dị tật bẩm sinh ở con các bà mẹ đã vô ý dùng levonorgestrel cấy dưới da trong giai đoạn đầu của thai kỳ. Những nghiên cứu dịch tễ học diện rộng cho thấy ở những phụ nữ đã dùng thuốc tránh thai uống trước khi có thai, nguy cơ xuất hiện khuyết tật khi sinh ở con họ không tăng.

Thời kỳ cho con bú

Levonorgestrel được phân bố trong sữa mẹ, nhưng với hàm lượng thấp nên không có nguy cơ nào đáng quan tâm.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những ADR xảy ra khi dùng levonorgestrel cấy dưới da trong năm đầu là rối loạn kinh nguyệt, thường là kinh nguyệt ít, vô kinh và đau hoặc ngứa ở xung quanh vùng cấy, đau đầu, tình trạng kích động, buồn nôn, nôn, hoa mắt, chóng mặt, ngon miệng hoặc chán ăn thất thường, tăng cân, đau vú, rậm lông, rụng tóc. Còn có thể có các phản ứng khác như xuống sữa, viêm cổ tử cung, thay đổi tính khí, trầm cảm, đau cơ xương, khó chịu vùng bụng, viêm âm đạo.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Tình trạng nóng nảy.

Nội tiết: Kinh nguyệt không đều, vô kinh, căng vú.

Da: Trứng cá.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau đầu, trầm cảm.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Tăng cân.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giống như bất kỳ phương pháp nào dùng hormon để tránh thai, levonorgestrel cấy dưới da chỉ được dùng dưới sự giám sát về y tế. Thăm khám các cơ quan vùng khung chậu và tuyến vú cùng việc đo huyết áp cần được theo dõi với các khoảng cách thời gian thích hợp. Do một số người dùng levonorgestrel cấy dưới da có những thời kỳ vô kinh nên bất kỳ lúc nào nghi có thai đều phải tiến hành xét nghiệm thai nghén.

Sau một thời gian có kinh bình thường đều đặn mà bị mất kinh trong vòng 6 tuần lễ hoặc hơn chứng tỏ đã có thai. Khi có thai phải lấy bỏ các nang đã cấy dưới da ra. Chửa ngoài tử cung đã xảy ra ở những người sử dụng cấy dưới da. Nguy cơ chửa ngoài tử cung tăng lên vào những năm thứ 4, thứ 5 sau khi cấy dưới da và ở những phụ nữ nặng cân. Bất cứ người bệnh nào có đau vùng bụng dưới hoặc đã có mang phải xem xét để loại trừ chửa ngoài tử cung.

Do levonorgestrel với liều thấp không đủ để ức chế hoàn toàn sự phát triển của buồng trứng nên có thể gây nguy cơ phát triển các nang buồng trứng. Thông thường những nang này dễ tự tiêu đi.

Liều lượng và cách dùng

Levonorgestrel cấy dưới da được chỉ định cho những phụ nữ từ 18 đến 40 tuổi. Thời gian dùng trong 5 năm. Lý tưởng nhất là cấy

vào ngày thứ nhất của vòng kinh, cũng có thể cấy vào ngày thứ 2 đến ngày thứ 5 và phải dùng thêm một biện pháp tránh thai khác không có hormon trong vòng 7 ngày sau khi cấy. Kỹ thuật cấy và lấy thuốc ra phải được thực hiện bởi các nhân viên chuyên trách được đào tạo về kỹ thuật này.

Chế phẩm thông dụng hiện nay bao gồm 2 viên cấy, mỗi viên chứa 75 mg levonorgestrel, được cấy vào dưới da ở mặt trong cánh tay trong vòng 7 ngày đầu tiên của chu kỳ kinh nguyệt, hiệu quả duy trì tới 5 năm.

Một sản phẩm khác gồm 6 viên cấy, mỗi viên chứa 36 mg levonorgestrel, cũng cho hiệu quả 5 năm hiện nay đã không được dùng nữa.

Levonorgestrel cấy dưới da phải được lấy ra sau 5 năm. Có thể lấy ra vào bất cứ thời điểm nào của chu kỳ kinh nguyệt. Tác dụng tránh thai trên thực tế sẽ mất ngay và cần có một biện pháp mới bắt đầu nếu muốn tiếp tục tránh thai.

Tương tác thuốc

Tương tác của levonogestrel dạng cấy dưới da cũng giống viên thuốc tránh thai đường uống, cụ thể:

Levonogestrel làm tăng tác dụng/độc tính của: Các benzodiazepin, selegilin, voriconazol.

Levonogestrel làm giảm tác dụng/độc tính của: Thuốc kháng vitamin K.

Các thuốc làm tăng tác dụng/độc tính của levonogestrel gồm: Voriconazol, thuốc thảo dược có chứa progesteron.

Các thuốc làm giảm tác dụng/độc tính của levonogestrel gồm: Acitretin, aminoglutethimid, aprepitant, barbiturat, carbamazepin, deferasirox, felbamat, fosaprepitant, griseofulvin, mycofenolat, oxcarbazepin, primidon, phenobarbital, phenytoin, phenylbutazon, rifampicin, dẫn xuất acid retinoic, các chất cảm ứng enzym CYP3A4 mạnh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 ^{o}C.

Quá liều và xử trí

Quá liều levonorgestrel có thể gây ứ dịch cùng các tác dụng kèm theo và chảy máu tử cung bất thường.

Thông tin qui chế

Que cấy giải phóng levonorgestrel có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

LEVONORGESTREL (VIÊN UỐNG)

Tên chung quốc tế: Levonorgestrel (oral tabtets).

Mã ATC: G03AC03, G03AD01.

Loại thuốc: Thuốc tránh thai/Thuốc tránh thai khẩn cấp loại progestin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén tránh thai đơn thuần dùng hàng ngày chứa 30 microgam levonorgestrel.

Viên nén tránh thai khẩn cấp chứa 0,75 mg (2 viên) hoặc 1,5 mg levonorgestrel (1 viên)

Viên tránh thai phối hợp loại 1 pha chứa 30 microgam ethinylestradiol và 150 microgam levonorgestrel, dùng trong 21 ngày, nghỉ hoặc dùng giả dược 7 ngày.

Viên tránh thai phối hợp loại 3 pha chứa 30 microgam ethinylestradiol và 50 microgam levonorgestrel dùng trong 6 ngày đầu, 40 microgam ethinylestradiol và 75 microgam levonorgestrel dùng trong 5 ngày tiếp theo, 30 microgam ethinylestradiol và 125 microgam levonorgestrel dùng trong 10 ngày cuối, nghỉ hoặc dùng giả dược 7 ngày.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Levonorgestrel và đồng phân hữu tuyền (+) của nó - Norgestrel đều là những progestin tổng hợp, thuộc dẫn xuất 19-nortestosteron. Chúng có thể dùng một mình hoặc phối hợp với estrogen trong liệu pháp tránh thai. Levonorgestrel thường dùng hơn và có hiệu quả hơn norgestrel gấp 2 lần.

Với liều thấp, tác dụng tránh thai của progestin đơn thuần là do làm dày lớp niêm dịch cổ tử cung, làm cho tinh trùng không thể xâm nhập, và ngăn ngừa sự tăng sinh của lớp nội mạc tử cung, làm cho trứng thụ tinh không thể làm tổ được. Hiệu quả tránh thai của viên thuốc tránh thai đơn thuần chỉ có progestin thấp hơn so với viên tránh thai phối hợp estrogen - progestin, do đó yêu cầu người dùng phải tuân thủ cao hơn, và phải dùng hàng ngày mà không được phép ngắt quãng. Với liều cao hơn, progestin có tác dụng ức chế sự rụng trứng do làm giảm đỉnh hormon LH cần thiết ở giữa chu kỳ kinh nguyệt.

Levonorgestrel cũng được phối hợp với estrogen trong liệu pháp hormon thay thế ở phụ nữ mãn kinh nhằm ngăn ngừa sự tăng sinh quá mức nội mạc tử cung do estrogen gây ra. Chỉ định này thường được áp dụng khi sử dụng liệu pháp hormon thay thế lâu dài trên những phụ nữ có tử cung còn nguyên vẹn.

Dược động học

Sau khi uống levonorgestrel hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn ở đường tiêu hóa và không bị chuyển hóa bước đầu ở gan. Sinh khả dụng của levonorgestrel hầu như bằng 100%. Trong huyết thanh, levonorgestrel liên kết với globulin gắn hormon sinh dục (SHBG) và với albumin. Con đường chuyển hóa quan trọng nhất của levonorgestrel là khử oxy, tiếp sau là liên hợp. Tốc độ thanh thải thuốc có thể khác nhau nhiều lần giữa các cá thể; nửa đời thải trừ của thuốc ở trạng thái ổn định xấp xỉ 36 ± 13 giờ. Levonorgestrel và các chất chuyển hóa bài tiết qua nước tiểu và phân. Nồng độ levonorgestrel trong huyết thanh có thể ức chế phóng noãn là 0,2 microgam/lít. Khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết thanh xuất hiện sau 1,1 ± 0,4 giờ. Uống 30 microgam levonorgestrel có nồng độ đỉnh là 0,9 ± 0,7 microgam/lít. Các chất gây cảm ứng enzym ở microsom gan như rifampicin, phenytoin có thể làm tăng tốc độ chuyển hóa của các thuốc uống tránh thai, bao gồm cả estrogen và progestin, do đó nồng độ điều trị trong máu của những thuốc này bị giảm.

Tuần hoàn gan - ruột của các thuốc tránh thai dạng uống có thể bị ảnh hưởng bởi hệ vi khuẩn đường ruột. Trong huyết tương, levonorgestrel có thể liên hợp với sulfat và acid glucuronic. Những dạng liên hợp này được bài tiết vào mật rồi đến ruột, ở đây chúng có thể bị vi khuẩn ruột thủy phân và giải phóng thuốc nguyên dạng, dạng này lại được tái hấp thu vào tuần hoàn cửa. Các thuốc kháng sinh ức chế tác dụng này của vi khuẩn, kết quả là giảm nồng độ hormon trong huyết tương.

Levonorgestrel cũng phân bố vào sữa mẹ.

Chỉ định

Tránh thai đơn thuần hoặc kết hợp với estrogen.

Tránh thai khẩn cấp.

Phối hợp với estrogen trong liệu pháp hormon thay thế.

Chống chỉ định

Mang thai hoặc nghi mang thai.

Chảy máu âm đạo bất thường không chẩn đoán được nguyên nhân.

Viêm tắc tĩnh mạch hoặc bệnh huyết khối tắc mạch thể hoạt động.

Bệnh gan cấp tính, u gan lành hoặc ác tính.

Tiền sử ung thư vú (có thể dùng lại sau 5 năm nếu không có bằng chứng của bệnh và không dùng được biện pháp tránh thai nào khác).

Vàng da hoặc ngứa dai dẳng trong lần có thai trước.
Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính.
Có tiền sử tăng áp lực nội sọ vô căn.
Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Levonorgestrel phải được dùng thận trọng đối với người động kinh, bệnh van tim, bệnh tuần hoàn não, tiền sử có thai ngoài tử cung, tăng huyết áp, đái tháo đường, đau nửa đầu, nhiễm trùng khung chậu, rối loạn hấp thu nghiêm trọng và bệnh lá nuôi dương tính (cho đến khi nồng độ gonadotropin trong nước tiểu và huyết thanh trở về bình thường).

Ngoài ra, những người bị lupus ban đỏ hệ thống có kháng thể kháng phospholipid dương tính, đa nang buồng trứng hoặc có tiền sử vàng da khi có thai cũng cần thận trọng.

Levonorgestrel có thể gây ứ dịch, cho nên khi kê đơn levonorgestrel phải theo dõi cẩn thận ở người hen suyễn, phù thũng.

Thời kỳ mang thai

Progestin dùng với liều cao có thể gây nam tính hóa thai nhi nữ. Tuy có số liệu trên động vật thí nghiệm, nhưng trên người, dùng với liều thấp thì không phát hiện có vấn đề gì. Những nghiên cứu diện rộng cho thấy nguy cơ về khuyết tật bẩm sinh không tăng ở những trẻ em có mẹ dùng thuốc uống tránh thai trước khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc tránh thai đường uống chỉ có progestin không ảnh hưởng đến thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Kinh nguyệt không đều thường gặp ở người dùng thuốc tránh thai progestin duy nhất và thường là lý do để người dùng thay đổi phương pháp.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Nhức đầu, trầm cảm, hoa mắt chóng mặt.
Nội tiết: Phù, đau vú.
Tiêu hóa: Buồn nôn.
Tiết niệu - sinh dục: Ra máu (chảy máu thường xuyên hay kéo dài, và ra máu ít), vô kinh.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Thay đổi cân nặng.
Thần kinh: Giảm dục tính.
Nội tiết: Rậm lông, ra mồ hôi, hói.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR thường gặp nhất trong liệu pháp levonorgestrel là rối loạn kinh nguyệt (khoảng 5%). Tiếp tục dùng thuốc thì rối loạn kinh nguyệt giảm. Chảy máu âm đạo thất thường khi sử dụng levonorgestrel có thể che lấp những triệu chứng của ung thư cổ tử cung hoặc ung thư nội mạc tử cung, do đó cần phải định kỳ (6 - 12 tháng) khám phụ khoa để loại trừ ung thư. Chửa ngoài tử cung xảy ra nhiều hơn ở những phụ nữ dùng thuốc tránh thai uống chỉ có progestin. Nguy cơ này có thể tăng lên khi sử dụng levonorgestrel dài ngày và thường ở những người tăng cân. Ở những phụ nữ đang dùng levonorgestrel mà có thai hoặc thấy đau vùng bụng dưới thì thầy thuốc cần cảnh giác về khả năng có thai ngoài tử cung. Bất kỳ người bệnh nào thấy đau vùng bụng dưới đều phải thăm khám để loại trừ có thai ngoài tử cung. Người ta thấy khi dùng levonorgestrel hoặc thuốc tránh thai uống nguy cơ bị bệnh huyết khối tắc mạch tăng. Ở người dùng thuốc, nguy cơ đó tăng khoảng 4 lần so với người không dùng thuốc. Khi người dùng thuốc bị viêm tắc tĩnh mạch hoặc bệnh huyết khối tắc mạch, phải ngừng thuốc. Ở những phụ nữ phải ở trạng thái bất động kéo dài do phẫu thuật hoặc do các bệnh khác cũng phải ngừng thuốc. Nếu mất thị giác một phần hoặc hoàn toàn, dần dần hoặc đột ngột, hoặc xuất hiện lồi mắt, nhìn đôi, phù gai thị, nhức đầu dữ dội phải ngừng thuốc ngay tức khắc.

Liều lượng và cách dùng

Tránh thai:

Viên thuốc tránh thai đơn thuần: Liều hàng ngày tương đương với 30 hoặc 37,5 microgam levonorgestrel.

Viên uống tránh thai phối hợp loại 1 pha: Liều hàng ngày tương đương với 150 - 250 microgam levonorgestrel.

Viên uống tránh thai phối hợp loại 3 pha: Liều hàng ngày tương đương với 50 - 125 microgam levonorgestrel.

Viên thuốc tránh thai chứa levonorgestrel được uống vào ngày thứ nhất của chu kỳ kinh nguyệt và dùng mỗi ngày 1 viên không đứt quãng suốt thời gian muốn tránh thai. Nếu bắt đầu vào một ngày khác của chu kỳ kinh thì cần thêm một liệu pháp hỗ trợ khác (như bao cao su hoặc thuốc diệt tinh trùng) trong vòng 48 giờ sau khi giao hợp. Những người bị sảy thai, có thể dùng viên tránh thai đường uống đơn thuần chỉ chứa progestin vào ngay ngày hôm sau. Với những người cho con bú hoàn toàn có thể bắt đầu dùng thuốc vào tuần thứ 6 sau khi sinh, nếu chỉ bú một phần, có thể bắt đầu ngay từ tuần thứ 3 sau khi sinh.

Thuốc phải dùng vào một thời điểm cố định trong ngày để giữ khoảng cách giữa những lần dùng thuốc luôn luôn vào khoảng 24 giờ. Nếu khoảng cách đó kéo dài hơn 27 giờ (chậm hơn bình thường 3 giờ) thì tác dụng tránh thai có thể bị giảm. Nếu lỡ quên 1 viên trong khoảng 3 giờ, cần uống lại viên đó càng sớm càng tốt, viên tiếp theo uống như bình thường. Nếu lỡ quên 1 viên quá 3 giờ thì ngoài việc uống bổ sung viên đó càng sớm càng tốt thì phải áp dụng thêm một biện pháp tránh thai khác (như dùng bao cao su) trong vòng 2 ngày. Liệu pháp tránh thai khẩn cấp cũng được xem xét nếu lỡ quên một viên quá 3 giờ và có một cuộc giao hợp không được bảo vệ trong vòng 2 ngày sau đó.

Trong chu kỳ đầu dùng thuốc, cần áp dụng thêm một biện pháp tránh thai khác (không dùng phương pháp thân nhiệt) trong vòng 14 ngày đầu dùng thuốc.

Nôn và tiêu chảy trong khi uống thuốc: Nôn hoặc tiêu chảy nặng dẫn đến thay đổi hấp thu thuốc có thể xảy ra. Nếu nôn xuất hiện trong vòng 2 giờ sau khi uống thuốc, cần bù 1 viên khác càng sớm càng tốt, nên sử dụng viên thuốc cuối cùng ở mỗi vỉ. Nếu quá 3 giờ mà không được bù thuốc thì ngoài việc uống bổ sung viên đó càng sớm càng tốt, cần áp dụng thêm một biện pháp tránh thai khác (như dùng bao cao su) trong và sau 2 ngày khi các dấu hiệu trên được phục hồi. Nếu nôn hoặc ỉa chảy kéo dài, ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc thì cần áp dụng thêm một biện pháp tránh thai khác trong vòng 14 ngày kể từ khi hết nôn và tiêu chảy.

Chảy máu kinh, chảy máu thấm giọt bất thường có thể xảy ra ở một số phụ nữ khi bắt đầu dùng thuốc, nhưng sau một vài chu kỳ đầu kinh nguyệt lại trở lại đều đặn.

Tránh thai khẩn cấp:

Có thể dùng một liều duy nhất levonorgestrel 1,5 mg trong vòng 72 giờ sau khi giao hợp, dùng càng sớm càng tốt.

Hoặc 750 microgam levonorgestrel trong vòng 72 giờ sau khi giao hợp (dùng càng sớm càng tốt), nhắc lại liều trên sau 12 giờ.

Hoặc dùng viên tránh thai phối hợp có chứa 500 microgam levonorgestrel và 100 microgam ethinylestradiol trong vòng 72 giờ sau khi giao hợp, nhắc lại sau 12 giờ.

Liệu pháp hormon thay thế ở phụ nữ mãn kinh:

Levonorgestrel có thể phối hợp với estrogen trong liệu pháp hormon thay thế, dùng với liều 75 microgam đến 250 microgam trong 10 đến 12 ngày của một chu kỳ 28 ngày.

Tương tác thuốc

Levonorgestrel chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4

Các chất cảm ứng enzym gan như barbiturat, phenytoin, rifampicin, carbamazepin và griseofulvin có thể làm giảm tác dụng tránh thai của levonorgestrel. Đối với phụ nữ đang điều trị dài ngày bằng các thuốc cảm ứng enzym gan thì phải dùng một biện pháp tránh thai khác.

Sử dụng đồng thời các thuốc kháng sinh có thể làm giảm tác dụng của levonorgestrel, do can thiệp vào hệ vi khuẩn đường ruột.

Các thuốc làm tăng tác dụng/độc tính của levonorgestrel gồm: Voriconazol, thuốc thảo dược có chứa progestin.

Levonorgestrel làm tăng tác dụng/độc tính của: Các benzodiazepin, selegilin, voriconazol.

Levonorgestrel làm giảm tác dụng/độc tính của thuốc kháng vitamin K.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 20 - 25 ^{o}C.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông báo nào cho thấy dùng quá liều thuốc tránh thai uống gây tác dụng xấu nghiêm trọng. Do đó nói chung không cần thiết phải điều trị khi dùng quá liều. Tuy vậy, nếu quá liều được phát hiện sớm trong vòng 1 giờ và với liều lớn tới mức mà thấy nên xử trí thì có thể rửa dạ dày, hoặc dùng một liều ipecacuanha thích hợp. Không có thuốc giải độc đặc hiệu và điều trị là theo triệu chứng.

Thông tin qui chế

Levonorgestrel có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

ECee2; Levonia; Love-Days; Medonor; Naphalevo; Naphanor; Nicpostinew; Noverry; Posthappy; Postinor-2; Postorose; Votrel.

LEVOTHYROXIN

Tên chung quốc tế: Levothyroxine.

Mã ATC: H03AA01.

Loại thuốc: Hormon tuyến giáp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén (levothyroxin natri): 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200, 300 microgam.

Lọ bột khô để pha tiêm (levothyroxin natri): 200 microgam, 500 microgam. Dung môi để pha tiêm: Dung dịch natri clorid 0,9%. Dung dịch uống: 5 microgam/giọt, chai 15 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Levothyroxin là hormon chủ yếu của tuyến giáp, có tên hóa học là 3,5,3',5'-tetraiodo L-thyronin, có thể được gọi bằng các tên L-thyroxin, thyroxin hoặc T_4. Tuyến giáp là tuyến nội tiết đóng vai trò điều hòa chuyển hóa thông qua tiết 2 hormon chính là thyroxin (T_4) và triiodothyronin (T_3). Sự tổng hợp hormon tuyến giáp phụ thuộc vào lượng iod đưa vào cơ thể qua đường ăn uống và được điều hòa bằng cơ chế tự điều hòa trong tuyến và theo trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến giáp. Ở điều kiện tuyến giáp hoạt động bình thường, khi hàm lượng T_3 và T_4 tự do trong máu dưới ngưỡng sinh lý sẽ kích thích vùng dưới đồi tiết hormon giải phóng thyrotropin (thyrotropin releasing hormon-TRH), TRH sau đó kích thích tuyến yên giải phóng hormon kích thích tuyến giáp (thyrotropin-TSH). TSH tác động lên các receptor của nó ở tế bào tuyến giáp để tăng tổng hợp và bài tiết T_3 và T_4. Ngược lại, khi hàm lượng T_3 và T_4 trong máu vượt ngưỡng sinh lý cần thiết, sự tiết TSH và có thể cả TRH sẽ bị ngăn lại. Nhận biết được hệ thống điều hòa ngược phức tạp này là một điều quan trọng trong chẩn đoán và điều trị loạn năng giáp.

Trong 2 hormon tuyến giáp, lượng T_4 lưu hành trong tuần hoàn chỉ được tiết trực tiếp từ tuyến giáp trong khi phần lớn lượng T_3 trong cơ thể được tổng hợp từ T_4 bằng khử 1 iod ở các mô ngoại vi. Khoảng 40% lượng T_4 được chuyển thành T_3 và 40% được chuyển thành T_3 không hoạt động (gọi là reverse T_3). Hoạt tính chuyển hóa của T_3 mạnh hơn T_4 khoảng từ 3 đến 5 lần, vì vậy T_3 được coi là dạng hoạt động của hormon tuyến giáp, trong khi T_4 được coi là tiền hormon.

Levothyroxin sử dụng trong điều trị là chế phẩm tổng hợp, đồng phân tả truyền (L-thyroxin), dưới dạng muối natri.

Tác dụng dược lý chính của hormon giáp là tăng tốc độ chuyển hóa của các mô cơ thể, giúp điều hòa phát triển và biệt hóa tế bào. Nếu thiếu hormon này ở trẻ em, sẽ chậm lớn và chậm trưởng thành hệ xương và nhiều bộ phận khác của cơ thể, đặc biệt chậm cốt hóa các đầu xương, chậm tăng trưởng và phát triển bộ não. Các tác dụng dược lý này biểu hiện ở mức tế bào qua trung gian, chủ yếu qua triiodothyronin.

Hormon tuyến giáp làm tăng tiêu thụ oxy ở đa số các mô và tăng tốc độ chuyển hóa cơ bản và chuyển hóa đường, lipid và protein. Như vậy, hormon đã tác động mạnh đến mọi cơ quan và đặc biệt quan trọng đối với phát triển hệ TKTW. Hormon tuyến giáp cũng tỏ ra có tác dụng trực tiếp đến mô, như làm tăng co bóp cơ tim.

Dược động học

Levothyroxin, sau khi uống được hấp thu ở dạ dày - ruột, đạt đỉnh trong máu sau khoảng 2 - 4 giờ. Hấp thu dao động từ 40% đến 80%, đói làm tăng hấp thu. Tuổi già, một số thức ăn (ví dụ đậu nành và một số thuốc hoặc hóa chất làm giảm hấp thu levothyroxin (ví dụ: sucralfat và các thuốc bao phủ dạ dày chứa nhôm hydroxyd, calci carbonat; nhựa trao đổi ion như cholestyramin và natri polystyren sulfonat; sắt sulfat làm giảm hấp thu levothyroxin).

Trong tuần hoàn, trên 99% lượng levothyroxin lưu hành được liên kết với protein huyết tương; khoảng 3/4 lượng levothyroxin liên kết với globulin liên kết thyroxin (thyroxin-binding globulin-TBG), lượng còn lại liên kết với tiền albumin và albumin liên kết thyroxin (TBPA và TBA). Nửa đời huyết tương của levothyroxin ở người có chức năng tuyến giáp bình thường khoảng 6 - 7 ngày; tăng lên ở người thiểu năng giáp (hypothyroidism), khoảng 9 - 10 ngày; giảm đi ở người cường giáp (hyperthyroidism), khoảng 3 - 4 ngày.

Levothyroxin được chuyển hóa ở gan và thận thành triiodothyroxin (liothyronin; T_3) và dạng T_3 bất hoạt (reverse T_3; chiếm 40%). Sản phẩm chuyển hóa cuối cùng của levothyroxin sau các quá trình khử hóa nhóm amin và nhóm carboxyl là acid tetraiodothyroacetic; liên hợp với acid glucuronic và sulfuric trong gan, bài tiết vào mật qua tuần hoàn gan mật và bài tiết vào phân; được đào thải qua phân và nước tiểu.

L-thyroxin (T_4) có ái lực liên kết mạnh hơn L-triiodothyronin (T_3) ở cả trong máu tuần hoàn và trên tế bào, điều này giải thích tác dụng kéo dài của levothyroxin so với liothyronin.

Chỉ định

Điều trị thay thế hoặc bổ sung cho các hội chứng suy giáp do bất cứ nguyên nhân nào ở tất cả các lứa tuổi (kể cả ở phụ nữ có thai), trừ trường hợp suy giáp nhất thời trong thời kỳ hồi phục viêm giáp bán cấp.

Ức chế tiết thyrotropin (TSH): Tác dụng này có thể có ích trong bướu cổ đơn thuần và trong bệnh viêm giáp mạn tính (Hashimoto), làm giảm kích thước bướu.

Phối hợp với các thuốc kháng giáp trong nhiễm độc giáp. Sự phối hợp này để ngăn chặn bướu giáp và suy giáp.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với levothyroxin; suy thượng thận không hồi phục;

cường giáp mà chưa được điều trị bằng thuốc kháng giáp trạng tổng hợp; suy tim mất bù; suy mạch vành; loạn nhịp mất kiểm soát. Không sử dụng levothyroxin cho những bệnh nhân sau phẫu thuật tuyến giáp nhưng vẫn có mức TSH máu bình thường.

Thận trọng

Không chỉ định levothyroxin cho mục đích chống béo phì, làm giảm cân; độc tính rất nặng thậm chí đe dọa tính mạng có thể xuất hiện khi dùng levothyroxin kết hợp với các thuốc gây chán ăn.

Chỉ định levothyroxin cho người già đã bị thiểu năng giáp lâu ngày cần tăng liều một cách hết sức từ từ để tránh sự gia tăng bất thường về chuyển hóa cơ bản.

Chỉ định levothyroxin phải rất thận trọng cho những người có bướu cổ địa phương lâu ngày, bướu cổ to nhưng chức năng giáp bình thường; phụ nữ ở lứa tuổi quanh mạn kinh - dù TSH ở mức thấp của giới hạn bình thường; đặc biệt ở nam giới trên 60 tuổi, người bệnh đã được chẩn đoán loãng xương; bệnh mạch vành hoặc bệnh hệ thống.

Chỉ định levothyroxin ở người cao tuổi cũng hết sức thận trọng. Người ta đã từng ghi nhận với liều ức chế TSH của levothyroxin sẽ làm tăng tỷ lệ rung nhĩ lên gấp 3 lần.

Sử dụng rất thận trọng đối với bệnh nhân đái tháo đường và đái tháo nhạt. Sử dụng thận trọng và giảm liều ở những bệnh nhân đau thắt ngực hoặc các bệnh tim mạch khác.

Đối với bệnh nhân suy thượng thận có kèm suy giáp, khi chỉ định liệu pháp thay thế hormon giáp không kèm theo corticosteroid có thể dẫn đến suy thượng thận cấp. Xét nghiệm chẩn đoán thường xuyên và chỉ định thêm corticosteroid giúp ngăn ngừa tình trạng suy thượng thận trở lên trầm trọng.

Dùng levothyroxin dài ngày có thể làm giảm lượng khoáng trong xương.

Hiệu quả điều trị hoặc các dấu hiệu không dung nạp chỉ có thể nhận biết được sau từ 15 ngày đến 1 tháng dùng levothyroxin.

Không dùng đồng thời levothyroxin và natri iodid ^{131}I.

Điều trị hôn mê phù niêm phải dùng kèm glucocorticoid.

Ở trẻ em dùng quá liều gây liền sớm khớp sọ.

Nếu dùng phối hợp thuốc chống đông máu đường uống cần kiểm tra thường xuyên thời gian prothrombin và chỉ số INR để điều chỉnh liều lượng cho phù hợp (*chi tiết xem phần Tương tác thuốc*).

Thời kỳ mang thai

Các hormon tuyến giáp không dễ qua hàng rào nhau thai. Chưa thấy tác dụng nào đến bào thai khi người mẹ mang thai dùng hormon giáp. Việc điều trị vẫn được tiếp tục cho người phụ nữ thiểu năng tuyến giáp vì trong thời kì mang thai, nhu cầu levothyroxin có thể tăng. Cần điều chỉnh liều bằng cách kiểm tra định kỳ nồng độ TSH trong huyết thanh.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ hormon tuyến giáp được bài tiết qua sữa. Thuốc không gây tác dụng có hại đến trẻ nhỏ. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Triệu chứng cường giáp: Sụt cân, đánh trống ngực, hồi hộp, dễ kích thích, ỉa chảy, co cứng bụng, vã mồ hôi, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim, đau thắt ngực, run, đau đầu, mất ngủ, không chịu được nóng, sốt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Rụng tóc.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Dị ứng.

Tăng chuyển hóa, suy tim.

Loãng xương.

Gây liền sớm đường khớp sọ ở trẻ em.

U giả ở não trẻ em.

Liều lượng và cách dùng

Levothyroxin thường dùng uống, cũng có thể tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp, thậm chí trong một số trường hợp có thể dùng qua ống thông dạ dày. Liều dùng phải được điều chỉnh theo đáp ứng của mỗi bệnh nhân. Chỉ số TSH là căn cứ để điều chỉnh liều.

Levothyroxin đường uống dùng 1 lần duy nhất trong ngày, uống vào lúc đói, thường trước bữa ăn sáng. Người bệnh nên duy trì cùng một thương hiệu levothyroxin (biệt dược) và nếu thay đổi thuốc, phải kiểm tra lại TSH huyết thanh và liều lượng levothyroxin phải điều chỉnh lại nếu cần.

Suy tuyến giáp ở người lớn:

Liều duy trì trung bình 100 tới 200 microgam, dùng 1 lần duy nhất trong ngày. Tuy nhiên, liều này phải được xác định bằng cách sử dụng liều khởi đầu thấp sau đó tăng liều từ từ để xác định được liều phù hợp. Thường khởi đầu với liều 50 - 100 microgam/ngày, sau đó nâng mức liều từ từ, 25 - 50 microgam mỗi lần tăng, trong khoảng 4 tuần cho đến khi có đáp ứng mong muốn và duy trì ở mức liều này.

Ở người > 50 tuổi, bị bệnh tim hoặc suy tuyến giáp nặng, nên khởi đầu với liều thấp: 12,5 - 25 microgam/ngày, tăng liều từ từ với mức tăng 12,5 - 25 microgam cho mỗi lần tăng, trong khoảng 4 tuần để đạt đến liều duy trì.

Suy tuyến giáp ở trẻ em:

Trẻ sơ sinh: Khởi đầu 10 - 15 microgam/kg, một lần duy nhất/ngày, điều chỉnh liều 2 tuần một lần với mức tăng 5 microgam/lần điều chỉnh cho đến khi đạt mức liều duy trì trung bình 20 - 50 microgam/ngày. Tối đa không vượt quá 50 microgam/ngày.

Trẻ từ 1 tháng - 2 tuổi: Khởi đầu 5 microgam/kg, duy nhất 1 lần / ngày, tối đa không vượt quá 50 microgam/ngày, điều chỉnh liều 2 - 4 tuần một lần với mức tăng 10 - 25 microgam/lần điều chỉnh cho đến khi đạt mức liều duy trì trung bình 20 - 70 microgam/ngày.

Trẻ từ 2 - 12 tuổi: Khởi đầu 50 microgam một lần duy nhất/ngày, điều chỉnh liều 2 - 4 tuần một lần với mức tăng 25 microgam/ lần điều chỉnh cho đến khi đạt mức liều duy trì trung bình 75 - 100 microgam/ngày.

Trẻ từ 12 - 18 tuổi: Khởi đầu 50 microgam một lần duy nhất/ngày, sau đó nâng mức liều từ từ, 25 - 50 microgam mỗi lần tăng, trong khoảng 4 tuần cho đến khi có đáp ứng mong muốn và duy trì ở mức liều này.

Điều trị suy tuyến giáp cấp sau phẫu thuật, ở những bệnh nhân không có bệnh tim mạch: Dùng thay thế hormon giáp với liều ban đầu 1 microgam/kg/ngày, điều chỉnh tăng liều từ từ đến liều trung bình 1,7 microgam/kg/ngày

Điều trị ngăn suy giáp tiến triển: Liều ban đầu 2 microgam/kg/ ngày, điều chỉnh tăng liều từ từ đến liều trung bình từ 2,1 đến 2,5 microgam/kg/ngày.

Phối hợp với thuốc kháng giáp tổng hợp trong điều trị bệnh basedow: Liều trung bình từ 25 đến 50 microgam/ngày.

Với người bệnh không uống được, có thể tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp, liều bằng 1/2 liều uống nêu ở trên.

Điều trị hôn mê phù niêm:

Truyền tĩnh mạch chậm (levothyroxin natri pha trong 250 ml dung dịch natri clorid 0,9%). Ngày đầu dùng 1 liều 200 - 500 microgam. Ngày thứ 2 nếu không thấy dấu hiệu cải thiện, thêm 1 liều 100 - 300 microgam. Các ngày tiếp theo dùng liều bổ sung 100 - 200 microgam cho đến khi đáp ứng chức năng giáp trở về bình thường hoặc bệnh nhân dùng được thuốc theo đường uống. Có thể dùng qua ống thông dạ dày, ngày đầu 300 - 600 microgam, ngày sau 100 microgam, các ngày sau đó 50 microgam.

Tương tác thuốc

Levothyroxin làm giảm tác dụng của ^{131}I, giảm tác dụng của *dẫn chất theophylin*.

Amiodaron ức chế phản ứng chuyển hoá levothyroxin thành triiodothyronin, làm giảm nồng độ T_3 trong máu đồng thời tăng nồng độ dạng T_3 bất hoạt (reverse T_3).

Rifampicin làm giảm tác dụng của levothyroxin do cảm ứng enzym chuyển hoá thuốc.

Ciprofloxacin uống làm giảm tác dụng của levothyroxin, tuy nhiên uống 2 thuốc cách nhau 6 giờ tránh được tương tác.

Hormon tuyến giáp làm tăng tác dụng của thuốc *chống đông đường uống* (do tăng chuyển hoá các yếu tố gây đông máu của phức hợp thrombin) và dễ dẫn đến nguy cơ chảy máu. Cần theo dõi thường xuyên chỉ số prothrombin, chỉ số INR và điều chỉnh liều thuốc chống đông đường uống khi dùng trên những bệnh nhân thiểu năng giáp đang điều trị với levothyroxin hoặc bệnh nhân cường giáp.

Các thuốc gây cảm ứng enzym như *carbamazepin, phenytoin, barbiturat* làm tăng chuyển hoá hormon giáp đưa đến giảm nồng độ hormon trong máu; cần tăng liều levothyroxin nếu dùng đồng thời với các thuốc này và giảm liều khi ngừng các thuốc này.

Cloroquin, proguanil gây cảm ứng enzym, làm tăng chuyển hoá levothyroxin, giảm nồng độ hormon trong máu, đưa đến nguy cơ suy giáp. Cần theo dõi chỉ số TSH, T_3, T_4 huyết thanh và điều chỉnh tăng liều levothyroxin khi chỉ định cùng *cloroquin* hoặc *proguanil* và giảm liều khi ngừng các thuốc này.

Imatinib làm giảm nồng độ levothyroxin trong máu, có thể dẫn đến suy giáp. Nên tăng liều levothyroxin lên ít nhất gấp đôi khi chỉ định imatinib ở những bệnh nhân suy giáp.

Colestyramin, muối sắt (đường uống), muối calci (đường uống), kayexalat, sucralfat làm giảm hấp thu levothyroxin. Trường hợp cần dùng levothyroxin cùng với các thuốc trên phải uống cách nhau ít nhất 2 tiếng.

Levothyroxin làm giảm nồng độ *propranolol* trong máu.

Nồng độ digoxin trong huyết thanh bị giảm ở người cường giáp và tăng ở người suy giáp; người suy giáp nhạy cảm hơn với digoxin.

Thuốc chống đái tháo đường và/hoặc insulin: Hormon tuyến giáp có thể làm tăng nhu cầu insulin hoặc thuốc chống đái tháo đường; nên theo dõi cẩn thận việc kiểm soát đái tháo đường, khi bắt đầu hoặc khi thay đổi hoặc ngừng điều trị tuyến giáp.

Ketamin: Gây tăng huyết áp và nhịp tim nhanh nếu dùng đồng thời với levothyroxin.

Corticosteroid: Sự thanh thải qua chuyển hóa các corticosteroid giảm ở người bệnh suy giáp và tăng ở người cường giáp, do đó có thể thay đổi cùng với sự thay đổi của tuyến giáp. Điều chỉnh liều phải dựa vào kết quả đánh giá chức năng tuyến giáp và tình trạng lâm sàng.

Estrogen làm tăng lượng levothyroxin liên kết protein huyết tương và giảm lượng tự do; cần tăng liều levothyroxin khi chỉ định cho phụ nữ tiền mãn kinh đang điều trị bằng estrogen. *Androgen*, ngược lại làm giảm lượng levothyroxin liên kết protein huyết tương, do đó làm tăng lượng levothyroxin tự do trong máu.

Raloxifen có tương tác làm giảm tác dụng của levothyroxin, cần tăng liều levothyroxin khi chỉ định cho phụ nữ đang dùng raloxifen. Tương tác này có thể khắc phục khi dùng 2 thuốc cách nhau khoảng 12 giờ.

Tương tác của levothyroxin với thuốc ức chế HIV-protease cũng đã được ghi nhận, cần tăng liều levothyroxin khi chỉ định cùng ritonavir và giảm liều khi chỉ định cùng indinavir.

Thuốc hạ cholesterol nhóm statin như *lovastatin* và *simvastatin* được phát hiện có tương tác với levothyroxin. Lovastatin được phát hiện cả trường hợp làm tăng, cả trường hợp làm giảm tác dụng của levothyroxin; simvastatin được ghi nhận cần tăng liều levothyroxin khi chỉ định cùng thuốc này.

Thuốc giống thần kinh giao cảm: Dùng đồng thời với levothyroxin có thể tăng nguy cơ bệnh mạch vành, có thể do hormon giáp làm tăng tính nhạy cảm của thụ thể với catecholamin.

Thuốc điều trị trầm cảm: Lithi ức chế giải phóng hormon từ tuyến giáp vào tuần hoàn, gây biểu hiện suy giáp trên lâm sàng. Tác dụng của levothyroxin bị suy giảm bởi sertralin, cần tăng liều levothyroxin khi chỉ định cho bệnh nhân suy giáp đang dùng sertralin. Dùng đồng thời levothyroxin với thuốc chống trầm cảm 3 vòng sẽ làm tăng tác dụng và tăng độc tính của cả 2 thuốc, có thể do tăng nhạy cảm với catecholamin; tác dụng của thuốc trầm cảm ba vòng có thể đến sớm hơn.

Các thuốc chống viêm không steroid: Trong khi điều trị với một số thuốc chống viêm, nồng độ T_4 và T_3 bị thấp giả. Định lượng TSH huyết thanh ít bị tác động hơn, do đó dùng TSH tốt hơn.

Orlistat làm giảm tác dụng của levothyroxin, cần theo dõi chức năng giáp khi dùng đồng thời 2 thuốc này. Hai thuốc này cần uống cách nhau ít nhất 4 giờ.

Các cytokin (interferon, interleukin): Có thể gây cả chứng suy giáp và cường giáp.

Somatrem/Somatropin: Dùng đồng thời với hormon tuyến giáp quá nhiều có thể làm cốt hóa nhanh đầu xương. Suy giáp không được điều trị có thể ảnh hưởng đến đáp ứng tăng trưởng với 2 thuốc này.

Độ ổn định và bảo quản

Levothyroxin không bền khi tiếp xúc với ánh sáng, không khí nóng, ẩm. Dạng viên nén bảo quản ở nhiệt độ phòng (từ 15 đến 30 ^oC), tránh ẩm, tránh ánh sáng. Dạng bột pha tiêm bảo quản ở nhiệt độ phòng (từ 15 đến 30 ^oC), khi sử dụng pha với 5 ml nước muối sinh lý, lắc kỹ; dịch hoàn nguyên phải dùng ngay khi pha xong, phần không dùng phải hủy bỏ không lưu giữ để dùng về sau.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Gây trạng thái tăng chuyển hóa tương tự như nhiễm độc giáp nội sinh. Dấu hiệu và triệu chứng như sau: Giảm cân, tăng thèm ăn, đánh trống ngực, bồn chồn, ỉa chảy, co cứng bụng, vã mồ hôi, nhịp tăng nhanh, tăng huyết áp, loạn nhịp, giật rung, mất ngủ, sợ nóng, sốt, rối loạn kinh nguyệt. Triệu chứng không phải lúc nào cũng lộ rõ, có thể nhiều ngày sau khi uống thuốc mới xuất hiện.

Xử trí:

Levothyroxin cần được giảm liều hoặc ngừng tạm thời nếu dấu hiệu và triệu chứng quá liều xuất hiện. Quá liều cấp, phải điều trị triệu chứng và hỗ trợ ngay. Mục đích điều trị là làm giảm hấp thu ở đường tiêu hóa và chống tác dụng trên thần kinh trung ương và ngoại vi chủ yếu là những tác dụng tăng hoạt động giao cảm. Có thể rửa dạ dày ngay hoặc gây nôn nếu không có chống chỉ định khác (hôn mê, co giật, mất phản xạ nôn). Cholestyramin hoặc than hoạt cũng được dùng để giảm hấp thu levothyroxin khi người lớn uống trên 10 mg và trẻ em 5 mg trong vòng 1 giờ. Cho thở oxy và duy trì thông khí nếu cần. Dùng các chất chẹn beta-adrenergic ví dụ propranolol để chống nhiều tác dụng tăng hoạt động giao cảm. Tiêm tĩnh mạch propranolol 1 - 3 mg/10 phút hoặc uống 80 - 160 mg/ngày đặc biệt là khi không có chống chỉ định. Có thể dùng các glycosid trợ tim nếu suy tim sung huyết xuất hiện. Cần tiến hành các biện pháp kiểm soát sốt, hạ đường huyết, mất nước khi cần. Quá liều levothyroxin cần theo dõi triệu chứng thêm 6 ngày sau khi đã ngừng thuốc và dùng glucocorticoid để ức chế chuyển hóa từ T_4 thành T_3. Do T_4 liên kết protein nhiều nên rất ít thuốc được loại ra bằng thẩm phân.

Thông tin qui chế

Levothyroxin natri có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Berlthyrox; Levosum; Levothyrox; L-Thyroxin; Napharthyrox; Seachirox; Tamidan; Thyrostad 50.

LIDOCAIN

Tên chung quốc tế: Lidocaine.

Mã ATC: C01BB01, C05AD01, D04AB01, N01BB02, R02AD02, S01HA07, S02DA01.

Loại thuốc: Thuốc tê, thuốc chống loạn nhịp nhóm 1B.

Tên khác: Xylocain.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng và liều lượng được tính theo lidocain hydroclorid.

Thuốc tiêm: 0,5% (50 ml); 1% (2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml, 50 ml); 1,5% (20 ml); 2% (2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml, 50 ml); 4% (5 ml); 10% (3 ml, 5 ml, 10 ml); 20% (10 ml, 20 ml).

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch trong glucose 5%: 0,2% (500 ml); 0,4% (250 ml, 500 ml, 1000 ml); 0,8% (250 ml, 500 ml). Dung dịch 4% (25 ml, 50 ml), dung dịch 5% (20 ml) để pha với dung dịch glucose 5% thành 250, 500, 1000 ml dịch tiêm truyền tĩnh mạch lidocain hydroclorid 0,2%, 0,4%, 0,8%, 1%.

Thuốc dùng ngoài: Gel: 2% (30 ml); 2,5% (15 ml). Thuốc mỡ: 2,5%, 5% (35 g). Dung dịch: 2% (15 ml, 240 ml); 4% (50 ml). Kem: 2% (56 g), 4% (5 g, 15 g, 30 g).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lidocain là thuốc tê tại chỗ, nhóm amid, có thời gian tác dụng trung bình. Cơ chế tác dụng do phong bế cả sự phát sinh và dẫn truyền xung động thần kinh bằng cách giảm tính thấm của màng tế bào thần kinh với ion natri, do đó ổn định màng và ức chế sự khử cực, dẫn đến làm giảm lan truyền hiệu điện thế hoạt động và tiếp đó là blốc dẫn truyền xung động thần kinh. Lidocain hiện được dùng rộng rãi do tác dụng gây tê nhanh hơn, mạnh hơn, và thời gian tác dụng dài hơn so với procain cùng nồng độ. Lidocain được chọn dùng cho người mẫn cảm với thuốc tê loại este. Lidocain có hiệu lực trong mọi trường hợp cần một thuốc gây tê có thời gian tác dụng trung bình.

Lidocain còn là thuốc chống loạn nhịp nhờ tác dụng chẹn kênh Natri, được xếp nhóm 1B, được dùng tiêm tĩnh mạch để điều trị loạn nhịp tâm thất. Lidocain làm giảm nguy cơ rung tâm thất ở người nghi có nhồi máu cơ tim. Tuy vậy, tỷ lệ sống sót không tăng lên mà còn có thể bị giảm. Khi sử dụng lidocain mà không có những phương thức chẩn đoán cẩn thận có thể làm tăng nguy cơ blốc tim, hoặc suy tim sung huyết. Do đó không được dùng lidocain để điều trị một cách rộng rãi cho mọi người bệnh, trừ khi có chẩn đoán đầy đủ. Lidocain chẹn cả những kênh Natri mở và kênh Natri không hoạt hóa của tim. Sự phục hồi sau đó nhanh, nên lidocain có tác dụng trên mô tim khử cực (thiếu máu cục bộ) mạnh hơn là trên tim không thiếu máu cục bộ.

Dược động học

Lidocain hấp thu tốt khi uống (35 ± 11%), nhưng bị chuyển hóa bước đầu ở gan nhiều, do đó lidocain kém hiệu quả khi uống để điều trị loạn nhịp tim. Có thể duy trì nồng độ điều trị của lidocain trong huyết tương bằng tiêm bắp cách quãng, nhưng đường tiêm tĩnh mạch được ưa dùng hơn. Các chất chuyển hóa glycin xylidid (GX) và mono-ethyl GX có tác dụng chẹn kênh Na^+ yếu hơn lidocain, có thể tích tụ lại gây độc cho hệ TKTW. Nồng độ lidocain trong huyết tương giảm theo hàm mũ 2 sau một liều tiêm tĩnh mạch. Sau khi tiêm tĩnh mạch, nửa đời ban đầu (7 - 30 phút) biểu thị sự phân bố từ ngăn trung tâm sang các mô ngoại biên; nửa đời thải trừ cuối (ở trẻ em trung bình là 3,2 giờ; người lớn từ 1,5 - 2 giờ) biểu thị sự chuyển hóa thuốc ở gan. Hiệu lực của lidocain phụ thuộc vào sự duy trì nồng độ điều trị trong huyết tương ở ngăn trung tâm.

Thải trừ qua nước tiểu: 2 ± 1%. Gắn với protein huyết tương: 60 - 80 %. Độ thanh thải: 9,2 ± 2,4 ml/phút/kg. Thể tích phân bố: 1,1 ± 0,4 lít/kg. Nồng độ có tác dụng: 1,5 - 6 microgam/ml. Nồng độ độc, đôi khi: 6 - 10 microgam/ml, thường gặp > 10 microgam/ml. Ở người suy tim, thể tích phân bố trung tâm và độ thanh thải giảm. Độ thanh thải cũng giảm trong bệnh gan. Bệnh nhồi máu cơ tim cấp tính làm tăng gắn lidocain với protein, và làm giảm tỷ lệ thuốc tự do.

Chỉ định

Gây tê tại chỗ niêm mạc trước khi thăm khám, nội soi, đặt thiết bị kỹ thuật, hoặc tiến hành các thủ thuật khác và để làm giảm triệu chứng đau trong nhiều bệnh. Gây tê từng lớp và các kỹ thuật gây tê phong bế thần kinh bao gồm gây tê thần kinh ngoại vi, gây tê hạch giao cảm, gây tê ngoài màng cứng, gây tê khoang cùng và gây tê tủy sống.

Tiêm để điều trị cấp tính các loạn nhịp thất sau nhồi máu cơ tim hoặc trong khi tiến hành các thao tác kỹ thuật về tim như phẫu thuật tim hoặc thông tim. Lidocain là thuốc chọn lọc để điều trị ngoại tâm thu thất trong nhồi máu cơ tim, điều trị nhịp nhanh thất và rung tâm thất.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc tê nhóm amid; người bệnh có hội chứng Adams-Stokes, hội chứng Wolf-Parkinson-White, hoặc có rối loạn xoang - nhĩ nặng, blốc nhĩ - thất ở tất cả các mức độ, suy cơ tim nặng, hoặc blốc trong thất (khi không có thiết bị tạo nhịp); rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng

Không dùng chế phẩm lidocain chứa chất bảo quản để gây tê tủy sống, gây tê ngoài màng cứng, hoặc khoang cùng.

Dùng hết sức thận trọng cho người có bệnh gan, suy tim, thiếu oxygen máu nặng, suy hô hấp nặng, giảm thể tích máu hoặc sốc, blốc tim không hoàn toàn hoặc nhịp tim chậm, loạn nhịp độ I và rung nhĩ. Dùng thận trọng ở người bệnh nặng hoặc suy nhược, vì dễ bị ngộ độc toàn thân với lidocain.

Không được tiêm thuốc tê vào những mô bị viêm hoặc nhiễm khuẩn và không cho vào niệu đạo bị chấn thương vì trong điều kiện như vậy, thuốc sẽ được hấp thu nhanh và gây phản ứng toàn thân thay vì phản ứng tại chỗ.

Thận trọng ở người bị tổn thương da, bỏng do làm tăng hấp thu lidocain.

Thời kỳ mang thai

Lidocain đã được dùng nhiều trong phẫu thuật cho người mang thai mà không thấy thông báo về những tác dụng có hại đối với người mẹ và thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Lidocain được phân bố trong sữa mẹ với lượng rất nhỏ, nên không có nguy cơ gây tác dụng có hại cho trẻ nhỏ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Cùng với tác dụng phong bế dẫn truyền ở sợi trục thần kinh tại hệ thần kinh ngoại vi, thuốc tê ảnh hưởng đến chức năng của tất cả

những cơ quan có xung động dẫn truyền tới. Do đó thuốc có tác dụng quan trọng trên hệ TKTW, các hạch tự động, khớp thần kinh - cơ và tất cả các dạng cơ. Mức độ nguy hiểm của ADR tỷ lệ với nồng độ của thuốc tê trong tuần hoàn.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp.

TKTW: Nhức đầu khi thay đổi tư thế.

Khác: Rét run.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Blốc tim, loạn nhịp, trụy tim mạch, ngừng tim.

Hô hấp: Khó thở, suy giảm hoặc ngừng hô hấp.

TKTW: Ngủ lịm, hôn mê, kích động, nói líu nhíu, cơn co giật, lo âu, sảng khoái, ảo giác.

Da: Ngứa, ban, phù da, tê quanh môi và đầu lưỡi.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Thần kinh - cơ và xương: Dị cảm.

Mắt: Nhìn mờ, song thị.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đối với phản ứng toàn thân do hấp thu quá mức: Duy trì thông khí, cho 100% oxygen, và thực hiện hô hấp hỗ trợ hoặc chỉ huy, khi cần. Ở một số người bệnh, có thể cần phải đặt ống nội khí quản.

Đối với suy tuần hoàn: Dùng một thuốc co mạch và truyền dịch tĩnh mạch.

Đối với chứng methemoglobin huyết: Cho xanh methylen (1 - 2 mg/kg thể trọng tiêm tĩnh mạch).

Đối với co giật: Khi xuất hiện các triệu chứng vật vã, mất tri giác là sắp xuất hiện co giật, cần hỗ trợ hô hấp, cho một thuốc an thần, chống co giật benzodiazepin (cần nhớ là benzodiazepin tiêm tĩnh mạch có thể gây ức chế hô hấp và tuần hoàn, đặc biệt khi tiêm nhanh), đến khi bệnh nhân tỉnh táo hoàn toàn (khoảng 1 giờ).

Liều lượng và cách dùng

Thiết bị hồi sức, oxy và những thuốc để cấp cứu phải sẵn sàng để có ngay, nếu cần. Khi dùng thuốc tê để khám nghiệm hoặc thực hiện kỹ thuật với dụng cụ, liều khuyến cáo là để dùng cho một người trung bình; cần hiệu chỉnh liều theo từng cá nhân, dựa trên tuổi, thể trạng và tình trạng cơ thể, và dự đoán tốc độ hấp thu toàn thân từ chỗ tiêm.

Gây tê tại chỗ niêm mạc mũi, miệng, họng, khí phế quản, thực quản và đường niệu - sinh dục: Bôi trực tiếp dung dịch lidocain hydroclorid (2 - 10%). Liều tối đa an toàn để gây tê tại chỗ cho người lớn cân nặng 70 kg là 500 mg lidocain, không nhắc lại trong vòng 2 giờ.

Gây tê từng lớp: Tiêm trực tiếp vào mô thuốc tiêm lidocain hydroclorid (0,5 - 1%); khi không pha thêm adrenalin: Liều lidocain tới 4,5 mg/kg; khi có pha thêm adrenalin: Có thể tăng liều này thêm một phần ba (7 mg/kg).

Gây tê phong bế vùng: Tiêm dưới da dung dịch lidocain hydroclorid với cùng nồng độ và liều lượng như gây tê từng lớp.

Gây tê phong bế thần kinh: Tiêm dung dịch lidocain hoặc vào gần dây thần kinh hoặc vào đám rối thần kinh ngoại vi sẽ có tác dụng gây tê rộng hơn so với những kỹ thuật nêu trên. Để phong bế trong 2 - 4 giờ, có thể dùng lidocain (1 - 1,5%) với liều khuyến cáo ở trên (xem "Gây tê từng lớp").

Điều trị cấp tính loạn nhịp thất: Để tránh sự mất tác dụng có liên quan tới phân bố, dùng chế độ liều nạp 3 - 4 mg/kg trong 20 - 30 phút, ví dụ, dùng liều ban đầu 100 mg, tiếp theo cho liều 50 mg, cứ 8 phút một lần cho 3 lần; sau đó, có thể duy trì nồng độ ổn định trong huyết tương bằng tiêm truyền 1 - 4 mg/phút, để thay thế thuốc bị loại trừ do chuyển hóa ở gan. Thời gian đạt nồng độ lidocain ở trạng thái ổn định là 8 - 10 giờ.

Ghi chú: Trong suy tim và bệnh gan, phải giảm tổng liều nạp ban đầu và tốc độ tiêm truyền để duy trì, cũng như khi tiêm truyền kéo dài, liều khởi đầu 0,75 mg/phút hoặc 10 microgam/kg/phút; tối đa 1,5 mg/phút hoặc 20 microgam/kg/phút. Cần thường xuyên đo nồng độ lidocain huyết tương và điều chỉnh liều để bảo đảm nồng độ huyết tương vẫn ở trong phạm vi điều trị (1,5 - 5 microgam/ml) để giảm thiểu độc tính của thuốc. Một số người bệnh có nhồi máu cơ tim cấp có thể cần nồng độ lidocain huyết tương cao hơn bình thường để duy trì hiệu lực chống loạn nhịp.

Tương tác thuốc

Adrenalin phối hợp với lidocain làm giảm tốc độ hấp thu và độc tính, do đó kéo dài thời gian tác dụng của lidocain.

Thuốc tê loại amid (bupivacain, levobupi vacain, lidocain, ropivacain) phối hợp cùng với các thuốc chống loạn nhịp làm tăng nguy cơ ức chế cơ tim.

Thuốc chẹn beta: Dùng đồng thời với lidocain có thể làm chậm chuyển hóa lidocain do giảm lưu lượng máu ở gan, dẫn đến tăng nguy cơ ngộ độc lidocain.

Cimetidin có thể ức chế chuyển hóa lidocain ở gan, dẫn đến tăng nguy cơ ngộ độc lidocain.

Succinylcholin: Dùng đồng thời với lidocain có thể làm tăng tác dụng của succinylcholin.

Lidocain làm tăng tác dụng của colchicin, tamoxifen, salmeterol, tolvaptan.

Lidocain được tăng tác dụng bởi các chất amiodaron, thuốc chẹn beta, conivaptan; bị giảm tác dụng bởi các thuốc cyproteron, etravirin, peginterferon alfa-2b, tocilizumab.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc tiêm lidocain hydroclorid ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C; không được để đóng băng. Dung dịch lidocain hydroclorid có sức bền lớn đối với thủy phân acid hoặc kiềm và do đó có thể hấp tiệt khuẩn; tuy vậy, không được hấp những lọ đựng thuốc dùng cho nha khoa có nắp đậy không chịu được nhiệt hấp. Dung dịch chứa adrenalin không ổn định khi hấp. Vì dung dịch lidocain để gây tê tủy sống chứa dextrose, nên có thể chuyển thành đường caramen nếu đun nóng kéo dài, hoặc khi được bảo quản trong thời gian dài. Không dùng dung dịch bị kết tủa.

Các thuốc dùng ngoài chỉ dùng trong 30 ngày kể từ lúc mở.

Quá liều và xử trí

Lidocain có chỉ số điều trị hẹp, có thể xảy ra ngộ độc nặng với liều hơi cao hơn liều điều trị, đặc biệt khi dùng với những thuốc chống loạn nhịp khác. Những triệu chứng quá liều gồm: an thần, lú lẫn, hôn mê, cơn co giật, ngừng hô hấp và độc hại tim (ngừng xoang, blốc nhĩ - thất, suy tim và giảm huyết áp); các khoảng QRS và QT thường bình thường mặc dù có thể kéo dài khi bị quá liều trầm trọng. Những tác dụng khác gồm chóng mặt, dị cảm, run, mất điều hòa, và rối loạn tiêu hóa.

Điều trị chỉ là hỗ trợ bằng những biện pháp thông thường (truyền dịch, đặt bệnh nhân ở tư thế thích hợp, dùng thuốc tăng huyết áp, thuốc chống loạn nhịp, thuốc chống co giật); natri bicarbonat có thể phục hồi QRS bị kéo dài, loạn nhịp chậm và giảm huyết áp. Thẩm phân máu làm tăng thải trừ lidocain.

Tránh ăn uống 1 giờ sau khi gây tê vùng miệng vì tình trạng tê cứng ở lưỡi họng có thể xảy ra, uống từng ngụm nhỏ để đảm bảo nuốt bình thường.

Thông tin qui chế

Lidocain có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Emla; Lidocain Kabi; Lidoinject 40; Longtime; Sensinil; Xylocaine Jelly.

LINCOMYCIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Lincomycin hydrochloride.

Mã ATC: J01FF02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm lincosamid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột để pha tiêm: Lọ 250 mg, 500 mg (kèm ống dung môi pha tiêm).
Thuốc tiêm: 300 mg/2 ml, 600 mg/2 ml.
Viên nén hoặc viên nang: 250 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lincomycin là kháng sinh thuộc lincosamid thu được do nuôi cấy *Streptomyces lincolnensis*, các loài *lincolnensis* khác hay bằng một phương pháp khác.

Lincomycin có cấu trúc tương tự clindamycin, tác dụng chống vi khuẩn như clindamycin, nhưng kém hiệu lực hơn. Thuốc chủ yếu kìm khuẩn ưa khí Gram dương và có phổ kháng khuẩn rộng đối với vi khuẩn kỵ khí.

Cơ chế tác dụng: Lincomycin, cũng như các lincosamid khác gắn vào tiểu thể 50S của ribosom vi khuẩn giống các macrolid như erythromycin và cản trở giai đoạn đầu của tổng hợp protein. Tác dụng chủ yếu của lincomycin là kìm khuẩn, tuy vậy ở nồng độ cao có thể diệt khuẩn từ từ đối với các chủng nhạy cảm.

Phổ tác dụng: Thuốc có tác dụng đối với nhiều vi khuẩn ưa khí Gram dương, bao gồm các *Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus, Bacillus anthracis, Corynebacterium diphtheriae*. Tuy nhiên, không có tác dụng với *Enterococcus*.

Phần lớn các vi khuẩn ưa khí Gram âm, như *Enterobacteriaceae* kháng lincomycin; khác với erythromycin, *Neisseria gonorrhoeae, N. meningitidis* và *Haemophilus influenzae* thường kháng lincomycin.

Lincomycin có phổ tác dụng rộng đối với các vi khuẩn kỵ khí. Các vi khuẩn kỵ khí Gram dương nhạy cảm bao gồm *Eubacterium, Propionibacterium, Peptococcus, Peptostreptococcus* và nhiều chủng *Clostridium perfringens* và *Clostridium tetani*.

Với liều cao, lincomycin có tác dụng đối với các vi khuẩn kỵ khí Gram âm, trong đó có *Bacteroides* spp.

Thuốc cũng có một vài tác dụng đối với sinh vật đơn bào, nên đã được dùng thử trong điều trị bệnh viêm phổi do *Pneumocystis carinii* và bệnh nhiễm *Toxoplasma*.

Nồng độ tối thiểu ức chế của lincomycin đối với các chủng vi khuẩn nhạy cảm nhất nằm trong khoảng từ 0,05 - 2 microgam/ml.

Kháng thuốc:

Phần lớn vi khuẩn ưa khí Gram âm, như *Enterobacteriaceae* có bản chất kháng lincomycin, nhưng một số chủng khác, lúc thường nhạy cảm cũng có thể trở thành kháng thuốc. Cơ chế kháng thuốc, giống như đối với erythromycin, gồm có sự methyl hóa vị trí gắn trên ribosom, sự đột biến nhiễm sắc thể của protein của ribosom và trong một số ít phân lập tụ cầu, sự mất hoạt tính enzym do adenyltransferase qua trung gian plasmid. Sự methyl hóa ribosom dẫn đến hiện tượng kháng chéo giữa lincomycin và clindamycin. Đôi khi có sự kháng chéo một phần với kháng sinh nhóm macrolid (erythromycin). Hiện tượng này có thể là do có sự tranh chấp giữa erythromycin và lincomycin đối với vị trí gắn của ribosom.

Dược động học

Uống 1 liều 500 mg lincomycin, khoảng 20 - 30% liều được hấp thu qua đường tiêu hóa và đạt được nồng độ đỉnh huyết tương từ 2 - 3 microgam/ml trong vòng 2 - 4 giờ. Tiêm bắp 600 mg đạt nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương từ 11 - 12 microgam/ml trong vòng 1 giờ. Tiêm truyền tĩnh mạch 2 giờ liều 600 mg đạt trung bình 16 microgam/ml. Thức ăn làm giảm mạnh tốc độ và mức độ hấp thu thuốc.

Nửa đời huyết tương của lincomycin khoảng 5 giờ ở người có chức năng thận bình thường, nhưng có thể tăng lên gấp đôi ở người suy gan và kéo dài tới 3 lần ở người suy thận nặng. Lincomycin được phân bố vào các mô, bao gồm cả mô xương và thể dịch. Thuốc ít vào dịch não tủy nên không dùng trong điều trị viêm màng não. Thuốc khuếch tán qua nhau thai và phân bố vào sữa mẹ với nồng độ 0,5 - 2,4 microgam/ml.

Lincomycin không loại được bằng thẩm phân máu hoặc phúc mạc. Lincomycin bị bất hoạt một phần ở gan và được bài xuất qua nước tiểu và phân, dưới dạng không biến đổi và dạng chuyển hóa.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn nhạy cảm, đặc biệt *Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus* ở người bệnh có dị ứng với penicilin như áp xe gan; nhiễm khuẩn xương do *Staphylococcus*; nhiễm khuẩn phụ khoa như nhiễm khuẩn ở âm đạo, viêm màng trong tử cung, viêm vùng chậu; viêm màng bụng thứ phát; áp xe phổi; nhiễm khuẩn huyết; mụn nhọt biến chứng và loét do nhiễm khuẩn kỵ khí.

Nhiễm khuẩn do các vi khuẩn kháng penicilin.

Nhiễm khuẩn ở các vị trí khó thấm thuốc như viêm cốt tủy cấp tính và mạn tính, do *Bacteroides* spp.

Chống chỉ định

Quá mẫn với lincomycin hoặc với các thuốc cùng họ với lincomycin hoặc với bất cứ thành phần nào trong chế phẩm.

Thận trọng

Phải thận trọng khi dùng cho người có bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt người có tiền sử viêm đại tràng. Người bệnh cao tuổi và nữ có thể dễ bị tiêu chảy nặng hoặc viêm đại tràng có màng giả. Cần thận trọng đối với người bị dị ứng, người bị suy gan hoặc suy thận nặng. Đối với những người này, phải điều chỉnh liều lượng cho phù hợp. Đối với người bệnh điều trị lâu dài bằng lincomycin và với trẻ nhỏ cần phải theo dõi định kỳ chức năng gan và huyết học.

Lincomycin có tác dụng chẹn thần kinh - cơ, nên cần thận trọng khi dùng với các thuốc khác có tác dụng tương tự (các thuốc chống ỉa chảy như loperamid, thuốc phiện làm nặng thêm viêm đại tràng do làm chậm bài tiết độc tố).

An toàn và hiệu lực của lincomycin đối với trẻ dưới 1 tháng tuổi chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật thí nghiệm chưa có thông tin về lincomycin gây ra khuyết tật bẩm sinh. Thuốc đi qua nhau thai và đạt khoảng 25% nồng độ huyết thanh mẹ ở dây rốn. Chưa có nghiên cứu có kiểm soát đầy đủ về sử dụng thuốc cho người mang thai, lincomycin chỉ nên sử dụng cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Lincomycin được tiết qua sữa mẹ, do tiềm năng về tác dụng phụ nghiêm trọng của lincomycin đối với trẻ bú mẹ, nên cần cân nhắc dùng thuốc hoặc cho con bú. Cần tránh cho con bú khi đang điều trị bằng lincomycin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là ở đường tiêu hóa, chủ yếu là ỉa chảy.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đôi khi do phát triển quá nhiều *Clostridium difficile* gây nên.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Da: Mày đay, phát ban.
Các tác dụng khác: Phản ứng tại chỗ sau tiêm bắp, viêm tĩnh mạch huyết khối sau tiêm tĩnh mạch.
Hiếm gặp, *ADR < 1/1 000*
Toàn thân: Phản ứng phản vệ.
Máu: Giảm bạch cầu trung tính (có thể phục hồi được).
Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả, viêm thực quản khi điều trị bằng đường uống.
Gan: Tăng enzym gan (phục hồi được), như tăng transaminase.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Ỉa chảy nặng có thể liên quan đến viêm đại tràng màng giả do độc tố giải phóng từ sự phát triển quá mức *Clostridium difficile* gây ra. Điều này có thể xảy ra sau khi điều trị bằng lincomycin. Người cao tuổi có nguy cơ cao. Có thể điều trị phát triển quá mức *Clostridium difficile* bằng metronidazol hoặc vancomycin.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Thuốc có thể uống, tiêm bắp, hoặc tiêm truyền tĩnh mạch.
Uống: Uống xa bữa ăn, ít nhất 1 - 2 giờ trước hoặc sau khi ăn.
Tiêm: Có thể tiêm bắp sâu hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Để truyền tĩnh mạch, pha với dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% với nồng độ 1 g lincomycin pha vào ít nhất 100 ml dung dịch thích hợp và truyền nhỏ giọt ít nhất trong 1 giờ (100 ml/1giờ).
Không được tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch.
Với người suy thận nặng, liều dùng thích hợp bằng 25 - 30% liều bình thường.
Hiện nay clindamycin được ưa dùng hơn lincomycin, vì hấp thu và tác dụng tốt hơn. Tuy nhiên cả hai thuốc được sử dụng hạn chế do nguy cơ gây viêm đại tràng màng giả.
Liều dùng:
Lincomycin uống và tiêm là lincomycin hydroclorid, nhưng liều lượng được tính theo lincomycin khan; 1,13 g lincomycin hydroclorid tương đương với 1,0 g lincomycin khan.
Người lớn:
Liều uống thường dùng là 500 mg, 3 - 4 lần/ngày.
Dùng đường tiêm: Tiêm bắp 600 mg, 1 lần hoặc 2 lần/ngày; hoặc tiêm truyền tĩnh mạch chậm liều 0,6 - 1,0 g, 2 lần hoặc 3 lần/ngày. Đối với các nhiễm khuẩn nặng, dùng đường tĩnh mạch liều cao hơn, liều tối đa khuyến cáo 8 g/ngày trong trường hợp này 1 g lincomycin được pha loãng với không dưới 100 ml dung môi và truyền trong ít nhất 1 giờ. Nhà sản xuất khuyến cáo liều 1 g truyền trong 1 giờ, liều 2 g truyền trong 2 giờ, liều 3 g trong 3 giờ, liều 4 g trong 4 giờ.
Đối với trẻ em và trẻ từ 1 tháng tuổi trở lên:
Uống 30 - 60 mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần. Tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch 10 - 20 mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần.
Lincomycin có thể được cho tiêm dưới kết mạc với liều 75 mg.
Liều cho người suy thận: Giảm liều với người suy thận nặng, liều dùng thích hợp bằng 25 - 30% liều bình thường.

Tương tác thuốc
Aminoglycosid: Lincomycin không ảnh hưởng đến dược động học của gentamicin, nhưng độ an toàn chưa được đánh giá khi phối hợp hai thuốc đó.
Kaolin: Các thuốc chống ỉa chảy có chứa kaolin làm ruột giảm hấp thu lincomycin. Để tránh điều này, cho uống lincomycin 2 giờ sau khi dùng kaolin.
Theophylin: Lincomycin không tương tác với theophylin.
Thuốc tránh thai uống: Tác dụng của thuốc tránh thai loại uống có thể bị ức chế hoặc giảm do rối loạn vi khuẩn chí bình thường ở ruột làm chẹn chu kỳ ruột - gan.
Thuốc chẹn thần kinh - cơ: Phải thận trọng khi phối hợp với lincomycin, vì lincomycin có tính chất tương tự.
Erythromycin: Do có tính đối kháng *in vitro* giữa erythromycin và lincomycin, nên không được phối hợp 2 thuốc đó.
Thức ăn và natri cyclamat (chất làm ngọt): Làm giảm mạnh sự hấp thu lincomycin (tới mức 2/3).

Độ ổn định và bảo quản
Các viên nén và viên nang được bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ có kiểm soát 15 ºC - 30 ºC và tránh ánh sáng.
Lincomycin loại tiêm được đóng thành liều đơn hoặc đa liều trong các lọ, tốt nhất là bằng thủy tinh loại 1.

Tương kỵ
Lincomycin tương kỵ với nhiều thuốc, nhưng tính tương hợp phụ thuộc nhiều yếu tố (như nồng độ thuốc, dung môi sử dụng, pH, nhiệt độ). Phải tham khảo hướng dẫn cụ thể. Lincomycin tương hợp trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng với các dịch truyền tĩnh mạch sau: Dung dịch dextran 5 - 10%, hoặc natri clorid 0,9 %, dung dịch Ringer, lactat 1/6 M, dextran 6% trong dung dịch natri clorid 0,9 %.
Dung dịch lincomycin có pH acid và có thể tương kỵ với dung dịch kiềm hoặc với các thuốc không bền vững ở pH thấp. Tương kỵ với ampicilin, benzyl penicilin, carbenicilin, colistin sulphamethat natri, kanamycin, methicilin, novobiocin và phenytoin natri trong một số điều kiện.

Tên thương mại
Agi-linco; Amermycin; Atendex; Cadilinco; Cimazo inj.; Codulinco 500; Dk Lincomycin 500; Fabzicocin; Franlinco; Huonsmycine; Kukje Lincomycin Inj.; Kuplinko; Lecoject; Lincar B; Lincodazin; Lincoharbin; Lincoinject 600; Lincolife; Lincopi Inj; Lincostad 500; Linmycine; Midcon; Newgenlincotacin; Norlinco Caps; Sungwon Adcock Lincomycin.

LINDAN

Tên chung quốc tế: Lindane.

Mã ATC: P03AB02

Loại thuốc: Thuốc diệt ký sinh trùng, thuốc điều trị ngoài da, thuốc điều trị ghẻ.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dung dịch bôi ngoài da (thuốc xức) 1%, tuýp 60 ml.
Dầu gội 1%, chai 60 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Lindan là một chất diệt các loài ký sinh chân đốt, dùng bôi tại chỗ ở nồng độ 1% để diệt *Sarcoptes scabiei* gây bệnh ghẻ, *Pediculus capitis* gây bệnh chấy ở đầu, *Pediculus corporis* gây bệnh rận. Lindan được hấp thu trực tiếp qua lớp vỏ cứng vào thân và trứng của ký sinh chân đốt, thuốc kích thích hệ thần kinh của loài ký sinh chân đốt làm chúng bị co giật và chết. Các chủng *Pediculus capitis* có thể kháng với lindan, ngoài ra cũng đã có báo cáo về *Sarcoptes scabiei* đề kháng với lindan.
Dược động học: Khi dùng lindan bôi ngoài da ở vùng da lành (mặt trước cẳng tay), thuốc có thể hấp thu đến 13% liều dùng vào cơ thể. Mức độ hấp thu có thể cao hơn nếu bôi vào vùng da bị tổn thương, mặt, cổ, da đầu, da bìu. Nếu bôi dạng lotion toàn thân ở những trẻ em và trẻ nhỏ bị ghẻ, nồng độ lindan cao nhất trong huyết tương đạt được sau khi bôi 6 giờ là 28 nanogam/ml.
Thuốc được dự trữ trong các tổ chức mỡ; tích lũy ở não, da và mô mỡ. Thuốc có thể phân bố vào trong sữa mẹ.
Thuốc được chuyển hóa qua gan, đào thải qua nước tiểu và phân. Nửa đời thải trừ của lindan trong máu là 18 giờ. Ở trẻ em, nửa đời thải trừ là 17 - 22 giờ.

Thuốc có pha phân bố nhanh nhưng pha thải trừ chậm.

Chỉ định

Lindan là thuốc hàng 2 để điều trị chấy, rận, ghẻ nhưng hiện nay hầu như không thầy thuốc nào chỉ định thuốc này vì độc tính cao mà thường dùng loại permethrin 1 - 5% bôi tại chỗ.

Điều trị tình trạng chấy rận: Trước đây, lindan được sử dụng rộng rãi trong điều trị chấy loài *Pediculus captitis,* điều trị rận loài *Phthirus pubis*; nhưng hiện nay lindan không phải là thuốc lựa chọn hàng đầu do có sự kháng thuốc và độc tính với thần kinh, chỉ sử dụng lindan như một liệu pháp thay thế khi không đáp ứng hoặc không dung nạp với các thuốc điều trị khác.

Điều trị bệnh ghẻ: Lindan được sử dụng bôi ngoài da điều trị bệnh ghẻ như một liệu pháp thay thế khi các thuốc khác không đáp ứng hoặc không dung nạp. Thuốc điều trị bệnh ghẻ được lựa chọn hàng đầu hiện nay là permethrin 5%, đặc biệt là đối với trẻ em, phụ nữ có thai và cho con bú vì permethrin hấp thu qua da ít và an toàn đối với các vùng da liên quan. Riêng đối với bệnh ghẻ Na Uy, không sử dụng lindan vì độc tính cao do phải bôi nhiều và có nhiều vùng da bị bong da.

Chống chỉ định

Dị ứng với lindan hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc, trẻ sơ sinh đẻ non, phụ nữ mang thai và cho con bú, bệnh động kinh chưa kiểm soát được, bệnh ghẻ Na uy (ghẻ có bong vẩy). Không được bôi lindan lên những vùng da đang bị viêm cấp tính hoặc bị trầy xước, bề mặt da bị ướt hoặc những tình trạng da có nguy cơ tăng hấp thu thuốc vào toàn thân.

Thận trọng

Do nguy cơ tăng hấp thu thuốc vào toàn thân và tác dụng lên hệ TKTW, chỉ sử dụng lindan như liệu pháp trị liệu thay thế cho những người bệnh đã thất bại với trị liệu ban đầu.

Do nguy cơ độc tính nặng với hệ thần kinh, vì vậy không chỉ định cho những trẻ sơ sinh đẻ non và những người bị động kinh chưa được kiểm soát.

Sử dụng thận trọng ở những người bệnh có thể trọng < 50 kg, trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ, người bệnh có tiền sử động kinh; những người bệnh có nguy cơ co giật, hoặc người bệnh phải phối hợp với các thuốc điều trị làm giảm ngưỡng co giật; người bệnh suy gan.

Tránh để thuốc tiếp xúc với mắt, mặt, niêm mạc, dương vật.

Phải hướng dẫn người bệnh sử dụng cẩn thận theo mục đích điều trị. Cần thông báo cho bệnh nhân biết có thể bị ngứa sau khi đã diệt hết chấy, không được tái sử dụng.

Nguy cơ độc tính ở trẻ em cao hơn so với người lớn do khả năng hấp thu lindan qua da lớn hơn. Nếu cần phải sử dụng lindan ở trẻ em, cần phải theo dõi đề phòng trẻ nuốt phải thuốc do mút ngón tay, ngón chân vì vậy phải dùng bao tay và tất chân cho trẻ; bắt buộc phải có sự giám sát của người lớn nếu dùng lindan cho trẻ em.

Đối với người già, nguy cơ độc tính trầm trọng với thần kinh khi sử dụng lindan, đã có 4 trường hợp được báo cáo bị tử vong do dùng thuốc xức lindan điều trị ghẻ ở người già.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định dùng lindan cho phụ nữ mang thai.

Lindan có tính thân mỡ và có thể tích lũy trong nhau thai. Mặc dù mối liên quan giữa người mẹ mang thai tiếp xúc với lindan và thai nhi chưa được biết rõ, nhưng cũng đã có báo cáo về trường hợp thai chết lưu ở người mẹ mang thai tiếp xúc nhiều lần với lindan lotion trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Lindan được phân bố vào sữa mẹ, vì vậy có nguy cơ độc tính cho trẻ bú có lindan trong sữa mẹ. Hơn nữa, nếu người mẹ bôi thuốc ở vùng ngực, có thể trẻ sẽ nuốt phải lindan ở da vú của người mẹ trong quá trình bú. Nếu người mẹ cho con bú phải sử dụng lindan cần được thông báo về nguy cơ độc với trẻ. Không cho con bú trong quá trình dùng thuốc và vắt bỏ sữa sau khi dùng lindan ít nhất 24 giờ. Hạn chế tiếp xúc qua da của người mẹ với đứa trẻ trong quá trình bôi lindan lotion. Nếu có người mẹ điều trị bằng dầu gội lindan, tránh để da tiếp xúc với dầu gội lindan.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi sử dụng thuốc với liều lượng phù hợp theo đúng hướng dẫn, việc sử dụng lindan ngoài da có tỷ lệ ADR thấp. Tuy nhiên, độc tính với thần kinh như co giật và tử vong đã có ở những người sử dụng lặp lại kéo dài.

Tỷ lệ ADR chưa có số liệu cụ thể, có thể gặp các ADR sau đây:

TKTW: Chóng mặt và co giật có thể gặp, nhất là những trường hợp nuốt phải thuốc hoặc sử dụng không đúng cách. Nguy cơ độc tính với hệ thần kinh cao hơn ở trẻ em, người già, người bệnh có thể trọng < 50 kg, người bệnh có bệnh lý da khác. Có trường hợp bị đau đầu sau khi bôi hoặc dùng dầu gội lindan. Độc tính trầm trọng với hệ TKTW khi dùng lindan dạng thuốc xức bôi ngoài da cao hơn so với sử dụng dầu gội.

Da: Rụng tóc, viêm da, mẩn ngứa, mày đay. Bệnh nhân điều trị chấy hoặc ghẻ có thể ngứa sau khi dùng thuốc do phản ứng nhạy cảm của cơ thể đối với các chất của ký sinh trùng, không cần điều trị gì cũng như không phải là biểu hiện của điều trị thất bại. Tình trạng này có thể tồn tại vài tuần sau khi dùng thuốc. Có thể gặp ban xuất huyết Scholein Henoch sau khi sử dụng thuốc xức lindan.

Khác: Có thể thiếu máu tan máu nếu bôi thuốc xức lindan dài ngày. Hít phải lindan bay hơi có thể gây đau đầu, buồn nôn, nôn; hoặc gây kích ứng mắt, mũi, họng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngộ độc có thể xảy ra do sử dụng không đúng cách, do dùng quá liều hoặc dùng lặp lại không đúng. Bôi tại chỗ ngoài da lindan có thể gây độc thần kinh (co giật và tử vong) nên phải bôi thuốc theo đúng hướng dẫn và không vượt quá liều khuyến cáo.

Ngộ độc cấp tính có thể xảy ra do lindan bị hấp thu qua da, niêm mạc, đường tiêu hóa. Biểu hiện ngộ độc bao gồm tổn thương TKTW (co giật), tổn thương gan, tổn thương thận có thể dẫn tới tử vong.

Lindan được bôi với liều duy nhất, tránh bôi lặp lại. Sau khi bôi thuốc xức liều duy nhất, chưa biết sau bao lâu có thể dùng liều lặp lại an toàn. Trẻ nhỏ, người cao tuổi, người có cân nặng < 50 kg có nguy cơ co giật, nên tránh dùng.

Hướng dẫn dùng lindan dầu gội và bôi lindan dạng thuốc xức cho bệnh nhân đúng cách và số lượng thuốc.

Ngứa dai dẳng có thể xảy ra sau khi điều trị ghẻ, chấy, rận thành công, do đó không được dùng thêm thuốc lindan. Trường hợp này có thể uống thuốc kháng histamin hoặc bôi corticoid để giảm ngứa.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Lindan chỉ dùng ngoài da, không được uống. Không để thuốc tiếp xúc với mắt và miệng, nếu trong trường hợp thuốc tiếp xúc với mắt hoặc miệng phải xả sạch ngay bằng nước. Không bôi thuốc lên vùng vết thương hở.

Người chăm sóc hoặc cha mẹ sử dụng lindan cho người bệnh phải dùng găng tay, không dùng loại găng tay làm từ cao su thiên nhiên vì có thể ngấm lindan qua loại găng tay này. Nên sử dụng loại găng tay làm bằng chất liệu nitril, latex có neoprene hoặc có phủ vinyl. Rửa sạch tay sau khi sử dụng bằng nước ấm, không dùng nước nóng.

Do nguy cơ nhiễm độc lindan nếu sử dụng không đúng cách, vì vậy không để trẻ em tự sử dụng sản phẩm nếu không có giám sát chặt chẽ của người lớn.

Thuốc xức lindan bôi da: Bôi vào chỗ da khô và mát, không bôi vùng mặt và mắt. Do tăng hấp thu qua da ẩm và ấm, vì vậy phải chờ sau khi tắm gội ít nhất 1 giờ mới bôi thuốc. Da phải sạch, khô, không bôi kèm các loại kem, dầu, lotion trước khi bôi lindan.

Dầu gội lindan: Tóc và vùng da cổ, da đầu không được bôi bất kỳ loại kem, dầu bôi da nào trước khi dùng dầu gội lindan. Sau khi gội đầu ít nhất 1 giờ mới được bôi thuốc lên tóc. Bôi dầu gội lên tóc sạch và khô, để trong vòng 4 phút, thêm một ít nước vào tóc để thuốc đều toàn bộ tóc. Xả sạch tóc, không dùng kèm dầu xả. Chải tóc bằng lược dày để lấy hết trứng chấy rận.

Để tránh tái nhiễm, hoặc lây lan sang người khác, trong vòng 72 giờ dùng lindan, quần áo chăn màn, drap trải giường, khăn mặt, khăn tắm phải giặt sạch bằng nước nóng, sau đó phơi nắng hoặc làm khô bằng máy sấy nóng.

Liều lượng:

Liều dùng thông thường cho người lớn và trẻ em:

Trị ghẻ: Bôi một lớp mỏng và xoa nhẹ nhàng trên da từ vùng cổ đến ngón chân. Đối với người lớn: Sau khoảng 8 - 12 giờ tắm sạch lớp thuốc; đối với trẻ em: Tắm sạch sau khi bôi thuốc 6 - 8 giờ.

Trị chấy, rận: Bôi dầu gội lên tóc, lượng dầu gội tùy thuộc vào độ dài và độ dày của tóc. Trung bình khoảng 30 ml dầu gội/lần. Tối đa 60 ml dầu gội/lần. Sau khi gội sạch, dùng khăn sạch lau khô tóc và lược dày để chải hết trứng.

Thông thường chỉ dùng lindan 1 lần là có hiệu quả. Chỉ dùng nhắc lại 1 lần sau lần điều trị đầu tiên là 1 tuần nếu thấy vẫn còn chấy, rận và trứng.

Tương tác thuốc

Các thuốc sau đây khi dùng cùng lindan có thể làm giảm ngưỡng co giật: Thuốc chống trầm cảm, thuốc chống loạn thần, thuốc kháng cholinesterase tác dụng trung ương, cloroquin sulfat, cyclosporin, imipenem, isoniazid, meperidin, methocarbamol, mycophenolat mofetil, penicilin, pyrimethamin, quinolon, các chất cản quang, tacrolimus, theophylin.

Dầu và các chế phẩm có chứa dầu có thể làm tăng hấp thu qua da của lindan. Tránh không sử dụng dầu và chế phẩm có chứa dầu ngay trước và sau khi dùng lindan.

Không sử dụng thuốc xức lindan bôi da cùng với bất kỳ kem hay dầu, thuốc mỡ và chế phẩm chứa dầu nào.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín, nơi khô mát, ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C.

Quá liều và xử trí

Liều uống trung bình gây tử vong ở người là 125 mg/kg. Quá liều có thể xảy ra, các triệu chứng bao gồm: Nôn, buồn nôn, co giật, đau đầu, co cứng cơ, mất điều hòa vận động; suy hô hấp và hôn mê do ức chế TKTW; có thể tử vong trong vòng 24 giờ. Có thể kèm theo rối loạn nhịp tim, phù phổi, đái máu hoặc viêm gan.

Xử trí: Nếu nuốt phải lindan, phải rửa dạ dày, đặt cathete tĩnh mạch truyền nước muối sinh lý. Không dùng thuốc nhuận tràng dạng dầu vì gây tăng hấp thu lindan. Điều trị các triệu chứng TKTW bằng diazepam, pentobarbital, hoặc phenobarbital đường tĩnh mạch. Không dùng adrenalin vì có thể thúc đẩy gây rung thất.

Thông tin qui chế

Lindan có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

LIOTHYRONIN

Tên chung quốc tế: Liothyronine.

Mã ATC: H03AA02.

Loại thuốc: Hormon tuyến giáp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén natri liothyronin: 5 microgam; 20 microgam; 25 microgam; 50 microgam.

Thuốc tiêm natri liothyronin (chỉ để tiêm tĩnh mạch): Dung dịch tiêm 10 microgam trong 1 ml; bột đông khô pha tiêm 20 microgam pha trong 1 hoặc 2 ml nước cất pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Liothyronin là một trong hai hormon chủ yếu của tuyến giáp, có tên hóa học là 3,5,3'- triiodo L-thyronine, có thể được gọi bằng các tên liothyronin, L-triiodothyronin, triiodothyronin hoặc T_3; hormon còn lại của tuyến giáp là levothyroxin (L-thyroxin, thyroxin hoặc T_4).

Tuyến giáp đóng vai trò điều hòa chuyển hóa trong các mô cơ thể thông qua T_3 và T_4. Sự tổng hợp hormon tuyến giáp phụ thuộc vào lượng iod đưa vào cơ thể qua đường ăn uống và được điều hòa bằng cơ chế tự điều hòa trong tuyến giáp và theo trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến giáp. Ở điều kiện tuyến giáp hoạt động bình thường, khi hàm lượng T_3 và T_4 tự do trong máu dưới ngưỡng sinh lý sẽ kích thích vùng dưới đồi tiết hormon giải phóng thyrotropin (thyrotropin releasing hormon-TRH), TRH sau đó kích thích tuyến yên giải phóng hormon kích thích tuyến giáp (thyrotropin-TSH). TSH tác động lên các thụ thể của nó ở tế bào tuyến giáp để tăng tổng hợp và tiết T_3 và T_4 và cũng giải phóng hormon dự trữ trong tuyến. Ngược lại, khi hàm lượng T_3 và T_4 trong máu vượt ngưỡng sinh lý cần thiết, tiết TSH và có thể cả TRH sẽ bị ngừng lại.

Lượng liothyronin lưu hành trong tuần hoàn chỉ một phần nhỏ được tiết trực tiếp từ tuyến giáp, phần chủ yếu được khử iod từ levothyroxin ở các mô ngoại vi. Khoảng 40% lượng T_4 được chuyển thành T_3 và 40% được chuyển thành T_3 không hoạt động (gọi là reverse T_3).

Liothyronin sử dụng trong điều trị là chế phẩm tổng hợp, đồng phân tả truyền, dưới dạng muối natri.

Liothyronin có cùng tác dụng dược lý như thyroxin natri và các chế phẩm từ tuyến giáp, nhưng cũng có nhiều khác biệt (xem *Dược động học)*. Tác dụng của liothyronin mạnh hơn levothyroxin khoảng từ 3 đến 5 lần, 20 - 25 microgam liothyronin natri có tác dụng tương đương khoảng 100 microgam levothyroxin natri. Liothyronin thường được dùng khi cần phải có tác dụng nhanh, chẳng hạn như trong hôn mê do thiểu năng giáp hoặc chuẩn bị người bệnh trước khi dùng liệu pháp ^{131}I để điều trị ung thư tuyến giáp. Liệu pháp thay thế dùng liothyronin lâu dài ít được dùng vì phải dùng thuốc nhiều lần, giá cao và gây dao động rộng giữa nồng độ triiodothyronin trong huyết thanh và có khả năng gây các tác dụng có hại cho tim mạch.

Liothyronin được dùng chủ yếu trong test ức chế T_3 để chẩn đoán phân biệt nghi ngờ tăng năng giáp và tuyến giáp chức năng bình thường ở người bệnh dùng ^{131}I có trị số cao trong ranh giới bình thường (mấp mé cao).

Dược động học

Sau khi uống, liothyronin natri hấp thu gần hoàn toàn qua đường tiêu hóa (khoảng 95%) trong 4 giờ. Liothyronin có thời gian tiềm tàng rất ngắn, tác dụng xuất hiện trong vòng vài giờ và tác dụng tối đa từ ngày thứ 2 - 3.

Trong máu, liothyronin liên kết chủ yếu với globulin liên kết thyroxin (thyroxin-binding globulin: TBG), một lượng nhỏ liên kết với tiền albumin và albumin liên kết thyroxin (thyroxin-binding pre-albumin: TBPA và thyroxin-binding albumin: TBA). Ái lực liên kết protein huyết tương của liothyronin thấp hơn levothyroxin, do đó liothyronin dễ dàng xâm nhập vào các mô và có thể tích phân bố 4 lần lớn hơn levothyroxin.

Triiodothyronin được tạo thành một phần ở tuyến giáp và một phần ở gan. Vai trò của gan là chuyển đổi tetraiodothyronin thành triiodothyronin với mức độ cần thiết. Sau đó, gan cũng chuyển đổi triiodothyronin thành nhiều chất chuyển hóa không có hoạt tính, được thải trừ qua thận và phân. Bệnh thận và gan ít ảnh hưởng đến sự chuyển hóa này.

Tác dụng của liothyronin xuất hiện nhanh hơn và thời gian tác dụng ngắn hơn so với levothyroxin. Nửa đời huyết tương của liothyronin ở người có chức năng tuyến giáp bình thường khoảng 1 - 2 ngày và của levothyroxin là 6 - 7 ngày. Nửa đời huyết tương của liothyronin và levothyroxin giảm ở người tăng năng tuyến giáp và tăng ở người thiểu năng tuyến giáp. Liothyronin không gây tích luỹ, khi ngừng điều trị, người bệnh trở về trạng thái chuyển hóa trước điều trị trong vòng 2 - 3 ngày.

Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất liothyronin natri, đáp ứng chuyển hóa có thể phát hiện được trong vòng 2 - 4 giờ và tác dụng điều trị tối đa trong vòng 2 ngày. Sau khi ngừng đợt điều trị dài ngày, tác dụng tồn tại lâu hơn sự có mặt của lượng nội tiết tố có thể phát hiện được (tới 72 giờ với liothyronin, và 1 - 3 tuần với levothyroxin).

Một lượng nhỏ thuốc (2 - 10%) qua nhau thai.

Chỉ định

Liothyronin được chỉ định khi cần có tác dụng nhanh, nhất thời như trong:

Hôn mê do thiểu năng tuyến giáp.

Điều trị thay thế trong thời gian ngắn trước khi dùng liệu pháp ^{131}I ở những bệnh nhân thường ngày điều trị bằng levothyroxin.

Được dùng làm test ức chế bằng triiodothyronin để chẩn đoán cường giáp.

Điều trị phụ ngăn cản tiết TSH trong một số thể ung thư tuyến giáp phụ thuộc TSH hoặc bướu giáp đơn thuần. Điều trị phụ trong điều trị bệnh kháng ngoại biên với hormon giáp.

Thiểu năng tuyến giáp tốt nhất là được điều trị thay thế bằng levothyroxin mà không dùng liothyronin.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với liothyronin.

Suy thượng thận không hồi phục.

Cường giáp chưa được điều trị bằng thuốc kháng giáp tổng hợp.

Suy tim mất bù; suy mạch vành; loạn nhịp mất kiểm soát.

Thận trọng

Không chỉ định liothyronin cho mục đích chống béo phì, làm giảm cân; liều thấp không có tác dụng, liều cao gây nguy hiểm đặc biệt khi kết hợp với các thuốc nhóm amphetamin.

Ở người thiểu năng giáp có suy vỏ thượng thận phải dùng corticosteroid (hydrocortison) trước chỉ định liothyronin, đặc biệt là những trường hợp suy tuyến giáp có nguyên nhân từ tuyến yên.

Thận trọng khi suy giáp nặng và kéo dài, vỏ tuyến thượng thận giảm hoạt động theo tình trạng giảm chuyển hóa. Khi dùng liothyronin điều trị, tốc độ chuyển hóa tăng nhanh hơn hoạt động của vỏ tuyến thượng thận, nên có thể gây suy vỏ tuyến thượng thận. Do đó nên bổ sung corticosteroid.

Đối với người cao tuổi bị loãng xương nặng khi chỉ định liothyronin cần theo dõi thường xuyên sự tiến triển bệnh vì liothyronin có thể làm trầm trọng thêm.

Nếu dùng phối hợp thuốc chống đông máu đường uống cần kiểm tra thường xuyên thời gian prothrombin và chỉ số INR để điều chỉnh liều lượng cho phù hợp.

Cần thận trọng khi dùng liothyroxin cho người có bệnh tim mạch và người cao tuổi thường có bệnh tim mạch ẩn. Phải bắt đầu dùng liều thấp hơn liều khuyến cáo đối với người trẻ. Nếu bệnh tim nặng lên, phải giảm liều hoặc ngừng thuốc trong 1 tuần. Sau đó, thận trọng dùng lại với liều thấp. Liều cao có thể gây các tác dụng phụ tim mạch (mạch nhanh, dày cơ tim, loạn nhịp …)

(Xem thêm các khuyến cáo mục Thận trọng ở chuyên luận levothyroxin)

Thời kỳ mang thai

Nội tiết tố tuyến giáp có thể qua nhau thai, nhưng chỉ ở mức hạn chế. Có thể dùng liothyronin cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ nội tiết tố tuyến giáp được bài tiết trong sữa người. Người mẹ cho con bú có thể tiếp tục điều trị với liothyronin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi quá liều hoặc tăng liều quá nhanh, có nguy cơ xảy ra những triệu chứng như khi tăng năng tuyến giáp, gồm đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim, đau thắt ngực. Những triệu chứng này liên quan trực tiếp với sự tăng nồng độ T_3. Khi đó, ngừng thuốc trong 2 - 3 ngày, rồi lại tiếp tục với liều hàng ngày thấp hơn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim, đau ngực.

TKTW: Tình trạng kích động, mất ngủ, sốt, nhức đầu, mất điều hòa.

Da: Rụng tóc lông.

Nội tiết và chuyển hóa: Thay đổi trong chu kỳ kinh nguyệt.

Tiêu hóa: Sút cân, tăng ngon miệng, ỉa chảy, co cứng cơ bụng.

Thần kinh - cơ và xương: Đau cơ, run bàn tay, run.

Hô hấp: Hơi thở ngắn.

Khác: Toát mồ hôi.

Trẻ em: Có thể tăng calci niệu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản ứng dị ứng trên da.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể giảm tỷ lệ ADR bằng cách tăng chậm liều ban đầu tới liều tối thiểu có hiệu lực. Trẻ em có thể bị rụng tóc ở những tháng đầu điều trị, nhưng không cần ngừng thuốc, tóc thường mọc lại, ngay cả khi tiếp tục dùng thuốc. Có thể giảm bớt ADR như tăng hoạt động ở trẻ em bằng dùng liều bắt đầu tương đương một phần tư liều thay thế đầy đủ, rồi mỗi tuần tăng thêm một phần tư cho tới khi đạt liều thay thế đầy đủ. Nếu xảy ra triệu chứng cường giáp, ngừng thuốc trong 2 - 3 ngày sau đó dùng lại với liều thấp hơn. Nếu xảy ra ADR tim mạch, phải giảm liều liothyronin.

Liều lượng và cách dùng

20 - 25 microgam natri liothyronin tương đương khoảng 100 microgam natri levothyroxin.

Phải hiệu chỉnh liều theo từng người bệnh dựa trên đáp ứng lâm sàng, xét nghiệm sinh hóa và phải giám sát đều đặn.

Khi bệnh nhân chuyển từ chế phẩm tuyến giáp khác sang sử dụng liothyronin, có thể ngừng ngay chế phẩm tuyến giáp và bắt đầu điều trị với liothyronin ở liều thấp rồi tăng dần từng lượng nhỏ sau khi thuốc trước hết tác dụng. Ngược lại khi bệnh nhân chuyển từ liothyronin sang sử dụng chế phẩm tuyến giáp khác cần nhớ rằng liothyronin bắt đầu và hết tác dụng tương đối nhanh, nên để tránh tái phát, phải sử dụng chế phẩm tuyến giáp khác vài ngày trước khi ngừng hẳn liothyronin.

Liều dùng liothyronin dưới đây được biểu thị theo khối lượng của liothyronin natri.

Điều trị thiểu năng giáp ở người lớn:

Liều uống ban đầu thông thường từ 5 đến 25 microgam/ngày, tăng liều từ từ để đạt đến liều duy trì khoảng 60 đến 75 microgam/ngày chia làm 2 - 3 lần; một số trường hợp liều duy trì có thể tăng đến 100 microgam/ngày.

Đối với người cao tuổi, người bị bệnh tim mạch hoặc với người bị thiểu năng tuyến giáp nặng lâu ngày, điều trị phải từ từ hơn, dùng liều ban đầu thấp hơn (2,5 - 5 microgam/24 giờ), liều tăng nhỏ hơn và khoảng cách giữa các lần tăng thuốc cũng dài hơn khi cần.

Trẻ nhỏ và trẻ em:

Levothyroxin là thuốc thường được chọn để dùng. Nhưng liothyronin cũng đã được dùng trong *thiểu năng tuyến giáp bẩm sinh* với liều: 5 microgam, ngày 1 lần; tăng liều 5 microgam mỗi lần, cách 3 - 4 ngày, cho tới khi đạt kết quả mong muốn:

Trẻ em dưới 1 tuổi liều có thể tới 20 microgam/ngày.

Trẻ em từ 1 đến 3 tuổi liều có thể tới 50 microgam/ngày.

Trẻ em trên 3 tuổi dùng liều như người lớn.

Hôn mê phù niêm:

Người lớn tiêm tĩnh mạch chậm liều ban đầu 5 - 20 microgam, lặp lại nếu cần, khoảng cách giữa các lần đưa thuốc tối thiểu là 4 giờ, thường cách nhau 12 giờ. Cũng có thể dùng liều khởi đầu 50 microgam tiêm tĩnh mạch chậm, sau đó cứ 8 giờ dùng thêm 1 liều 25 microgam cho đến khi có đáp ứng, giảm liều xuống 25 microgam/lần, dùng 2 lần trong ngày.

Chỉ định thêm corticosteroid là cần thiết để ngăn ngừa sốc do suy vỏ thượng thận cấp (xem phần Thận trọng). Liệu pháp hormon giáp đường uống nên được dùng ngay khi tình trạng người bệnh đã ổn định và có thể uống được thuốc. Nếu dùng liothyronin đường uống nên bắt đầu bằng liều thấp ngay khi ngừng tiêm và tăng liều từ từ theo đáp ứng của bệnh nhân. Nếu sau khi tiêm liothyronin dự kiến dùng levothyroxin đường uống, cần lưu ý sự đáp ứng trễ của levothyroxin so với liothyronin, trường hợp này cần giảm liều liothyronin đường tiêm từ từ trước khi ngưng hẳn.

Bướu giáp đơn thuần ở người lớn:

Liều thông thường ban đầu: 5 microgam/ngày. Cách 1 - 2 tuần, tăng thêm 5 - 10 microgam/ngày, cho tới khi đạt liều 25 microgam/ngày. Sau đó tăng thêm 12,5 hoặc 25 microgam/ngày, cách 1 - 2 tuần, cho tới khi đạt kết quả mong muốn. Liều duy trì thông thường 75 microgam/ngày.

Thử nghiệm ức chế bằng triiodothyronin:

Cho uống 75 - 100 microgam liothyronin mỗi ngày, trong 7 ngày. Xác định lượng iod phóng xạ I^{131} hấp thu trước và sau đợt uống 7 ngày liothyronin nói trên. Với người bệnh cường giáp, lượng iod phóng xạ hấp thu sẽ không thay đổi đáng kể, trái lại với người có chức năng tuyến giáp bình thường, lượng iod phóng xạ hấp thu sẽ bị giảm xuống dưới 20% trị số ban đầu.

Tương tác thuốc

Hormon tuyến giáp làm tăng tác dụng của thuốc chống đông đường uống (do tăng chuyển hoá các yếu tố gây đông máu của phức hợp thrombin) và dễ dẫn đến nguy cơ chảy máu. Cần theo dõi thường xuyên chỉ số prothrombin, chỉ số INR và điều chỉnh liều thuốc chống đông đường uống khi dùng trên những bệnh nhân thiểu năng giáp đang điều trị thay thế với hormon tuyến giáp hoặc bệnh nhân cường giáp.

Colestyramin làm giảm hấp thu liothyronin tại ống tiêu hoá. Trường hợp cần dùng liothyronin đường uống cùng với thuốc trên phải uống cách nhau ít nhất 2 tiếng.

Các thuốc *carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, primidon, barbituric, griseofulvin, rifampicin* làm giảm tác dụng của liothyronin do cảm ứng enzym làm tăng chuyển hoá T_3. Theo dõi nồng độ T_3, TSH trong máu và hiệu chỉnh liều hormon giáp là cần thiết trong quá trình điều trị cùng với các thuốc gây cảm ứng enzym hoặc khi ngừng các thuốc này.

Khi dùng đồng thời, liothyronin có thể làm tăng nhu cầu thuốc trị đái tháo đường; cần cẩn thận theo dõi kiểm soát đái tháo đường, đặc biệt khi bắt đầu, thay đổi hoặc ngừng điều trị với nội tiết tố tuyến giáp.

Việc sử dụng đồng thời với estrogen có thể làm tăng nhu cầu về liothyronin do tăng nồng độ globulin gắn thyroxin trong huyết thanh. Nội tiết tố tuyến giáp có thể làm tăng tốc độ chuyển hóa của digitalis, do đó cần tăng liều digitalis.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén liothyronin natri trong lọ kín, ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất là ở 15 - 30 °C. Bảo quản thuốc tiêm liothyronin natri ở 2 - 8 °C.

Quá liều và xử trí

Khi dùng quá liều dài ngày, nếu xảy ra các triệu chứng tăng năng tuyến giáp, phải ngừng liothyronin trong 1 - 2 ngày, sau đó dùng lại với liều thấp hơn.

Khi quá liều cấp tính với liều lớn, nếu có thể được, làm giảm hấp thu qua đường tiêu hóa bằng cách gây nôn và sau đó điều trị triệu chứng và hỗ trợ, gồm: Làm sạch dạ dày; cho thở oxy; dùng glycosid trợ tim nếu xảy ra suy tim sung huyết; điều trị các chứng sốt, giảm đường huyết hoặc mất dịch; dùng thuốc kháng adrenergic như propranolol để điều trị chứng tăng hoạt tính thần kinh giao cảm, ví dụ nhịp tim nhanh.

LISINOPRIL

Tên chung quốc tế: Lisinopril.

Mã ATC: C09AA03.

Loại thuốc: Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg và 40 mg lisinopril.

Dạng lisinopril phối hợp: Viên nén 20 mg lisinopril kết hợp với 12,5 mg hoặc 25 mg hydroclorothiazid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lisinopril là thuốc ức chế cạnh tranh enzym chuyển angiotensin và là một dẫn chất lysin có cấu trúc tương tự enalapril với tác dụng kéo dài. Enzym chuyển angiotensin là enzym nội sinh có vai trò chuyển angiotensin I thành angiotensin II. Angiotensin I tăng trong một số bệnh như suy tim và bệnh thận, do đáp ứng với tăng renin. Angiotensin II có tác dụng kích thích tăng trưởng cơ tim, gây tim to (phì đại cơ tim), và tác dụng co mạch, gây tăng huyết áp. Thuốc ức chế enzym chuyển làm giảm nồng độ angiotensin II và aldosteron do đó làm giảm ứ natri và nước, làm giãn mạch ngoại vi, giảm sức cản ngoại vi ở cả đại tuần hoàn và tuần hoàn phổi. Ngoài ra, thuốc còn ảnh hưởng tới hệ kallikrein - kinin, làm giảm sự phân hủy của bradykinin, dẫn đến tăng nồng độ bradykinin, đây chính là nguyên nhân gây một số tác dụng không mong muốn như phù mạch và ho kéo dài của các thuốc ức chế enzym chuyển.

Trong tăng huyết áp: Thuốc ức chế enzym chuyển thường làm giảm huyết áp trừ khi tăng huyết áp do cường aldosteron tiên phát. Khi mới điều trị, sự thay đổi huyết áp liên quan chặt chẽ với hoạt tính renin huyết tương và nồng độ angiotensin II trong huyết tương trước khi điều trị. Tuy nhiên sau vài tuần điều trị, phần lớn người bệnh thấy giảm huyết áp khá mạnh và tác dụng giảm huyết áp lúc đó ít hoặc không liên quan đến hoạt tính renin huyết tương trước khi điều trị. Các thuốc ức chế enzym chuyển là thuốc hạ huyết áp được ứng dụng rộng rãi trong lâm sàng. Lisinopril được dùng một mình hay phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác để điều trị tăng huyết áp.

Trong suy tim: Các thuốc ức chế enzym chuyển làm giảm hậu gánh và giảm căng thành mạch ở thì tâm thu, làm tăng cung lượng và chỉ số tim, làm tăng sức co bóp của tim và tăng thể tích tâm thu. Thuốc cũng làm giảm tiền gánh và giảm căng thành mạch tâm trương; cải

thiện được huyết động tốt hơn do đó tăng khả năng gắng sức và ức chế hệ thần kinh giao cảm mạnh hơn. Lưu lượng máu ở não và mạch vành vẫn duy trì tốt ngay cả khi huyết áp bị hạ. Các thuốc ức chế enzym chuyển được chỉ định dùng cho người bệnh giảm chức năng tâm thu, nhằm ngăn chặn hoặc làm chậm sự tiến triển của suy tim, giảm tỉ lệ đột tử và nhồi máu cơ tim, giảm tỉ lệ nằm viện và cải thiện chất lượng cuộc sống. Trừ trường hợp chống chỉ định, các thuốc ức chế enzym chuyển đều được dùng cho mọi người bệnh suy chức năng thất trái, có hay không có những triệu chứng suy tim rõ. Lisinopril được dùng phối hợp với các glycosid trợ tim và thuốc lợi tiểu để điều trị các triệu chứng của suy tim xung huyết.

Trong nhồi máu cơ tim: Lisinopril cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển khác là thuốc chuẩn trong điều trị người bệnh nhồi máu cơ tim, được dùng trong vòng 24 giờ sau khi bắt đầu cơn nhồi máu. Ngoài ra, thuốc cũng có tác dụng dự phòng nhồi máu cơ tim. Lisinopril thường được phối hợp với các thuốc chống kết tập tiểu cầu và/hoặc thuốc chẹn beta để làm tăng tỷ lệ sống ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

Trong bệnh thận do đái tháo đường: Bệnh đái tháo đường kèm theo tăng huyết áp chắc chắn sẽ dẫn tới bệnh thận do đái tháo đường. Đây là nguyên nhân chính gây suy thận giai đoạn cuối. Lisinopril và các thuốc ức chế enzym chuyển đã chứng tỏ làm chậm suy thận trong bệnh thận do đái tháo đường. Thuốc ức chế enzym chuyển có thể làm chậm bệnh thận mạn tiến triển, như trong đái tháo đường. Do đó, trừ khi có chống chỉ định, người bị bệnh thận do đái tháo đường (dù huyết áp bình thường hay tăng) nên được điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển.

Dược động học

Lisinopril hấp thu chậm và không hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Sự hấp thu của lisinopril rất khác nhau giữa các cá thể, có thể từ 6 - 60% liều dùng được hấp thu, nhưng trung bình khoảng 25%. Thức ăn không ảnh hưởng tới sự hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa. Bản thân lisinopril là một diacid có sẵn hoạt tính khi vào trong cơ thể không cần phải qua quá trình chuyển hóa mới có hoạt tính như một số thuốc ức chế enzym chuyển khác. Thuốc gắn với protein huyết tương khoảng 25%. Đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau khoảng 7 giờ và duy trì tác dụng khoảng 24 giờ. Thuốc thải trừ qua nước tiểu ở dạng không biến đổi. Nửa đời thải trừ sau khi uống nhiều liều ở người bệnh có chức năng thận bình thường là 12 giờ và tăng lên khi thận bị suy. Có thể loại bỏ lisinopril bằng thẩm tách máu.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp: Dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác như thuốc lợi tiểu thiazid, thuốc chẹn alpha hoặc chẹn kênh calci..

Điều trị suy tim: Dùng kết hợp lisinopril với các glycosid tim và các thuốc lợi tiểu để điều trị suy tim sung huyết cho người bệnh đã dùng glycosid tim hoặc thuốc lợi tiểu đơn thuần mà không đỡ.

Nhồi máu cơ tim cấp có huyết động ổn định: Dùng phối hợp lisinopril với các thuốc làm tan huyết khối, aspirin, và/hoặc các thuốc chẹn beta để cải thiện thời gian sống ở người bệnh nhồi máu cơ tim cấp có huyết động ổn định. Nên dùng lisinopril ngay trong vòng 24 giờ sau cơn nhồi máu cơ tim xảy ra.

Điều trị bệnh thận do đái tháo đường.

Chống chỉ định

Không dùng lisinopril cho người bệnh bị hẹp van động mạch chủ, hoặc bệnh cơ tim thể tắc nghẽn, hẹp động mạch thận hai bên hoặc ở một thận đơn độc và người bệnh quá mẫn với các thuốc ức chế men chuyển. Suy thận khi creatinin máu ≥ 250 mmol/l hoặc kali huyết ≥ 5mmol/l.

Không dùng cho phụ nữ có thai.

Thận trọng

Người có bệnh thận từ trước hoặc dùng liều cao cần phải theo dõi protein niệu. Xét nghiệm đều đặn số lượng bạch cầu là cần thiết đối với người bị bệnh colagen mạch hoặc người dùng thuốc ức chế miễn dịch.

Người bị suy tim hoặc người có nhiều khả năng mất muối và nước (thí dụ dùng thuốc cùng với thuốc lợi tiểu hoặc cùng với thẩm tách) có thể bị hạ huyết áp triệu chứng trong giai đoạn đầu điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển. Có thể giảm thiểu triệu chứng này bằng cách cho liều khởi đầu thấp, và nên cho lúc đi ngủ.

Vì nồng độ kali huyết có thể tăng trong khi điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển, nên cần phải thận trọng khi dùng các thuốc lợi tiểu giữ kali, hoặc khi bổ sung thêm kali.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc ức chế enzym chuyển có nguy cơ cao gây bệnh và tử vong cho thai nhi và trẻ sơ sinh nếu trong thời kỳ mang thai, nhất là trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ, bà mẹ dùng thuốc này. Vì vậy không dùng lisinopril cho người mang thai, nếu đang dùng thuốc mà phát hiện có thai thì cũng phải ngừng thuốc ngay.

Thời kỳ cho con bú

Trên chuột, thuốc phân bố trong sữa, trên người hiện chưa xác định được thuốc có bài tiết vào sữa mẹ hay không, không nên dùng thuốc cho người đang nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi.

Hô hấp: Ho khan và kéo dài.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, mất vị giác, ỉa chảy.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp.

Da: Ban da, rát sần, mày đay có thể ngứa hoặc không.

Khác: Mệt mỏi, protein niệu, sốt hoặc đau khớp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Mạch: Phù mạch.

Chất điện giải: Tăng kali huyết.

Thần kinh: Lú lẫn, kích động, cảm giác tê bì hoặc như kim châm ở môi, tay và chân.

Hô hấp: Thở ngắn, khó thở, đau ngực, viêm đường hô hấp trên.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt.

Gan: Độc với gan, vàng da, ứ mật, hoại tử gan và tổn thương tế bào gan.

Tụy: Viêm tụy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ho (chiếm tỉ lệ 5 - 20% người bệnh): Thường gặp trong tuần đầu điều trị, kéo dài suốt thời gian điều trị, đôi khi phải ngừng điều trị. Tác dụng không mong muốn này có thể do thuốc gián tiếp gây tích lũy bradykinin, chất P và/hoặc prostaglandin ở phổi; sẽ mất trong vòng vài ngày sau khi ngừng lisinopril.

Phù mạch (chiếm tỉ lệ 0,1 - 0,2% người bệnh): Biểu hiện là người bệnh nhanh chóng bị sưng phồng mũi, miệng, họng, môi, thanh quản, thanh môn và phù lưỡi; tác dụng không mong muốn này thường không liên quan tới liều dùng và gần như luôn luôn xảy ra trong tuần đầu điều trị, thường là trong vài giờ đầu sau khi bắt đầu dùng thuốc. Phù mạch có thể dẫn tới tắc nghẽn đường hô hấp, suy hô hấp, thậm chí gây tử vong. Mặc dù cơ chế tác dụng chưa biết rõ nhưng có thể do tích luỹ bradykinin, chất P và/hoặc prostaglandin, do cảm ứng tự kháng thể đặc hiệu của mô hoặc do ức chế yếu tố bất hoạt bổ thể 1- esterase. Khi thấy các triệu chứng phù mạch xảy ra phải ngừng lisinopril ngay lập tức, tác dụng không mong muốn này

sẽ mất dần sau vài giờ. Trường hợp cấp cứu phải dùng adrenalin, thuốc kháng histamin, và/hoặc corticoid để điều trị.
Đau ngực thường kèm với hạ huyết áp nặng.
Hạ huyết áp: Thường xảy ra khi dùng liều đầu tiên ở người bệnh có tăng hoạt tính renin huyết tương. Cần phải thận trọng về tác dụng này ở người bệnh ăn ít muối, người bệnh đang điều trị phối hợp nhiều thuốc hạ huyết áp và người bệnh bị suy tim sung huyết. Ở những người bệnh này nên khởi đầu điều trị với liều rất thấp hoặc tăng ăn muối và ngừng thuốc lợi tiểu 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị.
Tăng kali huyết: Lisinopril gây tăng kali huyết ở người bệnh suy thận, người bệnh dùng thuốc lợi tiểu giữ kali, dùng các chất bổ sung kali, dùng thuốc chẹn beta hoặc dùng các thuốc chống viêm không steroid.
Protein niệu thường xảy ra với người bệnh suy thận.
Ban da (rát sần, mày đay): Thường mất đi khi giảm liều hoặc ngừng thuốc hoặc trường hợp nặng thì nên dùng một thuốc kháng histamin.
Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt thường gặp ở người bệnh suy thận hoặc bệnh colagen mạch. Giảm bạch cầu trung tính dường như liên quan đến liều dùng và có thể bắt đầu xuất hiện trong vòng 3 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị.

Liều lượng và cách dùng
Lisinopril là thuốc ức chế enzym chuyển có tác dụng kéo dài, vì vậy thuốc được dùng đường uống và ngày dùng 1 lần.
Người lớn:
Điều trị tăng huyết áp:
Liều khởi đầu: 5 - 10 mg/ngày, điều chỉnh liều theo đáp ứng lâm sàng của người bệnh.
Liều duy trì: 20 - 40 mg/ngày.
Làm thuốc giãn mạch, điều trị suy tim sung huyết:
Liều khởi đầu: 2,5 - 5 mg/ngày, điều chỉnh liều theo đáp ứng lâm sàng của người bệnh.
Liều duy trì: 10 - 20 mg/ngày.
Nhồi máu cơ tim: Dùng cùng với thuốc tan huyết khối, aspirin liều thấp và thuốc chẹn beta.
Liều khởi đầu: Dùng 5 mg trong vòng 24 giờ sau khi các triệu chứng của nhồi máu cơ tim xảy ra, tiếp theo sau 24 và 48 giờ dùng liều tương ứng 5 mg và 10 mg.
Liều duy trì 10 mg/ngày, điều trị liên tục trong 6 tuần; nếu có suy cơ tim thì đợt điều trị kéo dài trên 6 tuần.
Điều trị tăng huyết áp ở người đái tháo đường typ 2: 10 mg/ngày, nếu cần thiết tăng đến 20 mg/ngày để đạt tới huyết áp tối thiểu khi ngồi dưới 90 mmHg.
Trẻ em 6 tuổi trở lên:
Hạ huyết áp: 70 microgam/kg/ngày, tổng liều tối đa 5 mg/ngày.
Suy tim: Trẻ em 12 - 18 tuổi: 2,5 mg/ngày, nếu cần tăng liều sau mỗi hai tuần thêm không quá 10 mg, liều tối đa 35 mg/ngày.
Điều trị tăng huyết áp kèm suy thận:
Nếu độ thanh thải creatinin từ 10 - 30 ml/phút, dùng liều khởi đầu 2,5 - 5 mg/lần/ngày. Nếu độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút, dùng liều khởi đầu 2,5 mg/lần/ngày. Sau đó điều chỉnh liều dựa vào sự dung nạp thuốc và đáp ứng huyết áp của từng người bệnh, nhưng tối đa không quá 40 mg/lần/ngày.
Điều trị suy tim, có giảm natri huyết:
Nồng độ natri huyết thanh < 130 mEq/lít), hoặc độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút hoặc creatinin huyết thanh > 3 mg/dl, liều ban đầu phải giảm xuống 2,5 mg. Sau liều đầu tiên, phải theo dõi người bệnh trong 6 - 8 giờ cho tới khi huyết áp ổn định.
Điều trị nhồi máu cơ tim và suy thận: (nồng độ creatinin huyết thanh > 2 mg/dl), nên dùng lisinopril khởi đầu thận trọng (việc điều chỉnh liều ở người bệnh nhồi máu cơ tim và suy thận nặng chưa được lượng giá). Nếu suy thận (nồng độ creatinin huyết thanh > 3 mg/dl) hoặc nếu nồng độ creatinin huyết thanh tăng 100% so với bình thường trong khi điều trị thì phải ngừng lisinopril.
Nếu chế độ điều trị cần phải phối hợp với thuốc lợi tiểu ở người bệnh suy thận nặng thì nên dùng thuốc lợi tiểu quai như furosemid sẽ tốt hơn lợi tiểu thiazid.

Tương tác thuốc
Các thuốc giống giao cảm và chống viêm không steroid, đặc biệt là indomethacin có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của lisinopril.
Ciclosporin, thuốc lợi tiểu giữ kali và các thuốc bổ sung kali có thể gây nặng thêm tăng kali huyết do lisinopril.
Lisinopril có thể làm tăng nồng độ và độc tính của lithi và digoxin khi dùng đồng thời.
Estrogen gây ứ dịch có thể làm tăng huyết áp.
Các thuốc lợi tiểu làm tăng tác dụng hạ huyết áp.
Có thể gây dương tính giả xét nghiệm tìm aceton trong nước tiểu bằng thuốc thử nitropruside.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 40 ^{o}C, tốt nhất là từ 15 - 30 ^{o}C, trong bao gói kín.

Quá liều và xử trí
Biểu hiện quá liều có thể là giảm huyết áp. Cách điều trị là truyền tĩnh mạch dung dịch muối đẳng trương. Có thể loại bỏ lisinopril bằng thẩm tách máu.

Thông tin qui chế
Lisinopril có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Agimlisin 5; Auroliza 5; Doprile; Dorotril; Enlisin 5; Fibsol 5; Haepril; Jinsino; Lacepril; Linorip; Liprilex; Lisopress; Lisoril-5; Listril 5; Prozilin 10; SaVi Lisinopril 10; Tevalis; Trupril; Tytrix-5; Zestril.

LITHI CARBONAT

Tên chung quốc tế: Lithium carbonate.

Mã ATC: N05AN01 (lithi).

Loại thuốc: Thuốc điều chỉnh khí sắc.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén hoặc viên nang cứng: 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg.
Viên giải phóng kéo dài: 300 mg, 450 mg, 600 mg.
37 mg lithi carbonat tương ứng với 7 mg lithi hoặc 1 mmol lithi.
Các muối khác của lithi gồm gluconat, acetat, citrat, sulfat.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Trên hệ thần kinh, lithi có tác dụng chống cả hưng cảm và trầm cảm. Cơ chế tác dụng chính xác của lithi trong ổn định tâm trí chưa được biết nhưng có thể lithi cạnh tranh với ion natri (và một số ion khác như kali, calci, magnesi) nhưng không thay thế được natri trong bơm natri và không thể duy trì được điện thế màng. Ở nồng độ điều trị, lithi ức chế giải phóng chất dẫn truyền thần kinh phụ thuộc kênh calci là dopamin và noradrenalin (là những chất được coi là có liên quan đến bệnh sinh của hưng cảm) và tăng giải phóng serotonin (chất có liên quan đến bệnh sinh của trầm cảm). Lithi cũng ức chế phosphatidylinositid thông qua ức chế chuyển hóa inositol phosphat ở não, do đó làm giảm lượng chất truyền tin thứ hai trong tế bào. Kết quả là làm giảm nhạy cảm của các nơron với các chất dẫn truyền thần kinh nội sinh.

Lithi làm giảm sự nhạy cảm quá mức của thụ thể dopamin ở trung ương nên ức chế được một số cảm xúc quá độ như: Hoang tưởng, kích động, nói nhiều, mất ngủ và tình dục quá độ do các thuốc amphetamin, cocain gây ra.

Dược động học

Lithi hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn sau khi uống. Đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh sau khi uống thuốc 0,5 - 3 giờ với dạng viên nén, viên nang thông thường. Với viên giải phóng kéo dài nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt chậm hơn, thường sau khi uống 4 - 12 giờ. Lithi phân bố khắp các mô và dịch cơ thể, đạt nồng độ ở các mô xương, tuyến giáp, não nhanh và cao hơn trong huyết thanh; phân bố vào tim, phổi, thận và cơ tương đương trong huyết thanh; còn phân bố vào dịch não - tủy và gan chỉ bằng 30 - 50% nồng độ trong huyết thanh. Trạng thái ổn định thường đạt được sau 5 - 6 ngày điều trị. Là một ion kim loại, lithi không bị chuyển hóa và không gắn với protein huyết tương. Thuốc qua được nhau thai và sữa mẹ. Nồng độ thuốc trong sữa mẹ xấp xỉ 30 - 50% nồng độ trong huyết thanh.

Lithi thải trừ chủ yếu qua thận, nửa đời thải trừ ở người có chức năng thận bình thường là từ 12 - 24 giờ nhưng tăng lên khi chức năng thận bị giảm. Nửa đời thải trừ có thể tới 36 giờ ở người cao tuổi và 40 - 50 giờ ở người suy thận.

Ở thận, lithi tái hấp thu cạnh tranh với natri. Mức độ tái hấp thu khoảng 80% ở cầu thận, số còn lại tái hấp thu ở ống thận. Khi ăn ít muối, tái hấp thu lithi tăng lên đáng kể tạo nên nồng độ độc trong máu.

Các dạng chế phẩm lithi giải phóng kéo dài giải phóng hoạt chất từ từ làm cho nồng độ thuốc trong máu không tăng vọt lên so với các viên thuốc thông thường.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị bệnh hưng cảm, bệnh hưng cảm - trầm cảm và trầm cảm tái phát.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với lithi hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Người bị suy thận nặng.

Người bị bệnh tim mạch nặng.

Người bị bệnh Addison.

Người bị mất nước hoặc mất natri nặng.

Người bị suy tuyến giáp không được điều trị.

Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Do thuốc có phạm vi điều trị hẹp vì vậy khi điều trị bằng lithi phải thường xuyên giám sát nồng độ thuốc trong huyết thanh. Người bệnh cần được hướng dẫn và thông báo kỹ về các triệu chứng nhiễm độc. Khi có dấu hiệu ngộ độc xảy ra phải báo ngay cho thầy thuốc để điều chỉnh lại liều lượng. Người bệnh cũng phải được hướng dẫn cẩn thận cách để tránh mất nước và phải thông báo cho thầy thuốc điều trị biết khi bị mất nước như: Tiểu nhiều, nôn, tiêu chảy, sốt kéo dài.

Vì teo thận không đặc hiệu có thể gặp ở người dùng lithi nên cần đánh giá chức năng thận trước khi điều trị và cách 2 - 3 tháng một lần trong 6 tháng đầu điều trị và cách 6 - 12 tháng một lần sau đó.

Lithi cũng nên dùng thận trọng ở các người bệnh có tiền sử bệnh tim - mạch hoặc bệnh của tuyến giáp. Các người bệnh này cần giám sát triệu chứng loạn nhịp tim.

Cần hết sức thận trọng trong trường hợp có biến đổi trên điện tâm đồ, tăng huyết áp, bệnh nhược cơ, động kinh và điều trị cho người cao tuổi. Nếu có biến đổi nghiêm trọng trên điện não đồ cũng cần phải hết sức chú ý.

Chế độ ăn uống cũng ảnh hưởng tới nồng độ lithi trong máu. Nếu người bệnh ăn chế độ hạn chế muối, có thể làm tăng tái hấp thu lithi dẫn đến nồng độ lithi trong máu tăng cao gây nguy cơ nhiễm độc. Ngược lại, nếu người bệnh dùng nhiều chè, cà phê sẽ làm tăng thải trừ lithi.

Khi mắc một bệnh thực thể nặng, nhất là khi mất cân bằng nước điện giải, có thể xét đến ngừng thuốc tạm thời.

Thuốc ảnh hưởng tới khả năng lái xe và vận hành máy móc vì vậy cần thận trọng.

Không nên ngừng thuốc với lý do là điều trị không có hiệu quả trừ khi đã dùng lithi được ít nhất 1 năm.

Thời kỳ mang thai

Lithi có thể gây độc cho bào thai khi bà mẹ dùng thuốc. Các bằng chứng dịch tễ học cho thấy khi dùng thuốc cho phụ nữ mang thai, lithi có thể gây nhiễm độc tuyến giáp cho thai và có tiềm năng gây độc trên tim thai. Vì vậy, tránh dùng thuốc trong 3 tháng đầu của thai kỳ, chỉ được dùng thuốc khi buộc phải dùng để cứu mẹ khi các thuốc an toàn hơn không dùng được hoặc không có hiệu quả.

Thời kỳ cho con bú

Lithi phân bố vào sữa mẹ. Nồng độ thuốc đạt được trong sữa khá cao, vì vậy dễ gây nguy cơ cho trẻ bú như tăng trương lực cơ, giảm thân nhiệt, tím tái và biến đổi điện tâm đồ. Vì vậy không cho con bú khi mẹ đang điều trị lithi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ranh giới giữa liều điều trị và liều độc của các muối lithi rất hẹp. Các ADR thường liên quan trực tiếp đến nồng độ lithi trong huyết thanh và độ nhạy cảm của bản thân người bệnh. Các ADR hiếm xảy ra ở mức nồng độ lithi trong huyết thanh dưới 1,0 mmol/lít. ADR nhẹ và vừa thường xảy ra nồng độ trên 1,5 mmol/lít, còn các ADR vừa và nặng ở nồng độ trên 2,0 mmol/lít. Các ADR của lithi nói chung liên quan nhiều đến TKTW, tiêu hóa và thận.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, ngủ lịm, mất nước, giảm thể trọng, khát, hoặc tăng thể trọng quá mức, phù nề cổ chân hoặc cổ tay, phồng môi.

TKTW: Hoa mắt, chóng mặt, buồn ngủ, chậm tâm lý - vận động, đứng ngồi không yên, lú lẫn, sững sờ, ù tai, ảo giác, trí nhớ kém, hoạt động trí lực chậm, hay giật mình, hội chứng não thực thể xấu đi.

Tuần hoàn: Biến đổi trên điện tâm đồ như sóng T dẹt, đồng điện hoặc đảo ngược. Loạn nhịp tim, giảm huyết áp, phù, ngất, nhịp tim chậm.

Nội tiết: Tuyến giáp bất thường: Bướu cổ đơn thuần, giảm năng tuyến giáp (kể cả phù niêm) kèm theo T_3 và T_4 thấp. Sự thu nhận iod có thể tăng.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm dạ dày, viêm tuyến nước bọt, đau bụng, tiết nhiều nước bọt, đầy hơi, khó tiêu, khô miệng.

Da: Trứng cá, khô tóc và rụng tóc, hói, da tê bì, viêm nang lông mạn, khô da.

Thần kinh: Run tay.

Mắt: Nhìn mờ, có điểm tối tạm thời ở thị trường.

Tiết niệu sinh dục: Glucose niệu, giảm độ thanh thải creatinin, albumin niệu và các triệu chứng của đái tháo nhạt do thận gồm có đái nhiều, khát và chứng khát nhiều, bất lực (rối loạn tình dục).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Nhức đầu, sốt, có vị kim loại, loạn vị giác, có vị mặn, tức ngực.

TKTW: Run rẩy, rối loạn điều phối, múa vờn, múa giật, tăng phản xạ gân xương, các triệu chứng ngoại tháp bao gồm loạn trương lực cơ cấp, cứng (cứng từng cơn) bánh răng, cơn tối mắt, cơn kiểu động kinh, nói lắp bắp, rung giật nhãn cầu, tiểu tiện không tự chủ, hôn mê.

Biến đổi điện não đồ: Tần số chậm, giãn rộng, tăng rối loạn nhịp cơ bản của điện não.
Máu: Tăng bạch cầu, tăng glucose huyết thoáng qua, tăng calci huyết, hạ huyết áp, truỵ tuần hoàn ngoại vi.
Da: Bệnh vảy nến hoặc bệnh cũ nặng lên, ngứa toàn thân kèm hoặc không phát ban, loét da, phù mạch (phù Quincke).
Cơ - xương: Tăng kích thích cơ (rung cơ cục bộ, co giật cơ, rung giật các chi), tăng trương lực, máy cơ, khớp sưng và đau, đau nhiều khớp, sâu răng.
Thần kinh: U não giả dạng (tăng áp lực nội sọ và phù gai thị). Nếu không sớm phát hiện, các điểm mù có thể lớn lên, thị trường co hẹp và có thể mù do teo thị thần kinh, lồi mắt. Nếu xuất hiện, cần ngừng thuốc ngay.
Nội tiết: Ưu năng cận giáp, ưu năng giáp (hiếm hơn so với thiểu năng tuyến giáp).
Phản ứng khác: Các ngón tay, ngón chân bị đau và biến màu, các chi lạnh trong vòng 1 ngày khi bắt đầu điều trị.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Độc tính do lithi có liên quan chặt chẽ với nồng độ lithi trong huyết thanh và có thể xảy ra ở liều gần với liều điều trị. Do đó, chỉ điều trị bằng lithi khi có đủ phương tiện theo dõi nồng độ lithi trong huyết thanh.
Phải hướng dẫn cho người bệnh về các triệu chứng độc sẽ xảy ra khi điều trị lithi dài ngày. Điều trị dài ngày với lithi có thể gây ra những thay đổi vĩnh viễn ở thận và làm suy thận. Nồng độ lithi cao trong huyết thanh, kể cả các đợt nhiễm độc cấp tính do lithi có thể làm tăng tác hại trên thận. Cần luôn luôn dùng liều thấp nhất có hiệu quả trên lâm sàng. Người bệnh chỉ nên dùng lithi trên 3 - 5 năm nếu thầy thuốc thấy vẫn còn có lợi.
Người bệnh phải báo cho thầy thuốc biết nếu có đái nhiều hoặc khát nhiều. Khi có những đợt bị nôn, buồn nôn hoặc các trường hợp khác có ảnh hưởng đến mất muối, mất nước (kể cả chế độ ăn kiêng muối hoặc ăn quá nhiều muối) đều phải báo cho thầy thuốc. Người bệnh nên duy trì chế độ ăn muối và uống nước bình thường. Nên theo dõi chức năng thận thường xuyên ở người bệnh đái nhiều và khát nhiều. Những người cao tuổi rất dễ nhiễm độc do lithi.
Người bệnh ngoại trú và gia đình người bệnh cần biết phải ngừng dùng lithi và báo cáo cho thầy thuốc biết nếu có các biểu hiện lâm sàng về nhiễm độc lithi như ỉa chảy, nôn, run rẩy, rối loạn điều phối dù nhẹ, buồn ngủ, yếu cơ.
Run tay thường gặp ở giai đoạn đầu điều trị nhưng cũng có thể gặp ở bất kỳ thời gian nào và tăng lên khi người bệnh bị căng thẳng, uống cà phê, hay khi bị nhiễm độc tuyến giáp. Để giảm bớt ADR này có thể giảm liều hoặc điều trị bằng liều thấp các thuốc chẹn beta-adrenergic (như propranolol…).
Khả năng dung nạp lithi lớn hơn trong lúc có cơn hưng cảm cấp và giảm khi các triệu chứng hưng cảm giảm đi.
Dung nạp lithi cũng giảm khi ra mồ hôi hoặc ỉa chảy kéo dài; khi đó phải tiếp dịch và tiếp muối với sự theo dõi cẩn thận của thầy thuốc; đồng thời phải giảm liều hoặc tạm ngừng dùng lithi cho đến khi các biểu hiện đó đã giải quyết được.
Ngoài ra mồ hôi và ỉa chảy, nếu có nhiễm khuẩn kèm nhiệt độ tăng cũng phải giảm liều hoặc ngừng thuốc.
Lithi có thể gây tổn hại đến khả năng lao động trí óc và chân tay. Người bệnh nên thận trọng với các hoạt động đòi hỏi phải có sự tỉnh táo (như lái xe và vận hành máy).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc dùng đường uống. Viên giải phóng kéo dài, hoặc viên giải phóng có kiểm soát không được nhai, bẻ hoặc nghiền. Khi thay đổi dạng bào chế, phải coi như bắt đầu điều trị lần đầu tiên, vì sinh khả dụng của thuốc có thể thay đổi. Điều trị đầu tiên phải được thực hiện tại bệnh viện nơi có thể giám sát đều đặn nồng độ lithi trong huyết thanh. Liều dùng phải được điều chỉnh để có nồng độ lithi huyết thanh từ 0,6 đến 1,2 mmol/lít ở thời điểm 12 giờ sau khi uống liều cuối cùng. Liều đầu tiên được xác định phải dựa vào tuổi và trọng lượng người bệnh; người bệnh trẻ thường cần liều cao hơn, người cao tuổi thường cần liều thấp hơn liều trung bình.
Cơn hưng cảm cấp tính:
Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:
Khởi đầu dùng 1,8 g/ngày, chia 3 - 4 lần với dạng viên nén và viên nang, hoặc 1,8 g/ngày, chia làm 2 - 3 lần với dạng viên giải phóng chậm, dùng 4 - 7 ngày thì định lượng nồng độ lithi trong huyết thanh ở thời điểm 12 giờ sau khi dùng thuốc và điều chỉnh liều để đạt nồng độ trong huyết thanh là 0,6 - 1,2 mmol/l.
Điều trị duy trì:
Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 900 - 1 200 mg/ngày chia 3 - 4 lần với dạng viên nén hoặc viên nang thông thường hoặc 900 mg - 1 200 mg/ngày, chia 2 - 3 lần với dạng viên giải phóng chậm (tương đương với nồng độ lithi trong huyết thanh là 0,6 - 1,2 mmol/lít). Liều dùng có thể thay đổi tùy theo đáp ứng của từng người nhưng không được vượt quá 2,4 g/ngày.
Dự phòng: 300 - 450 mg/ngày.
Trẻ em dưới 12 tuổi: Không khuyến cáo dùng. Tuy nhiên trường hợp hưng cảm cấp cần phải dùng lithi, có thể dùng liều 10 - 15 mg/kg/ngày, chia 2 - 3 lần. Liều dùng cần điều chỉnh theo nồng độ lithi trong huyết thanh, sự dung nạp và đáp ứng lâm sàng.
Người bệnh cao tuổi: Giảm liều ở người bệnh cao tuổi. Liều dùng thường là 500 - 1 000 mg/ngày.
Điều chỉnh liều cho người suy thận:
Cl_{cr}: 10 - 50 ml/phút: Dùng 50 - 75% liều bình thường.
Cl_{cr} < 10 ml/phút: Dùng 25 - 50% liều bình thường.
Thẩm tách máu: Có thể thẩm tách (50 - 100%), hiệu quả gấp 4 - 7 lần thẩm tách màng bụng.
Định lượng nồng độ lithi trong huyết thanh:
Ở giai đoạn đầu điều trị, cần định lượng nồng độ lithi trong huyết thanh hàng tuần, sau đó 2 tuần một lần và tiếp theo là mỗi tháng một lần. Những trường hợp không thấy có tai biến trong điều trị duy trì, có thể định lượng 2 tháng một lần. Tuy nhiên cần phải định lượng thêm nếu xảy ra các biểu hiện độc do lithi, nếu phải thay đổi liều, nếu thấy phát sinh ra một bệnh đáng chú ý nào đó trong khi điều trị, nếu thấy tái phát các biểu hiện hưng cảm hoặc trầm cảm, nếu thay đổi chế phẩm hoặc nếu thay đổi nhiều về lượng dung dịch và muối ăn.

Tương tác thuốc

Với thuốc chống loạn thần: Ở một số người bệnh điều trị phối hợp lithi với thuốc chống loạn thần (haloperidol và dẫn xuất phenothiazin) xảy ra hội chứng não cấp (gồm có yếu mệt, ngủ lịm, sốt, run rẩy, lú lẫn, hội chứng ngoại tháp, tăng bạch cầu) đặc biệt ở những người bệnh mất nước với nồng độ lithi trong huyết thanh cao. Một số trường hợp có thể dẫn đến tổn thương não không phục hồi. Do đó cần theo dõi chặt chẽ những người bệnh điều trị phối hợp lithi với thuốc chống loạn thần hoặc người bệnh có hội chứng não thực thể hoặc có tổn thương hệ TKTW để phát hiện sớm độc tính thần kinh và nếu xảy ra các biểu hiện như trên, cần ngừng thuốc ngay.
Với thuốc chống trầm cảm: Lithi thường được dùng kết hợp với các thuốc chống trầm cảm trong trường hợp trầm cảm kháng thuốc. Tuy nhiên khi dùng đồng thời lithi với các thuốc này có thể làm tăng nồng độ lithi trong huyết thanh, làm tăng độc tính của lithi và gây hội chứng serotonin. Vì vậy, khi dùng phối hợp lithi với các thuốc chống trầm cảm cần giám sát chặt chẽ.

Với thuốc chống động kinh: Dùng đồng thời lithi với các thuốc chống động kinh như phenytoin, carbamazepin có thể làm tăng ADR trên thần kinh do làm tăng nồng độ lithi trong huyết thanh.
Với thuốc lợi tiểu: Nói chung cần tránh dùng phối hợp các thuốc lợi tiểu hoặc thuốc ức chế men chuyển với lithi. Nếu cần phối hợp, phải rất thận trọng, vì các thuốc này làm tăng thải trừ natri nên làm giảm độ thanh thải của lithi, dẫn đến tăng nồng độ lithi trong huyết thanh và gây nhiễm độc. Khi phối hợp, cần giảm liều lithi và thường xuyên định lượng nồng độ lithi trong huyết thanh.
Thuốc ức chế enzym chuyển và thuốc đối kháng thụ thể angiosensin II: Các thuốc này làm tăng nồng độ lithi dẫn đến tăng độc tính của lithi. Suy thận trung bình hoặc suy thận cấp cũng xảy ra ở một số người bệnh dùng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển với lithi. Cơ chế của tương tác chưa rõ nhưng nguyên tắc chung là khi mất nước, giảm natri dẫn đến giảm thải trừ lithi. Vì vậy, nếu dùng lithi cùng với các thuốc này thì cần giảm liều lithi đồng thời phải giám sát chặt chẽ nồng độ lithi trong máu. Một số nhà sản xuất và thầy thuốc khuyên nên tránh dùng đồng thời lithi với các thuốc này đặc biệt ở người bệnh cao tuổi, suy tim sung huyết, suy thận hoặc giảm thể tích.
Với thuốc chẹn kênh calci: Các thuốc chẹn kênh calci như verapamin, tildiazem có thể làm giảm nồng độ lithi trong huyết thanh ở những người bệnh đã điều trị bằng lithi ổn định, làm tăng nguy cơ độc thần kinh dưới dạng rối loạn điều phối, run rẩy, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, ù tai. Vì vậy cần giám sát nồng độ lithi và điều chỉnh liều lithi nhất là ở thời điểm bắt đầu dùng hoặc ngừng dùng thuốc chẹn kênh calci.
Với iod: Dùng lithi đồng thời với chế phẩm có iod, đặc biệt kali iodid có thể gây suy giáp.
Với thuốc phong bế thần kinh - cơ: Lithi có thể kéo dài tác dụng của các thuốc phong bế thần kinh - cơ. Do đó khi dùng phối hợp phải hết sức thận trọng.
Các thuốc khác:
Một số thuốc khác khi phối hợp với lithi làm tăng nồng độ lithi trong huyết thanh như các thuốc chống viêm không steroid (đặc biệt indomethacin và piroxicam); thuốc giảm đau opioid như codein; các thuốc kháng khuẩn như metronidazol, tetracyclin; quinidin.
Một số thuốc làm giảm nồng độ lithi trong huyết thanh: Acetazolamid, các dẫn xuất xanthin, urê, các muối natri như natri bicarbonat, thuốc chống ung thư cisplatin.
Nếu cần phối hợp các thuốc này với lithi phải giám sát chặt chẽ người bệnh.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong lọ nút chặt, để ở nơi mát, khô, nhiệt độ từ 15 - 30 ^{o}C.

Quá liều và xử trí
Nồng độ lithi gây độc (≥ 1,5 mmol/lít) rất gần với nồng độ điều trị (0,6 - 1,2 mmol/lít). Do đó, điều quan trọng là người bệnh và người nhà người bệnh cần theo dõi phát hiện sớm các triệu chứng ngộ độc để ngừng thuốc và báo cho thầy thuốc biết để có cách xử trí.
Các triệu chứng sắp xảy ra nhiễm độc:
Các triệu chứng đường tiêu hóa xuất hiện và nặng dần lên, yếu cơ, rối loạn điều phối, tình trạng buồn ngủ, hoặc ngủ lịm là những biểu hiện sớm của nhiễm độc, có thể xảy ra ở nồng độ lithi dưới 2 mmol/lít. Nếu độc tính tăng lên sẽ xuất hiện rối loạn điều phối, chóng mặt mất thăng bằng, ù tai, nhìn mờ, run rẩy, co rút cơ, đái nhiều và nước tiểu loãng. Khi nồng độ lithi trong máu trên 2 - 3 mmol/lít sẽ xảy ra mất định hướng, các cơn động kinh, hôn mê và tử vong.
Xử trí
Không có thuốc giải độc đặc hiệu khi ngộ độc lithi. Nếu xảy ra ngộ độc, phải ngừng thuốc ngay và định lượng nồng độ lithi trong huyết thanh cách 6 giờ một lần.
Nếu mới uống thuốc, cần rửa dạ dày và tiến hành các biện pháp hỗ trợ chung.
Cần đặc biệt chú ý duy trì cân bằng nước và điện giải cũng như chức năng thận. Không được dùng các thuốc lợi niệu thải natri trong bất cứ tình huống nào. Có thể dùng thuốc lợi niệu kiềm để tăng thải trừ lithi. Urê, manitol và aminophylin đều làm tăng đáng kể sự thải trừ lithi.
Nếu nồng độ lithi trong huyết thanh trên mức 4 mmol/lít, hoặc nếu người bệnh có tổn thương thực thể, hoặc nếu nồng độ lithi trong huyết thanh không giảm tới mức nửa đời thải trừ phải nhỏ hơn 30 giờ, cần phải thẩm tách phúc mạc hoặc thẩm tách máu ngay. Phải tiếp tục thẩm tách đến khi huyết thanh và dịch thẩm tách không còn lithi. Cần theo dõi nồng độ lithi trong huyết thanh thêm ít nhất 7 ngày, vì có thể lithi trong các mô khuếch tán dần trở lại máu.

Thông tin qui chế
Lithi carbonat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

LODOXAMID TROMETHAMIN

Tên chung quốc tế: Lodoxamide tromethamine.

Mã ATC: S01GX05.

Loại thuốc: Thuốc ổn định dưỡng bào, chống dị ứng.

Dạng thuốc và hàm lượng
Lọ thuốc tra mắt 0,1% có đầu nhỏ giọt (5, 10, 15 ml), chứa chất bảo quản là benzalkonium clorid 0,007% .
Ống nhựa đơn liều 0,1% (0,4 ml), dùng 1 lần.
1,78 mg lodoxamid tromethamin tương đương 1 mg lodoxamid.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Lodoxamid tromethamin là một thuốc có tác dụng ổn định dưỡng bào. Thuốc ngăn cản sự hoạt hóa và sự giải phóng các chất trung gian gây viêm (như histamin, leucotrien) từ các tế bào có liên quan đến phản ứng mẫn cảm như dưỡng bào và ức chế hóa hướng động bạch cầu ưa eosin.
Lodoxamid tromethamin có nhiều tác dụng dược lý giống natri cromolyn (natri cromoglicat) và natri nedocromil, nhưng có cường độ tác dụng mạnh hơn nhiều lần, nếu tính theo khối lượng thuốc. Lodoxamid tromethamin không có tác dụng làm co mạch, kháng histamin và chống viêm trực tiếp. Cơ chế tác dụng có thể là lodoxamid tromethamin ngăn cản sự chuyển vận calci vào dưỡng bào khi có kháng nguyên kích thích.
Dung dịch thuốc tra mắt lodoxamid 0,1% được dùng để điều trị triệu chứng một số bệnh dị ứng mắt như viêm kết mạc, giác mạc và kết - giác mạc mùa xuân. Giống như các thuốc ổn định dưỡng bào khác, điều trị bằng lodoxamid tromethamin về bản chất có tác dụng phòng bệnh. Một khi các chất trung gian đã được giải phóng và bệnh đã phát triển, thì lodoxamid tromethamin không có hiệu quả. Tuy nhiên, thuốc vẫn được dùng để ngăn ngừa các phản ứng dị ứng do người bệnh vẫn tiếp tục bị phơi nhiễm với kháng nguyên.
Lodoxamid cũng được nghiên cứu để phòng bệnh trong điều trị bệnh hen phế quản nhưng lợi ích chưa được chứng minh; lodoxamid dạng ethyl ester được dùng để uống hoặc dạng muối tromethamol để hít.
Dược động học:
Nhỏ một giọt lodoxamid 0,1% vào mỗi mắt, 4 lần mỗi ngày, trong 10 ngày liên tiếp, cho 12 người tình nguyện khoẻ mạnh, không phát hiện thấy có lodoxamid trong huyết tương. Phương pháp đã dùng có khả năng phát hiện được nồng độ lodoxamid trong huyết tương từ 2,5 nanogam/ml trở lên.

Sự thải trừ lodoxamid chủ yếu qua thận. Dùng ^{14}C-lodoxamid uống, thấy nửa đời thải trừ qua nước tiểu là 8,5 giờ.

Chỉ định

Viêm mắt dị ứng, viêm kết mạc mùa xuân, viêm giác mạc mùa xuân, viêm kết - giác mạc mùa xuân.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với lodoxamid tromethamin hoặc với bất cứ thành phần nào có trong chế phẩm.

Thận trọng

Độ an toàn và tính hiệu quả chưa được xác định đối với trẻ em dưới 2 tuổi. Đối với trẻ lớn hơn, cho tới nay chưa có vấn đề đặc biệt nào liên quan đến tuổi được thông báo. Tuy vậy, cần phải thận trọng khi dùng cho trẻ em.

Với người cao tuổi (trên 65 tuổi), chưa thấy có sự khác nhau về hiệu quả và tai biến khi dùng lodoxamid tromethamin so với người trẻ.

Thời kỳ mang thai

Trên thực nghiệm, lodoxamid tromethamin không gây quái thai và không gây tổn thương đến chức năng sinh sản của chuột cống trắng và thỏ khi cho uống lâu dài, liều 100 mg/kg mỗi ngày. Chưa có thông tin nghiên cứu về dạng tra mắt. Chưa có nghiên cứu đầy đủ ở người mang thai nên chỉ dùng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có nghiên cứu sự bài tiết của lodoxamid tromethamin qua sữa mẹ. Tuy nhiên, khi tra mắt mỗi lần 1 giọt cho mỗi mắt, ngày 4 lần, liền trong 10 ngày, không phát hiện được lodoxamid trong huyết tương, nên chắc cũng sẽ không phát hiện được trong sữa (xem thêm phần Dược động học).

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Mắt: Cảm giác bỏng rát mắt, đau nhói như bị côn trùng đốt nhưng thoáng qua.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Mắt: Nhìn mờ, cảm giác như có dị vật trong mắt, đỏ mắt, ngứa mắt, chảy nước mắt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Mắt: Mắt nhạy cảm với ánh sáng, hoa mắt, viêm mí mắt, viêm loét giác mạc, sưng mắt, có dử mắt.

Mũi: Khô mũi.

Thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, buồn ngủ.

Da: Ban da.

Tiêu hoá: Buồn nôn, khó chịu ở dạ dày.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Dùng tra mắt theo đúng liều lượng và cách dùng, các tai biến thường giảm dần trong quá trình điều trị, mà không cần phải có xử trí gì đặc biệt.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Khi tra mắt, không để đầu nhỏ giọt của lọ thuốc chạm vào mắt. Trong thời gian dùng thuốc, không nên đeo kính áp tròng.

Dung dịch tra mắt hiện có trên thị trường: Không được uống, không được tiêm, kể cả tiêm dưới kết mạc hoặc tiêm trực tiếp vào tiền phòng của mắt.

Liều lượng:

Viêm kết mạc dị ứng, viêm mắt dị ứng, người lớn và trẻ trên 4 tuổi, mỗi lần nhỏ 1 - 2 giọt vào mỗi mắt, ngày 4 lần, dùng nhiều ngày để duy trì kết quả. Chưa nghiên cứu dùng cho trẻ em từ 4 tuổi trở xuống.

Để điều trị viêm kết mạc mùa xuân, viêm giác mạc mùa xuân, viêm kết - giác mạc mùa xuân, liều lodoxamid cho người lớn và trẻ em trên 2 tuổi là 1 - 2 giọt dung dịch 0,1% vào mỗi mắt, ngày 4 lần. Trong ngày, nếu phát hiện lần nào quên không tra mắt, phải tra thuốc ngay. Trong vòng 1 tuần lễ, các triệu chứng như ngứa, đỏ mắt, chảy nước mắt thường được cải thiện, nhưng vẫn phải dùng thuốc tiếp đến 3 tháng.

Tương tác thuốc

Trong một số trường hợp bệnh nặng, có thể phối hợp với thuốc tra mắt corticosteroid để triệu chứng bệnh cải thiện được nhanh hơn.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc tra mắt lodoxamid tromethamin phải đựng trong đồ bao gói kín, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 27 ^{o}C, tránh ánh sáng; hoặc theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Thuốc tra mắt lodoxamid tromethamin thường có benzalkonium clorid làm chất bảo quản, với nồng độ thường là 0,007%, không được quá 0,03%. Với nồng độ đó, không gây tác hại cho mắt.

Lọ thuốc tra mắt dùng xong, phải đậy kín, để vào nơi sạch sẽ, thoáng, mát, tránh ánh sáng. Có thể dùng được 15 ngày kể từ khi mở lọ thuốc. Loại đơn liều, chỉ dùng một lần, rồi vứt bỏ.

Quá liều và xử trí

Dùng tại chỗ quá liều, rửa sạch mắt bằng vòi nước sạch.

Dùng thuốc toàn thân, các tác dụng phụ bao gồm: Cảm giác nóng bừng, đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, vã mồ hôi, nôn, phân lỏng, đái rắt hoặc mót tiểu không cầm được. Nếu đến sớm, có thể gây nôn, rửa dạ dày trong trường hợp uống nhầm.

LOMUSTIN

Tên chung quốc tế: Lomustine.

Mã ATC: L01AD02.

Loại thuốc: Chống ung thư, tác nhân alkyl hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 10 mg, 40 mg và 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lomustin là dẫn xuất nitrosoure, được coi là thuốc alkyl hóa dùng để chữa ung thư. Lomustin rất tan trong lipid, dễ hấp thu qua đường uống và chuyển hóa thành các chất có hoạt tính. Chính những chất chuyển hóa này có tác dụng alkyl hóa. Cơ chế tác dụng của thuốc còn chưa được biết hết. Ngoài tác dụng alkyl hóa ADN, còn có thể có sự carbamyl hóa ADN polymerase, làm biến đổi protein và các enzym của tế bào. Kết quả cuối cùng là sự tổng hợp ADN và ARN bị ức chế. Các dẫn chất nitrosoure không tác dụng đặc hiệu theo chu kỳ phân bào, và có thể tác động lên bất kỳ giai đoạn nào của chu kỳ, ngay cả pha nghỉ G_0. Khi các tế bào ung thư đã phát triển kháng với một thuốc alkyl hóa, thường chỉ kháng một phần với các thuốc alkyl hóa khác.

Dược động học

Lomustin hấp thu nhanh qua ống tiêu hóa. Thuốc cũng được hấp thu sau khi bôi. Nồng độ đỉnh huyết tương của chất chuyển hóa đạt trong vòng 1 - 6 giờ sau khi uống một liều lomustin.

Lomustin được phân bố rộng khắp. Lomustin và các chất chuyển hóa của nó qua được hàng rào máu - não và nhanh chóng chuyển vào tế bào nhờ tính hòa tan cao trong lipid. Mặc dù lomustin chưa biến đổi không phát hiện được trong dịch não tủy, các chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc lại xuất hiện với nồng độ đáng kể trong vòng 30 phút sau khi uống. Nồng độ trong dịch não tủy của các chất chuyển hóa cao hơn trên 50% so với nồng độ trong huyết tương. Chất chuyển hóa của lomustin xuất hiện trong sữa nhưng với nồng độ thấp hơn trong huyết tương của người mẹ.

Hầu như toàn bộ liều lomustin được chuyển hóa trong vòng 1 giờ sau khi uống. Nửa đời của các chất chuyển hóa theo 2 pha: Nửa đời ban đầu là 6 giờ, nửa đời huyết tương của pha thứ hai là 1 - 2 ngày và 15 - 20% các chất chuyển hóa còn lại trong cơ thể 5 ngày sau khi uống lomustin. Sự kéo dài của nồng độ huyết tương phản ánh sự phối hợp của liên kết protein với sự tuần hoàn gan - ruột của các chất chuyển hóa.

Lomustin được đào thải chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa. Khoảng một nửa liều được thấy trong nước tiểu trong vòng 24 giờ và 75% trong vòng 4 ngày dưới dạng các chất chuyển hóa. Khoảng 5% thuốc được đào thải theo phân; khoảng 10% thuốc được đào thải qua hô hấp.

Chỉ định

U não (u ác tính tế bào sao, u nguyên tủy bào, u tế bào thần kinh đệm ít nhánh): Dùng phối hợp với các thuốc chống ung thư khác để bổ trợ sau phẫu thuật.

Bệnh Hodgkin: Dùng phối hợp trong trị liệu bước 2 để điều trị bệnh Hodgkin kháng thuốc hoặc tái phát. Hiện các phác đồ có các thuốc khác được ưa dùng hơn.

Chống chỉ định

Không dùng cho người có tiền sử mẫn cảm với lomustin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Lomustin là thuốc có độc tính cao và chỉ số điều trị thấp, vì thế phải được dùng dưới sự theo dõi thường xuyên của bác sĩ có kinh nghiệm trong hóa trị liệu ung thư.

Thận trọng khi sử dụng cho người bị rối loạn chức năng gan.

Phải theo dõi thường xuyên, định kỳ công thức máu toàn phần, tiểu cầu.

Phải định kỳ thăm dò chức năng gan và chức năng thận.

Phải thăm dò chức năng hô hấp trước khi điều trị và định kỳ sau đó.

Phải thận trọng khi dùng cho người bị giảm tiểu cầu, bạch cầu hoặc hồng cầu.

Thời kỳ mang thai

Không dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Lomustin là thuốc alkyl hóa rất độc có thể ảnh hưởng tới thai nhi, một số sản phẩm chuyển hóa của lomustin xuất hiện trong sữa, vì vậy không cho con bú trong thời gian điều trị lomustin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Lomustin gây ức chế tủy xương (gây giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu). Tác dụng này luôn luôn xảy ra ở liều điều trị. Mức độ nặng của ức chế tủy xương liên quan đến liều dùng. Tác dụng không mong muốn của hệ tiêu hóa xuất hiện với các tần xuất khác nhau từ 3% đến 70% phụ thuộc vào liều. Điều trị kéo dài có nguy cơ cao nhiễm độc thận.

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn (xuất hiện 3 - 6 giờ sau khi uống; kéo dài < 24 giờ).

Máu: Suy tủy (phụ thuộc liều, xuất hiện muộn, tích lũy), giảm bạch cầu (thấp nhất: 5 - 6 tuần, phục hồi 6 - 8 tuần), giảm tiểu cầu (thấp nhất: 4 tuần, phục hồi 5 - 6 tuần).

Niệu - dục: Nhiễm độc thận (với liều tích lũy > 1 200 mg/m^2).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Viêm da, ngứa, đau ở da.

Gan: Nhiễm độc gan nhất thời với tăng transaminase, phosphatase kiềm, bilirubin.

Nhiễm khuẩn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da: Rụng tóc, nếu da tiếp xúc với thuốc: Viêm da tiếp xúc, tăng sắc tố tạm thời, đau, ngứa, giãn mao mạch, viêm da tách thượng bì giống bệnh Nikolsky.

Máu: Dễ bị chảy máu.

Thần kinh: Mất phương hướng, ngủ lịm, mất điều vận và loạn vận ngôn.

Tiêu hóa: Viêm họng.

Mắt: Teo dây thần kinh thị, rối loạn nhìn, mù.

Phổi: Thâm nhiễm phổi, xơ hóa phổi xảy ra sau 6 tháng hoặc hơn ở người có liều tích lũy khoảng 1 100 mg/m^2. Nguy cơ cao ở người có dung tích sống hoặc độ khuếch tán CO trước trị liệu < 70% giá trị bình thường.

Thận: Giảm kích thước thận, nitrogen huyết tăng, suy thận (ở người dùng thuốc dài ngày, có liều tích lũy cao).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Có thể dùng các thuốc chống nôn như metoclopramid để giảm nôn. Cũng có thể chia liều 130 mg/m^2 làm 3 liều uống trong 3 ngày liên tiếp.

Ngừng dùng thuốc, giảm liều, tăng giãn cách giữa các liều (8 tuần thay vì 6 tuần).

Liều lượng và cách dùng

Các viên nang đựng trong vỉ hoặc hộp (kit) có màu khác nhau tương ứng với hàm lượng khác nhau. Dược sĩ hoặc bác sĩ phải chọn viên thuốc phù hợp với liều lomustin theo chỉ định và dặn bệnh nhân cách uống.

Lomustin được dùng theo đường uống. Không được làm vỡ các viên nang. Phải dùng găng tay để cầm viên nang. Tránh để thuốc từ nang vỡ dây vào người. Phải uống thuốc lúc đói, cùng với nước. Sau khi uống thuốc phải nhịn ăn uống 2 giờ để tránh buồn nôn và nôn.

Liều bình thường của người lớn và thiếu niên.

Khởi đầu dùng một mình lomustin: Uống một lần 100 đến 130 mg/m^2, 6 tuần 1 lần. Chỉ lặp lại lomustin khi các tế bào máu đã trở về ở mức chấp nhận được (tiểu cầu > 100 000/mm^3, bạch cầu > 4 000/mm^3).

Ở người bệnh có chức năng tủy xương suy yếu, thì phải giảm liều xuống còn 100 mg/m^2, 6 tuần 1 lần.

Khi dùng phối hợp với các thuốc khác có tác dụng ức chế tủy thì phải giảm liều lomustin.

Lomustin có thể dùng phối hợp với các chất khác theo nhiều phác đồ khác nhau. Ví dụ:

Lomustin, doxorubicin và vinblastin.

Cyclophosphamid, methotrexat và lomustin.

Methotrexat, doxorubicin, cyclophosphamid và lomustin.

Procarbazin, vincristin, và lomustin.

Thầy thuốc điều trị cần đọc kỹ hướng dẫn sử dụng phác đồ để biết liều dùng lomustin, liều các thuốc hóa trị liệu khác, trình tự dùng thuốc theo từng phác đồ.

Chỉnh liều cho các chu kỳ tiếp theo (dựa vào số thấp nhất của tế bào máu):

Bạch cầu > 3 000/mm^3, tiểu cầu > 75 000/mm^3: Không cần chỉnh liều.

Bạch cầu 2 000 - 2 999/mm^3, tiểu cầu 25 000 - 74 999/mm^3: 70% liều trước đó.

Bạch cầu < 2 000/mm^3, tiểu cầu < 25 000/mm^3: 50% liều trước đó.

Chỉnh liều trong suy thận: Theo Aronoff (2007): Cl_{cr} 10 - 50 ml/phút: Dùng 75% liều; Cl_{cr} < 10 ml/phút: Dùng 25 - 50% liều; lọc thận: Không cần bổ sung liều. Theo Kintzel: Cl_{cr} 46 - 60 ml/phút: Dùng liều bình thường; Cl_{cr} 31 - 45 ml/phút: Dùng 70% liều; Cl_{cr} ≤ 30 ml/phút: Không dùng thuốc.

Tương tác thuốc

Sự phối hợp của theophylin và lomustin thường làm tăng nhanh sự giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu.

Không dùng đồng thời lomustin với BCG, clozapin, natalizumab, pimecrolimus, pimozid, tacrolimus (tại chỗ), vắc xin sống.

Lomustin làm tăng nồng độ/tác dụng của aripripazol, clozapin, leflunomid, natalizumab, pimozid, vắc xin sống.

Lomustin làm giảm nồng độ/tác dụng của BCG, test da coccidioidin, sipuleucel-T, vắc xin bất hoạt, vắc xin sống.

Denosumab, pimecrolimus, roflumilast, tacrolimus (tại chỗ), trastuzumab làm tăng nồng độ/tác dụng của lomustin.

Echinacea, peginterferon alpha-2b làm giảm nồng độ/tác dụng của lomustin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ bao gói kín, ở nhiệt độ dưới 40 ºC, tốt nhất từ 15 - 30 ºC.

Nang lomustin bảo quản trong đồ bao gói kín ở nhiệt độ phòng được ổn định ít nhất 2 năm.

Quá liều và xử trí

Lomustin là một tác nhân hóa trị liệu gây nhiễm độc thận mạn tính với nhiều mức độ khác nhau. Quá liều có thể dẫn đến giảm toàn thể huyết cầu.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

LOPERAMID

Tên chung quốc tế: Loperamide.

Mã ATC: Loperamid hydroclorid: A07DA03.
Loperamid oxyd: A07DA05.

Loại thuốc: Thuốc trị ỉa chảy.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang, viên nén: 2 mg (dạng loperamid hydroclorid).

Dung dịch uống: 1 mg/5 ml, lọ 5 ml, 10 ml, 60 ml, 90 ml, 120 ml; 1 mg/7,5 ml, lọ 60 ml, 120 ml, 360 ml (dạng loperamid hydroclorid).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Loperamid là một dẫn chất piperidin tổng hợp. Đây là một dạng opiat tổng hợp mà ở liều bình thường có rất ít tác dụng trên hệ TKTW. Thuốc được dùng để kiểm soát và giảm triệu chứng trong các trường hợp ỉa chảy cấp không rõ nguyên nhân và ỉa chảy mạn tính.

Loperamid làm giảm nhu động ruột, giảm tiết dịch đường tiêu hóa và tăng trương lực cơ thắt hậu môn. Thuốc còn có tác dụng kéo dài thời gian vận chuyển qua ruột, tăng vận chuyển dịch và chất điện giải qua niêm mạc ruột, do đó làm giảm sự mất nước và điện giải, tăng độ đặc và giảm khối lượng phân. Tác dụng có lẽ liên quan đến giảm giải phóng acetylcholin và prostaglandin.

Thuốc thường được dùng dưới dạng loperamid hydroclorid.

Thuốc cũng được dùng dưới dạng loperamid oxyd, là một tiền dược được chuyển thành loperamid ở đường tiêu hóa. Trị ỉa chảy cấp dạng loperamid oxyd: Liều khởi đầu 2 - 4 mg, sau đó mỗi lần đi lỏng uống 1 mg, tối đa 8 mg/ngày.

Dược động học

Xấp xỉ 40% liều uống loperamid được hấp thu qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh huyết thanh của thuốc đạt được sau 2,5 giờ hoặc 4 - 5 giờ sau khi uống dung dịch hoặc viên nang tương ứng. Sau khi uống viên nang 2 mg loperamid hydroclorid, C_{max} trong huyết thanh là 2 nanogam/ml. Thuốc được chuyển hóa bước đầu ở gan thành dạng không hoạt động (trên 50%) và bài tiết qua phân và mật ở dạng liên hợp không hoạt tính, một lượng nhỏ bài tiết qua nước tiểu. Nhà sản xuất cho rằng sau khi uống 4 mg loperamid hydroclorid, dưới 2% liều uống thải trừ qua nước tiểu và 30% liều uống thải trừ qua phân ở dạng không biến đổi. Lượng thuốc tiết qua sữa rất thấp. Liên kết với protein khoảng 97%. Nửa đời thải trừ của thuốc ở người khỏe mạnh khoảng 10,8 giờ (9,1 - 14,4 giờ).

Chỉ định

Điều trị ngắn ngày ỉa chảy cấp không đặc hiệu ở người lớn (trên 18 tuổi).

Ỉa chảy mạn tính (do viêm đại tràng).

Tăng thể tích chất thải qua chỗ mở thông hỗng tràng hoặc đại tràng.

Són phân ở người lớn.

Ghi chú: Điều trị chủ yếu trong ỉa chảy cấp là bồi phụ nước và điện giải. Loperamid thường được dùng ở người lớn để giảm triệu chứng ỉa chảy, nhưng Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo không dùng bất cứ thuốc trị ỉa chảy nào cho trẻ em bị ỉa chảy. Ở một số nước khuyến cáo không dùng các thuốc ức chế nhu động ruột cho ỉa chảy cấp ở trẻ em dưới 12 tuổi (Anh) hoặc dưới 15 tuổi (Pháp).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với loperamid hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Viêm đại tràng nặng, viêm đại tràng giả mạc (có thể gây đại tràng to nhiễm độc) do dùng kháng sinh.

Bụng trướng.

Đau bụng không do ỉa chảy.

Loperamid tránh dùng đầu tiên ở bệnh nhân lỵ cấp, viêm loét đại tràng chảy máu giai đoạn cấp, viêm đại tràng giả mạc, viêm ruột do nhiễm khuẩn.

Trẻ em dưới 2 tuổi.

Thận trọng

Mất nước và chất điện giải thường xảy ra ở người bị ỉa chảy, việc bổ sung các chất điện giải là quan trọng, sử dụng loperamid không thay thế được liệu pháp bổ sung nước và chất điện giải.

Thận trọng với những người bệnh giảm chức năng gan do thuốc giảm chuyển hóa bước đầu ở gan, gây độc TKTW.

Phải thận trọng đối với một số người bị viêm đại tràng loét cấp, loperamid ức chế nhu động ruột hoặc làm chậm thời gian vận chuyển ruột đã gây ra chứng phình đại tràng nhiễm độc. Phải ngừng thuốc ngay khi thấy bụng trướng to, táo hoặc liệt ruột.

Ngừng thuốc nếu không thấy cải thiện lâm sàng trong vòng 48 giờ.

Theo dõi nhu động ruột và lượng phân, nhiệt độ cơ thể (không tự dùng loperamid cho người bệnh trên 38,3 ºC). Theo dõi trướng bụng.

Không nên dùng thuốc khi ỉa chảy kèm sốt cao hoặc có máu trong phân.

Dùng rất thận trọng ở trẻ em vì đáp ứng với thuốc thay đổi nhiều, nhất là khi có mất nước và điện giải. Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo không dùng cho trẻ nhỏ bị ỉa chảy cấp.

Không dùng thuốc khi ức chế nhu động ruột cần tránh. Ngừng dùng thuốc nếu thấy táo bón, đau bụng hoặc tắc ruột tiến triển.

Dùng thận trọng với bệnh nhân nhiễm HIV, dừng điều trị khi thấy dấu hiệu căng trướng bụng.

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ các nghiên cứu trên phụ nữ mang thai. Không nên dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào sữa và không khuyến cáo cho người đang cho con bú. Phải thận trọng và chỉ sử dụng khi thật cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết các tác dụng phụ thường gặp là phản ứng ở đường tiêu hóa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Táo bón, đau bụng, buồn nôn, nôn.

TKTW: Chóng mặt

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, chóng mặt, nhức đầu.

Tiêu hóa: Trướng bụng, khô miệng, nôn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiêu hóa: Tắc ruột do liệt.

Da: Dị ứng.

ADR không xác định được tần xuất có thể gặp:

Phản ứng dị ứng, sốc phản vệ, phản ứng quá mẫn, phù mạch, ban rộp lên, buồn ngủ, khó tiêu, ban đỏ đa dạng, mệt mỏi, đầy hơi, ruột kết to, ngứa, ban da, hội chứng Stevens-Johnson, hoạt tử biểu bì, bí tiểu, mày đay.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Liều dùng được tính theo dạng loperamid hydroclorid.

Người lớn:

Ỉa chảy cấp: Khởi đầu 4 mg, sau đó mỗi lần đi lỏng, uống 2 mg, tối đa 16 mg/ngày. Liều thông thường 6 - 8 mg/ngày. Nếu tự điều trị ỉa chảy cấp không đặc hiệu ở người lớn, không được uống quá 8 mg/24 giờ.

Ỉa chảy mạn: Khởi đầu uống 4 mg, sau đó mỗi lần đi lỏng uống 2 mg cho tới khi cầm ỉa. Liều duy trì: Uống 4 - 8 mg/ngày chia thành liều nhỏ (2 lần). Tối đa: 16 mg/ngày. Nếu không đỡ sau khi uống 16 mg/ngày trong ít nhất 10 ngày, việc tiếp tục điều trị cũng không lợi ích thêm.

Chứng són phân ở người lớn: Liều khởi đầu 0,5 mg, tăng dần cho tới 16 mg/ngày nếu cần.

Trẻ em:

Ỉa chảy cấp:

Điều trị chủ yếu ỉa chảy cấp ở trẻ em là điều trị mất nước. Loperamid không được khuyến cáo dùng cho trẻ em 1 cách thường quy. Liều khuyến cáo khác nhau ở mỗi quốc gia.

Liều khởi đầu (trong 24 giờ đầu):

Trẻ em dưới 2 tuổi: Không được khuyến cáo dùng.

Trẻ từ 2 - dưới 6 tuổi (13 - 20 kg): 1 mg/lần, 3 lần/ngày.

Trẻ từ 6 - 8 tuổi (20 - 30 kg): 2 mg/lần, 2 lần/ngày.

Trên 8 - 12 tuổi (trên 30 kg): Uống 2 mg/lần, 3 lần/ngày.

Trên 12 tuổi: Liều như người lớn.

Liều duy trì: 0,1 mg/kg sau mỗi lần đi lỏng, nhưng không quá liều khởi đầu. Ngừng thuốc nếu ỉa chảy cấp không đỡ sau 48 giờ điều trị.

Ỉa chảy mạn:

Liều đã được dùng là 0,08 - 0,24 mg/kg/ngày, chia 2 - 3 lần/ngày, tối đa 2 mg/liều, nhưng nói chung liều thường dùng ở trẻ em ỉa chảy mạn chưa được xác định rõ.

Tương tác thuốc

Tăng độc tính: Những thuốc ức chế TKTW, các phenothiazin, các thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng có thể gây tăng ADR của loperamid.

Những thuốc làm tăng nồng độ, tác dụng của loperamid: Thuốc ức chế P-glycoprotein.

Những thuốc làm giảm tác dụng của loperamid: Tác nhân gây cảm ứng với P-glycoprotein.

Loperamid làm tăng hấp thu qua đường tiêu hóa của desmopresin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Loperamid uống quá liều có thể gây liệt ruột và ức chế hô hấp. Một người lớn đã uống 3 liều 20 mg loperamid trong 24 giờ thấy buồn nôn sau liều thứ 2 và nôn sau liều thứ 3. Trong nghiên cứu để đánh giá các ADR, cố ý uống liều duy nhất tới 60 mg không gây tai biến phụ nào quan trọng về lâm sàng.

Ở trẻ em nhiều tác dụng nặng đã được báo cáo như phình đại tràng nhiễm độc, mất ý thức, mê sảng. Liệt ruột cũng đã xảy ra, một số gây tử vong.

Xử trí: Rửa dạ dày sau đó cho uống khoảng 100 g than hoạt qua ống xông dạ dày. Theo dõi ít nhất trong 24 giờ các dấu hiệu ức chế TKTW, nếu có thì cho tiêm tĩnh mạch 2 mg naloxon (0,01 mg/kg cho trẻ em), có thể dùng nhắc lại nếu cần, tổng liều có thể tới 10 mg. Vì thời gian tác dụng của loperamid dài hơn thời gian tác dụng của naloxon, nên phải theo dõi sát người bệnh và phải cho thêm liều naloxon nếu cần. Phải theo dõi các dấu hiệu chức năng sống ít nhất 24 giờ sau liều cuối naloxon. Lợi niệu cưỡng bức không tác dụng vì thuốc ít đào thải qua nước tiểu.

Thông tin qui chế

Loperamid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Abydium; Amemodium; Amufast; Amufast; Axolop; Diarlomid - F; Dodapril; Exitop Soft; Fuyuan Loperamid; Idium; Imoboston; Imodium; Kaperamid; Lodium; Lomedium; Lomekan; Lopegoric; Loperaglobe; Loperamark 2; LoperamidSPM; Lopetab; Lopytix; Lormide; Meyergoric; NDC - Loperamid; Panewic; Parecom; Parepemic; Parogic; Phacoparecaps; pms- Lopradium; Rocamid; Savilope; Sbob; Vacontil.

LOPINAVIR VÀ RITONAVIR

Tên chung quốc tế: Lopinavir and ritonavir

Mã ATC: J05AR10.

Loại thuốc: Thuốc ức chế protease của HIV.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc nước: Lopinavir 400 mg/5 ml và ritonavir 100 mg/5 ml

Viên nén bao phim: Lopinavir 100 mg và ritonavir 25 mg; lopinavir 200 mg và ritonavir 50 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lopinavir và ritonavir (lopinavir/ritonavir) là kết hợp cố định của hai thuốc ức chế protease của virus gây suy giảm miễn dịch mắc phải ở người (HIV). Ritonavir là thuốc ức chế mạnh isoenzym CYP 3A của cytochrom P_{450} nên khi dùng đồng thời với lopinavir thì làm giảm chuyển hóa và làm tăng nồng độ huyết tương của lopinavir. Hàm lượng ritonavir có trong chế phẩm thấp hơn nhiều so với các liều điều trị của ritonavir nhưng cũng đủ để ức chế CYP3A. Thuốc có tác dụng ngăn chặn các HIV mới, ức chế sự phát triển của các tiền virus (provirus).

Thuốc kết hợp sẵn lopinavir và ritonavir được sử dụng phối hợp với các thuốc khác kháng retrovirus để điều trị bệnh nhân (người lớn, vị thành niên, trẻ em trên 14 ngày tuổi) có virus HIV typ 1 và HIV typ 2. Lopinavir/ritonavir cũng được dùng cho bệnh nhân nhiễm retrovirus chưa được điều trị bằng thuốc kháng virus hoặc bệnh nhân đã được điều trị bằng thuốc kháng retrovirus.

Mặc dù, trong nuôi cấy tế bào, sự có mặt của ritonavir không có ảnh hưởng lên sự tạo ra các chủng HIV-1 kháng lopinavir trong

nuôi cấy, Nhưng các chủng HIV-1 kháng lopinavir cũng đã xuất hiện trong trị liệu kết hợp lopinavir và ritonavir với liều cố định.

Dược động học:

Sau khi uống, lopinavir được hấp thu nhanh ở ống tiêu hóa, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng 4 giờ. Sinh khả dụng tăng khi thuốc được uống cùng bữa ăn nhiều mỡ. Khoảng 90 - 99% thuốc gắn vào protein huyết thanh. Lopinavir được chuyển hóa mạnh, chủ yếu bằng oxy hóa bởi isozym CYP 3A4 của CYP_{450}; đã xác định được 13 chất chuyển hóa, trong đó một vài chất có tác dụng chống virus. Lopinavir được đào thải chủ yếu qua phân và một lượng ít hơn qua nước tiểu. Khoảng 19,8 % liều được bài tiết dưới dạng không bị biến đổi trong phân; khoảng 2,2% liều được bài tiết dưới dạng không bị biến đổi trong nước tiểu. Nửa đời thải trừ cuối cùng khoảng 6 - 5 giờ.

Sau khi uống, ritonavir được hấp thu ở ống tiêu hóa và nồng độ đỉnh huyết tương đạt được sau 2 đến 4 giờ. Hấp thu phụ thuộc vào liều và tăng nếu uống thuốc cùng với thức ăn. Khoảng 98% thuốc gắn với protein và có rất ít thuốc vào hệ TKTW. Ritonavir được chuyển hóa ở gan, chủ yếu nhờ các isoenzym CYP3A4 của cytochrom P_{450} và ở mức độ yếu hơn bởi CYP2D6. Người ta đã xác định được 5 chất chuyển hóa, chất chuyển hóa chính có hoạt tính kháng virus nhưng nồng độ chất này trong huyết tương thấp. Thanh thải ritonavir ở trẻ em (2 đến 14 tuổi) bị nhiễm HIV nhanh hơn ở người lớn 1,5 đến 1,7 lần. Khoảng 86% liều uống được thải qua phân (trong đó 33,8% dưới dạng không bị biến đổi); khoảng 11% được đào thải qua nước tiểu (trong đó 3,5% là dưới dạng thuốc không thay đổi). Nửa đời huyết tương của thuốc là 3 - 5 giờ.

Chỉ định

Nhiễm HIV typ 1 và HIV typ 2.

Chống chỉ định

Dị ứng với lopinavir, hoặc với ritonavir hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Mỗi lần phát thuốc cần dặn kỹ bệnh nhân và người chăm sóc bệnh nhân: Thuốc không có tác dụng chữa khỏi bệnh mà chỉ tác dụng ngăn cản sự nhân lên của virus, bởi vậy bệnh nhân vẫn có thể bị nhiễm khuẩn cơ hội và bị các biến chứng do bệnh gây ra. Bệnh nhân dùng thuốc vẫn phải dùng các biện pháp tránh lây truyền virus HIV, sinh hoạt tình dục an toàn. Nồng độ thuốc giảm nhiều sẽ làm bệnh chuyển nhanh sang giai đoạn AIDS và tử vong; bởi vậy bệnh nhân phải tuân thủ điều trị: Uống đúng liều, đúng giờ. Nếu quên uống thì phải uống ngay liều bị quên và liều tiếp theo phải uống đúng giờ, không uống gấp đôi liều để bù liều quên.

Thuốc viên có thể uống lúc đói hoặc lúc no; nếu dùng cả didanosin thì có thể uống đồng thời lúc đói. Nếu dùng thuốc nước thì phải uống sau bữa ăn; nếu dùng didanosin thì phải uống didanosin 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi uống lopinavir/ritonavir. Không được nhai, bẻ, nghiền viên thuốc mà phải nuốt cả viên.

Dặn bệnh nhân hoặc người chăm sóc bệnh nhân phải thông báo ngay cho thầy thuốc khi thấy xuất hiện các triệu chứng bất thường, nhất là thấy tăng cân ở trẻ.

Phối hợp lopinavir và ritonavir có tương tác với một số thuốc, có thể gây tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, có thể dẫn tới tử vong. Bởi vậy phải hỏi kỹ các thuốc đang dùng, kể cả các thuốc bán không cần đơn.

Bệnh nhân phải nói rõ cho thầy thuốc những thuốc khác đang dùng, kể cả các thuốc bán không cần đơn, các thuốc thảo mộc, các thuốc để điều trị bệnh khác đang mắc.

Nếu cho trẻ nhỏ dưới 14 ngày tuổi (đẻ đủ tháng hoặc thiếu tháng) uống thuốc dạng nước thì phải báo cho người chăm nom biết là trong thuốc có alcol và propylen glycol có thể gây tai biến nặng cho trẻ; cần thông báo ngay cho thầy thuốc nếu thấy trẻ ngủ quá mức hoặc có thở bất thường. Phải cho trẻ uống thuốc qua bơm định liều.

Phụ nữ nên dùng màng ngăn để tránh thai, không dùng viên thuốc tránh thai vì không có tác dụng.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị suy gan. Phải đánh giá chức năng gan trước khi điều trị.

Phải chú ý ở bệnh nhân đái tháo đường; phải bắt đầu điều trị hoặc chỉnh liều insulin hoặc thuốc hạ glucose huyết đường uống.

Phải thận trọng khi dùng cho người có bệnh tim: Rối loạn dẫn truyền, thiếu máu cơ tim, dùng đồng thời với thuốc có khả năng làm khoảng PR kéo dài (thuốc chẹn beta, digoxin, thuốc chẹn kênh calci, atanazavir), đặc biệt là các thuốc bị chuyển hóa nhờ isozym CYP3A4 của cytochrom P_{450}.

Viêm tụy (có hoặc không có tăng cao triglycerid) đã xảy ra và gây tử vong. Triglycerid tăng cao rõ rệt là yếu tố nguy cơ. Nếu thấy bệnh nhân đau bụng, buồn nôn và nôn, amylase hoặc lipase huyết tăng, đang dùng phối hợp lopinavir và ritonavir cũng như dùng các thuốc kháng retrovirus khác thì phải nghĩ đến viêm tụy và có thể phải ngừng thuốc.

Không dùng cách uống thuốc ngày 1 lần cho:

Người < 18 tuổi;

Người lớn bị nhiễm HIV-1 có 3 hoặc hơn đột biến gen liên quan đến kháng lopinavir sau đây: L10F/I/R/V; K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, 154L/T/V, V82A/C/F/S/T, I84V;

Người đồng thời dùng trị liệu có amprenavir, efavirenz, nelfinavir, nevirapin hoặc người dùng thuốc chống co giật (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin);

Người mang thai.

Thời kỳ mang thai

Thuốc qua nhau thai. Thuốc được khuyên dùng cho phụ nữ có HIV mang thai chưa dùng thuốc kháng retrovirus. Cần tăng liều ở thai kỳ thứ 2 và thứ 3, đặc biệt là cho người đã dùng thuốc ức chế protease. Cần theo dõi đáp ứng về virus và nồng độ lopinavir (nếu có điều kiện). Không dùng cách uống ngày 1 lần cho phụ nữ mang thai. Không nên ngừng dùng thuốc cho phụ nữ mang thai trừ khi thật cần thiết. Có thể bị tăng glucose huyết, đái tháo đường hoặc toan huyết do đái tháo đường trong thời gian dùng thuốc. Tất cả phụ nữ mang thai có HIV phải được dùng phác đồ kết hợp thuốc kháng retrovirus mà không cần phải căn cứ vào số lượng CD4 và tải lượng virus; kể cả người cần trị liệu vì lý do sức khỏe của chính mình hay không cần. Phải bắt đầu trị liệu sớm nhất có thể hoặc ngay sau thai kỳ đầu tiên.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc được bài tiết vào sữa. Không dùng cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng phụ dưới đây gặp trong trị liệu ngắn và dài hạn kết hợp thuốc kháng retrovirus ở bệnh nhân đã dùng thuốc ức chế protease và bệnh nhân chưa dùng thuốc trước đó.

Rất hay gặp, ADR > 10/100

Da: Nổi mẩn.

Nội tiết - chuyển hóa: Cholesterol huyết cao, tăng triglycerid.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, dị cảm vị giác, nôn, buồn nôn, đau bụng.

Gan: AST tăng, ALT tăng.

Hay gặp, 10/100 > ADR > 2/100

Tim - mạch: Giãn mạch.

TKTW: Nhức đầu, mất ngủ.

Tiêu hóa: Tăng amylase, khó tiêu, tăng lipase, chướng bụng, sút cân.

Máu: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Gan: Tăng AST, tăng bilirubin.
Thần kinh - cơ - xương: Yếu cơ.
ADR ≤ 2/100
Tim - mạch: Rung nhĩ, blốc nhĩ - thất, nhồi huyết não, tim chậm, tắc tĩnh mạch sâu, khoảng PR và QT kéo dài, trống ngực, hạ huyết áp thế đứng, xoắn đỉnh (torsade de pointe), viêm tắc tĩnh mạch, viêm mạch, nhồi máu cơ tim, huyết áp tăng.
Tiêu hóa: Chướng bụng, khô miệng, viêm miệng, ợ hơi, chán ăn, tăng/giảm thèm ăn, khó nuốt, loét miệng, trào ngược dạ dày - thực quản, viêm đại tràng xuất huyết, trĩ, táo bón, viêm tuyến nước bọt, viêm thực quản, viêm dạ dày - ruột, viêm ruột, nha chu viêm, viêm tụy, viêm dạ dày.
Thần kinh: Rối loạn thị giác, mất điều vận, hội chứng ngoại tháp, bệnh thần kinh ngoại biên, tăng cảm giác nghe, co giật, run đầu chi, ngủ gà, chóng mặt, loạn cảm, chóng mặt, bệnh về não, rối loạn vận động tùy ý, liệt mặt.
Tâm thần: Ác mộng, hoang tưởng, quên, lo âu, bồn chồn, vô cảm, kích động, lú lẫn, rối loạn cảm xúc, trầm cảm.
Hô hấp: Ho, khó thở, đau ngực, hen, viêm phế quản, phù phổi, viêm họng, viêm mũi, viêm xoang.
Gan - mật: Đau vùng gan, viêm đường mật, viêm túi mật, viêm gan, gan to, rối loạn chức năng gan.
Thận: Giảm thanh thải creatinin, viêm thận.
Máu: Giảm bạch cầu, thiếu máu, lách to, sưng hạch bạch huyết.
Da: Rụng tóc, rối loạn sắc tố da, da khô, rạn da, trứng cá, ngứa, tăng tiết tuyến bã, đổ nhiều mồ hôi, nổi mẩn, viêm da phỏng rộp, chàm, viêm nang lông, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson.
Tai: Ù tai, viêm tai giữa.
Cơ - xương - khớp: Đau khớp, đau cơ, đau lưng, hoại tử xương, tan cơ vân.
Nội tiết - chuyển hóa: Thiếu hụt vitamin, rối loạn phân bố mỡ, đái tháo đường, béo phì, phù ngoại biên, tăng cân, kém dung nạp glucose, phù, phù mặt, vú to, hội chứng Cushing, mất nước, nhiễm toan.
Sinh dục: Xuất tinh bất thường, giảm ham muốn tính dục.
Toàn thân: Mệt mỏi, sốt, rét run, dị ứng, hội chứng giả cúm, xuất hiện khối u, nhiễm khuẩn, nhiễm virus.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Viêm tụy: Phải theo dõi các dấu hiệu đau bụng, buồn nôn, nôn, tăng amylase hoặc lipase huyết, nếu chắc chắn có viêm tụy phải ngưng dùng các thuốc kháng retrovirus.
Gan: Phải theo dõi transaminase, bilirubin, đánh giá chức năng gan trước khi điều trị và định kỳ trong khi điều trị. Phải theo dõi AST/ALT ở người bị viêm gan hoặc xơ gan.
Tăng glucose huyết và đái tháo đường: Phải dùng thuốc chống đái tháo đường hoặc chỉnh liều thuốc chống đái tháo đường.
Tim - mạch: Thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân có bệnh thực thể của tim, bị rối loạn dẫn truyền, thiếu máu cơ tim, bệnh cơ tim. Thận trọng khi bệnh nhân có dùng thuốc làm khoảng PR kéo dài (thuốc chẹn beta, digoxin, thuốc chẹn calci, atanazavir), thuốc bị chuyển hóa bởi CYP3A4 của cytochrom P_{450}, không dùng lopinavir/ritonavir cho người có hoặc có thể bị QT kéo dài (kali huyết thấp, QT dài bẩm sinh, và một số thuốc làm QT kéo dài).
Hội chứng phục hồi miễn dịch: Đánh giá tiến triển của hiện tượng viêm đáp ứng nhiễm khuẩn cơ hội và xem xét phương án điều trị tới.
Lipid huyết: Định lượng cholesterol toàn phần và triglycerid trước khi điều trị và theo dõi định kỳ. Dùng thuốc hạ lipid huyết phù hợp với lâm sàng.
Bệnh máu khó đông (hemophilia) A và B: Thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân. Có thể phải tăng thuốc gây đông (yếu tố antihemophilia).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc viên: Không ảnh hưởng bởi thức ăn, phải nuốt và không được nhai viên thuốc.
Thuốc nước: Phải uống cùng thức ăn. Thuốc nước có chứa rượu và propylen glycol nên phải chú ý khi dùng cho trẻ, nhất là trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non.
Liều cho người lớn:
Điều trị cho người nhiễm HIV không dùng amprenavir, efavirenz, nelfinavir hoặc nevirapin: Lopinavir/ritonavir (viên hoặc nước) 800 mg lopinavir và 200 mg ritonavir, ngày 1 lần hoặc 400 mg lopinavir và 100 mg ritonavir ngày 2 lần. Dùng cách uống ngày 2 lần cho người bị nhiễm HIV-1 có 3 đột biến gen hoặc nhiều hơn liên quan đến kháng lopinavir sau đây: L10F/I/R/V; K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, 154L/T/V, V82A/C/F/S/T, I84V.
Điều trị cho người nhiễm HIV đang dùng amprenavir, efavirenz, nelfinavir hoặc nevirapin: Lopinavir/ritonavir 500 mg lopinavir và 125 mg ritonavir (thuốc viên) ngày 2 lần. Nếu dùng thuốc nước thì liều khuyên dùng là 533 mg lopinavir và 133 mg ritonavir (6,7 ml) ngày 2 lần.
Để dự phòng sau khi bị phơi nhiễm HIV do nghề nghiệp (cán bộ y tế): Liều lopinavir/ritonavir là 400 mg lopinavir và 100 mg ritonavir, ngày 2 lần cùng với các thuốc kháng retrovirus khác (thường là với 2 thuốc ức chế enzym phiên mã ngược) nếu cần. Phải uống ngay (trong vòng vài giờ) sau khi bị phơi nhiễm và dùng trong 4 tuần.
Để dự phòng phơi nhiễm HIV cho người có nguy cơ không do nghề nghiệp: Liều lopinavir/ritonavir là 400 mg lopinavir và 100 mg ritonavir, ngày 2 lần cùng với ít nhất là 2 thuốc kháng retrovirus khác. Phải uống sớm (trong vòng 72 giờ) ngay sau khi có nguy cơ bị phơi nhiễm và dùng trong 28 ngày.
Liều cho trẻ em:
Điều trị trẻ có HIV ≥ 14 ngày tuổi: Liều lopinavir/ritonavir được tính theo cân nặng hoặc diện tích cơ thể. Liều ở trẻ em không được cao hơn liều ở người lớn. Không dùng cách uống ngày 1 lần cho người < 18 tuổi.
Trẻ 14 ngày tới 6 tháng tuổi: 300 mg/m^2 lopinavir và 75 mg/m^2 ritonavir (thuốc nước) ngày 2 lần (liều tính theo diện tích) hay 16 mg/kg lopinavir và 4 mg/kg ritonavir (liều tính theo cân nặng); ngày 2 lần (thuốc nước). Không dùng đồng thời với amprenavir, efavirenz, nelfinavir hoặc nevirapin cho trẻ dưới 6 tháng tuổi.
Trẻ từ 6 tháng tuổi đến 18 tuổi không dùng đồng thời amprenavir, efavirenz, nelfinavir hoặc nevirapin: 230 mg/m^2 lopinavir và 57,5 mg/m^2 ritonavir (thuốc nước) ngày 2 lần (liều tính theo diện tích) hay 12 mg/kg lopinavir và 3 mg/kg ritonavir (liều tính theo cân nặng) ngày 2 lần ở trẻ cân nặng < 15 kg. Trẻ 15 - 40 kg: 10 mg/kg lopinavir và 2,5 mg/kg ritonavir, ngày 2 lần. Liều không được cao hơn liều cho người lớn. Nếu dùng thuốc viên thì theo bảng 1 dưới đây.

Bảng 1. Liều lopinavir và ritonavir (thuốc viên) trong điều trị nhiễm HIV ở trẻ từ 6 tháng đến 18 tuổi không dùng đồng thời amprenavir, efavirenz, nelfinavir hoặc nevirapin.

Cân nặng (kg)	Diện tích cơ thể (m^2)	Số viên thuốc lopinavir/ritonavir. Mỗi viên chứa 100 mg lopinavir và 25 mg ritonavir. Uống 2 lần/ngày
15 - 25	0,6 đến < 0,9	2 viên
> 25 đến 35	0,9 đến <1,4	3 viên
> 35	1,4 hoặc hơn	4 viên*

* Có thể dùng 2 viên lopinavir/ritonavir mỗi viên chứa 200 mg lopinavir và 50 mg ritonavir thay vì dùng 4 viên mỗi viên chứa 100 mg lopinavir và 25 mg ritonavir.

Trẻ từ 6 tháng tuổi đến 18 tuổi dùng đồng thời amprenavir, efavirenz, nelfinavir hoặc nevirapin: 300 mg/m^2 lopinavir và 75 mg/m^2 ritonavir (liều tính theo diện tích bề mặt cơ thể) ngày 2 lần (thuốc nước). Hay 13 mg/kg lopinavir và 3,25 mg/kg ritonavir ngày 2 lần với trẻ dưới 15 kg; 11 mg/kg lopinavir và 2,75 mg/kg ritonavir, ngày 2 lần với trẻ nặng 15 - 45 kg (liều tính theo cân nặng, thuốc nước). Liều không được cao hơn liều cho người lớn. Nếu dùng thuốc viên thì theo bảng 2 dưới đây.

Bảng 2. Liều lopinavir và ritonavir (thuốc viên) trong điều trị nhiễm HIV ở trẻ từ 6 tháng đến 18 tuổi dùng đồng thời amprenavir, efavirenz, nelfinavir hoặc nevirapin.

Cân nặng (kg)	**Diện tích cơ thể (m^2)**	**Số viên thuốc lopinavir/ritonavir. Mỗi viên chứa 100 mg lopinavir và 25 mg ritonavir. Uống 2 lần/ngày**
15 - 20	0,6 đến < 0,8	2 viên
> 20 đến 30	0,8 đến < 1,2	3 viên
> 30 đến 45	1,2 đến < 1,7	4 viên*
> 45	1,7 hoặc hơn	5 viên

* Có thể dùng 2 viên lopinavir/ritonavir mỗi viên chứa 200 mg lopinavir và 50 mg ritonavir thay vì dùng 4 viên mỗi viên chứa 100 mg lopinavir và 25 mg ritonavir.

Tương tác thuốc

Viên kết hợp lopinavir và ritonavir ức chế isoenzym của cytochrom P_{450} nên làm giảm chuyển hóa các thuốc bị chuyển hóa bởi CYP3A4; bởi vậy không dùng kết hợp với các thuốc này. Nếu dùng kết hợp thì phải chỉnh liều và theo dõi bệnh nhân sát sao. Lopinavir và ritonavir bị chuyển hóa bởi CYP3A4; dùng đồng thời với các thuốc kích thích hoặc ức chế CYP3A4 sẽ làm thay đổi chuyển hóa của lopinavir. Lopinavir không ức chế isoenzym CYP 2D6, 2C9, 2C19, 2E1, 2B6 hay 1A2.

Lopinavir/ritonavir làm tăng glucuronid hóa các thuốc bị chuyển hóa theo con đường này.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ alfuzosin và có thể dẫn đến hạ huyết áp. Không nên dùng đồng thời.

Thận trọng khi dùng đồng thời lopinavir/ritonavir với thuốc chống loạn nhịp tim (amiodaron, bepridin, quinidin), phải theo dõi nồng độ các thuốc chống loạn nhịp.

Các thuốc chống co giật (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin) dùng đồng thời với lopinavir/ritonavir: Làm tăng nồng độ các thuốc chống co giật, giảm nồng độ lopinavir.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ các thuốc chống nấm itraconazol, ketoconazol; liều dùng các thuốc này không được quá 200 mg/ngày.

Lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ thuốc chống nấm voriconazol. Không nên dùng đồng thời.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ rifabutin và các chất chuyển hóa của rifabutin, nếu dùng đồng thời thì phải giảm liều rifabutin xuống 150 mg mỗi ngày hoặc dùng 3 lần mỗi tuần hoặc dùng rifabutin 150 mg/ngày hay 300 mg 3 lần mỗi tuần để không làm giảm nồng độ rifabutin.

Rifampin làm giảm nồng độ lopinavir/ritonavir; không dùng kết hợp. Không dùng kết hợp lopinavir/ritonavir và rifapentin vì hay bị lao tái phát.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ dasatinib, nitolinib. Nếu dùng đồng thời thì phải giảm liều hoặc giãn khoảng cách dùng dasatinib hoặc nitolinib.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ các alcaloid cây dừa cạn. Nên ngừng dùng lopinavir/ritonavir nếu bệnh nhân bị tác dụng phụ lên máu hoặc lên tiêu hóa do alcaloid cây dừa cạn hoặc phải chuyển sang phác đồ điều trị retrovirus không có thuốc ức chế CYP3A4.

Lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ atovaquon và proguanil. Nên thay thuốc phòng sốt rét khác.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ midazolam, triazolam, alprazolam, diazepam. Không dùng kết hợp các thuốc này.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ bosentan. Ở bệnh nhân đã dùng lopinavir/ritonavir trong ít nhất 10 ngày, liều khởi đầu của bosentan là 62,5 mg ngày 1 lần hoặc cho mỗi ngày khác, tùy theo dung nạp thuốc của bệnh nhân.

Lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ bupropion và hydroxybupropion.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ các thuốc chẹn kênh calci (felodipin, nicardipin, nifedipin, diltiazem). Thận trọng khi dùng kết hợp.

Không dùng đồng thời lopinavir/ritonavir và cisaprid.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ colchicin. Để điều trị cơn gút cho bệnh nhân có dùng lopinavir/ritonavir: Liều colchicin khởi đầu là 0,6 mg, sau đó 1 giờ uống 0,3 mg; lặp lại sau ít nhất 3 ngày; để phòng cơn gút: Liều colchicin giảm xuống 0,3 mg/ngày ở người đã dùng liều 0,6 mg/ngày, 2 lần/ngày. Không nên dùng kết hợp ở bệnh nhân bị suy gan hoặc suy thận. Để điều trị bệnh sốt Địa trung hải có tính di truyền ở bệnh nhân dùng lopinavir/ritonavir: Liều tối đa khuyên dùng là 0,6 mg/ngày (có thể chia làm 2 lần).

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ fluticason và giảm nồng độ cortisol. Không nên dùng đồng thời trừ khi lợi ích lớn hơn nguy cơ bị tác dụng phụ toàn thân do corticosteroid.

Dexamethason làm giảm lopinavir. Thận trọng khi dùng. Nếu dùng dài ngày nên thay bằng 1 corticosteroid khác.

Không dùng đồng thời lopinavir/ritonavir và alcaloid cựa lúa mạch (dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylergonovin).

Lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ ethinyl estradiol và norethindron trong thuốc ngừa thai uống hoặc ngấm qua da. Phải dùng biện pháp ngừa thai không phải hormon hoặc thêm biện pháp khác.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ maravioc. Liều maravioc khi dùng kết hợp là 150 mg, ngày 2 lần.

Lopinavir/ritonavir kết hợp với amprenavir làm tăng nồng độ amprenavir và làm giảm nồng độ lopinavir. Nếu dùng đồng thời, liều khuyên dùng ở người lớn là 500 mg lopinavir và 125 mg ritonavir (thuốc viên) ngày 2 lần cùng với amprenavir. Nếu uống: 533 mg lopinavir và 133 mg ritonavir (6,7 ml thuốc nước) ngày 2 lần. Không uống ngày 1 lần cho bệnh nhân dùng đồng thời amprenavir.

Thận trọng khi dùng kết hợp lopinavir/ritonavir và atanazavir vì làm khoảng PR kéo dài. Liều khuyên dùng là 400 mg lopinavir và 100 mg ritonavir ngày 2 lần cùng với 300 mg atanazavir ngày 1 lần.

Không dùng kết hợp lopinavir/ritonavir và darunavir.

Không dùng kết hợp lopinavir/ritonavir và fosamprenavir.

Không được dùng kết hợp lopinavir/ritonavir và lovastatin hoặc simvastatin.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ indinavir. Liều dùng: 400 mg lopinavir và 100 mg ritonavir ngày 2 lần, 600 mg indinavir ngày 2 lần.

Dùng đồng thời lopinavir/ritonavir và nelfinavir làm tăng nồng độ nelfinavir và giảm nồng độ lopinavir. Liều dùng cho người lớn: 500 mg lopinavir và 125 mg ritonavir (thuốc viên) ngày 2 lần hoặc 533 mg lopinavir và 133 mg ritonavir (6,7 ml thuốc nước) ngày 2 lần.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ saquinavir. Thận trọng khi kết hợp vì cùng làm khoảng QT và/hoặc khoảng PR kéo dài. Liều

dùng: 400 mg lopinavir và 100 mg ritonavir ngày 2 lần, saquinavir 1 g ngày 2 lần.
Tipranavir làm giảm nồng độ của lopinavir. Không nên dùng đồng thời do hiệu quả và an toàn chưa xác định.
Không dùng đồng thời lopinavir/ritonavir và các thuốc ức chế HMG-CoA reductase bị chuyển hóa bởi CYP3A4 (atorvastatin, lovastatin, simvastatin, rosuvastatin). Nếu buộc phải dùng với atovastatin hoặc rosuvastatin thì dùng các thuốc ức chế HMG - CoA reductase với liều thấp nhất và phải theo dõi chặt chẽ. Liều rosuvastatin tối đa là 10 mg ngày 1 lần.
Có thể dùng đồng thời lopinavir/ritonavir và fluvastatin, pravastatin.
Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ các thuốc ức chế tủy xương (cyclosporin, sirolimus, tacrolimus). Phải theo dõi nồng độ các thuốc ức chế tủy xương khi dùng kết hợp.
Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ clarithromycin. Cần giảm 50% liều clarithromycin ở người có Cl_{cr} 30 - 60 ml/phút và giảm 75% liều ở người có Cl_{cr} < 30 ml/phút.
Efavirenz (thuốc không phải nucleosid ức chế reverse transcriptase) làm giảm nồng độ lopinavir. Liều cho người lớn: 500 mg lopinavir và 125 mg ritonavir (thuốc viên) ngày 2 lần với liều efavirenz thường dùng; hoặc 533 mg lopinavir và 133 mg ritonavir (6,7 ml thuốc nước) ngày 2 lần với liều efavirenz thường dùng. Không dùng cách uống ngày 1 lần.
Nevirapin làm giảm nồng độ của lopinavir. Liều cho người lớn: 500 mg lopinavir và 125 mg ritonavir (thuốc viên) ngày 2 lần với liều nevirapin thường dùng; hoặc 533 mg lopinavir và 133 mg ritonavir (6,7 ml thuốc nước) ngày 2 lần với liều nevirapin thường dùng. Không dùng cách uống ngày 1 lần.
Nếu dùng đồng thời với didanosin thì phải uống didanosin 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi uống lopinavir/ritonavir (nếu thuốc nước phải uống lúc no). Uống 3 thuốc cùng lúc nếu dùng thuốc viên.
Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ tenofovir. Cần theo dõi tác dụng phụ của tenofovir và ngừng tenofovir nếu bị tác dụng phụ.
Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ fentanyl. Nếu dùng đồng thời phải theo dõi đáp ứng và tác dụng phụ, nhất là suy hô hấp.
Lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ methadon, có thể làm xuất hiện hội chứng thiếu thuốc (lên cơn nghiện). Theo dõi dấu hiệu thiếu thuốc; có thể phải tăng liều methadon.
Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) và làm tăng nguy cơ bị tác dụng phụ của các thuốc này (hạ huyết áp, ngất, rối loạn thị giác, chứng cương đau dương vật). Không dùng đồng thời lopinavir/ritonavir cho người dùng sildenafil để điều trị tăng áp lực động mạch phổi. Với người dùng sildenafil để điều trị rối loạn cương dương thì liều sildenafil không được quá 25 mg trong 48 giờ. Nếu dùng tadalafil để điều trị tăng áp lực động mạch phổi đã dùng lopinavir/ritonavir hơn 1 tuần thì liều ban đầu tadalafil là 20 mg ngày 1 lần. Không dùng tadalafil để điều trị tăng áp lực động mạch phổi cho người bắt đầu dùng lopinavir/ritonavir. Nếu dùng lopinavir/ritonavir cho người đã dùng tadalafil thì phải ngừng dùng tadalafil ít nhất là 24 giờ trước khi bắt đầu dùng lopinavir/ritonavir, và dùng lại tadalafil sớm nhất là sau 1 tuần với liều 20 mg ngày 1 lần, rồi tăng liều lên 40 mg ngày 1 lần tùy theo dung nạp thuốc của bệnh nhân. Nếu dùng lopinavir/ritonavir cho người dùng tadalafil để điều trị rối loạn cương dương thì phải giảm liều tadalafil, liều tadalafil không được quá 10 mg, và không được dùng quá 1 lần/3 ngày, đồng thời phải theo dõi tác dụng phụ của tadalafil. Nếu dùng lopinavir/ritonavir cho người dùng vardenafil để điều trị rối loạn cương dương thì phải giảm liều vardenafil, liều vardenafil không được quá 2,5 mg, và không được dùng quá 1 lần/3 ngày, và phải theo dõi tác dụng phụ của vardenafil.
Không dùng đồng thời lopinavir/ritonavir và pimozid.
Không dùng đồng thời lopinavir/ritonavir và salmeterol do tăng tác dụng phụ lên tim.
Không dùng đồng thời lopinavir/ritonavir và telaprevir vì làm giảm nồng độ ổn định của telaprevir.
Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ và độc tính của trazodon. Phải giảm liều trazodon và theo dõi tác dụng phụ lên thần kinh trung ương và lên tim mạch.
Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ thuốc chống trầm cảm 3 vòng (amitryptilin, desipramin, imipramin, nortriptylin). Nếu dùng đồng thời thì nên dùng các thuốc chống trầm cảm 3 vòng với liều thấp nhất và phải theo dõi nồng độ thuốc trong máu và lâm sàng.
Lopinavir/ritonavir làm thay đổi chuyển hóa của warfarin. Nếu dùng đồng thời phải theo dõi đông máu, nhất là vào lúc bắt đầu dùng hoặc ngừng dùng lopinavir/ritonavir và điều chỉnh liều warfarin.
Không dùng đồng thời với cỏ ban (cỏ St. John *Hypericum perforatum*).

Quá liều và xử trí

Có ít dữ liệu về quá liều lopinavir/ritonavir. Không có thuốc kháng đặc hiệu. Có thể rửa dạ dày hoặc dùng than hoạt để lấy thuốc chưa được hấp thu. Chạy thận nhân tạo không có tác dụng vì thuốc gắn nhiều vào protein huyết tương nhưng lại có tác dụng lấy alcol và propylen glycol trong trường hợp quá liều do dùng thuốc dạng nước.

Thông tin qui chế

Lopinavir - ritonavir có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Aluvia; Kaletra; Ritocom.

LORATADIN

Tên chung quốc tế: Loratadine.

Mã ATC: R06AX13.

Loại thuốc: Thuốc kháng histamin, đối kháng thụ thể H_1.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 10 mg, viên nén rã nhanh 10 mg.
Sirô: 5 mg/5 ml.
Dạng kết hợp: Viên nén giải phóng chậm gồm 5 mg loratadin và 120 mg pseudoephedrin sulfat.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Loratadin là dẫn chất piperidin liên quan đến azatadin, là thuốc kháng histamin tác dụng kéo dài. Loratadin thuộc nhóm thuốc đối kháng chọn lọc thụ thể H_1 ngoại vi thuộc thế hệ thứ hai, không an thần, không có hoạt tính muscarinic đáng kể.
Loratadin có tác dụng giảm nhẹ triệu chứng của viêm mũi và viêm kết mạc dị ứng do giải phóng histamin. Loratadin còn có tác dụng chống ngứa và nổi mày đay liên quan đến histamin. Tuy nhiên, loratadin không có tác dụng bảo vệ hoặc trợ giúp lâm sàng đối với trường hợp giải phóng histamin nặng như choáng phản vệ. Trong trường hợp đó, điều trị chủ yếu là dùng adrenalin và corticosteroid. Thuốc kháng histamin không có vai trò trong điều trị hen.
Tác dụng kéo dài của loratadin là do thuốc phân ly chậm sau khi gắn với thụ thể H_1 hoặc do tạo thành chất chuyển hoá có hoạt tính là desloratadin (descarboethoxyloratadin).

Những thuốc kháng histamin không có tác dụng chữa nguyên nhân mà chỉ trợ giúp làm nhẹ bớt triệu chứng. Bệnh viêm mũi dị ứng có thể là bệnh mạn tính và tái diễn; để điều trị thành công thường phải dùng các thuốc kháng histamin lâu dài và ngắt quãng và sử dụng thêm những thuốc khác như glucocorticoid dùng theo đường hít và dùng kéo dài.

Có thể kết hợp loratadin với pseudoephedrin hydroclorid để làm nhẹ bớt triệu chứng ngạt mũi trong điều trị viêm mũi dị ứng có kèm ngạt mũi.

Dược động học

Loratadin hấp thu nhanh sau khi uống, tác dụng kháng histamin của thuốc xuất hiện trong vòng 1 - 4 giờ, đạt tối đa sau 8 - 12 giờ và kéo dài hơn 24 giờ. Nồng độ của loratadin và descarboethoxyloratadin (desloratadin) đạt trạng thái ổn định ở phần lớn người bệnh vào khoảng ngày thứ năm dùng thuốc.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình của loratadin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó (desloratadin) tương ứng là 1,5 và 3,7 giờ. Sinh khả dụng của thuốc tăng và thời gian đạt nồng độ đỉnh bị kéo dài bởi thức ăn.

98% loratadin liên kết với protein huyết tương. Nửa đời thải trừ của loratadin là 8,4 giờ và của desloratadin là 28 giờ. Nửa đời của thuốc biến đổi nhiều giữa các cá thể, không bị ảnh hưởng bởi urê máu, tăng lên ở người cao tuổi và người xơ gan.

Độ thanh thải của thuốc là 57 - 142 ml/phút/kg và không bị ảnh hưởng bởi urê máu nhưng giảm ở người bệnh xơ gan. Thể tích phân bố của thuốc là 80 - 120 lít/kg.

Loratadin chuyển hóa nhiều khi qua gan lần đầu bởi hệ enzym microsom cytochrom P_{450} chủ yếu thành desloratadin, là chất chuyển hóa có tác dụng dược lý.

Khoảng 80% tổng liều của loratadin bài tiết ngang nhau ra nước tiểu và phân dưới dạng chất chuyển hóa, trong vòng 10 ngày.

Loratadin và desloratadin vào sữa mẹ và đạt nồng độ đỉnh tương đương với nồng độ thuốc trong huyết tương. Không qua hàng rào máu - não ở liều thông thường.

Chỉ định

Viêm mũi dị ứng.

Viêm kết mạc dị ứng.

Ngứa và mày đay liên quan đến histamin.

Chống chỉ định

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Dùng dạng kết hợp loratadin và pseudoephedrin trong khi người bệnh đang dùng và đã dùng thuốc ức chế MAO trong vòng 10 ngày.

Thận trọng

Suy gan.

Khi dùng loratadin, có nguy cơ khô miệng, đặc biệt ở người cao tuổi, và tăng nguy cơ sâu răng. Do đó, cần phải vệ sinh răng miệng sạch sẽ khi dùng loratadin.

Thời kỳ mang thai

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và kiểm tra tốt về sử dụng loratadin trong thai kỳ. Do đó chỉ dùng loratadin trong thai kỳ khi cần thiết, dùng liều thấp và trong thời gian ngắn.

Thời kỳ cho con bú

Loratadin và chất chuyển hóa descarboethoxyloratadin tiết vào sữa mẹ. Do đó chỉ dùng loratadin khi cần thiết, dùng liều thấp và trong thời gian ngắn.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Loạn nhịp thất nặng đã xảy ra khi điều trị với một số thuốc kháng thụ thể histamin H_1 thế hệ 2. Điều đó không xuất hiện khi điều trị bằng loratadin.

Khi sử dụng loratadin với liều lớn hơn 10 mg hàng ngày, những tác dụng phụ sau đây có thể xảy ra:

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Đau đầu.

Tiêu hóa: Khô miệng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Chóng mặt.

Hô hấp: Khô mũi và hắt hơi.

Khác: Viêm kết mạc.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Trầm cảm.

Tim mạch: Tim đập nhanh, loạn nhịp nhanh trên thất, đánh trống ngực.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Chuyển hóa: Chức năng gan bất bình thường, kinh nguyệt không đều.

Khác: Ngoại ban, nổi mày đay, và choáng phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Sử dụng loratadin với liều thấp nhất mà có hiệu quả.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Dùng theo đường uống. Viên nén dạng kết hợp với pseudoephedrin phải nuốt nguyên cả viên mà không được bẻ, nhai hay hòa tan.

Liều lượng:

Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên:

Dùng một lần trong ngày, liều 10 mg loratadin dạng viên nén hoặc sirô hoặc dạng kết hợp với pseudoephedrin sulfat.

Trẻ em 2 - 12 tuổi:

Trọng lượng cơ thể > 30 kg: 10 mg loratadin, 1 lần/ngày. Dạng viên nén hoặc sirô. Trọng lượng cơ thể < 30 kg: 5 ml (1 mg/ml) sirô loratadin, 1 lần/ngày. Không dùng dạng viên nén.

An toàn và hiệu quả khi dùng loratadin cho trẻ em dưới 2 tuổi chưa được xác định.

Suy gan nặng:

Liều khởi đầu là 10 mg, 2 ngày một lần cho người lớn và trẻ em có trọng lượng cơ thể > 30 kg.

Suy thận nhẹ và người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều.

Suy thận nặng (Cl_{cr} < 30 ml/phút):

Liều 10 mg loratadin, 2 ngày một lần cho người lớn và trẻ em trên 6 tuổi.

Liều 5 mg, 2 ngày một lần cho trẻ em 2 - 5 tuổi.

Tương tác thuốc

Loratadin được chuyển hóa bởi cytochrom P_{450} isoenzym CYP3A4 và CYP2D6, vì vậy sử dụng đồng thời với những thuốc ức chế hoặc bị chuyển hóa bằng những enzym này có thể tạo ra thay đổi về nồng độ thuốc trong huyết tương và có thể có tác dụng không mong muốn. Các thuốc đã biết có ức chế enzym trên bao gồm: Cimetidin, erythromycin, ketoconazol, quinidin, fluconazol và fluoxetin.

Điều trị đồng thời loratadin và cimetidin dẫn đến tăng nồng độ loratadin trong huyết tương 60%, do cimetidin ức chế chuyển hóa của loratadin. Điều này không có biểu hiện lâm sàng.

Điều trị đồng thời loratadin và ketoconazol dẫn tới tăng nồng độ loratadin trong huyết tương gấp 3 lần, do ức chế CYP3A4. Điều đó không có biểu hiện lâm sàng vì loratadin có chỉ số điều trị rộng.

Điều trị đồng thời loratadin và erythromycin dẫn đến tăng nồng độ loratadin trong huyết tương. AUC (diện tích dưới đường cong của nồng độ theo thời gian) của loratadin, tăng trung bình 40% và AUC của desloratadin tăng trung bình 46% so với điều trị loratadin đơn độc. Trên điện tâm đồ không có thay đổi về khoảng QTc. Về mặt lâm sàng, không có biểu hiện sự thay đổi tính an toàn của loratadin và không có thông báo về tác dụng an thần hoặc hiện tượng ngất khi điều trị đồng thời 2 thuốc này.

Chống chỉ định dùng dạng kết hợp loratadin và pseudoephedrin khi đang và đã dùng các thuốc ức chế MAO trong vòng 10 ngày, vì các thuốc này có ảnh hưởng đến tác dụng trên huyết áp của pseudoephedrin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản loratadin ở nhiệt độ từ 2 - 25 ^{o}C, ở nơi khô, tránh ánh sáng mạnh.

Với viên nén loratadin rã nhanh, sử dụng thuốc trong vòng 6 tháng sau khi mở túi nhôm đựng vỉ thuốc và sử dụng thuốc ngay nếu bóc viên nén ra khỏi vỉ.

Quá liều và xử trí

Ở người lớn, khi uống quá liều viên nén loratadin (40 - 180 mg), có những biểu hiện: Buồn ngủ, nhịp tim nhanh, nhức đầu. Ở trẻ em, có biểu hiện ngoại tháp và đánh trống ngực, khi uống siro quá liều (vượt 10 mg).

Xử trí quá liều là điều trị triệu chứng và hỗ trợ chức năng sống. Có thể dùng than hoạt (dạng hỗn dịch). Rửa dạ dày cũng có thể xem xét. Loratadin không bị loại trừ bằng thẩm phân phúc mạc hoặc thẩm tách máu. Người bệnh cần được nghỉ ngơi và theo dõi y tế chặt chẽ.

Thông tin qui chế

Loratadin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Airtaline; Alerpriv 10; Alertin; Allertyn; Allor-10; Alorax; Ametamin 10; Arclenxyl; Aritada syrup; Aritofort; Axcel Loratadine; Axota; Ayale; Bivaltax; Bolorate; Bostadin; Caditadin; Canthalor; Clanoz; Clarityne; Clatinestandard; Clazidynie; Corityne; Crazestine; Dohistin; Eftilora; Erolin; Ganusa; Glora; Glora; Hamistyl; Hisradincelsius; Hysdin; Lohatidin; Lolergy; Lomatel; Lonlor; Lopefort; Lorad; Loradityl; Lorafar; Lorafast; Lorakiz; Loramark; Lorastad; Lorasweet; Loravidi; Loreta 10; Lorfast; Loridin Rapitab; Lorinet; Lortalesvi; Lorucet-10; Lorytec 10; Mediclary; Meyertadin; Midiltec; Najuson; Newaltidin; No-Lapin; OP. Carytin; Opelodil; Oziatidin; Pharmaniaga Loratadine; Philmidin; pms-Loratadin; Ratadil; Ridertin 10; Rinconad; Roustadin; SaVi Lora 10; Siulora; Suzet; Syratid-10; Tavelor; Tenovid; Tevatadin; Ticevis; Tiphallerdin; Unitadin; Vaco Loratadine.

LORAZEPAM

Tên chung quốc tế: Lorazepam.

Mã ATC: N05B A06.

Loại thuốc: Thuốc chống lo âu, an thần loại benzodiazepin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 0,5 mg, 1 mg, 2 mg. Dung dịch uống: 2 mg/ ml.

Viên nén đặt dưới lưỡi: 0,5 mg, 1 mg, 2 mg.

Ống tiêm: 2 mg/ml, 4 mg/ml (có alcol benzylic 2%, polyethylenglycol 400 và propylenglycol).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lorazepam là một benzodiazepin tác dụng ngắn, có tác dụng nói chung tương tự như diazepam. Thuốc dùng để điều trị ngắn ngày trạng thái lo âu, chứng mất ngủ (lo âu hoặc căng thẳng do stress đời sống hàng ngày thường không cần phải dùng thuốc giải lo âu), chống co giật trong trạng thái động kinh. Khi điều trị trạng thái động kinh, thuốc có tác dụng chống động kinh kéo dài nên thường được ưa dùng đầu tiên nếu dễ tiêm được tĩnh mạch. Ngoài ra, thuốc còn gây giảm trí nhớ, làm thư giãn cơ nên được dùng trong tiền mê. Thuốc có thể được dùng đơn độc, nhưng thường được phối hợp với thuốc khác như thuốc đối kháng thụ thể 5-HT, và/hoặc corticosteroid để điều trị buồn nôn và nôn do hóa trị liệu ung thư gây ra.

Lorazepam ức chế hệ thần kinh trung ương ở các mức, bao gồm cả hồi viền và tổ chức lưới của não, bằng cách gắn vào thụ thể benzodiazepin nằm trong phức hợp thụ thể của GABA (gamma aminobutyric acid) và bằng cách điều hòa GABA. GABA là một chất ức chế dẫn truyền thần kinh của não. Lorazepam làm tăng tác dụng ức chế của GABA đối với tính kích thích của neuron ở não, do làm tăng tính thấm của màng tế bào neuron đối với ion Cl^-. Sự di chuyển ion Cl^- (anion) vào trong tế bào làm tăng điện thế qua màng, dẫn đến trạng thái bị kích thích kém hơn và gây trạng thái ổn định, như vậy, xung thần kinh có thể bị chặn hoàn toàn. Tăng tác dụng ức chế dẫn truyền thần kinh của GABA dẫn đến hậu quả là lorazepam cũng làm não giảm lượng sản xuất ra các chất kích thích dẫn truyền thần kinh bao gồm norepinephrin, serotonin, acetylcholin, và dopamin. Lorazepam có nguy cơ cao gây phụ thuộc thuốc.

Dược động học:

Hấp thu: Sau khi uống hoặc tiêm bắp, lorazepam được hấp thu nhanh và sinh khả dụng khoảng 90%. Thời gian thuốc bắt đầu có tác dụng sau khi dùng: An thần, gây ngủ: Uống: Trong vòng 60 phút, tiêm bắp: 30 - 60 phút, tiêm tĩnh mạch: 15 - 30 phút. Chống co giật: uống: 30 - 60 phút, tiêm tĩnh mạch: 5 phút. Thời gian tác dụng của thuốc: 6 - 8 giờ. Phân bố: Thể tích phân bố V_d ở trẻ sơ sinh: 0,75 lít/kg, người lớn: 1,3 lít/kg. Thuốc qua hàng rào máu - não, qua nhau thai và vào sữa. Gắn vào protein khoảng 85%. Phần thuốc tự do có thể cao đáng kể ở người cao tuổi. Thuốc chuyển hóa ở gan thành glucuronid không có hoạt tính. Nửa đời thải trừ: Trẻ sơ sinh: 40,2 giờ; trẻ lớn hơn: 10,5 giờ; người lớn: 12,9 giờ; người cao tuổi: 15,9 giờ; suy thận giai đoạn cuối: 32 - 70 giờ. Thuốc bài tiết qua nước tiểu, một ít qua phân.

Chỉ định

Uống: Điều trị chứng lo âu, điều trị ngắn ngày (dưới 4 tháng) triệu chứng lo âu hoặc lo âu kết hợp với triệu chứng trầm cảm.

Tiêm tĩnh mạch: Trạng thái động kinh, tiền mê, chống nôn và buồn nôn do hóa trị liệu ung thư.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với lorazepam hoặc bất cứ thành phần nào khác. Có thể có mẫn cảm chéo với các benzodiazepin khác.

Bệnh glôcôm cấp góc hẹp.

Hội chứng ngừng thở khi ngủ (tiêm).

Tiêm thuốc vào động mạch.

Suy hô hấp nặng trừ trường hợp thở máy.

Thận trọng

Phải dùng thận trọng cho người cao tuổi, người suy nhược, người có bệnh gan, người nghiện rượu hoặc suy thận, người bị bệnh phổi mạn tính (bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, ngừng thở khi ngủ). Phải dùng liều thấp nhất cho người cao tuổi và suy nhược.

Thuốc gây ức chế hệ thần kinh trung ương phụ thuộc vào liều, có thể dẫn đến ngủ, chóng mặt, lú lẫn hoặc mất phối hợp động tác. Tránh lái xe hoặc đứng máy. Phải thận trọng khi phối hợp với các thuốc ức chế thần kinh hoặc thuốc chống loạn thần khác.

Cần thận trọng đối với người dễ ngã (người cao tuổi).

Lorazepam có thể gây quên thuận chiều (anterograde amnesia). Phản ứng nghịch thường như hung hăng gây gổ, kích động đã gặp, đặc biệt ở tuổi thiếu niên, hoặc bệnh nhân loạn thần.

Phải dùng thận trọng đối với người bị trầm cảm, đặc biệt khi có nguy cơ tự sát. Trầm cảm có từ trước có thể nặng lên hoặc xuất hiện trong khi điều trị bằng lorazepam. Không khuyến cáo dùng lorazepam cho người bị trầm cảm tiên phát hoặc loạn thần.

Phải thận trọng khi dùng lorazepam cho người có tiền sử nghiện thuốc. Lorazepam có thể gây phụ thuộc thuốc; khi ngừng thuốc đột ngột, có thể có hội chứng cai thuốc (co giật, run rẩy, co cứng cơ và bụng, nôn, toát mồ hôi).

Phải thận trọng khi dùng lorazepam như một thuốc ngủ để điều trị rối loạn giấc ngủ. Phải tìm các nguyên nhân có thể gây ra. Nếu thất bại sau 7 - 10 ngày điều trị, phải nghĩ đến một bệnh nội khoa hoặc một bệnh loạn thần.

Lorazepam tiêm có chứa polyethylen glycol và propylen glycol đã gây độc khi dùng liều cao và/hoặc truyền dịch kéo dài. Thuốc cũng chứa cả benzyl alcol, tránh dùng cho trẻ sơ sinh.

Độ an toàn và tính hiệu quả của thuốc chưa xác định được đối với trẻ dưới 12 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Tác dụng gây quái thai đã thấy ở một số nghiên cứu trên động vật. Thuốc qua nhau thai ở người. Trẻ sơ sinh có thể bị ức chế hô hấp, hội chứng cai thuốc hoặc giảm trương lực cơ khi mẹ dùng thuốc ở những tháng cuối thai kỳ, hoặc gần ngày sinh. Chống chỉ định dùng ở người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào sữa mẹ. Không khuyến cáo dùng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ thần kinh: Gây ngủ.

Hô hấp: Ức chế hô hấp.

Tại chỗ, khi tiêm bắp: Đau ở nơi tiêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp.

Hệ thần kinh trung ương: Chứng ngồi không yên, chứng quên, mất phối hợp động tác, lú lẫn, trầm cảm, mất định hướng, hoa mắt chóng mặt, nhức đầu.

Da: Viêm da, phát ban.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, tăng/giảm cân.

Cơ xương: Yếu cơ.

Mắt : Rối loạn thị lực.

Hô hấp: Ngừng thở, tăng thông khí, ngạt mũi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Mệt mỏi, loạn đông máu, thay đổi tính khí, tăng tiết nước bọt, rối loạn kinh nguyệt, nghiện thuốc (khi dùng kéo dài), phản xạ chậm, tự sát, co giật, chóng mặt, ngộ độc do polyethylen glycol hoặc propylen glycol (khi truyền tĩnh mạch kéo dài).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn thường xuất hiện lúc mới bắt đầu điều trị và nói chung thường hết khi tiếp tục điều trị hoặc phải giảm liều. Chú ý đến người cao tuổi, suy nhược, trầm cảm (nguy cơ tự sát), chỉ kê đơn số lượng ít và ngắn ngày không quá 2 tuần.

Liều uống trên 0,09 mg/kg làm tăng mất phối hợp động tác mà không làm tăng tác dụng an thần so với liều thấp hơn. Ngừng thuốc đột ngột sau một thời gian dài (thường trên 10 ngày) có thể gây hội chứng cai thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc có thể uống, tiêm bắp (tiêm sâu), hoặc tiêm tĩnh mạch (không được vượt quá 2 mg/phút hoặc 0,05 mg/kg trong 2 - 5 phút, pha loãng liều tiêm tĩnh mạch với một thể tích tương đương nước cất pha tiêm, hoặc dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hay dung dịch tiêm glucose 5%. Tránh tiêm vào động mạch, không để thoát dịch ở nơi tiêm.

Liều lượng:

Chống nôn do hóa trị liệu ung thư:

Trẻ em 2 - 15 tuổi: Tiêm tĩnh mạch 0,05 mg/kg (tối đa 2 mg/liều) trước khi dùng hóa trị liệu.

Người lớn: Uống (ghi chú: Có thể cho ngậm dưới lưỡi) hoặc tiêm tĩnh mạch 0,5 - 2 mg, cách 4 - 6 giờ nếu cần.

Lo âu, gây ngủ an thần:

Trẻ nhỏ và trẻ em: Uống, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch: Liều thông thường: 0,05 mg/kg/liều (dao động từ 0,02 - 0,09 mg/kg) cách nhau 4 - 8 giờ.

Tiêm tĩnh mạch có thể dùng liều nhỏ hơn như 0,01 - 0,03 mg/kg và nhắc lại cách nhau 20 phút nếu cần để đánh giá tác dụng.

Người lớn: Uống: 1 - 10 mg/ngày chia làm 2 - 3 lần; liều thông thường 2 - 6 mg/ngày chia làm nhiều liều nhỏ.

Người cao tuổi: 0,5 - 4 mg/ngày; liều đầu tiên không được vượt quá 2 mg.

Mất ngủ: Người lớn: 2 - 4 mg lúc đi ngủ.

Trước phẫu thuật: Người lớn: Tiêm bắp 0,05 mg/kg, 2 giờ trước khi phẫu thuật (tối đa 4 mg/liều). Tiêm tĩnh mạch: 0,044 mg/kg, 15 - 20 phút trước khi phẫu thuật (liều tối đa 2 mg/liều). Lo lắng trước khi làm thủ thuật (thủ thuật về răng): Người lớn: Uống: 1 - 2 mg, 1 giờ trước khi làm thủ thuật.

Chứng quên sau phẫu thuật (operative amnesia): Người lớn: Tiêm tĩnh mạch: tối đa tới 0,05 mg/kg (tối đa 4 mg/liều).

An thần (trước khi làm thủ thuật): Trẻ nhỏ và trẻ em: Uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch: liều thông thường: 0,05 mg/kg (dao động từ 0,02 - 0,09 mg/kg). Tiêm tĩnh mạch có thể dùng liều nhỏ hơn (0,01 - 0,03 mg/kg) và nhắc lại cách nhau 20 phút nếu cần để đánh giá hiệu quả.

Trạng thái động kinh: Tiêm tĩnh mạch: Trẻ nhỏ và trẻ em: 0,05 - 0,1 mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm trong 2 - 5 phút; không được vượt quá 4 mg/liều đơn; có thể nhắc lại liều thứ hai 0,05 mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm sau 5 - 10 phút nếu cần. Thiếu niên: 0,07 mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm trong 2 - 5 phút; tối đa: 4 mg/liều; có thể lặp lại sau 5 - 10 phút. Người lớn: 4 mg/liều tiêm tĩnh mạch chậm trong 2 - 5 phút; có thể nhắc lại sau 5 - 10 phút. Liều tối đa thông thường: 8 mg.

Để an thần nhanh đối với người bị kích động (cứ 30 - 60 phút/lần): Người lớn: Uống 1 - 2 mg. Tiêm bắp: 0,5 - 1 mg. Tổng liều trung bình để an thần: Uống, tiêm bắp: 4 - 8 mg.

Khi dùng đồng thời với probenecid hoặc acid valproic, phải giảm 50% liều lorazepam.

Điều chỉnh liều ở người suy thận: Tiêm tĩnh mạch: Nguy cơ nhiễm độc propylen glycol, vì vậy phải theo dõi sát khi dùng kéo dài hoặc dùng liều cao. Điều chỉnh liều ở người suy gan: Dùng thận trọng.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng/độc tính: Lorazepam làm tăng nồng độ/tác dụng của rượu (ethylic), clozapin, các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương, phenytoin.

Nồng độ/tác dụng của lorazepam có thể tăng lên do loxapin, probenecid, acid valproic.

Giảm tác dụng: Nồng độ/tác dụng của lorazepam có thể bị giảm do các dẫn chất của theophylin, yohimbin.

Độ ổn định và bảo quản

Lorazepam viên phải bảo quản trong lọ kín ở nhiệt độ 20 - 25 ºC. Lorazepam dung dịch đậm đặc để uống và lorazepam để tiêm phải

được bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 ºC, tránh ánh sáng. Tránh làm đông lạnh. Không dùng khi dung dịch biến màu hoặc bị tủa. Có thể bảo quản ở nhiệt độ phòng tới 60 ngày. Dung dịch pha để tiêm ổn định ở nhiệt độ phòng (25 ºC) trong 24 giờ.

Tương kỵ

Thuốc tiêm lorazepam tương kỵ vật lý với sargramostim hoặc astreonam.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Khi nghi ngờ dùng quá liều, cần xem người bệnh có thường xuyên dùng thuốc lorazepam không, nhất là dùng cùng với rượu hoặc một số thuốc loạn thần khác. Triệu chứng có thể từ lú lẫn đến hôn mê, suy hô hấp, hạ huyết áp, loạn nhịp tim, cuối cùng tử vong.

Xử trí: Điều trị sớm khi bệnh nhân còn tỉnh (trước 1 giờ), gây nôn, rửa dạ dày, uống than hoạt. Điều trị hỗ trợ hô hấp tuần hoàn. Có thể dùng flumazenil (một chất đối kháng benzodiazepin), nhưng khi chỉ định cần cảnh giác về nguy cơ gây cơn động kinh, đặc biệt ở những người dùng benzodiazepin kéo dài.

Thông tin quy chế

Lorazepam có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Thuốc hướng tâm thần.

LOSARTAN

Tên chung quốc tế: Losartan.

Mã ATC: C09CA01.

Loại thuốc: Chất đối kháng thụ thể AT_1 của angiotensin II.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim, dạng muối kali: 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Viên nén bao phim dạng phối hợp: 50 mg (100 mg) losartan và 12,5 mg (25 mg) hydroclorothiazid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Losartan là chất đầu tiên của nhóm thuốc chống tăng huyết áp mới, đó là một chất đối kháng thụ thể (typ AT_1) angiotensin II.

Angiotensin II, tạo thành từ angiotensin I trong phản ứng do enzym chuyển angiotensin (ACE) xúc tác, là một chất co mạch mạnh; đó là hormon kích hoạt mạch chủ yếu của hệ thống renin - angiotensin, và là một thành phần quan trọng trong sinh lý bệnh học của tăng huyết áp. Angiotensin II cũng kích thích vỏ tuyến thượng thận tiết aldosteron.

Losartan và chất chuyển hóa chính có hoạt tính chẹn tác dụng co mạch và tiết aldosteron của angiotensin II bằng cách ngăn cản có chọn lọc angiotensin II, không cho gắn vào thụ thể AT_1 có trong nhiều mô (thí dụ cơ trơn mạch máu, tuyến thượng thận). Cả losartan và chất chuyển hóa chính có hoạt tính đều không biểu lộ tác dụng chủ vận cục bộ ở thụ thể AT_1 và đều có ái lực với thụ thể AT_1 lớn hơn nhiều (khoảng 1000 lần) so với thụ thể AT_2. Losartan là một chất ức chế cạnh tranh, thuận nghịch của thụ thể AT_1. Chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc mạnh hơn từ 10 đến 40 lần so với losartan, tính theo trọng lượng và là một chất ức chế không cạnh tranh, thuận nghịch của thụ thể AT_1. Các chất đối kháng angiotensin II cũng có các tác dụng huyết động học như các chất ức chế ACE, nhưng không có tác dụng không mong muốn phổ biến của các chất ức chế ACE là ho khan.

Dược động học

Sau khi uống, losartan hấp thu tốt và chuyển hóa bước đầu nhiều qua gan nhờ các enzym cytochrom P_{450} (CYP2C9 và CYP3A4). Khả dụng sinh học của losartan xấp xỉ 33%. Khoảng 14% liều losartan uống chuyển thành chất chuyển hóa có hoạt tính, chất này đảm nhiệm phần lớn tính đối kháng thụ thể angiotensin II. Nửa đời thải trừ của losartan khoảng 2 giờ, và của chất chuyển hóa khoảng 6 - 9 giờ. Nồng độ đỉnh trung bình của losartan đạt trong vòng 1 giờ, và của chất chuyển hóa có hoạt tính trong vòng 3 - 4 giờ.

Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính đều liên kết nhiều với protein huyết tương (> 98%), chủ yếu là albumin và chúng không qua hàng rào máu - não. Thể tích phân bố của losartan khoảng 34 lít và của chất chuyển hóa có hoạt tính khoảng 12 lít. Độ thanh thải toàn phần trong huyết tương của losartan là khoảng 600 ml/phút và của chất chuyển hóa có hoạt tính là 50 ml/phút; độ thanh thải của chúng ở thận tương ứng với khoảng 75 ml/phút và 25 ml/phút. Losartan thải trừ 35% qua đường nước tiểu và khoảng 60% qua phân.

Ở người bệnh xơ gan từ nhẹ đến vừa, diện tích dưới đường cong (AUC) của losartan và của chất chuyển hóa có hoạt tính cao hơn, tương ứng, gấp 5 lần và 2 lần so với ở người bệnh có gan bình thường. Losartan và chất chuyển hóa E-3174 không bị loại ra khi thẩm phân máu.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp: Có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác (thí dụ thuốc lợi tiểu thiazid). Nên dùng losartan cho người bệnh không dung nạp được các chất ức chế ACE.

Điều trị suy tim: Losartan có thể sử dụng trong phối hợp điều trị suy tim.

Điều trị bệnh thận do đái tháo đường.

Chống chỉ định

Quá mẫn với losartan hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm. Mang thai, suy gan nặng. Suy thận: Creatinin máu ≥ 250 mmol/lít hoặc kali huyết ≥ 5 mmol/lít hoặc hệ số thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút.

Thận trọng

Cần phải giám sát đặc biệt và/hoặc giảm liều ở người bệnh mất nước, điều trị bằng thuốc lợi tiểu và người bệnh có những yếu tố khác dễ dẫn đến hạ huyết áp. Người bệnh hẹp động mạch thận hai bên hoặc một bên, người chỉ còn một thận cũng có nguy cơ cao mắc tác dụng không mong muốn (tăng creatinin và urê huyết) và cần được giám sát chặt chẽ trong điều trị. Do nguy cơ tăng kali máu, nên theo dõi nồng độ kali máu ở người già và người suy thận, không dùng với thuốc lợi tiểu giữ kali.

Người bệnh suy gan phải dùng liều thấp hơn.

Thời kỳ mang thai

Dùng các thuốc tác dụng trực tiếp lên hệ thống renin - angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể gây ít nước ối, hạ huyết áp, vô niệu, thiểu niệu, biến dạng sọ mặt và tử vong ở trẻ sơ sinh. Mặc dù, việc chỉ dùng thuốc ở ba tháng đầu của thai kỳ chưa thấy có liên quan đến nguy cơ cho thai nhi, nhưng dù sao khi phát hiện có thai, phải ngừng losartan càng sớm càng tốt.

Thời kỳ cho con bú

Không biết losartan có tiết vào sữa mẹ hay không, nhưng có những lượng đáng kể losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc trong sữa của chuột cống. Do tiềm năng có hại cho trẻ nhỏ đang bú mẹ, phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phần lớn các tác dụng không mong muốn đều nhẹ và mất dần với thời gian.

Thường gặp, ADR > 1/100
Tim mạch: Hạ huyết áp, đau ngực.
Thần kinh trung ương: Mất ngủ, choáng váng, mệt mỏi.
Nội tiết - chuyển hóa: Tăng kali huyết, hạ glucose máu.
Tiêu hóa: Ỉa chảy, khó tiêu.
Huyết học: Hạ nhẹ hemoglobin và hematocrit.
Thần kinh cơ - xương: Đau lưng, đau chân, đau cơ.
Thận: Hạ acid uric huyết (khi dùng liều cao), nhiễm trùng đường niệu.
Hô hấp: Ho (ít hơn khi dùng các chất ức chế ACE), sung huyết mũi, viêm xoang.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Tim mạch: Hạ huyết áp thế đứng, đau ngực, blốc A - V độ II, trống ngực, nhịp chậm xoang, nhịp tim nhanh, phù mặt, đỏ mặt.
Thần kinh trung ương: Lo âu, mất điều hoà, lú lẫn, trầm cảm, đau nửa đầu, đau đầu, rối loạn giấc ngủ, sốt, chóng mặt.
Da: Rụng tóc, viêm da, da khô, ban đỏ, nhạy cảm ánh sáng, ngứa, mày đay, vết bầm, ngoại ban.
Nội tiết - chuyển hóa: Bệnh gút.
Tiêu hóa: Chán ăn, táo bón, đầy hơi, nôn, mất vị giác, viêm dạ dày.
Sinh dục - tiết niệu: Bất lực, giảm tình dục, đái nhiều, đái đêm.
Gan: Tăng nhẹ các thử nghiệm về chức năng gan và tăng nhẹ bilirubin.
Thần kinh cơ xương: Dị cảm, run, đau xương, yếu cơ, phù khớp, đau cơ.
Mắt: Nhìn mờ, viêm kết mạc, giảm thị lực, nóng rát và nhức mắt.
Tai: Ù tai.
Thận: Nhiễm khuẩn đường niệu, tăng nhẹ creatinin hoặc urê.
Hô hấp: Khó thở, viêm phế quản, chảy máu cam, viêm mũi, sung huyết đường thở, khó chịu ở họng.
Các tác dụng khác: Toát mồ hôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Giảm liều hoặc dừng thuốc khi xuất hiện các tác dụng không mong muốn.

Liều lượng và cách dùng
Điều trị tăng huyết áp: Liều dùng tùy thuộc từng người bệnh và phải điều chỉnh theo đáp ứng huyết áp. Liều khởi đầu của losartan thường dùng cho người lớn là 50 mg mỗi ngày; có thể dùng liều khởi đầu thấp hơn (thí dụ 25 mg mỗi ngày) cho người bệnh có khả năng mất dịch trong lòng mạch, kể cả người đang dùng thuốc lợi tiểu, hoặc suy gan.
Liều duy trì thông thường là 25 - 100 mg, uống một lần hoặc chia làm 2 lần mỗi ngày. Không cần phải thay đổi liều cho người bệnh cao tuổi hoặc người suy thận, kể cả người đang thẩm phân máu.
Nói chung, nếu không kiểm soát được huyết áp với liều đã dùng, thì cách 1 - 2 tháng một lần phải điều chỉnh liều lượng thuốc chống tăng huyết áp.
Nếu dùng losartan đơn độc mà không kiểm soát được huyết áp, có thể thêm thuốc lợi tiểu liều thấp. Hydroclorothiazid chứng tỏ có tác dụng cộng lực. Có thể dùng losartan cùng với các thuốc chống tăng huyết áp khác. Không được phối hợp losartan với các thuốc lợi tiểu giữ kali, do nguy cơ tăng kali huyết.
Trẻ em trên 6 tuổi: Liều khởi đầu 0,7 mg/kg/lần/ngày, liều tối đa 50 mg/lần/ngày.
Điều trị suy tim: Bệnh nhân trên 60 tuổi, liều khởi đầu 12,5 mg/lần/ngày. Nếu chưa thấy đáp ứng thì tăng gấp đôi liều sau mỗi tuần đến liều duy trì 50 mg/lần/ngày.
Điều trị bệnh thận do đái tháo đường: 50 mg/lần/ngày có thể tăng đến 100 mg/lần/ngày tùy theo huyết áp
Có thể uống losartan khi đói hay no.

Tương tác thuốc
Losartan không ảnh hưởng đến dược động học của digoxin uống hoặc tiêm tĩnh mạch.
Uống losartan cùng với cimetidin làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của losartan khoảng 18%, nhưng không ảnh hưởng đến dược động học của chất chuyển hóa có hoạt tính của losartan.
Uống losartan cùng với phenobarbital làm giảm khoảng 20% AUC của losartan và của chất chuyển hóa có hoạt tính.
Tăng kali huyết khi dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc bổ sung kali, chất thay thế muối chứa kali.
Rifampicin, aminoglutethimid, carbamazepin, nafcilin, nevirapin, phenytoin, làm giảm nồng độ losartan và chất chuyển hóa trong huyết tương khi dùng đồng thời.
Losartan làm tăng tác dụng các thuốc: Amifostin, thuốc hạ huyết áp, carvedilol, thuốc hạ đường huyết, lithi, thuốc lợi tiểu giữ kali, rituximab.
Không có tương tác dược động học giữa losartan và hydroclorothiazid.
Các thuốc chống viêm, giảm đau không steroid (NSAID) nhất là COX-2 dùng kết hợp với losartan có thể gây suy thận, nên cần theo dõi chức năng thận cho bệnh nhân.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C, trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Dữ liệu về quá liều ở người còn hạn chế. Biểu hiện về quá liều có thể hay gặp nhất có lẽ là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; cũng có thể gặp nhịp tim chậm do kích thích thần kinh đối giao cảm (dây thần kinh phế vị). Nếu hạ huyết áp triệu chứng xảy ra, phải điều trị hỗ trợ. Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính đều không thể loại bỏ được bằng thẩm phân máu.

Thông tin qui chế
Losartan có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Aceartin-50; Agilosart 50; Angiodil; Angioten; Angizaar-25; Bloza; Bonsartine 25; Chemstat; Cosaraz; Covance; Cozaar; Czartan-50; Eulosan 50; Flamosar; Grasarta; Hylos; Ikolos-25; KMS Losartan; Ksart; Lifezar; Lipewin; Lokcomin; Lorista; Losacar-25; Losagen-50; Losamark 25; Losap 25; Losapin 50; Losardil-25; Losarlife; Losartan 25 Glomed; Losartan-Teva; Losartas-25; Losatrust-25; Losium 50; Losposi; Lostad 25; Lotas-25; Miratan 50; Nusar-50; Opesartan; Orenter; Presartan-25; Pyzacar 50; Rapdotin; Rasoltan; Resilo 25; Rhydlosart-50; Sartanim; Sartanpo; Sartinlo-25; Sastan 25; SaVi Losartan 50; Sentor; SPLozarsin; Toraass 25; Troysar 50; Vazortan-25; Winsatan 50; Wonsaltan; Woorilosa.

MAGNESI SULFAT

Tên chung quốc tế: Magnesium sulfate.

Mã ATC: A06AD04; A12CC02; B05XA05; D11AX05; V04CC02.

Loại thuốc: Chống co giật, bổ sung điện giải, nhuận tràng.

Dạng thuốc và hàm lượng
Gói bột uống: 5 g, 10 g, 30 g.
Ống tiêm: 500 mg/5 ml; 1 g/10 ml; 2 g/ 20 ml; 1,5 g/10 ml; 1 g/5 ml; 2 g/10 ml; 4 g/ 20 ml;1 g/2 ml; 5 g/10 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Magnesi là cation nhiều thứ tư trong cơ thể, nhiều thứ hai trong tế bào, là cation thiết yếu cho chức năng của các enzym quan trọng, bao gồm những enzym liên quan tới sự chuyển các nhóm

phosphat, tất cả các phản ứng đòi hỏi ATP và mỗi bước liên quan tới sự sao chép, phiên mã của DNA và sự dịch mã của RNA thông tin. Magnesi tham gia như một cofactor (đồng yếu tố) trong nhiều phản ứng enzym trong cơ thể. Có ít nhất 300 enzym phụ thuộc vào magnesi để có chức năng hoạt động bình thường. Magnesi cũng cần thiết cho chuyển hóa năng lượng tế bào, cho sự ổn định màng, dẫn truyền thần kinh, vận chuyển sắt và có tác động trên kênh calci. Do tác dụng trên ống thận, magnesi cần thiết để duy trì mức calci và kali trong huyết thanh.

Khi dùng đường tiêm với các liều đủ để gây tăng magnesi máu (nồng độ magnesi huyết thanh lớn > 2,5 mEq/lít), thuốc có thể ức chế thần kinh trung ương và chẹn dẫn truyền thần kinh - cơ ở ngoại biên, nên có tác dụng chống co giật. Khi điều trị cơn co giật trong sản giật, magnesi sulfat có hiệu quả hơn phenytoin, diazepam, mà lại ít gây tác dụng không mong muốn hơn. Cơ chế chính xác của tác dụng ức chế này chưa được biết đầy đủ, tuy nhiên khi magnesi tăng quá mức sẽ làm giảm lượng acetylcholin được giải phóng tại bản vận động của cơ. Khi nồng độ magnesi trong huyết thanh vượt quá 4 mEq/lít, các phản xạ gân sâu có thể bị suy yếu. Khi nồng độ magnesi trong huyết thanh đạt 10 mEq/lít, có thể mất các phản xạ gân sâu và liệt hô hấp có thể xảy ra. Nồng độ magnesi huyết thanh vượt quá 12 mEq/lít có thể gây tử vong. Blốc tim hoàn toàn cũng có thể xảy ra khi nồng độ của magnesi trong huyết thanh cao (khoảng 10 mEq/lít). Ion magnesi tác động trên cơ tim làm chậm tốc độ hình thành xung động của nút xoang - nhĩ và kéo dài thời gian dẫn truyền. Truyền magnesi tĩnh mạch cho người không có bệnh tim làm kéo dài khoảng PR, HV (nhĩ - bó His), thời kỳ trơ hữu hiệu của nút N-T và thời gian dẫn truyền xoang - nhĩ. Các số liệu đã có cũng gợi ý rằng magnesi gây ra giãn mạch vành và mạch toàn thân, có hoạt tính kháng tiểu cầu, ngăn chặn các tế bào khử cực tự động một phần và bảo vệ các tế bào cơ chống lại tình trạng quá tải calci trong điều kiện thiếu máu cục bộ do ức chế dòng calci đi vào. Tuy nhiên lợi ích trên lâm sàng của magnesi trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp chưa được xác định đầy đủ. Magnesi cũng có tác dụng ở ngoại biên, gây giãn mạch. Các liều trung bình gây đỏ bừng và toát mồ hôi, các liều cao hơn làm giảm huyết áp. Tác dụng ức chế thần kinh trung ương và phong bế dẫn truyền thần kinh - cơ ở ngoại biên do tăng magnesi huyết gây ra có thể điều trị bằng dùng calci liều cao.

Magnesi sulfat tiêm tĩnh mạch đã từng được dùng để ức chế cơn co bóp tử cung ban đầu chuyển dạ sớm, mục đích kéo dài thời kỳ mang thai để giảm tỷ lệ tử vong thai nhi, giảm hội chứng suy hô hấp, nhưng nghiên cứu cho thấy không có kết quả.

Khi dùng đường uống, magnesi làm tăng lượng phân do giữ lại dịch trong lòng ruột, làm căng ruột kết, gây tăng nhu động ruột, do đó được dùng làm thuốc nhuận tràng thẩm thấu.

Dược động học

Sau khi uống, khoảng 1/3 lượng magnesi được hấp thu ở ruột non, ngay cả các muối magnesi hòa tan thường cũng hấp thu rất chậm qua đường tiêu hóa. Hấp thu magnesi tăng lên khi lượng magnesi đưa vào cơ thể giảm. Khoảng 25 - 30% magnesi gắn với protein huyết tương (albumin).

Khi dùng magnesi đường tĩnh mạch, tác dụng chống co giật bắt đầu ngay lập tức, thời gian tác dụng khoảng 30 phút. Sau khi tiêm bắp, tác dụng bắt đầu trong khoảng 1 giờ, thời gian tác dụng 3 - 4 giờ. Nồng độ magnesi trong huyết thanh có tác dụng chống co giật trong khoảng 2,5 - 7,5 mEq/lít.

Phân bố vào xương 50 - 60%, vào dịch ngoại bào 1 - 2%.

Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, tỷ lệ thay đổi giữa các cá thể nhưng tỷ lệ thuận với nồng độ trong huyết thanh và sự lọc của cầu thận. Phần không hấp thu khi uống được thải trừ theo phân.

Sau khi dùng magnesi sulfat đường tiêm, magnesi qua được nhau thai và một lượng nhỏ vào sữa mẹ. Nồng độ magnesi trong sữa chỉ tăng lên trong khoảng 24 giờ sau khi ngừng magnesi sulfat.

Chỉ định

Đường tiêm:

Dự phòng và điều trị các cơn co giật: Là thuốc chủ yếu để dự phòng và điều trị co giật trong tiền sản giật và sản giật; co giật do biến chứng (bệnh lý ở não, tăng huyết áp) trong viêm cầu thận cấp ở trẻ em sau khi đã dùng các thuốc chống co giật, chống tăng huyết áp khác mà không đỡ.

Dự phòng và điều trị hạ magnesi huyết do nuôi dưỡng hoàn toàn bằng đường tĩnh mạch, hội chứng kém hấp thu, nghiện rượu, xơ gan, viêm tụy cấp hoặc truyền tĩnh mạch kéo dài bằng các dịch không có magnesi. Điều trị giảm magnesi huyết cấp đi kèm với dấu hiệu co cứng cơ (tetani) tương tự như trong giảm calci huyết.

Điều trị một số loạn nhịp tim nặng đe dọa tính mạng như xoắn đỉnh (hoặc nghi là xoắn đỉnh), ngay cả khi không thiếu hụt magnesi (xoắn đỉnh do thuốc chống loạn nhịp gây ra).

Điều trị ngộ độc bari để làm mất tác dụng kích thích cơ mạnh.

Đường uống: Táo bón, tẩy (điều trị ngộ độc), làm thông mật.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Dùng đường tiêm: Tăng magnesi huyết, blốc tim, tổn thương cơ tim, suy thận nặng.

Dùng đường uống: Các bệnh cấp ở đường tiêu hóa, thủ thuật mở thông ruột kết, thủ thuật mở thông hồi tràng, tắc nghẽn ruột, thủng ruột, viêm ruột thừa, đau bụng.

Thận trọng

Dùng magnesi sulfat đường tiêm phải theo dõi cẩn thận, kiểm tra chặt chẽ nồng độ magnesi trong huyết thanh để tránh quá liều. Độc tính của magnesi có thể dẫn đến ngừng tim gây tử vong và/hoặc liệt hô hấp. Mất phản xạ xương bánh chè là dấu hiệu lâm sàng có ích để phát hiện bắt đầu ngộ độc magnesi. Trước mỗi liều nhắc lại, phải kiểm tra phản xạ giật cơ đầu gối (nếu mất phản xạ thì không dùng thêm magnesi cho đến khi có phản xạ trở lại), nhịp thở đạt ít nhất 16 lần/phút. Chỉ tiếp tục điều trị khi lượng nước tiểu ≥ 100 ml trong 4 giờ trước mỗi liều dùng. Kiểm tra huyết áp của người bệnh. Phải có sẵn calci gluconat tiêm tĩnh mạch để điều trị ngộ độc magnesi sulfat.

Dùng magnesi sulfat làm thuốc chống cơn co tử cung trong sản khoa có thể gây nguy cơ phù phổi ở mẹ, nguyên nhân cần làm sáng tỏ hơn. Các yếu tố nguy cơ ở mẹ bao gồm quá thừa nước, mang thai nhiều lần, nhiễm khuẩn tiềm tàng và mắc các bệnh tim mạch. Mặc dù điều trị hỗ trợ bằng corticosteroid đã được gợi ý là góp phần tác động vào nguy cơ phát triển phù phổi, nhưng phần lớn các bằng chứng cho thấy đó không phải là yếu tố nguy cơ quan trọng. Nguy cơ phù phổi ở mẹ khi dùng magnesi sulfat làm thuốc chống cơn co tử cung trong sản khoa có thể giảm bằng cách giới hạn lượng dịch đưa vào cơ thể từ 2,5 - 3 lít/ngày, hạn chế đưa vào natri và duy trì tần số mạch của mẹ dưới 130 nhịp/phút. Thường không gặp phát triển phù phổi trong 24 giờ đầu tiên của quá trình điều trị.

Thận trọng ở người suy thận (tích lũy magnesi có thể dẫn tới ngộ độc), suy gan, nhược cơ hoặc các bệnh về thần kinh - cơ khác, suy nhược, người cao tuổi, phụ nữ mang thai, đang dùng glycosid trợ tim (nguy cơ blốc tim).

Tuân theo các kỹ thuật sử dụng thuốc an toàn và theo dõi cảnh giác thuốc khi dùng trong sản khoa để tránh những sai sót có khả năng gây độc.

Hạ kali huyết hoặc hạ calci huyết có thể xảy ra đồng thời với thiếu hụt magnesi.

Một số nhà lâm sàng cho rằng chỉ dùng magnesi sulfat đường tiêm trong viêm thận cấp ở trẻ em để kiểm soát các cơn co giật khi chắc chắn có hạ magnesi máu và phải kiểm tra nồng độ magnesi huyết thanh bất cứ khi nào dùng thuốc. Magnesi sulfat dùng đường tĩnh mạch chỉ nên dành để kiểm soát ngay lập tức những cơn co giật đe dọa tính mạng.

Thời kỳ mang thai

Magnesi qua được nhau thai, lượng thuốc trong thai tương quan với lượng thuốc trong máu mẹ. Khi tiêm bắp magnesi sulfat cho mẹ thường không gây hại cho trẻ sơ sinh, nhưng khi dùng bằng đường truyền tĩnh mạch liên tục (đặc biệt nếu dùng trên 24 giờ trước khi đẻ) có thể thấy dấu hiệu ngộ độc magnesi ở trẻ sơ sinh, bao gồm tăng ức chế hô hấp hoặc thần kinh - cơ. Phải theo dõi nhịp tim thai, tránh dùng magnesi sulfat đường tĩnh mạch trong vòng 2 giờ trước khi sinh.

Điều trị tăng magnesi huyết ở trẻ sơ sinh có thể cần phải hồi sức và hỗ trợ thông khí bằng đặt ống nội khí quản và/hoặc thông khí áp lực dương ngắt quãng, cũng như dùng calci đường tĩnh mạch.

Thời kỳ cho con bú

Khi tiêm magnesi sulfat, magnesi được phân phối vào sữa mẹ, thận trọng khi dùng thuốc ở phụ nữ cho con bú. Nồng độ magnesi trong sữa chỉ tăng lên trong khoảng 24 giờ sau khi ngừng dùng magnesi sulfat, số lượng magnesi đưa vào đường tiêu hóa của trẻ bú mẹ trong giai đoạn này có lẽ quá ít, không quan trọng trong lâm sàng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn khi dùng magnesi sulfat đường tiêm thường do nhiễm độc magnesi. Các dấu hiệu tăng magnesi huyết có thể bắt đầu ở nồng độ magnesi huyết thanh 4 mEq/lít, bao gồm các triệu chứng thần kinh (yếu cơ, liệt mềm, mất điều hòa cơ, mất phản xạ gân xương, buồn ngủ, lú lẫn), buồn nôn, nôn, khát, đỏ bừng da, toát mồ hôi, giãn mạch ngoại biên, hạ huyết áp, hạ thân nhiệt, nói khó, nhìn đôi, giảm chức năng tim, nhịp tim chậm, loạn nhịp, suy tuần hoàn, ngừng tim, ức chế hô hấp, giảm thông khí và ức chế thần kinh trung ương, hôn mê. Các triệu chứng này có thể tiếp diễn dẫn tới liệt hô hấp gây tử vong. Đã có báo cáo hạ calci huyết với các dấu hiệu co cứng cơ thứ phát sau khi dùng magnesi sulfat để điều trị sản giật.

Các tác dụng không mong muốn trên chức năng thần kinh - cơ có thể xảy ra ở mức magnesi huyết thấp hơn với những người bị bệnh về thần kinh - cơ như nhược cơ.

Sau khi uống các muối magnesi thường không gặp tăng magnesi huyết, trừ trong trường hợp có suy thận. Uống magnesi sulfat có thể gây kích ứng đường tiêu hóa, đau bụng, tiêu chảy.

Đã có báo cáo trường hợp thụt dung dịch magnesi sulfat để chống co cứng cơ bụng đã bị suy tâm thu và chết, mặc dù đã cố gắng hồi sức. Vì vậy, tránh dùng dung dịch thụt vì nguy cơ hấp thu ở trực tràng không dự đoán được, mức độ hấp thu có thể nhiều, dẫn tới tăng magnesi huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để giảm thấp nhất nguy cơ nhiễm độc magnesi, phải theo dõi nồng độ magnesi huyết thanh. Điều trị tăng magnesi huyết nhẹ thường chỉ cần hạn chế lượng magnesi đưa vào cơ thể. Trường hợp tăng magnesi huyết nặng, có thể cần hỗ trợ thông khí và tuần hoàn. Tiêm tĩnh mạch chậm 10 - 20 ml dung dịch calci gluconat 10% để đảo ngược các tác dụng trên hệ hô hấp và tuần hoàn. Nếu chức năng thận bình thường, đưa vào đủ dịch để đẩy mạnh thanh thải magnesi ở thận. Sự thanh thải này có thể tăng lên khi dùng furosemid. Dùng dung dịch không có magnesi để thẩm phân máu giúp loại bỏ được magnesi có hiệu quả, có thể cần thiết ở người suy thận hoặc ở những người mà dùng các phương pháp khác không có hiệu quả.

Có trường hợp đã điều trị thành công cho người bệnh bị tăng magnesi huyết ở mức độ nặng, thường gây tử vong bằng hỗ trợ thông khí, tiêm tĩnh mạch calci clorid và lợi tiểu cưỡng bức bằng truyền manitol.

Liều lượng và cách dùng

Dùng đường tiêm:

Cách dùng: Magnesi sulfat thường dùng đường tĩnh mạch hoặc tiêm bắp (ít dùng vì thường gây đau). Khi tiêm tĩnh mạch, nồng độ magnesi sulfat thường không lớn hơn 200 mg/ml (20%) và tốc độ tiêm thường không quá 150 mg/phút (ví dụ 1,5 ml dung dịch nồng độ 10% hoặc tương đương), trừ khi người bệnh có cơn co giật do sản giật nặng. Khi tiêm bắp ở người lớn, thường dùng dung dịch magnesi sulfat nồng độ 250 mg/ml (25%) hoặc 500 mg/ml (50%). Khi tiêm bắp ở trẻ em, nồng độ thuốc thường không quá 200 mg/ml (20%). Khi tiêm bắp nên tiêm bắp sâu và theo dõi phản ứng tại chỗ tiêm.

Một số chuyên gia cho rằng nếu tiêm nhanh magnesi sulfat có thể gây giãn mạch, dẫn đến hạ huyết áp.

Liều magnesi sulfat phải điều chỉnh một cách thận trọng theo yêu cầu và đáp ứng của từng cá thể và phải ngừng thuốc càng sớm càng tốt khi tác dụng mong muốn xuất hiện.

Liều lượng: Có thể tính theo mmol hoặc mEq magnesi, khối lượng (mg) magnesi hoặc khối lượng (mg) magnesi sulfat. 1 g magnesi sulfat (heptahydrat) tương đương khoảng 99 mg magnesi, 4,1 mmol hoặc 8,1 mEq magnesi.

Phòng và kiểm soát các cơn co giật (dùng dung dịch tiêm magnesi sulfat heptahydrrat 20% chứa Mg^{2+} khoảng 0,8 mmol/ml):

Dự phòng co giật trong tiền sản giật (chỉ định chưa được cấp phép), đầu tiên, *cho tiêm tĩnh mạch* trong 5 - 15 phút, 4 g (16 mmol Mg^{2+}), tiếp theo *cho truyền tĩnh mạch*, tốc độ 1 g/giờ (4 mmol/giờ Mg^{2+}) trong 24 giờ; nếu co giật xảy ra, cho thêm một liều *tiêm tĩnh mạch*, 2 g (8 mmol Mg^{2+}).

Điều trị cơn co giật và dự phòng cơn co giật tái phát trong sản giật: đầu tiên, *cho tiêm tĩnh mạch* trong 5 - 15 phút, 4 g (16 mmol Mg^{2+}), tiếp theo *cho truyền tĩnh mạch*, 1 g/giờ (4 mmol/giờ Mg^{2+}) trong 24 giờ sau cơn giật hoặc sau khi đẻ, bất cứ muộn như thế nào; nếu cơn co giật tái phát, tăng tốc độ truyền lên tới 1,5 - 2 g/giờ (6 - 8 mmol/giờ Mg^{2+}) hoặc cho thêm một liều *tiêm tĩnh mạch,* 2 g (8 mmol Mg^{2+}).

Ghi chú: Để tiêm tĩnh mạch, nồng độ magnesi sulfat heptahydrat không được vượt quá 20% (200 mg/ml hoặc 0,8 mmol/ml Mg^{2+}); pha loãng 1 phần magnesi sulfat heptahydrrat 50% với ít nhất 1,5 phần nước để tiêm.

Nồng độ magnesi trong huyết thanh 6 mg/100 ml được coi là tối ưu để kiểm soát các cơn co giật. Tổng liều của magnesi sulfat không quá 30 - 40 g/ngày. Khi bị suy thận nặng, phải thường xuyên giữ được nồng độ magnesi huyết thanh và liều tối đa của magnesi sulfat là 20 g/48 giờ.

Viêm thận cấp ở trẻ em: Co giật, bệnh não và tăng huyết áp do viêm cầu thận cấp ở trẻ em, tiêm bắp 100 mg/kg (0,8 mEq/kg hoặc 0,2 ml/kg dung dịch 50%), cách mỗi 4 - 6 giờ khi cần thiết. Một cách khác: Magnesi sulfat tiêm bắp với liều 20 - 40 mg/kg (0,16 - 0,32 mEq/kg hoặc 0,1- 0,2 ml/kg dung dịch 20%) khi cần thiết để kiểm soát cơn co giật. Nếu các triệu chứng nặng, có thể dùng đường tĩnh mạch dung dịch 1 - 3% với liều 100 - 200 mg/kg. Khi truyền tĩnh mạch, phải truyền chậm và theo dõi chặt chẽ huyết áp. Tổng liều dùng đường tĩnh mạch nên dùng trong vòng một giờ, với nửa liều dùng trong 15 - 20 phút đầu tiên.

Giảm magnesi huyết:

Giảm magnesi huyết cấp hoặc *nặng:* Magnesi có thể phải dùng đường tiêm Dùng 20 mmol magnesi trong 1 lít dung dịch truyền

(glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%) truyền tĩnh mạch trong 3 giờ. Một cách khác, 35 - 50 mmol magnesi trong 1 lít dung dịch truyền có thể cho trong 12 - 24 giờ. Tổng liều tối đa 160 mmol có thể cần trong 5 ngày. Đối với người bệnh nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch, có thể cho liều hàng ngày khoảng 12 mmol magnesi để dự phòng tái phát thiếu magnesi. Magnesi sulfat cũng có thể *tiêm bắp* để điều trị giảm magnesi huyết cấp. Liều khuyến cáo 1 mmol/kg magnesi, cho trong thời gian 4 giờ; tiêm bắp đau. Phải giám sát cẩn thận magnesi huyết tương và các nồng độ điện giải khác. Phải giảm liều khi suy thận.

Giảm magnesi huyết nhẹ: Có thể cho uống, liều điều chỉnh tuỳ theo nhu cầu của từng người bệnh. Để dự phòng tái phát giảm magnesi huyết, liều 24 mmol hàng ngày đã được khuyến cáo

Loạn nhịp tim: Nhịp nhanh thất: Để điều trị loạn nhịp đe dọa tính mạng như nhịp nhanh thất kéo dài và /hoặc xoắn đỉnh, liều magnesi sulfat 1 - 6 g (8,1 - 48,6 mEq) dùng trong vài phút, một số trường hợp sau đó truyền tĩnh mạch với tốc độ khoảng 3 - 20 mg/phút trong 5 - 48 giờ phụ thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân và nồng độ magnesi huyết thanh. Nhịp nhanh nhĩ kịch phát: Liều thường dùng 3 - 4 g (ví dụ 30 - 40 ml dung dịch 10%) dùng đường tĩnh mạch trong 30 giây với sự thận trọng đặc biệt.

Ngộ độc bari: Để làm mất tác dụng kích thích cơ khi ngộ độc bari, liều thường dùng của magnesi sulfat là 1 - 2 g đưa vào bằng đường tĩnh mạch.

Dùng đường uống: Nhuận tràng, điều trị táo bón: Người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi: 10 g; trẻ em 6 - 11 tuổi: 5 g; trẻ em 2 - 5 tuổi: 2,5 g; trẻ dưới 2 tuổi: Theo chỉ dẫn của thầy thuốc. Pha thuốc trong cốc nước đầy (ít nhất 240 ml nước hoặc nước chanh, trẻ nhỏ dùng ít nước hơn), uống trước bữa ăn sáng, tác dụng trong 2 - 4 giờ.

Tẩy: 15 - 30 g, uống với nhiều nước.

Liều dùng ở người cao tuổi: Thường cần giảm liều magnesi sulfat vì tổn thương thận. Nếu bị suy thận nặng, liều không được vượt quá 20 g trong thời gian 48 giờ; phải giám sát nồng độ magnesi huyết thanh.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng: Magnesi sulfat có thể làm tăng tác dụng của rượu ethylic, các thuốc chẹn kênh calci, các thuốc ức chế thần kinh trung ương, các thuốc chẹn thần kinh - cơ.

Tác dụng chẹn thần kinh - cơ của magnesi sulfat khi dùng đường tiêm có thể tăng lên khi dùng đồng thời với kháng sinh nhóm aminoglycosid. Tương tự, magnesi sulfat dùng đường tiêm và nifedipin có tác dụng hiệp đồng cộng.

Tác dụng của magnesi sulfat có thể được tăng lên bởi calcitriol, các thuốc chẹn kênh calci.

Giảm tác dụng: Magnesi sulfat có thể làm giảm tác dụng của các dẫn xuất bisphosphonat, eltrombopag, mycophenolat, các chất bổ sung phosphat, các kháng sinh nhóm quinolon, các dẫn xuất tetracyclin, trientin.

Tác dụng của magnesi sulfat có thể bị giảm bởi ketorolac, mefloquin, trientin.

Các muối magnesi dùng đường uống làm giảm hấp thu các tetracyclin và bisphosphonat, phải dùng các thuốc này cách nhau vài giờ.

Thay đổi tác dụng: Muối magnesi phải dùng thận trọng cho người bệnh đang dùng digoxin, vì dẫn truyền trong tim có thể thay đổi nhiều, dẫn đến blốc tim. Khi cần phải dùng calci để điều trị ngộ độc magnesi.

Độ ổn định và bảo quản

Magnesi sulfat tiêm và magnesi sulfat trong glucose 5% bảo quản ở nhiệt độ < 40 °C, thích hợp nhất là trong khoảng 15 - 30 °C, tránh để đông băng.

Magnesi sulfat bị chuyển thành dạng monohydrat khi bị làm nóng tới 150 - 160 °C.

Tương kỵ

Magnesi sulfat tương kỵ với các hydroxyd kiềm (tạo thành magnesi hydroxyd không tan), với các carbonat kiềm (tạo thành carbonat base) và với các salicylat (tạo thành salicylat base). Thuốc phản ứng với các arsenat, phosphat, tartrat tạo nên kết tủa của muối magnesi tương ứng.

Chì, bari, stronti và calci phản ứng với magnesi sulfat làm kết tủa các muối sulfat tương ứng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các triệu chứng của tăng magnesi huyết nặng, ngừng thở, ngừng tim.

Xử trí: Bắt buộc phải thông khí nhân tạo cho đến khi đưa được muối calci vào bằng đường tĩnh mạch.

Hạ calci huyết thứ phát, quan trọng trong lâm sàng, gây co cứng cơ đã xảy ra sau khi dùng liệu pháp magnesi sulfat tiêm để điều trị sản giật.

Người lớn tiêm tĩnh mạch 10 - 20 ml calci gluconat 10%. Trong trường hợp tăng magnesi huyết nghiêm trọng, cần thẩm phân màng bụng hoặc thẩm phân máu.

Thông tin qui chế

Magnesi sulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Magnesi sulfate Kabi.

MANITOL

Tên chung quốc tế: Mannitol.

Mã ATC: A06AD16, B05BC01, B05CX04, R05CB16.

Loại thuốc: Lợi niệu thẩm thấu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch 5% (có độ thẩm thấu 275 mOsm/lít); 10% (có độ thẩm thấu 550 mOsm/lít); 20% (có độ thẩm thấu 1 100 mOsm/lít) 25% (có độ thẩm thấu 1 375 mOsm/lít); đựng trong chai 100 ml; 250 ml hoặc 500 ml dùng để truyền tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Manitol là đồng phân của sorbitol. Sau khi tiêm vào tĩnh mạch, manitol phân bố vào khoang gian bào. Do đó, manitol có tác dụng làm tăng độ thẩm thấu của huyết tương và dịch trong ống thận, gây lợi niệu thẩm thấu và làm tăng lưu lượng máu thận. Tác dụng của manitol mạnh hơn dextrose (vì ít bị chuyển hóa trong cơ thể và ít bị ống thận tái hấp thu). Tuy phải dùng với thể tích lớn, manitol ít gây tác dụng phụ hơn urê, nhưng lại có hiệu quả ngang nhau. Manitol chủ yếu được dùng theo đường truyền tĩnh mạch để gây lợi niệu thẩm thấu nhằm bảo vệ chức năng thận trong suy thận cấp; để làm giảm áp lực nội sọ và giảm áp lực nhãn cầu. Manitol được dùng để gây lợi niệu cưỡng bức trong xử trí quá liều thuốc. Không được dùng manitol trong suy tim vì làm tăng thể tích máu một cách đột ngột. Dùng liều cao manitol để điều trị phù não có thể làm thay đổi thể tích, độ thẩm thấu và thành phần dịch ngoại bào tới mức trong một số trường hợp có thể dẫn tới suy thận cấp, suy tim mất bù và nhiều biến chứng khác. Manitol truyền tĩnh mạch cũng được dùng trong phẫu thuật tim mạch, trong nhiều loại phẫu thuật khác hoặc sau chấn thương.

Manitol là thuốc có tác dụng giảm áp lực nhãn cầu, áp lực nội sọ ngắn hạn. Tác dụng làm giảm áp lực nhãn cầu và áp lực nội sọ xuất

hiện trong vòng 15 phút sau khi bắt đầu truyền manitol và kéo dài từ 3 đến 8 giờ sau khi ngừng truyền; tác dụng lợi niệu xuất hiện sau khi truyền từ 1 đến 3 giờ.

Manitol là thuốc nhuận tràng thẩm thấu và gây ỉa chảy nếu dùng theo đường uống.

Manitol cũng có thể làm giảm độ nhớt của máu, làm tăng tính biến dạng của hồng cầu và làm tăng huyết áp động mạch.

Dược động học

Manitol ít có giá trị về mặt năng lượng vì bị đào thải nhiều ra khỏi cơ thể trước khi bị chuyển hóa. Manitol ít bị chuyển hóa trong cơ thể (chỉ 7 - 10%); phần lớn đào thải qua nước tiểu dưới dạng nguyên vẹn cùng với một lượng nước tương ứng. Nếu uống thì có khoảng 17% được hấp thu. Tiêm tĩnh mạch liều 1 g/kg và 2 g/kg làm độ thẩm thấu của huyết thanh tăng thêm tương ứng là 11 và 32 mOsm/kg, làm nồng độ natri huyết thanh giảm đi tương ứng là 8,7 và 20,7 mmol/lít và làm hemoglobin giảm tương ứng là 2,2 và 2,5 g/dl. Thể tích phân bố là 0,2333 lít/kg; độ thanh thải là 0,086 lít/giờ/kg. Nửa đời thải trừ khoảng 100 phút (với chức năng thận bình thường). Khi thận bị suy, manitol bị tích lũy và làm cho nước chuyển vào lòng mạch, dẫn đến mất nước trong tế bào và hạ natri huyết.

Chỉ định

Phòng hoại tử thận cấp do hạ huyết áp.

Thiểu niệu sau mổ.

Gây lợi niệu cưỡng bức để tăng đào thải các chất độc qua đường thận.

Làm giảm áp lực nội sọ trong phù não.

Làm giảm nhãn áp.

Dùng trước và trong các phẫu thuật mắt.

Dùng làm test thăm dò chức năng thận.

Dùng làm dịch rửa trong cắt nội soi tuyến tiền liệt.

Chống chỉ định

Mất nước.

Suy tim sung huyết, các bệnh tim nặng.

Phù phổi, sung huyết phổi.

Chảy máu nội sọ sau chấn thương sọ não (trừ trong lúc phẫu thuật mở hộp sọ).

Phù do rối loạn chuyển hóa có kèm theo dễ vỡ mao mạch.

Suy thận nặng (trừ trường hợp có đáp ứng với test gây lợi niệu; nếu không có đáp ứng hoặc đáp ứng kém thì thể tích dịch ngoại bào tăng có thể dẫn đến ngộ độc nước cấp).

Thiểu niệu hoặc vô niệu sau khi làm test với manitol.

Thận trọng

Trước khi dùng phải chắc chắn là người bệnh không bị mất nước.

Kiểm tra chức năng tim mạch trước và sau khi dùng thuốc

Trong lúc truyền cần theo dõi chặt chẽ cân bằng dịch và điện giải, độ thẩm thấu của huyết tương, chức năng thận, dấu hiệu sinh tồn.

Nếu lưu lượng dịch truyền vào nhiều hơn lưu lượng nước tiểu thì có thể gây ngộ độc nước. Tác dụng lợi niệu kéo dài của thuốc có thể che lấp các dấu hiệu của bù nước không đủ hoặc giảm thể tích tuần hoàn.

Bộ dây truyền tĩnh mạch cần phải khớp với bộ phận lọc gắn liền.

Không được truyền manitol cùng với máu toàn phần.

Trước khi truyền phải kiểm tra sự tương hợp của các chất thêm vào dung dịch manitol.

Do dịch ưu trương, nên chỉ tiêm dung dịch manitol vào tĩnh mạch, nếu không, có thể gây hoại tử mô, viêm tĩnh mạch huyết khối.

Manitol (nhất là dùng theo đường uống) có thể làm tăng nồng độ khí hydro trong lòng ruột già tới mức gây vỡ ruột khi trị liệu bằng thấu nhiệt (diathermy).

Thời kỳ mang thai

Các nhà sản xuất khuyến cáo không dùng manitol ở phụ nữ mang thai, trừ khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Không có dữ liệu. Các nhà sản xuất khuyến cáo không dùng manitol trên phụ nữ cho con bú trừ khi thật cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Tuần hoàn: ADR hay gặp của manitol là làm mất cân bằng dịch và điện giải như tăng thể tích dịch ngoài tế bào, quá tải tuần hoàn, toan hóa (khi dùng liều cao). Quá tải tuần hoàn ngoại vi gây phù phổi. Dịch từ trong tế bào đi ra ngoài gây mất nước các mô, mất nước não đặc biệt trên bệnh nhân suy thận, làm nặng các triệu chứng bệnh TKTW. Viêm tắc tĩnh mạch.

Toàn thân: Rét run, sốt, nhức đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, khát, ỉa chảy (khi dùng theo đường uống, manitol có tác dụng như thuốc tẩy).

Chuyển hóa: Mất cân bằng nước và điện giải, mất cân bằng kiềm - toan.

Mắt: Mờ mắt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tại chỗ: Thuốc ra ngoài mạch có thể gây phù và hoại tử da.

Tuần hoàn: Nhịp tim nhanh.

Thận: Thận hư từng ổ do thẩm thấu, suy thận cấp (khi dùng liều cao).

Khác: Phản ứng dị ứng: Mày đay, choáng phản vệ, chóng mặt. Gây kết tập và tạo rãnh không hồi phục ở hồng cầu khi dùng dung dịch manitol 10%, đau ngực.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần theo dõi người bệnh chặt chẽ trong khi truyền dịch manitol và phải truyền chậm.

Phải giảm tốc độ truyền nếu người bệnh kêu nhức đầu, buồn nôn... Đề phòng vỡ ruột trong lúc soi đại tràng, bằng cách bơm và hút hơi đại tràng trong lúc soi.

Liều lượng và cách dùng

Tổng liều, nồng độ và tốc độ truyền phụ thuộc nhu cầu dịch, lượng nước tiểu và tình trạng bệnh.

Làm test: Truyền tĩnh mạch 200 mg/kg thể trọng hoặc 12,5 g dung dịch manitol 15% hoặc 25%, trong 3 đến 5 phút, sẽ gây bài xuất nước tiểu ít nhất là 30 đến 50 ml mỗi giờ trong vòng từ 2 đến 3 giờ tiếp theo. Nếu đáp ứng với lần thứ nhất không tốt thì có thể làm lại test lần thứ hai. Nếu lưu lượng nước tiểu 2 - 3 giờ sau khi làm test dưới 30 - 50 ml/giờ thì thận đã bị tổn thương thực thể (không được dùng manitol trong trường hợp này).

Phòng ngừa suy thận cấp: Người lớn cho từ 50 đến 100 g tiêm truyền tĩnh mạch với dung dịch từ 5 đến 10%. Tốc độ truyền thường điều chỉnh để có 1 lưu lượng nước tiểu ít nhất từ 30 đến 50 ml/giờ.

Để tăng đào thải các độc tố: Thông thường duy trì lưu lượng nước tiểu ít nhất 100 ml/giờ, thường duy trì 500 ml/giờ và cần giữ cân bằng dương tính về dịch tới 1 - 2 lít.

Để giảm độc tính của cisplatin lên thận: Truyền nhanh 12,5 g ngay trước khi dùng cisplatin, sau đó truyền 10 g/giờ, trong 6 giờ, dùng dung dịch 20%. Bù dịch bằng dung dịch có natri clorid 0,45%, kali clorid 20 - 30 mEq/lít với tốc độ 250 ml/giờ, trong 6 giờ. Duy trì lưu lượng nước tiểu trên 100 ml/giờ bằng cách truyền tĩnh mạch manitol.

Làm giảm áp lực nội sọ: Truyền tĩnh mạch dung dịch manitol 15% đến 25%, theo liều 1 đến 2 g/kg, trong vòng 30 đến 60 phút. Nếu hàng rào máu - não không nguyên vẹn thì truyền manitol có thể dẫn đến tăng áp lực nội sọ (trường hợp này nên dùng furosemid).

Làm giảm áp lực nhãn cầu: Liều 1,5 đến 2 g/kg, truyền trong 30 - 60 phút với dung dịch 15 - 20%. Tác dụng xuất hiện trong

vòng 15 phút tính từ lúc bắt đầu truyền manitol và kéo dài từ 3 đến 8 giờ sau khi ngừng truyền. Có thể đánh giá tác dụng của manitol lên áp lực nội sọ và nhãn áp bằng cách khám đáy mắt người bệnh (tình trạng phù gai thị, ứ trệ), theo dõi các triệu chứng lâm sàng. Điều chỉnh liều, nồng độ dịch và tốc độ truyền theo mức độ đáp ứng của người bệnh.

Dùng trong phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo: Dung dịch manitol từ 2,5% đến 5% được dùng để tưới, rửa bàng quang trong phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt qua đường niệu đạo.

Liều dùng trong nhi khoa:

Chưa có dữ liệu về liều dùng của manitol ở trẻ em dưới 12 tuổi, nhưng một số chuyên gia lâm sàng khuyến cáo liều dùng cho trẻ em như sau:

Điều trị thiểu niệu hoặc vô niệu: Làm test với liều 200 mg/kg như trên; liều điều trị là 2 g/kg truyền tĩnh mạch dung dịch 15 - 20% trong 2 - 6 giờ.

Để giảm áp lực nội sọ hoặc áp lực nhãn cầu: Liều 2 g/kg, truyền trong 30 - 60 phút dùng dung dịch 15 - 25%.

Điều trị ngộ độc: 2 g/kg, truyền dung dịch 5 - 10% sao cho duy trì được một lưu lượng nước tiểu lớn.

Người cao tuổi: Bắt đầu bằng liều ban đầu thấp nhất và điều chỉnh theo đáp ứng.

Tương tác thuốc

Người bệnh đang điều trị bằng lithi cần phải theo dõi đáp ứng với thuốc khi dùng manitol.

Tương kỵ

Không được truyền manitol cùng với máu toàn phần.

Quá liều và xử trí

Ngừng ngay việc truyền manitol. Điều trị triệu chứng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C. Tránh để đóng băng.

Có thể hình thành các tinh thể trong các dung dịch chứa trên 15% manitol, nhất là khi bảo quản ở nhiệt độ thấp. Ngâm chai vào nước ấm làm cho các tinh thể tan trở lại.

Thông tin qui chế

Manitol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Mannitol.

MEBENDAZOL

Tên chung quốc tế: Mebendazole.

Mã ATC: P02CA01.

Loại thuốc: Thuốc trị giun sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 100 mg, 500 mg; dung dịch uống 20 mg/ml; hỗn dịch uống 20 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mebendazol là dẫn chất benzimidazol carbamat có phổ chống giun sán rộng. Thuốc có ích khi bị nhiễm nhiều loại giun, có hiệu quả cao trên giun đũa (*Ascaris lumbricoides*), giun móc (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*), giun tóc (*Trichuris trichiura*), giun kim (*Enterobius vermicularis*) và một số loại giun khác như giun xoắn (*Trichinella spiralis*), giun chỉ (*Mansonella perstans, Onchocerca volvulus)*, ấu trùng giun di chuyển trong nội tạng (gây ra bởi *Toxocara canis* và *T. cati), Trichostrongylus, Dracunculus medinensis* và *Capillaria philippinensis*. Thuốc đã làm tỷ lệ trứng giảm; tỷ lệ khỏi của giun đũa, giun kim, giun móc là trên 90% và giun tóc là trên 70%. Hiệu quả điều trị giun của mebendazol rất khác nhau giữa các cá thể, phụ thuộc vào mức độ tháo rỗng dạ dày, tình trạng nhiễm giun và có kèm tiêu chảy hay không.

Thuốc cũng có tác dụng trên một số loại sán ký sinh đường ruột như sán lùn (*Hymenolepis nana)*, sán bò (*Taenia saginata*), sán lợn (*T. solium*), tuy nhiên, praziquantel và nitazoxanid hay được khuyến cáo dùng hơn. Mebendazol cũng được dùng kết hợp với phẫu thuật để điều trị bệnh nang sán gây ra bởi ấu trùng sán chó (*Echinococcus granulosus*). Tuy nhiên, albendazol được ưa dùng hơn.

Mặc dù metronidazol, tinidazol hoặc nitazoxanid thường được ưu tiên lựa chọn trong các bệnh do *Giardia* gây ra, song mebendazol cũng có tác dụng trên *Giardia duodenalis* (*G. lamblia* hay *G. intestinalis)*.

Tuy cơ chế tác dụng của mebendazol đối với giun sán chưa được biết đầy đủ, thuốc tỏ ra ức chế chọn lọc và không hồi phục hấp thu glucose và chất dinh dưỡng phân tử lượng thấp ở giun nhạy cảm với thuốc, dẫn đến cạn kiệt glycogen, làm tan rã các vi quản trong bào chất của các tế bào ruột và hấp thu của giun sán, cuối cùng làm giun sán chết. Mebendazol không ảnh hưởng đến nồng độ glucose trong máu người.

Mebendazol hấp thu kém qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng của thuốc khi uống là dưới 20%. Tuy nhiên, sự hấp thu có thể tăng lên nhiều lần, nếu uống thuốc cùng với thức ăn có chất béo. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 4 giờ, nhưng có sự khác nhau lớn giữa các cá thể và trong cùng một cá thể. Thể tích phân bố khoảng 1,2 lít/kg. Khoảng 90 - 95% thuốc liên kết với protein huyết tương. Không biết thuốc có vào sữa mẹ hay không nhưng qua được nhau thai.

Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan tạo thành các chất chuyển hóa hydroxy và amino hóa mất hoạt tính và có tốc độ thanh thải thấp hơn thuốc mẹ. Nửa đời thải trừ trong huyết tương của mebendazol khoảng 2,5 - 5,5 giờ (ở người có chức năng gan bình thường), hoặc có thể kéo dài tới 35 giờ trên người bị suy gan. Thuốc và các chất chuyển hóa sẽ thải qua mật vào phân (khoảng 95%). Chỉ một lượng nhỏ (2 - 5%) thải qua nước tiểu.

Chỉ định

Mebendazol được lựa chọn để điều trị nhiễm một hoặc nhiều loại giun đường ruột như giun đũa, giun kim, giun móc, giun tóc.

Nhiễm giun ngoài ruột như giun xoắn, giun chỉ *(Mansonella perstans, Onchocerca volvulus)*, *Toxocara canis, T. cati, Trichinella spiralis, Trichostrongylus,Dracunculus medinensis* và *Capillaria philippinensis*.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Có thai 3 tháng đầu.

Viêm ruột Crohn, viêm loét đại trực tràng (có thể làm tăng hấp thu và tăng độc tính của thuốc, đặc biệt khi dùng liều cao).

Thận trọng

Dùng liều cao mebendazol cần phải được theo dõi chặt chẽ công thức máu và chức năng gan. Nhìn chung, liều cao không được khuyến cáo cho những bệnh nhân có suy chức năng gan. Đã có thông báo về giảm bạch cầu trung tính, bạch cầu lympho và mất bạch cầu hạt khi dùng mebendazol liều cao.

Người bệnh cần được thông báo về nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi khi dùng mebendazol ở người phụ nữ mang thai (xem Thời kỳ mang thai).

Cần thông báo cho người bệnh giữ vệ sinh để phòng ngừa tái nhiễm và lây lan bệnh.

Thời kỳ mang thai

Do chưa xác định được tính an toàn khi dùng mebendazol cho người mang thai; vì vậy về nguyên tắc không nên dùng cho người mang thai, nhất là trong ba tháng đầu thai kỳ.

Tuy nhiên trên thực nghiệm, mebendazol đã được biết đến với tác dụng gây quái thai và độc cho phôi khi cho chuột dùng với liều thấp (10 mg/kg).

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa rõ mebendazol có tiết vào sữa mẹ không, nhưng vẫn cần thận trọng khi dùng mebendazol trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Rối loạn tiêu hóa: Đau bụng thoáng qua, nôn, buồn nôn, tiêu chảy.

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, ù tai, tê cóng. Liều cao để điều trị nang sán: Có thể gặp dị ứng (sốt, ban đỏ, mày đay, phù mạch, ngứa), tăng enzym gan, rụng tóc, suy tủy, giảm bạch cầu trung tính. Có trường hợp giun đũa bò ra mồm và mũi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Ngoại ban, mày đay và phù mạch.

Giảm huyết áp, động kinh, co giật.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải giảm liều ở người có tổn thương gan.

Khi dùng mebendazol liều cao, phải tiến hành theo dõi đều đặn nồng độ transaminase trong huyết thanh, số lượng bạch cầu và tiểu cầu.

Liều lượng và cách dùng

Với trẻ em dưới 2 tuổi: Thuốc chưa được nghiên cứu nhiều, do đó trong điều trị cho trẻ dưới 2 tuổi, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ do thuốc gây ra.

Liều dùng như nhau cho trẻ em trên 2 tuổi và người lớn.

Có thể nhai và nuốt viên thuốc hoặc nghiền và trộn với thức ăn.

Giun kim: Liều duy nhất 100 mg. Lặp lại sau 2 tuần, vì giun kim rất dễ bị tái nhiễm.

Giun móc, giun đũa, giun tóc và nhiễm nhiều giun: 100 mg buổi sáng, 100 mg buổi tối, uống liền 3 ngày, hoặc có thể dùng liều duy nhất 500 mg. Có thể dùng lặp lại sau 2 - 3 tuần.

Nhiễm *Capillaria philippinensis*: 200 mg/lần, ngày 2 lần, trong 20 ngày.

Nhiễm giun xoắn (*Trichinella spiralis*): 200 - 400 mg/lần, 3 lần/ngày trong 3 ngày. Sau đó tăng lên 400 - 500 mg/lần, 3 lần/ngày trong 10 ngày.

Giun chỉ *Mansonella perstans*: 100 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 30 ngày. Nên dùng cùng các thuốc chống dị ứng kháng H_1 và corticoid để làm giảm dị ứng do ấu trùng giun chỉ bị tan rã khi điều trị.

Giun chỉ *Onchocerca volvulus*: Người lớn dùng 1 g/lần, 2 lần/ngày, trong 28 ngày. Tuy nhiên, ivermetin thường hay được dùng hơn.

Bệnh do *Toxocara canis* và *T. cati* gây ra (ấu trùng giun di chuyển trong nội tạng): 100 - 200 mg/lần, 2 lần/ngày trong 5 ngày, tuy nhiên thời gian tối ưu để diệt loại ký sinh trùng này còn chưa biết rõ, có thể kéo dài tới 20 ngày.

Nhiễm giun *Trichostrongylus*: 100 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 3 ngày.

Nhiễm giun *Dracunculus medinensis*: 400 - 800 mg/ngày, uống trong 6 ngày.

Nang sán *Echinococcus*: Uống 40 - 50 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần trong ngày và uống trong 3 - 6 tháng. Albendazol thường được dùng hơn. Chỉ dùng mebendazol nếu không có albendazol.

Tương tác thuốc

Cimetidin ức chế chuyển hóa mebendazol và có thể làm tăng nồng độ mebendazol trong huyết tương.

Dùng đồng thời với phenytoin hoặc carbamazepin sẽ làm giảm nồng độ của mebendazol trong huyết tương.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc viên nén: Bảo quản ở nhiệt độ thường, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Dung dịch hoặc hỗn dịch: Bảo quản ở nhiệt độ thường, nắp đậy kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Khi bị quá liều, có thể xảy ra rối loạn đường tiêu hóa kéo dài vài giờ. Nên gây nôn và dùng thuốc tẩy, có thể dùng than hoạt.

Thông tin qui chế

Mebendazol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Acalix; Benca; Benda 500; Cabendaz; Damez Oral; Fazocar; Fubenzon; Fucavina; Fudmeflo; Fugacar; Glocar; Kitnemna; Phaphaca; Phardazone; Tataca; Tenlin.

MEDROXYPROGESTERON ACETAT

Tên chung quốc tế: Medroxyprogesterone acetate.

Mã ATC: G03AC06, G03DA02, L02AB02.

Loại thuốc: Hormon progestogen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc uống: Viên nén 2,5 mg; 5 mg; 10 mg; 50 mg; 100 mg.

Thuốc tiêm: Ống 50 mg/ml, 104 mg/0,65 ml; 150 mg/ml; 200 mg/ml; 400 mg/ml; 500 mg/2,5 ml và 5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Medroxyprogesteron acetat (17 alpha-acetoxyprogesteron) là progestogen tổng hợp có cấu trúc giống progesteron, tác dụng và sử dụng giống như các progestogen nói chung. Medroxyprogesteron acetat có tác dụng như progesteron tự nhiên nhưng mạnh hơn và hiệu quả theo đường uống cũng mạnh hơn. Thuốc dùng theo đường uống và tác dụng kéo dài nếu tiêm bắp dưới dạng hỗn dịch. Tác dụng tránh thai của medroxyprogesteron chủ yếu là do thuốc ức chế nang trứng chín và ức chế phóng noãn ở buồng trứng. Ngoài ra, thuốc ức chế tăng sinh của nội mạc tử cung và làm thay đổi độ nhớt của dịch tiết ở cổ tử cung, làm cản trở đến sự xâm nhập của tinh trùng. Khi nồng độ medroxyprogesteron trong máu giảm xuống dưới mức có tác dụng điều trị thì tác dụng ức chế phóng noãn sẽ hết. Điều này có thể xảy ra chậm sau khi tiêm bắp chế phẩm giải phóng chậm. Dùng liên tục progesteron với liều thấp kết hợp với estrogen để điều trị hội chứng sau mãn kinh có thể loại phần lớn hiện tượng chảy máu âm đạo và các tác dụng xấu của progesteron lên lipid huyết (tăng LDL, hạ HDL). Tiêm bắp medroxyprogesteron để tránh thai là một phương pháp tốt trong trường hợp không dùng được các phương pháp khác.

Tác dụng của thuốc lên tế bào ung thư phụ thuộc estrogen là do tác dụng ức chế tổng hợp các thụ thể estrogen, làm cho các tế bào này không cảm thụ với estrogen và do đó sẽ ngừng phát triển. Đáp ứng lâm sàng phụ thuộc vào sự có mặt của các thụ thể estrogen trong tế bào ung thư. Với liều cao, medroxyprogesteron còn có tác dụng trực tiếp lên tế bào ung thư. Medroxyprogesteron được dùng để điều trị ung thư vú, nội mạc tử cung, ung thư thận và tiền liệt tuyến.

Dược động học

Medroxyprogesteron acetat hấp thu nhanh sau khi uống. Sinh khả dụng khi uống là 5,7 ± 3,8%. Nếu tiêm bắp, medroxyprogesteron acetat giải phóng chậm từ chỗ tiêm và sinh khả dụng là 2,5 ± 1,7%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện sau khi uống

từ 2 đến 4 giờ. Nồng độ đỉnh đạt được sau khi tiêm bắp từ 1 - 3 tuần do thuốc bị giữ lại ở chỗ tiêm. Có sự khác biệt lớn về nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi uống hoặc tiêm tùy theo cá thể. Nồng độ thuốc trong huyết tương sẽ tăng theo từng nấc nếu dùng thuốc nhiều lần với liều cao và khi có nhiều thuốc ứ đọng ở bắp thịt. Do đó, nên khởi đầu (liều nạp) bằng nhiều mũi tiêm bắp rồi sau đó cứ mỗi tuần lại tiêm bắp 1 - 2 liều mới. Trong máu thuốc gắn chủ yếu vào albumin với tỷ lệ 86 - 90%. Thể tích phân bố là 20 ± 7,9 lít. Độ thanh thải là 0,875 ± 0,22 lít/giờ/kg. Sau khi uống, thuốc đi qua gan và bị chuyển hóa mạnh do bị hydroxyl hóa. 1 giờ sau khi uống liều một lần, có 53% và sau 24 giờ có 92,2% liều medroxyprogesteron ở dưới dạng chất chuyển hóa; 20 - 42 % liều thải qua nước tiểu dưới dạng liên hợp với acid glucuronic và sulfuric (medroxyprogesteron không bị chuyển hóa thành pregnandiol); 5 - 13% đào thải theo phân. Khi uống nửa đời của thuốc từ 12 - 17 giờ; còn khi tiêm trung bình là 40 - 50 ngày; điều này cho thấy thuốc hấp thu chậm khi tiêm vào bắp.

Chỉ định

Tránh thai tác dụng lâu dài nhưng làm giảm nhiều mật độ muối khoáng ở xương (BMD). Cần thông báo cho người muốn có con biết là khả năng có thai trở lại trong vòng từ 4 - 24 tháng sau khi tiêm mũi cuối cùng; thời gian này không phụ thuộc vào thời gian dùng thuốc.

Điều trị hỗ trợ hoặc điều trị giai đoạn cuối một số u ác tính phụ thuộc hormon (ung thư nội mạc tử cung, ung thư vú không thể mổ được, ung thư thân tử cung di căn khi phẫu thuật và xạ trị đơn thuần hoặc kết hợp với phẫu thuật đã thất bại).

Điều trị triệu chứng bệnh lạc nội mạc tử cung.

Dự phòng biến đổi (tăng sản) nội mạc tử cung do estrogen (trong liệu pháp thay thế hormon sau mãn kinh).

Các trường hợp khác cần có tác dụng lâu dài của progestogen như: Đa kinh, chảy máu tử cung bất thường do mất cân bằng hormon, vô kinh thứ phát (còn estrogen nội sinh và chỉ nên dùng thuốc dạng để uống, không dùng thuốc tiêm).

Chống chỉ định

Đang mang thai.

Mẫn cảm với medroxyprogesteron hoặc với các thành phần của thuốc.

Đang có hoặc có tiền sử viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối tắc mạch hoặc đột quỵ, suy tim.

Suy gan hoặc bệnh gan tiến triển.

Có hoặc nghi có u ác tính ở vú hoặc ở cơ quan sinh dục, trừ khi dùng để điều trị đỡ tạm thời ở một số người bệnh chọn lọc.

Chảy máu âm đạo chưa rõ nguyên nhân. Không dùng medroxyprogesteron để điều trị chảy máu tử cung - âm đạo khi chưa xác định rõ nguyên nhân.

Sảy thai không hoàn toàn.

Dùng làm test chẩn đoán thai.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng

Trước khi điều trị và trong quá trình dùng thuốc dài ngày cần phải thăm khám thực thể kỹ lưỡng, đặc biệt vú, các cơ quan sinh dục và làm phiến đồ Papanicolaou cổ tử cung.

Thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh có tiền sử trầm cảm, đái tháo đường hoặc các bệnh nặng lên do giữ nước (ví dụ động kinh, migrain, hen, rối loạn chức năng tim hoặc thận): Cần theo dõi chặt chẽ người bệnh và phải ngừng thuốc nếu tình trạng bệnh xấu đi.

Khi dùng dài ngày medroxyprogesteron có thể gây giảm mật độ khoáng của xương nên trong quá trình điều trị người bệnh cần được theo dõi mật độ khoáng của xương định kỳ. Khi dùng thuốc này phải hết sức lưu ý ở những phụ nữ có nguy cơ loãng xương. Để hạn chế loãng xương khi dùng thuốc bệnh nhân cần được bổ sung đầy đủ calci và vitamin D.

Trong quá trình điều trị nếu xuất hiện chảy máu âm đạo bất thường cần phải kiểm tra cẩn thận để tìm nguyên nhân.

Khi dùng thuốc kết hợp với estrogen có thể làm giảm dung nạp glucose nên cần phải theo dõi cẩn thận ở những người bị đái tháo đường.

Phải ngừng dùng thuốc để xem xét, cân nhắc khi xuất hiện vàng da.

Cần thường xuyên theo dõi các dấu hiệu sớm của bệnh do huyết khối gây nghẽn mạch như: Viêm tĩnh mạch huyết khối, nhồi máu phổi, suy tuần hoàn não, tắc mạch vành, huyết khối võng mạc, huyết khối mạch mạc treo. Khi xuất hiện các dấu hiệu này cần phải ngừng thuốc ngay.

Phải ngừng thuốc và kiểm tra nếu thấy mất thị lực đột ngột hay từ từ, nhìn đôi, lồi mắt, phù gai thị hoặc xuất hiện đau nửa đầu.

Thời kỳ mang thai

Chưa có bằng chứng cho thấy các progesteron có tác dụng đề phòng sẩy thai liên tiếp hoặc dọa sẩy thai. Không được dùng medroxyprogesteron để phòng sảy thai hay để điều trị dọa sẩy thai.

Không nên dùng medroxyprogesteron cho người mang thai. Các progestogen có thể ảnh hưởng xấu lên thai trong 4 tháng đầu. Dùng progesteron liều cao trong thời gian mang thai có thể gây nam hóa cơ quan sinh dục ngoài ở thai nhi nữ (phì đại âm vật hoặc gây khít các môi tạo thành bìu). Điều này chủ yếu xảy ra trong thời kỳ phát triển cơ quan sinh dục ngoài (8 - 12 tuần sau khi thụ thai). Dùng progesteron trong thời kỳ mang thai còn có thể gây dị dạng bẩm sinh và nhẹ cân ở trẻ sơ sinh.

Thời gian trung bình thụ thai đối với người muốn thụ thai là 10 tháng (dao động từ 4 - 31 tháng) sau liều tiêm cuối cùng.

Thời kỳ cho con bú

Người mẹ dùng medroxyprogesteron không có ảnh hưởng nào đáng kể lên trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Tăng cân.

Máu: Giảm HDL-cholesterol và tăng LDL.

Tâm thần kinh: Trầm cảm, giảm tình dục.

Nội tiết: Chứng to vú đàn ông.

Tiêu hóa: Buồn nôn, đau bụng, biếng ăn.

Niệu - sinh dục: Vô kinh, vô sinh (kéo dài tới 18 tháng sau ngừng thuốc), kinh nguyệt không đều và chảy máu giữa vòng kinh (rất hay gặp trong 3 tháng đầu dùng thuốc theo đường tiêm).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Sốt, nhức đầu, đau ngực, ho.

Khi dùng liều cao để điều trị ung thư phụ thuộc hormon:

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Tăng cân, phù, mặt trăng rằm, đôi khi gặp các biểu hiện hội chứng Cushing nếu dùng thuốc dài ngày.

Xương: Giảm mật độ xương.

Thần kinh: Đổ mồ hôi, run, đau đầu.

Da: Có thể có mụn trứng cá, rụng tóc, thay đổi sắc tố, khô da, hoặc có ban đỏ.

Khác: Đau tại chỗ tiêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Niệu - sinh dục: Chảy máu âm đạo.

Khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc khi thấy có những biểu hiện của các bệnh huyết khối (viêm tĩnh mạch huyết khối, bệnh mạch não, phù phổi, mạch huyết khối võng mạc, phù gai thị).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Medroxyprogesteron acetat uống hoặc tiêm bắp, chế phẩm Depo-subQ provera 104 (104 mg/0,65 ml) có thể tiêm dưới da. Thuốc tiêm bắp dùng để điều trị ung thư, thuốc tránh thai ở nữ và không nên dùng để điều trị vô kinh thứ phát (vì tác dụng kéo dài). Trước khi dùng, phải lắc mạnh hỗn dịch vô khuẩn medroxyprogesteron acetat và phải tiêm bắp sâu, vào cơ mông hoặc cơ delta.

Liều lượng

Vô kinh thứ phát: Liều uống thông thường: 5 - 10 mg/ngày, trong 5 - 10 ngày. Tuy điều trị có thể bắt đầu bất cứ thời điểm nào, nhưng thuốc thường được bắt đầu trong nửa sau (nghĩa là ngày thứ 16 đến 21) chu kỳ kinh.

Chảy máu tử cung cơ năng: Uống 5 - 10 mg/ngày, trong 5 - 10 ngày, bắt đầu vào ngày 16 hoặc ngày 21 chu kỳ kinh đã được tính toán.

Bệnh lạc nội mạc tử cung, nhẹ tới vừa: Uống 10 mg, ngày 3 lần, hoặc tiêm bắp 50 mg/tuần hoặc 100 mg cách 2 tuần 1 lần. Điều trị nên tiếp tục trong 90 ngày liên tiếp hoặc ít nhất trong 6 tháng. Có thể dùng dạng tiêm dưới da 104 mg/0,65 ml, mỗi lần cách nhau 12 - 14 tuần.

Dự phòng tăng sản nội mạc tử cung: Uống 5 - 10 mg ngày 1 lần; bổ trợ cho liệu pháp thay thế estrogen: Bắt đầu vào ngày 1 hoặc ngày 16 mỗi chu kỳ và tiếp tục trong 12 - 14 ngày liên tiếp mỗi tháng. Hoặc uống 2,5 mg, ngày 1 lần liên tục trong thời gian liệu pháp thay thế estrogen.

Tránh thai: Medroxyprogesteron acetat cũng được tiêm bắp như 1 progestogen duy nhất để tránh thai với liều 150 mg cách 12 tuần/1 lần, hoặc như 1 thành phần progestogen trong liệu pháp thay thế hormon trong thời kỳ mãn kinh trong nhiều phác đồ gồm có 2,5 hoặc 5 mg/ngày liên tục, hoặc 5 - 10 mg/ngày trong 12 đến 14 ngày chu kỳ 28 ngày, hoặc 20 mg/ngày trong 14 ngày trong chu kỳ 91 ngày. Có thể dùng dạng tiêm dưới da 104 mg/0,65 ml, mỗi lần cách nhau 12 - 14 tuần.

Trong điều trị ung thư vú: 0,4 - 1,5 g/ngày uống hoặc tiêm bắp khởi đầu 0,5 g/lần trong 4 tuần, sau đó duy trì liều, mỗi tuần 2 lần, mỗi lần 1 g/ngày.

Trong điều trị ung thư nội mạc tử cung và ung thư thận: Uống 200 - 600 mg/ngày hoặc tiêm bắp từ 0,4 - 1,2 g/tuần. Khi đã có cải thiện và bệnh ổn định, có thể duy trì bằng liều thấp tới 400 - 450 mg mỗi tháng.

Trong ung thư tuyến tiền liệt: Uống 100 - 600 mg/ngày hoặc khởi đầu tiêm bắp 0,5 g mỗi tuần 2 lần trong 3 tháng, sau đó duy trì mỗi tuần 1 lần.

Tương tác thuốc

Aminoglutethimid, artemether, acid retinoic, barbiturat, clobazam, defarasirox, dẫn xuất của rifamycin, griseofulvin, thuốc tạo phức với acid mật, phenytoin làm giảm đáng kể tác dụng và nồng độ medroxyprogesteron trong huyết thanh, do đó phải tăng liều để điều chỉnh cho phù hợp với tương tác này.

Medroxyprogesteron acetat ảnh hưởng đến nồng độ hoặc tác dụng của tamoxifen, thuốc chống đông đối kháng với vitamin K, saxagliptin.

Medroxyprogesteron acetat làm tăng nồng độ và tác dụng của acid tranexamic, dẫn xuất benzodiazepin, selegilin, voriconazol.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong lọ kín và tránh ánh sáng. Dạng nhũ dịch và viên uống cần được bảo quản ở nhiệt độ 20 - 25 °C.

Thông tin qui chế

Medroxyprogesteron acetat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

Depoteron; Pheno-M; Provedic.

MEFLOQUIN

Tên chung quốc tế: Mefloquine.

Mã ATC: P01BC02.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 250 mg mefloquin hydroclorid (tương đương với 228 mg mefloquin base).

Viên nén 274 mg mefloquin hydroclorid (tương đương với 250 mg mefloquin base).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mefloquin là thuốc chống sốt rét tổng hợp, dẫn chất của 4-quinolinemethanol, có liên quan đến quinin. Thuốc có tác dụng diệt thể phân liệt trong máu và có tác dụng chống các dạng hồng cầu vô tính của đại đa số chủng *P. falciparum, P. vivax, P. malariae, P. ovale,* bao gồm cả các chủng *P. falciparum* kháng cloroquin và kháng pyrimethamin-sulfadoxin. Mefloquin không có tác dụng chống các giao tử bào trưởng thành hoặc các giai đoạn phát triển của ký sinh trùng sốt rét trong gan.

Trong thực tế lâm sàng, mefloquin được sử dụng cả trong dự phòng và điều trị sốt rét và để giảm sự lan truyền của *P. vivax, P. ovale và P. malariae*. Hiện nay, thuốc được hạn chế sử dụng do có lo ngại về sự kháng thuốc.

Cơ chế chính xác tác dụng chống sốt rét của mefloquin chưa được biết rõ. Giống như cloroquin và quinin, mefloquin ngăn cản khả năng chuyển hóa và sử dụng hemoglobin hồng cầu của ký sinh trùng sốt rét. Nghiên cứu cho thấy mefloquin gắn vào lipoprotein tỷ trọng cao trong huyết thanh, đặc biệt là lipopeptid apo-A và được cung cấp cho hồng cầu để tương tác với stromatin là một protein đặc hiệu của màng hồng cầu. Sau đó, mefloquin được chuyển tới ký sinh trùng trong tế bào theo con đường dùng cho phospholipid ngoại sinh. Hồng cầu bị nhiễm ký sinh trùng sốt rét giai đoạn trưởng thành tích lũy phospholipid từ các nguồn ngoại sinh. Hai protein có ái lực cao gắn mefloquin đã được xác định ở một vài chủng *P. falciparum.* Một hoặc cả hai protein đó đóng vai trò vận chuyển phospholipid trong hồng cầu nhiễm ký sinh trùng sốt rét. Tuy cần phải nghiên cứu thêm, mefloquin có thể có tác dụng chống sốt rét bằng cách phá vỡ màng vận chuyển các yếu tố liên quan đến sự hấp thu phospholipid của ký sinh trùng. Đang nghiên cứu để làm rõ thêm đặc điểm của các protein gắn mefloquin và quá trình tích luỹ mefloquin vào trong ký sinh trùng.

Giống như cloroquin và quinin, mefloquin ức chế các dạng nhẫn muộn và dưỡng thể sớm (early trophozoites) mạnh hơn so với giai đoạn nhẫn sớm hoặc dạng thể phân liệt trưởng thành. Tuy ý nghĩa về lâm sàng còn cần phải xác định, quinin và mefloquin đã gây thay đổi tương tự về hình thể trong giai đoạn nhẫn trong hồng cầu của *P. falciparum* và *P. vivax.* Bất thường chính siêu cấu trúc do mefloquin tạo ra là sự phình to các không bào thức ăn của ký sinh trùng sốt rét.

Ngoài ra, mefloquin còn là một chất ức chế cơ tim nhưng không mạnh bằng quinin.

Kháng mefloquin có thể gây ra cho ký sinh trùng sốt rét và xảy ra ở vùng dùng mefloquin. *P. falciparum in vitro* kháng mefloquin cũng được xác định ở vùng trước khi dùng mefloquin (kháng nội tại).

Dược động học

Dược động học của mefloquin có thể bị thay đổi do nhiễm ký sinh trùng sốt rét, tác dụng chủ yếu là làm giảm thể tích phân bố và sự thải trừ toàn bộ.

Mefloquin được hấp thu tốt qua đường uống (87 ± 11%). Nồng độ đỉnh đạt được sau uống là 6 - 24 giờ, thức ăn làm tăng sinh khả dụng của mefloquin khoảng 40 %.

Phân tích lâm sàng cho thấy nồng độ mefloquin trong máu khoảng 915 nanogam/ml cho hiệu quả dự phòng chống bệnh sốt rét 99%, nồng độ 620 nanogam/ml với hiệu quả 95% và nồng độ 462 nanogam/ml với hiệu quả 90%. Dự phòng bằng mefloquin trong phác đồ khuyến cáo hiện nay 1 tuần trước khi vào vùng có sốt rét có nồng độ thuốc trong huyết tương chưa đạt được nồng độ ổn định và cơ thể chưa bảo vệ đầy đủ lúc phơi nhiễm lần đầu với sốt rét. Dùng mefloquin 250 mg/ngày trong 3 ngày đạt được nồng độ ổn định trong máu sau liều thứ 3.

Hấp thu mefloquin qua đường tiêu hóa không giảm nhiều ở người bị sốt rét không biến chứng so với người khoẻ mạnh, nhưng hấp thu đường tiêu hóa có thể không đầy đủ và không chắc chắn ở người bệnh bị sốt rét biến chứng như sốt rét thể não. Các thông số dược động học khác như thể tích phân bố, hệ số thanh thải và nửa đời thải trừ cũng khác ở người sốt rét không biến chứng so với người khoẻ mạnh.

Phân bố rộng rãi trong dịch và mô cơ thể. Mefloquin tập trung với mức độ lớn ở hồng cầu so với huyết tương. Nồng độ thuốc cao như vậy là do ái lực thuốc gắn vào màng hồng cầu cao. Thể tích phân bố cao (khoảng 20 lít/kg ở người lớn khoẻ mạnh, 11,95 lít/kg ở trẻ 6 - 24 tháng và 8,84 lít/kg ở trẻ 5 - 12 tuổi). 98% mefloquin gắn với protein huyết tương.

Thời gian bán hấp thu khoảng 0,36 - 2 giờ, nồng độ của thuốc duy trì được trong một thời gian dài, mefloquin tập trung ở hồng cầu với nồng độ tương đối ổn định, gấp đôi so với trong huyết tương. Mefloquin được chuyển hóa ở gan. Chất chuyển hóa chính có trong huyết tương và trong nước tiểu không có hoạt tính là acid quinolin carboxylic.

Nửa đời thải trừ của mefloquin trung bình khoảng 21 - 22 ngày (dao động từ 13 đến 33 ngày) ở người lớn và khoảng 9,8 - 10,7 ngày ở trẻ em. Mefloquin đào thải chủ yếu vào mật và phân. Khoảng 13% liều dùng đào thải ra nước tiểu dưới dạng không đổi (9%) và dưới dạng chất chuyển hóa (4%).

Thuốc vào sữa một lượng nhỏ so với nồng độ thuốc trong máu của người mẹ cho con bú.

Thẩm phân máu không loại bỏ được mefloquin và chất chuyển hóa là acid quinolin 4-carboxylic.

Chỉ định

Điều trị cơn sốt rét không biến chứng, đặc biệt ở vùng có ký sinh trùng sốt rét kháng cloroquin.

Dự phòng sốt rét ở vùng có nguy cơ cao kháng thuốc.

Chống chỉ định

Mefloquin không sử dụng cho những người bệnh có tiền sử bệnh tâm thần, động kinh, những người bệnh nhạy cảm với mefloquin, hoặc nhạy cảm với các chất có cấu trúc liên quan như cloroquin, quinin, quinidin.

Suy gan hoặc suy thận nặng.

Blốc tim bậc 1 hoặc 2.

Điều trị dự phòng ở người có tiền sử co giật.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng cho người lái xe, vận hành máy móc vì nguy cơ gây chóng mặt, rối loạn giác quan về thăng bằng phản ứng thần kinh hoặc tâm thần có thể xảy ra trong khi điều trị và 2 - 3 tuần sau khi ngừng thuốc.

Trong dự phòng bằng mefloquin, nếu xuất hiện các rối loạn như lo âu, trầm cảm, kích động hoặc lú lẫn, phải xem đây là những tiền triệu chứng của những tác dụng phụ nghiêm trọng hơn, do đó cần ngừng thuốc.

Đối với những người bệnh rối loạn tâm thần, chỉ nên sử dụng mefloquin khi cần thiết.

Không dùng mefloquin lâu quá một năm. Nếu dùng lâu, phải định kỳ kiểm tra chức năng gan và mắt (thuốc có thể làm giảm chức năng gan và gây tổn thương mắt).

Thời kỳ mang thai

Mefloquin gây quái thai ở động vật thí nghiệm. Dùng mefloquin có nguy cơ làm thai chết lưu. Phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu của thai kỳ dùng mefloquin có thể gây nguy cơ dị tật bẩm sinh cho thai nhi. Không nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên ở những vùng có *P. falcifarum* kháng thuốc, Tổ chức Y tế thế giới (WHO) khuyến cáo dùng mefloquin để dự phòng sốt rét trong 3 tháng thứ 2 và thứ 3 thai kỳ. WHO không khuyến cáo dùng mefloquin trong 3 tháng đầu thai kỳ do còn có ít thông tin về độ an toàn.

Phải tránh mang thai trong khi dùng và 3 tháng sau khi dùng mefloquin.

Thời kỳ cho con bú

Các dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của mefloquin đối với trẻ em chưa được nghiên cứu đầy đủ. Mefloquin qua được sữa mẹ nhưng nguy cơ gây tác động đến trẻ em được coi là rất ít. Tuy nhiên, chưa có tài liệu về độ an toàn và phòng bệnh cho trẻ sơ sinh; có thể nồng độ thuốc trong sữa mẹ sẽ cao hơn sau các liều điều trị hoặc phòng bệnh hàng tuần vì mefloquin có nửa đời dài.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Mefloquin có nửa đời thải trừ dài nên các ADR có thể xảy ra kéo dài tới vài tuần sau liều cuối cùng. ADR phổ biến nhất là chóng mặt (20%) và buồn nôn (15%).

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, nhức đầu, ngủ gà, mất ngủ.

Thần kinh: Rối loạn thăng bằng.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Suy nhược, chán ăn, mệt mỏi, sốt, rét run.

Máu: Tăng bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, tăng huyết áp, mặt đỏ bừng, ngất, tim nhanh tim chậm, loạn nhịp tim, ngoại tâm thu.

Da: Phản ứng da, ngoại ban, ban đỏ, mày đay, ngứa, rụng tóc.

Cơ xương: Yếu cơ, co cơ, đau cơ, đau khớp.

Thần kinh: Bệnh lý thần kinh, dị cảm, co thắt.

Tâm thần: Vật vã kích thích, trầm cảm, hay quên, lú lẫn, ảo giác, phản ứng tâm thần và paranoit.

Mắt: Rối loạn thị giác.

Tai: Ù tai.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tuần hoàn: Blốc nhĩ - thất.

Thần kinh: Bệnh não.

Gan: Transaminase tăng nhất thời.

Da: Hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong các xét nghiệm thấy có sự tăng transaminase nhất thời, nhưng không rõ sự tăng này do mefloquin hay do bệnh. Nếu dùng tổng liều trên 1 000 mg mefloquin/ngày, thì thường gặp triệu chứng buồn nôn, chóng mặt và nôn, thông thường sẽ hết trong vòng 24 - 28 giờ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Uống thuốc với nhiều nước (khoảng 240 ml), trong bữa ăn (người lớn). Thuốc có vị đắng.

Không dùng cho trẻ dưới 6 tháng tuổi và trẻ cân nặng dưới 5 kg.
Viên nén có thể bẻ, nghiền thành bột để trộn với sữa, sirô, hoặc các đồ uống khác.
Uống nhắc lại liều đã dùng nếu bị nôn trong vòng 30 phút sau khi uống thuốc, uống nhắc lại 1/2 liều đã dùng nếu nôn trong vòng 30 - 60 phút sau khi uống thuốc.
Không dùng mefloquin trong vòng 12 giờ điều trị bằng quinin, quinidin và/hoặc cloroquin.
Nếu sử dụng các vắc xin sống bất hoạt thì phải dùng trước 3 ngày khi bắt đầu sử dụng mefloquin.

Liều lượng

Sau đây là liều khuyến cáo của Tổ chức y tế thế giới. Liều mefloquin được tính theo mefloquin base. Không khuyến cáo là thuốc sử dụng hàng đầu trong điều trị. Dự phòng trong trường hợp có nguy cơ cao.

Điều trị sốt rét không biến chứng cho người đi du lịch chưa được miễn dịch:

Người lớn và trẻ em:
Uống 25 mg/kg thể trọng (liều tối đa 1250 mg) theo phác đồ như sau: Bắt đầu uống 15 mg/kg thể trọng (750 mg), sau 6 - 24 giờ tiếp theo uống 10 mg/kg (500 mg).

Điều trị sốt dịch đối với P. falciparum không biến chứng tại địa phương có bệnh lưu hành:

Người lớn và trẻ em: Uống 25 mg/kg cùng một đợt 3 ngày điều trị bằng artesunat; liều mefloquin có thể được chia ra để uống theo phác đồ trên (bắt đầu uống 15 mg/kg thể trọng, sau 6 - 24 giờ tiếp theo uống 10 mg/kg) hoặc uống 8,3 mg/kg một lần/ngày, trong 3 ngày.

Dự phòng sốt rét:

Người lớn: Uống 1 viên mefloquin 250 mg/tuần vào một ngày cố định; bắt đầu uống ít nhất 1 tuần, nhưng tốt hơn khi uống 2 - 3 tuần trước khi lên đường đi vào vùng có sốt rét và trong thời gian ở đó phải uống thuốc hàng tuần, uống tiếp 4 tuần sau khi rời vùng có sốt rét lưu hành.
Trẻ em: Liều cơ bản là 5 mg/kg thể trọng, uống một lần/tuần, hoặc có thể dùng liều đơn cho 1 tuần như sau:
Trẻ 5 - 15,9 kg (3 tháng tuổi đến 3 năm 11 tháng): 62,5 mg.
Trẻ 16 - 24,9 kg (4 tuổi đến 7 năm 11 tháng): 125 mg.
Trẻ 25 - 44,9 kg (8 tuổi đến 12 năm 11 tháng): 187,5 mg.
Trẻ 45 kg trở lên: Liều người lớn.
Sau khi uống một liều điều trị người bệnh có thể bị chóng mặt nhức đầu, nhưng sẽ hết sau vài ngày.

Liều dùng trong suy thận và suy gan:

Nhà sản xuất không có khuyến cáo đặc biệt điều chỉnh liều khi suy thận hoặc suy gan. Khi mefloquin được dùng để dự phòng sốt rét, có ít dữ liệu cho thấy phải điều chỉnh liều ở người thẩm phân máu.
Dự phòng và điều trị sốt rét bằng mefloquin không được đưa vào Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh sốt rét của Bộ Y tế ban hành 2009.

Tương tác thuốc

Không được sử dụng halofantrin cùng hoặc trong vòng 15 tuần sau liều cuối cùng của mefloquin do nguy cơ làm tăng loạn nhịp tim gây tử vong.
Dùng ketoconazol đồng thời hoặc sau khi sử dụng mefloquin làm tăng nồng độ mefloquin trong huyết thanh và nửa đời thải trừ, tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT và loạn nhịp.
Đã xảy ra ngừng tim - hô hấp sau khi dùng một liều duy nhất mefloquin cho người bệnh đang dùng propranolol.
Phải hết sức thận trọng khi dùng mefloquin cho các người bệnh đang dùng các thuốc chẹn beta, chẹn calci, digitalis hoặc các thuốc chống trầm cảm.
Tác dụng tới tim của các thuốc chống sốt rét khác như quinin hoặc quinidin cũng tăng nặng lên khi dùng đồng thời mefloquin, trừ artemisinin (có thể phối hợp được). Mefloquin có thể dùng cho người bệnh sau khi tiêm quinin nhưng nên chờ 12 giờ sau liều cuối cùng tiêm quinin để tránh độc tính.
Primaquin dùng đồng thời có thể làm tăng tỷ lệ xuất hiện các tác dụng không mong muốn của mefloquin.
Dùng mefloquin cùng với acid valproic, carbamazepin, phenobarbital và phenytoin làm giảm nồng độ các thuốc chống co giật trong huyết thanh, làm giảm kiểm soát co giật.
Các kháng sinh tetracyclin và ampicilin làm tăng nồng độ mefloquin trong máu. Rifampicin làm giảm nồng độ mefloquin trong máu nhưng tăng nửa đời thải trừ của mefloquin.
Mefloquin dùng đồng thời với các thuốc chống trầm cảm 3 vòng gây kéo dài khoảng QT.
Mefloquin dùng đồng thời với các thuốc kháng histamin gây kéo dài khoảng QT, nhưng không đưa vào chống chỉ định.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc được bảo quản trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C, tránh ẩm và ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Trường hợp quá liều mefloquin, sẽ xuất hiện các triệu chứng như đã nêu trong mục tác dụng không mong muốn nhưng có thể nặng hơn. Đặc biệt các triệu chứng về gan, tim, thần kinh đã gặp ở một người bệnh vô ý dùng 5,25 g mefloquin quá 6 ngày; các triệu chứng này sẽ hết nếu ngừng thuốc. Xử trí bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày và theo dõi sát chức năng gan, tim (làm điện tâm đồ) và trạng thái thần kinh, tâm thần ít nhất trong 24 giờ. Điều trị hỗ trợ tăng cường và triệu chứng nếu cần. Điều trị nôn hoặc ỉa chảy bằng liệu pháp bù dịch.

Thông tin qui chế

Mefloquin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Mediriam; Mekofloquin 250.

MEGESTROL ACETAT

Tên chung quốc tế: Megestrol acetate.

Mã ATC: G03AC05, G03DB02, L02AB01.

Loại thuốc: Progestogen: Hormon sinh dục nữ, thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 20 mg, 40 mg.
Hỗn dịch 40 mg/ml. Lọ: 10 ml, 20 ml, 240 ml, 480 ml.
Hỗn dịch 200 mg/5 ml; 625 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Megestrol acetat là progestin tổng hợp, có liên quan chặt chẽ với progesteron. Thuốc có tác dụng chống ung thư đối với ung thư vú, ung thư nội mạc tử cung. Megestrol acetat không có tác dụng estrogen, androgen hoặc tác dụng đồng hóa.
Estrogen kích thích tế bào phân chia làm phát triển các mô đáp ứng với estrogen như vú, nội mạc tử cung và cổ tử cung. Progestin có tác dụng kháng gonadotropin và kháng estrogen. Progesteron ức chế sản xuất gonadotropin tuyến yên gây giảm tiết estrogen. Progesteron còn điều hòa giảm số lượng thụ thể estrogen trong các mô đáp ứng với estrogen. Như vậy tác dụng chống ung thư

của megestrol acetat là do làm thay đổi tác dụng của estrogen. Do đó megestrol acetat ngăn cản phát triển các ung thư phụ thuộc estrogen như ung thư vú, nội mạc tử cung và cổ tử cung.

Những mô đáp ứng với estrogen có chứa thụ thể hormon, có thể phát hiện bằng kỹ thuật liên kết - ligand hoặc kháng thể đơn dòng. Ung thư biểu mô không có khả năng liên kết đặc hiệu với estrogen đều ít đáp ứng với điều trị bằng megestrol. U chứa thụ thể estrogen thường đáp ứng với điều trị bằng megestrol, hơn nữa có tiên lượng toàn bộ tốt hơn. Những yếu tố dự đoán khác về đáp ứng với điều trị megestrol gồm sự có mặt của thụ thể progesteron và sự giới hạn của bệnh ở xương hoặc mô dưới da.

Tác dụng của megestrol xuất hiện chậm, cần phải điều trị liên tục trong 8 - 12 tuần để xác định hiệu quả điều trị. Nếu đạt được đáp ứng tốt với điều trị bằng megestrol, cần tiếp tục điều trị cho đến khi có những triệu chứng bệnh tiến triển. Ngừng điều trị bằng megestrol tại thời điểm đó, sẽ thấy có sự thuyên giảm bệnh trong 30% trường hợp. Thời gian thuyên giảm bệnh trung bình từ 6 tháng đến 1 năm; tuy nhiên một số người bệnh có thời gian thuyên giảm trong vài năm.

Megestrol acetat chỉ làm ngừng phát triển ung thư. Do đó, điều trị bằng megestrol acetat không thay thế cho các phương pháp đang được áp dụng như phẫu thuật, tia xạ, hoặc hóa trị liệu.

Megestrol acetat còn có tác dụng làm tăng sức thèm ăn dẫn đến tăng trọng, do đó có thể sử dụng trong điều trị suy mòn và chán ăn.

Dược động học

Megestrol acetat được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của megestrol acetat và các chất chuyển hóa đạt từ 1 - 3 giờ sau khi uống thuốc. Megestrol acetat liên kết với protein huyết tương cao. Thuốc được chuyển hóa ở gan, với khoảng 57 - 78% liều dùng bài tiết ra nước tiểu, 8 - 30% đào thải theo phân. Nửa đời thải trừ là 13 - 105 giờ.

Chỉ định

Điều trị tạm thời ung thư vú giai đoạn muộn hoặc ung thư nội mạc tử cung muộn (như ung thư tái phát, không thể phẫu thuật được hoặc đã di căn).

Điều trị ung thư vú hoặc ung thư nội mạc tử cung kết hợp với phẫu thuật, điều trị tia xạ, và các điều trị khác để điều trị triệt căn ung thư.

Điều trị chán ăn, suy mòn hoặc sút cân không thể giải thích được ở những người chẩn đoán là mắc phải hội chứng suy giảm miễn dịch (AIDS).

Thuốc còn được dùng điều trị chứng bốc hỏa ở phụ nữ bị ung thư vú và ở nam giới sau khi cắt bỏ tinh hoàn hoặc sau điều trị kháng androgen ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt.

Megestrol acetat đã được sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với estrogen trong việc kiểm soát việc rụng trứng để tránh thai.

Chống chỉ định

Quá mẫn với megestrol acetat và bất cứ thành phần nào của thuốc.

Người mang thai, trẻ em.

Người bệnh huyết khối tắc mạch.

Không dùng đồng thời với dofetilid.

Thận trọng

Người có tiền sử bệnh huyết khối tắc mạch.

Người có đái tháo đường từ trước.

Megestrol acetat có thể có tác dụng của glucocorticoid khi dùng trong thời gian dài.

Thời kỳ mang thai

Không nên dùng megestrol acetat trong thời gian mang thai vì có thể gây bất thường ở bộ phận sinh dục đối với cả bào thai nam và nữ (nguy cơ tật lỗ tiểu thấp ở bào thai nam có thể tăng gấp đôi khi tiếp xúc với thuốc nhóm progesteron).

Thời kỳ cho con bú

Nồng độ cao của megestrol acetat trong sữa gây nguy cơ cho trẻ bú sữa mẹ, vì vậy phải ngừng cho trẻ bú khi người mẹ đang được điều trị bằng megestrol acetat.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng phụ chủ yếu của megestrol acetat là tăng trọng lượng, thường không do giữ nước, mà là thứ phát do tăng thèm ăn.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Tăng huyết áp (≤ 8%), bệnh cơ tim (1 - 3%), đau ngực (1 - 3%), phù (1 - 3%), trống ngực (1 - 3%), phù ngoại vi (1 - 3%), suy tim.

Thần kinh trung ương: Đau đầu (≤ 10%), mất ngủ (≤ 6%), sốt (1 - 6%), đau (≤ 6%, tương tự với placebo), suy nghĩ bất thường (1 - 3%), lú lẫn (1 - 3%), trầm cảm (1 - 3%), co giật (1 - 3%), giảm cảm giác, choáng váng (1 - 3%).

Da: Phát ban (2 - 12%), rụng lông (1 - 3%), ngứa sần (1 - 3%), phát ban bọng nước (1 - 3%), rụng lông và tóc, rậm lông trên cùng một người bệnh.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng đường huyết (≤ 6%), to vú ở nam giới (1 - 3%), suy thượng thận, chảy máu âm đạo, mất kinh, hội chứng Cushing.

Dạ dày - ruột: Tiêu chảy (6 - 15%, tương tự với placebo), đầy hơi (≤ 10%), nôn (≤ 6%), buồn nôn (≤ 5%), khó tiêu (≤ 4%), đau bụng (1 - 3%), táo bón (1 - 3%), tăng tiết nước bọt (1 - 3%), khô miệng (1 - 3%), tăng cân.

Sinh dục - tiết niệu: Bất lực (4 - 11%), giảm ham muốn (≤ 5%), tiểu tiện không làm chủ được (1 - 3%), nhiễm trùng đường tiết niệu (1 - 3%), tiểu rắt (≤ 2%).

Huyết học: Thiếu máu (≤ 5%), giảm bạch cầu (1 - 3%).

Gan: Gan to (1 - 3%), tăng LDH (1 - 3%), vàng da ứ mật, độc tính với gan.

TKTW: Yếu cơ (2 - 6%), bệnh thần kinh (1 - 3%), dị cảm.

Thận: Albumin niệu (1 - 3%).

Hô hấp: Khó thở (1 - 3%), ho (1 - 3%), viêm thanh quản (1 - 3%), bệnh phổi (≤ 2%), thở nhanh và sâu.

Các tác dụng khác: Toát mồ hôi (1 - 3%), nhiễm herpes (1 - 3%), nhiễm trùng (1 - 3%), bệnh nấm *Candida* (1 - 3%).

Toàn thân: Tăng thể trọng.

Khác: Toát mồ hôi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Hô hấp: Khó thở.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Suy tim, nghẽn tĩnh mạch huyết khối.

Thần kinh trung ương: Thay đổi tâm thức, khó chịu, ngủ lịm.

Nội tiết và chuyển hóa: Căng tức vú, hội chứng Cushing, tiểu đường, không dung nạp glucose, ức chế trục HPA (vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận), tăng calci huyết, tăng cân,…

Khác: Hội chứng ống cổ tay.

Chú thích: Hội chứng ống cổ tay = hội chứng carpal tunnel: Chèn ép dây thần kinh giữa khi đi vào lòng bàn tay. Điều này tạo ra đau và tê cóng ở ngón tay trỏ và giữa và làm mỏi cơ giạng của ngón tay cái.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chỉ điều trị megestrol acetat cho người sụt cân sau khi đã tìm được nguyên nhân sụt cân có thể điều trị được, gồm u có khả năng ác tính, nhiễm khuẩn toàn thân, rối loạn tiêu hóa ảnh hưởng đến hấp thu, bệnh nội tiết, bệnh thận và bệnh tâm thần.

Nếu người bệnh đang dùng megestrol acetat mà mang thai cần phải báo cho họ về nguy cơ đối với bào thai do dùng thuốc.

Cần xem xét khả năng suy thượng thận ở bất kỳ người bệnh nào đang dùng hoặc thôi dùng megestrol acetat sau đợt điều trị kéo dài

mà có những triệu chứng suy thượng thận như hạ huyết áp, buồn nôn, nôn, hoa mắt và ốm yếu. Đối với những người bệnh đó nên làm các xét nghiệm về suy thượng thận và dùng glucocorticoid có tác dụng nhanh để điều trị thay thế khi có stress.

Theo dõi chặt chẽ đối với những người ung thư di căn hoặc ung thư tái phát được điều trị với megestrol acetat.

Người bệnh cần thông báo cho thầy thuốc về bất cứ tác dụng phụ nào xảy ra khi dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Ung thư vú: 160 mg/ngày, dùng một lần hoặc chia nhỏ làm 4 lần/ngày.

Ung thư nội mạc tử cung: 40 - 320 mg/ngày, chia thành 2 - 4 lần. Phải điều trị thuốc liên tục ít nhất 2 tháng mới đánh giá được hiệu quả điều trị của megestrol acetat. Liều tối đa có thể lên đến 800 mg/ngày.

Chán ăn, suy mòn hoặc sụt cân nhiều ở người mắc bệnh AIDS:

Người lớn: Liều ban đầu 800 mg/ngày, dùng một lần hoặc chia thành 2 lần. Liều thấp hơn (100 - 400 mg/ngày) đã được dùng và có hiệu quả.

Chú ý: Hỗn dịch uống chứa 200 mg/5 ml không tương đương sinh khả dụng với hỗn dịch uống đậm đặc chứa 625 mg/5 ml megestrol acetat (Megace® ES). Hỗn dịch Megace® ES 625 mg/5 ml tương đương với hỗn dịch megestrol acetat 800 mg/20 ml. Khi dùng hỗn dịch uống đậm đặc chứa 625 mg/5 ml megestrol acetat để điều trị chán ăn, suy mòn hoặc sụt cân nhiều ở người mắc bệnh AIDS, liều ban đầu là 625 mg/ngày.

Trẻ em: Không khuyến cáo dùng megestrol acetat cho trẻ em.

Tương tác thuốc

Cũng giống như các progestogen khác (Xem progesteron).

Megestrol làm tăng tác dụng của dofetilid.

Tác dụng của megestrol có thể giảm bởi aminoglutethimid.

Thức ăn chứa nhiều chất béo làm tăng mạnh nồng độ huyết tương của megestrol. Tránh dùng megestrol với các dược liệu có tác dụng của progestogen.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén megestrol acetat trong lọ thật kín, ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C. Hỗn dịch megestrol acetat được bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ dưới 25 ^{o}C.

Quá liều và xử trí

Không có ghi nhận về các tác dụng bất lợi nghiêm trọng ở những người suy mòn mắc bệnh AIDS hoặc những bệnh nhân ung thư vú dùng đến 1200 hoặc 1600 mg/ngày megestrol acetat tương ứng.

Khi quá liều xảy ra, không có biện pháp giải độc đặc hiệu, sử dụng những biện pháp thông thường như gây nôn hoặc rửa dạ dày, và điều trị triệu chứng hoặc điều trị hỗ trợ. Khả năng tan trong nước của megestrol acetat kém, do đó biện pháp thẩm tách megestrol acetat có thể không có hiệu quả trong điều trị quá liều.

MELOXICAM

Tên chung quốc tế: Meloxicam.

Mã ATC: M01AC06.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 7,5 mg, 15 mg.

Nang: 7,5 mg

Ống tiêm: 15 mg/1,5 ml

Viên đặt trực tràng: 7,5 mg

Hỗn dịch: 7,5 mg/5 ml

Dược lý và cơ chế tác dụng

Meloxicam là dẫn xuất của oxicam có tác dụng chống viêm, giảm đau, hạ sốt. Cũng giống như một số thuốc chống viêm không steroid khác, meloxicam ức chế cyclooxygenase (COX) làm giảm tổng hợp prostaglandin, chất trung gian có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của quá trình viêm, sốt, đau.

Do meloxicam ức chế COX-2 chỉ gấp 10 lần COX-1 nên được xếp vào loại ức chế ưu tiên trên COX-2, không xếp vào loại ức chế chọn lọc trên COX-2. Mức độ ức chế COX-1 của meloxicam phụ thuộc vào liều dùng và sự khác nhau giữa các cá thể người bệnh. Liều 7,5 mg/ngày ức chế COX-1 ít hơn liều 15 mg/ngày. Meloxicam liều 7,5 mg/ngày và 15 mg/ngày ức chế COX-1 trên tiểu cầu làm giảm tổng hợp thromboxan A2 nên có tác dụng chống kết tập tiểu cầu. Mặc dù có tác dụng ức chế COX-1 nhưng meloxicam ít có tác dụng phụ trên tiêu hóa hơn so với các thuốc ức chế không chọn lọc COX.

Dược động học

Meloxicam hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng đường uống đạt 89% so với tiêm tĩnh mạch, thức ăn rất ít ảnh hưởng đến sự hấp thu. Sự hấp thu dưới dạng viên nén, viên nang và đạn đặt trực tràng tương đương nhau và đạt được nồng độ tối đa trong máu sau 6 giờ. Trong máu, meloxicam chủ yếu gắn vào albumin với tỉ lệ trên 99%. Thuốc khuếch tán tốt vào dịch khớp, nồng độ trong dịch khớp đạt tương đương 50% nồng độ trong huyết tương, nhưng dạng thuốc tự do của thuốc trong dịch khớp cao gấp 2,5 lần trong huyết tương vì trong dịch khớp có ít protein hơn.

Meloxicam bị chuyển hóa gần như hoàn toàn ở gan với sự xúc tác chủ yếu của CYP2C9 và một phần nhỏ của CYP3A4. Các chất chuyển hóa không còn hoạt tính được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu và qua phân. Một lượng nhỏ thuốc chưa chuyển hóa đào thải qua nước tiểu (0,2%) và phân (1,6%).

Nửa đời thải trừ của thuốc trung bình 20 giờ. Ở người giảm nhẹ hoặc vừa chức năng gan, hoặc thận (Cl_{cr} > 20 ml/phút) không cần phải điều chỉnh liều meloxicam. Meloxicam có thể tích phân bố khoảng 10 lít và không thẩm tách được.

Chỉ định

Dạng uống và đặt trực tràng được chỉ định dùng dài ngày trong bệnh thoái hóa khớp, viêm cột sống dính khớp, các bệnh khớp mạn tính khác và viêm khớp lứa tuổi thanh thiếu niên.

Dạng tiêm được sử dụng ngắn ngày trong những đợt đau cấp do bệnh thấp mạn tính.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc, người có tiền sử dị ứng với aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác. Không được dùng meloxicam cho những người có triệu chứng hen phế quản, polyp mũi, phù mạch thần kinh hoặc bị phù Quincke, mày đay xuất hiện khi dùng aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác.

Loét dạ dày - tá tràng tiến triển.

Chảy máu dạ dày, chảy máu não.

Điều trị đau sau phẫu thuật bắc cầu nối mạch vành.

Không dùng dạng thuốc đặt trực tràng cho người có tiền sử viêm trực tràng hoặc chảy máu trực tràng.

Suy gan nặng và suy thận nặng không lọc máu.

Phụ nữ có thai và cho con bú.

Thận trọng

Mặc dù thuốc ức chế ưu tiên COX-2 nhưng vẫn có thể gặp một số tác dụng không mong muốn như các thuốc chống viêm không steroid khác nên khi dùng meloxicam phải hết sức thận trọng ở những người bệnh có tiền sử loét dạ dày - tá tràng, người bệnh đang dùng thuốc chống đông máu vì thuốc có thể gây loét dạ dày - tá tràng, gây chảy máu. Để giảm thiểu tác dụng không mong muốn của meloxicam nên dùng liều thấp nhất có tác dụng trong thời gian ngắn nhất có thể.

Trong quá trình dùng thuốc có biểu hiện bất thường trên da, niêm mạc hoặc có dấu hiệu loét hay chảy máu đường tiêu hóa phải ngưng thuốc ngay.

Meloxicam ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận dẫn đến giảm sự tưới máu thận. Những người bệnh có giảm dòng máu đến thận hoặc giảm thể tích máu như suy tim, hội chứng thận hư, xơ gan, bệnh thận nặng, đang dùng thuốc lợi niệu hoặc đang tiến hành các phẫu thuật lớn cần phải kiểm tra thể tích nước tiểu và chức năng thận trước khi dùng meloxicam.

Meloxicam có thể gây tăng huyết áp hoặc làm nặng thêm bệnh tăng huyết áp, do đó khi dùng thuốc cần thường xuyên theo dõi huyết áp.

Meloxicam có thể gây tăng nhẹ thoáng qua transaminase hoặc các thông số đánh giá chức năng gan khác nhau. Khi các thông số này tăng cao vượt giới hạn bình thường ở mức có ý nghĩa hoặc là tăng kéo dài thì phải ngừng dùng meloxicam.

Ở những người bệnh bị xơ gan nhưng ở giai đoạn ổn định khi dùng thuốc không cần phải giảm liều.

Thuốc không ảnh hưởng đến lái tàu xe, vận hành máy nhưng do có thể gây ra tác dụng không mong muốn như chóng mặt, buồn ngủ nên tốt nhất không dùng meloxicam khi đang tham gia các hoạt động này.

Người cao tuổi có chức năng gan, thận và tim kém không nên dùng meloxicam.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu thực nghiệm không thấy bằng chứng gây quái thai của meloxicam. Tuy nhiên, meloxicam được khuyến cáo không dùng cho phụ nữ có thai, nhất là trong 3 tháng cuối thai kỳ vì lo ngại ống động mạch đóng sớm hoặc các tai biến khác cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng meloxicam trong thời kỳ cho con bú.

Nếu cần dùng thuốc cho mẹ thì không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Cũng giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, meloxicam thường gây ra các tác dụng không mong muốn ở nhiều cơ quan đặc biệt là trên đường tiêu hoá, máu, thận và ngoài da.

Thường gặp, ADR >1/100

Rối loạn tiêu hoá, buồn nôn, nôn, đau bụng, táo bón, chướng bụng, ỉa chảy, thiếu máu, ngứa, phát ban trên da, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, hội chứng giống cúm, ho, viêm hầu họng, đau cơ, đau lưng. Đau đầu, phù, thiếu máu khi dùng kéo dài.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Tăng nhẹ transaminase, bilirubin, ợ hơi, viêm thực quản, loét dạ dày - tá tràng, chảy máu đường tiêu hóa tiềm tàng.

Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Viêm miệng, mày đay.

Tăng huyết áp, đánh trống ngực, đỏ bừng mặt.

Tăng nồng độ creatinin và ure máu, đau tại chỗ tiêm.

Chóng mặt, ù tai và buồn ngủ.

Hiếm gặp ADR < 1/1 000

Viêm đại tràng, loét thủng dạ dày - tá tràng, viêm gan, viêm dạ dày.

Tăng nhạy cảm của da với ánh sáng, ban hồng đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, cơn hen phế quản.

Phù mạch thần kinh, choáng phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Xem thêm mục Thận trọng.

Để giảm thiểu tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa của meloxicam, cần uống thuốc ngay sau khi ăn hoặc dùng kết hợp với thuốc kháng acid và bảo vệ niêm mạc dạ dày.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc có thể uống, tiêm bắp, đặt trực tràng, ngày 1 lần.

Uống vào lúc no hoặc bất cứ lúc nào, có dùng thuốc kháng acid hay không.

Tiêm bắp sâu, vào phần tư trên của mông, trước khi bơm thuốc, phải hút xem có máu không (tránh tiêm vào mạch máu. Nếu lúc tiêm người bệnh kêu đau nhiều, phải ngừng ngay).

Liều lượng

Người lớn:

Viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp: Khởi đầu 7,5 mg/ngày và có thể dùng tối đa 15 mg/1 lần/ngày.

Khi điều trị lâu dài, nhất là ở người cao tuổi hoặc người có nhiều nguy cơ có tai biến phụ, liều khuyến cáo là 7,5 mg/1 lần/ngày.

Không được vượt quá liều 15 mg/ngày.

Đợt đau cấp của thoái hóa khớp: 7,5 mg/lần/ngày. Khi cần (hoặc không đỡ), có thể tăng tới 15 mg/lần/ngày. Nếu dùng tiêm bắp không được vượt quá liều 15 mg/ngày. Đối với người có nguy cơ tai biến cao, liều khởi đầu là 7,5 mg/ngày. Thời gian điều trị 2 - 3 ngày (thời gian này cho phép, nếu cần, chuyển sang đường uống hoặc trực tràng).

Người cao tuổi: Liều dùng khuyến cáo 7,5 mg/1 lần/ngày.

Suy gan, suy thận: Nhẹ và vừa, không cần phải điều chỉnh liều; nếu suy nặng, không dùng.

Suy thận chạy thận nhân tạo: Liều không được vượt quá 7,5 mg/ngày.

Trẻ em dưới 2 tuổi: Độ an toàn và hiệu quả chưa được xác định. Trẻ em trên 2 tuổi liều dùng 0,125 mg/kg/ngày, tối đa không vượt quá 15 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Thuốc có tác dụng hiệp đồng tăng mức trên sự ức chế cyclooxygenase với các thuốc chống viêm không steroid khác ở liều cao làm tăng nguy cơ loét dạ dày - tá tràng và chảy máu, cho nên không dùng meloxicam cùng với các thuốc chống viêm không steroid khác.

Thuốc chống đông máu dạng uống, ticlopidin, heparin, thuốc làm tan huyết khối: Meloxicam làm tăng nguy cơ chảy máu, do vậy tránh phối hợp. Trong quá trình điều trị cần theo dõi chặt chẽ tác dụng chống đông máu.

Lithi: Meloxicam làm tăng nồng độ lithi trong máu, do vậy cần phải theo dõi nồng độ lithi trong máu trong quá trình dùng kết hợp hai thuốc với nhau.

Methotrexat: Meloxicam làm tăng độc tính của methotrexat trên hệ thống huyết học, do đó cần phải đếm tế bào máu định kỳ.

Vòng tránh thai: Thuốc làm giảm hiệu quả tránh thai của vòng tránh thai trong tử cung.

Thuốc lợi niệu: Meloxicam có thể làm tăng nguy cơ suy thận cấp ở những người bệnh bị mất nước. Trường hợp phải dùng phối hợp thì cần phải bồi phụ đủ nước cho người bệnh và phải theo dõi chức năng thận cẩn thận.

Thuốc chống tăng huyết áp như: Thuốc ức chế alpha-adrenergic, thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin, các thuốc giãn mạch: Do meloxicam ức chế tổng hợp prostaglandin nên làm giảm tác dụng giãn mạch, hạ huyết áp của các thuốc phối hợp.

Cholestyramin: Cholestyramin gắn với meloxicam ở đường tiêu hóa làm giảm hấp thu, tăng thải trừ meloxicam.

Cyclosporin: Meloxicam làm tăng độc tính trên thận do vậy, khi phối hợp cần theo dõi chức năng thận cẩn thận.

Warfarin: Meloxicam có thể làm tăng quá trình chảy máu, do vậy cần phải theo dõi thời gian chảy máu khi dùng kèm.

Furosemid và thiazid: Thuốc làm giảm tác dụng lợi niệu của furosemid, nhóm thiazid.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nơi khô, nhiệt độ từ 15 - 30 ^{o}C, tốt nhất là 25 ^{o}C.

Tương kỵ

Không trộn meloxicam với các thuốc khác trong cùng một bơm tiêm.

Quá liều và xử trí

Hiện nay chưa có thuốc đối kháng đặc hiệu meloxicam nên trong trường hợp quá liều, ngoài biện pháp điều trị triệu chứng, hồi sức cần phải sử dụng biện pháp tăng thải trừ và giảm hấp thu thuốc như rửa dạ dày, uống cholestyramin.

Thông tin quy chế

Meloxicam có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Amerbic; Amxoni Cap; Analmel 7.5; Arthamin; Artipro; Arxirom; Atimecox; Axocam 7.5; Bettam; Bexis 15; Bicapain; Bimelid; Bixicam; Cadimelcox; Camrox; Celcicam; Codumelox 7,5; Coxicam; Coxnis; Coxtumelo; Cruzin; Dimicox; Diropam; Domelox; Dutixicam; Ecwin-15; Edirum 15; Eurbic; Eurocam; Fenxicam- M; Gesicox; Hanxicam; Hawoncoxicam; Ikomel; Inmelox-15; Kamelox; Kukjemefen; Lotalgesic; Lowpain; Macfec 7.5; Maflam 15; M-Cam; Mebilax 15; Mecam 7,5; Mecasel 15; Medox; Medoxicam; Meibic-7.5; Melamno; Melanic; Melcom; Melgez; Melic; Mellhapo; Melobic; Melodet; Meloflam; Melofort 15; Melogesic; Melomax 7,5; Melonex - 15; Melorich; Melosafe-7.5; Melotam; Melotop; Melovard 7.5; Melox - Boston 7.5; Meloxicam Winthrop; Melstar-15; Melximed; Mepedo Cap; Merocam; Mexicam; Mexif; Mobic; Mobimed 7,5; Mobitena; Molocam; Monbig; Moov 15; Mopalic; Morif; Mumtaz; NDC-Meloxicam 15; Neocam; Nolibic; Orthomacs 7.5; Pyrexicam 15; Reumokam; Robmelox; Salsacam; Saviloxic; Soxicam; SP. Meloxicam; Sucartil; Unicox; Unimelo; Usabic 15; Vinphaxicam; XLCam; Yeltu; Zival; Zixocam.

MELPHALAN

Tên chung quốc tế: Melphalan.

Mã ATC: L01AA03.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, tác nhân alkyl hóa; thuộc nhóm mù tạc nitrogen (nitrogen mustard).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén hoặc viên nén bao phim 2 mg và 5 mg.

Lọ 50 mg hoặc 100 mg bột đông khô, kèm 10 ml dung môi để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Melphalan là thuốc alkyl hóa, dẫn chất phenylalanin mù tạc nitrogen, có tác dụng dược lý và gây độc tế bào giống như những mù tạc nitrogen khác.

Melphalan là dẫn xuất của mechlorethamin, có tác dụng ức chế sự tổng hợp DNA và ức chế sự dịch mã của RNA qua sự tạo thành các ion carbonium, ức chế sự liên kết chéo của DNA và có tác dụng lên cả các tế bào ung thư đang nghỉ hoặc đang phân chia nhanh. Melphalan được hoạt hóa thành những ion carbonium hoạt động, nhờ đó hai nhóm clorethyl của phân tử phản ứng và liên kết đồng hóa trị với các base của DNA. Melphalan liên kết chủ yếu vào các base guanosin, và vì mỗi phân tử melphalan có hai vị trí liên kết, nên sẽ liên kết đồng hóa trị với hai sợi đối diện của DNA: DNA-6-melphalan-6-DNA. Do đó chuỗi xoắn kép DNA bị "khóa" lại, nên không thể sao chép. Thuốc tác động lên cả tế bào ung thư lẫn tế bào không ung thư, nên có những tác dụng phụ mạnh, như gây suy tủy xương, tác hại lên biểu mô, lên ruột và rụng tóc.

Dược động học

Sự hấp thu melphalan ở ống tiêu hóa sau khi uống là không hoàn toàn và rất thay đổi. Nghiên cứu chéo so sánh liều một lần 0,6 mg/kg theo đường tĩnh mạch và đường uống cho thấy diện tích dưới đường cong (AUC) sau khi uống melphalan là 24 - 89% của diện tích dưới đường cong sau khi truyền melphalan. Sau khi uống liều một lần 0,6 mg/kg lúc đói, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương là 280 nanogam/ml đạt được trong vòng 2 giờ. Ở bệnh nhân bị u tủy dùng liều một lần 10 hoặc 20 mg/m^2 theo đường tĩnh mạch, nồng độ đỉnh trung bình tương ứng trong huyết tương là 1,2 và 2,8 nanogam/ml. Các dẫn xuất monohydroxy và dihydroxy của melphalan xuất hiện trong huyết tương khoảng 30 phút sau khi uống. Sau khi uống và tiêm tĩnh mạch liều 0,6 mg/kg, diện tích dưới đường cong nồng độ thời gian ở huyết tương sau khi uống trung bình là 61 ± 26% (trong phạm vi 25 - 89%) so với sau khi tiêm tĩnh mạch.

Melphalan được phân bố nhanh trong toàn bộ nước của cơ thể. Thuốc ít vào dịch não tủy. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định của melphalan là 0,5 - 0,6 lít/kg. 60 - 90% liều được gắn vào protein, chủ yếu là albumin; khoảng 20% gắn vào α1-acid glycoprotein. Khoảng 30% melphalan liên kết vững chắc với protein huyết tương. Tương tác với các immunoglobulin không đáng kể.

Nửa đời huyết tương sau khi uống liều duy nhất là 1,5 giờ. Nửa đời huyết tương của các dẫn xuất monohydroxy và dihydroxy dài hơn nửa đời của melphalan 2 - 3 lần. Nồng độ trong huyết tương của melphalan giảm theo kiểu 2 pha sau khi được tiêm tĩnh mạch. Ở người lớn, nửa đời của melphalan hydroclorid sau khi tiêm tĩnh mạch là khoảng 10 phút ở pha phân bố ban đầu và vào khoảng 75 phút ở pha đào thải sau cùng. Thực nghiệm cho thấy melphalan có thể alkyl hóa các protein huyết tương. Chưa rõ thuốc có qua nhau thai và có trong sữa không.

Sau khi uống liều một lần, nửa đời cuối cùng của melphalan là 1,5 giờ. Nửa đời tận cùng của các dẫn xuất monohydroxy và dihydroxy dài hơn của melphalan 2 - 3 lần. Melphalan được thải trừ khỏi huyết tương chủ yếu bởi thủy phân, tạo ra các dẫn xuất monohydroxy và dihydroxy. Chưa phát hiện được các dẫn xuất khác của thuốc. Sau khi tiêm tĩnh mạch melphalan hydroclorid, thanh thải toàn phần thuốc khỏi cơ thể là 7 - 9 ml/phút/kg ở người lớn; tuy nhiên có sự chênh lệch đáng kể giữa các cá thể. Độ thanh thải này có thể giảm ở người lớn sau nhiều liều tiêm tĩnh mạch (ví dụ, cứ sau 6 tuần thì giảm 0,5 mg/kg). Thanh thải toàn thân giảm từ 8,1 ml/phút/kg sau lần điều trị đầu xuống còn 5,5 ml/phút/kg sau lần điều trị thứ 3; sau đó mức độ giảm không nhiều. Trong vòng 24 giờ có 20 - 35% liều uống vào được đào thải qua nước tiểu dưới dạng thuốc và các dẫn xuất; khoảng 10% liều một lần uống được đào thải trong nước tiểu dưới dạng không thay đổi. Tuy thuốc được đào thải qua nước tiểu không nhiều nhưng có thể có mối tương quan thuận giữa chức năng thận và hằng số tốc độ thải trừ thuốc; trong khi đó lại có tương quan nghịch giữa chức năng thận và diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian. 50 - 60% liều thuốc dùng theo đường uống được đào thải qua phân trong vòng 6 ngày.

Chỉ định

Đa u tủy.

Carcinom (ung thư biểu mô) buồng trứng không thể cắt bỏ.

Ung thư vú.

U melanin ác tính.

Khác: Bệnh đa hồng cầu vô căn (polycythemia vera), bệnh thoái hóa dạng tinh bột (amyloidosis), u nguyên bào thần kinh (neuroblastoma), sarcom (ung thư mô liên kết) cơ vân và một số sarcom khác.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với melphalan hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Bị suy tủy nặng.
Bệnh nhân trước đó đã không đáp ứng với trị liệu bằng melphalan.
Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Không dùng melphalan cho người bệnh nếu trong vòng 3 - 4 tuần trước đó đã dùng những thuốc ức chế tủy xương khác, hoặc dùng xạ trị.
Dùng thận trọng với người bệnh suy giảm chức năng thận hoặc có sỏi thận hoặc bệnh gút vì có nguy cơ tăng acid uric huyết.
Phải dùng melphalan với liều lượng được hiệu chỉnh cẩn thận, dưới sự giám sát của bác sỹ chuyên khoa có kinh nghiệm sử dụng hóa trị liệu chống ung thư, biết rõ tác dụng và biến chứng có thể xảy ra.
Tủy xương bị ức chế gây ra giảm bạch cầu dẫn đến nhiễm khuẩn và giảm tiểu cầu dẫn đến chảy máu là tác dụng độc hại có ý nghĩa nhất trong liệu pháp dùng melphalan ở phần lớn người bệnh.
Melphalan gây sai lạc nhiễm sắc thể *in vitro* và *in vivo*, do đó có khả năng gây đột biến trên người. Điều này cũng quan trọng cả đối với nhân viên y tế.
Có nguy cơ gây hoại tử mô, trong trường hợp tiêm ra ngoài mạch máu.
Kết hợp với acid nalidixic có thể gây chết người do gây viêm ruột non - đại tràng chảy máu.
Dùng liều cao melphalan với cyclosporin gây độc trên thận, làm hư hại chức năng thận và có nguy hại tiềm tàng.

Thời kỳ mang thai

Melphalan có thể gây độc hại đối với thai khi dùng cho phụ nữ mang thai.
Nếu người bệnh mang thai trong khi dùng thuốc, phải báo cho người bệnh biết về nguy cơ có thể xảy ra đối với thai. Khuyên những phụ nữ có khả năng mang thai nên dùng biện pháp tránh thai khi dùng melphalan.

Thời kỳ cho con bú

Không biết melphalan có tiết vào sữa hay không. Tuy nhiên không được dùng melphalan cho người mẹ cho con bú hoặc nếu buộc phải dùng thuốc thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Độc tính lâm sàng của melphalan phần lớn là về huyết học (ức chế tủy xương ở tất cả người bệnh điều trị) và giống như những thuốc alkyl hóa khác. Buồn nôn và nôn ít khi xảy ra. Rụng tóc không xảy ra với liều thông thường và chưa thấy thay đổi về chức năng thận hoặc gan. Mức độ ức chế tủy xương phụ thuộc vào liều và thời gian dùng hóa trị liệu trước đó.
Những phản ứng quá mẫn kể cả phản vệ, hiếm khi xảy ra. Những phản ứng này xảy ra sau nhiều đợt điều trị và tái diễn ở những người bệnh đã có phản ứng quá mẫn với melphalan tiêm tĩnh mạch.
Những ung thư thứ phát, kể cả bệnh bạch cầu cấp không thuộc dòng lympho, hội chứng tăng sinh tủy và carcinom đã xảy ra ở những người bệnh ung thư được điều trị với melphalan. Nguy cơ gây bệnh bạch cầu tăng lên cùng với thời gian điều trị và tổng liều tích lũy. Nếu điều trị lâu dài có thể gây bệnh bạch cầu cấp.
Melphalan ức chế chức năng buồng trứng ở phụ nữ tiền mãn kinh, dẫn đến mất kinh ở nhiều người bệnh. Thuốc có thể ức chế tinh hoàn (chứng không tinh trùng) vĩnh viễn hoặc có thể hồi phục.
Thường gặp, ADR > 1/100
Huyết học: Suy tủy cấp tính; giảm bạch cầu (xuất hiện sau 7 ngày, kéo dài 14 - 35 ngày, phục hồi 28 - 56 ngày); giảm tiểu cầu (xuất hiện sau 7 ngày, kéo dài 14 - 35 ngày, phục hồi 28 - 56 ngày) có thể hồi phục nếu ngừng dùng melphalan sớm).
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, loét miệng, viêm miệng.
U ác tính thứ phát (phụ thuộc liều tích lũy và thời gian sử dụng thuốc).
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Tim mạch: Viêm mạch.
Da: Tăng nhạy cảm da, rụng tóc, ngoại ban, mày đay.
Hô hấp: Xơ phổi, viêm phổi kẽ.
Huyết học: Thiếu máu tan huyết.
Khác: Phản ứng dị ứng, kể cả phản vệ, ung thư thứ phát, mất kinh, phù.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu dùng những yếu tố kích thích để chống lại suy tủy, thì những yếu tố này chỉ được dùng khi melphalan đã được thải trừ hết, và không bao giờ dùng trước hóa trị liệu.
Trong tất cả các trường hợp, khi dùng melphalan, người thầy thuốc phải cân nhắc giữa ích lợi của thuốc với nguy cơ do thuốc gây ra. Dùng thuốc phải theo dõi chặt chẽ những tác dụng không mong muốn.
Phải dùng melphalan hết sức thận trọng ở người bệnh mà tủy xương đã bị tổn hại bởi tia xạ hoặc hóa trị liệu trước đó, hoặc chức năng tủy xương đang phục hồi sau khi dùng thuốc độc hại với tế bào được tiến hành trước đó.
Trong khi điều trị với melphalan, có thể cần phải dùng alopurinol để chống lại tác dụng tăng acid uric huyết, do dị hóa quá mức acid nucleic.
Phải thực hiện những xét nghiệm sau đây lúc bắt đầu điều trị và trước mỗi đợt dùng melphalan sau đó: Đếm tiểu cầu, đếm bạch cầu, công thức bạch cầu và xét nghiệm hemoglobin. Nếu bạch cầu giảm dưới 3 000 tế bào/mm^3, hoặc nếu tiểu cầu dưới 100 000 tế bào/mm^3, phải ngừng dùng melphalan cho đến khi số lượng tế bào máu ngoại biên đã phục hồi.
Nếu có phản ứng quá mẫn, không được dùng lại melphalan uống hoặc tiêm tĩnh mạch.
Phải cân nhắc lợi ích của melphalan với nguy cơ có thể gây ung thư thứ phát đối với từng người bệnh.
Phải theo dõi chặt chẽ người bệnh có urê huyết cao để khi cần phải giảm liều vào thời gian sớm nhất.
Trong trường hợp rủi ro tiêm thuốc ra ngoài mạch máu, có thể chườm lạnh, và nếu những liều lớn thuốc khuếch tán trong mô, có thể làm ngấm lọc với dung dịch natri thiosulfat.
Phải thông báo cho người bệnh về những tác dụng độc hại chủ yếu của melphalan có liên quan với suy tủy xương, những phản ứng quá mẫn, độc hại tiêu hóa, và độc hại phổi. Những tác dụng độc hại lâu dài chủ yếu là vô sinh và ung thư thứ phát.
Người bệnh không bao giờ được dùng melphalan mà không có sự giám sát y tế chặt chẽ và phải hỏi ý kiến thầy thuốc nếu thấy có ban da, viêm mạch, chảy máu, sốt, ho dai dẳng, buồn nôn, nôn, mất kinh, sút cân, hoặc có những khối u không bình thường. Khuyên phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ dùng biện pháp tránh thai.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng phụ thuộc vào từng trường hợp cụ thể, tùy thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân và các kết quả xét nghiệm máu hàng tuần.
Uống
Nuốt viên thuốc vào lúc đói. Không nhai nát.
Đa u tủy: Có nhiều phác đồ điều trị bằng melphalan uống hoặc tiêm đã được dùng, nhưng vẫn còn chưa rõ phác đồ nào có kết quả nhất. Melphalan có thể được dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc khác. Đa số dùng liều 0,15 mg/kg/ngày trong 7 ngày liền hoặc 0,25 mg/kg/ngày liền 4 ngày, hoặc 0,20 mg/kg/ngày liền 5 ngày. Tổng liều một đợt 1 mg/kg. Nghỉ 4 - 6 tuần rồi lại tiếp đợt khác và thường dùng với prednison. Trước mỗi đợt thuốc phải kiểm tra công thức máu. Không được dùng nếu bạch cầu trung tính dưới 3 000/mm^3 hoặc tiểu cầu dưới 100 000/mm^3. Dùng 2 - 3 đợt;

sau đó, nếu bạch cầu và tiểu cầu tăng trở lại, có thể dùng liều duy trì 2 mg/ngày.
Trường hợp đa u tủy, nếu kết hợp với prednisolon liều 20 - 40 mg/ngày sẽ cho kết quả tốt hơn. Phải giảm liều prednisolon dần trong 4 ngày rồi mới ngừng thuốc.
Có thể dùng melphalan theo đường tĩnh mạch để điều trị bệnh nhân bị đa u tủy giai đoạn cuối, khi không dùng được thuốc theo đường uống.
Tiêm tĩnh mạch
Hòa tan bột thuốc với dung môi hoặc dung dịch natri clorid 0,9%; tiêm chậm vào tĩnh mạch. Để truyền tĩnh mạch, phải pha loãng dung dịch thuốc với natri clorid 0,9% (cách pha xem phần tương kỵ) và tiêm truyền trong vòng 1 giờ 30 phút.
Liều 0,4 mg/kg thể trọng (16 mg/m^2 diện tích cơ thể), cứ 2 tuần một lần, dùng 4 lần. Sau đó cứ 4 tuần một lần nếu bệnh nhân hồi phục tốt đối với độc tính của thuốc. Trường hợp đa u tủy nên phối hợp thêm prednison như trên.
Trong liệu pháp liều cao, dùng liều duy nhất 100 - 200 mg/m^2 (2,5 - 5 mg/kg). Khi dùng liều trên 140 mg/m^2, cần kết hợp với thuốc hoặc phương pháp để phục hồi tủy xương sau khi dùng melphalan.
Ung thư buồng trứng giai đoạn muộn: Liều melphalan thường uống là 0,2 mg/kg mỗi ngày, trong 5 ngày. Phải chia liều 24 giờ thành ba liều nhỏ uống trong ngày. Nghỉ 4 - 5 tuần rồi lại tiếp tục đợt khác, với điều kiện trước hết là tủy xương đã phục hồi.
Điều chỉnh liều khi bị suy giảm chức năng thận
Nếu độ thanh thải creatinin 10 - 50 ml/phút: Dùng 75% liều bình thường.
Nếu độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút: Dùng 50% liều bình thường.

Tương tác thuốc
Thức ăn trong dạ dày làm giảm hấp thu melphalan; bởi vậy phải uống thuốc lúc đói.
Cimetidin và thuốc đối kháng H_2 làm giảm độ acid dịch dạ dày nên làm giảm sinh khả dụng của melphalan 30%.
Không dùng đồng thời melphalan với acid nalidixic, natalizumab, các vắc xin sống.
Melphalan làm tăng nồng độ/tác dụng của cyclosporin, natalizumab, các vắc xin sống, các thuốc kháng vitamin K.
Melphalan làm giảm nồng độ/tác dụng của các glycosid lên tim, các vắc xin (bất hoạt).
Acid nalidixic, trastuzumab làm tăng nồng độ/tác dụng của melphalan.
Echinacea làm giảm nồng độ/tác dụng của melphalan.
Rượu kích ứng ống tiêu hóa; tránh dùng rượu khi được điều trị bằng melphalan.

Độ ổn định và bảo quản
Thuốc viên phải được đựng trong lọ thủy tinh kín, ở nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 40 ºC, tốt nhất là từ 15 - 30 ºC, tránh ánh sáng.
Thời gian từ lúc pha thuốc đến khi tiêm phải trong vòng 60 phút, vì dung dịch đã pha không ổn định. Thuốc tiêm bảo quản ở nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 25 ºC.

Tương kỵ
Pha dung dịch tiêm truyền như sau: Trước hết hòa tan bột thuốc trong lọ với dung môi (5 mg/ml). Dung dịch này ổn định về hóa học và vật lý trong ít nhất 90 phút ở nhiệt độ phòng.
Ngay sau đó pha loãng liều melphalan trong dung dịch natri clorid 0,9% tới nồng độ 0,1 - 0,45 mg/ml. Dung dịch này ổn định về hóa học và vật lý chỉ trong 60 phút ở 25 ºC. Vì dung dịch rất không ổn định nên phải dùng trong vòng một giờ kể từ lúc hòa tan. Không để dung dịch ở tủ lạnh vì có thể kết tủa.

Quá liều và xử trí
Liều cao tới 290 mg/m^2 có các triệu chứng buồn nôn dữ dội, nôn, loét miệng, giảm ý thức, co giật, liệt cơ và các dấu hiệu cường phó giao cảm. Quá liều khi dùng melphalan tới 50 mg/ngày trong 16 ngày có thể gây nôn, loét miệng, ỉa chảy, xuất huyết đường tiêu hóa. Liều cao hơn 199 mg/m^2 gây viêm niêm mạc nặng, viêm dạ dày, ỉa chảy, chảy máu đường tiêu hóa. Có thể gặp tăng enzym gan, tắc tĩnh mạch gan, thận nhiễm độc, hội chứng suy hô hấp ở người lớn, hạ natri huyết nặng do rối loạn bài tiết ADH. Do độc tính chính của thuốc là ức chế tủy xương nên phải theo dõi bệnh nhân bị quá liều từ 3 đến 6 tuần về mặt huyết học sau khi bị quá liều.
Xử trí: Điều trị hỗ trợ, chống nhiễm khuẩn để phòng biến chứng, truyền chế phẩm máu, truyền tủy tự thân hoặc dùng thuốc sinh tổng hợp kích thích tạo huyết cầu (ví dụ, filgrastim, sargramostim) có thể rút ngắn thời gian bị giảm mọi loại huyết cầu do melphalan gây ra.
Chạy thận nhân tạo hoặc lọc máu không có tác dụng lấy thuốc ra khỏi cơ thể.

Thông tin quy chế
Melphalan có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

MEPHENESIN

Tên chung quốc tế: Mephenesin.

Mã ATC: M03BX06.

Loại thuốc: Thuốc giãn cơ và giảm đau.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén bao: 250 mg, 500 mg.
Kem bôi da: 1 g/tuýp mỡ 50 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Thuốc giãn cơ có tác dụng trên hệ TKTW, được dùng để điều trị triệu chứng đau cơ do co thắt cho các bệnh về cơ xương. Thuốc có tác dụng toàn thân và cũng có tác dụng tại chỗ khi dùng đường bôi ngoài da. Lợi ích lâm sàng của thuốc bị hạn chế do thời gian tác dụng ngắn.
Dược động học
Dạng thuốc uống:
Mephenesin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và phân bố ở hầu hết ở các mô trong cơ thể, đạt nồng độ đỉnh trong máu sau khi uống chưa đến 1 giờ.
Mephenesin được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Nửa đời thải trừ khoảng 45 phút. Được bài tiết vào nước tiểu chủ yếu ở dạng đã chuyển hóa và một phần ở dạng thuốc chưa biến đổi.

Chỉ định
Điều trị hỗ trợ đau cơ do co cứng cơ trong các bệnh thoái hóa đốt sống và các rối loạn tư thế cột sống, vẹo cổ, đau lưng, đau thắt lưng.
Điều trị tại chỗ, thường dùng dưới dạng kem bôi da.

Chống chỉ định
Dạng viên
Rối loạn chuyển hóa porphyrin.
Mẫn cảm với mephenesin và/hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.
Trẻ em dưới 18 tuổi.
Dạng kem bôi:
Không được bôi lên vết thương nhiễm khuẩn, lên mắt, niêm mạc.
Không được băng kín.
Trẻ em có tiền sử co giật do sốt cao (do có dẫn chất terpen trong tá dược có thể gây hạ thấp ngưỡng gây co giật).

Thận trọng

Dạng viên:

Những người bệnh có tiền sử dị ứng, hen phế quản, phản ứng dị ứng với thuốc, đặc biệt dị ứng với aspirin.

Người có bệnh ở đường hô hấp, yếu cơ, có tiền sử nghiện thuốc, suy chức năng gan thận.

Sử dụng đồng thời với rượu và các thuốc ức chế TKTW có thể làm các ADR có liên quan đến thuốc tăng thêm.

Do thuốc có thể gây buồn ngủ và làm giảm khả năng phối hợp các động tác cho nên người bệnh sử dụng mephenesin không được lái xe và điều khiển máy móc.

Dạng kem bôi

Người có tiền sử động kinh, vì có dẫn chất terpen trong tá dược có thể gây co giật.

Thời kỳ mang thai

Dạng viên:

Chưa có đủ dữ liệu đáng tin cậy để đánh giá về khả năng gây dị tật cho thai nhi khi dùng mephenesin trong thời kỳ mang thai, vì vậy không nên dùng thuốc này cho phụ nữ đang mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Dạng viên

Không dùng mephenesin trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Mephenesin dạng uống có thể có những tác dụng không mong muốn như co giật, run rẩy, co cứng bụng, buồn nôn, toát mồ hôi. Triệu chứng này thường xảy ra ở những người bệnh phải dùng thuốc kéo dài.

Thường gặp, ADR > 1/100

Mệt mỏi, buồn ngủ, uể oải, khó thở, yếu cơ, mất điều hòa vận động.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Đau khớp, đau người, buồn nôn, bực tức, ỉa chảy, táo bón, nổi mẩn.

Một vài trường hợp đặc biệt khác bị mất cảm giác ngon miệng, nôn mửa, ảo giác kích động và có thể có sốc phản vệ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản ứng dị ứng. Sốc phản vệ rất hãn hữu xảy ra.

Ngủ gà, phát ban.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tác dụng không mong muốn của mephenesin thường xảy ra nhanh và ít trầm trọng, do đó biện pháp xử lí ADR chủ yếu là giảm liều thuốc hoặc ngừng thuốc, điều trị triệu chứng và hỗ trợ tăng cường để phục hồi sức khỏe. Tuy rất hiếm xảy ra, phải luôn luôn sẵn sàng cấp cứu sốc phản vệ.

Cần chú ý khi dùng dạng kem bôi cho người cao tuổi vì dẫn chất terpen trong tá dược có thể gây lú lẫn, không nên bôi nhiều.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn và trẻ em trên 15 tuổi: Uống từ 1,5 g đến 3 g mỗi ngày, chia làm 3 lần.

Dạng kem: Bôi ngày 2 - 3 lần, bôi lên vùng đau kèm xoa nhẹ nhàng. Dùng tại chỗ thường gây sung huyết da. Thời gian điều trị tối đa là 5 ngày trừ khi có chỉ định của thầy thuốc.

Tương tác thuốc

Các tác dụng trên hệ TKTW của mephenesin có thể tăng cường nếu trong thời gian dùng thuốc có uống rượu hoặc dùng các chất ức chế hệ thần kinh khác.

Độ ổn định và bảo quản

Dạng viên nén bao được bảo quản trong bao bì kín, ở nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 25 ^{o}C, tránh ánh sáng.

Dạng kem bôi da được thiết kế theo mẫu mã có hình dáng đặc thù, tránh nhầm lẫn với các loại kem thuốc khác

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Giảm trương lực cơ, hạ huyết áp, rối loạn thị giác, ngủ gà, mất phối hợp động tác, ảo giác, liệt hô hấp và hôn mê.

Quá liều gây co giật ở trẻ em và có thể gây xúc động mạnh hoặc lú lẫn ở người già.

Điều trị: Trong tất cả các trường hợp quá liều, người bệnh cần được theo dõi cẩn thận về hô hấp, mạch và huyết áp.

Nếu người bệnh còn tỉnh táo cần xử lý ngay bằng cách gây nôn, rửa dạ dày và điều trị các triệu chứng hoặc chuyển người bệnh đến cơ sở điều trị có đủ điều kiện về hồi sức cấp cứu.

Tiến hành rửa dạ dày ngay cùng với những chỉ định điều trị hỗ trợ chung, đảm bảo thông khí, truyền dịch. Cũng có thể điều trị ức chế hệ thần kinh trung ương bằng cách lựa chọn các thuốc điều trị thích hợp.

Trường hợp người bệnh đã mất ý thức, làm hô hấp nhân tạo và chuyển người bệnh đến cơ sở chuyên khoa.

Thông tin qui chế

Mephenesin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agidecotyl; Cadinesin; D-coatyl; D-Contresine; D-Cotatyl 500; Decomtylnew; Decontractyl; Decozaxtyl; Detracyl 250; Detrontyl; Detyltatyl; Dorotyl; Glotal; Luckminesin; Mepheboston 500; Mephespa; Meyerdecontyl; Mustret 500; Myocur; Myolaxyl; Patest; Philmedsin; Spassinad; Tanaldecoltyl; Tiphenesin; TV.Mephenesin; Yteconcyl.

MEPIVACAIN

Tên chung quốc tế: Mepivacaine.

Mã ATC: N01BB03.

Loại thuốc: Thuốc gây tê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm mepivacain hydroclorid: 1%, 1,5%, 2%, 3%.

Thuốc tiêm phối hợp mepivacain hydroclorid 2% và corbadrin (1: 20 000).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mepivacain hydroclorid là thuốc gây tê loại amid có thời gian tác dụng trung bình. Giống như tất cả các thuốc gây tê, mepivacain phong bế xung động thần kinh phát ra và dẫn truyền do làm giảm độ thấm của màng tế bào thần kinh với ion natri. Điều này làm ổn định màng và ức chế khử cực một cách thuận nghịch, dẫn đến giảm hiệu điện thế tác động dẫn truyền và tiếp đó là phong bế dẫn truyền.

Mepivacain có tác dụng dược lý giống như lidocain, nhưng độc hơn với trẻ sơ sinh vì thuốc chuyển hóa chậm hơn ở trẻ sơ sinh và vì tác dụng giữ ion của thuốc do máu trẻ sơ sinh có pH thấp hơn, vì vậy không dùng mepivacain trong gây tê sản khoa. Mepivacain đã được dùng để gây tê bề mặt nhưng các thuốc gây tê khác như lidocain có tác dụng hơn.

Mepivacain có cùng những công dụng như lidocain, trừ trường hợp gây tê bề mặt và trong sản khoa.

Mepivacain cũng đã được kết hợp tiêm bắp với một số thuốc khác để giảm đau tại vùng tiêm.

Dược động học

Mepivacain gây giãn mạch ít hơn, tác dụng xuất hiện nhanh hơn và thời gian tác dụng kéo dài hơn lidocain. Khi dùng gây tê ngoài màng cứng, tác dụng của dung dịch mepivacain hydroclorid 2% bắt đầu trong khoảng 7 - 15 phút và thời gian gây tê kéo dài trong

115 - 150 phút. Khi dùng gây tê khoang cùng, thời gian tác dụng của dung dịch 1 - 2% kéo dài khoảng 105 - 170 phút.

Khi dùng gây tê trong nha khoa, mepivacain hydroclorid bắt đầu tác dụng trong khoảng 0,5 - 2 phút ở hàm trên và 1 - 4 phút ở hàm dưới; 0,7 - 1 ml dung dịch mepivacain hydroclorid 3% gây tê tủy răng trong thời gian 10 - 17 phút và gây tê mô mềm trong khoảng 60 - 100 phút. Có thể kéo dài thời gian gây tê và giảm sự hấp thu của mepivacain vào hệ tuần hoàn bằng cách cho thêm corbadrin 1: 20 000 hoặc epinephrin 1: 200 000 vào chế phẩm tiêm.

Sau khi hấp thu vào máu, khoảng 78% mepivacain gắn với protein huyết tương. Nửa đời trong huyết tương khoảng 2 - 3 giờ ở người lớn và khoảng 9 giờ ở trẻ sơ sinh. Mepivacain có thể khuếch tán vào nhau thai. Mepivacain chuyển hóa chủ yếu ở gan, thông qua khử N-methyl, hydroxyl hóa nhân thơm và sau đó liên hợp với acid glucuronic. Mepivacain bài tiết trong nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa và lượng nhỏ (khoảng 5 - 10%) thuốc dưới dạng không thay đổi. Tới 5% liều được chuyển hóa thành carbon dioxyd và bài tiết qua phổi. Hơn 50% liều phân bố trong mật dưới dạng các chất chuyển hóa và có thể qua tuần hoàn ruột gan; chỉ một tỷ lệ nhỏ của liều dùng bài tiết trong phân. Một vài chất chuyển hóa cũng được bài tiết qua thận, bao gồm dạng liên hợp glucuronid của các hợp chất hydroxy và 2,6-pipecoloxylidid (hợp chất khử N-methyl). Mặc dù trẻ sơ sinh có khả năng hạn chế trong việc chuyển hóa mepivacain, nhưng chúng vẫn có thể thải trừ thuốc không chuyển hóa.

Chỉ định

Mepivacain được chỉ định để gây tê ngoài màng cứng hoặc khoang cùng; gây tê thấm; gây tê vùng qua tĩnh mạch (phong bế kiểu Bier), gây tê vùng để can thiệp ngoại khoa (trừ khoa sản), gây tê đám rối thần kinh, phong bế dây thần kinh ngoại vi, gây tê xuyên khí quản và chỉ định (có hoặc không có corbadrin) để gây tê thấm hoặc phong bế thần kinh răng hoặc gây tê vùng.

Không dùng mepivacain để gây tê tủy sống.

Chống chỉ định

Quá mẫn với mepivacain hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc hoặc những thuốc gây tê loại amid khác. Dị ứng với natri bisulfit.

Sản khoa: Gây tê tủy sống (gây tê dưới màng nhện).

Porphyrin huyết.

Rối loạn dẫn truyền nhĩ thất cần nhưng chưa đặt máy tạo nhịp.

Động kinh chưa kiểm soát (tiêm vào động mạch).

Thận trọng

Không tiêm mepivacain trong mạch máu, vì có thể gây co giật do độc tính toàn thân, dẫn đến ngừng tim.

Sau mỗi lần tiêm thuốc gây tê, phải theo dõi tình trạng tim mạch, hô hấp và thị giác của người bệnh để phát hiện tác dụng độc hại xảy ra trên hệ TKTW và/hoặc trên hệ tim mạch.

Phải sẵn sàng phương tiện cấp cứu. Phải giảm liều mepivacain khi người bệnh thiếu oxy, tăng kali huyết hoặc nhiễm toan.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc gây tê vào trong nhau thai do khuếch tán. Không dùng mepivacain cho người mang thai vì có thể gây tác dụng độc hại với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Người đang dùng mepivacain phải tránh cho con bú, vì có thể gây tác dụng độc hại cho trẻ bú sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR có thể xảy ra do vô ý tiêm thuốc vào trong mạch, gây nồng độ thuốc cao trong huyết tương, do liều quá cao, hoặc do hấp thu nhanh từ nơi tiêm, cũng như do giảm dung nạp, do sự đặc ứng hoặc tính quá mẫn của người bệnh.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Nhịp tim chậm, ức chế cơ tim, tăng giảm huyết áp, trụy tim mạch, phù.

Hệ thần kinh trung ương: Lo lắng, bồn chồn, mất định hướng, lú lẫn, cơn động kinh, ngủ lơ mơ, mất ý thức, rét run.

Da: Mày đay, ngứa, toát mồ hôi, ban đỏ.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tê đầu lưỡi.

Tại chỗ: Nhói như kim châm và nóng rát nhất thời ở nơi tiêm.

Thần kinh - cơ và xương: Run.

Mắt: Nhìn mờ.

Tai: Ù tai.

Hô hấp: Ngừng hô hấp.

Khác: Phản ứng dạng phản vệ, run rẩy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị ức chế hô hấp: Bảo vệ và duy trì đường không khí thông suốt, cho thở oxy và thực hiện hô hấp hỗ trợ hoặc điều khiển nếu cần.

Điều trị ức chế tuần hoàn: Cho thuốc tăng huyết áp, ephedrin, metaraminol hoặc mephentermin và truyền dịch tĩnh mạch sớm.

Điều trị co giật: Cho thuốc benzodiazepin, như diazepam (với liều 2,5 mg, có thể cho nhắc lại), hoặc cho barbiturat có thời gian tác dụng cực ngắn, như tiêm tĩnh mạch thiopental (với lượng gia tăng 50 - 100 mg). Nhưng cần nhớ là barbiturat có thể gây ức chế tuần hoàn. Cũng có thể dùng thuốc phong bế thần kinh - cơ để làm giảm biểu hiện co giật kéo dài của cơ. Phải thực hiện hô hấp nhân tạo nếu dùng thuốc phong bế thần kinh cơ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Có thể dùng mepivacain hydroclorid bằng cách gây tê từng lớp, gây tê ngoài màng cứng (gồm cả khoang cùng) hoặc bằng cách gây tê thần kinh ngoại biên. *Không bao giờ* được dùng dung dịch mepivacain hydroclorid chứa chất bảo quản để gây tê ngoài màng cứng hoặc khoang cùng. Khi dùng mepivacain, phải có sẵn thiết bị và thuốc hồi sức cần thiết để điều trị những ADR có thể xảy ra.

Liều lượng:

Liều lượng mepivacain hydroclorid thay đổi tùy theo cách thức gây tê, mức độ gây tê cần thiết và đáp ứng của cá nhân người bệnh. Thường dùng liều giảm bớt cho trẻ em, người cao tuổi, người suy yếu hoặc ốm nặng và trong mọi trường hợp có giảm lưu lượng máu ở gan, ví dụ như suy tim sung huyết hoặc bệnh gan. Dùng liều nhỏ nhất và nồng độ thấp nhất cần thiết có thể đạt tác dụng mong muốn. Liều duy nhất tối đa (hoặc tổng liều của nhiều lần dùng trong một thủ thuật), của mepivacain hydroclorid, dùng cho người lớn khỏe mạnh, nặng 70 kg, không dùng thuốc an thần, thường không được vượt quá 400 mg. Tổng liều trong 24 giờ không quá 1 g.

Liều dùng cho trẻ em không được vượt quá 5 - 6 mg/kg, đặc biệt ở trẻ em cân nặng dưới 14 kg. Trẻ nhỏ hơn 3 tuổi hoặc trẻ em cân nặng dưới 14 kg, chỉ nên dùng dung dịch có nồng độ dưới 2%.

Gây tê thấm (từng lớp): Tối đa 40 ml dung dịch 1% (400 mg) hoặc 80 ml dung dịch 0,5% (400 mg). Dung dịch 0,5% có thể được chuẩn bị bằng cách pha loãng dung dịch 1% với dung dịch natri clorid 0,9% dùng để tiêm.

Gây tê vùng (cổ tử cung, cánh tay, khoang liên sườn, bộ phận sinh dục nữ ngoài), liều 5 - 40 ml dung dịch 1% (50 - 400 mg) hoặc 5 - 20 ml dung dịch 2% (100 - 400 mg) được sử dụng.

Gây tê bộ phận sinh dục nữ ngoài: 1/2 liều được tiêm vào mỗi bên.

Gây tê cận cổ tử cung: Tiêm vào mỗi bên tới 10 ml dung dịch 1% (100 mg), phải tiêm chậm, cách nhau 5 phút giữa các bên. Đây là liều tối đa được khuyến cáo cho thủ thuật trong 90 phút.

Kết hợp gây tê bộ phận sinh dục nữ ngoài và cận cổ tử cung: Liều có thể tới 15 ml dung dịch 1% (150 mg) được tiêm cho mỗi bên.

Gây tê vùng để giảm đau: Liều 1 - 5 ml dung dịch 1% (10 mg đến 50 mg) hoặc 1 - 5 ml dung dịch 2% (20 - 100 mg).
Gây tê ngoài màng cứng hoặc gây tê khoang cùng: Dùng dung dịch 1%, 1,5%, hoặc 2% mepivacain hydroclorid không chứa chất bảo quản. Để phòng tiêm vào động mạch hoặc tiêm vào khoang dưới màng nhện một lượng lớn mepivacain, cần tiêm một liều test 5 ml dung dịch gây tê ít nhất 5 phút trước khi cho tổng liều. Liều thông thường:
15 - 30 ml dung dịch 1% (150 - 300 mg) hoặc
10 - 25 ml dung dịch 1,5% (150 - 375 mg) hoặc
10 - 20 ml dung dịch 2% (200 - 400 mg).
Gây tê từng lớp (tiêm thấm) hoặc gây tê vùng trong nha khoa:
Liều thông thường tại mỗi vị trí tiêm trong quai hàm là 1,8 ml dung dịch 2% (36 mg) có chứa levonordefrin (corbadrin) hoặc 1,8 ml dung dịch 3% (54 mg). Tiêm chậm kèm theo hút luôn.
Người lớn: Tổng liều 9 ml (180 mg khi dùng dung dịch 2% hoặc 270 mg khi dùng dung dịch 3%) đủ để gây tê toàn bộ khoang miệng. Tổng liều của tất cả các vị trí tiêm không được vượt quá 400 mg.
Trẻ em: Tổng liều phải được tính toán cẩn thận và không được vượt quá 9 ml (180 mg khi dùng dung dịch 2% hoặc 270 mg khi dùng dung dịch 3%). Nhà sản xuất khuyến cáo cách tính liều tối đa cho trẻ em như sau:

$$\text{Liều tối đa (mg)} = \frac{\text{Cân nặng của trẻ (pound)}}{150} \times 400 \text{ mg}$$

Ghi chú: 1 Pound = 0,454 kilogam.

Tương tác thuốc
Thuốc tê có thể đối kháng tác dụng của thuốc chống nhược cơ trên hệ cơ xương.
Sử dụng đồng thời thuốc tê với thuốc ức chế thần kinh trung ương dẫn đến tác dụng ức chế cộng hợp.
Sử dụng đồng thời thuốc tê với thuốc điều trị tăng huyết áp phong bế hạch làm tăng nguy cơ giảm huyết áp nặng và/hoặc tim chậm.
Nếu hấp thu nhanh với lượng lớn, thuốc tê có thể làm tăng hoặc kéo dài tác dụng của thuốc phong bế thần kinh - cơ.
Sử dụng đồng thời thuốc tê với thuốc giảm đau loại thuốc phiện có thể làm giảm tần số hô hấp và thông khí phế nang.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản thuốc tiêm mepivacain hydroclorid ở nhiệt độ 15 - 30 °C; tránh để đóng băng. Bảo quản thuốc tiêm mepivacain hydroclorid 2% với corbadrin 1: 20 000 ở 15 - 30 °C. Dung dịch dùng trong nha khoa nên bảo quản tránh ánh sáng.

Tương kỵ
Dung dịch mepivacain hydroclorid có tính bền cao với thủy phân acid hoặc kiềm và có thể hấp tiệt trùng nhiều lần hoặc bảo quản trong thời gian dài. Tuy vậy, không được hấp lọ đựng thuốc đầu gắn kim dùng cho nha khoa, vì nắp đậy lọ không chịu được nhiệt độ cao khi hấp. Thêm vào đó, thuốc tiêm chứa corbadrin không ổn định khi hấp. Mepivacain hydroclorid tương kỵ với hydroxyd kiềm.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng quá liều gồm chóng mặt, xanh tím, run, co thắt phế quản.
Xử trí: Chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Cố thử làm hết tác dụng gây tê bằng cách bơm phồng garô khí phía trên vị trí tiêm khi gây tê từng lớp hoặc gây tê vùng. Điều trị cơn co giật bằng diazepam thường có hiệu lực và điều trị giảm huyết áp bằng truyền dịch tĩnh mạch và đặt người bệnh ở tư thế Trendelenburg. Có thể điều trị loạn nhịp chậm (khi tần số tim < 60 lần/phút) bằng tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc dưới da atropin với liều 15 microgam/kg. Khi phát sinh nhiễm acid chuyển hóa, tiêm tĩnh mạch natri bicarbonat 0,5 - 2 mEq/kg và thực hiện thông khí hỗ trợ sớm (khi có suy hô hấp).

Tên thương mại
Mepivacaine-hamelm; Scandonest.

MERCAPTOPURIN

Tên chung quốc tế: Mercaptopurine.

Mã ATC: L01BB02.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư và ức chế miễn dịch, thuốc chống chuyển hóa purin.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 50 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Mercaptopurin là một trong những chất tương tự purin có tác dụng ngăn cản sinh tổng hợp acid nucleic. Tuy không phải là thuốc hàng đầu, nhưng thuốc được dùng chủ yếu trong bệnh bạch cầu cấp dòng lympho để điều trị duy trì sau khi đã làm bệnh thuyên giảm bằng hóa trị liệu kết hợp với vincristin, prednisolon và L-asparaginase, trong bệnh bạch cầu cấp dòng tủy và trong bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng với busulfan. Mercaptopurin cạnh tranh với hypoxanthin và guanin về enzym hypoxanthin-guanin-phosphoribosyltransferase (HGPRTase) và bản thân thuốc được chuyển hóa trong tế bào thành một ribonucleotid, có chức năng đối kháng purin. Cuối cùng, tổng hợp RNA và DNA bị ức chế.
Khi dùng mercaptopurin đơn độc để làm thuyên giảm bệnh thì bệnh sẽ thuyên giảm hoàn toàn ở khoảng 25% trẻ em và 10% người lớn bị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, và ở khoảng 10% trẻ em và người lớn bị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy.
Mercaptopurin cũng là một thuốc ức chế miễn dịch mạnh, ức chế mạnh đáp ứng miễn dịch ban đầu, ức chế chọn lọc miễn dịch thể dịch và cũng có một ít tác dụng ức chế đáp ứng miễn dịch tế bào. Hiện nay, mercaptopurin và dẫn chất, azathioprin, là những thuốc quan trọng nhất và có hiệu lực lâm sàng nhất trong nhóm thuốc tương tự purin.
Cũng như những thuốc chống chuyển hóa ức chế khối u khác, kháng thuốc mắc phải là một trở ngại lớn cho việc sử dụng có hiệu quả những thuốc tương tự purin. Tế bào kháng thuốc thường biểu lộ kháng chéo với các thuốc tương tự như với mercaptopurin, thioguanin và 8-azaguanin. Cơ chế kháng thuốc *in vitro* thường gặp nhất là suy giảm hoặc thiếu hoàn toàn enzym HGPRTase trong tế bào ung thư. Ngoài ra, kháng thuốc có thể do giảm ái lực của enzym đối với những cơ chất của nó.
Để ức chế miễn dịch, mercaptopurin đã được thay thế bằng dẫn chất imidazolyl là azathioprin.
Dược động học
Mercaptopurin hấp thu qua đường tiêu hóa không đều và không hoàn toàn. Khoảng 50 % liều được hấp thu. Sinh khả dụng tuyệt đối của mercaptopurin uống có vẻ thấp hơn và rất thay đổi. Tuy vậy, những yếu tố ảnh hưởng đến hấp thu mercaptopurin còn chưa được biết. Trong một nghiên cứu trên người bệnh bị bệnh bạch cầu lympho cấp đã uống và tiêm tĩnh mạch mercaptopurin 75 mg/m^2, sinh khả dụng tuyệt đối của mercaptopurin uống trung bình là 16% (trong phạm vi 5 - 37%); có ý kiến là thuốc đã bị chuyển hóa trong niêm mạc dạ dày - ruột khi hấp thu và/hoặc bị chuyển hóa bước đầu ở gan. Sau khi uống một liều duy nhất, nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt được trong vòng 2 giờ và không phát hiện thấy thuốc trong huyết thanh sau 8 giờ. Vì những chất đối kháng purin tham

gia nhanh vào các quá trình đồng hóa và dị hóa của purin nên việc đo nồng độ trong máu thực ra là tương ứng với nhiều hợp chất nên nhận định về các nồng độ trong máu là khó khăn.

Mercaptopurin và các chất chuyển hóa của thuốc được phân bố trong toàn bộ lượng nước của cơ thể. Thể tích phân bố của mercaptopurin thường vượt quá lượng nước toàn bộ trong cơ thể. Mặc dù thuốc đi qua hàng rào máu - não, nồng độ trong dịch não tủy không đủ để điều trị bệnh bạch cầu màng não.

Sau khi tiêm tĩnh mạch mercaptopurin, nửa đời thải trừ của thuốc là 21 phút ở trẻ em và 47 phút ở người lớn, mercaptopurin bị oxy hóa mạnh và nhanh trong gan thành acid 6-thiouric bởi enzym xanthin oxydase. Nhóm sulfhydryl của mercaptopurin có thể bị methyl hóa và sau đó oxy hóa. Cũng có thể có sự khử thiol, với phần lớn lưu huỳnh được bài tiết dưới dạng sulfat vô cơ.

Mercaptopurin được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng không biến đổi và các chất chuyển hóa. Khoảng một nửa liều uống vào được thải ra trong vòng 24 giờ.

Chỉ định

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho: Mercaptopurin được dùng chủ yếu như một thành phần của nhiều phác đồ hóa trị liệu kết hợp để điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho. Hóa trị liệu kết hợp với những thuốc chống ung thư khác thường làm bệnh thuyên giảm trong thời gian dài hơn là dùng một thuốc đơn độc. Hóa trị liệu kết hợp với vincristin, prednison và L-asparaginase có tác dụng nhất trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở bệnh nhi; có báo cáo là đã thuyên giảm hoàn toàn ở khoảng 90% bệnh nhi được điều trị. Người ta đã dùng mercaptopurin phối hợp với các corticosteroid để gây thuyên giảm bệnh, nhưng hiện nay mercaptopurin thường được dùng cách quãng kết hợp với những thuốc chống ung thư khác (ví dụ methotrexat) để điều trị duy trì, sau khi đã gây thuyên giảm bệnh bằng kết hợp thuốc như vincristin sulfat, prednison và L-asparaginase. Mặc dù những người bệnh sống sót thời gian dài có thể bị tái phát, một số đáng kể trẻ em mắc bạch cầu cấp dòng lympho đã thuyên giảm hoàn toàn bệnh lâu dài sau hóa trị liệu kết hợp như vậy.

Mercaptopurin cũng được dùng đơn độc hoặc kết hợp với những thuốc chống ung thư khác trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy; tuy vậy, các phác đồ dùng những thuốc khác thấy có hiệu quả hơn. Mercaptopurin không có tác dụng dự phòng hoặc điều trị bệnh bạch cầu màng não do nồng độ thuốc thấp trong dịch não tủy; ngoài ra, bệnh bạch cầu màng não lại có thể phát triển trong khi dùng mercaptopurin.

Mercaptopurin không có tác dụng điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng lympho. Mercaptopurin không có tác dụng điều trị bệnh Hodgkin và những u lympho có liên quan hoặc những u đặc.

Mercaptopurin được dùng kết hợp với thuốc khác để điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, bệnh bạch cầu mạn dòng tủy. Mercaptopurin dùng để điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy, mặc dù không hiệu quả bằng busulfan, mercaptopurin có thể làm thuyên giảm bệnh tạm thời ở 30 - 50% người bệnh. Mercaptopurin là thuốc thay thế được chọn đối với những người bệnh đã trở nên kháng với busulfan và có thể có tác dụng trong 5 - 10% người bệnh đang ở giai đoạn cơn cấp nguyên bào của bệnh khi busulfan không còn hiệu quả.

U lympho không phải Hodgkin: Dùng kết hợp với thuốc khác trong điều trị duy trì.

Viêm ruột: Tuy azathioprin thường được ưa dùng hơn nhưng có báo cáo cho thấy mercaptopurin có tác dụng đối với bệnh Crohn (thể vừa hoặc nặng) để duy trì kết quả điều trị ở bệnh nhân phụ thuộc corticosteroid và cải thiện tình trạng ở bệnh nhân bị bệnh Crohn có lỗ dò. Ngoài ra, mercaptopurin còn được dùng để điều trị viêm loét ruột.

Chống chỉ định

Không được dùng mercaptopurin trừ khi đã chẩn đoán chắc chắn là người bệnh bị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho hoặc bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng busulfan. Người thầy thuốc chịu trách nhiệm phải biết đánh giá đáp ứng đối với hóa trị liệu.

Mẫn cảm đối với mercaptopurin hoặc bất cứ thành phần nào của chế phẩm.

Người bệnh trước đây đã kháng mercaptopurin hoặc thioguanin.

Bệnh gan nặng, suy tủy xương nặng.

Thận trọng

Mercaptopurin là thuốc có độc tính cao với chỉ số điều trị thấp và đáp ứng điều trị bao giờ cũng kèm một dấu hiệu độc tính nào đó. Phải dùng thuốc dưới sự giám sát thường xuyên của thầy thuốc có kinh nghiệm điều trị với những thuốc gây độc tế bào.

Người bệnh dùng thuốc ức chế tủy xương có tần suất nhiễm khuẩn tăng và có khả năng biến chứng chảy máu. Vì những biến chứng này có thể gây tử vong, cần hướng dẫn người bệnh báo cho thầy thuốc nếu có sốt, viêm họng hoặc chảy máu bất thường hoặc vết thâm tím. Phải theo dõi cẩn thận tình trạng huyết học của người bệnh và thực hiện những xét nghiệm huyết học (hemoglobin hoặc hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu) ít nhất một lần mỗi tuần trong khi điều trị với mercaptopurin. Vì thuốc có thể tác động chậm về huyết học và số lượng huyết cầu trong máu ngoại biên có thể giảm xuống trong nhiều ngày sau khi ngừng điều trị, nên phải tạm ngừng điều trị khi có dấu hiệu đầu tiên giảm bạch cầu nhiều hoặc nhanh hoặc suy giảm tủy xương khác thường. Nếu số lượng bạch cầu hoặc tiểu cầu vẫn không đổi trong 2 - 3 ngày hoặc tăng lên, có thể tiếp tục điều trị với mercaptopurin.

Nếu không biết chắc chắn tình trạng tủy xương, làm tủy đồ (hút và/hoặc sinh thiết) có thể giúp phân biệt giữa tiến triển của bệnh bạch cầu, kháng thuốc và giảm sản tủy xương do mercaptopurin. Trong điều trị bệnh bạch cầu cấp, có thể dùng mercaptopurin khi có giảm tiểu cầu và chảy máu; trong một số trường hợp, chảy máu đã ngừng và số lượng tiểu cầu tăng trong khi điều trị với mercaptopurin. Quyết định tăng hay giảm liều lượng hoặc tiếp tục hay ngừng điều trị với mercaptopurin phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm bệnh đang được điều trị, tình trạng huyết học của người bệnh, tác dụng nhanh hay chậm về mặt huyết học và những biện pháp hỗ trợ sẵn có.

Điều trị suy tủy nặng có thể gồm liệu pháp hỗ trợ, kháng sinh chống biến chứng nhiễm khuẩn và truyền những thành phần của máu. Cũng như với những thuốc ức chế tủy xương khác, cần đặc biệt thận trọng khi dùng mercaptopurin cho người bệnh mới dùng thuốc ức chế tủy khác hoặc liệu pháp phóng xạ hoặc người bệnh có số lượng bạch cầu trung tính và/hoặc tiểu cầu suy giảm.

Phải xác định nồng độ transaminase, phosphatase kiềm và bilirubin huyết thanh mỗi tuần trong khi bắt đầu điều trị bằng mercaptopurin và mỗi tháng sau đó. Nên xét nghiệm thường xuyên hơn cho người bị bệnh gan từ trước hoặc người dùng những thuốc gây độc hại gan khác; phải đặc biệt thận trọng khi dùng đồng thời mercaptopurin và những thuốc gây độc hại gan khác. Nếu kết quả xét nghiệm cho thấy chức năng gan xấu đi và nếu xảy ra vàng da, gan to, chán ăn kèm đau ở vùng hạ sườn phải, hoặc những dấu hiệu khác về viêm gan nhiễm độc hoặc ứ mật, phải ngừng thuốc cho tới khi có thể xác định bệnh căn.

Nếu dùng đồng thời alopurinol và mercaptopurin, phải giảm liều mercaptopurin xuống còn 25 - 33% liều thường dùng. Tuy vậy, nên tránh dùng đồng thời những thuốc này vì liều mercaptopurin rất cần thay đổi khi có mặt alopurinol và nên dùng thioguanin thay cho mercaptopurin.

Người bệnh dùng mercaptopurin có thể biểu lộ giảm mẫn cảm tế bào và giảm loại bỏ ghép cùng loại. Gây miễn dịch đối với tác nhân gây nhiễm khuẩn hoặc vắc xin sẽ giảm ở những người bệnh này. Cần phải lưu ý những ảnh hưởng đó về mặt nhiễm khuẩn gian phát và nguy cơ ung thư sau này.

Thuốc có khả năng gây ung thư ở người, nhưng mức độ của nguy cơ này chưa được rõ. Cần điều chỉnh liều ở người bệnh có suy thận hoặc suy gan và phải dùng thận trọng ở người cao tuổi, vì độc tính của các thuốc ức chế miễn dịch tăng lên ở đối tượng này.

Chú ý giảm liều ở người bị giảm chức năng thận, chức năng gan.

Thời kỳ mang thai

Mercaptopurin có thể gây nguy hại cho thai khi dùng cho người mang thai. Phụ nữ dùng mercaptopurin trong 3 tháng đầu thai kỳ có tỷ lệ sảy thai cao hơn. Chỉ nên dùng mercaptopurin trong thời kỳ mang thai nếu biết chắc chắn là lợi ích sẽ hơn hẳn nguy cơ có thể xảy ra đối với thai và phải thận trọng đặc biệt khi dùng mercaptopurin trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Nếu mercaptopurin được dùng trong thai kỳ hoặc nếu người bệnh có thai trong khi uống thuốc, phải báo cho người bệnh biết về mối nguy hại có thể xảy ra đối với thai. Báo cho phụ nữ có khả năng mang thai phải áp dụng biện pháp tránh thai hữu hiệu.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết mercaptopurin có vào sữa người hay không. Vì nhiều thuốc bài tiết vào sữa người và vì mercaptopurin có thể gây các ADR nghiêm trọng cho trẻ nhỏ bú mẹ, cần xem xét quyết định nên ngừng cho bú hoặc ngừng dùng thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng độc hại chính và nghiêm trọng nhất của mercaptopurin là suy tủy và độc đối với gan.

Rất thường gặp, ADR > 1/10 (10%)

Huyết học: Suy tủy, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu. Xuất hiện: 7 - 10 ngày; thấp nhất: 14 - 16 ngày; phục hồi: 21 - 28 ngày.

Gan: Ứ mật trong gan và hoại tử ổ trung tâm tiểu thùy (40%) (biểu hiện là tăng bilirubin huyết, tăng phosphatase kiềm và tăng AST), vàng da, cổ trướng, bệnh về não. Hay xảy ra với liều > 2,5 mg/kg/ngày. Thường xuất hiện trong vòng 2 tháng trị liệu nhưng cũng có thể xuất hiện sau 1 tuần hoặc muộn tới 8 năm.

Thường gặp, 1/100 < ADR < 1/10

TKTW: Sốt do thuốc.

Thận: Nhiễm độc thận.

Da: Tăng sắc tố mô, ban.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng acid uric huyết.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm miệng, chán ăn, đau dạ dày và viêm niêm mạc (có thể cần dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa và giảm liều).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Khô, sẫm màu, ban tróc vảy, rụng tóc.

Tiêu hóa: Viêm lưỡi, phân hắc ín.

Sinh dục: Giảm tinh trùng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều quan trọng là phải ngừng thuốc tạm thời khi có dấu hiệu đầu tiên về giảm số lượng bạch cầu, tiểu cầu hoặc nồng độ hemoglobin nhiều và nhanh khác thường. Nếu sau đó số lượng bạch cầu hoặc tiểu cầu vẫn không đổi trong 2 hoặc 3 ngày hoặc tăng lên, có thể tiếp tục điều trị. Với độc tính huyết học nghiêm trọng có thể cần liệu pháp hỗ trợ bằng truyền tiểu cầu khi có chảy máu và kháng sinh kèm truyền bạch cầu hạt nếu có bằng chứng nhiễm khuẩn.

Liều lượng và cách dùng

Mercaptopurin được dùng uống. Uống thuốc 1 - 2 giờ trước hoặc sau khi ăn. Trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, uống thuốc vào buổi chiều tối có thể làm giảm nguy cơ tái phát.

Điều trị cảm ứng:

Phải xác định liều lượng của mercaptopurin cho từng người bệnh dựa trên đáp ứng lâm sàng, huyết học và dung nạp thuốc để đạt kết quả điều trị tối ưu với ADR tối thiểu. Khi người bệnh dùng đồng thời alopurinol và mercaptopurin, phải giảm liều mercaptopurin xuống còn 25 - 33% liều thường dùng.

Liều cảm ứng thường dùng của mercaptopurin đối với trẻ em và người lớn là 2,5 mg/kg mỗi ngày. Liều này thường là 50 mg cho trẻ em 5 tuổi và 100 - 200 mg cho người lớn. Hoặc cách khác, bệnh nhi có thể dùng 70 mg/m^2 mỗi ngày, và người lớn 80 - 100 mg/m^2 mỗi ngày. Liều tổng cộng hàng ngày có thể dùng một lần. Nếu không có cải thiện lâm sàng hoặc bằng chứng rõ ràng về thuyên giảm huyết học và nếu độc tính không phát triển sau thời gian 4 tuần, có thể thận trọng tăng liều lên tới 5 mg/kg mỗi ngày.

Điều trị duy trì:

Sau khi bệnh thuyên giảm, liều duy trì thay đổi tùy từng người bệnh, nhưng liều thường dùng là 1,5 - 2,5 mg/kg mỗi ngày, uống một lần. Nên lưu ý là khi bệnh nhi bị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho đang thuyên giảm, có thể đạt hiệu quả điều trị cao khi phối hợp mercaptopurin với những thuốc khác (nhất là với methotrexat) để duy trì kết quả.

Liều lượng trong suy thận:

Người bệnh suy giảm chức năng thận phải dùng liều mercaptopurin thấp hơn để tránh tăng tích lũy thuốc.

Điều trị viêm loét ruột: Liều thường dùng là 1 - 1,5 mg/kg/ngày.

Tương tác thuốc

Alopurinol: Với liều 300 - 600 mg mỗi ngày, alopurinol ức chế sự oxy hóa của mercaptopurin bởi xanthin oxydase, do đó làm tăng khả năng gây độc của mercaptopurin, đặc biệt gây suy tủy. Nếu dùng alopurinol và mercaptopurin đồng thời, phải giảm liều mercaptopurin xuống 25 - 33% so với liều thường dùng và hiệu chỉnh liều dùng sau đó tùy theo đáp ứng của người bệnh và ADR.

Thuốc gây độc hại gan: Vì có thể tăng nguy cơ gây độc hại gan, cần hết sức thận trọng và theo dõi chặt chẽ chức năng gan ở người bệnh dùng đồng thời mercaptopurin và những thuốc gây độc hại gan khác. Người ta đã thấy một tỷ lệ nhiễm độc gan cao ở người bệnh dùng mercaptopurin và doxorubicin, thuốc này vốn không được coi là độc hại đối với gan.

5-aminosalicylat (như olsalazin, mesalamin, sulfasalazin) khi phối hợp với mercaptopurin làm tăng độc tính với tủy xương.

Thuốc ức chế tủy xương như trimethoprim, sulfamethoxazol khi phối hợp với mercaptopurin gây ức chế mạnh tủy xương. Cần giảm liều mercaptopurin.

Warfarin: Mercaptopurin ức chế tác dụng chống đông của warfarin.

Không dùng đồng thời mercaptopurin với natalizumab, trastuzumab, vắc xin sống.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén mercaptopurin trong bao bì kín, ở nhiệt độ 15 - 25 °C, nơi khô ráo.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chán ăn, buồn nôn, nôn và ỉa chảy, suy tủy, rối loạn chức năng gan và viêm dạ dày - ruột.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu với mercaptopurin.

Thẩm tách không loại bỏ được mercaptopurin ra khỏi cơ thể.

Xử trí: Ngừng ngay thuốc, có thể gây nôn ngay, điều trị triệu chứng, nếu cần có thể truyền máu.

Thông tin qui chế

Mercaptopurin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Catoprine.

MEROPENEM

Tên chung quốc tế: Meropenem.

Mã ATC: J01DH02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm carbapenem, họ beta-lactam.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ bột pha tiêm chứa meropenem trihydrat tương đương với 500 mg, 1g meropenem khan.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Meropenem là một kháng sinh tổng hợp nhóm carbapenem, có cấu trúc và tác dụng dược lý tương tự các thuốc trong nhóm là imipenem và ertapenem. Khác với imipenem, meropenem bền vững với tác dụng thủy phân của dehydropeptidase 1 (DHP-1) có ở vi nhung mao của tế bào ống lượn gần của thận, vì vậy không cần dùng cùng với chất ức chế DHP-1 như cilastatin.

Thuốc có tác dụng diệt khuẩn thông qua ức chế sự tổng hợp vách tế bào bằng cách thấm qua thành tế bào của hầu hết vi khuẩn Gram âm và Gram dương, gắn vào các protein liên kết penicillin (PBP) và làm bất hoạt các protein này. Thuốc có ái lực mạnh nhất với PBP 2, 3 và 4 của *Escherichia coli* và *Pseudomonas aeruginosa*, PBP 1, 2 và 4 của *Staphylococcus aureus*. Nồng độ diệt khuẩn điển hình gấp một hoặc hai lần nồng độ kìm khuẩn, ngoại lệ với *Listeria monocytogenes*, nồng độ diệt khuẩn chưa được xác định. Meropenem bền vững với nhiều loại beta-lactamase (bao gồm penicilinase, cephalosporinase và beta-lactamase phổ rộng; nhưng không bền với tác dụng thủy phân của metallo-beta lactamase.

Phổ tác dụng của meropenem tương tự như imipenem bao gồm hầu hết các vi khuẩn Gram âm, Gram dương và một số vi khuẩn kỵ khí. Tuy nhiên tác dụng của meropenem có phần mạnh hơn so với imipenem trên *Enterobacteriaceae* và có phần kém hơn imipenem trên vi khuẩn Gram dương.

Meropenem có tác dụng trên *in vitro* và trên lâm sàng với các vi khuẩn sau đây: Vi khuẩn Gram dương hiếu khí và hiếu khí không bắt buộc: *Streptococcus pneumoniae* (chủng nhạy cảm penicilin), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *Staphylococcus aureus* (kể cả các chủng tiết beta-lactamase, không bao gồm các chủng kháng oxacilin/methicilin), *Enterococcus faecalis* (không bao gồm chủng kháng vancomycin) và *S.viridans*. Vi khuẩn Gram âm hiếu khí và hiếu khí không bắt buộc: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (kể cả chủng tiết beta-lactamase), *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis* và *Pseudomonas aeruginosa*. Các vi khuẩn kị khí: *Bacteroides fragilis*, *B. thetaiotaomicron* và *Peptostreptococcus*.

Kháng chéo có thể xảy ra giữa meropenem và các kháng sinh carbapenem khác. Cơ chế kháng thuốc có thể là: Giảm tính thấm của màng ngoài vi khuẩn Gram âm (do giảm sản xuất porin); giảm ái lực đối với PBP; tăng vận chuyển tích cực thuốc ra ngoài tế bào vi khuẩn; sản xuất beta lactamase có thể thủy phân các carbapenem. Không có kháng chéo giữa meropenem và các kháng sinh họ quinolon, aminosid, macrolid và tetracyclin. Tuy nhiên, một số chủng vi khuẩn có thể kháng nhiều hơn một nhóm kháng sinh do cơ chế giảm tính thấm màng tế bào và/hoặc tăng vận chuyển thuốc ra ngoài.

Dược động học

Sau khi tiêm tĩnh mạch 0,5 g và 1 g meropenem trong 5 phút, nồng độ đỉnh trong huyết tương đo được lần lượt là 50 và 112 microgam/ml. Nếu truyền trong 30 phút, nồng độ đỉnh thu được tương ứng là 23 và 49 microgam/ml. Thuốc phân bố rộng rãi trong các tổ chức của cơ thể, bao gồm cả dịch não tủy và mật, thể tích phân bố người lớn 15 - 20 lít, trẻ em: 0,3 - 0,4 lít/kg. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 2%. Nửa đời thải trừ trong huyết thanh của thuốc khoảng 1 giờ, kéo dài hơn ở người suy thận. Độ thanh thải trung bình là 287 ml/phút với liều 250 mg và là 205 ml/phút với liều 2 g. Meropenem thải trừ chủ yếu nhờ bài tiết ở ống thận và lọc qua cầu thận. Khoảng 70% liều dùng được tìm thấy ở dạng không đổi trong nước tiểu trong khoảng 12 giờ. Khoảng 2% liều dùng thải trừ qua phân. Thuốc bị loại trừ bởi thẩm tách máu.

Liên quan dược lực học, dược động học:

Giống như các kháng sinh khác họ beta-lactam, thời gian có nồng độ meropenem trong huyết tương cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) là thông số tương quan tốt nhất với hiệu quả. Trong các mô hình tiền lâm sàng, meropenem chứng tỏ có hoạt tính khi thời gian có nồng độ huyết tương cao hơn MIC vào khoảng 40% khoảng cách dùng thuốc. Mục tiêu này không được chứng minh trong lâm sàng.

Chỉ định

Meropenem được chỉ định cho các trường hợp nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn Gram âm và Gram dương nhạy cảm với thuốc ở người lớn và trẻ em từ 3 tháng tuổi trở lên. Bao gồm: Viêm phổi (viêm phổi cộng đồng hoặc mắc phải tại bệnh viện), viêm phế quản - phổi ở bệnh nhân xơ hang, nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng, nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng, nhiễm khuẩn trong và sau cuộc đẻ, nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da có biến chứng, viêm màng não nhiễm khuẩn cấp tính, bệnh nhân sốt do giảm bạch cầu.

Chống chỉ định

Quá mẫn với meropenem hoặc carbapenem. Có tiền sử bị phản ứng phản vệ khi dùng beta-lactam.

Thận trọng

Thận trọng khi sử dụng cho các bệnh nhân quá mẫn với kháng sinh nhóm beta-lactam (bao gồm các penicilin, cephalosporin), do tăng nguy cơ xảy ra phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng.

Bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với nhiều dị nguyên khác nhau cũng tăng nguy cơ bị phản ứng quá mẫn đe dọa tính mạng với beta-lactam.

Không nên sử dụng đồng thời meropenem với probenecid. Thận trọng khi sử dụng đồng thời với acid valproic hoặc divalproat natri.

Cần giảm liều khi sử dụng cho bệnh nhân suy thận ($Cl_{cr} \leq 50$ ml/phút trở xuống). Giảm tiểu cầu đã được báo cáo ở bệnh nhân suy thận sử dụng meropenem.

Co giật và các phản ứng bất lợi trên thần kinh trung ương đã được báo cáo khi sử dụng meropenem, nguy cơ tăng lên ở những bệnh nhân sẵn có bệnh ở hệ thống thần kinh trung ương (ví dụ như tổn thương não, tiền sử động kinh) hoặc bị viêm màng não do vi khuẩn, và/hoặc suy chức năng thận. Cần giảm liều hoặc ngừng dùng meropenem.

Sử dụng kháng sinh kéo dài có thể làm quá phát các loại nấm và vi khuẩn không nhạy cảm. Viêm đại tràng giả mạc và tiêu chảy liên quan đến *C. difficile* đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng meropenem. Vì vậy cần theo dõi và có chẩn đoán phù hợp nếu bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi điều trị bằng meropenem.

Cần theo dõi chức năng gan định kỳ khi sử dụng meropenem, đặc biệt ở các bệnh nhân đã có bệnh gan từ trước vì meropenem có thể

gây độc với gan. Tuy nhiên không cần hiệu chỉnh liều meropenem khi dùng cho các bệnh nhân này.
Sử dụng meropenem có thể gây dương tính giả khi làm test Coomb trực tiếp hoặc gián tiếp.

Thời kỳ mang thai
Không tìm thấy bằng chứng là meropenem làm giảm khả năng sinh sản hoặc gây hại với thai động vật. Chưa có các nghiên cứu có đối chứng được thực hiện trên phụ nữ có thai và không rõ thuốc có gây hại cho thai nhi hay không. Cần thận trọng tránh dùng meropenem cho phụ nữ mang thai, chỉ sử dụng sau khi cân nhắc kỹ, thấy lợi ích vượt trội nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú
Không rõ thuốc có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Nên tránh sử dụng meropenem cho phụ nữ nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR ≥ 1/100
Máu và hệ bạch huyết: Tăng tiểu cầu.
Thần kinh: Đau đầu.
Tiêu hóa: Táo bón, tiêu chảy, nôn và buồn nôn, đau bụng.
Gan, mật: Tăng transminase, phosphatase kiềm, lactic dehydrogenase huyết thanh.
Da: Mẩn, ngứa.
Tại chỗ tiêm: Viêm, đau.
Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000
Nhiễm khuẩn: Nhiễm nấm *Candida* ở miệng và âm đạo.
Máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu ưa eosin, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính.
Thần kinh: Dị cảm.
Gan, mật: Tăng bilirubin huyết thanh.
Da: Mày đay.
Tiết niệu: Tăng urê và creatinin máu.
Tại chỗ tiêm: Viêm tĩnh mạch huyết khối.
Hiếm gặp, 1/1 000 > ADR > 1/10 000 hoặc tần suất chưa xác định
Máu: Mất bạch cầu hạt, thiếu máu tan máu.
Miễn dịch: Phù Quincke, phản ứng phản vệ.
Thần kinh: Co giật.
Tiêu hóa: Viêm đại tràng do dùng kháng sinh.
Da: Ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Nếu xảy ra các ADR nghiêm trọng, cần ngừng dùng meropenem và áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp.
Khi bệnh nhân bị co giật hoặc gặp các phản ứng bất lợi trên thần kinh trung ương, cần giảm liều hoặc ngừng dùng meropenem.
Nếu bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi điều trị bằng meropenem, cần theo dõi và có chẩn đoán, điều trị phù hợp.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Meropenem được sử dụng theo đường tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch.
Để tiêm tĩnh mạch: Hòa tan lọ thuốc 500 mg hoặc 1 g meropenem với 10 hoặc 20 ml nước cất pha tiêm để tạo dung dịch có nồng độ khoảng 50 mg/ml và tiêm chậm trong 3 đến 5 phút.
Để truyền tĩnh mạch: Meropenem được hòa tan trong dung môi tương thích và truyền trong khoảng 15 đến 30 phút.
Liều dùng:
Liều và thời gian điều trị tùy theo mức độ nhiễm khuẩn và đáp ứng của người bệnh.
Liều dùng cho người lớn:
Viêm phổi (viêm phổi cộng đồng hoặc mắc phải tại bệnh viện), nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng, nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng, nhiễm khuẩn trong và sau khi sinh con, nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da: 500 mg hoặc 1 g, mỗi 8 giờ.
Viêm phế quản phổi ở bệnh nhân xơ hang, viêm màng não: 2 g mỗi 8 giờ.
Bệnh nhân sốt do giảm bạch cầu: 1 g mỗi 8 giờ.
Liều dùng ở trẻ em:
Trẻ từ 3 tháng đến 11 tuổi, cân nặng dưới 50 kg:
Viêm phổi (viêm phổi cộng đồng hoặc mắc phải tại bệnh viện), nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng, nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng, nhiễm khuẩn trong và sau cuộc đẻ, nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da: 10 mg/kg hoặc 20 mg/kg, mỗi 8 giờ.
Viêm phế quản phổi ở bệnh nhân xơ hang, viêm màng não: 40 mg/kg, mỗi 8 giờ.
Bệnh nhân sốt giảm bạch cầu: 20 mg/kg, mỗi 8 giờ.
Trẻ cân nặng từ 50 kg trở lên dùng liều như người lớn.
Bệnh nhân suy thận:
Cần giảm liều meropenem khi dùng cho bệnh nhân có $Cl_{cr} \leq 50$ ml/phút. Bệnh nhân có Cl_{cr} từ 26 - 50 ml/phút dùng liều thông thường mỗi 12 giờ, từ 10 - 25 ml/phút dùng nửa liều thông thường mỗi 12 giờ và dưới 10 ml/phút dùng nửa liều thông thường mỗi 24 giờ.
Vì meropenem bị thải loại trong khi thẩm tách máu nên cần đưa thêm thuốc sau mỗi lần thẩm tách máu.
Chưa có kinh nghiệm về sử dụng meropenem ở bệnh nhân nhi bị suy thận.
Bệnh nhân suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều meropenem.
Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều nếu $Cl_{cr} \geq 50$ ml/phút.

Tương tác thuốc
Aminoglycosid: Tương tác dược lực học, hiệp đồng tác dụng trên vi khuẩn *Pseudomonas aeruginosa.*
Probenecid: Probenecid làm giảm bài tiết meropenem qua ống thận, làm tăng nồng độ thuốc trong máu và kéo dài thời gian thải trừ thuốc. Nên tránh sử dụng đồng thời.
Acid valproic: Meropenem làm giảm nồng độ acid valproic xuống dưới giới hạn điều trị mong muốn, cần thận trọng khi dùng phối hợp.
Thuốc chống đông máu dùng đường uống: Meropenem có thể làm tăng tác dụng chống đông của warfarin khi dùng đồng thời, cần thận trọng.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản lọ thuốc bột ở nhiệt độ phòng 15 - 25 °C.
Dung dịch thuốc sau khi hoàn nguyên có nồng độ 50 mg/ml (hòa tan bằng nước cất) có thể ổn định trong khoảng 2 giờ ở nhiệt độ phòng (15 - 25 °C) hoặc khoảng 12 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh (4 °C).
Dung dịch thuốc được pha loãng để truyền tĩnh mạch, nồng độ 1 - 20 mg/ml: Nếu pha trong dung dịch natri clorid 0,9% sẽ ổn định trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc trong 24 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh; nếu pha trong glucose 5% sẽ ổn định trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc trong 4 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh.

Tương kỵ
Ngoài dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% nêu trên, không được trộn meropenem với bất kỳ thuốc nào khác.

Quá liều và xử trí
Quá liều meropenem thường liên quan đến sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy thận mà không hiệu chỉnh liều phù hợp. Biểu hiện khi sử dụng quá liều chính là các ADR của thuốc, thường sẽ giảm bớt hoặc hết khi ngừng thuốc hoặc giảm liều. Có thể cần điều trị triệu chứng khi quá liều meropenem. Ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, meropenem sẽ nhanh chóng thải trừ qua thận. Thẩm tách máu giúp thải trừ meropenem và các chất chuyển hóa của thuốc.

Thông tin qui chế

Meropenem có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Alpenam; Aresonem; Canem; Carmero; Cbibenzol 5; Cbipenem; Efnem; Emerop; Faromen; Fatimip Inj; Fulspec; Gompenem; Inpinem; Kilnem; Klopenem; Laboya; Lironem; Lykapiper; Maxpenem; Medozopen; Medozopen; Mefecid; Meremed; Merofar; Merofen 0.5; Merofen 1; Meromarksans; Meromir; Meronem; Meropenem GSK; Meroprem; Merosun; Merpein; MexopemGP; Monan-MJ; Narofil; Newmetforn; Pimenem; Pizulen; Romapen; Romenam; Ronem; Ropenem; Sanbemerosan; Sanmero; Sifaropen; Tinropen; Tripenem 1; Vhpenem.

MESALAZIN
(Mesalamin, fisalamin)

Tên chung quốc tế: Mesalazine (Fisalamine, Mesalamine).

Mã ATC: A07EC02.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm đường tiêu hóa, thuốc điều trị viêm ruột.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc đạn: 250 mg; 500 mg; 1 g.

Hỗn dịch để thụt trực tràng: 1 g/100 ml; 2 g/60 ml; 4 g/60 ml.

Viên bao tan trong ruột: 250 mg; 400 mg; 500 mg; 800 mg; 1,2 g.

Viên nang giải phóng kéo dài 250 mg; 500 mg; 0,375 g (chứa phenylalanin 0,56 mg/viên).

Thuốc cốm bao tan trong ruột: gói 500 mg; 1 g; 1,5 g; 2 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mesalazin (acid 5-aminosalicylic, 5-ASA) được xem là thành phần có hoạt tính của sulfasalazin. Thuốc có tác dụng chống viêm tại đường tiêu hóa. Do đáp ứng viêm thường phức tạp, cơ chế tác dụng chính xác của mesalazin chưa được biết rõ, nhưng hình như thuốc tác dụng tại chỗ hơn là tác dụng toàn thân. Không giống với các salicylat, mesalazin không bị chuyển hóa thành acid salicylic để có tác dụng dược lý. Mesalazin ức chế cyclooxygenase, làm giảm tạo thành prostaglandin trong đại tràng. Nhờ vậy, thuốc có tác dụng ức chế tại chỗ chống lại việc sản xuất các chất chuyển hóa của acid arachidonic, các chất này tăng ở những người bị viêm ruột mạn tính. Các chế phẩm của mesalazin có thể có tác dụng tốt với người bệnh nhạy cảm với sulfasalazin. Dạng thuốc thụt của mesalazin có tác dụng tương tự sulfasalazin dạng uống hoặc hydrocortison dạng thụt ở những người viêm loét ở đoạn cuối đại tràng mức độ nhẹ và vừa. Những người kháng với sulfasalazin dạng uống và hydrocortison dạng uống có thể đáp ứng với mesalazin dạng dùng đường trực tràng. Dùng mesalazin đường trực tràng phối hợp với sulfasalazin dạng uống hoặc corticoid có thể tăng hiệu quả điều trị, nhưng cũng tăng nguy cơ bị các ADR.

Dược động học

Mesalazin hấp thu kém khi dùng đường trực tràng (chỉ khoảng 15%, có báo cáo cho rằng từ 10 - 30 % liều đã dùng). Hấp thu phụ thuộc vào thời gian lưu giữ thuốc ở trực tràng, pH và thể tích hỗn dịch mesalazin và tình trạng bệnh. Dung dịch trung tính hấp thu tốt hơn dung dịch acid. Hỗn dịch mesalazin thường được lưu giữ trong trực tràng khoảng 3,5 - 12 giờ sau khi thụt; thuốc lưu giữ lâu sẽ tăng hấp thu. Dạng thuốc đạn mesalazin thường được lưu giữ trong trực tràng từ 1 - 3 giờ sau khi dùng.

Khoảng 70 ± 10% mesalazin dạng uống hấp thu ở đoạn đầu ruột non khi dùng dưới dạng viên không bao hoặc không liên kết với một chất mang; một số có thể hấp thu ở đoạn cuối ruột non, nhưng mesalazin hấp thu kém ở đại tràng. Một số dạng thuốc uống khác được bào chế để có thể giải phóng mesalazin đến chỗ viêm xa hơn. Sau khi uống dạng thuốc này, khoảng 50% mesalazin được giải phóng ở ruột non và 50% ở đại tràng, mặc dù lượng thuốc giải phóng có thể thay đổi tùy từng người bệnh. Khoảng 25 ± 10% mesalazin giải phóng được hấp thu khi uống. Sự phân bố thuốc trong các mô và dịch cơ thể chưa được mô tả một cách đầy đủ. Sau khi thụt hỗn dịch mesalazin ở người lớn, thuốc phân bố từ trực tràng đi vào ruột thường đến được góc dưới lách và có thể đi lên ruột. Sau khi đặt thuốc đạn, thuốc phân bố vào một số khu vực ở niêm mạc trực tràng. Nửa đời trong huyết tương của mesalazin khoảng 40 phút và 40 - 50% liên kết với protein huyết tương.

Thể tích phân bố khoảng 18 lít.

Sự chuyển hóa của mesalazin vẫn chưa được chứng minh một cách rõ ràng. Phần được hấp thu hầu như bị acetyl hóa hoàn toàn ở thành ruột và gan thành acid N-acetyl-5-aminosalicylic; mesalazin và acid N-acetyl-5-aminosalicylic cũng có thể kết hợp với acid glucoronic. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương từ 4 - 12 giờ. Các chất chuyển hóa đã acetyl hóa có nửa đời trong huyết tương khoảng 70 phút và khoảng 80% liên kết với protein huyết tương. Sau khi uống, mesalazin qua được hàng rào nhau thai nhưng chỉ với một lượng không đáng kể; lượng thuốc phân bố vào sữa cũng rất nhỏ. Đối với việc dùng thuốc bằng đường trực tràng, hiện nay vẫn chưa biết liệu mesalazin có đi qua nhau thai hay không và mesalazin cũng như chất chuyển hóa của nó có phân bố vào sữa hay không. Sau khi uống mesalazin ở người lớn khỏe mạnh, khoảng 20% liều đã uống được thải trừ ở thận, chủ yếu dưới dạng acid N-acetyl-5-aminosalicylic và một lượng ít qua phân.

Sau khi thụt hỗn dịch qua trực tràng, thuốc được bài tiết chủ yếu qua phân ở dạng không biến đổi và dạng đã acetyl hóa, một lượng nhỏ mesalazin và chất chuyển hóa của nó bài tiết qua nước tiểu, phần thuốc không hấp thu được bài tiết qua phân; bài tiết qua mật không đáng kể.

Mesalazin được dùng uống hoặc đường trực tràng để điều trị viêm loét đại tràng cấp, hoặc điều trị duy trì bệnh viêm loét đại tràng đã thuyên giảm. Một số chế phẩm còn được dùng để điều trị duy trì bệnh Crohn.

Chỉ định

Điều trị viêm loét đoạn cuối đại tràng mức độ nhẹ đến trung bình, viêm đại tràng sigma, viêm trực tràng.

Viên uống: Chữa liêm loét đại trực tràng chảy máu; bệnh Crohn.

Viên đặt: Bệnh Crohn hoặc viêm loét đại trực tràng chảy máu ở hậu môn, trực tràng.

Thụt: Bệnh Crohn hoặc viêm loét đại trực tràng chảy máu đoạn từ góc lách trở xuống.

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với các salicylat hay bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc mẫn cảm với sulfasalazin.

Suy thận nặng, suy gan nặng.

Hẹp môn vị, tắc ruột.

Bất thường về đông máu.

Trẻ em dưới 2 tuổi.

Thận trọng

Đã có báo cáo về loạn tạo máu nghiêm trọng khi dùng mesalazin nhưng rất hiếm gặp. Cần theo dõi về huyết học, nếu người bệnh có chảy máu không rõ nguyên nhân, có các vết bầm tím, ban xuất huyết, thiếu máu, sốt hoặc viêm họng. Nên ngừng thuốc nếu có dấu hiệu tăng nhạy cảm hoặc nếu có ỉa chảy.

Thận trọng với người già, người suy gan, suy thận nhẹ đến trung bình, loét đường tiêu hóa. Cần theo dõi chức năng thận trước và trong khi điều trị bằng mesalazin.

Thời kỳ mang thai

Thận trọng khi dùng cho người mang thai và chỉ dùng khi lợi ích hơn hẳn nguy cơ có thể xảy ra. Chưa có tư liệu về khả năng gây quái thai của thuốc, nhưng có một lượng mesalazin rất thấp đi qua nhau thai.

Thời kỳ cho con bú

Thận trọng trong thời kỳ con bú và chỉ dùng khi lợi ích hơn hẳn nguy cơ có thể xảy ra. Đã có báo cáo gây tiêu chảy ở trẻ nhưng chỉ có một lượng không đáng kể thuốc đi vào sữa. Cần theo dõi tình trạng tiêu chảy ở trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tần số xuất hiện một vài ADR nói chung ít hơn so với uống sulfasalazin (tiền chất của mesalazin). Các ADR thường gặp nhất là ỉa chảy, buồn nôn, nhức đầu, tỷ lệ mỗi loại khoảng 2 - 3% trong số người bệnh được điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu, mệt mỏi, suy nhược, chóng mặt, sốt.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn, nôn, đau bụng, làm tăng triệu chứng của viêm đại tràng, ợ hơi, táo bón, khó tiêu.

Da: Mày đay, phát ban, ngứa, mụn trứng cá.

Hô hấp: Viêm họng, ho.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và rối loạn tạo máu.

Tuần hoàn: Viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim.

Da: Nhạy cảm với ánh sáng.

Gan: Tăng transaminase, viêm gan.

Cơ xương: Đau khớp, chuột rút, đau lưng.

Thần kinh: Bệnh thần kinh, chủ yếu tác động đến chân.

Tiết niệu: Viêm thận, hội chứng thận hư.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng triglycerid.

Phản ứng khác: Rụng tóc, viêm tụy, hội chứng không dung nạp mesalamin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị nếu có dấu hiệu hoặc nghi ngờ có loạn tạo máu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Mesalazin được dùng đường trực tràng dưới dạng thuốc đạn hoặc thụt giữ, nên dùng khi đi ngủ. Kết quả tốt nhất nếu thụt tháo trước khi dùng thuốc.

Mesalazin cũng được dùng dưới dạng viên uống giải phóng chậm hoặc viên giải phóng kéo dài. Do đặc điểm giải phóng hoạt chất khác nhau giữa các chế phẩm mesalazin dạng uống, nên chúng không nên được xem là có thể thay thế cho nhau.

Mesalazin có thể được dùng cho trẻ em ở dạng uống hoặc đường trực tràng để điều trị đợt viêm loét đại tràng cấp thể nhẹ và trung bình hoặc điều trị duy trì, đặc biệt khi bệnh tác động đến đại tràng sigma và trực tràng.

Có nhiều chế phẩm mesalazin uống với công thức bào chế và liều dùng khác nhau. Một số chế phẩm chưa được cấp phép sử dụng cho trẻ em ở lứa tuổi quy định.

Một số tài liệu đưa ra liều dùng cụ thể cho trẻ em đối với từng chế phẩm riêng biệt.

Liều dùng cho người lớn:

Đường uống:

Chữa viêm loét đại tràng:

Viên nang giải phóng kéo dài: Uống 1 g/lần, ngày 4 lần.

Viên bao tan trong ruột: Liều khởi đầu 800 mg/lần, 3 lần/ngày, điều trị trong 6 tuần hoặc 2,4 - 4,8 g (2 - 4 viên 1,2 g), uống một lần/ngày trong 8 tuần.

Thuốc cốm: 1,5 - 3 g/lần, ngày uống 1 lần vào buổi sáng hoặc 0,5 - 1 g/lần, ngày 3 lần.

Liều duy trì:

Viên nang giải phóng kéo dài: Liều khởi đầu 1,5 g/ngày, uống 1 lần vào buổi sáng hoặc 1 g/lần (4 viên 250 mg hoặc 2 viên 500 mg), 4 lần/ngày.

Viên bao tan trong ruột: 1,6 g (4 viên 400 mg)/ngày, chia 2 - 4 lần.

Chú ý: Viên bao tan trong ruột Lialda™ và Mezavant® hàm lượng 1,2 g chỉ để điều trị viêm cấp, không dùng trong điều trị duy trì.

Thuốc cốm: 500 mg/lần, ngày 3 lần.

Đường trực tràng:

Dạng thuốc đạn 500 mg, đặt 2 lần/ngày, liều cuối cùng trong ngày đặt khi đi ngủ hoặc đặt 1 viên 1 g/ngày trước khi đi ngủ.

Dạng hỗn dịch thụt 60 ml (4 g), ngày một lần (thụt khi đi ngủ).

Một số bệnh nhân có thể được điều trị kết hợp giữa uống và đặt thuốc.

Thuốc dùng trong 3 - 6 tuần hoặc đến khi bệnh thuyên giảm trên lâm sàng hoặc giảm khi soi đại tràng sigma. Hiệu quả điều trị khi dùng mesalazin trên 6 tuần chưa được xác định, nhưng một số người bệnh đã dùng thuốc đường trực tràng trên 1 năm.

Liều dùng cho trẻ em:

Đường uống:

Viêm loét đại tràng cấp:

Viên bao tan trong ruột:

Viên 500 mg: Trẻ từ 5 đến 15 tuổi: 15 - 20 mg/kg (tối đa 1 g), 3 lần/ngày; trẻ từ 15 đến 18 tuổi: 1 - 2 g (2 - 4 viên), 2 lần/ngày hoặc tổng liều hàng ngày có thể được chia làm 3 lần.

Ghi chú: Viên 500 mg (Pentasa) có thể chia đôi, chia 4 hoặc phân tán trong nước nhưng không được nhai.

Viên 400 mg: Trẻ từ 12 đến 18 tuổi: Uống 800 mg (2 viên), 3 lần/ngày.

Viên 250 mg: Trẻ từ 6 - 18 tuổi và trọng lượng cơ thể dưới 40 kg: 10 - 20 mg/kg, 3 lần/ngày; trọng lượng cơ thể trên 40 kg: 500 mg - 1000 mg, 3 lần/ngày.

Thuốc cốm: Trẻ từ 5 - 12 tuổi: 15 - 20 mg/kg (tối đa 1 g), 3 lần/ngày; trẻ 12 - 18 tuổi: 1 - 2 g, 2 lần/ngày hoặc tổng liều hàng ngày được chia làm 3 - 4 lần.

Ghi chú: Cân và chia thuốc cốm ngay trước khi dùng, bỏ hết phần cốm thừa; khi dùng, đặt cốm trên lưỡi và uống với nước đun sôi để nguội hoặc nước cam, không được nhai.

Điều trị duy trì viêm loét đại tràng và bệnh Crohn:

Viên bao tan trong ruột:

Viên 500 mg: Trẻ từ 5 - 15 tuổi: 10 mg/kg (tối đa 500 mg), 2 - 3 lần/ngày; trẻ từ 15 - 18 tuổi: 2 g/lần, ngày 1 lần.

Viên 400 mg: Trẻ từ 12 - 18 tuổi: 400 - 800 mg (1 - 2 viên), 2 - 3 lần/ngày.

Viên 250 mg: Trẻ từ 6 - 18 tuổi và trọng lượng cơ thể dưới 40 kg: 5 - 10 mg/kg, 3 lần/ngày hoặc tổng liều hàng ngày chia 2 lần; trọng lượng cơ thể trên 40 kg: 500 mg, 3 lần/ngày.

Thuốc cốm: Trẻ từ 5 - 12 tuổi: 10 mg/kg (tối đa 500 mg), 2 - 3 lần/ngày; trẻ từ 12 - 18 tuổi: 2 g/lần, ngày 1 lần.

Đường trực tràng: Dùng cho trẻ từ 12 - 18 tuổi.

Viêm cấp ảnh hưởng đến vùng trực tràng sigma:

Thuốc thụt tạo bọt: 1 lọ 1 g/lần/ngày, dùng trong 4 - 6 tuần.

Thuốc thụt: 1 g/100 ml, thụt 1 lần khi đi ngủ.

Viêm cấp ảnh hưởng đến vùng đại tràng xuống:

Thuốc thụt tạo bọt: 2 lọ 1 g/lần/ngày, dùng trong 4 - 6 tuần.

Viêm loét ruột cấp:

Thuốc đạn: Viên đạn 1 g: 1 g/ngày (1 viên), dùng trong 2 - 4 tuần.
Điều trị duy trì viêm loét ruột: Đặt 1 g/ngày (1 viên 1 g).
Điều trị và điều trị duy trì bệnh viêm loét đại tràng ảnh hưởng đến vùng trực tràng - sigma:
Viên đạn 250 mg hoặc 500 mg: Đặt 250 - 500 mg, 3 lần/ngày.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời với sulfasalazin dạng uống có thể gây tăng nguy cơ độc với thận.
Đã có thông báo tăng thời gian prothrombin ở người bệnh đang dùng warfarin.
Dùng mesalazin ở những bệnh nhân dùng các thuốc độc với thận (NSAID) có thể tăng nguy cơ độc với thận.
Tránh dùng đồng thời với các thuốc làm giảm nồng độ acid dạ dày, chất đối kháng H_2, chất ức chế bơm proton vì tác dụng của mesalazin có thể bị giảm.
Mesalazin làm tăng tác dụng và tăng độc tính của chất chống ung thư thiopurin do ức chế chuyển hóa.
Mesalazin có thể làm tăng tác dụng của vắc xin phòng thủy đậu.
Mesalazin có thể làm giảm tác dụng của glycosid tim.

Độ ổn định và bảo quản

Mesalazin không bền khi có mặt của nước và ánh sáng, do sự oxy hóa và ở mức độ ít hơn, ánh sáng xúc tác sự phân hủy thuốc. Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 25 ^oC, tránh ánh sáng, tránh để đông lạnh. Hỗn dịch để thụt để lâu có thể bị sẫm màu, nếu thuốc đã bị sẫm màu phải bỏ.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu, có thể tiêm truyền tĩnh mạch các chất điện giải để tăng lợi tiểu.

Thông tin qui chế

Mesalazin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

SaVi Mesalazine 500.

MESNA

Tên chung quốc tế: Mesna.

Mã ATC: R05CB05, V03AF01.

Loại thuốc: Thuốc giải độc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm chứa mesna 100 mg/ml (2 ml, 4 ml, 10 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mesna (natri 2-mercapto ethan sulfonat) tương tác hóa học với các chất chuyển hóa độc (bao gồm cả acrolein) của các thuốc chống ung thư ifosfamid hoặc cyclophosphamid có trong nước tiểu, nên ngăn ngừa hoặc giảm được tỷ lệ và mức độ độc đối với bàng quang (thí dụ viêm bàng quang chảy máu, huyết niệu) do những thuốc này gây ra. Ngoài ra, mesna còn làm tăng đào thải cystein, chất này có thể phản ứng hóa học với acrolein góp phần vào tác dụng bảo vệ đường tiết niệu của mesna.
Mesna cũng có tác dụng tiêu chất nhày, vì vậy được dùng làm thuốc long đờm.

Dược động học

Sau khi được uống hoặc tiêm tĩnh mạch, mesna được oxy hóa rất nhanh và hầu như hoàn toàn trong hệ tuần hoàn thành chất chuyển hóa bền vững và không có tác dụng dược lý là mesna disul- fid (dimesna).
Sau khi dùng một liều 800 mg mesna, nửa đời của mesna và chất chuyển hóa mesna disulfid trong máu, tương ứng là 0,36 giờ và 1,17 giờ. Mesna có thể tích phân bố là 0,652 lít/kg và độ thanh thải huyết tương là 1,23 lít/kg/giờ. Thuốc không thấm vào mô.
Với một liều mesna tiêm tĩnh mạch, sinh khả dụng trung bình của mesna có hoạt tính trong bàng quang là 50%. Toàn bộ liều dùng có thể thải qua nước tiểu trong vòng 8 giờ sau khi tiêm.
Ở người, ifosfamid có những đặc tính dược động học phụ thuộc liều. Với liều 2 - 4 g, nửa đời thải trừ giai đoạn cuối là khoảng 7 giờ. Do đó, để duy trì mức mesna thích hợp trong bàng quang với mục đích loại trừ các chất chuyển hóa độc hại của ifosfamid trong nước tiểu, cần phải dùng mesna lặp lại nhiều lần.
Dựa trên những đặc tính dược động học của mesna và ifosfamid nêu trên, cần dùng mesna ở thời điểm ngay trước khi dùng ifosfamid và ở 4 giờ, 8 giờ sau khi dùng ifosfamid.
Viêm bàng quang chảy máu do ifosfamid phụ thuộc vào liều. Với liều ifosfamid 1,2 g/m^2/ngày, trong 5 ngày, 16% đến 26% số người bệnh đã được điều trị dự phòng về tiết niệu theo quy ước (đưa vào cơ thể lượng dịch cao, kiềm hóa nước tiểu và cho các thuốc lợi tiểu) vẫn bị hồng cầu niệu do sự tạo thành những chất chuyển hóa độc hại. Nguy cơ huyết niệu giảm ở người bệnh dùng mesna đồng thời với ifosfamid.
Liều ifosfamid từ 2 đến 4 g/m^2/ngày, trong vòng 3 đến 5 ngày, tỷ lệ gây huyết niệu gặp ở 31% đến 100% số người bệnh. Khi cho mesna đồng thời với cùng những liều ifosfamid đó, tỷ lệ gây huyết niệu có thể giảm xuống dưới 7%.

Chỉ định

Mesna được chỉ định để dự phòng tác dụng độc hại đối với đường tiết niệu do dùng hóa trị liệu ifosfamid hoặc cyclophosphamid.
Bao giờ cũng phải cho kèm mesna nếu dùng ifosfamid hoặc cyclophosphamid ở những liều trên 10 mg/kg (= 400 mg/m^2).
Bao giờ cũng phải cho kèm mesna nếu dùng hóa trị liệu cho những người bệnh có nguy cơ (bao gồm những người đã được chữa bằng xạ trị ở vùng niệu - sinh dục, và những người có bệnh sử nhiễm khuẩn đường tiết niệu hoặc có nguy cơ về tạng chảy máu).

Chống chỉ định

Người quá mẫn với mesna hoặc với những hợp chất thiol khác.

Thận trọng

Đã có báo cáo về dị ứng với mesna ở những người bệnh có rối loạn tự miễn, đa số đã uống những liều mesna cao. Các triệu chứng bao gồm từ quá mẫn nhẹ đến những phản ứng phản vệ toàn thân. Mesna là thuốc dự phòng viêm bàng quang chảy máu do cyclophosphamid và ifosfamid, nhưng không thể dự phòng hoặc làm giảm nhẹ những tác dụng không mong muốn hoặc độc hại khác của ifosfamid và cyclophosphamid.
Mesna không dự phòng được viêm bàng quang chảy máu ở tất cả mọi người bệnh. Có tới 6% số người bệnh có dùng mesna vẫn bị huyết niệu (độ 2, theo TCYTTG và nặng hơn). Vì thế cần lấy mẫu nước tiểu mỗi buổi sáng để xét nghiệm hồng cầu trước khi dùng ifosfamid hoặc cyclophosphamid. Khi cho mesna cùng với ifosfamid hoặc cyclophosphamid theo cách dùng đã chỉ dẫn, nếu huyết niệu vẫn xuất hiện, thì tùy theo mức độ nghiêm trọng mà giảm liều hoặc ngừng thuốc.
Để đạt tác dụng bảo vệ một cách đầy đủ, cần phải dùng mesna trước và sau mỗi liều của ifosfamid hoặc cyclophosphamid.
Mesna không có tác dụng dự phòng huyết niệu do những bệnh lý khác gây nên, ví dụ như giảm tiểu cầu.
Do chứa alcol benzylic, lọ thuốc nhiều liều không được dùng cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ, và phải được dùng một cách thận trọng cho những bệnh nhi lớn tuổi.
Có thể gây dương tính giả trong xét nghiệm ceton niệu ở những người được điều trị với mesna. Bệnh nhân dùng mesna phải báo ngay cho thầy thuốc khi thấy nước tiểu bị thay đổi màu.

Thời kỳ mang thai

Những nghiên cứu về sinh sản ở chuột và thỏ với liều uống tới 1 000 mg/kg cho thấy mesna không độc hại đối với thai và không gây sinh quái thai. Có thể dùng mesna cho người mang thai phải điều trị bằng ifosfamid hoặc cyclophosphamid.

Thời kỳ cho con bú

Có thể dùng mesna, nhưng nếu phải dùng các thuốc hóa trị liệu chống ung thư, thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các rối loạn về tiêu hóa có thể xảy ra với những tổng liều 60 mg/kg (2 500 mg/m^2). Tuy nhiên, khó phân biệt những tác dụng bất lợi này với những tác dụng mà các thuốc hóa trị liệu chống ung thư gây nên. Có thể làm giảm sự kích thích tĩnh mạch bằng cách pha loãng thuốc tới mức thích hợp trong nước vô khuẩn, và cần pha loãng hơn khi dùng cho những người nhạy cảm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Mệt mỏi, dễ bị kích thích hoặc trầm cảm

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy. Da: Dị ứng (nổi mẩn, ngứa).

Khác: Kích thích tĩnh mạch trong khi tiêm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tác dụng không mong muốn do mesna gây nên rất hiếm. Khi xảy ra, tùy theo mức độ nghiêm trọng, có thể giảm liều hoặc ngừng dùng mesna và ifosfamid hoặc cyclophosphamid.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Mesna có thể tiêm tĩnh mạch hoặc uống. Sau khi uống, sinh khả dụng của mesna trong nước tiểu xấp xỉ 50% sinh khả dụng khi tiêm tĩnh mạch và thuốc đào thải qua nước tiểu chậm tới 2 giờ hoặc lâu hơn. Dạng tiêm tĩnh mạch có thể uống được, nhưng hiện nay cũng có cả viên nén.

Liều lượng:

Nếu dùng ifosfamid hoặc cyclophosphamid tiêm tĩnh mạch cả liều 1 lần, liều tiêm tĩnh mạch mesna bằng 20% liều thuốc chống ung thư (trọng lượng/trọng lượng) cho làm 3 lần cách nhau 4 giờ kể từ khi bắt đầu tiêm thuốc chống ung thư. Mỗi lần tiêm mesna trong vòng 15 - 30 phút; như vậy tổng liều mesna tương đương với 60% liều thuốc chống ung thư. Phác đồ này lặp lại mỗi khi dùng thuốc chống ung thư. Riêng từng liều mesna có thể gia tăng tới 40% liều thuốc chống ung thư và cho 4 lần cách nhau 3 giờ đối với trẻ em và người bệnh có nguy cơ độc cho thận cao, trong trường hợp này, tổng liều mesna tương đương với 160% liều thuốc chống ung thư đã cho.

Liều uống mesna bằng 40% liều thuốc chống ung thư đã dùng được cho làm 3 lần cách nhau 4 giờ; bắt đầu 2 giờ trước khi tiêm thuốc chống ung thư, như vậy tổng liều mesna tương đương với 120% liều thuốc chống ung thư. Một cách khác, liều ban đầu mesna (20% liều thuốc chống ung thư) có thể *tiêm tĩnh mạch* tiếp theo là *2 liều uống* (mỗi liều bằng 40% liều thuốc chống ung thư) cho vào lúc 2 và 6 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch. Có thể dùng bất cứ phác đồ nào khi cho uống cyclophosphamid. *Nếu thuốc chống ung thư được tiêm truyền nhỏ giọt trong 24 giờ,* tiêm tĩnh mạch liều mesna bằng 20% tổng liều thuốc chống ung thư, tiếp theo là truyền nhỏ giọt tĩnh mạch liều mesna bằng 100% tổng liều của thuốc chống ung thư trong 24 giờ; sau đó tiếp theo là truyền tĩnh mạch liều mesna bằng 60% tổng liều thuốc chống ung thư trong 12 giờ nữa. Lần tiêm truyền cuối cùng 12 giờ có thể được thay thế bằng 3 lần tiêm tĩnh mạch, mỗi lần bằng 20% liều thuốc chống ung thư cách nhau 4 giờ. Tiêm mũi tiêm đầu tiên 4 giờ sau khi ngừng truyền. Một cách khác, có thể cho uống 3 liều, mỗi liều bằng 40% liều thuốc chống ung thư, liều thứ nhất cho khi ngừng truyền đã thực hiện trong 24 giờ, các liều sau cho vào lúc 2 và 6 giờ sau.

Tương tác thuốc

Dùng cùng với warfarin có thể phải điều chỉnh liều. Ifosfamid hoặc cyclophosphamid có thể làm tăng tác dụng của warfarin do làm giảm chuyển hóa. Vì vậy cần giảm liều warfarin và phải theo dõi chặt chẽ thời gian đông máu.

Mesna có thể gây dương tính giả cho xét nghiệm phát hiện ceton niệu do phản ứng với thuốc thử natri nitroprusiat.

Độ ổn định và bảo quản

Khi tiếp xúc với oxy, mesna bị oxy hóa thành mesna disulfid. Do vậy, cần dùng dung dịch đã pha trong vòng 12 giờ.

Thuốc tiêm tương thích với dung dịch dextrose 5%, dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch Ringer lactat. Dung dịch đã pha loãng ổn định về mặt hóa học và lý học trong 24 giờ ở 25 °C.

Thuốc viên phải được bảo quản trong phòng có điều hòa nhiệt độ 5 - 20 °C.

Thuốc tiêm phải được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Thuốc tiêm được pha loãng để uống ổn định trong 24 giờ ở tủ lạnh.

Tương kỵ

Mesna tương hợp với cyclophosphamid, ifosfamid, etoposid, lorazepam, kali clorid, bleomycin, dexamethason.

Mesna phản ứng với cisplatin trong dung dịch. Do đó, không được trộn lẫn mesna với cisplatin.

Quá liều và xử trí

Hiện chưa có thuốc giải độc mesna.

Thông tin qui chế

Mesna có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Uromitexan.

METFORMIN

Tên chung quốc tế: Metformin.

Mã ATC: A10BA02.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường (uống), dẫn chất biguanid.

Dạng thuốc và hàm lượng:

Viên nén chứa 500 mg, 850 mg hoặc 1 000 mg metformin hydroclorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Metformin là một thuốc chống đái tháo đường nhóm biguanid có cơ chế tác dụng khác với các nhóm thuốc điều trị hạ đường huyết khác. Không giống các sulfonylurê, metformin không kích thích giải phóng insulin từ các tế bào beta tuyến tụy. Thuốc không có tác dụng hạ đường huyết ở người không bị đái tháo đường. Ở người đái tháo đường, metformin làm giảm sự tăng đường huyết nhưng không gây tai biến hạ đường huyết (trừ trường hợp nhịn đói hoặc phối hợp thuốc hiệp đồng tác dụng). Vì vậy, biguanid (thí dụ như metformin) được coi là thuốc chống tăng đường huyết thích hợp cho những trường hợp mới mắc bệnh.

Metformin làm giảm nồng độ glucose trong huyết tương khi đói và sau bữa ăn, ở người bệnh đái tháo đường typ 2 (không phụ thuộc insulin). Metformin có thể tác động thông qua ba cơ chế:

Ở gan: Làm giảm sản xuất glucose bằng cách ức chế tái tạo glucose và phân giải glycogen.

Ở cơ: Làm tăng sự nhạy cảm với insulin bằng cách tạo thuận lợi cho sự thu giữ và sử dụng glucose ở ngoại vi.

Ở ruột: Làm chậm sự hấp thu glucose.
Metformin kích thích sự tổng hợp glycogen trong tế bào bằng cách tác dụng trên enzym glycogen synthetase.
Metformin làm tăng khả năng vận chuyển của tất cả các chất chuyển vận glucose ở màng (GLUTs).
Ngoài tác dụng trên đường huyết, metformin còn có ảnh hưởng tốt trên chuyển hóa lipid, phần nào làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol và cả triglycerid. Trái với các sulfonylurê, thể trọng của người được điều trị bằng metformin có xu hướng ổn định hoặc có thể hơi giảm.
Dược động học:
Metformin hấp thu chậm và không hoàn toàn ở đường tiêu hóa, chủ yếu ở ruột non. Sinh khả dụng tuyệt đối của 500 mg metformin uống lúc đói xấp xỉ 50 - 60 %. Không có sự tỷ lệ với liều khi tăng liều, do hấp thu giảm. Thức ăn làm giảm mức độ hấp thu và làm chậm sự hấp thu metformin. Metformin liên kết với protein huyết tương không đáng kể. Metformin phân bố nhanh chóng vào các mô và dịch cơ thể. Thuốc cũng phân bố vào trong hồng cầu.
Metformin không bị chuyển hóa ở gan và không bài tiết qua mật. Bài tiết ở ống thận là đường thải trừ chủ yếu của metformin. Sau khi uống, khoảng 90% lượng thuốc hấp thu được thải trừ qua đường nước tiểu trong vòng 24 giờ đầu ở dạng không biến đổi. Không phát hiện được một chất chuyển hóa nào ở người. Nửa đời của thuốc trong huyết tương là 1,5 - 4,5 giờ.
Có thể có nguy cơ tích lũy thuốc trong trường hợp suy giảm chức năng thận. Độ thanh thải metformin qua thận giảm ở người suy thận và người cao tuổi.

Chỉ định
Điều trị bệnh đái tháo đường typ 2: Dùng metformin, đơn trị liệu kết hợp với chế độ ăn và luyện tập, khi tăng đường huyết không thể kiểm soát được bằng chế độ ăn đơn thuần. Metformin là thuốc ưu tiên lựa chọn cho những bệnh nhân quá cân.
Có thể dùng metformin đồng thời với một hoặc nhiều thuốc uống chống đái tháo đường khác (thí dụ: sulfonylurê, thiazolidinedion, chất ức chế alpha-glucosidase) hoặc insulin khi chế độ ăn và khi dùng metformin đơn trị liệu không kiểm soát đường huyết được thỏa đáng.
Ở trẻ em hoặc thiếu niên (10 - 16 tuổi) mắc chứng đái tháo đường typ 2, metformin có thể dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp với insulin.

Chống chỉ định
Quá mẫm cảm với metformin hoặc bất cứ thành phần nào trong chế phẩm.
Người bệnh có trạng thái dị hóa cấp tính, nhiễm khuẩn nặng (phải được điều trị đái tháo đường bằng insulin). Giảm chức năng thận do bệnh thận hoặc rối loạn chức năng thận (creatinin huyết thanh ≥ 1,5 mg/decilít ở nam giới hoặc ≥ 1,4 mg/decilít ở nữ giới) hoặc Cl_{cr} < 60 ml/phút.
Bệnh cấp tính hoặc mạn tính có thể dẫn tới giảm oxy ở mô như: Suy tim hoặc suy hô hấp, mới mắc nhồi máu cơ tim, sốc.
Các bệnh lý cấp tính có khả năng ảnh hưởng có hại đến chức năng thận như mất nước, nhiễm khuẩn nặng sốc, tiêm trong mạch máu các chất cản quang có iod (chỉ dùng lại metformin khi chức năng thận trở về bình thường).
Suy gan, nhiễm độc rượu cấp tính, nghiện rượu.
Gây mê: Ngừng metformin vào buổi sáng trước khi mổ và dùng lại khi chức năng thận trở về bình thường.
Người mang thai: Phải điều trị bằng insulin, không dùng metformin.
Người cho con bú.
Đái tháo đường typ 1, đái tháo đường có nhiễm toan ceton, tiền hôn mê đái tháo đường.

Thận trọng
Nhiễm toan lactic là một biến chứng chuyển hóa hiếm gặp nhưng rất nặng, tỷ lệ tử vong cao nếu không được điều trị sớm. Tình trạng này có thể xảy ra khi có sự tích lũy metformin, chủ yếu xảy ra ở người bệnh đái tháo đường suy thận điều trị bằng metformin. Nguy cơ nhiễm toan lactic cần phải được nghĩ đến khi có những dấu hiệu không đặc hiệu, thí dụ như chuột rút kèm đau bụng và suy nhược nặng. Nhiễm toan lactic có đặc điểm là khó thở do toan máu, đau bụng, hạ nhiệt sau đó là hôn mê. Chẩn đoán sinh học là giảm pH máu, acid lactic máu > 5 mmol/lít. Trường hợp nghi vấn, nên ngừng metformin và đưa bệnh nhân nhập viện cấp cứu.
Vì metformin đào thải qua thận, trước khi bắt đầu điều trị người bệnh cần được kiểm tra creatinin huyết thanh, sau đó kiểm tra đều đặn, tối thiểu 1 lần mỗi năm, ở người có chức năng thận bình thường, ít nhất 2 - 4 lần/năm, ở người có creatinin huyết thanh ở giới hạn cao hơn bình thường và cả ở người cao tuổi.
Việc tiêm vào mạch máu các thuốc cản quang có iod, có thể gây suy thận. Do đó phải ngừng metformin trước hoặc vào thời điểm thăm dò X-quang và chỉ uống lại metformin 48 giờ sau, và chỉ sau khi kiểm tra chức năng thận đã trở lại bình thường.
Phải ngừng metformin 48 giờ trước mọi can thiệp ngoại khoa cần gây mê toàn thân, hoặc gây mê tủy sống, hoặc quanh màng cứng. Chỉ dùng lại metformin 48 giờ sau can thiệp hoặc ăn trở lại bằng đường miệng và sau khi chắc chắn chức năng thận đã trở lại bình thường.
Thay thế metformin bằng insulin trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng, chấn thương sau phẫu thuật, có thai.

Thời kỳ mang thai
Cần duy trì nồng độ glucose sinh lý trước và trong thời kỳ mang thai để giảm thiểu nguy cơ, sự cố có hại cho người mẹ và thai. Cho đến nay, các thuốc uống chống đái tháo đường typ 2 đều không được khuyến cáo sử dụng trong thời kỳ mang thai. Insulin là thuốc lựa chọn để kiểm soát đái tháo đường trong thời kỳ này.

Thời kỳ cho con bú
Metformin có bài tiết vào sữa mẹ. Để phòng tiềm năng hạ đường huyết ở trẻ nhỏ, cần cân nhắc ngừng cho con bú hoặc người mẹ ngừng dùng metformin, căn cứ vào mức độ quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
ADR thường gặp nhất là về tiêu hóa. Những tác dụng này liên quan đến liều và thường xảy ra vào lúc bắt đầu điều trị, nhưng thường là nhất thời.
Thường gặp, ADR > 1/100
Tiêu hóa: Ỉa chảy (10 - 53%), buồn nôn, nôn (7 - 25%), đầy hơi (12%), khó tiêu (7%), chướng bụng, phân không bình thường, táo bón, ợ nóng, rối loạn vị giác.
Thần kinh trung ương: Nhức đầu (6%), ớn lạnh, chóng mặt.
Cơ - xương: Yếu cơ (9%).
Hô hấp: Khó thở, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.
Da: Ban.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100.
Nhiễm toan lactic (rất hiếm gặp), thiếu máu hồng cầu khổng lồ, viêm phổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Có thể tránh những ADR về tiêu hóa nếu uống metformin vào bữa ăn và tăng liều dần từng bước.
Không xảy ra hạ glucose huyết trong điều trị đơn độc bằng metformin. Tuy nhiên đã thấy có tai biến hạ glucose huyết khi có kết hợp những yếu tố thuận lợi khác (như sulfonylurê, rượu).

Khi dùng dài ngày có thể có nguy cơ giảm hấp thu vitamin B_{12} nhưng ít quan trọng về lâm sàng và hãn hữu mới xảy ra, thiếu máu hồng cầu khổng lồ. Điều trị những trường hợp này bằng vitamin B_{12} có kết quả tốt.

Nhiễm acid lactic hiếm khi xảy ra, nhưng có thể gây tử vong với tỷ lệ cao.

Cần lưu ý ngừng điều trị metformin nếu nồng độ lactat huyết tương vượt quá 5 mmol/lít.

Suy giảm chức năng thận hoặc gan là một chỉ định bắt buộc phải ngừng điều trị metformin.

Khi bị nhồi máu cơ tim hoặc nhiễm khuẩn máu, bắt buộc phải ngừng dùng metformin ngay.

Không dùng hoặc hạn chế uống rượu do tăng nguy cơ nhiễm acid lactic.

Nếu người bệnh nhịn đói kéo dài hoặc được điều trị với chế độ ăn có lượng calo rất thấp thì tốt nhất là ngừng dùng metformin.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn:

Liều khởi đầu thông thường là uống 1 viên 500 mg hoặc 850 mg, ngày 2 lần (uống vào các bữa ăn sáng và tối, trong hoặc sau khi ăn). Mỗi tuần một lần, tăng thêm một viên mỗi ngày tới mức tối đa là 2 500 mg/ngày. Những liều tới 2 000 mg/ngày có thể uống làm hai lần trong ngày. Nếu cần, dùng liều 2 500 mg/ngày chia làm 3 lần trong ngày vào bữa ăn để dung nạp thuốc tốt hơn.

Người cao tuổi:

Liều bắt đầu và liều duy trì cần dè dặt vì có thể có suy giảm chức năng thận. Nói chung, những người bệnh cao tuổi không nên điều trị tới liều tối đa metformin.

Trẻ em:

Mặc dù hiếm gặp nhưng tỷ lệ mắc đái tháo đường typ 2 ở trẻ em và thiếu niên có chiều hướng tăng một phần liên quan đến tình trạng béo phì gia tăng. Liều dùng metformin cho trẻ từ 10 - 16 tuổi là 500 mg một lần, ngày 2 lần vào bữa ăn sáng và tối. Cứ mỗi tuần, tăng thêm 1 viên. Liều tối đa là 2 g/ngày chia làm 2 hoặc 3 lần.

Chuyển từ những thuốc chống đái tháo đường khác sang: Nói chung không cần có giai đoạn chuyển tiếp trừ khi chuyển từ các sulfonylurê sang. Khi chuyển từ sulfonylurê sang, cần thận trọng trong 2 tuần đầu vì sự tồn lưu sulfonylurê kéo dài trong cơ thể, có thể dẫn đến sự cộng hợp tác dụng của thuốc có thể gây hạ đường huyết.

Điều trị đồng thời metformin và sulfonylurê uống: Nếu người bệnh không đáp ứng với 4 tuần điều trị metformin đơn trị liệu ở liều tối đa, có thể xem xét thêm dần một sulfonylurê uống ngay cả khi trước đó đã có sự thất bại nguyên phát hoặc thứ phát với một sulfonylurê. Tiếp tục uống metformin với liều tối đa. Nếu sau 3 tháng điều trị phối hợp metformin và sulfonylurê mà đáp ứng không thỏa đáng thì nên xem xét chuyển sang dùng insulin có kèm hoặc không kèm metformin (việc phối hợp thuốc nhằm mục tiêu hạ glucose huyết, tham khảo các tài liệu hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế Việt Nam và tổ chức Hiệp hội đái tháo đường quốc tế (IDF).

Phối hợp với insulin: Có thể phối hợp metformin với insulin để đạt kiểm soát đường huyết tốt hơn. Liều khởi đầu thông thường của metformin là 1 viên 500 mg hoặc 850 mg, 2 - 3 lần mỗi ngày, còn liều của insulin được điều chỉnh tùy theo đường huyết.

Trong quá trình điều trị đái tháo đường, liều lượng thuốc phải được điều chỉnh căn cứ vào đáp ứng và dung nạp của người bệnh. Mục tiêu điều trị là giảm đường huyết lúc đói xuống dưới 126 mg/decilít (< 7 mmol/lít) và glycosylat hemoglobin (HbA1c) < 7%. Nồng độ HbA1c phản ánh sự glycosyl hóa của các protein khác ở khắp cơ thể và là kết quả của sự tăng đường huyết trong 2 - 3 tháng gần đây. HbA1c được sử dụng như một chỉ số dự báo về nguy cơ phát triển các biến chứng mạch máu nhỏ ở người đái tháo đường (thí dụ bệnh lý thần kinh, bệnh lý võng mạc, bệnh lý thận). Mục tiêu điều trị chặt chẽ hơn (thí dụ HbA1c < 6,5%) có thể đặt ra với một số bệnh nhân mà không sợ bị hạ đường huyết cụ thể là những bệnh nhân mắc đái tháo đường chưa lâu, không có bệnh tim mạch và tuổi đời còn dài. Mục tiêu điều trị kém chặt chẽ hơn có thể thích hợp với những người đã mắc đái tháo đường lâu năm, vì những người này khó đạt mục tiêu HbA1c < 7%.

Sau khi bắt đầu điều trị bằng metformin và dò liều, cứ khoảng 3 tháng một lần xác định lại HbA1c để đánh giá đáp ứng của người bệnh với điều trị. HbA1c là một chỉ số kiểm tra đường huyết dài hạn tốt hơn là chỉ xác định nồng độ đường huyết lúc đói.

Tương tác thuốc

Không có tương tác nào cần khuyến cáo tránh sử dụng cùng với metformin.

Tăng tác dụng/Độc tính: Nồng độ và độc tính của metformin có thể tăng bởi cephalexin, cimetidin, các thuốc cản quang có iod.

Giảm tác dụng: Nồng độ và tác dụng của metformin có thể giảm bởi corticosteroid (uống, hít, tiêm), các chất tương tự hormon giải phóng LH, somatropin.

Tương tác với rượu: Tránh hoặc hạn chế uống rượu (tỷ lệ nhiễm acid lactic có thể tăng; có thể gây hạ đường huyết).

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén metformin hydroclorid cần bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Ít có thông tin về độc tính cấp của metformin. Hạ đường huyết được thông báo ở khoảng 10% số ca sau khi uống ngay những lượng vượt quá 50 g metformin hydroclorid; nhiễm acid lactic xảy ra ở khoảng 32% số ca. Vì metformin được đào thải bằng thẩm tách (với độ thanh thải tới 170 ml/phút trong điều kiện thẩm tách máu tốt, vì vậy khuyến cáo thẩm tách máu ngay để giải quyết tình trạng nhiễm acid và đào thải thuốc ứ đọng; với cách chăm sóc này thường hết triệu chứng và hồi phục nhanh.

Thông tin quy chế

Metformin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agenva-K; Agimfor 500; Andiabet; Axiol; Becomer 500; Betaformin 850; Biometfor 850; Brot formin; Daimit; DH - Metglu 500; Dhaformet; Diaberim 500; Diabesel 500; Diafase 850; Diametil 850; Dianetmin; Dybis; Finascar-850; Flomet 500; Fomintab Tab.; Fordia; Formet; Forminal-850; Glucodown OR; Glucofast 500; Glucofea; Glucofine; Glucoform 500; Glucophage XR; Glucosix 500; Gludepatic 500; Gludipha 500; Glufort 850; Glumeform 500; Glumin; Glumiten 500; Gricophase 500; Gticophar; HawonFetormin; Ikobig-850; Indform 500; Jintes; Kinga; Mecfoc; Mefim; Meglucon 850; Meliformin 1000; Metfamin 850; Metformax 850; Metformin BOSTON 850; Metformin Denk 500; Metformin SaVi 850; Metformin Stada; Metformin winthrop; Metformin-AQP; Metinim 500; Metkem 500; Metmen; Metmin-500; Metomin-500; Metophage 850; Morecare; Nady-Anbe'tiq 850; Naformin; Nalordia; Navamin 500; NDC-Metformin 500; Nesmet; Nobesit 850; Padib; Panfor SR-500; Philformin; pms- Imephase; Pymetphage_850; Reformin 500; Savi metformin 850; Sigformin 1000; Siofor 850; SP. Metformin; Sungafy; Tevaformin; Tirozet; Zagoraf.

METHADON HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Methadone hydrochloride.

Mã ATC: N07BC02.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau chủ vận opioid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg, 10 mg.

Viên nén hòa tan: 40 mg.

Dung dịch tiêm: 10 mg/ml.

Dung dịch uống: 5 mg/5 ml, 10 mg/5 ml, dung dịch đậm đặc 10 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Methadon là dẫn chất tổng hợp của diphenylheptan chủ vận thụ thể μ-opioid, là thuốc giảm đau nhóm opioid, có tác dụng dược lý tương tự morphin. Methadon có tác dụng giảm đau mạnh, được dùng để điều trị những tình trạng đau nặng, đau mạn tính; hoặc để giải độc (cắt cơn nghiện) và xử trí phụ thuộc opioid. Thuốc cũng có thể dùng cho người bệnh bị kích động hoặc đau tăng lên khi dùng morphin. Ở liều giảm đau ngang nhau, methadon có thể gây ra ức chế hô hấp tương tự hoặc hơi cao hơn morphin. Liều đơn methadon có thể có tác dụng an thần và hưng phấn kém hơn morphin, tuy nhiên do tác dụng tích lũy của methadon, tác dụng an thần trội lên khi uống liều nhắc lại. Methadon ít gây táo bón hơn morphin và còn có tác dụng giảm ho. Ở bệnh nhân bị bệnh giai đoạn cuối không khuyến khích dùng vì nguy cơ tích lũy.

Methadon gắn với thụ thể opiod trên hệ thần kinh trung ương, làm ức chế con đường dẫn truyền cảm giác đau, thay đổi cảm nhận và đáp ứng với đau, gây ức chế thần kinh trung ương.

Dược động học

Hấp thu: Methadon hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Thời gian bắt đầu tác dụng sau khi uống 30 - 60 phút. Sinh khả dụng khi dùng đường uống đạt 80%, tuy nhiên có sự khác biệt giữa các cá thể (khoảng 36 - 100%). Sau khi tiêm bắp hoặc tiêm dưới da liều đơn methadon, thời gian bắt đầu tác dụng sau 10 - 20 phút và thời gian tác dụng giảm đau tương tự morphin, khoảng từ 4 đến 8 giờ. Tác dụng tối đa sau khi tiêm 1 - 2 giờ. Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định và tác dụng giảm đau đầy đủ chỉ đạt được sau 3 - 5 ngày điều trị.

Khi dùng methadon liều nhắc lại, thuốc được dự trữ trong gan và các mô khác, thuốc được giải phóng chậm từ mô dự trữ, do đó có thể kéo dài thời gian tác dụng của methadon, mặc dù nồng độ thuốc trong huyết tương thấp. Tác dụng ức chế hô hấp tối đa của methadon xảy ra chậm hơn và tồn tại lâu hơn so với tác dụng giảm đau tối đa, đặc biệt ở giai đoạn đầu điều trị. Ở những bệnh nhân phụ thuộc methadon, thời gian tác dụng kéo dài hơn. Thời gian tác dụng trong vòng 6 - 8 giờ sau khi uống một liều; thời gian tác dụng có thể tăng tới 22 - 48 giờ sau khi uống nhiều liều. Khi uống quá liều, tác dụng gây trầm cảm có thể kéo dài 36 - 48 giờ.

Phân bố: Methadon có tính ái lipid cao và phân bố rộng rãi vào các mô trong cơ thể. Do tính ái lipid, methadon có thể tồn tại lâu trong gan và các mô khác. Thuốc được giải phóng từ các mô này có thể kéo dài tác dụng mặc dù sự hiện diện của thuốc trong huyết tương thấp. Tỷ lệ methadon gắn với protein huyết tương cao (85 - 90%), chủ yếu là gắn với $alpha_1$–acid glycoprotein huyết tương.

Methadon qua được nhau thai và phân bố vào trong sữa mẹ.

Chuyển hóa: Methadon được chuyển hóa qua gan và ruột, chủ yếu bởi CYP3A4 nhưng cũng có các isoenzym khác tham gia như CYP2B6, CYP1A2, CYP2D6. Thuốc chuyển hóa thành chất chuyển hóa không hoạt tính là 2-ethyliden-1,5 dimethyl-3, 3-diphenylpyroliden (EDDP) và các chất chuyển hóa khác có rất ít hoặc không có tác dụng dược lý.

Thải trừ: Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều đơn, nửa đời thải trừ của methadon khoảng 8 - 59 giờ. Trong lâm sàng, nửa đời thải trừ của methadon thay đổi rất lớn, khoảng 9 - 87 giờ ở bệnh nhân sau mổ, khoảng 8,5 - 75 giờ đối với những bệnh nhân phụ thuộc opiat, có thể lên tới 120 giờ ở những bệnh nhân ngoại trú sử dụng methadon điều trị tình trạng đau mạn tính.

Methadon và các chất chuyển hóa được bài tiết ở nhiều mức độ khác nhau trong nước tiểu và trong phân. Methadon được bài tiết qua lọc ở cầu thận và tái hấp thu ở ống thận. Tái hấp thu methadon giảm đi khi pH nước tiểu giảm. Methadon và chất chuyển hóa được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu phụ thuộc liều nếu liều vượt quá 55 mg/ngày. Các chất chuyển hóa của methadon còn được bài tiết vào trong phân qua đường mật.

Chỉ định

Điều trị đau mức độ vừa và nặng không đáp ứng với các thuốc giảm đau không thuộc dạng opioid. Ngoài ra còn dùng điều trị những trường hợp đau mạn tính ở những bệnh nhân đã dùng giảm đau opioid hoặc không.

Điều trị đau ở những trường hợp dùng các thuốc opiat khác nhưng không có hiệu quả hoặc có tác dụng bất lợi.

Điều trị đau mạn tính do ung thư.

Mặc dù một số thầy thuốc coi methadon là thuốc giảm đau hạng nhì trong những trường hợp đau mạn tính do ung thư, nhưng các kết quả nghiên cứu lâm sàng cho thấy thuốc có hiệu quả giảm đau tương tự morphin và các chất opiat khác. Các lợi ích liên quan đến chỉ định methadon trong điều trị giảm đau mạn tính do ung thư là do methadon có nhiều dạng chế phẩm với các hàm lượng khác nhau, sinh khả dụng đường uống tốt, thời gian bắt đầu tác dụng nhanh, giảm tần suất dùng thuốc (do nửa đời thải trừ kéo dài), giá thành thấp và ít chất chuyển hóa có hoạt tính.

Giải độc và điều trị duy trì tình trạng phụ thuộc opioid: Methadon được sử dụng như một thuốc uống thay thế heroin và các thuốc tương tự morphin để loại bỏ hội chứng cai thuốc ở những người nghiện các thuốc này. Thành công của chương trình điều trị này phụ thuộc vào động cơ đúng đắn của người bệnh và tính sẵn có các dịch vụ hỗ trợ xã hội, tâm lý, hướng nghiệp và giáo dục cũng như y tế.

Chống chỉ định

Quá mẫn với methadon và các thành phần trong thuốc, ức chế hô hấp nặng (ở những nơi không có phương tiện cấp cứu và hỗ trợ thông khí), hen phế quản nặng cấp tính, đã biết hoặc nghi ngờ tắc ruột.

Thận trọng

Phải dùng thận trọng methadon vì có thể dẫn tới tử vong hoặc đe dọa tính mạng khi dùng methadon quá liều không do cố ý, tương tác thuốc, độc tính với tim do methadon (QT kéo dài, xoắn đỉnh). Cần theo dõi chặt chẽ trong giai đoạn đầu điều trị (kể cả những trường hợp chuyển từ điều trị các opioid khác sang dùng methadon) và giai đoạn dò liều. Có hiện tượng dung nạp thuốc chéo không đầy đủ giữa methadon và các thuốc dạng opioid khác, đã có tử vong khi chuyển dùng liều cao kéo dài các thuốc dạng opioid khác sang methadon.

Cần lựa chọn liều methadon ban đầu và dò liều có hiệu quả giảm đau thật cẩn thận đối với mọi người bệnh. Hướng dẫn người bệnh dùng thuốc theo đơn, không tự dùng thuốc liều cao hơn như trong đơn nếu không có ý kiến của thầy thuốc.

Những trường hợp dùng liều cao (trên 200 mg/ngày ở người lớn) hoặc những người bệnh có nguy cơ QT kéo dài (suy tim phì đại, giảm kali huyết, hạ magnesi huyết, sử dụng lợi tiểu phối hợp), sử dụng phối hợp các thuốc được biết có thể làm QT kéo dài,... cần phải theo dõi khoảng QT trong quá trình điều trị.

Nguy cơ ức chế hô hấp xảy ra với những người bệnh có bệnh hô hấp, hoặc đang có tình trạng ức chế hô hấp, tác dụng ức chế hô hấp kéo dài hơn tác dụng giảm đau.

Sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân chấn thương sọ não, tăng áp lực trong sọ, hoặc các tổn thương trong sọ khác.

Sử dụng thận trọng ở những người bệnh giảm thể tích dịch hoặc choáng tuần hoàn do nguy cơ giảm huyết áp trầm trọng có thể xảy ra khi sử dụng methadon.

Nếu ngừng thuốc đột ngột ở những người bệnh điều trị dài hạn, có thể xuất hiện hội chứng cai thuốc hoặc co giật, vì vậy cần giảm liều từ từ.

Dung dịch uống dạng cô đặc có chứa propylen glycol hoặc natri benzoat; benzyl alcohol chuyển hóa thành acid benzoic. Nếu dùng nhiều dạng dung dịch cô đặc có thể có một lượng lớn benzyl alcohol trong máu sẽ gây ra hội chứng thở ngáp ở trẻ mới sinh. Hội chứng này bao gồm: Toan chuyển hóa, thở gấp, rối loạn chức năng hệ thần kinh trung ương (co giật, chảy máu trong sọ), hạ huyết áp, trụy tim mạch. Vì vậy tránh sử dụng các sản phẩm methadon có chứa natri benzoat ở trẻ mới sinh.

Do methadon tích lũy nên liều và tần suất liều cần giảm đi nếu dùng liều nhắc lại.

Sử dụng thận trọng ở những người có bệnh gan, thận, phổi, hoặc bệnh tim mạch.

Sử dụng thận trọng và giảm liều ở những người suy kiệt hoặc suy gan, suy thận, suy giáp nặng, bệnh Addison, tắc nghẽn đường tiết niệu hoặc phì đại tuyến tiền liệt.

Thời kỳ mang thai

Cho đến nay chưa có thông tin về methadon có gây hại cho thai nhi khi phụ nữ mang thai dùng methadon hay không. Thực nghiệm trên động vật cho thấy methadon có thể gây quái thai. Do đó chỉ sử dụng methadon cho phụ nữ đang mang thai khi đã có cân nhắc đầy đủ lợi ích và nguy cơ. Không khuyến cáo sử dụng methadon để làm giảm đau trong lúc sinh, do tác dụng của methadon kéo dài có thể gây ra ức chế hô hấp ở trẻ mới sinh.

Các dữ liệu dược động học của methadon ở phụ nữ mang thai còn rất hạn chế, những kết quả nghiên cứu trên số lượng nhỏ phụ nữ có thai cho thấy thanh thải methadon tăng lên, nồng độ đáy trong huyết tương thấp hơn và nửa đời thải trừ giảm đi ở thai kỳ thứ 2 và thứ 3. Nếu sử dụng methadon trong thời kỳ mang thai, đặc biệt trong thai kỳ thứ 3 cần hiệu chỉnh liều (tăng liều hoặc giảm khoảng cách giữa các liều).

Không khuyến cáo áp dụng điều trị giải độc ngắn hạn và dài hạn bằng methadon trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên, nếu có tiền sử phụ thuộc opiat và xác định được nguy cơ tái phát tình trạng này trong thời kỳ mang thai, những phụ nữ mang thai có thể điều trị methadon duy trì. Trong trường hợp này, phải thông báo cho phụ nữ mang thai về những nguy cơ có thể gặp phải đối với người mẹ và thai nhi. Nhiều phụ nữ mang thai chọn chế độ cai thuốc, nhưng cần tránh cai thuốc trong 3 tháng đầu mang thai vì tăng nguy cơ sảy thai tự phát. Giảm liều methadon dần trong thai kỳ thứ 2, ví dụ như giảm 2 - 3 mg cách nhau 3 - 5 ngày. Nếu xảy ra dùng opiat không hợp pháp phải dùng lại liều duy trì tối ưu và cân nhắc ngừng chế độ cai. Không khuyến cáo ngừng hoặc giảm liều methadon thêm trong thai kỳ thứ 3 vì có nguy cơ suy thai, thai chết lưu hoặc tử vong sơ sinh.

Cần tránh giảm liều hoặc ngừng thuốc đột ngột khi mang thai vì có thể gây tử vong thai nhi. Liệu pháp thay thế opiat được khuyến cáo dùng khi mang thai vì có nguy cơ với thai nhi thấp hơn so với dùng thuốc bất hợp pháp.

Trẻ sơ sinh ở người mẹ dùng methadon liều cao thay thế opiat phải được giám sát suy hô hấp và các dấu hiệu cai thuốc. Các dấu hiệu cai thuốc ở trẻ sơ sinh thường xuất hiện 24 - 72 giờ sau khi sinh, nhưng cũng có thể xuất hiện muộn tới 14 ngày sau sinh. Do đó phải giám sát trẻ sơ sinh trong vòng vài tuần. Các triệu chứng gồm có: Khóc thét, thở nhanh, đói nhưng bú không hiệu quả, tăng trương lực cơ và co giật tuy hiếm nhưng trầm trọng.

Thời kỳ cho con bú

Methadon qua được sữa mẹ, do đó không cho trẻ bú sữa mẹ nếu người mẹ đang điều trị bằng methadon. Những phụ nữ đang điều trị duy trì bằng methadon liều cao đồng thời đang cho con bú cần hướng dẫn việc ngừng cho bú mẹ từng bước, nhằm phòng tránh việc xuất hiện hội chứng cai ở trẻ mới sinh.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỷ lệ các ADR chưa rõ, những ADR thường gặp khi sử dụng methadon như sau:

Phụ thuộc và triệu chứng cai methadon: Tương tự nhưng kéo dài hơn morphin và diamorphin. Hội chứng cai xuất hiện chậm và sớm nhất khoảng 3 - 4 ngày sau liều cuối cùng.

Hệ tim mạch: Khoảng QT kéo dài, hiếm gặp hơn có thể gây xoắn đỉnh; nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim, nhịp tim chập, ngừng tim, bệnh cơ tim, thay đổi điện tâm đồ, phù, xanh tím, nóng bừng, suy tim, hạ huyết áp, hồi hộp đánh trống ngực, giãn mạch ngoại vi, viêm tĩnh mạch, hạ huyết áp tư thế, choáng, ngất, sóng T đảo ngược, rung nhĩ, nhịp nhanh thất.

Hệ thần kinh trung ương: Kích động, lú lẫn, mất định hướng, chóng mặt, ngủ gà, cảm giác khó chịu, hưng cảm, ảo giác, nhức đầu, mất ngủ, buồn ngủ, co giật.

Da: Mày đay, ban đỏ, ngứa, ban xuất huyết.

Nội tiết và chuyển hóa: Tiểu ít, mất kinh, giảm kali huyết, giảm magnesi huyết, giảm khả năng tình dục, hội chứng suy tuyến thượng thận.

Tiêu hóa: Đau bụng, chán ăn, co thắt đường mật, táo bón, buồn nôn, nôn, nóng rát dạ dày, viêm lưỡi, tăng cân, khô miệng.

Tiết niệu: Liệt dương, bí tiểu tiện.

Huyết học: Giảm tiểu cầu có hồi phục.

Thần kinh cơ: Yếu cơ.

Mắt: Co đồng tử, rối loạn thị giác.

Hô hấp: Ức chế hô hấp, ngừng thở, phù phổi.

Biểu hiện khác: Tử vong, vã mồ hôi, lệ thuộc về thể chất và tinh thần.

Dung nạp và lệ thuộc methadon xảy ra với những trường hợp dùng các liều nhắc lại. Khi dùng methadon kéo dài, các ADR có thể giảm trong vòng vài tuần, tuy nhiên táo bón và vã mồ hôi vẫn dai dẳng. Dung nạp với tác dụng giảm đau có thể xuất hiện chậm hoặc nhanh, nhưng dung nạp với trạng thái khoái cảm xuất hiện nhanh, trong khi dung nạp với táo bón, gây ngủ và ức chế hô hấp xuất hiện chậm hơn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khoảng QT 450 - 499 miligiây: Theo dõi khoảng QT thường xuyên hơn.

Khoảng QT ≥ 500 miligiây: Cần xem xét ngừng hoặc giảm liều methadon hoặc loại bỏ yếu tố thúc đẩy nguy cơ khoảng QT kéo dài (ví dụ dùng thuốc giảm kali huyết) hoặc sử dụng thuốc thay thế (ví dụ buprenorphin).

Tránh lái xe hoặc điều khiển máy móc, đặc biệt trong giai đoạn đầu dùng thuốc vì tác dụng gây buồn ngủ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Methadon hydroclorid có thể uống dưới dạng viên nén, dung dịch, dung dịch đậm đặc hoặc viên nén hòa tan. Thuốc có thể dùng dạng tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Dung dịch đậm đặc 10 mg/ml uống phải pha loãng tới ít nhất 30 ml với nước trước khi dùng.

Liều uống giải độc và duy trì có thể uống cùng với nước hoa quả. Viên nén hòa tan trước khi uống không được ngậm hoặc nuốt cả viên mà phải hòa tan vào chất lỏng, để cho tan hết mới uống. Có thể khuấy lên nếu thấy còn cặn chưa tan hết.

Liều methadon phụ thuộc từng người bệnh, phải được cá thể hóa cẩn thận, liều nhắc lại có thể tích lũy thuốc, dùng thuốc trong thời gian dài có thể gây tác dụng bất lợi; ngoài ra sự hấp thu, chuyển hóa thuốc và khả năng làm giảm đau thay đổi lớn giữa các cá thể. Người bệnh cần được theo dõi cẩn thận trong thời gian đầu dùng thuốc, khi hiệu chỉnh liều và khi chuyển từ thuốc opiat này sang thuốc khác.

Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định và tác dụng giảm đau đầy đủ chỉ đạt được khi hoàn thành 3 - 5 ngày điều trị.

Liều lượng

Liều dùng ở người lớn:

Điều trị giảm đau: An toàn nhất là dùng liều thấp và tăng dần. Để giảm đau, phải cho methadon liều thấp nhất có hiệu quả để giảm thiểu xảy ra phụ thuộc thuốc. Liều thấp được chỉ định cho người bệnh có nhiều nguy cơ như quá trẻ, quá già, suy nhược hoặc đang dùng thuốc ức chế thần kinh trung ương.

Liều tiêm cho người chưa dùng opiat: 0,25 - 10 mg tiêm tĩnh mạch, 8 - 12 giờ/lần, có thể tăng liều dần nếu cần để đạt hiệu quả giảm đau thỏa đáng, tăng liều chậm tránh quá liều.

Liều uống cho người chưa dùng opiat: 0,25 - 10 mg/lần, cách nhau 8 - 12 giờ/lần, tùy theo đáp ứng của người bệnh, điều chỉnh tăng liều chậm, khoảng cách giữa các liều có thể dao động 4 - 12 giờ vì thời gian có tác dụng giảm đau tương đối ngắn trong những ngày đầu điều trị nhưng sẽ tăng mạnh khi tiếp tục điều trị. Cần hết sức thận trọng để tránh quá liều. Giảm liều methadon và/hoặc tăng khoảng cách giữa các liều sau vài ngày điều trị đầu dựa trên đánh giá về hiệu quả giảm đau, an thần và các ADR khác.

Liều methadon uống chuyển sang methadon tiêm: Liều dạng tiêm/uống theo tỷ lệ 1/2 (ví dụ như 5 mg methadon dạng tiêm tương đương với 10 mg methadon uống).

Điều trị đau cấp tính mức độ trung bình và nặng: Liều ban đầu uống 2,5 - 10 mg/lần, mỗi lần cách nhau 8 - 12 giờ, tần suất dùng có thể cao hơn trong thời gian bắt đầu điều trị để đạt được hiệu quả giảm đau. Khoảng cách giữa các liều khoảng 4 - 12 giờ, do khoảng thời gian có tác dụng giảm đau tương đối ngắn ở ngày điều trị đầu tiên, nhưng sẽ tăng lên ở những ngày điều trị tiếp theo. Liều tiêm tĩnh mạch 2,5 mg/lần, cách nhau 8 - 12 giờ, điều chỉnh liều chậm, có thể chuyển sang dạng uống hoặc tiêm.

Điều trị đau mạn tính: Trong trường hợp chỉnh liều từng bước (cho những người bệnh đau mạn tính không do ung thư và không cần giám sát thường xuyên), liều uống ở những người chưa từng dùng opioid uống ban đầu 2,5 mg/lần, cách nhau 8 giờ, có thể tăng khoảng cách giữa các liều đến 12 giờ (trong 4 - 5 ngày đầu điều trị), khoảng cách giữa các liều 2,5 mg/lần có thể tăng tới 5 - 7 ngày. Trường hợp chỉnh liều nhanh (những trường hợp đau do ung thư và có thể đảm bảo tần suất theo dõi thường xuyên) liều ban đầu 2,5 mg/lần, cách nhau 6 - 8 giờ, có thể cách nhau 8 - 12 giờ trong vòng 4 - 5 ngày đầu, khoảng cách giữa các liều có thể đạt tới 4 ngày.

Liều dùng ở những người bệnh đã dùng thuốc dạng opioid:

Khi chuyển sang dùng methadon ở người đang dùng một opiat khác kéo dài, cần chú ý dung nạp chéo giữa methadon và các opiat khác không hoàn toàn để tránh quá liều.

Một số nhà lâm sàng khuyên nên có thời gian chuyển tiếp ít nhất 3 ngày để chuyển từ một thuốc opiat khác sang methadon; trong thời gian chuyển tiếp liều opiat trước giảm dần trong khi liều methadon tăng chậm. Nếu thuốc opiat trước cho liều thấp thì có thể chuyển một ngày sang methadon.

Nếu chuyển điều trị lâu dài cho người bệnh bằng một opiat uống hoặc tiêm khác sang methadon tiêm, liều phải được cân nhắc cẩn thận vì dung nạp chéo giữa methadone và opiat khác không hoàn toàn, tỷ lệ chuyển đổi không rõ ràng và có sự khác nhau giữa từng người. Các phương pháp chuyển đổi liều sang methadon tiêm tĩnh mạch do nhà sản xuất khuyến cáo dựa vào liều so sánh với morphin. Không có mối tương quan tuyến tính khi chuyển đổi liều từ morphin uống sang methadon. Việc chuyển từ morphin uống sang methadon là một quá trình, không phải chỉ là một công thức. Thông thường, bắt đầu liều methadon không vượt quá 30 - 40 mg/ngày, ngay cả những người bệnh đang sử dụng các thuốc dạng opioid khác. Có một vài cách tính để chuyển từ morphin sang methadon, cách tính được khuyến cáo như trong Bảng 1 và Bảng 2.

Bảng 1: Chuyển từ morphin uống sang methadon tiêm tĩnh mạch và methadon uống

Liều morphin uống/ngày	**Liều methadon tiêm tĩnh mạch/ngày (% tổng liều morphin/ngày)**	**Liều methadon uống/ngày (% tổng liều morphin/ngày)**
< 100 mg/ngày	10 - 15%	20 - 30%
100 - 300 mg/ngày	5 - 10%	10 - 20%
300 - 600 mg/ngày	4 - 6%	8 - 12%
600 - 1 000 mg/ngày	3 - 5%	5 - 10%
> 1 000 mg/ngày	< 3%	< 5%
	Tổng liều methadon ước tính theo ngày cần chia ra theo số lần đưa liều	

Bảng 2: Chuyển từ morphin tiêm sang methadon tiêm tĩnh mạch

Liều morphin tiêm/ngày	**Liều methadon tiêm tĩnh mạch/ngày (% tổng liều morphin/ngày)**
10 - 30 mg	40 - 66%
30 - 50 mg	27 - 66%
50 - 100 mg	22 - 50%
100 - 200 mg	15 - 34%
200 - 500 mg	10 - 20%

Điều trị cai nghiện opiat:

Bắt đầu điều trị giải độc khi có các triệu chứng rõ ràng của thiếu opiat, liều ban đầu tùy thuộc dung nạp của người bệnh. Khi điều trị cai nghiện opiat nên dùng methadon dạng uống để giảm nguy cơ lạm dụng tiêm methadon. Chỉ những người bệnh điều trị nội trú vì bệnh tật hoặc cần phẫu thuật mới nên sử dụng dạng tiêm khi cần.

Liều ban đầu tùy thuộc dung nạp opiat của người bệnh, thông thường dùng liều đơn 20 - 30 mg methadon (không vượt quá 30 mg và dùng sau liều opiat khác cuối cùng ít nhất 10 giờ) thường đủ để khống chế các triệu chứng cai; liều ban đầu thấp hơn có thể áp dụng với những người bệnh dung nạp kém hơn. Nếu hội chứng cai chưa được kiểm soát hoặc các triệu chứng cai xuất hiện trở lại sau 2 - 4 giờ, bổ sung thêm 5 - 10 mg methadon, tổng liều trong ngày đầu tiên không quá 40 mg, trừ khi trong hồ sơ người bệnh đã được thầy thuốc ghi rõ rằng liều 40 mg không kiểm soát được triệu chứng cai. Điều chỉnh liều từ từ tới 40 - 60 mg trong 1 - 2 tuần, tùy theo đáp ứng lâm sàng để khống chế triệu chứng cai hoặc quá liều

có thể xảy ra. Khi người bệnh đã ổn định (không còn triệu chứng cai thuốc) trong 2 - 3 ngày, có thể giảm dần liều methadon hàng ngày hoặc dùng cách 2 ngày/lần. Điều chỉnh liều dần dần để giữ các triệu chứng cai thuốc ở mức độ chịu đựng được. Những người bệnh nằm viện có thể giảm liều hàng ngày 20%, người bệnh ngoại trú có thể phải giảm liều từ từ hơn.

Điều trị giải độc ngắn hạn có thể cho methadon hàng ngày và giám sát chặt chẽ để giảm liều trong thời gian không quá 30 ngày. Điều trị giải độc dài hạn dùng methadon trong phác đồ để đạt trạng thái không còn thuốc trong vòng 180 ngày hoặc ít hơn.

Khởi đầu: Chỉnh liều methadon đến khoảng 40 mg/ngày chia thành nhiều lần để đạt được trạng thái ổn định, có thể dùng tiếp liều 40 mg/ngày trong 2 - 3 ngày đầu.

Duy trì: Chỉnh tới liều có thể ngăn chặn/giảm tác dụng hưng cảm do tự uống thuốc dạng opioid khác, giảm thèm thuốc, hội chứng cai được ngăn chặn tới 24 giờ. Thông thường tăng 10 mg mỗi tuần, thường là 60 - 100 mg/ngày, uống 1 lần mỗi ngày, có thể cần dùng liều cao hơn. Điều chỉnh liều dựa vào đánh giá theo dõi lâm sàng hàng ngày.

Ngừng điều trị: Cần được cá thể hóa. Giảm liều dần hàng ngày, mức liều giảm cho mỗi tuần khoảng 5 - 10%, giữ ở mức hội chứng cai có thể chịu đựng được, các bệnh nhân nội trú có thể chịu đựng được giảm 20% liều/ngày, bệnh nhân ngoại trú cần giảm liều chậm hơn. Trong thời gian giảm liều nếu có triệu chứng nghiện lại phải trở lại liều trước.

Người bệnh phải tự nguyện cai nghiện và đến cơ sở điều trị khám định kỳ.

Liều ở trẻ em:

Methadon không được khuyến cáo dùng cho trẻ em ở bất kỳ tuổi nào. Tuy nhiên, đã được dùng cho trẻ em 3 - 7 tuổi để giảm đau khi phẫu thuật

Điều trị giảm đau: Ở trẻ em, methadon không phải là lựa chọn ưu tiên, không phải là thuốc điều trị giảm đau hàng đầu ở trẻ em. Liều uống ban đầu 0,1 - 0,2 mg/kg/lần (liều tiêm tĩnh mạch 0,1 mg/kg/ lần) cách nhau 4 - 8 giờ, trong 2 - 3 liều đầu tiên, sau đó mỗi liều cách nhau 6 - 12 giờ. Khoảng cách giữa các liều có thể thay đổi 4 - 12 giờ, giảm liều hoặc tần suất dùng thuốc, từ khoảng ngày điều trị thứ 2 - 5. Liều tối đa 10 mg.

Điều trị hội chứng cai thuốc dạng opioid ở trẻ sơ sinh: Liều uống ban đầu 0,05 - 0,1 mg/kg/lần, cách nhau 6 giờ, tăng liều 0,05 mg/kg/liều cho đến khi hội chứng cai được kiểm soát; sau 24 - 48 giờ khoảng cách giữa các liều có thể lên đến 12 - 24 giờ. Để giảm liều có thể bớt đi 5 - 10% liều cho mỗi khoảng 24 - 48 giờ. Theo dõi tình trạng buồn ngủ quá mức và hội chứng cai, việc hiệu chỉnh liều tùy theo đáp ứng của người bệnh.

Hiệu chỉnh liều trong thời gian mang thai: Liều methadon cần tăng lên, hoặc khoảng cách giữa các liều giảm xuống.

Hiệu chỉnh liều khi có độc tính do thuốc (xem phần Hướng dẫn xử trí ADR)

Hiệu chỉnh liều trong trường hợp suy thận: Cl_{cr} < 10 ml/phút: 50 - 75% liều thông thường.

Hiệu chỉnh liều trong trường hợp suy gan: Tránh sử dụng ở những trường hợp có suy gan nặng.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp: Tránh phối hợp methadon với bất kỳ thuốc nào sau đây: Ethyl alcohol, azelastin, thuốc ức chế thần kinh trung ương, conivaptan, các thuốc có nguy cơ cao gây QT kéo dài, itraconazol, mifepriston, paraldehyd, posaconazol.

Tăng tác dụng/độc tính: Methadon có thể gây tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc sau: Alvimopan, aripiprazol, azelastin, các thuốc chuyển hóa bởi CYP2D6, desmopressin, fesoterodin, các thuốc có nguy cơ cao và vừa gây QT kéo dài, metyrosin, nebivovol, paraldehyd, thuốc ức chế serotonin chọn lọc, lợi tiểu nhóm thiazid, zidovudin, zolpidem.

Các thuốc có thể gây tăng nồng độ/tác dụng của methadon như sau: Ethyl alcohol, amphetamin, các thuốc hướng thần (phenothiazin), boceprevir, thuốc ức chế thần kinh trung ương, conivaptan, các thuốc ức chế CYP2B6, CYP3A4, fluconazol, hydroxyzin, interferon-alpha, itraconazol, ivacaptor, ketoconazol, thuốc ức chế MAO, mifepriston, posaconazol, các thuốc làm QT kéo dài, quazepam, thuốc ức chế hấp thu serotonin chọn lọc, succinyl cholin, voriconazol.

Giảm tác dụng:

Methadon có thể gây giảm nồng độ/tác dụng của các thuốc sau: Codein, didanosin, pegvisomant, tramadol.

Các thuốc có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của methadon như sau: Amoni clorid, bocepvir, carbamazepin, thuốc kích ứng CYP3A4, deferasirox, etravirin, fosphenytoin, các thảo dược tác dụng kích ứng CYP3A4, hỗn hợp đối kháng/thuốc đối kháng thuốc dạng opioid, phenytoin, thuốc ức chế protease, thuốc ức chế enzym sao chép ngược loại non-nucleosid), dẫn chất rifamycin, telaprevir, tocilizumab. Kháng sinh nhóm macrolid có thể làm tăng độ thanh thải methadon do kháng sinh này ức chế CYP3A4. Khói thuốc lá làm tăng hoạt tính CYP1A2 do đó làm giảm nồng độ methadon huyết tương.

Tương tác với thức ăn/rượu/thảo dược: Uống rượu nhiều trong thời gian dài khi dùng methadon làm tăng chuyển hóa methadon và giảm nồng độ methadon trong huyết thanh. Nếu uống nhiều rượu cùng lúc với điều trị methadon có thể làm tăng AUC, do đó tăng tác dụng bất lợi của thuốc.

Do thảo dược *Hypericum perforatum* làm tăng chuyển hóa methadon thông qua cảm ứng CYP3A4, nên nếu dùng thảo dược này phối hợp với methadon có thể gây ra hội chứng cai.

Tương tác xét nghiệm: Một số quinolon có thể làm dương tính giả trong test bằng kỹ thuật miễn dịch sàng lọc nước tiểu phát hiện người sử dụng thuốc dạng opioid.

Tương kỵ

Nguy cơ bị tủa nếu pha sirô bằng dung dịch hydroxybenzoat ester, nồng độ 1 mg/ml bằng công thức DTF. Chế phẩm methadon hydroclorid 5 mg/ml có methyl hydroxybenzoat ổn định hơn có cloroform, có thể bảo quản được 4 tháng ở nhiệt độ phòng.

Độ ổn định và bảo quản

Methadon cần được bảo quản trong lọ đậy kín, tránh ánh sáng ở nhiệt độ khoảng 15 - 30 ^{o}C đối với dạng dung dịch uống. Bảo quản trong phòng có kiểm soát nhiệt độ ở 25 ^{o}C đối với dạng viên nén và dạng tiêm.

Quá liều và xử trí

Phần lớn những trường hợp ngộ độc methadon xảy ra ở những người không trong quá trình điều trị duy trì, hay xảy ra ở trẻ em và những thành viên trong gia đình của những người bệnh đang điều trị duy trì. Methadon có độc tính cao với những người không dung nạp thuốc dạng opioid, liều 50 - 100 mg có thể gây đe dọa tính mạng ở những người lớn không dung nạp thuốc dạng opioid và 10 mg có thể gây tử vong ở trẻ nhỏ. Có trường hợp trẻ em uống liều thấp 5 mg cũng bị đe dọa tính mạng.

Nguy cơ tử vong do quá liều methadon thường xảy ra ở 2 tuần điều trị duy trì đầu tiên.

Thông tin qui chế

Thuốc gây nghiện.

Methadon là thuốc được sử dụng trong chương trình cai nghiện các opioid.

Methadon có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

METHIONIN

Tên chung quốc tế: Methionine.

Mã ATC: V03AB26.

Loại thuốc: Thuốc giải độc paracetamol.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nang 250 mg, 500 mg.
Viên nén 250 mg, 500 mg.
Dung dịch để tiêm truyền tĩnh mạch 75 mg/5 ml.
Dạng kết hợp (là thành phần trong nhiều chế phẩm đa acid amin).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Methionin là một acid amin thiết yếu có trong thành phần của chế độ ăn và trong công thức của các chế phẩm đa acid amin để nuôi dưỡng. Methionin tăng cường tổng hợp gluthation và được sử dụng thay thế cho acetylcystein để điều trị ngộ độc paracetamol, đề phòng tổn thương gan. Methionin còn được dùng theo đường uống để làm giảm pH nước tiểu.
Methionin được hấp thu qua hệ thống tiêu hóa. Methionin chủ yếu chuyển hóa thành S-adenosin methionin, homo cystein và các chất chuyển hóa khác sau đó được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng gốc sulfat vô cơ.

Chỉ định
Chủ yếu dùng điều trị quá liều paracetamol khi không có acetylcystein.
Các trường hợp cần giảm pH nước tiểu và hỗ trợ trong điều trị rối loạn chức năng gan.
Sử dụng trong đánh giá homocystein huyết cao.

Chống chỉ định
Người bệnh bị nhiễm toan.
Tổn thương gan nặng.

Thận trọng
Ở những người bệnh đã bị suy gan, methionin có thể làm cho tổn thương gan nặng thêm. Cần thận trọng khi dùng methionin cho người bệnh bị bệnh gan nặng.
Ở những người bệnh đã bị suy gan/tổn thương gan, methionin có thể làm bệnh não do gan tiến triển mạnh. Không được dùng methionin để điều trị ngộ độc paracetamol nếu đã quá 12 giờ tính từ lúc uống thuốc quá liều.
Cần thận trọng với các bệnh nhân có liên quan đến nồng độ homocystein huyết cao như: Xơ vữa động mạch, thiếu hụt methylentetrahydrofolat reductase (MTHFR)… có thể làm tình trạng bệnh trở nên trầm trọng hơn.
Cần chú ý khi truyền tĩnh mạch methionin cho người bị suy tim, giữ muối - giữ nước.

Thời kỳ mang thai
Chưa xác định được tính an toàn cho người mang thai. Thận trọng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Chưa xác định được tính an toàn cho trẻ bú mẹ. Thận trọng cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Buồn nôn, nôn, ngủ gà, dễ bị kích thích.
Gây nhiễm toan chuyển hóa và tăng nitơ huyết ở người bị suy chức năng thận.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Điều trị quá liều paracetamol: Cần tiến hành điều trị chậm nhất là 10 đến 12 giờ sau khi uống paracetamol.
Có thể truyền methionin theo đường tĩnh mạch.
Nên uống trong bữa ăn hoặc khi no.
Liều lượng:
Trẻ em từ 6 tuổi trở lên và người lớn: Liều uống 2,5 g/lần, bắt đầu từ khi uống quá liều paracetamol, cứ 4 giờ uống 1 lần và uống đủ 4 liều. Điều trị phụ thuộc vào nồng độ paracetamol trong huyết tương.
Trẻ em dưới 6 tuổi: Liều uống 1,0 g/lần bắt đầu từ khi uống quá liều paracetamol, cứ 4 giờ uống 1 lần và uống đủ 4 liều.

Tương tác thuốc
Methionin có thể bị hấp phụ bởi than hoạt tính và giảm tác dụng của methionin trên đường uống khi cùng sử dụng hai loại này với nhau.
Methionin và levodopa: Methionin có thể làm giảm tác dụng của levodopa. Cần tránh dùng methionin liều cao ở người bệnh đang được điều trị bằng levodopa.

Độ ổn định và bảo quản
Tránh ánh sáng. Bảo quản ở nhiệt độ từ 5 - 25 °C.

Thông tin qui chế
Methionin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Hepathin; Methionin Boston.

METHOTREXAT

Tên chung quốc tế: Methotrexate.

Mã ATC: L01BA01, L04AX03.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư (liều cao) và ức chế miễn dịch (liều thấp).

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 2,5 mg; 5,0 mg; 7,5 mg; 10,0 mg và 15 mg.
Thuốc tiêm: 25 mg/ml không có chất bảo quản: Lọ 2 ml; 4 ml; 8 ml; 10 ml, 40 ml.
Thuốc tiêm 25 mg/ml có chất bảo quản: Lọ 2 ml, 10 ml.
Bột đông khô pha tiêm: Lọ 20 mg, 50 mg và 1 g.
Dung dịch tiêm truyền 25 mg/ml.
Dung dịch tiêm truyền đậm đặc 100 mg/ml.
Tá dược thuốc tiêm: Cồn benzylic, natri hydroxyd.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Methotrexat là chất kháng acid folic có tác dụng chống ung thư. Do có ái lực với enzym dihydrofolat reductase mạnh hơn acid folic nội sinh, thuốc ức chế acid folic chuyển thành acid tetrahydrofolic - chất cần thiết trong tổng hợp purin và pyrimidin - dẫn tới ức chế sinh tổng hợp ADN và ARN và làm ngừng quá trình gián phân, do vậy methotrexat ức chế đặc hiệu pha S của chu kỳ tế bào. Các mô tăng sinh mạnh như các tế bào ung thư phân chia nhanh, tủy xương, tế bào thai nhi, biểu mô da (bệnh vảy nến), niêm mạc đường tiêu hóa là những tế bào nhạy cảm nhất với methotrexat.
Methotrexat có tác dụng ức chế miễn dịch, được sử dụng trong điều trị viêm khớp dạng thấp. Cơ chế chữa viêm khớp dạng thấp gồm tác dụng ức chế miễn dịch và/hoặc tác dụng chống viêm. Tác dụng ức chế miễn dịch cũng được sử dụng để ngăn chặn phản ứng chống lại mảnh ghép của vật chủ sau ghép tủy xương.
Kháng methotrexat có thể xảy ra và liên quan đến sự giảm thu nhận thuốc của tế bào, tăng hoạt tính của dihydrofolat reductase (liên quan với tăng tổng hợp enzym), hoặc giảm gắn methotrexat

với dihydrofolat reductase (do protein dihydrofolat reductase đột biến) và giảm nồng độ các chất chuyển hóa polyglutamylat của thuốc trong tế bào.

Dược động học

Khả năng hấp thu qua đường uống của methotrexat phụ thuộc nhiều vào liều sử dụng: Thuốc được hấp thu tốt khi dùng liều thấp (dưới 30 mg/m^2); Khi dùng liều cao thuốc có thể không hấp thu hoàn toàn (chỉ hấp thu khoảng 50% với liều trên 80 mg/m^2). Sinh khả dụng của liều từ 100 mg/m^2 trở lên rất kém, không phụ thuộc vào tần số sử dụng. Thức ăn làm giảm hấp thu và giảm nồng độ tối đa của thuốc trong huyết tương.

Thuốc hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêm bắp ở liều trên 100 mg. Nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt được 1 - 2 giờ sau khi uống, 30 - 60 phút sau khi tiêm bắp.

Methotrexat phân bố vào mô và dịch ngoại bào với thể tích phân bố ổn định 0,4 - 0,8 lít/kg;

Thuốc được thải trừ khỏi huyết tương qua quá trình đào thải 3 pha với thời gian bán thải cuối cùng khoảng từ 3 đến 10 giờ sau khi dùng liều dưới 30 mg/m^2 hoặc 8 - 15 giờ nếu tiêm liều cao. Khoảng 50% lượng thuốc hấp thu gắn với protein huyết tương.

Dưới 10% thuốc bị chuyển hóa qua các đường sau: bị phân hủy thành DAMPA trong đường ruột bởi enzym carboxypeptidase; nhóm chức aldehyd bị khử trong gan thành 7-OH methotrexat; methotrexat thâm nhập tế bào qua cơ chế vận chuyển chủ động và liên kết qua liên kết polyglutamat: Thuốc liên kết có thể tồn tại trong cơ thể tới vài tháng, đặc biệt là trong gan.

Methotrexat dễ khuếch tán vào các mô, có nồng độ cao nhất trong gan và thận. Chỉ một lượng thuốc nhỏ không đáng kể tăng lên nếu dùng liều cao qua được hàng rào máu - não và vào tới dịch não - tủy sau khi uống hoặc tiêm thuốc; tuy nhiên nếu đưa thuốc vào nội thần kinh (*intrathecal*) thì một lượng thuốc đáng kể đi qua hàng rào máu - não vào hệ tuần hoàn chung. Một lượng thuốc rất nhỏ vào được nước bọt và sữa. Methotrexat cũng qua được nhau thai. Phần lớn thuốc đào thải qua nước tiểu trong vòng 24 giờ, một lượng nhỏ được bài tiết qua mật và phân. Thuốc cũng tham gia vào chu trình gan - ruột.

Có sự thay đổi lớn về nồng độ thuốc giữa các người bệnh và trong từng người bệnh, đặc biệt khi dùng nhắc lại. Nửa đời sinh học của methotrexat kéo dài ở người suy thận có thể gây nguy cơ tích lũy và ngộ độc nếu không điều chỉnh liều thích hợp.

Chỉ định

Ung thư lá nuôi, bệnh bạch cầu, ung thư vú.

Ung thư phổi, ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, sác-côm xương, sác-côm sụn, sác-côm sợi.

Bệnh vảy nến, viêm khớp vảy nến, viêm khớp dạng thấp, u sùi dạng nấm (u lymphô tế bào T), u lymphô không Hodgkin...

Chống chỉ định

Nhạy cảm với methotrexat hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Suy thận nặng. Người suy dinh dưỡng hoặc rối loạn gan, thận nặng, người bệnh có hội chứng suy giảm miễn dịch và người bệnh có rối loạn tạo máu trước như giảm sản tủy xương, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu hoặc thiếu máu lâm sàng nghiêm trọng.

Các chống chỉ định tương đối gồm xơ gan, viêm gan, nghiện rượu.

Thận trọng

Với người bệnh suy tủy, suy gan hoặc suy thận, methotrexat phải dùng rất thận trọng. Thuốc này cũng phải dùng thận trọng ở người nghiện rượu, hoặc người có bệnh loét đường tiêu hóa, và ở người cao tuổi hoặc trẻ nhỏ.

Cần theo dõi đều đặn chức năng gan, thận và máu.

Bệnh phổi do methotrexat là biến chứng nặng có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị, kể cả ở liều thấp 7,5 mg/tuần, và không phải luôn luôn được hồi phục. Các triệu chứng ở phổi như ho khan cần cảnh giác và khám xét, ngừng điều trị cho đến khi phổi không còn bị nhiễm độc. Đã có tử vong do methotrexat gây ra bệnh phổi kẽ mạn tính. Những thay đổi ở phổi trong khi điều trị viêm khớp dạng thấp bằng methotrexat cũng có thể là biểu hiện của bản thân bệnh đó

Ở người bệnh dùng methotrexat liều thấp để chữa vẩy nến hoặc viêm khớp dạng thấp phải xét nghiệm chức năng gan, thận và huyết đồ trước khi điều trị ổn định, rồi sau đó cứ 2 đến 3 tháng 1 lần. Phải tránh dùng thuốc khi suy thận rõ rệt và phải ngừng thuốc nếu phát hiện bất thường chức năng gan. Bệnh nhân và người chăm sóc phải báo cáo mọi triệu chứng và dấu hiệu gợi ý là bị nhiễm khuẩn, đặc biệt viêm họng hoặc nếu bị khó thở hoặc ho.

Thời kỳ mang thai

Methotrexat gây quái thai mạnh. Phải tránh dùng thuốc này trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Methotrexat bài tiết vào sữa mẹ gây ảnh hưởng cho trẻ em bú sữa mẹ. Bởi vậy không cho con bú khi người mẹ dùng methotrexat.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn thay đổi theo đường dùng và liều dùng. Với liều dùng trong hóa trị liệu thì thường gặp các độc tính trên gan và/hoặc trên đường hô hấp. Các phản ứng này ít gặp hơn khi dùng liều điều trị bệnh khớp.

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ thần kinh trung ương (gặp khi tiêm trong ống tủy sống hoặc điều trị liều rất cao): Chóng mặt, mệt mỏi, bệnh não, động kinh, sốt, ớn lạnh

Dưới nhện: Phản ứng cấp tính, biểu hiện: Đau đầu nghiêm trọng, cứng gáy, nôn, sốt; các triệu chứng này có thể mất ngay nếu giảm liều.

Độc tính bán cấp: 10% bệnh nhân tiêm 12 - 15 mg/m^2 methotrexat có thể có các triệu chứng sau ở tuần điều trị thứ 2 hoặc thứ 3: liệt cơ tứ chi, bại não, động kinh, hoặc hôn mê. Các triệu chứng này cũng xuất hiện ở bệnh nhân nhi được tiêm liều rất cao methotrexat.

Hoại tử mất myelin: Xuất hiện sau hàng tháng hoặc hàng năm dùng methotrexat, thường kèm với chiếu xạ não hoặc các phương pháp hóa trị liệu toàn thân khác.

Suy tủy: Biểu hiện bằng bạch cầu giảm, tiểu cầu giảm. Đây là yếu tố đầu tiên (cùng với viêm niêm mạc) giới hạn liều dùng methotrexat. Các triệu chứng xuất hiện sau khoảng 5 - 7 ngày, toàn phát sau 10 ngày điều trị bằng methotrexat và có thể hồi phục sau khoảng 2 - 3 tuần.

Thần kinh - cơ - xương: Đau khớp.

Tim mạch: Viêm mạch.

Da: Ban đỏ da, rụng tóc, tăng hoặc giảm sắc tố da.

Nội tiết, chuyển hóa: Tăng urê huyết, ức chế sinh trứng hoặc sinh tinh trùng, đái tháo đường.

Tiêu hóa: Loét miệng, sưng lưỡi, viêm nướu, buồn nôn, nôn, đi ngoài, chán ăn, thủng ruột, viêm niêm mạc (phụ thuộc liều dùng; xuất hiện sau khi điều trị từ 3 - 7 ngày, khỏi sau 2 tuần), xơ gan (xảy ra khi điều trị lâu dài bằng methotrexat); men gan tăng cao (thường xuất hiện khi dùng thuốc liều cao và mất đi sau khoảng 10 ngày).

Huyết học: Giảm bạch cầu, tiểu cầu, xuất huyết.

Thận: Suy thận, rối loạn chức năng thận (urê huyết, creatinin huyết tăng rất cao, giảm lượng nước tiểu đào thải; thường xảy ra khi dùng liều cao methotrexat, có thể là do thuốc bị kết tủa)

Hô hấp: Viêm họng, viêm phổi (đi kèm với sốt, ho và viêm phổi kẽ; ngừng dùng methotrexat trong cơn cấp; viêm phổi kẽ xảy ra với tỉ lệ 1% ở bệnh nhân bình thường - liều dùng 7,5 - 15 mg/tuần).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100 (chỉ liệt kê các tác dụng phụ nặng

hoặc nguy hiểm tới tính mạng): Hội chứng thần kinh cấp (khi dùng liều cao; triệu chứng gồm có: Lú lẫn, yếu cơ nửa người, thoáng mù, hôn mê); sốc phản vệ, viêm chân răng, rối loạn chức năng nhận thức (đã thấy ở liều thấp), giảm sức đề kháng với nhiễm khuẩn, ban đỏ đa dạng, suy gan, rối loạn lymphô bào, hoại tử xương và hoại tử mô (khi dùng kèm với xạ trị), viêm màng ngoài tim, vẩy nến, động kinh (hay gặp hơn ở trẻ em), hội chứng Stevens-Johnson, tắc mạch huyết khối.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Súc miệng luôn bằng dung dịch acid folinic làm giảm viêm miệng. Các phản ứng có hại trên hệ thần kinh thường hồi phục sau khi giảm liều hoặc ngừng dùng thuốc. Kiềm hóa nước tiểu và bù nước đầy đủ ít nhất 3 lít/ngày để tránh lắng đọng ở thận. Sau khi dùng liều cao chức năng thận có thể bị giảm, gây ra giảm thải trừ methotrexat làm tăng nồng độ thuốc và có thể dẫn đến ngộ độc. Ở người bệnh giảm chức năng gan, tác dụng có hại của methotrexat, nhất là viêm miệng có thể nặng thêm. Viêm màng nhện có thể xảy ra sau vài giờ tiêm vào ống tủy sống gồm các triệu chứng như đau đầu, đau lưng, nôn, sốt, kích thích màng não, tăng bạch cầu trong dịch não tủy, giống như viêm màng não do vi khuẩn. Viêm màng nhện thường mất đi sau vài ngày.

Nhiễm độc thần kinh bán cấp hay xảy ra khi tiêm vào ống tủy sống nhắc lại, ảnh hưởng chủ yếu lên chức năng vận động ở não hoặc tủy sống. Liệt 2 chi dưới, liệt tứ chi, rối loạn chức năng tiểu não, liệt thần kinh sọ và động kinh có thể xảy ra.

Viêm chất trắng não, hoại tử mất myelin có thể xảy ra một vài tháng hoặc vài năm sau tiêm trong ống tủy sống. Đặc trưng của bệnh cảnh này là hủy hoại thần kinh tiến triển, bắt đầu từ từ. Cuối cùng có thể dẫn đến sa sút trí tuệ nặng, loạn vận ngôn, mất điều vận, co cứng, co giật và hôn mê. Bệnh chất trắng não gặp ở người bệnh dùng liều cao methotrexat tiêm trong ống tủy sống phối hợp với xạ trị sọ não và/hoặc điều trị methotrexat toàn thân.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị methotrexat cần được thầy thuốc có nhiều kinh nghiệm về hóa trị liệu chống ung thư giám sát. Thường dùng liều methotrexat rất cao, sau đó trung hòa tác dụng phụ bằng acid folinic để điều trị một số ung thư ác tính. Liều lượng được tính theo từng người bệnh. Có thể uống liều thấp dưới dạng base hoặc dạng muối natri, nhưng liều cao phải tiêm dưới dạng muối natri. Liều lượng được tính theo methotrexat. Methotrexat có thể tiêm bắp, tĩnh mạch, động mạch hoặc trong ống tủy sống. Liều lượng và liệu trình sử dụng thuốc rất khác nhau và cần phải được điều chỉnh theo chức năng tủy xương hoặc các độc tính khác. Liều lượng thường được chia thành các khoảng liều thấp, trung bình hoặc cao:

Liều thấp: dưới 100 mg/m^2;

Liều trung bình: 100 mg/m^2 - 1 g/m^2;

Liều cao: trên 1 g/m^2;

Với liều trên 100 mg/m^2 thường phải truyền tĩnh mạch 1 phần hoặc toàn bộ trong không quá 24 giờ.

Acid folinic (để tiêm dùng calci folinat, thường gọi là leucovorin) được dùng sau khi dùng methotrexat liều cao để giảm độc tính của methotrexat, do giảm sự ức chế tạo acid tetrahydrofolic trong các tế bào lành (giải cứu bằng acid folinic hay bằng leucovorin). Liều từ 100 đến 500 mg/m^2 có thể cần dùng kèm acid folinic. Liều trên 500 mg/m^2 nhất thiết phải dùng kèm acid folinic: Uống, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 10 - 15 mg/m^2 acid folinic mỗi 6 giờ, 8 đến 10 lần, bắt đầu 24 giờ sau khi bắt đầu truyền methotrexat. Tiếp tục cho tới khi nồng độ methotrexat trong máu giảm xuống dưới 0,1 micromol (10^{-7} M). Nếu nồng độ methotrexat vẫn ở mức trên 1 micromol (10^{-6} M) sau 48 giờ hoặc trên 0,2 micromol (2×10^{-7} M) sau 72 giờ thì tiêm hoặc uống acid folinic 100 mg/m^2 sau mỗi 6 giờ cho tới khi nồng độ methotrexat giảm xuống dưới 0,1 micromol (10^{-7} M).

Với liều methotrexat dưới 100 mg, thì uống acid folinic 15 mg cứ 6 giờ một lần trong 48 - 72 giờ. Để tránh thuốc kết tủa ở thận, phải kiềm hóa nước tiểu và phải đưa nước vào cơ thể người bệnh ít nhất 3 lít trong 24 giờ.

Khi bạch cầu giảm trong máu, cần tạm thời ngừng methotrexat.

Để tiêm vào ống tủy sống, dùng dung dịch methotrexat không có chất bảo quản với nồng độ 1 mg/ml pha với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%. Không được dùng dung dịch methotrexat có chất bảo quản để tiêm vào ống tủy sống.

Dưới đây là một số liều thường dùng để điều trị:

Ung thư nhau và các bệnh lá nuôi tương tự: Methotrexat uống hoặc tiêm bắp với liều từ 15 đến 30 mg mỗi ngày trong mỗi đợt 5 ngày, lặp lại từ 3 đến 5 lần nếu cần thiết, với thời gian nghỉ giữa các đợt là một tuần hoặc hơn để cho các triệu chứng độc giảm bớt. Sau khi nồng độ gonadotropin nhau thai người (HCG) đã trở về bình thường thì nên dùng 1 hoặc 2 đợt nữa.

Bệnh bạch cầu cấp dòng lymphô:

Uống hoặc tiêm bắp 15 mg/m^2 mỗi tuần 2 lần.

Uống hoặc tiêm bắp 20 - 30 mg/m^2 mỗi tuần 2 lần.

Tiêm tĩnh mạch 2,5 mg/kg/lần, cách nhau 14 ngày.

Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy: Methotrexat ít có hiệu quả trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, thời gian giảm bệnh ngắn, dễ tái phát và thường bị kháng nhanh. Nó có thể được dùng trong phối hợp POMP (Prednison, Oncovin, Methotrexat, 6 - MP) để điều trị ban đầu. Để củng cố giai đoạn bệnh thoái lui, có thể dùng methotrexat liều cao như trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lymphô. Trong thời gian điều trị duy trì, thường cần phải điều trị methotrexat tiêm vào ống tủy sống để dự phòng biến chứng hệ thần kinh trung ương.

U lymphô không Hodgkin:

Tiêm tĩnh mạch: 30 mg/m^2 vào ngày thứ 3 và thứ 10 mỗi 3 tuần, hoặc 120 mg/m^2 vào ngày thứ 8 và thứ 15 mỗi 3 - 4 tuần, hoặc 200 mg/m^2 vào ngày thứ 8 và 15 mỗi 3 - 4 tuần, hoặc 400 mg/m^2 mỗi 4 tuần trong 3 lần, hoặc 1 g/m^2 mỗi 3 tuần, hoặc 1,5 g/m^2 mỗi 4 tuần theo từng phác đồ phối hợp với các thuốc khác.

U lymphô Burkitt:

Giai đoạn I - II: Uống 10 - 25 mg methotrexat mỗi ngày, mỗi đợt 4 đến 8 ngày. Lặp lại nhiều lần, với khoảng cách nghỉ 7 - 10 ngày giữa các đợt.

Giai đoạn III: Uống mỗi ngày từ 0,625 đến 2,5 mg/kg, phối hợp với các thuốc khác.

Sác-côm xương:

Truyền tĩnh mạch (trong 4 giờ) 8 - 12 g methotrexat/m^2/lần/tuần, tiếp sau là giải cứu bằng acid folinic (thường là uống 15 mg acid folinic cứ 6 giờ một lần, dùng 6 liều, bắt đầu từ 24 giờ sau khi bắt đầu truyền methotrexat, vào các tuần 4, 5, 6, 7, 11, 16, 29, 30, 44 và sau phẫu thuật theo một phác đồ hóa trị liệu phối hợp trong đó có doxorubicin, cisplatin, bleomycin, cyclophosphamid và dactinomycin. Nếu cần thiết, liều methotrexat có thể tăng lên tới 15 g/m^2 để đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 1×10^{-3} mol/lít.

Ung thư vú:

Methotrexat là một thành phần trong phác đồ CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil), trong đó liều methotrexat thường dùng tiêm tĩnh mạch 40 mg/m^2 tiêm vào ngày 1 và ngày 8. Điều trị được lặp lại, cách nhau 3 tuần.

Tiêm/truyền tĩnh mạch 10 - 60 mg/m^2, phối hợp với các thuốc khác.

Ung thư phổi: Methotrexat có một vị trí trong điều trị carcinom tuyến, ung thư dạng biểu bì, và carcinom tế bào nhỏ không biệt hóa. Đối với 2 loại ung thư sau, methotrexat được dùng đơn độc với liều 50 mg tiêm tĩnh mạch hai tuần 1 lần.

Ung thư biểu mô tế bào vảy (carcinom tế bào vảy) (ung thư đầu và cổ):

Methotrexat dùng cho người không thể điều trị phẫu thuật và/hoặc xạ trị, có thể cho tiêm tĩnh mạch mỗi tuần 200 mg/m^2, tiếp theo dùng 5-fluorouracil. Ở người bệnh có đáp ứng, sau một thời gian khoảng cách cho thuốc có thể tăng lên 2 tuần.

Ung thư bàng quang: Đối với ung thư bàng quang muộn hoặc di căn, có thể cho methotrexat với liều duy nhất 40 - 100 mg/m^2 tiêm tĩnh mạch, hai tuần 1 lần. Liều trên 100 mg methotrexat cần phải bổ sung thêm acid folinic.

Điều trị bệnh bạch cầu màng não:

Liều methotrexat tiêm trong ống tủy sống:

• Mỗi tuần 12 mg/m^2 trong 2 tuần, sau đó mỗi tháng 1 lần.

• 200 - 500 microgram/kg/lần, mỗi lần cách nhau 2 - 5 ngày cho tới khi số lượng tế bào trong dịch não tủy trở lại bình thường; sau đó nên dùng thêm 1 liều nữa.

• Mỗi tuần 12 mg cho tới khi số lượng tế bào trong dịch não tủy trở lại bình thường; sau đó nên dùng thêm 1 liều nữa.

Để dự phòng, thay đổi khoảng cách điều trị và cần tham khảo tài liệu thêm.

Bệnh vảy nến, viêm khớp vảy nến:

• Uống hoặc tiêm bắp, hoặc tiêm tĩnh mạch 10 - 25 mg/lần, mỗi tuần 1 lần, điều chỉnh theo đáp ứng và độc tính. Nên thử 1 liều từ 5 đến 10 mg trong 1 tuần trước khi bắt đầu điều trị.

• Uống: Mỗi tuần uống 7,5 - 20 mg (có thể tăng nếu cần cho tới tối đa 25 đến 30 mg mỗi tuần), chia làm 3 liều trong vòng 24 giờ, hoặc 3 liều cách nhau 12 giờ/lần, hoặc chia làm 4 liều, mỗi liều cách nhau 8 giờ. Nên thử 1 liều 2,5 - 5 mg.

• Uống mỗi ngày 2 - 5 mg (tối đa 6,25 mg) liên tục 5 ngày, nghỉ ít nhất 2 ngày trước khi lặp lại liều trên.

Phác đồ điều trị hàng tuần ít độc cho gan hơn là điều trị hàng ngày.

Viêm khớp dạng thấp: Uống hoặc tiêm dưới da, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch 7,5 mg mỗi tuần 1 lần, hoặc uống 3 liều, mỗi liều 2,5 mg, cách nhau 12 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng tới tối đa 20 mg/tuần

Chú giải: Trong điều trị bệnh vảy nến và viêm khớp dạng thấp, khi quan sát thấy đáp ứng thì phải giảm ngay liều đến mức tối thiểu còn giữ hiệu quả.

Cần phân tích, đếm số lượng tất cả huyết cầu và kiểm tra chức năng gan, thận trước, trong và sau mỗi đợt điều trị bằng methotrexat. Làm sinh thiết gan sau tổng liều tích lũy 2 g, và sau đó, cách 6 - 18 tháng 1 lần sinh thiết lại. Phải chụp X-quang phổi trước khi điều trị methotrexat và khi có nghi ngờ tổn thương phổi do methotrexat. Có thể duy trì điều trị với thuốc chống viêm không steroid và/hoặc steroid liều thấp, nhưng phải hết sức chú ý và thận trọng. Có thể giảm dần liều steroid khi người bệnh đáp ứng với methotrexat.

Dùng cho trẻ em:

Có thể dùng methotrexat riêng hoặc phối hợp với thuốc khác để điều trị ung thư cho trẻ em và viêm khớp tự phát ở trẻ vị thành niên, điều trị cho bệnh nhân viêm đa khớp tiến triển.

Liều dùng điều trị bệnh *bạch cầu cấp dòng lymphô* thường được tính theo thể trọng hoặc diện tích cơ thể, với liều tương đương với liều dùng cho người lớn. Liều tiêm trong tủy sống để điều trị bệnh *bạch cầu màng não* cho bệnh nhân trên 3 tuổi bằng liều dùng cho người lớn, với bệnh nhân dưới 3 tuổi cần điều chỉnh liều phù hợp: trẻ dưới 3 tháng tuổi: 3 mg; từ 4 đến 11 tháng: 6 mg; 1 tuổi: 8 mg; 2 tuổi: 10 mg. Với bệnh *u lympho không Hodgkin*, 1 liều đơn methotrexat từ 300 mg đến 5 g/m^2 tiêm/truyền tĩnh mạch được sử dụng cho trẻ em tùy theo giai đoạn bệnh và điều trị trước đây.

Để điều trị *viêm khớp dạng thấp* cho trẻ vị thành niên, nên bắt đầu với liều 10 mg/m^2 mỗi tuần 1 lần (uống hoặc tiêm). Điều chỉnh liều dần dần đến khi đạt tới hiệu quả tốt nhất. Có thể dùng liều 10 - 15 mg/m^2 mỗi tuần 1 lần, tăng dần nếu cần nhưng không quá 25 mg/m^2 mỗi tuần 1 lần (uống hoặc tiêm dưới da, tiêm bắp) để điều trị viêm khớp tự phát ở trẻ vị thành niên, viêm da trẻ em, viêm mạch, viêm màng bồ đào, xơ cứng bì từng vùng, lupus ban đỏ hệ thống ở trẻ em từ 1 tháng tuổi trở lên. Không dùng dạng methotrexat tiêm có chứa chất bảo quản cồn benzylic cho trẻ sơ sinh.

Với bệnh *vảy nến*, có thể dùng cho trẻ từ 2 đến 18 tuổi bắt đầu từ liều 200 microgram/kg (tối đa 10 mg) một tuần 1 lần, tăng dần theo hiệu quả điều trị tới 400 microgram/kg (tối đa 25 mg) 1 tuần 1 lần.

Dùng cho người cao tuổi:

Cần thận trọng khi dùng methotrexat cho người cao tuổi, giảm liều nếu cần thiết do dự trữ folat ở người cao tuổi thấp hơn và chức năng thận và gan đều suy giảm. Các bệnh và thuốc điều trị đồng thời có thể ảnh hưởng tới các yếu tố này. Độc tính gây suy tủy xương, giảm tiểu cầu và viêm phổi tăng cao ở người cao tuổi, thậm chí cả khi dùng liều thấp với thời gian kéo dài. Hệ số thanh thải và nửa đời thải trừ của thuốc kéo dài đáng kể.

Dùng cho người bệnh suy gan:

Methotrexat độc với gan nên cần theo dõi chức năng gan trong quá trình điều trị. Không dùng methotrexat cho người bệnh suy gan nặng, hoặc những người có bệnh về gan như xơ gan, viêm gan. Các yếu tố nguy cơ gây độc cho gan là béo phì, đái tháo đường và suy giảm chức năng thận. Đối với nhiều trường hợp cần sinh thiết gan sau khi người bệnh dùng đến tổng liều 2,0 g; 6 - 18 tháng/lần hoặc sinh thiết lại sau khi đợt điều trị tiếp theo đạt 2 g. Nếu kết quả sinh thiết cho thấy nguy cơ suy gan cao thì cần giữ tổng liều 1 - 1,5 g, nếu nguy cơ suy gan thấp thì có thể dùng tới tổng liều 3,5 - 4 g. Cần ngừng thuốc ít nhất 2 tuần nếu thấy xuất hiện rối loạn chức năng gan. Bilirubin từ 3,1 đến 5 mg/dl hoặc transaminase tăng 3 lần: dùng 75% liều bình thường. Không dùng cho người có nồng độ bilirubin cao hơn 5 mg/100 ml (85,5 micromol/lít).

Dùng cho người bệnh suy thận:

Cần kiểm tra chức năng thận trước, trong và sau khi điều trị bằng methotrexat. Dùng liều cao methotrexat có thể ảnh hưởng tới chức năng thận nên cần theo dõi chặt.

Không dùng methotrexat cho người suy thận nặng. Cần giảm liều phù hợp với chức năng thận đã suy giảm. Có thể điều chỉnh theo hệ số thanh thải như sau:

Cl_{cr} 61 - 80 ml/phút: 75% liều bình thường.

Cl_{cr} 51 - 60 ml/phút: 70% liều dùng bình thường.

Cl_{cr} 10 - 50 ml/phút: 30 - 50% liều dùng bình thường.

Cl_{cr} dưới 10 ml/phút: Không được dùng.

Với người bệnh lọc máu: Không cần tăng liều do thuốc không bị thẩm tách (0 - 5%). Với người bệnh thẩm tách màng bụng: Không cần tăng liều.

Tương tác thuốc

Không dùng phối hợp methotrexat với các thuốc sau: Thuốc chống viêm không steroid như azapropazon, diclophenac, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, naproxen, probenecid, các dẫn chất salicylat và pyrimethamin, vắc xin.

Các thuốc khi dùng đồng thời với methotrexat cần điều chỉnh liều gồm: Mercaptopurin, penicilin, theophylin.

Các kháng sinh đường uống như tetracyclin, cloramphenicol và các kháng sinh phổ rộng không hấp thu (qua đường tiêu hóa) có thể làm giảm sự hấp thu và chuyển hóa của methotrexat.

Điều trị với trimethoprim/sulfamethoxazol sau khi điều trị methotrexat trong một số trường hợp có thể gây thiếu toàn thể huyết cầu, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ ở một vài người bệnh. Điều trị acid folinic có thể làm giảm nguy cơ phản ứng có hại này của methotrexat.

Khi phối hợp methotrexat với 5-fluorouracil (5-FU), nếu dùng 5-FU trước có thể làm giảm độc tính của methotrexat, nhờ đó có thể dùng liều cao hơn mà không cần giải cứu bằng acid folinic. Tuy nhiên, nếu dùng methotrexat trước lại làm tăng hoạt tính của 5-FU.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch methotrexat pha loãng giữ được 90% tác dụng khi bảo quản ở nhiệt độ 21 - 25 °C trong 24 giờ. Tuy nhiên chỉ nên pha loãng dung dịch không có chất bảo quản trước khi dùng và bỏ đi phần không dùng đến. Dung dịch pha loãng với nước tiêm có chất kìm khuẩn có methylparaben, paraben hoặc cồn benzylic có độ ổn định 4 tuần ở 25 °C.

Methotrexat pha loãng bị ánh sáng phân hủy khi để ở nơi sáng, mặc dù có báo cáo là những thành phẩm không pha loãng bị ánh sáng phân hủy không đáng kể. Ion hydrocarbonat xúc tác cho phản ứng này, cần tránh pha trộn.

Bảo quản thuốc tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Tương kỵ

Có thể pha loãng tiếp thuốc tiêm methotrexat natri với các dung dịch tiêm không có chất bảo quản như natri clorid 0,9%; glucose 5%. Methotrexat natri tương kỵ với cytarabin, fluorouracil và prednisolon, natri phosphat.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Loét niêm mạc miệng thường là dấu hiệu sớm của nhiễm độc, nhưng một số người bệnh bị ức chế tủy xương trước hoặc cùng với loét miệng.

Xử trí: Dùng leucovorin calci càng sớm càng tốt, trong giờ đầu tiên. Không được tiêm leucovorin vào ống tủy sống. Leucovorin dùng chậm sau 1 giờ ít có tác dụng. Liều leucovorin thường bằng hoặc cao hơn liều methotrexat đã dùng. Khi dùng methotrexat liều cao hoặc quá liều, có thể dùng leucovorin truyền tĩnh mạch tới liều 75 mg trong 12 giờ. Sau đó dùng với liều 12 mg tiêm bắp, dùng 4 liều, cứ 6 giờ một lần. Nếu tiêm methotrexat vào ống tủy sống quá liều thì cần dùng liệu pháp hỗ trợ toàn thân bao gồm liều cao leucovorin, kiềm hóa nước tiểu, dẫn lưu dịch não tủy nhanh, truyền dịch não thất tủy sống.

Thông tin qui chế

Methotrexat natri có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Methotrexat có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Emthexate PF; Intasmerex-500; Methotrexat "Ebewe"; Metrex.

METHOXSALEN

Tên chung quốc tế: Methoxsalen

Mã ATC: D05AD02; D05BA02.

Loại thuốc: Psoralen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang hoặc viên nang mềm: 10 mg.

Dung dịch dùng tại chỗ chứa: 1% (với 71% aceton và propylen glycol).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Methoxsalen, là một thành phần có trong hạt của cây *Ammi majus* và rễ cây *Heracleum candicans*. Nó là một chất nhạy cảm với ánh sáng, làm tăng rõ rệt đáp ứng của da đối với các tia tử ngoại sóng dài (320 - 400 nm) và được sử dụng trong hóa trị liệu ánh sáng, còn gọi là PUVA (liệu pháp kết hợp psoralen (P) với chiếu tia UVA]. Với sự có mặt của UVA, methoxsalen gắn kết với DNA, ức chế sự tổng hợp DNA và phân chia tế bào, làm tổn thương tế bào. Các tế bào này có thể hồi phục bằng cách melanin hóa tế bào biểu mô và làm dày hóa lớp sừng. Methoxsalen cũng có thể làm tăng nhiễm sắc tố thông qua tác dụng của tế bào melanin.

Dược động học

Dùng đường uống, methoxsalen hấp thu tốt nhưng độ hấp thu rất khác nhau giữa các cá thể, với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khác nhau. Tùy vào dạng dùng mà sự tăng nhạy cảm với ánh sáng đạt được sau khi uống là 1 giờ, đạt đỉnh sau 1 - 4 giờ, và hết tác dụng sau khoảng 8 giờ. Methoxsalen gắn mạnh với protein. Methoxsalen tác dụng ưu tiên hơn trên các tế bào biểu mô, tuy nhiên cũng khuếch tán qua thủy tinh thể. Methoxsalen hầu như chuyển hóa hoàn toàn. Khoảng 95% liều dùng đào thải qua nước tiểu trong 24 giờ. Tác dụng làm tăng nhạy cảm với ánh sáng của methoxsalen có thể kéo dài đến vài ngày sau khi bôi ngoài da. Hồng ban ở da do thuốc uống hoặc bôi tại chỗ thường xuất hiện chậm, thường rõ nhất sau khi uống hoặc bôi 2 - 3 ngày.

Chỉ định

Điều trị bạch biến tự phát, nặng.

Bệnh vẩy nến đã kháng lại hoặc không đáp ứng với điều trị tại chỗ thông thường.

Chống chỉ định

Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thiếu thể thủy tinh (aphakia).

U melanin hoặc tiền sử có u melanin.

Carcinom tế bào vẩy thâm nhiễm.

Thận trọng

Liệu pháp PUVA không nên dùng cho trẻ em.

Thận trọng với bệnh nhân suy gan.

Bệnh nhân không nên tắm nắng 24 giờ trước hoặc 48 giờ sau liệu pháp PUVA, cần tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, kể cả khi đeo kính râm hay trời râm trong ít nhất 8 giờ sau khi uống methoxsalen. Với đường dùng tại chỗ (kem bôi), nhạy cảm với ánh sáng sẽ kéo dài hơn, nên sau khi bôi, vùng da được điều trị phải được bảo vệ tránh ánh sáng ít nhất từ 12 đến 48 giờ, có thể đến 1 tuần.

Nếu không có những yêu cầu điều trị đặc biệt, cần bảo vệ (che chắn) bộ phận sinh dục nam trong suốt thời gian trị liệu bằng PUVA.

Bệnh nhân cũng cần phải được khám kỹ về mắt trước khi bắt đầu liệu pháp và phải kiểm tra định kỳ đều đặn sau đó, đặc biệt với những người có nguy cơ cao đục thủy tinh thể.

Bệnh nhân cũng cần được khám định kỳ để phát hiện các dấu hiệu tiền ác tính hoặc ác tính của các tổn thương da.

Hàm lượng kháng thể kháng nhân cũng cần được kiểm tra trước khi bắt đầu liệu pháp, đặc biệt khi có các dấu hiệu về bệnh của mô liên kết.

Đánh giá thường xuyên trong quá trình điều trị có thể không cần thiết đối với bệnh vảy nến không biến chứng, thử test âm tính lúc ban đầu và không có dấu hiệu bệnh của mô liên kết.

Cần dùng thận trọng methoxsalen với những thuốc cũng gây ra sự tăng nhạy cảm với ánh sáng (xem phần tương tác thuốc).

Thời kỳ mang thai

Chưa có các nghiên cứu về tác động của methoxsalen lên cơ quan sinh sản ở động vật thí nghiệm. Không biết methoxsalen có gây hại gì cho thai nhi khi mẹ uống hay bôi tại chỗ không. Methoxsalen chỉ dùng cho phụ nữ mang thai khi thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ methoxsalen có qua được sữa mẹ hay không. Nên thận trọng khi dùng methoxsalen cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Methoxsalen uống thường gây nôn, và ít gặp hơn là các tác dụng trên tâm thần như mất ngủ, kích động hoặc trầm cảm.

Hóa liệu pháp với ánh sáng (hay PUVA) có thể gây ngứa, hoặc ban đỏ nhẹ, thoáng qua. Các tác dụng không mong muốn khác bao gồm: Phù, chóng mặt, đau đầu, mụn nước, bọng nước, nang nhú dạng trứng cá và đau vùng da.

Tiếp xúc với ánh sáng mặt trời hoặc tia UVA quá nhiều có thể gây bỏng nặng.

Rậm lông, biến đổi sắc tố da, móng và gây bong móng cũng đã được báo cáo.

Liệu pháp PUVA cũng có thể gây lão hóa da sớm và có thể làm tăng nguy cơ ác tính hóa da.

Liều lượng và cách dùng

Bạch biến:

Để tái tạo sắc tố da vùng bạch biến: Methoxsalen được uống với liều 20 mg, hoặc tới 600 microgam/kg, 2 đến 4 giờ trước khi chiếu tia UVA (tùy từng chế phẩm). Thường điều trị 2 lần một tuần hoặc cách ngày, nhưng khoảng cách tối thiểu giữa 2 lần điều trị phải là 48 giờ.

Methoxsalen cũng có thể dùng tại chỗ để tái tạo sắc tố da ở những vùng bạch biến nhỏ, đã được xác định. Thường dùng dạng thuốc chứa 1% methoxsalen, nhưng pha loãng thành dạng 0,1 hoặc 0,01% là cần thiết để tránh những tác dụng không mong muốn trên da. Vùng da xung quanh cần được bảo vệ bằng lớp màn cản ánh sáng mặt trời. Sau khi bôi thuốc, có thể chiếu tia UVA ngay hoặc chờ tới 2 giờ. Sau khi chiếu tia UVA, vùng tổn thương cần được bảo vệ tránh ánh sáng tới 48 giờ hoặc hơn. Điều trị thường lặp lại sau 1 tuần. Có thể phải sau 6 đến 9 tháng điều trị mới thấy rõ sự tái tạo sắc tố da.

Bệnh vẩy nến:

Để điều trị bệnh vẩy nến: Liều có thể tới 600 microgam/kg, uống 1,5 đến 3 giờ trước khi chiếu UVA (tùy từng chế phẩm). Điều trị có thể lặp lại 2 lần một tuần hoặc hơn, nhưng khoảng cách giữa các lần uống phải ít nhất 48 giờ. Nếu không có đáp ứng gì hoặc chỉ có đáp ứng nhẹ sau liệu pháp PUVA lần thứ 15, có thể phải tăng liều lên 10 mg và duy trì trong suốt thời gian trị liệu còn lại.

Methoxsalen cũng có thể dùng tại chỗ cùng với tia UVA để điều trị bệnh vẩy nến. Có thể bôi trực tiếp vào vùng da tổn thương chế phẩm có chứa 0,15% (hoặc pha loãng xuống còn 0,015% để tránh các tác dụng không mong muốn trên da) 15 phút trước khi chiếu UVA. Có thể ngâm toàn bộ cơ thể trong dung dịch tắm có chứa methoxsalen trong 15 phút rồi chiếu UVA ngay. Theo hướng dẫn của Anh, nồng độ lý tưởng của methoxsalen trong trường hợp này là 2,6 mg/lít, song liều cao hơn (3,7 mg/lít) cũng đã được dùng. Ngâm tay hoặc chân cũng được ứng dụng để điều trị vùng bị bệnh. Dung dịch methoxsalen chứa 3 mg/lít có thể được dùng để ngâm những vùng bị bệnh trong vòng 15 phút, sau đó nghỉ 30 phút trước khi chiếu tia. Tắm hoặc ngâm thuốc có thể áp dụng 2 lần một tuần. Liều methoxsalen thường được tính theo cân nặng người bệnh, nên thường có sự chênh lệch lớn giữa người cân nặng và nhẹ. Một nghiên cứu gợi ý tính liều theo diện tích da cho phù hợp hơn: 25 mg/m^2 và có thể giảm được nguy cơ gây bỏng cho người bệnh nặng cân và ngăn dùng dưới liều cho người nhẹ cân khi dùng liệu pháp PUVA.

Tương tác thuốc

Methoxsalen cần dùng thận trọng với những thuốc cũng gây ra sự tăng nhạy cảm với ánh sáng. Thuốc ức chế cytochrom P_{450} loại CYP2A6, và có thể làm tăng nồng độ huyết tương của các thuốc cũng chuyển hóa qua enzym này.

Phenytoin gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc và có thể làm giảm nồng độ của methoxsalen trong huyết tương nên làm giảm hiệu quả của liệu pháp PUVA.

Một số thuốc làm mềm, làm dịu da có thể bảo vệ da với ánh nắng nên nếu dùng ngay trước khi chiếu tia UVA thì có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của liệu pháp PUVA.

Một vài loại thức ăn như cần tây, mùi tây cũng chứa psoralen và nếu ăn với một lượng lớn có thể làm tăng nguy cơ độc tính với ánh sáng của methoxsalen.

Methoxsalen có thể ức chế CYP1A2 nên làm giảm chuyển hóa của theophylin và làm giảm tốc độ thải trừ của theophylin.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nang hoặc dung dịch chứa methoxsalen cần được bảo vệ tránh ánh sáng, và được đậy kín, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Quá liều methoxsalen hoặc tiếp xúc với tia UVA quá nhiều sau khi dùng methoxsalen có thể gây bỏng nặng hoặc phồng rộp da nghiêm trọng.

Nếu ngộ độc cấp methoxsalen bằng đường uống, cần nhanh chóng gây nôn để làm rỗng dạ dày, tốt nhất trong 2 - 3 giờ đầu sau khi uống. Bệnh nhân cần được đặt vào phòng tối trong ít nhất 24 giờ hoặc cho đến khi các tổn thương ở da dịu đi và các phương pháp điều trị cho bệnh nhân bỏng cần phải được áp dụng.

METHYLDOPA

Tên chung quốc tế: Methyldopa (Methyldopate hydrochloride).

Mã ATC: C02AB01, C02AB02.

Loại thuốc: Thuốc chống tăng huyết áp thuộc loại ức chế (liệt) giao cảm trung ương.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 125 mg, 250 mg và 500 mg

Hỗn dịch uống: 250 mg/5 ml dạng methyldopa secquihydrat.

Dung dịch tiêm: 50 mg methyldopat hydroclorid/ml.

Hàm lượng và liều lượng dạng uống tính theo methyldopa.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Methyldopa là một thuốc hạ huyết áp có cấu trúc liên quan đến các catecholamin và tiền chất của chúng. Methyldopat hydroclorid là dạng muối của methyldopa dùng đường tiêm để điều trị tăng huyết áp. Trong cơ thể methyldopat hydroclorid bị thủy phân tạo thành methyldopa. Mặc dù cơ chế tác dụng còn cần được xác minh, nhưng tác dụng chống tăng huyết áp của methyldopa có lẽ do thuốc được chuyển hóa ở hệ thống thần kinh trung ương thành alpha methyl norepinephrin, một chất trung gian hóa học giả, chất này kích thích các thụ thể alpha$_2$ adrenergic dẫn đến giảm trương lực giao cảm và giảm huyết áp. Vì vậy methyldopa được coi là thuốc liệt giao cảm có tác động trung ương. Methyldopa cũng làm giảm hoạt tính renin trong huyết tương nên góp phần vào tác dụng hạ huyết áp của thuốc. Methyldopa ức chế sự khử nhóm carboxyl của dihydroxyphenylalanin (dopa) (là tiền chất của norepinephrin) và của 5-hydroxytryptophan (là tiền chất của serotonin) nên làm giảm nồng độ serotonin, dopamin, norepinephrin và epinephrin trong các mô ở thần kinh trung ương và các tổ chức ngoại biên. Sự ức chế decarboxylase, cũng như tác dụng trên thần kinh giao cảm ngoại vi và ảnh hưởng đến các chất trung gian hóa học của thuốc góp một phần vào tác dụng hạ huyết áp theo cơ chế ngoại biên.

Methyldopa làm giảm huyết áp cả ở tư thế đứng và tư thế nằm. Thuốc không có ảnh hưởng trực tiếp tới chức năng thận và tim. Cung lượng tim thường được duy trì; không thấy tăng tần số tim.

Tuy nhiên, trong một số trường hợp, có thể thấy nhịp tim chậm lại. Dòng máu đến thận và tốc độ lọc của cầu thận không bị ảnh hưởng hoặc tăng, như vậy tác dụng giảm huyết áp có thể được duy trì cả ở những người bệnh suy thận. Hiếm gặp các triệu chứng hạ huyết áp tư thế, hạ huyết áp trong lúc hoạt động và thay đổi huyết áp nhiều trong ngày.

Methyldopa có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc hạ huyết áp khác, đặc biệt là thuốc lợi niệu nhóm thiazid. Khi kết hợp với thuốc lợi niệu sẽ làm giảm tác dụng gây giữ muối và nước làm tăng thể tích tuần hoàn của methyldopa. Methyldopa còn có thể kết hợp với các thuốc chẹn beta adrenergic.

Vì tác dụng của methyldopa thông qua chất chuyển hóa alpha-methyl-norepinephrin, nên nồng độ trong huyết tương của methyldopa ít có giá trị dự đoán hiệu lực của thuốc. Sự hấp thu của methyldopa là không hoàn toàn. Sinh khả dụng trung bình chỉ đạt được 50% liều dùng, và thay đổi rất nhiều giữa các người bệnh. Nồng độ tối đa trong huyết tương của thuốc đạt được trong vòng 3 - 6 giờ sau khi uống, tác dụng chống tăng huyết áp đạt tối đa sau 4 - 6 giờ. Methyldopa bị chuyển hóa ở đường tiêu hóa và ở gan tạo thành dạng liên hợp methyldopamono-O-sulfat. Ở TKTW, methyldopa bị carboxyl hóa tạo thành alpha-methyl noradrenalin có hoạt tính. Trong máu, dạng chưa bị chuyển hóa và chất chuyển hóa gắn vào protein với tỷ lệ thấp. Nửa đời trong huyết tương của thuốc là 1 - 2 giờ đối với người có chức năng thận bình thường và tăng lên 3,6 giờ khi chức năng thận giảm. Thể tích phân bố của thuốc là 0,6 lít/kg. Methyldopa đi qua nhau thai, qua hàng rào máu não và qua sữa. Tuy nhiên, nồng độ thuốc ở trẻ đang bú chỉ chiếm 0,02% liều dùng của mẹ nên chưa thấy xuất hiện tác dụng không mong muốn. Khoảng 70% liều dùng được bài tiết qua thận, trong đó 60% ở dạng chưa bị chuyển hóa, phần còn lại là chất chuyển hóa ở dạng liên hợp.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Tăng huyết áp kịch phát (dùng đường tiêm tĩnh mạch) nhưng hiện nay ít sử dụng.

Tăng huyết áp ở người mang thai.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh gan đang hoạt động như viêm gan cấp và xơ gan đang tiến triển.

Rối loạn chức năng gan liên quan đến điều trị bằng methyldopa trước đây.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp

U tế bào ưa crôm.

Người đang bị bệnh trầm cảm dùng thuốc ức chế MAO.

Thiếu máu tán huyết.

Thận trọng

Methyldopa cần được sử dụng thận trọng trong các trường hợp sau: Tiền sử bệnh gan hoặc rối loạn chức năng gan từ trước; suy thận nặng; tiền sử thiếu máu tan huyết; bệnh Parkinson; bệnh trầm cảm; xơ vữa động mạch não.

Nên định kỳ kiểm tra số lượng hồng cầu, hemoglobin, hematocrit và làm test gan trong 6 - 12 tuần đầu điều trị hoặc khi người bệnh bị sốt nhưng không rõ nguyên nhân.

Methyldopa có thể gây buồn ngủ, vì vậy không nên lái xe hoặc vận hành máy khi dùng thuốc.

Methyldopa có thể gây dương tính giả test Coomb. Khi đang dùng thuốc phát hiện test Coomb dương tính hoặc dấu hiệu thiếu máu cần kiểm tra để xác định tan máu. Nếu khẳng định có thiếu máu tan máu thì phải ngừng thuốc.

Chế phẩm methyldopa dạng tiêm có thể chứa sulfit nên khi dùng có thể gặp sốc phản vệ hoặc hen khí phế quản.

Thời kỳ mang thai

Chưa biết về những nguy cơ do thuốc. Methyldopa có thể dùng cho người tăng huyết áp do mang thai gây ra. Thuốc không gây quái thai, nhưng trong số trẻ sinh ra từ các bà mẹ đã được điều trị bằng thuốc trong thời gian mang thai, đôi khi có thời kỳ bị hạ huyết áp.

Thời kỳ cho con bú

Methyldopa bài tiết vào sữa mẹ, có thể gây nguy cơ đối với trẻ với liều điều trị thường dùng cho người cho con bú. Vì vậy thuốc không nên dùng cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi điều trị bằng methyldopa kéo dài, 10 - 20% số người bệnh có phản ứng Coombs dương tính. Trường hợp này trong một số hiếm hoàn cảnh có thể kết hợp với thiếu máu tan huyết và khi đó có thể dẫn tới biến chứng chết người.

Thường gặp nhất là tác dụng an thần, ít nhất 30%; chóng mặt, 18% người bệnh dùng thuốc và khô miệng 10% số người dùng thuốc. Nhức đầu khi mới điều trị, sau hết hẳn (10%).

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu, chóng mặt, sốt.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp tư thế, hạ huyết áp khi đứng, phù.

TKTW: An thần.

Nội tiết: Giảm tình dục.

Tiêu hóa: Khô miệng, buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Hô hấp: Ngạt mũi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Suy nhược.

Thần kinh: Giảm sự nhạy bén trí tuệ, dị cảm.

Tâm thần: Ác mộng, trầm cảm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Suy tủy xương, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.

Tuần hoàn: Chậm nhịp tim, làm trầm trọng thêm đau thắt ngực, suy tim, hội chứng suy nút xoang.

TKTW: Liệt mặt, cử động dạng múa vờn không tự chủ, hội chứng thiểu năng tuần hoàn não, triệu chứng giống Parkinson.

Nội tiết: Vô kinh, to vú đàn ông, tiết sữa.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng, viêm tuyến nước bọt, lưỡi đen, đầy hơi, viêm tụy.

Da: Ngoại ban, hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Gan: Vàng da, viêm gan, hoại tử vi thể từng vùng.

Cơ xương: Đau khớp có hoặc không sưng khớp, đau cơ.

Khác: Viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim, bệnh giống lupus ban đỏ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu thiếu máu tan huyết xảy ra hoặc phản ứng Coomb dương tính (phản ứng này thường xảy ra sau 6 - 12 tháng điều trị), nguyên nhân có thể là do methyldopa, trong trường hợp này nên ngừng thuốc. Tỷ lệ mắc thấp nhất nếu dùng liều hàng ngày bằng hoặc dưới 1 g. Thông thường các triệu chứng thiếu máu giảm nhanh chóng. Nếu không đỡ, có thể dùng corticoid, trường hợp cần thiết có thể truyền máu, và nên xét đến những nguyên nhân khác của thiếu máu. Nếu thiếu máu tan huyết liên quan đến methyldopa thì không nên tiếp tục dùng thuốc.

Thiếu máu tan huyết thỉnh thoảng xảy ra không liên quan đến phản ứng Coomb dương tính hoặc âm tính. Trường hợp này xảy ra ở người thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase, với tỷ lệ cao hơn ở những vùng dân cư tiếp xúc với bệnh sốt rét so với vùng dân cư không tiếp xúc với bệnh sốt rét.

Tác dụng an thần có thể xảy ra lúc bắt đầu dùng thuốc hoặc khi

tăng liều, nhưng tác dụng không mong muốn này sẽ hết khi thực hiện điều trị duy trì.

Khi dùng methyldopa tác dụng độc chủ yếu là sốt do thuốc. Sốt thỉnh thoảng có kèm theo tăng bạch cầu ưa eosin và/hoặc rối loạn chức năng gan trên xét nghiệm, sốt có thể xảy ra trong các giai đoạn, nhưng thường chỉ xảy ra trong 3 tuần đầu của đợt điều trị. Vàng da có thể xảy ra nhưng cũng thường trong 2 hoặc 3 tháng đầu dùng thuốc. Ngất ở người cao tuổi có thể liên quan tới sự tăng nhạy cảm với thuốc hoặc tới xơ vữa động mạch tiến triển.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn

Điều trị bắt đầu: Liều dùng bắt đầu thông thường của methyldopa là 250 mg, 2 đến 3 lần trong ngày, trong 48 giờ đầu. Sau đó liều này được điều chỉnh tùy theo đáp ứng của mỗi người bệnh. Để giảm thiểu tác dụng an thần, nên bắt đầu tăng liều vào buổi tối.

Điều trị duy trì: Liều dùng thông thường của methyldopa là 0,5 - 2 g/ngày, chia 2 - 4 lần. Liều hàng ngày tối đa được khuyến cáo là 3 g.

Nên dùng phối hợp thuốc lợi niệu thiazid nếu không khởi đầu điều trị bằng thiazid hoặc nếu tác dụng làm giảm huyết áp không đạt với liều methyldopa 2 g/ngày.

Methyldopa được bài tiết với số lượng lớn qua thận và những người bệnh suy thận có thể đáp ứng với liều nhỏ hơn.

Người cao tuổi

Liều ban đầu 125 mg, 2 lần mỗi ngày, liều có thể tăng dần. Liều tối đa 2 g/ngày. Ở người cao tuổi có thể xảy ra ngất khi dùng có thể do tăng nhạy cảm với thuốc hoặc tới xơ vữa động mạch tiến triển. Điều này có thể tránh được bằng dùng liều thấp hơn.

Trẻ em

Liều bắt đầu là 10 mg/kg thể trọng/ngày, chia làm 2 - 4 lần. Liều tối đa là 65 mg/kg hoặc 2 g/m^2, hoặc 3 g/ngày, tùy theo lựa chọn nào là nhỏ nhất.

Tương tác thuốc

Nên thận trọng khi methyldopa được dùng đồng thời với các thuốc sau:

Thuốc lợi niệu và thuốc chữa tăng huyết áp khác: Có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp, tăng các phản ứng bất lợi hoặc phản ứng đặc ứng thuốc.

Thuốc gây mê: Phải giảm liều của thuốc gây mê; nếu hạ huyết áp trong khi gây mê có thể dùng thuốc co mạch.

Lithi: Làm tăng độc tính của lithi.

Thuốc ức chế monoamin oxidase (MAO): Vì gây hạ huyết áp quá mức.

Amphetamin, các thuốc kích thích TKTW, thuốc chống trầm cảm 3 vòng: Gây giảm tác dụng chữa tăng huyết áp và mất sự kiểm soát huyết áp.

Digoxin: Tăng tác dụng làm chậm nhịp tim.

Levodopa: Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng độc tính trên thần kinh.

Thuốc có chứa sắt: Sắt làm giảm hấp thu methyldopa dẫn đến giảm nồng độ methyldopa trong huyết tương và làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của methyldopa. Do vậy, không dùng đồng thời methyldopa cùng với các chế phẩm chứa sắt.

Thuốc tránh thai uống: Vì làm tăng nguy cơ tổn thương mạch máu và gây khó kiểm soát huyết áp.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén: Bảo quản ở 15 - 30 °C trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Dung dịch tiêm methyldopa hydroclorid bảo quản ở 15 - 30 °C và vững bền ở pH 3,5 - 6 trong vòng 24 giờ trong hầu hết các dịch truyền, tránh làm đóng băng dịch tiêm.

Methyldopa hydroclorid trong dung dịch glucose có thể bị vẩn đục khi trộn với amphotericin B, methohexital, hoặc kết tủa dạng tinh thể khi trộn với tetracyclin, sulfadiazin trong glucose và methohexital, sulfadiazin trong natri clorid.

Hỗn dịch uống: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 26 °C trong lọ kín, tránh ánh sáng; tránh làm đóng băng hỗn dịch.

Quá liều và xử trí

Quá liều cấp có thể gây hạ huyết áp với rối loạn chức năng của não và hệ tiêu hóa (an thần quá mức, mạch chậm, táo bón, đầy hơi, ỉa chảy, buồn nôn, nôn).

Trường hợp quá liều, cần phải để bệnh nhân nằm, điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Khi mới uống thuốc quá liều có thể rửa dạ dày hoặc gây nôn. Nếu thuốc đã được hấp thu, có thể truyền dịch để tăng thải trừ thuốc qua nước tiểu. Cần chú ý đặc biệt tần số tim, lưu lượng máu, thể tích tuần hoàn, cân bằng điện giải, nhu động dạ dày - ruột và hoạt động của não.

Có thể dùng thuốc có tác dụng giống giao cảm như: Levarterenol, norepinephrin, dopamin, metaraminol để cấp cứu tụt huyết áp.

Methyldopa có thể được loại khỏi tuần hoàn bằng thẩm tách máu và thẩm phân màng bụng.

Thông tin qui chế

Methyldopa có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Apo-Methyldopa; Bethyltax; Dopegyt.

METHYLPREDNISOLON

Tên chung quốc tế: Methylprednisolone.

Mã ATC: D07AA01; D10AA02; H02AB04.

Loại thuốc: Thuốc glucocorticoid tổng hợp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm methylprednisolon acetat: 20 mg/ml, 40 mg/ml, 80 mg/ml.

Thuốc tiêm methylprednisolon natri succinat: 40 mg, 125 mg, 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg.

Viên nén methylprednisolon: 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg.

Dịch treo để thụt: Methylprednisolon 40 mg/chai.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Methylprednisolon là một glucocorticoid tổng hợp, dẫn xuất 6-alpha-methyl của prednisolon. Thuốc chủ yếu được dùng để chống viêm, hoặc ức chế miễn dịch. Thuốc thường được dùng dưới dạng este hóa hoặc không este hóa để điều trị những bệnh mà corticosteroid có chỉ định.

Do methyl hóa prednisolon, thuốc methylprednisolon chỉ có tác dụng mineralocorticoid tối thiểu (chuyển hóa muối rất ít), không phù hợp để điều trị đơn độc suy tuyến thượng thận. Nếu dùng methylprednisolon trong trường hợp này, phải dùng thêm một mineralocorticoid.

Methylprednisolon có tác dụng chống viêm, ức chế miễn dịch và chống tế bào tăng sinh. Tác dụng chống viêm là do methylprednisolon làm giảm sản xuất, giải phóng và hoạt tính của các chất trung gian chống viêm (như histamin, prostaglandin, leucotrien...), do đó làm giảm các biểu hiện ban đầu của quá trình viêm.

Methylprednisolon ức chế các bạch cầu đến bám dính vào các thành mạch bị tổn thương và di trú ở các vùng bị tổn thương, làm giảm tính thấm ở vùng đó, như vậy làm các tế bào bạch cầu đến

ít vùng bị tổn thương. Tác dụng này làm giảm thoát mạch, sưng, phù, đau.

Đặc tính ức chế miễn dịch làm giảm đáp ứng đối với các phản ứng chậm và tức thì (typ III và typ IV). Điều này là do ức chế tác dụng độc của phức hợp kháng nguyên - kháng thể gây viêm mạch dị ứng ở da. Bằng ức chế tác dụng của lymphokin, tế bào đích và đại thực bào, corticosteroid đã làm giảm các phản ứng viêm da tiếp xúc do dị ứng. Ngoài ra, corticosteroid còn ngăn cản các lympho bào T và các đại thực bào nhạy cảm tới các tế bào đích. Tác dụng chống tế bào tăng sinh làm giảm mô tăng sản đặc trưng của bệnh vảy nến.

Dược động học

Sinh khả dụng xấp xỉ 80%. Tác dụng tối đa 1 - 2 giờ sau khi uống thuốc, 4 - 8 ngày sau khi tiêm bắp, 1 tuần sau tiêm trong khớp. Dạng muối succinat có độ tan lớn nên có tác dụng nhanh khi tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch. Thời gian tác dụng phụ thuộc đường dùng: 30 - 36 giờ với đường uống, 1 - 4 tuần với tiêm bắp, 1 - 5 tuần đối với tiêm trong khớp. Dạng muối acetat có độ tan thấp nên có tác dụng kéo dài khi tiêm bắp. Thể tích phân bố: 0,7 - 1,5 lít/kg. Methylprednisolon được chuyển hóa trong gan, giống như chuyển hóa của hydrocortison, và các chất chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu. Nửa đời xấp xỉ 3 giờ, giảm đối với người béo phì.

Chỉ định

Methylprednisolon chủ yếu được dùng làm thuốc chống viêm hoặc ức chế miễn dịch để điều trị một số bệnh bao gồm nguyên nhân do huyết học, dị ứng, viêm, ung thư và tự miễn. Dự phòng và điều trị thải ghép.

Chống chỉ định

Nhiễm khuẩn nặng, trừ sốc nhiễm khuẩn và lao màng não.

Quá mẫn với methylprednisolon.

Thương tổn da do virus, nấm hoặc lao.

Đang dùng vắc xin virus sống.

Thận trọng

Sử dụng thận trọng ở những người bệnh loãng xương, người mới nối thông mạch máu, rối loạn tâm thần, loét dạ dày, loét tá tràng, đái tháo đường, tăng huyết áp, suy tim và trẻ đang lớn. Suy gan, suy thận, glôcôm, bệnh tuyến giáp, đục thủy tinh thể.

Do nguy cơ có ADR, phải sử dụng thận trọng methylprednisolon toàn thân cho người cao tuổi, với liều thấp nhất và trong thời gian ngắn nhất có thể được.

Suy tuyến thượng thận cấp có thể xảy ra khi ngừng thuốc đột ngột sau thời gian dài điều trị hoặc khi có stress.

Khi dùng liều cao, có thể ảnh hưởng đến tác dụng của tiêm chủng vắc xin.

Trẻ em có thể nhạy cảm hơn với sự ức chế tuyến thượng thận khi điều trị thuốc bôi.

Thời kỳ mang thai

Dùng kéo dài methylprednisolon toàn thân cho người mẹ có thể dẫn đến giảm nhẹ thể trọng của trẻ sơ sinh. Nói chung, sử dụng methylprednisolon ở người mang thai đòi hỏi phải cân nhắc lợi ích có thể đạt được so với những rủi ro có thể xảy ra với mẹ và con.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào được sữa mẹ nên dùng thuốc rất cẩn thận.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường xảy ra nhiều nhất khi dùng liều cao và dài ngày.

Methylprednisolon ức chế tổng hợp prostaglandin và như vậy làm mất tác dụng của prostaglandin trên đường tiêu hóa, gồm ức chế tiết acid dạ dày và bảo vệ niêm mạc dạ dày. Nhiều ADR có liên quan đến tác dụng này của glucocorticoid.

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Mất ngủ, thần kinh dễ bị kích động.

Tiêu hóa: Tăng ngon miệng, khó tiêu.

Da: Rậm lông.

Nội tiết và chuyển hóa: Đái tháo đường.

Thần kinh - cơ và xương: Đau khớp.

Mắt: Đục thủy tinh thể, glôcôm.

Hô hấp: Chảy máu cam.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Chóng mặt, cơn co giật, loạn tâm thần, u giả ở não, nhức đầu, thay đổi tâm trạng, mê sảng, ảo giác, sảng khoái.

Tim mạch: Phù, tăng huyết áp.

Da: Trứng cá, teo da, thâm tím, tăng sắc tố mô.

Nội tiết và chuyển hóa: Hội chứng Cushing, ức chế trục tuyến yên - thượng thận, chậm lớn, không dung nạp glucose, giảm kali huyết, nhiễm kiềm, vô kinh, giữ natri và nước, tăng glucose huyết.

Tiêu hóa: Loét dạ dày, buồn nôn, nôn, chướng bụng, viêm loét thực quản, viêm tụy.

Thần kinh - cơ và xương: Yếu cơ, loãng xương, gẫy xương.

Khác: Phản ứng quá mẫn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong những chỉ định cấp, nên sử dụng methylprednisolon với liều thấp nhất và trong thời gian ngắn nhất có hiệu lực lâm sàng.

Sau điều trị dài ngày với methylprednisolon, nếu ức chế trục đồi - tuyến yên - thượng thận có khả năng xảy ra, điều cấp bách là phải giảm liều methylprednisolon từng bước một, thay vì ngừng đột ngột.

Dùng một liều duy nhất trong ngày gây ít ADR hơn những liều chia nhỏ, và liệu pháp cách ngày là biện pháp tốt để giảm thiểu sự ức chế tuyến thượng thận và những ADR khác. Trong liệu pháp cách ngày, dùng một liều duy nhất cứ hai ngày một lần, vào buổi sáng.

Theo dõi và đánh giá định kỳ những thông số về loãng xương, tạo huyết, dung nạp glucose, những tác dụng trên mắt và huyết áp.

Dự phòng loét dạ dày và tá tràng bằng các thuốc kháng thụ thể H_2-histamin khi dùng liều cao methylprednisolon toàn thân.

Tất cả người bệnh điều trị dài hạn với methylprednisolon cần dùng bổ sung calci để dự phòng loãng xương.

Những người có khả năng bị ức chế miễn dịch do methylprednisolon cần được cảnh báo về khả năng dễ bị nhiễm khuẩn.

Những người bệnh sắp được phẫu thuật có thể phải dùng bổ sung methylprednisolon vì đáp ứng bình thường với stress đã bị giảm sút do ức chế trục đồi - tuyến yên - thượng thận.

Liều lượng và cách dùng

Liều thường biểu thị theo methylprednisolon:

Methylprednisolon acetat: 44 mg

Methylprednisolon hydro succinat: 51 mg

Methylprednisolon natri succinat: 53 mg

Mỗi chất tương đương với 40 mg methylprednisolon.

Liều dùng đối với trẻ em phải dựa vào mức độ nặng của bệnh và đáp ứng của bệnh nhân hơn là dựa vào liều chỉ định theo tuổi, cân nặng hoặc diện tích bề mặt da. Sau khi đạt được liều thỏa đáng, phải giảm dần liều xuống tới mức thấp nhất duy trì được đáp ứng lâm sàng. Khi dùng liệu pháp methylprednisolon uống lâu dài, phải cân nhắc dùng phác đồ uống cách nhật. Sau liệu pháp điều trị lâu dài, phải ngừng methylprednisolon dần dần.

Methylprednisolon

Liều uống: Người lớn: Liều ban đầu 2 - 60 mg/ngày, phụ thuộc vào bệnh, thường chia làm 4 lần.

Bệnh dị ứng (viêm da tiếp xúc): Liều khuyến cáo ban đầu: 24 mg (6 viên) ngày đầu, sau đó giảm dần mỗi ngày 4 mg cho tới 21 viên (cho trong 6 ngày).

Hen: Ở trẻ nhỏ hơn 4 tuổi (trên 3 đợt hen nặng/năm) và trẻ 5 - 11 tuổi bị hen có ít nhất 2 đợt bệnh nặng/năm dùng liều 1 - 2 mg/kg/

ngày (tối đa 60 mg/ngày). Có thể thêm vào liệu pháp đang dùng điều trị hen.

Người lớn và thiếu niên có ít nhất 2 đợt hen nặng/năm dùng liều: 40 - 60 mg/ngày uống một lần hoặc chia làm 2 lần. Có thể thêm vào liều duy trì corticosteroid khí dung hoặc thuốc giãn phế quản chủ vận beta$_2$ tác dụng kéo dài. Một liệu trình corticosteroid uống ngắn (3 - 10 ngày) có thể tiếp tục cho tới khi người bệnh đạt lưu lượng tối đa thở ra (PEP) 80% thở ra lớn nhất của người bệnh và cho tới khi hết các triệu chứng. Một khi hen đã được kiểm soát tốt, cần giảm liều uống corticosteroid.

Methylprednisolon acetat:

Có thể tiêm bắp, tiêm trong khớp, trong tổn thương, trong bao hoạt dịch hoặc trong mô mềm khi cần có tác dụng ngay và ngắn. Không được tiêm trong ống tủy. Người lớn, liều thông thường: 10 - 80 mg. Nếu dùng để thay thế tạm thời liệu pháp uống, liều methylprednisolon acetat phải bằng tổng liều hàng ngày của methylprednisolon và tiêm bắp ngày 1 lần. Nếu muốn có tác dụng kéo dài có thể tiêm methylprednisolon acetat với liều bằng 7 lần liều uống hằng ngày của methylprednisolon và tiêm bắp 1 lần/tuần.

Điều trị duy trì viêm khớp dạng thấp: 40 - 120 mg tiêm bắp 1 lần/tuần.

Hội chứng tuyến thượng thận sinh dục bẩm sinh: 40 mg methylprednisolon acetat tiêm bắp cách 2 tuần một lần.

Viêm trong khớp, tổn thương mô mềm: Liều thay đổi tùy theo mức độ viêm, kích thước tổn thương. Trước khi tiêm, tiêm procain hydroclorid 1% vào mô xung quanh khớp. Khớp lớn (đầu gối): 20 - 80 mg methylprednisolon acetat, khớp nhỏ: 4 - 10 mg. Bao hoạt dịch, hạch, mô mềm: 4 - 30 mg. Hấp thu thuốc trong khớp rất chậm và tiếp tục khoảng 7 ngày. Tiêm có thể lặp lại cách 1 - 5 tuần, phụ thuộc vào đáp ứng của người bệnh.

Bệnh dị ứng (hen phế quản, viêm mũi theo mùa): 80 - 120 mg tiêm bắp ở người lớn; 1 - 2 mg/kg tiêm bắp ban đầu ở trẻ em. Một liều đơn tiêm bắp methylprednisolon acetat 7,5 mg/kg dùng cho trẻ nhỏ hơn 4 tuổi hoặc 240 mg dùng cho trẻ lớn hơn 5 tuổi và người lớn theo thứ tự bị hen kiểm soát kém, không uống được do nôn.

Methylprednisolon natri succinat:

Tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch, nếu tiêm tĩnh mạch cần tiêm trong ít nhất 1 phút. Truyền tĩnh mạch phải pha loãng thêm với dextrose 5%, natri clorid 0,9% hoặc dung dịch phù hợp.

Sốc đe dọa tính mạng: Liều lớn tĩnh mạch: 30 mg/kg ban đầu và lặp lại cách 4 - 6 giờ/lần nếu cần hoặc ban đầu 100 - 250 mg và lặp lại sau 2 - 6 giờ nếu cần. Tiêm tĩnh mạch trực tiếp trong vòng 3 - 15 phút. Một cách khác, sau liều ban đầu tiêm trực tiếp tĩnh mạch, liều thêm 30 mg có thể truyền tĩnh mạch liên tục cách 12 giờ/lần trong 24 - 48 giờ. Chỉ tiếp tục liều cao cho tới khi bệnh ổn định và thường không được quá 48 - 72 giờ.

Tổn thương tủy sống cấp (chỉ định chưa được chấp thuận): Liều ban đầu 30 mg/kg tiêm tĩnh mạch nhanh trong 15 phút, 45 phút sau cho truyền tĩnh mạch 5,4 mg/kg/giờ trong 23 giờ. Phải bắt đầu điều trị càng sớm càng tốt, trong vòng 8 giờ đầu bị tổn thương.

Tương tác thuốc

Methylprednisolon là chất gây cảm ứng enzym cytochrom P_{450}, và là cơ chất của enzym P_{450} 3A, do đó thuốc này tác động đến chuyển hóa của ciclosporin, erythromycin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepin, ketoconazol, rifampicin.

Phenytoin, phenobarbital, rifampin và các thuốc lợi tiểu giảm kali huyết có thể làm giảm hiệu lực của methylprednisolon.

Methylprednisolon có thể gây tăng glucose huyết, do đó cần dùng liều insulin cao hơn.

Độ ổn định và bảo quản

Những lọ nguyên đựng methylprednisolon natri succinat bảo quản ở 15 - 25 ^oC.

Những dung dịch đã pha methylprednisolon natri succinat được bảo quản ở 15 - 25 ^oC và dùng trong vòng 48 giờ.

Hỗn hợp tiêm để ở nhiệt độ 25 ^oC và ở tủ lạnh (4 ^oC): Bền vững được 48 giờ.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Biểu hiện hội chứng Cushing (toàn thân), yếu cơ (toàn thân), và loãng xương (toàn thân), tất cả chỉ xảy ra khi sử dụng glucocorticoid dài hạn.

Khi sử dụng liều quá cao trong thời gian dài, tăng năng vỏ tuyến thượng thận và ức chế tuyến thượng thận có thể xảy ra. Trong những trường hợp này cần cân nhắc để có quyết định đúng đắn tạm ngừng hoặc ngừng hẳn việc dùng glucocorticoid.

Thông tin qui chế

Methylprednisolon có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agimetpred 4; Amedred; AustrapharmMesone; Bestpred 4; Cadipredson 4; Cbipred; Clerix; Cortrium; Datisoc; Depocortin; Depo-medrol; Depo-Pred; DHPRESON; Dobamedron; Domenol; Dotinoin; Eacoped; Emidexa 4; Empred; Epizolone-Depot; Fastcort; Gomes; Hanxi-drol; Hormedi 40; Ivepred 500; Ketonaz; Kimporim; Lamtra; Masena; Matoni; Medexa; Medi-Free; Medisolone; Medisolu; Medrol; Medsolu; Menison; Mepred 4; Mepreson; Methylnol; Methylpred; Methylsolon; Metilone; Metipred; Metravilon; Metyldron; Metyldron; Metylmed-4; MetylPredni-8; Metysol; Mezidtan; Misoplus; Nelidevi; Newunita; Pamatase; Pdsolone; Plono 40; Polono 125; Prednichem; Predsantyl; Presolon; Prevantan; Prinject; Pyme M - Predni ; Robmedril 4; Sanbesanexon; Sifasolone; Sipidrole; Soli-Medon 4; Solomet; Solu-Life; Solu-Medrol; Soluthepharm 4; Somidex; Stadasone 16; Striped; Su-drol; Sulo-Fadrol; Tanametrol; Thylmedi; Thylnisone; Tomethrol; Urselon; Vimethy; Vinsolon; Vipredni; Zentoprednol.

METHYLTESTOSTERON

Tên chung quốc tế: Methyltestosterone.

Mã ATC: G03BA02, G03EK01.

Loại thuốc: Hormon sinh dục nam (androgen).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 10 mg.

Viên nén 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Hormon sinh dục nam (androgen) nội sinh cần thiết cho sự tăng trưởng bình thường và sự phát triển của các cơ quan sinh dục nam và duy trì những đặc điểm sinh dục thứ phát ở nam. Methyltestosteron là dẫn chất tổng hợp của testosteron, có nhiều tác dụng giống testosteron như có tác dụng đồng hóa; gây tích tụ nitrogen, kali, natri, phosphat; làm tăng đồng hóa protein; làm giảm dị hóa acid amin và giảm calci niệu. Cân bằng nitrogen chỉ được cải thiện nếu cơ thể được cung cấp đủ lượng calo và protein.

Các hormon sinh dục nam làm cơ thể tăng chiều cao nhanh trong thời kỳ dậy thì và làm cốt hóa sụn liên hợp ở đầu các xương dài ở cuối thời kỳ phát triển chiều cao. Các hormon sinh dục ngoại sinh

làm tăng tốc độ phát triển chiều dài ở trẻ nhưng cũng có thể làm xương bị cốt hóa sớm; sử dụng thuốc dài ngày ở trẻ trước tuổi dậy thì có thể dẫn tới cốt hóa sụn liên hợp và gây ngừng sớm sự phát triển chiều cao. Các androgen còn được cho là có tác dụng kích thích tạo hồng cầu do làm tăng sản xuất yếu tố kích thích tạo hồng cầu (erythropoietin).

Dùng androgen ngoại sinh sẽ ức chế bài tiết testosteron nội sinh do ức chế LH của tuyến yên theo cơ chế feedback. Dùng liều cao androgen ngoại sinh có thể ức chế sự sản sinh tinh trùng do ức chế FSH của tuyến yên theo cơ chế feedback. Methyltestosteron có cấu trúc tương tự testosteron nhưng được methyl hóa ở vị trí 17 trên nhân steroid, do đó ít bị chuyển hóa ở gan hơn và có tác dụng mạnh hơn testosteron khi được uống. Methyltestosteron chủ yếu được dùng để điều trị những trường hợp bị suy tuyến sinh dục bẩm sinh hoặc mắc phải ở nam. Chậm dậy thì không do bệnh lý thường có tiền sử gia đình, và thường được điều trị bằng liệu pháp tâm lý. Trong trường hợp đặc biệt, có thể dùng methyltestosteron ngắn ngày với liều vừa phải nhưng phải luôn nhớ đến tác dụng xấu của thuốc lên sự phát triển chiều dài của xương khi dùng thuốc ở thời kỳ trước dậy thì. Không có bằng chứng cho thấy thuốc có tác dụng kích dục.

Methyltestosteron còn được dùng ở phụ nữ mãn kinh bị ung thư vú có đáp ứng với androgen ở giai đoạn muộn, không phẫu thuật được. Ngoài ra, thuốc còn được dùng để phòng đau vú do cương sữa sau đẻ, rối loạn vận mạch ở giai đoạn tiền mãn kinh và một số trường hợp khác (phục hồi sau gãy xương, sau phẫu thuật nặng, chảy máu tử cung chức năng).

Dược động học

Methyltestosteron được dùng theo đường uống hoặc ngậm dưới lưỡi. Thuốc được hấp thu ở ống tiêu hóa và ở niêm mạc miệng. Methyltestosteron bị chuyển hóa lần đầu ở gan ít hơn là testosteron và có nửa đời dài hơn. 98% thuốc được gắn vào protein huyết tương. Nửa đời huyết tương khoảng 6 - 8 giờ. Nếu dùng theo đường ngậm, tác dụng của thuốc có thể mạnh hơn tới hai lần do không bị chuyển hóa bước đầu ở gan. Thuốc được đào thải chủ yếu qua nước tiểu (90%) dưới dạng liên hợp acid glucuronic và acid sulfuric và chất chuyển hóa là 17- ketosteroid; một lượng nhỏ (10%) được đào thải qua phân dưới dạng không liên hợp.

Chỉ định

Suy tuyến sinh dục bẩm sinh hay mắc phải ở nam (tinh hoàn ẩn, xoắn tinh hoàn hai bên, viêm tinh hoàn, cắt bỏ tinh hoàn, hội chứng không tinh hoàn).

Ung thư vú phụ thuộc estrogen giai đoạn muộn, không thể phẫu thuật ở phụ nữ sau mãn kinh.

Điều trị ngắn ngày rối loạn vận mạch vừa hoặc nặng ở phụ nữ tiền mãn kinh.

Đau vú và ứ sữa sau đẻ.

Chống chỉ định

Ung thư tuyến tiền liệt.

Ung thư vú ở đàn ông.

Suy tim, suy thận, suy gan nặng.

Trẻ trước tuổi dậy thì.

Thận trọng

Người mắc bệnh tim mạch, người vừa bị tai biến tim mạch, người bị suy gan, người bị suy thận vì có thể gây phù do giữ muối và nước. Nếu có phù trong khi dùng methyltestosteron thì phải coi là biến chứng nghiêm trọng, phải ngừng thuốc và có thể cần phải dùng thuốc lợi tiểu. Cần kiểm tra chức năng gan định kỳ trong khi dùng methyltestosteron. Nếu bệnh nhân bị vàng da, viêm gan ứ mật, rối loạn chức năng gan thì cần ngừng thuốc và tìm nguyên nhân. Có thể gặp viêm gan xuất huyết và carcinom gan. Viêm gan xuất huyết hiếm gặp và có thể gây tử vong.

Ở nam: Cần theo dõi hiện tượng cương đau dương vật hoặc kích thích tính dục quá mức. Các hiện tượng này là do quá liều. Cần theo dõi tuyến tiền liệt trong thời gian điều trị vì methyltestosteron làm tăng nguy cơ phì đại tuyến tiền liệt và carcinom tuyến tiền liệt. Phải hết sức thận trọng khi dùng methyltestosteron cho trẻ nam để kích thích dậy thì vì thuốc làm tăng nhanh quá trình cốt hóa sụn liên hợp nên hạn chế phát triển chiều cao. Phải chụp X quang chuỗi xương cổ tay và bàn tay 6 tháng một lần để đánh giá mức độ cốt hóa và tác dụng của thuốc lên đầu xương dài. Nếu dùng thuốc để điều trị dậy thì muộn thì trước khi cho dùng thuốc phải nói rõ cho phụ huynh và bệnh nhân về các nguy cơ do thuốc có thể xảy ra.

Ở nữ: Phải theo dõi các triệu chứng nam hóa (trầm giọng, rậm lông, to âm vật, kinh nguyệt không đều). Nếu thấy thì phải ngừng thuốc. Bệnh nhân và thầy thuốc phải quyết định triệu chứng nam hóa nào là có thể chấp nhận được. Nếu dùng phối hợp với hormon sinh dục nữ thì phải chú ý cả đến những tác dụng phụ của các hormon này.

Người có calci huyết cao.

Dùng thuốc cho vận động viên có thể cho phản ứng dương tính với các test phát hiện chất doping. Các androgen được coi là chất doping trong kiểm tra vận động viên.

Thời kỳ mang thai

Không dùng cho phụ nữ mang thai do tác dụng nam hóa lên mẹ và thai.

Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ở cả hai giới:

Toàn thân: Phù, tăng cân. Có thể phải sử dụng thuốc lợi tiểu nếu bị phù trước hoặc trong khi điều trị.

Thần kinh: Nhức đầu, lo âu, trầm cảm, hung hãn.

Da: Trứng cá, nổi mẩn, hói đầu.

Xương khớp: Sụn liên hợp bị cốt hóa sớm (ở người trẻ tuổi), sưng khớp.

Máu: Tăng hồng cầu. Cần theo dõi số lượng hồng cầu, hematocrit ở bệnh nhân dùng methyltestosteron liều cao.

Gan mật: Ứ mật ở gan dẫn đến vàng da, vàng mắt, viêm gan xuất huyết, ung thư gan.

Tiêu hóa: Cảm giác bỏng rát ở miệng, đau vùng dạ dày, buồn nôn, nôn, phân đen hoặc nhạt màu.

Tiết niệu: Nước tiểu sẫm màu (vàng hoặc nâu).

Sinh dục: Thay đổi ham muốn tính dục.

Hóa sinh: Tăng calci huyết (nhất là ở bệnh nhân nằm liệt giường), giữ natri, clor, kali, phosphat vô cơ.

Ở nam:

Vú to, đau vú, giảm sinh tinh trùng, tăng ham muốn tính dục, cương cứng dương vật, giảm thể tích tinh dịch, giảm số lượng tinh trùng, đau ở bìu - bẹn, tiểu tiện khó, nhiều lần, bất lực, tăng nguy cơ phì đại hoặc ung thư tuyến tiền liệt ở người cao tuổi do dùng thuốc liều cao hoặc kéo dài (nhất là ở người cao tuổi) thì phải tạm ngừng thuốc. Nếu dùng lại thuốc thì phải giảm liều.

Ở nữ: Có thể có các tác dụng phụ riêng như: Chảy máu bất thường qua âm đạo, vú nhỏ đi, âm vật to, rụng tóc, mọc râu, giọng nói trầm ồm. Các dấu hiệu nam hóa ở phụ nữ có thể không mất đi sau khi ngừng thuốc. Nếu có tăng calci huyết ở bệnh nhân ung thư được điều trị bằng methyltestosteron thì phải ngừng dùng thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể phải sử dụng thuốc lợi niệu nếu bị phù trước hoặc trong khi điều trị.

Nếu bị cương cứng dương vật, tăng ham muốn tính dục, giảm thể tích tinh dịch, giảm số lượng tinh trùng do dùng thuốc liều cao hoặc kéo dài (nhất là ở người cao tuổi) thì phải tạm ngừng thuốc vì đây là dấu hiệu quá liều. Nếu dùng lại thuốc thì phải giảm liều.
Nếu có tăng calci huyết ở bệnh nhân bị ung thư thì phải ngừng dùng thuốc.
Nếu bệnh nhân bị vàng da, viêm gan ứ mật, rối loạn chức năng gan thì cần ngừng thuốc và tìm nguyên nhân.

Liều lượng và cách dùng
Dùng viêm ngậm: Đặt viên thuốc ngậm giữa mặt trong môi trên và lợi hoặc giữa niêm mạc má và lợi; để thuốc tan chậm, không nhai hoặc nuốt viên thuốc. Không dùng lưỡi đẩy, cọ viên thuốc, không uống nước nóng vì sẽ làm cho thuốc tan nhanh. Không ăn, không nhai kẹo, không hút thuốc khi ngậm thuốc. Không dùng quá liều chỉ định.
Điều trị thay thế trong suy tuyến sinh dục nam: 10 - 50 mg/ngày (uống viên nang) hoặc 5 - 25 mg/ngày (ngậm viên nén).
Điều trị tinh hoàn lạc chỗ sau dậy thì có suy tinh hoàn rõ: 30 mg/ngày (uống) hoặc 15 mg/ngày (ngậm).
Điều trị dậy thì muộn do suy tuyến sinh dục nam: Đầu tiên dùng liều thấp rồi tăng dần khi thấy dậy thì tiến triển; sau đó giảm liều để duy trì. Hoặc có thể bắt đầu với liều cao để gây dậy thì rồi sau đó dùng liều thấp hơn để duy trì khi đã có dậy thì. Phải xét đến tuổi và tuổi xương của bệnh nhân để xác định liều cần ban đầu và chỉnh liều sau đó. Nói chung, thường dùng thuốc trong một thời gian ngắn (ví dụ: 4 - 6 tháng) và dùng liều thay thế thấp (ví dụ: 10 mg/ngày).
Điều trị ung thư vú di căn, không mổ được ở phụ nữ đã mãn kinh: 50 - 200 mg/ngày (uống viên nang) hoặc 25 - 100 mg/ngày (ngậm viên nén).
Điều trị ngắn ngày rối loạn vận mạch vừa hoặc nặng ở phụ nữ tiền mãn kinh: Nếu dùng methyltestosteron kết hợp với estrogen thì phải dùng liều thấp nhất có tác dụng và phải ngừng trị liệu càng sớm càng tốt. Cứ cách 3 - 6 tháng phải xem xét việc giảm liều hoặc ngừng dùng thuốc. Dùng thuốc kết hợp trong 21 ngày, ngừng thuốc 7 ngày rồi lại lặp lại nếu cần thiết. Phụ nữ còn tử cung nguyên vẹn dùng trị liệu phối hợp này phải được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu về ung thư nội mạc tử cung; nếu bị chảy máu bất thường qua âm đạo trong khi điều trị thì phải được chẩn đoán ngay.
Điều trị đau vú và ứ sữa sau đẻ: Để phòng ngừa đau vú và ứ sữa sau đẻ, liều thường dùng là 80 mg/ngày (uống) hoặc 40 mg/ngày (ngậm) trong 3 - 5 ngày sau khi sinh nở.

Tương tác thuốc
Methyltestosteron làm tăng tác dụng của thuốc chống đông máu dùng theo đường uống và có thể gây chảy máu. Cần giảm liều thuốc chống đông ở bệnh nhân dùng đồng thời 2 thuốc này và phải theo dõi chặt chẽ bệnh nhân sau khi ngừng dùng methyltestosteron.
Methyltestosteron (cũng như các hormon sinh dục nam) có thể làm giảm nồng độ glucose huyết, chú ý giảm liều insulin ở người đái tháo đường nếu dùng methyltestosteron.
Methyltestoesteron có thể làm tăng nồng độ và tăng độc tính của cyclosporin.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản thuốc trong lọ kín, ở nhiệt độ dưới 40 °C (tốt nhất là từ 2 °C đến 30 °C), tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Khi có các dấu hiệu của quá liều thì phải ngừng dùng thuốc ngay.

Thông tin qui chế
Methyltestosteron có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

METOCLOPRAMID

Tên chung quốc tế: Metoclopramide.

Mã ATC: A03FA01.

Loại thuốc: Chống nôn. Thuốc chẹn thụ thể dopamin. Thuốc kích thích nhu động dạ dày - ruột phần trên.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 5 mg, 10 mg, sirô 5 mg (dạng base)/5 ml, ống tiêm 5 mg/ml. Thuốc được dùng dưới dạng metoclopramid hydroclorid monohydrat.
Hàm lượng và liều dùng của các dạng thuốc hiện có được biểu thị theo metoclopramid base khan hoặc theo metoclopramid hydroclorid khan.
Đạn đặt trực tràng: 5 mg, 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Dược lý của metoclopramid phức tạp và cơ chế tác dụng chưa biết đầy đủ. Tác dụng dược lý chính ở đường tiêu hóa và hệ thần kinh trung ương.
Đường tiêu hóa: Metoclopramid kích thích nhu động đường tiêu hóa trên, nhưng không kích thích bài tiết dịch vị, mật và tuy. Thuốc làm các mô nhạy cảm với tác dụng của acetylcholin. Tác dụng của metoclopramid đối với nhu động không phụ thuộc vào thần kinh phế vị, nhưng các thuốc kháng acetylcholin làm mất tác dụng của thuốc này. Metoclopramid làm tăng co bóp dạ dày (đặc biệt vùng hang vị), làm thư doãi cơ thắt môn vị và hành tá tràng, và làm tăng nhu động tá tràng và hỗng tràng, dẫn đến làm tống nhanh thức ăn ra khỏi dạ dày và ruột. Thuốc làm tăng trương lực cơ lúc nghỉ của cơ thắt dưới của thực quản. Thuốc không có tác dụng đến nhu động của đại tràng hoặc túi mật.
Hệ thần kinh: Metoclopramid là một thuốc đối kháng thụ thể dopamin trung ương mạnh. Thuốc có tác dụng chống nôn và an thần. Tác dụng chống nôn của metoclopramid là do tính đối kháng của thuốc với các thụ thể dopamin trung ương và ngoại biên. Dopamin gây buồn nôn và nôn do kích thích vùng khởi động hóa thụ thể ở tuỷ (CTZ), và metoclopramid chẹn kích thích vùng này do các thuốc như L-dopa hoặc apomorphin được biết là những thuốc làm tăng nồng độ dopamin hoặc có tác dụng giống dopamin. Metoclopramid kích thích giải phóng prolactin và gây tăng nhất thời nồng độ aldosteron trong máu, có thể gây giữ nước trong cơ thể.
Dược động học
Metoclopramid hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi uống; khả năng hấp thu của metoclopramid có thể bị chậm hoặc giảm ở người bệnh bị ứ dạ dày. Thuốc chuyển hóa lần đầu qua gan gây ra sự biến thiên lớn về sinh khả dụng đường uống giữa các cá thể. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình đường uống khoảng 80% (dao động từ 30 - 100%). Chuyển hóa qua gan lần đầu làm giảm sinh khả dụng của thuốc còn khoảng 75%. Metoclopramid ít liên kết với protein huyết tương (chỉ khoảng 13 - 30%), chủ yếu liên kết với albumin. Thời gian để thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là 1 - 2 giờ sau khi uống.
Thuốc phân bố nhanh vào hầu hết các mô và dễ dàng qua hàng rào máu - não và nhau thai. Thể tích phân bố biểu kiến trên người lớn khoảng 2,2 - 3,5 lít/kg và trên trẻ em là 1,92 - 4,4 lít/kg. Nồng độ thuốc ở trong sữa có thể cao hơn trong huyết tương.
Metoclopramid được bài xuất theo 2 pha với thời gian bán thải pha cuối khoảng 4 - 6 giờ. Suy thận kéo dài thời gian bán thải, làm tăng nồng độ metoclopramid trong huyết tương. Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, khoảng 85% lượng thuốc được đào thải sau 72 giờ, trong đó 20% thuốc được thải trừ ở dạng không đổi qua nước tiểu, số còn lại thải trừ dưới dạng liên hợp với sulfat hoặc acid glucuronic là dạng chất chuyển hóa bất hoạt. Khoảng 5% được đào thải qua phân và mật.

Khi tiêm bắp, thuốc bắt đầu tác dụng sau 10 đến 15 phút, khi tiêm tĩnh mạch sau 1 - 3 phút và khi uống, sau 30 - 60 phút. Tác dụng dược lý chính của metoclopramid kéo dài khoảng 1 - 2 giờ sau khi sử dụng liều đơn.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng buồn nôn và nôn do đau nửa đầu cấp.

Buồn nôn và nôn muộn (nhưng không cấp tính) do hóa trị liệu, do xạ trị.

Dự phòng buồn nôn và nôn hậu phẫu.

Trẻ em từ 1 đến 18 tuổi: Thuốc được lựa chọn hàng hai để dự phòng buồn nôn và nôn muộn do hóa trị liệu và để điều trị buồn nôn và nôn sau phẫu thuật.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc có tiền sử không dung nạp với thuốc.

Tắc cơ học, thủng đường tiêu hóa hoặc chống nôn sau phẫu thuật đường tiêu hóa mới được 3 - 4 ngày do thuốc gây tăng nhu động đường tiêu hóa. Xuất huyết đường tiêu hóa (nhưng một số nhà lâm sàng vẫn sử dụng để tống máu ra khỏi dạ dày trước khi nội soi).

Người bệnh có tiền sử động kinh vì thuốc có thể làm cơn động kinh nặng hơn và mau hơn.

Parkinson.

Bệnh nhân đang dùng các thuốc có khả năng gây ra phản ứng ngoại tháp như phenothiazin, butyrophenol vì metoclopramid có thể làm tăng các phản ứng này (xem Tương tác).

Người bị u tế bào ưa chrom, vì thuốc có thể gây cơn tăng huyết áp ở những người mắc bệnh này.

Có tiền sử methemoglobin huyết do metoclopramid hoặc thiếu men NADH cytochrom b5 reductase.

Không dùng phối hợp metoclopramid với levodopa hoặc các thuốc chủ vận dopamin.

U tủy thượng thận hoặc nghi ngờ u tủy thượng thận do nguy cơ gây các cơn tăng huyết áp kịch phát.

Có tiền sử rối loạn vận động do metoclopramid hoặc rối loạn vận động do thuốc an thần.

Chống chỉ định dùng cho trẻ nhỏ dưới 1 tuổi.

Thận trọng

Cần hướng dẫn cẩn thận cho người bệnh trước khi dùng.

Cần cảnh báo thuốc có thể làm ảnh hưởng đến lái xe, điều khiển máy móc. Thuốc cũng có thể làm tăng tác dụng của rượu, barbiturat, hoặc các các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác. Phải thông báo thuốc dung dịch uống, thuốc viên được khuyến cáo *chỉ* dùng cho người lớn. Phải dùng ống hút có chia độ để tránh quá liều.

Phản ứng ngoại tháp có thể xảy ra trong khi điều trị metoclopramid, đặc biệt ở trẻ em và ở người lớn dưới 30 tuổi, hoặc khi dùng liều cao như dùng dự phòng buồn nôn và nôn do hóa trị liệu trong điều trị ung thư.

Nguy cơ tác hại về thần kinh như tác dụng ngoại tháp và loạn động muộn nguy hại hơn lợi ích điều trị lâu dài hoặc điều trị liều cao. Để giảm thiểu nguy cơ xảy ra các ADR thần kinh có tiềm năng nghiêm trọng, các hạn chế sau đây về chỉ định, liều lượng và thời gian dùng thuốc đã được khuyến cáo:

Trẻ em 1 - 18 tuổi, chỉ dùng metoclopramid như thuốc hàng hai để dự phòng buồn nôn và nôn muộn do hóa trị liệu và để điều trị buồn nôn và nôn hậu phẫu.

Chỉ dùng metoclopramid ngắn ngày (tối đa 5 ngày).

Liều khuyến cáo 100 - 150 microgam/kg (tối đa 10 mg), có thể cho lặp lại tới 3 lần/ngày. Tiêm tĩnh mạch phải tiêm chậm cả liều ít nhất trong 3 phút.

Các chế phẩm dung dịch để uống phải dùng bơm tiêm chia độ để dùng liều chính xác.

Không khuyến cáo dùng metoclopramid trong các bệnh mãn tính như dạ dày giảm co bóp (gastroparesis), khó tiêu và bệnh trào ngược dạ dày - thực quản và làm thuốc bổ trợ trong các thủ thuật ngoại khoa hoặc điện quang.

Phải ngừng metoclorpamid ở người có triệu chứng loạn động muộn.

Phải dùng thận trọng hoặc tốt nhất không dùng metoclopramid cho người có hội chứng Parkinson, vì thuốc có thể làm nặng thêm hội chứng này. Nếu có hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh, phải ngừng ngay metoclopramid. Thuốc này cũng không dùng cho người có bệnh sử trầm cảm.

Phải thận trọng khi dùng metoclopramid để dự phòng buồn nôn và nôn sau phẫu thuật, vì về lý thuyết, thuốc có thể kích thích nhu động đường tiêu hóa làm tăng áp lực trên đường khâu nối hoặc đóng ruột.

Người bệnh có tổn thương gan hoặc thận hoặc người suy tim có nguy cơ giữ nước hoặc giảm kali huyết, nên phải theo dõi khi điều trị. Nếu có triệu chứng giữ nước, phải ngừng thuốc ngay.

Người suy giảm NADH cytochrom-b_5 reductase có nguy cơ tăng methemoglobin và hoặc sulfhemoglobin huyết khi dùng thuốc. Người bệnh thiếu G6PD bị methemoglobin huyết do dùng metoclorpramid không khuyến cáo dùng xanh methylen để điều trị.

Thời kỳ mang thai

Metoclopramid qua được nhau thai và metoclopramid có thể an toàn cho phụ nữ mang thai. Tuy nhiên, khi dùng thuốc vào cuối thai kỳ có thể xuất hiện triệu chứng ngoại tháp ở trẻ sơ sinh. Do đó, cần theo dõi thận trọng trẻ sau khi sinh nếu dùng thuốc trong 3 tháng cuối thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Metoclopramid bài tiết qua sữa mẹ nên trẻ bú mẹ có thể gặp các tác dụng không mong muốn do thuốc. Do đó không khuyến cáo dùng metoclopramid trong thời kỳ cho con bú. Trên đối tượng phụ nữ cho con bú có sử dụng metoclopramid, cần cân nhắc ngừng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Metoclopramid có thể gây các phản ứng loạn trương lực cấp như co thắt cơ mặt hoặc cơ xương và cơn xoay mắt; trẻ em (đặc biệt nữ và người cân nặng dưới 10 kg) dễ bị. Phản ứng loạn trương lực thường xảy ra ngay sau khi bắt đầu điều trị và hết trong vòng 24 giờ khi ngừng thuốc

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn.

Cơ - xương: Mệt mỏi và yếu cơ bất thường.

TKTW: Gây ra trạng thái ngủ gà (tỷ lệ gặp phải từ 10 - 70% và có liên quan đến liều dùng), rối loạn trương lực cơ cấp tính (tỷ lệ mắc phải nhỏ hơn 1% đến 25%) đặc biệt ở những người bệnh nữ trẻ, bồn chồn (10%), rối loạn ngoại tháp, hội chứng Parkinson và chứng đứng ngồi không yên, trầm cảm.

Khác: Suy nhược, tụt huyết áp (đặc biệt khi dùng đường tĩnh mạch).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Ngoại ban.

Tiêu hóa: Táo bón, buồn nôn, khô miệng bất thường.

Nội tiết: Mất kinh, tăng prolactin huyết.

Thần kinh: Rối loạn trương lực cơ, rối loạn vận động, giảm khả năng nhận thức. Ảo giác.

Khác: Nhịp tim chậm (đặc biệt với các chế phẩm dùng đường tiêm tĩnh mạch). Cảm giác sưng vú, tăng mẫn cảm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Mất bạch cầu hạt, mất bạch cầu trung tính.

Gan: Có thể gây độc cho gan.

TKTW: Hội chứng an thần kinh ác tính, co giật (đặc biệt trên bệnh nhân động kinh), lú lẫn.

Da: Phù nề loạn thần kinh mạch, phát ban, mề đay.
Hô hấp: Gây phù thanh quản.
Nội tiết: Tăng tiết sữa
ADR chưa xác định được tần suất gặp:
Tim mạch: Blốc nhĩ thất, chậm nhịp tim, ngừng tim trong thời gian ngắn sau khi tiêm, ngừng xoang (đặc biệt khi tiêm tĩnh mạch), kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, ứ nước, tăng huyết áp hay mạch nhanh, sốc, ngất sau khi tiêm.
TKTW: Chóng mặt, nhức đầu, mất ngủ, hội chứng Parkinson hay rối loạn vận động muộn và thường ở người cao tuổi điều trị kéo dài.
Nội tiết và chuyển hóa: Vú to ở đàn ông và có thể tăng nồng độ aldosteron trong máu.
Hệ bài tiết: Tiểu nhiều hoặc không tự chủ.
Thị giác: Rối loạn tầm nhìn.
Hô hấp: Co thắt phế quản.
Khác: Dị ứng, phản ứng phản vệ, methemoglobin huyết hay sulfhemoglobin huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nguy cơ triệu chứng ngoại tháp có thể giảm bằng cách dùng liều hàng ngày dưới 500 microgam/kg cân nặng. Nếu triệu chứng không giảm, nên ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc có thể dùng đường uống, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Nếu liều vượt quá 10 mg, metoclopramid tiêm phải pha loãng với 50 ml dung dịch tiêm phù hợp (dung dịch 0,9% natri clorid).
Uống: Dùng trước bữa ăn 30 phút và lúc đi ngủ. Thuốc nước, viên chỉ dành cho người lớn.
Tiêm: Pha loãng dung dịch tiêm đến nồng độ 0,2 mg/ml (nồng độ cao nhất là 5 mg/ml) và truyền trong khoảng 15 - 30 phút (tốc độ truyền tối đa 5 mg/ml).
Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm nhất trong vòng 3 phút. Tiêm tĩnh mạch nhanh có thể dẫn đến tình trạng lo lắng, bồn chồn, mất ngủ dẫn đến mệt mỏi, thẫn thờ. Cần kiểm soát chức năng thận, huyết áp và nhịp tim khi có chỉ định tiêm tĩnh mạch nhanh.

Liều dùng:

Đường tiêm:
Người lớn:
Dự phòng nôn, buồn nôn hậu phẫu: 10 mg
Dự phòng nôn, buồn nôn do xạ trị: 10 mg/lần, tối đa 3 lần/ngày.
Điều trị triệu chứng buồn nôn và nôn, bao gồm cả nôn và buồn nôn do đau nửa đầu cấp: 10 mg/lần, tối đa 3 lần/ngày.
Trẻ em 1 - 18 tuổi: Đường tĩnh mạch, 0,1 - 0,15 mg/kg, 1 - 3 lần/ngày, liều tối đa 0,5 mg/kg/ngày.

Bảng 1: Bảng tính liều cho trẻ em dùng đường tiêm

Tuổi	Cân nặng (kg)	Liều dùng (mg)	Số lần dùng tối đa/ngày
1 - 3	10 - 14	1	3
3 - 5	15 - 19	2	3
5 - 9	20 - 29	2,5	3
9 - 18	30 - 60	5	3
15 - 18	> 60	10	3

Thời gian điều trị:
Dự phòng nôn và buồn nôn xuất hiện muộn do hóa trị liệu: Tối đa trong vòng 5 ngày
Điều trị nôn và buồn nôn hậu phẫu: Tối đa trong vòng 48 giờ.

Đường uống:

Người lớn: Trong tất cả các chỉ định, 10 - 30 mg/ngày, chia làm 1 - 3 lần; tối đa 30 mg/ngày hoặc 0,5 mg/kg/ngày.
Trẻ em 1 - 18 tuổi: Dự phòng nôn và buồn nôn xuất hiện muộn do hóa trị liệu: 0,1 - 0,15 mg/kg × tối đa 3 lần/ngày. Liều tối đa 0,5 mg/kg/ngày; thời gian điều trị tối đa là 5 ngày.

Bảng 2: Bảng tính liều cho trẻ em dùng đường uống

Tuổi	Cân nặng (kg)	Liều dùng (mg)	Số lần dùng tối đa/ngày
1 - 3	10 - 14	1	3
3 - 5	15 - 19	2	3
5 - 9	20 - 29	2,5	3
9 - 18	30 - 60	5	3
15 - 18	> 60	10	3

Đường trực tràng:

Người lớn: 10 mg × tối đa 3 lần/ngày, trong tối đa 5 ngày. Khoảng cách dùng tối thiểu là 6 giờ, kể cả trường hợp nôn hoặc không dùng hết một liều thuốc.
Với dạng giải phóng kéo dài: Khoảng cách đưa liều tối thiểu là 12 giờ với viên hàm lượng 15 mg và 24 giờ với viên hàm lượng 30 mg, kể cả trường hợp nôn hoặc không dùng hết một liều thuốc.

Đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi: Cân nhắc giảm liều dựa trên thể trạng cụ thể.
Suy thận: Suy thận giai đoạn cuối (Cl_{cr} ≤ 15 ml/phút): Nên giảm liều hàng ngày xuống 75%. Suy thận trung bình hoặc nặng (Cl_{cr} 15 - 60 ml/phút): Nên giảm liều dùng xuống 50%.
Suy gan nặng: Nên giảm liều xuống 50%.

Tương tác thuốc

Chống chỉ định phối hợp các thuốc dopaminergic bao gồm cả thuốc không chống Parkinson và levodopa với metoclopramid vì có tính đối kháng lẫn nhau. Dùng một thuốc chống nôn khác không có tác dụng ngoại tháp.
Rượu có thể làm tăng tác dụng ức chế TKTW của metoclopramid, nên tránh phối hợp.
Do metoclopramid làm tăng nhu động đường tiêu hóa nên có thể làm thay đổi hấp thu của một số thuốc, cần cân nhắc khi phối hợp, cụ thể là:
Thuốc kháng cholinergic và dẫn xuất morphin:
Thuốc kháng cholinergic, dẫn xuất morphin: Có đối kháng tương tranh về ảnh hưởng trên nhu động đường tiêu hóa.
Thuốc giảm đau trung ương (dẫn xuất morphin, thuốc chống lo âu, thuốc an thần kháng histamin H_1, thuốc an thần chống trầm cảm, barbiturat, clonidin và các thuốc liên quan): Làm tăng ảnh hưởng trên tâm thần.
Thuốc an thần: Có thể làm tăng tác dụng của các thuốc an thần kinh và gây rối loạn ngoại tháp.
Thuốc hệ serotonergic: Có thể tăng nguy cơ gặp hội chứng serotonin.
Digoxin: Có thể làm giảm sinh khả dụng của serotonin, cần theo dõi nồng độ digoxin khi dùng phối hợp.
Cyclosporin: Làm tăng sinh khả dụng của cyclosporin, cần theo dõi nồng độ cyclosporin huyết tương khi dùng phối hợp.
Mivacurium và suxamethonium: Metoclopramid tiêm có thể làm kéo dài tác dụng chẹn thần kinh cơ của mivacurium và suxamethonium (thông qua ức chế cholinesterase huyết tương).
Các thuốc ức chế CYP2D6 mạnh, như fluoxetin và paroxetin, làm tăng mức độ phơi nhiễm metoclopramid trên bệnh nhân. Cần theo dõi bệnh nhân để phát hiện các ADR.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng.
Thuốc tiêm metoclopramid sau khi pha, có thể bảo quản tới 48 giờ nếu tránh ánh sáng.

Dung dịch metoclopramid pha với dung dịch natri clorid 0,9%, có thể bảo quản đông lạnh được tới 4 tuần.

Tương kỵ

Metoclopramid tiêm tương kỵ với cephalotin natri và các cephalosporin khác, cloramphenicol natri, calci gluconat, erythromycin lactobionat, furosemid, cisplatin, methotrexat, penicilin G kali và natri bicarbonat.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Rối loạn ngoại tháp, lơ mơ, lú lẫn, tình trạng ngủ gà (nặng), ngừng tim, ngừng thở. Các triệu chứng này cũng có thể gặp khi dùng liều bình thường nhưng hiếm, đặc biệt hay gặp ở trẻ em và người trẻ tuổi khi sử dụng liều cao để điều trị nôn và buồn nôn do thuốc chống ung thư.

Xử trí:

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nếu xảy ra rối loạn ngoại tháp, sử dụng các thuốc điều trị triệu chứng gồm benzodiazepin ở trẻ nhỏ và/hoặc các thuốc kháng cholinergic điều trị Parkinson ở người lớn. Nếu ngộ độc cấp và chưa mê, có thể rửa dạ dày. Nếu hôn mê, đặt nội khí có bóng chèn trước khi rửa dạ dày.

Thông tin qui chế

Metoclopramid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Briface-OPC; Elitan; Eminil; H-Peran; Metof; Opecolic; Perimirane; Pimeran; Primezane; Primperan; Siutamid; Ultimed-10; YSPPulin

METOPROLOL

Tên chung quốc tế: Metoprolol.

Mã ATC: C07AB02.

Loại thuốc: Thuốc ức chế thụ thể giao cảm chọn lọc beta$_1$; thuốc chống tăng huyết áp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 50 mg, 100 mg metoprolol tartrat.

Viên nén giải phóng chậm 50 mg, 100 mg, 200 mg metoprolol tartrat, metoprolol succinat.

Ống tiêm (metoprolol tartrat) 5 mg/5 ml. Mỗi ống tiêm chứa 45 mg natri clorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Metoprolol là một thuốc đối kháng chọn lọc beta$_1$-adrenergic không có hoạt tính nội tại giống thần kinh giao cảm. Tuy nhiên tác dụng không tuyệt đối trên thụ thể beta$_1$-adrenergic nằm chủ yếu ở cơ tim và metoprolol khi dùng liều cao cũng ức chế cả thụ thể beta$_2$-adrenergic nằm chủ yếu ở hệ cơ phế quản và mạch máu.

Metoprolol không có những tính chất chủ vận - beta, và có rất ít tác dụng ổn định màng. Thuốc có tác dụng giảm lực co cơ và nhịp tim.

Nghiên cứu dược lý lâm sàng đã xác nhận tác dụng chẹn beta của metoprolol ở người, như giảm tần số tim và lưu lượng tim lúc nghỉ và khi luyện tập, giảm huyết áp tâm thu khi luyện tập, ức chế nhịp tim nhanh gây bởi isoproterenol, và giảm nhịp tim nhanh thế đứng phản xạ.

Tính chọn lọc beta$_1$ tương đối được xác nhận, trên cơ sở metoprolol không có khả năng làm mất tác dụng gây giãn mạch của epinephrin trên thụ thể beta$_2$ ở người bình thường. Metoprolol làm chậm nhịp xoang và làm giảm dẫn truyền nút nhĩ - thất.

Metoprolol đã được chứng minh là một thuốc chống tăng huyết áp có hiệu lực khi dùng một mình hoặc kết hợp với thuốc lợi tiểu loại thiazid.

Do ngăn cản tác dụng làm tăng tần số tim, tăng huyết áp, tốc độ và mức độ co cơ tim của catecholamin, metoprolol làm giảm nhu cầu oxygen của tim ở mọi mức độ gắng sức, điều này làm cho thuốc có ích trong điều trị dài hạn chứng đau thắt ngực. Tuy nhiên, ở những người bệnh có suy tim, sự chẹn beta-adrenergic có thể làm tăng nhu cầu oxy do tăng độ dài sợi cơ thất trái và tăng áp lực buồng tim cuối tâm trương.

Chẹn beta$_2$-adrenergic dẫn đến co phế quản thụ động do cản trở hoạt tính gây giãn phế quản adrenergic nội sinh ở những người bệnh dễ bị co thắt phế quản, và cũng có thể cản trở tác dụng của thuốc giãn phế quản ngoại sinh ở những người bệnh này.

Metoprolol đã được chứng minh là một thuốc chống đau thắt ngực có hiệu quả, làm giảm số cơn đau thắt ngực và làm tăng khả năng gắng sức, và không khác với propranolol trong điều trị đau thắt ngực.

Trong một nghiên cứu lâm sàng lớn (1395 người bệnh được phân phối ngẫu nhiên), mù kép, có đối chứng với giả dược, đã chứng minh metoprolol làm giảm 36% tỷ lệ tử vong ở thời gian 3 tháng đối với những người bệnh nghi ngờ hoặc đã xác định là có nhồi máu cơ tim.

Dược động học

Sau khi uống, metoprolol tartrat được hấp thu gần như hoàn toàn, nhưng sinh khả dụng tương đối thấp (khoảng 50%) do sự chuyển hóa ban đầu. Thời gian hấp thu hoàn toàn một liều đơn 20 - 100 mg khoảng 2,5 - 3 giờ. Sau khi uống, khoảng 50% thuốc chuyển hóa qua gan lần đầu. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu dạng viên giải phóng kéo dài. Sau khi uống, thuốc xuất hiện trong huyết tương trong khoảng 10 phút và đạt nồng độ đỉnh sau 90 phút. Nồng độ của thuốc trong huyết tương thay đổi trong phạm vi rộng (tới 17 lần), có lẽ do những khác biệt di truyền trong tốc độ chuyển hóa.

Metoprolol được phân bố rộng trong cơ thể, nồng độ thuốc trong tim, gan, phổi, nước bọt lớn hơn trong huyết tương. Thuốc qua được hàng rào nhau thai, và máu não. Metoprolol gắn với protein huyết tương khoảng 11 - 12%. Thuốc xuất hiện trong sữa với nồng độ gấp 3 - 4 lần trong máu mẹ.

Metoprolol chuyển hóa mạnh bởi hệ thống CYP2D6 ở gan, và chỉ 10% thuốc đã uống được đào thải dưới dạng không biến đổi trong nước tiểu. Nửa đời của metoprolol từ 3 đến 4 giờ.

Sinh khả dụng toàn thân và nửa đời của metoprolol ở người bệnh suy thận không khác ở mức độ có ý nghĩa lâm sàng so với người bình thường. Do đó, thường không cần phải giảm liều đối với người bệnh suy thận mạn tính.

Khoảng 95% thuốc được thải qua thận sau 72 giờ. Khoảng 5% liều uống và 10% liều tiêm tĩnh mạch được thải ra nước tiểu dưới dạng không đổi.

Tác dụng chẹn beta có ý nghĩa (được đánh giá bằng giảm tần số tim khi gắng sức) xuất hiện trong vòng 1 giờ sau khi uống, và thời gian kéo dài phụ thuộc vào liều. Sau khi tiêm truyền metoprolol trong thời gian 10 phút, đã đạt chẹn beta tối đa ở khoảng 20 phút.

Tác dụng chẹn beta tối đa tương đương giữa liều uống và tiêm tĩnh mạch ở tỷ lệ khoảng 2,5 : 1.

Chỉ định

Viên nén metoprolol điều trị tăng huyết áp. Có thể dùng metoprolol riêng biệt hoặc kết hợp với thuốc chống tăng huyết áp khác.

Metoprolol điều trị dài hạn đau thắt ngực.

Metoprolol tiêm và viên được chỉ định điều trị người bệnh đã xác định hoặc nghi ngờ có nhồi máu cơ tim cấp ổn định về mặt huyết động, để làm giảm tử vong tim mạch. Metoprolol tiêm tĩnh mạch có thể bắt đầu điều trị ngay khi tình trạng lâm sàng người bệnh cho

phép. Hoặc có thể bắt đầu điều trị trong vòng 3 đến 10 ngày sau khi xảy ra nhồi máu cơ tim cấp tính.
Metoprolol có thể dùng trong phác đồ điều trị suy tim mạn tính (NYHA độ 2 hoặc độ 3). Bệnh nhân phải được điều trị với ức chế men chuyển, lợi tiểu, digoxin trước để đạt tình trạng "khô" (hết phù, không có ran ở phổi...) sau đó mới thêm metoprolol. Liều khởi đầu phải rất thấp và tăng liều rất chậm.
Điều trị loạn nhịp tim.
Phòng đau nửa đầu.

Chống chỉ định
Trong điều trị tăng huyết áp và đau thắt ngực, metoprolol chống chỉ định đối với những người bệnh có nhịp tim chậm xoang, blốc nhĩ thất độ 2 hoặc 3. Sốc do tim và suy tim mất bù.
Trong điều trị nhồi máu cơ tim, metoprolol chống chỉ định đối với những người bệnh có tần số tim dưới 45 lần/phút; blốc nhĩ thất độ 2 hoặc độ 3; blốc nhĩ thất độ 1 rõ rệt (khoảng PR ≥ 0,24 giây; huyết áp tâm thu dưới 100 mm Hg; hoặc suy tim từ vừa đến nặng).
Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc và với các thuốc chẹn beta khác.

Thận trọng
Thận trọng trong những trường hợp hen phế quản hoặc bệnh phổi tắc nghẽn khác; trong sử dụng đồng thời với thuốc mê hô hấp; kết hợp với verapamil, digitalis hoặc thuốc chống loạn nhịp nhóm I, đặc biệt nhóm IA và nhóm IC; khập khễnh cách hồi; suy giảm nghiêm trọng chức năng thận.
Trong điều trị tăng huyết áp và đau thắt ngực
Không được ngừng thuốc đột ngột, nhất là ở người cao tuổi, khi thay thuốc chống tăng huyết áp cho bệnh nhân, metoprolol cũng phải giảm dần liều rồi mới cắt thuốc.
Suy tim: Thuốc chẹn beta có nguy cơ tăng ức chế tính co cơ tim và có thể thúc đẩy suy tim nặng hơn. Đối với người bệnh tăng huyết áp và đau thắt ngực có suy tim sung huyết được điều trị bằng digitalis và thuốc lợi tiểu, phải sử dụng metoprolol thận trọng. Cả digitalis và metoprolol đều làm chậm dẫn truyền nhĩ - thất.
Ở người bệnh không có bệnh sử về suy tim: Ức chế liên tục cơ tim với những thuốc chẹn beta trong một thời gian có thể dẫn tới suy tim, trong một số trường hợp. Khi có triệu chứng hoặc dấu hiệu đầu tiên của suy tim, cần cho digital đầy đủ và/hoặc một thuốc lợi tiểu. Phải theo dõi sát người bệnh. Nếu suy tim không đỡ, phải ngừng metoprolol.
Bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim: Nếu ngừng dùng đột ngột thuốc chẹn beta có thể làm cơn đau thắt ngực nặng lên, và trong một số trường hợp xảy ra nhồi máu cơ tim. Do đó liều lượng metoprolol phải giảm từ từ trong thời gian 1 - 2 tuần và phải theo dõi sát người bệnh. Nếu đau thắt ngực nặng lên hoặc có suy động mạch vành, phải tạm thời cho lại ngay metoprolol trong khi chờ các biện pháp khác.
Co thắt phế quản: Vì tính chọn lọc $beta_1$ là tương đối, nên có thể dùng metoprolol với mức thận trọng cần thiết ở người bệnh có bệnh co thắt phế quản không đáp ứng, hoặc không dung nạp liệu pháp chống tăng huyết áp khác. Chính vì tính chọn lọc $beta_1$ không tuyệt đối, có thể dùng đồng thời một thuốc kích thích $beta_2$, và dùng liều metoprolol thấp nhất có thể được.
Đái tháo đường và giảm glucose huyết: Phải dùng metoprolol thận trọng ở người bệnh đái tháo đường. Thuốc chẹn beta có thể che lấp nhịp tim nhanh do hạ glucose huyết. Tuy nhiên các phản ứng khác như chóng mặt, vã mồ hôi có thể ít bị ảnh hưởng.
Nhiễm độc tuyến giáp: Chẹn beta-adrenergic có thể che lấp một số dấu hiệu lâm sàng (ví dụ, nhịp tim nhanh) của cường tuyến giáp. Ngừng thuốc đột ngột có thể thúc đẩy cơn nhiễm độc tuyến giáp. Phải tránh ngừng thuốc đột ngột.
Metoprolol phải dùng thận trọng ở người có tổn thương gan.

Thời kỳ mang thai
Có nguy cơ nhịp tim chậm ở thai nhi và trẻ sơ sinh.
Thuốc dễ dàng đi qua nhau thai, làm nồng độ metoprolol trong huyết thanh của mẹ và thai nhi lúc sinh gần bằng nhau.
Vì chưa nghiên cứu đầy đủ và kiểm tra chặt chẽ nên chỉ được dùng metoprolol cho người trong thời kỳ mang thai nếu thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Metoprolol được bài tiết trong sữa với lượng rất nhỏ. Trẻ nhỏ bú một lít sữa mẹ một ngày có thể đã nhận một liều nhỏ hơn 1 mg metoprolol. Thận trọng khi dùng metoprolol cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Phần lớn ở mức độ nhẹ và có tính nhất thời.
Thường gặp, ADR > 1/100
Thần kinh trung ương: Mệt mỏi, chóng mặt, trầm cảm.
Tim mạch: Nhịp tim chậm, thở nông, giảm huyết áp, giảm tuần hoàn ngoại biên (lạnh các chi).
Da: Ngứa, ban, phản ứng quá mẫn
Dạ dày - ruột: Ợ nóng, ỉa chảy, khô miệng, đau bụng, táo bón.
Hô hấp: Thở khò khè, khó thở.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Tim mạch: Suy tim, hiện tượng Raynaud
Dạ dày - ruột: Táo bón, buồn nôn.
Nội tiết, chuyển hóa: Giảm ham muốn, bệnh Peyronie, nặng thêm bệnh đái tháo đường.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Toàn thân: Tăng tiết mồ hôi.
Thần kinh trung ương: Ác mộng, trầm cảm, ảo giác.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Trong điều trị tăng huyết áp và đau thắt ngực với thuốc chẹn beta
Khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên đe dọa suy tim, cần điều trị người bệnh với digitalis và/hoặc thuốc lợi tiểu. Phải theo dõi chặt chẽ các đáp ứng. Nếu suy tim tiếp diễn, mặc dù đã điều trị digitalis và thuốc lợi tiểu, phải ngừng dùng metoprolol.
Khi ngừng metoprolol đã được dùng dài hạn trước đó, phải giảm liều dần dần trong thời gian 1 - 2 tuần và theo dõi cẩn thận người bệnh. Cần lưu ý là các bệnh nhân tăng huyết áp hay kèm theo có tổn thương động mạch vành và nhiều trường hợp ở dạng không triệu chứng, do vậy nếu buộc phải ngừng sử dụng metoprolol trên các đối tượng này thì cần giảm liều từ từ, tránh ngừng thuốc đột ngột.
Phải cẩn thận khi xử trí những người bệnh nghi ngờ có nhiễm độc tuyến giáp để tránh ngừng đột ngột thuốc chẹn beta, vì có thể thúc đẩy cơn nhiễm độc xảy ra.
Trong điều trị nhồi máu cơ tim với thuốc chẹn beta
Phải theo dõi cẩn thận tình trạng huyết động của người bệnh. Nếu suy tim xảy ra hoặc vẫn tồn tại mặc dù đã điều trị đầy đủ, phải ngừng metoprolol.
Nếu tần số xoang giảm dưới 40 nhịp/phút, đặc biệt nếu kết hợp với dấu hiệu giảm lưu lượng tim, có thể tiêm tĩnh mạch atropin (0,25 - 0,5 mg). Nếu trị liệu với atropin không có hiệu quả, phải ngừng metoprolol và dùng thận trọng isoproterenol hoặc xem xét đặt máy tạo nhịp tim.
Nếu xảy ra blốc tim, phải ngừng metoprolol và cân nhắc việc điều trị với atropin, isoproterenol hoặc đặt máy tạo nhịp tim.
Nếu hạ huyết áp (huyết áp tâm thu ≤ 90 mm Hg), phải ngừng metoprolol và đánh giá cẩn thận tình trạng huyết động và mức độ thương tổn cơ tim của người bệnh. Áp dụng liệu pháp thích hợp truyền dịch, thuốc tăng co sợi cơ tim hoặc phương thức điều trị khác.

Phải dùng metoprolol một cách thận trọng ở người bệnh suy giảm chức năng gan.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc uống metoprolol là dạng metoprolol tartrat và metoprolol succinat và thuốc tiêm tĩnh mạch metoprolol là dạng metoprolol tartrat. Có thể dùng thuốc tiêm tĩnh mạch ở giai đoạn sớm nhồi máu cơ tim cấp được xác định hoặc nghi ngờ. Nên uống metoprolol tartrat cùng hoặc ngay sau bữa ăn. Thức ăn có vẻ không ảnh hưởng đến khả dụng sinh học của viên metoprolol succinat giải phóng chậm. Liều metoprolol tartrat cho hàng ngày có thể là liều duy nhất hoặc chia thành liều nhỏ. Metoprolol succinat viên giải phóng chậm phải nuốt (không nhai) uống 1 lần trong ngày.

Liều dùng:

Phụ thuộc theo đáp ứng của người bệnh. Phải kiểm tra huyết áp vào thời gian cuối liều để xem huyết áp có được duy trì tốt suốt ngày không.

Tăng huyết áp: Liều bắt đầu thông thường là 50 - 100 mg mỗi ngày, uống một lần hoặc chia thành liều nhỏ, dùng một mình hoặc phối hợp với một thuốc lợi tiểu. Có thể tăng liều cách một tuần (hay dài hơn) cho tới khi đạt giảm huyết áp tối ưu. Thường liều dùng có tác dụng tối đa trong vòng 1 tuần. Liều hiệu quả thường là 50 - 300 mg mỗi ngày. Khi dùng thuốc mỗi ngày một lần mà có hiệu quả và có thể duy trì giảm huyết áp trong cả ngày, thì liều thấp hơn (đặc biệt 50 mg) không thể duy trì được tác dụng đầy đủ vào cuối thời gian 24 giờ, và có thể cần dùng liều hàng ngày lớn hơn hoặc dùng nhiều lần hơn.

Viên giải phóng chậm: Liều hàng ngày giống như trên nhưng uống 1 lần.

Đau thắt ngực: Liều bắt đầu thông thường là 50 - 100 mg mỗi ngày, chia làm 2 lần uống. Có thể tăng dần liều cách một tuần cho tới khi đạt đáp ứng lâm sàng tối ưu hoặc khi nhịp tim chậm rõ rệt. Liều hiệu quả từ 50 - 400 mg mỗi ngày. Nếu cần ngừng metoprolol, nên giảm dần liều trong thời gian 1 đến 2 tuần.

Điều trị sớm nhồi máu cơ tim: Nên bắt đầu điều trị metoprolol càng sớm càng tốt nếu bệnh nhân không có dấu hiệu bất ổn về huyết động và các loạn nhịp chậm và bắt đầu bằng tiêm tĩnh mạch ba lần, mỗi lần 5 mg metoprolol, tiêm cách nhau khoảng 2 phút. Trong khi tiêm tĩnh mạch, phải giám sát cẩn thận huyết áp, tần số tim, và điện tâm đồ. Nên cho người bệnh uống viên nén metoprolol mỗi lần 50 mg, cứ 6 giờ một lần, bắt đầu cho uống 15 phút sau lần tiêm tĩnh mạch cuối cùng, và tiếp tục trong 48 giờ. Sau đó, người bệnh dùng liều duy trì mỗi lần 50 mg, ngày 2 lần.

Những người bệnh tỏ ra không dung nạp toàn liều tiêm tĩnh mạch thì nên bắt đầu điều trị với viên nén metoprolol mỗi lần 25 mg hoặc 50 mg, cứ 6 giờ một lần, vào thời gian 15 phút sau lần tiêm tĩnh mạch cuối cùng, ngay khi tình trạng lâm sàng của người bệnh cho phép. Ở người bệnh không dung nạp thuốc nghiêm trọng, phải ngừng điều trị với metoprolol.

Điều trị muộn - nhồi máu cơ tim: Nên bắt đầu điều trị người bệnh với viên nén metoprolol, mỗi lần 100 mg, ngày 2 lần ngay khi điều kiện lâm sàng cho phép; điều trị liên tục trong ít nhất 3 tháng.

Điều trị loạn nhịp tim: Liều uống thường dùng là 50 mg, 2 hoặc 3 lần mỗi ngày. Nếu cần, tăng lên tới 300 mg mỗi ngày, chia thành nhiều liều nhỏ. Để điều trị cấp cứu loạn nhịp tim, có thể tiêm tĩnh mạch liều khởi đầu tới 5 mg, với tốc độ 1 - 2 mg/phút.

Nếu cần thiết, có thể nhắc lại ở khoảng cách 5 phút một lần cho tới tổng liều là 15 mg. Khi loạn nhịp cấp đã được kiểm soát, có thể bắt đầu dùng liều duy trì uống không vượt quá 50 mg, 3 lần mỗi ngày, 4 - 6 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch.

Liều người cao tuổi: Người cao tuổi có thể tăng hoặc giảm nhạy cảm với tác dụng của liều thông thường ở người lớn.

Liều trẻ em: Điều trị tăng huyết áp ở trẻ em 1 tháng đến 12 tuổi: Uống metoprolol tartrat 1 mg/kg 2 lần/ngày. Nếu cần có thể tăng liều đến 6 mg/kg/ngày (tối đa 200 mg/ngày) chia làm 2 - 4 lần. Trẻ em trên 12 tuổi dùng liều như người lớn.

Dự phòng đau nửa đầu: 100 - 200 mg/ngày chia làm nhiều lần.

Tương tác thuốc

Tương tác dược động học và dược lực học đã quan sát thấy có giữa thuốc chẹn beta-adrenergic và những thuốc khác. Muối nhôm, cholestyramin và cholestipol có thể làm giảm hấp thu thuốc chẹn beta. Những thuốc như phenytoin, rifampin, phenobarbital, và cả hút thuốc lá, đều gây cảm ứng những enzym biến đổi sinh học ở gan, và có thể làm giảm nồng độ huyết tương của thuốc đối kháng beta-adrenergic do bị chuyển hóa mạnh. Cimetidin và hydralazin có thể làm tăng khả dụng sinh học của metoprolol do ảnh hưởng đến lưu lượng máu ở gan. Những thuốc đối kháng beta-adrenergic có thể làm giảm sự thanh thải của lidocain.

Những thuốc đối kháng beta-adrenergic và thuốc chẹn Ca^{2+} có tác dụng cộng trên hệ thống dẫn truyền ở tim. Tác dụng cộng trên huyết áp thường thấy giữa thuốc chẹn beta và thuốc chống tăng huyết áp khác. Tuy nhiên, indomethacin và thuốc chống viêm không steroid khác có thể đối lập với tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc đối kháng beta-adrenergic.

Tránh phối hợp: Methacholin

Tăng tác dụng: Làm tăng tác dụng thuốc lợi tiểu, thuốc đối kháng thụ thể beta, verapamil làm tăng sinh khả dụng đường uống của metoprolol. Các thuốc ức chế CYP2D6 (bupropion, cimetidin, diphenhydramin, fluoxetin, hydroxycholoquin, paroxetin, propafenon, quinidin, ritonavir, terbinafin, thioridazin) làm tăng nồng độ trong huyết tương của metoprolol. Metoprolol làm tăng tác dụng của phenothiazin, glycoside trợ tim, insulin, lidocain, midodrin, rituximab.

Giảm tác dụng: Metoprolol làm giảm tác dụng của thuốc chủ vận $beta_2$: Dẫn xuất của theophylin. Tác dụng của metoprolol bị giảm bởi methylphenidat, NSAID, dẫn xuất rifamicin, yohimbin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén metoprolol ở nhiệt độ 15 - 30 ^oC và chống ẩm mốc. Đựng thuốc trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Bảo quản thuốc tiêm ở nhiệt độ không quá 30 ^oC. Tránh ánh sáng.

Metoprolol tartrat 400 microgam/ml pha trong glucose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% ổn định trong 36 giờ ở 24 ^oC trong đồ chứa bằng PVC.

Quá liều và xử trí

Những dấu hiệu và triệu chứng có thể xảy ra trong sử dụng quá liều với metoprolol là nhịp tim chậm, hạ huyết áp, co thắt phế quản, suy tim.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu; có thể áp dụng những biện pháp sau đây:

Rửa dạ dày.

Nhịp tim chậm: Dùng atropin. Nếu không có đáp ứng, có thể sử dụng thận trọng isoproterenol.

Hạ huyết áp: Có thể dùng một thuốc tăng huyết áp, ví dụ, levarterenol hoặc dopamin.

Co thắt phế quản: Có thể dùng một thuốc kích thích $beta_2$ và/hoặc một dẫn chất theophylin.

Suy tim: Có thể dùng một glycosid của digitalis và thuốc lợi tiểu. Trong choáng do tính co cơ tim không đầy đủ, có thể cân nhắc dùng dobutamin, isoproterenol hoặc glucagon.

Thông tin qui chế

Metoprolol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Apo-Metoprolol-L; Betaloc; Betaloc Zok; Egilok; Metoblock; Metohexal 100; Succipres; Sunprolomet 50.

METRIFONAT

Tên chung quốc tế: Metrifonate.

Mã ATC: P02BB01.

Loại thuốc: Thuốc diệt giun sán.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Metrifonat còn gọi là trichlorfon là hợp chất phospho hữu cơ có tác dụng diệt giun sán.
Trước đây, metrifonat đã được dùng làm thuốc diệt côn trùng và thuốc diệt ký sinh trùng trong thú y và điều trị giun đũa. Hiện nay, thuốc này chỉ là lựa chọn thứ 2, được dùng thay thế praziquantel để điều trị sán máng *Schistosoma haematobium* khi không có sẵn praziquantel.
Cơ chế tác dụng chính xác của metrifonat còn chưa biết, có thể là do một lượng thuốc được biến đổi thành dichlorvos là chất kháng cholinesterase rất mạnh. Cholinesterase của sán máng nhạy cảm với chất chuyển hóa này hơn cholinesterase của người.
Mặc dù trước đây có những lo ngại về độc tính tiềm tàng của thuốc, nhưng metrifonat được dung nạp tốt và đã được sử dụng có hiệu quả và rộng rãi trong những chương trình kiểm soát giun sán ở cộng đồng. Trong những chương trình điều trị công cộng, khi giá cả là yếu tố chính, metrifonat có thể thích hợp hơn praziquantel, nhưng từ những năm 2000, WHO đã ngừng khuyến cáo dùng metrifonat để điều trị sán máng do người dân khó thực hiện việc phải uống nhiều liều thuốc.
Dược động học
Hấp thu: Metrifonat được hấp thu qua đường tiêu hóa. Sau khi uống 7,5 - 10 mg/kg metrifonat, nồng độ đỉnh đạt được trong huyết tương trong vòng 2 giờ sau khi uống. Nồng độ dichlorovos trong huyết tương khoảng 1% nồng độ metrifonat. Sau khi uống 4 mg/kg/ngày ở 14 người bệnh bị Alzheimer, nồng độ đỉnh đạt được trong khoảng 45 - 50 phút sau khi uống. Nồng độ tối đa: 3 - 3,5 mg/lít.
Phân bố: Gắn vào protein dưới 15%. Thuốc phân bố vào dịch não tủy, có nghiên cứu cho thấy metrifonat có thể làm giảm hoạt tính acetylcholinesterase ở dịch não tủy, song song với tác dụng ức chế ở các enzym ngoại vi.
Chuyển hóa: Chưa rõ vị trí chuyển hóa của thuốc. Con đường chuyển hóa chính của metrifonat là glucuro liên hợp. Chất chuyển hóa chính là dichlorvos.
Thải trừ: Thuốc thải trừ qua thận, chủ yếu dưới dạng glucuronid. Chỉ 0,6 - 1,9% liều thải trừ qua thận dưới dạng thuốc không biến đổi.
Nửa đời thải trừ: Metrifonat: 2 - 4,6 giờ; dichlorvos: 3,8 giờ.

Chỉ định
Điều trị nhiễm sán máng *S. haematobium*.

Chống chỉ định
Không được dùng cho người bệnh đang dùng các thuốc ức chế thần kinh cơ loại khử cực như suxamethonium trong ít nhất 48 giờ sau khi dùng metrifonat.
Mẫn cảm với metrifonat hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.
Người bệnh giảm cholinesterase trong huyết tương hoặc hồng cầu.

Thận trọng
Cần tránh dùng metrifonat ở những người mới tiếp xúc với các thuốc diệt côn trùng hoặc các hóa chất khác dùng trong nông nghiệp có hoạt tính kháng cholinesterase.
Bột thuốc metrifonat khi hít, nuốt phải hoặc bị dính vào tay rất độc. Thuốc dính trên da có thể rửa sạch bằng nước và xà phòng. Nếu bị dính vào mắt phải rửa mắt ngay. Lọ đựng thuốc nên ngâm trong dung dịch natri hydroxyd 2%.

Thời kỳ mang thai
Đã có báo cáo trường hợp trẻ sơ sinh bị não úng thủy và bị thoát vị màng tủy - tủy, có mẹ đã điều trị 2 lần bằng metrifonat trong tháng thứ 2 của thai kỳ. Có thể có sự liên quan giữa dị tật bẩm sinh và sử dụng metrifonat để diệt ký sinh trùng ở cá.

Thời kỳ cho con bú
Chưa có thông tin về metrifonat có bài tiết qua sữa hay không, không nên dùng thuốc cho phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR >1/100
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, nhức đầu, chóng mặt, mệt mỏi.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Máu: Nồng độ enzym cholinesterase trong huyết tương bị ức chế tới mức gần như hoàn toàn và trong hồng cầu bị ức chế tới 80%.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Atropin được dùng để làm giảm nhẹ các tác dụng không mong muốn mà không ảnh hưởng gì đến tác dụng diệt sán của metrifonat.

Liều lượng và cách dùng
Người lớn và trẻ em: Một liều 7,5 - 10 mg/kg x 3 đợt, mỗi đợt cách nhau 2 tuần. Người bệnh khó tuân thủ phác đồ này. Một liều đơn độc 10 mg/kg, cho cách nhau 3, 6 hoặc 12 tháng đã được dùng. Dùng liều 5 mg/kg x 3 lần trong 1 ngày cũng cho kết quả tương tự.
Suy thận: Không cần điều chỉnh liều.

Tương tác thuốc
Metrifonat kéo dài tác dụng giãn cơ của succinylcholin.
Bệnh nhân điều trị metrifonat không nên cho dùng thuốc khử cực chẹn thần kinh cơ như suxamethonium trong ít nhất 48 giờ.
Tránh dùng metrifonat trong thời gian dùng thuốc diệt côn trùng hoặc các hóa chất nông nghiệp có hoạt tính kháng cholinesterase khác.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản dưới 25 ^{o}C, tốt nhất là trong tủ lạnh.

Quá liều và xử trí
Ngộ độc cấp: Phải xử trí ngay lập tức.
Nếu mới chỉ uống trong vòng 1 - 2 giờ: Gây nôn ngay.
Atropin sulfat (đối với người lớn: 1 mg, cứ 6 giờ 1 lần) được xem là chất giải độc đặc hiệu làm giảm nhẹ các triệu chứng của hoạt tính cholinergic.

Thông tin qui chế
Metrifonat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

METRONIDAZOL

Tên chung quốc tế: Metronidazole.

Mã ATC: A01AB17, D06BX01, G01AF01, J01XD01, P01AB01.

Loại thuốc: Thuốc kháng khuẩn, thuốc chống động vật nguyên sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 250 mg, 500 mg; thuốc đạn trực tràng 500 mg, 1 000 mg; thuốc trứng 500 mg.
Hỗn dịch: 40 mg/ml; Dạng gel dùng tại chỗ: Tuýp 30 g (750 mg/100 g gel).

Dung dịch truyền tĩnh mạch: Lọ 500 mg metronidazol/100 ml, pha trong dung dịch đệm đẳng trương hoặc có thêm manitol.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Metronidazol là một dẫn chất 5-nitroimidazol, có phổ hoạt tính rộng trên động vật nguyên sinh như amip, *Giardia* và vi khuẩn kị khí.

Cơ chế tác dụng của metronidazol còn chưa thật rõ. Trong tế bào vi khuẩn hoặc động vật nguyên sinh, nhóm 5-nitro của thuốc bị khử bởi nitroreductase của vi khuẩn thành các chất trung gian độc với tế bào. Các chất này liên kết với cấu trúc xoắn của phân tử DNA làm ngừng quá trình sao chép, cuối cùng làm tế bào bị chết. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy một vài yếu tố ảnh hưởng tương đối tới độ nhạy cảm của vi khuẩn với thuốc đặc biệt là điều kiện yếm khí của môi trường nuôi cấy. Sự tương tác giữa các vi khuẩn và metronidazol cũng đã thấy mô tả, như metronidazol có thể ức chế *E. coli* khi có mặt *B. fragilis* và tăng tỷ lệ diệt khuẩn với *B. fragilis* khi môi trường có *E. coli.*

Metronidazol có tác dụng chống viêm với cơ chế hiện chưa rõ.

Phổ tác dụng: Nói chung, metronidazol có tác dụng với hầu hết các vi khuẩn kỵ khí và nhiều loại động vật nguyên sinh. Thuốc cũng có độc với cả các tế bào thiếu oxy hoặc giảm tiêu thụ oxy. Metronidazol không có tác dụng với nấm, virus và hầu hết các vi khuẩn hiếu khí và vi khuẩn kỵ khí không bắt buộc (tùy ý).

Với vi khuẩn: *In vitro*, metronidazol có tác dụng với nhiều loại vi khuẩn gram âm kỵ khí như *Bacteroides fragilis, B. distasonis, B. ovatus, B. thetaiotaomicron, B. oreolyticus, B. vulgaris, Porphyromonas asaccharolytic, P. gingivalis, Prevotella bivia, P. disiens, P. intermedia, Fusobacterium* và *Veillonella;* Một số chủng *Mobiluncus;* Thuốc cũng có tác dụng trên một số chủng kỵ khí gram dương như *Clostridium, C. difficile, C. perfringens, Eubacterium, Peptococus,* và *Peptostreptococus.*

Hầu hết các chủng *Gardnerella vaginalis* chỉ nhạy cảm với metronidazol ở nồng độ cao. Tuy nhiên, chất chuyển hóa 2-hydroxy của metronidazol có tác dụng trên vi khuẩn này gấp khoảng 4 - 8 lần so với metronidazol, và do vậy thuốc có tác dụng *in vivo*. Metronidazol có tác dụng hạn chế trên *Lactobacillus* hoặc các vi khuẩn hiếu khí khác phân lập từ âm đạo.

In vitro, Nồng độ tối thiểu ức chế 90% (MIC_{90}) các chủng vi khuẩn kỵ khí Gram âm và dương nhạy cảm khoảng 0,125 - 6,25 microgam/ml. Nghiên cứu cho thấy nếu nồng độ ức chế tối thiểu của thuốc vào khoảng ≤ 8 microgam/ml, thì được coi là nhạy cảm với metronidazol, và nếu nồng độ đó ≥ 32 microgam/ml thì xem như vi khuẩn đã kháng thuốc.

Với động vật nguyên sinh: Metronidazol có tác dụng với *Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis, Giardia lamblia* và *Balantidium coli. In vitro*, hầu hết các chủng *E. histolytica* và *T. vaginalis* bị ức chế ở nồng độ thấp hơn 3 microgam/ml và hầu hết các chủng *G. lamblia* bị ức chế ở nồng độ khoảng từ 0,8 - 32 microgam/ml.

Kháng thuốc: Đã có báo cáo có tới 70 - 75% chủng *Actinomyces* spp. và *Propionibacterium, Lactobacillus* kháng metronidazol. Kháng chéo với các nitroimidazol khác như tinidazol cũng đã xảy ra. Kháng thuốc tự nhiên và mắc phải ở một số chủng *Trichomonas vaginalis* cũng đã thấy thông báo. Mặc dù chưa rõ về mức độ quan trọng trên lâm sàng, nhưng nghiên cứu *in vitro* cho thấy một số chủng phân lập *T. vaginalis* giảm nhạy cảm với metronidazol cũng giảm nhạy cảm với tinidazol. Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MLC) của tinidazol với chủng này thấp hơn so với của metronidazol. Một số trường hợp kháng thuốc hiếm gặp hơn đã thấy báo cáo với *Bacteroides fragilis* và các vi khuẩn kỵ khí khi điều trị dài ngày.

Nghiên cứu cho thấy các chủng kháng metronidazol chứa ít ferredoxin, một protein có tác dụng xúc tác khử hóa metronidazol có trong các chủng này. Có lẽ vì ferredoxin giảm nhưng không mất hoàn toàn nên trường hợp các chủng vi khuẩn kháng thuốc vẫn có thể đáp ứng khi dùng metronidazol liều cao và kéo dài.

Khi dùng metronidazol đơn độc để điều trị *Campylobacter* hoặc *Helicobacter pylori* thì kháng thuốc phát triển khá nhanh. Do vậy, khi bị nhiễm cả vi khuẩn ưa khí và kỵ khí, phải phối hợp metronidazol với các thuốc kháng khuẩn khác.

Dược động học

Metronidazol thường hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi uống. Khoảng 80% liều được hấp thu từ đường tiêu hóa. Sau khi uống liều đơn 500 mg dạng thuốc qui ước, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 11,5 - 13 microgam/ml trong vòng 1 - 3 giờ. Có sự tương quan tuyến tính giữa liều dùng và nồng độ trong huyết tương trong khoảng liều từ 200 - 2 000 mg. Dùng liều 750 mg dạng kéo dài trong 7 ngày liên tiếp, nồng độ đỉnh trung bình ở trạng thái cân bằng đạt được khoảng 12,5 microgam/ml và duy trì trong khoảng 6 - 8 giờ sau khi uống thuốc trong tình trạng đói, và đạt nồng độ cao hơn 19,4 microgam/ml, duy trì khoảng 4,6 giờ sau khi uống thuốc trong tình trạng không đói. Khi dùng liều khởi đầu 15 mg/kg tiêm truyền trong 1 giờ, sau đó truyền 7,5 mg/kg, 6 giờ một liều thì nồng độ đỉnh huyết tương đạt được ở trạng thái cân bằng khoảng 26 microgam/ml. Dược động học của metronidazol khi dùng tại chỗ (dưới dạng đặt) khác nhiều so với khi dùng toàn thân (đường tiêm hoặc uống). Liều đơn 5 g gel (37,5 mg metronidazol) đặt vào âm đạo, nồng độ metronidazol trung bình trong huyết tương đạt được 237 nanogam/ml (từ 152 - 368 nanogam/ml) trong khoảng 6 - 12 giờ sau khi đặt, bằng khoảng 2% nồng độ đỉnh huyết tương khi uống liều đơn 500 mg. Diện tích dưới đường cong (AUC) khi dùng dạng thuốc đặt xấp xỉ bằng 50% khi dùng đường uống sau khi cân bằng liều.

Metronidazol phân bố tốt vào các mô và dịch cơ thể, kể cả xương, mật, nước bọt, dịch ối, dịch màng bụng, dịch tiết sinh dục, dịch não tủy và hồng cầu. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy đạt được xấp xỉ 43% nồng độ trong huyết tương trong trường hợp màng não không bị viêm, và tương đương khi bị viêm. Thuốc có thể qua nhau thai và vào sữa với nồng độ xấp xỉ nồng độ trong huyết tương. Khoảng dưới 20 % thuốc liên kết với protein huyết tương.

Khoảng 30 - 60% liều metronidazol dùng đường uống hoặc tiêm chuyển hóa ở gan thành các chất chuyển hóa dạng hydroxy và glucuronid. Chất chuyển hóa 2-hydroxy cũng có tác dụng dược lý trên vi khuẩn và động vật nguyên sinh.

Ở người có chức năng gan, thận bình thường, nửa đời thải trừ trung bình của metronidazol trong huyết tương khoảng 6 - 8 giờ và chất chuyển hóa hydroxy khoảng 9,5 - 19,2 giờ. Nửa đời thải trừ không bị ảnh hưởng khi suy giảm chức năng thận, có thể bị kéo dài khi bị suy giảm chức năng gan (có thể tới 10,3 - 29,5 giờ). Trên 90% liều uống được thải trừ qua thận trong vòng 24 giờ, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa và dưới 10% dưới dạng chưa chuyển hóa. Khoảng 14% liều dùng thải trừ qua phân. Có thể loại metronidazol ra khỏi cơ thể bằng thẩm tách máu, nhưng kém hiệu quả khi thẩm phân màng bụng.

Chỉ định

Điều trị nhiễm amip: Metronidazol dùng đường uống để điều trị các thể nhiễm amip cấp ở đường ruột và áp xe gan do amip gây ra bởi *Entamoeba histolytica.* Thuốc không được khuyên dùng cho trường hợp người bệnh có kén amip không có triệu chứng bệnh do tác dụng của metronidazol hạn chế với *E. histolytica* ở trong kén. Với trường hợp này, phải điều trị với các thuốc có khả năng diệt amip trong kén như iodoquinol, paromomycin hoặc diloxanid furoat. Điều trị các trường hợp nhiễm vi khuẩn kỵ khí và vi khuẩn hiếu

khí - kỵ khí hỗn hợp: Dùng đường uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch điều trị các nhiễm khuẩn nặng như nhiễm khuẩn trong ổ bụng (viêm màng bụng, áp xe ổ bụng, viêm màng trong tử cung, viêm vòi buồng trứng và nhiễm khuẩn âm đạo sau phẫu thuật), nhiễm khuẩn da và cấu trúc da, nhiễm khuẩn ở xương, khớp, đường hô hấp dưới (bao gồm viêm phổi, viêm màng phổi mủ, áp xe phổi); nhiễm khuẩn hệ não tủy (bao gồm viêm màng não và áp xe não), nhiễm khuẩn huyết, viêm màng trong tim gây ra bởi các chủng vi khuẩn nhạy cảm. Metronidazol có hiệu quả trong trường hợp nhiễm *B. fragilis* mà không đáp ứng với clindamycin, cloramphenicol hoặc penicilin. Vì metronidazol không có tác dụng với hầu hết các vi khuẩn hiếu khí, nên trước và trong khi điều trị, cần nuôi cấy để xác định độ nhạy cảm. Cần thiết phải phối hợp với các kháng sinh khác để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn hỗn hợp, ví dụ phối hợp cefepim trong điều trị nhiễm khuẩn ổ bụng do *Escherichia coli,* các *Streptococci viridans, P. aeruginosa, Klepsiella pneumoniae, Enterobacter* hoặc *Bacteroides fragilis*; phối hợp ciprofloxacin trong nhiễm khuẩn ổ bụng gây ra bởi *E. coli, P. aeruginosa, P. mirabilis, K. pneumoniae* hoặc *B. fragilis*.

Viêm cổ tử cung, âm đạo do nhiễm khuẩn: Dùng dạng thuốc uống hoặc dạng đặt âm đạo khi viêm âm đạo do *Haemophillus, Gardrenella, Corynebacterium*, viêm âm đạo không xác định hoặc do các vi khuẩn kỵ khí.

Bệnh trùng roi do nhiễm *Trichomonas vaginalis* cho cả phụ nữ và nam giới. Dùng dạng thuốc uống, đặt tại chỗ hoặc kết hợp cả hai. Tuy nhiên đã có hiện tượng kháng thuốc, nên có thể phải điều trị với liều cao hơn và trong thời gian dài hơn.

Viêm ruột, ỉa chảy do *Clostridium difficile*. Chỉ nên dùng vancomycin cho những trường hợp bệnh nặng.

Nhiễm *Giardia* ở người lớn và trẻ em.

Viêm lợi hoại tử loét cấp, viêm lợi quanh chân răng và các nhiễm khuẩn khác ở răng do vi khuẩn kị khí.

Nhiễm *Dientamoeba fragilis*, có thể phối hợp với một số thuốc khác.

Nhiễm *Blastocystis hominis*. Tuy nhiên, ý nghĩa lâm sàng của *B. hominis* trong các bệnh lý đường tiêu hóa chưa được rõ ràng, cần phải xem xét thêm với các nguyên nhân gây bệnh khác, và metronidazol có thể bị kháng.

Bệnh do giun rồng gây ra bởi *Dracunculus medinensis*.

Bệnh Crohn thể hoạt động ở kết tràng, trực tràng.

Viêm loét dạ dày - tá tràng do *Helicobacter pylori* (phối hợp với một số thuốc khác).

Viêm tiết niệu không do lậu cầu: Phối hợp với azithromycin điều trị khi bệnh nhân bị viêm kéo dài hoặc tái phát, hoặc không được điều trị ngay từ đầu với azithromycin.

Phối hợp trong điều trị viêm chậu hông, dạng thuốc uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với metronidazol hoặc các dẫn chất nitroimidazol khác.

Thận trọng

Metronidazol có tác dụng ức chế alcol dehydrogenase và các enzym oxy hóa alcol khác. Thuốc có phản ứng nhẹ kiểu disulfiram như nóng bừng mặt, nhức đầu, buồn nôn, nôn, co cứng bụng và ra mồ hôi. Cần theo dõi và không dùng rượu và các chế phẩm có cồn khi uống thuốc.

Dùng liều cao điều trị các nhiễm khuẩn kỵ khí và điều trị bệnh do amip và do *Giardia* có thể gây rối loạn máu và các bệnh thần kinh thể hoạt động.

An toàn khi sử dụng metronidazol dạng tiêm trên trẻ em chưa được xác định cho bất kỳ chỉ định nào; dùng thuốc dạng uống (trừ trường hợp điều trị amip) cho trẻ em cũng cần thận trọng.

Thận trọng khi dùng thuốc cho người cao tuổi vì chức năng gan đã bị suy giảm.

Nghiên cứu cho thấy metrondazol gây đột biến gen *in vitro* và và tăng đáng kể tỷ lệ khối u ở gan trên chuột nhắt trắng khi dùng liều cao dài ngày. Do vậy, cần thận trọng và chỉ nên dùng metronidazol liều cao, điều trị dài ngày khi cần thiết điều trị những bệnh nghiêm trọng, cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra.

Uống metronidazol có thể bị nhiễm nấm *Candida* ở miệng, âm đạo hoặc ruột. Nếu có bội nhiễm, phải điều trị thích hợp.

Metronidazol có hấp thụ tử ngoại cao ở khoảng bước sóng xác định nicotinamid-adenin-dinucleotid (NADH). Do vậy, kết quả xét nghiệm men gan (ALT, AST, hexokinase glucose, lactat dehydrogenase, triglycerid) có thể bị ảnh hưởng nên cần lưu ý và xem xét.

Thời kỳ mang thai

Metronidazol qua hàng rào nhau thai khá nhanh, nồng độ thuốc ở cuống nhau thai và huyết tương mẹ tương tự nhau. Mặc dù hàng nghìn người mang thai đã dùng thuốc, nhưng chưa thấy có thông báo về việc gây quái thai. Tuy nhiên cũng có một số nghiên cứu đã thông báo nguy cơ sinh quái thai tăng khi dùng thuốc vào 3 tháng đầu của thai kỳ. Do đó không nên dùng trong thời gian đầu khi mang thai, trừ khi bắt buộc phải dùng và cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ có hại.

Thời kỳ cho con bú

Metronidazol bài tiết vào sữa mẹ khá nhanh, nồng độ thuốc trong huyết tương của trẻ bú sữa có thể bằng khoảng 15% nồng độ ở huyết tương người mẹ. Nên ngừng cho trẻ bú khi điều trị bằng metronidazol.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn thường phụ thuộc vào liều dùng. Khi dùng liều cao và lâu dài sẽ làm tăng tác dụng bất lợi. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất khi uống metronidazol là buồn nôn, nhức đầu, chán ăn, khô miệng, có vị kim loại rất khó chịu; một số phản ứng khác như nôn, ỉa chảy, đau thượng vị, đau bụng, táo bón. Các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa xảy ra khoảng 5 - 25%.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng, ỉa chảy, có vị kim loại khó chịu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Giảm bạch cầu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Mất bạch cầu hạt.

TKTW: Cơn động kinh, bệnh đa dây thần kinh ngoại vi, nhức đầu.

Da: Phồng rộp da, ban da, ngứa.

Tiết niệu: Nước tiểu sẫm màu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị khi bị chóng mặt, lú lẫn, mất điều hòa.

Kiểm tra công thức bạch cầu ở người bị rối loạn tạo máu hoặc điều trị liều cao và kéo dài.

Giảm liều ở người suy gan nặng.

Điều trị triệu chứng nếu các phản ứng không thể kiểm soát.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Metronidazol có thể dùng uống dạng viên nén (cùng bữa hoặc sau lúc ăn) hoặc dạng dịch treo metronidazol benzoat (uống ít nhất 1 giờ trước khi ăn); dùng tại chỗ đặt âm đạo hoặc hậu môn; Tiêm truyền (dung dịch 5 mg/ml), tốc độ truyền 5 ml/phút.

Nếu thuốc tiêm ở dạng bột, pha theo hướng dẫn ghi trên nhãn. Nếu không có chỉ dẫn, pha với nước pha tiêm hoặc thuốc tiêm natri clorid 0,9% (4,4 ml cho 500 mg thuốc bột) để được dung dịch có

chứa 100 mg/ml. Pha loãng tiếp với dịch truyền natri clorid 0,9%, dextrose 5% hoặc Ringer lactat để được dung dịch có chứa khoảng ≤ 8 mg/ml.

Liều dùng:

Liều metronidazol được tính qui đổi theo dạng base.

Liều uống thường dùng cho người lớn 250 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày hoặc 500 mg/lần, 2 lần/ngày. Thời gian điều trị theo tình trạng và từng trường hợp bệnh, thường từ 5 - 10 ngày.

Liều tiêm: Người lớn: Truyền tĩnh mạch 1,0 - 1,5 g/ngày chia làm 2 - 3 lần.

Trẻ em: Truyền tĩnh mạch 20 - 30 mg/kg/ngày chia làm 2 - 3 lần.

Chỉ nên dùng dạng tiêm truyền khi người bệnh không thể uống được thuốc. Khi người bệnh có thể uống được thuốc thì chuyển sang dùng dạng uống.

Cần dùng thuốc theo đúng liều và thời gian chỉ định để đảm bảo hiệu quả điều trị.

Điều trị nhiễm động vật nguyên sinh:

Bệnh do *Trichomonas*: Uống một liều duy nhất 2 g; hoặc 250 mg/lần, 3 lần/ngày, dùng 7 ngày. Điều trị đồng thời cho cả đối tượng có quan hệ tình dục. Nếu bệnh chưa khỏi, cần thiết điều trị tiếp một đợt, liều 500 mg/lần, 2 lần/ngày trong 7 - 14 ngày hoặc dùng một liều đơn 2 g tinidazol.

Bệnh do amip:

Lỵ amíp cấp do *E. histolytica*: Có thể dùng đơn độc hoặc tốt hơn là phối hợp với iodoquinol hoặc với diloxanid furoat. Liều thường dùng cho người lớn là 750 mg/lần, 3 lần/ngày dùng trong 5 - 10 ngày (thường phải dùng 10 ngày).

Áp xe gan do amip: Người lớn 500 - 750 mg/lần, 3 lần/ngày, trong 5 - 10 ngày.

Đối với trẻ em liều thường dùng là 35 - 40 mg/kg/24 giờ, chia làm 3 lần, uống liền 5 - 10 ngày.

Bệnh do *Giardia:* Người lớn: Uống 250 mg/lần, 3 lần/ngày trong 5 - 7 ngày hoặc uống một liều 2 g/ngày, dùng trong 3 ngày liên tiếp.

Trẻ em: Uống 15 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần, trong 5 - 10 ngày.

Bệnh do giun rồng *Dracunculus*: Người lớn và trẻ em 25 mg/kg/ngày, uống trong 10 ngày; liều cho trẻ em không được quá 750 mg/ngày (dù trẻ trên 30 kg).

Nhiễm *Blastocystic hominis:* 750 mg/lần, 3 lần/ngày, dùng trong 10 ngày.

Điều trị nhiễm vi khuẩn kỵ khí:

Với hầu hết các nhiễm khuẩn kỵ khí, dùng liều khởi đầu 800 mg, sau đó là 400 mg/lần, 8 giờ một lần, dùng trong khoảng 7 ngày; Hoặc dùng liều 500 mg/lần, 8 giờ một lần. Trường hợp không thể dùng đường uống, tiêm truyền tĩnh mạch 500 mg (dung dịch 5 mg/ml) với tốc độ 5 ml/phút, 8 giờ một lần; Hoặc đặt trực tràng 1 g dạng thuốc đạn, 8 giờ một lần trong ít nhất 3 ngày, sau đó giảm 12 giờ đặt một lần.

Hoặc dùng liều theo cân nặng: Uống 7,5 mg/kg/lần, 6 - 8 giờ một lần; Hoặc tiêm truyền tĩnh mạch 15 mg/kg sau đó 7,5 mg/kg/lần, 6 giờ truyền một liều.

Tổng liều tối đa theo bất kỳ đường dùng nào cũng không nên vượt quá 4 g trong 24 giờ. Đợt điều trị 7 - 10 ngày.

Viêm loét dạ dày tá tràng do H. pylori:

Uống 500 mg/lần, 3 lần mỗi ngày, có bismuth subsalicylat hoặc bismuth subcitrat keo và các kháng sinh khác như amoxicilin hoặc tetracyclin kết hợp với 1 thuốc ức chế bơm proton, đợt điều trị kéo dài 1 - 2 tuần.

Phòng nhiễm khuẩn kị khí sau phẫu thuật*:*

20 - 30 mg/kg/ngày chia làm 3 lần.

10 - 15 mg/kg, tiêm truyền trong 30 - 60 phút, hoàn thành 1 giờ trước khi phẫu thuật. Sau đó dùng 2 liều tiêm truyền tĩnh mạch 5 - 7,5 mg/kg vào khoảng 6 và 12 giờ sau liều đầu tiên.

Điều chỉnh liều:

Điều chỉnh liều dùng cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc người già khi cần thiết.

Tương tác thuốc

Với các thuốc chống đông coumarin: Metronidazol dùng đường uống hoặc tiêm có thể gây tăng tác dụng các thuốc chống đông máu dạng uống, đặc biệt warfarin làm kéo dài thời gian prothrombin, vì vậy tránh dùng đồng thời hoặc phải theo dõi thời gian prothrombin hoặc điều chỉnh liều các thuốc chống đông nếu cần.

Rượu và thuốc có chứa alcol: Metronidazol ức chế các enzym oxy hóa rượu và alcol dehydrogenase gây phản ứng kiểu disulfiram. Vì vậy không uống rượu hoặc dùng đồng thời các thuốc có chứa cồn trong khi điều trị với metronidazol. Không dùng đồng thời metronidazol với disulfiram hoặc phải dùng thuốc ở những thời điểm cách khoảng xa.

Phenobarbital: Dùng đồng thời metronidazol và phenobarbital làm tăng chuyển hóa metronidazol nên thuốc thải trừ nhanh hơn.

Lithi: Đã thấy báo cáo một số dấu hiệu độc của lithi khi dùng metronidazol cho những bệnh nhân đang điều trị lithi liều cao vì có thể gây tăng nồng độ lithi huyết thanh, do vậy cần thận trọng và theo dõi nồng độ lithi khi dùng đồng thời.

Terfenadin và astemisol: Metronidazol có thể tương tác với terfenadin và astemisol khi dùng đồng thời làm tăng phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên tim mạch của các thuốc này như kéo dài khoảng QT, loạn nhịp, nhịp nhanh… Do vậy phải rất thận trọng và không nên dùng đồng thời các thuốc kháng histamin này cho bệnh nhân đang dùng các thuốc có cấu trúc nhóm itraconazol, ketoconazol, bao gồm cả metronidazol.

Cimetidin ức chế sự chuyển hóa tại gan của metronidazol, làm tăng nửa đời thải trừ của metronidazol, dẫn đến tăng ADR, vì vậy cần cân nhắc khi sử dụng đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, dưới 30 ^{o}C. Tránh ánh sáng.

Thuốc tiêm ở dạng dung dịch không để đông băng.

Tương kỵ

Dung dịch thuốc tiêm metronidazol có pH thấp, nên có thể dễ bị ảnh hưởng hoặc tương kỵ. Không pha trộn dung dịch tiêm với bất kỳ thuốc nào khác.

Dung dịch tiêm chưa pha loãng có thể tương kỵ với nhôm làm biến màu dung dịch thuốc (đỏ nâu) hoặc kết tủa. Do vậy không nên dùng các loại kim tiêm truyền hoặc dụng cụ pha loãng có chứa nhôm.

Quá liều và xử trí

Đã thấy báo cáo trường hợp ngộ độc quá liều metronidazol khi uống một liều duy nhất 15 g. Triệu chứng bao gồm buồn nôn, nôn và mất điều hòa, bệnh lý thần kinh ngoại biên, động kinh. Ảnh hưởng độc trên thần kinh như co giật, bệnh lý thần kinh ngoại biên đã được báo cáo sau 5 tới 7 ngày dùng liều 6 - 10,4 g cách 2 ngày/lần.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Metronidazol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Amgyl; Atimetrol; Belocat; Cadifagyn; Elnizol; élogeMetro; Entizol; Fanlazyl; Fawagyl; Flagyl; Flametro; Gelacmeigel; Mediclion; Medigyno; Meflux; Meseptic; Metonid; Metrogyl-250;

Metrozol; Metzolife; Microstun; Monizol; Novamet; SABS; Sanosat Inj.; Scodazol; Sipi-Metro; Siptrogyl; Tadagyl; Tanaflatyl; Tarvizone; Trichogyl; Trichopol; Tridagem; Trimetro; Viamazin; Vinakion; Zoacide; Zuperon.

MEXILETIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Mexiletine hydrochloride.

Mã ATC: C01BB02.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp tim (nhóm IB).

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang: 50 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg.

Dung dịch để tiêm: Ống tiêm 250 mg/10 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mexiletin có cấu trúc tương tự như lidocain nhưng lại có tác dụng khi uống và đó là lợi điểm lớn của mexiletin so với lidocain (xylocain). Thuốc có tác dụng gây tê tại chỗ và chống loạn nhịp tim. Ở người bệnh có rối loạn dẫn truyền, thuốc tác động đến dẫn truyền nhĩ - thất và khoảng cách từ lúc khử cực của bó His đến lúc xuất hiện hoạt động khử cực của tâm thất (H - V) và kéo dài thời kỳ trơ hiệu quả. Mexiletin có tác dụng chẹn kênh natri. Với liều bình thường, mexiletin không ảnh hưởng lên điện thế hoạt động. Mexiletin làm giảm tốc độ khử cực tối đa mà lại ít hoặc không làm thay đổi điện thế nghỉ hay thời gian điện thế hoạt động. Tác dụng điện sinh lý cũng giống như của lidocain (thuốc chống loạn nhịp nhóm IB) và chủ yếu là làm giảm tốc độ khử cực tối đa (pha 0). Thuốc không ảnh hưởng lên hệ giao cảm, không tác động lên tần số tim, kéo dài thời gian dẫn truyền dưới nút. Tác dụng điện sinh lý thấy rõ nhất ở tâm thất. Tính tự động của nút xoang thường không bị ảnh hưởng nhưng cũng có thể bị giảm trong hội chứng suy nút xoang. Cũng giống như lidocain, mexiletin có thể làm giảm nhẹ co cơ tim. Tiêm thuốc quá nhanh vào tĩnh mạch có nguy cơ gây nhịp tim chậm và hạ huyết áp. Thuốc dùng theo đường uống hoặc tĩnh mạch để điều trị loạn nhịp thất; song không được dùng thuốc này trong 3 tháng đầu sau nhồi máu cơ tim.

Dược động học

Khác với lidocain, mexiletin ít bị chuyển hóa bước đầu khi qua gan, do vậy thích hợp với đường uống. Mexiletin được hấp thu dễ dàng và gần như toàn bộ ở đường tiêu hóa. Sau cơn nhồi máu cơ tim, sự hấp thu này có thể bị chậm lại. Khả dụng sinh học của thuốc theo đường uống khoảng 90%. Mexiletin phân bố rộng khắp cơ thể. Thể tích phân bố từ 5,5 đến 9,5 lít/kg. Khoảng 50 - 70% thuốc gắn với protein huyết tương. Thuốc đi vào sữa mẹ dễ dàng và đạt nồng độ trong sữa cao hơn nồng đồ trong huyết tương của mẹ. Ở người khoẻ mạnh, nửa đời thải trừ của mexiletin trong huyết tương khoảng 10 - 12 giờ nhưng có thể dài hơn ở người bị suy tim hoặc suy gan, suy thận. Khoảng 90% thuốc đào thải nhờ qua chuyển hóa ở gan. Ở gan, mexiletin chuyển hóa thông qua CYP1A2, CYP2D6 và CYP3A4 thành một số chất và đào thải theo nước tiểu chủ yếu dưới dạng những chất chuyển hóa này (90%); chỉ có 10% đào thải dưới dạng nguyên vẹn. Nếu nước tiểu acid, hệ số thanh thải của thuốc tăng. Sự chuyển hóa của mexiletin qua CYP2D6 có tính di truyền.

Tác dụng điều trị của mexiletin tương quan với nồng độ thuốc trong huyết tương trong khoảng từ 0,5 đến 2 microgam/ml. Ranh giới giữa nồng độ có tác dụng điều trị và nồng độ gây độc rất hẹp; bởi thế, ngộ độc nặng vẫn có thể xảy ra trong phạm vi nồng độ này.

Chỉ định

Loạn nhịp thất (chủ yếu nhịp nhanh thất).

Đau thần kinh do đái tháo đường.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với mexiletin hoặc với các thành phần của thuốc.

Loạn nhịp thất trong ba tháng đầu tiên sau nhồi máu cơ tim.

Nhịp tim chậm (trừ người bệnh có đặt máy tạo nhịp).

Sốc tim.

Blốc nhĩ - thất độ 2 hoặc độ 3.

Suy tim nặng.

Suy gan hoặc suy thận nặng.

Thận trọng

Thuốc có thể gây ra loạn nhịp. Vì vậy cần đặc biệt thận trọng khi dùng mexiletin cho người bệnh suy giảm chức năng nút xoang, rối loạn dẫn truyền tim, nhịp tim chậm, huyết áp thấp, sốc tim, suy tim, suy gan. Cần theo dõi chặt chẽ điện tâm đồ và huyết áp trong thời gian điều trị. Tránh dùng thức ăn hoặc thuốc làm thay đổi pH nước tiểu.

Thời kỳ mang thai

Thuốc đi qua rau thai nhưng chưa có đủ dữ liệu nghiên cứu ở người mang thai, phải cân nhắc nguy cơ/lợi ích khi chỉ định.

Thời kỳ cho con bú

Mexiletin bài tiết trong sữa mẹ, nồng độ thuốc trong sữa cao hơn nồng độ trong huyết tương người mẹ. Nếu người mẹ dùng mexiletin thì không được cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là chóng mặt (18%) và run đầu chi (10 - 15%). Các tác dụng không mong muốn phụ thuộc vào liều; thường nặng khi nồng độ thuốc trong huyết thanh cao hơn 9 micromol/lít (2 microgam/ml). Có thể làm giảm các tác dụng không mong muốn bằng cách giảm liều hoặc kéo dài thời gian giữa các lần dùng thuốc.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, vã mồ hôi.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau vùng dạ dày.

Thần kinh: Run đầu chi, dị cảm, lú lẫn, chóng mặt, rối loạn giấc ngủ, khó phát âm.

Da: Ngoại ban.

Mắt: Hoa mắt, nhìn mờ, nhìn đôi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Giảm tiểu cầu.

Tiêu hóa: Mất vị giác.

Tuần hoàn: Rung nhĩ, hạ huyết áp, nhịp tim chậm, rối loạn dẫn truyền trong tim.

Thần kinh trung ương: Ảo giác, co giật, mất ngủ, mất điều hòa cơ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Giảm bạch cầu.

Tuần hoàn: Rung nhĩ, xoắn đỉnh.

Mắt: Rung giật nhãn cầu.

Da: Hội chứng Stevens - Johnson, nổi mẩn da.

Gan: Tăng các transaminase huyết thanh, tổn thương gan nặng.

Khác: Vàng da, đau khớp, giảm ham muốn tình dục, liệt dương, xơ hóa phổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chỉ số điều trị của mexiletin rất hẹp và nhiều tác dụng không mong muốn của thuốc liên quan đến liều dùng. Nếu giảm liều thì các tác dụng này sẽ giảm; tuy nhiên một số tác dụng không mong muốn vẫn nặng, đòi hỏi phải ngừng thuốc và điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ.

Liều lượng và cách dùng

Nên bắt đầu điều trị bằng mexiletin cho người bị rối loạn nhịp thất tại bệnh viện và được theo dõi điện tim, thậm chí Holter điện tim.

Liều lượng thuốc phải được chỉnh theo tình trạng chung, mức độ bệnh cũng như đáp ứng của người bệnh.

Lọc máu và thẩm tách phúc mạc không có tác dụng lên độ thanh thải mexiletin. Phải giảm liều duy trì từ 30 đến 50% ở người bệnh bị bệnh gan nặng hay bị suy tim sung huyết nặng.

Dùng theo đường uống: Để tránh kích thích đường tiêu hóa, thuốc được uống vào lúc no hoặc kèm với thuốc kháng acid.

Người lớn: Liều mexiletin hydroclorid ban đầu là 400 mg, 2 - 8 giờ sau liều nạp này cho uống tiếp từ 200 đến 250 mg/lần, 3 đến 4 lần một ngày. Liều duy trì thông thường từ 400 đến 800 mg mỗi ngày, chia làm 3 đến 4 lần. Để khắc phục thuốc được hấp thu chậm ở người bệnh, có thể dùng liều cao hơn. Không được dùng quá 1200 mg mỗi ngày. Có thể dùng chế phẩm giải phóng kéo dài để uống thuốc cách nhau 12 giờ một lần.

Ở những người bệnh đang dùng quinidin, procainamid, disopyramid hoặc tocainid chuyển sang dùng mexiletin cần phải ngừng sử dụng các thuốc đã sử dụng với thời gian thích hợp. Khởi đầu uống mexiletin 200 mg sau khi dùng liều cuối cùng quinidin, disopyramid 6 - 12 giờ, procainamid 3 - 6 giờ và tocainid 8 - 12 giờ. Sau đó chỉnh liều và khoảng cách giữa các lần dùng tùy theo đáp ứng của người bệnh.

Trường hợp người bệnh đang được truyền tĩnh mạch lidocain cần phải ngừng truyền khi dùng liều uống mexiletin đầu tiên. Tuy nhiên, trong trường hợp này cần phải lưu giữ đường truyền cho đến khi loại bỏ được loạn nhịp theo yêu cầu. Vì có tác dụng hiệp đồng cộng giữa lidocain và mexiletin nên người bệnh cần phải được theo dõi cẩn thận.

Dùng theo đường tĩnh mạch: Không được tiêm nhanh mexiletin vào tĩnh mạch. Thuốc có thể tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch.

Pha 1 ống thuốc (250 mg/10 ml) vào 250 hoặc 500 ml dung dịch tiêm glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền tĩnh mạch. Truyền tĩnh mạch chậm 125 - 250 mg trong 5 - 15 phút (0,1 - 0,5 mg/kg/phút); tiếp theo đó truyền 250 mg trong 60 - 120 phút; sau đó truyền liều duy trì 50 - 100 mg/giờ (0,01 - 0,02 mg/kg/phút) tùy theo đáp ứng của người bệnh. Khi đã có kết quả khả quan, có thể chuyển sang uống với liều từ 200 đến 250 mg mexiletin hydroclorid, 3 đến 4 lần/ngày. Một cách dùng khác là tiêm tĩnh mạch chậm liều ban đầu 200 mg (tốc độ tiêm là 25 mg/phút), sau đó uống một liều 400 mg để bổ sung cho liều tiêm và tiếp tục uống để điều trị như nêu ở phần trên. Liều uống để duy trì là cứ cách 8 giờ lại uống 100 - 400 mg.

Trẻ em: Khởi đầu dùng liều thấp, sau đó chỉnh dần liều tùy theo đáp ứng và nồng độ thuốc trong huyết tương. Liều thông thường 1,4 - 5 mg/kg, trung bình 3,3 mg/kg, cách 8 giờ dùng một lần.

Người suy thận: Người suy giảm chức năng thận không cần thiết phải chỉnh liều lượng thuốc. Tuy nhiên, ở người bệnh có hệ số thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút, nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định trong huyết tương và nửa đời của thuốc tăng lên. Do vậy, đối với những người bệnh này, cần phải điều chỉnh liều lượng mexiletin dựa theo nồng độ thuốc trong huyết tương và liều dùng khoảng 50 - 75% liều của người bình thường.

Người suy giảm chức năng gan: Liều dùng khoảng 25 - 30% liều của người bình thường.

Tác dụng điều trị đau trong tổn thương thần kinh do đái tháo đường của mexiletin còn có ý kiến trái ngược. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy mexiletin có tác dụng làm giảm đau thần kinh trong bệnh đái tháo đường và đau trong một số bệnh khác. Liều khởi đầu 200 mg/ngày sau đó tăng dần, liều trung bình 450 - 750 mg/ngày và có thể tăng liều sau 2 ngày, nhưng không vượt quá 1,2 g/ngày.

Tương tác thuốc

Mexiletin chuyển hóa thông qua CYP1A2, CYP2D6 và CYP3A4, nên khi phối hợp với các thuốc ức chế hoặc kích thích các isoenzym này sẽ làm thay đổi nồng độ thuốc trong huyết tương. Rifampicin, phenytoin làm giảm nồng độ mexiletin trong huyết tương. Thận trọng khi kết hợp cimetidin với mexiletin.

Dùng mexiletin đồng thời với các thuốc chống loạn nhịp khác có thể gây tăng nguy cơ loạn nhịp tim và suy tim.

Mexiletin (nhóm IB) phối hợp với quinidin (nhóm IA) có tác dụng mạnh hơn khi dùng riêng rẽ với liều cao.

Tác dụng của mexiletin bị đối kháng khi kali huyết giảm do thuốc lợi tiểu gây ra.

Mexiletin làm tăng nồng độ theophylin trong huyết tương, cần điều chỉnh liều theophylin trong thời gian điều trị bằng mexiletin.

Không nên tiêm vào tĩnh mạch đồng thời với lidocain hay procainamid.

Phối hợp mexiletin với thuốc chẹn beta giao cảm, quinidin hoặc amiodaron sẽ làm tăng tác dụng chống loạn nhịp, do đó có thể dùng liều thấp hơn và các tác dụng phụ cũng ít hơn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong đồ dựng, nơi khô ráo, nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C.

Quá liều và xử trí

Ngừng dùng thuốc. Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

MICONAZOL

Tên chung quốc tế: Miconazole.

Mã ATC: A01AB09, A07AC01, D01AC02, G01AF04, J02AB01, S02AA13.

Loại thuốc: Nhóm imidazol chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Miconazol thường được dùng dưới dạng miconazol nitrat.

Kem, mỡ 2% (9 g, 15 g, 30 g, 45 g);

Kem bôi âm đạo 2% (35 g, 45 g tương đương với 7 liều);

Dung dịch bôi 2% (30 ml, 60 ml);

Thuốc xịt tại chỗ 2% (105 ml);

Bột 2% (45 g, 90 g, 113 g);

Cồn 2% có rượu (7,39 ml, 29,57 ml);

Gói kép: Thuốc đạn (200 mg, 3 viên) và kem bôi ngoài 2% (9 g);

Viên đạn đặt âm đạo: 100 mg (7 viên), 200 mg (3 viên), 400 mg (3 viên);

Thuốc tiêm: 1% (10 mg/ml, 20 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Miconazol là một imidazol tổng hợp có tác dụng chống nấm và chống vi khuẩn bằng cách làm thay đổi tính thấm và chức năng của màng tế bào nấm, vi khuẩn. Vị trí tác dụng trên màng tế bào chưa rõ. Do thay đổi tính thấm, màng tế bào không còn khả năng hoạt động như một hàng rào ngăn chặn thất thoát, làm cho kali và các thành phần thiết yếu khác của tế bào bị cạn kiệt. Miconazol có tác dụng đối với các loại nấm như: *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans, Pseudallescheria boydii.* Thuốc cũng có tác dụng với một số vi khuẩn Gram dương gồm *Staphylococci* và *Streptococci.*

Dược động học

Hấp thu: Sau khi bôi thuốc miconazol nitrat trên da lành, chưa có báo cáo nào cho thấy thuốc hấp thu toàn thân. Một lượng nhỏ thuốc đã được hấp thu toàn thân khi cho thuốc vào trong âm đạo. Sau 6 lần bôi hàng ngày, điều trị nấm *Candida* ở âm hộ - âm đạo trong 1 phác đồ điều trị 14 ngày, nồng độ đỉnh trung bình đạt

4,2 nanogam/ml, nồng độ trong huyết thanh không tăng thêm trong thời gian điều trị còn lại. Sau khi điều trị một liều duy nhất (kem hay viên đạn) đặt âm đạo cho phụ nữ khỏe mạnh, khoảng 1% liều thấy trong nước tiểu và phân. Miconazol hấp thu không hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Khoảng 4 giờ sau khi uống liều 1 g hàng ngày, nồng độ đỉnh trong huyết tương là 1 microgam/ml. Trên 90% gắn vào protein huyết tương.

Chuyển hóa: Miconazol chuyển hóa ở gan thành các chất chuyển hóa không hoạt tính. Từ 10 - 20% liều uống bài tiết vào nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa trong vòng 6 ngày. Khoảng 50% liều uống được đào thải theo phân dưới dạng không đổi. Nếu truyền tĩnh mạch, miconazol chuyển hóa nhanh ở gan và khoảng 14 - 22% liều dùng bài tiết vào nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính. Miconazol đào thải qua 3 pha với nửa đời sinh học như sau: 0,4 giờ, 2,1 giờ và 24,1 giờ cho mỗi pha theo thứ tự. Dược động học của miconazol không thay đổi ở người bệnh bị suy thận, bao gồm cả người bệnh chạy thận nhân tạo. Thẩm phân máu chỉ loại bỏ một lượng rất nhỏ miconazol.

Truyền tĩnh mạch với liều cao trên 9 mg/kg thể trọng, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt cao hơn 1 microgam/ml trong đa số các trường hợp.

Thuốc không khuếch tán tốt vào dịch não tủy, nhưng vào được dịch bao hoạt dịch và dịch thủy tinh thể.

Dược động học của miconazol không thay đổi ở người bị bệnh suy thận, bao gồm cả người bệnh chạy thận nhân tạo. Thẩm phân máu chỉ loại bỏ được một lượng rất nhỏ miconazol.

Chỉ định

Nhiễm nấm ngoài da (chân, bẹn, thân), nấm da do *Candida albicans*.

Lang ben.

Nhiễm nấm *Candida* âm hộ, âm đạo.

Nhiễm nấm *Candida* ở miệng và đường tiêu hóa.

Nhiễm nấm toàn thân, nhưng hiện nay một số azol khác được dùng phổ biến hơn.

Chống chỉ định

Không dùng dạng gel bôi miệng cho trẻ nhỏ dưới 6 tháng tuổi hoặc người bệnh có phản xạ nuốt chưa phát triển (nguy cơ bị ngạt thở).

Quá mẫn với miconazol hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Người có tổn thương gan.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Phối hợp với warfarin, astemizol, cisaprid.

Thận trọng

Dùng miconazol bôi tại chỗ cho trẻ em dưới 2 tuổi nên có sự chỉ định và theo dõi trực tiếp của bác sĩ, trẻ em từ 2 - 11 tuổi phải có sự giám sát của người lớn. Tự điều trị miconazol dạng viên đặt âm đạo hoặc kem bôi âm đạo chỉ nên dùng cho trẻ em trên 12 tuổi. Nếu các tác dụng phụ như khó chịu, ngứa, đau bụng, đau lưng, đau vai, nôn, buồn nôn không đỡ sau 3 ngày hoặc kéo dài quá 7 ngày, nên hỏi ý kiến của nhân viên y tế.

Gel bôi miệng: Phải bôi cách xa bữa ăn hoặc ít nhất 10 phút sau ăn. Trong trường hợp có thể, phải giữ thuốc trong miệng 2 - 3 phút trước khi nuốt. Phải thận trọng dùng dạng thuốc này cho trẻ nhỏ trên 6 tháng tuổi. Không được bôi sâu vào họng và phải bôi mỗi lần một lượng nhỏ để tránh nguy cơ bị ngạt thở. Thuốc chứa alcohol, không nên dùng cho người bị bệnh gan, nghiện rượu, động kinh, ngay cả người mang thai.

Dùng miconazol toàn thân nên tránh ở những bệnh nhân bị bệnh gan.

Tránh tiếp xúc với mắt.

Dùng tại chỗ có thể bị kích ứng nhẹ, nổi mẩn. Nếu kích ứng tăng nên ngừng thuốc.

Khi tiêm truyền: Mỗi liều phải pha loãng với ít nhất 200 ml dịch truyền để có nồng độ khoảng 1 mg/ml, tốc độ truyền chậm 100 mg mỗi giờ để giảm thiểu độc tính đối với tim phổi. Cần kiểm tra đều đặn hematocrit, huyết sắc tố, điện giải huyết, lipid huyết.

Kem bôi âm đạo và viên đặt âm đạo chứa miconazol có thể làm hỏng với các sản phẩm latex (màng ngăn tránh thụ thai và túi cao su).

Thận trọng với người bị rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng với người bệnh dị ứng với các thuốc chống nấm dẫn xuất của imidazol (clotrimazol, econazol, ketoconazol).

Thời kỳ mang thai

Ở động vật, miconazol không thể hiện tác dụng sinh quái thai nhưng độc với thai khi cho uống liều cao. Ở người tác dụng này chưa rõ. Tuy nhiên, cũng như với các imidazol khác, nên tránh sử dụng cho người mang thai đặc biệt là trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Nếu cần thiết phải dùng thuốc, phải có sự chỉ dẫn của thầy thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết miconazol có vào trong sữa người mẹ hay không, nên thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ trong thời kỳ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng ngoài được coi là dung nạp tốt, nhưng đôi khi có thể gây kích ứng hoặc rát bỏng.

Dùng đường âm đạo gây co thắt ở bụng, nóng rát, dị ứng, ngứa.

Dùng uống có thể gây rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn hoặc đôi khi ỉa chảy.

Dùng đường tiêm gây tác dụng phụ chiếm tỷ lệ cao nhất.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đôi khi ỉa chảy.

Gan: Cảm ứng enzym gan, phải tăng liều để duy trì hiệu lực của thuốc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Có thể gây viêm tĩnh mạch tại chỗ khi tiêm truyền. Tiêm tĩnh mạch nhanh có thể xảy ra trụy mạch, một số trường hợp bị nhịp nhanh thất, kể cả ngừng tim, ngừng thở mà người ta cho là do tác dụng giải phóng histamin của cremophor (chất mang). Ở trẻ nhỏ, trọng lượng thấp dùng liều cao 150 mg/kg/ngày trong vòng 2 ngày có thể gây nhịp tim chậm và rối loạn dẫn truyền trong thất.

Cân bằng nước điện giải: Giảm natri huyết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Viêm màng nhện sau khi tiêm tủy sống. Một số trường hợp bị tăng cảm giác lâng lâng, lơ mơ, loạn thần cấp.

Tuần hoàn: Kết tụ hồng cầu khi tiêm tĩnh mạch. Một vài trường hợp tăng tiểu cầu. Nhiều trường hợp có tăng lipid huyết có lẽ do dung môi đem dùng.

Ngoài da: Ngứa, ban đỏ.

Tiêu hóa: Ỉa chảy (thường xảy ra khi điều trị trong thời gian dài). Dùng đường tiêm gây ỉa chảy nhiều hơn.

Bệnh gan và hội chứng Stevens-Johnson.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Miconazol dùng tại chỗ dưới dạng kem, mỡ, gel, bột, thuốc xịt hoặc cồn thuốc. Dạng bột hoặc bột để phun xịt không dùng cho da đầu hoặc móng tay, chân.

Miconazol dùng đặt âm đạo dưới dạng kem hoặc viên đạn.

Hiện nay, rất ít dùng miconazol đường truyền tĩnh mạch để điều trị nhiễm nấm lan tỏa, các azol khác hiện nay được dùng phổ biến hơn.

Liều dùng:

Gel bôi miệng 2%:

Trẻ em từ 6 tháng tuổi trở lên: 2,5 ml để bôi, ngày 4 lần. Mỗi liều phải chia thành nhiều phần nhỏ để bôi vào vùng bị tổn thương.

Người lớn: 5 ml, ngày bôi 4 lần.

Thời gian điều trị thông thường: 7 - 15 ngày. Phải tiếp tục điều trị ít nhất 1 tuần sau khi hết các triệu chứng. Nếu có hàm răng giả phải tháo ra ban đêm và chải bằng gel.

Bột miconazol 2%:

Điều trị nấm da và nấm *Candida* trên da như nấm bẹn, chân hoặc thân: Rắc bột đều đặn ngày 2 lần cho đến khi hết tổn thương. Các triệu chứng có thể đỡ sau vài ngày tới 1 tuần điều trị, đỡ rõ ràng vào tuần thứ 2. Phải điều trị nấm *Candida* ở da, nấm bẹn và thân trong 2 tuần, nấm chân trong 1 tháng để giảm tái phát. Nếu sau 1 tháng không đỡ, phải xem lại chẩn đoán.

Điều trị lang ben: Bôi kem ngày 1 lần, thường khỏi sau 2 tuần điều trị.

Viên dính niêm mạc lợi:

Điều trị nhiễm nấm *Candida* miệng, họng ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Đặt 1 viên vào buổi sáng, sau khi đánh răng, viên thuốc đặt ở lợi trên, ngay trên răng cửa, giữ viên thuốc tại chỗ trong 30 giây bằng cách ấn nhẹ ngón tay đặt ngoài môi trên, nếu viên thuốc không dính phải đặt lại. Điều trị trong 7 ngày, nếu không đỡ, có thể đặt thêm 7 ngày nữa. Nếu đáp ứng tốt sau 7 ngày điều trị có thể ngừng điều trị.

Viên đặt âm đạo:

Điều trị nhiễm nấm *Candida* âm hộ, âm đạo. Viên 400 mg, 200 mg: ngày 1 lần, điều trị trong 3 ngày, có thể kéo dài tới 6 ngày. Viên 100 mg hoặc 5 g kem 2%: ngày 1 lần, trong 7 ngày. Phác đồ 7 ngày nên dùng cho người mang thai. Nếu ngứa âm hộ, bôi kem 2%, ngày 2 lần sáng và chiều cho tới 7 ngày.

Đường uống

Người lớn: Dùng viên nén, liều 125 - 250 mg, 4 lần/ngày, trong 10 ngày để điều trị nhiễm nấm *Candida* đường tiêu hóa.

Đường truyền tĩnh mạch:

Điều trị nhiễm nấm toàn thân nặng do các nấm nhạy cảm, nhưng thuốc không khuyếch tán vào dịch não tủy, hiện nay có nhiều thuốc azol khác được dùng phổ biến hơn.

Người lớn: Liều hàng ngày 200 - 1 200 mg, truyền tĩnh mạch tùy theo mức độ nặng nhẹ và độ nhạy cảm của nấm. Đối với liều hàng ngày cho tới 2 400 mg, phải pha loãng ít nhất với 200 ml dung môi cho mỗi ống và phải tiêm với tốc độ 2 giờ một ống. Đối với liều cao hơn 2 400mg, điều chỉnh tốc độ truyền và dung môi dựa theo dung nạp thuốc. Nên pha loãng với dung dịch natri clorid 0,9% để tránh giảm natri huyết.

Tương tác thuốc

Kích hoạt tác dụng của thuốc chống đông máu đường uống (coumarin và warfarin), cụ thể dùng miconazol đường tĩnh mạch, đường uống, gel thoa miệng đều có thể gây xuất huyết trầm trọng do làm tăng dạng tự do tuần hoàn trong máu và ức chế chuyển hóa warfarin.

Với astemizol, cisaprid hoặc terfenadin: Tăng nguy cơ gây nhịp nhanh thất, rung thất.

Với phenytoin: Tăng hàm lượng phenytoin trong huyết tương đến mức gây độc do ức chế chuyển hóa phenytoin ở gan.

Với sulfamid hạ đường huyết: Tăng tác dụng hạ đường huyết, gây hạ đường huyết trầm trọng thậm chí hôn mê.

Carbamazepin: Dùng đồng thời với miconazol có thể gây tác dụng phụ.

Tránh dùng đồng thời miconazol với các thuốc sau: Alfuzosin, cisaprid, conivaptan, dofetilid, eplerenon, everolimus, halofantrin, nilotinib, nisoldipin, pimozid, quinidin, ranolazin, rivaroxaban, salmeterol, silodosin, tamoxifen, thioridazin, tolvaptan.

Miconazol có thể làm tăng tác dụng của: Alfentanil, alfuzosin, almotriptan, alosetron, aprepitant, atomoexetin, benzodiazepin, bosentan, buspiron, busulfan, thuốc chẹn kênh calci, carbamazepin, carvedilol, cilostazol, cinacalcet, cisaprid, conivaptan, corticosteroid, docetaxel, dofetilid, eletriptan, eplerenon, erlotinib, eszopiclon, everolimus, fentanyl, fesoterodin, fosaprepitant, gefitinib, halofantrin, chất ức chế HMG-CoA reductase, imatinib, irinotecan, ixabepilon, losartan, kháng sinh nhóm macrolid, maraviroc, methadol, nebivolol, nilotinib, nisoldipin, chất ức chế 5-phosphodiesterase, pimecrolimus, pimozid, quinidin, ramelteon, ranolazin, repaglinid, rivaroxaban, salmeterol, silodosin, sirolimus, solifenacin, sorafenib, sunitinib, tamoxifen, tetrabenazin, thioridazin, tolterodin, tolvaptan, trimetrexat, kháng vitamin K, ziprasidon.

Tác dụng của miconazol có thể tăng bởi kháng sinh nhóm macrolid.

Miconazol có thể làm giảm tác dụng của: Amphotericin B, codein, tramadol.

Độ ổn định và bảo quản

Tránh ánh sáng, bảo quản trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C.

Quá liều và xử trí

Rửa dạ dày, sau đó điều trị các triệu chứng.

Thông tin qui chế

Miconazol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Antifungal; Axcel Miconazole; Banif; Daktarin; Dantoral; Darktarin; Mafucon; Medskin Mico; Micomedil; Miko-Penotran; Mitricort; Opemicozol; Uniderm.

MIDAZOLAM

Tên chung quốc tế: Midazolam.

Mã ATC: N05CD08.

Loại thuốc: Thuốc an thần nhóm benzodiazepin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 15 mg.

Thuốc tiêm: Ống 5 mg/1 ml; 5 mg/5 ml; 50 mg/10 ml.

Thuốc dùng dưới dạng midazolam hydroclorid. Hàm lượng và liều lượng tính theo midazolam.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Midazolam là một benzodiazepin tác dụng ngắn, hòa tan trong nước ở pH < 4. Midazolam là một imidazobenzodiazepin, khi ở dạng kiềm thuốc có tính ưa mỡ và kém hòa tan trong nước. Nitơ kiềm ở vị trí 2 của vòng imidazobenzodiazepin có khả năng làm midazolam dễ tạo muối với acid hydrocloric, maleic hoặc lactic. Các muối này tạo ra một dung dịch tiêm ổn định và dung nạp tốt. Với cùng một lượng, trên lâm sàng midazolam có tác dụng mạnh hơn diazepam từ 3 - 4 lần, nhưng tác dụng ngắn hơn diazepam do thuốc chuyển hóa nhanh (1,5 - 3,5 giờ). Tác dụng của midazolam thông qua cơ chế gắn vào các thụ thể GABA (gamma-aminobutyric acid) và thụ thể benzodiazepin trong hệ thần kinh trung ương, làm tăng cường tác dụng của GABA, một chất dẫn truyền thần kinh ức chế chính của não. Midazolam được dùng như một thuốc gây ngủ ngắn, dùng trong tiền mê và để giảm đau trong một số trường hợp can thiệp gây khó chịu nhưng cần người bệnh thức tỉnh và tiếp xúc được (nội soi ruột non, soi phế quản...). Do thuốc ít độc nên có nhiều ứng dụng điều trị. Thuốc còn được dùng để điều trị mất ngủ nặng. Midazolam hydroclorid được dùng theo đường tiêm hoặc đặt vào trực tràng còn midazolam maleat dùng để uống. Tác dụng của thuốc khi tiêm tĩnh mạch phụ thuộc vào liều dùng, từ an thần nhẹ đến mê hoàn toàn. Nếu dùng thuốc thường xuyên có thể dẫn đến phụ thuộc vào thuốc và xuất hiện hội chứng cai thuốc.

Midazolam là thuốc có tác dụng an thần và gây ngủ nhanh, mạnh và ngắn do thuốc bị chuyển hóa nhanh và mất hoạt tính. Thuốc cũng còn có tác dụng chống co giật, chống lo âu và làm giãn cơ. Sau khi dùng midazolam có thể bị quên trong một thời gian ngắn: Người bệnh không nhớ lại các sự kiện xảy ra trong lúc thuốc có tác dụng mạnh nhất.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi tiêm bắp, thuốc được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Khả dụng sinh học trên 90%. Hiệu quả tác dụng xuất hiện sau 5 - 15 phút tiêm và kéo dài trong khoảng 2 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống là 45 phút. Nồng độ thuốc trong máu do hấp thu từ trực tràng, thấp hơn so với đường uống. Midazolam hấp thu rất nhanh ở dạng đường uống, sinh khả dụng khoảng 40 - 50%; có hiệu quả tác dụng sau 10 - 20 phút và nồng độ đỉnh xuất hiện sau 1 - 2 giờ. Midazolam cũng hấp thu nhanh khi đặt trực tràng, sinh khả dụng khoảng 50% và nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau 30 phút. Khi dùng theo đường tĩnh mạch với liều thích hợp có tác dụng an thần, giải lo âu thì thời gian tác dụng rất nhanh khoảng 1 - 5 phút và kéo dài khoảng 2 giờ.

Phân bố: Sau khi tiêm tĩnh mạch, midazolam phân bố nhanh và rộng khắp các mô cơ thể. Ở pH sinh lý, midazolam tan được trong mỡ nên có thể phân bố vào nhau thai, nước ối và sữa mẹ. 95% thuốc gắn vào protein huyết tương. Thể tích phân bố tính ở người khỏe mạnh là 0,8 - 2,5 lít/kg. Thể tích phân bố cao tăng 1,5 - 2 lần ở người lớn bị suy thận mạn và gấp 2 - 3 lần ở người bị suy tim sung huyết. Ở trẻ em từ 6 tháng tuổi đến 16 tuổi, thể tích phân bố dao động từ 1,24 - 2,02 lít/kg.

Chuyển hóa: Midazolam được chuyển hóa ở gan qua hệ cytochrom P_{450}, isoenzym 3A4 thành 1-hydroxymidazolam (α-hydroxymidazolam) vẫn còn hoạt tính dược lý; chất này bị khử hoạt do liên hợp glucuronic và 60 - 70% liều đào thải qua thận.

Thải trừ: Nồng độ midazolam trong huyết tương giảm theo 2 pha sau khi tiêm tĩnh mạch. Ở người khỏe mạnh, nửa đời giai đoạn đầu ($t_{1/2}\alpha$): 6 - 20 phút và nửa đời cuối ($t_{1/2}\beta$): 1 - 4 giờ. Midazolam được đào thải hoàn toàn qua thận dưới các dạng chất chuyển hóa, khoảng dưới 1% đào thải trong nước tiểu dưới dạng còn nguyên vẹn. Độ thanh thải huyết tương của midazolam tiêm tĩnh mạch là 2,5 - 12,8 ml/phút/kg. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 1,5 đến 2,5 giờ và có thể bị kéo dài trên trẻ sơ sinh, người béo phì, người già, người suy giảm chức năng gan và suy tim. Ở trẻ từ 6 tháng tuổi đến 16 tuổi, nửa đời thải trừ sau khi uống 2,2 - 6,8 giờ; sau khi tiêm tĩnh mạch 2,9 - 4,5 giờ. Trẻ sơ sinh ốm nặng, nửa đời thải trừ cuối kéo dài nhiều 6,5 - 12 giờ.

Chỉ định

An thần còn ý thức trước và trong khi làm thủ thuật để chẩn đoán hoặc điều trị kèm gây tê hoặc không.

Gây mê: Tiền mê trong gây mê theo đường thở hoặc để gây ngủ trong gây mê phối hợp.

Để duy trì mê.

An thần trong đơn vị chăm sóc tăng cường.

Chống chỉ định

Quá mẫn với benzodiazepin.

Sốc, hoặc hôn mê hoặc nhiễm độc rượu cấp, kèm theo các dấu hiệu nặng đe dọa tính mạng.

Glôcôm cấp góc đóng.

Suy hô hấp nặng

Chống chỉ định tiêm vào trong khoang màng não - tủy hoặc tiêm ngoài màng cứng (trong ống sống).

Thận trọng

Chỉ nên dùng midazolam trong bệnh viện hoặc phòng khám có trang bị đầy đủ phương tiện hồi sức cấp cứu (hô hấp) và phải có sẵn flumazenil.

Cần rất thận trọng khi dùng cho người cao tuổi (> 70 tuổi), cho người bị tổn thương thực thể ở não hoặc bị suy tim và suy hô hấp. Cần phải xem xét và cân nhắc tình trạng riêng của từng người bệnh. Cần đặc biệt theo dõi khi dùng midazolam cho người bị bệnh nhược cơ.

Dùng midazolam cho người bệnh bị tổn thương thần kinh cấp thường gặp nguy cơ làm tăng áp lực nội sọ.

Không được dùng thuốc theo đường tĩnh mạch nếu không có oxy và các phương tiện hồi sức cấp cứu sẵn sàng trong tay.

Người bệnh chỉ ra khỏi viện hoặc phòng khám sau khi được tiêm midazolam ít nhất là 3 giờ và phải có người đi kèm để theo dõi.

Nếu dùng midazolam cùng với các thuốc giảm đau mạnh thì phải dùng thuốc giảm đau trước để có thể đánh giá được tác dụng gây ngủ của midazolam một cách an toàn trên nền tác dụng an thần của thuốc giảm đau.

Người bệnh không được lái xe hoặc vận hành máy móc ít nhất 12 giờ sau khi được tiêm midazolam.

Người bệnh không được dùng đồ uống có rượu ít nhất 12 giờ sau khi tiêm midazolam.

Giống diazepam và các benzodiazepin khác, dùng thường xuyên midazolam có thể gây phụ thuộc thuốc.

Thời kỳ mang thai

Midazolam và chất chuyển hóa qua được nhau thai và có thể gây độc cho thai nhi khi dùng cho người mang thai (tăng nguy cơ dị dạng bẩm sinh). Chỉ dùng midazolam cho người mẹ mang thai khi bệnh nặng mà các thuốc an toàn hơn không thể dùng được hoặc không có hiệu quả. Không khuyến cáo dùng midazolam trước khi làm các thủ thuật sản khoa (mổ lấy thai) hoặc khi chuyển dạ vì chưa xác định được độ an toàn của midazolam trong các thủ thuật này.

Thời kỳ cho con bú

Midazolam được bài tiết theo sữa mẹ nhưng chỉ vài giờ sau khi dùng thuốc thì nồng độ midazolam và chất chuyển hóa có trong sữa rất thấp (không định lượng được). Nhà sản xuất không khuyến cáo dùng thuốc này với các bà mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng phụ do midazolam tương tự như các tác dụng phụ của các benzodiazepin khác, thường gặp nhất là buồn nôn (khoảng 9% số người dùng thuốc), thay đổi tần số thở, huyết áp, tần số mạch do tiêm midazolam. Đã có trường hợp gặp tác dụng phụ nặng là suy hô hấp có thể gây tử vong. Cần có sẵn flumazenil, một chất đối kháng benzodiazepin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp động mạch.

Khác: Phản ứng tại chỗ bao gồm viêm tắc tĩnh mạch, đau, buồn nôn và nôn sau phẫu thuật, nấc, ngừng thở.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chóng mặt.

Tuần hoàn: Mạch nhanh.

TKTW: Lú lẫn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Ức chế hô hấp, quá mẫn bao gồm cả phản vệ và nổi mẩn da (mày đay).

TKTW: Động kinh cơn lớn, run cơ.

Tâm thần: Hưng cảm, tăng hoạt động, hung hãn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều thuốc hoặc ngừng thuốc. Nếu cần, dùng flumazenil.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: thuốc có thể uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, truyền tĩnh mạch, vào mũi và đặt trực tràng. Dung dịch midazolam uống

chỉ dùng ở bệnh viện hay ở các phòng khám. Không dùng để điều trị lâu dài ở nhà.

Liều lượng: Liều midazolam hydroclorid tính theo midazolam.

An thần vẫn thức tỉnh:

Người lớn < 60 tuổi: Tiêm chậm 2 - 2,5 mg vào tĩnh mạch trong vòng 30 giây. Nếu chưa đạt kết quả mong muốn thì cứ sau 2 phút lại tiêm thêm 0,5 - 1 mg; phạm vi liều thường dùng là từ 2,5 đến 7,5 mg (khoảng 70 microgam/kg).

Người lớn ≥ 60 tuổi hoặc thể trạng chung kém hoặc có bệnh mạn tính: tiêm tĩnh mạch ban đầu 0,5 - 1 mg; tổng liều < 3,5 mg.

Trẻ em: 6 tháng tuổi đến 5 tuổi, tiêm tĩnh mạch liều ban đầu: 0,05 - 0,1 mg/kg, tổng liều < 6 mg; trẻ 6 - 12 tuổi, tiêm tĩnh mạch liều ban đầu: 0,025 - 0,05 mg/kg, tổng liều < 10 mg. Nếu dùng đường đặt trực tràng, trẻ > 6 tháng tuổi: 0,3 - 0,5 mg/kg. Nếu dùng đường tiêm bắp, trẻ từ 1 - 15 tuổi: 0,05 - 0,15 mg/kg.

Tiền mê:

Người lớn < 60 tuổi: Tiêm tĩnh mạch 1 - 2 mg, nhắc lại nếu cần; tiêm bắp 0,07 - 0,1 mg/kg 30 - 60 phút trước khi mổ; liều thường dùng là 5 mg.

Người lớn ≥ 60 tuổi hoặc thể trạng chung kém hoặc có bệnh mạn tính: Tiêm tĩnh mạch 0,5 mg, điều chỉnh liều chậm nếu cần; tiêm bắp 0,025 - 0,05 mg/kg 30 - 60 phút trước khi mổ; liều thường dùng là 2,5 mg.

Trẻ em: Đặt trực tràng: trẻ > 6 tháng tuổi: 0,3 - 0,5 mg/kg; tiêm bắp, trẻ từ 1 - 15 tuổi: 0,08 - 0,2 mg/kg.

Khởi mê:

Tiêm tĩnh mạch chậm 0,2 - 0,3 mg/kg (người lớn ≥ 60 tuổi: 0,1 - 0,2 mg/kg); trẻ > 7 tuổi: 0,15 mg/kg. Thường thì 2 - 3 phút sau khi người bệnh đã ngủ say. Ở trẻ em nên phối hợp với tiêm bắp ketamin. Tác dụng xuất hiện sau 2 - 3 phút.

Midazolam kết hợp với các thuốc gây mê hoặc giảm đau khác:

Người lớn < 60 tuổi: Tiêm tĩnh mạch liều ngắt quãng từ 0,03 - 0,1 mg/kg hoặc truyền liên tục từ 0,03 - 0,1 mg/kg/giờ.

Người lớn ≥ 60 tuổi hoặc thể trạng chung kém hoặc có bệnh mạn tính: Tiêm tĩnh mạch liều thấp hơn liều khuyến cáo cho người lớn < 60 tuổi.

An thần cho người bệnh đang được chăm sóc tăng cường:

Người lớn: Truyền tĩnh mạch, thoạt tiên là truyền 0,03 - 0,3 mg/kg trong 5 phút; sau đó truyền tiếp 0,03 - 0,2 mg/kg/giờ. Giảm liều (hoặc bỏ qua, không dùng liều ban đầu) trong trường hợp người bệnh bị giảm thể tích tuần hoàn, bị co mạch hoặc bị giảm thân nhiệt. Nếu có dùng thuốc dạng opioid để giảm đau thì nên dùng midazolam với liều thấp. Tránh ngừng thuốc đột ngột sau khi đã dùng thuốc dài ngày (vẫn chưa xác định được độ an toàn sau 14 ngày).

Trẻ em: Truyền tĩnh mạch trẻ sơ sinh < 32 tuần tuổi thai: 0,03 mg/kg/giờ; trẻ sơ sinh > 32 tuần tuổi thai đến 6 tháng tuổi: 0,06 mg/kg/giờ; trẻ em > 6 tháng tuổi: liều tấn công 0,05 - 0,2 mg/kg, liều duy trì 0,06 - 0,12 mg/kg/giờ.

Tương tác thuốc

Midazolam chuyển hóa qua isoenzym CYP3A4 của cytochrom P_{450}, nên nếu phối hợp thuốc với các thuốc ức chế CYP3A4 (như một số thuốc kháng nấm azol, thuốc ức chế HIV protease, một số thuốc chẹn kênh calci, một số kháng sinh macrolid) có thể làm tăng nồng độ midazolam trong huyết tương, dẫn đến tăng tác dụng và kéo dài tác dụng an thần. Ngược lại, nếu phối hợp midazolam với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 (như rifampicin, carbamazepin, phenytoin) có thể làm giảm nồng độ midazolam trong huyết tương sau một vài ngày phối hợp do quá trình cảm ứng isoenzym CYP3A4 thường chậm.

Thuốc ức chế TKTW: Midazolam làm tăng tác dụng của các thuốc ức chế thần kinh trung ương (chủ vận opiat, các thuốc giảm đau, barbiturat, các thuốc an thần, thuốc gây mê hoặc rượu) có thể gây ức chế hô hấp.

Nước bưởi ép: Midazolam uống cùng với nước bưởi ép làm tăng sinh khả dụng của thuốc. Tuy nhiên không ảnh hưởng đến thuốc midazolam dạng tiêm tĩnh mạch. Nhà sản xuất cần khuyến cáo uống midazolam không được dùng nước bưởi ép.

Midazolam có thể làm giảm nhẹ lidocain.

Midazolam và fentanyl: Có thể gây hạ huyết áp nặng, đặc biệt ở trẻ sơ sinh. Cần người có kinh nghiệm theo dõi người bệnh, do midazolam thường hay được dùng kết hợp với fentanyl hoặc opioid liều thấp.

Midazolam và diltiazem hoặc verapamil: Có thể làm tăng diện tích dưới đường cong của midazolam (275%) và kéo dài nửa đời thải trừ midazolam từ 5 đến 7 giờ. Phối hợp midazolam uống với nitrendipin hoặc nifedipin không làm thay đổi dược động học của thuốc.

Quá liều và xử trí

Tuy midazolam được dung nạp tốt, vẫn có một số tai biến nặng có thể xảy ra ở người cao tuổi và ở người bệnh vốn bị suy hô hấp, đặc biệt nếu tiêm thuốc quá nhanh hoặc dùng thuốc với liều cao. Cần phải có phương tiện cấp cứu sẵn sàng. Có thể dùng flumazenil. Tuy nhiên, thuốc này không tuyệt đối an toàn và có thể gây ra tác dụng không mong muốn như buồn nôn, nôn, và giải phóng các catecholamin làm huyết áp tăng và nhịp tim nhanh gây nguy hiểm cho người bị bệnh tim - mạch.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc tiêm midazolam hydroclorid phải được bảo quản ở 15 - 30 °C, tránh ánh sáng. Khi bảo quản như khuyến cáo, có thể để được trong 2 năm kể từ ngày sản xuất. Thuốc tiêm vẫn có thể ổn định khi để đông lạnh trong 3 ngày, sau đó để tan ở nhiệt độ phòng. Dung dịch uống phải tránh ánh sáng và bảo quản ở 25 °C, nhưng có thể để ở nhiệt phòng từ 15 - 30 °C.

Thông tin qui chế

Thuốc hướng tâm thần.

Midazolam có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Dormicum; Fulsed; Hospizoll; Hypnovel; Midanium; Paciflam.

MILRINON

Tên chung quốc tế: Milrinone.

Mã ATC: C01CE02.

Loại thuốc: Thuốc ức chế chọn lọc phosphodiesterase typ 3.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm tĩnh mạch: 1 mg/ml (10 ml, 20 ml, 50 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Milrinon là một thuốc trợ tim có cấu trúc tương tự inamrinon. Cấu trúc khác với các thuốc trợ tim kinh điển như glycosid tim, các catecholamin. Cơ chế tác dụng của milrinon là ức chế phosphodiesterase chọn lọc, tác dụng tăng sức bóp cơ tim và tác dụng giãn mạch trực tiếp.

Cơ chế tác dụng của milrinon lên sức bóp cơ tim khác với các thuốc trợ tim khác (như glycosid tim, các catecholamin, các thuốc chẹn beta-adrenergic). Cho đến nay cơ chế tác dụng của milrinon chưa được biết thật đầy đủ, milrinon ức chế chọn lọc hoạt tính của phosphodiesterase đối với AMP vòng trên cơ tim và cơ thành

mạch, dẫn tới làm tăng nồng độ AMP vòng nội bào. Tăng AMP vòng làm tăng ion hóa calci nội bào, dẫn tới tăng cường calci vào nội bào làm tính co bóp của cơ tim tăng lên. Ngoài tác dụng trợ tim và tác dụng giãn mạch, milrinon còn có tác dụng yếu lên tần số tim.
Milrinon tác dụng trực tiếp lên cơ trơn mạch máu đã được chứng minh bằng liều - nồng độ thuốc trong huyết tương liên quan đến tăng lưu lượng máu ở cẳng tay ở những người bệnh suy tim sung huyết. Không giống như glycosid tim, milrinon không ức chế tác dụng adenosin triphosphatase hoạt hóa natri - kali, tác dụng trợ tim không đi kèm với kích thích beta-adrenergic.
Tác dụng tăng co bóp cơ tim và giãn mạch xuất hiện khi người bệnh được điều trị milrinon ở nồng độ 100 - 300 nanogram/ml. Nghiên cứu trên người khỏe mạnh và trên người bệnh suy tim xung huyết cho thấy milrinon làm cải thiện cung lượng tim, áp lực mạng mao mạch và tính đối kháng mạch máu, trong khi thuốc làm thay đổi ít nhịp tim và mức tiêu thụ oxy cơ tim. Milrinon có tác dụng trợ tim tốt mà không gây ra độc tính cho tim ở những người bệnh đã dùng đầy đủ digitalis. Những người bệnh suy tim sung huyết, khi tiêm tĩnh mạch milrinon làm tăng tính co bóp cơ tim theo liều, cải thiện chức năng tâm trương như đã được chứng minh bằng tăng giãn thất trái trong kỳ tâm trương. Cải thiện chức năng thất trái không gây ra các biểu hiện thiếu máu cơ tim trên điện tâm đồ. Milrinon có tác dụng trực tiếp làm tăng co bóp cơ tim ở người khỏe mạnh.
Ở liều kê đơn thông thường milrinon làm tăng cung lượng tim khoảng 25 - 40% mà không làm tăng đáng kể tần số tim, áp lực mạng động mạch phổi giảm cùng tỷ lệ và sức cản ngoại vi giảm khoảng 15 - 30%.
Tác dụng trên huyết động thường xuất hiện khoảng 5 - 15 phút sau khi tiêm tĩnh mạch. Nồng độ milrinon trong huyết tương liên quan với tác dụng trên tim mạch. Đáp ứng huyết động của milrinon duy trì trong thời gian truyền tĩnh mạch liên tục khoảng 48 - 72 giờ. Không có bằng chứng về việc nhờn thuốc nhanh trong thời gian ngắn (< 48 giờ).
Dược động học
Mặc dù milrinon có thể hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa, nhưng thuốc chỉ dùng dưới dạng tiêm tĩnh mạch. Khoảng 70% thuốc gắn vào protein huyết tương.
Thuốc được thải trừ chủ yếu qua đường nước tiểu, một lượng nhỏ được bài tiết qua phân. 83% liều thuốc được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi, 12% bài tiết qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa O-glucuronid. Thuốc được thải trừ nhanh, sau uống khoảng 2 giờ có tới 60%, sau 8 giờ có tới 90% thuốc được bài tiết vào nước tiểu.
Nửa đời thải trừ khoảng 2,3 giờ. Những bệnh nhân suy thận, nửa đời thải trừ tăng lên và cần hiệu chỉnh liều.
Nghiên cứu dược động học của milrinon ở trẻ em cho thấy nồng độ milrinon huyết tương trạng thái cân bằng ở trẻ em thấp hơn ở người lớn khi dùng cùng liều, thanh thải milrinon ở trẻ em nhanh hơn người lớn.
Sau khi tiêm tĩnh mạch cả liều cùng một lúc 12,5 - 125 microgram/kg cho người bị suy tim sung huyết, thể tích phân bố milrinon là 0,38 lít/kg, nửa đời thải trừ 2,3 giờ và độ thanh thải 0,13 lít/kg/giờ.

Chỉ định
Điều trị ngắn hạn suy tim sung huyết mất bù.
Điều trị trợ tim cho những người bệnh suy tim nặng không đáp ứng với các liệu pháp khác;
Điều trị giảm triệu chứng ở những người bệnh suy tim giai đoạn cuối không thể ghép tim.
Điều trị suy tim cấp do sốc nhiễm khuẩn, suy tim sau phẫu thuật tim ở trẻ em.

Chống chỉ định
Điều trị dài hạn suy tim mạn tính.
Quá mẫn với milrinon, inamrinon hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
Người bệnh hẹp van tim có cung lượng tim hạn chế.
Người bệnh đang sử dụng inamrinon.

Thận trọng
Do sử dụng milrinon kéo dài (quá 48 giờ để điều trị suy tim sung huyết, kể cả uống lẫn tiêm truyền tĩnh mạch liên tục hay ngắt quãng) đã làm tăng tỷ lệ tử vong, do đó hiện nay chỉ sử dụng dạng tiêm tĩnh mạch trong thời gian ngắn.
Sử dụng thận trọng ở những người bệnh hẹp van động mạch chủ hoặc van động mạch phổi, tránh sử dụng ở người bệnh có hẹp nặng vì có thể gây ra phì đại dưới chỗ tắc van động mạch. Liệu pháp milrinon không thể thay thế phẫu thuật cần thiết để giải phóng tắc ở những người bị hẹp van động mạch chủ hoặc van động mạch phổi.
Thận trọng khi sử dụng milrinon cho người bệnh có bệnh cơ tim phì đại.
Milrinon có thể gây rối loạn nhịp thất (ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất) hoặc rối loạn nhịp trên thất (rung nhĩ, cuồng nhĩ) ở những đối tượng có nguy cơ cao. Phải thận trọng khi dùng milrinon, vì có khả năng gây tụt huyết áp, nhịp tim nhanh, loạn nhịp thất và trên thất nên phải giám sát liên tục huyết áp, nhịp tim và điện tâm đồ, đặc biệt trong các tình huống sau:
Nếu huyết áp giảm nhiều trong khi điều trị milrinon: Ngừng truyền cho đến khi huyết áp ổn định, sau đó cho truyền lại với tốc độ thấp hơn. Nếu trước khi dùng milrinon đã bị giảm huyết áp thì không điều trị bằng milrinon.
Trong trường hợp rung nhĩ, cuồng động nhĩ, milrinon có khuynh hướng tạo thuận lợi cho dẫn truyền nhĩ thất, có thể dùng glucosid trợ tim.
Người bệnh đã điều trị lợi tiểu mạnh từ trước, nếu có nghi ngờ mất cân bằng nước - điện giải, phải theo dõi điện giải đồ.
Không khuyến cáo sử dụng điều trị nhồi máu cơ tim cấp.

Thời kỳ mang thai
Chưa có thông tin về sử dụng milrinon cho phụ nữ mang thai. Thực nghiệm trên động vật cho thấy milrinon có gây hại cho thai nhi. Nhà sản xuất khuyến cáo chỉ sử dụng cho phụ nữ có thai khi đã cân nhắc lợi ích và nguy cơ.
Thời kỳ cho con bú
Chưa có thông tin thuốc có vào trong sữa mẹ hay không. Sử dụng thận trọng ở những người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Rất thường gặp, ADR > 10/100
Tim mạch: Nhịp nhanh trên thất và nhịp nhanh thất. Rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất.
Thường gặp 1/100 < ADR < 10/100
Tim mạch: Giảm huyết áp (3%), đau ngực kiểu co thắt mạch vành (1%)
Thần kinh trung ương: Đau đầu (3%).
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Giảm kali huyết, run tay, xuất huyết giảm tiểu cầu, co thắt phế quản, phản vệ, rung nhĩ, sưng chỗ tiêm, rối loạn chức năng gan, nhồi máu cơ tim, xoắn đỉnh,

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Nhịp nhanh thất và trên thất hay xảy ra trên những người bệnh suy tim sung huyết, vì vậy phải theo dõi chặt chẽ nhịp tim trong quá trình truyền milrinon. Tần suất rối loạn nhịp thất và trên thất không liên quan đến liều hoặc nồng độ milrinon trong huyết tương. Các rối loạn nhịp tim nặng thường có liên quan đến các yếu tố nguy cơ như loạn nhịp tim có từ trước điều trị, rối loạn chuyển hóa (ví

dụ giảm kali huyết), nồng độ digoxin huyết tương bất thường, hoặt đặt cathete tĩnh mạch. Nguy cơ loạn nhịp tim tăng lên ở người bệnh suy tim sung huyết nặng hoặc người bệnh có phối hợp nhiều thuốc. Khi có rung nhĩ, cuồng động nhĩ, milrinon có khuynh hướng tạo thuận lợi cho dẫn truyền nhĩ - thất, nhà sản xuất khuyến cáo nên dùng glucosid trợ tim trước khi điều trị milrinon ở những người bệnh này.

Do có thể xuất hiện giảm huyết áp, loạn nhịp thất hoặt trên thất nên phải dùng milrinon thận trọng dưới sự giám sát chặt chẽ huyết áp, nhịp tim và điện tâm đồ.

Rối loạn huyết động (giảm huyết áp) hay xảy ra khi điều trị milrinon cho người bệnh suy tim sung huyết có thể làm giảm huyết áp do giảm áp lực tống máu tim liên quan tới điều trị lợi tiểu mạnh trước đó. Những trường hợp này đáp ứng huyết động, huyết áp, nhịp tim, triệu chứng lâm sàng cần được theo dõi chặt chẽ. Nếu có biểu hiện rối loạn huyết động cần giảm tốc độ truyền hoặc ngừng truyền nếu huyết áp giảm nhiều cho tới khi huyết áp trở về bình thường. Nếu cần truyền lại, phải truyền với tốc độ chậm hơn.

Rối loạn cân bằng nước và điện giải: Khi điều trị bằng milrinon cần theo dõi chặt chẽ về cân bằng nước và điện giải, chức năng thận. Tăng cung lượng tim do milrinon làm tăng lợi tiểu, vì vậy cần giảm liều thuốc lợi tiểu để đề phòng mất kali huyết quá mức. Bổ sung kali trước và trong thời gian dùng milrinon nếu thấy người bệnh có biểu hiện hoặc có nguy cơ giảm kali huyết.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Milrinon bắt đầu được tiêm chậm trực tiếp tĩnh mạch trong vòng 10 phút, sau đó cho truyền tĩnh mạch liên tục.

Tiêm tĩnh mạch trực tiếp: Milrinon lactat có thể không cần pha loãng, nhưng thường được pha loãng với dung dịch tiêm glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để được tổng thể tích 10 - 20 ml.

Truyền tĩnh mạch liên tục: Pha lọ chứa 10 mg, 20 mg hoặc 50 mg milrinon với dung dịch tiêm glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% với các thể tích lần lượt 40 ml, 80 ml, hoặc 200 ml để được dung dịch có nồng độ 200 microgram/ml.

Đọc kỹ hướng dẫn của nhà sản xuất.

Milrinon chỉ được dùng cho người bệnh nằm điều trị tại phòng hồi sức tích cực vì cần giám sát chặt chẽ huyết động.

Liều lượng

Thuốc thường dùng dưới dạng milrinon lactat, liều lượng được tính theo milrinon (1,43 mg milrinon lactat tương đương 1 mg milrinon).

Liều điều trị suy tim cấp mất bù ở người lớn:

Liều ban đầu: 50 microgram/kg, tiêm tĩnh mạch chậm trong khoảng thời gian ít nhất là 10 phút, sau đó truyền tĩnh mạch liều duy trì điều chỉnh theo đáp ứng huyết động.

Liều duy trì: Truyền tĩnh mạch 0,375 - 0,75 microgam/kg/phút. Tốc độ truyền được điều chỉnh phụ thuộc vào đáp ứng huyết động và lâm sàng, bao gồm đánh giá cung lượng tim và áp lực mạng mao mạch phổi.

Tổng liều milrinon bao gồm liều ban đầu và liều duy trì không quá 1,13 mg/kg/ngày. Khoảng thời gian điều trị tùy thuộc đáp ứng lâm sàng của người bệnh (trong thử nghiệm lâm sàng khoảng < 48 giờ).

Liều điều trị cho những trường hợp suy tim khác ở người lớn:

Suy tim nặng đe dọa tính mạng, sốc do tim và các loại sốc khác khi liệu pháp catecholamin không hiệu quả: Milrinon phối hợp với catecholamin.

Liều ban đầu: 50 microgram/kg, tiêm tĩnh mạch chậm trong khoảng thời gian ít nhất là 10 phút, sau đó duy trì điều chỉnh theo đáp ứng huyết động.

Liều duy trì: Truyền tĩnh mạch 0,375 - 0,75 microgram/kg/phút, trong 2 - 3 ngày. Điều chỉnh liều dựa trên huyết áp, các chỉ số tim.

Liều dùng điều trị ở trẻ em: Điều trị suy tim cấp, sốc nhiễm khuẩn, giảm cung lượng tim sau phẫu thuật

Liều ban đầu: 50 - 75 microgram/kg truyền tĩnh mạch chậm trong khoảng thời gian 30 - 60 phút. Giảm liều nếu thấy nguy cơ hạ huyết áp.

Liều duy trì: Truyền tĩnh mạch liên tục 30 - 45 microgam/kg/giờ, thời gian điều trị 2 - 3 ngày (thường sử dụng 12 giờ đối với người bệnh sau phẫu thuật tim).

Liều dùng ở người bệnh suy thận:

Người bệnh suy thận cần được giảm liều milrinon truyền tĩnh mạch tùy theo độ thanh thải creatinin. Hiệu chỉnh liều ở người bệnh có $Cl_{cr} \leq 50$ ml/phút dựa trên chỉ số Cl_{cr} như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút/1,73 m^2)	Liều dùng (microgam/kg/phút)
50	0,43
40	0,38
30	0,33
20	0,28
10	0,23
5	0,20

Tương tác thuốc

Những kinh nghiệm sử dụng phối hợp milrinon còn hạn chế, milrinon đã được sử dụng phối hợp với các thuốc sau nhưng chưa thấy có những tác dụng bất lợi bất thường nào: Glycosid tim, lidocain, quinidin, hydralazin, prazosin, isosorbid dinitrat, nitroglycerin, clorthalidon, furosemid, hydroclorothiazid, spironolacton, captopril, heparin, wafarin, diazepam, insulin, kali bổ sung.

Tương kỵ

Thuốc tiêm milrinon lactat tương kỵ với furosemid và bumetanid; thuốc không được pha với dung dịch natri bicarbonat. Tương kỵ vật lý với imipenem - natri cilastatin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, ở nhiệt độ 15 - 30 °C, không để đông băng.

Ổn định ở nồng độ 0,2 mg/ml trong dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5% trong vòng 72 giờ ở nhiệt độ phòng, ánh sáng bình thường.

Quá liều và xử trí

Liều cao milrinon có thể gây tụt huyết áp và loạn nhịp tim, trong trường hợp này phải ngừng milrinon. Không có thuốc giải độc, phải sẵn sàng phương tiện cấp cứu.

Thông tin qui chế

Milrinon có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

MINOCYCLIN

Tên chung quốc tế: Minocycline.

Mã ATC: A01AB23, J01AA08.

Loại thuốc: Kháng sinh bán tổng hợp dẫn chất tetracyclin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 50 mg, 75 mg, 100 mg.

Viên nang pellet: 50 mg.

Viên nén bao phim: 50 mg, 75 mg, 100 mg.

Gel giải phóng chậm: 2%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Minocyclin là một kháng sinh có phổ tác dụng và cơ chế tác dụng tương tự tetracyclin, nhưng minocyclin còn có tác dụng với

nhiều chủng vi khuẩn bao gồm *Staphylococcus aureus,* các chủng Streptococci, *Neisseria meningitidis, Acinetobacter, Bacteroides, Heamophylus, Nocardia,* nhiều trực khuẩn ruột, một vài loại *Mycobacteria,* trong đó có *M. leprae.*

Cơ chế tác dụng giống như tetracyclin: Gắn vào vị trí 30S của ribosom và ức chế chức năng ribosom của vi khuẩn, do đó ức chế quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn theo cơ chế ngăn cản quá trình gắn aminoacyl t-RNA.

Minocyclin có tính thân mỡ hơn doxycyclin và các tetracyclin khác; có ái lực cao hơn đối với các mô mỡ do đó làm tăng cường hiệu quả và thay đổi các phản ứng bất lợi. Các kích ứng dạ dày ruột và rối loạn khuẩn ruột ít hơn so với các thuốc thân nước.

Có sự kháng chéo từng phần giữa minocyclin và các tetracyclin khác, nhưng có một số chủng mặc dù có kháng với các tetracyclin khác nhưng vẫn nhạy cảm với minocyclin. Cơ chế là do minocyclin có tính thấm qua màng tế bào tốt hơn.

Tác dụng đối với viêm khớp dạng thấp: Cơ chế tác dụng của minocyclin trong bệnh viêm khớp dạng thấp chưa được hiểu rõ. Giả thiết cho rằng minocyclin có tác dụng kháng khuẩn, chống viêm, điều hòa miễn dịch và bảo vệ ti thể. Hơn nữa minocyclin được cho rằng có khả năng ức chế metalloproteinase, chất có tác dụng phá huỷ khớp trong viêm khớp dạng thấp.

Dược động học

Minocyclin được hấp thu nhanh qua đường uống, khoảng 90 - 100% liều uống được hấp thu khi uống lúc đói. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được sau khi uống từ 1 - 4 giờ, trung bình 2,4 giờ. Sau khi uống lúc đói liều đơn minocyclin 200 mg dạng viên nang ở người lớn có chức năng thận bình thường, nồng độ minocyclin cao nhất trong huyết thanh là 2,1 - 5,1 microgram/ml (trung bình 3,5 microgram/ml). Sau khi uống liều ban đầu minocyclin 200 mg, các liều tiếp theo là 100 mg cho mỗi 12 giờ, nồng độ minocyclin huyết thanh ổn định là 2,3 - 3,5 microgram/ml. Do minocyclin dễ bị chelat hóa bởi các cation hóa trị hai và hóa trị ba như calci, sắt, nhôm, magnesi cho nên các thuốc kháng acid dạng uống phối hợp có chứa các cation này có thể làm giảm hấp thu minocyclin.

Khi uống minocyclin cùng bữa ăn hoặc một lượng sữa mức độ trung bình, sự hấp thu minocyclin bị ảnh hưởng về tốc độ và mức độ hấp thu. Ở người lớn khi uống minocyclin dạng viên nén hoặc viên nang cùng với bữa ăn có sản phẩm từ sữa sẽ làm giảm nồng độ C_{max} 11 - 12% và thời gian đạt được C_{max} chậm hơn 1 giờ so với uống lúc đói với nước. Nếu uống minocyclin cùng với sữa, AUC sẽ giảm đi khoảng 27%. Khi uống minocyclin dạng viên nang pellet ngay sau khi dùng bữa ăn có sản phẩm từ sữa AUC không bị ảnh hưởng, nhưng nếu uống dạng viên nén AUC giảm đi khoảng 6%.

Minocyclin gắn với protein huyết tương khoảng 70 - 75%, khuếch tán tốt vào các mô và dịch trong cơ thể như: Amidan, phế quản, phổi, tuyến tiền liệt, mật, đường mật, gan, đường sinh dục nữ, cơ, thận - đường tiết niệu cũng như trong nước bọt, nước mắt và đờm với nồng độ cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu các vi khuẩn thường gặp gây nhiễm trùng các cơ quan này. Minocyclin tích luỹ trong mô mỡ, các cơ quan và nửa đời thải trừ kéo dài dẫn tới tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn khi điều trị kéo dài, ngay cả khi điều trị liều thấp. Thuốc thấm vào dịch não tủy tương đối kém tuy tỷ số nồng độ minocyclin trong dịch não tủy trên nồng độ trong máu cao hơn so với doxycyclin, thuốc qua được nhau thai và sữa mẹ. V_d 0,14 - 0,70 lít/kg.

Thuốc được chuyển hóa một phần ở gan thành khoảng 6 chất chuyển hóa không hoạt tính, nhưng chất chuyển hóa chính là 9-hydroxyminocyclin.

Ở người lớn có chức năng thận bình thường, khoảng 4 - 19% liều uống được thải trừ qua nước tiểu và 20 - 34% được thải trừ qua phân trong vòng 72 giờ ở dạng thuốc còn hoạt tính. Nửa đời thải trừ minocyclin là 11 - 26 giờ ở người có chức năng thận bình thường. Bệnh nhân có rối loạn chức năng gan, chỉ số này là 11 - 16 giờ. Kết quả nhận xét về sử dụng minocyclin ở những bệnh nhân có suy thận khác nhau giữa các nghiên cứu. Những bệnh nhân suy thận nặng có nửa đời thải trừ của minocyclin kéo dài hơn (12 - 30 giờ), dẫn tới nguy cơ tích lũy. Lọc máu ngoài thận ít có tác dụng loại trừ minocyclin.

Chỉ định

Điều trị các nhiễm trùng do các vi khuẩn Gram dương hoặc Gram âm nhạy cảm.

Điều trị bổ trợ bệnh trứng cá có nhiễm trùng không đáp ứng với tetracyclin, erythromycin;

Viêm niệu đạo không do lậu cầu (*Chlamydia trachomatis* hoặc *Ureaplasma urealyticum)*;

Người lành mang *Neisseria meningitidis* không triệu chứng, nhưng hiện nay có nhiều kháng sinh khác được khuyến cáo như rifampicin, ceftriaxon, ciprofloxacin.

Bệnh lậu và nhiễm trùng phối hợp;

Giang mai: Minocyclin là liệu pháp điều trị thay thế penicilin ở người lớn, trẻ > 8 tuổi, phụ nữ không mang thai bị dị ứng penicilin;

Các bệnh do trực khuẩn họ *Mycobacteria:* Bệnh phong ở người lớn thể nhiều vi khuẩn không dùng được rifampicin do dị ứng hoặc nhiễm vi khuẩn kháng rifampicin, hoặc không dung nạp clofazimin. Bệnh phong ở trẻ em thể ít vi khuẩn đơn tổn thương. Minocyclin còn điều trị bệnh nhiễm trùng da do *M. marinum*;

Bệnh tả;

Nhiễm trùng do các vi khuẩn họ *Nocardia*;

Ngoài ra, minocyclin còn được dùng điều trị viêm khớp dạng thấp và bơm vào màng phổi làm xơ màng phổi trong trường hợp tràn dịch màng phổi do khối u di căn;

Minocyclin dạng bào chế giải phóng kéo dài chỉ dùng điều trị bệnh trứng cá không có mụn bọc mức độ trung bình và nặng.

Minocylin dạng gel 2% giải phóng chậm dùng bơm vào túi lợi để điều trị nhiễm trùng quanh răng.

Chống chỉ định

Dị ứng với minocyclin, các tetracyclin khác hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ mang thai: do minocyclin độc với thai và gây xỉn màu men răng ở trẻ.

Không sử dụng cho trẻ em < 8 tuổi vì gây xỉn màu men răng (màu răng vàng - xám hoặc nâu) và làm chậm phát triển hệ xương, chậm lớn. Đặc biệt nguy cơ này tăng cao nếu trẻ < 4 tuổi điều trị liều cao.

Thận trọng

Thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Cần xem xét việc hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận. Theo dõi các thông số về nitơ phi protein trong máu và Cl_{cr} trong quá trình điều trị. Có thể hiệu chỉnh liều bằng giảm liều hoặc tăng khoảng cách giữa các liều.

Minocyclin giống như các tetracyclin khác có thể gây xỉn màu men răng ở những người răng đang trong thời kỳ phát triển.

Các ADR ở hệ TKTW do minocylin có tần suất cao hơn so với các tetracyclin khác. Đặc biệt rối loạn tiền đình ở 21 - 90% bệnh nhân điều trị bằng minocyclin liều thông thường.

Thời kỳ mang thai

Minocyclin và các tetracyclin khác qua được nhau thai, vào được trong tuần hoàn thai nhi và có thể gây ra xỉn màu men răng nếu sử dụng trong thai kỳ thứ hai và thai kỳ thứ ba. Nói chung minocyclin độc với thai nhi, không dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Minocyclin vào sữa mẹ, hấp thu minocyclin từ sữa mẹ cao hơn so với các tetracyclin khác. Nhà sản xuất khuyến cáo không cho trẻ bú khi người mẹ điều trị bằng minocyclin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chưa có thông tin về tần xuất của các ADR, thường gặp các ADR sau đây:

Tim mạch: Viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim, viêm mao mạch

TKTW: Tăng áp lực nội so lành tính (hội chứng giả u não), chóng mặt, mệt mỏi, đau đầu, giảm cảm giác, thay đổi tâm trạng, co giật, buồn ngủ, mất thăng bằng.

Da và tóc: Rụng tóc, phù mạch, hồng ban đa dạng nhiễm sắc, mày đay, mẩn đỏ, mẩn ngứa, viêm da bong vảy, móng sậm màu, nhạy cảm với ánh sáng, sạm da và niêm mạc, hội chứng Stevens - Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc.

Nội tiết và chuyển hóa: Suy giáp.

Tiêu hóa: Chán ăn, ăn không ngon, thiểu sản men răng, ỉa chảy, nôn, viêm ruột, loét thực quản, viêm thực quản, viêm niêm mạc miệng, nôn, viêm tụy, viêm đại tràng giả mạc do tăng sinh *Clostridium difficile*.

Tiết niệu: Viêm quy đầu, viêm niệu đạo.

Huyết học: Giảm bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ưa acid, giảm số lượng bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, giảm các dòng tế bào máu.

Gan: Tăng transaminase, viêm gan, suy gan, tăng bilirubin huyết, tắc mật, vàng da.

Thần kinh cơ và xương: Viêm khớp, đau khớp, cứng khớp, giảm cảm giác, rối loạn phát triển xương và răng.

Mắt: Nhìn mờ.

Thận: Suy thận cấp, tăng nitrogen phi protein huyết, viêm thận kẽ.

Hô hấp: Hen, co thắt phế quản, ho, khó thở, viêm phổi kẽ thâm nhiễm bạch cầu ưa eosin.

Hội chứng tự miễn: Điều trị dài ngày minocyclin có thể dẫn tới hội chứng lupus ban đỏ hệ thống do thuốc, viêm gan tự miễn, viêm mao mạch, bệnh huyết thanh.

Khác: Phản vệ, thiểu sản men răng, răng nhiễm sắc tố vàng hoặc nâu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Viêm đại tràng giả mạc: Trường hợp nhẹ có thể hết khi ngừng thuốc, những trường hợp trung bình và nặng phải bù nước và điện giải, bổ sung protein, điều trị kháng sinh có hiệu lực với *Clostridium difficile*.

Hội chứng tự miễn: Trước khi điều trị thử nghiệm bằng test kháng thể kháng nhân, theo dõi test này trong quá trình điều trị để phát hiện sớm, ngừng minocyclin ngay khi chẩn đoán bệnh tự miễn do minocyclin.

Nhạy cảm với ánh sáng: Hạn chế tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và ánh sáng nhân tạo có UVA/UVB trong thời gian điều trị bằng minocyclin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Uống minocyclin với nhiều nước ở tư thế đứng hoặc ngồi để làm giảm nguy cơ kích ứng hoặc loét thực quản. Viên nén minocyclin cần uống xa bữa ăn (1 giờ trước bữa ăn hoặc 2 giờ sau bữa ăn); dạng viên nang, viên nang pellet và viên nén giải phóng kéo dài có thể uống được cùng bữa ăn. Viên nang pellet và viên nén giải phóng kéo dài phải nuốt cả viên, không được nhai, cắn hoặc bẻ viên thuốc. Các thuốc kháng acid, thuốc bổ sung calci, sắt, thuốc nhuận tràng có chứa magnesi và cholestyramin phải uống xa thời điểm uống minocyclin 2 giờ.

Liều lượng:

Người lớn: Điều trị các nhiễm trùng liều ban đầu 200 mg, sau đó 100 mg/12 giờ. Có thể chia nhỏ liều: Ban đầu 100 - 200 mg, sau đó 50 mg/lần, 4 lần/ngày.

Trẻ em > 8 tuổi: Liều ban đầu 4 mg/kg, sau đó 2 mg/kg/12 giờ.

Liều điều trị trong một số trường hợp cụ thể:

Điều trị trứng cá: 50 mg/ lần, 2 - 3 lần/ngày. Có thể dùng dạng minocyclin giải phóng kéo dài 1 lần/ngày: 45 mg/ngày (cho bệnh nhân cân nặng 45 - 49 kg); 90 mg/ngày (cho bệnh nhân cân nặng 60 - 90 kg) hoặc 135 mg/ngày (cho bệnh nhân cân nặng > 90 kg).

Nhiễm Chlamydia hoặc *Ureaplasma urealyticum:* 100 mg/12 giờ trong thời gian ít nhất là 7 ngày.

Nhiễm lậu cầu không biến chứng: Liều ban đầu 200 mg, sau đó 100 mg/12 giờ trong ít nhất 5 ngày.

Viêm niệu đạo do lậu cầu: 100 mg/12 giờ trong 5 ngày.

Nhiễm Neisseria meningitidis không triệu chứng: 100 mg/12 giờ trong 5 ngày.

Nhiễm trùng do các vi khuẩn họ Nocardia: Liều thông thường minocyclin phối hợp với sulfonamid trong vòng 12 - 18 tháng.

Điều trị làm xơ màng phổi trong tràn dịch màng phổi do u màng phổi: Pha 300 mg minocyclin với 50 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% và bơm nhỏ giọt qua ống thông vào khoang màng phổi, sau đó kẹp ống lại và cuối cùng tháo dịch ra.

Viêm khớp dạng thấp: 100 mg/12 giờ trong 1 - 3 tháng.

Giang mai: 100 mg/12 giờ trong 10 - 15 ngày.

Nhiễm phẩy khuẩn tả: Liều ban đầu 200 mg, sau đó 100 mg/12 giờ trong thời gian 48 - 72 giờ.

Bệnh phong: Thể phong nhiều vi khuẩn không điều trị được bằng rifampicin: Minocyclin 100 mg/ngày phối hợp với các thuốc điều trị phong khác (clofazimin 50 mg/ngày, ofloxacin 400 mg/ngày) trong 6 tháng tấn công, tiếp theo 18 tháng duy trì bằng minocyclin 100 mg/ngày và clofazimin 50 mg/ngày. Đối với thể phong nhiều vi khuẩn không điều trị được bằng clofazimin: minocyclin 100 mg/ lần/tháng phối hợp với ofloxacin 400 mg/lần/tháng và rifampicin 600 mg/lần/tháng trong 24 tháng. Thể phong ít vi khuẩn đơn tổn thương: 1 liều duy nhất rifampicin 60 mg, ofloxacin 400 mg và minocyclin 100 mg.

Điều trị nhiễm trùng quanh răng: Bơm minocyclin dạng gel giải phóng chậm 2% vào túi lợi.

Tương tác thuốc

Tránh sử dụng: Cùng với dẫn chất acid retinoic vì làm tăng áp lực nội sọ.

Tương tác dược lực học: Minocyclin làm ức chế hoạt động của prothrombin huyết tương, cần giảm liều các thuốc chống đông ở bệnh nhân đang dùng minocyclin.

Tương tự như các tetracyclin nói chung, tác dụng kìm khuẩn của monocyclin làm giảm tác dụng diệt khuẩn của penicilin, do đó tránh phối hợp 2 thuốc này.

Tương tác dược động học: Hấp thu minocyclin giảm do các thuốc kháng acid chứa calci, magnesi, kẽm và các chế phẩm chứa sắt, didanosin.

Tăng tác dụng/độc tính: Minocyclin có thể làm tăng tác dụng/độc tính của các chất ức chế thần kinh cơ, methoxyfluran, dẫn chất acid retinoic, các thuốc kháng vitamin K.

Giảm tác dụng: Minocyclin có thể làm giảm tác dụng của penicilin, vắc xin thương hàn, làm thất bại phương pháp tránh thai bằng thuốc. Các thuốc có thể làm giảm tác dụng của minocyclin là antacid, bismuth, sắt, quinacrin, muối kẽm.

Tương tác thức ăn: Uống thuốc cùng với sữa hoặc sản phẩm từ sữa, sản phẩm chứa sắt, calci có thể làm giảm hấp thu minocyclin. Minocyclin cũng làm giảm hấp thu calci, sắt, magnesi và kẽm trong thức ăn.

Tương tác về xét nghiệm: Điều trị bằng minocyclin có thể gây nhiễu kết quả định lượng catecholamin trong nước tiểu bằng phương pháp huỳnh quang.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ phòng, từ 20 - 25 °C, tránh ánh sáng và ẩm.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Biểu hiện của nhiễm độc gan.
Xử trí: Chưa có điều trị đặc hiệu. Ngừng thuốc và điều trị triệu chứng. Lọc máu ngoài thận không có hiệu quả.

Thông tin qui chế
Minocyclin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Borymycin; Minolox-50; Zalenka.

MIRTAZAPIN

Tên chung quốc tế: Mirtazapine.

Mã ATC: N06AX11

Loại thuốc: Thuốc chống trầm cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén bao phim 15 mg, 30 mg và 45 mg.
Viên nén phân tán 15 mg, 30 mg và 45 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Mirtazapin là thuốc chống trầm cảm 4 vòng và là dẫn chất của piperazinoazepin có cấu trúc hóa học khác với các thuốc chống trầm cảm ba vòng, các thuốc ức chế monoamin oxidase và các thuốc ức chế chọn lọc tái thu hồi serotonin. Cơ chế tác dụng của mirtazapin hiện chưa được biết rõ. Có những bằng chứng từ thực nghiệm cho thấy mirtazapin làm tăng cường hoạt tính noradrenergic và serotoninergic trung ương có thể do tác dụng đối kháng thụ thể alpha$_2$ adrenergic tiền synap ở thần kinh trung ương. Mirtazapin không có ái lực với thụ thể 5HT-1$_A$ và 5HT-1$_B$ của serotonin.
Ngoài ra, mirtazapin còn đối kháng mạnh thụ thể 5HT-2 và 5HT-3 của serotonin đồng thời đối kháng ở mức độ trung bình với thụ thể muscarinic. Mirtazapin có tác dụng gây ngủ do đối kháng mạnh thụ thể H_1 của histamin và có tác dụng gây hạ huyết áp tư thế do đối kháng thụ thể alpha$_1$-adrenergic ở ngoại vi.
Dược động học
Mirtazapin hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng đường uống khoảng 50%. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt được khoảng 2 giờ sau khi dùng thuốc. Thức ăn ảnh hưởng không đáng kể đến hấp thu thuốc. Nồng độ ổn định trong huyết tương đạt được sau 3 - 4 ngày dùng thuốc. Dược động học của mirtazapin tuyến tính trong khoảng điều trị của thuốc. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của mirtazapin khoảng 85%. Mirtazapin được chuyển hóa mạnh bước đầu ở gan, chủ yếu theo con đường demethyl hóa và hydroxyl hóa sau đó được liên hợp với acid glucuronic. CYP2D6, CYP1A2 và CYP3A4 là các isoenzym chính tham gia vào quá trình chuyển hóa mirtazapin. Trong các dẫn chất chuyển hóa, dẫn chất N-demethyl còn giữ được hoạt tính chống trầm cảm. Mirtazapin thải trừ qua nước tiểu (75%) và phân (15%). Nửa đời thải trừ trong huyết tương từ 20 đến 40 giờ. Nghiên cứu trên động vật thực nghiệm cho thấy mirtazapin qua được nhau thai. Thuốc cũng được bài xuất vào sữa mẹ. Hệ số thanh thải của mirtazapin giảm ở người suy gan và suy thận. Ở bệnh nhân suy gan khi uống liều duy nhất 15 mg, hệ số thanh thải của mirtazapin giảm khoảng 35% ở bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ và trung bình so với bệnh nhân có chức năng gan bình thường; nồng độ trung bình của mirtazapin huyết tương tăng khoảng 55%. Ở bệnh nhân suy thận, sau khi uống liều duy nhất 15 mg mirtazapin ở bệnh nhân suy thận vừa (Cl_{cr} < 40 ml/phút) và nặng (Cl_{cr} < 10 ml/phút), hệ số thanh thải của mirtazapin giảm theo thứ tự khoảng 30% và 50% so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường; nồng độ trung bình của mirtazapin huyết tương tăng theo thứ tự khoảng 55% và 115%.

Chỉ định
Điều trị các đợt trầm cảm nặng.

Chống chỉ định
Có tiền sử quá mẫn với mirtazapin.
Đã sử dụng thuốc ức chế monoaminooxydase (IMAO) trong vòng 10 ngày trước đó.

Thận trọng
Nếu có thể, không nên sử dụng mirtazapin cho bệnh nhân dưới 18 tuổi do có nguy cơ cao tự sát hoặc các hành vi chống đối. Trong trường hợp bắt buộc phải dùng, phải theo dõi chặt bệnh nhân. Nguy cơ tự sát cũng có thể xuất hiện ở người lớn bị trầm cảm điều trị bằng mirtazapin. Nguy cơ này kéo dài cho tới khi bệnh thuyên giảm và phải mất vài tuần điều trị. Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy nguy cơ tự sát tăng trong những ngày đầu điều trị do đó phải theo dõi chặt bệnh nhân (1 - 2 tháng đầu điều trị). Cần thông báo cho gia đình bệnh nhân để theo dõi những hành vi bất thường của bệnh nhân (kích động, cáu gắt, chống đối).
Phải theo dõi chặt bệnh nhân có tiền sử hưng cảm hoặc bệnh lưỡng cực (hưng/trầm cảm) trong khi điều trị giai đoạn trầm cảm vì bệnh có thể chuyển sang giai đoạn hưng cảm. Phải ngừng mirtazapin khi hưng cảm.
Thận trọng với bệnh nhân có bệnh mạch vành, bệnh mạch não hoặc các bệnh lý khác, có thể gây tụt huyết áp do nguy cơ hạ huyết áp tư thế xuất hiện trong quá trình điều trị bằng mirtazapin.
Thận trọng với bệnh nhân suy gan do khả năng tăng độc tính của mirtazapin và tổn thương gan. Cần ngừng thuốc ngay nếu xuất hiện vàng da trong quá trình điều trị.
Thận trọng với bệnh nhân suy thận trung bình và nặng do khả năng tăng độc tính của mirtazapin.
Cần nghỉ ít nhất 2 tuần kể từ khi ngừng điều trị bằng mirtazapin trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế monoamino oxidase (IMAO) để tránh xuất hiện hội chứng serotonin. Tương tự cần nghỉ ít nhất 2 tuần kể từ khi ngừng điều trị bằng IMAO trước khi bắt đầu điều trị bằng mirtazapin.
Thận trọng với những bệnh nhân có tiền sử hưng cảm hoặc hưng cảm nhẹ do nguy cơ kích hoạt các trạng thái này có thể xảy ra khi dùng mirtazapin.
Thận trọng với bệnh nhân có tiền sử động kinh.
Tuy có hoạt tính đối kháng muscarinic yếu nhưng cần thận trọng khi sử dụng mirtazapin cho bệnh nhân có rối loạn tiểu tiện, glôcôm góc mở hoặc có tăng nhãn áp.
Cần cảnh báo bệnh nhân về các dấu hiệu của ức chế tủy xương như sốt, đau họng, viêm miệng hoặc các triệu chứng khác của nhiễm khuẩn. Nếu xuất hiện các dấu hiệu này trong quá trình điều trị nên ngừng thuốc ngay và làm xét nghiệm công thức máu cho bệnh nhân.
Triệu chứng chóng mặt có thể xuất hiện trong giai đoạn đầu điều trị mirtazapin, vì vậy nên tránh lái xe và vận hành máy móc trong giai đoạn này.
Cần giảm liều từ từ khi dừng điều trị bằng mirtazapin, tránh ngừng thuốc đột ngột để tránh hội chứng cai thuốc.

Thời kỳ mang thai
Số liệu còn hạn chế liên quan đến việc sử dụng mirtazapin cho phụ nữ mang thai, chưa thấy thuốc làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Nghiên cứu trên động vật cũng chưa thấy tác dụng gây quái thai có ý nghĩa lâm sàng nhưng có độc tính đối với sự phát triển của bào thai. Cần thận trọng khi kê đơn cho phụ nữ mang thai, đặc biệt ở

thời điểm sinh hoặc trước khi sinh một thời gian ngắn để đề phòng hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Mirtazapin được bài xuất với một lượng nhỏ vào sữa và có thể gây ra các tác dụng không mong muốn cho trẻ đang bú sau một thời gian dài phơi nhiễm với thuốc. Vì vậy cần hết sức thận trọng khi sử dụng mirtazapin cho phụ nữ đang cho con bú. Việc cân nhắc có sử dụng thuốc trong thời kỳ cho con bú hay không cần dựa trên cân bằng giữa lợi ích của việc trẻ được bú sữa mẹ với lợi ích của việc mẹ được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Ngủ gà, chóng mặt, ác mộng, lú lẫn, mệt mỏi,

Tăng cholesterol huyết thanh, tăng triglycerid huyết thanh,

Nôn, buồn nôn, chán ăn, đau thượng vị, táo bón, khô miệng, tăng cảm giác thèm ăn, tăng cân.

Tăng huyết áp, giãn mạch, phù ngoại vi, phù.

Tiểu tiện nhiều lần.

Đau cơ, đau lưng, đau khớp, run, cảm giác yếu chi.

Khó thở, hội chứng giả cúm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Mất bạch cầu hạt, mất nước, tăng transaminase, giảm bạch cầu trung tính, hạ huyết áp tư thế, co giật, xoắn đỉnh, giảm cân, giảm natri huyết, hội chứng ngoại tháp.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Mirtazapin được dùng qua đường uống dưới dạng viên nén qui ước hoặc viên nén phân tán trong miệng, liều dùng trong ngày thường được sử dụng 1 lần trước khi đi ngủ hoặc chia làm 2 lần (1 lần buổi sáng, 1 lần liều cao buổi tối trước khi đi ngủ). Có thể dùng thuốc cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Khi sử dụng viên nén phân tán trong miệng, cần hướng dẫn bệnh nhân chỉ lấy viên thuốc ra khỏi bao bì ngay trước khi dùng thuốc. Khi đã bóc vỉ, viên nén phân tán trong miệng không thể bảo quản cất giữ lại được. Dùng tay khô lấy viên nén ra khỏi bao bì, sau đó đặt nhẹ nhàng trên lưỡi để hòa tan rồi nuốt cùng với nước bọt, không cần dùng thêm nước hay chất lỏng nào khác để uống thuốc. Lưu ý không bẻ vỡ viên trước khi dùng.

Liều dùng cho người lớn: Điều trị bệnh trầm cảm nặng. Liều khởi đầu 15 mg/ngày, nếu không có đáp ứng lâm sàng rõ có thể tăng tới liều tối đa 45 mg, với khoảng cách ít nhất 1 - 2 tuần giữa các lần thay đổi liều do nửa đời thải trừ của thuốc dài. Thời gian tối ưu điều trị duy trì thuốc chống trầm cảm chưa được xác định rõ. Cần duy trì điều trị ít nhất 6 tháng đối với một đợt trầm cảm cấp. Cần giảm liều từ từ mirtazapin trước khi ngừng thuốc để tránh hội chứng cai thuốc.

Người cao tuổi: Không cần hiệu chỉnh liều, tuy vậy cần thận trọng khi sử dụng thuốc.

Suy gan, suy thận: Cần cân nhắc giảm liều cho bệnh nhân suy gan (độ thanh thải của mirtazapin giảm 30%) và bệnh nhân suy thận (độ thanh thải của mirtazapin giảm từ 30 - 50%).

Tương tác thuốc

Tránh không phối hợp: Không được phối hợp mirtazapin với các thuốc ức chế monoamino oxidase (IMAO) (tăng huyết áp kịch phát, trụy mạch, độc tính trên thần kinh trung ương), với linezolid (nguy cơ xuất hiện hội chứng serotonin với biểu hiện sốt cao, tăng phản xạ, giật cơ, biến đổi trạng thái tâm trí), với metoclopramid (nguy cơ phản ứng ngoại tháp). Bệnh nhân không được sử dụng thuốc ức chế monoamino oxidase trong vòng 14 ngày trước khi dùng mirtazapin.

Tăng tác dụng và độc tính của mirtazapin: Với venlafaxin, tramadol, olanzapin, fluoxetin, fluvoxamin, procarbazin (nguy cơ xuất hiện hội chứng serotonin với biểu hiện sốt cao, tăng phản xạ, giật cơ, biến đổi trạng thái tâm trí), với diazepam (ức chế các kỹ năng vận động), với rượu (ức chế tâm thần - vận động), với các thuốc ức chế enzym chuyển hóa thuốc CYP3A4, CYP2D6 và CYP1A2 (cimetidin, các dẫn chất azol chống nấm, các thuốc kháng protease của virus HIV, erythromycin (làm tăng nồng độ trong máu và có thể làm tăng độc tính của mirtazapin).

Giảm tác dụng của mirtazapin hoặc của thuốc khác: Với clonidin (làm giảm tác dụng hạ huyết áp của clonidin), với các thuốc cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc như carbamazepin, phenytoin (làm giảm nồng độ trong máu dẫn đến giảm hiệu quả điều trị của mirtazapin).

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén có chứa mirtazapin phải được bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, tránh ẩm và ở nhiệt độ dưới 30 ^{o}C.

Quá liều và xử trí

Ít có khả năng gây độc nặng nếu chỉ sử dụng liều đơn mirtazapin.

Triệu chứng: Ức chế hệ thần kinh trung ương gây mất định hướng, buồn ngủ; nhịp tim nhanh, tăng hoặc giảm huyết áp.

Xử trí: Chưa có phương pháp giải độc đặc hiệu, chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Cân nhắc việc sử dụng than hoạt và rửa dạ dày để loại bỏ phần thuốc chưa được hấp thu trong đường tiêu hóa nếu bệnh nhân còn tỉnh táo. Chống chỉ định dùng ipeca để gây nôn. Xử trí tụt huyết áp (nếu có) bằng truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9% (10 - 20 ml/kg), dùng thuốc vận mạch (dopamin hoặc noradrenalin). Theo dõi tim, huyết áp, chức năng hệ thần kinh trung ương, enzym gan. Theo dõi tình trạng mất nước, điện giải nếu có nôn, tiêu chảy nhiều.

Thông tin qui chế

Mirtazapin có trong Danh mục thuốc chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh được quỹ bảo hiểm y tế thanh toán, năm 2011.

Tên thương mại

Anxipill; Aurozapine 15; Daneron 15; Futaton; Jewell; Menelat; Mirastad 15; Mirazep-30; Mirtaz 15; Mirteva; Mitrazin; Noxibel 30; Remeron 30; Shakes; Tazimed; Tzap-15.

MISOPROSTOL

Tên chung quốc tế: Misoprostol.

Mã ATC: A02BB01, G02AD06

Loại thuốc: Thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày và ức chế bài tiết acid, các chất tương tự prostaglandin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 100 microgam, 200 microgam.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Misoprostol là chất tổng hợp tương tự prostaglandin E_1.

Tác dụng trên đường tiêu hóa:

Misoprostol có tác dụng ức chế bài tiết acid dạ dày, bảo vệ niêm mạc dạ dày - tá tràng, làm tăng liền vết loét dạ dày - tá tràng. Thuốc ức chế bài tiết acid dạ dày và bảo vệ niêm mạc không bị kích ứng do một số thuốc, như thuốc chống viêm không steroid (NSAID), và có thể có tác dụng trên bệnh nhân loét dạ dày hoặc tá tràng.

Misoprostol làm giảm bài tiết acid dạ dày do tác động trực tiếp tại các tế bào thành dạ dày, ức chế tiết lượng acid cơ bản và cả khi bị kích thích bởi thức ăn, histamin, pentagastrin, tetragastrin, betazol, NSAID, rượu hoặc cafein. Misoprostol cũng ức chế tiết acid dạ dày vào ban đêm, nhưng không làm giảm thể tích bài tiết. Mức độ ức chế tiết acid của misoprostol liên quan trực tiếp đến liều.

Liều uống 200 microgam, misoprostol có tác dụng ức chế rõ ràng bài tiết acid dạ dày, mức độ tương tự như uống cimetidin 300 mg. Sau khi uống 100 hoặc 200 microgam misoprostol ở người khỏe mạnh, bài tiết acid dạ dày bị giảm 83 hoặc 85 - 98%. Sau khi uống 200 microgam thuốc, bài tiết acid dạ dày do kích thích bởi bữa ăn bị ức chế 85 hoặc 75% trong vòng 60 hoặc 90 phút, sự ức chế kéo dài ít nhất 3 giờ. Misoprostol được dùng để điều trị ngắn hạn loét dạ dày - tá tràng lành tính thể hoạt động. Tuy nhiên, misoprostol không thể hiện bất kỳ ưu điểm nào hơn các trị liệu chống loét đang dùng, trong khi ít có hiệu quả giảm đau do loét và gây nhiều tác dụng không mong muốn. Vì vậy, misoprostol không phải là thuốc được lựa chọn chính cho chỉ định này. Misoprostol liều thấp cũng đã được dùng với số lượng bệnh nhân hạn chế để điều trị duy trì sau khi vết loét dạ dày đã lành để giảm tái phát, nhưng cần có những nghiên cứu hơn nữa để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của trị liệu duy trì này. Hiện nay, misoprostol được dùng chủ yếu để dự phòng loét thường xảy ra khi điều trị dài hạn NSAID ở những người có nguy cơ cao. NSAID ức chế tổng hợp prostaglandin, và sự thiếu hụt prostaglandin trong niêm mạc dạ dày có thể dẫn đến giảm tiết bicarbonat và dịch nhày, do đó góp phần vào thương tổn niêm mạc do những thuốc này gây ra. Misoprostol có thể làm tăng tiết bicarbonat và dịch nhày từ các tế bào không phải tế bào thành ở dạ dày, tăng cường hoặc duy trì dòng máu của niêm mạc (có thể do giãn mạch trực tiếp), bảo vệ sự tăng sinh tế bào dưới niêm mạc, làm vững bền hệ thống màng nhày, phòng ngừa sự phá hủy hàng rào chất nhày, ức chế hoặc làm giảm sự khuếch tán trở lại của ion hydrogen vào trong niêm mạc. Tuy nhiên, mối liên quan chính xác giữa các tác dụng này và tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày của misoprostol chưa được xác định rõ ràng. Mức độ tăng tiết bicarbonat và dịch nhày của misoprostol liên quan trực tiếp đến liều. Sau khi uống một liều 200, 400 hoặc 800 microgam misoprostol ở người khỏe mạnh, bài tiết chất nhày dạ dày đã tăng lên 37%, 82% và 95%, tương ứng.

Misoprostol gây giảm vừa phải nồng độ pepsin trong dịch dạ dày trong điều kiện cơ bản, nhưng không gây giảm khi dạ dày bị kích thích bởi histamin.

Ở các liều thường dùng, misoprostol có thể gây ra tiêu chảy, có lẽ do kích thích bài tiết dịch ruột và tác động lên nhu động ruột. Cơn đau bụng và tiêu chảy có thể làm giới hạn liều dùng của misoprostol.

Tác dụng trên thận và hệ sinh dục - tiết niệu:

Thuốc làm tăng biên độ và tần số cơn co tử cung, kích thích gây chảy máu tử cung và làm tống ra một phần hoặc toàn bộ các thành phần có trong tử cung ở phụ nữ mang thai. Do khả năng gây sảy thai, misoprostol không dùng ở phụ nữ mang thai để làm giảm nguy cơ loét dạ dày do NSAID. Misoprostol được dùng hỗ trợ mifepriston để chấm dứt thai kỳ trong tử cung.

Dược động học

Misoprostol được hấp thu nhanh và gần hoàn toàn từ đường tiêu hóa, thuốc được chuyển hóa bước đầu nhanh và nhiều (khử ester) thành misoprostol acid (acid tự do) - chất chuyển hóa chủ yếu và có hoạt tính của thuốc. Thức ăn và các thuốc kháng acid làm giảm tốc độ hấp thu misoprostol, dẫn đến làm chậm và giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương của misoprostol acid. Sau khi uống một liều 200 hoặc 400 microgam misoprostol trong tình trạng đói ở người tình nguyện khỏe mạnh, nồng độ đỉnh trung bình của misoprostol acid trong huyết tương đạt khoảng 310 - 400 hoặc 500 - 1020 picogam/ml, đạt được trong vòng 14 - 20 phút.

Nồng độ ổn định trong huyết tương của misoprostol acid thường đạt được trong vòng 48 giờ, trung bình 690 picogam/ml khi dùng misoprostol 400 microgam mỗi 12 giờ. Không thấy có tích lũy misoprostol acid khi dùng misoprostol lâu dài.

Nghiên cứu dược động học ở người suy thận (thanh thải creatinin 0,5 - 37 ml/ phút) cho thấy so với người bình thường, C_{max} và AUC của misoprostol acid tăng gần gấp đôi, nhưng không có sự tương quan rõ rệt giữa mức độ suy thận và AUC. Ở những người trên 64 tuổi, AUC của misoprostol acid cũng tăng lên.

Khoảng 80 - 90% misoprostol acid gắn với protein huyết tương. Chưa biết misoprostol và/hoặc misoprostol acid có qua nhau thai hay không. Misoprostol acid phân phối được vào sữa.

Nửa đời thải trừ của misoprostol acid khoảng 20 - 40 phút, có thể tăng lên gấp đôi ở người suy thận (Cl_{cr} 0,5 - 37 ml/ phút).

Sau khi uống misoprostol, misoprostol acid và các chất chuyển hóa khác được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, một lượng nhỏ hơn được thải trừ qua phân. Chỉ một lượng không đáng kể dạng thuốc chưa chuyển hóa được bài tiết trong nước tiểu.

Chỉ định

Phòng loét dạ dày - tá tràng do dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID): Giảm nguy cơ loét ở những bệnh nhân có nguy cơ cao bị các biến chứng (ví dụ những người bị suy nhược hoặc người cao tuổi) khi không thể ngừng dùng NSAID; những bệnh nhân có nguy cơ cao bị loét dạ dày (ví dụ những người có tiền sử loét đường tiêu hóa trên).

Điều trị loét dạ dày - tá tràng lành tính, bao gồm cả loét do dùng NSAID (nên cân nhắc khi lựa chọn).

Dùng hỗ trợ mifepriston để chấm dứt thai kỳ trong tử cung (gây sảy thai) trong vòng 49 ngày đầu trong thời kỳ thai nghén.

Trước khi tiến hành thủ thuật chấm dứt thai kỳ trong 3 tháng đầu (làm "chín muồi" cổ tử cung).

Làm cổ tử cung "chín muồi" khi cần phải gây chuyển dạ ở phụ nữ đang mang thai.

Gây chuyển dạ để chấm dứt thai kỳ trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ khi thai bị dị tật hoặc bị chết trong tử cung.

Điều trị xuất huyết nghiêm trọng sau đẻ do mất trương lực tử cung khi các thuốc oxytocin, ergometrin và carboprost không có hoặc không phù hợp.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với prostaglandin.

Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Không nên dùng misoprostol cho phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, trừ khi người bệnh cần phải được điều trị với NSAID và có nguy cơ cao bị biến chứng loét dạ dày do sử dụng nhóm thuốc này. Khuyên những người có khả năng mang thai chỉ dùng misoprostol nếu đã dùng một biện pháp tránh thai có hiệu quả và cảnh báo họ về nguy cơ khi dùng misoprostol nếu có thai.

Không dùng misoprostol để điều trị loét dạ dày - tá tràng cho người có dự định mang thai vì thuốc có thể làm sảy thai.

Thận trọng khi dùng trong một số trường hợp (ví dụ bệnh mạch máu não, bệnh tim mạch) mà hạ huyết áp có thể làm xuất hiện nhanh các biến chứng nặng.

Thận trọng khi dùng ở người bệnh viêm ruột, tiêu chảy nặng vì có thể gây nguy hiểm, phải theo dõi cẩn thận nếu dùng misoprostol.

Giống như các prostaglandin khác dùng để chấm dứt thai kỳ, không dùng misoprostol ở người có tăng nguy cơ bị vỡ tử cung, như trường hợp đa thai hoặc tử cung có sẹo bởi lần mổ trước.

Chỉ dùng misoprostol một lần để chấm dứt thai kỳ, nếu không thành công thì phải dùng các phương pháp khác.

Chưa xác định được sự an toàn và hiệu lực của misoprostol ở trẻ em dưới 18 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định dùng misoprostol ở phụ nữ mang thai. Misoprostol có thể gây nguy hiểm nghiêm trọng cho thai, có thể gây sảy thai.

Misoprostol gây co tử cung, kích thích chảy máu tử cung và gây sảy thai. Sảy thai do misoprostol gây nên có thể không hoàn toàn, cần phải điều trị tại bệnh viện và có thể gây chảy máu nguy hiểm, đẻ non hoặc khuyết tật thai.

Đặt âm đạo misoprostol có thể tăng kích thích tử cung, dẫn đến co cứng cơ tử cung, giảm rõ rệt dòng máu tử cung - nhau, vỡ tử cung, nghẽn dịch màng ối. Đau chậu hông, sót nhau thai, chảy máu cơ quan sinh dục nghiêm trọng, sốc, chậm nhịp tim thai, chết mẹ và thai đã được báo cáo. Đặt âm đạo misoprostol vượt quá 25 microgam có thể làm tăng nguy cơ gây hại do tăng kích thích tử cung. Vì vậy đặt âm đạo misoprostol để làm cổ tử cung "chín muồi" hoặc gây chuyển dạ không khuyên dùng ở những bệnh nhân có mổ đẻ hoặc phẫu thuật lớn ở tử cung trước đây.

Đã có báo cáo gây khuyết tật bẩm sinh, đôi khi gây chết thai do dùng misoprostol, gây sảy thai nhưng không thành công.

Một vài số liệu cho thấy dùng misoprostol trong 3 tháng đầu của thời kỳ thai nghén có khả năng gây quái thai (khuyết tật xương sọ, liệt thần kinh sọ, dị dạng mặt, khuyết tật chi). Để chắc chắn người bệnh không có thai, phải lấy máu làm test trong vòng 2 tuần trước khi bắt đầu trị liệu misoprostol và chỉ bắt đầu dùng thuốc vào ngày thứ 2 hoặc thứ 3 của chu kỳ kinh nguyệt bình thường lần sau.

Nếu vô tình dùng misoprostol trong thời kỳ mang thai hoặc nếu bệnh nhân bắt đầu có thai trong khi đang dùng misoprostol (để làm giảm nguy cơ loét dạ dày do NSAID), phải ngừng dùng misoprostol và báo cho người bệnh biết về mối nguy hiểm có thể có đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Misoprostol acid đã phát hiện được trong sữa của 10 phụ nữ uống một liều misoprostol trong trường hợp mất trương lực tử cung sau đẻ. Nồng độ tăng nhanh, đạt mức cao nhất sau khoảng 1 giờ và hạ xuống giới hạn phát hiện 5 giờ sau khi uống. Do đó, không dùng misoprostol cho người mẹ cho con bú vì misoprostol acid rất có thể gây tiêu chảy ở trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường gặp nhất của misoprostol là gây tiêu chảy, đó là ADR có thể gây hạn chế sử dụng thuốc này.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, đau bụng, buồn nôn, nôn, đầy hơi, khó tiêu, táo bón.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Sinh dục - tiết niệu: Kích thích tử cung, chảy máu tử cung, chảy máu âm đạo bất thường, rối loạn kinh nguyệt, sảy thai tự nhiên.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, ngủ lịm.

Tim mạch: Hạ huyết áp.

Tiêu hóa: Viêm tụy.

Chưa rõ tỷ lệ ADR và/hoặc chưa rõ mối liên hệ nhân - quả:

Thần kinh: Suy nhược, mệt mỏi, bồn chồn lo âu, trầm cảm, ngủ gà, hoa mắt, bệnh thần kinh ngoại biên, nhầm lẫn, rối loạn thần kinh.

Tiêu hóa: Chảy máu đường tiêu hóa, viêm và/hoặc nhiễm trùng đường tiêu hóa, rối loạn ở trực tràng, viêm lợi, loạn vị giác, trào ngược, chán ăn, khó nuốt.

Tiết niệu: Đa niệu, khó tiểu, tiểu ra máu, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Máu: Thiếu máu, tế bào máu biệt hóa bất thường, giảm tiểu cầu, tăng tốc độ lắng hồng cầu.

Thị giác, thính giác: Rối loạn thị giác, viêm kết mạc, ù tai, đau tai, điếc.

Da và phản ứng quá mẫn: Ban, viêm da, rụng tóc, xanh xao, ban xuất huyết, phản ứng phản vệ.

Tim mạch: Đau ngực, phù, tăng huyết áp, loạn nhịp, viêm tĩnh mạch, tăng nồng độ các enzym tim trong huyết thanh, ngất, nhồi máu cơ tim, huyết khối nghẽn mạch.

Gan: Chức năng gan bất thường, tăng nồng độ phosphatase kiềm hoặc aminotransferase huyết thanh.

Hô hấp: Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm phế quản, co thắt phế quản, khó thở, viêm phổi.

ADR khác: Sốt, rét run, thay đổi thể trọng, khát, đau ngực, liệt dương, giảm tình dục, đau khớp, đau cơ, co cứng cơ, đau lưng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tiêu chảy do misoprostol liên quan đến liều dùng, thường xảy ra khoảng 2 tuần sau dùng thuốc và thường hết sau khoảng một tuần kể từ khi bắt đầu. Có thể làm giảm thấp nhất khả năng tiêu chảy bằng cách uống misoprostol chia làm nhiều lần, cùng với thức ăn và vào lúc đi ngủ, tránh dùng đồng thời với các thuốc kháng acid chứa magnesi hoặc nhuận tràng khác. Tuy nhiên khoảng 2% người bệnh bị tiêu chảy nặng, phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Uống misoprostol phải chia nhiều lần trong ngày, uống vào các bữa ăn hoặc ngay sau khi ăn và trước lúc đi ngủ.

Loét dạ dày - tá tràng lành tính: Người lớn: Mỗi lần 100 - 200 microgam, ngày 4 lần, hoặc mỗi lần 400 microgam, ngày 2 lần. Điều trị trong ít nhất 4 tuần, ngay cả khi các triệu chứng giảm sớm hơn và có thể tiếp tục tới 8 tuần nếu cần thiết. Có thể dùng thêm các đợt sau nếu bệnh tái phát.

Phòng loét dạ dày do NSAID: Người lớn: Mỗi lần 200 microgam, ngày 4 lần. Nếu không dung nạp liều này, có thể giảm liều xuống mỗi lần 100 microgam, 4 lần/ngày, hoặc mỗi lần 200 microgam, 2 - 3 lần/ngày nhưng hiệu quả kém hơn. Chưa rõ thời gian dùng thuốc tối ưu, các nghiên cứu có đối chứng về an toàn và hiệu quả mới chỉ đánh giá trong thời gian đến 3 tháng. Tuy nhiên, hiện nay các nhà sản xuất khuyến cáo rằng nên dùng misoprostol trong suốt thời gian điều trị NSAID.

Hỗ trợ mifepriston để gây sảy thai trong vòng 49 ngày trong thời kỳ thai nghén: Uống một liều 400 microgam vào 36 - 48 giờ sau khi dùng mifepriston.

Làm cổ tử cung "chín muồi" trước khi tiến hành thủ thuật chấm dứt thai kỳ trong 3 tháng đầu: Uống một liều 400 microgam từ 3 - 4 giờ trước khi làm thủ thuật.

Làm cổ tử cung "chín muồi" khi cần phải gây chuyển dạ ở phụ nữ đang mang thai: Đặt âm đạo 25 microgam (1/4 viên nén uống hàm lượng 100 microgam), cách 3 - 6 giờ. Tránh dùng ở phụ nữ đã phẫu thuật tử cung trước đây hoặc mổ đẻ vì nguy cơ có thể gây vỡ tử cung.

Gây chuyển dạ trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ khi thai bị dị tật hoặc chết trong tử cung: Đặt âm đạo có hiệu quả hơn uống. Chế độ liều khác nhau, bao gồm các liều tích lũy từ 400 - 3200 microgam trong 24 giờ, khoảng cách giữa các liều là 3 - 12 giờ. Misoprostol cũng có thể dùng với mifepriston trong trường hợp thai chết trong tử cung.

Điều trị xuất huyết sau đẻ (giải pháp cuối cùng): Uống 200 - 800 microgam.

Thường không cần điều chỉnh liều đối với người suy thận và người cao tuổi, nhưng nếu người bệnh không thể dung nạp liều thường dùng thì có thể giảm liều.

Tương tác thuốc

Thức ăn và thuốc kháng acid làm giảm tốc độ hấp thu misoprostol, làm chậm hoặc giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương của misoprostol acid - chất chuyển hóa có tác dụng của thuốc. Thuốc kháng acid và có thể thức ăn cũng làm giảm sinh khả dụng đường

uống của misoprostol, tuy nhiên có thể không có ý nghĩa lâm sàng quan trọng. Thuốc kháng acid chứa magnesi cũng có thể làm tăng tỷ lệ tiêu chảy do misoprostol. Do đó, nếu cần thiết dùng đồng thời với thuốc kháng acid, phải tránh thuốc kháng acid chứa magnesi hoặc nhuận tràng khác, dùng thay thế bằng thuốc kháng acid gây táo bón (chứa nhôm).

NSAID: Không có tương tác dược động học giữa misoprostol và ibuprofen, piroxicam hoặc diclofenac.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén misoprostol trong lọ kín, nơi khô ráo, nhiệt độ ≤ 25 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: An thần, run, co giật, khó thở, đau bụng, tiêu chảy, sốt, đánh trống ngực, hạ huyết áp, nhịp tim chậm.

Xử trí: Bắt đầu điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thẩm tách không có lợi trong tăng thải trừ misoprostol vì thuốc được chuyển hóa thành acid béo.

Thông tin qui chế

Misoprostol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Alsoben; Misoclear; Mithoease; Pgone; Promilex 100; Promilex forte; Unigle.

MITOMYCIN

Tên chung quốc tế: Mitomycin.

Mã ATC: L01DC03.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, nhóm kháng sinh độc tế bào.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: Lọ 5 mg, 10 mg, 20 mg và 40 mg bột tinh thể màu xanh tím.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mitomycin là kháng sinh chống ung thư do nấm *Streptomyces caespitosus* tạo ra. Thuốc có tác dụng trên các vi khuẩn Gram dương và một số loại virus, nhưng do tác dụng độc tế bào, mitomycin không được dùng làm thuốc kháng khuẩn. Mitomycin có tác dụng không đặc hiệu đối với các pha của chu kỳ phân chia tế bào, tuy thuốc tác dụng mạnh nhất ở pha G và S.

Cơ chế tác dụng chống ung thư của mitomycin cũng tương tự cơ chế của thuốc alkyl hoá. Enzym trong tế bào khử mitomycin để tạo nên dẫn chất có hoạt tính chống ung thư. Mitomycin sau khi bị khử, liên kết chéo với phân tử ADN, nên ức chế tổng hợp ADN. Ở nồng độ cao, mitomycin cũng ức chế cả tổng hợp ARN và protein.

Dược động học

Sau khi tiêm tĩnh mạch 30, 20, 10 hoặc 2 mg mitomycin, nồng độ tối đa trung bình của mitomycin trong máu lần lượt là 2,4; 1,7; 0,52 và 0,27 microgam/ml. Nồng độ mitomycin trong máu giảm nhanh. Trong một nghiên cứu, dùng các liều 30, 20, 10 và 2 mg, nồng độ mitomycin giảm 50% lần lượt sau 17, 10, 9 và 6 phút. Nồng độ mitomycin giảm nhanh là do thuốc phân bố vào mô, nhưng không qua được hàng rào máu - não, và do enzym làm mất hoạt tính của thuốc đã được hoạt hóa, chứ không phải nguyên nhân chính là do thải trừ. Thuốc tập trung nhiều nhất vào các mô ung thư. Thể tích phân bố là 22 lít/m^2, nồng độ cao được tìm thấy ở thận, lưỡi, cơ bắp, tim và các mô phổi. Mitomycin không phân bố vào hệ TKTW. Mitomycin bị mất hoạt tính nhanh ở microsom gan, thận, lách, não và tim, vì các cơ quan này có hàm lượng cao các enzym chuyển hóa mitomycin. Có một mối tương quan có ích: Đối với loại ung thư mà mitomycin không có tác dụng thì thuốc mất hoạt tính nhanh; còn nếu mitomycin có tác dụng thì thuốc mất hoạt tính chậm. Khi đưa thuốc vào trong bàng quang, thuốc ngấm ít vào máu.

Mitomycin được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa không còn hoạt tính. Chỉ dưới 10% liều tiêm tĩnh mạch được thải trừ dưới dạng còn hoạt tính. Một lượng rất nhỏ mitomycin cũng được thải trừ qua mật. Nửa đời thải trừ của mitomycin là 23 - 78 phút. Khi liều tăng, chuyển hóa qua gan bão hòa, nhiều thuốc hơn được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Mitomycin được chỉ định phối hợp với một số thuốc khác để điều trị ung thư biểu mô tuyến dạ dày hoặc tụy không đáp ứng với phẫu thuật và/hoặc xạ trị. Mitomycin cũng được dùng để điều trị ung thư biểu mô hậu môn hoặc thực quản, ung thư biểu mô tuyến đại tràng hoặc vú; một số ung thư ở đầu và cổ; mắt; ung thư biểu mô túi mật muộn, ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ; ung thư biểu mô tế bào lát cổ tử cung, và ung thư tuyến tiền liệt.

Mitomycin được chỉ định để điều trị tại chỗ carcinom bàng quang bề mặt.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiểu cầu dưới 100 000/mm^3, bạch cầu dưới 4 000/mm^3, nồng độ creatinin huyết thanh trên 1,7 mg/100 ml.

Người bệnh có thời gian prothrombin và thời gian chảy máu kéo dài, có rối loạn đông máu, xuất huyết do mọi nguyên nhân.

Nhiễm khuẩn cấp nặng.

Chủng vắc xin phòng sốt vàng.

Suy thận. Người mang thai.

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Mitomycin có độc tính cao, chỉ số điều trị thấp, cần phải có thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm sử dụng hóa trị liệu ung thư chỉ định điều trị và theo dõi trong suốt quá trình điều trị.

Phải có phòng riêng để pha thuốc và thao tác với thuốc. Người thao tác với thuốc phải được huấn luyện, phải mặc quần áo bảo hộ ống tay dài, đi găng, đeo kính, đeo khẩu trang, đội mũ; không được để thuốc vương vãi ra vùng thao tác. Phụ nữ mang thai không được thao tác với thuốc.

Cần thông báo cho người bệnh về độc tính có thể xảy ra, đặc biệt là suy tủy, có thể tử vong do giảm bạch cầu, nhiễm khuẩn huyết.

Vì giảm tiểu cầu và/hoặc giảm bạch cầu có thể 8 tuần mới xảy ra sau khi bắt đầu điều trị mitomycin, nên phải làm huyết đồ, thời gian prothrombin, thời gian chảy máu nhiều lần trong suốt quá trình điều trị, và ít nhất 7 tuần sau khi ngừng thuốc. Phải ngừng thuốc, nếu thấy bạch cầu dưới 4 000/mm^3 hoặc tiểu cầu dưới 100 000/mm^3 và chỉ dùng thuốc trở lại khi huyết học phục hồi.

Phải theo dõi chức năng thận và hô hấp (ho, khó thở, ho ra máu, X-quang phổi). Nếu thấy có hiện tượng nhiễm độc phổi, phải ngừng thuốc.

Phải điều trị ở bệnh viện, thường xuyên xác định chức năng tạo máu, chức năng thận, phổi.

Các dụng cụ thao tác với thuốc (kim tiêm, bơm tiêm, lọ, ống tiêm, găng tay, bộ tiêm truyền, dụng cụ thủy tinh) phải thu gom vào một túi riêng, rồi đốt.

Thuốc làm giảm tiểu cầu, gây ra xuất huyết; vì vậy, tránh những tác động gây ra chảy máu chân răng, tránh dùng các vật sắc nhọn gây chảy máu, tránh các vận động có thể gây ra bầm tím.

Tiêm vào động mạch gan có thể làm rối loạn chức năng gan và mật như viêm túi mật và hoại tử ống mật.

Nên kiểm tra chức năng thận trước và sau mỗi đợt điều trị.
Nên thận trọng ở bệnh nhân thở oxy dùng mitomycin, do hội chứng suy hô hấp đã được báo cáo ở 1 số bệnh nhân đang thở oxy dùng mitomycin kết hợp với các hóa trị liệu khác.

Thời kỳ mang thai

Đã thấy mitomycin gây quái thai ở động vật thí nghiệm. Vì vậy, không dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Chỉ dùng khi không còn biện pháp nào khác để cứu người bệnh và phải biết rõ là thai sẽ bị tổn hại.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa biết mitomycin có bài tiết vào được sữa mẹ không, nhưng do thuốc có thể gây nhiều tai biến nặng, nên nếu mẹ sử dụng thuốc thì không được cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nhiều ADR không thể tránh được, vì là biểu hiện tác dụng dược lý của thuốc và dựa vào đó để điều chỉnh liều.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Suy tim sung huyết (3 - 15%, liều > 30 mg/m^2).

Máu: Suy tủy xương, gây ra giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu.

Toàn thân: Sốt (14%), người khó chịu, dị cảm, suy nhược, mệt mỏi, giảm cân, kể cả ở người đáp ứng với thuốc.

Tiêu hoá: Buồn nôn và nôn (14%) xảy ra sau khi tiêm thuốc được 1 - 2 giờ. Buồn nôn kéo dài đến 2 - 3 ngày; nôn giảm nhanh hơn. Ngoài ra, chán ăn, viêm dạ dày.

Da và niêm mạc: Loét miệng, rụng tóc, tróc da, ngứa, biến màu móng tay. Đau và cứng ở chỗ tiêm do thuốc kích ứng. Ban da và loét ở chỗ tiêm và cả xa chỗ tiêm, xảy ra nhiều tuần đến nhiều tháng sau khi tiêm mitomycin, có thể xảy ra cả khi thuốc không thoát ra ngoài mạch. Nếu thuốc thoát ra ngoài mạch sẽ bị viêm tế bào, hoại tử mô, tróc vảy; có thể có cảm giác đau nhói và nóng bừng.

Thận: Tăng urê huyết; tăng creatinin huyết; tỷ lệ tai biến cao hơn, nếu tổng liều dùng trên 50 mg/m^2; suy thận do tiêu huyết và urê huyết cao.

Hô hấp: Ho (7%), ho ra máu, khó thở; viêm phổi kẽ, có thể khá nặng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Mạch: Viêm tĩnh mạch huyết khối.

Sinh dục: Vô tinh trùng, vô kinh, dẫn đến vô sinh.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Hội chứng urê huyết - tiêu huyết: (biểu hiện bằng thiếu máu tiêu huyết ở mao mạch, giảm tiểu cầu, suy thận, tăng huyết áp) có thể nặng và tử vong. Phù phổi cũng là một biểu hiện của hội chứng này và có tiên lượng rất xấu, chủ yếu xảy ra nếu đã dùng thuốc trên 6 tháng phối hợp với thuốc chống ung thư fluorouracil hoặc tamoxifen. Tuy vậy, hội chứng này đã xảy ra ở người dùng thuốc dưới 6 tháng, hoặc ở người dùng mitomycin phối hợp với các thuốc khác.

Loét bàng quang: Sau khi sinh thiết chỗ u bàng quang để chẩn đoán, nếu điều trị bằng bơm thuốc vào bàng quang, có thể bị loét ở chỗ sinh thiết, là do chỗ sinh thiết chưa lành. Đã có trường hợp bị vôi hóa niêm mạc bàng quang sau khi điều trị bằng bơm thuốc vào bàng quang.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn đã nêu ở trên. Đối với các thông số huyết học, chức năng thận, phải xác định khi bắt đầu điều trị và định kỳ trong quá trình điều trị. Nếu thấy quá nặng hoặc quá bất thường, phải ngừng điều trị.

Buồn nôn và nôn có thể giảm nhiều nếu người bệnh được dùng trước thuốc chống nôn như metoclopramid hoặc domperidon.

Nếu giảm tiểu cầu nặng, phải truyền tiểu cầu; nếu giảm bạch cầu nặng, phải truyền bạch cầu. Chỉ dùng lại mitomycin khi các thông số huyết học đã phục hồi.

Nếu bị loét và hoại tử da nặng, phải ghép da.

Khi có độc tính với phổi, phải ngừng thuốc, dùng corticosteroid có thể có ích.

Hội chứng urê huyết - tiêu huyết có thể xử trí bằng dùng corticoid, thay thế huyết tương và tiêm tĩnh mạch vincristin (xem thêm tương tác thuốc).

Liều lượng và cách dùng

Liều mitomycin phải dựa vào đáp ứng lâm sàng, các thông số huyết học và sự dung nạp thuốc của người bệnh, và tiền sử người bệnh có dùng thuốc khác cũng gây ức chế tủy xương hay không. Liều phải điều chỉnh để được đáp ứng điều trị tốt nhất, nhưng tai biến ít nhất.

Nếu các thông số huyết học đã phục hồi hoàn toàn, sau khi dùng các hóa trị liệu ung thư trước đây, thường dùng liều khởi đầu tiêm tĩnh mạch duy nhất một lần là 10 - 20 mg/m^2. Liều lớn hơn 20 mg/m^2 làm tăng độc tính và cũng không có hiệu quả tốt hơn. Cứ sau khoảng 6 - 8 tuần, có thể dùng thuốc lặp lại. Chế độ liều thường dùng khác: 4 - 10 mg (60 - 150 microgam/kg), 1 - 6 tuần một lần. Thời gian ngừng thuốc phải phụ thuộc vào sự hồi phục số lượng tiểu cầu và bạch cầu. Có khoảng 25% người bệnh sau 8 tuần, tiểu cầu và bạch cầu vẫn chưa phục hồi. Liều phải giảm hơn khi dùng phối hợp với các thuốc chống ung thư khác.

Nếu sau 2 lần dùng mitomycin mà bệnh vẫn không đáp ứng với thuốc, thì không nên dùng nữa. Tổng liều mitomycin không được quá 80 mg/m^2.

Mitomycin được tiêm vào tĩnh mạch chậm qua một cathete. Nhưng thông thường, nên tiêm thuốc vào dây dẫn của bộ truyền tĩnh mạch đang truyền dịch để tránh thuốc ra ngoài mạch. Phải đảm bảo tiêm thuốc vào trong mạch, nếu thuốc ra ngoài mạch, sẽ bị viêm tổ chức dưới da sâu, loét, hoại tử và tróc vảy.

Ung thư bàng quang: Thường đưa thuốc nhỏ giọt vào trong bàng quang, dùng dung dịch 1 mg/ml. Để điều trị ung thư bề mặt bàng quang, có thể dùng tuần 1 lần 40 mg, trong 8 tuần; hoặc tuần 3 lần, mỗi lần 20 mg, trong 7 tuần; hoặc 10 - 40 mg bơm nhỏ giọt vào bàng quang trong 3 giờ (cứ 15 - 30 phút di chuyển bệnh nhân một lần), 1 hoặc 3 lần mỗi tuần, tổng cộng tất cả 20 liều. Nên lưu giữ dung dịch thuốc trong bàng quang ít nhất 1 giờ.

Để dự phòng tái phát, sau khi cắt bỏ u qua nội soi niệu đạo - bàng quang, cho nhỏ giọt vào bàng quang 40 mg thuốc trong 40 ml nước cất, cách 2 tuần 1 lần trong 6 tháng, sau đó, mỗi tháng một lần. Thời gian điều trị không thể xác định chung được, mà phụ thuộc vào diễn biến của từng trường hợp. Trung bình là 18 tháng.

Cách pha thuốc

Để tiêm tĩnh mạch, thường pha nồng độ 0,5 mg/ml. Thuốc bột mitomycin trong lọ 5, 10, 20 hoặc 40 mg được pha bằng cách thêm một thể tích nước cất tiêm tương ứng 10, 20, 40 hoặc 80 ml. Lắc cho tan hết, được dung dịch trong suốt, màu xanh tím. Nếu dung dịch có vẩn đục hoặc biến màu thành màu hồng, phải vứt bỏ.

Để đưa thuốc vào bàng quang, pha dung dịch 1 mg/ml.

Tương tác thuốc

Với các thuốc khác cũng gây ức chế tủy xương hoặc phối hợp với xạ trị, rất dễ xảy ra suy tuỷ, làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu. Cần điều chỉnh giảm liều mitomycin.

Với doxorubicin dễ làm tăng độc tim. Khi phối hợp, tổng liều doxorubicin không được quá 450 mg/m^2.

Với alcaloid dừa cạn (vincristin, vinblastin): Người bệnh dùng mitomycin, sau đó dùng alcaloid dừa cạn, có thể xảy ra co thắt phế

quản cấp, có khi rất nặng, đe dọa tính mạng. Tai biến thường xuất hiện sau khi dùng alcaloid dừa cạn được vài phút đến nhiều giờ.

Khi phối hợp mitomycin với chủng vắc xin virus chết, đáp ứng kháng thể của người bệnh giảm, là do mitomycin ức chế cơ chế bảo vệ bình thường của cơ thể.

Khi phối hợp với vắc xin virus sống, mitomycin làm tăng khả năng phát triển của virus vắc xin, gây ra nhiều tác dụng không mong muốn và làm giảm đáp ứng kháng thể của người bệnh với vắc xin.

Với vắc xin chống sốt vàng: Nguy cơ gây ra bệnh do tiêm vắc xin, có thể dẫn đến tử vong.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc bột mitomycin tiêm trong lọ nút kín được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ºC, không quá 40 ºC, tránh ẩm và tránh ánh sáng. Trong những điều kiện như trên, thuốc ổn định được ít nhất 4 năm.

Sau khi pha với nước cất tiêm (trong bột đã có sẵn manitol hoặc natri clorid), dung dịch mitomycin 0,5 mg/ml (0,05%) có pH 6 - 8 ổn định được 1 tuần ở nhiệt độ thường và 2 tuần ở tủ lạnh 2 - 8 ºC.

Dung dịch mitomycin 0,05% pha loãng trong glucose 5% thành dung dịch 20 - 40 microgam/ml để truyền tĩnh mạch, ổn định được 3 giờ ở nhiệt độ thường; vì thế, ít khi dùng cách này; nếu dung môi là natri clorid 0,9% ổn định được 12 giờ; còn nếu dung môi là dung dịch tiêm natri lactat, ổn định được 24 giờ.

Dung dịch có mitomycin 5 - 15 mg và heparin 1 000 - 10 000 đvqt trong 30 ml natri clorid 0,9% ổn định trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ

Thuốc tương kỵ với dung dịch pH quá acid (pH < 5,6) hoặc quá kiềm (pH > 10), với các chất oxy hóa hoặc chất khử, làm biến màu dung dịch từ tím sang hồng và có thể có kết tủa.

Không được phối hợp với các thuốc sau đây trước khi tiêm hoặc truyền: Dung dịch glucose 20%; dung dịch glucose có kali clorid hoặc calci clorid; các vitamin B_1, B_6, B_{12}, C, K; glutathion, cystein, cystin; ampicilin, cephalothin, gentamicin, cephaloridin, các tetracyclin; deslanosid; adriamycin, L-asparaginase, cyclophosphamid, bleomycin, vinorelbin; filgrastim.

Quá liều và xử trí

Khi dùng quá liều, thuốc gây rất nhiều tai biến (xem phần tác dụng không mong muốn, nhưng mức độ nặng hơn). Tai biến quan trọng nhất ảnh hưởng đến tính mạng là suy tủy (giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu) dẫn đến xuất huyết và nhiễm khuẩn.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu; truyền tiểu cầu, nếu giảm tiểu cầu nặng; truyền bạch cầu, nếu giảm bạch cầu nặng. Có thể phải dùng kháng sinh phổ rộng để chống nhiễm khuẩn. Xử trí quá liều gồm các biện pháp hỗ trợ chung và điều trị triệu chứng.

Chỉ dùng lại mitomycin khi các thông số huyết học đã phục hồi.

Thông tin quy chế

Mitomycin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

MITOXANTRON HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Mitoxantrone hydrochloride.

Mã ATC: L01DB07.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch đậm đặc 2 mg/ml, dùng để truyền tĩnh mạch sau khi pha loãng. Lọ 10 ml; 12,5 ml; 15 ml; 20 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mitoxantron hydroclorid là dẫn chất anthracendion có tác dụng chống ung thư. Mặc dù cơ chế chính xác của mitoxantron chưa được xác định, mitoxantron được cho là can thiệp vào chức năng của topoisomerase II. Enzym topoisomerase liên kết với DNA qua các liên kết cộng hóa trị, hình thành phức hợp không bền enzym-DNA. Phức hợp này tham gia vào phản ứng làm thay đổi định khu DNA tạo điều kiện cho việc hình thành cấu trúc của sợi đơn và sợi kép DNA. Mitoxantron ổn định phức hợp enzym-DNA không bền, do đó ngăn cản quá trình gắn kết các sợi DNA.

Cơ chế khác của mitoxantron gây độc tế bào có thể là sự tích tụ và cố kết các sợi DNA thông qua các liên kết chéo tĩnh điện, hình thành các gốc tự do phá vỡ các sợi DNA, ức chế protein kinase C, gây cảm ứng sự chết tế bào theo chương trình của các tế bào ung thư.

Mitoxantron làm chậm sự tiến triển của chu kỳ tế bào phụ thuộc vào nồng độ và thời gian. Mặc dù thuốc không đặc hiệu cho chu kỳ tế bào nhưng rất độc với tế bào ở pha S muộn.

Sự kháng của khối u đối với mitoxantron có thể xảy ra do gia tăng P-glycoprotein, do thay đổi hàm lượng hoặc hoạt tính của topoisomerase II, tăng cơ chế sửa chữa DNA hoặc cơ chế khác. Sự kháng chéo không hoàn toàn với anthracyclin khác đã được chứng minh *in vitro*, nên bệnh nhân không đáp ứng với anthracyclin khác vẫn có thể có đáp ứng đối với mitoxantron trong một số trường hợp.

Dược động học:

Có sự phụ thuộc tuyến tính giữa liều lượng và diện tích dưới đường cong (AUC) khi nồng độ tiêm truyền tĩnh mạch mitoxantron từ 15 đến 90 mg/m^2. Mitoxantron phân bố rộng vào các mô. Ở giai đoạn ổn định, thể tích phân bố vượt quá 1 000 lít/m^2. Ở giai đoạn thải trừ, nồng độ mitoxantron ở các mô lớn hơn trong máu.

Khi nồng độ trong huyết tương từ 26 đến 455 nanogam/ml, tỷ lệ thuốc liên kết với protein huyết tương là 78%. Tỷ lệ liên kết protein của thuốc không phụ thuộc vào nồng độ trong máu, và không bị ảnh hưởng bởi các thuốc khác như aspirin, doxorubicin, heparin, phenytoin, prednisolon, prednison, hay methotrexat.

Mitoxantron phân bố vào sữa; nồng độ 18 nanogam/ml trong sữa đã được phát hiện ở bệnh nhân sau 28 ngày dùng liều cuối cùng.

Sau một liều tiêm tĩnh mạch, dược động học của mitoxantron có thể theo mô hình 3 ngăn. Nửa đời trong huyết tương trung bình từ 6 đến 12 phút ở pha đầu tiên, 1 đến 3 giờ ở pha thứ hai, và 23 đến 215 giờ ở pha cuối (trung bình khoảng 75 giờ).

Quá trình chuyển hóa của mitoxantron vẫn chưa được xác định chính xác. Thuốc được thải trừ qua nước tiểu và phân ở dạng không đổi hoặc ở dạng chuyển hóa không hoạt tính. Trong chu kỳ 5 ngày sau khi dùng thuốc, 25% liều dùng được thải trừ qua phân ở dạng không thay đổi hoặc chuyển hóa; 11% liều được thải trừ qua nước tiểu, trong đó 65% là dạng không thay đổi và 35% còn lại là các dẫn chất monocarboxylic, dicarboxylic hoặc phức hợp glucuronid.

Độ thanh thải giảm ở bệnh nhân suy gan. Cụ thể, khi sử dụng cùng một liều, AUC ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan nặng (nồng độ bilirubin huyết thanh trên 3,4 mg/dl) gấp 3 lần bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

Chỉ định

Điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy.

Ung thư tuyến tiền liệt kháng với điều trị hormon.

Bệnh xơ cứng bì rải rác giai đoạn tiến triển thứ phát hoặc tái phát.

Ung thư xương của trẻ em.

Ung thư vú giai đoạn di căn, u lympho ác tính không Hodgkin, ung thư gan và ung thư buồng trứng.

Chống chỉ định

Bệnh nhân mẫn cảm với mitoxantron hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc, bệnh xơ cứng bì hệ thống với phân suất tống máu thất trái (LVEF) dưới 50%, hoặc suy giảm đáng kể chỉ số LVEF.

Thận trọng

Cần phải sử dụng mitoxantron dưới sự giám sát của nhân viên y tế có trình độ, có kinh nghiệm trong việc sử dụng thuốc này.

Thường xuyên kiểm tra các thông số huyết học, hóa sinh và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Nên điều trị nhiễm khuẩn trước khi bắt đầu điều trị hoặc đồng thời khi điều trị bằng mitoxantron.

Không nên sử dụng mitoxantron cho những bệnh nhân có tiền sử suy tủy thứ phát sau hóa trị liệu lần đầu, trừ khi lợi ích từ việc sử dụng lớn hơn nguy cơ suy tủy nghiêm trọng. Thông thường không sử dụng mitoxantron cho bệnh nhân có số lượng bạch cầu ít hơn 1 500/mm^3. Mitoxantron gây suy tủy, đặc biệt là suy giảm bạch cầu dẫn đến nhiễm khuẩn, do đó nên thường xuyên tiến hành kiểm tra số lượng tế bào máu ngoại vi.

Mitoxantron không chỉ gây nhiễm độc máu, mà khi dùng liều cao điều trị bệnh bạch cầu có thể gây suy tủy, do đó yêu cầu kiểm soát chặt chẽ các chỉ số huyết học, chỉ số hóa sinh cũng như sẵn sàng các biện pháp điều trị hỗ trợ kèm theo.

Mitoxantron gây độc với tim mạch, do đó tất cả các bệnh nhân nên được theo dõi tiền sử bệnh, kiểm tra sức khỏe cũng như điện tâm đồ trước khi bắt đầu điều trị. Để kiểm tra tim mạch nên xác định phân suất tống máu thất trái (LVEF) bằng chụp cộng hưởng từ (MRI), chụp phóng xạ đa cổng thành mạch (MUGA), siêu âm tim (echocardiogram). Đặc biệt lưu ý khi đạt liều tích lũy trên 160 mg/m^2 (được tính cho cả cuộc đời người bệnh).

Bệnh nhân ung thư hoặc bệnh xơ cứng bì rải rác điều trị bằng mitoxantron có nguy cơ bị bạch cầu cấp dòng tủy thứ phát. Nguy cơ mắc bệnh tăng lên trong trường hợp sử dụng thuốc chống ung thư nhóm anthracyclin phối hợp với nhóm thuốc chống ung thư khác có tác dụng phá hủy DNA, ở bệnh nhân ung thư tình trạng nặng có tiền sử sử dụng thuốc gây độc tế bào, hoặc bệnh nhân sử dụng liều cao anthracyclin.

Bệnh nhân dùng mitoxantron có nước tiểu màu xanh lá cây hoặc xanh lam trong vòng 24 giờ sau khi dùng thuốc. Màng cứng giác mạc có thể đổi màu xanh.

Bệnh nhân nên thông báo ngay cho bác sĩ hoặc nhân viên y tế nếu có bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nhiễm khuẩn nào như sốt, ớn lạnh, đau họng, ho, đi tiểu buốt, đi tiểu nhiều, chảy máu hoặc thâm tím khác thường.

Mitoxantron có thể gây hội chứng ly giải u (điều trị bạch cầu cấp hay u lympho ác tính), kết quả làm tăng acid uric trong máu, do đó trước khi điều trị bằng mitoxantron, nên điều trị dự phòng tăng acid uric trong máu và kiểm tra nồng độ acid uric huyết trong suốt thời gian điều trị.

Trước khi tiêm truyền tĩnh mạch, dạng thuốc còn bao bì đóng gói và dung dịch đã pha loãng nên được kiểm tra về độ trong và màu sắc.

Thời kỳ mang thai

Mitoxantron có thể gây độc bào thai khi sử dụng cho phụ nữ đang mang thai. Tuy nhiên, có thể cân nhắc giữa lợi ích điều trị nhất định so với mức độ nguy cơ có hại cho thai nhi.

Chưa có nghiên cứu đầy đủ nào về sử dụng mitoxantron ở phụ nữ có thai. Phụ nữ điều trị xơ cứng bì rải rác nên kiểm tra tình trạng mang thai trước khi bắt đầu sử dụng mitoxantron. Chỉ sử dụng mitoxantron trong trường hợp đe dọa tính mạng hoặc các thuốc an toàn hơn không có hiệu quả hoặc các thuốc khác không thể sử dụng. Khi sử dụng, bệnh nhân mang thai cần được thông báo đầy đủ về nguy cơ với bào thai. Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ được khuyến cáo không nên mang thai trong thời gian điều trị bằng mitoxantron.

Thời kỳ cho con bú

Mitoxantron phân bố được vào sữa mẹ. Vì những phản ứng bất lợi nặng có thể xảy ra, nên ngừng cho bú trước khi điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Tuần hoàn: Loạn nhịp tim (3 - 18%), phù (10 - 31%), thay đổi điện tâm đồ (11%).

TKTW: Đau (8 - 41%), mệt mỏi (39%), sốt (6 - 78%), đau đầu (6 -13%).

Da: Rụng tóc (20 - 61%), thay đổi màu móng tay (11%).

Nội tiết và chuyển hóa: Mất kinh (28 - 53%), rối loạn kinh nguyệt (26 - 61%), tăng đường huyết (10 - 31%).

Tiêu hóa: Đau bụng (9 - 15%), chán ăn (22 - 25%), buồn nôn (26 - 76%), táo bón (10 - 16%), ỉa chảy (14 - 47%), chảy máu đường tiêu hóa (2 - 16%), viêm niêm mạc (10 - 29%), viêm miệng (8 - 29%), khó tiêu (5 - 14%), nôn (6 - 11%), rối loạn cân nặng (13 - 17%).

Tiết niệu: Rối loạn tiểu tiện (6 - 11%), nhiễm khuẩn đường niệu (7 - 32%).

Máu: Giảm bạch cầu đa nhân trung tính (79 - 100%), giảm bạch cầu (9 - 100%), giảm bạch cầu lympho (72 - 95%), thiếu máu (5 - 75%), giảm hemoglobin (43%), giảm tiểu cầu (33 - 39%), xuất huyết hoặc thâm tím (6 - 11%), suy tủy (bắt đầu sau 7 - 10 ngày, cao nhất vào ngày 14, hồi phục sau 21 ngày).

Gan: Phosphatase kiềm tăng (37%), transaminase tăng (5 - 20%), gamma-glutaryl transpeptidase tăng (3 - 15%).

Thần kinh cơ và xương: Yếu (24%).

Thận: Tăng creatinin (13%), tiểu tiện ra máu (11%), tăng BUN (nitrogen của urê huyết) (22%).

Hô hấp: Ho (5 - 13%), khó thở (6 - 18%), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (7 - 53%).

Khác: Nấm (9 - 15%), nhiễm khuẩn (5 - 18%), nhiễm trùng (31 - 34%).

Thường gặp, 10/100 > ADR > 1/100

Tuần hoàn: Thiếu máu cục bộ (5%), phân suất tống máu thất trái giảm (≤ 5%), tăng huyết áp (4%), suy tim sung huyết (2 - 5%).

TKTW: Ớn lạnh (5%), hồi hộp lo âu (5%), trầm cảm (5%), co giật (2 - 4%).

Da: Nhiễm khuẩn da.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm calci huyết (10%), giảm kali huyết (7 - 10%), giảm natri huyết (9%), rong kinh (7%).

Tiêu hóa: Bệnh áp tơ miệng (10%).

Tiết niệu sinh dục: Liệt dương (7%), vô sinh (5%).

Máu: Giảm bạch cầu hạt (6%), xuất huyết (6%).

Gan: Vàng da (3 - 7%).

Thần kinh - cơ: Đau lưng (8%), đau cơ (5%), đau khớp (5%).

Mắt: Viêm kết mạc (5%), mất thị lực (3%).

Thận: Suy thận (8%), protein niệu (6%).

Hô hấp: Viêm mũi (10%), viêm phổi (9%), viêm xoang (6%).

Khác: Nhiễm khuẩn toàn thân, toát mồ hôi (9%), ung thư bạch cầu thứ phát (1 - 2%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Chỉ đề cập đến những ADR nguy hiểm đến tính mạng: Ung thư bạch cầu cấp, dị ứng, phản ứng phản vệ, sốc phản vệ, tràn máu và viêm tĩnh mạch nơi tiêm, viêm phổi kẽ (mắc phải khi điều trị phối hợp thuốc), bứt rứt khó chịu ở da, mất màu da, làm xanh da, nổi mẩn, tim đập nhanh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đối với bệnh nhân xuất hiện và tiến triển nhiễm khuẩn, cần tiến hành xác định số lượng tế bào máu, bao gồm cả số lượng tiểu

cầu. Không nên điều trị bằng mitoxantron cho bệnh nhân xơ cứng bì rải rác trong trường hợp số lượng bạch cầu trung tính dưới 1 500/mm^3. Thường tiêm truyền mitoxantron từ 1 đến 4 giờ trong trường hợp cấy ghép tủy xương dùng liều cao.

Ngừng dùng thuốc trong trường hợp bệnh nhân có chỉ số phân suất tống máu thất trái (LVEF) dưới giới hạn cho phép thông thường hoặc giảm nghiêm trọng trên lâm sàng. Ngừng dùng liều điều trị cảm ứng thứ hai trong trường hợp bệnh nhân phát triển tình trạng nguy kịch, có nguy hiểm đến tính mạng, trong trường hợp nhiễm độc không liên quan đến máu. Chỉ dùng lại thuốc khi độc tính đã được xử lý.

Mức độ an toàn của thuốc trong bệnh nhân suy giảm chức năng gan chưa được nghiên cứu đầy đủ. Bệnh nhân ung thư suy giảm chức năng gan có thể giảm liều điều trị, bệnh nhân điều trị xơ cứng bì rải rác suy giảm chức năng gan không nên điều trị bằng mitoxantron. Ngừng dùng thuốc trong trường hợp bệnh nhân có kết quả kiểm tra chức năng gan bất thường. Thường xuyên tiến hành kiểm tra chức năng gan trước mỗi liều mitoxantron.

Ngừng tiêm truyền ngay nếu xuất hiện ADR tại nơi tiêm (thuốc thoát ra khỏi mạch) như đau, nóng rát, ngứa, đỏ, sưng, đổi màu xanh, loét. Tiêm lại tại một mạch khác. Sự thoát mạch của thuốc có thể xảy ra trong quá trình tiêm truyền ngay cả khi máu vẫn quay trở lại mạch, có thể kèm theo đau nhức hoặc nóng rát. Nếu phát hiện hoặc nghi ngờ thoát mạch, chườm nước đá gián đoạn vùng da thuốc xâm nhập và vùng bị ảnh hưởng nặng nhất. Khu vực tiêm nên được kiểm tra thường xuyên, phòng nguy cơ xảy ra quá mẫn nơi tiêm. Nếu có dấu hiệu dị ứng cục bộ tiến triển, cần tiến hành tư vấn phẫu thuật sớm. Để giảm nguy cơ thoát mạch, dung dịch pha loãng mitoxantron hydroclorid được đưa chậm vào một đường truyền tĩnh mạch của dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5% trong tối thiểu 3 phút; và thường được truyền trong khoảng từ 15 - 30 phút. Đường ống tiêm truyền tĩnh mạch nên được gắn với kim bướm hoặc thiết bị khác phù hợp với việc đưa thuốc vào mạch máu lớn. Nếu có thể, nên tránh các mạch máu gần khớp, mạch máu gần khu vực tổn thương, gần mạch bạch huyết.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng được tính theo mitoxantron (dạng base). 1,2 mg mitoxantron hydroclorid tương đương với 1 mg mitoxantron.

Mitoxantron hydroclorid được sử dụng theo đường tiêm truyền tĩnh mạch. Không được dùng mitoxantron qua đường tiêm bắp, tiêm dưới da, tiêm động mạch, tiêm vào ống tủy sống.

Mitoxantron hydroclorid cần phải được pha loãng trước khi truyền tĩnh mạch. Liều mitoxantron hydroclorid nên pha loãng với ít nhất 50 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5%. Những dung dịch này sau đó có thể được pha loãng hơn nữa với natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5% và được sử dụng ngay lập tức. Dung dịch đã pha loãng nên được tiêm truyền từ từ trong ít nhất 3 phút, thông thường từ 15 đến 30 phút.

Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy

Người lớn:

Điều trị tấn công lần đầu ở bệnh nhân bị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (bệnh dòng tủy: AML, không phải dòng lympho: ANLL), tiêm truyền tĩnh mạch mitoxantron 12 mg/m^2/ngày trong 3 ngày (ngày 1 - 3), phối hợp với cytarabin (truyền tĩnh mạch liên tục trong 24 giờ, liều 100 mg/m^2/ngày trong 7 ngày (ngày 1 - 7). Nếu bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn có thể nhắc lại liều mitoxantron 12 mg/m^2, ngày 1 lần trong 2 ngày và 5 ngày cytarabin.

Nếu xảy ra độc tính nặng đe dọa đến tính mạng không phải độc tính trên hệ tạo huyết trong đợt điều trị đầu thì ngừng dùng 2 ngày cho đến khi hết độc.

Điều trị củng cố bao gồm mitoxantron 12 mg/m^2/ngày tiêm truyền tĩnh mạch trong 2 ngày đầu tiên, phối hợp với cytarabin 100 mg/m^2/ngày truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ trong 5 ngày đầu tiên. Đợt điều trị củng cố đầu tiên được tiến hành khoảng 6 tuần sau đợt điều trị cuối cùng, đợt điều trị củng cố thứ hai tiến hành 4 tuần sau đợt điều trị củng cố thứ nhất.

Trẻ em:

Nhỏ hơn 2 tuổi: 0,4 mg/kg/ngày, ngày 1 lần trong 3 - 5 ngày

Lớn hơn 2 tuổi: 8 - 12 mg/m^2/ngày, ngày 1 lần trong 4 - 5 ngày.

Ung thư tuyến tiền liệt

Điều trị ung thư tuyến tiền liệt tiến triển kháng với điều trị nội tiết, mức liều khuyến cáo là 12 - 14 mg/m^2, tiêm truyền tĩnh mạch nhanh, 21 ngày 1 lần; mitoxantron được dùng như là thuốc hỗ trợ cho liệu pháp corticosteroid (ví dụ, uống prednisolon 5 mg/lần, 2 lần/ngày, hydrocortison 40 mg/ngày).

Do nguy cơ có độc tim, mitoxantron chỉ dùng đến tổng liều 140 mg/m^2, còn liệu pháp corticosteroid vẫn tiếp tục.

Xơ cứng bì rải rác:

Trước khi dùng lần đầu và mỗi lần dùng tiếp theo phải đánh giá tình trạng tim như trong mục "Thận trọng" đã nêu. Để giảm tình trạng mất chức năng thần kinh, giảm tần số tái phát ở bệnh nhân tiến triển thứ phát (mạn tính), bệnh nhân có tái phát tiến triển, hoặc tiến triển xấu ở bệnh nhân đã giảm tái phát, liều khuyến cáo là 12 mg/m^2 mitoxantron, tiêm truyền tĩnh mạch nhanh (5 - 15 phút), 3 tháng/lần.

Tổng liều tích lũy có thể tăng lên đến 140 mg/m^2 đạt được sau khoảng 8 đến 12 lần dùng thuốc trong 2 đến 3 năm.

U lympho không Hodgkin: Mitoxantron 6 mg/m^2 tiêm tĩnh mạch, ngày thứ nhất, chu kỳ 28 ngày, phối hợp với fludarabin 25 mg/m^2 và cyclophosphamid 200 mg/m^2 từ ngày 1 đến ngày 3. Điều trị trong 6 chu kỳ.

Tương tác thuốc

Cho đến nay, chưa có nghiên cứu đầy đủ nào về tương tác thuốc.

Tránh sử dụng đồng thời mitoxantron với natalizumab, vắc xin sống vì làm tăng tác dụng của những thuốc này.

Trastuzumab làm tăng tác dụng của mitoxantron.

Mitoxantron làm giảm hoạt tính của vắc xin bất hoạt.

Mitoxantron có thể bị giảm tác dụng do một số cây thuộc chi *Echinacea*.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch đậm đặc mitoxantron hydroclorid bảo quản ở 15 - 25 °C, không để đông lạnh. Theo nhà sản xuất, sau khi mở lọ thuốc, phần dung dịch đậm đặc chưa sử dụng không được giữ quá 7 ngày ở nhiệt độ phòng từ 15 đến 25 °C, và không quá 14 ngày trong tủ lạnh (2 - 8 °C). Phần không sử dụng nên bỏ đi ngay lập tức.

Mitoxantron hydroclorid đã pha để tiêm truyền cần sử dụng trong ngày.

Tương kỵ

Không nên phối hợp, trộn đồng thời mitoxantron với heparin vì có khả năng tạo kết tủa. Mặt khác, vì các dữ liệu nghiên cứu cụ thể về tương kỵ chưa đầy đủ, nhà sản xuất khuyến cáo mitoxantron hydroclorid không nên trộn để tiêm truyền đồng thời với bất kỳ thuốc nào khác.

Quá liều và xử trí

Có rất ít thông tin về độc tính cấp của mitoxantron, tuy nhiên cũng có những báo cáo về nhiều trường hợp quá liều một cách bất ngờ. 4 bệnh nhân tiêm tĩnh mạch 1 lần mitoxantron 140 - 180 mg/m^2 từ một lần tiêm thể tích lớn gây giảm bạch cầu nghiêm trọng, kết hợp với nhiễm trùng dẫn đến tử vong.

Xử lý độc tính cần được duy trì trong suốt quá trình nhiễm khuẩn bao gồm hỗ trợ về xử lý huyết học, biện pháp phòng chống nhiễm khuẩn.
Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho mitoxantron.

Thông tin quy chế
Mitoxantron có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Mitoxantron "Ebewe"; Mitoxgen.

MOLGRAMOSTIM

Tên chung quốc tế: Molgramostim.

Mã ATC: L03AA03.

Loại thuốc: Thuốc kích thích dòng bạch cầu hạt - đại thực bào.

Dạng thuốc và hàm lượng
Lọ bột đông khô đã tiệt trùng 150 microgam (1,67 x 10^6 đvqt), 300 microgam (3,33 x 10^6 đvqt), 400 microgam (4,44 x 10^6 đvqt) kèm ống nước cất 1 ml để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Molgramostim, yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt-đại thực bào người tái tổ hợp (rHu GM-CSF: recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor), là một glycoprotein tan được trong nước, không glycosyl hóa, có 127 acid amin với khối lượng phân tử là 14.477 dalton.
Molgramostim có tác dụng như một yếu tố tăng trưởng tạo máu, kích thích sự phát triển bạch cầu, đặc biệt là bạch cầu hạt, đại thực bào và bạch cầu đơn nhân to, và cũng làm tăng chức năng của bạch cầu trung tính và bạch cầu đơn nhân to đã trưởng thành, bao gồm làm tăng khả năng thực bào các vi khuẩn, làm tăng tác dụng độc trên các tế bào ác tính. Molgramostim đã được chứng minh là không kích thích và cũng không ức chế tăng trưởng tế bào ung thư.
Molgramostim được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa giảm bạch cầu trung tính ở người bệnh dùng hóa trị liệu chống ung thư gây ức chế tủy xương; người bệnh ghép tủy xương đang trong thời kỳ bị giảm bạch cầu trung tính, và để chống giảm bạch cầu trung tính do dùng ganciclovir hoặc các thuốc gây giảm bạch cầu trung tính khác như cyclophosphamid. Tiêm dưới da GM-CSF cho thấy hiệu quả cao hơn tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da liều 3 microgam/kg/ngày cho kết quả là lượng bạch cầu tăng gấp 3 lần sau 10 ngày điều trị.
Trong một nghiên cứu động học về mặt đáp ứng, dùng một liều duy nhất molgramostim, tác dụng tăng bạch cầu xuất hiện sau 1 - 4 giờ, và đạt mức tối đa 6 - 18 giờ sau khi tiêm. Nghiên cứu về liều lượng - đáp ứng ở khỉ, thấy tiêm tĩnh mạch molgramostim 5 ngày liên tiếp, đáp ứng tăng bạch cầu tối đa thu được với liều 15 microgam/kg mỗi ngày; nhưng trên người, thường dùng liều thấp hơn.
Dược động học
Dùng đồng vị ^{125}I đánh dấu phóng xạ, thấy sau khi tiêm tĩnh mạch cho người tình nguyện khỏe mạnh và cả người bệnh, thuốc phân bố khắp cơ thể, sau đó chuyển hóa nhanh, rồi bị thải trừ qua nước tiểu.
Sau khi tiêm dưới da các liều 1 - 30 microgam/kg, cũng như sau khi tiêm tĩnh mạch các liều từ 3 đến 30 microgam/kg, AUC nằm trong khoảng 2,9 đến 266 nanogam/giờ/ml phụ thuộc vào liều dùng.
Sau khi tiêm dưới da 1 đến 15 microgam/kg, C_{max} nằm trong khoảng 0,71 đến 15 nanogam/ml đạt được sau 4 - 6 giờ.
Sau khi tiêm tĩnh mạch từ 0,3 đến 3,0 microgam/kg, nồng độ đỉnh nằm trong khoảng 6,9 đến 95,7 nanogam/ml. Còn sau khi tiêm truyền tĩnh mạch từ 3 đến 20 microgam/kg, nồng độ đỉnh nằm trong khoảng 18,19 đến 235 nanogam /ml.
Nửa đời thải trừ ($t_{1/2}$) của molgramostim sau khi tiêm tĩnh mạch là 1 - 2 giờ, sau khi tiêm dưới da là 2 - 3 giờ.
Khi tiêm dưới da, $t_{1/2}$ ngắn hơn thời gian đạt được C_{max} là do trong khi thải trừ, lúc đầu vẫn có một lượng thuốc hấp thu từ chỗ tiêm vào tuần hoàn lớn hơn lượng thuốc thải trừ, nên nồng độ thuốc trong huyết tương vẫn tăng; còn $t_{1/2}$ khi tiêm dưới da dài hơn khi tiêm tĩnh mạch là do sự hấp thu chậm ở vị trí tiêm.
Khi dùng trong 1 năm sau khi ghép tế bào gốc, molgramostim tăng đáp ứng kháng thể với vắc xin cúm.
Molgramostim tăng đáp ứng kháng thể với vắc xin viêm gan B ở những bệnh nhân thẩm tách máu.

Chỉ định
Giảm nguy cơ nhiễm khuẩn do giảm bạch cầu đa nhân trung tính ở người bệnh dùng hóa trị liệu độc tế bào.
Rút ngắn thời gian giảm bạch cầu đa nhân trung tính sau khi ghép tủy.
Điều trị giảm bạch cầu đa nhân trung tính do dùng zidovudin, gancyclovir, cyclophosphamid và các hội chứng có liên quan đến giảm bạch cầu đa nhân trung tính.

Chống chỉ định
Các bệnh ung thư dòng tủy như bệnh bạch cầu mạn dòng tủy, hội chứng loạn sản tủy, bệnh bạch cầu cấp dòng tủy.
Không được phối hợp khi dùng liệu pháp tia xạ diện rộng, vì dễ làm tăng độc với phổi.
Tiền sử có một bệnh tự miễn.
Mẫn cảm với molgramostim hoặc các thành phần khác có trong thuốc.

Thận trọng
Molgramostim hay gây tai biến. Do đó, chỉ dùng thuốc khi có thầy thuốc chuyên khoa ung thư chỉ định điều trị và theo dõi trong quá trình điều trị.
Không được dùng molgramostim từ 24 giờ trước, cho đến 24 giờ sau khi dùng hóa trị liệu độc tế bào hoặc liệu pháp tia xạ, do molgramostim kích thích làm cho tế bào tủy tăng sinh nhanh.
Cần thận trọng khi dùng cho người bệnh bị bệnh phổi, vì có thể gây ra khó thở, tràn dịch màng phổi, thâm nhiễm phổi, có thể dẫn đến tử vong.
Người bệnh ở trạng thái giữ nước và suy tim hoặc người bệnh bị bệnh tự miễn, khi dùng molgramostim dễ làm cho bệnh nặng thêm; do đó, cần hết sức thận trọng.
Thuốc có khả năng giảm độc tính trên tủy xương, nhưng không làm giảm độc tính của hóa trị liệu nói chung, vì vậy không nên dùng thuốc để tăng liều hóa trị liệu.
Với trẻ em, mới thử nghiệm lâm sàng trên một số ít trẻ em dưới 18 tuổi. Bước đầu thấy hiệu quả và tính an toàn không khác so với người lớn. Với người cao tuổi cũng vậy.

Thời kỳ mang thai
Chưa có đủ số liệu về dùng molgramostim cho người mang thai. Nghiên cứu trên động vật, molgramostim gây độc với thai và chức năng sinh sản. Dùng molgramostim cho khỉ với liều 6 và 10 microgam/kg mỗi ngày làm chết thai và sảy thai tự nhiên. Do đó, dùng molgramostim cho người bệnh mang thai cần cân nhắc, chỉ dùng khi bệnh quá nặng và không có phương pháp nào an toàn hơn thay thế.

Thời kỳ cho con bú
Còn chưa biết molgramostim có bài tiết vào được sữa mẹ không. Nhưng do thuốc có thể gây nhiều tai biến vì vậy, cần xem xét để quyết định, hoặc là mẹ không dùng thuốc, hoặc nếu dùng thuốc thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tai biến của molgramostim thường từ nhẹ đến vừa. Những tai biến nặng có ảnh hưởng đến tính mạng hiếm khi xảy ra.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Sốt, nhức đầu, mệt mỏi, ớn lạnh.

Xương - cơ: Đau cơ, đau xương.

Máu: Giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ưa eosin.

Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn (8%), ỉa chảy, chán ăn.

Da: Ban da, ngứa, phản ứng viêm và đau ở chỗ tiêm, ban đỏ rải rác.

Chuyển hoá: Giảm albumin huyết, phù, tăng cân (14%).

Gan: Nhiễm độc gan, tăng bilirubin huyết.

Tim mạch: Hội chứng rò rỉ mao mạch với bệnh nhân ghép tủy xương (15%), viêm màng ngoài tim (2%), tràn dịch màng tim (1,5%).

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, hôn mê, mệt mỏi.

Thận: Thiểu năng thận (3%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Phản ứng dị ứng, phù mạch, co thắt phế quản.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp thoáng qua, nóng bừng đỏ mặt.

Hô hấp: Khó thở, đau ngực không đặc hiệu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Phổi: Co thắt phế quản, tràn dịch màng phổi, thâm nhiễm phổi.

Thần kinh: Co giật, dị cảm, lú lẫn.

Mắt: Viêm giác mạc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong điều trị, nếu thấy có biểu hiện khó thở, viêm màng phổi, tràn dịch màng phổi, thâm nhiễm phổi, hoặc viêm màng ngoài tim, tràn dịch màng ngoài tim, phải ngừng molgramostim ngay, vì có thể dẫn đến tử vong.

Khi bị quá mẫn cấp và nặng, như phản ứng kiểu phản vệ, phù mạch, co thắt phế quản, phải ngừng thuốc ngay và điều trị cấp cứu. Phải xét nghiệm máu, xác định công thức máu, số lượng tiểu cầu, hàm lượng albumin; nếu có thay đổi lớn thì phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách pha thuốc

Pha dung dịch để tiêm dưới da

Lấy 1 ml nước cất tiêm vô trùng cho vào lọ đựng thuốc bột molgramostim. Lắc nhẹ cho đến khi bột thuốc tan hoàn toàn sẽ được dung dịch đẳng trương để tiêm dưới da.

Pha dung dịch để truyền tĩnh mạch

Để truyền tĩnh mạch, dung dịch molgramostim đã pha để tiêm dưới da như trên, được hòa loãng trong một túi hoặc lọ đã có sẵn một thể tích (đã tính toán theo yêu cầu) của dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% cho đến nồng độ ít nhất là 7 microgam/ml. Nếu pha nồng độ loãng hơn, thuốc bám vào vỏ túi hoặc vỏ lọ làm thuốc hao hụt nhiều.

Phải kiểm tra bằng mắt thường, độ trong và màu của dung dịch thuốc pha ra, trước khi tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch. Dung dịch thuốc phải không màu hoặc màu vàng nhạt.

Để truyền tĩnh mạch, cần có một bộ lọc và dây truyền tĩnh mạch không hấp phụ molgramostim và có lỗ lọc 0,20 - 0,22 micromet trên đường truyền.

Liều lượng

Điều trị hỗ trợ cho hóa trị liệu ung thư

Tiêm dưới da molgramostim bắt đầu vào lúc 24 giờ sau liều cuối cùng thuốc chữa ung thư, với liều 5 - 10 microgam/kg (60 000 - 110 000 đvqt/kg) mỗi ngày, trong 7 - 10 ngày. Không nên bắt đầu hóa trị liệu ung thư tiếp theo trong vòng 24 giờ sau khi sử dụng molgramostim.

Cấy ghép tủy xương

Truyền tĩnh mạch molgramostim trong 4 - 6 giờ, với liều 10 microgam/kg (110 000 đvqt/kg) mỗi ngày, bắt đầu từ ngày sau khi ghép tủy xương và tiếp tục cho đến khi bạch cầu trung tính đạt được từ 1 000/mm^3 trở lên, nhưng tối đa không quá 30 ngày. Không dùng cathete bằng silicon vì molgramostim hấp phụ nhiều vào silicon, thuốc sẽ bị hao hụt.

Điều trị giảm bạch cầu do ganciclovir

Để phòng và điều trị giảm bạch cầu trung tính do ganciclovir, tiêm dưới da molgramostim với liều 5 microgam/kg (60 000 đvqt/kg) mỗi ngày. Sau 5 ngày, cần điều chỉnh liều molgramostim tùy theo số bạch cầu trung tính.

Liều tối đa mỗi ngày cho bất cứ chỉ định nào là 10 microgam/kg (110 000 đvqt/kg).

Tương tác thuốc

Khi phối hợp với liệu pháp tia xạ diện rộng, molgramostim dễ gây tràn dịch màng phổi, thâm nhiễm phổi, khó thở dẫn đến tử vong.

Không được coi molgramostim là thuốc bổ trợ, làm giảm độc tính của hóa trị liệu ung thư để tăng liều dùng của thuốc chữa ung thư, vì như vậy sẽ gây ra nhiều tai biến rất nặng.

Molgramostim làm giảm albumin trong huyết tương. Nếu phối hợp với thuốc liên kết mạnh với albumin huyết tương sẽ làm tăng nồng độ ở dạng tự do của thuốc này, có thể gây độc cho cơ thể. Cần điều chỉnh liều các thuốc này.

Độ ổn định và bảo quản

Lọ bột đông khô molgramostim đã tiệt khuẩn phải bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8 °C, tránh ánh sáng. Sau khi pha với nước cất tiêm vô khuẩn, dung dịch molgramostim giữ được tác dụng trong 24 giờ, nếu để ở 2 - 8 °C. Dung dịch sau khi đã pha loãng với natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% phải tiêm truyền ngay. Thuốc đã pha ra không dùng đến phải vứt bỏ.

Tương kỵ

Molgramostim có thể hấp phụ vào thủy tinh hoặc chất dẻo. Do đó, không được hòa loãng nồng độ dưới 7 microgam/ml. Không được dùng cathete bằng silicon, vì silicon cũng hấp phụ thuốc.

Quá liều và xử trí

Trên người, liều gây độc của molgramostim là từ 16 microgam/kg mỗi ngày trở lên. Các biểu hiện thường thấy là nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, khó thở và có triệu chứng như bị cúm.

Khi bị ngộ độc, cần theo dõi chặt chẽ người bệnh, chăm sóc y tế và điều trị triệu chứng.

Phản ứng đầu tiên xảy ra trong khoảng 15 đến 180 phút sau khi dùng thuốc: Triệu chứng thường là hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, sốt, ra mồ hôi, nôn, buồn nôn, đau lưng, co thắt cơ chân, và khó thở. Thường xảy ra với tiêm truyền tĩnh mạch hơn là tiêm dưới da. Xử lý bằng cách bù dịch, thở oxy và cố định các cơ, kết hợp sử dụng các thuốc như acetaminophen, các NSAID và các thuốc giảm đau gây nghiện.

MOMETASON FUROAT

Tên chung quốc tế: Mometasone furoate.

Mã ATC: D07AC13; D07XC03, R01AD09; R03BA07.

Loại thuốc: Corticosteroid (xịt qua miệng, xịt vào mũi, dùng tại chỗ).

Dạng thuốc và hàm lượng

Dùng tại chỗ: Kem 0,1%; thuốc xức 0,1%; thuốc mỡ 0,1% mometason furoat.

Thuốc xịt qua miệng: Bột chỉ để xịt qua miệng 110 microgam (cung cấp 100 microgam mỗi lần xịt); 220 microgam (cung cấp 200 microgam mometason furoat mỗi lần xịt)
Thuốc xịt vào mũi: Dịch treo xịt vào mũi 0,05% (tương đương 50 microgam mometason furoat monohydrat mỗi lần xịt).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mometason furoat là một glucocorticoid tổng hợp có hoạt tính chống viêm. Các corticosteroid có tác dụng ức chế nhiều loại tế bào (dưỡng bào, bạch cầu ưa eosin, bạch cầu trung tính, đại thực bào, tế bào lympho) và các chất trung gian (histamin, eicosanoid, leucotrien và cytokin) có liên quan tới viêm và hen. Các bạch cầu và đại thực bào giúp cho sự khởi đầu các đáp ứng qua trung gian các chất nêu trên. Mometason furoat ức chế sự bám của bạch cầu vào thành mạch bị tổn thương, sau đó ngăn cản các tế bào viêm không di chuyển đến vùng bị tổn thương, làm co mạch và giảm tính thấm của mạch máu, dẫn đến các tế bào viêm không đến được vị trí tổn thương.

Dược động học

Hấp thu:

Khi xịt vào mũi, không phát hiện thấy thuốc trong huyết tương.

Thuốc mỡ hoặc kem bôi: Hấp thu toàn thân của mometason furoat là 0,7%; hấp thu tăng lên khi dùng băng kín.

Dạng xịt qua miệng: Hấp thu toàn thân < 1%.

Phân bố: Mometason furoat gắn với protein 98 - 99%. Nửa đời thải trừ khi xịt qua miệng là 5 giờ.

Chuyển hóa: Mometason furoat được chuyển hóa ở gan qua CYP3A4 và tạo thành chất chuyển hóa.

Thải trừ: Mometason furoat và chất chuyển hóa được thải trừ trong phân, mật và nước tiểu.

Chỉ định

Làm giảm bớt các biểu hiện viêm và ngứa của các bệnh da đáp ứng với corticosteroid (mometason furoat là corticosteroid dùng tại chỗ có hiệu lực trung bình).

Điều trị triệu chứng bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa và quanh năm.

Dự phòng bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa.

Điều trị bệnh polip mũi ở người lớn

Điều trị duy trì bệnh hen để dự phòng hoặc bổ sung cho bệnh nhân hen cần dùng corticosteroid uống để giảm hoặc loại bỏ nhu cầu về corticosteroid uống.

Chống chỉ định

Không dùng mometason furoat cho người có quá mẫn với thuốc hoặc với bất cứ thành phần nào của chế phẩm. Không dùng thuốc này để điều trị cơn co thắt phế quản cấp tính trạng thái hen hoặc ở trẻ em dưới 4 tuổi (thuốc dùng xịt qua miệng).

Thận trọng

Mometason furoat xịt qua miệng có thể gây nhiễm *Candida albicans* ở miệng và họng. Bệnh nhân cần súc miệng sau khi xịt.

Corticosteroid có thể gây tăng năng vỏ tuyến thượng thận hoặc ức chế trục vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận (HPA), đặc biệt ở trẻ nhỏ hoặc bệnh nhân dùng liều cao trong thời gian kéo dài. Sự ức chế trục HPA có thể dẫn đến cơn suy tuyến thượng thận. Sự ức chế tuyến thượng thận có thể xảy ra ở một số bệnh nhân điều trị với liều cao mometason furoat xịt trong thời gian kéo dài để điều trị bệnh hen. Sự hấp thu toàn thân có thể xảy ra sau khi xịt vào mũi, đặc biệt sau khi dùng liều cao hoặc trong thời gian kéo dài. Khi dùng toàn thân, đặc biệt trên diện rộng, khi da bị trầy xước, hoặc bị băng kín, corticosteroid có thể bị hấp thu với lượng đủ để gây tác dụng toàn thân.

Việc ngừng dùng một corticosteroid phải thực hiện chậm và cẩn thận. Phải đặc biệt thận trọng khi chuyển từ corticosteroid dùng toàn thân sang chế phẩm dùng xịt do có thể xảy ra thiểu năng tuyến thượng thận hoặc hội chứng cai corticosteroid, trong đó có sự tăng các triệu chứng dị ứng. Tử vong đã xảy ra do thiểu năng tuyến thượng thận ở bệnh nhân hen trong và sau khi chuyển từ corticosteroid dùng toàn thân sang corticosteroid dạng khí dung; corticosteroid dạng khí dung không cung cấp corticosteroid toàn thân cần thiết để điều trị bệnh nhân bị chấn thương, phẫu thuật, hoặc nhiễm khuẩn.

Khi chuyển sang dạng thuốc xịt qua miệng, các bệnh dị ứng trước đây đã ổn định (viêm mũi, viêm kết mạc, eczema), nay có thể trở lại. Sau khi xịt, nếu thở khò khè, có thể do co thắt phế quản, phải ngừng corticosteroid và cho dùng ngay một thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh. Khi bị stress hoặc cơn hen nặng, cần phải bổ sung corticosteroid bằng đường uống hoặc tiêm. Dùng corticosteroid thận trọng ở bệnh nhân suy gan, suy thận.

Thuốc xịt mometason furoat có thể làm nặng thêm các bệnh đang có như bệnh lao, các bệnh nhiễm vi khuẩn, siêu vi khuẩn, nấm hoặc ký sinh trùng, hoặc herpes mắt. Các bệnh thủy đậu hoặc sởi có thể tiến triển nặng hơn hoặc thậm chí gây tử vong ở bệnh nhân nhạy cảm.

Tránh dùng corticosteroid xịt vào mũi ở bệnh nhân mới bị loét vách mũi, hoặc mới phẫu thuật mũi hoặc chấn thương mũi.

Corticosteroid xịt qua miệng và xịt vào mũi thời gian dài có thể gây giảm tỷ trọng chất khoáng của xương và gây giảm tốc độ lớn ở bệnh nhi. Các liệu pháp này cũng có thể gây tăng nhãn áp và/hoặc đục thể thủy tinh dưới bao. Để giảm thiểu tác dụng toàn thân của corticosteroid xịt qua miệng hoặc xịt vào mũi, mỗi bệnh nhân phải được chuẩn độ tới liều thấp nhất có hiệu quả. Theo dõi mức độ lớn của bệnh nhi theo thường lệ. Nói chung, dùng liều nhỏ nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất để giảm thiểu tác dụng không mong muốn. Cần phải giảm dần liều trước khi ngừng điều trị. Có báo cáo về triệu chứng cai corticosteroid toàn thân khi ngừng liệu pháp xịt (đau khớp/cơ, mỏi mệt, trầm cảm).

Thời kỳ mang thai

Không có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng tốt về sử dụng mometason furoat tại chỗ hoặc xịt trong thời kỳ mang thai. Tránh dùng thuốc với lượng lớn kéo dài trong thời kỳ mang thai. Suy tuyến thượng thận có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh có mẹ dùng corticosteroid trong thời kỳ mang thai. Theo dõi chặt chẽ các trẻ nhỏ này sau khi sinh. Sau khi xịt qua miệng, dưới 1% của một liều đơn 400 microgam được hấp thu toàn thân ở người mẹ. Chỉ dùng thuốc xịt mometason furoat trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích đạt được có thể biện minh cho nguy cơ có thể xảy ra với thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết mometason furoat có bài tiết trong sữa người hay không, các corticosteroid khác được bài tiết trong sữa người. Phải sử dụng cẩn thận mometason furoat trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Xịt vào mũi/xịt qua miệng:

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Nhức đầu, mệt mỏi, trầm cảm, đau.

Thần kinh - cơ và xương: Đau cơ - xương, đau khớp, đau lưng, đau cơ.

Hô hấp: Viêm mũi, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm họng, ho, chảy máu cam.

Tim mạch: Đau ngực.

Tiêu hoá: Đau bụng, chán ăn, họng khô, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, viêm dạ dày - ruột, buồn nôn, nôn.

Sinh dục - niệu: Đau kinh.

Mắt: Viêm kết mạc

Tai: Đau tai, viêm tai giữa.
Khác: Nhiễm siêu vi khuẩn, bệnh nấm *Candida* miệng, hội chứng giống cúm.
Ít gặp, ADR < 1/100 (giới hạn ở ADR quan trọng hoặc đe doạ sự sống)
Phản vệ, phù mạch, chậm lớn, bệnh nấm *Candida* mũi, cảm giác rát bỏng và kích thích mũi, thủng vách mũi, loét mũi, bệnh nấm *Candida* miệng.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Rối loạn khứu giác, rối loạn vị giác.
Dùng tại chỗ:
Thường gặp, ADR > 1/100
Da: Nhiễm khuẩn da, bỏng, nhọt, ngứa, teo da, đau nhói, buốt.
Ít gặp, ADR < 1/100 (giới hạn ở ADR quan trọng hoặc đe doạ sự sống)
Viêm nang lông, ức chế trục HPA (bệnh nhi), bệnh nấm, dị cảm, trứng cá đỏ, mất sắc tố da, teo da.

Liều lượng và cách dùng
Mometason furoat xịt qua miệng:
Cách dùng:
Mometason furoat bột khô được dùng xịt qua miệng bằng một dụng cụ xịt thuốc. Trước khi xịt thuốc, bệnh nhân phải thở ra hết sức; không được thở ra vào dụng cụ xịt. Sau đó bệnh nhân đặt ống ngậm dụng cụ xịt vào giữa hai môi và hít vào nhanh và sâu qua bình xịt. Không được phủ kín lỗ thông hơi ở 2 bên dụng cụ. Bệnh nhân bỏ dụng cụ xịt ra khỏi miệng, nín thở trong vài giây (khoảng 10 giây), rồi thở ra chậm. Súc miệng sau khi xịt mometason để giảm thiểu ADR toàn thân hoặc tại chỗ. Khi mometason được dùng ngày 1 lần, dùng vào buổi tối để có hiệu lực tối ưu.
Liều lượng:
Bệnh hen: Ở trẻ em 4 - 11 tuổi, liều ban đầu và tối đa của mometason furoat là 110 microgam, ngày một lần vào buổi tối, không kể đến trị liệu trước đó.
Liều ban đầu của mometason furoat đối với người lớn và thiếu niên ≥12 tuổi đã dùng hoặc đang dùng đơn trị liệu với thuốc giãn phế quản hoặc corticosteroid xịt là 220 microgam ngày 1 lần vào buổi tối. Nếu hen không đỡ sau 2 tuần điều trị với liều ban đầu ở người lớn và thiếu niên, dùng liều cao hơn để kiểm soát bệnh tốt hơn; liều tối đa khuyến cáo dùng cho các bệnh nhân này là 440 microgam mỗi ngày, dùng một lần mỗi ngày vào buổi tối, hoặc chia làm 2 liều.
Ở người lớn và thiếu niên ≥ 12 tuổi đang dùng corticosteroid uống, liều ban đầu và tối đa được khuyến cáo là 440 microgam 2 lần mỗi ngày.
Chuyển sang liệu pháp xịt qua miệng ở bệnh nhân đang dùng corticosteroid toàn thân: Bệnh nhân hen phải tương đối ổn định trước khi bắt đầu dùng liệu pháp xịt qua miệng. Đầu tiên, dùng mometason furoat xịt đồng thời với liều duy trì của corticosteroid toàn thân. Thực hiện việc giảm liều corticosteroid toàn thân ít nhất 1 tuần sau khi bắt đầu dùng mometason furoat xịt qua miệng, và không giảm liều hàng ngày quá 2,5 mg prednison (hoặc chất tương đương) trong mỗi tuần.
Mometason furoat xịt vào mũi:
Cách dùng: Dịch treo được dùng để xịt qua mũi bằng một dụng cụ xịt qua mũi đặc biệt. Trước khi dùng lần đầu dụng cụ xịt, bơm khởi động 10 lần hoặc tới khi một bụi nước nhỏ li ti xuất hiện. Liều lượng của mometason furoat monohydrat được tính theo thuốc dạng khan. Mỗi lần xịt cung cấp 50 microgam mometason furoat.
Viêm mũi dị ứng: Để điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm, liều mometason furoat thường dùng ở người lớn và trẻ em 12 tuổi trở lên là 100 microgam (2 lần xịt) vào mỗi lỗ mũi mỗi ngày (tổng liều mỗi ngày 200 microgam). Trẻ em 2 - 11 tuổi, liều mometason furoat thường dùng là 50 microgam (1 lần xịt) vào mỗi lỗ mũi mỗi ngày (tổng liều mỗi ngày 100 microgam).
Để dự phòng viêm mũi dị ứng theo mùa ở người lớn và trẻ em 12 tuổi trở lên có dị ứng nguyên theo mùa được biết rõ, liều mometason furoat là 200 microgam mỗi ngày (2 lần xịt vào mỗi lỗ mũi mỗi ngày) bắt đầu 2 - 4 tuần trước lúc dự kiến bắt đầu mùa phấn hoa.
Bệnh polip mũi: Để điều trị bệnh polip mũi, liều mometason furoat thường dùng ở bệnh nhân 18 tuổi trở lên là 100 microgam (2 lần xịt) vào mỗi lỗ mũi 2 lần mỗi ngày (tổng liều mỗi ngày 400 microgam). Liều mometason furoat 100 microgam (2 lần xịt) vào mỗi lỗ mũi ngày 1 lần (tổng liều mỗi ngày 200 microgam) có thể có hiệu quả ở một số bệnh nhân.
Mometason furoat dùng tại chỗ:
Kem và thuốc mỡ dùng tại chỗ được bôi thành một màng mỏng và được xoa vào vùng bị bệnh, thường mỗi ngày một lần. Kem và thuốc mỡ cũng được bôi ngày 2 lần.
Dạng thuốc xức: Nhỏ vài giọt thuốc xức mometason furoat vào vùng bị bệnh ngày một lần bằng cách giữ miệng lọ gần vùng này và bóp nhẹ nhàng. Không dùng các chế phẩm mometason furoat với băng kín. Báo trước cho bệnh nhân biết không được băng, phủ lên trên hoặc bọc kín các vùng da được điều trị trừ khi có sự chỉ dẫn của bác sỹ.

Tương tác thuốc
Các thuốc ức chế isoenzym CYP3A4: Vì mometason furoat được chuyển hóa chủ yếu ở gan bởi isoenzym cytochrom P_{450} (CYP) 3A4, việc dùng đồng thời với các thuốc là chất ức chế mạnh isoenzym CYP3A4 (như ketoconazol) có thể dẫn đến sự tăng nồng độ trong huyết tương của mometason.

Độ ổn định và bảo quản
Các chế phẩm của mometason furoat được bảo quản ở nhiệt độ sau: Kem: 2 - 25 °C; thuốc xức: 2 - 30 °C; thuốc mỡ: 15 - 30 °C; thuốc xịt mũi: 15 - 30 °C; thuốc xịt qua miệng: 25 °C.
Vứt bỏ khi ống đếm liều chỉ "00" (hoặc 45 ngày sau khi mở ống, lọ đựng thuốc).

Thông tin quy chế
Mometason furoat có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Elomet; Momate; Mome-Air; Momesone; Motaneal; Nasonex; Nazoster; Sagamome.

MORPHIN SULFAT

Tên chung quốc tế: Morphine sulfate.

Mã ATC: N02AA01.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau gây nghiện, opioid.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc uống (morphin sulfat):
Viên nang giải phóng chậm chứa chuỗi hạt: 30 mg (27 mg giải phóng chậm và 3 mg giải phóng tức thời)/24 giờ; 60 mg (54 mg giải phóng chậm và 6 mg giải phóng tức thời)/24 giờ; 90 mg (81 mg giải phóng chậm và 9 mg giải phóng tức thời)/24 giờ; 120 mg (108 mg giải phóng chậm và 12 mg giải phóng tức thời)/24 giờ.
Viên nang giải phóng chậm chứa vi cầu (pellet): 20 mg/24 giờ; 30 mg/24 giờ; 50 mg/24 giờ; 60 mg/24 giờ; 80 mg/24 giờ; 100 mg/24 giờ; 200 mg/24 giờ.

Viên nén: 15 mg; 30 mg.
Dung dịch: 10 mg/5 ml; 20 mg/5 ml; 100 mg/5 ml.
Viên nén giải phóng chậm: 15 mg/12 giờ; 30 mg/12 giờ; 60 mg/12 giờ; 100 mg/12 giờ.
Viên nén bao phim giải phóng chậm: 30 mg/12 giờ; 60 mg/12 giờ; 100 mg/12 giờ; 200 mg/12 giờ.
Viên nén hòa tan: 10 mg; 15 mg; 30 mg.
Thuốc tiêm (morphin sulfat):
Thuốc tiêm bắp thịt, tĩnh mạch, dưới da: 0,5 mg/ml; 1 mg/ml; 2 mg/ml; 4 mg/ml; 5 mg/ml; 8 mg/ml; 10 mg/ml; 15 mg/ml.
Dung dịch (không có chất bảo quản) để tiêm ngoài màng cứng, tiêm dưới khoang màng nhện hoặc tiêm tĩnh mạch: 0,5 mg/ml; 1 mg/ml.
Dung dịch (không có chất bảo quản) để tiêm ngoài màng cứng, tiêm dưới khoang màng nhện chỉ dùng qua bộ vi truyền liên tục: 10 mg/ml; 25 mg/ml.
Dung dịch để truyền tĩnh mạch qua bộ truyền được kiểm soát phù hợp với bệnh nhân: 1 mg/ml; 5 mg/ml.
Dung dịch truyền tĩnh mạch: 25 mg/ml.
Dung dịch để pha truyền tĩnh mạch: 25 mg/ml; 50 mg/ml
Thuốc đạn: 5 mg; 10 mg; 20 mg; 30 mg.
Dung dịch treo: Dạng liposom giải phóng chậm (không có chất bảo quản) để tiêm ngoài màng cứng: 10 mg/ml; 15 mg/ml; 20 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Morphin là alcaloid chính của thuốc phiện, được sử dụng làm thuốc giảm đau. Morphin tác dụng chủ yếu trên hệ TKTW và trên cơ trơn qua thụ thể μ (muy) ở sừng sau tủy sống và ở liều cao có thể qua các thụ thể δ (delta) và κ (kappa). Tác dụng của morphin rất đa dạng. Tuy tác dụng chủ yếu là ức chế hệ TKTW, morphin cũng có một số tác dụng kích thích như gây buồn nôn, nôn và co đồng tử. Morphin làm tăng trương lực cơ trơn, nhất là cơ thắt vòng của ống tiêu hóa và đường mật nên không thích hợp trong đau đường mật và tiết niệu. Tác dụng của morphin trên hệ TKTW còn biểu hiện ở ức chế hô hấp mạnh, gây ra các triệu chứng tâm thần, làm giải phóng hormon chống bài niệu.
Morphin có thể gây nghiện cả về thể chất và về tâm lý và do đó phải thận trọng khi dùng. Morphin cũng có thể gây hiện tượng quen thuốc.
Tác dụng giảm đau của morphin là do làm thay đổi cảm nhận đau và một phần do làm tăng ngưỡng đau. Hoạt tính giảm đau qua nhiều trung gian là do tác dụng khác nhau trên hệ TKTW. Tiêm 10 mg morphin làm giảm đau tốt ở 2/3 trường hợp. Sau khi tiêm bắp, nồng độ đỉnh trong máu đạt được trong vòng 10 - 20 phút và phân bố nhanh vào các cơ quan ngoại vi. Sau khi uống, tác dụng giảm đau tối đa đạt được sau 1 - 2 giờ và kéo dài 4 - 5 giờ. Ở người bệnh trên 40 tuổi, tác dụng giảm đau của morphin tăng lên.
Morphin ức chế hô hấp là do ức chế tác dụng kích thích của khí carbonic (CO_2) trên trung tâm hô hấp ở hành não. Ở người bệnh hô hấp bình thường, liều điều trị dưới 10 mg morphin ít tác dụng đến hô hấp. Tuy nhiên, cũng liều đó có thể gây suy hô hấp ở người suy giảm chức năng hô hấp như bị bệnh phổi hoặc dùng các thuốc khác có ảnh hưởng đến hô hấp. Cần nhớ rằng, sau khi bị viêm não, tác dụng của morphin thường tăng. Tuy gây ức chế hô hấp mạnh, morphin vẫn được chỉ định để điều trị khó thở do suy thất trái.
Trong số các tác dụng của morphin trên tâm thần, tác dụng rõ nhất là gây sảng khoái, nhưng cũng có người bệnh trở thành trầm cảm hoặc ngủ gà, mất tập trung và giảm trí nhớ.
Morphin có thể trực tiếp gây giải phóng histamin, do đó làm giãn mạch ngoại vi đột ngột, như ở da, thậm chí gây co thắt phế quản. Tác dụng trên tim mạch thường rất yếu, nhưng đôi khi, ở một số người bệnh, có thể xảy ra hạ huyết áp rất rõ.
Morphin gây nghiện rất nghiêm trọng. Nghiện có thể phát sinh ngay sau 1 tuần tiêm lặp lại liều điều trị. Sự quen thuốc cũng phát triển, người bệnh đau nhiều, cần điều trị lâu dài, thường cần liều tăng dần mới khống chế được đau.
Morphin tiêm ngoài màng cứng là phương pháp giảm đau có tác dụng kéo dài, thường tiêm ngoài màng cứng ở vùng thắt lưng hoặc vùng ngực. So với tiêm bình thường, tiêm ngoài màng cứng cho tác dụng giảm đau có hiệu quả hơn, thời gian tác dụng kéo dài hơn nếu là đau vùng ngực, vùng bụng và các chi dưới.
Morphin loại tiêm ngoài màng cứng không được có chất bảo quản.
Morphin tiêm ngoài màng cứng chủ yếu có tác dụng trực tiếp trên thụ thể opiat ở tủy sống và ức chế chọn lọc sự lan truyền xung động đau tới hệ TKTW. Giảm đau chỉ tác động trên một đoạn tủy, không có tác dụng chẹn vận động, cảm giác hoặc giao cảm.
Thời gian tiềm tàng để đạt tới giảm đau khoảng 10 phút, và thời gian tác dụng đầy đủ khoảng 45 - 60 phút sau khi tiêm. Thời gian tác dụng trung bình sau khi tiêm ngoài màng cứng 4 mg morphin là khoảng 10 - 12 giờ nếu là đau sau phẫu thuật. Tác dụng điều trị cũng như thời gian giảm đau khác nhau tùy theo phương pháp phẫu thuật. Nếu là điều trị đau do ung thư, tác dụng giảm đau của 4 mg có thể kém hơn và thời gian tác dụng cũng ngắn hơn.
Tác dụng ức chế hô hấp của morphin khi tiêm ngoài màng cứng chủ yếu do sự chuyển vận trong dịch não tủy từ chỗ tiêm đến trung tâm hô hấp ở hành não.
Ở người bệnh chức năng hô hấp bình thường, tiêm ngoài màng cứng 2 - 5 mg morphin, sẽ ức chế hô hấp rất ít. Nguy cơ ức chế hô hấp tăng ở người cao tuổi, đặc biệt sau khi điều trị đồng thời với thuốc giảm đau gây ngủ khác và sau khi tiêm ngoài màng cứng liều lặp lại. Nguy cơ ức chế hô hấp cũng tăng ở người có bệnh đường hô hấp mạn tính (hen) và người bệnh tăng áp lực nội sọ.
Morphin tiêm ngoài màng cứng có thể gây bí đái, do cơ bàng quang giãn làm tăng dung lượng bàng quang.
Dược động học
Morphin thường được sử dụng dưới dạng muối sulfat mặc dù dạng hydroclorid và dạng tartrat cũng được dùng với liều tương tự. Các đường dùng là uống, tiêm đưới da, tiêm bắp thịt, tiêm tĩnh mạch, tiêm ngoài màng cứng, tiêm vào khoang dưới màng nhện (tiêm dưới khoang màng nhện) và trực tràng.
Morphin được hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa, chủ yếu ở tá tràng; hấp thu qua niêm mạc trực tràng cũng khá, do đó có dạng thuốc đạn đặt hậu môn. Sinh hả dụng khi uống là 17 - 33% (do tác dụng chuyển hóa bước đầu). Thức ăn làm tăng mức độ hấp thu morphin dạng thông thường; làm giảm tốc độ hấp thu morphin dạng giải phóng chậm nhưng không làm giảm mức độ hấp thu. Thời gian đạt nồng độ đỉnh huyết tương của dạng thông thường dài hơn so với dạng giảm phóng chậm và nồng độ đỉnh huyết tương thấp hơn so với của dạng giải phóng chậm. Hấp thu qua đường trực tràng cao hơn đường uống trong vòng 4,5 giờ sau khi dùng. Sau khi uống morphin dạng thông thường, tác dụng giảm đau tối đa đạt được trong vòng 60 phút; tác dụng giảm đau xuất hiện 20 - 60 phút sau khi đặt trực tràng. Tác dụng của một liều morphin (liều bằng nhau) khi uống kém hơn khi tiêm, do chuyển hóa ban đầu ở gan thay đổi có ý nghĩa. Ví dụ sinh khả dụng trung bình khi tiêm là 40% (từ 15 - 65%), còn sinh khả dụng khi uống chỉ là 25% và tăng lên nhiều khi ung thư gan.
Morphin được hấp thu nhanh sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Tác dụng giảm đau tối đa xuất hiện 50 - 90 phút sau khi tiêm dưới da, 30 - 60 phút sau tiêm bắp và 20 phút sau khi tiêm tĩnh mạch. Tác dụng giảm đau có thể kéo dài tới 7 giờ. Mức độ ức chế hô hấp tối đa xảy ra trong vòng 30 phút sau khi tiêm bắp. Tác dụng ức chế hô hấp mạnh nhất xảy ra trong vòng 7 phút sau tiêm tĩnh

mạch và 90 phút sau tiêm dưới da. Trung tâm hô hấp thoát ức chế trong vòng 2 - 3 giờ sau nhưng lưu lượng hô hấp/phút vẫn dưới mức bình thường trong 4 - 5 giờ. Do hàng rào máu - não (morphin qua hàng rào máu - não kém so với nhiều opioid tan trong mỡ như diamorphin), sau khi tiêm vào máu ngoại vi nồng độ morphin trong dịch não tủy thấp hơn nồng độ trong huyết tương.

Morphin có thể thâm nhập tốt vào tủy sống sau khi tiêm ngoài màng cứng hoặc tiêm vào khoang dưới màng nhện. Morphin được phân bố ở khắp các mô nhưng chủ yếu ở thận, gan, phổi, lách; một ít ở não và ở cơ.

Sau khi tiêm vào khoang dưới màng nhện, thuốc vào máu chậm nên tác dụng theo con đường này kéo dài. Sau khi tiêm ngoài màng cứng morphin thông thường, thuốc vào máu nhanh, nồng độ trong máu thay đổi theo thời gian rất giống khi tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp; tuy nhiên nồng độ trong dịch não tủy sau khi tiêm liều một lần 2 mg cao hơn nồng độ trong máu trong vòng 15 phút sau tiêm và vẫn phát hiện được 20 giờ sau khi tiêm. AUC sau khi tiêm ngoài màng cứng liều tương đương morphin thông thường tương tự AUC như sau khi tiêm morphin dạng liposom giải phóng chậm nhưng nồng độ đỉnh của dạng liposom giải phóng chậm chỉ bằng khoảng 30% của dạng thông thường. Chưa xác định được sự hấp thu thuốc vào khoang dưới nhện sau khi tiêm thuốc ngoài màng cứng so với hấp thu vào máu.

Nồng độ tối thiểu có tác dụng giảm đau trong dịch não tủy sau phẫu thuật vào khoảng 150 nanogam/ml (1 - 380 nanogam/ml). Nồng độ tối thiểu trong huyết tương có tác dụng giảm đau trong thời gian đã kiểm soát được đau là 20 - 40 nanogam/ml.

Thời gian đạt nồng độ đỉnh huyết tương khi tiêm dưới khoang màng nhện hoặc tiêm ngoài màng cứng vào khoảng 5 - 10 phút. Nếu tiêm ngoài màng cứng morphin sulfat dạng liposom giải phóng chậm thì thuốc được liên tục giải phóng từ các vi nang liposom; thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương xấp xỉ 1 giờ. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống morphin sulfat dạng liposom giải phóng chậm 24 giờ một lần là 10,3 giờ so với 4,4 giờ khi uống viên nén giải phóng chậm 12 giờ 1 lần.

Dạng thuốc /đường dùng	Tác dụng giảm đau	
	Tác dụng tối đa xuất hiện sau	Kéo dài trong
Viên nén	1 giờ	3 - 5 giờ
Dung dịch uống	1 giờ	3 - 5 giờ
Viên đạn đặt trực tràng	20 - 60 phút	có thể tới 7 giờ
Tiêm ngoài màng cứng	1 giờ	12 - 20 giờ
Viên nén giải phóng chậm	3 - 4 giờ	8 - 12 giờ
Viên đạn	20 - 60 phút	3 - 7 giờ
Tiêm dưới da	50 - 90 phút	3 - 5 giờ
Tiêm bắp	30 - 60 phút	3 - 5 giờ
Tiêm tĩnh mạch	20 phút	3 - 5 giờ
Dạng liposom tiêm ngoài màng cứng	1 giờ	12 - 20 giờ

Thể tích phân bố sau khi tiêm tĩnh mạch là 1 - 4,7 lít/kg; tỷ lệ gắn vào protein là 36%, tỷ lệ gắn vào mô cơ là 54%. Sau khi tiêm ngoài màng cứng morphin thông thường, thời gian qua màng cứng vào khoảng 22 phút. Sau khi tiêm vào khoang dưới màng nhện, pha phân bố ban đầu nhanh dài chừng 15 - 30 phút; thời gian thuốc có trong dịch não tủy từ 12 phút tới 6 giờ cho thấy có sự kết hợp giữa các pha phân bố và thải trừ. Khoảng 4% liều morphin thông thường tiêm ngoài màng cứng được phân bố vào dịch não - tủy. Thuốc đi qua màng cứng chậm, nồng độ đỉnh xuất hiện trong dịch não tủy 60 - 90 phút sau khi tiêm 1 liều vào ngoài màng cứng. Thể tích phân bố trong khoang dưới màng nhện khoảng 22 ml (14 - 30 ml).

Nửa đời thải trừ huyết tương của morphin vào khoảng 2 giờ, của morphin 3-glucuronid là 2,4 - 6,7 giờ. Ở thanh niên, nửa đời của morphin khoảng 2 - 3 giờ, nửa đời của morphin-6-glucuronid dài hơn một chút. Ở người cao tuổi, nên dùng liều morphin thấp hơn, do thể tích phân bố nhỏ hơn và chức năng thận giảm. Nửa đời trong huyết tương và trong dịch não tủy sau khi tiêm ngoài màng cứng là 2 - 4 giờ.

Có tới 10% liều được đào thải dưới dạng các chất liên hợp qua mật rồi qua phân. Lượng còn lại được đào thải qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng các chất liên hợp. Khoảng 90% morphin toàn phần được đào thải trong 24 giờ; trong nước tiểu vẫn còn vết morphin tới 48 giờ hoặc lâu hơn. Ở trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non morphin thải trừ chậm hơn nhiều. Nửa đời thải trừ tới 6 - 30 giờ ở trẻ đẻ non, 7 giờ ở trẻ dưới 1 tháng tuổi. Người bị bệnh gan cũng có thể thải trừ morphin chậm hơn và cần phải thận trọng về liều dùng để tránh ức chế hô hấp do tích lũy thuốc.

Sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, morphin vào máu. Phần lớn liều morphin được liên hợp với acid glucuronic tại gan và ruột non, tạo thành morphin 3-glucuronid và morphin 6-glucuronid. Morphin 6-glucuronid được coi là chất gây tác dụng giảm đau của morphin, nhất là khi uống nhiều liều lặp lại. Morphin 3-glucuronid có thể đối kháng với tác dụng giảm đau và là nguyên nhân gây đau trái ngược ở một số bệnh nhân dùng morphin. Một số chất chuyển hóa khác là codein, normorphin, morphin ethereal sulfat. Thuốc có thể qua tuần hoàn gan - ruột.

Chỉ định

Đau nhiều hoặc đau không đáp ứng với các thuốc giảm đau khác:

Đau sau chấn thương.

Đau sau phẫu thuật.

Đau ở thời kỳ cuối của bệnh, đau do ung thư.

Cơn đau gan, đau thận (nhưng morphin có thể làm tăng co thắt).

Đau khi chuyển dạ, trừ trường hợp nghi đẻ non.

Phối hợp khi gây mê và tiền mê.

Đau do nhồi máu cơ tim cấp.

Phù phổi cấp do suy thất trái.

Ho dai dẳng ở giai đoạn cuối của ung thư phổi.

Chống chỉ định

Dị ứng với morphin hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Suy hô hấp.

Phù phổi cấp do chất hóa học.

Triệu chứng đau bụng cấp không rõ nguyên nhân.

Suy gan nặng.

Chấn thương não hoặc tăng áp lực nội sọ.

Trạng thái co giật.

Nhiễm độc rượu cấp hoặc mê sảng rượu cấp.

Trẻ sơ sinh đẻ non.

Đang dùng các chất ức chế monoaminoxidase (IMAO).

Thận trọng

Morphin phải dùng với liều nhỏ nhất có tác dụng và càng ít thường xuyên nếu có thể, để tránh nghiện. Cho thuốc kéo dài sẽ gây nghiện. Ngừng thuốc đột ngột sau khi dùng thuốc một đợt lâu, sẽ xuất hiện hội chứng cai thuốc.

Người cao tuổi, người suy gan, suy thận, giảm năng tuyến giáp, suy thượng thận, sốc, người rối loạn tiết niệu - tiền liệt (nguy cơ bí đái), hen, tăng áp lực nội sọ (chấn thương đầu), bệnh nhược cơ.

Thuốc làm giảm sự tỉnh táo, vì vậy không nên lái xe hoặc vận hành máy.

Thuốc gây phản ứng dương tính khi xét nghiệm doping trong thể thao.

Để giảm đau trong sản khoa, phải điều chỉnh liều để tránh ức chế hô hấp cho trẻ sơ sinh.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc giảm đau kiểu morphin gây ức chế hô hấp ở trẻ sơ sinh, do thuốc qua được nhau thai và tác động vào trẻ. Thải trừ morphin ở trẻ sơ sinh rất chậm. Không được dùng morphin cho người mẹ 3 - 4 giờ trước khi đẻ.

Nếu mẹ bị nghiện hoặc dùng morphin kéo dài trong khi mang thai, trẻ đẻ ra sẽ xuất hiện hội chứng cai nghiện như co giật, kích thích, nôn và thậm chí tử vong.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ morphin được bài tiết vào sữa mẹ. Những nghiên cứu mới đây cho biết trẻ em nhận được khoảng 0,8 - 12% liều thuốc dùng cho mẹ. Do đó, nên ngừng cho con bú, nếu mẹ dùng morphin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khoảng 20% người bệnh buồn nôn và nôn. Phần lớn ADR phụ thuộc vào liều dùng.

Nguy cơ các phản ứng kiểu phản vệ là do morphin có tác dụng giải phóng trực tiếp histamin.

Nghiện thuốc có thể xuất hiện sau khi dùng liều điều trị 1 - 2 tuần. Có những trường hợp nghiện chỉ sau khi dùng 2 - 3 ngày.

Hội chứng cai thuốc: Xảy ra trong vòng vài giờ sau khi ngừng một đợt điều trị dài và đạt tới đỉnh điểm trong vòng 36 - 72 giờ.

Thường gặp, ADR > 10/100 (với các dạng morphin sulfat thông thường)

Tim - mạch: Tim chậm, huyết áp giảm.

TKTW: Buồn ngủ, chóng mặt, sốt, lú lẫn, nhức đầu (sau tiêm ngoài màng cứng, tiêm dưới khoang màng nhện).

Da: Ngứa (có thể phụ thuộc liều).

Tiêu hóa: Khô miệng, táo bón, buồn nôn, nôn.

Niệu - dục: Bí đái (có thể kéo dài tới 20 giờ sau tiêm ngoài màng cứng, tiêm dưới khoang màng nhện).

Máu: Thiếu máu.

Tại chỗ: Đau chỗ tiêm.

Cơ - xương: Yếu cơ.

Hô hấp: Giảm bão hòa oxy máu.

Mắt: Co đồng từ.

Khác: Làm giải phóng histamin.

Ít gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Rung nhĩ, đau ngực, phù, huyết áp tăng, trống ngực, phù ngoại biên, ngất, tim nhanh, giãn mạch.

TKTW: Quên, bồn chồn, lo âu, sợ hãi, rối loạn điều hòa vận động, rét run, hôn mê, sảng, trầm cảm, ác mộng, cơn sảng khoái, hoang tưởng, giảm cảm giác, mất ngủ, ngủ vùi, khó chịu, hưng phấn, co giật, buồn ngủ, chóng mặt, nói khó.

Da: Da khô, ngứa, nổi mẩn.

Nội tiết - sinh dục: Vú to, kali huyết giảm, natri huyết giảm, giảm ham muốn tính dục, tăng bài tiết hormon chống bài niệu (ADH).

Tiêu hóa: Chướng bụng, đau bụng, chán ăn, đau đường mật, ỉa chảy, khó tiêu, khó nuốt, viêm dạ dày - ruột, kích ứng ống tiêu hóa, liệt ruột, rối loạn vị giác, sút cân.

Niệu - dục: Co thắt túi mật, Co thắt cơ thắt vòng bàng quang, xuất tinh không bình thường, liệt dương, giảm bài niệu.

Máu: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm hematocrit.

Gan: Tăng các enzym gan, co thắt đường mật.

Cơ - xương: Đau khớp, đau lưng, nhức xương, loạn cảm, cứng cơ vân, run đầu chi, bàn chân rơi.

Mắt: Quáng gà, viêm kết mạc, rối loạn nhìn.

Thận: Thiểu niệu.

Hô hấp: Co thắt phế quản, cơn hen, xẹp phổi, khó thở, nấc, CO_2 huyết tăng, O_2 huyết giảm, phù phổi (không do tim), suy hô hấp, viêm mũi.

Khác: Hội chứng giả cúm, nhiễm khuẩn, giọng khàn, vã mồ hôi, hội chứng cai thuốc.

Chú ý: Morphin tiêm ngoài màng cứng không có khuynh hướng gây buồn nôn, nôn, co thắt đường mật, hoặc đường niệu như khi tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc uống.

Tác dụng phụ khi dùng morphin dạng liposom (để tiêm ngoài màng cứng)

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Tim mạch: Huyết áp hạ.

TKTW: Chóng mặt, sốt, nhức đầu.

Da: Ngứa.

Tiêu hóa: Táo bón, buồn nôn, nôn.

Niệu - dục: Bí đái (có thể kéo dài).

Máu: Thiếu máu.

Tại chỗ: Đau chỗ tiêm.

Cơ - xương: Yếu cơ.

Hô hấp: Giảm bão hòa oxy máu.

Thường gặp, 2/100 < ADR < 10/100

Tim - mạch: Tim chậm, huyết áp tăng, tim nhanh.

TKTW: Lo âu, mất ngủ, buồn ngủ.

Tiêu hóa: Chướng bụng, đầy hơi, khó nuốt, liệt ruột.

Niệu - dục: Co thắt túi mật, thiểu niệu.

Máu: Hematocrit giảm.

Cơ - xương: Đau lưng, giảm cảm giác, loạn cảm, cứng cơ.

Hô hấp: Khó thở, CO_2 huyết tăng, O_2 huyết giảm, suy hô hấp.

Khác: Tăng tiết mồ hôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Buồn nôn và nôn, có thể khắc phục bằng cách tiêm dưới da 0,25 - 0,5 mg atropin. Tuy nhiên, đôi khi ADR này mạnh đến mức phải thay morphin bằng methadon hoặc oxycodon, người bệnh có thể dung nạp tốt hơn. Buồn nôn và nôn là các ADR thường gặp sau khi dùng morphin, do các thụ thể dopamin ở vùng sàn não thất 4 của trung tâm nôn bị kích thích. ADR này có thể điều trị bằng phenothiazin.

Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân có dấu hiệu bị ức chế hô hấp và hô hấp hỗ trợ (thở máy) nếu cần.

Nếu đau do sỏi mật hoặc sỏi thận, không nên dùng morphin đơn độc, vì thuốc làm tăng nguy cơ co thắt. Trong trường hợp này, phải phối hợp morphin với một thuốc chống co thắt.

Táo bón khi dùng morphin, đặc biệt nếu dùng trong một thời gian dài, chủ yếu do nhu động ruột giảm. Cần dùng thuốc nhuận tràng kích thích nhu động ruột như bisacodyl hoặc natri picosulfat.

Hiện tượng ngứa da ở nhiều người dùng morphin, do histamin giải phóng từ dưỡng bào dưới tác dụng trực tiếp của morphin trên thụ thể μ. Dùng các thuốc kháng histamin (astemizol, cetirizin) để khắc phục.

Bí đái do morphin cũng có thể khắc phục bằng naloxon, nhưng khi đó tác dụng giảm đau cũng mất. Do đó, trước hết nên dùng carbacholin để giải quyết vấn đề bí đái trước khi dùng naloxon.

Tăng cảm giác đau và giật rung cơ là các phản ứng nghịch thường, xảy ra khi dùng morphin liều cao và dùng lâu, đặc biệt khi truyền tĩnh mạch liên tục morphin cho người ung thư giai đoạn cuối. Nguyên nhân của tác dụng nghịch thường này do liều cao morphin tích lũy nhiều chất chuyển hóa, đặc biệt morphin-3-glucuronid, là chất kích thích thần kinh mạnh, so với morphin và morphin-6-glucuronid. Trường hợp này, ngừng dùng morphin và chuyển sang một chất chủ vận opioid tinh khiết khác không có chất chuyển hóa kích thích thần kinh, như fentanyl, alfentanil, methadon hoặc ketobemidon.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc uống

Với thuốc viên (viên nang hoặc viên nén): Nên nuốt cả viên, không nhai, không bẻ hoặc nghiền. Có thể uống lúc no và lúc đói. Nếu

uống viên thuốc giải phóng chậm thì không được uống rượu hoặc các thứ nước uống/thuốc có rượu. Phải rất thận trọng khi ghi đơn (phải ghi rõ liều lượng, hàm lượng/nồng độ. Phải chỉ dẫn cẩn thận cho bệnh nhân cách đong đo để uống đúng liều), khi pha chế, khi cấp phát morphin. Dung dịch nồng độ 100 mg/5 ml chỉ dùng cho người dung nạp opiat (người đã dùng ít nhất là 60 mg morphin sulfat/ngày, 30 mg oxycodon/ngày, 12 mg hydromorphon hydroclorid/ngày hoặc một liều opiat/ngày có tác dụng giảm đau tương đương trong ít nhất 1 tuần) và đã được coi là ổn định với liều chế phẩm có nồng độ morphin sulfat thấp hơn. Nếu dùng thuốc uống, nên đong thuốc bằng bơm tiêm có vạch chỉ thể tích.

Bao giờ cũng phải dùng morphin với liều thấp nhất có tác dụng và ít lặp lại nhất để tránh nghiện thuốc và nhờn thuốc. Phải giảm liều ở bệnh nhân bị suy gan, trẻ nhỏ hoặc người cao tuổi, bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế TKTW. Với bệnh nhân suy thận cũng cần giảm liều và nếu cần thì chọn một opiat khác không bị thải trừ qua thận. Đối với người bệnh đã tiêm morphin, liều uống phải đủ cao để bù cho tác dụng giảm đau bị giảm đi khi uống. Liều có thể tăng 50 - 100%. Cần thay đổi liều theo từng người bệnh, do có khác nhau lớn giữa các cá thể.

Thuốc tiêm

Khi tiêm morphin tĩnh mạch, tiêm ngoài màng cứng, tiêm dưới khoang màng nhện cần phải có sẵn thuốc kháng opiat, các phương tiện hỗ trợ hô hấp, oxygen. Tiêm ngoài màng cứng, tiêm dưới khoang màng nhện phải được thực hiện ở nơi có điều kiện thích hợp để theo dõi bệnh nhân vì suy hô hấp có thể xảy ra muộn và kéo dài, bởi vậy cần theo dõi liên tục trong một thời gian dài tùy theo tình trạng bệnh nhân và chế phẩm sử dụng (phải theo dõi ít nhất 24 giờ nếu dùng morphin thông thường, ít nhất 48 giờ nếu dùng morphin dạng liposom giải phóng chậm). Nếu dùng qua đường vi truyền liên tục có kiểm soát thì phải theo dõi 24 giờ sau mỗi liều thử và theo dõi nhiều ngày sau khi mổ đặt ống cathete, bao giờ cũng phải sẵn sàng thuốc kháng opiat và phương tiện hồi sức cấp cứu khi cho thuốc vào bình chứa của máy truyền hoặc khi vận hành máy.

Phải quan sát bằng mắt dung dịch để tiêm. Phải vứt bỏ dung dịch vẫn bị tủa ngay cả sau khi đã lắc kỹ. Phải loại bỏ dung dịch có màu vàng nhạt hoặc có màu khác.

Phải tiêm tĩnh mạch thật chậm để tránh làm xuất hiện ADR nặng và nguy hiểm (suy hô hấp nặng, ngừng thở, hạ huyết áp, ngừng tim, phản vệ). Dung dịch truyền liên tục tiêm tĩnh mạch có nồng độ 0,1 - 1 mg/ml trong dung môi dextrose 5%. Các dung dịch morphin nồng độ 25 hoặc 50 mg/ml là dùng để pha thành dung dịch truyền, bởi vậy không được truyền các dung dịch này mà không pha loãng. Cần để bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa, đầu cao khi tiêm.

Chỉ những người có kinh nghiệm tiêm ngoài màng cứng và tiêm dưới khoang màng nhện mới được dùng morphin theo các đường này. Nên ưu tiên chọn đường tiêm ngoài màng cứng nếu có thể. Chỉ tiêm ở vùng thắt lưng vì tiêm ở vùng lưng dễ gây ức chế hô hấp ngay cả với liều thấp. Không tiêm dưới khoang màng nhện quá 2 ml dung dịch nồng độ 0,5 mg/ml hoặc quá 1 ml dung dịch nồng độ 1 mg/ml. Phải kiểm tra kỹ xem mũi kim hoặc ống cathete đã vào đúng chỗ chưa bằng cách tiêm 3 ml lidocain 1,5%: không có chất bảo quản và noradrenalin 1/200 000; sau đó rửa cathete bằng dung dịch tiêm natri clorid 0,9% rồi 15 phút sau mới tiêm morphin dạng liposom giải phóng chậm. Trong 48 giờ sau khi tiêm ngoài màng cứng morphin dạng liposom giải phóng, không được tiêm thuốc khác vào ngoài màng cứng.

Trong phẫu thuật mổ lấy thai, tiêm ngoài màng cứng morphin dạng liposom giải phóng chậm sau khi đã kẹp dây rốn.

Liều người lớn: Các liều lượng dưới đây chỉ mang tính hướng dẫn, không phải là liều áp dụng nhất thiết cho mọi trường hợp. Liều lượng và khoảng cách giữa các liều phải căn cứ theo từng trường hợp cụ thể.

Đau do nhồi huyết cấp cơ tim: 8 - 15 mg tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da hoặc tiêp bắp; nếu đau nặng thì cứ sau 3 - 4 giờ lại dùng một liều thấp hơn.

Bệnh nhân thở máy ở khoa cấp cứu hồi sức: Truyền tĩnh mạch liên tục 0,07 - 0,5 mg/kg/giờ; hoặc tiêm tĩnh mạch 0,01 - 0,15 mg/kg cứ 1 - 2 giờ tiêm tĩnh mạch 1 lần.

Gây mê: Tiêm 10 mg tĩnh mạch chậm, 4 giờ một lần. Liều thường dùng là 5 - 15 mg (liều một ngày là 12 - 120 mg).

Gây mê trong mổ tim hở: 0,5 - 3 mg/kg tiêm tĩnh mạch.

Đau trong sản khoa (tiêm ngoài màng cứng, thuốc không có chất bảo quản): 5 mg tiêm vào vùng thắt lưng, tăng theo nấc 1 - 2 mg mỗi lần theo khoảng thời gian thích hợp giữa các lần. Tối đa 10 mg/24 giờ.

Đau trong sản khoa: 10 mg tiêm tĩnh mạch chậm, 4 giờ một lần. Liều thường dùng 12 - 120 mg/ngày.

Đau trong sản khoa: 10 mg tiêm dưới da hoặc tiêm bắp.

Đau mạn tính (viên giải phóng tức thì): 10 - 30 mg, uống 4 giờ một lần.

Đau mạn tính (thuốc đạn): 10 - 20 mg đặt trực tràng, 4 giờ một lần.

Đau mạn tính (tiêm tĩnh mạch): Liều ban đầu 2 - 10 mg/70 kg thể trọng.

Đau mạn tính (tiêm cách quãng): 5 - 10 mg tiêm bắp hoặc dưới da, 4 giờ một lần.

Đau mạn tính (truyền tĩnh mạch liên tục): Tiêm tĩnh mạch 15 mg hoặc hơn; sau đó 0,8 mg/giờ đến 144 mg/giờ qua bơm truyền tĩnh mạch.

Đau mạn tính (tiêm ngoài màng cứng, thuốc không có chất bảo quản): 5 mg tiêm vào vùng thắt lưng, có thể tăng lên mỗi lần 1 - 2 mg theo khoảng cách thích hợp nếu cần. Tối đa 10 mg/24 giờ.

Đau mạn tính (tiêm ngoài màng cứng, truyền liên tục, thuốc không có chất bảo quản): 2 - 4 mg/24 giờ, truyền vào vùng thắt lưng, có thể cần liều bổ sung 1 - 2 mg.

Đau mạn tính (giảm đau có kiểm soát): Tiêm tĩnh mạch 1 lần 1 mg, tăng liều mỗi lần 0,2 - 3 mg trong 6 phút.

Đau mạn tính (tiêm dưới khoang màng nhện, thuốc không có chất bảo quản): 0,2 - 1 mg vào vùng thắt lưng. Không nên nhắc lại.

Đau mạn tính (truyền ngoài màng cứng, bệnh nhân chưa dùng opioid): Vi truyền liên tục dung dịch đậm đặc (10 và 25 mg/ml) 3,5 - 7,5 mg/ngày ngoài màng cứng.

Đau mạn tính (truyền ngoài màng cứng, bệnh nhân dung nạp opioid): Vi truyền liên tục dung dịch đậm đặc (10 và 25 mg/ml) 4,5 - 10 mg/ngày.

Đau mạn tính (truyền tủy sống, bệnh nhân chưa dùng opioid): Vi truyền liên tục dung dịch đậm đặc (10 và 25 mg/ml) 0,2 - 1 mg/ngày.

Đau mạn tính (truyền tủy sống, bệnh nhân dung nạp opioid): Vi truyền liên tục dung dịch đậm đặc (10 và 25 mg/ml) 1 - 10 mg/ngày.

Đau vừa đến nặng mạn tính, bệnh nhân cần thuốc giảm đau opioid liên tục trong ngày và trong thời gian dài: liều tùy trường hợp cụ thể, có xét đến trị liệu đau đã dùng. Không nên ngừng thuốc đột ngột.

Đau vừa đến nặng: Uống 10 - 30 mg thuốc giải phóng tức thời, 4 giờ một lần tùy theo trường hợp cụ thể.

Đau vừa đến nặng: Đặt thuốc đạn 10 - 20 mg, 4 giờ một lần.

Đau vừa đến nặng: Tiêm tĩnh mạch (liều ban đầu) 2 - 10 mg/70 kg thể trọng.

Đau vừa đến nặng: Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da 5 - 10 mg, 4 giờ một lần nếu cần.

Đau vừa đến nặng: Tiêm ngoài màng cứng thuốc không có chất bảo quản: 5 mg vào vùng thắt lưng; có thể tăng theo từng nấc 1 - 2 mg. Tối đa 10 mg/24 giờ.

Đau vừa đến nặng (truyền liên tục ngoài màng cứng) 2 - 4 mg/24 giờ vào vùng thắt lưng, có thể bổ sung thêm liều 1 - 2 mg.
Đau vừa đến nặng (giảm đau có kiểm soát) tiêm tĩnh mạch một lần 1 mg sau đó tăng mỗi nấc 0,2 - 3 mg, thời gian tiêm 6 phút.
Đau vừa đến nặng (tiêm dưới khoang màng nhện thuốc không có chất bảo quản): 0,2 - 1 mg tiêm dưới khoang màng nhện vùng thắt lưng. Không nên tiêm nhắc lại.
Đau sau phẫu thuật: Uống 10 - 30 mg thuốc giải phóng tức thời, 4 giờ một lần.
Đau sau phẫu thuật: Đặt thuốc đạn 10 - 20 mg, 4 giờ một lần.
Đau sau phẫu thuật: Tiêm bắp hoặc dưới da 5 - 10 mg, 4 giờ một lần.
Đau sau phẫu thuật: Tiêm tĩnh mạch liều ban đầu 2 - 10 mg/70 kg thể trọng.
Đau sau phẫu thuật: Tiêm ngoài màng cứng thuốc không có chất bảo quản: 4 mg vào vùng thắt lưng, có thể tăng theo nấc 1 - 2 mg theo các khoảng cách thích hợp nếu cần. Tối đa 10 mg/24 giờ.
Đau sau phẫu thuật: Truyền liên tục ngoài màng cứng vùng thắt lưng thuốc không có chất bảo quản: 2 - 4 mg/24 giờ, có thể phải dùng các liều bổ sung 1 - 2 mg nếu cần.
Đau sau phẫu thuật (tiêm dưới khoang màng nhện thuốc không có chất bảo quản: 0,2 - 1 mg vào vùng thắt lưng. Không nên tiêm nhắc lại.
Đau sau phẫu thuật (giảm đau có kiểm soát): Tiêm tĩnh mạch liều 1 mg, liều sau tăng mỗi nấc 0,2 - 3 mg; tiêm trong 6 phút.
Tiền mê: Tiêm tĩnh mạch thật chậm 5 - 15 mg; liều thường dùng 12 mg/ngày - 120 mg/ngày.
Phù phổi cấp: Tiêm tĩnh mạch chậm 10 mg, 4 giờ một lần; liều thường dùng 5 - 15 mg (liều mỗi ngày 12 - 120 mg/ngày)
Phù phổi cấp: 5 - 20 mg tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, 4 giờ một lần tùy theo trường hợp cụ thể.
Liều trẻ em: Liều lượng dưới đây chỉ mang tính hướng dẫn, không phải là liều nhất thiết dùng cho mọi trường hợp. Liều lượng và khoảng cách giữa các liều phải căn cứ theo từng trường hợp cụ thể. Không nên dùng một cách rộng rãi morphin nói riêng và opioid nói chung cho trẻ em. Chỉ nên sử dụng morphin và opioid cho trẻ em ở các cơ sở chuyên khoa và dưới sự theo dõi đặc biệt.
Giảm đau ở bệnh nhi thở máy ở khoa cấp cứu hồi sức: Truyền liên tục 0,01 - 0,03 mg/kg/giờ.
Đau mạn tính: 0,1 - 0,2 mg/kg tiêm dưới da. Tối đa 15 mg/lần.
Đau mạn tính: 0,05 - 0,1 mg/kg tiêm tĩnh mạch. Tối đa 10 mg/lần.
Đau vừa hoặc đau nặng: 0,1 - 0,2 mg/kg tiêm dưới da, tối đa 15 mg/lần.
Đau vừa hoặc đau nặng: 0,05 - 0,1 mg/kg tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da. Tối đa 10 mg/lần.
Đau vừa hoặc đau nặng (sơ sinh): 0,1 mg/kg tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da, 4 - 6 giờ một lần.
Đau sau mổ: 0,1 - 0,2 mg/kg tiêm dưới da, 4 giờ một lần. Tối đa 15 mg/lần.
Đau sau mổ: 0,05 - 0,1 mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm. Tối đa 10 mg/lần.
Đau sau mổ (sơ sinh): 0,1 mg/kg tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da 4 - 6 giờ một lần.
Tiền mê: 0,05 - 0,1 mg/kg tiêm tĩnh mạch thật chậm. Tối đa 10 mg/lần.
Điều chỉnh liều:
Suy thận: Cl_{cr} 10 - 50 ml/phút: dùng 75% liều bình thường; Cl_{cr} < 10 ml/phút: Dùng 50% liều bình thường.
Suy gan: Thận trọng khi dùng. Hệ số thanh thải morphin giảm ở người bị xơ gan. Phải giãn cách gấp rưỡi hoặc gấp đôi thời gian giữa các liều so với người không bị suy gan.
Người cao tuổi, nên giảm liều khởi đầu dùng liều morphin thấp hơn, do thể tích phân bố nhỏ hơn và chức năng thận giảm.
Chuyển từ đường uống sang đường tiêm: Liều thuốc tiêm mỗi ngày bằng 1/3 liều thuốc uống mỗi ngày; liều ban đầu bằng ½ liều thuốc uống.
Chuyển từ đường tiêm sang đường uống: Liều thuốc uống mỗi ngày gấp 3 lần liều thuốc tiêm (để điều trị đau mạn tính).
Chuyển từ thuốc giảm đau không phải opioid uống hoặc tiêm sang morphin uống: Dùng một nửa liều morphin tương đương mỗi ngày được tính làm liều khởi đầu và bổ sung bằng morphin giải phóng tức thời.

Tương tác thuốc

Cấm phối hợp với thuốc ức chế monoaminoxidase, vì nếu phối hợp có thể gây trụy tim mạch, tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, dẫn đến hôn mê và tử vong. Morphin chỉ được dùng sau khi đã ngừng thuốc ức chế monoaminoxidase ít nhất 15 ngày.
Các chất vừa chủ vận vừa đối kháng morphin (như buprenorphin, nalbuphin, pentazocin) làm giảm tác dụng giảm đau của morphin do chẹn cạnh tranh với thụ thể.
Rượu làm tăng tác dụng an thần của morphin.
Các dẫn chất khác của morphin, các thuốc chống trầm cảm cấu trúc 3 vòng (amitriptylin, clomipramin), các kháng histamin H_1 có tác dụng an thần, các barbiturat, benzodiazepin, thuốc liệt thần (neuroleptic), clonidin cùng dẫn chất, làm tăng tác dụng ức chế TKTW của morphin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén và viên nang trong lọ kín, màu (tránh ánh sáng), ở nhiệt độ trong phòng (15 - 30 °C) và nơi khô ráo.
Không được làm đông lạnh dạng dung dịch để uống.
Các dạng dung dịch để tiêm phải bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng, không được đông lạnh.
Các dạng thuốc không chứa chất bảo quản chỉ được dùng 1 lần. Phải loại bỏ phần không dùng hết.
Phải bảo quản thuốc dạng liposom giải phóng chậm trong tủ lạnh, ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Lọ kín, chưa mở, có thể được bảo quản ở 15 - 30 °C trong 7 ngày. Thuốc không chứa chất bảo quản nên phải dùng trong vòng 4 giờ sau khi rút thuốc khỏi lọ và phải vứt bỏ phần còn thừa. Không được để đông lạnh; nếu bị đông lạnh thì phải vứt bỏ. Không được vô khuẩn bằng nhiệt hoặc khí (ethylen oxyd).

Tương kỵ

Các dung dịch muối morphin nhạy với sự thay đổi pH và dễ bị kết tủa trong môi trường kiềm. Morphin tương kỵ về mặt lý hóa (gây tủa, làm vẩn đục) với natri bicarbonat, natri iodid, aciclovir natri, clorpromazin hydroclorid, doxorubicin, fluorouracil, furosemid, haloperidol, heparin natri, pethidin hydroclorid, proclorperazin edisilat, promethazin hydroclorid, ranitidin hydroclorid, phenytoin natri, mepiridin hydroclorid, methicilin natri, nitrofurantoin natri, pentobarbital natri, thiopental natri, các tetracyclin, aminophylin, clorothiazid, các muối của methicilin và nitrofurantoin.

Quá liều và xử trí

Lọc máu, thẩm phân không có tác dụng vì thể tích phân bố lớn.
Điều trị triệu chứng và hồi sức tăng cường ở đơn vị cấp cứu chuyên khoa, hỗ trợ hô hấp.
Điều trị bằng thuốc kháng morphin đặc hiệu. Naloxon: Có thể tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm dưới da, bơm vào mũi hoặc khí quản. Liều thường dùng là 0,4 - 2 mg tiêm tĩnh mạch (tăng thêm mỗi lần 0,2 mg ở bệnh nhân nghiện morphin). Có thể tiêm 2 - 4 phút/1 lần tới tổng liều là 20 mg. Thời gian tác dụng của naloxon kéo dài 1 - 2 giờ. Vì morphin có tác dụng kéo dài hơn nên phải theo dõi bệnh nhân ít nhất 4 giờ sau liều naloxon cuối cùng để đảm bảo không

tái phát các triệu chứng ngộ độc. Naloxon có thể gây hội chứng cai thuốc.
Co giật có thể do thiếu oxy. Điều trị: Cho thở oxy, tiêm tĩnh mạch benzodiazepin và nếu vẫn còn co giật thì có thể dùng barbiturat hoặc propofol. Theo dõi điện tim liên tục.
Tổn thương phổi cấp: Theo dõi bệnh nhân, đánh giá tình trạng thiếu oxy, cho thở oxy, thở máy (áp suất dương ở cuối kỳ thở ra PEEP).
Hạ huyết áp: Naloxon, thuốc co mạch.
Tiêm dưới khoang màng nhện quá liều: Để bệnh nhân ngồi thẳng, lấy ra ngay ít nhất 20 ml dịch não tủy (có thể tới 70 ml ở người lớn), thay thế bằng thể tích tương đương dung dịch natri clorid 0,9% ấm, không có chất bảo quản hoặc dung dịch Ringer lactat. Liên hệ Ngoại khoa thần kinh đặt cathete vào não thất và truyền dung dịch natri clorid 0,9% ấm qua não thất, rút dịch qua cathete thắt lưng. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân về các dấu hiệu sinh tồn.

Thông tin về qui chế
Morphin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.
Thuốc gây nghiện.

Tên thương mại
Morphin; Opiphine; Osaphine C30; Osaphine T10.

MOXIFLOXACIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Moxifloxacin hydrochloride.

Mã ATC: J01MA14, S01AE07.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén bao phim: 400 mg.
Thuốc tiêm truyền: 400 mg (250 ml), pha trong dung dịch natri clorid 0,8%.
Dung dịch nhỏ mắt: 0,5% .

Dược lý và cơ chế tác dụng
Moxifloxacin là một kháng sinh tổng hợp nhóm fluoroquinolon với hoạt tính và tác dụng tương tự ciprofloxacin.
Giống như các fluoroquinolon khác, moxifloxacin có tác dụng diệt khuẩn với cả vi khuẩn Gram dương và Gram âm bằng cách ức chế topoisomerase II (ADN gyrase) và/hoặc topoisomerase IV. Topoisomerase là những enzym cần thiết cho sự sao chép, phiên mã và tu sửa ADN vi khuẩn. Nhân 1,8-napthyridin của moxifloxacin có các nhóm thế 8-methoxy và 7-diazabicyclononyl làm tăng tác dụng kháng sinh và giảm sự chọn lọc các thể đột biến kháng thuốc của vi khuẩn Gram dương.
So với ciprofloxacin, levofloxacin và ofloxacin, moxifloxacin có tác dụng *in vitro* tốt hơn đối với *Streptococcus pneumoniae* (bao gồm cả chủng kháng penicilin) và có tác dụng tương đương đối với các vi khuẩn Gram âm và những vi khuẩn gây viêm phổi không điển hình *(Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella* spp). Moxifloxacin có tác dụng cả *in vitro* và trên lâm sàng với hầu hết các chủng *Staphylococcus aureus* (chủng nhạy cảm với methicilin), *Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae, H. parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Chlamydia pneumoniae* và *Mycoplasma pneumoniae.*
Moxifloxacin còn có tác dụng *in vitro* với *Staphylococcus epidermidis* (chủng nhạy cảm với methicilin), *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae* (chủng kháng penicilin) nhóm *Streptococcus viridans, Enterobacter cloacae, E. coli, Klebsiella oxytoca, Legionella pneumophila, Proteus mirabilis, Fusobacterium* spp., nhưng cho đến nay, hiệu lực và độ an toàn của moxifloxacin đối với các bệnh nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nêu trên gây ra vẫn chưa được tiến hành thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát đầy đủ.
Vi khuẩn kháng moxifloxacin:
In vitro, vi khuẩn kháng thuốc phát triển chậm thông qua nhiều bước đột biến. Đã thấy có sự kháng chéo giữa moxifloxacin và các fluoroquinolon khác đối với vi khuẩn Gram âm. Tuy nhiên, vi khuẩn Gram dương kháng với các fluoroquinolon khác có thể vẫn còn nhạy cảm với moxifloxacin.
Dược động học
Moxifloxacin hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 90%. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu thuốc, vì vậy có thể dùng thuốc cùng hoặc không cùng với bữa ăn. Với liều moxifloxacin 400 mg ở người lớn, nồng độ moxifloxacin cao nhất trong huyết tương là 4,5 microgam/ml sau khi uống 1 - 3 giờ. Khoảng 30 - 50% moxifloxacin gắn với protein huyết tương. Thể tích phân bố đạt từ 1,7 - 2,7 lít/kg. Moxifloxacin được phân bố rộng khắp cơ thể, moxifloxacin đã được tìm thấy trong nước bọt, dịch tiết ở mũi, phế quản, niêm mạc xoang, dịch trong nốt phồng ở da, mô dưới da và cơ xương; sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch 400 mg, nồng độ trong mô thường trội hơn cả nồng độ trong huyết tương. Thuốc có nửa đời thải trừ kéo dài (khoảng 12 giờ), vì vậy dùng thuốc 1 lần/ngày. Moxifloxacin được chuyển hóa ở gan qua đường liên hợp glucuronid (14%) và sulfat (38%), không chuyển hóa qua hệ cytochrom P_{450}. Thuốc thải trừ qua nước tiểu và phân ở dạng không biến đổi và dạng chuyển hóa; dạng liên hợp sulfat thải trừ chính qua phân và dạng liên hợp glucuronid thải trừ qua nước tiểu. Sự phân bố vào sữa của thuốc đã tìm thấy trong động vật nghiên cứu.

Chỉ định
Điều trị nhiễm khuẩn xoang cấp do các vi khuẩn nhạy cảm: *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis.*
Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính gây ra bởi *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, H. parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis*.
Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng mức độ nhẹ và vừa do các vi khuẩn *Streptococcus pneumoniae, H. influenzae, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae* hoặc *Moraxella catarrhalis*.
Nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da do *Staphylococcus aureus* và *Streptococcus pyogenes.* Thuốc có hiệu quả trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn da như: Áp xe dưới da không biến chứng, đinh nhọt, chốc lở và viêm mô tế bào.
Moxifloxacin cũng được dùng tại chỗ dưới dạng thuốc nhỏ mắt 0,5% để điều trị viêm kết mạc nhiễm khuẩn.
Tuy nhiên liên quan đến độ an toàn, hiện nay việc sử dụng moxifloxacin đã bị hạn chế ở Châu Âu.

Chống chỉ định
Người có tiền sử quá mẫn với moxifloxacin, hoặc các kháng sinh quinolon khác, hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
Người có tiền sử QT kéo dài và đang sử dụng các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm IA (quinidin, procainamid), nhóm III (amiodaron, sotalol).

Thận trọng
Độ an toàn và hiệu quả sử dụng toàn thân chưa được xác định đối với trẻ em dưới 18 tuổi do trên thực nghiệm cho thấy thuốc có thể gây thoái hóa sụn ở khớp chịu trọng lực.
Do moxifloxacin có thể gây ra khoảng QT kéo dài trên điện tâm đồ, nên cần thận trọng khi sử dụng moxifloxacin cùng với một số thuốc

khác có thể gây ra khoảng QT kéo dài như cisaprid, erythromycin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc chống loạn thần. Cũng nên thận trọng khi sử dụng moxifloxacin ở người bệnh có rối loạn nhịp tim như nhịp chậm và thiếu máu cục bộ cơ tim cấp.

Thận trọng khi sử dụng moxifloxacin ở người bệnh có bệnh lý thần kinh trung ương như xơ vữa động mạch não nặng, động kinh, vì có thể gây cơn co giật.

Viêm gân và/hoặc đứt gân khi dùng các kháng sinh quinolon đã được thông báo, nguy cơ này có thể tăng lên khi dùng đồng thời với corticosteroid, người cấy ghép tạng hoặc người bệnh trên 60 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Vì nguy cơ ảnh hưởng đối với thai nhi rất lớn, do đó không sử dụng moxifloxacin khi đang mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thực nghiệm trên chuột cống cho thấy moxifloxacin phân bố vào trong sữa, do đó không dùng moxifloxacin cho người đang cho con bú vì thuốc có thể gây tác hại cho trẻ nhỏ. Trong những trường hợp cần thiết phải dùng moxifloxacin, sau khi đã cân nhắc lợi ích - nguy cơ, thì cần ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hoá: Nôn, ỉa chảy, giảm amylase.

Thần kinh: Chóng mặt.

Gan: Giảm/tăng bilirubin.

Thận: Tăng albumin huyết thanh.

Hô hấp: Giảm PO_2.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hoá: Đau bụng, khô miệng, khó tiêu, rối loạn vị giác thường ở mức độ nhẹ.

Thần kinh: Đau đầu, co giật, trầm cảm, lú lẫn, run rẩy, mất ngủ, bồn chồn, lo lắng, ngủ gà.

Da: Ngứa, ban đỏ.

Sinh hoá: Tăng amylase, lactat dehydrogenase.

Cơ xương: Đau khớp, đau cơ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Điện tâm đồ: Khoảng QT kéo dài.

Đứt gân Achille và các gân khác.

Ỉa chảy do *C. difficile.*

Thần kinh: Ảo giác, rối loạn tầm nhìn, suy nhược, có ý nghĩ tự sát.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần ngừng ngay moxifloxacin khi: Có bất kỳ dấu hiệu nào của phản ứng quá mẫn; có dấu hiệu ADR lên thần kinh (như co giật, trầm cảm, lú lẫn, ảo giác, run rẩy, có ý nghĩ tự sát); đau, viêm hoặc bong gân.

Các biểu hiện rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn, đau bụng, rối loạn vị giác thường ở mức độ nhẹ không cần can thiệp điều trị. Nếu có dấu hiệu viêm đại tràng màng giả, cần theo dõi mức độ ỉa chảy, nếu nặng phải điều trị bằng kháng sinh khác thích hợp.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Moxifloxacin được dùng dưới dạng moxifloxacin hydroclorid, nhưng liều lượng và hàm lượng được tính theo moxifloxacin. 436,3 mg moxifloxacin hydroclorid tương ứng với 400 mg moxifloxacin. Moxifloxacin được dùng uống hoặc truyền tĩnh mạch trên 60 phút. Moxifloxacin không nên tiêm bắp, tiêm trong phúc mạc hoặc tiêm dưới da.

Thời điểm uống không liên quan tới bữa ăn nhưng nên uống với nhiều nước. Điều quan trọng là phải uống moxifloxacin xa với thời điểm uống các thuốc sau (ít nhất trước 4 giờ hoặc sau 8 giờ): Các thuốc antacid chứa magnesi, nhôm hoặc calci; thuốc có chứa sắt, kẽm, sucralfat; multivitamin, thực phẩm chức năng có chứa ion sắt hoặc magnesi và dung dịch uống hỗn hợp của didanosin với các thuốc kháng acid.

Thuốc tiêm truyền tĩnh mạch 400 mg moxifloxacin trong dung dịch tiêm natri clorid 0,8% có thể pha loãng; thuốc tiêm này không chứa chất bảo quản và phần không dùng hết phải loại bỏ. Phải kiểm tra bằng mắt sự có mặt của các tiểu phân trong thuốc tiêm moxifloxacin trước khi sử dụng và phải loại bỏ nếu thấy có tiểu phân.

Thuốc chỉ sử dụng điều trị nhiễm khuẩn, không dùng điều trị nhiễm virus.

Độ an toàn và hiệu quả trên toàn thân của thuốc chưa được xác định đối với trẻ em dưới 18 tuổi.

Liều lượng:

Liều thường dùng ở người lớn: 400 mg, ngày 1 lần.

Thời gian điều trị: 5 ngày với đợt cấp của viêm phế quản mạn tính; 10 ngày với nhiễm khuẩn xoang cấp; 7 - 14 ngày với viêm phổi mắc phải tại cộng đồng mức độ nhẹ và vừa; 7 - 21 ngày với nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da.

Điều trị viêm kết mạc nhiễm khuẩn (người lớn và trẻ trên 1 tháng tuổi): Nhỏ mắt 3 lần/ngày (thuốc nhỏ mắt 0,5%), tiếp tục nhỏ 2 - 3 ngày sau khi bệnh đã được cải thiện; cần xem xét lại phác đồ điều trị nếu bệnh không đỡ trong 5 ngày.

Liều dùng với người bệnh suy thận và suy gan: Không cần thay đổi liều với người bệnh suy thận, suy gan nhẹ hoặc vừa và người cao tuổi. Moxifloxacin chưa được nghiên cứu ở người suy thận đang chạy thận nhân tạo hoặc người bị suy gan nặng.

Tương tác thuốc

Một số thuốc làm giảm hấp thu moxifloxacin như các thuốc kháng acid, các chế phẩm có chứa sắt, kẽm, sucralfat; multivitamin, thực phẩm chức năng có chứa ion sắt hoặc magnesi và dung dịch uống hỗn hợp của didanosin với các thuốc kháng acid.

Khi dùng cùng warfarin, moxifloxacin làm tăng tác dụng chống đông máu, thời gian prothrombin kéo dài, tăng chỉ số INR; vì vậy phải theo dõi thời gian prothrombin và tình trạng đông máu khi dùng moxifloxacin đồng thời với warfarin.

Các thuốc chống viêm không steroid khi dùng cùng moxifloxacin có thể tăng nguy cơ kích thích thần kinh trung ương và co giật.

Nguy cơ cho gân có thể tăng lên khi dùng đồng thời với corticosteroid, người cấy ghép tạng hoặc người bệnh trên 60 tuổi.

Cộng hưởng tác dụng gây khoảng QT kéo dài khi dùng moxifloxacin với các thuốc: Cisaprid, erythromycin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc chống loạn thần.

Tránh dùng đồng thời moxifloxacin với các thuốc sau: Artemether, BCG, dronedaron, pimozid, lumefantrin, nilotinib, quinin, tetrabenazin, thioridazin, toremifen, vandetanib, vemurafenib, ziprosidon.

Moxifloxacin có thể làm giảm tác dụng của BCG, mycophenolat, sulfonylurê, vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 20 - 25 °C, tránh ẩm. Tránh để đông lạnh dung dịch truyền.

Tương kỵ

Do còn ít các dữ liệu về tính tương hợp vật lý và hóa học của moxifloxacin với các thuốc khác, không nên trộn lẫn moxifloxacin với các thuốc khác hoặc không dùng chung cùng dây truyền với các thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Khi đã uống quá liều moxifloxacin, không có thuốc đặc hiệu để điều trị, chủ yếu là điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ: Gây nôn và rửa dạ dày để làm giảm hấp thu thuốc, lợi niệu để tăng thải

thuốc. Theo dõi điện tâm đồ ít nhất trong vòng 24 giờ vì có thể khoảng QT kéo dài hoặc loạn nhịp tim. Bù đủ dịch cho người bệnh.

Thông tin quy chế

Moxifloxacin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

APDrops; Avelox; Cevirflo; Eftimoxin; Eyewise; Fipmoxo; Flomoxad; Getmoxy; Ginoxen; Isotic Moxicin; Kaciflox; Megamox; Milflox; Moflox; Moquin; Moxflo; Moxibact-400; Moxi-Bio; Moxipex 400; Opemoxif; Plenmoxi; Praxinstad; Tordol; Veloxin; Vigamox.

MUPIROCIN

Tên chung quốc tế: Mupirocin.

Mã ATC: D06AX09, R01AX06.

Loại thuốc: Kháng sinh hoạt phổ hẹp (dùng tại chỗ).

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc mỡ bôi ngoài da mupirocin 2%, tuýp 15 g, 30 g, 60 g.

Kem bôi ngoài da mupirocin calci 2,15% (tương đương với mupirocin 2%), tuýp 15 g, 30 g, 60 g.

Thuốc mỡ bôi niêm mạc mũi mupirocin calci 2,15% (tương đương với mupirocin 2%), tuýp 1 g, 3 g, 6 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mupirocin là một kháng sinh (acid pseudomonic A) sản xuất bằng cách lên men *Pseudomonas fluorescens*. Thuốc ức chế sự tổng hợp protein của vi khuẩn do gắn thuận nghịch vào isoleucyl ARNt synthetase của vi khuẩn là enzym xúc tác sự tạo thành isoleucyl ARNt từ isoleucin và ARNt. Mupirocin ảnh hưởng không đáng kể đến sự tổng hợp ADN của vi khuẩn và tổng hợp peptidoglycan ở thành tế bào vi khuẩn; không tác động đến quá trình phosphoryl oxy hóa của vi khuẩn.

Thuốc có tác dụng kìm khuẩn ở nồng độ thấp và diệt khuẩn ở nồng độ cao. Sau khi bôi kem mupirocin calci hoặc mỡ mupirocin 2%, thuốc đạt nồng độ diệt khuẩn tại da. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy mupirocin tác dụng tốt nhất ở môi trường acid yếu, vì vậy pH thông thường của da khoảng 5,5 được coi là yếu tố thuận lợi cho tác dụng của thuốc khi bôi ngoài da.

Phổ tác dụng:

Mupirocin có phổ kháng khuẩn hẹp, chủ yếu trên vi khuẩn Gram dương ưa khí. Hầu hết các chủng *Staphylococci* như *Staphylococcus aureus* (kể cả các chủng kháng meticilin và đa kháng), *S. epidermidis, S. saprophyticus* đều nhạy cảm với thuốc. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của mupirocin đối với các chủng S. aureus nhạy cảm dao động từ 0,04 - 0,32 microgam/ml, các chủng *S. aureus* kháng methicilin là 0,03 - 2 microgam/ml. Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC) của mupirocin đối với *S. aureus* thường cao gấp 8 - 32 lần nồng độ ức chế tối thiểu.

Thuốc có tác dụng trên phần lớn các chủng *Streptococcus pneumoniae, S. pyogenes, S. agalactiae, S. viridans* với nồng độ ức chế tối thiểu khoảng 0,12 - 2 microgam/ml. Các chủng *Enterococci* kể cả *E. faecalis* đã kháng với mupirocin. Mupirocin cũng có tác dụng trên *Listeria monocytogenes (*nồng độ ức chế tối thiểu khoảng 8 microgam/ml*), Erysipelothrix rhusiopathiae* (nồng độ ức chế tối thiểu 2 - 8 microgam/ml).

Nói chung các vi khuẩn Gram âm ưa khí ít nhạy cảm với thuốc. Tuy nhiên mupirocin tác dụng tốt trên *Haemophilus influenzae, Neisseria* spp*., Branhamella catarrhalis, Bordetella pertussis, Pasteurella multocida*.

Thuốc không có tác dụng đối với các vi khuẩn kị khí kể cả Gram dương và Gram âm, *Chlamydia* và nấm.

Kháng thuốc:

Có một số rất ít chủng *S. aureus* đã kháng thuốc tự nhiên, nhưng đã có một số sau khi điều trị đã kháng thuốc, nhất là sau khi điều trị lâu dài. Sự kháng thuốc này có thể xảy ra do isoleucyl transfer-RNA synthetase bị biến đổi hoặc qua trung gian plasmid. Kháng thuốc mạnh qua trung gian plasmid (MIC > 500 microgam/ml) của một số chủng *S. aureus* và *staphylococci coagulase* âm tính (kể cả *S. epidermidis*) đã được thông báo.

Do cơ chế tác dụng của mupirocin khác với các kháng sinh hiện có, nên ít có sự kháng chéo với các kháng sinh khác. Một nghiên cứu gần đây cho thấy không có sự kháng chéo với cloramphenicol, erythromycin, acid fusidic, gentamycin, lincomycin, methicilin, neomycin, novobiocin, penicilin, streptomycin, tetracyclin.

Để giảm sự kháng thuốc, thời gian điều trị 1 đợt không quá 7 ngày. Nếu MRSA đã kháng mupirocin hoặc không đáp ứng sau 2 đợt điều trị, cân nhắc thay thuốc khác như kem clorhexidin và neomycin

Dược động học

Khi bôi ngoài da hoặc vào niêm mạc mũi, một lượng thuốc rất nhỏ được hấp thu vào vòng tuần hoàn chung. Sau khi uống hoặc tiêm, thuốc nhanh chóng chuyển hóa thành acid monic, một chất không có hoạt tính kháng khuẩn tại gan và được thải trừ hầu hết qua thận. Do đó, thuốc chỉ dành để bôi tại chỗ.

Chỉ định

Ngoài da: Chốc lở do *S. aureus* và *S. pyogenes*. Viêm nang lông, đinh nhọt, loét da diện tích nhỏ, hoặc tổn thương da nhiễm khuẩn thứ phát sau chấn thương (vết thương dài tối đa 10 cm, hoặc rộng tối đa 100 cm^2) do *S. aureus* hoặc *S. pyogenes*.

Mũi: Điều trị triệt để cho người lớn và cán bộ y tế nhiễm *S. aureus* kháng methicilin (MRSA) ở mũi, để làm giảm nguy cơ lây bệnh cho người bệnh có nguy cơ cao nhiễm *S. aureus* kháng methicilin trong thời gian bùng nổ nhiễm vi khuẩn này ở bệnh viện, hoặc các cơ sở nội trú khác.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với mupirocin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Tá dược polyethylen glycol (PEG) có trong thuốc mỡ bôi ngoài da có thể hấp thu khi dùng kéo dài, khi bôi thuốc trên diện tích rộng hoặc bôi vào vùng da bị tổn thương, gây độc cho người bệnh. Vì thế không dùng thuốc mỡ mupirocin bôi da cho người bệnh bị bỏng, đặc biệt là những trường hợp bỏng trên diện rộng. Cũng cần thận trọng khi dùng chế phẩm có chứa PEG cho người bệnh suy thận.

Cần chú ý thuốc mỡ hoặc kem mupirocin dùng bôi ngoài da không thể dùng để thay thế thuốc mỡ bôi mũi. Các chế phẩm đều không được dùng để bôi mắt.

Mupirocin dùng ngoài kéo dài sẽ dẫn tới sự phát triển quá mức các chủng không nhạy cảm với thuốc bao gồm cả nấm. Nếu dấu hiệu của bệnh không được cải thiện rõ ràng sau 3 - 5 ngày điều trị với mupirocin, cần ngừng thuốc và đánh giá lại điều trị, có thể thay sang thuốc kháng sinh khác.

Hiệu quả và độ an toàn của thuốc mỡ hoặc kem mupirocin bôi ngoài da chưa được xác định ở trẻ dưới 2 hoặc 3 tháng tuổi tương ứng. Hiệu quả và độ an toàn của thuốc mỡ mupirocin calci bôi niêm mạc mũi cũng chưa được xác định ở trẻ dưới 12 tuổi, tuy nhiên một nghiên cứu dược động học cho thấy có sự hấp thu đáng kể vào vòng tuần hoàn chung khi dùng mupirocin bôi niêm mạc mũi cho trẻ sơ sinh và trẻ sinh thiếu tháng.

Với người cao tuổi, hiệu quả và độ an toàn của thuốc cũng tương tự như với người lớn bình thường.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên chuột và thỏ, dùng mupirocin đường tiêm bắp, uống, tiêm dưới da với liều cao tới 100 lần liều thường dùng ngoài da cho người, không thấy tác dụng có hại với bào thai hoặc làm giảm khả năng sinh sản. Tuy nhiên, hiện chưa có đầy đủ các nghiên cứu có kiểm soát ở phụ nữ mang thai, vì vậy chỉ dùng mupirocin cho phụ nữ mang thai khi thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Vì chưa rõ thuốc có tiết vào sữa mẹ hay không, cần thận trọng dùng mupirocin cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Cảm giác nóng rát, ngứa, ban đỏ, buốt, phù nề ở vị trí bôi thuốc, viêm mô tế bào, viêm da tiếp xúc, khô da, thay đổi vị giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Đau tai, đau bụng, chóng mặt, viêm loét miệng, nhiễm khuẩn vết thương thứ phát.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thuốc thường dung nạp tốt khi bôi tại chỗ. Đa số các ADR do bôi thuốc mỡ thường nhẹ, nhất thời. Dưới 1% người bệnh phải ngừng thuốc do phản ứng tại chỗ. Ngừng thuốc ngay khi người bệnh có biểu hiện mẫn cảm với thuốc hoặc bị kích ứng tại chỗ nặng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc bôi ngoài da không được bôi vào niêm mạc mũi hoặc niêm mạc mắt. Thuốc bôi niêm mạc mũi thì không được bôi vào niêm mạc mắt.

Liều dùng:

Nhiễm khuẩn da:

Trẻ em ≥ 2 tháng tuổi và người lớn bị *chốc lở do S. aureus* và *S. pyogenes*: Bôi thuốc mỡ lên vùng nhiễm khuẩn 3 lần/ngày, trong 5 - 10 ngày. Nếu sau 3 - 5 ngày không thấy đỡ cần phải khám để đánh giá lại.

Trẻ em ≥ 3 tháng tuổi và người lớn bị *nhiễm khuẩn da thứ phát*: Bôi kem lên vùng bị nhiễm khuẩn 3 lần/ngày, trong 10 ngày. Nếu sau 3 - 5 ngày không thấy đỡ cần phải khám để đánh giá lại.

Trong mũi (người lành mang *S. aureus*):

Trẻ em ≥ 12 tuổi và người lớn điều trị triệt để nhiễm *S. aureus* kháng methicilin: Bôi vào mỗi lỗ mũi một nửa tuýp (khoảng 0,25 g) thuốc đóng gói liều đơn dùng một lần, ấn 2 bên mũi để thuốc trải đều trên niêm mạc mũi, 2 lần/ngày, trong 5 ngày. Tối đa 7 ngày.

Tương tác thuốc

Mupirocin có thể làm giảm tác dụng của vắc xin thương hàn.

Các nghiên cứu *in vitro* với *Escherichia coli* cho thấy cloramphenicol đối kháng với tác dụng của mupirocin trên sự tổng hợp ARN của vi khuẩn, tuy nhiên ý nghĩa lâm sàng chưa được xác định.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc mỡ bôi ngoài da bảo quản ở 20 - 25 ^{o}C.

Kem mupirocin calci bôi ngoài da bảo quản ở nhiệt độ dưới 25 ^{o}C và không để đông lạnh.

Thuốc mỡ mupirocin calci bôi niêm mạc mũi bảo quản ở 20 - 25 ^{o}C, nhưng có thể để được ở 15 - 30 ^{o}C, không để lạnh.

Tương kỵ

Không dùng phối hợp thuốc mỡ, thuốc kem mupirocin với thuốc khác.

Không trộn thuốc mỡ, thuốc kem mupirocin với thuốc mỡ khác, vì nồng độ mupirocin giảm, tính thấm vào niêm mạc thay đổi có thể làm mất hoặc giảm tác dụng của thuốc và mất tính ổn định của dạng thuốc.

Quá liều và xử trí

Hiện không có thông tin về quá liều mupirocin khi dùng ngoài da. Rất ít có khả năng gây quá liều, nếu có, nên rửa sạch da hoặc niêm mạc mũi. Liều uống 500 mg hoặc truyền tĩnh mạch 252 mg mupirocin được dung nạp tốt ở người trưởng thành.

Thông tin qui chế

Mupirocin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Bactroban; Bartucen; Supirocin.

NADOLOL

Tên chung quốc tế: Nadolol.

Mã ATC: C07AA12.

Loại thuốc: Thuốc chẹn beta-adrenergic không chọn lọc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén uống: 20 mg; 40 mg; 80 mg; 120 mg; 160 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nadolol là thuốc chẹn beta-adrenergic không chọn lọc, có ái lực với thụ thể $beta_1$ và $beta_2$ ngang nhau, tác dụng kéo dài khoảng 24 giờ. Thuốc không có hoạt tính ổn định màng và hoạt tính giống thần kinh giao cảm nội tại; thuốc đối kháng cạnh tranh trên thụ thể $beta_1$ và $beta_2$ với các kích thích. Các thuốc đối kháng beta-adrenergic, trong đó có nadolol, được quan tâm nhiều ở lâm sàng vì hiệu quả trong điều trị tăng huyết áp, bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim và một số thể loạn nhịp. Các tác dụng điều trị chủ yếu là trên hệ tim mạch. Thuốc làm chậm tần số tim và giảm sức co cơ tim. Khi hệ thần kinh giao cảm được hoạt hóa trong luyện tập hoặc stress, các thuốc đối kháng beta - adrenergic làm giảm bớt sự tăng tần số tim, do đó người bệnh đau thắt ngực thường chịu đựng gắng sức tốt hơn. Dùng thuốc thời gian ngắn làm giảm hiệu suất tim nhưng sức kháng ngoại biên tăng do chẹn thụ thể $beta_2$ ở mạch và phản xạ cường giao cảm bù trừ nên gây hoạt hóa thụ thể alpha-adrenergic ở mạch. Khi sử dụng thuốc thời gian dài, sức cản ngoại biên toàn phần trở lại trị số ban đầu.

Thuốc chẹn beta adrenergic làm giảm huyết áp ở người tăng huyết áp; ngăn chặn giải phóng renin từ các tế bào cạnh cầu thận. Dùng thuốc dài ngày cho người tăng huyết áp dẫn đến giảm sức cản mạch máu ngoại biên. Tác dụng giảm sức cản mạch ngoại biên chậm, nhưng tác dụng giảm hiệu suất tim lại kéo dài. Điều này góp phần giải thích cho phần lớn tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc. Nadolol có hiệu quả như propranolol trên người tăng huyết áp và người đau thắt ngực. Nadolol có thể làm giảm tần số cơn đau thắt ngực ở người có cơn thường xuyên. Do thuốc đối kháng beta-adrenergic không chọn lọc, nên gây chẹn các thụ thể $beta_2$ ở cơ trơn phế quản, dẫn đến co cơ trơn làm tăng nguy cơ xuất hiện cơn hen cấp tính ở người có bệnh hen hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Sự phong bế này có thể dẫn đến co thắt phế quản đe dọa tính mạng. Ở người bệnh đang được điều trị bằng thuốc chẹn beta, adrenalin không có tác dụng khi bị phản ứng phản vệ mà phải dùng salbutamol.

Nhiều thuốc đối kháng beta, trong có nadolol, có hiệu quả dự phòng chứng đau nửa đầu. Tác dụng chống chứng đau nửa đầu không tương quan với hiệu lực đối kháng ở thụ thể beta, vì không phải tất cả thuốc đối kháng thụ thể beta đều có tác dụng chống chứng đau nửa đầu. Rất có thể một số thuốc đối kháng beta trong đó có nadolol có tác dụng điều hòa hệ serotoninergic nên góp phần vào hiệu quả chống chứng đau nửa đầu.

Nadolol đã được dùng trong điều trị nhiễm độc giáp với liều 40 - 160 mg/ngày, nhưng chỉ định này chưa được chấp nhận.

Dược động học

Nadolol dễ tan trong nước và được hấp thu không hoàn toàn qua ruột; khả dụng sinh học khoảng 30 - 40%. Nồng độ tối đa trong máu đạt được sau khi uống nadolol 3 - 4 giờ. Trong máu thuốc gắn vào protein khoảng 30%. Do vậy, có thể loại trừ thuốc ra khỏi cơ thể bằng phương pháp lọc máu. Nadolol ít tan trong lipid nên có nồng độ thấp trong não. Tuy nhiên, nồng độ thuốc trong sữa mẹ lại cao 4,6 lần nồng độ trong huyết thanh. Thể tích phân bố của nadolol; 1,9 ± 0,2 lít/kg. Nadolol rất ít bị chuyển hóa, nên thải trừ chủ yếu ở dạng chưa bị chuyển hóa qua nước tiểu: 73 ± 4%. Nửa đời trong huyết tương ở người lớn: 10 - 24 giờ; do đó thuốc chỉ cần dùng ngày một lần. Nửa đời trong huyết tương của thuốc sẽ kéo dài ở người bị suy giảm chức năng thận. Độ thanh thải: 2,9 ± 0,6 ml/kg/phút.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp, dùng một mình hoặc phối hợp với những loại thuốc chống tăng huyết áp khác.

Dự phòng dài hạn đau thắt ngực ổn định mạn tính.

Dùng để giảm tần số tim trong nhịp xoang nhanh, rung nhĩ, cuồng nhĩ, nhanh kịch phát trên thất và cả ngoại tâm thu thất hoặc nhĩ.

Dự phòng chứng đau nửa đầu.

Chống chỉ định

Sốc do tim, nhịp xoang chậm hoặc blốc tim, rối loạn chức năng nút xoang, suy tim mất bù, quá mẫn với mọi thành phần của thuốc, hen phế quản, co thắt phế quản. Nhiễm toan chuyển hóa.

Thận trọng

Việc ngừng đột ngột liệu pháp dùng thuốc chẹn beta ở người có đau thắt ngực và/hoặc bệnh động mạch vành có thể làm bệnh nặng thêm. Do đó, phải báo trước cho người bệnh dùng nadolol là không được dùng gián đoạn hoặc ngừng dùng thuốc mà chưa hỏi ý kiến bác sỹ. Phải giảm liều dần dần trong thời gian khoảng 1 - 2 tuần và theo dõi cẩn thận người bệnh trước khi ngừng thuốc. Không dùng nadolol cho người có co thắt phế quản.

Phải theo dõi chặt chẽ người bệnh có hoặc nghi ngờ có nhiễm độc giáp vì việc ngừng đột ngột thuốc chẹn-beta có thể thúc đẩy cơn cường giáp cấp. Ở người được đại phẫu thuật có gây mê, nếu có thể, ngừng dùng nadolol trước khi phẫu thuật. Giảm huyết áp nặng và khó phục hồi hoặc khó duy trì nhịp đập của tim đã xảy ra trong khi phẫu thuật ở người đang dùng thuốc chẹn beta. Nếu tiếp tục dùng nadolol trong khi phẫu thuật, phải báo cho bác sĩ gây mê biết là người bệnh đang dùng thuốc này. Ở người có suy thận hoặc suy gan, phải sử dụng thận trọng nadolol; có thể cần phải giảm liều trong suy thận. Người bị u tế bào ưa crom không được dùng thuốc chẹn beta nếu không dùng liệu pháp chẹn alpha-adrenergic đồng thời. Cần thận trọng dùng nadolol ở người bị bệnh đái tháo đường vì có thể dẫn đến tình trạng tụt glucose máu.

Thời kỳ mang thai

Tránh dùng nadolol trong thời kỳ mang thai, đặc biệt trong 3 tháng cuối và chỉ dùng khi những lợi ích có thể thu được trội hơn nguy cơ có thể xảy ra với thai. Nếu người mẹ dùng nadolol khi mang thai thì trẻ sơ sinh sẽ có biểu hiện nhịp tim chậm, hạ đường máu và những triệu chứng kết hợp.

Thời kỳ cho con bú

Nadolol được phân bố trong sữa mẹ với nồng độ cao hơn nhiều lần nồng độ trong máu của mẹ nên có thể có tác dụng không mong muốn ở trẻ nhỏ bú sữa mẹ. Do đó, khi điều trị cần phải cân nhắc xem nên ngừng cho bú hay ngừng dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phần lớn ADR của nadolol đều nhẹ và nhất thời và thường gặp khi bắt đầu điều trị nhiều hơn trong khi điều trị kéo dài. ADR nghiêm trọng thường gặp nhất có liên quan với hoạt tính chẹn beta. ADR nghiêm trọng xảy ra do người ốm nặng không chịu đựng được sự giảm kích thích beta-adrenergic bình thường.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Nhịp tim chậm, thiểu năng mạch ngoại biên, suy tim, hạ huyết áp tư thế, blốc dẫn truyền.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, mệt mỏi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Dị cảm, buồn ngủ, khó chịu, thay đổi hành vi, nhức đầu.

Tim mạch: Phù.

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy, bụng khó chịu, táo bón, nôn, khó tiêu, chán ăn, chướng bụng, đầy hơi, miệng khô.

Hô hấp: Co thắt phế quản, ho, ngạt mũi.

Da: Ban, ngứa, da khô, rụng tóc có hồi phục.

Mắt: Mắt khô, nhìn mờ.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm khả năng sinh dục.

Sinh dục - tiết niệu: Liệt dương.

Thần kinh - cơ và xương: Yếu ớt.

Huyết học: Giảm tiểu cầu.

Khác: Chân tay lạnh, ù tai, ra mồ hôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể điều trị nhịp tim chậm nghiêm trọng bằng tiêm bắp hoặc tĩnh mạch atropin sulfat. Nếu hiệu quả chưa đầy đủ với atropin, tiêm tĩnh mạch isoproterenol, nhưng phải thận trọng. Ở người bệnh dùng nadolol, cần điều trị một cách thích hợp (ví dụ, với một glycosid trợ tim và/hoặc thuốc lợi tiểu) khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên về suy tim sắp xảy ra và theo dõi cẩn thận người bệnh; nếu suy tim tiếp tục, phải ngừng nadolol dần dần nếu có thể. Nếu đau thắt ngực tăng lên hoặc phát triển thiểu năng động mạch vành cấp tính sau khi ngừng điều trị bằng nadolol, phải nhanh chóng điều trị lại bằng nadolol, ít nhất là tạm thời và thực hiện biện pháp thích hợp để điều trị đau thắt ngực không ổn định. Có thể điều trị ADR của nadolol trong khi phẫu thuật, bằng tiêm tĩnh mạch thuốc chủ vận beta (ví dụ, isoproterenol, dopamin, hoặc dobutamin).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nadolol uống ngày một lần. Khi muốn ngừng phải dùng kéo dài, phải giảm liều dần dần trong một thời gian 1 - 2 tuần.

Liều lượng:

Không có mối liên quan ổn định giữa liều lượng nadolol và hiệu quả điều trị ở các người bệnh khác nhau, nên phải xác định liều tùy theo hiệu quả trên từng cá nhân.

Điều trị tăng huyết áp: Liều nadolol bắt đầu cho người lớn là 20 - 40 mg mỗi ngày, dùng đơn độc hoặc kết hợp với thuốc lợi tiểu. Tăng dần liều, mỗi lần tăng 40 - 80 mg/ngày, cách nhau từ 2 đến 14 ngày, cho tới khi đạt được hiệu quả huyết áp tối ưu. Liều duy trì thường dùng của nadolol là 40 hoặc 80 mg một ngày, có thể cần dùng những liều tới 240 mg hoặc 320 mg mỗi ngày. Nhưng hiện nay khuyến cáo dùng liều thông thường thấp hơn (40 mg - 120 mg). Nếu phải dùng liều cao hơn, nên phối hợp với một thuốc chống huyết áp khác. Đối với người cao tuổi khởi đầu 20 mg/ngày, sau đó chỉnh liều tùy theo đáp ứng của người bệnh.

Điều trị đau thắt ngực: Liều nadolol bắt đầu cho người lớn là 40 mg một ngày. Tăng dần liều, mỗi lần tăng 40 - 80 mg/ngày, cách nhau từ 3 đến 7 ngày, cho tới khi đạt được sự kiểm soát tối ưu đau thắt ngực, hoặc có sự chậm rõ rệt nhịp tim như dưới 55 đập/

phút. Liều duy trì thường dùng là 40 hoặc 80 mg nadolol mỗi ngày, nhưng có sự thay đổi khá rộng về nhu cầu của từng cá nhân, nên phải dò liều cẩn thận để đạt kết quả tối ưu. Có thể cần dùng liều tới 160 hoặc 240 mg mỗi ngày.

Trong loạn nhịp nhanh trên thất: Liều duy trì là 60 - 160 mg nadolol một ngày, uống một lần hoặc chia thành một số lần.

Dự phòng chứng đau nửa đầu: Liều hiệu quả thông thường: 80 - 240 mg/ngày.

Liều lượng trong suy thận: Do thuốc thải trừ chủ yếu qua thận nên người bệnh suy thận cần phải thay đổi liều lượng hoặc khoảng cách dùng thuốc. Ở những người bệnh có độ thanh thải creatinin 10 - 50 ml/phút/1,73 m^2, liều dùng chỉ bằng 50% liều thông thường và ở người có độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút/1,73 m^2, liều dùng chỉ bằng 25% liều thông thường. Ngoài biện pháp giảm liều, khi dùng thuốc cho người suy thận còn có thể chỉnh khoảng cách dùng thuốc. Dựa vào độ thanh thải creatinin để thay đổi khoảng cách dùng thuốc. Uống liều nadolol thường dùng ở người bệnh suy giảm chức năng thận với những khoảng cách sau đây:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút/1,73 m^2)	Khoảng cách dùng thuốc
< 10	Cứ 40 - 60 giờ một lần
10 - 30	Cứ 24 - 48 giờ một lần
31 - 50	Cứ 24 - 36 giờ một lần
> 50	Cứ 24 giờ một lần

Tương tác thuốc

Muối nhôm, barbiturat, muối calci, cholestyramin, colestipol, thuốc chống viêm không steroid, penicilin hoặc ampicilin, rifampicin, salicylat, sulfinpyrazon, methylphenidat, chất gây cảm ứng p-glycoprotein/ABCB1 làm giảm tác dụng của thuốc chẹn beta do giảm sinh khả dụng và nồng độ thuốc trong huyết tương.

Thuốc chẹn beta làm giảm tác dụng của sulfonylurê, dẫn xuất của theophylin và của thuốc chủ vận beta.

Thuốc chẹn beta có thể làm tăng tác dụng/độc tính của flecainid, phenothiazin, paracetamol, clonidin (cơn tăng huyết áp sau hoặc trong khi ngừng một trong hai thuốc), adrenalin (giai đoạn tăng huyết áp ban đầu kèm theo nhịp tim chậm), lidocain, nấm cựa gà (thiếu máu cục bộ ngoại biên), prazosin (hạ huyết áp tư thế), glycosid tim và chất chủ vận cholinergic.

Thuốc chẹn beta có thể ảnh hưởng tới tác dụng hoặc nồng độ của ethanol, disopyramid, thuốc giãn cơ không khử cực và theophylin, tuy nhiên tác dụng khó tiên đoán được.

Thuốc chẹn calci (diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin và verapamil), thuốc tránh thai, flecainid, thuốc ức chế MAO, quinidin, ciprofloxacin làm tăng tác dụng/độc tính của thuốc chẹn - beta.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén nadolol được bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 25 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều gồm rối loạn về tim, độc hại cho hệ TKTW, co thắt phế quản, hạ glucose huyết và tăng kali huyết. Triệu chứng tim thường gặp nhất gồm giảm huyết áp và chậm nhịp tim; blốc nhĩ - thất, rối loạn dẫn truyền trong tâm thất, sốc do tim, và có thể xảy ra suy tim khi dùng quá liều nghiêm trọng. Tác dụng trên hệ TKTW gồm co giật, hôn mê và ngừng hô hấp.

Việc điều trị gồm điều trị triệu chứng cơn động kinh, các chứng giảm huyết áp, tăng kali huyết và giảm đường huyết. Nhịp tim chậm và giảm huyết áp khi kháng lại atropin, isoproterenol hoặc máy tạo nhịp, có thể đáp ứng với glucagon.

Dùng nhiều liều than hoạt, truyền máu, hoặc thẩm tách máu có thể giúp loại trừ nadolol.

NADROPARIN CALCI

Tên chung quốc tế: Nadroparin calcium.

Mã ATC: B01AB06.

Loại thuốc: Chống đông máu nhóm heparin trọng lượng phân tử thấp (thuốc chống huyết khối).

Dạng thuốc và hàm lượng

Bơm tiêm nạp sẵn để tiêm dưới da có chứa:
9 500 IU kháng Xa/ml (1 900 IU/0,2 ml; 2 850 IU/0,3 ml; 3 800 IU/0,4 ml; 5 700 IU/0,6 ml; 7 600 IU/0,8 ml; 9 500 IU/1,0 ml).
19 000 IU kháng Xa/ml (11 400 IU/0,6 ml; 15 200 IU/0,8 ml; 19 000 IU/1,0 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nadroparin là một heparin trọng lượng phân tử thấp, gồm một hỗn hợp không đồng nhất các mạch glycosaminoglycan polysaccarid sulfat, trong đó pentasaccarid là vị trí liên kết đặc hiệu của antithrombin III, dẫn tới ức chế mạnh yếu tố X_a. Đây được coi là cơ chế tác dụng chống huyết khối chủ yếu của nadroparin.

Trên lâm sàng, đặc tính dược lý của nadroparin thường được đo gián tiếp bằng hoạt tính kháng yếu tố Xa, biểu thị bằng đơn vị quốc tế kháng yếu tố Xa (IU) hoặc đơn vị viện Choay (ICU-Institute Choay Unit). 1 miligam nadroparin calci có hoạt tính kháng Xa khoảng 80 IU hoặc 240 ICU. Một đơn vị quốc tế (1 IU) tương đương với khoảng 3 ICU.

Nadroparin có tác dụng kháng Xa cao hơn kháng IIa (thrombin). Tỷ lệ giữa 2 tác dụng đó nằm trong khoảng 2,5 - 4 (so với tỉ lệ bằng 1 của heparin).

So với heparin thông thường, nadroparin có ái lực yếu hơn heparin trên cofactor II, yếu tố tiểu cầu 4 (gây ngưng tập tiểu cầu và ức chế gắn với antithrombin III) và biểu mô thành mạch, cũng như ít ái lực với yếu tố VIIIR (yếu tố von Willebrand), dẫn tới ít ảnh hưởng tới sự ngưng tập tiểu cầu do yếu tố VIIIR. Tóm lại, nadroparin ít nguy cơ gây chảy máu hơn heparin.

Khi dùng với liều điều trị, ở thời điểm có tác dụng tối đa, thời gian cephalin-kaolin (APTT) kéo dài hơn bình thường 1,4 lần. Tuy nhiên, thời gian cephalin-kaolin không thay đổi đáng kể trong khi khả năng ức chế yếu tố Xa vẫn được giữ nguyên khi dùng liều thấp hơn (liều dự phòng). Nói chung, không sử dụng APTT để theo dõi điều trị được.

Dược động học

89% nadroparin được hấp thu sau khi tiêm dưới da và phân bố nhanh vào cơ thể.

Thể tích phân bố khoảng 3,59 lít. Nồng độ cực đại trong huyết tương đạt được sau 3 giờ.

Thuốc được chuyển hóa chính tại gan và thải trừ chủ yếu qua thận theo cơ chế không bão hòa.

Hệ số thanh thải toàn thân là 1,2 lít/giờ. Với người suy thận vừa (hệ số thanh thải creatinin từ 36 đến 43 ml/phút) và nặng (hệ số thanh thải creatinin từ 10 đến 20 ml/phút), hệ số thanh thải nadroparin huyết tương trung bình giảm lần lượt 63% và 50% so với người khỏe mạnh, trong khi hệ số thanh thải huyết tương trung bình ở bệnh nhân lọc máu giảm 67%.

Nửa đời thải trừ của nadroparin dựa trên hoạt tính kháng Xa sau khi tiêm dưới da vào khoảng 2 - 5 giờ (trung bình 3,5 giờ), không phụ thuộc liều. Sau khi tiêm tĩnh mạch, nửa đời thải trừ của thuốc là 2 đến 3,5 giờ (trung bình 2,5 giờ). Với người suy thận vừa

(Cl_{cr} 36 - 43 ml/phút) và nặng (Cl_{cr} 10 - 20 ml/phút), nửa đời thải trừ trung bình tăng lần lượt 39% và 112% so với người khỏe mạnh, trong khi nửa đời thải trừ ở bệnh nhân lọc máu tăng 65%.

Đối với người cao tuổi, chức năng sinh lý của thận thường giảm, đào thải thuốc sẽ chậm lại. Nhưng sự thay đổi này không ảnh hưởng đến liều dùng và số lần dùng trong điều trị dự phòng khi chức năng thận còn ở trong giới hạn cho phép. Đối với người trên 75 tuổi, nhất thiết phải đánh giá chức năng thận bằng công thức Cockcroff trước khi bắt đầu điều trị bằng một heparin có trọng lượng phân tử thấp.

Khi dùng kèm với thuốc co mạch, nồng độ cực đại của thuốc trong huyết tương giảm đáng kể.

Chỉ định (Cho người lớn)

Điều trị dự phòng huyết khối tắc nghẽn tĩnh mạch (đặc biệt là huyết khối tĩnh mạch sâu và nghẽn động mạch phổi) trong phẫu thuật chung và phẫu thuật chỉnh hình.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (đã chẩn đoán xác định).

Điều trị hội chứng mạch vành cấp bao gồm đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim không có sóng Q (ST không chênh lệch) phối hợp với một số thuốc chống ngưng tập tiểu cầu (aspirin, clopidogrel…).

Dự phòng đông máu trong thẩm phân máu.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với nadroparin hoặc heparin, benzyl alcohol.

Xuất huyết nặng đang hoạt động (đột quỵ do xuất huyết não, hoét dạ dày - tá tràng nặng, …)

Bệnh xuất huyết do giảm tiểu cầu.

Chấn thương/mổ sọ não, mắt, tai.

Tăng huyết áp nặng chưa kiểm soát được.

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (Osler), trừ trên van nhân tạo.

Bệnh võng mạc xuất huyết hoặc do đái tháo đường.

Thận trọng

Trường hợp suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút theo đánh giá dựa vào công thức Cockcroff) chuyển sang dùng heparin thông thường, trừ thẩm phân máu.

Theo dõi chảy máu và những tai biến về huyết học.

Thận trọng khi dùng cho người bệnh dưới 40 kg, người cao tuổi, bị suy thận, suy gan, có tiền sử loét đường tiêu hóa, đang trong kỳ hậu phẫu thần kinh.

Chưa có thông tin chính thống, vì vậy, không nên dùng cho trẻ em.

Theo dõi về chức năng thận, thử nghiệm hóa sinh và huyết học hoạt tính kháng Xa. Nếu số tiểu cầu giảm 30 - 50% thì phải ngừng thuốc ngay.

Phải ngừng thuốc ít nhất 12 giờ nếu cần phải gây tê tủy sống.

Cần cân nhắc sử dụng thuốc cho bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật khớp gối.

Thuốc có thể gây tăng nồng độ kali huyết.

Thời kỳ mang thai

Hiện nay, không có đủ thông tin lâm sàng về tính an toàn của thuốc và vì vậy không nên cho dùng trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Việc hấp thu thuốc ở đường tiêu hóa của trẻ sơ sinh không chắc xảy ra. Việc dùng nadroparin trên người mẹ cho con bú không phải là chống chỉ định.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các biểu hiện xuất huyết chủ yếu xảy ra khi có các yếu tố nguy cơ kèm theo (tổn thương thực thể dễ chảy máu, kết hợp với một số thuốc, cao tuổi...) hoặc do dùng không đúng liều, chỉ định.

Các tác dụng khác thường ít xảy ra, nhưng nếu có thì có thể rất nặng.

Thường gặp, ADR >1/100

Sung huyết, xuất huyết tại chỗ tiêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Bọc máu trong ống sống trong gây tê tủy sống có thể dẫn tới liệt vĩnh viễn.

Máu: Giảm tiểu cầu, có hai loại, typ I (phổ biến) và typ II (hiếm nhưng nặng)

Da: Hoại tử da ở vùng tiêm, máu tụ ở vùng tiêm.

Toàn thân: Dị ứng da hoặc toàn thân.

Chuyển hoá: Tăng nhất thời transaminase.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Loãng xương, tăng kali huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trước khi tiêm, phải tôn trọng cách thức điều trị, đặc biệt thời gian điều trị và điều chỉnh liều theo cân nặng.

Để tránh gây bọc máu trong ống sống do gây tê tủy sống, cần phải ngừng thuốc 12 giờ trước khi gây tê.

Để tránh máu tụ, hoại tử da, cần thực hiện đúng kỹ thuật tiêm hoặc dùng dụng cụ tiêm thích hợp. Sau khi tiêm, có thể nổi cục rắn chắc, cục này sẽ hết trong vài ngày, không cần ngừng điều trị.

Đôi khi gặp giảm tiểu cầu, có hai loại (typ). Phổ biến nhất là typ I, thường tiểu cầu giảm vừa phải (> 100 000/mm^3) xuất hiện sớm (trước ngày thứ 5) và không cần ngừng điều trị. Typ II hiếm hơn nhưng nặng hơn nhiều, nguyên nhân miễn dịch dị ứng, phải ngừng điều trị ngay. Phải theo dõi số lượng tiểu cầu trước khi điều trị hoặc chậm nhất 24 giờ sau khi điều trị, sau đó 2 lần mỗi tuần trong thời gian điều trị. Phải nghĩ là giảm tiểu cầu typ II khi thấy số lượng tiểu cầu < 100 000/ mm^3 và/hoặc số lượng tiểu cầu tụt xuống 30 - 50% giữa hai lần thử. Giảm tiểu cầu typ II chủ yếu xuất hiện vào ngày thứ 5 đến ngày thứ 21 sau khi điều trị, thường gặp nhiều nhất vào ngày thứ 10, nhưng cũng có khi sớm hơn hoặc muộn hơn.

Phải theo dõi chức năng thận ở người cao tuổi hoặc có suy thận nhẹ hoặc vừa. Nếu thấy độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút tính theo công thức Cockcroff thì ngừng nadroparin và thay thế bằng heparin thông thường (không phân đoạn).

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng được tính theo đơn vị (IU) kháng Xa.

Chú ý: Tuy các biệt dược của heparin trọng lượng phân tử thấp đều có nồng độ biểu thị bằng đơn vị quốc tế kháng Xa, nhưng hiệu quả chỉ giới hạn vào hoạt tính kháng Xa vì các thuốc khác nhau về quá trình điều chế, phân bố khối lượng phân tử, hoạt tính kháng Xa và kháng IIa. Vì vậy không thể hoán đổi (đơn vị với đơn vị) giữa các heparin không phân đoạn và cả giữa các heparin khối lượng phân tử thấp. Cần phải đọc kỹ hướng dẫn sử dụng của mỗi biệt dược và tôn trọng cách dùng riêng của mỗi biệt dược khi thay đổi điều trị.

Cách dùng:

Tiêm dưới da (trừ khi có chỉ định thẩm tách máu), không được tiêm bắp. Dùng cho người lớn.

Kỹ thuật tiêm dưới da: Không xả bọt khí. Tiêm ngập kim thẳng đứng vào nếp da gấp bụng vùng thắt lưng trước - bên và sau - bên giữa ngón cái và ngón trỏ của người tiêm. Phải duy trì nếp gấp trong suốt thời gian tiêm. Phải thay đổi vị trí tiêm, lúc bên phải lúc bên trái.

Liều lượng:

Dự phòng bệnh huyết khối tắc tĩnh mạch trong phẫu thuật chung:

Trường hợp có nguy cơ vừa: 2 850 đv kháng Xa nadroparin calci tiêm dưới da mỗi ngày 01 lần trong ít nhất 7 ngày hoặc cho tới khi người bệnh được điều trị ngoại trú. Mũi tiêm đầu tiên được thực hiện 2 - 4 giờ trước khi phẫu thuật.

Trường hợp có nguy cơ cao (phẫu thuật khớp háng, đầu gối): Liều được điều chỉnh theo cân nặng. Liều thông thường: 38 đv/kg 12 giờ

trước khi phẫu thuật; sau đó liều được tăng lên khoảng 50% tới 57 đv/kg/ngày. Tổng thời gian điều trị phải ít nhất 10 ngày.
Cần xét nghiệm anti Xa (4 - 6 giờ sau tiêm dưới da) và duy trì từ 0,5 - 2 ICU/ml.
Điều trị huyết khối tắc mạch sâu: Nadroparin calci tiêm dưới da liều 85 đv/kg cách 12 giờ/1 lần cho tới 10 ngày, hoặc liều 171 đv/kg tiêm mỗi ngày 1 lần.
Điều trị hội chứng vành cấp (đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim không có sóng Q): Tiêm tĩnh mạch liều ban đầu 86 đv/kg, tiếp theo là tiêm dưới da 86 đv/kg sau mỗi 12 giờ cho tới khoảng 6 ngày. Phải phối hợp với aspirin liều thấp.
Dự phòng đông máu trong thẩm phân máu kéo dài dưới 4 giờ: Tiêm nadroparin calci vào đường động mạch của mạch thẩm tách lúc bắt đầu thẩm tách. Liều thông thường là 2 850 đv cho người bệnh cân nặng dưới 50 kg, 3 800 đv cho người cân nặng từ 50 - 69 kg, và 5 700 đv cho người cân nặng từ 70 kg trở lên. Phải giảm liều đối với người bệnh có nguy cơ xuất huyết (giảm một nửa liều). Khi thận suy, thải trừ nadroparin bị kéo dài. Vì vậy cần giảm liều trong trường hợp suy thận vừa và nặng.

Quá liều và xử trí

Quá liều nadroparin calci do ngẫu nhiên có thể dẫn đến xuất huyết. Trường hợp quá liều nhiều phải ngừng dùng thuốc ngay, ít nhất là ngừng tạm thời. Trong trường hợp rất nặng phải dùng protamin do tác dụng chống đông máu của nadroparin bị protamin ức chế. Tiêm tĩnh mạch chậm protamin sulfat với liều (mg) bằng liều nadroparin (mg) đã dùng. Truyền liều thứ 2, 0,5 mg protamin cho mỗi mg nadroparin, nếu 2 - 4 giờ sau khi truyền liều thứ nhất APTT vẫn kéo dài. Hoạt tính kháng Xa không bao giờ bị trung hòa hoàn toàn.

Tương tác thuốc

Tránh dùng cùng các thuốc có thể gây tăng kali huyết như thuốc lợi tiểu giữ kali, muối kali, thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc ức chế angiotensin II, thuốc chống viêm không steroid, ciclosporin, trimethoprim, tacrolimus ...
Không nên cho dùng cùng dextran 40 vì tăng nguy cơ chảy máu do dextran 40 ức chế chức năng tiểu cầu.
Thận trọng khi cho dùng cùng thuốc uống chống đông máu, thuốc chống ngưng tập tiểu cầu, thuốc làm tan cục máu đông.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín (nguyên trong bao bì của nhà sản xuất), ở nhiệt độ không quá 30 ^{o}C, tránh ánh sáng.

Thông tin quy chế

Nadroparin calci có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Fraxiparine.

NALOXON

Tên chung quốc tế: Naloxone.

Mã ATC: V03AB15.

Loại thuốc: Thuốc đối kháng opiat; thuốc giải độc opiat.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ống tiêm (dạng muối hydroclorid): 0,04 mg/2 ml; 0,4 mg/1 ml; 4 mg/10 ml.
Ống tiêm không có chất bảo quản (dạng muối hydroclorid): 0,4 mg/1 ml; 2 mg/2 ml.
Bơm tiêm đóng sẵn (dạng muối hydroclorid): 2 mg/2 ml.
Bơm tiêm dùng một lần (dạng muối hydroclorid): 0,4 mg/1 ml; 0,8 mg/2 ml; 2 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Naloxon hydroclorid là một chất bán tổng hợp, dẫn xuất từ thebain, là chất đối kháng opiat đặc hiệu có tác dụng cạnh tranh tại các thụ thể opiat trong hệ thần kinh trung ương, được coi là có ái lực cao nhất đối với thụ thể μ. Ngược lại với levalorphan hoặc nalorphin, naloxon ít hoặc không có hoạt tính chủ vận. Khi dùng với liều bình thường cho người bệnh gần đây không dùng opiat, naloxon ít hoặc không có tác dụng dược lý. Ngay cả liều rất cao (10 lần liều điều trị thường dùng) gây giảm đau không đáng kể, chỉ gây ngủ lơ mơ, và không gây những tác dụng như ức chế hô hấp, rối loạn tâm thần, thay đổi về tuần hoàn, hoặc co đồng tử.
Ở người bệnh đã dùng liều lớn morphin hoặc thuốc giảm đau khác có tác dụng giống morphin, naloxon đối kháng phần lớn những tác dụng của opiat. Tăng tần số thở và tăng thể tích thở ra trong một phút, phân áp CO_2 động mạch giảm xuống mức bình thường, và huyết áp (nếu giảm) trở về bình thường. Khác với nalorphin hoặc levalorphan, naloxon làm giảm ức chế hô hấp nhẹ gây ra do opiat liều thấp. Vì thời gian tác dụng của naloxon thường ngắn hơn của opiat, nên tác dụng của opiat có thể trở lại khi tác dụng của naloxon hết. Naloxon đối kháng với tác dụng an thần hoặc gây ngủ của opiat. Ý kiến còn chưa thống nhất về vấn đề naloxon có hoặc không làm thay đổi tác dụng kích thích hoặc co giật của opiat.
Naloxon không gây quen thuốc hoặc không gây nghiện về mặt thể chất hoặc tâm lý. Mặc dù liều 0,4 mg naloxon hydroclorid tiêm dưới da có thể thúc đẩy những triệu chứng cai thuốc nặng tiềm tàng ở người bệnh nghiện lệ thuộc về mặt thể chất với chế phẩm opiat hoặc pentazocin, uống naloxon thường không thúc đẩy những triệu chứng này, trừ khi liều uống vượt quá 10 mg. Ngay cả liều uống 30 mg naloxon cũng thường chỉ gây những triệu chứng cai thuốc rất nhẹ.
Dược động học
Hấp thu: Naloxon bị khử hoạt tính nhanh sau khi uống. Mặc dù thuốc có tác dụng khi uống, nhưng phải uống liều lớn hơn nhiều so với liều tiêm cần thiết để có đối kháng hoàn toàn. Trong một nghiên cứu, đã thấy cần uống một liều duy nhất 3 g naloxon hydroclorid mới đối kháng có hiệu quả tác dụng của 50 mg heroin trong 24 giờ. Naloxon bắt đầu có tác dụng trong vòng 1 - 2 phút sau khi tiêm tĩnh mạch, và trong vòng 2 - 5 phút sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Thời gian duy trì tác dụng phụ thuộc vào liều và đường dùng thuốc. Tiêm bắp tác dụng kéo dài hơn so với tiêm tĩnh mạch. Trong một nghiên cứu, thời gian tác dụng kéo dài 45 phút sau khi tiêm tĩnh mạch naloxon hydroclorid 0,4 mg ở một người nặng 70 kg.
Trong một nghiên cứu ở trẻ sơ sinh, sau khi tiêm vào tĩnh mạch rốn 35 hoặc 70 microgam naloxon hydroclorid, nồng độ đỉnh huyết tương của naloxon xuất hiện trong vòng 40 phút và tương ứng là 4 - 5,4 nanogam/ml và 9,2 - 20,2 nanogam/ml. Trong cùng nghiên cứu đó, sau khi tiêm bắp 0,2 mg cho trẻ sơ sinh, nồng độ đỉnh huyết tương của naloxon xuất hiện trong vòng 0,5 - 2 giờ và đạt 11,3 - 34,7 nanogam/ml.
Phân bố: Sau khi tiêm, naloxon phân bố nhanh vào các mô và dịch của cơ thể. Ở chuột cống, thấy có nồng độ cao trong não, thận, lách, phổi, tim, cơ và xương.
Thải trừ: Nửa đời trong huyết tương của naloxon là 30 - 81 phút ở người lớn và khoảng 3 giờ ở trẻ sơ sinh.
Naloxon chuyển hóa nhanh trong gan, chủ yếu bằng cách liên hợp với acid glucuronic. Chất chuyển hóa chủ yếu là naloxon 3-glucuronid. Naloxon cũng bị khử N-alkyl và khử nhóm 6-ceto, sau đó liên hợp với acid glucuronic. Nghiên cứu với naloxon phóng xạ cho thấy 25 - 40% liều uống hoặc tiêm tĩnh mạch được bài tiết

dưới dạng chất chuyển hóa qua nước tiểu trong 6 giờ, khoảng 50% trong 24 giờ và 60 - 70% trong 72 giờ.

Trong một nghiên cứu điều trị nghiện opiat, đã dùng naloxon hydroclorid uống với liều từ 200 mg đến 3 g mỗi ngày và đã đạt một số kết quả.

Chỉ định

Biết hoặc nghi ngờ quá liều thuốc giảm đau opiat (opiat tự nhiên và tổng hợp), trừ trường hợp do levopropoxyphen.

Ức chế hô hấp do quá liều thuốc giảm đau và ức chế hô hấp ở trẻ sơ sinh do mẹ dùng thuốc giảm đau opiat trong khi chuyển dạ.

Ức chế hệ thần kinh trung ương do dùng thuốc giảm đau opiat trong khi phẫu thuật.

Chẩn đoán nghiện opiat hoặc chẩn đoán quá liều cấp do thuốc opiat.

Chống chỉ định

Naloxon chống chỉ định với người bệnh quá mẫn với naloxon hoặc bất cứ thành phần nào trong thuốc.

Thận trọng

Khi dùng naloxon điều trị quá liều opiat gây độc cấp, vì thời gian tác dụng của một số opiat có thể dài hơn của naloxon nên phải dùng những liều naloxon nhắc lại. Phải có sẵn biện pháp hồi sức khác (ví dụ, duy trì thông khí đầy đủ, hô hấp nhân tạo, bóp tim ngoài lồng ngực, thuốc tăng huyết áp) để sử dụng khi cần thiết.

Sau khi dùng các opiat trong khi phẫu thuật, phải tránh dùng liều naloxon quá cao, vì có thể dẫn đến kích thích, tăng huyết áp, và mất tác dụng giảm đau là tác dụng chủ yếu trong lâm sàng. Làm mất tác dụng của opiat quá nhanh có thể gây buồn nôn, nôn, ra mồ hôi, run, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, động kinh, nhịp nhanh thất và rung thất, phù phổi và ngừng tim, dẫn đến tử vong.

Phải dùng thận trọng naloxon cho người bệnh đã biết rõ hoặc nghi ngờ lệ thuộc opiat về mặt thể chất (kể cả những trẻ mới sinh từ bà mẹ nghiện opiat), đặc biệt ở những người có bệnh tim mạch, vì thuốc có thể thúc đẩy những triệu chứng nặng trong lúc cai nghiện.

Phải dùng thận trọng naloxon cho người bệnh có bệnh tim mạch từ trước hoặc những người đang dùng thuốc có khả năng độc với tim, vì những tác dụng không mong muốn về tim phổi nghiêm trọng (ví dụ, nhịp nhanh thất và rung thất, phù phổi, ngừng tim) dẫn đến tử vong, hôn mê, và bệnh não đã xảy ra ở những người bệnh hậu phẫu, đã dùng naloxon sau khi phẫu thuật.

Vì thời gian tác dụng của một số opiat có thể dài hơn naloxon, nên cần theo dõi cẩn thận người bệnh đang dùng naloxon; đối với trẻ em dùng naloxon phải theo dõi cẩn thận trong thời gian tối thiểu 24 giờ. Đối với những người bệnh này khi cần thiết cần phải dùng liều naloxon nhắc lại.

Cần thận trọng khi dùng naloxon cho những người suy thận hoặc suy gan.

Thận trọng ở trẻ em: An toàn và hiệu lực của naloxon trong điều trị huyết áp thấp do sốc nhiễm khuẩn ở trẻ em chưa được xác định. Trong một nghiên cứu điều trị naloxon cho 2 trẻ sơ sinh bị sốc nhiễm khuẩn, đã cho đáp ứng dương tính về huyết áp; tuy nhiên một trẻ sơ sinh sau đó bị tử vong sau những cơn động kinh.

Thận trọng ở người cao tuổi: Chưa đủ số lượng người bệnh tuổi từ 65 trở lên được nghiên cứu, nên không xác định được sự đáp ứng khác nhau giữa người cao tuổi và người trẻ tuổi. Nhưng thông thường đối với người bệnh cao tuổi nên thăm dò cẩn thận liều lượng thuốc, thường bắt đầu điều trị với liều ở giới hạn thấp nhất. Cũng cần lưu ý đến việc người cao tuổi hay bị suy giảm chức năng gan, thận và/hoặc tim và có bệnh kèm theo, và khi dùng thuốc cần phải cân nhắc.

Thời kỳ mang thai

Ở người, thuốc qua nhau thai dễ dàng. Cho tới nay, chưa có nghiên cứu và kiểm tra đầy đủ về dùng naloxon ở người mang thai. Chỉ nên dùng naloxon cho người mang thai khi thật cần thiết. Cần cân nhắc nguy cơ lợi hại trước khi dùng naloxon cho người mẹ mang thai đã biết hoặc nghi ngờ bị nghiện opiat, vì mẹ nghiện thường con cũng bị. Naloxon qua nhau thai và có thể thúc đẩy hội chứng cai thuốc ở thai nhi cũng như ở người mẹ.

Thời kỳ cho con bú

Vì không biết naloxon có bài tiết vào sữa mẹ không, cần thận trọng khi dùng naloxon cho người cho con bú. Cách xử lý an toàn nhất là không nên cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Làm mất đột ngột tác dụng ức chế của opiat có thể dẫn đến buồn nôn, nôn, ra mồ hôi, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, run, co giật, nhịp nhanh thất và rung thất, phù phổi và ngừng tim dẫn đến tử vong. Ở người bệnh sau mổ, dùng liều naloxon lớn hơn mức cần thiết có thể dẫn đến mất tác dụng giảm đau, và gây kích thích. Giảm huyết áp, tăng huyết áp, nhịp nhanh thất và rung thất, phù phổi đã xảy ra do dùng naloxon sau khi mổ.

Thường gặp, ADR > 1/100

Hô hấp: Khó thở, thở sâu nhanh.

Tim mạch: Tăng huyết áp, giảm huyết áp, nhịp tim nhanh, loạn nhịp thất.

Hệ thần kinh trung ương: Mất ngủ, đau đầu, chóng mặt, buồn ngủ, trầm cảm, đờ đẫn, thiếu khả năng tập trung, lo âu, triệu chứng cai nghiện đối với opiat (những tác dụng này thường xuất hiện trong mấy ngày đầu cho uống liều cao naloxon để điều trị nghiện opiat và nhanh chóng giảm đi khi tiếp tục điều trị hoặc giảm liều).

Da: Ban.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn.

Mắt: Nhìn mờ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Tiêu chảy, khô miệng.

Thần kinh trung ương: Bối rối, dễ bị kích thích, dị cảm.

Khác: Vã mồ hôi, run.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Hệ thần kinh trung ương: Động kinh.

Da: Ban đỏ đa hình (nhanh chóng hết sau khi ngừng naloxon).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những tác dụng không mong muốn của naloxon có thể giảm bớt sau khi giảm bớt liều hoặc ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Naloxon hydroclorid thường được tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch qua máy bơm, nhưng cũng có thể tiêm bắp, tiêm dưới da, đôi khi qua ống nội khí quản. Nên dùng đường tĩnh mạch trong trường hợp cấp cứu.

Liều lượng:

Quá liều do thuốc giảm đau opiat (biết hay nghi ngờ):

Người lớn: Dùng liều khởi đầu naloxon hydroclorid 0,4 - 2 mg tiêm tĩnh mạch và lặp lại nếu cần, cách nhau 2 - 3 phút. Nếu không đáp ứng sau tổng liều 10 mg, phải xem lại quá liều do thuốc khác, không phải do thuốc opiat. Nếu nghi ngờ người bệnh nghiện opiat, phải thận trọng để tránh thúc đẩy triệu chứng cai thuốc: Dùng liều khởi đầu gợi ý 50 microgam. Nếu không tiêm được tĩnh mạch, có thể tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

Trẻ em:

Tiêm tĩnh mạch:

Trẻ sơ sinh: 10 microgam/kg; nếu không đáp ứng, cho thêm liều 100 microgam/kg (sau đó duyệt lại chẩn đoán). Có thể phải cho thêm liều nữa nếu chức năng hô hấp xấu đi.

Trẻ 1 tháng - 12 tuổi: Liều như trẻ sơ sinh.

Trẻ 12 - 18 tuổi: 0,4 - 2 mg; nếu không đáp ứng, lặp lại liều, cách nhau 2 - 3 phút cho tới liều tối đa 10 mg (sau đó duyệt lại chẩn đoán); có thể thêm liều nếu chức năng hô hấp xấu đi.
Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp: Liều như tiêm tĩnh mạch, nhưng chỉ khi không tiêm được tĩnh mạch (thuốc tác dụng chậm hơn).
Truyền tĩnh mạch liên tục bằng bơm truyền:
Sơ sinh: Tốc độ truyền điều chỉnh theo đáp ứng (khởi đầu, có thể để tốc độ ở 60% liều khởi đầu tiêm tĩnh mạch/giờ).
Trẻ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: Tốc độ truyền điều chỉnh theo đáp ứng (khởi đầu, có thể để tốc độ ở 60% liều khởi đầu tiêm tĩnh mạch/giờ).
Ức chế hệ thần kinh trung ương do thuốc opiat trong phẫu thuật:
Liều khởi đầu tiêm tĩnh mạch: Người lớn, cho liều 0,1 - 0,2 mg. Trẻ em, cho liều 0,005 - 0,01 mg, cho cách nhau 2 - 3 phút cho tới khi đáp ứng (nghĩa là thông khí tốt, tỉnh táo và không đau nhiều). Có thể phải cho thêm liều, cách nhau 1 - 2 giờ, phụ thuộc vào đáp ứng của người bệnh và thời gian tác dụng của thuốc opiat đã dùng.
Ức chế hô hấp và hệ thần kinh trung ương ở trẻ sơ sinh do mẹ dùng thuốc giảm đau opiat trong khi chuyển dạ:
Sơ sinh: Tiêm bắp liều duy nhất 200 microgam (60 microgam/kg) lúc mới sinh. Tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da liều 10 microgam/kg, lặp lại cách nhau 2 - 3 phút nếu cần.
Chẩn đoán nghiện thuốc opiat ở người lớn:
Liều khởi đầu tiêm bắp 0,16 mg. Sau 20 - 30 phút, nếu triệu chứng cai thuốc không rõ rệt, cho liều thứ hai 0,24 mg tiêm tĩnh mạch. Test âm tính nếu triệu chứng cai thuốc không rõ ràng trong vòng 30 phút sau liều thứ hai. Triệu chứng cai thuốc do naloxon gây ra bắt đầu giảm sau khi tiêm naloxon 20 - 40 phút và hết hẳn trong vòng 1,5 giờ. Hiện nay không dùng test này.

Tương tác thuốc
Dùng đồng thời naloxon với những thuốc giảm đau opiat dẫn đến giảm tác dụng của các thuốc.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản thuốc tiêm naloxon hydroclorid ở 15 - 30 ºC, và tránh ánh sáng. Thuốc tiêm ổn định ở pH 2,5 - 5. Sau khi pha loãng trong dung dịch tiêm dextrose 5% hoặc natri clorid 0,9% tới nồng độ 0,004 mg/ml (4 microgam/ml), dung dịch naloxon hydroclorid ổn định trong 24 giờ; sau 24 giờ, phải loại bỏ bất cứ dung dịch thuốc nào không dùng đến.

Tương kỵ
Không được trộn lẫn thuốc tiêm naloxon hydroclorid với những chế phẩm chứa bisulfit, metabisulfit, những anion có mạch dài hoặc phân tử lượng cao, hoặc bất cứ dung dịch nào có pH kiềm. Không được cho thêm các thuốc hoặc các chất hóa học vào dung dịch naloxon hydroclorid trừ khi đã xác định được tác dụng của chúng trên độ ổn định hóa học và vật lý của dung dịch naloxon.

Quá liều và xử trí
Không có kinh nghiệm lâm sàng về quá liều naloxon ở người.

Thông tin qui chế
Naloxon hydroclorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Kemal; Nafixone; Naloxone-hameln.

NALTREXON

Tên chung quốc tế: Naltrexone.

Mã ATC: N07BB04.

Loại thuốc: Thuốc giải độc; thuốc đối kháng opiat.

Dạng thuốc và hàm lượng
Lọ 380 mg naltrexon (chứa polylactid-co-glycolid) dạng vi cầu để pha hỗn dịch tiêm bắp, tác dụng kéo dài; kèm theo lọ dung môi để pha hỗn dịch, bơm tiêm, 2 kim tiêm có vỏ bọc an toàn.
Viên nén 25 mg, 50 mg, 100 mg (dạng muối hydroclorid).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Naltrexon là thuốc đối kháng đặc hiệu trên thụ thể opiat tương tự naloxon, nhưng tác dụng mạnh hơn naloxon 2 - 9 lần và thời gian tác dụng dài hơn, naltrexon mạnh hơn nalorphin 17 lần và bằng 1/10 lần cyclazocin. Khác với levalorphan và nalorphin, naltrexon thường có ít hoặc không có hoạt tính chủ vận. Trên người gần đây không dùng opiat, naltrexon với liều bình thường, không hoặc có rất ít tác dụng dược lý. Khi uống liều 30 - 50 mg/ngày, naltrexon giảm đau không đáng kể, chỉ gây ngủ nhẹ, không ức chế hô hấp, không gây loạn thần, không làm thay đổi huyết áp.
Trên người trước đó đã dùng liều cao duy nhất hoặc nhắc lại của morphin hoặc các thuốc giảm đau opiat khác, naltrexon làm giảm hoặc gây phong bế hoàn toàn nhưng thuận nghịch các tác dụng dược lý của opiat (ví dụ, phụ thuộc thể chất, giảm đau, sảng khoái, dung nạp). Thuốc đối kháng hầu hết các tác dụng của opiat như ức chế hô hấp, co đồng tử, sảng khoái và sự thèm thuốc, nhưng naltrexol có thể làm mất tác dụng chủ quan (như sảng khoái) nhiều hơn là tác dụng khách quan (như ức chế hô hấp hoặc co đồng tử) của thuốc opiat. Naltrexon không gây lệ thuộc thuốc và không gây quen thuốc. Naltrexon có thể thúc đẩy xuất hiện hội chứng cai thuốc ở mức từ nhẹ đến nặng ở người nghiện opiat hoặc pentazocin. Cũng như naloxon, naltrexon cũng đối kháng các tác dụng loạn thần của các chất chủ vận từng phần của opiat (như pentazocin). Vì thời gian tác dụng của naltrexon có thể ngắn hơn so với thuốc opiat nên tác dụng của opiat có thể trở lại khi hết tác dụng của naltrexon. Mức độ naltrexon đối kháng opiat phụ thuộc vào liều và khoảng cách thời gian kể từ liều cuối cùng dùng naltrexon và liều của opiat. Cần phải uống naloxon với liều tối đa 3 g/ngày để có được mức độ hoạt tính đối kháng do uống naltrexon với liều 30 - 50 mg/ngày.
Cơ chế: Chưa biết rõ cơ chế chính xác tác dụng đối kháng của naltrexon. Tuy nhiên cũng giống naloxon, naltrexon có lẽ đối kháng cạnh tranh trên các thụ thể μ, κ, và δ của opiat ở thần kinh trung ương. Trong đó, naltrexon có ái lực mạnh nhất trên thụ thể μ. Naltrexon cạnh tranh với thuốc opiat để gắn vào thụ thể, nhưng thuốc opiat cũng có thể đẩy naltrexon ra khỏi thụ thể.
Cơ chế điều trị nghiện rượu của naltrexon chưa rõ, tuy nhiên các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra rằng rượu có thể kích thích giải phóng các chất chủ vận opiat nội sinh, có thể làm tăng một vài tác dụng bổ ích do uống rượu qua hoạt tính chủ vận tại các thụ thể opiat (ví dụ, thụ thể μ). Các thuốc đối kháng opiat (naltrexon) ức chế tác dụng của opiat nội sinh vì vậy làm giảm sự hứng thú với rượu nên được dùng điều trị nghiện rượu. Thuốc cũng có thể làm giảm tác dụng kích thích và làm tăng tác dụng an thần của rượu mà không làm thay đổi hiệu năng tâm thần vận động trên những cá thể dùng rượu với liều gây nhiễm độc. Naltrexon không gây phản ứng giống disulfiram sau khi uống rượu.
Dược động học
Naltrexon hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa (96%). Tuy nhiên do có chuyển hóa rất nhiều qua vòng tuần hoàn đầu tại gan nên sinh khả dụng của thuốc chỉ khoảng 5 - 40%. Sự hấp thu của thuốc thay đổi đáng kể giữa các cá thể trong 24 giờ đầu sau liều duy nhất. Viên nén và dung dịch uống naltrexon hydroclorid có sinh khả dụng tương tự. Nồng độ đỉnh huyết tương

của naltrexon và 6-beta-naltrexol (chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính của naltrexon) thường đạt được trong vòng 1 giờ sau khi uống 1 viên nén và 0,6 giờ sau khi uống dung dịch. Nồng độ huyết tương 6-beta-naltrexol thường gấp 1,5 - 10 lần nồng độ huyết tương của naltrexon, vì sau khi uống naltrexon bị chuyển hóa mạnh bước đầu tại gan.

Naltrexon và 6-beta-naltrexol không tích lũy hoặc tích lũy rất ít sau khi dùng thuốc lâu ngày. Nồng độ huyết tương của 6-beta-naltrexol sau khi dùng naltrexon lâu ngày cao hơn ít nhất 40% nồng độ huyết tương sau khi uống một liều duy nhất; tuy nhiên trên đa số người bệnh, nồng độ huyết tương của naltrexon và 6-beta-naltrexol 24 giờ sau mỗi liều khi uống dài ngày tương tự như nồng độ 24 giờ sau một liều duy nhất. Sau khi uống 15 - 30 phút thuốc bắt đầu tác dụng đối kháng ở một số ít người bệnh đang dùng morphin lâu ngày. Cho uống 1 liều duy nhất naltrexon 15 mg ngay sau khi tiêm morphin dưới da liều 30 mg, tác dụng của thuốc thấy rõ trong vòng 6 giờ, tối đa trong vòng 12 giờ và kéo dài ít nhất 24 giờ. Mức độ và thời gian tác dụng đối kháng của naltrexon liên quan trực tiếp đến nồng độ thuốc trong huyết tương và mô. Thời gian tác dụng tùy thuộc liều dùng và dài hơn thời gian tác dụng của liều tương đương naloxon. Cho uống một liều duy nhất 50 mg naltrexon hydroclorid sau khi tiêm tĩnh mạch 25 mg heroin hoặc tiêm dưới da morphin, thuốc có tác dụng đối kháng rõ rệt trong vòng 24 giờ. Tăng liều naltrexon hydroclorid lên 100 mg hoặc 150 mg thì thời gian đối kháng với tác dụng của 25 mg heroin tiêm tĩnh mạch là tương ứng trong vòng 48 hoặc 72 giờ.

Sinh khả dụng của thuốc uống naltrexon thay đổi ở những người bị suy gan. Ở người bệnh xơ gan có bù hoặc mất bù, giá trị AUC của naltrexon tương ứng gấp 5 hoặc 10 lần giá trị của những người có chức năng gan bình thường.

Sau khi tiêm bắp dạng tác dụng kéo dài, naltrexon được giải phóng chậm và dần dần từ những vi cầu của thuốc bằng cách khuếch tán và mòn dần khi chất trùng hợp polylactid-co-glycolid thoái biến. Sau khi tiêm bắp liều naltrexon 380 mg, nồng độ đỉnh huyết tương naltrexon đạt 12,9 ng/ml trong 2 - 3 ngày (sau khi tiêm 2 giờ có một nồng độ đỉnh đầu tiên thoáng qua); sau 14 ngày nồng độ huyết tương bắt đầu giảm nhưng vẫn còn có thể phát hiện được trong 1 tháng hoặc lâu hơn. Sau khi tiêm bắp liều naltrexon 380 mg, nồng độ đỉnh huyết tương 6-beta-naltrexol thường đạt được trong vòng 3 ngày.

Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 21% - 28%. Naltrexon hydroclorid phân bố rộng khắp cơ thể, vào được dịch não tủy, nhưng các thông số phân bố thay đổi đáng kể giữa các cá thể trong 24 giờ đầu tiên sau khi uống một liều duy nhất. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất 1 mg thuốc vào người khỏe mạnh có chức năng gan và thận bình thường, thể tích phân bố của naltrexon là 1 350 lít. Thể tích phân bố ở người nghiện opiat có chức năng gan thận bình thường sau khi uống liều duy nhất 100 mg khoảng 16,1 lít/kg và sau khi uống liều 100 mg/ngày trong ít nhất 18 ngày là 14,2 lít/kg. Thuốc chuyển hóa ở gan tạo chất chuyển hóa chính là 6-beta-naltrexol có hoạt tính như naltrexon nhưng yếu hơn nhiều. Chưa biết naltrexon và các chất chuyển hóa của thuốc có đi qua nhau thai hay không. Naltrexon và chất chuyển hóa chủ yếu 6-beta-naltrexol có phân bố vào sữa mẹ. Nồng độ huyết tương của naltrexon và 6-beta-naltrexol giảm theo kiểu 2 pha trong 24 giờ đầu sau khi uống một liều duy nhất hoặc trong khi dùng thuốc dài ngày. Sau khi uống liều duy nhất hoặc uống đa liều naltrexon hydroclorid, nửa đời huyết tương của naltrexon và 6-beta-naltrexol ở pha đầu ($t_{½}$ alpha) đạt trung bình tương ứng trong khoảng 1,1 - 3,9 và 2,3 - 3,1 giờ, và nửa đời huyết tương ở pha sau ($t_{½}$ beta) đạt trung bình tương ứng trong khoảng 7 - 10,3 và 11,4 - 16,8 giờ.

Naltrexon dùng đường uống (không phải tiêm bắp) bị chuyển hóa mạnh qua vòng tuần hoàn đầu tại gan, nên nồng độ 6-beta-naltrexol sau khi tiêm bắp thấp hơn nhiều so với nồng độ chất chuyển hóa đạt được sau khi uống. Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu trong vòng 48 giờ dưới dạng đã chuyển hóa, chỉ khoảng dưới 2% ở dạng chưa chuyển hóa, khoảng 5% thải trừ qua phân chủ yếu ở dạng 6-beta-naltrexol. Nửa đời thải trừ của naltrexon khoảng 4 giờ, của 6-beta-naltrexol khoảng 13 giờ không phụ thuộc vào liều.

Dược động học của naltrexon dùng đường tiêm không thay đổi nhiều ở người bệnh bị suy thận (độ thanh thải creatinin là 50 - 80 ml/phút).

Chưa biết lọc máu hoặc thẩm phân màng bụng có loại bỏ được naltrexon không.

Chỉ định

Điều trị củng cố sau cai nghiện opiat thành công với mục đích ngăn ngừa tái nghiện.

Điều trị nghiện rượu cùng với liệu pháp tâm lý cũng với mục đích chống tái nghiện, dùng củng cố sau khi đã cai nghiện thành công.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc hoặc thành phần nào trong thuốc.

Đang dùng opiat (trừ trường hợp cấp cứu), đang có hội chứng cai thuốc cấp tính, nghiện opiat chưa cai (kể cả đang dùng methadon), có hội chứng cai thuốc khi làm test thử naloxon; xét nghiệm nước tiểu dương tính với opiat.

Suy gan, viêm gan cấp.

Thận trọng

Tránh dùng naltrexon cho người đang dùng opiat vì có thể gây hội chứng cai thuốc nặng và đột ngột.

Khi cần phải giảm đau, liều dùng thuốc loại opiat phải cao hơn thông thường nên dễ gây ức chế hô hấp và các tác dụng phụ khác. Cần phải ngừng naltrexon ít nhất 48 giờ trước khi dùng thuốc giảm đau opiat.

Dùng thận trọng ở người bệnh suy gan, suy thận. Phải làm xét nghiệm trước và trong khi điều trị. Phải định kỳ theo dõi chức năng gan ở tất cả người bệnh để phát hiện thương tổn gan hoặc bệnh gan có thể phát triển sau khi dùng thuốc.

Vì thời gian tác dụng của naltrexon có thể ngắn hơn của một số opiat, nên phải giám sát chặt chẽ người bệnh, nếu cần có thể dùng naltrexon nhắc lại.

Thời kỳ mang thai

Do chưa có đầy đủ thông tin về việc dùng thuốc trên người mang thai nên thuốc chỉ dùng cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Do không biết thuốc có bài tiết vào sữa mẹ hay không, vì vậy nên dùng thuốc thận trọng cho người đang nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dưới đây là số liệu tổng hợp ADR của thuốc uống và thuốc tiêm naltrexon. Nói chung, liều uống thường dùng của naltrexon không gây ADR nghiêm trọng; ADR ở người nghiện rượu dùng naltrexon tiêm bắp thường ở mức độ từ nhẹ đến vừa. ADR thường gặp nhất khi uống naltrexon là ở đường tiêu hóa, còn khi tiêm bắp là các phản ứng tại chỗ, buồn nôn và đau đầu.

Rất thường gặp, ADR >10/100

Tim mạch: Ngất.

Thần kinh: Đau đầu, mất ngủ, chóng mặt, lo âu, ngủ gà, dễ kích động, mệt mỏi.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ăn không ngon miệng, tiêu chảy, đau bụng, co cứng cơ bụng.

Hô hấp: Viêm đường hô hấp trên, viêm họng.

Tại chỗ: Phản ứng tại chỗ tiêm (bao gồm thâm tím, đám cứng, đau, ngứa, sưng, nhạy cảm đau).
Cơ - xương: Đau khớp, đau cơ.
Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100
Tiêu hoá: Táo bón, tăng enzym gan, khô miệng.
Thần kinh: Khó ngủ, hồi hộp, giảm hoặc tăng khả năng hoạt động, ức chế tâm thần, hội chứng cai thuốc, ý định tự tử.
Cơ - xương: Co cứng cơ, đau lưng, cứng lưng.
Da: Ban da.
Tiết niệu - sinh dục: Xuất tinh chậm, bất lực.
Khác: Rét run, khát dữ dội.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Tiêu hoá: Đầy hơi, rối loạn tiêu hóa, đau thượng vị hoặc ợ nóng, loét dạ dày, trĩ.
Thần kinh: Chứng nằm ngồi không yên, lú lẫn, ảo giác, ác mộng, thích nói, mất định hướng, bồn chồn, mệt mỏi, ngáp, buồn ngủ, hơi chóng mặt, khó ở.
Cơ - xương: Run cơ, đau vai, đau chân, co giật cơ.
Da: Da dầu, ngứa, trứng cá, rụng tóc.
Hô hấp: Sung huyết mũi, ho, đau họng, tăng tiết nhày.
Tim mạch: Viêm tắc tĩnh mạch, phù, tăng huyết áp, hồi hộp, nhịp nhanh
Khác: Rối loạn thị giác, đau mắt, đau tai, nhạy cảm với ánh sáng, tăng hoặc giảm cân.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Chức năng gan bất thường, ban xuất huyết giảm tiểu cầu, viêm phổi bạch cầu ưa eosin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Ở liều thông thường, tác dụng không mong muốn của naltrexon thường từ mức nhẹ đến trung bình và mất dần sau vài ngày.
Naltrexon có thể làm xuất hiện nhanh và nặng hội chứng cai thuốc ở người nghiện opiat. Triệu chứng cai thuốc có thể xảy ra sau dùng naltrexon 5 phút và kéo dài 48 giờ. Vì vậy, khi bắt buộc dùng opiat để giảm đau trong phẫu thuật, phải ngừng naltrexon trước ít nhất 48 giờ. Các triệu chứng cai thuốc gồm: Thèm thuốc, lú lẫn, buồn ngủ, ảo giác, đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy. Ngoài ra, sốt, lạnh, đau cơ, đau khớp... cũng có thể gặp. Để giảm hội chứng cai thuốc, nên dùng naltrexon đúng theo hướng dẫn ở mục Liều lượng và cách dùng. Ngoài ra để giảm hội chứng cai thuốc, khởi đầu dùng naltrexon nên phối hợp với clonidin.
Độc tính với gan của naltrexon tuỳ thuộc vào liều dùng. Vì vậy cần xác định chức năng gan trước khi dùng thuốc và tránh dùng liều cao hơn thông thường (50 mg/ngày).

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Thuốc uống. Để tránh tác dụng phụ về tiêu hoá, nên uống thuốc cùng với thức ăn, hoặc thuốc kháng acid dạ dày hoặc sau bữa ăn.
Trước khi bắt đầu dùng naltrexon để điều trị củng cố sau cai thuốc opiat, phải chắc chắn người nghiện đã được khử độc hoàn toàn, nghĩa là không còn thuốc opiat trong cơ thể. Vì nguy cơ có thể gây hội chứng cai nghiện quá nhanh nên người nghiện phải cai thuốc opiat ít nhất từ 7 - 10 ngày (đối với thuốc tác dụng ngắn như heroin, morphin, hydromorphin, meperidin…) đến ít nhất 10 - 14 ngày (đối với opiat tác dụng dài như methadon) và phải kiểm tra opiat trong nước tiểu, nếu kết quả âm tính mới bắt đầu liệu pháp naltrexon. Vì có nguy cơ tái phát lạm dụng thuốc trong thời gian này, nên ở một số người bệnh có thể duy trì thời gian cai thuốc ngắn hơn (khoảng 2 - 5 ngày) trước khi bắt đầu liệu pháp naltrexon. Một cách khác, dùng clonidin đồng thời với naltrexon trong thời gian bắt đầu trị liệu để giảm thiểu các triệu chứng của hội chứng cai nghiện. Một số thầy thuốc đã thận trọng đẩy nhanh cai nghiện bằng cách tiêm naloxon nhắc lại và sau đó nhanh chóng bắt đầu liệu pháp naltrexon dùng liều thuốc tăng thêm. Như vậy có thể rút ngắn giai đoạn quá độ từ nghiện opiat sang duy trì naltrexon và nói chung cách này được người bệnh dễ dàng chấp nhận.
Có thể hoàn thành cai opiat cho người bệnh ở môi trường ngoại trú hoặc ở môi trường có giám sát (ví dụ ở bệnh viện). Cai trong môi trường có giám sát cho phép theo dõi người bệnh chặt chẽ hơn trong khi cai nghiện, kiểm soát được việc tìm đến ma túy trái phép, và có hoàn cảnh thuận lợi để bắt đầu liệu pháp naltrexon trong thời điểm chiều hướng tái phát lạm dụng có thể lớn nhất. Không tính đến môi trường cai, nói chung thích hợp hơn cả là cho người bệnh được cai tất cả các thuốc mà họ bị nghiện trước khi bắt đầu liệu pháp naltrexon.
Phải làm test kiểm tra naloxon (một thuốc đối kháng morphin có tác dụng ngắn) để xác định không còn phụ thuộc vào thuốc như sau: Tiêm tĩnh mạch naloxon hydroclorid 200 microgam và theo dõi người bệnh trong 30 giây để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng cai thuốc; nếu không có gì xảy ra, cho thêm một liều 600 microgam và theo dõi người bệnh trong 30 phút. Nếu có dấu hiệu nghi ngờ, làm test kiểm tra lại bằng cách tiêm tĩnh mạch naloxon hydroclorid 1,6 mg. Một cách khác, tiêm tĩnh mạch naloxon hydroclorid 200 microgam và theo dõi người bệnh trong 15 phút để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng cai nghiện. Nếu không có dấu hiệu và triệu chứng cai thuốc xảy ra, cho thêm một liều tiêm tĩnh mạch naloxon hydroclorid 600 microgam và theo dõi người bệnh trong 20 phút nữa để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng cai thuốc. Một cách khác, có thể làm test kiểm tra naloxon với một liều duy nhất 800 microgam tiêm dưới da thay cho cách tiêm tĩnh mạch và theo dõi người bệnh trong 20 phút để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng cai thuốc.
Khi test kiểm tra âm tính, có thể bắt đầu cho uống naltrexon để duy trì cai thuốc.
Liều lượng:
Điều trị củng cố sau cai thuốc opiat:
Liều khởi đầu: Uống 25 mg naltrexon hydroclorid, theo dõi người bệnh trong vòng 1 giờ. Nếu không có bất cứ triệu chứng nào của hội chứng cai thuốc xuất hiện, ngày hôm sau có thể bắt đầu cho liều thường dùng 50 mg/lần/ngày. Một cách khác, uống 10 mg hoặc 12,5 mg naltrexon hydroclorid, sau đó mỗi ngày tăng thêm 10 mg hoặc 12,5 mg cho đến khi đạt liều thường dùng 50 mg/ngày. Cũng có thể dùng liều khởi đầu 5 mg, sau đó cứ mỗi giờ tăng thêm 10 mg cho đến khi đạt tổng liều thường dùng 50 mg/ngày.
Liều duy trì: Liều duy trì thường dùng của naltrexon hydroclorid 350 mg mỗi tuần, uống 50 mg mỗi ngày. Để người bệnh dễ chấp nhận có thể dùng liều cao hơn và kéo dài khoảng cách thời gian theo các chế độ dùng thuốc như sau:
Uống naltrexon hydroclorid liều 50 mg từ thứ hai đến thứ sáu và liều 100 mg vào thứ bảy; uống cách nhật liều 100 mg hoặc uống cách hai ngày liều 150 mg, uống liều 100 mg vào thứ hai và thứ tư và liều 150 mg vào thứ sáu; uống liều 100 mg vào thứ hai và liều 200 mg vào thứ năm.
Hoạt tính đối kháng opiat có phần nào bị giảm nếu uống liều naltrexon hydroclorid cao hơn với khoảng cách thời gian dài hơn, nhưng người bệnh lại dễ chấp nhận với các khoảng cách thời gian 48 - 72 giờ hơn là uống hàng ngày. Đa số các thầy thuốc đều cho rằng nên theo dõi việc tiếp nhận thuốc tại các cơ sở chữa bệnh hoặc có một người trong gia đình chịu trách nhiệm theo dõi để đảm bảo sự tuân thủ của người bệnh.

Chưa xác định được thời gian kéo dài tối ưu dùng naltrexon duy trì và phải dựa vào nhu cầu và đáp ứng với thuốc của từng người bệnh. Thông thường, người nghiện cần tối thiểu 6 tháng để thay đổi ứng xử để duy trì bỏ thuốc, và liệu pháp naltrexon có thể giúp ích trong thời gian này.

Điều trị nghiện rượu cùng với liệu pháp tâm lý:

Có thể bắt đầu liệu pháp naltrexon hydroclorid để điều trị nghiện rượu sau khi xác định người bệnh không có thuốc opiat trong cơ thể. Uống naltrexon hydroclorid 50 mg/ngày, trong 3 tháng. Nếu có tác dụng phụ về tiêu hoá, liều khởi đầu có thể là 25 mg/ngày rồi điều chỉnh dần. Thời gian điều trị tối ưu naltrexon chưa xác định được.

Có thể dùng thuốc tiêm tác dụng kéo dài naltrexon để điều trị nghiện rượu cho người bệnh không có thuốc opiat trong cơ thể.

Tiêm bắp thuốc tiêm tác dụng kéo dài naltrexon 180 mg 4 tuần một lần hoặc mỗi tháng tiêm một lần. Không được vô ý tiêm vào mô mỡ. Nếu bỏ qua một liều, phải dùng liều tiếp theo càng sớm càng tốt. Không cần điều chỉnh liều ở người bị suy gan ở mức độ từ nhẹ đến vừa hoặc suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 - 80 ml/phút). Có thể bắt đầu điều trị bằng thành phẩm thuốc tiêm, không cần thiết phải bắt đầu bằng thuốc uống rồi sau đó mới chuyển sang thuốc tiêm.

Thuốc không dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi vì chưa xác định được độ an toàn.

Tương tác thuốc

Với opiat: Naltrexon gây hội chứng cai thuốc nặng, vì vậy không dùng đồng thời naltrexon với opiat.

Với các thuốc chuyển hóa qua gan: Naltrexon chuyển hóa nhiều ở gan, nên các thuốc chuyển hóa qua gan có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ naltrexon trong huyết tương, vì vậy khi phối hợp cần thận trọng. Trên động vật và *in vitro*, naltrexon và 6-β-naltrexol ức chế chuyển hóa của anilin và aminopyrin ở microsom gan.

Với disulfiram: Không nên dùng đồng thời trừ khi thật cần thiết vì có khả năng làm tăng độc tính với gan.

Với dẫn xuất phenothiazin (thioridazin): Khi dùng đồng thời có thể làm tăng buồn ngủ, có thể gặp ngủ gà, ngủ lịm.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén naltrexon hydroclorid: Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C, trong bao bì kín.

Hộp phân liều thuốc naltrexon để pha hỗn dịch tiêm tác dụng kéo dài: Bảo quản cả hộp nguyên vẹn trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8 ^{o}C. Có thể bảo quản hộp thuốc ở nhiệt độ phòng ≤ 25 ^{o}C trong 7 ngày trước khi sử dụng, không được để đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Chưa có nhiều kinh nghiệm về quá liều và xử trí quá liều naltrexon. Vì vậy khi quá liều, ngay lập tức gây nôn, rửa dạ dày kết hợp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Naltrexon có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Danapha-Natrex 50; Depade; Naltre-50; Nodict; Notexon.

NAPHAZOLIN

Tên chung quốc tế: Naphazoline.

Mã ATC: R01AA08, R01AB02, S01GA01.

Loại thuốc: Tản huyết, giảm sung huyết mũi, mắt. Thuốc chủ vận alpha$_1$.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch nhỏ mũi 0,025%; 0,05%; 0,1%, thuốc xịt mũi 0,05% (dạng muối hydroclorid hoặc nitrat).

Dung dịch nhỏ mắt 0,012%; 0,025%; 0,1 %.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Naphazolin là một dẫn chất imidazolin có tác dụng giống thần kinh giao cảm. Khi nhỏ thuốc vào niêm mạc mắt hoặc mũi, thuốc kích thích trực tiếp lên thụ thể α-adrenergic ở các tiểu động mạch của kết mạc và niêm mạc mũi, làm co mạch tại chỗ nhanh và kéo dài, giảm sưng và sung huyết. Mũi hết ngạt và thở dễ tạm thời, sau đó thường bị ngạt mũi trở lại ở mức độ nhất định. Mắt hết đỏ tạm thời và cũng có thể bị đỏ trở lại. Ngoài ra, thuốc còn có tác dụng làm thông lỗ vòi nhĩ bị tắc. Thuốc có thể gây giãn đồng tử khi nhỏ mắt nhiều lần.

Thuốc không có tác dụng trong điều trị phản ứng mẫn cảm chậm như viêm da - kết mạc do tiếp xúc.

Dược động học

Sau khi nhỏ dung dịch naphazolin hydroclorid trên niêm mạc hay kết mạc, tác dụng co mạch đạt trong vòng 10 phút và kéo dài trong khoảng 2 - 6 giờ. Đôi khi thuốc có thể hấp thu và gây tác dụng toàn thân. Chưa có thông báo về phân bố và thải trừ của thuốc.

Chỉ định

Nhỏ mũi hoặc xịt để giảm tạm thời triệu chứng sung huyết do viêm mũi cấp hoặc mạn tính, cảm lạnh, cảm mạo hoặc dị ứng.

Naphazolin cũng có thể dùng để giảm sưng, dễ quan sát niêm mạc mũi và họng trước khi phẫu thuật hoặc thủ thuật chẩn đoán, làm thông lỗ vòi nhĩ bị tắc ở người bệnh viêm tai.

Dùng nhỏ vào kết mạc mắt để giảm sung huyết, ngứa và kích ứng như dị ứng phấn hoa, lạnh, bụi, khói, gió, bơi lội, hoặc đeo kính áp tròng.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với naphazolin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Một nhà sản xuất khuyến cáo chống chỉ định dùng dung dịch nhỏ mắt naphazolin 0,1% cho trẻ sơ sinh và trẻ em.

Người bị bệnh glôcôm, glôcôm góc đóng không dùng naphazolin nhỏ mắt.

Trước khi làm thủ thuật cắt mống mắt ở những bệnh nhân có khả năng bị glôcôm góc đóng.

Thận trọng

Không nên dùng cho trẻ em dưới 6 tuổi do tác dụng ức chế thần kinh trung ương có thể gây hôn mê và hạ thân nhiệt, đặc biệt là trẻ sơ sinh. Nếu cần thiết, có thể dùng dung dịch 0,025% nhưng phải hết sức thận trọng theo chỉ dẫn và theo dõi của thầy thuốc.

Chỉ được dùng dung dịch 0,05% cho trẻ em dưới 12 tuổi khi có chỉ dẫn và giám sát của thầy thuốc.

Không nên dùng nhiều lần và liên tục để tránh bị sung huyết nặng trở lại. Khi dùng thuốc nhỏ mũi liên tục 3 ngày không thấy đỡ, người bệnh cần ngừng thuốc và đi khám bác sĩ. Khi đang dùng naphazolin nhỏ mắt, nếu thấy mắt vẫn đau, kích ứng hoặc nhìn mờ sau 48 giờ dùng thuốc hoặc có biểu hiện hấp thu toàn thân như nhức đầu, buồn nôn, hạ thân nhiệt, cần ngừng thuốc và đi khám bác sĩ.

Thận trọng khi dùng cho những người bị cường giáp, bệnh tim, bệnh động mạch vành, chứng xơ vữa động mạch não, bệnh hen xuyễn mạn tính, bệnh tăng huyết áp hoặc đái tháo đường, người đang dùng các chất ức chế monoamin oxidase. Một số nhà sản xuất khuyến cáo không nên dùng cho các trường hợp trên.

Thời kỳ mang thai

Chưa rõ ảnh hưởng của naphazolin trên bào thai. Chỉ nên dùng thuốc này khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ naphazolin có tiết vào sữa mẹ không. Chỉ nên dùng thuốc này khi thật cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những phản ứng phụ nghiêm trọng ít xảy ra khi dùng tại chỗ naphazolin ở liều điều trị. Một số phản ứng phụ thường gặp nhưng thoáng qua như kích ứng niêm mạc nơi tiếp xúc; phản ứng sung huyết trở lại có thể xảy ra khi dùng thường xuyên hoặc trong thời gian dài. Có thể xảy ra một số phản ứng toàn thân.

Thường gặp, ADR > 1/100

Kích ứng tại chỗ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Nhỏ mũi: Cảm giác bỏng, rát, khô hoặc loét niêm mạc, hắt hơi; sung huyết trở lại với biểu hiện như đỏ, sưng và viêm mũi khi dùng thường xuyên, lâu ngày.

Mắt: Nhìn mờ, giãn đồng tử, tăng hoặc giảm nhãn, co quắp mi mắt.

Khác: Vã mồ hôi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Kích thích tim như hồi hộp, đánh trống ngực, xanh xao tái nhợt.

Thần kinh trung ương: Buồn nôn, đau đầu, chóng mặt, lo lắng, căng thẳng, lơ mơ, ảo giác, co giật, ức chế hệ thần kinh trung ương, bệnh về tâm lý kéo dài.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tránh dùng thuốc kéo dài, các biểu hiện nhẹ thường hết khi ngừng thuốc, chỉ cần theo dõi. Trong trường hợp thật đặc biệt, có thể tiêm tĩnh mạch phentolamin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nhỏ mắt: Nhỏ thuốc vào túi kết mạc của mắt, đồng thời dùng ngón tay ấn vào túi tuyến lệ trong 1 - 2 phút để làm giảm sự hấp thu vào cơ thể và giảm tác dụng không mong muốn của thuốc.

Nhỏ mũi: Xịt hoặc nhỏ thuốc vào một bên lỗ mũi, đồng thời ấn nhẹ nhàng bên kia và ngược lại.

Liều dùng:

Sung huyết mũi (ngạt mũi): Thời gian dùng không nên quá 3 - 5 ngày.

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Dùng dung dịch 0,05%, nhỏ 1 - 2 giọt hoặc xịt vào mỗi lỗ mũi, 3 - 6 giờ một lần nếu cần.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: Dùng dung dịch 0,025 hoặc 0,05% (dưới sự theo dõi của thầy thuốc). Nhỏ 1 - 2 giọt hoặc xịt vào mỗi lỗ mũi, 6 giờ một lần nếu cần.

Sung huyết kết mạc:

Trẻ em trên 6 tuổi và người lớn: Dùng dung dịch 0,01% - 0,1%. Nhỏ vào kết mạc 1 - 2 giọt, 3 - 4 giờ một lần. Không dùng liên tục quá 3 - 4 ngày nếu không có chỉ dẫn của thầy thuốc chuyên khoa.

Tương tác thuốc

Sử dụng các thuốc giống thần kinh giao cảm nói chung cũng như naphazolin cho người bệnh đang dùng các thuốc ức chế monoamin oxidase, maprotilin, hoặc các thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể gây phản ứng tăng huyết áp nặng.

Naphazolin hiệp đồng tác dụng với các thuốc giống thần kinh giao cảm khác khi dùng đồng thời và làm giảm tác dụng của lobenguan I 123.

Tác dụng của naphazolin có thể tăng khi dùng đồng thời với atomoxetin, cannabinoid, các thuốc ức chế monoamin oxidase hoặc các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Độ ổn định và bảo quản

Trong lọ kín, tránh ánh sáng, để ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Tương kỵ

Nhôm. Không đựng thuốc trong các đồ đựng bằng nhôm vì nhôm làm hỏng thuốc.

Quá liều và xử trí

Ngộ độc do quá liều (khi dùng tại chỗ liều quá cao hoặc uống nhầm) có thể gây ức chế hệ TKTW như hạ nhiệt, tim đập chậm, ra mồ hôi, buồn ngủ, co giật, hôn mê (đặc biệt ở trẻ em).

Xử trí: Chủ yếu bằng điều trị triệu chứng và bổ trợ.

Thông tin qui chế

Naphazolin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Euvinex; Ghi-niax; Rhinex; Rhynixsol.

NAPROXEN

Tên chung quốc tế: Naproxen.

Mã ATC: G02CC02, M01AE02, M02AA12.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Có 2 dạng: Naproxen và naproxen natri.

Viên nén: 220; 275; 412,5 và 550 mg naproxen natri, tương đương với 200; 250; 375 và 500 mg naproxen.

Viên nén bao phim: 275 và 550 mg naproxen natri, tương đương với 250 và 500 mg naproxen.

Viên bao tan trong ruột hoặc viên giải phóng chậm 412,5 mg và 550 mg naproxen natri, tương đương 375 mg và 500 mg naproxen.

Viên đặt trực tràng: 500 mg naproxen.

Hỗn dịch dùng để uống: 125 mg naproxen/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Naproxen là một thuốc chống viêm không steroid dẫn xuất từ acid propionic, có tác dụng giảm đau, hạ sốt, chống viêm và ức chế tiểu cầu kết tụ. Nhìn chung tác dụng chống viêm, giảm đau của naproxen là do ức chế tổng hợp prostaglandin trong các mô của cơ thể bằng cách ức chế cyclooxygenase (COX), một enzym xúc tác tạo thành các tiền chất prostaglandin (endoperoxid) từ acid arachidonic. Do thuốc ức chế lên cả 2 loại cyclooxygenase 1 và 2 (COX-1 và COX-2) nên có ADR giống aspirin và các thuốc chống viêm không steroid khác. Tuy nhiên, mức độ ức chế ưu tiên lên COX-2 mạnh hơn COX-1 so với aspirin, indomethacin nên một số ADR của thuốc trên đường tiêu hóa ít hơn. Để có tác dụng chống viêm, giảm đau nồng độ naproxen huyết tương cần có 30 - 90 microgam/ml. Giảm đau đạt được tối đa 2 giờ sau khi uống naproxen (viên thông thường) và trong vòng 1 giờ sau khi uống naproxen natri. Thời gian tác dụng của cả 2 loại thường là 7 - 12 giờ. Do hấp thu chậm, viên giải phóng chậm cũng giảm đau chậm hơn. Do naproxen ức chế tổng hợp prostaglandin (đặc biệt prostaglandin E2 và F2x), có thể làm giảm tần suất về cường độ co bóp tử cung, vì vậy liệu pháp naproxen có hiệu quả làm giảm đau hành kinh và làm giảm mất máu ở phụ nữ bị rong kinh. Naproxen làm giảm thân nhiệt ở người bị sốt, cơ chế có thể là do ức chế tổng hợp prostaglandin ở hệ TKTW (có thể ở hạ đồi). Naproxen còn có thể ức chế kết tập tiểu cầu và kéo dài thời gian chảy máu, nhưng không ảnh hưởng đến thời gian prothrombin hoặc thời gian đông máu toàn bộ. Dùng naproxen lâu dài không gây nhờn thuốc hoặc phụ thuộc thuốc.

Dược động học

Naproxen hấp thu nhanh và có sinh khả dụng đường uống đạt 95%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 2 - 4 giờ. Tuy nhiên, ở mỗi dạng khác nhau, naproxen có thể hấp thu khác nhau. Dưới dạng muối naproxen natri, thời gian đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương nhanh hơn (C_{max} 1 - 2 giờ). Thức ăn trong dạ dày làm chậm hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu thuốc. Khi uống naproxen một liều duy nhất với một thuốc kháng acid nồng độ đỉnh naproxen trong huyết tương không thay đổi, thời gian đạt được nồng độ đỉnh bị rút ngắn, nhưng không có ý nghĩa lâm sàng. Naproxen và naproxen natri cũng được hấp thu tốt qua đường trực tràng nhưng thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương chậm hơn nhiều so với đường uống.

Ở liều điều trị, thuốc gắn vào protein huyết tương trên 99%. Khi các vị trí gắn naproxen với protein bão hòa (liều 500 mg/lần, 2 lần/ngày) nồng độ thuốc tự do trong huyết tương tăng lên và tăng sự thanh thải thuốc qua thận. Ở người bệnh bị suy thận, thuốc gắn protein huyết tương giảm so với người bình thường. Thể tích phân bố khoảng 0,16 lít/kg. Thuốc có thể khuếch tán vào dịch ổ khớp, nhau thai. Trong sữa mẹ nồng độ thuốc xấp xỉ 1% so với nồng độ trong huyết tương mẹ. Naproxen được chuyển hóa mạnh ở gan thành 6-desmethylnaproxen, không có hoạt tính sinh học. Khoảng 95% liều dùng được đào thải qua nước tiểu dưới dạng chưa bị chuyển hóa (< 1%), 6-desmethylnaproxen (< 1%) và các dạng liên hợp glucuronid và dạng liên hợp khác (66 - 92%). Dưới 5% liều thuốc thải trừ qua phân. Nửa đời của thuốc trong huyết tương khoảng 13 giờ. Nửa đời huyết tương và sự đào thải thuốc tương tự ở trẻ em và người lớn. Độ thanh thải naproxen khoảng 0,13 ml/phút/kg.

Chỉ định

Các bệnh về xương - khớp: Viêm cột sống dính khớp, thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp kể cả viêm khớp tự phát thiếu niên.

Đau bụng kinh nguyệt.

Đau đầu, kể cả chứng đau nửa đầu.

Đau sau phẫu thuật.

Đau do tổn thương phần mềm

Bệnh gút cấp.

Sốt.

Chống chỉ định

Người có tiền sử mẫn cảm với naproxen và các thuốc chống viêm không steroid khác, những người có tiền sử viêm mũi dị ứng, hen phế quản, nổi mày đay sau khi dùng aspirin, đặc biệt người đã có dị ứng với aspirin.

Suy gan nặng.

Suy thận nặng.

Loét dạ dày - tá tràng.

Viêm trực tràng hoặc chảy máu trực tràng.

Phụ nữ có mang 3 tháng cuối thai kỳ.

Điều trị đau quanh thời gian phẫu thuật ghép nối tắt động mạch vành.

Thận trọng

Do thuốc có ADR trên đường tiêu hóa nên trong quá trình điều trị cần theo dõi các triệu chứng bất thường ở đường tiêu hóa đặc biệt với người bệnh đang dùng thuốc chống đông máu. Khi có triệu chứng chảy máu đường tiêu hóa phải ngừng thuốc ngay.

Thận trọng khi dùng naproxen để điều trị hạ sốt, giảm đau vì có thể làm lu mờ các dấu hiệu nhiễm khuẩn gây khó khăn trong chẩn đoán bệnh. Nếu người bệnh tự điều trị để giảm đau đến 10 ngày không đỡ hoặc hạ sốt đến 3 ngày không hạ được sốt thì phải đi khám bệnh ở các cơ sở y tế.

Khi dùng thuốc ở những người bệnh có tổn thương thận cần hết sức thận trọng vì 95% naproxen và chất chuyển hóa của naproxen được lọc và thải trừ qua thận, phải thường xuyên kiểm tra creatinin huyết để chọn liều thấp nhất có tác dụng. Không khuyến cáo dùng cho người bệnh có Cl_{cr} < 20 ml/phút.

Naproxen ức chế COX, làm giảm sự tưới máu thận, do vậy ở những người bệnh suy tim, xơ gan, thận hư đang dùng thuốc lợi niệu, người bệnh suy thận mạn, đặc biệt ở người cao tuổi khi bắt đầu dùng naproxen cần phải kiểm tra cẩn thận thể tích nước tiểu và chức năng thận.

Không khuyến cáo dùng naproxen hoặc cân nhắc ngừng naproxen cho phụ nữ mang thai hoặc đang thực hiện sử dụng thuốc tránh thai.

Thận trọng khi dùng naproxen trên bệnh nhân tim mạch vì có thể làm tăng tai biến về tim mạch. Để giảm thiểu các tai biến tim mạch, phải dùng liều thấp nhất có hiệu quả và trong một thời gian ngắn nhất nếu có thể. Cần hướng dẫn người bệnh về các triệu chứng và dấu hiệu tim mạch nặng (đau ngực, khó thở, nói líu nhíu).

Thận trọng khi dùng naproxen cho người bị tăng huyết áp do thuốc có thể làm tăng huyết áp nặng lên.

Khi đặt trực tràng naproxen có thể gây kích ứng trực tràng hoặc chảy máu.

Thuốc làm giảm sự tập trung tư tưởng nên phải thận trọng khi lái tàu xe, vận hành máy móc.

Thời kỳ mang thai

Cho tới nay, chưa có nghiên cứu nào thỏa đáng và được kiểm soát cho naproxen dùng cho phụ nữ có thai. Thuốc chỉ dùng trong 6 tháng đầu thai kỳ khi lợi ích trội hơn nguy cơ đối với thai nhi. Chống chỉ định dùng naproxen trong 3 tháng cuối thai kỳ vì thuốc có nguy cơ kéo dài thời gian mang thai, làm đóng ống động mạch sớm, tăng nguy cơ viêm ruột hoại tử hoặc xuất huyết nội sọ, thiếu oxy mô nghiêm trọng do tăng áp lực động mạch phổi kéo dài.

Thời kỳ cho con bú

Naproxen vào sữa mẹ với một lượng rất nhỏ, tuy nhiên nó có thể gây ADR cho trẻ, vì vậy nếu bà mẹ dùng thuốc nên ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Đau bụng vùng thượng vị, buồn nôn, nôn, trướng bụng.

TKTW: Đau đầu, ù tai, chóng mặt, mất ngủ hoặc buồn ngủ

Ngoài da: Ngứa, phát ban, chảy mồ hôi, ban xuất huyết.

Cơ quan cảm giác: Ù tai, rối loạn thính giác, rối loạn thị giác.

Hệ tim mạch: Phù, khó thở, đánh trống ngực.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Hệ tiêu hoá: Bất thường về các xét nghiệm đánh giá chức năng gan, chảy máu đường tiêu hóa hoặc thủng đường tiêu hoá, nôn ra máu, vàng da, đi ngoài phân đen, loét chảy máu hoặc thủng dạ dày, nôn.

Hệ tiết niệu: Viêm cầu thận, đái máu, viêm thận kẽ, hội chứng thận hư.

Huyết học: Giảm bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ái toan, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu, thiếu máu bất sản.

TKTW: Trầm cảm, có giấc mơ bất thường, giảm khả năng tập trung, mất ngủ, khó chịu, đau cơ, yếu cơ.

Ngoài da: Rụng tóc, viêm da do tăng nhạy cảm với ánh sáng, ban ngoài da.

Trên tai và mắt: rối loạn thính giác, ù tai, rối loạn thị giác, viêm dây thần kinh thị giác, mờ đục giác mạc.

Hệ tim mạch: Suy tim ứ huyết.

Phản ứng kiểu phản vệ, rối loạn kinh nguyệt, sốt, viêm màng não vô khuẩn. Viêm loét miệng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi đang dùng thuốc, người bệnh thấy có ADR cần ngừng ngay việc dùng thuốc và hỏi ý kiến thầy thuốc. Trong những trường hợp

có rối loạn nhẹ ở đường tiêu hóa nên uống thuốc vào bữa ăn. Khi gặp các phản ứng bất thường nặng, cần phải đi đến trung tâm y tế gần nhất kiểm tra để có hướng xử trí kịp thời.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc được uống với 1 cốc nước đầy hoặc vào bữa ăn sẽ giảm thiểu ADR ở đường tiêu hoá. Dạng viên bao tan trong ruột phải nuốt cả viên, không được bẻ, cắn, nhai, và dạng này không dùng để điều trị cơn đau cấp.

Liều lượng:

Viên naproxen natri 220, 275 hoặc 550 mg tương đương với viên naproxen 200, 250 hoặc 500 mg, tương ứng. Liều lượng ghi dưới đây là tính theo naproxen và phải được điều chỉnh cẩn thận tùy theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bệnh, phải dùng liều thấp nhất mà có hiệu quả. Cần phải cân nhắc dùng liều thấp hơn đối với người suy thận, suy gan hoặc người cao tuổi.

Người lớn:

Viêm khớp dạng thấp, thoái hóa xương khớp, viêm cột sống dính khớp:

Liều thông thường naproxen: 250 - 500 mg/lần, ngày uống 2 lần, sáng và chiều. Một cách khác, 250 mg uống buổi sáng và 500 mg uống buổi chiều. Liều sau phải điều chỉnh tùy theo đáp ứng và dung nạp của người bệnh đối với thuốc.

Không cần thiết phải cho thuốc nhiều hơn 2 lần mỗi ngày. Liều buổi sáng và buổi chiều không cần phải bằng nhau. Nếu người bệnh dung nạp tốt với liều thấp, liều có thể tăng tới 1,5 g/ngày trong một thời gian ngắn khi cần (tối đa 6 tháng). Phải thấy lợi ích lớn hơn nguy cơ thì mới dùng liều cao. Các triệu chứng đau, viêm thường bắt đầu giảm trong vòng 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Nếu bệnh không đỡ trong vòng 2 tuần, có thể điều trị thêm 2 tuần nữa. Nếu không đỡ sau 4 tuần, cần thay thế thuốc khác và đặc biệt cần tìm nguyên nhân gây đau.

Đối với viên naproxen giải phóng chậm: Liều thường dùng naproxen 750 - 1 000 mg, ngày uống 1 lần. Nếu tự điều trị để giảm đau tạm thời do thoái hóa khớp ở người lớn ≤ 65 tuổi: Liều thông thường 200 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày hoặc liều đầu 400 mg và 12 giờ sau uống 200 mg naproxen (tổng liều không được quá 600 mg). Nếu bệnh nhân > 65 tuổi, liều naproxen không được quá 200 mg/lần, 2 lần/ngày, không được dùng quá 10 ngày, trừ khi có chỉ định của thầy thuốc.

Viêm khớp cấp do gút:

Liều thông thường ở người lớn: Liều đầu 750 mg/lần, tiếp theo là 250 mg/lần, uống cách nhau 8 giờ/1 lần, điều trị tiếp tục cho tới khi đỡ. Đau và sưng thường giảm trong vòng 24 - 48 giờ.

Đau cấp ở cơ xương, thống kinh:

Liều thông thường ở người lớn: 500 mg, tiếp theo là 250 mg, uống cách nhau 6 - 8 giờ/lần khi cần. Tổng liều ngày đầu không được vượt quá 1 250 mg. Sau đó, tổng liều hàng ngày không được vượt quá 1 000 mg.

Đau nửa đầu: Khi có triệu chứng đầu tiên đe dọa: 750 mg, sau đó nếu cần, có thể cho tiếp theo, ít nhất sau nửa giờ, từ 250 - 500 mg suốt ngày cho tới tổng liều tối đa hàng ngày là 1 250 mg.

Sốt: Để hạ sốt, liều dùng thông thường được khuyến cáo ở trên (tự điều trị), tự chữa sốt không được quá 3 ngày.

Trẻ em:

Viêm khớp tự phát thiếu niên: Trẻ em 2 - 18 tuổi, liều thông thường 5 - 7,5 mg/kg naproxen, 2 lần/ngày (tối đa 1 000 mg/ngày).

Đau và viêm do các bệnh cơ xương, thống kinh: Trẻ em từ 1 tháng tuổi - 18 tuổi, liều thường dùng 5 mg/kg naproxen/lần, 2 lần/ngày (tối đa 1 000 mg/ngày).

Tương tác thuốc

Không được kết hợp naproxen với các thuốc chống viêm không steroid khác do làm tăng nguy cơ chảy máu và gây loét dạ dày - tá tràng.

Thuốc chống đông máu đường uống, heparin và ticlopidin: Tăng nguy cơ chảy máu do ức chế kết tập tiểu cầu.

Lithi: Giảm thải trừ lithi qua thận, do đó có thể gây ngộ độc.

Methotrexat: Naproxen ức chế sự thải trừ qua thận của methotrexat và làm giảm tưới máu qua thận (do ức chế sự tổng hợp prostaglandin) nên làm tăng methotrexat trong máu có thể gây độc nặng, có khi tử vong.

Thuốc chống đái tháo đường dẫn xuất sulfonylurê: Naproxen không ảnh hưởng đến tác dụng của tolbutamid trên nồng độ glucose huyết.

Thuốc lợi niệu và thuốc chống tăng huyết áp: Naproxen làm giảm tác dụng do ức chế tác dụng gây giãn mạch của prostaglandin.

Probenecid: Probenecid làm tăng nồng độ trong huyết tương và nửa đời thải trừ của naproxen do ức chế tạo thành các chất liên hợp glucuronid của naproxen và làm giảm thanh thải qua thận.

Cholestyramin: Làm chậm hấp thu naproxen khi phối hợp cùng.

Sucralfat: Làm chậm hấp thu của naproxen.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Chưa có thông tin nhiễm độc đe dọa tính mạng ở người do dùng quá liều naproxen hoặc naproxen natri. Có một số trường hợp nhiễm độc cấp do quá liều ở trẻ em. Suy thận cấp và tăng kali huyết đã được báo cáo ở trẻ 2 tuổi dùng naproxen để chữa viêm khớp tự phát thiếu niên với liều 20 mg/kg/ngày trong 1 tháng; Một trẻ khác 2 tuổi, khi dùng với liều 625 mg naproxen thấy tăng biểu hiện khó tiêu. Tử vong đã xảy ra ở một trẻ 8 tháng tuổi sau khi uống 110 - 440 mg naproxen natri do sốt trong 5 ngày.

Triệu chứng quá liều ở người lớn: Ợ nóng, nôn và co giật thường xảy ra, có thể có buồn ngủ và kéo dài thời gian đông máu. Đã thấy một số triệu chứng nặng như: Co giật, ngừng thở, nhiễm acid chuyển hóa, suy giảm chức năng.

Xử trí:

Trong trường hợp quá liều cấp: Ngay lập tức làm sạch dạ dày bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày. Với những người bệnh bị hôn mê hoặc co giật mất phản xạ nôn thì rửa dạ dày chỉ được tiến hành sau khi đã đặt nội khí quản để phòng người bệnh hít phải dịch dạ dày.

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ, có thể uống than hoạt để giảm hấp thu của thuốc. Vì thuốc có tỉ lệ gắn vào protein rất cao nên khi quá liều lọc máu không mang lại hiệu quả.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ bao gói kín ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C và tránh ánh sáng.

Thông tin quy chế

Naproxen có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Apranax; Naporexil-275; Naprofar; Narigi-250; Naxenfen; Propain.

NATAMYCIN

Tên chung quốc tế: Natamycin.

Mã ATC: A01AB10, A07AA03, D01AA02, G01AA02, S01AA10.

Loại thuốc: Thuốc chống nấm (tại chỗ).

Dạng thuốc và hàm lượng
Hỗn dịch nhỏ mắt 5%;
Thuốc mỡ tra mắt 1%;
Kem bôi trên da 2%;
Viên ngậm 10 mg; Viên nén 100 mg; Viên đặt âm đạo 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Natamycin là kháng sinh chống nấm được tạo ra trong quá trình phát triển của *Streptomyces natalensis*. Natamycin có tác dụng chống nấm liên kết với các sterol ở màng tế bào nấm, làm biến đổi tính thấm và chức năng của màng, làm cho kali và các thành phần tế bào thiết yếu khác bị cạn kiệt. Cơ chế tác dụng này tương tự như cơ chế của amphotericin B và nystatin.
Phổ tác dụng: In vitro, ở nồng độ 1 - 25 microgam/ml thuốc có thể ức chế các chủng nấm *Aspergillus, Candida, Cephalosporium, Curvularia, Fusarium, Penicillinum, Microsporum, Epidermophyton, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum và Sporothrix schenckii*. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) hầu hết các nấm nhạy cảm là 1 - 10 microgam/ml. Ngoài ra, natamycin còn có một vài tác dụng lên *Trichomonas vaginalis*. Thuốc không tác dụng lên các vi khuẩn Gram dương, Gram âm và các virus.
Thuốc có tác dụng diệt nấm nhưng người bệnh vẫn có thể bị tái nhiễm nếu không giữ vệ sinh và tránh lây nhiễm từ nguồn có nấm (quần áo, khăn mặt, v.v…).
Dược động học
Thuốc hấp thu kém ở đường tiêu hóa, không hấp thu qua da lành hoặc qua niêm mạc khi dùng tại chỗ. Khi nhỏ vào mắt, thuốc có trong tổ chức đệm giác mạc với nồng độ có tác dụng điều trị, nhưng không vào được các dịch nhãn cầu và không hấp thu vào trong cơ thể.

Chỉ định
Điều trị tại chỗ:
Viêm bờ mi mắt, viêm kết mạc, viêm giác mạc do các chủng nấm nhạy cảm, bao gồm cả *Fusarium solani*.
Nhiễm nấm *Candida* ở da, niêm mạc miệng, âm đạo, ruột.
Nhiễm *Trichomonas* âm đạo (nhưng ít hiệu quả hơn uống metronidazol).

Chống chỉ định
Dị ứng với natamycin hoặc với bất kỳ một trong các thành phần của chế phẩm.
Rối loạn chuyển hóa porphyrin.
Để tránh bị bội nhiễm, không được dùng natamycin đồng thời với corticosteroid tại chỗ trong điều trị nhiễm nấm ở mắt.

Thận trọng
Độc tính của natamycin có vẻ thấp khi dùng tại chỗ. Do kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế khi dùng hỗn dịch natamycin nhỏ mắt nên cần giám sát người bệnh về phản ứng có hại ít nhất 2 lần mỗi tuần. Nếu có dấu hiệu nhiễm độc hoặc dị ứng, phải ngừng thuốc ngay.

Thời kỳ mang thai
Do còn ít kinh nghiệm khi sử dụng natamycin cho phụ nữ mang thai, nên cần thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Thuốc có thể dùng được cho phụ nữ cho con bú vì thuốc rất ít có khả năng vào sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thuốc nhỏ mắt: Kích ứng mắt, mắt đỏ, sưng mi mắt.
Kem bôi da: Viêm da tiếp xúc, kích ứng da.
Thuốc uống: Rối loạn tiêu hóa.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Ngừng dùng thuốc. Điều trị triệu chứng.

Liều lượng và cách dùng
Viêm bờ mi, viêm kết mạc do nấm nhạy cảm: Điều trị ban đầu, nhỏ 1 giọt hỗn dịch 5% hoặc bôi thuốc mỡ 1% vào túi kết mạc, 4 - 6 lần mỗi ngày.
Viêm giác mạc do nấm nhạy cảm: Điều trị ban đầu, nhỏ 1 giọt hỗn dịch 5% (hoặc bôi thuốc mỡ 1%) vào túi kết mạc mắt bị nhiễm, cứ 1 - 2 giờ/lần. Sau 3 - 4 ngày điều trị, thường có thể giảm số lần nhỏ thuốc 6 - 8 lần mỗi ngày; trong nhiều trường hợp, liều có thể giảm dần cách nhau 4 - 7 ngày/1 lần giảm. Nếu sau 7 - 10 ngày điều trị mà không có dấu hiệu cải thiện, cần thay đổi thuốc khác. Nếu có đáp ứng tốt, natamycin thường phải tiếp tục dùng trong 14 - 21 ngày, hoặc cho tới khi không còn dấu hiệu viêm giác mạc tiến triển nữa.
Nấm da và âm đạo nhiễm *Candida* và *Trichomonas*: Dùng kem 2%.
Nấm âm đạo: Dùng viên đặt âm đạo 10 mg.
Nhiễm nấm ở ruột, liều dùng có thể tới 400 mg/ngày chia làm nhiều liều nhỏ.
Nấm *Candida* ở miệng, dùng viên nén 10 mg để ngậm, 4 - 6 giờ 1 lần.

Tương tác thuốc
Dùng đồng thời với corticosteroid tại chỗ, có nguy cơ thúc đẩy nhiễm khuẩn lan rộng.

Độ ổn định và bảo quản
Các dạng thuốc natamycin cần để trong đồ bao gói kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Riêng thuốc mỡ, thuốc kem cần để ở nơi mát, dưới 25 °C. Dạng hỗn dịch và kem không được để đóng băng.

Quá liều và xử trí
Không có tài liệu. Tuy nhiên ít có khả năng quá liều vì thuốc chủ yếu được dùng tại chỗ và hấp thu kém ở đường tiêu hóa.

Thông tin quy chế
Natamycin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Natacare; Natacina; Natamocin; Natasan.

NATRI BICARBONAT

Cục Quản lý Dược đã thông báo ngừng cấp số đăng ký lưu hành thuốc chứa đơn thành phần natri bicarbonat dùng đường uống với chỉ định kháng acid dịch vị (xem Thông tin quy chế) do nguy cơ và tác dụng không mong muốn của thuốc đem lại. Các thông tin về dạng uống mang tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Sodium bicarbonate.

Mã ATC: B05CB04, B05XA02.

Loại thuốc: Thuốc chống acid và thuốc kiềm hóa (điều trị nhiễm acid và kiềm hóa nước tiểu).

Dạng thuốc và hàm lượng
Dung dịch tiêm: 1,4%; 4,2%; 7,5%; 8,4%.
Lọ thủy tinh 10 ml, 50 ml, 100 ml.
Chai thủy tinh 250 ml, 500 ml.
Dung dịch natri bicarbonat còn chứa dinatri edetat, nước cất tiêm và một số chất điện giải.
1 ml dung dịch 8,4% = 1 mEq = 1 mmol.
Thuốc chống acid dạng uống
Viên nén: 325 mg, 500 mg, 650 mg, 1000 mg (1 mEq = 84 mg)

Gói: 5 g, 10 g, 20 g, 50 g, 100 g bột.
Viên phối hợp: Có natri bicarbonat và các thuốc chống acid khác như nhôm hydroxyd, magnesi carbonat, magnesi trisilicat, bismuth subnitrat.
Dạng uống (hoặc qua ống thông mũi - dạ dày) dùng để chuẩn bị làm xét nghiệm: Chế phẩm thường phối hợp natri bicarbonat và một số chất điện giải khác như natri sulfat, natri clorid, kali clorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dung dịch tiêm truyền

Natri bicarbonat giữ vai trò quan trọng trong hệ thống đệm của khoang ngoại bào. Tác dụng đệm diễn ra theo phương trình sau:

$$HCO^-_3 + H^+ \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow CO_2 + H_2O$$

Tác dụng kiềm hóa xảy ra nhanh. Dung dịch natri bicarbonat dùng có hiệu quả khi đường thông khí phổi không bị tổn thương vì tác dụng đệm làm tăng sự giải phóng carbon dioxid.
Truyền natri bicarbonat gây ra tác dụng kiềm hóa nhanh trong trường hợp nhiễm acid chuyển hóa, nhiễm acid do acid lactic hoặc trong trường hợp cần kiềm hóa.
Thuốc chống acid dạng uống: Natri bicarbonat là một thuốc chống acid, làm giảm độ acid ở dạ dày. Hiện nay natri bicarbonat thường không dùng đơn độc, mà dùng phối hợp với các thuốc khác như nhôm hydroxyd, magnesi trisilicat, magnesi carbonat, magnesi hydroxyd, calci carbonat, bismuth subnitrat, L-glutamin, acid alginic, cao scopolia, cao datura, enzym tiêu hóa...
Trong các dạng thuốc mà natri bicarbonat là thành phần đệm, tỉ lệ natri bicarbonat trong chế phẩm rất thấp nên tác dụng dược lý của natri bicarbonat rất hạn chế (các dạng uống dùng cho xét nghiệm, để điều trị các bệnh và các hội chứng khác).
Dược động học
Sau khi truyền tĩnh mạch natri bicarbonat, tác dụng xảy ra tức thời. Điều trị nhiễm acid chuyển hóa không được quá nhanh. Chỉ nên bắt đầu điều trị một nửa liều đã tính và sau đó dựa vào phân tích khí máu để tiếp tục điều trị về sau.
Sau khi uống, natri bicarbonat trung hòa nhanh acid của dạ dày. Thuốc được hấp thu tốt.

Chỉ định

Thuốc để làm kiềm hóa, được chỉ định dùng trong nhiễm toan chuyển hóa, kiềm hóa nước tiểu hoặc dùng làm thuốc kháng acid (dạ dày).
Làm giảm các triệu chứng khó chịu trong nhiễm trùng tiết niệu nhẹ.

Chống chỉ định

Không dùng bicarbonat hoặc các thuốc có thành phần bicarbonat cho bệnh nhân có hạ calci, hạ clo, tăng aldosteron máu.
Giải độc do uống acid vô cơ mạnh, do khí CO_2 sinh ra trong quá trình trung tính hóa có thể gây căng phồng và thoát vị dạ dày.
Không dùng natri bicarbonat đơn độc để điều trị rối loạn tiêu hóa và khó tiêu.
Không dùng các dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch natri bicarbonat trong trường hợp nhiễm kiềm hô hấp và nhiễm kiềm chuyển hóa, giảm thông khí, tăng natri huyết và trong những trường hợp mà việc cung cấp thêm natri là chống chỉ định, như suy tim, phù, tăng huyết áp, sản giật, tổn thương thận.
Không dùng thuốc chống acid dạng uống cho người bệnh bị viêm loét đại, trực tràng, bệnh Crohn, hội chứng tắc, bán tắc ruột, hội chứng đau bụng chưa rõ nguyên nhân.

Thận trọng

Dung dịch tiêm truyền:
Cần đặc biệt chú ý đến khả năng giảm kali huyết.
Nếu việc cung cấp natri là chống chỉ định, nhưng chức năng thận không bị tổn thương, nên kiềm hóa bằng dung dịch tromethamin.
Nguy cơ tăng natri huyết và tăng độ thẩm thấu ở các người bệnh bị suy tim và suy thận, dẫn đến nguy cơ tăng khối lượng máu và phù phổi. Đặc biệt là ở bệnh nhân suy thận có tiểu ít, bí tiểu và những bệnh nhân đang sử dụng corticoid.
Trong thời gian điều trị nhiễm acid bằng natri bicarbonat cần theo dõi điện giải huyết và tình trạng cân bằng acid-base.
Thuốc chống acid dạng uống:
Tránh dùng lâu dài với liều cao hơn liều khuyến cáo ở người bệnh mở thông đại tràng.
Không dùng thuốc cho người bệnh có chức năng thận kém hoặc người bệnh đang thẩm tách (vì có thể gây ra tăng hàm lượng nhôm và/hoặc hàm lượng magnesi trong máu).
Ở bệnh nhân suy gan có ứ dịch không nên dùng thuốc kháng acid có thành phần natri cao.

Thời kỳ mang thai

Các dung dịch tiêm truyền: Không thể đoán trước được các tác dụng có hại khi truyền natri bicarbonat cho người mang thai. Tuy nhiên, cần tránh dùng khi bị sản giật.
Thuốc chống acid dạng uống: Chưa xác định được tính an toàn cho người mang thai. Vì vậy không nên dùng cho người mang thai, trừ khi thầy thuốc đã cân nhắc kỹ về lợi ích so với nguy cơ và không có biện pháp nào khác thay thế.

Thời kỳ cho con bú

Dung dịch tiêm truyền: Không thể đoán trước được các tác dụng có hại khi tiêm truyền natri bicarbonat cho người đang cho con bú.
Thuốc chống acid dạng uống: Chưa có đầy đủ số liệu, nhưng không chống chỉ định khi dùng liều bình thường cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng quá nhiều natri bicarbonat có thể gây nhiễm kiềm chuyển hóa, phù, đặc biệt là trên bệnh nhân suy thận. Triệu chứng bao gồm: thay đổi cảm xúc, mệt mỏi, thở chậm, yếu cơ và tim đập bất thường. Có thể gây tăng trương lực cơ, co giật cơ, co cứng cơ (tetani), đặc biệt ở bệnh nhân hạ calci huyết.
Cần chú ý đặc biệt đến khả năng gây giảm kali huyết và tăng natri huyết, tăng áp lực thẩm thấu. Kiềm hóa máu có thể làm giảm thời gian giữa các cơn động kinh, đã có báo cáo về các cơn động kinh vắng ý thức khi sử dụng natri bicarbonat ở một trẻ có pH máu bình thường.
Ở bệnh nhân nhiễm toan ceton, kiềm hóa quá nhanh bằng natri bicarbonat có thể làm giảm nhận thức, rối loạn chức năng não, co giật và giảm oxy và nhiễm acid lactic ở mô ngoại vi.
Khi dùng uống ADR chủ yếu là ở đường tiêu hóa. Đã thấy gây ỉa chảy nhẹ nhưng rất hiếm. Có thể gây co cứng cơ dạ dày, ợ hơi, đầy hơi, natri bicarbonat được cho là tạo ra nhanh và đủ lượng CO_2 gây thoát vị dạ dày và nặng hơn khi có mặt thức ăn, chất lỏng và khí.
Có thể gây hoại tử tại vị trí tiêm do thoát mạch, kích ứng tăng trương lực cơ sau khi tiêm truyền tĩnh mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các dung dịch tiêm truyền:
Natri bicarbonat chỉ được tiêm truyền tĩnh mạch vì nếu tiêm ra ngoài tĩnh mạch có thể gây hoại tử mô.
Tất cả các cách điều trị với dung dịch đệm pH đều có nguy cơ gây quá liều. Nếu bị nhiễm kiềm sẽ gây nguy cơ giảm kali huyết và tăng độ thẩm thấu trong huyết thanh. Trong trường hợp nhiễm kiềm, hoạt tính phân hủy các ose tăng lên, gây ra nguy cơ giảm glucose huyết, đặc biệt là nếu người bệnh không còn dự trữ glycogen ở gan.
Để tính toán mức độ natri bicarbonat cần dùng tiếp và cũng để tránh dùng quá liều, cần phải định lượng độ kiềm toan sau khi đã dùng được 100 - 300 ml dung dịch natri bicarbonat.

Trường hợp nhiễm acid trong đái tháo đường điều trị bằng insulin, nguy cơ dùng quá liều natri bicarbonat càng phải quan tâm đặc biệt.
Thuốc chống acid dạng uống: Natri bicarbonat là thuốc chống acid trực tiếp và khá mạnh. Cần tránh dùng đơn độc, kéo dài với liều cao.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nếu nhiễm toan chuyển hóa mạn (nhiễm toan do tăng urê máu hoặc nhiễm toan ống thận): Nên dùng đường uống. Dạng uống: Nhai nhẹ viên thuốc trước khi nuốt.

Natri bicarbonat tiêm tĩnh mạch hiện nay thường chỉ dành cho người bệnh bị nhiễm acid nặng (pH máu < 7,0) với mục đích để nâng pH máu tới 7,1.

Nhiễm toan chuyển hóa kèm theo giảm oxygen - mô, đặc biệt nhiễm acid lactic, ý kiến còn tranh luận.

Chú ý: Chỉ được tiêm truyền tĩnh mạch với tốc độ như sau:

Dung dịch tiêm natri bicarbonat 4,2%: Tới 40 giọt/phút = 120 ml/giờ.

Dung dịch tiêm natri bicarbonat 7,5% hoặc 8,4%: Khoảng 20 - 40 giọt/phút = 60 - 120 ml/giờ.

Khi tiêm truyền dung dịch có nồng độ cao không pha loãng, chỉ được truyền qua ống thông vào tĩnh mạch trung tâm và tốt nhất là vào tĩnh mạch chủ.

Khi truyền cho trẻ em, dùng dung dịch 0,5 mEq/ml hoặc pha loãng dung dịch 1 mEq/ml theo tỉ lệ 1:1 với nước cất vô khuẩn. Ở trẻ sơ sinh và trẻ dưới 2 tuổi, natri bicarbonat ưu trương phải tiêm truyền tĩnh mạch chậm dung dịch 4,2 % đến 8 mEq/kg/ngày. Vì natri bicarbonat gây bất hoạt catecholamine và calci bị kết tủa khi trộn với bicarbonat nên đường truyền phải được tráng rửa bằng 5 đến 10 ml natri clorid 0,9% trước khi truyền natri bicarbonat và việc tráng rửa này phải làm thường xuyên giữa các lần truyền các thuốc khác khi cấp cứu hồi sức bệnh nhân ngừng tim.

Liều dùng:

Các dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch

Điều trị đệm dùng natri bicarbonat mà không xét nghiệm trước độ kiềm - toan chỉ được tiến hành trong tình huống có đe dọa tính mạng. Lượng dung dịch tiêm natri bicarbonat được dùng cần xác định dựa vào trị số khí máu động mạch, tuổi, cân nặng, tình trạng bệnh và tính toán theo công thức sau:

Nếu không xét nghiệm được khí máu động mạch (ABGs), thì theo cách điều trị kinh nghiệm, tiêm chậm vào tĩnh mạch lúc đầu 1 mEq/kg (1 mmol/kg); rồi sau 10 phút dùng không quá 0,5 mEq/kg (0,5 mmol/kg).

Nếu xác định được ABGs, liều natri bicarbonat có thể tính dựa vào mức thiếu kiềm như sau:

Liều natri bicarbonat (mmol) = mức thiếu kiềm (mmol/l) x 0,3 x thể trọng (kg). (Hệ số 0,3 tương ứng với dịch ngoài tế bào so với dịch toàn cơ thể).

1 g natri bicarbonat tương đương với 11,9 mmol natri và 11,9 mmol bicarbonat

Việc điều chỉnh nhiễm acid chuyển hóa không nên tiến hành quá nhanh. Vì vậy, bắt đầu chỉ nên dùng liều bằng 1/2 liều tính toán được. Sau đó cần xét nghiệm lại khí trong máu rồi mới tiếp tục điều trị.

Thuốc chống acid dạng uống

Người lớn: 500 mg/lần, 3 lần/ngày, sau khi ăn.

Trẻ em 11 - 14 tuổi: 1 000 mg, chia làm 2 - 3 lần/ngày.

Trẻ em 8 - 10 tuổi: 250 mg/lần, 3 lần/ngày.

Kiềm hóa nước tiểu, làm giảm triệu chứng khó chịu của viêm đường tiết niệu nhẹ: 10 g/ngày, uống chia thành nhiều liều cùng với nhiều nước.

Tương tác thuốc

Natri bicarbonat làm kiềm hóa nước tiểu, nên có thể làm giảm sự thải trừ quinidin, amphetamin, pseudoephedrin, các thuốc cường giao cảm khác; vì vậy làm tăng độc tính các thuốc này.

Natri bicarbonat có thể tương tác với lithi, làm tăng sự thải trừ lithi.

Tránh dùng natri bicarbonat với rượu.

Khi dùng phối hợp natri bicarbonat với sucralfat, cần chú ý là sucralfat có hiệu quả nhất trong môi trường acid. Do đó, hiệu quả sẽ giảm nếu dùng với thuốc chống acid.

Sự hấp thu của một số lớn các thuốc giảm đi hoặc chậm lại khi phối hợp với uống thuốc chống acid. Có thể kể một số thuốc sau: Digoxin, các tetracyclin, ciprofloxacin, rifampicin, clorpromazin, diflunisal, penicilamin, warfarin, quinidin và các thuốc kháng cholinergic.

Thuốc kháng acid có thể phá vỡ lớp vỏ của các viên bao tan ở ruột.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch tiêm truyền: Các dung dịch natri bicarbonat tiêm truyền tĩnh mạch không được để thấp hơn nhiệt độ phòng (15 - 30 ^{o}C). Thời hạn sử dụng là 2 năm nếu để ở nhiệt độ trên 25 ^{o}C. Cần kiểm tra dung dịch bằng mắt trước khi dùng. Nếu thấy thuốc kết tinh lại, có thể làm ấm để dung dịch được phục hồi. Nếu dung dịch không trong suốt, phải loại bỏ.

Thuốc chống acid dạng uống: Để trong bình, lọ kín. Tránh nóng và ẩm quá mức.

Thời hạn sử dụng của viên nén là 2 năm.

Thời hạn sử dụng của gói thuốc là 1 năm.

Tương kỵ

Natri bicarbonat tương kỵ với rất nhiều loại thuốc. Vì vậy, không nên thêm các thuốc khác vào dung dịch natri bicarbonat. Có thể xảy ra kết tủa các carbonat không tan. Có thể sinh ra carbon dioxyd khi ion bicarbonat phản ứng với acid trong dung dịch.

Không được truyền natri bicarbonat đồng thời với các dung dịch có chứa các ion calci hoặc magnesi.

Natri bicarbonat có thể phối hợp với các thuốc chống acid khác để tạo ra các biệt dược khác nhau.

Natri bicarbonat có thể phối hợp với aspirin để làm giảm độ acid của aspirin trong một số biệt dược.

Natri bicarbonat thường có trong các dung dịch thẩm tách máu hoặc các dung dịch điện giải.

Trong các dung dịch tiêm truyền natri bicarbonat, không được thêm bất cứ thuốc nào vào, trừ khi đã biết rõ là tương hợp với nhau.

Quá liều và xử trí

Quá liều do tiêm truyền natri bicarbonat có thể gây ra nhiễm kiềm chuyển hóa và sau đó có thể làm giảm kali huyết hoặc gây co cứng cơ (tetani) do giảm calci huyết.

Khi quá liều, cần ngừng tiêm truyền. Để khống chế các triệu chứng nhiễm kiềm, người bệnh nên thở bằng cách hít lại không khí thở ra, hoặc nếu nặng hơn có thể phải tiêm truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%.

Trường hợp giảm kali huyết, có thể dùng kali clorid. Nếu ở người bệnh xuất hiện co cứng cơ mà không thể khống chế được bằng cách hít lại không khí thở ra, có thể cần dùng calci gluconat.

Thông tin qui chế

Natri bicarbonat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Cục Quản lý Dược đã có công văn số 13708/QLD-ĐK ngày 13/9/2012 thông báo về việc ngừng cấp số đăng ký cho các chế phẩm chỉ chứa đơn thành phần natri bicarbonat dùng đường uống với chỉ định kháng acid dịch vị.

Tên thương mại

Bidihaemo 1B; Kydheamo - 1B; Nabifar.

NATRI CLORID

Tên chung quốc tế: Sodium chloride.

Mã ATC: A12CA01, B05CB01, B05XA03.

Loại thuốc: Cung cấp chất điện giải.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: 0,2% (3 ml); 0,45% (5 ml, 500 ml, 1 000 ml); 0,9% (10 ml, 50 ml, 100 ml, 500 ml); 3% (500 ml, 1 000 ml); 20% (250 ml).

Dung dịch: Để tưới 0,9% (100 ml, 2 000 ml); dùng cho mũi: 0,4% (15 ml, 50 ml) và 0,6% (15 ml, 30 ml).

Viên nén: 650 mg, 1 g; viên bao tan trong ruột: 1 g; viên tan chậm: 600 mg.

Chế phẩm phối hợp dùng để bù nước và điện giải.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Khi tiêm tĩnh mạch, dung dịch natri clorid là nguồn cung cấp bổ sung nước và chất điện giải. Dung dịch natri clorid 0,9% (đẳng trương) có áp suất thẩm thấu xấp xỉ với dịch trong cơ thể. Natri là cation chính của dịch ngoại bào và có chức năng chủ yếu trong điều hoà sự phân bố nước, cân bằng nước, điện giải và áp suất thẩm thấu của dịch cơ thể. Natri kết hợp với clorid và bicarbonat trong điều hoà cân bằng acid-base, được thể hiện bằng sự thay đổi nồng độ clorid trong huyết thanh. Clorid là anion chính của dịch ngoại bào. Dung dịch tiêm natri clorid có khả năng gây bài niệu phụ thuộc vào thể tích tiêm truyền và điều kiện lâm sàng của người bệnh. Dung dịch 0,9% natri clorid không gây tan hồng cầu.

Dược động học

Natri clorid được hấp thu qua đường tiêu hóa và có thể được hấp thu rất nhanh bằng đường tiêm truyền tĩnh mạch. Thuốc được phân bố rộng rãi trong cơ thể. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, nhưng cũng được thải trừ qua mồ hôi, nước mắt và nước bọt.

Chỉ định

Bổ sung natri clorid và nước trong trường hợp mất nước: Tiêu chảy, sốt cao, sau phẫu thuật, mất máu. Phòng và điều trị thiếu hụt natri và clorid do bài niệu quá mức hoặc hạn chế muối quá mức; phòng co cơ (chuột rút) và mệt lả do ra mồ hôi quá nhiều vì nhiệt độ cao. Dung dịch tiêm natri clorid nhược trương (0,45%) được dùng chủ yếu làm dung dịch bồi phụ nước, và có thể sử dụng để đánh giá chức năng thận, để điều trị đái tháo đường tăng áp lực thẩm thấu. Dung dịch natri clorid đẳng trương (0,9%) được dùng rộng rãi để thay thế dịch ngoại bào và trong xử lý nhiễm kiềm chuyển hóa có mất dịch và giảm natri nhẹ; và là dịch dùng trong thẩm tách máu, dùng khi bắt đầu và kết thúc truyền máu.

Dung dịch natri ưu trương (3%, 5%) dùng cho trường hợp thiếu hụt natri clorid nghiêm trọng cần phục hồi điện giải nhanh; (thiếu hụt natri clorid nghiêm trọng có thể xảy ra khi có suy tim hoặc giảm chức năng thận, hoặc trong khi phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật). Còn được dùng khi giảm natri và clor huyết do dùng dịch không có natri trong nước và điện giải trị liệu, và khi xử lý trường hợp dịch ngoại bào pha loãng quá mức sau khi dùng quá nhiều nước (thụt hoặc truyền dịch tưới rửa nhiều lần vào trong các xoang tĩnh mạch mở khi cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo).

Dung dịch tiêm natri clorid 20% được truyền nhỏ giọt qua thành bụng vào trong buồng ối để gây sảy thai muộn trong 3 tháng giữa của thai kỳ (thai ngoài 16 tuần). Sau khi truyền nhỏ giọt qua thành bụng vào trong buồng ối dung dịch này với liều được khuyên dùng, sảy thai thường xảy ra trong vòng 72 giờ ở khoảng 97% người bệnh. Thuốc tiêm natri clorid 0,9% cũng được dùng làm dung môi pha tiêm truyền một số thuốc tương hợp.

Chống chỉ định

Người bệnh trong tình trạng dùng natri và clorid sẽ có hại: Người bệnh bị tăng natri huyết, bị ứ dịch. Dung dịch natri clorid 20%: Chống chỉ định khi đau đẻ, tử cung tăng trương lực, rối loạn đông máu.

Dung dịch ưu trương (3%, 5%): Chống chỉ định khi nồng độ điện giải huyết thanh tăng, bình thường hoặc chỉ giảm nhẹ.

Thận trọng

Hết sức thận trọng với người bệnh suy tim sung huyết hoặc các tình trạng giữ natri hoặc phù khác. Người bệnh suy thận nặng, xơ gan, đang dùng các thuốc corticosteroid hoặc corticotropin.

Đặc biệt thận trọng với người bệnh cao tuổi và sau phẫu thuật.

Không được dùng các dung dịch natri clorid có chất bảo quản alcol benzylic để pha thuốc cho trẻ sơ sinh vì đã có nhiều trường hợp tử vong ở trẻ sơ sinh dưới 2,5 kg thể trọng khi dùng các dung dịch natri clorid có chứa 0,9% alcol benzylic để pha thuốc.

Truyền nhỏ giọt dung dịch natri clorid 20% vào buồng ối chỉ được tiến hành do các thầy thuốc được đào tạo về chọc màng ối qua bụng, làm tại bệnh viện có đủ phương tiện ngoại khoa và chăm sóc tăng cường.

Thời kỳ mang thai

Thuốc an toàn cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc không ảnh hưởng tới việc cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết các phản ứng phụ có thể xảy ra sau khi tiêm do dung dịch nhiễm khuẩn hoặc do kỹ thuật tiêm. Khi dùng các chế phẩm không tinh khiết có thể gây sốt, nhiễm khuẩn ở chỗ tiêm và thoát mạch. Tăng thể tích máu hoặc triệu chứng do quá thừa hoặc thiếu hụt một hoặc nhiều ion trong dung dịch cũng có thể xảy ra.

Dùng quá nhiều natri clorid có thể làm tăng natri huyết và lượng clorid nhiều có thể gây mất bicarbonat kèm theo tác dụng acid hóa.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu có một phản ứng có hại nào xảy ra, phải ngừng truyền thuốc ngay. Kiểm tra tình trạng người bệnh và điều trị thích hợp nếu cần.

Liều lượng và cách dùng

Natri clorid có thể uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Khi có chỉ định dùng dung dịch natri clorid 3% hoặc 5%, các dung dịch này phải được tiêm vào một tĩnh mạch lớn, không được để thuốc thoát mạch. Natri clorid còn được dùng bằng đường khí dung qua miệng. Liều dùng natri clorid tùy thuộc vào tuổi, cân nặng, tình trạng mất nước, cân bằng acid-base và điện giải của người bệnh.

Nhu cầu natri và clorid ở người lớn thường có thể được bù đủ bằng tiêm truyền tĩnh mạch 1 lít dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hàng ngày hoặc 1 - 2 lít dung dịch tiêm natri clorid 0,45%.

Liều thông thường ban đầu tiêm tĩnh mạch dung dịch natri clorid 3 hoặc 5% là 100 ml tiêm trong 1 giờ, trước khi tiêm thêm, cần phải định lượng nồng độ điện giải trong huyết thanh bao gồm cả clorid và bicarbonat. Tiêm truyền tĩnh mạch dung dịch 3 hoặc 5% natri clorid không được vượt quá 100 ml/giờ.

Liều uống thay thế thông thường natri clorid là 1 - 2 g, 3 lần mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Thừa natri làm tăng bài tiết lithi; thiếu natri có thể thúc đẩy lithi bị giữ lại và tăng nguy cơ gây độc; người bệnh dùng lithi không được ăn nhạt.

Nước muối ưu trương dùng đồng thời với oxytocin có thể gây tăng trương lực tử cung, có thể gây vỡ tử cung hoặc rách cổ tử cung. Cần theo dõi khi dùng đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản các thuốc tiêm ở nhiệt độ phòng, tránh nóng và đông lạnh; chỉ dùng dung dịch không có chất gây sốt.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, co cứng bụng, khát, giảm nước mắt và nước bọt, hạ kali huyết, tăng natri huyết, vã mồ hôi, sốt cao, tim nhanh, tăng huyết áp, suy thận, phù ngoại biên và phù phổi, ngừng thở, nhức đầu, hoa mắt, co giật, hôn mê và tử vong.
Điều trị: Trong trường hợp mới dùng natri clorid, gây nôn hoặc rửa dạ dày kèm theo điều trị triệu chứng và hỗ trợ.
Khi có tăng natri huyết, nồng độ natri phải được điều chỉnh từ từ với tốc độ không vượt quá 10 - 12 mmol/lít hàng ngày: Tiêm truyền tĩnh mạch các dung dịch natri clorid nhược trương và đẳng trương (nhược trương đối với người bệnh ưu trương); khi thận bị thương tổn nặng, nếu cần thiết, có thể thẩm phân.

Thông tin qui chế
Natri clorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Efticol; Eskar; Eyethepharm; Ivis Salty; Medi Etfikol Eye; Musily; Nacofar; Ophstar; Optamix; Optihata; Osla; Oxxol; Tiotic.

NATRI NITRIT

Tên chung quốc tế: Sodium nitrite.

Mã ATC: V03AB08.

Loại thuốc: Thuốc giải độc cyanid.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc tiêm 150 mg/5 ml (cung cấp trong bộ thuốc giải độc cyanid).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Natri nitrit được dùng cùng với natri thiosulfat để điều trị ngộ độc cyanid. Ngộ độc cyanid có thể xảy ra nếu truyền nitroprusiat quá nhanh. Cyanid là một chất độc tác dụng rất nhanh, ức chế hô hấp tế bào do kết hợp với cytochrom oxidase. Natri nitrit chuyển hemoglobin thành methemoglobin. Methemoglobin kết hợp với cyanid và tạo thành cyanmethemoglobin, vì vậy cytochrom oxydase được bảo vệ không bị kết hợp với các ion cyanid; tuy có thể còn những cơ chế khác tham gia đáng kể vào phản ứng này. Vì cyanmethemoglobin phân ly chậm nên cyanid được chuyển thành thiocyanat tương đối ít độc hơn và bài tiết theo nước tiểu. Bình thường cyanid được enzym thiosulfat cyanid sulfurtransferase (rhodanase) ở gan và thận chuyển thành thiocyanat tương đối ít độc, nhưng tốc độ chuyển đổi quá chậm khi bị ngộ độc cấp cyanid. Do đó cần cho natri thiosulfat cùng natri nitrit để bổ sung lưu huỳnh cho phản ứng này và thúc đẩy phản ứng khi bị ngộ độc cấp. Thiocyanat đào thải qua thận. Khi suy thận, thiocyanat có thể tích tụ lại trong cơ thể.
Natri nitrit đào thải theo nước tiểu (90%) và theo mồ hôi (10%).
Natri nitrit còn dùng để bảo quản thực phẩm, như dùng để ướp thịt. Kali nitrit cũng được dùng để bảo quản thực phẩm. Một số nước cấm bán thức ăn được xử lý bằng natri nitrit cho trẻ nhỏ và trẻ em.

Chỉ định
Điều trị ngộ độc cyanid (do tiêm nitroprusiat quá nhanh, ngộ độc sắn...).

Chống chỉ định
Methemoglobin huyết do nhiễm độc nitrat, nitrit.

Thận trọng
Natri nitrit là tiền chất của các nitrosamin, nhiều chất trong số này có khả năng gây ung thư, nhất là ung thư vùng đáy dạ dày ở người. Natri nitrit gây methemoglobin huyết nên phải dùng thận trọng cho trẻ em, vì ít có khả năng chịu đựng được methemoglobin huyết.
Phải giám sát mức methemoglobin huyết và không được để vượt quá 30 - 40%.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Phần lớn phụ thuộc vào liều dùng. Natri nitrit có thể gây buồn nôn và nôn, đau bụng, chóng mặt, nhức đầu, đỏ bừng, xanh tím, thở nhanh và khó thở; giãn mạch dẫn đến ngất, hạ huyết áp và tim đập nhanh. Quá liều có thể dẫn đến thừa natri, trụy tim mạch, hôn mê, co giật và tử vong. Các ion nitrit dễ dàng oxy hóa hemoglobin thành methemoglobin, gây ra methemoglobin huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Điều trị ngộ độc khi uống phải các nitrit chỉ là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Có thể dùng oxygen và xanh methylen để đối phó với tăng methemoglobin huyết, nhưng không nên dùng xanh methylen khi nghi ngờ là ngộ độc cyanid vì cyanid có thể bị đổi chỗ. Để điều trị methemoglobin huyết quá cao (trên 40%): Truyền xanh methylen 1 - 2 mg/kg trong thời gian 10 phút.
Nếu bị methemoglobin huyết nặng thì có thể phải truyền thay máu.

Liều lượng và cách dùng
Người lớn: Truyền tĩnh mạch 300 mg natri nitrit (10 ml dung dịch 3%) trong 5 - 20 phút, tiếp theo đó truyền tĩnh mạch 12,5 g natri thiosulfat (50 ml dung dịch 25% hay 25 ml dung dịch 50%) trong thời gian 10 phút. Nếu triệu chứng nhiễm độc tái lại, có thể lặp lại nửa liều đầu tiên natri nitrit và natri thiosulfat sau 30 phút. Tuy nhiên theo Cục Thông tin Ngộ độc Quốc gia của Vương quốc Anh thì nguy cơ methemoglobin huyết là quá cao với liều tiêm natri nitrit lần thứ hai và khuyên chỉ dùng nhắc lại natri thiosulfat nếu cần thiết.
Liều và cách dùng cho trẻ em: Liều thường dùng cho trẻ em từ 1 tháng đến 18 tuổi là tiêm tĩnh mạch 4 - 10 mg cho 1 kg thể trọng đến tối đa 300 mg (0,13 đến 0,33 ml dung dịch natri nitrit 3% cho 1 kg thể trọng, tối đa là 10 ml) trong 5 - 20 phút, sau đó tiêm natri thiosulfat với liều 400 mg cho 1 kg thể trọng đến tối đa 12,5 g (dung dịch 25 - 50%) trong 10 phút.
Nồng độ methemoglobin trong máu không được vượt quá 30 - 40%.
Với người bệnh có rối loạn chức năng gan, truyền tĩnh mạch liên tục hydroxocobalamin (25 mg/giờ) có thể làm tăng sự tạo thành cyanocobalamin.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong lọ kín.

Thông tin qui chế
Natri nitrit có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

NATRI NITROPRUSIAT

Tên chung quốc tế: Sodium nitroprusside.

Mã ATC: C02DD01.

Loại thuốc: Thuốc giãn mạch, chống tăng huyết áp.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dung dịch tiêm: 25 mg/ml (2 ml).
Thuốc bột để pha tiêm: 50 mg/lọ.
Dung môi để pha: Dung dịch glucose 5%, 2 ml/ống; nước vô khuẩn để tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Natri nitroprusiat là thuốc hạ huyết áp tác dụng nhanh, chỉ kéo dài từ 1 đến 10 phút, cho phép điều chỉnh huyết áp nhanh và hiệu quả. Thuốc gây giãn mạch ngoại vi mạnh nên làm giảm sức cản ngoại vi do giải phóng ra oxyd nitơ nội sinh tác động trực tiếp lên tĩnh mạch và tiểu động mạch. Thuốc được sử dụng để điều trị cơn tăng huyết áp. Tác dụng của thuốc phụ thuộc vào liều và xuất hiện chỉ vài giây sau khi truyền vào tĩnh mạch và tác dụng cũng hết nhanh, do đó cần theo dõi chặt chẽ huyết áp sau khi dùng thuốc. Thuốc còn được dùng để chủ động gây giảm huyết áp khi gây mê toàn thân. Trong suy tim ứ máu nặng, thuốc được sử dụng để làm giảm tiền gánh và hậu gánh. Thuốc không có tác dụng trên hệ thần kinh thực vật.

Trong hồng cầu, cơ trơn và ở các mô, natri nitroprusiat được chuyển thành cyanid và tại gan, với sự có mặt của thiosulfat, chất này lại được chuyển hóa thành thiocyanat nhờ enzym rhodanase rồi thải từ từ theo nước tiểu. Nửa đời trong huyết tương của thiocyanat khoảng 3 ngày, có thể tăng gấp đôi hoặc gấp ba khi suy thận. Thiocyanat có thể tích luỹ trong máu người bệnh dùng natri nitroprusiat, đặc biệt người bệnh có chức năng thận kém hoặc bị giảm natri huyết hoặc người bệnh dùng natri thiosulfat đơn độc hoặc cùng với natri nitroprusiat để làm tăng nhanh chuyển hóa cyanid. Có thể làm giảm nhanh nồng độ thiocyanat bằng thẩm phân phúc mạc hay lọc máu thận nhân tạo.

Một số tác dụng không mong muốn của thuốc là do các chất chuyển hóa gây ra như nhiễm toan chuyển hóa, lú lẫn, nhìn mờ, buồn nôn, mất điều hòa, nhức đầu, hoa mắt, chóng mặt, hồi hộp, đau bụng. Độc tính của cyanid tăng khi dùng thuốc kéo dài và khi truyền thuốc nhanh trên 2 microgam/kg/phút.

Khi chuyển hóa, natri nitroprusiat giải phóng cyanid và do đó có thể làm tăng cao nồng độ cyanid trong máu, thậm chí tới mức gây ngộ độc lâm sàng. Ít có tương quan giữa nồng độ cyanid trong máu với triệu chứng ngộ độc cyanid do dùng natri nitroprusiat; bởi vậy phải dựa vào các dấu hiệu lâm sàng (toan huyết do acid lactic và các triệu chứng ngộ độc cyanid) để quyết định việc sử dụng thuốc giải độc. Tuy vậy, các triệu chứng lâm sàng cũng có thể do tích tụ thiocyanat gây ra, nhất là ở người bệnh suy thận. Ở người bình thường lượng thiosulfat nội sinh đủ để giải độc khoảng 50 mg natri nitroprusiat. Người bệnh có dự trữ thiosulfat ít do bị suy dinh dưỡng hoặc do dùng thuốc lợi niệu có nguy cơ cao dễ bị ngộ độc cyanid khi được điều trị bằng natri nitroprusiat.

Chỉ định

Cơn tăng huyết áp kịch phát. Nitroprusiat được dùng để điều trị tăng huyết áp trước và trong khi phẫu thuật u tế bào ưa crôm.

Kiểm soát huyết áp trước khi phẫu thuật phình tách động mạch chủ.

Suy tim sung huyết cấp hoặc mạn tính.

Điều chỉnh huyết áp chỉ huy trong phẫu thuật để làm giảm xuất huyết trong vùng phẫu thuật.

Nhồi máu cơ tim cấp có tăng huyết áp và vẫn còn đau ngực dai dẳng hoặc suy thất trái.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với natri nitroprusiat hoặc với các thành phần của thuốc.

Suy gan, suy thận nặng.

Tăng huyết áp mức độ nhẹ và vừa

Nhược năng giáp chưa được điều trị ổn định (vì chất chuyển hóa thiocyanat ức chế sự hấp thu và gắn iod).

Người bị bệnh teo dây thị bẩm sinh Leber hoặc người bệnh thiếu thiosulfat sulfuryltransferase (rhodanase).

Người bị giảm thị lực do thuốc lá.

Trong phẫu thuật ở người có suy tuần hoàn não hoặc tình trạng quá nặng.

Suy tim có cung lượng tim cao kèm theo giảm sức cản mạch toàn thân trong sốc nhiễm khuẩn.

Thận trọng

Thuốc chỉ được dùng khi được theo dõi sát, có phương tiện sẵn sàng để theo dõi sát huyết áp, hạ huyết áp có thể xảy ra nhanh và cho hậu quả nghiêm trọng.

Người bệnh bị suy giảm chức năng gan, thận.

Khi sử dụng natri nitroprusiat qua 3 ngày cần phải theo dõi nồng độ thiocyanat trong huyết tương và không được cao quá 100 µg/ml. Do nồng độ thiocyanat không phản ánh tình trạng ngộ độc cyanid nên trong quá trình điều trị cần phải thường xuyên theo dõi nồng độ cyanid trong máu và thăng bằng kiềm toan. Nồng độ cyanid trong máu không vượt quá 1 µg/ml và trong huyết thanh không được vượt qua 80 nanogam/ml.

Người bệnh cao tuổi thường nhạy cảm với thuốc hơn.

Người bệnh có nồng độ cobalamin trong huyết tương thấp.

Người bệnh suy hô hấp.

Người bệnh suy giảm tuần hoàn não hay suy mạch vành. Bệnh não hoặc bệnh khác có tăng áp lực nội sọ. Những người bệnh này đặc biệt nhạy cảm với tác dụng hạ huyết áp của nitroprusiat nên phải truyền với tốc độ chậm và theo dõi sát để tránh giảm tưới máu cho mạch vành và não.

Thời kỳ mang thai

Ở động vật, natri nitroprusiat đi qua nhau thai làm cho nồng độ cyanid trong máu thai cao hơn trong máu mẹ. Tuy nhiên, nghiên cứu sự ảnh hưởng của thuốc trên sự sinh sản ở súc vật chưa được thực hiện. Cho đến nay chưa biết khi dùng natri nitroprusiat liệu có làm tổn hại đến thai nhi ở phụ nữ mang thai hay không, nhưng nitroprusiat đã và vẫn đang được sử dụng để điều trị tăng huyết áp nặng ở người mang thai hoặc chủ động làm hạ huyết áp khi bị mổ. Tác dụng phụ duy nhất được nhận thấy là nhịp tim chậm thoáng qua ở thai. Trong khi sử dụng cần tránh dùng kéo dài và nên theo dõi pH máu, nồng độ cyanid trong huyết tương, trong hồng cầu và nồng độ methemoglobin ở người mẹ. Liều nitroprusiat thường dùng không gây ra nguy cơ tích tụ quá nhiều cyanid trong gan của thai nhi. Nhưng nitroprussiat lại làm giảm 25% đến 35% lưu lượng máu đến tử cung. Vì vậy, chỉ nên dùng để hạ huyết áp cho người mang thai khi thuốc khác không có tác dụng.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu xác định liệu thuốc có đi qua sữa mẹ hay không nên các Nhà sản xuất thuốc này khuyến cáo cần cân nhắc quyết định ngừng cho bú hoặc ngừng thuốc, căn cứ vào tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Buồn nôn, nôn, nhức đầu, vã mồ hôi.

Tuần hoàn: Đánh trống ngực, đau thắt ngực.

Tiêu hóa: Đau bụng.

Cơ: Chuột rút.

Tai: Ù tai.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Tích tụ cyanid, nhiễm toan chuyển hóa.

Máu: Methemoglobin huyết kèm xanh tím.

Thần kinh: Nhìn mờ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Nội tiết: Nhược năng giáp (khi dùng kéo dài).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Một số tác dụng phụ như nhức đầu, ù tai, hồi hộp, đau bụng có thể kiểm soát bằng cách giảm tốc độ truyền (tốc độ tối đa là dưới 2 microgam/kg/phút).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Không được tiêm trực tiếp dung dịch thuốc vào tĩnh mạch. Dung dịch thuốc vào được tĩnh mạch bằng bơm tiêm tự động có thể điều chỉnh được hoặc dùng dụng cụ truyền đặc biệt và cần phải theo dõi chặt chẽ huyết áp người bệnh trong khi truyền thuốc. Trong phòng điều trị cần có sẵn phương tiện theo dõi liên tục huyết áp, phương tiện hồi sức, phương tiện để điều trị ngộ độc cyanid.

Chuẩn bị dung dịch truyền: Pha loãng 50 mg (bột đông khô) natri nitroprusiat với 2 - 3 ml dung dịch tiêm dextrose 5% và lắc nhẹ để hòa tan và để có được "dung dịch mẹ". Pha loãng "dung dịch mẹ" vào dung dịch dextrose 5% (1 000 ml; 500 ml; 250 ml để truyền dịch; 20 hoặc 50 ml cho bơm tiêm tự động, nhằm đạt nồng độ cần thiết. Dung dịch thuốc phải dùng ngay sau khi pha và phải tránh ánh sáng khi tiêm truyền.

Liều dùng

Tùy theo từng trường hợp. Liều khuyên dùng:

Cơn tăng huyết áp: Người lớn và trẻ em chưa dùng thuốc hạ huyết áp nào khác, liều khởi đầu là 0,3 - 1,5 microgam/kg/phút. Tốc độ truyền tăng dần và thường xuyên được điều chỉnh cho đến khi đạt kết quả mong muốn trên huyết động. Liều trung bình để duy trì huyết áp dưới 30 - 40% so với huyết áp tâm trương trước khi điều trị là 3 microgam/kg/phút. Tốc độ tối đa khuyên dùng khoảng 8 microgam/kg/phút và sau 10 phút nếu không có đáp ứng phải ngừng tiêm truyền từ từ để tránh gây tăng huyết áp đột ngột. Người bệnh đang dùng các thuốc điều trị tăng huyết áp khác thì liều lượng cần phải giảm xuống.

Để tránh tích lũy thiocyanat gây ngộ độc và nguy cơ tụt huyết áp không nên truyền dung dịch thuốc quá 72 giờ và tốc độ truyền không vượt quá 10 microgam/kg/phút. Chuyển ngay sang dùng thuốc hạ huyết áp theo đường uống khi có thể được, nhằm giảm thời gian phải truyền natri nitroprusiat. Trường hợp phải truyền thuốc kéo dài cần phải theo dõi nồng độ thiocyanat hàng ngày.

Để gây hạ huyết áp khi gây mê: Tổng liều tối đa là 1,5 microgam/kg/phút. Chú ý là các thuốc liệt hạch có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của natri nitroprusiat.

Đối với điều trị suy tim mất bù, liều khởi đầu khuyên dùng là 5 - 15 microgam/phút, cách 5 - 10 phút có thể tăng từ 10 - 15 microgam/phút cho tới khi đạt được kết quả. Liều thông thường dao động từ 10 đến 200 microgam/phút và không được vượt qua liều 400 microgam/phút hoặc 4 microgam/kg/phút.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời natri nitroprusiat có thể làm giảm nồng độ digoxin.

Tác dụng làm hạ huyết áp của captopril với minoxidil hoặc natri nitroprusiat hiệp đồng với nhau; nên giảm liều các thuốc này nếu dùng đồng thời để tránh huyết áp bị giảm quá mức.

Các thuốc liệt hạch làm tăng tác dụng hạ huyết áp của nitroprusiat.

Các thuốc gây mê toàn thân như halothan, enfluran có thể làm cho huyết áp không ổn định.

Natri nitroprusiat có thể làm tăng nồng độ hoặc tăng tác dụng của amifostin, các thuốc chẹn kênh calci, diazoxid, ức chế MAO, pentoxifyllin, các chất ức chế phosphodiesterase 5, đồng đẳng của prostacyclin.

Nồng độ hoặc tác dụng của natri nitroprusiat có thể bị giảm khi dùng đồng thời với methylphenidat, yohimbin.

Độ ổn định và bảo quản

Natri nitroprusiat bị ánh sáng phá hủy. Phải bảo quản tránh ánh sáng bằng cách bọc ngay các chai chứa các dung dịch nitroprusiat truyền tĩnh mạch bằng giấy màu, giấy mờ để ngăn ánh sáng.

Sau khi pha, dung dịch truyền tĩnh mạch ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ 4 - 25°C, sau 24 giờ không được sử dụng dung dịch pha đó. Bình thường, dung dịch có màu hơi nâu; khi dung dịch chuyển sang màu lam, màu lục hoặc màu da thì không được dùng nữa.

Tương kỵ

Chỉ pha natri nitroprusiat trong dung dịch glucose 5%.

Không cho thêm bất cứ thuốc nào vào dung dịch natri nitroprusiat.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Khi lượng cyanid trong huyết tương vượt quá 80 nanogam/ml sẽ xuất hiện dấu hiệu của quá liều hoặc do thiếu hụt thiosulfat nội sinh. Những dấu hiệu đầu tiên là nhịp tim nhanh, vã mồ hôi, thở nhanh - sâu, tụt huyết áp nặng và có thể có nhiễm toan chuyển hóa. Những triệu chứng đi kèm hoặc tiếp theo là: Khó thở, nhức đầu, nôn, chóng mặt, mất điều hòa và hôn mê.

Quá liều nặng có thể gây triệu chứng ngộ độc cyanid, kèm rối loạn tâm thần, co giật, hôn mê, mạch rất yếu, mất phản xạ, giãn đồng tử, tụt huyết áp, tiếng tim rất mờ, da vân đá, thở yếu. Chỉ cho thở oxygen không đủ để khắc phục các rối loạn trên.

Chất gây ngộ độc	Nồng độ tối thiểu trong huyết tương gây ngộ độc	Dấu hiệu lâm sàng
Ngộ độc cấp do thiocyanat	> 80 mg/lít	Mất định hướng, suy nhược, co thắt, co giật, lú lẫn, rối loạn tâm thần.
Ngộ độc cấp do cyanid	> 3,4 mg/lít	Chóng mặt, nhức đầu, buồn ngủ, tim đập nhanh, nhịp thở nhanh, co giật, hôn mê

Xử trí:

Phải ngừng truyền ngay lập tức. Điều trị như điều trị ngộ độc cyanid. Có hai phương pháp nên dùng:

Điều trị bằng hydroxocobalamin: Hydroxocobalamin kết hợp với cyanid để tạo thành cyanocobalamin và do đó bất hoạt ion cyanid. Tiêm hydroxocobalamin vào tĩnh mạch với liều 30 - 60 mg/kg cân nặng. Trên thực tế, do tác dụng hiệp đồng giữa hydroxocobalamin và natri thiosulfat, cho 4 g hydroxocobalamin vào trong 500 ml dung dịch có chứa 10% natri thiosulfat rồi truyền cho người bệnh.

Điều trị bằng nitrit và natri thiosulfat: Trong khi chờ đợi pha dung dịch tiêm natri nitrit 3% thì cứ mỗi phút lại cho người bệnh hít amyl nitrit 15 - 30 giây.

Truyền tĩnh mạch 10 - 15 ml dung dịch natri nitrit 3% với tốc độ 2,5 - 5 ml/phút và phải theo dõi chặt chẽ huyết áp (có sự tạo thành methemoglobin).

Truyền chậm tĩnh mạch (trong 10 phút) 12,5 g natri thiosulfat trong 50 ml dung dịch glucose 5%. Tuy truyền thiosulfat vào tĩnh mạch theo tỷ lệ 10:1 (thiosulfat: nitroprusiat) có tác dụng tốt làm giảm nồng độ cyanid trong huyết thanh và trong tế bào, nhưng phải nhớ rằng chính bản thân thiocyanat cũng độc ở nồng độ cao và người bệnh suy thận dễ có nguy cơ bị ngộ độc thiocyanat.

Phải theo dõi sát sao người bệnh trong nhiều giờ. Nếu các triệu chứng quá liều xuất hiện lại thì phải điều trị lại bằng natri nitrit và natri thiosulfat với liều bằng một nửa lần trước. Trong khi truyền natri nitrit và khi thiocyanat được tạo thành thì huyết áp có thể hạ thấp. Có thể điều trị huyết áp thấp bằng các thuốc gây co mạch.

NATRI PICOSULFAT

Tên chung quốc tế: Sodium picosulfate.

Mã ATC: A06AB08.

Loại thuốc: Thuốc nhuận tràng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Elixir (cồn ngọt) 5 mg/5 ml, lọ 100 ml.

Viên nang 2,5 mg.
Viên nén 5 mg.
Dung dịch làm sạch ruột: Bột uống natri picosulfat 10 mg/gói cùng với magnesi citrat (không dùng để điều trị táo bón).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Natri picosulfat là thuốc nhuận tràng kích thích (còn gọi là thuốc nhuận tràng tiếp xúc) giống như bisacodyl, dùng để điều trị táo bón và để làm sạch đại tràng trước khi chụp chiếu hay phẫu thuật đại tràng. Sau khi uống, thuốc kích thích trực tiếp lên các dây thần kinh tận cùng trên niêm mạc đại tràng, do đó làm tăng nhu động ruột sau khi đã được vi khuẩn đường ruột chuyển hóa. Các sản phẩm chuyển hóa tác động lên các thụ thể hóa học của các nơron thần kinh trong thành ruột, gây ức chế hấp thu nước từ lòng ruột do đó làm thể tích phân tăng và kích thích nhu động ruột. Tác dụng thường xuất hiện sau 10 đến 12 giờ. Nếu dùng cùng với magnesi citrat để làm sạch đại tràng thì tác dụng có thể xuất hiện chỉ sau 3 giờ. Natri picosulfat cùng với magnesi citrat được coi là thuốc làm sạch ruột an toàn và có hiệu quả ở người lớn và trẻ em bị bệnh viêm đại tràng, trừ trường hợp nghi là bị giãn đại tràng nhiễm độc.
Natri picosulfat được các vi khuẩn đường ruột chuyển hóa thành một chất vẫn còn hoạt tính là bis (p-hydroxyphenyl)-piridyl-2-methan và được đào thải qua phân.

Chỉ định
Điều trị táo bón; chuẩn bị cho chụp hay phẫu thuật đại tràng.

Chống chỉ định
Tắc ruột hoặc bán tắc ruột.
Đau bụng chưa rõ nguyên nhân.

Thận trọng
Điều trị táo bón bằng thuốc chỉ là một điều trị bổ trợ cho chế độ vệ sinh ăn uống: Thức ăn giàu chất xơ thực vật, uống nhiều nước, hoạt động thể lực, phục hồi chức năng đại tiện. Tránh dùng kéo dài, không quá 8 - 10 ngày điều trị. Kéo dài điều trị có thể gây 2 loại rối loạn:
"Bệnh do thuốc nhuận tràng" với triệu chứng của bệnh đại tràng chức năng nặng, nhiễm melanin trực - đại tràng, rối loạn nước và điện giải kèm giảm kali huyết. Bệnh hiếm xảy ra.
"Phụ thuộc vào thuốc'' phải dùng thuốc nhuận tràng thường xuyên mới đi đại tiện được, cần thiết phải tăng liều và táo bón nặng khi không dùng thuốc.
Cần thận trọng đối với người cao tuổi, suy nhược, trẻ nhỏ để tránh nguy cơ bị mất nước.

Thời kỳ mang thai
Chưa có nghiên cứu đầy đủ về sử dụng natri picosulfat cho người mang thai. Không nên dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Natri picosulfat có bài tiết vào sữa mẹ. Người mẹ nên ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
Đau bụng (đau thắt đại tràng), tiêu chảy, hạ kali huyết.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Ngoại ban.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Bồi phụ nước và điện giải bằng cách truyền dịch đường tĩnh mạch, tùy theo kết quả điện giải đồ.

Liều lượng và cách dùng
Để điều trị táo bón:
Người lớn: Uống một liều từ 5 đến 10 mg, trước khi đi ngủ.
Trẻ em 2 - 5 tuổi: Uống một liều 2,5 mg, trước khi đi ngủ.
Trẻ em 5 - 10 tuổi: Uống một liều 2,5 đến 5 mg, trước khi đi ngủ.
Để làm sạch ruột: Người lớn và trẻ em trên 9 tuổi: 1 gói pha vào nước để uống vào buổi sáng (trước 1 giờ sáng) và 1 gói vào buổi chiều (khoảng từ 2 đến 4 giờ chiều) hôm trước ngày làm thủ thuật. Trẻ em từ 1 - 2 tuổi: 1/4 gói uống vào buổi sáng và chiều. Từ 2 - 4 tuổi: 1/2 gói uống vào buổi sáng và chiều. Từ 4 - 9 tuổi: 1 gói uống vào buổi sáng và 1/2 gói uống vào buổi chiều. Thuốc tác dụng trong vòng 3 giờ kể từ liều đầu tiên.
Ghi chú: 2 ngày trước khi làm thủ thuật, nên ăn chế độ ít bã và uống nhiều nước trong thời gian điều trị. Đầu tiên nên pha bột vào 30 ml nước. Chờ khoảng 5 phút, khi phản ứng sinh nhiệt hết, lúc đó cho thêm 150 ml nước.

Tương tác thuốc
Tránh phối hợp với các thuốc chống loạn nhịp có thể gây nhịp xoắn đỉnh: Bepridil, sotalol, amiodaron (giảm kali huyết là một yếu tố thuận lợi cũng như nhịp tim chậm và QT kéo dài trước khi dùng thuốc).
Vincamin: Có khả năng gây nhịp xoắn đỉnh (giảm kali huyết là một yếu tố thuận lợi cũng như nhịp tim chậm và QT kéo dài có trước khi điều trị).
Thận trọng khi dùng các thuốc sau đây cùng với natri picosulfat: Digitalis (hạ kali huyết có thể gây tăng độc tính của digitalis); corticoid; thuốc lợi tiểu thải kali (tăng nguy cơ hạ kali huyết do tác dụng hiệp đồng); amphotericin B (tiêm tĩnh mạch). Những trường hợp này nên dùng thuốc nhuận tràng khác.

Tên thương mại
Uphatin.

NATRI THIOSULFAT

Tên chung quốc tế: Sodium thiosulfate.

Mã ATC: V03AB06.

Loại thuốc: Thuốc giải độc. Chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc tiêm 50% (500 mg/ml), 25% (250 mg/ml).
Kem 15%: lọ 8 g, 20 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Natri thiosulfat dùng toàn thân được dùng để điều trị nhiễm độc cyanid (cyanid có ái lực rất cao với sắt hoá trị 3 của cytochrom oxidase ở ty lạp thể, nên làm hô hấp tế bào bị ức chế gây thiếu oxy mô). Natri thiosulfat có hiệu quả khi dùng đơn độc trong ngộ độc cyanid nhẹ, nhưng thường được dùng tiếp theo natri nitrit, vì có tính chất giải độc hiệp đồng của 2 chất:
1) Natri nitrit oxy - hoá hemoglobin tạo thành methemoglobin, sau đó methemoglobin cạnh tranh với cytochrom oxidase để kết hợp với ion cyanid thành cyanmethemoglobin không độc và cytochrom oxidase được phục hồi.
2) Natri thiosulfat tác động như một cơ chất cung cấp S cho enzym rhodanese (transsulfurase) trong ty lạp thể. Enzym này xúc tác sự chuyển cyanid thành thiocyanat tương đối không độc và được đào thải ngay vào nước tiểu, như vậy thúc đẩy nhanh khử độc cyanid:

$$Na_2S_2O_3 + CN^- \xrightarrow{\text{rhodanese}} SCN^- + Na_2SO_3$$

Natri thiosulfat trước đây cũng đã được dùng trong nhiễm độc arsen.
Natri thiosulfat cũng được nghiên cứu để dùng làm giảm độc tính một số thuốc chống ung thư. Natri thiosulfat có thể dùng dưới dạng

dung dịch đẳng trương 4% để điều trị thoát mạch do clormethin và đang thử nghiệm với một số thuốc chống ung thư khác. Thuốc cũng được dùng để làm bất hoạt một số thuốc chống ung thư trước khi loại bỏ. Qua nghiên cứu, truyền tĩnh mạch natri thiosulfat làm giảm độc tính trên thận khi tiêm cisplatin vào màng bụng. Khi tiêm màng bụng cisplatin 90 mg/m^2, creatinin máu tăng trung bình 55% so với trị số trước điều trị; nếu dùng natri thiosulfat chỉ tăng 9%. Nhờ tác dụng bảo vệ của thiosulfat, liều cisplatin có thể tăng đến 270 mg/m^2 mà không thấy độc tính trên thận.

Natri thiosulfat dùng tại chỗ được dùng để điều trị một số bệnh nấm, đặc biệt là *Pityriasis versicolor* (lang ben).

Dược động học

Natri thiosulfat hấp thu kém qua đường tiêu hoá. Sau khi tiêm tĩnh mạch, phân bố khắp dịch ngoài tế bào. Thể tích phân bố khoảng 0,15 lít/kg. Natri thiosulfat bị oxy hóa thành sulfat và thải trừ nhanh qua nước tiểu. Sau khi ngừng truyền, 95% liều dùng sẽ thải trừ trong vòng 4 giờ. Trung bình chỉ 28,5% liều dùng ở dạng không biến đổi thấy trong nước tiểu. Nửa đời thải trừ trung bình trong huyết tương khoảng 80 phút.

Chỉ định

Dạng tiêm (tiêm tĩnh mạch liều cao): Dùng trong nhiễm độc các cyanid (ngộ độc sắn), arsen, kim loại nặng (chì, thủy ngân), làm giảm độc tính trên thận của cisplatin.

Dùng ngoài: Trị lang ben.

Natri thiosulfat còn là một thành phần kháng khuẩn, kháng nấm trong thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ mũi.

Thận trọng

Không được tiêm bắp hoặc dưới da dung dịch natri thiosulfat với liều cao trong điều trị nhiễm độc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tiêm tĩnh mạch liều cao natri thiosulfat có thể gây quá thừa natri.

Thiocyanat hình thành do phản ứng của natri thiosulfat với cyanid có thể làm giảm sự thu gom iod vào tuyến giáp. Nồng độ thiocyanat vượt quá 10 mg/ml có thể gây ban da, đau bụng, ù tai, nôn và yếu mệt.

Liều lượng và cách dùng

Khử độc: Đường dùng toàn thân.

Ngộ độc cyanid: Nồng độ methemoglobin không được quá 30 - 40%.

Người lớn: 300 mg natri nitrit (10 ml dung dịch 3%) tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 phút, sau đó tiêm tĩnh mạch 12,5 g natri thiosulfat (50 ml dung dịch 25%) trong thời gian khoảng 10 phút.

Trẻ em: 4 - 10 mg natri nitrit/kg thể trọng (tương ứng khoảng 0,13 - 0,33 ml dung dịch natri nitrit 3%/kg thể trọng), sau đó 400 mg natri thiosulfat/kg thể trọng (tương ứng khoảng 1,65 ml dung dịch natri nitrit 25%/kg thể trọng), dùng dung dịch 25% hoặc 50%. Nếu triệu chứng nhiễm độc cyanid trở lại, có thể lặp lại natri nitrit và natri thiosulfat sau 30 phút với nửa liều trước.

Natri thiosulfat được dùng dưới dạng dung dịch đẳng trương 4% để điều trị thoát mạch clormethin và đã được thử với thoát mạch của một vài thuốc chống ung thư khác.

Ngộ độc arsen: Tiêm tĩnh mạch 2 - 3 g natri thiosulfat.

Giảm độc tính trên thận do cisplatin: Tiêm tĩnh mạch 7,5 g/m^2 diện tích cơ thể, sau đó truyền tĩnh mạch 2,13 g/ m^2/giờ trong 12 giờ.

Lang ben: Dùng tại chỗ:

Dùng dung dịch 25% hoặc kem 15% ngày 1 - 2 lần. Để tránh tái phát, việc điều trị phải tiếp tục trong nhiều tuần hoặc nhiều tháng sau khi không còn bệnh nữa.

Độ ổn định và bảo quản

Để ở nơi mát. Tránh nóng.

Thông tin qui chế

Natri thiosulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Aginsulfen; Sagofene; Vacosulfenep SC.

NELFINAVIR MESILAT

Tên chung quốc tế: Nelfinavir mesilate.

Mã ATC: J05AE04.

Loại thuốc: Thuốc kháng retrovirus; thuốc ức chế protease của HIV.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 250 mg; 625 mg.

Thuốc bột để pha hỗn dịch uống: 50 mg/g (có thìa đong 50 mg kèm theo).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nelfinavir là thuốc tổng hợp có tác dụng ức chế protease của HIV-1 và HIV-2. Protease HIV đóng vai trò thiết yếu trong chu trình sao chép virus và tạo thành các virus lây nhiễm. Trong khi sao chép, protease HIV phân cắt các sản phẩm polypeptid của virus để tạo thành các protein cấu trúc của nhân virion. Bằng cách ngăn cản tạo thành protein và các enzym thiết yếu đó, nelfinavir ngăn chặn sự trưởng thành của virus và tạo ra các virion không hoạt động, không lây nhiễm. Nelfinavir có tác dụng lên các tế bào bị lây nhiễm cấp và cả các tế bào bị nhiễm mạn như monocyt, đại thực bào mà các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược như abacavir, didanosin, lamivudin, stavudin, zidovudin thường không có tác dụng. Nelfinavir không có tác dụng lên các giai đoạn đầu của chu trình sao chép HIV. Tuy vậy, thuốc ngăn chặn HIV lây nhiễm và hạn chế sự lan truyền virus. Nelfinavir và các thuốc ức chế protease HIV khác tác động lên một giai đoạn khác của chu trình sao chép HIV so với các thuốc nucleosid hoặc không nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược. Nelfinavir được sử dụng kết hợp với nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược để điều trị nhiễm HIV do có tác dụng cộng (didanosin, stavudin) hoặc hiệp đồng (abacavir, emtricitabin, lamivudin, tenofovir, disoproxil fumarat, zidovudin) mà không làm tăng độc tính tế bào. Nelfinavir cũng có tác dụng hiệp đồng với thuốc không nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (delavirdin, efavirenz, nevirapin). Nelfinavir phối hợp với các thuốc khác ức chế protease (amprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir) cho kết quả khác, từ đối kháng đến hợp đồng.

Kháng thuốc xảy ra rất nhanh nếu chỉ dùng nelfinavir một mình. Các chủng HIV kháng nelfinavir có đột biến ở codon D30N làm giảm nhạy cảm thuốc tới 7 lần. Bởi vậy bao giờ cũng phải kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Ribavirin không đối kháng tác dụng kháng HIV của nelfinavir.

Cơ chế kháng nelfinavir của HIV khác cơ chế kháng các thuốc ức chế protease HIV khác. Kháng chéo với các thuốc kháng virus khác: Ít có khả năng có kháng chéo giữa nelfinavir và các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược vì cơ chế tác dụng khác nhau. *In vitro*, các phân lập virus HIV kháng với các thuốc tương tự nucleosid và các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược vẫn nhạy cảm với nelfinavir. Nguy cơ kháng chéo giữa nelfinavir và các thuốc ức chế protease cũng đã được nghiên cứu và chưa thấy có kháng chéo: Virus kháng nelfinavir vẫn nhạy cảm với các thuốc ức chế protease khác và ngược lại.

Dược động học

Nelfinavir được hấp thu ở ống tiêu hóa. Hấp thu tăng 2 - 5 lần nếu uống thuốc cùng với thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương khi uống liều 500 - 700 mg nelfinavir lúc no đạt trong vòng 2 - 4 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương ở giai đoạn ổn định là 3 - 4 microgam/ml với liều 750 mg, 3 lần/ngày, sau 28 ngày. Thể tích phân bố là 2 - 7 lít/kg chứng tỏ thuốc ngấm nhiều tới các mô. Thuốc gắn nhiều vào protein huyết tương (trên 98%). Nelfinavir được các isoenzym của cytochrom P_{450} (trong đó có CYP3A, CYP2C19/C9 và CYP2D6) oxy hoá. *In vitro*, chất chuyển hóa chính có tác dụng kháng virus bằng tác dụng của nelfinavir. Nồng độ chất này trong huyết tương chiếm khoảng 25% nồng độ nelfinavir toàn phần gắn với protein. Sinh khả dụng ở người lớn là 20 - 80% (viên 250 và viên 625 mg có tương đương sinh học như nhau ở người có HIV). Nửa đời của thuốc trong huyết tương là 3,5 - 5 giờ. Tốc độ thanh thải thuốc ở trẻ 2 - 13 tuổi nhanh gấp 2 - 3 lần ở người lớn. Đối với người cao tuổi, hiện nay chưa có số liệu. Đối với người suy gan, diện tích dưới đường cong (AUC) tăng từ 49 - 69% so với người bình thường. Nelfinavir được đào thải chủ yếu theo phân (98 - 99%), 78% dưới dạng các chất chuyển hóa, 22% dưới dạng không thay đổi. Chỉ có khoảng 1 - 2% được đào thải theo nước tiểu chủ yếu dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Điều trị nhiễm HIV (phối hợp với các thuốc tương tự nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược khác).

Phòng ngừa nhiễm HIV sau phơi nhiễm nghề nghiệp.

Phòng ngừa nhiễm HIV sau phơi nhiễm không do nghề nghiệp.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với nelfinavir hoặc với một thành phần của thuốc.

Suy gan nặng.

Phụ nữ đang cho con bú.

Thận trọng

Không dùng nelfinavir một mình mà phải kết hợp với thuốc chống virus khác.

Nelfinavir có thể làm bệnh đái tháo đường xuất hiện hoặc làm bệnh nặng lên. Trước khi điều trị cần phải theo dõi glucose huyết. Nếu đã có đái tháo đường, cần theo dõi biến chứng nhiễm acid - ceton.

Cần thận trọng dùng nelfinavir ở người bệnh bị bệnh ưa chảy máu A và B vì có thể làm tăng chảy máu.

Nelfinavir dạng bột có chứa phenylalanin nên không được dùng cho người bệnh mắc phenylceton niệu.

Phải rất thận trọng khi dùng nelfinavir đồng thời với các thuốc cũng được chuyển hóa nhờ enzym CYP3A vì ức chế cạnh tranh giữa các thuốc này có thể dẫn đến các tai biến nguy hiểm đến tính mạng (loạn nhịp tim, ngủ kéo dài, ức chế hô hấp…). Xem phần Tương tác thuốc.

Nelfinavir không có tác dụng chống lây nhiễm virus HIV từ người sang người. Bởi vậy người bệnh được điều trị bằng nelfinavir vẫn phải áp dụng các biện pháp thích hợp để tránh lây nhiễm virus sang người khác (không cho máu, dùng bao cao su…).

Thời kỳ mang thai

Chưa có số liệu đầy đủ về ảnh hưởng của thuốc trên phụ nữ mang thai. Phụ nữ có HIV khi mang thai vẫn phải tiếp tục dùng thuốc kháng retrovirus (trừ efavirenz); do đó không được ngừng dùng thuốc kháng protease (trong đó có nelfinavir) vì lợi ích cho mẹ lớn hơn nguy cơ còn chưa rõ cho thai. Để tránh sự lây truyền từ mẹ sang con, nên dùng thêm zidovudin trong thời kỳ mang thai, không kể đang theo phác đồ điều trị nào.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có vào được sữa mẹ ở người không. Phụ nữ có HIV không nên cho con bú để phòng lây nhiễm từ mẹ sang con theo đường sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, sốt, nhức đầu, khó chịu, đau lưng, phản ứng dị ứng, rối loạn phân bố mỡ.

Tiêu hoá: Ỉa chảy, đau bụng, trướng bụng, buồn nôn, chán ăn, loét miệng.

Da: Nổi mẩn, ngứa.

Cơ - xương: Đau khớp, viêm khớp, chuột rút, đau cơ, yếu cơ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Sốt, đau, hội chứng giả cúm, hội chứng phục hồi miễn dịch.

Tiêu hoá: Chảy máu dạ dày - ruột.

Hô hấp: Khó thở, co thắt phế quản, viêm xoang, viêm mũi họng.

Thần kinh: Lo âu, rối loạn giấc ngủ, rối loạn tính dục, hoạt động quá mức, loạn cảm.

Da: Viêm da, viêm nang lông.

Rối loạn hóa sinh: Tăng phosphatase kiềm, amylase, creatin phosphokinase, lactic dehydrogenase, SGOT, SGPT, gama glutamyl transpeptidase, lipid huyết, uric huyết; glucose huyết, LDH tăng.

Tiết niệu - sinh dục: Sỏi thận, rối loạn tính dục, protein niệu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phù, nhiều mồ hôi, vàng da, phản ứng dị ứng (co thắt phế quản, phù, sốt cao).

Tiêu hoá: Viêm tuỵ, viêm gan.

Thần kinh - tâm thần: Co giật, rối loạn cảm xúc, đau nửa đầu, trầm cảm, ý tưởng tự sát.

Tim mạch: Thời gian QT kéo dài, loạn nhịp thất kịch phát.

Mắt: Viêm mống mắt, rối loạn thị giác.

Tiết niệu: Sỏi thận.

Cơ - xương: Nhược cơ, bệnh cơ vân.

Huyết học: Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Chuyển hoá: Bilirubin huyết tăng, nhiễm acid chuyển hoá, mất nước, làm bệnh đái tháo đường tăng lên hoặc xuất hiện đái tháo đường, làm tăng glucose huyết, gây kháng insulin, cholesterol tăng, triglycerid tăng, rối loạn phân bố mỡ (tích mỡ ở thân và cổ, tiêu mỡ ở tứ chi).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi dùng với liều điều trị được khuyến cáo, nelfinavir thường có ADR nhẹ, chủ yếu là ỉa chảy. Ỉa chảy thường hết sau 1 - 2 tuần dùng thuốc. Có thể dùng thuốc chống ỉa chảy. Uống calci carbonat 500 - 1 000 mg, ngày 1 - 2 lần có thể làm giảm ỉa chảy. Theo dõi glucose huyết và lipid huyết.

Ngừng thuốc nếu bị tác dụng phụ nặng. Nếu bị hội chứng Stevens-Johnson phải hồi sức tăng cường và có thể phải dùng corticosteroid và truyền globulin miễn dịch. Nếu có giảm bạch cầu trung tính do nhiễm khuẩn thì dùng yếu tố kích thích tạo bạch cầu hạt.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nelfinavir được dùng theo đường uống. Uống thuốc lúc no hoặc sau bữa ăn nhẹ.

Thuốc bột: Mỗi lọ thuốc dạng bột thìa đong kèm theo để đong 50 mg thuốc. Khi đong thuốc, gạt ngang miệng thìa đong thuốc để gạt lượng bột thừa trên thìa. Không pha thuốc dạng bột với nước hoa quả (cam, chanh, táo…) hoặc nước uống có vị chua, mứt trái cây vì làm cho thuốc có vị rất đắng. Có thể trộn thuốc bột với một ít nước, sữa, sữa mẹ, sữa đậu nành, chất bổ sung dinh dưỡng. Thuốc đã pha trộn phải được uống trong vòng 6 giờ sau khi pha và phải uống hết. Không được pha trực tiếp vào lọ đựng thuốc.

Viên nén bao phim: Nuốt viên thuốc cùng với nước. Nếu nuốt khó thì có thể bẻ hoặc nghiền viên thuốc rồi trộn vào thức ăn (cháo) hoặc hòa vào sữa rồi ăn/uống cho hết trong vòng 6 giờ.

Nếu kết hợp nelfinavir (uống lúc no) với didanosin (uống lúc đói) thì cần uống nelfinavir ít nhất là 1 giờ sau khi uống didanosin hoặc ít nhất 2 giờ trước khi uống didanosin.

Nếu quên uống thuốc đúng giờ: Phải uống ngay khi nhớ. Nếu đã sát với giờ uống bình thường thì bỏ qua liều bị quên. Không uống bù 2 liều một lần.

Liều lượng:

Thuốc uống là nelfinavir mesilat nhưng liều được biểu thị bằng nelfinavir base.

292 mg nelfinavir mesilat tương đương với 250 mg nelfinavir base.

Điều trị nhiễm HIV:

Người lớn và trẻ em trên 13 tuổi: Uống 1 250 mg/lần (5 viên 250 mg hoặc 2 viên 625 mg), ngày 2 lần hoặc 750 mg/lần (3 viên 250 mg), ngày 3 lần. Nếu người bệnh không uống được thuốc viên thì dùng dạng thuốc bột: 1 250 mg/lần (5 thìa đong 5 g bột), ngày 2 lần hoặc 750 mg/lần (3 thìa đong 50 g bột), ngày 3 lần. Thìa đong được gạt ngang miệng thìa để gạt bỏ lượng thuốc thừa.

Trẻ em từ 2 - 13 tuổi: Liều ban đầu là 25 - 35 mg/kg /lần, ngày 3 lần (tối đa 1,25 g x 2 lần/ngày) hoặc 45 - 55 mg/kg/lần, ngày 2 lần (tối đa là 2,5 g/ngày).

Liều thuốc viên cho trẻ trên 2 tuổi như sau:

Cân nặng (kg)	Số viên nén 250 mg, ngày 2 lần (45 - 55 mg/kg, ngày 2 lần)	Số viên nén 250 mg, ngày 3 lần (25 - 35 mg/kg, ngày 3 lần)
10 - 12	2	1
13 - 18	3	2
19 - 20	4	2
≥ 21	4 - 5	3

Nếu trẻ không uống được thuốc viên thì cho uống dạng thuốc bột, mỗi ngày uống 3 lần như sau:

Liều thuốc bột cho trẻ trên 2 tuổi như sau:

Cân nặng (kg)	45 - 55 mg/kg, ngày 2 lần		25 - 35 mg/kg, ngày 3 lần	
	Số thìa đong (50 mg/thìa)	Số thìa cà phê* (200 mg/ thìa)	Số thìa đong (50 mg/thìa)	Số thìa cà phê* (200 mg/ thìa)
9 - < 10,5	10	2 ½	6	1 ½
10,5 - < 12	11	2 ½	7	1 ¾
12 - < 14	13	3 ¼	8	2
14 - < 16	15	3 ¾	9	2 ¼
16 - < 18	Dùng thuốc viên	Dùng thuốc viên	10	2 ½
18 < 23	Dùng thuốc viên	Dùng thuốc viên	12	3
≥ 23	Dùng thuốc viên	Dùng thuốc viên	15	3 ¾

* Mỗi thìa cà phê đong được 200 mg thuốc, tương đương với 4 thìa đong được cung cấp cùng với lọ thuốc bột.

Phòng nhiễm HIV sau khi bị phơi nhiễm nghề nghiệp: 1,25 g, ngày 2 lần kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Thường nelfinavir được kết hợp với 2 nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược. Cần uống thuốc sớm nhất sau khi bị phơi nhiễm (trong vòng vài giờ) và dùng thuốc liên tục trong 4 tuần nếu dung nạp tốt.

Phòng phơi nhiễm HIV sau phơi nhiễm không do nghề nghiệp: Liều ở người lớn là 1,25 g, ngày 2 lần hoặc 750 mg, ngày 3 lần; kết hợp với ít nhất 2 thuốc kháng retrovirus khác. Cần uống thuốc sớm nhất sau khi bị phơi nhiễm (trong vòng 72 giờ) và dùng thuốc liên tục trong 28 ngày.

Liều trong suy thận và suy gan: Các chuyên gia thấy không cần phải chỉnh liều cho người bị suy thận và suy gan nhẹ; đồng thời khuyến cáo không nên dùng nelfinavir cho người bị suy gan vừa hoặc suy gan nặng.

Tương tác thuốc

Nelfinavir làm giảm đáng kể tác dụng của các thuốc tránh thai uống. Phụ nữ đang dùng nelfinavir nên lựa chọn biện pháp tránh thai có hiệu quả khác, không nên dùng thuốc tránh thai uống.

Các thuốc chống co giật như carbamazepin, phenobarbital, phenytoin làm giảm nồng độ nelfinavir trong máu. Cần tăng liều nelfinavir khi đồng thời dùng các thuốc này.

Không kết hợp nelfinavir với các thuốc chống loạn nhịp tim như amiodaron, quinidin vì có thể gây tai biến nguy hiểm đến tính mạng do gây loạn nhịp nặng.

Không kết hợp nelfinavir với các thuốc là dẫn xuất nấm cựa gà (dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylergonovin) vì có thể gây tai biến nguy hiểm như ngộ độc cấp ergotamin (co thắt mạch ngoại vi, thiếu máu đầu chi và các mô).

Không kết hợp nelfinavir với rifampicin: Rifampicin làm giảm mạnh diện tích dưới đường cong của nelfinavir (giảm tới 80%).

Không kết hợp nelfinavir với chế phẩm có *Cỏ ban* (cỏ St John - *Hypericum perforatum*) vì làm giảm nồng độ nelfinavir trong huyết tương.

Không kết hợp nelfinavir với lovastatin và simvastatin vì có thể gây tai biến nặng như bệnh về cơ, thậm chí có thể gây tiêu cơ. Nếu có chỉ định dùng thuốc ức chế HMG-CoA reductase thì nên chọn pravastatin hoặc fluvastatin.

Không kết hợp nelfinavir với thuốc an thần pimozid vì có thể gây loạn nhịp tim.

Không kết hợp nelfinavir với midazolam, triazolam vì có thể gây ngủ hoặc ức chế hô hấp.

Nelfinavir làm giảm nồng độ phenytoin trong máu. Cần điều chỉnh liều phenytoin khi kết hợp với nelfinavir.

Nelfinavir làm giảm nồng độ methadon trong máu.

Indinavir, ritonavir, saquinavir làm tăng nồng độ nelfinavir trong máu.

Delavirdin làm tăng nồng độ nelfinavir gấp hai lần, nelfinavir làm giảm nồng độ delavirdin tới 40%.

Nevirapin làm giảm nồng độ nelfinavir trong máu.

Kết hợp nelfinavir và rifabutin làm nồng độ rifabutin tăng. Vì vậy nên chia đôi liều rifabutin khi có kết hợp này.

Không kết hợp nelfinavir và omeprazol vì omeprazol làm giảm nồng độ của nelfinavir.

Không dùng đồng thời nelfinavir với salmeterol (dùng theo đường hít) vì nelfinavir làm tăng nồng độ salmeterol.

Nelfinavir làm tăng nồng độ sildenafil, gây hạ huyết áp, rối loạn thị giác, cường dương; không dùng sildenafil quá 25 mg trong 48 giờ.

Nelfinavir làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của warfarin.

Không dùng đồng thời nelfinavir và colchicin cho bệnh nhân bị suy gan, suy thận.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong lọ kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Thuốc bột đã pha thành hỗn dịch có thể được bảo quản trong tủ lạnh trong 6 giờ.

Quá liều và xử trí

Chưa có dữ liệu về quá liều ở người. Không có thuốc đặc trị quá liều.

Nếu mới uống quá liều: Gây nôn, rửa dạ dày, cho uống than hoạt.

Các dấu hiệu được cho là giống các dấu hiệu của tác dụng phụ nặng.

Điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ.

Chú ý trợ giúp về tâm lý nếu người bệnh cố tình uống thuốc quá liều.

Có thể loại bỏ nelfinavir bằng thẩm phân máu nhưng thẩm phân

phúc mạc không có tác dụng. Tuy nhiên không thể dùng để loại bỏ thuốc khỏi cơ thể được. Cần liên hệ với trung tâm chống độc để có thông tin mới nhất về ngộ độc nelfinavir.

Tên thương mại
Viracept.

NEOMYCIN

Tên chung quốc tế: Neomycin.

Mã ATC: A01AB08, A07AA01, B05CA09, D06AX04, J01GB05, R02AB01, S01AA03, S02AA07, S03AA01.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thường dùng dạng neomycin sulfat.
Viên nén: 500 mg.
Dung dịch uống: 125 mg/5 ml.
Mỡ tra mắt: 0,5% (3 500 đv/g).
Dung dịch nhỏ mắt: 0,5% (3 500 đv/ml).
Chế phẩm phối hợp nhiều thành phần:
Neomycin thường phối hợp với một số kháng sinh khác như polymyxin B, bacitracin, colistin, gramicidin hoặc các corticoid (thí dụ: dexamethason) trong các thuốc dùng ngoài.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Neomycin là kháng sinh nhóm aminoglycosid có tác dụng diệt khuẩn qua ức chế quá trình sinh tổng hợp protein của vi khuẩn, bằng cách gắn với tiểu đơn vị 30S của ribosom vi khuẩn nhạy cảm. Neomycin chủ yếu dùng tại chỗ để điều trị nhiễm khuẩn ở da, tai, mắt do tụ cầu và các vi khuẩn nhạy cảm khác. Neomycin thường phối hợp với bacitracin, colistin, gramicidin hoặc polymixin B. Khi phối hợp với bacitracin, thuốc có tác dụng với phần lớn các vi khuẩn Gram âm và Gram dương gây nên các nhiễm khuẩn ngoài da. *Những vi khuẩn nhạy cảm với neomycin như: Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella, Enterobacter* các loại*, Neisseria* các loại.
Neomycin không có tác dụng với *Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Streptococci* bao gồm cả *Streptococcus pneumoniae* hoặc *Streptococcus* tan máu.
Neomycin không được dùng đường tiêm hoặc toàn thân vì độc tính của thuốc. Thuốc thường được dùng tại chỗ trong điều trị các nhiễm khuẩn ở tai, mắt, da hoặc dùng uống để sát khuẩn đường tiêu hóa trước khi phẫu thuật. Nhưng ngay cả khi dùng các đường này (uống, nhỏ giọt vào ổ bụng, đắp tại chỗ các vết thương ở da) thuốc cũng có thể được hấp thu đủ để gây điếc không hồi phục một phần hay toàn bộ. Neomycin có tác dụng ức chế dẫn truyền thần kinh - cơ tương tự như các aminoglycosid khác nhưng mạnh hơn, nên khi nhỏ giọt neomycin vào trong màng bụng có thể gây ức chế hô hấp hoặc ngừng thở.
Kháng thuốc*:*
Vì thuốc được dùng tại chỗ khá phổ biến nên đã có thông báo kháng thuốc tương đối rộng, trong đó điển hình là các tụ cầu *Staphylococcus*, một số dòng *Salmonella, Shigella* và *Escherichia coli*. Sự kháng chéo với kanamycin, framycetin và paromomycin đã xảy ra.
Dược động học
Neomycin được hấp thu kém qua đường tiêu hóa (3%), khoảng 97% liều uống được bài tiết dưới dạng không đổi qua phân. Sau khi uống 3 g, nồng độ đỉnh huyết thanh đạt được khoảng 4 microgam/ml và khi thụt thuốc sự hấp thu cũng tương tự. Hấp thu thuốc có thể tăng lên khi niêm mạc bị viêm hoặc tổn thương. Khi được hấp thu, thuốc sẽ thải trừ nhanh qua thận dưới dạng hoạt tính. Nửa đời của thuốc khoảng 2 - 3 giờ. Khoảng 0 - 30% thuốc gắn với protein, thể tích phân bố 0,36 lít/kg.

Chỉ định
Dùng tại chỗ để điều trị các nhiễm khuẩn ngoài da, tai và mắt do tụ cầu và các vi khuẩn khác nhạy cảm.
Dùng uống để sát khuẩn đường ruột trước khi phẫu thuật, điều trị ỉa chảy do *E. coli* và hỗ trợ trong điều trị hôn mê gan do làm giảm vi khuẩn tạo NH_3 trong ruột.

Chống chỉ định
Quá mẫn với neomycin hoặc với các aminoglycosid, hoặc với bất cứ thành phần nào trong chế phẩm.
Tắc ruột, bệnh viêm - loét đường tiêu hóa, trẻ em dưới 1 tuổi.

Thận trọng
Vì độc tính cao, không nên dùng neomycin để tưới các vết thương hoặc các khoang thanh mạc như màng bụng.
Đã có hiện tượng kháng chéo nhiều giữa neomycin với kanamycin, framycetin và gentamicin. Tránh dùng tại chỗ lâu vì có thể gây mẫn cảm trên da và dễ mẫn cảm chéo với các kháng sinh aminoglycosid khác.
Có thể bị điếc sau khi dùng thuốc ở tai (nhĩ thủng) hoặc vết thương rộng.
Thận trọng vì thuốc có tác dụng chẹn thần kinh - cơ nên có thể gây ức chế hô hấp và ngừng hô hấp.
Phải rất thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh có bệnh thận hoặc gan hoặc thính lực bị giảm.
Neomycin độc hơn các aminoglycosid khác khi dùng tiêm, vì vậy không dùng tiêm và không dùng để rửa màng bụng.

Thời kỳ mang thai
Neomycin và các aminoglycosid khác có độc tính cao, nguy cơ gây hại còn lớn hơn streptomycin; có thể có hại cho bào thai khi dùng đường uống cho người mang thai. Tránh dùng neomycin trong thời kỳ mang thai trừ khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Chưa biết thuốc bài tiết vào sữa hay không, không khuyến cáo dùng cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
Dùng uống với liều cao: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, độc với thận, độc với thính giác ngay cả khi dùng liều điều trị. Uống kéo dài có thể gây hội chứng kém hấp thu và bội nhiễm.
Dùng tại chỗ: Phản ứng tăng mẫn cảm như viêm da, ngứa, sốt do thuốc và phản vệ.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Tăng enzym gan và bilirubin, loạn tạo máu, thiếu máu tan máu, lú lẫn, dị cảm, mất phương hướng, rung giật nhãn cầu, tăng tiết nước bọt, viêm miệng.
Dùng thuốc kéo dài có thể dẫn tới chóng mặt, rung giật nhãn cầu và điếc, ngay cả sau khi đã ngừng thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Nếu thấy suy giảm chức năng thận trong lúc điều trị, cần giảm liều hoặc ngừng thuốc.
Để tránh độc với thận và dây thần kinh số 8 do dùng liều cao hoặc kéo dài, trước và trong lúc điều trị phải thường xuyên theo dõi nước tiểu về: Tăng protein niệu, giảm tỷ trọng, trụ niệu và các tế bào. Thử chức năng thận như creatinin huyết thanh, urê, hoặc độ thanh thải creatinin. Thử chức năng dây thần kinh số 8. Khi điều trị dài ngày, cần theo dõi nồng độ neomycin trong huyết thanh để phát hiện hấp thu thuốc vào cơ thể. Nồng độ neomycin trong máu

thấp khoảng 0,4 - 1,2 microgam/ml đã có thông báo gây độc cho thính giác.

Kiểm tra tiền đình và đo thính lực thường xuyên (đặc biệt với người bệnh có nguy cơ cao). Do người già có thể bị giảm chức năng thận, có thể ảnh hưởng các kết quả kiểm tra thường xuyên BUN hoặc creatinin trong huyết thanh, cho nên tiến hành xác định độ thanh thải creatinin sẽ hữu ích hơn.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc uống:

Người lớn:

Dùng sát khuẩn ruột trước phẫu thuật bụng: Uống 1 g/lần, cách 1 giờ uống 1 lần, trong 4 giờ, sau đó cách 4 giờ uống một lần, trong 2 hoặc 3 ngày, trước khi phẫu thuật để hỗ trợ làm sạch ruột và kết hợp với erythromycin.

Trong hôn mê gan: Uống 4 - 12 g/ngày, chia làm 4 - 6 lần, trong 5 - 6 ngày. Có thể cho tới 4 g/ngày trong thời gian dài khi bị suy gan mạn.

Trẻ em > 1 tuổi:

Dùng sát khuẩn ruột trước phẫu thuật bụng: Uống 90 mg/kg/ngày, chia làm 6 lần, cách 4 giờ uống một lần, trong 2 ngày, trước khi phẫu thuật để hỗ trợ làm sạch ruột và kết hợp với erythromycin base.

Trong hôn mê gan: Uống 50 - 100 mg/kg/ngày, chia làm 3 - 4 lần, trong 5 - 6 ngày, dùng không quá 12 g/ngày. Uống kéo dài sẽ gây hội chứng kém hấp thu.

Thuốc nhỏ mắt: Nhỏ 1 - 2 giọt vào mắt, 3 - 4 giờ một lần tùy thuộc vào mức độ nhiễm khuẩn và tình trạng bệnh. Không tiêm thuốc vào mắt.

Tương tác thuốc

Neomycin có thể gây giảm hấp thu các thuốc khác như phenoxymethylpenicilin, digoxin, methotrexat.

Thuốc có thể làm giảm hiệu quả của thuốc uống tránh thai.

Dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu mạnh như acid ethacrynic, furosemid làm tăng khả năng gây độc với thận và thính giác.

Neomycin uống liều cao có thể gây hội chứng giảm hấp thu với nhiều chất như chất béo, nitrogen, cholesterol, caroten, glucose, xylose, lactose, natri, calci, cyanocobalamin và sắt.

Neomycin có thể làm tăng tác dụng chống đông của cumarin bằng cách giảm dự trữ vitamin K.

Dùng đồng thời neomycin với tác nhân ức chế thần kinh - cơ có thể làm tăng tác dụng ức chế thần kinh - cơ và dẫn đến liệt hô hấp. Do vậy, tránh dùng neomycin cho người bệnh đang dùng các thuốc này hoặc người bệnh bị nhược cơ.

Tránh dùng đồng thời neomycin với BCG, gali nitrat.

Neomycin làm giảm tác dụng của các glycosid tim, BCG và sorafenib.

Neomycin làm tăng tác dụng của acarbose.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản nơi khô, nhiệt độ dưới 30 ^{o}C. Tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng độc với thận hoặc thính giác phải ngừng thuốc ngay. Theo dõi chức năng thận và thính giác. Nếu những chức năng này bị suy giảm, cho thẩm tách máu. Cần thiết có thể cho hô hấp hỗ trợ kéo dài.

Thông tin qui chế

Neomycin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Neocin; Neomycin - Euvipharm.

NEOSTIGMIN

Tên chung quốc tế: Neostigmine (Synstigmine).

Mã ATC: N07AA01, S01EB06.

Loại thuốc: Thuốc kháng cholinesterase, thuốc tác dụng giống thần kinh đối giao cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ống tiêm (neostigmin methylsulfat): 0,25 mg/1 ml; 0,5 mg/1 ml; 1 mg/ml ; 2,5 mg/ml ; 5 mg/10 ml; 10 mg/10 ml.

Viên nén (neostigmin bromid): 15 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Neostigmin là 1 thuốc kháng cholinesterase, ức chế thủy phân acetylcholin bằng cách cạnh tranh thuận nghịch với acetylcholin để gắn vào acetylcholinesterase. Phức hợp neostigmin-enzym bị thủy phân với 1 tốc độ chậm hơn nhiều so với phức hợp acetylcholin-enzym. Do đó, acetylcholin tích lũy ở sinap cholinergic nên tác dụng tăng và kéo dài. Neostigmin gây đáp ứng cholinergic lan tỏa, bao gồm co đồng tử, tăng trương lực cơ ruột và cơ xương, co thắt phế quản và niệu quản, tim đập chậm, kích thích tuyến nước bọt và mồ hôi. Ngoài ra, neostigmin còn có tác dụng giống acetylcholin trực tiếp trên cơ xương.

Do có cấu trúc ammoni bậc 4, neostigmin liều trung bình không qua được hàng rào máu - não để có tác dụng đối với hệ TKTW. Tuy vậy, liều cực cao gây kích thích hệ TKTW, tiếp theo là ức chế hệ TKTW, ngoài chẹn thần kinh - cơ khử cực, còn có thể dẫn đến suy hô hấp, liệt và tử vong. Neostigmin làm giảm tác dụng giống cura trên cơ xương và làm giảm tác dụng ức chế cơ hô hấp của cura. Neostigmin chỉ có tác dụng đối kháng với các thuốc "giãn cơ tác dụng ngoại vi và không khử cực" kiểu cura. Với những thuốc gây khử cực bền ở tấm vận động, như suxamethonium thì neostigmin không thể đối kháng được. Nếu dùng cùng với suxamethonium, neostigmin gây tăng giãn cơ và gây tăng nguy cơ suy giảm hô hấp. Điều này cần phải được chú ý.

Tác dụng kháng cholinesterase của neostigmin có tính thuận nghịch. Neostigmin được dùng dưới dạng muối bromid (để uống hoặc dùng tại chỗ như là thuốc nhỏ mắt) và methylsulfat (tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da).

Neostigmin được sử dụng trong điều trị bệnh nhược cơ và cũng được dùng như một thuốc thay thế edrophonium trong chẩn đoán bệnh nhược cơ. Neostigmin bromid có thể rất có ích cho điều trị dài hạn bệnh nhược cơ bằng đường uống ở những bệnh nhân có thể nuốt được. Tuy nhiên, hầu hết thầy thuốc lựa chọn pyridostigmin làm thuốc uống vì thời gian tác dụng của nó dài hơn và tỷ lệ mắc triệu chứng muscarinic có hại thấp hơn. Neostigmin không có hiệu quả trong những bệnh nhân kháng với các thuốc kháng cholinesterase khác. Neostigmin methylsulfat được dùng để điều trị triệu chứng của các đợt kịch phát cấp tính của bệnh nhược cơ và bệnh nhược cơ ở trẻ sơ sinh và khi không dùng bằng đường uống được. Neostigmin còn được dùng trong gây mê để đảo ngược sự phong tỏa thần kinh - cơ gây ra bởi các thuốc chẹn thần kinh - cơ cạnh tranh ; phòng và điều trị chướng bụng sau phẫu thuật và bí tiểu (trừ khi tắc ruột và tắc đường tiết niệu do nguyên nhân cơ học), nhưng thường dùng bethanechol clorid hơn hoặc dùng cách thông nếu bí tiểu.

Neostigmin được báo cáo là gây ra nhiều tác dụng phụ muscarinic nặng ở liều điều trị hơn pyridostigmin hoặc ambenonium.

Dược động học:

Neostigmin là hợp chất amoni bậc bốn và dạng muối bromid được hấp thu kém qua đường tiêu hóa. Ở bệnh nhân bị bệnh nhược cơ, ăn kiêng, sau khi uống một liều đơn 30 mg, chỉ khoảng 1 - 2% thuốc

được hấp thu, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1 - 2 giờ sau khi uống hoặc 30 phút sau khi tiêm bắp. Neostigmin có thời gian tác dụng khác nhau ở mỗi bệnh nhân bị bệnh nhược cơ. Tuy nhiên, thuốc thường bắt đầu tác dụng nhanh hơn pyridostigmin, thời gian tác dụng ngắn hơn pyridostigmin hoặc ambenonium, nhưng lại có thời gian tác dụng dài hơn edrophonium. Khi tiêm tĩnh mạch, thuốc bắt đầu tác dụng trong 1 - 20 phút, kéo dài 1 - 2 giờ; khi tiêm bắp, thuốc tác dụng sau 20 - 30 phút và kéo dài 2,5 - 4 giờ.

Neostigmin không qua được nhau thai và không vào sữa mẹ khi dùng liều điều trị. Khoảng 15 - 25% neostigmin liên kết với protein huyết thanh.

Ở dạng muối methylsulfat để tiêm, neostigmin được thải trừ nhanh và bài xuất qua nước tiểu ở dạng không đổi và dạng chuyển hóa. Neostigmin bị thủy phân bởi acetylcholinesterase thành 3- hydroxyphenyltrimethylammonium (3 - OH PTM), chất này trong động vật có hoạt tính tương tự nhưng yếu hơn neostigmin. Neostigmin cũng được chuyển hóa ở gan. Nửa đời thải trừ của thuốc ở người có chức năng thận bình thường từ 0,5 - 2 giờ, lâu hơn ở người bị bệnh thận giai đoạn cuối.

Chỉ định

Liệt ruột và bí đái sau phẫu thuật (sau khi loại trừ tắc do cơ học).

Bệnh nhược cơ.

Giải độc khi dùng quá liều thuốc giãn cơ kiểu cura (thuốc giãn cơ không khử cực như tubocurarin, metocurin, galamin hoặc pancuronium).

Chống chỉ định

Tắc ruột và tắc đường tiết niệu nguyên nhân cơ học hoặc viêm màng bụng hoặc phình đại tràng. Có tiền sử quá mẫn với neostigmin và bromid (ion bromid từ neostigmin bromid có thể gây phản ứng dị ứng) hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Người hen, do nguy cơ gây co thắt phế quản và hen. Khi dùng neostigmin để giải độc cura, điều trị phải do bác sĩ gây mê có kinh nghiệm đảm nhiệm.

Phải hết sức thận trọng khi dùng neostigmin cho người bệnh mới phẫu thuật ruột hoặc bàng quang và ở người có bệnh tim mạch bao gồm loạn nhịp tim, nhịp tim chậm, mới bị nhồi máu cơ tim và giảm huyết áp cũng như ở người tăng trương lực thần kinh phó giao cảm, bệnh động kinh, cường giáp, Parkinson, hen phế quản hoặc loét dạ dày (vì gây tăng nguy cơ loạn nhịp tim).

Không được dùng neostigmin cho người bệnh đang gây mê bằng cyclopropan, halothan.

Cần thận trọng ở người dùng neostigmin toàn thân đối với bệnh nhược cơ, đồng thời dùng các thuốc kháng acetylcholinesterase tra mắt như ecothiopat, vì có thể tăng thêm độc tính.

Vì neostigmin được chuyển hóa ở gan và thải trừ qua thận, nên cần thận trọng khi dùng neostigmin ở người bị bệnh gan hoặc bệnh thận.

Cũng dùng thận trọng ở người bệnh sau phẫu thuật, vì neostigmin có thể gây trầm trọng các vấn đề hô hấp do đau sau phẫu thuật, dùng thuốc giảm đau, giữ lại các chất tiết hoặc xẹp phổi. Cần cẩn thận ở người nhiễm khuẩn đường niệu, vì trương lực cơ bàng quang tăng có thể làm triệu chứng nặng thêm.

Khi dùng neostigmin dạng tiêm, phải luôn có sẵn atropin (để chống tác dụng phụ muscarinic quá mức) và epinephrin (điều trị các phản ứng quá mẫn).

Bệnh nhân phản ứng quá mức với neostigmin thường có phản ứng acetylcholin (cholinergic) nghiêm trọng với thuốc (yếu cơ, co cứng cơ cục bộ, thêm tác dụng muscarin) có thể làm giải thích nhầm như là 1 phản ứng âm tính khi neostigmin được dùng để chẩn đoán bệnh nhược cơ.

Khi neostigmin cho cùng với atropin để đảo ngược tác dụng của thuốc giãn cơ không khử cực, sự phối hợp này có thể gây loạn nhịp tim nhất thời. Nhu động ruột gây ra do neostigmin có thể phá chỗ mới nối hồi trực tràng nếu thuốc cho sau phẫu thuật. Dùng halothan để gây mê làm giảm nguy cơ này, tuy nhà sản xuất cho rằng không được dùng neostigmin khi có nồng độ cao halothan hoặc cyclopropan.

Khi dùng neostigmin để chẩn đoán hoặc điều trị bệnh nhược cơ, phải luôn luôn nhớ là các nhóm cơ có thể đáp ứng khác nhau đối với cùng liều thuốc kháng cholinesterase. Phải điều chỉnh liều thuốc kháng cholinesterase để bảo đảm hô hấp tốt. Phải sẵn có các phương tiện hồi sức tim mạch hô hấp trong khi làm test và điều chỉnh liều.

Thời kỳ mang thai

Chưa có tư liệu về chất ức chế cholinesterase gây tổn hại cho thai nhi. Tuy nhiên vài trường hợp trẻ sơ sinh bị yếu cơ tạm thời khi mẹ dùng neostigmin trong khi mang thai. Việc dùng neostigmin cần được cân nhắc, lợi ích điều trị phải cao hơn nguy cơ có thể xảy ra. Thuốc kháng cholinesterase có thể gây kích thích tử cung và gây đẻ non khi tiêm tĩnh mạch cho người mang thai lúc gần thời kỳ sắp sinh.

Thời kỳ cho con bú

Neostigmin bài tiết vào sữa với lượng rất nhỏ, thuốc có thể sử dụng trong thời kỳ cho con bú nhưng cần kiểm soát trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Đối với neostigmin, chưa có thông tin đầy đủ đáng tin cậy để có thể ước lượng chính xác về mức độ nguy cơ đối với các ADR khác nhau. Tuy nhiên, nhìn chung ADR có liên quan trực tiếp với tác dụng liệt thần kinh đối giao cảm của thuốc và các triệu chứng này đã xảy ra thường xuyên.

Thiếu các triệu chứng như co đồng tử, tăng tiết nước bọt và tăng chảy nước mắt coi như là dấu hiệu của liều neostigmin quá thấp, nhưng ADR nặng như co thắt phế quản, hen và chậm nhịp tim là những dấu hiệu của quá liều. Các ADR khác như blốc nhĩ thất và phản ứng tại chỗ tiêm là rất hiếm.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Tăng tiết nước bọt, ra mồ hôi, buồn nôn, nôn.

Tuần hoàn: Chậm nhịp tim và hạ huyết áp.

Hô hấp trên: Co thắt phế quản, khó thở, co thắt thanh quản.

Mắt: Co đồng tử, chảy nước mắt nhiều.

TKTƯ: Co giật, chóng mặt, ngủ gà, đau đầu, khó phát âm, mất tỉnh táo.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, co thắt bụng, khó nuốt, đầy hơi.

Cơ - xương - khớp: Co cứng cơ (chuột rút), đau khớp, yếu cơ.

Da: Ban đỏ, mày đay (với muối bromid).

Có thể hạn chế ADR của neostigmin bằng cách điều chỉnh liều chính xác. Có thể làm giảm hoặc loại bỏ ADR triệu chứng muscarinic bằng cách dùng đồng thời với atropin, tuy nhiên các triệu chứng này có thể là dấu hiệu đầu tiên của quá liều neostigmin và atropin che lấp dấu hiệu đó, gây khó khăn cho việc phát hiện sớm tình trạng quá liều.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Neostigmin bromid uống; neostigmin methylsulfat tiêm bắp, tĩnh mạch hay tiêm dưới da. Liều uống neostigmin bromid gấp khoảng 30 lần liều tiêm neostigmin methylsulfat.

Liều lượng:

Bệnh nhược cơ:

Chẩn đoán: Ngừng tất cả các thuốc kháng cholinesterase trước 8 giờ.

Neostigmin methylsulfat tiêm bắp: 0,022 mg/kg.
Atropin 0,011 mg/kg tiêm tĩnh mạch ngay trước (hoặc tiêm bắp trước 30 phút) và neostigmin 0,022 mg/kg tiêm bắp. Nếu có phản ứng cholinergic phải ngừng test và dùng 0,4 - 0,6 mg atropin tĩnh mạch.
Nếu kết quả không kết luận được, làm lại test 1 ngày khác với neostigmin 0,031 mg/kg tiêm bắp, tiêm bắp trước atropin 0,016 mg/kg.
Trẻ em: Neostigmin methylsulfat: 0,025 - 0,04 mg/kg tiêm bắp. Trước đó 30 phút, tiêm dưới da hoặc tiêm bắp atropin 0,011 mg/kg hoặc ngay trước khi tiêm neostigmin nếu tiêm atropin tĩnh mạch.
Điều trị: (triệu chứng): Liều thay đổi từng ngày, tùy theo bệnh đỡ hoặc nặng lên. Liều phải điều chỉnh theo nhu cầu, như liều cao cho lúc mệt nhất (như 30 phút trước khi ăn). Dùng neostigmin bromid.
Người lớn: Liều thông thường duy trì: 15 - 375 mg, trung bình 150 mg; có 1 số người bệnh: 30 - 40 mg, cách 2 - 4 giờ/lần.
Trẻ em: 2 mg/kg/ngày, chia thành nhiều liều, cách 3 - 4 giờ/lần.
Nếu phải tiêm, neostigmin methylsulfat : 0,5 - 2,5 mg tĩnh mạch, tiêm bắp, dưới da. Nếu dùng liều cao hơn, phải cho thêm atropin tĩnh mạch 0,6 - 1,2 mg. Phải giảm liều hoặc loại bỏ neostigmin bromid hoặc methylsulfat nếu có thể, nếu người bệnh phải dùng máy thở hoặc dùng biện pháp corticosteroid.
Giải độc (đảo ngược) tác dụng của thuốc chẹn thần kinh - cơ không khử cực kiểu cura sau phẫu thuật:
Liều thông thường: Neostigmin methylsulfat: 0,5 - 2,5 mg tiêm tĩnh mạch chậm đối kháng với đại đa số các thuốc chẹn thần kinh cơ không khử cực liều trung bình ở người lớn. Tổng liều neostigmin methylsulfat thường không vượt quá 5 mg.
Để chống lại tác dụng muscarin của neostigmin methylsulfat, cho 0,6 - 1,2 mg atropin sulfat hoặc 0,2 - 0,6 mg glycopyrolat (khoảng 0,2 mg glycopyrolat cho mỗi 1 mg neostigmin methylsulfat) phải cho tiêm tĩnh mạch cùng hoặc 1 vài phút trước neostigmin methylsulfat. Khi có tim đập chậm, phải cho tiêm tĩnh mạch thuốc kháng muscarin trước neostigmin methylsulfat để tăng tần số tim lên khoảng 80 lần/phút.
Trẻ nhỏ: 0,025 - 0,1 mg/kg neostigmin methylsulfat tiêm tĩnh mạch cùng atropin sulfat hoặc glycopyrolat.
Trẻ em: 0,025 - 0,08 mg/kg neostigmin methylsulfat (cùng atropin sulfat hoặc glycopyrolat).
Hô hấp hỗ trợ phải dùng. Luôn luôn chú ý đến suy thở. Hồi phục hoàn toàn thường xảy ra trong vòng 3 - 5 phút , nhưng có thể muộn hơn nếu có suy nhược nặng, giảm kali huyết.
Hô hấp phải phục hồi tốt mới ngừng hô hấp hỗ trợ.
Trướng bụng và bí đái sau phẫu thuật:
Phòng: Neostigmin methylsulfat: 0,25 mg tiêm dưới da hoặc tiêm bắp cho người lớn, cách 6 giờ/lần, trong 2 - 3 ngày.
Điều trị: 0,5 mg tiêm dưới da hoặc tiêm bắp khi loại trừ tắc cơ học. Nếu trong vòng 1 giờ sau liều đầu tiên mà vẫn không tiểu tiện được, phải cho thông đái.
Liều 0,5 mg/lần có thể lặp lại cách nhau 3 giờ cho 5 liều sau khi bàng quang trống rỗng.
Người suy thận: Nên giảm liều theo Cl_{cr}:
Cl_{cr} từ 10 - 50 ml/phút: Dùng 50% liều thông thường.
Cl_{cr} < 10 ml/phút: Dùng 25% liều thông thường.

Tương tác thuốc

Thuốc có hoạt tính chẹn thần kinh cơ như kháng sinh aminoglycosid, clindamycin, colistin, cyclopropan và các thuốc gây mê đường hô hấp dẫn chất halogen có thể đối kháng tác dụng của neostigmin.
Neostigmin tương tác với các thuốc gây mê đường hô hấp hydrocarbon, như cloroform, cyclopropan, enfluran, halothan, methoxylfluran, tricloroethylen. Tác dụng ức chế hoạt tính cholinesterase trong huyết tương của thuốc trị nhược cơ làm giảm sự chuyển hóa của những thuốc gây mê này, dẫn đến tăng nguy cơ độc tính.
Neostigmin, đặc biệt ở liều cao, có thể làm giảm hoạt tính chẹn thần kinh - cơ của quinin.
Thuốc chẹn thần kinh cơ: Neostigmin không đối kháng mà thực tế kéo dài pha I chẹn thần kinh - cơ của thuốc giãn cơ khử cực như succinylcholin hoặc decamethonium. Pha II chẹn thần kinh cơ được thiết lập đầy đủ có thể bị đảo ngược bằng neostigmin, nhưng thời gian chuyển tiếp giữa pha I và II thay đổi tùy theo người bệnh và khó xác định chính xác giai đoạn chẹn thần kinh - cơ khử cực ở bất cứ thời điểm nào làm cho dùng neostigmin không hiệu quả hoặc nguy hiểm trong những hoàn cảnh như vậy.
Neostigmin tiêm thuốc đối kháng hiệu quả tác dụng của các thuốc giản cơ không khử cực (như tubocuraron, metocurin, galamin hoặc pancuronium). Tương tác này được dùng có lợi trong điều trị để đảo ngược giãn cơ sau phẫu thuật.
Corticosteroid có thể làm tăng tác dụng của neostigmin.
Trong suy thận, neostigmin kéo dài tác dụng của suxamethonium 1 - 2 giờ (thuốc này đã cho vài giờ sau mổ ghép thận).
Atropin đối kháng với tác dụng muscarinic của neostigmin và tương tác này được sử dụng để làm mất các triệu chứng muscarinic trong ngộ độc neostigmin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Tránh để lạnh và tránh ánh sáng. Để tránh xa tầm với của trẻ em.

Tương kỵ

Tránh dùng neostigmin và atropin trong cùng một bơm tiêm, vì có khả năng gây phản ứng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng của quá liều và độc tính:
Tác dụng quá liều neostigmin biểu hiện bằng các triệu chứng muscarin và nicotin cùng các dấu hiệu liên quan tới hệ TKTW.
Tác dụng trên hệ TKTW: Lú lẫn, thất điều, nói líu nhíu, lo âu, sợ sệt, mất phản xạ, nhịp thở Cheyne - Stockes, co giật toàn thân, hôn mê và liệt hô hấp trung ương. Tác dụng trên vận mạch và các trung tâm tim mạch khác ở hành não dẫn đến hạ huyết áp.
Triệu chứng muscarinic: Mờ mắt, chảy nước mắt quá nhiều, mồ hôi quá nhiều, ỉa chảy nặng, tăng tiết dịch phế quản hoặc tăng tiết nước bọt quá mức, nôn nhiều, hơi thở nông, rối loạn hô hấp, thở khò khè, căng ngực, nhịp tim chậm hoặc nhanh, chuột rút cơ hoặc co giật cơ.
Triệu chứng nicotinic: Tăng yếu cơ hoặc liệt, đặc biệt ở cánh tay, cổ, vai, lưỡi, chuột rút cơ hoặc co giật cơ.
Quá liều có thể gây tử vong do suy hô hấp, do phối hợp các triệu chứng muscarinic, nicotinic và TKTW hoặc ngừng tim.
Điều trị quá liều:
Trong điều trị quá liều neostigmin, duy trì hô hấp đầy đủ bằng các biện pháp thích hợp là quan trọng nhất, nếu cần có thể thở oxygen.
Nếu thời gian uống chưa quá 1 giờ, có thể rửa dạ dày, uống than hoạt để giảm hấp thu.
Atropin, tiêm tĩnh mạch 1 - 4 mg, ngoài ra có thể tiêm bắp 2 mg, cứ 5 - 30 phút một lần, cho đến khi mất các triệu chứng muscarin nhưng tránh quá liều atropin. Khác với triệu chứng muscarinic, atropin không làm giảm nhẹ được triệu chứng nicotin như yếu cơ, liệt; có thể dùng một liều nhỏ chất chẹn thần kinh cơ cạnh tranh để kiểm soát co giật cơ.
Dùng thêm các biện pháp điều trị hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Neostigmin bromid và neostigmin methyl sufat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh

mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Neostigmine-hameln; Pinadine Inj.

NETILMICIN

Tên chung quốc tế: Netilmicin.

Mã ATC: J01GB07, S01AA23.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm 50 mg/ml, 100 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Netilmicin là một kháng sinh aminoglycosid bán tổng hợp, có tác dụng diệt khuẩn nhanh, phổ kháng khuẩn tương tự gentamicin sulfat. Hiệu quả diệt khuẩn của aminoglycosid càng lớn khi nồng độ kháng sinh càng cao. Do có hiệu quả hậu kháng sinh nên hoạt tính diệt khuẩn vẫn còn duy trì sau khi nồng độ trong huyết tương đã giảm xuống dưới MIC (nồng độ ức chế tối thiểu); khoảng thời gian có hiệu quả này phụ thuộc nồng độ. Điều này giải thích cho việc sử dụng tổng liều aminoglycosid 1 lần trong ngày.

Cơ chế tác dụng: Netilmicin ức chế sinh tổng hợp protein của vi khuẩn do gắn vào thụ thể đặc hiệu trên tiểu đơn vị 30S ribosom dẫn đến dịch sai mã. Do mã di truyền bị dịch sai, vi khuẩn không tổng hợp được protein hoặc tổng hợp ra những protein không có chức năng sinh học gây chết vi khuẩn. Tương tự các kháng sinh nhóm aminoglycosid khác, netilmicin sát nhập vào vi tiểu thể phân lập được từ gan người và não, thận, gan của chuột. Sự ức chế tổng hợp protein ở vi tiểu thể xảy ra ở nồng độ netilmicin đã tích lũy ở vỏ thận và dịch ngoại bào của ốc tai. Điều này giải thích một phần cho độc tính của aminoglycosid trên những cơ quan này.

Phổ tác dụng:

Trên các vi khuẩn Gram âm: Phổ tác dụng của netilmicin tương tự gentamicin. Netilmicin có tác dụng với tất cả các loài vi khuẩn thuộc họ *Enterobacteriaceae*, bao gồm *E. coli, Enterobacter, Klebsiella,* tất cả các chủng *Proteus*, *Salmonella, Shigella, Providencia, Serratia, Citrobacter* và *Yersinia* spp. Nhìn chung, trên các chủng vi khuẩn thuộc họ *Enterobacteriaceae* còn nhạy cảm với gentamicin, tác dụng của netilmicin tương tự gentamicin. Tuy nhiên, netilmicin ít có tác dụng hơn trên các chủng *Serratia* spp. Netilmicin không tác dụng trên *Neisseria* spp. (não mô cầu và lậu cầu) và có tác dụng trung bình trên *Haemophilus influenzae. Pseudomonas aeruginosa* còn nhạy cảm với netilmicin, nhưng tác dụng của netilmicin yếu hơn gentamicin khoảng 2 lần và yếu hơn tobramycin khoảng 4 lần trên hầu hết các chủng. Netilmicin cũng có tác dụng với các chủng *Acinetobacter* spp. còn nhạy cảm nhưng hiện tại đã xuất hiện những chủng kháng thuốc. Tương tự các kháng sinh aminoglycosid khác, netilmicin không có tác dụng trên *Bacteroides fragilis* và các vi khuẩn kỵ khí Gram âm khác.

Trên vi khuẩn Gram dương: Netilmicin có tác dụng tốt đối với *Staphylococcus aureus* và *Staphylococcus epidermidis,* kể cả các chủng kháng penicilin G và kháng methicilin. *Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae* và *Enterococcus faecalis* đều kháng trung bình với netilmicin. *Norcardia asteroides* và một số chủng *Norcardia* spp. khác nhạy cảm với netilmicin. Tương tự các kháng sinh aminoglycosid khác, netilmicin không có tác dụng trên tất cả các trực khuẩn kỵ khí như *Clostridium* spp..

MIC của netilmicin đối với hầu hết các chủng vi khuẩn nhạy cảm là 0,25 - 2 microgam/ml. Theo quy định, những vi khuẩn có MIC ≤ 4 microgam/ml được coi là nhạy cảm. Netilmicin bền vững với nhiều enzym của vi khuẩn gây bất hoạt aminoglycosid, vì vậy, thuốc vẫn có tác dụng với một số chủng kháng gentamicin hoặc tobramycin, nhưng kém hơn amikacin. Tỷ lệ vi khuẩn Gram âm kháng netilmicin dao động từ 5 - 20%.

Dược động học

Hấp thu: Netilmicin hấp thu nhanh và gần hoàn toàn sau khi tiêm bắp, tuy nhiên, tốc độ hấp thu thay đổi tùy theo vị trí tiêm. Sau khi tiêm bắp netilmicin liều 2 mg/kg, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt trong vòng 0,5 - 1 giờ là 7 microgam/ml, tương tự như sau khi truyền tĩnh mạch cùng liều trong một giờ. Khi tiêm tĩnh mạch, nồng độ đỉnh trong huyết tương có thể cao gấp 2 - 3 lần so với truyền tĩnh mạch cùng liều. Tiêm liều chuẩn ngày 1 lần có thể đạt nồng độ đỉnh khoảng 20 - 30 microgam/ml. Nếu tiêm netilmicin liều thông thường, cách 12 giờ/lần, nồng độ ổn định đạt được vào ngày thứ 2 cao hơn khoảng 20% nồng độ sau liều đầu tiên.

Phân bố: Netilmicin được phân bố chủ yếu vào dịch ngoại bào của nhiều mô và dịch trong cơ thể: Huyết tương, dịch màng bụng, dịch màng tim, dịch màng phổi, dịch viêm ổ áp xe, hoạt dịch. Nồng độ thuốc thấp trong mật, sữa, dịch tiết phế quản, đờm, dịch não tủy. Netilmicin không vượt qua hàng rào máu - não ở liều điều trị thông thường dành cho người lớn, tuy nhiên, một lượng nhỏ thuốc qua được màng não khi màng não bị viêm. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy ở trẻ sơ sinh cao hơn ở người lớn. Netilmicin cũng được phân bố ở các mô trong cơ thể; nồng độ cao trong gan, phổi và đặc biệt thận, nhưng thấp trong cơ, mỡ và xương. Netilmicin tích lũy trong cơ thể khi dùng thuốc nhiều lần trong ngày, chủ yếu trong tế bào vỏ thận. Tương tự các aminoglycosid khác, netilmicin gắn với protein huyết tương ở tỷ lệ thấp (0 - 30%). Thể tích phân bố của netilmicin khoảng 0,16 - 0,34 lít/kg. Ở trẻ sơ sinh, V_d khoảng 0,56 lít/kg.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của netilmicin là 2 - 2,5 giờ, nó không phụ thuộc vào đường dùng nhưng phụ thuộc vào liều dùng. Thuốc bài tiết qua thận dưới dạng không chuyển hóa chủ yếu bằng cơ chế lọc qua cầu thận. Tỷ lệ thuốc được tái hấp thu ở ống thận thấp. Khoảng 80% liều đưa vào được thải trừ ra nước tiểu trong vòng 24 giờ.

Ở bệnh nhân suy thận: Nửa đời thải trừ kéo dài tùy thuộc mức độ suy thận. Ở bệnh nhân có Cl_{cr} 26 - 69 ml/phút/1,73m^2, nửa đời thời trừ khoảng 4,3 giờ. Ở bệnh nhân có Cl_{cr} 70 - 90 ml/phút/1,73m^2, nửa đời thải trừ khoảng 3,5 giờ. Nửa đời thải trừ khoảng 42 ± 10 giờ ở bệnh nhân vô niệu.

Ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ:

Ở trẻ sơ sinh trong tuần đầu sau khi sinh: Nửa đời của netilmicin tỷ lệ nghịch với cân nặng của cơ thể. Với trẻ nặng 1,5 - 2 kg, nửa đời thải trừ khoảng 8 giờ và với trẻ nặng 3 - 4 kg, nửa đời thải trừ khoảng 4,5 giờ. Ở trẻ em và trẻ nhỏ trên 6 tuần tuổi, nửa đời thải trừ khoảng 1,5 - 2 giờ và không phụ thuộc vào cân nặng, tuổi hoặc số lượng liều.

Ở bệnh nhân bỏng: Do tình trạng tăng chuyển hóa ở bệnh nhân bị bỏng nặng, nửa đời thải trừ của netilmicin có thể giảm rõ rệt và nồng thuốc trong huyết thanh có thể thấp hơn dự đoán.

Ở bệnh nhân sốt và thiếu máu: Nửa đời của netilmicin có thể ngắn hơn so với người bình thường, tuy nhiên, không cần hiệu chỉnh liều.

Ở bệnh nhân bị xơ nang: Nửa đời của netilmicin giảm ở trẻ em bị xơ nang. Ở trẻ không bị xơ nang, nửa đời khoảng 2,3 ± 0,9 giờ, còn ở trẻ bị xơ nang, nửa đời khoảng 1,4 ± 0,3 giờ.

Có thể loại thuốc khỏi cơ thể bằng thẩm tách máu. Nồng độ thuốc trung bình trong huyết thanh giảm 63% sau khi thẩm tách máu kéo dài 8 giờ.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn da, mô mềm.
Nhiễm khuẩn ổ bụng.
Nhiễm khuẩn hô hấp dưới.
Nhiễm khuẩn tiết niệu.
Nhiễm khuẩn huyết.
Bệnh lậu.
Netilmicin được chỉ định thay thế cho amikacin trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn nhạy cảm đã kháng gentamicin và tobramycin. Trong đa số trường hợp, netilmicin nên phối hợp với các kháng sinh khác nhưng phải tiêm riêng rẽ, không pha cùng chung trong 1 xi-lanh hay chai truyền. Chỉ sử dụng netilmicin đơn độc trong trường hợp điều trị một số nhiễm trùng đường niệu (viêm thận - bể thận cấp ở người lớn và trẻ em, đặc biệt với bệnh nhân dị ứng với kháng sinh beta-lactam hoặc đã kháng cephalosporin thế hệ 3).

Chống chỉ định

Quá mẫn với netilmicin, các kháng sinh nhóm aminoglycosid hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
Nhược cơ nặng.
Thuốc tiêm có chất bảo quản alcol benzylic nên chống chỉ định cho trẻ đẻ non và trẻ sơ sinh.
Dùng đồng thời với các kháng sinh aminoglycosid khác.

Thận trọng

Do độc tính của netilmicin giống như các aminoglycosid khác, thận trọng khi sử dụng netilmicin ở người cao tuổi hoặc ở bệnh nhân có suy thận mắc kèm. Độc tính trên thận thường liên quan đến sử dụng liều cao, điều trị kéo dài, đã có thay đổi chức năng thận trước đó, trên bệnh nhân rối loạn huyết động hoặc phối hợp với các thuốc khác có độc tính trên thận. Cần giảm liều netilmicin tùy theo tuổi và mức độ suy thận. Suy giảm chức năng thận ở người cao tuổi thường liên quan đến tuổi. Vì vậy không dùng liều quá cao netilmicin cho người cao tuổi và cần theo dõi chức năng thận dựa trên Cl_{cr} tính toán theo công thức Cockcroft-Gault:

$$Cl_{cr}\ (ml/phút) = \frac{(140 - tuổi) \times cân\ nặng\ (kg)\ (\times 0{,}85\ đối\ với\ nữ)}{Nồng\ độ\ creatinin\ huyết\ thanh\ (micromol/lít) \times 0{,}81}$$

Cần thận trọng sử dụng netilmicin ở trẻ đẻ non và trẻ sơ sinh, vì chức năng thận ở đối tượng này chưa hoàn thiện làm kéo dài nửa đời của thuốc, tăng nguy cơ gây độc tính. Liều dùng ở trẻ em cần thay đổi cho phù hợp (xem Liều lượng và cách dùng).
Mất nước và giảm khối lượng dịch ngoại bào cũng là yếu tố làm tăng nguy cơ gây độc ở bệnh nhân.
Netilmicin nên được sử dụng thận trọng ở các bệnh nhân có rối loạn thần kinh - cơ như nhược cơ, bệnh Parkinson, vì thuốc này có thể làm yếu cơ nặng do tác dụng ức chế dẫn truyền thần kinh - cơ tương tự cura. Thận trọng khi sử dụng đồng thời netilmicin với các thuốc gây mê hoặc ức chế thần kinh - cơ.
Natri sulfat và natri metabisulfit có trong thuốc tiêm netilmicin sulfat có thể gây các phản ứng dạng dị ứng, sốc phản vệ hoặc co thắt phế quản ở một số bệnh nhân nhạy cảm.
Thận trọng sử dụng netilmicin ở bệnh nhân có bất thường thính giác hoặc rối loạn tiền đình. Độc tính trên thính giác thường xuất hiện khi sử dụng liều cao, điều trị kéo dài, đã có thay đổi chức năng thận trước đó hoặc phối hợp với các thuốc khác có độc tính trên thính giác.

Thời kỳ mang thai

Netilmicin qua được nhau thai và có thể gây độc với thận và thính giác của thai nhi. Do đó, cân nhắc chỉ dùng netilmicin cho những bệnh nặng đe dọa tính mạng mà các thuốc khác không thể sử dụng được hoặc không còn hiệu lực sau khi đã cân nhắc kỹ nguy cơ/lợi ích. Trong trường hợp phải sử dụng kháng sinh này, cần giám sát chặt chẽ chức năng thận và thính giác của trẻ mới sinh.

Thời kỳ cho con bú

Các aminoglycosid được bài tiết vào sữa với lượng nhỏ. Nguy cơ khi sử dụng chủ yếu liên quan đến sự thay đổi vi khuẩn chí trong đường tiêu hóa của trẻ. Có thể sử dụng trong trường hợp điều trị ngắn ngày và chức năng thận của người mẹ bình thường. Trong trường hợp có rối loạn tiêu hóa ở trẻ bú mẹ (tiêu chảy, nhiễm nấm ruột), cần dừng cho trẻ bú ngay lập tức.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của netilmicin tương tự gentamicin.
Thường gặp, ADR > 1/100
Thận: Có thể suy thận cấp, đái nhiều hoặc đái ít, khát nước.
Thần kinh: Co thắt cơ, co giật.
Ốc tai tiền đình: Nghe kém, ù tai, chóng mặt, hoa mắt, nôn, buồn nôn.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Quá mẫn: Ngứa, ban da, phù.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Thần kinh - cơ: Liệt cơ hô hấp, yếu cơ.
Mắt: Rối loạn thị giác.
Tuần hoàn: Hạ huyết áp.
Huyết học: Tăng bạch cầu ái toan.
Chuyển hoá: Tăng đường huyết, tăng kali huyết, tăng transaminase huyết thanh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi có những dấu hiệu độc tính với ốc tai, tiền đình hoặc thận như: Nghe kém, loạng choạng, chóng mặt, đái ít hoặc đái nhiều, nôn hoặc buồn nôn, ù tai, cần ngừng thuốc ngay.
Để tránh gây độc tính trên ốc tai tiền đình và trên thận, cần tránh dùng liều quá cao, kéo dài hoặc phối hợp với các thuốc khác có cùng độc tính trên thận và thính giác. Kiểm tra chức năng thận trước khi sử dụng netilmicin. Nếu có dấu hiệu tổn thương thận, cần ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Netilmicin được dùng dưới dạng muối sulfat, nhưng liều được biểu thị dưới dạng netilmicin.
Người lớn:
Thuốc thường dùng tiêm bắp với liều 4 - 7,5 mg/kg/ngày, một lần duy nhất hoặc có thể chia đều cách nhau 8 hoặc 12 giờ.
Trong tất cả trường hợp bệnh nhân nặng có nguy cơ làm tăng thể tăng tích phân bố (Vd) và/hoặc nhiễm chủng vi khuẩn có giá trị MIC tăng, cần phải dùng liều tối đa, đặc biệt khi bắt đầu đợt điều trị.
Liều dùng trên có thể tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 - 5 phút hoặc truyền tĩnh mạch trong vòng 30 phút - 2 giờ, pha trong 50 - 200 ml dịch truyền tương hợp. Không chỉ định tiêm dưới da vì có nguy cơ hoại tử da.
Thời gian điều trị của netilmicin thường không quá 5 ngày.
Trẻ em:
Trẻ đẻ non và sơ sinh dưới 1 tuần tuổi: 3 mg/kg, 12 giờ/lần.
Trẻ sơ sinh trên 1 tuần tuổi: 2,5 - 3 mg/kg, 8 giờ/lần.
Trẻ nhỏ: 2,0 - 2,5 mg/kg, 8 giờ/lần.
Giám sát điều trị bằng nồng độ thuốc trong huyết thanh: Netilmicin cũng như các kháng sinh aminoglycosid khác là thuốc có phạm vi điều trị hẹp. Tại các cơ sở khám, chữa bệnh có khả năng định lượng nồng độ thuốc trong huyết thanh, việc xác định nồng độ đỉnh trong huyết tương ngay sau khi tiêm mũi đầu tiên được khuyến cáo trên tất cả các bệnh nhân nặng, đặc biệt khi có thay đổi về thông số dược động học (tăng thể tích phân bố V_d kèm theo hoặc không kèm

theo giảm khả năng phân bố thuốc vào các mô): Sốc nhiễm khuẩn, bỏng, sốt giảm bạch cầu trung tính, bệnh nhân thở máy ở đơn vị điều trị tích cực, bệnh nhân béo phì, chấn thương, xơ nang… Việc xác định nồng độ đỉnh phải được tiến hành trong 30 phút sau khi kết thúc truyền thuốc. Nếu kết quả thấp hơn so với nồng độ đỉnh C_{max} cần đạt tới của netilmicin (30 - 40 mg/lít) thì cần phải tăng liều thuốc ở lần tiêm truyền sau. Việc xác định nồng độ đáy của thuốc chỉ cần thiết khi độ dài đợt điều trị > 5 ngày (tiến hành đánh giá sau 48 giờ điều trị) hoặc trong trường hợp có suy giảm chức năng thận và cần phải được tiến hành 2 lần/tuần cùng với việc đánh giá chức năng thận. Nếu nồng độ đáy của thuốc đo được cao hơn nồng độ đáy C_{min} của netilmicin (< 0,5 mg/lít) thì cần phải tăng khoảng cách giữa các lần đưa thuốc.

Bệnh nhân suy thận:

Cần hiệu chỉnh liều và kiểm tra định kỳ chức năng thận, chức năng thính giác và giám sát nồng độ thuốc trong huyết thanh trong trường hợp có thể thực hiện được xét nghiệm này.

* *Hiệu chỉnh liều theo nồng độ creatinin huyết thanh:* Có thể chọn 1 trong 2 cách sau:

Cách 1: Giữ nguyên liều 2 mg/kg và kéo dài khoảng cách các lần tiêm. Khoảng cách (tính theo giờ) giữa 2 lần tiêm được tính bằng cách nhân giá trị của creatinin huyết thanh (mg/dl) với 0,8. [qui đổi creatinin huyết thanh (mg/dl) = creatinin huyết thanh (micromol/lít) x 88,4]. Ví dụ một bệnh nhân nặng 60 kg, nồng độ creatinin huyết thanh là 30 mg/dl, nên tiêm một liều 120 mg (2 mg/kg) mỗi 24 giờ (30 x 0,8 = 24 giờ).

Cách 2: Giữ nguyên khoảng cách tiêm là 8 giờ nhưng giảm liều. Trường hợp này, sau khi tiêm một liều nạp ban đầu 2 mg/kg, cứ 8 giờ một lần tiêm một liều đã hiệu chỉnh bằng cách chia liều nạp cho 1/10 trị số creatinin huyết thanh (tính theo đơn vị mg/dl). Ví dụ một bệnh nhân nặng 60 kg, creatinin huyết thanh là 30 mg/dl, sau khi tiêm một liều nạp 120 mg (2 mg/kg) nên tiêm liều 40 mg cứ 8 giờ 1 lần (120 mg : 3 = 40 mg). Cách hiệu chỉnh liều này cho phép đạt nồng độ netilmicin trong huyết thanh cao hơn nhưng cần kiểm tra đều đặn nồng độ netilmicin trong huyết thanh.

* *Hiệu chỉnh liều theo độ thanh thải creatinin* (tính theo công thức Cockcroft-Gault)*:* Tiêm một liều nạp ban đầu 2 mg/kg. Sau đó, cứ 8 giờ một lần, tiêm các liều được tính theo công thức như sau:

$$2\text{mg/kg} \times \frac{\text{Giá trị } Cl_{cr} \text{ của bệnh nhân (ml/phút)}}{\text{Giá trị bình thường của } Cl_{cr} \text{ (100 ml/phút)}}$$

Ví dụ một bệnh nhân có Cl_{cr} là 30 ml/phút, liều được giảm xuống như sau:

2 mg/ kg x 30/100 = 0,6 mg/kg, cứ 8 giờ một lần tiêm.

* *Trường hợp bệnh nhân thẩm tách máu định kỳ*: Tiêm tĩnh mạch chậm liều 2 mg/kg vào cuối mỗi buổi thẩm tách máu.

Sử dụng tổng liều 1 lần trong ngày có thể được áp dụng cho các bệnh nhân dưới 65 tuổi, có chức năng thận bình thường, thời gian điều trị không quá 10 ngày, không có biểu hiện giảm bạch cầu, nhiễm khuẩn không nghi ngờ do vi khuẩn Gram dương, *Pseudomonas* hoặc *Serratia* spp. Với các trường hợp này, sử dụng liều 1 lần trong ngày đem lại hiệu quả tương đương nhưng dung nạp tốt hơn so với các cách sử dụng kinh điển mỗi 8 hoặc 12 giờ.

Tương tác thuốc

Sử dụng netilmicin với kháng sinh aminoglycosid khác hoặc capreomycin sẽ làm tăng độc tính trên thính giác, trên thận và ức chế thần kinh - cơ. Hơn nữa, nếu sử dụng đồng thời hai aminoglycosid có thể làm giảm khả năng thấm thuốc vào trong tế bào vi khuẩn do cơ chế cạnh tranh. Vì vậy, chống chỉ định dùng đồng thời netilmicin với các kháng sinh này.

Không nên phối hợp netilmicin với kháng sinh polymyxin (đường tiêm) do tăng nguy cơ độc tính trên thận trừ trường hợp kết quả thử độ nhạy cảm cho thấy không còn biện pháp phối hợp kháng sinh khác nào cho bệnh nhân.

Không nên dùng phối hợp netilmicin với độc tố botalium do tăng tác dụng của độc tố này. Nên lựa chọn kháng sinh khác thay thế.

Sử dụng đồng thời netilmicin và các kháng sinh nhóm beta-lactam (các kháng sinh penicilin hoặc cephalosporin) làm tăng nguy cơ độc tính trên thận. Vì vậy, cần theo dõi chức năng thận trước và trong quá trình điều trị cho bệnh nhân và hiệu chỉnh liều trong trường hợp cần thiết.

Phối hợp aminoglycosid với vancomycin trong điều trị viêm màng trong tim nhiễm khuẩn do *Streptococci*, *Corynebacteria* hoặc nhiễm tụ cầu kháng thuốc có khả năng tăng độc tính trên thận hoặc thính giác. Cần theo dõi chức năng thận, giám sát nồng độ thuốc để hiệu chỉnh liều của netilmicin.

Sử dụng đồng thời kháng sinh aminoglycosid nói chung với methoxyfluran hoặc polymyxin làm tăng độc tính trên thận hoặc ức chế dẫn truyền thần kinh - cơ. Dùng một số thuốc gây mê cấu trúc hydrocarbon halogen hóa, thuốc giảm đau opioid, các thuốc ức chế thần kinh - cơ hoặc truyền máu chống đông có citrat đồng thời với kháng sinh aminoglycosid có nguy cơ ức chế thần kinh - cơ, gây yếu hoặc liệt cơ hô hấp, dẫn đến suy hô hấp. Do đó, thận trọng sử dụng netilmicin đồng thời với các thuốc trên trong quá trình phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật, theo dõi mức độ giãn cơ cuối phẫu thuật.

Thận trọng khi sử dụng netilmicin đồng thời với các thuốc lợi tiểu quai như acid ethacrinic, furosemid, bumetamid do các thuốc này làm tăng nồng độ của netilmicin trong mô và huyết thanh, dẫn đến hiệp đồng làm tăng độc tính của netilmicin.

Sử dụng đồng thời netilmicin và các thuốc chống hủy xương nhóm bisphosphonat có nguy cơ hạ calci máu nghiêm trọng do tác dụng làm giảm calci máu của hai thuốc. Thận trọng khi sử dụng kết hợp các thuốc này và theo dõi chặt chẽ nồng độ calci và magnesi huyết của bệnh nhân.

Thận trọng khi phối hợp netilmicin với amphotericin B, ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, các dẫn chất platin (cisplatin, oxaliplatin) do có khả năng tăng độc tính trên thận, đặc biệt trên các bệnh nhân đã có suy giảm chức năng thận trước đó.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C (trừ khi có hướng dẫn khác của nhà sản xuất); tránh để đông lạnh.

Tương kỵ

Khi trộn chung với các kháng sinh nhóm beta-lactam (penicilin hoặc cephalosporin), aminoglycosid bị mất hoạt tính. Không trộn chung trong cùng một bơm tiêm, chai hoặc túi truyền dịch. Nếu phải dùng đồng thời aminoglycosid với kháng sinh nhóm beta-lactam, cần tiêm ở 2 vị trí khác nhau. Nếu điều này không thể thực hiện được, phải tráng sạch dây truyền bằng dung môi tương hợp giữa các lần đưa thuốc.

Netilmicin cũng được ghi nhận không tương hợp với furosemid, heparin và phức hợp vitamin B.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Chỉ điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Thẩm tách máu hoặc thẩm phân phúc mạc để tăng loại thuốc ra khỏi máu.

Dùng thuốc kháng cholinesterase, muối calci, kết hợp với thông khí nhân tạo để điều trị tình trạng yếu hoặc liệt cơ hô hấp.

Thông tin quy chế

Netilmicin sulfat có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Aluxone Inj; Bigentil 100; Biosmicin; Huaten; Hucebo; Huftil Inj.; Medica Netilmicin; Nelticine Inj; Neltistil Inj.; Netlisan; Netromycin; Newgengenetil; Nextin; Nextin 150; Sirona Inj.; Sultinet; Suticin; Trimetin Inj.; Uninetil; Zinfoxim Inj.

NEVIRAPIN

Tên chung quốc tế: Nevirapine

Mã ATC: J05AG01

Loại thuốc: Thuốc ức chế enzym phiên mã ngược, kháng retrovirus không thuộc nhóm nucleosid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 200 mg;

Hỗn dịch uống 10 mg/ml. Lọ 240 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nevirapin là thuốc ức chế enzym phiên mã ngược của HIV-1, không thuộc nhóm nucleosid. Thuốc có tác dụng đặc hiệu với enzym phiên mã ngược của HIV-1, làm giảm sự phát triển của virus HIV-1, không cạnh tranh với các chất ức chế phiên mã ngược. Thuốc không gắn được vào enzym phiên mã ngược của HIV-2 nên không có tác dụng trên HIV-2.

Cơ chế tác dụng của thuốc khác với các chất ức chế nucleosid là phải chuyển hóa trong tế bào thành các triphosphat có tác dụng cạnh tranh sự tổng hợp của virus. Nevirapin gắn trực tiếp vào enzym polymerase phiên mã ngược của HIV-1, ức chế tác dụng của DNA polymerase phụ thuộc RNA bằng cách làm rối loạn vị trí xúc tác của enzym này, do đó cản trở sự nhân lên của virus.

Bình thường, liên kết deoxynucleosid triphosphat với phức hợp mẫu - enzym phiên mã ngược gây thay đổi quá trình tạo thành enzym phiên mã ngược, sự thay đổi này theo phản ứng hóa học phụ thuộc vào ion magnesi. Khi nevirapin liên kết với phức hợp mẫu enzym phiên mã ngược, sự thay đổi xảy ra ở vị trí các nhóm carboxyl của acid aspartic trong enzym phiên mã ngược làm cho ion magnesi không tham gia theo đúng trình tự để phản ứng hóa học xảy ra đầy đủ và bị chậm lại, do vậy làm chậm quá trình xúc tác.

Nevirapin có tác dụng hiệp đồng với các nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (abacavir, didanosin, lamivudin, stavudin, zidovudin) hoặc với các thuốc ức chế protease (indinavir, saquinavir). Do vậy có thể kết hợp nevirapin với các thuốc kháng retrovirus khác trong điều trị, tuy nhiên cần cân nhắc trong một số trường hợp có thể xảy ra tương tác dược động học.

Đáp ứng điều trị phụ thuộc vào lượng RNA virus có trong huyết tương sau những tháng điều trị đầu tiên. Lượng tế bào CD4 không có ý nghĩa tiên đoán đáp ứng điều trị; bởi vậy, trị liệu cần căn cứ vào các yếu tố kết quả xét nghiệm RNA của HIV và CD4 cũng như tình trạng lâm sàng.

Nevirapin có tác dụng ức chế chọn lọc cao trên enzym phiên mã ngược của HIV-1, và không ức chế enzym của tế bào, bao gồm các polymerase alpha, beta, gamma hoặc delta của tế bào bình thường ở người, nên ít gây tác dụng độc lên tế bào.

Kháng thuốc: Thuốc được sử dụng để điều trị nhiễm HIV-1, nhưng nếu chỉ dùng đơn độc và kéo dài sẽ nhanh chóng xuất hiện chủng đột biến của HIV kháng nevirapin. Đã thấy có hiện tượng kháng chéo giữa nevirapin và thuốc kháng virus nhóm ức chế enzym phiên mã ngược không phải nucleosid như delavirdin, efavirenz.

Dược động học

Nevirapin được dùng theo đường uống. Thuốc được hấp thu nhanh và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Sinh khả dụng của thuốc đạt trên 90%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình là 2 microgam/ml đạt được khoảng 4 giờ sau khi uống liều 200 mg. Khi dùng liều nhắc lại, nồng độ thuốc tăng lên và ở trạng thái cân bằng đạt được nồng độ đáy vào khoảng 4,5 microgam/ml. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy đạt khoảng 45% nồng độ trong huyết tương.

Nevirapin ưa mỡ, không bị ion hóa ở pH sinh lý, phân bố khá rộng rãi trong cơ thể, liên kết với protein huyết tương khoảng 60%. Nevirapin qua nhau thai và có cả trong sữa. Thuốc được chuyển hóa mạnh ở gan, chủ yếu bởi hệ enzym cytochrom P_{450} (CYP). Nevirapin cảm ứng các enzym CYP3A4 và CYP2B6 dẫn đến tự kích hoạt sự chuyển hóa thuốc. Sự tự kích hoạt của các enzym sau khi uống liều thường dùng trong 2 - 4 tuần làm tăng độ thanh thải 1,5 - 2 lần so với khi dùng liều đơn. Nhờ đó, nửa đời thải trừ của thuốc giảm từ 45 giờ (khi dùng đơn liều) xuống còn 25 đến 30 giờ (sau khi dùng đa liều). Thuốc thải trừ nhanh hơn ở trẻ nhỏ tuổi (cao nhất ở khoảng 2 tuổi), giảm dần ở giai đoạn sau; ở trẻ dưới 8 tuổi, tốc độ thải trừ khoảng gấp đôi ở người lớn, do vậy thời gian bán thải của thuốc ở trẻ thường ngắn hơn ở người lớn.

Nevirapin thải trừ chủ yếu theo nước tiểu dưới dạng phức hợp glucuronid của các chất chuyển hóa, phần còn lại thải trừ theo phân.

Chức năng thận suy giảm từ nhẹ đến nặng không gây thay đổi nhiều về dược động học của nevirapin. Chức năng gan suy giảm ảnh hưởng nhiều tới chuyển hóa của thuốc. Do vậy, chưa có dữ liệu về sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy gan mức độ vừa và nặng.

Chỉ định

Điều trị HIV/AIDS, nhiễm HIV-1 ở người lớn và trẻ em. Luôn phải kết hợp với ít nhất 2 thuốc kháng retrovirus khác, như nevirapin, zidovudin và lamivudin; hoặc nevirapin, stavudin và lamivudin.

Dự phòng truyền bệnh từ mẹ nhiễm HIV-1 sang con.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với nevirapin hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Suy gan mức độ vừa và nặng.

Người bệnh đã phải ngừng dùng nevirapin do bị phản ứng với thuốc (dị ứng nặng biểu hiện ở da có kèm theo các triệu chứng toàn thân, có triệu chứng bị viêm gan do nevirapin), người bệnh có suy gan nặng hoặc người bệnh có nồng độ ALAT hoặc ASAT cao trên 5 lần giá trị bình thường hoặc người bệnh có triệu chứng rối loạn chức năng gan với nồng độ enzym gan tăng trên 5 lần giá trị bình thường trong lần dùng nevirapin trước đó và các rối loạn chức năng này tái xuất hiện nhanh chóng khi dùng lại nevirapin.

Thận trọng

Phải hết sức thận trọng khi dùng nevirapin cho người bệnh suy gan nhẹ hoặc vừa; người bệnh suy thận.

Phụ nữ và người bệnh có số lượng tế bào CD4+ cao (nữ có CD4 > 250 tế bào/mm^3 và nam > 400 tế bào/mm^3) dễ bị nguy cơ gan nhiễm độc. Phải giám sát chức năng gan cách 2 tuần 1 lần trong 2 tháng đầu điều trị, kiểm tra lại vào tháng thứ 3 và sau đó cách 3 - 6 tháng 1 lần. Ngừng ngay nevirapin nếu thấy các triệu chứng bất thường vừa hoặc nặng ở gan.

Nevirapin không có tác dụng chống lây nhiễm virus HIV. Do vậy, người bệnh được điều trị bằng nevirapin vẫn phải áp dụng các biện pháp thích hợp để tránh lây nhiễm virus sang người khác (không cho máu, sử dụng bao cao su…). Trong 8 tuần đầu điều trị, phải theo dõi chặt các phản ứng nặng ở da. Nếu có, phải ngừng thuốc ngay.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu an toàn trên phụ nữ mang thai. Thuốc qua được nhau thai. Không dùng cho phụ nữ mang thai trong 3 tháng đầu thai kỳ. Dùng thuốc trong 3 tháng thứ hai và ba của thai kỳ, lợi ích có thể cao hơn nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc được bài tiết vào sữa mẹ. Phụ nữ nhiễm HIV sau khi sinh con có thể dùng nevirapin. Phụ nữ nhiễm HIV không nên cho con bú để tránh lây nhiễm sang con. Tuy nhiên, có thể cân nhắc cho con bú trong 6 tháng đầu sau khi sinh tùy vào sự cần thiết sữa mẹ của trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất khi dùng nevirapin là nổi ban, buồn nôn, đau đầu mệt mỏi và thay đổi chức năng gan. Một số phản ứng bất lợi nghiêm trọng có thể xảy ra ở gan như viêm gan, suy gan, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử da, phản ứng mẫn cảm. Đặc biệt phản ứng nổi ban rất điển hình và xảy ra khi bắt đầu điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, buồn ngủ, nhức đầu.

Da: Phát ban (thường xuất hiện trong 5 tuần đầu dùng thuốc), ngứa.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Phản ứng quá mẫn: Ngứa kèm theo sốt, đau khớp, đau cơ, sưng hạch.

Huyết học: Tăng bạch cầu ưa acid, giảm bạch cầu hạt.

Thận: Rối loạn chức năng thận.

Tiêu hoá: Tiêu chảy.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản vệ có thể nguy hiểm tới tính mạng: Phù mạch, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử nhiễm độc da, hội chứng Lyell.

Nhiễm độc gan nặng: Viêm gan, hoại tử gan (thường xảy ra ở bệnh nhân nữ).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải tuân thủ theo chỉ định và hướng dẫn của thầy thuốc về chế độ liều và thời gian dùng thuốc, nhất là trong 14 ngày đầu điều trị.

Điều trị các phản ứng bất lợi theo triệu chứng nếu cần.

Xem thêm mục *Liều lượng và cách dùng* và *Thận trọng*.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị với nevirapin cần phải bắt đầu với liều thấp trong ít nhất 14 ngày để giảm tần suất phản ứng nổi ban da. Nếu phản ứng xảy ra nhẹ đến vừa và không có các triệu chứng toàn thân trong giai đoạn đầu, chưa được tăng liều cho đến khi hết nổi ban da. Thời gian dùng mức liều thấp không nên quá 28 ngày. Nếu các phản ứng nổi ban không hết trong vòng 28 ngày, ngừng thuốc và tìm phác đồ điều trị khác thay thế. Nếu các dấu hiệu và triệu chứng phản ứng trên da hoặc mẫn cảm nặng, như nổi ban nặng có kèm theo sốt, mệt mỏi, đau cơ, khớp, loét miệng, phù mặt ... xảy ra bất kỳ lúc nào trong khi điều trị với nevirapin đều phải ngừng thuốc ngay và không dùng lại.

Cách dùng:

Thuốc được dùng dưới dạng uống. Uống thuốc với nhiều nước và không phụ thuộc vào bữa ăn.

Phải dùng thuốc liên tục và uống thuốc đúng giờ, nếu quên uống thuốc đúng giờ thì uống ngay khi nhớ lại. Nếu đã sát với giờ uống lần sau thì bỏ qua liều bị quên. Không uống chập hai liều một lúc. Nếu ngừng thuốc trên 7 ngày thì khi dùng lại phải uống liều thấp như khi bắt đầu điều trị. Tham khảo về các phác đồ điều trị trong chuyên luận Sử dụng hợp lý thuốc kháng HIV cho người bệnh HIV/AIDS.

Liều dùng:

Người lớn: 200 mg, ngày một lần trong 14 ngày đầu tiên; sau đó tăng lên 200 mg ngày hai lần nếu không bị phát ban và các chỉ số xét nghiệm gan bình thường.

Trẻ em:

Trẻ nhỏ trên 15 ngày tuổi: Liều khởi đầu là 150 mg/m^2, một lần mỗi ngày trong 14 ngày; sau đó (nếu không bị phát ban) liều 150 mg/m^2/lần, ngày uống 2 lần. Với trẻ trên 8 tuổi, sau 14 ngày đầu, có thể tăng đến mức liều cao hơn là 200 mg/m^2, hai lần mỗi ngày nếu cần. Tổng liều cho trẻ mỗi ngày không quá 400 mg.

Phòng lây nhiễm từ mẹ sang con: Cho bà mẹ uống 1 liều duy nhất 200 mg nevirapin trước khi chuyển dạ hoặc uống 4 giờ trước khi mổ lấy thai (trường hợp khi sắp sinh mới phát hiện bà mẹ nhiễm HIV); Phối hợp với 2 thuốc kháng retrovirus khác (zidovudin và lamivudin) để điều trị cho bà mẹ từ tuần thứ 36 trở đi đến khi chuyển dạ (nếu bà mẹ trước khi có thai đã bị nhiễm HIV). Cho trẻ sơ sinh 2 mg/kg uống 1 liều duy nhất trong vòng 72 giờ sau khi sinh.

Liều cho người suy gan, thận: Thuốc được chuyển hóa ở gan và thải trừ qua thận. Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≥ 20 ml/phút. Tuy nhiên, do thẩm tách máu có thể loại nevirapin, nên xem xét bổ sung một liều 200 mg sau mỗi lần thẩm tách.

Nevirapin chống chỉ định cho bệnh nhân suy gan mức độ vừa và nặng, liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ chưa được xác định rõ.

Tương tác thuốc

Với các thuốc chuyển hóa bởi hệ enzym microsom ở gan: Nevirapin bị chuyển hóa bởi hệ men microsom ở gan, tương tác có thể xảy ra khi dùng đồng thời với các thuốc cảm ứng hoặc chịu ảnh hưởng bởi hệ men này. Nồng độ nevirapin có thể bị giảm nếu dùng đồng thời với các thuốc cảm ứng các enzym microsom (như rifabutin, rifampicin), hoặc tăng lên khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế hệ các enzym này (cimetidin, các macrolid).

Không nên dùng đồng thời với thuốc chống lao rifampicin, nồng độ nevirapin có thể bị giảm tới trên 50%. Hơn nữa, việc điều trị bệnh nhân đồng nhiễm hoặc phòng nhiễm trực khuẩn lao cho người nhiễm HIV rất phức tạp, nên cần cân nhắc và thận trọng.

Bên cạnh đó, nevirapin cũng là một chất cảm ứng CYP3A4 và CYP2B6, nên có thể ảnh hưởng tới dược động học, gây giảm nồng độ của các thuốc bị chuyển hóa bởi các isoenzym này như các chất ức chế protease của HIV (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir), nên cần theo dõi cẩn thận khi dùng đồng thời.

Với các thuốc kháng khuẩn:

Thận trọng khi sử dụng đồng thời nevirapin với các thuốc chống nấm (fluconazol, itraconazol, ketoconazol...). Cần theo dõi cẩn thận về các phản ứng bất lợi liên quan tới nevirapin, đặc biệt độc tính với gan. Fluconazol có thể gây tăng nồng độ nevirapin (100%). Không nên dùng đồng thời nevirapin với ketoconazol do nồng độ và hiệu quả của thuốc chống nấm bị giảm.

Nevirapin làm giảm nồng độ thuốc kháng sinh macrolid (clarithromycin) nên làm giảm hiệu quả kháng khuẩn. Cần theo dõi hiệu quả điều trị và có thể phải thay thế thuốc kháng sinh.

Với các thuốc kháng virus: Dùng đồng thời nevirapin với các thuốc ức chế phiên mã ngược không thuộc nhóm nucleosid (etravirin, efavirenz) thường gây giảm nồng độ của các thuốc này, nên được khuyên là không dùng đồng thời.

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy nevirapin có tác dụng chống virus hiệp đồng với các chất ức chế phiên mã ngược nhóm nucleosid, không gây ảnh hưởng tới dược động học của didanosin, stavudin, nhưng có thể làm giảm nồng độ của zidovudin tới 30% khi dùng đồng thời.

Với các thuốc chống ung thư:

Cần thận trọng và theo dõi lâm sàng chặt chẽ khi dùng đồng thời nevirapin với các thuốc chống ung thư như cyclophosphamid vì có thể gây giảm nồng độ của thuốc này.

Với các thuốc tim mạch:
Cần thận trọng và theo dõi lâm sàng chặt chẽ khi dùng đồng thời nevirapin với các thuốc tim mạch, vì có thể gây giảm nồng độ các thuốc chống loạn nhịp (amiodaron, disopyramid, lidocain) hoặc các thuốc chẹn kênh calci (diltiazem, nifedipin, verapamil).
Với các thuốc hệ thần kinh trung ương:
Nevirapin làm giảm nồng độ methadon. Cần theo dõi cẩn thận về các triệu chứng nghiện khi bắt đầu dùng nevirapin cho những người đã dùng methadon dài ngày. Có thể phải điều chỉnh liều methadon cho những trường hợp này và theo dõi lâm sàng khi ngừng nevirapin.
Nevirapin làm giảm nồng độ của các thuốc chống co giật, nên theo dõi lâm sàng khi dùng thuốc đồng thời.
Với một số thuốc khác:
Nevirapin làm giảm nồng độ thuốc tránh thai có chứa estrogen dạng uống. Nên chọn biện pháp tránh thai khác cho phụ nữ khi dùng nevirapin.
Prednison làm tăng tỷ lệ bị phát ban trong 6 tuần đầu dùng nevirapin. Không nên dùng đồng thời hai thuốc này.
Nevirapin có thể gây tăng nồng độ warfarin khi dùng đồng thời, nên thận trọng và theo dõi nồng độ thuốc.
Một số chế phẩm từ cây Nọc sởi châu Âu (*Hypericum perforatum*), có tên gọi *St. John's wort* có thể gây giảm nồng độ nevirapin xuống dưới mức có tác dụng và làm virus tăng kháng thuốc, có thể do hoạt chất trong cây cảm ứng một số isoenzym CYP. Không nên kết hợp các chế phẩm này với nevirapin.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong bao bì kín, để ở nhiệt độ phòng 15 - 30 °C
Không cần bảo quản thuốc nước trong tủ lạnh.
Bảo quản nơi khô ráo, tránh ẩm ướt. Tránh ánh sáng trực tiếp.

Quá liều và xử trí
Đã có thông báo một số trường hợp quá liều, khi dùng liều từ 800 - 1800 mg/ngày trong vòng 15 ngày. Một số triệu chứng đã quan sát thấy như phù, nổi ban da, sưng mặt; sưng bắp chân, ngón chân; suy nhược, sốt, nhức đầu, mất ngủ, buồn nôn, nôn, chóng mặt, sút cân. Không có thuốc đặc trị quá liều, chủ yếu là điều trị triệu chứng. Tuy nhiên, các triệu chứng trên sẽ giảm dần rồi mất khi ngừng thuốc. Thẩm tách máu có khả năng loại thuốc ra khỏi cơ thể.

Thông tin quy chế
Nevirapin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Nevicure; Nevirapine; Nevula 200; Viramune.

NHÔM HYDROXYD

Tên chung quốc tế: Aluminium hydroxide.

Mã ATC: A02AB01.

Loại thuốc: Kháng acid.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nang 475 mg; viên nén 300 mg, 500 mg, 600 mg (khả năng trung hòa acid: 8 mEq/viên 300 mg); viên nén bao phim: 600 mg; Hỗn dịch: 320 mg/5 ml, 450 mg/5 ml, 600 mg/5 ml, 675 mg/5 ml (khả năng trung hoà acid: 30 - 48 mEq/15 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Gel nhôm hydroxyd khô là bột vô định hình, không tan trong nước và cồn. Bột này có chứa 50 - 57% nhôm oxyd dưới dạng hydrat oxyd và có thể chứa các lượng khác nhau nhôm carbonat và bicarbonat.
Nhôm hydroxyd là một muối vô cơ được dùng làm thuốc kháng acid. Thuốc phản ứng với acid hydrocloric dư thừa trong dạ dày để làm giảm độ acid trong dạ dày, nên làm giảm các triệu chứng loét dạ dày tá tràng, ợ chua, ợ nóng hoặc đầy bụng, trào ngược dạ dày - thực quản. Nhôm hydroxyd hay gây táo bón, nên nhôm hydroxyd thường uống cùng thuốc kháng acid chứa magnesi (magnesi oxyd hoặc magnesi hydroxyd) là thuốc có tác dụng nhuận tràng.
Nhôm hydroxyd cũng gắn vào phosphat thức ăn ở dạ dày và ruột để tạo thành những phức hợp không hoà tan và làm giảm hấp thu phosphat. Như vậy, nhôm hydroxyd còn được dùng để điều trị tăng phosphat huyết ở người bị suy thận hoặc tăng năng cận giáp thứ phát (tuy tích lũy nhôm là một vấn đề cần xem xét).
Nhôm hydroxyd cũng được dùng làm chất phụ (tá dược) trong vắc xin hấp phụ nhưng gần đây có báo cáo về phản ứng phụ do nhôm.
Dược động học
Khi uống, nhôm hydroxyd phản ứng chậm với acid hydrocloric dạ dày để tạo thành nhôm clorid hòa tan, một số nhỏ được hấp thu vào cơ thể. Các thức ăn trong dạ dày làm cho thuốc ra khỏi dạ dày chậm hơn khi không có thức ăn nên kéo dài thời gian phản ứng của nhôm hydroxyd với acid hydrocloric dạ dày và làm tăng lượng nhôm clorid. Khoảng 17 - 30% nhôm clorid tạo thành được hấp thu và đào thải rất nhanh qua thận ở người có chức năng thận bình thường. Ở ruột non, nhôm clorid được chuyển nhanh thành các muối nhôm kiềm không hoà tan, kém hấp thu, có thể là một hỗn hợp nhôm hydroxyd, oxyaluminum hydroxyd, các loại nhôm carbonat kiềm và các xà phòng nhôm. Nhôm hydroxyd cũng phối hợp với phosphat trong thức ăn ở ruột non để tạo thành nhôm phosphat không hòa tan, không hấp thu và bị đào thải vào phân. Nếu phosphat thức ăn được đưa vào cơ thể ít ở người bệnh có chức năng thận bình thường thì nhôm hydroxyd sẽ làm giảm hấp thu phosphat và gây giảm phosphat máu và giảm phosphat niệu và hấp thu calci tăng lên. *In vitro*, nhôm hydroxyd gắn với muối mật tương tự như cholestyramin và ít hoà tan trong dịch vị để giải phóng anion làm trung hoà một phần acid dịch vị.
Nhôm hấp thu được đào thải qua nước tiểu. Do đó, người bệnh bị suy thận có nhiều nguy cơ tích lũy nhôm (đặc biệt trong xương, hệ thần kinh trung ương) và nhiễm độc nhôm. Nhôm hấp thu sẽ gắn vào protein huyết thanh (thí dụ albumin, transferrin) và do đó khó được loại bỏ bằng thẩm phân.

Chỉ định
Làm dịu các triệu chứng do tăng acid dạ dày (chứng ợ nóng, ợ chua, đầy bụng khó tiêu do tăng acid).
Tăng acid dạ dày do loét dạ dày, tá tràng.
Phòng và điều trị loét và chảy máu dạ dày tá tràng do stress.
Điều trị triệu chứng trào ngược dạ dày - thực quản.
Tăng phosphat máu: Cùng với chế độ ăn ít phosphat. Tuy nhiên, dùng thuốc kháng acid chứa nhôm để làm chất gắn với phosphat (nhằm loại phosphat) có thể dẫn đến nhiễm độc nhôm ở người suy thận. Nên dùng thuốc khác.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với nhôm hydroxyd.
Giảm phosphat máu.
Trẻ nhỏ tuổi vì nguy cơ nhiễm độc nhôm, đặc biệt trẻ mất nước hoặc bị suy thận.

Thận trọng
Cần dùng thận trọng với người có suy tim sung huyết, suy thận, phù, xơ gan và chế độ ăn ít natri và với người mới bị chảy máu đường tiêu hóa.

Người cao tuổi, do bệnh tật hoặc do điều trị thuốc có thể bị táo bón và phân rắn. Cần thận trọng về tương tác thuốc.
Kiểm tra định kỳ hàng tháng hoặc 2 tháng 1 lần nồng độ phosphat trong huyết thanh cho người bệnh chạy thận nhân tạo và dùng lâu dài thuốc kháng acid chứa nhôm.

Thời kỳ mang thai
Thuốc được coi là an toàn, nhưng nên tránh dùng liều cao kéo dài.

Thời kỳ cho con bú
Mặc dù một lượng nhỏ nhôm bài tiết qua sữa, nhưng nồng độ không đủ để gây tác hại đến trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Nhuyễn xương, bệnh não, sa sút trí tuệ và thiếu máu hồng cầu nhỏ đã xảy ra ở người suy thận mạn tính dùng nhôm hydroxyd làm tác nhân gây dính kết phosphat.
Giảm phosphat huyết đã xảy ra khi dùng thuốc kéo dài hoặc liều cao. Ngộ độc nhôm và nhuyễn xương có thể xảy ra ở người bệnh có hội chứng urê huyết cao.
Thường gặp, ADR > 1/100
Táo bón, chát miệng, cứng bụng, phân rắn, buồn nôn, nôn, phân trắng.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Giảm phosphat huyết, giảm magnesi huyết.

Liều lượng và cách dùng
Để chống acid dịch vị: Liều thuốc cần để trung hòa acid dạ dày thay đổi tùy theo người bệnh, phụ thuộc vào lượng acid tiết ra và khả năng đệm của từng chế phẩm riêng biệt. *In vivo,* khả năng trung hòa acid của các thể tích bằng nhau của các chất kháng acid và chế phẩm kháng acid biến thiên rất lớn. Nếu uống lúc đói, thời gian tác dụng của thuốc vào khoảng từ 20 - 60 phút, nhưng nếu uống 1 giờ sau bữa ăn, tác dụng trung hòa acid có thể kéo dài tới 3 giờ.
Thuốc kháng acid dưới dạng hỗn dịch hoà tan dễ và nhiều hơn dạng bột và viên nén nên có nhiều khả năng trung hòa acid dịch vị hơn. Thông thường hỗn dịch kháng acid được ưa dùng hơn bột và viên nén. Viên nén phải nhai kỹ trước khi nuốt.
Dạng phối hợp thuốc kháng acid chứa hợp chất nhôm và/hoặc calci cùng với muối magnesi có ưu điểm là khắc phục tính gây táo bón của nhôm và/hoặc calci nhờ tính chất nhuận tràng của magnesi.
Liều dùng tối đa khuyến cáo để chữa triệu chứng rối loạn tiêu hóa, khó tiêu, không nên dùng quá 2 tuần, trừ khi có lời khuyên hoặc giám sát của thầy thuốc.
Để dùng trong bệnh loét dạ dày - tá tràng: Liều lượng cho theo kinh nghiệm và nhiều liều lượng khác nhau đã được sử dụng. Đối với bệnh nhân bị loét hành tá tràng không biến chứng, để đạt đầy đủ tác dụng chống acid ở thời điểm tối ưu, cần uống thuốc kháng acid 1 đến 3 giờ sau bữa ăn và vào lúc đi ngủ để kéo dài tác dụng trung hòa. Có thể uống thêm liều thuốc để đỡ đau giữa các liều đã được quy định. Thuốc thường cho từ 4 - 6 tuần, còn nếu loét dạ dày, thuốc kháng acid thường cho đến khi vết loét hết hoàn toàn.
Trào ngược dạ dày thực quản: Cho thuốc kháng acid cách 1 giờ 1 lần. Nếu triệu chứng kéo dài, có thể cho cách 30 phút 1 lần. Nếu điều trị lâu dài, cho thuốc 1 và 3 giờ sau khi ăn và lúc đi ngủ.
Chảy máu dạ dày và loét do stress: Thuốc kháng acid thường cho mỗi giờ một lần. Đối với chảy máu dạ dày, thuốc kháng acid phải được điều chỉnh để duy trì dịch hút từ dạ dày qua mũi có pH > 3,5. Đối với trường hợp nặng, hỗn dịch kháng acid phải pha vào nước hoặc sữa và cho truyền liên tục vào dạ dày.
Để giảm nguy cơ hít phải dịch vị acid khi gây mê: Cho 30 phút trước khi gây mê một hỗn dịch kháng acid.
Liều lượng:
Điều trị loét dạ dày:
Trẻ em: 5 - 15 ml, hỗn dịch nhôm hydroxyd, cứ 3 - 6 giờ một lần hoặc 1 đến 3 giờ sau các bữa ăn và khi đi ngủ.
Người lớn: 15 - 45 ml, cứ 3 - 6 giờ một lần hoặc 1 đến 3 giờ sau khi ăn và khi đi ngủ.
Phòng chảy máu đường tiêu hóa:
Trẻ nhỏ: 2 - 5 ml/liều, cứ 1 - 2 giờ uống một lần.
Trẻ lớn: 5 - 15 ml/liều, cứ 1 - 2 giờ uống một lần.
Người lớn: 30 - 60 ml/liều, cứ 1 giờ 1 lần.
Cần điều chỉnh liều lượng để duy trì pH dạ dày >5.
Chứng tăng phosphat máu: Cùng với chế độ ăn hạn chế phosphat, cho hỗn dịch nhôm hydroxyd 30 - 40 ml, ngày 3 hoặc 4 lần.
Trẻ em: 50 - 150 mg/kg/24 giờ, chia làm liều nhỏ, uống cách nhau 4 - 6 giờ; liều được điều chỉnh để phosphat huyết thanh ở mức bình thường.
Người lớn: 500 - 1 800 mg, 3 - 6 lần/ngày, uống giữa các bữa ăn và khi đi ngủ, tốt nhất là uống vào bữa ăn hoặc trong vòng 20 phút sau khi ăn.

Tương tác thuốc
Nhôm hydroxyd có thể làm thay đổi hấp thu của các thuốc. Uống đồng thời với tetracyclin, digoxin, indomethacin, muối sắt, isoniazid, alopurinol, benzodiazepin, corticosteroid, penicilamin, phenothiazin, ranitidin, ketoconazol, itraconazol có thể làm giảm sự hấp thu của những thuốc này. Vì vậy, cần uống các thuốc này cách xa thuốc kháng acid.

Tương kỵ
Gel nhôm hydroxyd làm giảm hấp thu các tetracyclin khi dùng kèm do tạo phức.

Độ ổn định và bảo quản
Ở nhiệt độ phòng, trong đồ đựng kín.

Thông tin qui chế
Nhôm hydroxyd có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

NHÔM PHOSPHAT

Tên chung quốc tế: Aluminium phosphate.

Mã ATC: A02AB03.

Loại thuốc: Kháng acid.

Dạng thuốc và hàm lượng
Túi (gói): 13 g nhôm phosphat keo trong 100 g gel;
Viên nhai: 540 mg nhôm phosphat/viên.
Dịch treo (hỗn dịch) để uống: Túi 20 g hỗn dịch chứa 12,38 g nhôm phosphat keo, tương đương với 2,476 g nhôm phosphat và lọ chứa 250 g hỗn dịch kể trên.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Nhôm phosphat được dùng như một thuốc kháng acid dịch dạ dày dưới dạng gel nhôm phosphat (một hỗn dịch) và dạng viên nén. Cũng giống như nhôm hydroxyd, nhôm phosphat có những đặc tính chung tương tự như làm giảm acid dịch vị dư thừa để làm giảm độ acid trong dạ dày, như vậy, làm giảm các triệu chứng trong viêm loét dạ dày tá tràng, ợ chua, ợ nóng, đầy bụng hoặc trào ngược dạ dày thực quản. Gel dạng keo tạo một màng bảo vệ tựa chất nhày che phủ diện rộng niêm mạc đường tiêu hóa. Lớp màng bảo vệ gồm nhôm phosphat phân tán mịn làm liền nhanh ổ viêm và loét, bảo vệ niêm mạc dạ dày chống lại tác động bên ngoài và làm người bệnh dễ chịu ngay. Nhôm phosphat gây táo bón, nên cũng thường kết hợp với thuốc kháng acid chứa magnesi hydroxyd là

thuốc có tác dụng nhuận tràng. Nhưng khác với nhôm hydroxyd, nhôm phosphat không gắn vào phosphat thức ăn trong dạ dày ruột nên không làm giảm phosphat huyết.
Bình thường thuốc không được hấp thu vào cơ thể và không ảnh hưởng đến cân bằng acid-base của cơ thể.
Nhôm phosphat cũng được dùng làm chất phụ (tá dược) trong vắc xin hấp phụ, nhưng có báo cáo về phản ứng phụ do nhôm.
Dược động học
Khi uống, nhôm phosphat hòa tan chậm trong dạ dày và phản ứng chậm với acid hydrocloric để tạo thành nhôm clorid hoà tan, một số ít được hấp thu vào cơ thể. Ngoài việc tạo nhôm clorid, nhôm phosphat còn tạo acid phosphoric. Uống lúc no, thuốc ở lâu trong dạ dày, nên kéo dài thời gian phản ứng của nhôm phosphat với acid hydrocloric dạ dày và làm tăng lượng nhôm clorid. Khoảng 17 - 30% lượng nhôm clorid tạo thành được hấp thu và nhanh chóng được thận đào thải ở người có chức năng thận bình thường. Nhôm phosphat không tan trong nước, không được hấp thu sẽ đào thải qua phân. Nhôm phosphat không gắn vào phosphat từ thức ăn, do đó không gây mất phospho. Nhôm phosphat không cản tia X.
Nhôm phosphat có khả năng trung hòa (tăng pH): 10%, khả năng đệm (duy trì xung quanh một pH cố định): 90% ở pH 1,6.

Chỉ định
Làm dịu các triệu chứng do tăng acid dạ dày (chứng ợ nóng, ợ chua, đầy bụng khó tiêu do tăng acid).
Điều trị tăng acid dạ dày trong loét dạ dày tá tràng (nhưng hiện nay còn nhiều cách điều trị hiệu quả hơn và không tái phát).
Phòng và điều trị loét và chảy máu dạ dày tá tràng do stress.
Điều trị triệu chứng trào ngược dạ dày thực quản.

Chống chỉ định
Các trường hợp mẫn cảm với nhôm hoặc các chế phẩm chứa nhôm.

Thận trọng
Tránh điều trị liều cao lâu dài ở người bệnh suy thận.
Nếu điều trị thuốc kháng acid trong vòng 2 tuần mà không đỡ các triệu chứng như đầy bụng, ợ nóng, ợ chua thì phải đi khám bệnh.
Nếu táo bón, có thể dùng xen kẽ hoặc chuyển sang dùng thuốc kháng acid chứa magnesi.

Thời kỳ mang thai
Các thuốc kháng acid thường được coi là an toàn, miễn là tránh dùng lâu dài với liều cao.

Thời kỳ cho con bú
Mặc dù một lượng nhỏ nhôm được đào thải qua sữa, nhưng nồng độ không đủ gây tác hại đến trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp: Táo bón.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Thông thường, hỗn dịch chống acid thường được ưa dùng hơn thuốc viên hoặc bột. Nên dành thuốc viên cho người bệnh không chịu uống hỗn dịch vì bất tiện hoặc không ngon. Phải nhai kỹ viên trước khi nuốt.
Liều lượng: 1 - 2 viên (hoặc 1 - 2 thìa canh hỗn dịch hoặc 1 - 2 túi hỗn dịch), ngày 2 - 3 lần, uống giữa các bữa ăn hoặc khi thấy khó chịu.

Tương tác thuốc
Tất cả các thuốc kháng acid đều có thể làm tăng hoặc giảm tốc độ và mức độ hấp thu của các thuốc dùng đồng thời, do làm thay đổi thời gian dịch chuyển qua đường dạ dày ruột, hoặc do liên kết hoặc tạo phức với thuốc. Ví dụ: Tetracyclin tạo phức với các thuốc kháng acid, do vậy, dùng tetracyclin phải cách 1 - 2 giờ trước hoặc sau khi dùng các kháng acid.
Các kháng acid làm giảm hấp thu các thuốc: Digoxin, indomethacin, muối sắt, isoniazid, clodiazepoxid, naproxen.
Các kháng acid làm tăng hấp thu dicumarol, pseudoephedrin, diazepam.
Các kháng acid làm tăng pH nước tiểu, làm giảm đào thải các thuốc là base yếu, tăng đào thải các thuốc là acid yếu (amphetamin, quinidin là các base yếu, aspirin là acid yếu).

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản dưới 40 °C, trong bình kín.

Tên thương mại
Aluminium phosphat; Aluphagel; Duomag; Eftilugel; Eurdogel; Intestaid; Ladolugel; Misanlugel; Oriphospha; Phosfalruzil; Stafos gel; Stomalugel P; Tenamydgel.

NHỰA PODOPHYLUM

Tên chung quốc tế: Podophyllum resin.

Mã ATC: Nhựa podophylum: Không có.
Podophylotoxin: D06BB04.

Loại thuốc: Thuốc làm tróc lớp sừng da. Thuốc gây độc tế bào (tại chỗ)

Dạng thuốc và hàm lượng
Dung dịch nhựa podophylum dùng bôi ngoài 11,5% (trong cồn thuốc kép benzoin 10% và ethanol 70,5%); 25% (trong cồn thuốc kép benzoin ethanol).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Nhựa podophylum, còn được biết dưới tên podophylin, là một chất chống gián phân, ăn mòn da và có tác dụng tẩy ruột. Nhựa podophylum được điều chế từ một số họ thực vật, gồm có *Podophyllaceae, Coniferae* và *Berberidaceae*. Podophylum tự nhiên chủ yếu được lấy từ thân rễ và rễ của cây *Podophyllum peltatum* hoặc *P. hexandrum*. Podophylotoxin là thành phần hoạt tính chủ yếu của nhựa podophylum. Cơ chế chính xác tác dụng của nhựa podophylum trong điều trị tại chỗ các hột cơm ngoài mô do virus u nhú người (human papillomavirus: HPV) gây ra còn chưa biết rõ, nhưng có thể liên quan đến tác dụng chống gián phân của podophylotoxin. Podophylotoxin làm ngừng gián phân ở giai đoạn giữa tương tự như colchicin. Podophylotoxin gắn thuận nghịch với tubulin là một đơn vị phụ protein của sợi thoi (spindle) ở cùng một vị trí gắn của colchicin hoặc gối vào vị trí gắn của colchicin, do đó ngăn cản sự trùng hợp tubulin thành sợi thoi.
Nhựa podophylum nồng độ từ 10 - 20% được coi là có hiệu quả trong điều trị condylom mào gà (condyloma acuminate) bên ngoài và xung quanh hậu môn. Do tiềm năng độc tính, nên đầu tiên điều trị bằng phương pháp lạnh. Nhựa podophylum dành cho những trường hợp điều trị không hiệu quả bằng phương pháp khác. Thuốc có tác dụng đối với các tế bào phôi và u hơn là các tế bào trưởng thành.
Dược động học
Một lượng nhỏ thuốc có thể hấp thu toàn thân sau khi bôi tại chỗ. Hấp thu có thể tăng lên nếu bôi vào mụn cơm mủn, chảy máu hoặc mới làm sinh thiết.

Chỉ định
Điều trị tại chỗ những u biểu mô lành tính như hột cơm, u xơ, u nhú, hột cơm sinh dục và condylom mào gà bên ngoài và quanh hậu môn.

Chống chỉ định
Không được dùng để điều trị mụn cơm trên niêm mạc, bao gồm mụn cơm âm đạo, cổ tử cung, trong niệu đạo, trong hậu môn hoặc trực tràng (chỉ dùng bên ngoài bộ phận sinh dục).

Người bệnh đái tháo đường.
Người bệnh đang dùng corticosteroid.
Rối loạn tuần hoàn (lưu thông máu kém)
Người mang thai hoặc cho con bú.
Mẫn cảm với nhựa podophylum hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Vì có thể gây những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng toàn thân, chỉ nên dùng nhựa podophylum dưới sự giám sát điều trị chặt chẽ của thầy thuốc.
Thuốc gây kích ứng mạnh lên da, mắt, niêm mạc, nên đòi hỏi phải sử dụng thuốc rất thận trọng.
Nếu người bệnh tự bôi thuốc thì cần được hướng dẫn để biết cách dùng thận trọng, chỉ bôi thuốc trên vùng bị bệnh (không bôi vào mô lành) và ngăn không cho thuốc lan ra vùng xung quanh thương tổn (ví dụ, bằng cách bôi vaselin vào vùng xung quanh). Rửa sạch thuốc rất kỹ với xà phòng và nước sau khi đã hết thời gian điều trị quy định (thường 1 - 4 giờ).
Cần tránh dây thuốc vào mắt vì thuốc gây hại cho giác mạc. Nếu thuốc dây vào mắt, cần rửa, dội nước ấm ngay lập tức vào mắt trong 15 phút và theo dõi.
Người nhiễm HIV có thể đáp ứng kém với điều trị mụn cơm sinh dục và quanh hậu môn, thường tái phát sau khi điều trị so với người bình thường. Ngoài ra, cần phải sinh thiết để xác định chẩn đoán phân biệt hột cơm là do HPV với carcinom tế bào lát (vảy).
Cần thông báo cho người bệnh biết là nhựa podophylum không điều trị khỏi triệt để, hột cơm mới có thể phát triển trong và sau khi điều trị. Chưa biết tác dụng của thuốc đối với lan truyền HPV.
Ở trẻ em: Nhìn chung không dùng nhựa podophylum và podophylotoxin cho trẻ em do kích ứng mạnh trên da và độc tính toàn thân. Tuy nhiên, một vài chế phẩm có chứa nhựa podophylum đã được dùng cho trẻ em khi điều trị hột cơm bàn chân. Cũng vậy, ở Anh, mặc dù không cho phép dùng cho trẻ em, chế phẩm có chứa podophylotoxin cũng đã được dùng điều trị triệu chứng mụn cơm hậu môn sinh dục dai dẳng ở trẻ em, liều dùng giống như với người lớn ở trẻ ≥ 2 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Không được dùng nhựa podophylum cho người mang thai. Thuốc có thể gây tác dụng sinh quái thai và gây chết thai.
Có thể dùng những liệu pháp khác (ví dụ, liệu pháp đông lạnh, điện phẫu thuật) để điều trị những sùi mào gà hậu môn - sinh dục trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết rõ nhựa podophylum có bài tiết vào sữa mẹ hay không, sau khi dùng bôi tại chỗ. Vì chưa kiểm tra được độ an toàn, do đó không nên dùng nhựa podophylum ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Bôi nhựa podophylum có thể gây những ADR nghiêm trọng. Thuốc có tác dụng kích ứng mạnh đối với mắt và niêm mạc. ADR toàn thân nghiêm trọng đã xảy ra sau khi bôi nhựa podophylum vào diện tích rộng hoặc với lượng thuốc quá nhiều, hoặc để thuốc tiếp xúc kéo dài với da và niêm mạc.
Thường gặp, ADR > 1/100
Da: Ngứa, loét bề mặt da, cảm giác nóng, đau nơi bôi thuốc.
Dạ dày - ruột: Buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Thần kinh trung ương: Lú lẫn, ngủ lịm, ảo giác, phản xạ giảm.
Huyết học: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.
Gan: Nhiễm độc gan.
Thần kinh - cơ và xương: Yếu cơ, bệnh thần kinh ngoại biên.
Thận: Suy thận.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Rụng tóc, ngừng thở, bí đái.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Dung dịch nhựa podophylum cần được sử dụng dưới sự chỉ dẫn chặt chẽ của thầy thuốc.
Thông báo cho người bệnh:
Phải báo cho bác sĩ biết nếu thấy viêm tấy da quá mức.
Nếu thuốc tiếp xúc với mắt, cần rửa ngay với nhiều nước ấm và hỏi ngay ý kiến bác sĩ để được chỉ dẫn.
Người bệnh có tổn thương phát triển rộng hoặc khó chữa trị phải tới bác sĩ chuyên khoa để điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Phải bôi thuốc cẩn thận vào vùng bị bệnh, tránh tiếp xúc với mô lành. Có thể bảo vệ da lành kề bên bằng cách bôi vaselin hoặc colodion đàn hồi, hoặc với parafin mềm. Khi dùng dạng dung dịch, mỗi lần nhỏ một giọt, đợi khô mới nhỏ giọt khác cho đến khi cả vùng bị bệnh được bao phủ. Khi người bệnh bị nhiều sùi mào gà, mỗi đợt điều trị chỉ nên bôi lên một số thương tổn. Tránh dùng lượng thuốc lớn, vì có thể xảy ra nhiễm độc toàn thân.
Khi điều trị sùi mào gà âm đạo, phải thận trọng đảm bảo thuốc ở vùng điều trị đã khô rồi mới rút bỏ mỏ vịt. Khi điều trị sùi mào gà miệng sáo nam giới cũng phải thận trọng đảm bảo thuốc đã khô trước khi để vùng điều trị tiếp xúc với niêm mạc bình thường xung quanh. Ngay khi hết thời gian điều trị quy định (thường 1 - 6 giờ), phải rửa sạch thật kỹ vùng bôi thuốc với xà phòng và nước. Nếu người bệnh tự điều trị bằng nhựa podophylum, thì cần được hướng dẫn cẩn thận về kỹ thuật bôi và rửa sạch thuốc.

Liều lượng:

Điều trị sùi mào gà sinh dục và quanh hậu môn
Dùng dung dịch nhựa podophylum 10 - 25% trong cồn thuốc kép benzoin. Mỗi đợt điều trị chỉ hạn chế vào một diện tích dưới 10 cm^2. Lượng dung dịch 10 - 25% sử dụng cho mỗi đợt điều trị chỉ được phép dưới 0,5 ml. Hoặc dùng thuốc có nồng độ thấp (ví dụ, dung dịch 5%) để điều trị những sùi mào gà lớn ở sinh dục và quanh hậu môn (lớn hơn 10 - 20 cm^2).
Phải bôi dung dịch vào vùng bị bệnh và sau đó rửa sạch (trong vòng 1 - 4 giờ đối với những sùi mào gà sinh dục và quanh hậu môn) và trong vòng 1 - 2 giờ đối với sùi mào gà ở miệng sáo nam giới. Tùy theo từng người bệnh, có thể để thuốc tác dụng lâu sau khi đã xác định được khả năng dung nạp và tuân thủ của người bệnh. Thời gian điều trị không được quá 4 - 6 giờ. Có thể điều trị nhiều đợt cách nhau một tuần, điều trị tới 3 - 6 đợt; nếu không thấy rõ hiệu quả của thuốc thì nên áp dụng những liệu pháp khác.
Điều trị sùi mào gà âm đạo
Hạn chế mỗi đợt điều trị ở một diện tích dưới 2 cm^2, có thể điều trị lặp lại nhiều đợt cách nhau một tuần.
Trong vòng vài giờ sau khi dùng thuốc, vùng thương tổn trở nên tái xanh, rồi hoại tử trong vòng 24 - 48 giờ, sau khoảng 72 giờ bắt đầu bong vẩy và dần dần mất đi, không để lại sẹo.
Điều trị hột cơm thông thường
Sau khi bôi dung dịch nhựa podophylum 5%, cần băng kín với loại băng hơi đàn hồi trong thời gian tối đa 24 giờ. Hột cơm sẽ bong ra cùng với băng hoặc nạo đi sau khi đã bỏ băng. Sau đó bôi thuốc chống nhiễm khuẩn nhẹ cho tới khi hoàn toàn lành bệnh.
Ở trẻ em: Nhìn chung không khuyến cáo sử dụng, xem thêm mục Thận trọng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản nhựa podophylum và dung dịch nhựa podophylum dùng tại chỗ trong bình đựng kín, tránh ánh sáng và nhiệt độ dưới 30 ^oC.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngộ độc cấp biểu hiện đầu tiên là chóng mặt, lịm, buồn nôn, nôn, đau bụng và ỉa chảy (đôi khi rất nặng, không cầm được). Nhiễm độc não chậm xuất hiện, nhưng kéo dài, đi từ lú lẫn nhẹ đến hôn mê. Tác dụng thần kinh có thể kéo dài tới 7 - 10 ngày. Thở nhanh, suy hô hấp, tăng/giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, đái ra máu, suy thận và co giật.

Xử trí:

Nếu xảy ra quá liều, phải rửa sạch ngay vùng bôi thuốc. Đối với da: Rửa với xà phòng và nước. Đối với mắt: Rửa kỹ với nước muối, nhỏ mắt với thuốc làm liệt cơ thể mi giãn đồng tử và áp dụng corticosteroid tại chỗ trong trường hợp nặng.

Tăng thải trừ: Gây nôn, rửa dạ dày. Uống than hoạt nếu không nôn. Thẩm tách máu có thể giúp những người bệnh bị vô niệu.

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ: Theo dõi cân bằng điện giải, chức năng gan, máu. Điều trị giảm lượng tiểu cầu, giảm bạch cầu khi cần, điều trị hạ huyết áp với dịch truyền đẳng trương, đặt người bệnh nằm tư thế Trendelenburg (nằm ngửa khung chậu cao hơn đầu với độ dốc khoảng 45^{o}) và truyền nhỏ giọt dopamin hoặc norepinephrin.

NICARDIPIN

Tên chung quốc tế: Nicardipine.

Mã ATC: C08CA04.

Loại thuốc: Thuốc chẹn kênh calci dẫn xuất của 1,4 dihydropyridin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 20 mg, 30 mg;

Nang tác dụng kéo dài: 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg;

Viên nén 20 mg nicardipin hydroclorid.

Thuốc tiêm: 2,5 mg/ml nicardipin hydroclorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nicardipin là thuốc chẹn kênh calci với cơ chế tác dụng và cách dùng tương tự các dẫn chất dihydropyridin khác (ví dụ nifedipin, amlodipin...).

Các đối kháng calci ngăn chặn sự xâm nhập của ion calci vào tế bào trong pha khử cực của điện thế hoạt động, hậu quả là làm giảm lượng ion calci sẵn sàng đáp ứng cho kích thích co cơ. Cơ trơn thành động mạch nhạy cảm nhất với sự ức chế đó. Nicardipin có tác dụng chọn lọc đối với mạch vành hơn mạch ngoại biên và ít làm giảm lực co cơ tim hơn so với nifedipin. Nicardipin ít gây tác dụng phụ hơn nifedipin, ví dụ như hoa mắt, chóng mặt nhưng có hiệu quả tương đương chống đau thắt ngực. Khi tiêm tĩnh mạch hoặc uống nicardipin, huyết áp tâm thu và tâm trương giảm, đồng thời cung lượng tim tăng do giảm hậu gánh và tăng tần số tim, tăng phân số tống máu. Nicardipin cũng làm giảm loạn năng tâm trương của thất trái.

Dược động học

Sau khi uống, nicardipin được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn, sinh khả dụng 35% do chuyển hóa qua gan lần đầu (chủ yếu là CYP3A4). Liên kết với protein rất cao (trên 95%). Thể tích phân bố ở người lớn: 8,3 lít/kg. Nửa đời theo 2 pha: Sớm từ 1,5 đến 4 giờ, cuối là 9,6 giờ. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương: Từ 30 phút đến 2 giờ (trung bình là 1 giờ). Thời gian đạt đỉnh tác dụng liều đơn là 1 - 2 giờ. Thời gian tác dụng kéo dài 8 giờ. Thuốc được đào thải qua thận 49 - 60% (dạng không biến đổi dưới 1%), qua mật và phân 43%.

Chỉ định

Cơn đau thắt ngực ổn định. Nicardipin dạng uống có thể chỉ định điều trị cơn đau thắt ngực, dùng đơn độc hay phối hợp.

Tăng huyết áp nhẹ đến trung bình. Nicardipin có thể sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc khác trong điều trị tăng huyết áp, đặc biệt trên những bệnh nhân nguy cơ cao xuất hiện biến cố tim mạch hay bệnh nhân có kèm theo đái tháo đường.

Cơn tăng huyết áp: Nicardipin dạng truyền tĩnh mạch được chỉ định trong điều trị các cơn tăng huyết áp (tăng huyết áp cấp cứu và tăng huyết áp khẩn cấp) nhằm ngăn ngừa các tổn thương ở cơ quan đích tiến triển như bệnh não do tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định, phù phổi cấp, đột quỵ hay chảy máu nội sọ, cơn sản giật, trừ suy tim cấp. Lưu ý khi dùng thuốc tĩnh mạch là chỉ nên hạ huyết áp về mức an toàn và theo dõi chặt chẽ chứ không nhất thiết phải đưa huyết áp nhanh chóng về mức bình thường.

Chống chỉ định

Có tiền sử mẫn cảm với nicardipin.

Sốc tim.

Hẹp van động mạch chủ.

Thận trọng

Phải dùng thận trọng nicardipin nhất là loại tiêm tĩnh mạch trong các trường hợp sau:

Người nhồi máu não hoặc xuất huyết não do gây giảm cấp thời huyết áp hoặc gây cơn nhịp nhanh.

Suy thận, suy gan.

Có thể gây tăng tần suất, thời gian và mức độ nặng của cơn đau thắt ngực ở bệnh nhân khi bắt đầu liệu pháp nicardipin hoặc điều chỉnh tăng liều. Suy tim sung huyết, đặc biệt ở người đang dùng đồng thời thuốc chẹn beta.

Thời kỳ mang thai

Chưa có thông tin đầy đủ và kiểm tra tốt về việc dùng nicardipin cho người mang thai. Thuốc qua được nhau thai. Chỉ khi thật cần mới được dùng nicardipin cho người mang thai, vì có thể nguy hiểm cho bào thai.

Thời kỳ cho con bú

Nicardipin bài tiết vào sữa với nồng độ cao ở chuột thí nghiệm. Vì thuốc có khả năng gây các phản ứng có hại nghiêm trọng đối với trẻ bú mẹ, nên suốt thời kỳ cho con bú các bà mẹ được khuyến cáo không nên dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phản ứng có hại thường gặp nhất và thường dẫn tới phải ngừng thuốc là tác dụng trên tim mạch và thần kinh liên quan đến tác dụng giãn mạch của thuốc. Đau thắt ngực nghịch lý có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị và ở một số ít người bệnh, huyết áp giảm mạnh đã dẫn đến thiếu máu cục bộ ở não hoặc cơ tim hoặc mù nhất thời.

Thường gặp, ADR >1/100

TKTW: Nhức đầu, choáng váng, đỏ bừng mặt, ngủ gà.

Tuần hoàn: Tụt huyết áp, hạ huyết áp.

Tim mạch: Mạch nhanh, đau thắt ngực tăng thêm.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, khô miệng.

Da: Nổi ban, tăng tiết mồ hôi.

Tiết niệu: Đa niệu, tiểu ra máu

Các phản ứng phụ khác: Đái nhiều, phù bàn chân, hạ kali huyết.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Ngất, khó chịu, bồn chồn, mất ngủ, mộng lạ, giảm cảm giác.

Tim mạch: Nhồi máu cơ tim.

Tiêu hóa: Nôn, khó tiêu, ỉa chảy, táo bón, khô miệng, đau bụng.

Da: Đau cục bộ.

Khác: Khó thở, đái nhiều, đái ra máu và đau.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

TKTW: Chóng mặt, hoa mắt, lú lẫn, hồi hộp, lo âu.

Tim mạch: Tai biến mạch máu não, thiếu máu não cục bộ, rối loạn chức năng nút xoang.

Tiêu hóa: Rối loạn vị giác, viêm túi mật.
Da: Ngứa.
Khác: Viêm họng, viêm tuyến mang tai.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Vì nicardipin làm giảm sức cản của mạch ngoại biên và đôi khi gây giảm huyết áp quá mức, làm người bệnh khó chịu đựng, nên cần theo dõi huyết áp cẩn thận, đặc biệt là khi khởi đầu điều trị và khi xác định hoặc điều chỉnh tăng liều.

Với người suy tim sung huyết, việc xác định liều phải thận trọng, đặc biệt là trong trường hợp dùng cùng với thuốc chẹn beta-adrenergic, nếu muốn ngừng thuốc chẹn beta phải giảm liều từ từ và ngừng thuốc sau 8 - 10 ngày.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc thường uống, khi cần có thể tiêm truyền tĩnh mạch chậm.

Viên nang thông thường: Ngày uống 3 lần. Viên nang giải phóng chậm (không nhai): Ngày uống 2 lần.

Tiêm tĩnh mạch: 0,1 mg/ml pha với dung dịch thích hợp, cách 12 giờ phải thay đổi vị trí truyền.

Liều lượng:

Người lớn:

Đau thắt ngực: nang giải phóng nhanh: Liều bắt đầu: 10 - 20 mg/lần, 3 lần/ngày. Liều thông thường: 60 - 120 mg/ngày. Tăng liều cách nhau 3 ngày.

Tăng huyết áp: Uống:

Viên giải phóng nhanh: Khởi đầu: 10 - 20 mg/lần, 3 lần/ngày; thông thường 20 - 40 mg/lần, 3 lần/ngày. Tăng liều cách nhau 3 ngày.

Viên giải phóng chậm: Khởi đầu: 30 mg/lần, 2 lần/ngày; điều chỉnh liều tới 60 mg/lần, 2 lần/ngày.

Ghi chú: Tổng liều hàng ngày của dạng giải phóng nhanh không tương đương với dạng giải phóng chậm. Cần thận trọng khi chuyển.

Cơn tăng huyết áp: Truyền tĩnh mạch:

Khởi đầu: 5 mg/giờ, tăng 2,5 mg/giờ cách nhau 15 phút cho tới tối đa 15 mg/giờ; cân nhắc giảm tới 3 mg/giờ sau khi đạt kết quả mong muốn.

Thay thế bằng liệu pháp uống (xấp xỉ tương đương)

Uống 20 mg cách nhau 8 giờ tương đương với 0,5 mg/giờ truyền tĩnh mạch.

Uống 30 mg cách nhau 8 giờ tương đương với 1,2 mg/giờ truyền tĩnh mạch.

Uống 40 mg cách nhau 8 giờ tương đương với 2,2 mg/giờ truyền tĩnh mạch.

Người cao tuổi: Khởi đầu bằng liều thấp nhất trong phạm vi liều điều trị. Chưa có liều khuyến cáo, cần thận trọng giám sát.

Suy thận: Khởi đầu 20 mg/lần, 3 lần/ngày (viên giải phóng nhanh) hoặc 30 mg/lần, 2 lần/ngày. Điều chỉnh liều thận trọng.

Suy gan: Khởi đầu 20 mg/lần, 2 lần/ngày (viên giải phóng nhanh). Chưa có hướng dẫn điều chỉnh đặc biệt, tuy nhiên nên dùng thận trọng và điều chỉnh liều khi cần thiết.

Cần giám sát thông số: Tần số tim, triệu chứng suy tim sung huyết, giám sát huyết áp 1,2 và 8 giờ sau khi dùng thuốc (theo dõi nồng độ đỉnh và đáy)

Liều truyền tĩnh mạch ở trẻ em 2 - 17 tuổi: Khởi đầu 0,2 - 5 microgam/kg/phút, duy trì 0,15 - 4 microgam/kg/phút.

Tương tác thuốc

Thuốc chẹn beta: Không có tương tác nào quan trọng giữa nicardipin với các thuốc chẹn beta như atenolol hoặc propranolol ở người khỏe mạnh, nhưng đáp ứng của người bệnh cần phải được kiểm tra.

Thuốc làm tăng nồng độ của digoxin trong máu. Thuốc có cộng hưởng tác dụng với fentanyl gây giảm huyết áp nặng trong gây mê.

Thuốc kháng histamin H_2: Ranitidin chỉ tương tác tối thiểu với nicardipin, nhưng famotidin có thể làm giảm các phản ứng không có lợi cho hoạt động của tim. Cimetidin làm tăng nồng độ nicardipin trong huyết tương.

Cyclosporin: Nicardipin làm tăng nồng độ cyclosporin trong máu.

Các thuốc chống co giật như carbamazepin, phenytoin, và các barbiturat làm giảm tác dụng của nicardipin.

Rifampicin làm tăng chuyển hóa của nicardipin.

Nồng độ và độc tính của nicardipin tăng lên khi uống cùng nước ép bưởi, tránh dùng chung.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nang nicardipin phải được bảo quản ở nhiệt độ khoảng 15 - 30 ^oC, tránh ánh sáng, dung dịch tiêm bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng, dung dịch đã pha loãng 0,1 mg/ml ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ

Dung dịch thích hợp để pha loãng khi truyền là dung dịch glucose và natri clorid, dung dịch natri bicaronat và Ringer's lactat gây tương kỵ. Nicardipin cũng tương kỵ với furosemid, heparin và thiopental.

Quá liều và xử trí

Nicardipin là một dẫn chất dihydropyridin, có thể gây phù nghiêm trọng. Khi quá liều, có thể gây giãn mạch ngoại biên làm giảm huyết áp kèm theo mạch nhanh phản xạ. Có thể có nhịp tim chậm, hệ thống dẫn truyền tim chậm và suy tim sung huyết.

Xử trí:

Nếu giảm huyết áp triệu chứng: Truyền dịch tĩnh mạch, tiêm tĩnh mạch dopamin hoặc dobutamin, calci clorid, isoproterenol, metaraminol hoặc noradrenalin.

Nếu rung nhĩ với tần số đáp ứng thất quá nhanh, đặc biệt trong trường hợp có đường dẫn truyền phụ nhĩ thất (hội chứng Wolff-Parkinson-White) hoặc Lown-Ganong- Levine: Sốc điện phá rung nhĩ hoặc dùng lidocain tĩnh mạch hoặc procainamid tĩnh mạch.

Nếu nhịp tim chậm, tiêm tĩnh mạch atropin, isoproterenol, noradrenalin, hoặc calci clorid hoặc dùng máy tạo nhịp tim tạm thời.

Thông tin qui chế

Nicardipin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Nicardipine Aguettant.

NICLOSAMID

Tên chung quốc tế: Niclosamide.

Mã ATC: P02DA01.

Loại thuốc: Thuốc trị sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Niclosamid là một thuốc diệt sán, dẫn xuất từ salicylanilid có clor. Thuốc có tác dụng đối với đa số sán dây như sán bò (*Taenia saginata*), sán lợn (*T. solium*), sán cá (*Diphyllobothrium latum*), sán chó (*Dipylidium caninum*) và sán lùn (*Hymenolepis nana*).

Thuốc thường được dùng vì rẻ, hiệu quả, ít gây độc vì thuốc rất ít hấp thu, nhưng có nhược điểm là không diệt được ấu trùng sán lợn, nên về lý thuyết, có nguy cơ gây bệnh ấu trùng sán lợn là một

bệnh nguy hiểm, kém đáp ứng với hóa trị liệu. Do đó, praziquantel thường được lựa chọn đầu tiên. Để giảm thiểu nguy cơ này, khoảng 2 giờ sau khi cho uống niclosamid, cho một liều thuốc nhuận tràng để tống các sán chết ra khỏi cơ thể và giảm khả năng trứng *T. solium* di chuyển lên dạ dày; có thể trước khi điều trị sán, dùng thuốc chống nôn.

Cơ chế tác dụng của thuốc còn chưa biết rõ. Niclosamid tác dụng tại chỗ do tiếp xúc trực tiếp trên đầu sán. Thuốc can thiệp vào sự chuyển hóa năng lượng của sán có thể do ức chế sự sản sinh ra adenosin triphosphat (ATP) ở ty lạp thể. Thuốc cũng ức chế sự thu nhận glucose của ký sinh vật. Kết quả là đầu sán và các đoạn liền kề bị chết. Toàn bộ sán không giữ lại được trong ruột và bị tống ra ngoài theo phân cả con hoặc thành các đoạn nhỏ.

Dược động học

Dược động học của niclosamid còn chưa biết thật rõ. Nói chung thuốc được hấp thu không đáng kể qua ruột và tác dụng diệt sán xảy ra ở ruột.

Chỉ định

Sán lợn, sán bò, sán cá, sán lùn.

Chống chỉ định

Quá mẫn với niclosamid.

Thận trọng

Niclosamid không diệt được ấu trùng sán lợn, nên về lý thuyết, có nguy cơ gây bệnh ấu trùng sán lợn, rất nguy hiểm và khó điều trị. Nếu có điều kiện, thay niclosamid bằng praziquantel.

Thời kỳ mang thai

Niclosamid không gây đột biến, quái thai hoặc gây độc cho bào thai. Do nguy cơ bệnh ấu trùng sán lợn, phải điều trị không chậm trễ nhiễm sán lợn.

Thời kỳ cho con bú

Chưa xác định được thuốc qua sữa mẹ đến mức nào, nhưng thuốc hấp thu rất ít vào cơ thể.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Niclosamid nói chung không gây tác dụng có hại đáng kể. Các tác dụng không mong muốn nhẹ, có thể kể là: Buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy. Hiếm gặp hơn là ban đỏ và ngứa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Đường tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da: Ban đỏ, ngứa, ngoại ban.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thuốc rất ít hấp thu vào cơ thể, các ADR thường nhẹ và sẽ hết không cần xử trí.

Việc tống các đoạn sán ở phía dưới chứa đầy trứng sán trưởng thành ra ngoài phải làm càng nhanh càng tốt. Khi tẩy trứng ra ngoài, phải hết sức tránh trứng dính vào tay, vào miệng người bệnh, sẽ dẫn đến bệnh ấu trùng sán lợn rất nguy hiểm.

Liều lượng và cách dùng

Viên thuốc phải nhai kỹ rồi nuốt với một ít nước sau bữa ăn sáng. Đối với trẻ nhỏ, phải nghiền kỹ viên thuốc ra, trộn với một ít nước rồi cho uống. Mục đích để thuốc tới ruột dưới dạng bột và càng đậm đặc càng tốt, làm tăng tác dụng tiếp xúc với sán.

Sán lợn:

Người lớn: Uống một liều duy nhất 2 g, ngay sau một bữa ăn sáng nhẹ. Để tránh bệnh nhiễm ấu trùng sán lợn, cần dùng thêm một thuốc nhuận tràng loại muối sau khi uống niclosamid 2 giờ và một thuốc chống nôn trước khi điều trị bằng niclosamid.

Sán bò, sán cá:

Người lớn: 2 g niclosamid, chia làm 2 lần, uống ngay sau bữa sáng và sau đó 1 giờ.

Nếu thường xuyên táo bón, cho một liều thuốc tẩy buổi chiều hôm trước.

Sán lùn:

Người lớn: Liều khởi đầu 2 g trong ngày đầu tiên, sau đó giảm xuống còn 1 g, uống hàng ngày, trong 6 ngày.

Trẻ em 2 - 6 tuổi: Uống bằng 1/2 liều trên.

Trẻ em dưới 2 tuổi: Liều bằng 1/4 liều trên.

Sán lùn thường sống trong niêm dịch ruột, nên lúc dùng thuốc, cần uống nhiều dịch quả chua để tạo thuận lợi cho thuốc tiếp xúc nhiều hơn với sán. Không cần phải có chế độ ăn uống gì đặc biệt. Nếu sau khi dùng thuốc, muốn tống sán ra nhanh hơn và nguyên con, cần dùng thuốc tẩy muối có tác dụng mạnh như natri sulfat hoặc magnesi sulfat 2 giờ sau khi dùng niclosamid (hoặc sau khi dùng liều cuối cùng trong trường hợp nhiễm *H. nana*). Dùng thuốc tẩy sẽ làm cho phân lỏng và sán xổ ra dễ hơn. Nếu không tẩy, sán sẽ bị tống ra thành mảnh hoặc thành đoạn vào những ngày sau.

Nhờ có sự tiêu một phần do enzym, nên chẳng bao lâu có thể không nhận ra được đầu sán ở phân, thậm chí có dùng thuốc tẩy. Rồi sau đó sẽ không thấy các đoạn sán hoặc trứng sán ở phân nữa. Chỉ khi bị tái nhiễm với *T. saginata* hoặc *T. solium*, những đoạn sán mới hoặc trứng sẽ có thể thấy trong phân sau 3 tháng.

Trong nhiễm sán lùn (*H. nana*) chỉ 14 ngày sau đầu sán còn sống sót sẽ phát triển rất nhanh thành sán trưởng thành rồi chỉ khoảng 10 ngày sau đó sẽ thấy trứng sán trong phân.

Tương tác thuốc

Niclosamid có thể tương tác với rượu, làm cho sự hấp thu niclosamid tăng lên. Vì vậy, không được dùng rượu trong khi điều trị.

Độ ổn định và bảo quản

Để thuốc ở nhiệt độ phòng. Tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Hiện chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Khi bị ngộ độc, điều trị triệu chứng và các biện pháp cấp cứu thông thường.

Không nên gây nôn đối với trường hợp nhiễm sán lợn vì có nguy cơ trứng sán trào ngược lên dạ dày, có thể gây bệnh ấu trùng sán lợn.

Thông tin qui chế

Niclosamid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Tanox.

NICORANDIL

Tên chung quốc tế: Nicorandil.

Mã ATC: C01DX16.

Loại thuốc: Thuốc giãn mạch, chống đau thắt ngực.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 10 mg, 20 mg.

Ống tiêm: 2 mg, 12 mg, 48 mg.

Lọ 0,2 g nicorandil bột pha dung dịch tiêm tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nicorandil là một dẫn xuất nitrat của nicotinamid, có tác dụng giãn mạch. Nicorandil cũng là một thuốc mở kênh kali nên giãn cả các tiểu động mạch và các động mạch vành lớn, đồng thời nhóm nitrat còn gây giãn tĩnh mạch thông qua kích thích guanylate cyclase. Vì

thế, thuốc làm giảm cả tiền gánh, hậu gánh và cải thiện lưu lượng máu tưới cho động mạch vành.

Dược động học

Nicorandil hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 30 - 60 phút. Chuyển hóa chủ yếu qua khử nitrat, khoảng 20% liều dùng được thải qua nước tiểu dưới dạng chuyển hóa. Thời gian bán thải khoảng 1 giờ. Tỷ lệ gắn của nicorandil với protein huyết tương thấp.

Chỉ định

Phòng và điều trị đau thắt ngực ổn định (bao gồm giảm nguy cơ hội chứng mạch vành cấp ở những bệnh nhân có nguy cơ cao).

Tiêm tĩnh mạch để điều trị đau thắt ngực không ổn định và suy tim cấp tính (bao gồm cả suy tim mạn tính mất bù cấp).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với nicorandil, nicotinamid, hoặc acid nicotinic.

Sốc tim, suy tim trái có áp lực đầy thất thấp và giảm huyết áp.

Thận trọng

Nhồi máu cơ tim mới mắc, giảm huyết áp, bệnh van tim có rối loạn huyết động (do có nguy cơ giảm huyết áp nặng hơn, hoặc thiếu máu).

Rối loạn dẫn truyền nhĩ thất.

Chảy máu não, hoặc chấn thương sọ não gần đây.

Bệnh gan nặng (nguy cơ tích lũy nicorandil khi dùng liều lặp lại).

Điều trị cùng các dẫn xuất nitrat khác (nguy cơ tăng độc tính).

Phẫu thuật tim phổi (nguy cơ giãn mạch ngoại vi nghiêm trọng).

Thời kỳ mang thai

Mặc dù những nghiên cứu trên động vật cho thấy không có tác dụng phụ của nicorandil trên bào thai, song do chưa có đủ dữ liệu lâm sàng trên người nên chỉ sử dụng nicorandil trên phụ nữ mang thai sau khi đã cân nhắc kỹ về lợi ích và nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có qua sữa mẹ hay không, do đó cần thận trọng khi sử dụng nicorandil cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Đau đầu (thường thoáng qua và gặp lúc mới điều trị), giãn mạch dưới da và đỏ mặt, nôn, buồn nôn, chóng mặt, mệt mỏi.

Hiếm gặp

Đau cơ, ban đỏ da, loét miệng. Áp tơ và loét miệng có thể xuất hiện muộn và thường gặp hơn khi dùng liều cao.

Rất hiếm gặp

Phù mạch, rối loạn chức năng gan. Giảm huyết áp và/hoặc tăng nhịp tim có thể gặp ở liều rất cao.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng điều trị nếu thấy xuất hiện áp tơ hoặc loét hậu môn dai dẳng.

Đau đầu thường gặp khi bắt đầu điều trị, có thể dùng liều tăng dần để giảm bớt đau đầu.

Giảm huyết áp, nhịp tim nhanh có thể xảy ra khi dùng liều rất cao, cần giảm bớt liều.

Liều lượng và cách dùng

Phòng ngừa biến cố mạch vành cấp: Uống

Liều ban đầu: 10 mg, 2 lần/ngày (hoặc 5 mg, 2 lần/ngày ở những bệnh nhân dễ đau đầu), tăng lên nếu thấy cần thiết tới 30 mg, 2 lần/ngày.

Liều thông thường: 10 - 20 mg, 2 lần/ngày.

Đau thắt ngực không ổn định: Truyền tĩnh mạch

Truyền tĩnh mạch dung dịch chứa 100 - 300 microgam/ml với liều 2 mg/giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân tới liều tối đa 6 mg/giờ.

Suy tim cấp tính (bao gồm cả suy tim mạn tính mất bù cấp): Tiêm truyền tĩnh mạch

Sử dụng dung dịch chứa 400 - 2 500 microgam/ml. Liều thường dùng là 200 microgam/kg tiêm tĩnh mạch trong 5 phút, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục với liều 200 microgam/kg/giờ. Liều dùng phải được chỉnh theo đáp ứng, trong phạm vi từ 50 - 200 microgam/kg/giờ.

Lưu ý: Có thể dùng dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để pha loãng thuốc.

Dược động học của nicorandil không thay đổi đáng kể ở người suy thận và người cao tuổi, do đó không cần chỉnh liều cho các đối tượng này. Thời gian bán thải của nicorandil tăng lên một chút ở bệnh nhân xơ gan so với người bình thường (1,7 giờ so với 1,1 giờ qua đường tiêm tĩnh mạch), tuy nhiên có thể điều này không ảnh hưởng nhiều đến các đáp ứng lâm sàng nên không cần phải chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Nicorandil không được dùng cùng các thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5 như sildenafil do tăng rõ nguy cơ giảm huyết áp của nicorandil.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 25 °C, trong điều kiện khô ráo.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều thường là giãn mạch ngoại vi với các biểu hiện giảm huyết áp và tăng nhịp tim phản xạ.

Thông tin qui chế

Nicorandil có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Getcoran; Nicomen; Nikoran IV 2; Nikoran-10; Orandil 5.

NICOTINAMID
(Vitamin PP)

Tên chung quốc tế: Nicotinamide.

Mã ATC: A11HA01.

Loại thuốc: Thuốc dinh dưỡng, vitamin nhóm B (vitamin B_3, vitamin PP).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg và 500 mg.

Kem, gel 4,0% (30 g).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nicotinamid và acid nicotinic là vitamin nhóm B, tan trong nước. Trong cơ thể, nicotinamid được tạo thành từ acid nicotinic. Thêm vào đó, một phần tryptophan trong thức ăn được oxy hóa tạo thành acid nicotinic và sau đó thành nicotinamid. Nicotinamid chuyển thành nicotinamid adenin dinucleotid (NAD) và nicotinamid adenin dinucleotid phosphat (NADP). NAD và NADP là các coenzym có vai trò sống còn trong chuyển hóa, chúng là chất xúc tác phản ứng oxy hóa - khử cần thiết cho hô hấp tế bào, phân giải glycogen và chuyển hóa lipid. Trong các phản ứng đó các coenzym này có tác dụng như những phân tử vận chuyển hydro.

Nhu cầu hàng ngày của cơ thể khoảng từ 15 - 20 mg acid nicotinic. 60 mg tryptophan thức ăn cho tương ứng khoảng 1 mg acid nicotinic, vì vậy nếu bữa ăn đầy đủ protein đã đáp ứng được nhu cầu, chỉ cần rất ít từ nguồn vitamin. Acid nicotinic thường bị mất rất ít trong quá trình nấu nướng.

Nicotinamid và acid nicotinic có trong nhiều thực phẩm như nấm men, thịt, cá, khoai tây, đậu và các hạt ngũ cốc; tuy nhiên, một số

lượng nhỏ vitamin này trong ngũ cốc tồn tại ở dạng khó hấp thu. Nicotinamid và acid nicotinic có trên thị trường là những chế phẩm được tổng hợp bằng hóa học.

Bổ sung nicotinamid vào khẩu phần ăn: Khi khẩu phần ăn thiếu nicotinamid, ví dụ như trong ngũ cốc và chế độ ăn thiếu protein có thể dẫn đến thiếu hụt nicotinamid cho cơ thể. Trong trường hợp đó và trong trường hợp tăng nhu cầu về nicotinamid, như ở bệnh cường tuyến giáp, đái tháo đường, xơ gan, trong thời gian mang thai và cho con bú (nhưng những người này hiếm khi thiếu hụt nicotinamid), có thể cần thiết phải bổ sung nicotinamid.

Bệnh pellagra: Thiếu nicotinamid có thể gây ra bệnh pellagra, do khẩu phần ăn thiếu nicotinamid hay do điều trị bằng isoniazid, hoặc do giảm chuyển hóa tryptophan thành acid nicotinic trong bệnh Hartnup, hoặc do u ác tính vì các u này cần sử dụng một lượng lớn tryptophan để tổng hợp 5-hydroxytryptophan và 5-hydroxytryptamin.

Thiếu nicotinamid có thể xảy ra cùng với sự thiếu các vitamin phức hợp B khác.

Các cơ quan bị ảnh hưởng chủ yếu do thiếu hụt nicotinamid là đường tiêu hóa, da và hệ TKTW, với các triệu chứng như: Ỉa chảy, đau bụng, viêm lưỡi, viêm miệng, chán ăn, đau đầu, ngủ lịm, tâm thần. Dùng nicotinamid hoặc acid nicotinic sẽ làm mất các triệu chứng do thiếu hụt gây ra. Tuy nhiên nicotinamid được ưa dùng hơn vì nó không có tác dụng phụ gây giãn mạch.

Những triệu chứng đỏ và sưng lưỡi ở người bị bệnh pellagra sẽ hết trong vòng 24 - 72 giờ sau khi dùng nicotinamid. Triệu chứng tâm thần, nhiễm khuẩn miệng và các màng nhày khác sẽ hết nhanh chóng. Triệu chứng ở đường tiêu hóa sẽ hết trong vòng 24 giờ.

Liều cao acid nicotinic làm giảm bài tiết acid uric và giảm dung nạp glucose.

Acid nicotinic gây giải phóng histamin, dẫn đến tăng nhu động dạ dày và tăng tiết acid; thuốc còn hoạt hóa hệ phân hủy fibrin.

Dược động học

Nicotinamid được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa sau khi uống và phân bố rộng khắp vào các mô cơ thể. Acid nicotinic có trong sữa người. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 45 phút. Nicotinamid chuyển hóa ở gan thành N-methylnicotinamid, các dẫn chất 2-pyridon và 4-pyridon, đồng thời còn tạo thành nicotinuric. Sau khi dùng nicotinamid với liều thông thường, chỉ có một lượng nhỏ nicotinamid bài tiết vào nước tiểu ở dạng không biến đổi; tuy nhiên khi dùng liều lớn thì lượng thuốc bài tiết dưới dạng không biến đổi sẽ tăng lên.

Chỉ định

Dạng uống:

Bổ sung vào khẩu phần ăn để ngăn ngừa thiếu hụt nicotinamid.

Điều trị bệnh pellagra.

Thuốc mỡ:

Cải thiện sự xuất hiện của trứng cá.

Giảm sưng viêm và kích ứng do các thuốc điều trị trứng cá gây ra.

Chống chỉ định

Quá mẫn với nicotin, nicotinamid.

Bệnh gan nặng.

Loét dạ dày tiến triển.

Xuất huyết động mạch.

Hạ huyết áp nặng.

Thận trọng

Nên làm các xét nghiệm về chức năng gan và glucose huyết trước khi điều trị bằng acid nicotinic hoặc nicotinamid cho bệnh nhân trong thời gian dài với liều cao vượt quá nhu cầu sinh lý, cứ 6 - 12 tuần 1 lần trong năm đầu và định kỳ ở các năm sau.

Khi sử dụng nicotinamid với liều cao cho những trường hợp sau: Tiền sử loét đường tiêu hóa, hội chứng bệnh mạch vành cấp tính, bệnh túi mật, tiền sử có vàng da hoặc bệnh gan, bệnh thận, bệnh gút, viêm khớp do gút và bệnh đái tháo đường.

Thời kỳ mang thai

Sử dụng nicotinamid với liều bổ sung khẩu phần ăn cho người mang thai không gây tác hại cho người mẹ và bào thai.

Thời kỳ cho con bú

Sử dụng nicotinamid với liều bổ sung khẩu phần ăn của người cho con bú không gây ra bất cứ tác hại nào cho người mẹ và trẻ bú sữa mẹ. Cần phải dùng nicotinamid với liều bổ sung khẩu phần ăn của người cho con bú khi khẩu phần không đủ nicotinamid.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Liều nhỏ nicotinamid thường không gây độc, tuy nhiên nếu dùng liều cao, như trong trường hợp điều trị pellagra, có thể xảy ra một số tác dụng phụ sau đây (những tác dụng phụ này sẽ hết sau khi ngừng thuốc):

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Khác: Acid nicotinic gây giãn mạch nên thường gây đỏ bừng mặt và cổ, ngứa, cảm giác rát bỏng, buốt hoặc đau nhói ở da. Nicotinamid không có tác dụng gây giãn mạch trên.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Loét dạ dày tiến triển, nôn, chán ăn, đau khi đói, đầy hơi, ỉa chảy.

Da: Khô da, tăng sắc tố, vàng da, phát ban.

Chuyển hóa: Suy gan, giảm dung nạp glucose, tăng tiết tuyến bã nhờn, làm bệnh gút nặng thêm.

Khác: Tăng glucose huyết, tăng uric huyết, cơn phế vị - huyết quản, đau đầu và nhìn mờ, khô mắt, sưng phồng mí mắt, chóng mặt, tim đập nhanh, ngất, thở khò khè.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Lo lắng, hốt hoảng, glucose niệu, chức năng gan bất bình thường [bao gồm tăng bilirubin huyết thanh, tăng AST (SGOT), ALT (SGPT) và LDH], thời gian prothrombin bất bình thường, hạ albumin huyết, choáng phản vệ.

Mất ngủ, đau cơ, hạ huyết áp, viêm mũi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hầu hết các người bệnh sử dụng thuốc liều cao như liều để điều trị pellagra, thường xảy ra đỏ bừng mặt và cổ (ở những vùng dễ bị đỏ), đồng thời đều có liên quan tới tốc độ tăng nồng độ trong huyết thanh hơn là tổng nồng độ trong huyết thanh của thuốc. Để hạn chế tác dụng phụ đó, nên uống thuốc cùng với thức ăn, tăng liều từ từ, hoặc dùng dạng thuốc giải phóng hoạt chất kéo dài.

Ngừng dùng thuốc và hỏi ý kiến thầy thuốc ngay nếu có bất kỳ triệu chứng nào như: Triệu chứng giống như cúm (buồn nôn, nôn, nói chung cảm thấy không khoẻ), giảm lượng nước tiểu và nước tiểu có màu sẫm, khó chịu ở cơ như: Sưng, mềm hoặc yếu cơ, nhịp tim không bình thường, hoặc nhìn mờ, u ám.

Liều lượng và cách dùng

Bổ sung khẩu phần ăn, liều uống thông thường của nicotinamid như sau:

Nicotinamid thường dùng kết hợp với các vitamin khác trong chế phẩm để bổ sung khẩu phần ăn.

Người lớn: 13 - 19 mg/ngày, dùng một lần hoặc chia thành 2 lần.

Người mang thai và cho con bú, chế độ ăn thiếu dinh dưỡng: 17 - 20 mg/ngày, dùng một lần hoặc chia thành 2 lần.

Trẻ em: 5 - 10 mg/ngày, dùng một lần hoặc chia thành 2 lần.

Trong trường hợp không thể dùng thuốc theo đường uống, có thể điều trị bằng nicotinamid theo đường tiêm bắp hoặc truyền tĩnh

mạch chậm với liều 25 mg, dùng 2 hoặc hơn 2 lần mỗi ngày. Khi tiêm tĩnh mạch, cần tiêm với tốc độ không quá 2 mg/phút.

Điều trị bệnh pellagra:

Người lớn: Liều uống thông thường là 300 - 500 mg/ngày, tối đa 1500 mg/ngày, chia thành 3 - 10 lần.

Trẻ em: Liều uống thông thường là 100 - 300 mg/ngày, chia thành 3 - 10 lần.

Điều trị trứng cá:

Bôi thuốc mỡ lên vùng mặt bị tổn thương ngày 2 lần. Đánh giá kết quả sau 8 - 12 tuần.

Tương tác thuốc

Sử dụng nicotinamid đồng thời với chất ức chế men khử HGM - CoA có thể làm tăng nguy cơ gây tiêu cơ vân (rhabdomyolysis).

Sử dụng nicotinamid đồng thời với thuốc chẹn alpha-adrenergic trị tăng huyết áp có thể dẫn đến hạ huyết áp quá mức.

Khẩu phần ăn và/hoặc liều lượng thuốc uống hạ đường huyết hoặc insulin có thể cần phải điều chỉnh khi sử dụng đồng thời với nicotinamid.

Sử dụng nicotinamid đồng thời với các thuốc có độc tính với gan có thể làm tăng thêm tác hại độc cho gan.

Không nên dùng đồng thời nicotinamid với carbamazepin vì gây tăng nồng độ carbamazepin huyết tương dẫn đến tăng độc tính.

Điều trị isoniazid trong thời gian dài có thể ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của tryptophan thành niacin và làm tăng nhu cầu niacin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30 ^{o}C, trong bao gói kín.

Tương kỵ

Nicotinamid tương kỵ với kiềm và acid mạnh.

Quá liều và xử trí

Khi quá liều xảy ra, không có biện pháp giải độc đặc hiệu. Sử dụng các biện pháp thông thường như gây nôn, rửa dạ dày, điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Nicotinamid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Nicobion 500; Nicofort; Pepevit; PP 500; Vitamin PP; Vitpp.

NIFEDIPIN

Tên chung quốc tế: Nifedipine.

Mã ATC: C08CA05.

Loại thuốc: Thuốc chẹn kênh calci dẫn xuất của 1,4 dihydropyridin (điều trị đau thắt ngực và tăng huyết áp).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang giải phóng ngay 5 mg, 10 mg.

Viên nén tác dụng kéo dài 20 mg, 30 mg, 60 mg, và 90 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nifedipin là thuốc chẹn kênh calci thuộc nhóm dihydropyridin, có tác dụng chống cơn đau thắt ngực, chống tăng huyết áp và điều trị bệnh Raynaud.

Cơ chế tác dụng của nifedipin là ức chế chọn lọc dòng ion calci đi vào trong tế bào, bằng cách tương tác đặc hiệu với kênh calci ở màng tế bào. Thuốc có tác dụng tương đối chọn lọc trên cơ trơn mạch máu, ít có tác dụng hơn đối với tế bào cơ tim. Vì vậy ở liều điều trị thuốc không ảnh hưởng trực tiếp trên co bóp và dẫn truyền xung động tim.

Tác dụng chống tăng huyết áp

Nifedipin làm giảm sức căng ở cơ trơn các tiểu động mạch do đó làm giảm sức cản ngoại vi và làm giảm huyết áp. Điều trị kéo dài sẽ làm giảm toàn bộ sức cản ngoại vi một cách ổn định. Thuốc ít ảnh hưởng đến nhịp tim và rất ít ảnh hưởng đến hiệu suất tim, kể cả khi nghỉ lẫn khi gắng sức. Các chức năng sinh lý bình thường không bị ảnh hưởng. Huyết áp sẽ ổn định sau 4 - 6 tuần điều trị. Khi điều trị kéo dài, nifedipin còn làm giảm phì đại tâm thất trái. Ngoài ra, thuốc còn làm tăng thải natri và lợi tiểu, giảm tái hấp thu natri và nước ở ống thận nên làm giảm ứ muối và nước, nhưng không tăng thải kali. Nifedipin còn làm tăng lượng máu qua thận, tăng mức lọc cầu thận kể cả ở người có chức năng thận giảm.

Cho tới nay vẫn chưa có dữ liệu về ảnh hưởng của nifedipin đến tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong ở các người bệnh tim mạch, có thể dùng nifedipin riêng rẽ hoặc phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác như các thuốc chẹn giao cảm beta, các thuốc lợi tiểu hoặc ức chế men chuyển.

Tác dụng chống cơn đau thắt ngực

Nifedipin có tác dụng chống cơn đau thắt ngực là do: Một là, thuốc gây giãn mạch vành làm tăng lượng máu trở về tim, vì vậy tăng cung cấp oxygen cho cơ tim; hai là, thuốc làm giảm hậu gánh và giảm sức cản động mạch ngoại vi do đó làm giảm gánh nặng cho tim; ba là, giảm hậu gánh nên làm giảm nhu cầu về oxy của cơ tim. Kết quả là làm giảm co thắt mạch vành và giảm co thắt mạch ngoại vi. Thuốc có tác dụng tốt đối với cơn đau thắt ngực biến thái (kiểu Prinzmetal). Thời gian đầu điều trị có thể có hiện tượng phản xạ tăng tần số tim, nhưng tác dụng này có thể sẽ mất đi trong quá trình điều trị (tuy nhiên, có thể chỉ mất đi rất chậm hoặc không mất). Dạng viên nén giải phóng kéo dài nói chung ít ảnh hưởng tới nhịp tim hơn dạng viên nang giải phóng ngay.

Khi cần, có thể phối hợp nifedipin với các thuốc chống đau thắt ngực khác như: Các thuốc chẹn giao cảm beta, các nitrat tác dụng ngắn hoặc kéo dài....

Tác dụng chống bệnh Raynaud

Nifedipin làm mất hoặc làm giảm co thắt mạch chi, do đó làm giảm được bệnh Raynaud cả nguyên phát lẫn thứ phát.

Dược động học

Thuốc được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn (90%) qua đường tiêu hóa, nhưng do chuyển hóa bước đầu ở gan mạnh nên sinh khả dụng sau cùng chỉ bằng 45 - 75%, dạng giải phóng kéo dài có sinh khả dụng khoảng 65 - 89 % so với dạng giải phóng nhanh.

Đối với dạng viên nang: Sau khi uống 10 - 12 phút thuốc bắt đầu có tác dụng, sau 30 - 60 phút thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương và kéo dài tác dụng được 6 - 8 giờ. Nửa đời trong huyết tương là 2 giờ.

Đối với dạng viên nén giải phóng kéo dài: Sau khi uống thuốc khoảng 1 giờ bắt đầu phát huy tác dụng, sau 2 - 3 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương, thời gian duy trì tác dụng được 12 giờ hoặc 24 giờ (phụ thuộc vào từng chế phẩm). Nửa đời trong huyết tương là 7 giờ.

Thức ăn làm chậm nhưng không làm giảm hấp thu thuốc. Thuốc liên kết với albumin huyết tương 92 - 98%, thuốc được tiết vào trong sữa. Thể tích phân bố là 0,6 - 1,2 lít/kg thể trọng. Thuốc chuyển hóa gần như hoàn toàn ở gan tạo thành các chất chuyển hóa không còn hoạt tính. Các chất chuyển hóa này thải trừ chủ yếu qua thận (80 - 95%) và khoảng 5 - 15% thải trừ qua phân. Dưới 0,1% thuốc thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Khi chức năng gan, thận giảm thì độ thanh thải cũng như nửa đời thải trừ của thuốc sẽ kéo dài. Thuốc bị loại ra không đáng kể khi thẩm phân máu.

Dùng đường tĩnh mạch, tốc độ thải trừ của nifedipin là 519 ml/phút ở người trẻ và 348 ml/phút ở người già.

Chỉ định

Đau thắt ngực, đặc biệt khi có yếu tố co mạch như trong đau thắt ngực kiểu Prinzmetal, đau thắt ngực ổn định mạn tính.

Tăng huyết áp.

Hội chứng Raynaud.

Chống chỉ định

Sốc do tim.

Hẹp động mạch chủ vừa đến nặng.

Nhồi máu cơ tim cấp hoặc mới ổn định trong vòng 1 tháng.

Đau thắt ngực không ổn định tiến triển.

Điều trị cơn tăng huyết áp cấp cứu với nifedipin loại tác dụng nhanh, ngắn.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng

Có thể gây tăng tần suất, thời gian, mức độ nặng của cơn đau thắt ngực hoặc tăng nặng nhồi máu cơ tim cấp. Không được dùng nifedipin để điều trị cơn đầu thắt ngực cấp trong đau thắt ngực.

Trong quá khứ, khi liệu pháp uống được ưa chuộng hơn tiêm, nifedipin viên nang tác dụng nhanh đã được dùng để làm giảm huyết áp nhanh ở người bệnh có cơn tăng huyết áp nặng đòi hỏi phải cấp cứu. Đa số các nhà lâm sàng và nhà sản xuất nghi ngờ tính an toàn và hiệu quả của nifedipin tác dụng nhanh dùng trong trường hợp đó vì tụt huyết áp quá nhanh trong cơn tăng huyết áp nặng cấp cứu có thể gây thiếu máu thận, não, động mạch vành. Nifedipin viên nang tác dụng nhanh không còn được khuyến cáo để dùng điều trị bất cứ dạng tăng huyết áp nào, kể cả cơn tăng huyết áp cấp cứu.

Phải dùng thận trọng nifedipin khi người bệnh bị suy tim hoặc chức năng thất trái bị suy vì suy tim có thể nặng lên. Phải ngừng thuốc.

Phải giảm liều khi có tổn thương gan, đái tháo đường.

Tránh dùng nước ép bưởi vì có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa thuốc.

Nifedipin có thể ức chế chuyển dạ đẻ.

Có thể gây hội chứng hẹp dạ dày, ruột, thậm chí phải phẫu thuật.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc ức chế calci nói chung đều ức chế co bóp tử cung ở giai đoạn đầu, nhưng chưa có bằng chứng chắc chắn rằng thuốc làm chậm chuyển dạ. Tuy nhiên thuốc gây ra 1 số tai biến như: Gây thiếu oxy cho bào thai do giãn mạch, hạ huyết áp ở mẹ, làm giảm tưới máu tử cung và nhau thai.

Các nghiên cứu trên súc vật cho thấy nifedipin gây độc đối với bào thai và gây quái thai, thường gặp là các biến dạng xương. Vì vậy không được dùng cho người mang thai trừ khi có ý kiến của chuyên gia sản khoa và tim mạch.

Thời kỳ cho con bú

Do nifedipin phân bố trong sữa mẹ với nồng độ đỉnh 13 - 53 nanogam/ml xuất hiện 1 giờ sau khi uống 10 - 30 mg, Nồng độ thuốc quá nhỏ để gây tai biến nhưng nhà sản xuất khuyến cáo không nên dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR thường xảy ra ở giai đoạn đầu dùng thuốc và giảm dần sau vài tuần hoặc sau khi điều chỉnh lại liều điều trị. Các dạng viên nén giải phóng kéo dài thường ít gây tác dụng không mong muốn hơn dạng viên nang giải phóng ngay. Viên nang tác dụng ngắn, nhanh có thể gây hạ huyết áp quá mức và gây tim đập nhanh do phản xạ nên có thể dẫn đến thiếu máu cục bộ cơ tim hoặc não.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Phù mắt cá chân, đau đầu, mệt mỏi, chóng mặt, nóng đỏ bừng mặt.

Tuần hoàn: Đánh trống ngực, tim đập nhanh (xảy ra phổ biến và rất bất lợi, nhiều khi phải bỏ thuốc).

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy hoặc táo bón.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, tăng nặng cơn đau thắt ngực.

Da: Ngoại ban, mày đay, ngứa.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Ban xuất huyết, phản ứng dị ứng.

Máu: Giảm bạch cầu hạt.

Tuần hoàn: Ngoại tâm thu, ngất.

Nội tiết: Chứng vú to ở nam giới có phục hồi.

Tiêu hóa: Tăng sản nướu răng (phì đại lợi răng).

Da: Viêm da nhạy cảm ánh sáng, viêm da tróc vẩy.

Gan: Tăng enzym gan (transaminase), ứ mật trong gan có hồi phục.

Hô hấp: Khó thở.

Chuyển hóa: Tăng đường huyết có phục hồi.

Cơ - xương: Đau cơ, đau khớp, run.

Thần kinh: Dị cảm.

Tâm thần: Lú lẫn, rối loạn giấc ngủ, hồi hộp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR của nifedipin như chóng mặt, đỏ bừng mặt, đau đầu, hạ huyết áp, phù ngoại vi... thường là do tác dụng giãn mạch của thuốc gây nên.

Một nghịch lý xảy ra trong quá trình điều trị là ở một số người bệnh khi mới bắt đầu điều trị có hiện tượng đau thắt ngực tăng lên do huyết áp giảm đột ngột có thể gây thiếu máu cục bộ ở não, cơ tim, và một số người bệnh có thể bị mù thoáng qua. Khi gặp các ADR này thì nên ngừng điều trị ngay. Tuy nhiên các ADR nặng của nifedipin đòi hỏi phải ngừng điều trị hoặc phải giảm liều thường ít gặp.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Dạng viên nang: Thường dùng điều trị cơn cấp tính của bệnh tăng huyết áp, cơn đau thắt ngực, và bệnh Raynaud. Dạng này thường dùng đặt dưới lưỡi và dùng đường uống (cách dùng là chích thủng viên thuốc, nhai hoặc bóp hết dung dịch chứa trong viên thuốc vào miệng hoặc cắn vỡ viên thuốc rồi nuốt). Tuy nhiên gần đây, nhiều công trình nghiên cứu cho thấy nifedipin đặt cho tan dưới lưỡi có thể gây ra nhiều tai biến như tụt huyết áp quá mức, làm huyết áp giao động không kiểm soát được (nên hiện nay đã có khuyến cáo không được dùng để điều trị tăng huyết áp, đặc biệt trong cơn tăng huyết áp).

Dạng viên nén giải phóng chậm thường được dùng để điều trị bệnh tăng huyết áp, dự phòng đau thắt ngực và điều trị bệnh Raynaud. Với dạng viên này phải nuốt nguyên viên thuốc, không được nhai, không bẻ hoặc làm vỡ viên thuốc.

Liều lượng:

Người lớn

Tăng huyết áp: Viên nang 10 mg/lần, ngày uống 3 lần. Dùng loại thuốc tác dụng chậm và kéo dài 30 - 60 mg/lần tùy theo dạng bào chế. Rất hạn chế dùng liều 90 mg/ngày.

Đau thắt ngực: Dạng viên nén tác dụng chậm, kéo dài 30 - 60 lần, dạng viên nang 10 mg/lần, ngày uống 3 - 4 lần. Có thể tăng liều đến khi có đáp ứng, tuy nhiên không khuyến cáo đến liều 120 mg/ngày và một lần không quá 30 mg.

Hội chứng Raynaud: Viên nén tác dụng chậm 30 - 60 mg/lần mỗi ngày.

Người xơ gan giảm 50 - 60 % liều.

Trẻ em:

Tăng huyết áp, đau thắt ngực trong bệnh Kawasaki hoặc bệnh Progeria

Từ 1 - 12 tuổi: 200 - 300 microgram/kg/lần, 3 lần/ngày. Tổng liều tối đa trong 1 ngày là 3 mg/kg hoặc 90 mg.

Từ 12 - 18 tuổi: 5 - 20 mg/lần, 3 lần/ngày. Liều tối đa 90 mg/ngày.
Cơn tăng huyết áp cấp, cơn cấp bệnh Kawasaki hoặc bệnh Progeria
Từ 1 - 18 tuổi: 250 - 500 microgram/kg, 1 liều duy nhất.
Hội chứng Raynaud
Từ 2 - 18 tuổi: 2,5 - 10 mg/lần, 2 - 4 lần/ngày. Nên bắt đầu dùng với liều thấp vào buổi tối và tăng liều từ từ để tránh hạ huyết áp thế đứng.

Tương tác thuốc

Khi dùng đồng thời nifedipin với các thuốc khác có thể xảy ra nhiều tương tác thuốc. Dưới đây là 1 số tương tác thuốc thường gặp.
Các thuốc chẹn beta giao cảm: Mặc dù nifedipin cũng hay dùng phối hợp với các thuốc chẹn beta và thường dung nạp tốt, nhưng phải thận trọng vì có thể làm hạ huyết áp quá mức, tăng cơn đau thắt ngực, suy tim sung huyết và loạn nhịp tim, đặc biệt hay gặp ở người bệnh chức năng tim giảm. Tuy nhiên, lợi ích của nifedipin mang lại vẫn vượt xa các bất lợi có thể xảy ra.
Các thuốc kháng thụ thể H_2 - histamin: Dùng đồng thời nifedipin với cimetidin có thể làm tăng nồng độ nifedipin trong huyết thanh và tăng tác dụng của nifedipin, do vậy cần giảm liều khi phối hợp (cơ chế của tương tác này là do cimetidin ức chế chuyển hóa nifedipin thông qua ức chế enzym cytochrom P_{450}). Tuy nhiên với ranitidin thì chỉ có tương tác ít, còn famotidin thì không tương tác với nifedipin.
Fentanyl: Hạ huyết áp mạnh xảy ra trong khi phẫu thuật ở các người bệnh dùng đồng thời nifedipin và fentanyl. Các nhà sản xuất thuốc khuyên nếu trong phẫu thuật phải dùng liều cao fentanyl thì phải tạm ngừng nifedipin ít nhất 36 giờ trước khi phẫu thuật, nếu tình trạng người bệnh cho phép.
Các thuốc chống động kinh: Dùng nifedipin đồng thời với các thuốc chống động kinh như phenytoin sẽ làm tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương, do đó tác dụng và độc tính của phenytoin (như đau đầu, rung giật nhãn cầu, run, rối loạn vận ngôn, trầm cảm...) đều tăng lên.
Theophylin: Nifedipin làm giảm nồng độ của theophylin trong huyết tương. Dùng nifedipin cùng với theophylin làm thay đổi kiểm soát hen.
Quinidin: Nifedipin có thể làm giảm đáng kể nồng độ trong huyết thanh của quinidin ở một số người bệnh này, nhưng lại không ảnh hưởng với một số bệnh khác.
Digoxin: Nifedipin làm tăng nồng độ trong huyết thanh của digoxin khoảng 15 - 45% khi dùng đồng thời, vì vậy phải theo dõi các dấu hiệu về ngộ độc digoxin và giảm liều nếu cần.
Thuốc chẹn giao cảm alpha: Các thuốc chẹn alpha, đặc biệt là prazosin có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp do nifedipin ức chế chuyển hóa của prazosin, phải thận trọng.
Các thuốc chẹn kênh calci khác: Nồng độ trong huyết tương của cả nifedipin và diltiazem đều tăng khi dùng phối hợp 2 thuốc này với nhau. Điều này có thể là do cả 2 thuốc đều được chuyển hóa bởi cùng 1 enzym gan, nên làm giảm chuyển hóa của mỗi thuốc. Vì vậy nên hạn chế sử dụng các thuốc trong cùng một nhóm để phối hợp điều trị.
Các thuốc chống kết tập tiểu cầu: Tác dụng chống kết tập tiểu cầu tăng lên nếu phối hợp nifedipin với aspirin hoặc ticlodipin.
Các chất ức chế miễn dịch: Cyclosporin làm giảm chuyển hóa của nifedipin thông qua ức chế cạnh tranh enzym chuyển hóa cytochrom P_{450}.
Rifampicin: Rifampicin gây cảm ứng enzym cytochrom P_{450} ở gan, vì vậy làm giảm nồng độ nifedipin trong huyết tương và làm tăng các cơn đau thắt ngực.
Các thuốc chống viêm không steroid: Indomethacin và các thuốc chống viêm không steroid khác có thể đối kháng với tác dụng chống tăng huyết áp của các thuốc chẹn calci thông qua ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận, hoặc gây ứ muối và nước.
Nước ép bưởi (grape-fruit): Khi uống nước ép quả bưởi với nifedipin sẽ làm tăng sinh khả dụng của nifedipin. Tương tác này có thể là do một số thành phần trong nước bưởi gây ức chế enzym P_{450}.
Rượu: Làm tăng sinh khả dụng và ức chế chuyển hóa của nifedipin. Kết quả là nồng độ trong huyết thanh và tác dụng của nifedipin tăng lên.
Các tương tác khác: Thận trọng khi dùng đồng thời nifedipin với các thuốc sau: Các thuốc chống đông máu (dẫn chất coumarin và indandion), các thuốc chống co giật (hydantoin), quinin, các salicylat, sulfinpyrazon, estrogen, amphotericin B, các thuốc ức chế enzym carbonic anhydrase, các corticoid, các thuốc lợi tiểu thải kali (như bumetanid, furosemid, acid ethacrynic), natri phosphat...

Độ ổn định và bảo quản

Dạng viên nang nên bảo quản trong lọ sẫm màu để tránh ánh sáng, nút chặt và để ở nhiệt độ 15 - 25 °C. Dạng viên nén để trong các lọ nút chặt, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các kinh nghiệm phát hiện quá liều nifedipin còn ít. Nói chung tương tự các triệu chứng của các tác dụng không mong muốn, nhưng ở mức độ nặng hơn như: Buồn nôn, đau đầu, hạ huyết áp, tim đập nhanh hoặc chậm, đỏ bừng mặt, hạ kali máu, bloc nhĩ thất...
Xử trí: Phải nhanh chóng rửa dạ dày, uống than hoạt. Nhanh chóng dùng các biện pháp điều trị hỗ trợ và triệu chứng.
Nếu hạ huyết áp, đặt người bệnh nằm ngửa, kê cao chân, rồi truyền dịch để làm tăng lượng huyết tương, tuy nhiên cần phải tránh quá tải đối với tim. Nếu huyết áp chưa điều hòa được thì tiêm tĩnh mạch calci gluconat hoặc calci clorid. Nếu người bệnh vẫn còn hạ huyết áp thì cần phải truyền các thuốc cường giao cảm như: Isoprenalin, dopamin, hoặc noradrenalin.
Nếu nhịp tim chậm thì dùng atropin, isoprenalin hoặc đặt máy tạo nhịp tạm thời.
Nếu nhịp tim nhanh, nhịp nhanh thất hoặc rung nhĩ thì khử rung, tiêm tĩnh mạch lidocain hoặc procainamid.
Nếu co giật thì truyền tĩnh mạch diazepam hoặc phenytoin.

Thông tin qui chế

Nifedipin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Adalat; Adasoft; Adoor LA; Aldalaf 10; Avensa LA; Calcigard retard; Calnif retard; Cordaflex; Dodalat-Domesco; Dornipine; Fascapin-20; Macorel; Mayemac 10; Meyernife SR; Mininif; Napincure-10; Nefsan 5; Nife-Boston 10; Nifedi-Denk 10 Retard; Nifedin; NifeHexal 30 LA; Nifehexal retard; Nifeital; Nifephabaco; Panlase 10; pms- Nifedipin; Pymenife 10; PymeNife retard; Trafedin.

NIMESULID

Cục Quản lý Dược đã có thông báo không sử dụng nimesulid và các chế phẩm có chứa nimesulid, do nimesulid gây rối loạn hệ gan mật (xem Thông tin quy chế). Các thông tin sau có tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Nimesulide.

Mã ATC: M01AX17, M02AA26.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 100 mg; nang 100 mg; gói bột 100 mg; đạn đặt trực tràng 200 mg; gel 3%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nimesulid dẫn xuất từ sulfonanilid là một thuốc chống viêm không steroid (NSAID) có tác dụng chống viêm, giảm đau, hạ sốt. Cơ chế tác dụng là ức chế cyclo-oxygenase (COX).

Nimesulid có một vài tác dụng ngoài ức chế COX có thể góp phần vào tác dụng chống viêm. Nimesulid ức chế hoạt hóa bạch cầu đa nhân trung tính và có tính chất chống oxy hóa.

Dược động học:

Thời gian tác dụng của thuốc phụ thuộc vào đường dùng thuốc, triệu chứng bệnh, có thể tóm tắt theo bảng 1 dưới đây:

Bảng 1: Thời gian tác dụng của nimesulid

Điều trị triệu chứng	Đường dùng thuốc	Thời gian bắt đầu tác dụng	Thời gian tác dụng kéo dài (liều đơn)
Sốt	uống	1 - 2 giờ	6 giờ
Viêm	uống đặt trực tràng	2 - 4 giờ -	- 6 giờ
Đau sau phẫu thuật	đặt trực tràng	30 phút	6 giờ
Thoái hóa xương khớp	uống	7 ngày	

Nimesulid hấp thu rất nhanh và mạnh qua đường tiêu hóa. Sau khi uống 1 - 4 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu, thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc. Thuốc cũng được hấp thu qua niêm mạc trực tràng nhưng nồng độ tối đa thấp hơn và đạt muộn hơn, sinh khả dụng qua đường này chỉ bằng 54 - 64% đường uống. Trong máu thuốc gắn vào protein với tỉ lệ 99%. Phần thuốc tự do tăng tới 2 - 4% ở người suy thận hoặc suy gan.

Thuốc được chuyển hóa chủ yếu ở gan và tạo ra sản phẩm chuyển hóa 4-hydroxynimesulid vẫn còn tác dụng chống viêm, giảm đau nhưng yếu hơn nimesulid. Thuốc được thải trừ qua thận 65% và qua gan 35% chủ yếu dưới dạng liên hợp. Nimesulid sau khi uống có thể đạt được nồng độ điều trị trong dịch khớp. Ở người khoẻ mạnh, nửa đời thải trừ của nimesulid là 2 - 5 giờ, của 4-hydroxynimesulid là 3 - 6 giờ.

Không có thay đổi về dược động học của nimesulid ở người cao tuổi. Đối với người suy thận vừa (Cl_{cr} 30 - 50 ml/phút), dược động học của nimesulid thay đổi ít so với người khoẻ mạnh.

Suy gan: Nguy cơ tích lũy thuốc, gây độc với gan. *Một số nước và Việt Nam đã rút số đăng ký các thành phẩm thuốc chứa hoạt chất này.*

Chỉ định

Đau và viêm trong bệnh thoái hóa khớp, viêm khớp mạn tính.

Đau và viêm sau phẫu thuật, sau chấn thương (bong gân, viêm gân).

Đau trong rối loạn kinh nguyệt.

Chống chỉ định

Người có tiền sử mẫn cảm với nimesulid, aspirin và các thuốc chống viêm giảm đau không steroid khác hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Loét dạ dày - tá tràng cấp, tiền sử viêm loét, chảy máu dạ dày tá tràng, rối loạn đông máu nặng.

Suy giảm chức năng gan, thận nặng.

Trẻ em dưới 15 tuổi.

Không dùng dạng thuốc đặt trực tràng cho người bị viêm trực tràng hoặc chảy máu trực tràng.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

Thận trọng

Để hạn chế ADR của nimesulid cần phải chọn liều thấp nhất có tác dụng và chỉ dùng thuốc trong thời gian ngắn nhất có thể.

Cần phải theo dõi chặt chẽ những người bệnh đang dùng nimesulid có dấu hiệu chán ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng, mệt mỏi, nước tiểu xẫm màu hoặc vàng.

Thuốc có thể gây ra ADR ở gan, gây độc với gan cao hơn các NSAID khác, do vậy nếu có bất thường về các thông số xét nghiệm đánh giá chức năng gan phải ngừng thuốc ngay. Nên thận trọng khi sử dụng và cân nhắc giữa nguy cơ và tác dụng. Ở người bị giảm chức năng gan, sự thải trừ thuốc giảm rõ rệt và nửa đời kéo dài, do vậy cần phải giảm liều lượng thuốc xuống 4 - 5 lần so với liều ở người bình thường. Ở những người bệnh suy gan trung bình và nặng không nên dùng thuốc.

Một số ít trường hợp khi dùng nimesulid có thể gặp chảy máu hoặc loét đường tiêu hoá. Những trường hợp này phải ngừng thuốc ngay.

Tương tự như các NSAID khác nimesulid cũng có thể gây tổn thương thận, do đó cần phải theo dõi chức năng thận đều đặn trước và trong khi dùng nimesulid. Nếu có biểu hiện tổn thương thận cần phải ngừng thuốc.

Nimesulid cũng ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu giống như các NSAID khác, nên sử dụng thuốc phải hết sức thận trọng ở người bệnh có chảy máu não, hoặc cơ địa chảy máu.

Cần cảnh báo với người dùng thuốc khi lái xe hoặc điều khiển máy móc khả năng thuốc có thể gây ngủ gà, chóng mặt.

Thời kỳ mang thai

Cấm dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Giống như các NSAID khác, nimesulid có thể làm ống động mạch của bào thai đóng lại sớm, có thể gây tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh nếu dùng trong 3 tháng cuối của thai kỳ. Suy thận không phục hồi ở trẻ sơ sinh khi mẹ sử dụng nimesulid làm thuốc giảm cơn co ở giai đoạn 26 - 32 tuần.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc có bài tiết vào được sữa mẹ, không dùng nimesulid ở phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nimesulid gây độc với gan nặng hơn so với các thuốc NSAID khác (gấp khoảng 1,3 lần gây độc cho gan và 1,9 lần làm tổn thương gan nặng). Tuy nhiên hầu hết các phản ứng về gan mất đi sau 2 tuần điều trị, vì vậy không nên điều trị quá 15 ngày.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau dạ dày, ỉa chảy, táo bón.

TKTW: Chóng mặt, đau đầu, ngủ gà.

Da: Ngứa, mày đay.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hoá: Loét dạ dày - tá tràng, chảy máu tiêu hoá.

Hô hấp: Cơn hen do mẫn cảm, nhất là ở những người dị ứng với aspirin và các NSAID.

Toàn thân: Phù Quincke.

Gan: Thay đổi một số chỉ số sinh hóa như aminotransferase, phosphatase kiềm, tăng bilirubin.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Viêm gan cấp.

Độc tính với gan cao hơn các NSAID khác có thể gây ra nhiễm độc gan, tổn thương gan và chết gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Xem mục Thận trọng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Không dùng quá 15 ngày. Nên uống thuốc sau khi ăn.

Liều dùng:
Uống hoặc đặt trực tràng:
Liều tối đa khuyên dùng: Uống 100 mg/lần, ngày 2 lần;
Đặt trực tràng: 200 mg/lần, 2 lần/ngày.
Người cao tuổi không cần giảm liều.
Bôi ngoài da: Bôi gel 3% lên vùng da lành nơi đau.

Tương tác thuốc
Nimesulid có tỉ lệ gắn vào protein huyết tương rất cao, do vậy khi dùng chung với một số thuốc sẽ xảy ra hiện tượng cạnh tranh trên vị trí gắn ở protein huyết tương làm cho nồng độ tự do của thuốc dùng kèm tăng lên, có thể gây ADR. Cho đến nay chưa ghi nhận được sự tương tác giữa nimesulid và các thuốc dùng đồng thời có ý nghĩa lâm sàng.
Tuy nhiên khi dùng đồng thời với một số thuốc có thể xảy ra tương tác:
NSAID khác: Do có tác dụng hiệp đồng trên sự ức chế cyclo-oxygenase nên có thể làm tăng nguy cơ viêm, loét, chảy máu dạ dày - tá tràng.
Với các thuốc chống đông máu dạng uống và heparin tiêm: Tăng nguy cơ chảy máu do ức chế chức năng tiểu cầu.
Ticlodipin: Tăng nguy cơ chảy máu do tăng tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu.
Lithi: Nimesulid có thể làm tăng nồng độ lithi tự do trong máu do giảm bài tiết qua thận.
Methotrexat: Thuốc làm tăng độc tính của methotrexat trên hệ thống tạo máu do làm giảm thanh thải thuốc qua thận.

Độ ổn định và bảo quản
Thuốc được bảo quản trong bao bì kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Chưa có thuốc đối kháng đặc hiệu để điều trị quá liều nimesulid, do vậy phải ngừng thuốc ngay và áp dụng điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ và tăng thải trừ, giảm hấp thụ thuốc: Rửa dạ dày, gây nôn, uống than hoạt hoặc thuốc nhuận tràng.

Thông tin quy chế
Cục Quản lý Dược đã có công văn số 341/QLD-ĐK ngày 09/1/2008 thông báo về việc ngừng tiếp nhận hồ sơ nhập khẩu nguyên liệu nimesulid, hồ sơ nhập khẩu thuốc thành phẩm và hồ sơ đề nghị cấp số đăng ký mới, đăng ký lại đối với thuốc có chứa hoạt chất nimesulid.

NIMODIPIN

Tên chung quốc tế: Nimodipine.

Mã ATC: C08CA06.

Loại thuốc: Thuốc chẹn kênh calci dẫn xuất của 1,4-dihydropyridin, tác dụng ưu tiên trên mạch máu não.

Dạng thuốc và hàm lượng
Nang mềm 30 mg. Viên nén 30 mg. Dịch tiêm truyền: Lọ 10 mg/50 ml, chứa các tá dược: Ethanol 20%, macrogol 400 17%, natri citrat dihydrat, acid citric khan và nước để tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Nimodipin là dẫn chất dihydropyridin, có tác dụng ức chế chọn lọc dòng ion calci đi qua các kênh calci chậm phụ thuộc điện thế ở màng tế bào cơ tim, cơ trơn mạch máu và tế bào thần kinh. So sánh tác dụng giãn mạch với các thuốc chẹn calci khác, nimodipin tác dụng ưu tiên trên hệ mạch não, có lẽ vì nimodipin ưa mỡ nhiều nên dễ dàng đi qua hàng rào máu - não và phân bố rộng rãi trong mô não.
Nimodipin làm giảm tác động của thiếu máu cục bộ ở não và làm giảm nguy cơ co mạch não sau chảy máu dưới màng nhện. Tác dụng tốt của nimodipin là do làm giãn các mạch não nhỏ co thắt, dẫn đến cải thiện tuần hoàn bàng hệ, dự phòng co thắt mạch và quá tải calci trong tế bào thần kinh bị bệnh.
Nimodipin được dùng chủ yếu để điều trị cho người bệnh có suy giảm thần kinh do co thắt mạch não sau chảy máu dưới màng nhện. Không thấy có nguy cơ chảy máu mới do điều trị với nimodipin.
Dược động học
Nimodipin được hấp thu nhanh sau khi uống, và thường đạt nồng độ đỉnh sau một giờ. Nửa đời thải trừ cuối cùng xấp xỉ 8 - 9 giờ, nhưng tốc độ thải trừ sớm nhanh hơn nhiều, tương đương với một nửa đời bằng 1 - 2 giờ; vì vậy phải dùng thuốc chia làm nhiều lần (cứ 4 giờ một lần).
Khi dùng nimodipin mỗi ngày 3 lần trong 7 ngày, không thấy có dấu hiệu tích lũy. Trên 95% nimodipin liên kết với protein huyết tương. Trong phạm vi 10 nanogam/ml - 10 microgam/ml, sự liên kết này không phụ thuộc vào nồng độ. Thể tích phân bố 0,94 - 2,3 lít/kg. Nimodipin phân bố giới hạn vào dịch não tủy 0,77 nanogam/ml so với 6,9 nanogam/ml trong huyết tương, thuốc qua nhau thai với một lượng nhỏ trên động vật, thuốc phân bố trong sữa với nồng độ lớn hơn trong huyết tương mẹ. Nimodipin được thải trừ phần lớn dưới dạng chuyển hóa, và dưới 1% qua nước tiểu dưới dạng không thay đổi. Có nhiều chất chuyển hóa, tất cả đều không có hoạt tính hoặc kém tác dụng nhiều so với thuốc mẹ. Thuốc không bị mất đi khi thẩm phân phúc mạc và thẩm phân máu.
Vì chuyển hóa qua gan lần đầu cao, sinh khả dụng của nimodipin trung bình 13% sau khi uống. Sinh khả dụng tăng lên có ý nghĩa ở người bệnh xơ gan, với nồng độ tối đa xấp xỉ gấp đôi so với người bình thường, do đó cần phải giảm liều ở nhóm người bệnh này. Ở nam giới khỏe mạnh, uống nang nimodipin sau bữa điểm tâm thông thường, nồng độ đỉnh huyết tương giảm 68% và sinh khả dụng giảm 38% so với uống thuốc lúc đói.

Chỉ định
Dự phòng và điều trị co thắt mạch gây thiếu máu cục bộ thần kinh sau xuất huyết dưới màng nhện do vỡ phình mạch nội sọ.

Chống chỉ định
Trường hợp quá mẫn với nimodipin hoặc thành phần khác của thuốc. Không dùng thuốc trong vòng một tháng kể từ khi bị nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định, porphyria cấp.

Thận trọng
Sử dụng hết sức thận trọng trong những trường hợp có phù não và tăng áp lực nội sọ.
Huyết áp: Nimodipin có những tác dụng huyết động của thuốc chẹn kênh calci, tuy không rõ rệt. Trong những thử nghiệm lâm sàng, ở người bệnh chảy máu dưới màng nhện dùng nimodipin, khoảng 5% giảm huyết áp và khoảng 1% bỏ dở nghiên cứu do tác dụng này (không thể qui tất cả cho nimodipin).
Bệnh gan: Chuyển hóa của nimodipin giảm ở người bệnh suy chức năng gan.
Nimodipin có thể làm tăng tác dụng của những thuốc chống tăng huyết áp khác dùng đồng thời.
Người cao tuổi có thể dễ bị táo bón và hạ huyết áp hơn.
An toàn và hiệu lực của thuốc ở trẻ em chưa được xác định.
Khi truyền tĩnh mạch, cần chú ý đến lượng ethanol trong thuốc (24%).
Truyền tĩnh mạch dung dịch nimodipin pha chế từ viên nang có thể gây ngừng tim, suy tuần hoàn, hạ huyết áp, nhịp chậm, vì vậy không dùng viên nang nimodipin để pha thuốc truyền tĩnh mạch.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc chẹn kênh calci có thể làm tử cung mất co bóp sớm. Tuy nhiên không thấy tác dụng này làm đẻ chậm. Trong trường hợp mẹ bị hạ huyết áp do giãn mạch ngoại biên, làm lưu lượng máu phân bố lại, nên tưới máu tử cung và nhau thai bị giảm, do đó có nguy cơ thai bị giảm oxy mô. Trong thử nghiệm trên động vật, các thuốc kháng calci đã gây tác dụng độc hại với phôi và/hoặc tác dụng sinh quái thai chủ yếu là dị dạng ở xương.

Do đó trong thời kỳ thai nghén, chỉ nên dùng nimodipin khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Nimodipin và/hoặc những chất chuyển hóa của thuốc này xuất hiện trong sữa chuột cống trắng cái với nồng độ cao hơn nhiều so với ở huyết tương chuột mẹ. Chưa rõ thuốc có bài tiết vào sữa người hay không, tuy nhiên người mẹ cũng không nên cho con bú khi dùng nimodipin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR xảy ra ở 11,2% người bệnh chảy máu dưới màng nhện dùng nimodipin, trong khi 6,1% người bệnh dùng giả dược cũng có.

Tắc ruột giả và tắc ruột hiếm gặp ở người bệnh dùng nimodipin, chưa xác định được mối liên quan về nguyên nhân gây nên. Có thể điều trị bảo tồn.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu.

Tim mạch: Hạ huyết áp, nhịp tim chậm, nhịp tim nhanh.

Tiêu hóa: Buồn nôn, tiêu chảy, đầy bụng.

Da: Viêm tắc tĩnh mạch, mẩn ngứa.

Gan: Tăng transaminase, tăng phosphatase kiềm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Chóng mặt.

Tim mạch: Ngoại tâm thu, vã mồ hôi.

Máu: Giảm tiểu cầu.

Tiêu hóa: Táo bón.

Da: Ngứa.

Tiết niệu - sinh dục: Tăng creatinin huyết thanh và nitơ máu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Đỏ bừng mặt.

Tiêu hóa: Tắc ruột.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần theo dõi cẩn thận huyết áp trong khi dùng nimodipin, dựa trên dược lý học và những tác dụng đã biết của thuốc chẹn kênh calci.

Đối với người bệnh suy giảm chức năng gan và người cao tuổi, phải theo dõi chặt chẽ huyết áp và mạch, đồng thời cho liều thấp hơn.

Sử dụng thận trọng khi điều trị cho người bệnh suy tim sung huyết rối loạn chức năng thất trái nặng, bệnh cơ tim phì đại (đặc biệt tắc nghẽn), khi điều trị đồng thời với thuốc chẹn - beta hoặc digoxin, có phù hoặc tăng áp lực nội sọ do u sọ.

Không ngừng nimodipin đột ngột (có thể gây đau ngực).

Liều lượng và cách dùng

Do sinh khả dụng thuốc giảm khi uống cùng thức ăn nên uống thuốc 1 giờ trước khi ăn hoặc 2 giờ sau khi ăn.

Dự phòng:

Uống 60 mg/1 lần, cách 4 giờ/1 lần, bắt đầu trong vòng 4 ngày khi có xuất huyết dưới màng nhện và tiếp tục trong 21 ngày.

Người suy gan dùng liều 30 mg/lần, cách 4 giờ/lần.

Điều trị:

Khi đã xác định xuất huyết dưới màng nhện (có thiếu hụt thần kinh), tiêm truyền tĩnh mạch qua 1 ống thông vào tĩnh mạch trung ương. Liều đầu tiên 1 mg/giờ trong vòng 2 giờ, sau đó tăng tới 2 mg/giờ (miễn là huyết áp không giảm nhiều). Liều khởi đầu phải giảm 0,5 mg hoặc ít hơn mỗi giờ, đối với người bệnh cân nặng dưới 70 kg, ở người có huyết áp không ổn định, hoặc ở người có chức năng gan giảm. Tiêm truyền phải tiếp tục trong ít nhất 5 ngày và không quá 14 ngày. Điều trị phải bắt đầu càng sớm càng tốt.

Tương tác thuốc

Tác dụng đối với tim mạch của những thuốc chẹn kênh calci khác tăng lên khi dùng thêm nimodipin. Hạn chế dùng các thuốc chẹn kênh calci khác với nimodipin.

Cimetidin dùng cùng với nimodipin có thể làm tăng nồng độ nimodipin trong huyết tương, do ức chế chuyển hóa qua gan lần đầu của thuốc chẹn kênh calci này. Cần dò liều nimodipin (và các thuốc chẹn kênh calci nói chung) khi bắt đầu điều trị cho người bệnh đang dùng cimetidin. Ranitidin và famotidin không ảnh hưởng đáng kể đến chuyển hóa của các chất chẹn kênh calci.

Nimodipin làm tăng tác dụng của: Muối magnesi, amifostin, phenytoin, tacrolimus, rituximab.

Tác dụng của nimodipin bị tăng lên bởi: Thuốc chẹn alpha$_1$, azol kháng nấm, thuốc chẹn kênh calci, cyclosporin, kháng sinh macrolid, IMAO, nước ép bưởi.

Sự cảm ứng enzym gan cytochrom P_{450} do rifampicin, phenobarbital, carbamazepin và acid valproic có thể làm giảm tác dụng của nimodipin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản nang và viên nén nimodipin ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Bảo quản nang tránh ánh sáng và không để đông lạnh.

Tương kỵ

Thuốc tiêm nimodipin chứa ethanol (20%) do đó hoàn toàn tương kỵ với những nhũ tương lipid. Cần phải chú ý điều này trong khi tiêm truyền. Nguyên tắc là, chống chỉ định việc truyền qua cùng một cathete có nối hình Y.

Khi tiêm truyền nimodipin vào một tĩnh mạch ngoại biên cũng cần tiêm truyền glucose (5%) hoặc natri clorid (0,9%) qua cùng cathete có ống nối hình Y, để hòa loãng và dự phòng viêm tắc tĩnh mạch do ethanol.

Nimodipin hấp phụ nhiều vào polyvinyl clorid (PVC), do đó phải dùng ống truyền polyethylen thay thế.

Quá liều và xử trí

Không có thông báo về quá liều do uống nimodipin. Những triệu chứng quá liều có thể xảy ra liên quan đến tác dụng lên tim mạch như giãn mạch ngoại biên quá mức với hạ huyết áp toàn thân rõ rệt. Hạ huyết áp có ý nghĩa lâm sàng do quá liều nimodipin có thể cần đến liệu pháp hỗ trợ tim mạch tích cực. Có thể dùng norepinephrin hoặc dopamin để phục hồi huyết áp. Vì nimodipin liên kết nhiều với protein, thẩm tách là không có tác dụng.

Thông tin qui chế

Nimodipin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Celenal; Daehanmodifin inj.; Eftipine; HTP-Encémin; Inimod; Mianifax; Nidopin; Nimodi; Nimotop; Nimotop I.V; Nimovac-V.

NITROFURANTOIN

Tên chung quốc tế: Nitrofurantoin.

Mã ATC: J01XE01.

Loại thuốc: Thuốc nitrofuran kháng khuẩn đường tiết niệu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 50 mg, 100 mg; viên nang: 25 mg, 50 mg, 100 mg; hỗn dịch: 25 mg/ml (300 ml).

Kem, dung dịch dùng tại chỗ 0,2%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nitrofurantoin là một dẫn chất nitrofuran có tác dụng kháng khuẩn. *In vitro*, thuốc có tác dụng với hầu hết các chủng vi khuẩn Gram âm và Gram dương gây bệnh đường tiết niệu. Cơ chế tác dụng kháng khuẩn của nitrofurantoin chưa được rõ và đầy đủ. Trong tế bào vi khuẩn, nitrofurantoin bị khử thành chất trung gian gây bất hoạt hoặc biến đổi protein ribosom của vi khuẩn và một số đại phân tử khác. Do đó, nitrofurantoin ức chế quá trình sinh tổng hợp protein, DNA, RNA và quá trình sinh tổng hợp vách tế bào của vi khuẩn.

Phổ tác dụng : *In vitro*, nitrofurantoin có tác dụng trên nhiều chủng vi khuẩn *Enterococcus* cũng như các chủng Gram dương khác như các *Staphylococcus, Streptococcus*, mặc dù các chủng này ít có ý nghĩa lâm sàng. Hầu hết các chủng *Escherichia coli* đặc biệt nhạy cảm với nitrofurantoin, nhưng các chủng *Enterobacter* và *Klebsiella* ít nhạy cảm hơn và một số có thể kháng. *Pseudomonas aeruginosa* và hầu hết các chủng *Proteus* spp. đều đã kháng thuốc. Hoạt tính kháng khuẩn của nitrofurantoin tăng trong môi trường nước tiểu có pH acid, tác dụng sẽ bị mất nếu pH > 8.

Kháng thuốc hiếm khi xảy ra trong khi điều trị, nhưng có thể tăng khi dùng thuốc dài ngày. Kháng thuốc có thể do mất nitrofuran reductase, chất trung gian có tác dụng.

Dược động học

Nitrofurantoin được hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Tốc độ hấp thu phụ thuộc vào kích thước tinh thể của dược chất. Dạng tinh thể kích thước lớn hòa tan và hấp thu chậm hơn, nồng độ thuốc trong huyết tương thấp hơn, thời gian đạt tới nồng độ đỉnh trong nước tiểu kéo dài hơn dạng tinh thể bé. Thức ăn có thể tăng sinh khả dụng của thuốc và kéo dài khoảng thời gian nồng độ thuốc trong nước tiểu có tác dụng điều trị. Chế phẩm nitrofurantoin của các nhà sản xuất khác nhau có thể không tương đương sinh học, do vậy cần theo dõi và thay đổi thuốc nếu thấy không có đáp ứng. Nồng độ thuốc trong máu và các mô thấp, không đạt tới nồng độ kháng khuẩn do thuốc thải trừ nhanh. Thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 0,3 đến 1 giờ. Nitrofurantoin chuyển hóa ở gan và hầu hết ở các mô cơ thể, khoảng 30 - 40% liều thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi. Liều trung bình có thể cho nồng độ trong nước tiểu từ 50 - 200 microgam/ml ở người có chức năng thận bình thường. Tốc độ thải trừ phụ thuộc tuyến tính vào độ thanh thải creatinin, vì vậy hiệu quả điều trị giảm và nguy cơ ngộ độc tăng ở người bệnh giảm chức năng thận. Nitrofurantoin làm nước tiểu có màu nâu. Nitrofurantoin qua nhau thai và hàng rào máu não, tìm thấy ở dạng vết trong sữa mẹ.

Chỉ định

Các trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu cấp không có biến chứng và mạn tính do *E. coli, Enterococcus, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus aureus* và các chủng nhạy cảm *Klebsiella, Enterobacter*.

Phòng nhiễm khuẩn hoặc điều trị ngăn chặn dài ngày cho những trường hợp nhiễm khuẩn bị tái phát.

Dùng tại chỗ phối hợp thuốc khác để phòng và điều trị nhiễm khuẩn các vết bỏng độ 2 hoặc 3, khi bị nặng hoặc nhiễm khuẩn đã kháng các thuốc khác; Các nhiễm khuẩn ở da, đặc biệt trường hợp cấy ghép.

Chống chỉ định

Người quá mẫn với nitrofurantoin.

Người suy thận nặng, vô niệu, thiểu niệu, suy giảm chức năng thận.

Người bệnh thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase.

Người loạn chuyển hóa porphyrin.

Trẻ em dưới 3 tháng tuổi.

Phụ nữ có thai giai đoạn gần sinh (38 - 42 tuần) và khi sinh, vì nguy cơ gây bệnh thiếu máu cho trẻ sơ sinh.

Thận trọng

Theo dõi chức năng phổi khi phải điều trị dài ngày, ngừng thuốc nếu thấy bất kỳ dấu hiệu nào gây nguy hại ở phổi.

Thận trọng với những bệnh nhân đã có tiền sử bệnh ở phổi, gan, thần kinh hoặc rối loạn dị ứng; Những người mắc các bệnh như hen, đái tháo đường mất cân bằng điện giải, thiếu vitamin B có xu hướng dễ mắc bệnh lý thần kinh ngoại biên. Cần ngừng thuốc nếu thấy có dấu hiệu của bệnh lý thần kinh ngoại biên tiến triển.

Mặc dù các triệu chứng bệnh lý ở gan như viêm gan, vàng da ứ mật, hoại tử gan hiếm khi xảy ra nhưng đã thấy thông báo có trường hợp tử vong. Do vậy, cần theo dõi cẩn thận và ngừng thuốc ngay nếu có dấu hiệu viêm gan.

Theo dõi chức năng thận khi phải điều trị dài ngày. Không khuyên dùng cho những trường hợp độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 60 ml/ phút, vì liều thường dùng của nitrofurantoin không đủ tác dụng và độc tính cao.

Thận trọng với người bệnh cao tuổi, cần điều chỉnh liều lượng, do nguy cơ ngộ độc cao, đặc biệt là tai biến cấp đường hô hấp.

Phụ nữ mang thai.

Thời kỳ mang thai

Cần cân nhắc và thận trọng khi chỉ định dùng nitrofurantoin để điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu ở người mang thai.

Chống chỉ định dùng nitrofurantoin cho người mang thai đủ tháng (38 - 42 tuần).

Thời kỳ cho con bú

Nitrofurantoin có thể sử dụng đối với người cho con bú, loại trừ trường hợp trẻ bị thiếu glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6PD).

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR xảy ra ở khoảng 1% người bệnh dùng thuốc. Thường gặp là các phản ứng mẫn cảm có hồi phục, nhưng các phản ứng cấp và đôi khi rất nặng có thể xảy ra ở phổi rất cần phải lưu ý.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Sốt, đau cơ, khô miệng, nhức đầu, chóng mặt.

Máu: Tăng bạch cầu đa nhân, tăng bạch cầu ưa eosin.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Da: Ngoại ban, mày đay, ngứa.

Gan: Biến đổi ở gan giống hình ảnh của viêm gan mạn hoạt động hoặc vàng da ứ mật, tăng transaminase.

Hô hấp: Tăng dải xơ trên X-quang phổi. Thâm nhiễm phổi, tràn dịch màng phổi, khó thở, ran ẩm, triệu chứng hen.

Thần kinh: Bệnh dây thần kinh ngoại vi.

Ít gặp và hiếm gặp, ADR < 1/100

Máu: Giảm bạch cầu đa nhân, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu ở người thiếu hụt G6PD di truyền.

Thần kinh: Tăng áp lực nội sọ lành tính.

Tiêu hóa: Viêm tuyến mang tai.

Hô hấp: Xơ phổi.

Bệnh khác: Rụng tóc tạm thời, rung giật nhãn cầu, lupus ban đỏ hệ thống.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Với các trường hợp bị tổn thương ở phổi ngay cả khi ngừng thuốc, đặc biệt khi dùng thuốc dài ngày, phải được điều trị theo chuyên khoa.

Khi gặp các phản ứng bệnh dây thần kinh ngoại biên, cần ngừng thuốc ngay và điều trị triệu chứng, hỗ trợ nếu cần.

Trường hợp viêm ruột có giả mạc có thể tăng khi dùng các thuốc chống nhiễm khuẩn. Trường hợp nhẹ có thể hết khi ngừng thuốc.

Trường hợp trung bình đến nặng có thể phải cho truyền dịch, cung cấp điện giải, thay thế protein. Nếu người bệnh không đáp ứng với các liệu pháp này hoặc trong những trường hợp nặng hơn, sử dụng các thuốc kháng khuẩn nếu cần.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc dùng đường uống.

Thuốc cũng có thể được dùng dạng kem hoặc dung dịch bôi tại chỗ chữa bệnh ngoài da.

Người lớn: Uống 50 - 100 mg/lần, 4 lần/ ngày. Thời gian điều trị thường phải 7 ngày.

Hoặc dùng liều theo thể trọng: 5 - 7 mg/kg, chia làm 4 lần (tối đa 10 mg/kg/ngày).

Phòng tái phát: 50 - 100 mg/lần/ ngày, uống trước khi đi ngủ.

Trẻ em > 3 tháng tuổi: Liều thường dùng 3 mg/kg/ngày, chia 4 lần. Có thể dùng mức liều cao hơn là 5 - 7 mg/kg thể trọng/24 giờ, chia 4 lần.

Phòng tái phát: Dùng dài ngày với liều 1 mg/kg/ngày, uống 1 lần trước khi đi ngủ.

Đợt điều trị ít nhất 1 tuần hoặc 3 ngày sau khi cấy vi khuẩn nước tiểu cho kết quả âm tính và không được vượt quá 14 ngày.

Điều chỉnh liều cho người bệnh thận: Độ thanh thải creatinin > 60 ml/phút dùng như liều bình thường; chống chỉ định trong trường hợp thanh thải creatinin < 60 ml/phút, thẩm tách máu hoặc thẩm phân màng bụng.

Để tránh và giảm phản ứng đối với dạ dày - ruột, đồng thời làm tăng hấp thu và dung nạp, cần uống nitrofurantoin trong bữa ăn.

Tương tác thuốc

Nitrofurantoin và các kháng sinh nhóm quinolon đối kháng *in vitro*, nhưng chưa rõ tương tác trên lâm sàng.

Tác dụng kháng khuẩn của thuốc giảm khi có mặt các chất ức chế carbonic anhydrase và các thuốc khác làm kiềm hóa nước tiểu, do vậy không nên dùng đồng thời.

Các thuốc thải acid uric niệu, như probenecid, sulfinpyrazon có thể ức chế bài tiết nitrofurantoin ở ống thận, làm tăng nồng độ trong máu, tăng nguy cơ ngộ độc và làm giảm hiệu quả điều trị viêm đường tiết niệu.

Thuốc kháng acid có chứa magnesi trisilicat có thể làm giảm hấp thu nitrofurantoin qua đường tiêu hóa.

Nitrofurantoin có thể gây phản ứng dương tính giả, khi xét nghiệm glucose niệu bằng phương pháp khử đồng.

Độ ổn định và bảo quản

Nitrofurantoin tương đối bền khi ở dạng thuốc rắn và dạng hỗn dịch; bảo quản ở nhiệt độ không quá 25 ^{O}C, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Nitrofurantoin tương kỵ với đệm citrat, phản ứng tạo thành tạp chất acid 3-(5-nitrofurfuryliden amino) hydantonic.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chủ yếu là nôn.

Để giảm hấp thu, khi dùng quá liều, gây nôn nếu bệnh nhân không tự nôn được.

Điều trị: không có thuốc giải độc đặc hiệu, chủ yếu duy trì cung cấp lượng dịch truyền lớn để tăng cường bài tiết thuốc qua nước tiểu. Thẩm tách máu nếu cần loại thuốc nhanh hơn.

Chăm sóc hỗ trợ, chú ý rối loạn tâm thần.

Thông tin qui chế

Nitrofurantoin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Apo-Nitrofurantoin.

NIZATIDIN

Tên chung quốc tế: Nizatidine.

Mã ATC: A02BA04.

Loại thuốc: Thuốc kháng thụ thể H_2.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 75 mg.

Nang: 150 mg, 300 mg.

Dung dịch, uống: 15 mg/ml (473 ml, 480 ml).

Thuốc tiêm: 25 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nizatidin ức chế cạnh tranh với tác dụng của histamin ở thụ thể H_2 của các tế bào thành dạ dày, làm giảm bài tiết acid dịch vị cả ngày và đêm, cả khi bị kích thích do thức ăn, histamin, pentagastrin, cafein, insulin. Hoạt tính kháng thụ thể H_2 của nizatidin có tác dụng thuận nghịch. Tác dụng ức chế bài tiết acid dịch vị do kích thích của nizatidin tương tự như ranitidin và mạnh hơn cimetidin 4 - 10 lần. Sau khi uống một liều nizatidin 300 mg, bài tiết acid dạ dày vào ban đêm bị ức chế 90%, kéo dài tới 10 giờ và bài tiết acid dạ dày do kích thích bởi thức ăn bị ức chế 97% kéo dài tới 4 giờ. Tùy theo liều dùng, nizatidin cũng gián tiếp làm giảm bài tiết pepsin do giảm thể tích bài tiết acid dịch vị.

Tác dụng ức chế của nizatidin đối với bài tiết acid dạ dày không có tính chất tích lũy và tính nhờn thuốc cũng không phát triển nhanh. Đa số nghiên cứu cho là không có hiện tượng tăng bài tiết acid dạ dày sau khi hoàn thành điều trị ở người bị loét tá tràng. Nizatidin gây tăng bài tiết yếu tố nội tại do betazol kích thích. Thuốc có thể bảo vệ niêm mạc dạ dày, chống lại tác dụng kích ứng của một số thuốc (như thuốc chống viêm không steroid).

Nizatidin không có tác dụng nhiều đến nồng độ huyết thanh của gastrin, gonadotrophin, prolactin, hormon tăng trưởng, hormon kháng niệu, cortison, testosteron, 5-α-dihydrotestosteron hoặc estradiol.

Dược động học

Nizatidin hấp thu nhanh, dễ dàng và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa nên sinh khả dụng khi uống khoảng 70%, có thể tăng nhẹ khi có mặt thức ăn và giảm nhẹ khi có mặt thuốc kháng acid nhưng thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng. Dùng đường tĩnh mạch, tác dụng ức chế bài tiết acid dạ dày bắt đầu trong vòng 30 phút. Thời gian và mức độ ức chế bài tiết acid dạ dày do nizatidin phụ thuộc vào liều, ức chế tối đa với liều uống 300 mg.

Nizatidin gắn khoảng 35% vào protein huyết tương, thể tích phân bố là 0,8 - 1,5 lít/kg ở người lớn. Nizatidin qua được nhau thai và phân bố vào sữa mẹ. Trong một nghiên cứu dùng thuốc cho người mẹ đang cho con bú, khoảng 0,1% liều uống đã tìm thấy trong sữa mẹ. Chưa biết là nizatidin có vào được dịch não tủy hay không, tuy rằng đa số các thuốc kháng thụ thể H_2 qua được hàng rào máu - não.

Nizatidin chuyển hóa một phần nhỏ ở gan, các chất chuyển hóa đã được xác định là: Nizatidin N-2-oxyd, nizatidin S-oxyd, N-2-monodesmethylnizatidin, trong đó N-2-monodesmethylnizatidin có khoảng 60% hoạt tính của nizatidin. Nửa đời thải trừ khoảng 1 - 2 giờ, hầu như không bị ảnh hưởng do tuổi, nhưng kéo dài khi suy thận. Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, trên 90% liều uống của nizatidin thải trừ qua nước tiểu trong vòng 12 - 16 giờ, khoảng 60 - 65% dưới dạng không chuyển hóa. Dưới 6% liều uống của nizatidin được thải trừ qua phân.

Chỉ định

Loét tá tràng tiến triển.

Điều trị duy trì loét tá tràng với liều thấp để giảm tái phát sau khi vết loét đã liền.

Loét dạ dày lành tính tiến triển, bao gồm cả loét do sang chấn tâm lý (stress) hay do thuốc chống viêm không steroid.
Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản.
Hội chứng tăng tiết acid dịch vị Zollinger-Ellison.
Làm giảm các triệu chứng rối loạn tiêu hóa do thừa acid dịch vị (nóng rát, khó tiêu, ợ chua).

Chống chỉ định
Quá mẫn với các thuốc kháng thụ thể H_2 hoặc quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng
Trước khi dùng nizatidin để điều trị loét dạ dày, phải loại trừ khả năng ung thư, vì thuốc có thể che lấp các triệu chứng và làm chậm chẩn đoán ung thư.
Mẫn cảm chéo: Những người bệnh mẫn cảm với một trong những thuốc kháng thụ thể H_2 có thể cũng mẫn cảm với các thuốc khác trong nhóm kháng H_2 histamin.
Dùng thận trọng và giảm liều và/hoặc kéo dài khoảng cách giữa các lần dùng thuốc ở người suy thận (Cl_{cr} < 50 ml/phút) vì thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận.
Cân nhắc nguy cơ/lợi ích khi dùng ở người xơ gan hoặc suy gan (có thể phải giảm liều hoặc kéo dài khoảng cách giữa các lần dùng thuốc).
Độ an toàn và hiệu quả của nizatidin đối với trẻ dưới 12 tuổi chưa được chứng minh.

Thời kỳ mang thai
Nizatidin qua được nhau thai. Các nghiên cứu dùng nizatidin ở phụ nữ mang thai chưa đầy đủ, vì vậy chỉ dùng thuốc khi thật cần thiết và theo lời khuyên của thầy thuốc.
Nghiên cứu trên chuột và thỏ uống với liều lên tới 1 500 mg và 275 mg/kg/ngày (gấp 40,5 và 14,6 lần liều dùng cho người dựa trên diện tích cơ thể, tương ứng), không thấy có dấu hiệu ảnh hưởng độc đến thai.

Thời kỳ cho con bú
Nizatidin bài tiết vào sữa mẹ, có thể gây ADR nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ. Người mẹ nên ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc hoặc ngừng dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Nizatidin có rất ít hoặc không có tác dụng kháng androgen, mặc dù có một vài thông báo về chứng vú to và giảm dục năng ở nam giới. Nizatidin cũng không ảnh hưởng đến nồng độ prolactin và không ảnh hưởng đến thanh thải qua gan của các thuốc khác. Các ADR của nizatidin trên tim ít hơn các thuốc kháng thụ thể H_2 khác.
Thường gặp, ADR > 1/100.
Da: Phát ban, ngứa, viêm da tróc vảy.
Hô hấp: Ho, chảy nước mũi, viêm họng, viêm xoang.
Khác: Đau lưng, đau ngực.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100.
Da: Mày đay.
Tiêu hóa: Đau bụng, tiêu chảy, táo bón, khô miệng, nôn.
Toàn thân: Sốt, nhiễm khuẩn. Tăng acid uric máu.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Toàn thân: Chóng mặt, mệt mỏi, mất ngủ, đau đầu.
Da: Hồng ban đa dạng, rụng tóc, hoại tử biểu bì nhiễm độc.
Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm toàn bộ huyết cầu.
Tim mạch: Loạn nhịp (nhịp tim nhanh hoặc nhịp tim chậm), hạ huyết áp tư thế, blốc nhĩ - thất, ngất.
Quá mẫn: Sốc phản vệ, phù mạch, phù thanh quản, co thắt phế quản, viêm mạch.
Gan: Viêm gan, vàng da, ứ mật, tăng enzym gan.
Tâm thần: Bồn chồn, ảo giác, nhầm lẫn.
Nội tiết: Giảm khả năng tình dục, chứng vú to ở đàn ông.
Cơ khớp: Đau cơ, đau khớp.
Mắt: Rối loạn thị giác.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Nizatidin thường dung nạp tốt. Các triệu chứng nhẹ như nhức đầu, đau họng, mất ngủ… thường hết khi tiếp tục điều trị. Trong một thử nghiệm lâm sàng có kiểm tra, khoảng 4,5% người bệnh phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Nizatidin dùng đường uống và đường truyền tĩnh mạch.
Liều dùng:
Người lớn:
Loét dạ dày - tá tràng lành tính tiến triển: Uống mỗi ngày một lần 300 mg vào buổi tối hoặc mỗi lần 150 mg, ngày 2 lần vào buổi sáng và buổi tối, trong 4 - 8 tuần. Độ an toàn và hiệu quả điều trị kéo dài trên 8 tuần chưa được xác định.
Liều duy trì để dự phòng loét tá tràng tái phát: Uống mỗi ngày một lần 150 mg vào buổi tối. Một số chuyên gia khuyên điều trị có thể kéo dài tới 1 năm, tuy nhiên hiệu quả và độ an toàn chưa được xác định.
Đối với những người bệnh đang điều trị trong bệnh viện, khi dùng đường uống không thích hợp và các người bệnh loét dạ dày - tá tràng đang chảy máu, có thể dùng trong thời gian ngắn bằng đường truyền tĩnh mạch liên tục hoặc không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat.
Truyền liên tục: Hòa tan 300 mg thuốc trong 150 ml dịch truyền, truyền với tốc độ 10 mg/giờ.
Truyền không liên tục: Pha loãng 100 mg thuốc trong 50 ml dịch truyền, truyền trong 15 phút, mỗi ngày 3 lần.
Tổng lượng thuốc dùng đường tĩnh mạch không quá 480 mg/ngày. Tránh truyền tĩnh mạch nhanh vì có thể gây loạn nhịp tim hoặc hạ huyết áp tư thế.
Loét dạ dày - tá tràng có vi khuẩn Helicobacter pylori: Phối hợp nizatidin (hiện nay, một thuốc ức chế bơm proton thường được ưa dùng hơn trong một tuần) với hai trong các kháng sinh: Amoxicilin, tetracyclin, clarithromycin, kháng sinh nhóm imidazol (metronidazol).
Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản: Mỗi lần uống 150 mg, ngày 2 lần có thể tới 12 tuần với người lớn. Cũng có thể uống 300 mg 1 lần lúc đi ngủ nhưng nên uống làm 2 lần thì hơn.
Làm giảm triệu chứng khó tiêu: Mỗi lần uống 75 mg, có thể uống nhắc lại nếu cần thiết, tối đa 150 mg/ngày, trong 14 ngày.
Phòng các triệu chứng nóng ngực, khó tiêu, ợ chua: Người bệnh ≥ 12 tuổi, uống 75 mg từ 30 - 60 phút trước khi ăn hoặc uống mỗi ngày một hoặc hai lần (không được quá 150 mg/24 giờ), dùng không quá 2 tuần trừ khi có chỉ dẫn của bác sĩ.
Trẻ em:
Sự an toàn và hiệu quả của nizatidin đối với trẻ em < 12 tuổi chưa được chứng minh.
Liều thường dùng cho trẻ em và thiếu niên là 150 mg/lần, 2 lần/ngày. Không quá 300 mg/ngày
Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản: Trẻ em ≥ 12 tuổi, mỗi lần uống 150 mg, ngày 2 lần, dùng tới 8 tuần.
Suy thận: Giảm liều dựa theo mức lọc cầu thận (Cl_{cr}).
Điều trị loét dạ dày lành tính tiến triển, loét tá tràng tiến triển:
Cl_{cr} 20 - 50 ml/phút: Giảm liều 50% hoặc uống mỗi ngày một lần 150 mg.
Cl_{cr} < 20 ml/phút: Giảm liều 75% hoặc uống mỗi lần 150 mg, 2 ngày dùng một lần.
Điều trị duy trì loét tá tràng:
Cl_{cr} 20 - 50 ml/phút: Uống mỗi lần 150 mg, 2 ngày dùng một lần.

Cl_{cr} < 20 ml/phút: Uống mỗi lần 150 mg, 3 ngày dùng một lần.
Suy gan nặng: Nên giảm liều (1/3 liều) và dùng viên nang 150 mg, nhất là khi có kết hợp suy thận.
Lưu ý:
Có thể phải tăng liều thuốc kháng thụ thể H_2 ở người bị bỏng, do có tăng thanh thải của các thuốc kháng thụ thể H_2 ở những người bệnh này.

Tương tác thuốc
Thuốc lá: Hiệu lực ức chế bài tiết acid dịch vị vào ban đêm của các thuốc kháng thụ thể H_2 có thể bị giảm do hút thuốc lá. Người bị loét dạ dày nên ngừng hút thuốc hoặc ít nhất tránh hút thuốc sau khi uống liều thuốc kháng thụ thể H_2 cuối cùng trong ngày.
Rượu: Tránh dùng đồ uống có cồn.
Không giống như cimetidin, nizatidin không ức chế cytochrom P_{450} nên ít tác động lên chuyển hóa của các thuốc khác. Tuy nhiên, giống như các thuốc kháng thụ thể H_2 khác, do làm tăng pH dạ dày nên có thể ảnh hưởng đến hấp thu của một số thuốc khác.
Thuốc kháng acid: Dùng đồng thời với thuốc kháng thụ thể H_2 có thể làm giảm hấp thu thuốc kháng thụ thể H_2. Khuyên người bệnh không uống bất kỳ thuốc kháng acid nào trong vòng 1 giờ sau uống thuốc kháng thụ thể H_2.
Thuốc gây suy tủy: Cloramphenicol, cyclophosphamid… dùng cùng thuốc kháng thụ thể H_2 có thể làm tăng hiện tượng giảm bạch cầu trung tính hoặc rối loạn tạo máu khác.
Itraconazol hoặc ketoconazol: Làm giảm đáng kể hấp thu của hai thuốc này do thuốc kháng thụ thể H_2 làm tăng pH dạ dày, vì vậy phải uống các thuốc kháng thụ thể H_2 ít nhất 2 giờ sau uống itraconazol hoặc ketoconazol.
Salicylat: Nizatidin có thể làm tăng nồng độ huyết thanh salicylat khi dùng đồng thời với acid acetylsalicylic liều cao.
Sucrafat: Làm giảm hấp thu của các thuốc kháng thụ thể H_2, phải uống hai thuốc cách nhau ít nhất là 2 giờ.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ < 30 °C.

Quá liều và xử trí
Thông tin về độc tính cấp của nizatidin còn hạn chế. Chưa biết liều gây chết cấp của nizatidin ở người.
Triệu chứng: Trên động vật, quá liều nizatidin có triệu chứng cholinergic gồm: Chảy nước mắt, tiết nước bọt, nôn, co đồng tử, ỉa chảy.
Xử trí:
Không có thuốc giải độc đặc hiệu, chỉ điều trị triệu chứng và hỗ trợ.
Giảm hấp thu: Gây nôn, rửa dạ dày, uống than hoạt.
Cơn co giật: Tiêm tĩnh mạch diazepam.
Nhịp tim chậm: Điều trị bằng atropin. Loạn nhịp thất: Điều trị bằng lidocain.
Theo dõi lâm sàng và điều trị hỗ trợ. Thẩm phân máu không loại bỏ được nizatidin.

Thông tin qui chế
Nizatidin có trong Danh mục các thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Beeaxadin Cap; Exad; Judgen; Mizatin cap; Ultara; Vaxidin Caps.

NORADRENALIN
(Norepinephrin)

Tên chung quốc tế: Noradrenaline/Norepinephrine.

Mã ATC: C01CA03.

Loại thuốc: Thuốc giống thần kinh giao cảm. Thuốc chủ vận alpha/beta.

Dạng thuốc và hàm lượng
Ống tiêm: Noradrenalin tartrat: 2 mg/ml, 200 microgam/ml; noradrenalin D-bitartrat monohydrat: 8 mg/4 ml, 1 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Noradrenalin (NA) hoàn toàn giống catecholamin nội sinh do tủy thượng thận và mô thần kinh giao cảm tổng hợp. Cả hai đều là chất đồng phân tả tuyền, có tác dụng mạnh hơn dạng đồng phân hữu tuyền nhiều lần.
NA chủ yếu tác động trực tiếp lên các thụ thể alpha adrenergic. Thuốc cũng kích thích trực tiếp lên các thụ thể beta-adrenergic ở tim (thụ thể $beta_1$-adrenergic) nhưng không có tác dụng lên thụ thể $beta_2$-adrenergic ở phế quản và mạch máu ngoại vi. Tuy nhiên, tác dụng của NA lên thụ thể $beta_1$ yếu hơn tác dụng của epinephrin hay của isoproterenol. Người ta cho rằng tác dụng lên thụ thể alpha-adrenergic là do ức chế sự tạo thành AMP vòng (adenosin monophosphat 3', 5') vì ức chế hoạt động của enzym adenyl cyclase, trái lại, tác dụng lên thụ thể beta-adrenergic là do kích thích hoạt tính của adenyl cyclase. Tác dụng chính của NA với liều điều trị là gây co mạch và kích thích tim. NA làm giảm dung tích và tăng sức cản của mạch do tác động lên các thụ thể alpha-adrenergic. Sức cản ngoại vi tăng dẫn đến tăng cả huyết áp tâm thu và tâm trương. Lưu lượng máu tới các tạng quan trọng, da và cơ vân bị giảm. Co mạch tại chỗ do NA có thể làm giảm máu lưu thông và/hoặc hoại tử. NA có thể làm giảm thể tích tuần hoàn (khi dùng kéo dài) do dịch thoát mạch vào các khoảng gian bào vì co mạch sau mao mạch. NA gây co mạch phổi, dẫn đến tăng áp lực động mạch. Co mạch máu thận do NA, làm giảm lưu lượng máu thận. Trên người bệnh hạ huyết áp, lúc đầu NA có thể làm giảm lượng nước tiểu, giảm bài tiết natri và kali. Ở người bệnh mà thể tích máu không bị giảm thì dòng máu đến thận và tốc độ lọc cầu thận tăng lên vì huyết áp toàn thân tăng về mức bình thường; tuy nhiên, khi huyết áp tiếp tục tăng lên tới mức tăng huyết áp thì các thông số này lại giảm xuống. Trên tim, NA tác động lên các thụ thể $beta_1$-adrenergic làm tăng co sợi cơ tim. NA cũng có tác dụng làm tăng tần số tim nhưng tác dụng này bị triệt tiêu vì khi huyết áp tăng gây phản xạ làm tăng hoạt động của dây X, kết quả là thường thấy nhịp tim chậm lại và lưu lượng tim không thay đổi hoặc giảm. Điều này cũng có thể xảy ra sau khi dùng NA kéo dài hoặc liều cao, nếu máu tĩnh mạch trở về tim bị giảm do tăng sức cản mạch ngoại vi. NA trực tiếp làm co động mạch vành nhưng tác dụng này lại được bù trừ nhờ giãn mạch vành gián tiếp do tác dụng tăng chuyển hóa cơ tim của chính NA. Trên người bệnh hạ huyết áp, lưu lượng máu mạch vành tăng do huyết áp toàn thân tăng cũng như do giãn động mạch vành thứ phát. Trên người bệnh bị nhồi máu cơ tim cấp và bị hạ huyết áp thì cung cấp oxy cho cơ tim có thể tăng ở những vùng tim không bị tổn thương. Tuy vậy, do tác dụng tăng co cơ tim, NA làm cơ tim tăng tiêu thụ oxygen, làm tăng công năng của tim và làm giảm hiệu suất của tim. Ở một số người bệnh có thể tăng tình trạng cơ tim thiếu oxy và làm tổn thương rộng hơn. Điều trị hạ huyết áp và làm tăng máu tính mạch trở về tim giúp cho nhịp và tần số tim trở về bình thường. Tuy nhiên, NA làm tăng tính dễ bị kích thích của tim và có thể ảnh hưởng lên nhịp tâm thất, nhất là sau khi dùng liều cao hoặc khi tim đã nhạy cảm với NA, hay do trước đấy đã dùng các thuốc khác như digitalis hay một số thuốc mê hoặc do bị nhồi máu cơ tim cấp, thiếu oxygen hay tăng CO_2 trong máu. Loạn nhịp tim (nhịp nhanh thất, ngoại tâm thu thất nhịp đôi, phân ly nhĩ - thất, rung thất) có thể xảy ra. NA làm giảm lưu lượng máu và tiêu thụ oxy não. Tuy vậy, dùng NA cho người bệnh bị giảm lưu lượng máu não do huyết áp thấp hay do suy mạch não lại làm tăng lưu lượng máu não do tăng huyết áp toàn thân và tăng lưu lượng tim.

NA có tác dụng lên hệ TKTW và lên chuyển hóa ít hơn adrenalin nhưng vẫn có thể làm tăng phân giải glycogen và ức chế giải phóng insulin, dẫn đến tăng đường huyết. NA có thể làm tăng nhẹ thể tích hô hấp nhưng nó không phải là thuốc kích thích hô hấp. NA có thể gây co cơ tử cung của người mẹ đang mang thai.

Dược động học

Sau khi uống, NA bị phân hủy ở đường tiêu hóa nên không được hấp thu; nếu tiêm dưới da thuốc được hấp thu kém. Khi dùng đường tĩnh mạch, đáp ứng co mạch xảy ra rất nhanh. Thời gian tác dụng của thuốc ngắn và tác dụng tăng huyết áp chấm dứt trong vòng 1 - 2 phút sau khi ngừng truyền. NA chủ yếu khu trú ở mô thần kinh giao cảm. Thuốc qua nhau thai nhưng không qua được hàng rào máu - não.

Tác dụng dược lý của NA chủ yếu do NA được hấp thu và chuyển hóa ở tận cùng các sợi thần kinh giao cảm. NA bị chuyển hóa ở gan và ở các mô khác nhờ các enzym catechol-O-methyltransferase (COMT) và monoamin oxidase (MAO). Các chất chuyển hóa chính là acid vanilylmandelic (VMA) và normetanephrin, là những chất không có hoạt tính. Các chất chuyển hóa đào thải qua thận dưới dạng liên hợp. Chỉ có một lượng nhỏ NA được đào thải dưới dạng không biến đổi.

Chỉ định

Kiểm soát huyết áp trong tụt huyết áp cấp hay tình trạng sốc: NA được chỉ định như một thuốc phụ để điều trị huyết áp thấp vẫn kéo dài trong sốc sau khi đã được bồi phụ dịch đầy đủ (hiệu quả của thuốc trong điều trị sốc vẫn còn chưa rõ ràng, đặc biệt trong sốc do nhiễm khuẩn huyết, bỏng, chấn thương hay quá liều thuốc. Thuốc có thể gây ADR trên người bệnh).

Ngừng tim: Là thuốc dùng phối hợp trong ngừng tim có huyết áp thấp.

Kéo dài tác dụng gây tê: Có thể dùng NA, nhưng trong mục đích này, adrenalin được ưa dùng hơn.

Chống chỉ định

Tụt huyết áp do thiếu hụt khối lượng tuần hoàn như mất máu, huyết tương, dịch, điện giải. Thuốc chỉ phát huy tác dụng nếu người bệnh giảm thể dịch tuần hoàn được bù dịch đầy đủ.

Người bệnh thiếu oxy nặng hoặc tăng CO_2 trong máu (dễ gây loạn nhịp tim).

Người bệnh gây mê bằng cyclopropan hay các thuốc mê nhóm halogen (dễ gây loạn nhịp tim).

Người bệnh bị huyết khối mạch ngoại biên hoặc mạch mạc treo (tăng thiếu máu cục bộ và làm tổn thương nhồi máu lan rộng hơn), trừ khi cần thiết dùng do đe dọa đến tính mạng người bệnh.

Chống chỉ định dùng NA phối hợp với thuốc tê tại chỗ để gây tê ngón tay chân, tai, mũi và bộ phận sinh dục.

Tăng huyết áp.

Không tiêm vào tĩnh mạch cẳng chân, đặc biệt ở người già hoặc những người mắc bệnh tắc mạch, xơ vữa động mạch, đái tháo đường, hoặc bệnh Buerger.

Thận trọng

Người bệnh bị tăng huyết áp, ưu năng giáp, trẻ nhỏ.

Người bệnh đang dùng các thuốc chống trầm cảm ba vòng và các thuốc ức chế MAO.

Bệnh mạch vành, mạc treo ruột, huyết khối mạch ngoại vi, sau đột quỵ, đau thắt ngực thể Prinzmetal, cường giáp, đái tháo đường, giảm dung lượng máu, thoát máu tại vị trí tiêm có thể gây hoại tử, tăng tính nhạy cảm với glôcôm góc đóng.

NA gây kích ứng mô nặng nên chỉ truyền dung dịch thuốc đã được pha loãng, nếu có thể nên truyền tĩnh mạch trung tâm hoặc các mạch lớn.

Thời kỳ mang thai

NA có thể làm giảm tưới máu qua nhau thai, nên tránh dùng NA trong thời kỳ mang thai và ở giai đoạn cuối thai kỳ NA kích thích co tử cung có thể gây ngạt thai nhi.

Chỉ dùng NA cho người mang thai khi tính mạng thực sự bị đe dọa.

Thời kỳ cho con bú

Phải thận trọng khi dùng NA đối với người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các chế phẩm thuốc tiêm của NA hiện đang có trên thị trường có chứa natri metabisulfit là chất có thể gây ra các phản ứng dị ứng (phản vệ, cơn hen ác tính hay nặng) ở một số người mẫn cảm. NA có thể gây hoại tử và tróc vảy tại nơi tiêm do tác dụng gây co mạch của NA.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu, mệt mỏi, hoa mắt chóng mặt.

Tuần hoàn: Đau vùng trước ngực, đánh trống ngực, nhịp tim chậm, nhịp tim nhanh.

Hô hấp: Khó thở.

Tiêu hóa: Đau sau ức hoặc đau họng.

Thần kinh: Run đầu chi, lo âu.

Mắt: Glôcôm góc đóng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, đau đầu nặng, nhiễm toan chuyển hóa.

Da: Vã mồ hôi, tái nhợt.

Hô hấp: Khó thở, ngừng thở.

Nội tiết: Sưng tuyến giáp không rõ nguyên nhân.

Tuần hoàn: Tăng mạnh huyết áp, chảy máu não, giảm lưu lượng tim, loạn nhịp tim có thể gây tử vong (nhịp nhanh thất, ngoại tâm thu thất nhịp đôi, nhịp nút, phân ly nhĩ - thất, rung thất) hoại tử hay mảng mục ở mô tại nơi tiêm truyền.

Thần kinh: Bồn chồn, lo âu, mất ngủ, co giật.

Tiết niệu: Giảm lượng nước tiểu.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Khi dùng thuốc kéo dài: Phù, chảy máu, viêm cơ tim khu trú, chảy máu dưới ngoại tâm mạc, hoại tử ruột, gan hoặc thận. Hoại tử chi dưới, khi truyền thuốc vào tĩnh mạch cổ chân.

Đau đầu bao gồm chảy máu não gây tử vong khi dùng lidocain và NA tỉ lệ 1: 25 000 để gây tê trong nha khoa.

Sợ ánh sáng, xanh xao, ra mồ hôi nhiều, nôn, đau sau xương ức và đau hầu họng, tăng huyết áp nghiêm trọng, chảy máu não, co giật và đau đầu (thậm chí dùng liều thông thường hay khi quá liều ở người bệnh quá mẫn với tác dụng của NA, thí dụ người bệnh cường giáp). Đau đầu có thể là triệu chứng của tăng huyết áp. Gây co mạch nội tạng và ngoại vi nghiêm trọng, giảm dòng máu đến các cơ quan quan trọng nhất cho sự sống, giảm tưới máu thận do đó làm giảm lượng nước tiểu, thiếu oxygen mô và gây acid chuyển hóa. Tác dụng phụ này thường xảy ra ở người bệnh bị giảm dung tích máu.

NA làm tăng tiêu thụ oxygen trong suy tim và làm tăng hoạt động của tim. Công suất tim bị giảm nếu dùng NA kéo dài hoặc liều cao, điều này có thể gây bất lợi trên người bệnh cao tuổi hoặc những người bệnh có tuần hoàn mạch vành hoặc tuần hoàn não kém. NA có thể gây tim đập nhanh kèm theo loạn nhịp gây tử vong, bao gồm nhịp nhanh thất, nhịp đôi, phân ly nhĩ thất và rung nhĩ. Loạn nhịp hay xảy ra trên người bệnh đột quỵ, thiếu oxygen, tăng CO_2 huyết hoặc những người bệnh đang dùng thuốc làm tăng sự kích thích tim như cyclopropan hoặc các thuốc gây mê nhóm halogen.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trước hoặc trong khi dùng NA cần phát hiện và điều chỉnh tình trạng thiếu oxygen mô, tăng CO_2 máu, toan huyết (là những yếu tố làm giảm hiệu lực và làm tăng ADR của NA).

Ngừng ngay truyền thuốc.
Có thể điều trị nhịp tim chậm bằng tiêm atropin.
Cần luôn luôn kiểm tra vị trí tiêm truyền để xem có thông không và xem tĩnh mạch truyền thuốc có bị trắng nhợt không. Nếu thấy tĩnh mạch được truyền bị trắng nhợt hoặc nếu phải truyền kéo dài thì nên định kỳ chuyển đổi vị trí truyền.
Nếu có thoát mạch thì cần tiêm ngay càng sớm càng tốt (trong vòng 12 giờ) vào vùng có thoát mạch 10 - 15 ml dung dịch natri clorid chứa 5 - 10 mg phentolamin mesylat (dùng bơm tiêm và kim để tiêm dưới da), tiêm rộng vào vùng bị tổn thương (là vùng thấy lạnh, rắn và có màu tái).
Có thể ngăn ngừa huyết khối, các phản ứng xung quanh tĩnh mạch được truyền và hoại tử, ở người bệnh nhồi máu cơ tim, tụt huyết áp, bằng cách cho thêm 100 - 200 đơn vị heparin cho mỗi giờ vào dịch truyền NA.
Để phát hiện và điều trị giảm thể tích tuần hoàn, cần theo dõi huyết áp tĩnh mạch trung tâm hay áp lực đổ đầy thất trái.
Cần phải điều chỉnh giảm thể tích máu đầy đủ trước khi bắt đầu dùng NA. Trong trường hợp cấp cứu, có thể dùng NA để bổ trợ cho việc bồi phụ dịch như là một biện pháp trợ giúp tạm thời để duy trì máu đến mạch vành và mạch não. Không được dùng NA duy nhất để điều trị người bệnh giảm thể dịch tuần hoàn. Nếu huyết áp lại bị tụt thì có thể phải truyền thêm dịch trong và sau khi điều trị bằng NA.
Khi gây mê bằng cyclopropan hoặc các thuốc gây mê có halogen, nên dùng methoxamin hay phenylephrin thay cho NA (ít kích thích tim hơn). Nếu xảy ra loạn nhịp cần điều trị bằng thuốc chẹn beta như propranolol.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

NA bitartrat phải pha loãng với dung dịch glucose 5% hoặc hỗn hợp dung dịch glucose và natri clorid, không pha với một mình dung dịch natri clorid. NA không tương hợp với bicarbonat hoặc dung dịch kiềm, không dùng NA chung với các đường truyền có dung dịch kiềm do làm bất hoạt thuốc. NA được truyền qua bơm tiêm tự động hoặc máy đếm giọt để kiểm soát tốc độ truyền. Để tránh hoại tử mô nên truyền qua tĩnh mạch trung tâm hoặc các tĩnh mạch lớn ở phía trên các chi, khuyến cáo là cánh tay.
Nồng độ NA và tốc độ truyền phụ thuộc vào nhu cầu dịch của từng người bệnh.
Để tiêm truyền: Lấy 4 mg NA bitartrat (2 ml dung dịch 2 mg/ml) hòa với 48 ml dung môi khi dùng bơm tiêm tự động.
Lấy 40 mg NA bitartrat (20 ml dung dịch 2 mg/ml) hòa với 480 ml dung môi khi dùng máy đếm giọt.
Dùng ống thông luồn qua tĩnh mạch trung tâm để truyền.

Liều lượng:

Liều NA bitartrat được tính theo NA (2 mg NA bitartrat tương đương với 1 mg NA base, 1,2 mg NA hydroclorid tương đương với 1 mg NA base, liều khuyến cáo là liều tính theo dạng base).

Người lớn:

Huyết áp hạ: Phải dùng NA với liều thấp nhất có tác dụng và trong một thời gian ngắn nhất. Liều thường dùng ở người lớn là 8 - 12 microgam/phút. Người bệnh bị đáp ứng kém với thuốc có thể cần tới 8 - 30 microgam/phút.
Noradrenalin bitartrat không được đánh giá hệ thống trên người bệnh trên 65 tuổi, khuyến cáo liều khởi đầu NA trên người bệnh cao tuổi thường là liều thấp nhất trong giới hạn liều điều trị và thật thận trọng nếu người bệnh suy gan, suy thận, bệnh tim mạch và có các bệnh mắc kèm hay đang dùng các thuốc khác.

Trẻ em:

Trẻ sơ sinh: 20 - 100 nanogam (dạng base)/phút, chỉnh liều dựa trên mức độ đáp ứng. Liều tối đa 1 microgam (dạng base)/kg/phút.
Trẻ 1 tháng - 18 tuổi: 20 - 100 nanogam (dạng base)/kg/phút, chỉnh liều dựa trên mức độ đáp ứng. Liều tối đa 1 microgam (dạng base)/kg/phút.
Truyền tĩnh mạch liên tục, hòa tan đến nồng độ tối đa của noradrenalin dạng base 40 microgam/ml (trong trường hợp phải hạn chế dịch có thể pha thành nồng độ cao hơn).
Trẻ em trong điều trị tích cực: Hòa tan 600 microgam/kg với một lượng dịch để có thể tích dịch cuối cùng là 50 ml, truyền với tốc độ 0,1 ml/giờ (tương đương với liều 20 nanogam/kg/phút).
Với trẻ em, NA thường được truyền với tốc độ 2 microgam/phút hoặc 2 microgam/m^2/phút.
Trong hỗ trợ suy tim nặng, khi hồi sức tim mạch ở trẻ, nên truyền lúc đầu với tốc độ 0,1 microgam/kg mỗi phút.
Cần theo dõi chặt chẽ tác dụng liều ban đầu lên huyết áp và điều chỉnh tốc độ truyền để đạt tới và duy trì huyết áp ở mức độ mong muốn. Không được để người bệnh một mình và phải theo dõi sát tốc độ truyền. Phải đo huyết áp 2 phút một lần tính từ lúc bắt đầu truyền cho đến khi đạt mức huyết áp mong muốn; sau đó cứ 5 phút đo một lần trong khi vẫn còn truyền thuốc. Cần nâng huyết áp lên mức hơi thấp hơn trị số huyết áp bình thường của người bệnh. Ở người bệnh trước đấy có huyết áp bình thường thì huyết áp tâm thu cần phải được duy trì ở mức 80 - 100 mmHg; ở người bệnh vốn bị tăng huyết áp, thì huyết áp tâm thu cần được duy trì ở mức thấp hơn so với trước từ 30 - 40 mmHg. Với người bệnh bị hạ huyết áp rất nặng, thì nên duy trì huyết áp ở mức thấp hơn nữa nếu như vẫn chưa bồi phụ xong máu hoặc dịch. Liều NA trung bình để duy trì ở người lớn là 2 - 4 microgam/phút. Một vài người bệnh bị huyết áp thấp có thể cần liều cao hơn (có khi tới 68 mg NA một ngày). Ở những người bệnh phải dùng rất nhiều NA, cần phải theo dõi để phát hiện và điều trị hiện tượng mất thể tích máu kín đáo bằng cách đo huyết áp tĩnh mạch trung tâm.
Cần tiếp tục điều trị bằng NA cho đến khi đạt và duy trì được huyết áp thích hợp và sự tưới máu cần thiết cho mô. Trong trường hợp trụy mạch do nhồi máu cơ tim cấp, có khi trị liệu phải kéo dài tới 6 ngày.
Khi ngừng trị liệu, phải giảm tốc độ truyền một cách từ từ, không ngừng thuốc đột ngột. Cần theo dõi người bệnh thật chặt chẽ và nếu huyết áp lại tụt nhanh thì có thể phải điều trị lặp lại lần nữa. Chỉ khi nào huyết áp tâm thu giảm tới mức 70 - 80 mmHg mới tiến hành điều trị lại. Ở một số người bệnh, có thể cần truyền thêm dịch trước khi ngừng NA.
Huyết áp hạ khi gây mê: Có thể dùng NA để điều trị tụt huyết áp xảy ra trong khi gây tê tủy sống, nhưng người ta thường ưa dùng các thuốc khác có tác dụng kéo dài và tiêm bắp được (như metaraminol, methoxamin hoặc phenylephrin).

Tương tác thuốc

Các thuốc chẹn alpha và beta: Trên động vật, NA bị mất tác dụng nếu trước đó đã dùng một thuốc chẹn alpha giao cảm như phentolamin. Trên động vật, nếu trước đó dùng một thuốc chẹn beta giao cảm như propranolol sẽ ngăn cản tác dụng kích thích tim mạch của NA. Propranolol có thể dùng điều trị loạn nhịp xảy trong khi dùng NA. Nhưng trên người, nếu thêm 5 - 10 mg phentolamin vào mỗi lít dịch truyền có chứa NA thì có thể phòng được mảng mục ở mô khi thuốc thoát mạch mà lại không ảnh hưởng lên tác dụng làm tăng huyết áp của NA. NA dùng đồng thời với propranolol có thể làm cho huyết áp tăng cao hơn do ức chế sự giãn mạch thông qua thụ thể beta.
Atropin ức chế phản xạ nhịp tim chậm do NA và làm tác dụng tăng huyết áp của NA mạnh lên.
Các thuốc chống trầm cảm ba vòng, một số thuốc kháng histamin (đặc biệt diphenhydramin, tripelenamin, dexclorpheniramin), các alcaloid nấm cựa gà dùng theo đường tiêm, guanethidin hay

methyldopa có thể làm tăng tác dụng của NA, dẫn đến huyết áp tăng quá cao và kéo dài. Cần rất thận trọng, chỉ dùng NA với liều thấp ở người bệnh có dùng các thuốc trên.
Dùng đồng thời NA với các thuốc ức chế monoamin oxydase có thể gây ra những cơn tăng huyết áp nặng và kéo dài.
Furosemid và một số thuốc lợi tiểu khác có thể làm giảm tác dụng tăng huyết áp của NA.
Digitalis có thể làm tăng tính nhạy cảm của cơ tim đối với tác dụng của NA.
Cyclopropan hoặc thuốc gây mê nhóm halogen làm tăng tính kích thích cơ tim và có thể gây loạn nhịp tim nếu dùng đồng thời với NA. Loạn nhịp nếu xảy ra có thể điều trị bằng propranolol (1 thuốc chẹn beta).
Cần chú ý digitalis có thể làm cơ tim tăng nhạy cảm với các thuốc giống thần kinh giao cảm.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản dung dịch NA bitartrat để tiêm truyền ở nhiệt độ phòng, trong chai lọ kín, tránh ánh sáng. Không được để tiếp xúc với các muối sắt, các chất kiềm hay các chất oxy hóa. Không được dùng khi dung dịch NA bị đổi màu (hồng, vàng sẫm, nâu) hay có tủa.
Để truyền tĩnh mạch: Phải pha loãng NA trong dung dịch dextrose 5% dùng để tiêm có chứa hay không chứa natri clorid. (Không được pha loãng NA bằng dung dịch chỉ có natri clorid). Sau khi được pha loãng trong dung dịch dextrose 5%, dịch truyền tĩnh mạch có chứa NA 2,5 hay 4 microgam/ml giữ được ổn định ít nhất trong 24 giờ nếu để ở nhiệt độ phòng và nếu pH vào khoảng 5,6; pH của dung dịch càng cao thì tác dụng của dung dịch càng giảm nhanh. Nếu đem trộn với các chất có tính kiềm như natri bicarbonat hay các thuốc kháng sinh có chất đệm kiềm (là những chất khiến cho pH cao hơn 6), thì phải đem truyền ngay sau khi pha trộn. Nếu phải truyền máu hay huyết tương đồng thời với NA thì phải truyền theo đường truyền riêng hoặc qua ống truyền chữ Y.

Tương kỵ
Tương kỵ với các chất có tính kiềm.

Thông tin qui chế
Noradrenalin có trong Danh mục các thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Levonor; Noradrenaline Base Aguettant.

NORETHISTERON VÀ NORETHISTERON ACETAT (Norethindron và Norethindron acetat)

Tên chung quốc tế: Norethisterone and norethisterone acetate.

Mã ATC: G03AC01; G03DC02.

Loại thuốc: Thuốc tránh thai; Progestin.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên tránh thai đường uống: 0,35 mg norethisteron hoặc 5 mg norethisteron acetat.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Norethisteron và norethisteron acetat là progestin tổng hợp. Thuốc có tác dụng dược lý tương tự progestin. Ở nữ có estrogen nội sinh thỏa đáng, norethisteron làm biến đổi nội mạc tử cung tăng sinh do estrogen thành nội mạc tử cung tiết. Với liều thường dùng cho tránh thai, norethisteron ức chế tiết hormon FSH và LH, do đó ngăn cản quá trình trưởng thành của nang và hiện tượng phóng noãn. Thuốc có tác dụng ngừa thai ngay cả khi có phóng noãn. Khi dùng với liều tránh thai thông thường, thuốc có tác dụng làm đặc dịch nhày cổ tử cung, giảm thâm nhập tinh trùng và ngăn chặn nội mạc tử cung tăng sinh gây khó khăn cho trứng thụ tinh làm tổ. Thuốc làm giảm số lượng và chiều cao nhung mao tế bào lót mặt trong của vòi Fallop, làm trứng vận chuyển chậm. Khi dùng liều cao để trị ung thư, norethisteron có tác dụng ức chế tuyến yên hoặc tác dụng trực tiếp trên các chất lắng đọng ở u.
Norethisteron còn có tác dụng androgen yếu. Thuốc gây nam tính hóa, tổn thương gan và vàng da mạnh hơn medroxyprogesteron acetat.
Norethisteron acetat là dạng ester của acid acetic với norethisteron.
Dược động học
Norethisteron hấp thu qua đường tiêu hóa, sau khi chuyển hóa bước một ở gan, thuốc đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương 1 - 2 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng của thuốc là 64%.
Thuốc có dược động học 2 pha; sau pha phân bố đầu tiên là pha thải trừ kéo dài, có nửa đời khoảng 8 giờ hoặc hơn. Thể tích phân bố V_d = 4 lít/kg.
Norethisteron gắn mạnh vào protein, khoảng 60% vào albumin và 35% vào globulin, gắn với hormon sinh dục (SHGB). Khi dùng với một estrogen, tỷ lệ gắn vào SHGB tăng.
Chuyển hóa ở gan khi uống thông qua phản ứng khử và liên hợp với glucuronid và sulfat. 50 - 80% liều đào thải vào nước tiểu (> 50% dưới dạng chất chuyển hóa) và tới 40% liều vào phân (20 - 40% dưới dạng chất chuyển hóa).
Norethisteron acetat bị thủy phân nhanh thành norethisteron, chủ yếu do mô ruột (esterase ruột).

Chỉ định
Điều trị bệnh vô kinh thứ phát, xuất huyết tử cung bất thường do rối loạn nội tiết.
Bệnh lạc nội mạc tử cung.
Phòng tránh thai, dùng đơn độc khi có chống chỉ định dùng estrogen, hoặc phối hợp với estrogen.
Dùng trong liệu pháp thay thế hormon ở phụ nữ mãn kinh.

Chống chỉ định
Quá mẫn với norethindron hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.
Tiền sử hoặc đang mắc viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối thuyên tắc tĩnh mạch, bao gồm huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và tắc mạch phổi (PE).
Rối loạn chức năng gan hoặc ung thư gan.
Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.
Ung thư vú hoặc nghi ngờ ung thư vú.
Chảy máu âm đạo chưa được chẩn đoán.
Người mang thai; sảy thai bị bỏ sót (thai chết trong tử cung khi tuổi thai dưới 20 tuần và mô thai không được tống xuất ra ngoài).

Thận trọng
Norethindron có tiềm năng độc tính giống progestin, nên khi dùng cần thận trọng như khi dùng progestin. Trước khi dùng norethindron, cần thăm khám thực thể, bao gồm thăm khám vú và các cơ quan trong tiểu khung, làm test Papanicolaou.
Khi thấy chảy máu kinh nguyệt bất thường trong khi dùng norethindron đơn độc để tránh thai, cần loại trừ các nguyên nhân không phải do thuốc.
Progestin có thể gây tổn thương mạch máu ở võng mạc, nên phải ngừng thuốc trong khi chờ thăm khám khi thấy đột nhiên mất thị lực, hoàn toàn mất thị lực, đột nhiên lồi mắt, nhìn đôi hoặc đau nửa đầu.
Phải dùng norethindron thận trọng cho phụ nữ đái tháo đường, vì thuốc có thể gây giảm dung nạp glucose ở người dùng phối hợp estrogen - progestin.
Phải dùng thuốc thận trọng đối với người tăng lipid máu vì có tác dụng không mong muốn đến chuyển hóa lipid.

Phải dùng norethindron thận trọng và giám sát chặt khi dùng cho người có bệnh dễ nặng lên do ứ dịch (như hen, động kinh, đau nửa đầu hoặc suy tim, suy thận). Phải thận trọng đối với người có tiền sử trầm cảm; phải ngừng thuốc nếu trầm cảm tái lại trong khi điều trị.
Phải thận trọng khi dùng thuốc lâu dài vì chưa xác định được tác động của liệu pháp lâu dài đến chức năng tuyến yên, buồng trứng, tuyến thượng thận, gan và tiết niệu.
Thầy thuốc và người bệnh phải cảnh giác đối với các dấu hiệu sớm nhất của nghẽn mạch huyết khối (như viêm tĩnh mạch huyết khối, nghẽn động mạch phổi, thiểu năng tuần hoàn não, tắc động mạch vành, huyết khối võng mạc, huyết khối màng treo ruột). Phải ngừng thuốc ngay khi một trong các bệnh đó xảy ra hoặc nghi xảy ra.

Thời kỳ mang thai

Dùng norethisteron trong 3 tháng đầu của thời kì mang thai có thể gây những bất thường trên bộ phận sinh dục như tật lỗ tiểu thấp ở nam và nam hóa mức độ nhẹ bộ phận sinh dục ngoài ở nữ. Do đó, cần tránh dùng thuốc trong suốt thời kì mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào được sữa mẹ, do vậy cần sử dụng thận trọng đối với phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chưa xác định được tần suất ADR.
Tim mạch: Huyết khối và tắc mạch não, huyết khối tĩnh mạch sâu, phù.
TKTW: Trầm cảm, chóng mặt, nhức đầu, mất ngủ, đau nửa đầu.
Da: Trứng cá, nám da, rậm lông, mẩn ngứa, mày đay.
Nội tiết và chuyển hóa: Vô kinh, kinh nguyệt không đều, căng tức ngực, băng huyết.
Tiêu hóa: Buồn nôn, tăng hoặc giảm cân.
Sinh dục, tiết niệu: Thay đổi tiết dịch cổ tử cung, xước cổ tử cung.
Gan: Vàng da ứ mật, thay đổi chức năng gan.
Mắt: Viêm dây thần kinh thị giác (có hoặc không mất thị lực), tắc mạch võng mạc.
Hô hấp: Tắc mạch phổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nên kiểm tra sức khỏe người bệnh trước khi dùng norethisteron, trong đó đặc biệt chú ý vú, các cơ quan vùng khung chậu và huyết áp; định kì kiểm tra lại trong suốt thời gian dùng thuốc. Do nguy cơ xuất hiện huyết khối tắc mạch, cần theo dõi chặt chẽ người bệnh và ngừng ngay khi có bất cứ một trong số rối loạn sau: Huyết khối tắc mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối mạc treo. Khi có một trong các dấu hiệu sau xuất hiện hoặc nặng lên: Đột ngột mất thị lực hoặc dần dần mà không giải thích được, mắt lồi, song thị, phù gai thị, tổn thương mạch máu võng mạc hoặc đau nửa đầu, giảm dung nạp glucose, tăng huyết áp, vàng da ứ mật, vô kinh, trầm cảm, ứ dịch, giãn tĩnh mạch cần ngừng thuốc ngay và có biện pháp điều trị thích hợp.

Liều lượng và cách dùng

Nên uống thuốc vào một thời điểm nhất định trong ngày.
Vô kinh, xuất huyết tử cung bất thường: Norethisteron 5 - 10 mg/ngày hoặc norethisteron acetat 2,5 - 10 mg/ngày trong vòng 5 - 10 ngày trong suốt nửa sau của chu kì kinh nguyệt.
Lạc nội mạc tử cung: Norethisteron 10 - 25 mg/ngày hoặc norethisteron acetat 5 mg/ngày trong 14 ngày liên tiếp, sau đó cách 2 tuần tăng thêm 2,5 mg/ngày cho tới liều tối đa 15 mg/ngày, tiếp tục điều trị trong vòng 6 - 9 tháng hoặc tạm ngừng nếu có băng huyết.
Tránh thai: Norethisteron 0,35 mg/ngày hoặc norethisteron acetat 0,6 mg/ngày khi dùng đơn độc hoặc norethisteron 0,5 -1 mg/ngày và norethisteron acetat 1 - 1,5 mg/ngày khi dùng phối hợp với một estrogen. Uống hàng ngày. Bắt đầu vào ngày đầu tiên của chu kì kinh nguyệt hoặc sau khi sảy thai, phá thai. Nếu đang dùng viên tránh thai phối hợp, nên bắt đầu một ngày sau khi uống viên tránh thai phối hợp lần cuối. Trường hợp quên thuốc: Uống một viên thuốc ngay khi nhớ ra, uống viên thuốc kế tiếp vào giờ thường lệ, tiếp tục uống những viên thuốc còn lại của vỉ thuốc theo đúng tiến độ. Sử dụng một phương pháp tránh thai dự phòng trong 48 giờ nếu quên uống thuốc hoặc uống chậm hơn 3 giờ so với giờ thường lệ.
Dùng trong liệu pháp thay thế hormon trong thời kỳ mãn kinh: Uống liên tục hàng ngày, norethisteron 0,7 mg hoặc norethisteron acetat 0,5 - 1 mg, hoặc phác đồ theo chu kỳ, norethisteron hoặc norethisteron acetat 1 mg/ngày trong 10 - 12 ngày của chu kỳ 28 ngày.

Tương tác thuốc

Thuốc chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4. Tránh phối hợp norethisteron với acitretin và griseofulvin.
Thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của: Benzodiazepin, selegilin, voriconazol.
Một số thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của norethisteron: Selegilin, dược liệu có hoạt tính progestogen.
Thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của các thuốc chống đông kháng vitamin K.
Một số thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của norethisteron: Acitretin, aminoglutethimid, aprepitant, barbiturat, carbamazepin, colesevelam, các chất cảm ứng mạnh CYP3A4, darunavir, deferasirox, felbamat, fosaprepinytoin, griseofulvin, mycophenolat, oxcarbazepin, phenytoin, dẫn chất rifamycin, rufinamid, dẫn chất của acid retinoic.

Độ ổn định và bảo quản

Norethisteron cần được bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ thích hợp, khoảng 25 ^{o}C.

Quá liều và xử trí

Dùng quá liều có thể gây buồn nôn, nôn, vú to và chảy máu âm đạo. Không có thuốc giải độc đặc hiệu nên phải điều trị triệu chứng.
Nếu dùng quá liều với lượng lớn và được phát hiện sớm (trong vòng 4 giờ) có thể rửa dạ dày.

Thông tin qui chế

Norethisteron và norethisteron enantat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

NORFLOXACIN

Tên chung quốc tế: Norfloxacin.

Mã ATC: J01MA06, S01AE02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm quinolon (phân nhóm fluoroquinolon).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 200 mg, 400 mg;
Dung dịch tra mắt: 0,3%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Norfloxaxin là một thuốc kháng khuẩn nhóm quinolon (dẫn chất fluoroquinolon) tương tự ciprofloxacin. Thuốc có tác dụng diệt vi khuẩn do ức chế enzym DNA - gyrase và topoisomerase IV, là những enzym cần thiết cho quá trình tái sinh sản DNA của vi khuẩn, do đó thuốc ngăn sự sao chép của thể nhiễm sắc khiến cho vi khuẩn không sinh sản được.
Norfloxacin có tác dụng diệt khuẩn với cả vi khuẩn ưa khí Gram dương và Gram âm. Norfloxacin có tác dụng với hầu hết các tác nhân gây bệnh đường tiết niệu thông thường nhất như: *Escherichia*

coli, Proteus mirabilis, Staphylococcus saprophyticus. Ngoài ra, norfloxacin cũng có tác dụng diệt các vi khuẩn gây bệnh đường tiết niệu khác như *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. indol dương, *Pseudomonas aeruginosa* và *Streptococcus faecalis*. Norfoxacin cũng diệt *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Vibrio cholerae* và *Yersina enterocolitica*, và các vi khuẩn có liên quan. Nó còn có tác dụng diệt *Neisseria gonorrhoeae* (cả các chủng tạo penicilinase hoặc không tạo ra penicilinase).

Chlamydia và các vi khuẩn yếm khí như *Bacteroides* spp. không nhạy cảm với norfloxacin.

Norfloxacin cũng thường có tác dụng ngay khi vi khuẩn đã kháng với acid nalidixic.

In vitro, norfloxacin ức chế đa số các chủng nhạy cảm gây bệnh ở mắt như *Acinetobacter calcoaceticus, Aeromonas hydrophila, Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*. Đa số các chủng *Pseudomonas aeruginosa* bị ức chế bởi norfloxacin ở nồng độ 4 microgam/ml hoặc thấp hơn. Norfloxacin tác dụng yếu hơn ciprofloxacin chống các chủng gây bệnh nhạy cảm *in vitro*, và cũng yếu hơn ciprofloxacin trong một số mô hình viêm giác mạc gây ra bởi *Pseudomonas aeruginosa, in vivo*.

Kháng thuốc:

Kháng norfloxacin có thể tạo ra *in vitro* đối với 1 số chủng *Enterobacteriaceae* và *P. aeruginosa*. Kháng norfloxacin do đột biến tự phát rất hiếm. Kháng norfloxacin phát triển trong khi điều trị < 1% người bệnh, thường đa số báo cáo do *Acinetobacter*, enterococci, *Klebsiella pneumoniae* và *Ps. aeruginosa*.

Các chủng *N. gonorrhoeae* giảm tính nhạy cảm với fluoroquinolon ngày càng tăng. Các chủng của *N.gonorrhoeae* kháng một fluoroquinolon thì cũng kháng với các fluoroquinolon khác (như ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin) nhưng vẫn có thể nhạy cảm với ceftriaxon.

Cơ chế kháng thuốc: Chưa được biết rõ. Một số chủng (như Serratia) kháng thuốc là do đột biến làm thay đổi đơn vị phụ A của DNA gyrase. Một số khác (*E. coli*, *Ps. aeruginosa*) kháng thuốc là do thay đổi protein porin ở màng ngoài và/hoặc các yếu tố khác tác động đến tính thấm của vi khuẩn đối với thuốc. Chưa có chứng cứ nào kháng norfloxacin qua plamid.

Kháng chéo: Có thể có giữa norfloxacin và các fluroquinolon khác, nhưng thường không có kháng chéo với các aminoglycosid, beta-lactam, macrolid, tetracyclin, cotrimoxazol.

Dược động học

Sau khi uống, norfloxacin hấp thu nhanh nhưng không hoàn toàn từ đường tiêu hóa (khoảng 30 - 40% liều uống được hấp thu). Khi uống liều 400 mg norfloxacin, trong vòng 1 - 2 giờ nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương vào khoảng 1,5 mg/lít. Thức ăn có thể làm chậm sự hấp thu của thuốc. Khoảng 14% thuốc gắn với protein huyết tương. Hấp thu không bị ảnh hưởng khi chức năng thận giảm. Thuốc kháng acid chứa magnesi hydroxyd hoặc nhôm hydroxyd làm giảm sinh khả dụng norfloxacin. Ở người lớn, có chức năng thận bình thường, uống nhiều liều cho thấy nồng độ đỉnh huyết thanh không tăng và thuốc không tích lũy. Nồng độ norfloxacin ổn định trong huyết thanh đạt được vào ngày thứ hai điều trị.

Phân bố: Thuốc có thể được phân bố rộng rãi, nhưng thông tin này còn hạn chế. Norfloxacin xâm nhập tốt vào các mô của đường tiết niệu - sinh dục. Thuốc qua nhau thai. Có nồng độ thuốc tương đối cao ở mật. Norfloxacin được bài tiết theo hai đường: Lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận. Nồng độ thuốc tối đa trong nước tiểu đạt được sau khi uống thuốc 2 giờ. Nồng độ diệt khuẩn của thuốc trong nước tiểu được duy trì trong vòng 12 giờ. Nửa đời của thuốc trong huyết tương khoảng 3 - 4 giờ và kéo dài ở người suy thận. Đối với những người suy thận ở mức độ trung bình có Cl_{cr} < 30 ml/phút, nửa đời của thuốc trong huyết tương kéo dài tới 6,5 giờ hoặc hơn. Khoảng 30% liều được đào thải vào nước tiểu dưới dạng không biến đổi trong vòng 24 giờ. Norfloxacin hòa tan ít nhất trong nước tiểu có pH 7,5. Một vài chất chuyển hóa được tìm thấy ở gan và một số chất đã được xác định trong nước tiểu. Khoảng 30% liều uống thải trừ qua phân.

Chỉ định

Dùng cho người lớn để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu có hoặc không có biến chứng và viêm tuyến tiền liệt do các vi khuẩn nhạy cảm.

Thuốc đã từng được chỉ định trong viêm đường tiêu hóa nhiễm khuẩn (kể cả bệnh tiêu chảy và lỵ trực khuẩn), bệnh lậu nhưng hiện nay không khuyến cáo.

Dung dịch tra mắt norfloxacin được dùng trong điều trị viêm kết mạc, viêm mi mắt, viêm sụn mi do các chủng vi khuẩn nhạy cảm.

Chống chỉ định

Đối với người quá mẫn với norfloxacin hoặc với các quinolon, hoặc với bất cứ thành phần nào trong chế phẩm. Người có tiền sử bị viêm gân hoặc hoặc đứt gân liên quan đến sử dụng thuốc nhóm quinolon. Trẻ em dưới 18 tuổi (tại cuối thời kỳ phát triển).

Thận trọng

Viêm gân hoặc đứt gân đã xảy ra khi dùng kháng sinh nhóm quinolon, ở mọi lứa tuổi, nhưng nguy cơ này tăng lên khi dùng đồng thời với các corticosteroid, người cấy ghép tạng và người bệnh trên 60 tuổi. Phải ngừng điều trị norfloxacin nếu người bệnh bị viêm đau đứt gân, và sau đó phải chống chỉ định dùng fluoroquinolon ở những người bệnh này.

Thận trọng với người cao tuổi có giảm chức năng thận, dùng liều bằng 1/2 so với liều của người bình thường.

Phải dùng thận trọng cho các người bệnh bị động kinh hay có tiền sử về các rối loạn TKTW.

Nói chung phải dùng thận trọng đối với các người bệnh suy gan hoặc suy thận nếu Cl_{cr} < 10 ml/phút; phải giảm liều lượng thuốc và theo dõi Cl_{cr}.

Không nên dùng mọi fluoroquinolon cho trẻ em và thiếu niên. Các thuốc fluoroquinolon và các quinolon khác đã được thông báo gây bệnh khớp ở nhiều loài động vật chưa trưởng thành.

Phải dùng thận trọng đối với các người bệnh bị viêm khớp do có thể tăng nguy cơ đứt gân.

Tránh dùng đồng thời với các thuốc chống loạn nhịp loại III và loại Ia; sử dụng thận trọng với các thuốc khác có thể kéo dài khoảng QT_c.

Do có phản ứng mẫn cảm với ánh sáng, cần tránh phơi nắng.

Thời kỳ mang thai

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát về sử dụng norfloxacin trên người mang thai. Giống như hầu hết các thuốc fluoroquinolon khác, thuốc liên quan tới thoái hóa sụn ở động vật chưa trưởng thành. Norfloxacin không nên sử dụng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Trong thời gian cho con bú không nên dùng vì có khả năng gây bệnh khớp và ngộ độc nặng cho các trẻ đang bú. Trong những trường hợp cần thiết phải dùng norfloxacin, sau khi đã cân nhắc lợi ích - nguy cơ, thì cần ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Norfloxacin thường dễ dung nạp. Tỷ lệ toàn bộ ADR khoảng 3%.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy, đau/co cứng cơ bụng.

Hệ TKTW: Đau đầu, chóng mặt.

Gan: Tăng enzym gan.
Máu: Tăng bạch cầu ái toan.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Thần kinh: Sốt, trạng thái mơ nàng.
Da: Phát ban, ngứa, nhạy cảm ánh sáng, ngoại ban.
Tiêu hóa: Nôn, ỉa chảy, đau bụng, táo bón, chán ăn.
Hiếm gặp, ADR<1/1 000
TKTW: Chán ăn, ngủ không yên giấc, trầm cảm, lo lắng, tình trạng kích động, bị kích thích, sảng khoái, mất định hướng, ảo giác.
Tiêu hóa: Viêm miệng, viêm đại tràng màng giả.
Cơ - xương: Đau khớp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Ngừng dùng norfloxacin.
Khi kê đơn một fluoroquinolon, cần phải cân nhắc lợi hại. Đa số người bệnh dung nạp thuốc, nhưng có thể xảy ra một số ADR nghiêm trọng, tuy hiếm (tác dụng đối với hệ thần kinh, kéo dài khoảng QT, viêm đại tràng ỉa chảy do *Cl. difficile*, thận, gan, tủy xương, glucose huyết). Phải ngừng thuốc khi ADR nặng. Nếu thấy đau, viêm gân cơ, phải ngừng điều trị và nằm nghỉ, hạn chế vận động khi có dấu hiệu đầu tiên viêm gân. Tránh ra nắng. Tránh dùng phối hợp với các thuốc kéo dài khoảng QT (erythromycin, thuốc chống loạn thần, thuốc chống trầm cảm ba vòng…)

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Phải uống norfloxacin ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn hoặc uống sữa; uống với một cốc nước đầy. Trong ngày phải uống nhiều nước để lượng nước tiểu đào thải ít nhất từ 1 200 ml đến 1 500 ml mỗi ngày ở người lớn.
Liều lượng:
Do nguy cơ tạo tinh thể - niệu, nhà sản xuất khuyến cáo không được vượt quá liều thường dùng 400 mg/lần, ngày uống 2 lần ở người lớn, chức năng thận bình thường.
Viêm bàng quang cấp và viêm tuyến tiền liệt cấp: 400 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 7 - 10 ngày (trong 3 ngày đối với nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng ở nữ), hoặc dùng liều trên để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng do vi khuẩn nhạy cảm như *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* hoặc *Proteus mirabilis.*
Nhiễm khuẩn mạn đường tiết niệu dưới tái phát: 400 mg, 2 lần/ngày trong 12 tuần; liều có thể giảm xuống 400 mg, 1 lần/ngày nếu có đáp ứng thỏa đáng trong 4 tuần đầu**.**
Viêm tuyến tiền liệt mạn: 400 mg, 2 lần/ngày, trong 28 ngày.
Liều trong suy thận: Cần giảm liều. Đối với nhiễm khuẩn đường tiết niệu: 400 mg/lần, 1 lần/ngày khi $Cl_{cr} \leq 30$ ml/phút/1,73 m^2.
Lậu không biến chứng: 1 liều duy nhất 800 mg, nhưng hiện nay không khuyến cáo.
Nhiễm khuẩn mắt: Nhỏ mắt dung dịch 0,3 % norfloxacin.

Tương tác thuốc
Những công trình nghiên cứu, một số các báo cáo nêu lên: Các chất kháng acid có chứa nhôm, magnesi hydroxyd làm giảm sự hấp thu từ 50 - 98% norfloxacin trong huyết thanh. Dùng Maalox 2 giờ sau khi uống norfloxacin, lượng norfloxacin hấp thu bị giảm khoảng 1/3. Norfloxacin dùng cùng calci carbonat làm giảm từ 50 - 60% sự hấp thu. Norfloxacin không bị ảnh hưởng bởi bismut subsalicylat. Cơ chế giảm hấp thu norfloxacin khi có mặt các ion nhôm và magnesi được giải thích như sau: Một vài nhóm chức (3-carbonyl và 4-oxo) của kháng sinh này kết hợp với các ion trên tạo ra trong ruột các chelat không tan và làm giảm hấp thu, hơn nữa các chelat tạo thành ít có tác dụng kháng khuẩn.
Sử dụng cùng với probenecid không ảnh hưởng tới nồng độ norfloxacin trong huyết thanh nhưng sự bài tiết thuốc trong nước tiểu giảm.
Khi dùng norfloxacin cùng với theophylin và cyclosporin, nồng độ của hai chất này tăng trong huyết tương.
Norfloxacin cũng như các quinolon khác làm tăng tác dụng của chất chống đông máu dạng uống như warfarin hoặc những dẫn xuất của nó. Khi sử dụng chúng cần phải theo dõi thời gian đông máu bằng các xét nghiệm thích hợp.
Các chế phẩm đa sinh tố có chứa sắt và kẽm không được sử dụng cùng hoặc trong vòng 2 giờ với norfloxacin vì có thể làm thay đổi độ hấp thu, làm cho nồng độ norfloxacin trong huyết thanh và nước tiểu giảm.
Norfloxacin cũng như các quinolon khác có thể ảnh hưởng tới chuyển hóa của cafein, làm giảm độ thanh thải cafein và kéo dài nửa đời của cafein trong huyết tương.
Norfloxacin có thể làm giảm tác dụng của BCG, mycophenolat, sulfonylurê, vắc xin thương hàn.
Tránh dùng đồng thời norfloxacin với các thuốc sau: Artemether, BCG, dronedaron, pimozid, lumefantrin, nilotinib, nitrofurantoin, quinin, tetrabenazin, thioridazin, tolvaptan, toremifen, vandetanib, vemurafenib, ziprasidon.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ phòng khoảng 25 ^oC, trong bao bì kín. Tránh ẩm và ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với norfloxacin quá liều, nên chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ, gồm có:
Gây nôn hoặc rửa dạ dày.
Bồi phụ nước và điện giải đầy đủ.
Điều trị hỗ trợ.

Thông tin qui chế
Norfloxacin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Gyrablock; Incarxol; Kaduzol; Kaxacin; Loxone; Negaflox; Noramtec; Norbiotic; Norgiecin; Norlife; Opefloxim 400.

NYSTATIN

Tên chung quốc tế: Nystatin.

Mã ATC: A07AA02, D01AA01, G01AA01.

Loại thuốc: Thuốc chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng
Kem dùng ngoài 100 000 đơn vị/g; mỡ dùng ngoài 100 000 đơn vị/g; thuốc rửa 100 000 đơn vị/ml; thuốc đặt âm đạo 100 000 đơn vị/viên;
Thuốc bột: 100 000 đơn vị/g; hỗn dịch 100 000 đơn vị/ml;
Viên nén 500 000 đơn vị; viên nang 500 000 đơn vị, 1 triệu đơn vị.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Nystatin là một polyen, kháng sinh chống nấm được chiết xuất từ dịch nuôi cấy nấm *Streptomyces noursei,* bột màu vàng, rất ít tan trong nước. Nystatin có tác dụng kìm hãm hoặc diệt nấm tùy thuộc vào nồng độ và độ nhạy cảm của nấm, không tác động đến vi khuẩn chí bình thường trên cơ thể. Nhạy cảm nhất là các nấm men và có tác dụng rất tốt trên *Candida albicans*. Nystatin không có tác dụng với vi khuẩn, động vật nguyên sinh và virus.
Nystatin có tác dụng chống nấm do liên kết với các sterol ở màng tế bào nấm, làm biến đổi tính thấm và chức năng của màng, nên kali và các thành phần tế bào thiết yếu khác bị cạn kiệt. Nystatin dung nạp tốt ngay cả khi điều trị lâu dài và hiếm gây kháng thuốc. Khi

kháng thuốc, *Candida* kháng nystatin thì cũng kháng các polyen chống nấm khác. Các triệu chứng nhiễm nấm *Candida* sẽ giảm trong vòng 24 - 72 giờ.

Nystatin có tác dụng chống bội nhiễm *Candida albicans* đường tiêu hóa trong quá trình điều trị kháng sinh. Thuốc được dùng tại chỗ, không dùng để điều trị nhiễm nấm *Candida* toàn thân.

Dược động học

Nystatin hấp thu kém qua đường tiêu hóa, không hấp thu qua da hay niêm mạc khi dùng tại chỗ, thải trừ chủ yếu qua phân dưới dạng chưa chuyển hóa.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị nhiễm nấm *Candida* ở da và niêm mạc (miệng, đường tiêu hóa, âm đạo).

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với nystatin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Nếu có phản ứng quá mẫn xảy ra, nên ngừng thuốc ngay và có biện pháp xử lý thích hợp.

Không chỉ định dùng cho nhiễm nấm toàn thân vì thuốc không hấp thu qua đường tiêu hóa.

Cần cảnh báo cho người bệnh khi dùng viên đặt âm đạo, không được tự ngừng điều trị, ngay cả khi có kinh nguyệt hoặc chậm có kết quả. Nếu điều trị không có kết quả cần kiểm tra xem có phải nhiễm thêm vi khuẩn không.

Thời kỳ mang thai

Chưa biết rõ thuốc có ảnh hưởng đến thai nhi hay không, tuy vậy không nên dùng nystatin cho phụ nữ có thai trừ khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có bài tiết vào sữa mẹ hay không, nên thận trọng với người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nystatin hầu như không độc và không gây mẫn cảm, thuốc dung nạp tốt ở tất cả các lứa tuổi kể cả trẻ nhỏ suy yếu và ngay cả khi dùng kéo dài.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, rối loạn tiêu hóa sau khi uống thuốc, nhất là khi sử dụng liều quá 5 triệu đơn vị một ngày.

Da: Mày đay, ngoại ban.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Gây kích ứng tại chỗ. Hội chứng Steven-Johnson.

Liều lượng và cách dùng

Nhiễm nấm Candida đường ruột, thực quản:

Người lớn: Uống viên nén hoặc nang 500 000 hoặc 1 000 000 đơn vị/lần, 3 lần hoặc 4 lần một ngày.

Trẻ nhỏ: Uống hỗn dịch 100 000 đơn vị hoặc hơn/lần, 4 lần một ngày cho tới 14 ngày nếu cần. Đối với trẻ trên 1 tháng tuổi có hệ miễn dịch kém (nhiễm HIV), dùng liều cao hơn (500 000 đơn vị, 4 lần/ngày). Nystatin được dùng phối hợp với kháng sinh để ức chế sự phát triển của vi khuẩn đường ruột.

Phòng nhiễm nấm *Candida* đường ruột ở bệnh nhân dùng kháng sinh phổ rộng: 1 000 000 đơn vị/ngày.

Nhiễm nấm Candida niêm mạc miệng:

Trẻ sơ sinh thiếu tháng và trẻ sơ sinh: 100 000 đơn vị/lần, 4 lần một ngày hoặc 50 000 đơn vị vào mỗi bên miệng, 4 lần một ngày, dùng dạng hỗn dịch.

Trẻ nhỏ: 200 000 đơn vị/lần, 4 lần một ngày hoặc 100 000 đơn vị vào mỗi bên miệng, 4 lần một ngày, dùng dạng hỗn dịch.

Trẻ em và người lớn: Dùng viên ngậm hoặc hỗn dịch 400 000 - 600 000 đơn vị/lần, 4 lần một ngày.

Dạng hỗn dịch phải lắc đều trước khi dùng và nên giữ cho thuốc tiếp xúc với chỗ bị tổn thương càng lâu càng tốt trước khi nuốt và người bệnh nên tránh ăn uống trong vòng 1 giờ sau khi dùng thuốc. Đối với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, bôi hỗn dịch nystatin vào niêm mạc miệng. Điều trị phải tiếp tục ít nhất 48 giờ sau khi hết triệu chứng quanh miệng. Nếu sau 14 ngày điều trị, vẫn còn triệu chứng, cần xem lại chẩn đoán.

Phòng nhiễm nấm ở miệng của trẻ sơ sinh do mẹ bị nhiễm nấm âm đạo: 100 000 đơn vị/lần/ngày.

Nhiễm nấm âm đạo:

Người lớn: Đặt 1 viên 100 000 đơn vị đến 200 000 đơn vị một ngày, dùng vào lúc đi ngủ, trong 14 ngày hoặc lâu hơn, dạng viên đặt hoặc dạng kem. Có thể dùng viên đặt phối hợp với metronidazol.

Tổn thương ngoài da: Mỡ, gel, kem hoặc bột mịn chứa 100 000 đơn vị/g, bôi 2 - 4 lần một ngày cho tới khi khỏi hẳn. Với những chỗ thương tổn ẩm ướt, tốt nhất nên dùng dạng bột.

Tương tác thuốc

Bị mất tác dụng kháng *Candida albican*s nếu dùng đồng thời riboflavin phosphat.

Khi dùng nystatin theo đường uống, tránh dùng các thuốc làm thay đổi nhu động ruột, các thuốc bao niêm mạc tiêu hóa, vì làm cản trở tác dụng của nystatin.

Độ ổn định và bảo quản

Viên đặt âm đạo: Bảo quản trong tủ lạnh là tốt nhất, tránh nhiệt độ cao, ẩm và tránh ánh sáng.

Viên uống, thuốc mỡ, và hỗn dịch: Bảo quản ở nhiệt độ phòng từ 15 - 25 ^{o}C, trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Rửa dạ dày, sau đó dùng thuốc tẩy và điều trị hỗ trợ thích hợp.

Thông tin qui chế

Nystatin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Binystar; Nyst Thuốc rơ miệng; Nystafar; Nystatab; Sachenyst; Supofun.

OCTREOTID ACETAT

Tên chung quốc tế: Octreotide acetate.

Mã ATC: H01CB02.

Loại thuốc: Polypeptid tổng hợp ức chế tăng trưởng, tương tự somatostatin (một hormon hạ đồi).

Dạng thuốc và hàm lượng

Ống tiêm hoặc lọ dung dịch 50; 100; 200; 500; 1 000 microgam/ml (tính theo octreotid) để tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch.

Lọ thuốc bột 10; 20; 30 mg (tính theo octreotid), kèm lọ 2 ml dung môi để pha thành hỗn dịch tiêm bắp có tác dụng kéo dài. Có thể được cung cấp cả gạc tẩm ethanol, kim tiêm, bơm tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Octreotid là một polypeptid tổng hợp, có cấu trúc và tác dụng dược lý tương tự somatostatin tự nhiên, được phân lập đầu tiên ở vùng dưới đồi, nhưng octreotid có nửa đời thải trừ và tác dụng kéo dài hơn.

Octreotid có tác dụng ức chế tiết một số hormon thùy trước tuyến yên, ức chế chức năng tuyến tụy nội và ngoại tiết; ức chế tiết serotonin; các peptid dạ dày - ruột - tuỵ như gastrin, peptid ruột

vận mạch (VIP), insulin, glucagon, secretin, motilin, polypeptid tuyến tụy, hormon tăng trưởng; ức chế nhu động dạ dày - ruột, túi mật; làm giảm lưu lượng máu nội tạng; kích thích sự hấp thu dịch và điện giải qua đường tiêu hóa.

Octreotid có tác dụng mạnh hơn somatostatin. Thuốc ức chế giải phóng somatotropin - hormon tăng trưởng (GH) mạnh hơn giải phóng insulin và glucagon, có nửa đời trong huyết tương và thời gian tác dụng dài hơn somatostatin và không có hiện tượng tăng tiết hormon trở lại khi ngừng thuốc. Octreotid ức chế tiết somatotropin trong điều kiện bình thường và cả khi bị kích thích. Thuốc cũng ức chế đáp ứng của lutropin (hormon sinh hoàng thể) đối với hormon giải phóng gonadotropin và ức chế giải phóng hormon kích thích tuyến giáp (TSH).

Vì vậy, octreotid được dùng để điều trị những biểu hiện bất thường như đỏ bừng mặt và ỉa chảy do hội chứng carcinoid, ỉa chảy toàn nước do các u tiết VIP. Thuốc cũng làm giảm nồng độ GH và/hoặc yếu tố tăng trưởng I có hoạt tính kiểu insulin (IGF-I) ở người bị bệnh to cực. Thời gian tác dụng của octreotid acetat thay đổi, nhưng có thể kéo dài tới 12 giờ tùy theo loại u.

Dược động học

Octreotid hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi tiêm dưới da, sinh khả dụng 100%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 25 - 40 phút. Nồng độ đỉnh trong huyết tương ở người tình nguyện khoẻ mạnh là 5,2 nanogam/ml sau khi tiêm dưới da liều 100 microgam 25 phút.

Octreotid liên kết với protein huyết tương khoảng 65% chủ yếu gắn vào lipoprotein, đôi khi có thể gắn vào albumin. Thuốc phân bố được vào các mô của cơ thể và qua được hàng rào nhau thai. Thể tích phân bố là 13,6 lít.

Độ thanh thải khoảng 10 lít/giờ, nhưng dược động học của octreotid không tuyến tính, khi dùng liều cao, độ thanh thải giảm.

Nửa đời thải trừ khoảng 1,5 giờ và kéo dài hơn ở người cao tuổi, có thể lên đến 3,7 giờ ở người xơ gan và 3,4 giờ ở người gan nhiễm mỡ và người suy thận. Độ thanh thải ở người suy thận phải lọc thận nhân tạo chỉ là 4,5 lít/giờ.

Thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận. Khoảng 1/3 liều dùng được thải trừ qua nước tiểu ở dạng không bị biến đổi (phần lớn chuyển hóa qua gan). Dược động học của octreotid ở người bị bệnh to cực khác người tình nguyện khoẻ mạnh. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt 2,8 nanogam/ml sau khi tiêm dưới da 100 microgam 42 phút. Thuốc liên kết với huyết tương 41%; thể tích phân bố là 21,6 lít và độ thanh thải là 16 lít/giờ.

Chỉ định

U carcinoid (để điều trị triệu chứng): U tiết hormon tăng trưởng, u tiết VIP, u tiết glucagon.

Bệnh to cực (acromegaly), kể cả trường hợp phẫu thuật, xạ trị hoặc dùng thuốc chủ vận thụ thể dopamin không có kết quả.

Thuốc còn được dùng để phòng ngừa tai biến do phẫu thuật tụy, xuất huyết giãn tĩnh mạch, ỉa chảy do HIV.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với octreotid hoặc một thành phần nào đó có trong thuốc.

Thận trọng

Dùng octreotid có thể gây ra một số tác dụng của somatostatin nội sinh trên chức năng và nhu động dạ dày - ruột, đường mật, dung nạp glucose và một số chức năng nội tiết khác. Do đó:

Cần phải theo dõi sỏi túi mật (siêu âm túi mật cách 6 - 12 tháng một lần).

Kiểm tra thường xuyên glucose huyết.

Chú ý đến suy giáp, cần phải theo dõi thị lực vì tăng tiết hormon tăng trưởng do u tuyến yên có thể phát triển lan rộng, ảnh hưởng đến thị trường của mắt.

Có thể gây giảm đường huyết nghiêm trọng ở bệnh nhân đái tháo đường typ I, nhưng có thể gây tăng đường huyết quá mức ở bệnh nhân đái tháo đường typ II hoặc bệnh nhân không đái tháo đường.

Do ảnh hưởng lên nhu động ruột, hấp thu nước và chất điện giải và các ảnh hưởng trên đường tiêu hóa khác, cần lưu ý octreotid làm rối loạn hấp thu các thuốc dùng qua đường uống, các vitamin tan trong dầu. Cần phải theo dõi nhịp tim (nhịp chậm xoang, rối loạn dẫn truyền) trong khi điều trị octreotid.

Kiểm tra hàm lượng kẽm, ở bệnh nhân mất quá nhiều nước cần truyền dung dịch dinh dưỡng.

Các chất cấu trúc tương tự như somatostatin có thể làm giảm chuyển hóa các chất bị chuyển hóa qua cytochrom P_{450}, nhà sản xuất khuyến cáo thận trọng khi sử dụng đồng thời octreotid với các thuốc có chỉ số điều trị thấp và bị chuyển hóa chính do CYP3A4.

Cần chú ý, ở những bệnh nhân có quá trình điều trị kéo dài, đáp ứng lâm sàng và sinh hóa đối với octreotid có thể bị suy giảm ở một mức độ nhất định.

Octreotid dạng dung dịch được dung nạp tốt ở trẻ em, vì vậy, có thể dùng cho trẻ em từ 1 tháng tuổi. Trẻ em dùng octreotid có thể bị chậm phát triển. Chưa nghiên cứu dùng octreotid hỗn dịch cho trẻ em.

Người cao tuổi cũng dung nạp thuốc tốt (đã dùng cho người đến 83 tuổi). Tuy nhiên, do độ thanh thải và nửa đời của octreotid ở người cao tuổi kéo dài hơn, nên cần giảm liều dùng.

Người bị suy thận đang phải lọc thận nhân tạo, nửa đời của octreotid tăng nhiều, do đó, cần phải giảm liều. Chưa nghiên cứu ảnh hưởng của suy gan trên dược động học của octreotid.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên chuột cống trắng và thỏ, dùng liều tính theo cân nặng gấp 30 lần liều dùng cho người, thấy thuốc qua được hàng rào nhau thai, nhưng chưa thấy có ảnh hưởng đến sinh sản của chuột hoặc thỏ mẹ và tổn hại cho thai.

Chưa nghiên cứu đủ và có kiểm tra dùng octreotid cho phụ nữ mang thai. Mới điều trị được 6 phụ nữ mang thai bị bệnh to cực, song chưa thấy có tai biến cho mẹ và bất thường cho con. Dù sao, chỉ dùng octreotid cho phụ nữ mang thai khi thấy thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa xác định được octreotid có vào được sữa mẹ không. Nếu cần dùng cho phụ nữ nuôi con bú cần thận trọng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Octreotid nói chung dung nạp tốt. Các tai biến thường xảy ra, nhưng chỉ từ nhẹ đến vừa và thường tự khỏi. Rất ít trường hợp phải ngừng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Gan, mật: Nhiều cặn trong túi mật, sỏi mật, viêm túi mật, viêm đường dẫn mật, tắc mật, viêm gan ứ mật.

Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, khó chịu, phân ít, trướng bụng, đầy hơi, mót rặn, phân mỡ, chán ăn, phân không màu. Từ 1- 4%, viêm ruột kết, khó nuốt, kém hấp thu chất béo, viêm dạ dày - ruột, viêm lợi, viêm lưỡi, khô miệng, mất vị giác.

Da: Ngứa, đau và mẩn đỏ, ban đỏ ở chỗ tiêm dưới da, đau ở chỗ tiêm bắp, chủ yếu là do thuốc có tính acid (pH khoảng 4,2).

Thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, bứt rứt, mệt mỏi, suy nhược (> 16%), đau, mất cảm giác, mất ngủ (5 - 15%). Từ 1 - 4%, dáng đi bất thường, quên, trầm cảm, khó phát âm, ảo giác, đau dây thần kinh, buồn ngủ, chóng mặt.

Nội tiết: Tăng và hạ glucose huyết, giảm caroten huyết thanh, suy tuyến giáp (5 - 12%), bướu cổ (5 - 8%). Từ 1- 4%, giảm kali, giảm protein huyết, gút, suy mòn, bất lực.

Cơ - xương: Đau lưng (> 16%), đau khớp, đau cơ, mệt mỏi, rét run, dị cảm (5 - 15%).

Hô hấp: Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, khó thở (> 16%), ho, viêm họng, viêm xoang, viêm mũi (5 - 15%).
Tim mạch: Tăng huyết áp, loạn nhịp tim, biến đổi điện tâm đồ, nhịp tim nhanh, phù ngoại vi (5 - 15%), ngừng tim, phù, máu tụ, suy tim sung huyết, viêm tĩnh mạch (1 - 4%).
Mắt: Nhìn mờ, rối loạn thị giác.
Thận - tiết niệu: Sỏi thận (5 - 15%), đái rắt, nhiễm khuẩn đường tiết niệu (1 - 4%).
Khác: Triệu chứng cúm sinh kháng thể với octreotid (> 16%), dị ứng, toát mồ hôi (5 - 15%).
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Gan, mật: Vàng da, tăng transaminase, viêm tuỵ.
Tiêu hoá: Táo bón, co thắt trực tràng, xuất huyết tiêu hóa, phân bất thường, khó tiêu, chán ăn, khô miệng.
Da: Rụng tóc, mỏng da, da có vảy, thâm tím da, ngứa, ban.
Thần kinh: Bồn chồn, co giật, giảm trí tuệ, choáng váng, dị cảm, nặng đầu, mất ngủ, run, tê cóng.
Nội tiết: Tiết nhiều sữa, suy giáp, bướu cổ.
Tim mạch: Phù, tăng huyết áp, huyết khối tĩnh mạch, thiếu máu, suy tim sung huyết, đánh trống ngực, hạ huyết áp thế đứng, ngất, đau ngực, biến đổi điện tim đồ, loạn nhịp tim, nhịp chậm xoang.
Xương - cơ: Đau lưng, đau cơ, co cứng cơ, đau khớp, đau chân, đau tay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tai biến tiêu hóa thường xảy ra trong tuần đầu điều trị và tự mất trong quá trình điều trị. Để giảm tai biến tiêu hóa, nên dùng thuốc xa bữa ăn, vào khoảng giữa các bữa ăn và trước khi đi ngủ. Bên cạnh đó, giảm lượng chất béo trong bữa ăn cũng có tác dụng giảm ADR.
Tai biến gan - mật thường xảy ra (40 - 60%) do thuốc ức chế co bóp túi mật, làm giảm tiết mật, thay đổi về hấp thu chất béo. Cần siêu âm túi mật và đường mật trước khi điều trị và định kỳ 6 tháng một lần trong điều trị. Nếu bị sỏi mật, phải ngừng thuốc. Nếu đau nặng do sỏi mật, phải phẫu thuật lấy sỏi.
Phải theo dõi chức năng tuyến giáp, xác định mỡ trong phân và định lượng caroten trong huyết thanh. Nếu thấy có diễn biến xấu, phải giảm liều. Với bệnh nhân có tiền sử suy giáp, xem xét sử dụng thêm các thuốc hormon tuyến giáp.

Liều lượng và cách dùng

Cách pha thuốc và cách dùng thuốc

Octreotid acetat dạng dung dịch có thể tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Tiêm dưới da hấp thu chậm hơn nên tác dụng kéo dài hơn và dễ dùng cho người bệnh hơn. Tiêm tĩnh mạch thường chỉ dùng trong trường hợp cấp cứu, cần có tác dụng nhanh để kiểm soát các triệu chứng do u carcinoid gây ra.
Để giảm bớt nguy cơ tai biến trên đường tiêu hóa, tránh tiêm thuốc trong bữa ăn, mà phải tiêm vào thời gian giữa các bữa ăn và lúc đi ngủ.
Khi tiêm dưới da, nên tiêm mỗi chỗ một lượng thuốc nhỏ để đỡ đau ở chỗ tiêm, vị trí tiêm cần luân chuyển. Tránh tiêm nhiều lần ở một chỗ trong thời gian ngắn.
Cần hướng dẫn thật chi tiết kỹ thuật tiêm dưới da vô khuẩn cho người bệnh và người nhà, để họ có thể tự tiêm được.
Khi tiêm tĩnh mạch nhanh (khi bị cơn carcinoid), octreotid acetat dạng dung dịch có thể dùng trực tiếp không cần pha loãng. Nhưng theo một số nhà sản xuất, phải pha loãng theo tỷ lệ không dưới 1 : 1 cho đến không quá 1 : 9 với natri clorid 0,9%. Tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 đến 5 phút kết hợp với kiểm tra điện tâm đồ.
Để tiêm truyền tĩnh mạch, phải pha loãng trong 50 - 200 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% và truyền ngắt quãng trong 15 - 30 phút. Các dung dịch đã pha loãng phải được dùng trong vòng 24 giờ.
Octreotid dạng hỗn dịch chỉ được tiêm bắp và phải được dùng dưới sự giám sát của thầy thuốc. Dạng hỗn dịch không được tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch.
Lọ thuốc bột octreotid acetat và lọ dung môi cần lấy ra khỏi tủ lạnh và để ở nhiệt độ phòng 30 - 60 phút trước khi pha thuốc. Lấy dung môi cho vào lọ thuốc bột, trộn thật đều thành hỗn dịch theo đúng như bản hướng dẫn của nhà sản xuất rồi dùng ngay. Nên tiêm vào cơ mông, vì tiêm vào cơ delta sẽ rất khó chịu. Cần luân chuyển vị trí tiêm ở cơ mông để giảm kích ứng. Hỗn dịch đã pha chế chưa dùng ngay, cần để tủ lạnh 2 - 8^{o}C và tránh ánh sáng.

Liều lượng:

Liều dùng của octreotid acetat được tính theo octreotid.
Do có sự khác nhau nhiều về mức độ nặng nhẹ của các triệu chứng, nên không thể quy định liều cụ thể được. Liều dùng cho mỗi người phải tuỳ theo đáp ứng của người bệnh (về triệu chứng và kết quả xét nghiệm) và sự dung nạp thuốc.
Người lớn, liều khởi đầu tiêm dưới da là 50 - 100 microgam/lần, ngày 1 - 3 lần (thường dùng 50 microgam mỗi lần, ngày 2 lần). Liều về sau có thể tăng dần tùy theo đáp ứng và dung nạp của người bệnh. Liều mỗi ngày thường được chia ra 2 - 3 lần.
Chưa xác định được liều tối đa, nhưng đã dùng đến liều 3 000 microgam/ngày chia ra 5 lần hoặc nhiều lần hơn; thậm chí đã dùng liều một lần đến 120 mg truyền tĩnh mạch trong 8 giờ cho người lớn khoẻ mạnh mà không thấy có tai biến nặng. Tuy nhiên, vẫn chưa có nghiên cứu đầy đủ về những ảnh hưởng lâu dài khi sử dụng thuốc ở liều cao như ADR trên đường tiêu hóa, gan - mật.
Cần hiệu chỉnh liều cho trẻ em, bệnh nhân suy thận, xơ gan hoặc gan nhiễm mỡ. Vì độ thanh thải và thải trừ của thuốc thay đổi theo tuổi và tình trạng của các bệnh lý trên.
U carcinoid
Để điều trị ỉa chảy và nóng bừng do u carcinoid ở người lớn, khởi đầu nên dùng octreotid dạng dung dịch. Liều trung bình là 300 (100 - 600) microgam mỗi ngày, chia ra 2 - 4 lần, dùng trong 2 tuần. Liều duy trì trung bình đối với đa số người bệnh trong các nghiên cứu lâm sàng là 450 microgam/ngày. Một số người bệnh đáp ứng với liều 50 microgam mỗi ngày, nhưng có người phải dùng tới liều 1 500 microgam; tuy nhiên, kinh nghiệm dùng liều lớn hơn 750 microgam còn ít.
Sau 2 tuần, người bệnh nào đáp ứng tốt với octreotid dạng dung dịch, nên chuyển sang dùng octreotid dạng hỗn dịch, với liều khởi đầu là 20 mg, tiêm bắp, 4 tuần một lần trong 2 tháng; nhưng ít nhất trong 2 tuần đầu kể từ khi bắt đầu dùng octreotid dạng hỗn dịch, vẫn phải tiếp tục dùng octreotid dạng dung dịch tiêm dưới da với liều cũ. Trong một số trường hợp, sau khi ngừng octreotid dạng dung dịch (sau khi đã dùng thêm 2 tuần), nếu vẫn còn triệu chứng bệnh, thì phải dùng octreotid dạng dung dịch tiếp thêm 1 - 2 tuần nữa.
Sau 2 tháng điều trị với liều 20 mg (4 tuần một lần), nếu vẫn còn triệu chứng bệnh, thì tăng liều lên 30 mg, tiêm bắp, 4 tuần một lần. Trái lại, nếu cơ bản không còn triệu chứng bệnh, thì giảm liều còn 10 mg, tiêm bắp, 4 tuần một lần.
Các liều octreotid hỗn dịch lớn hơn 30 mg chưa được thử nghiệm và cũng không khuyến cáo dùng.
Trong quá trình điều trị dùng octreotid dạng hỗn dịch, nếu thấy triệu chứng bệnh xuất hiện trở lại, phải dùng octreotid dạng dung dịch tiêm dưới da, với liều bằng liều trước khi chuyển sang dùng octreotid dạng hỗn dịch.
Để kiểm soát nhanh hạ huyết áp và các biểu hiện khác của cơn carcinoid, cần tiêm tĩnh mạch nhanh dung dịch octreotid, liều 50 -

500 microgam và nhắc lại nếu cần. Truyền tĩnh mạch kéo dài với liều 50 microgam mỗi giờ trong 8 - 24 giờ cũng đã được dùng để điều trị cơn carcinoid.

Tiêm dưới da liều 250 - 500 microgam, 1 - 2 giờ trước khi gây mê, để phòng ngừa cơn carcinoid xảy ra khi phẫu thuật. Nếu thận trọng hơn, có thể phòng ngừa bằng cách: 24 - 48 giờ trước khi gây mê hoặc dùng hóa trị liệu, tiêm dưới da dung dịch octreotid với liều 150 - 250 microgam, cách 6 - 8 giờ một lần.

U tiết VIP

Để điều trị ỉa chảy toàn nước do u tiết VIP ở người lớn, khởi đầu nên tiêm dưới da dung dịch octreotid với liều 200 - 300 (trong phạm vi 100 - 750) microgam mỗi ngày chia 2 - 4 lần, trong 2 tuần. Liều cụ thể bao nhiêu phải dựa vào đáp ứng và dung nạp của từng người bệnh, nhưng hạn chế dùng liều lớn hơn 450 microgam mỗi ngày.

Nếu sau ít nhất 2 tuần, người bệnh đáp ứng tốt với octreotid dạng dung dịch, có thể chuyển sang dùng octreotid dạng hỗn dịch với liều 20 mg, tiêm bắp, cách 4 tuần một lần trong 2 tháng. Cùng với sử dụng hỗn dịch tiêm, nên tiếp tục dùng octreotid dạng dung dịch tiêm dưới da thêm 2 tuần, có khi đến 3 - 4 tuần để tránh triệu chứng bệnh trở lại hoặc trầm trọng hơn.

Sau 2 tháng điều trị với liều 20 mg (4 tuần một lần), nếu triệu chứng bệnh vẫn còn, thì tăng liều lên 30 mg, tiêm bắp, cách 4 tuần một lần. Trái lại, nếu về cơ bản không còn triệu chứng bệnh, thì giảm liều còn 10 mg, tiêm bắp, cách 4 tuần một lần.

Cũng như trường hợp u carcinoid, liều > 30 mg/ngày chưa được nghiên cứu và cũng không khuyến cáo. Trong quá trình đang dùng octreotid dạng hỗn dịch, nếu thấy triệu chứng bệnh trở lại, lại phải dùng octreotid dạng dung dịch tiêm dưới da, với liều bằng liều trước khi chuyển sang dùng octreotid dạng hỗn dịch.

Bệnh to cực

Để điều trị bệnh to cực, khởi đầu cũng dùng octreotid dạng dung dịch tiêm dưới da với liều 50 microgam mỗi lần, ngày 3 lần. Điều chỉnh liều dựa vào định lượng nồng độ GH sau khi tiêm octreotid được 0 - 8 giờ, cho đến khi nồng độ GH và IGF-I trở về bình thường (GH < 5 nanogam/ml, IGF-I < 1,9 đơn vị/ml với nam và 2,2 đơn vị/ml với nữ). Liều 100 - 200 microgam/lần, ngày 3 lần, cho kết quả tối đa ở hầu hết các người bệnh. Tuy nhiên, một số trường hợp cần dùng đến liều 500 microgam/lần, ngày 3 lần. Thời gian dùng thuốc ít nhất trong 2 tuần để xác định tính dung nạp thuốc của người bệnh.

Nếu sau 2 tuần, người bệnh đáp ứng tốt với octreotid dạng dung dịch, có thể chuyển sang dùng octreotid dạng hỗn dịch với liều 20 mg, tiêm bắp, cách 4 tuần một lần trong 3 tháng. Sau đó, liều octreotid dạng hỗn dịch được điều chỉnh dựa vào nồng độ GH, IGF-I và triệu chứng lâm sàng.

Người bệnh có nồng độ GH từ 2,5 nanogam/ml trở xuống, nồng độ IGF-I bình thường và triệu chứng bệnh kiểm soát được tốt, liều duy trì là 20 mg tiêm bắp, cách 4 tuần 1 lần.

Người bệnh có nồng độ GH từ 1 nanogam/ml trở xuống, nồng độ IGF-I bình thường và triệu chứng bệnh kiểm soát tốt, liều nên giảm còn 10 mg tiêm bắp, cách 4 tuần 1 lần.

Người bệnh có nồng độ GH trên 2,5 nanogam/ml, nồng độ IGF-I cao trên bình thường và triệu chứng lâm sàng không kiểm soát được, liều phải tăng lên 30 mg tiêm bắp, cách 4 tuần 1 lần.

Nếu người bệnh không đáp ứng với liều 30 mg, liều có thể tăng lên 40 mg, tiêm bắp, cách 4 tuần 1 lần. Tuy nhiên, không nên dùng liều trên 40 mg.

Người bệnh đã được dùng xạ trị tuyến yên, hàng năm, cần ngừng dùng octreotid dạng hỗn dịch khoảng 4 đến 8 tuần, để đánh giá tác dụng và xem xét có nên tiếp tục dùng octreotid dạng hỗn dịch không.

Phòng ngừa tai biến do phẫu thuật tụy

Tiêm dưới da 100 microgam octreotid dạng dung dịch, ngày 3 lần, trong 7 ngày liên tiếp, bắt đầu ít nhất 1 giờ trước khi mổ.

Tương tác thuốc

Dịch dinh dưỡng: Người bệnh được truyền dịch dinh dưỡng, nếu phối hợp dùng octreotid có thể dẫn đến tăng nồng độ kẽm trong huyết tương và làm giảm hấp thu của các thuốc uống khác.

Insulin: Người bệnh đái tháo đường đang điều trị bằng insulin, nếu phối hợp với octreotid, dễ xảy ra hạ glucose huyết, vì octreotid làm giảm tiết glucagon; do đó, khi phối hợp phải giảm liều insulin.

Bromocriptin: Khi phối hợp với octreotid, sinh khả dụng của bromocriptin tăng, do đó, có thể phải giảm liều bromocriptin.

Ciclosporin: Phối hợp với octreotid sẽ làm giảm nồng độ ciclosporin trong huyết tương; do đó, phải tăng liều ciclosporin. Nhưng khi đang phối hợp mà ngừng dùng octreotid, phải giảm liều ciclosporin.

Tránh sử dụng đồng thời octreotid với một trong các thành phần sau: Nilotinib, tetrabenazin, thioridazin, ziprasidon.

Octreotid có thể tăng nồng độ hoặc tác dụng của: Codein, pegvisomant, tetrabenazin, thioridazin, ziprasidon, tác nhân kéo dài thời gian QT.

Nồng độ và tác dụng của octreotid có thể tăng bởi: Alfuzosin, ciprofloxacin, gadobutrol, nilotinib và các dược liệu có tác dụng hạ đường huyết.

Độ ổn định và bảo quản

Octreotid được bảo quản trong lọ hoặc ống tiêm kín, để ở 2 - 8 °C, tránh ánh sáng. Để ở nhiệt độ thường (20 - 30 °C), octreotid ổn định được 14 ngày. Không nên đưa kim tiêm vào lọ quá 10 lần để tránh nhiễm khuẩn.

Octreotid acetat dung dịch đã pha trong glucose 5% tiêm để tiêm truyền tĩnh mạch, cần sử dụng trong vòng 24 giờ; pha trong dung dịch natri clorid 0,9% tiêm, ổn định 96 giờ ở nhiệt độ phòng.

Octreotid acetat bột chưa pha có thể bảo quản được lâu nếu để ở tủ lạnh 2 - 8 °C, tránh ánh sáng. Hỗn dịch pha ra phải dùng ngay, không để quá 60 phút ở nhiệt độ thường.

Lọ thuốc dùng nhiều lần, sau 14 ngày kể từ ngày dùng lần đầu, nếu còn thuốc cũng phải vứt bỏ.

Ống tiêm octreotid acetat chỉ được mở ngay trước khi dùng và dùng xong một lần, nếu còn thuốc cũng phải vứt bỏ.

Tương kỵ

Có hãng sản xuất đã khuyến cáo là octreotid có thể hấp phụ vào chất dẻo. Tuy nhiên, một dung dịch octreotid acetat nồng độ 200 microgam/ml ở 5 °C đựng trong một bơm tiêm bằng polypropylen ổn định được trong 60 ngày.

Cũng có báo cáo là octreotid acetat tương hợp với các dung dịch dinh dưỡng tiêm truyền. Nhưng có hãng sản xuất khuyến cáo là octreotid tương kỵ với các dung dịch này, vì có thể tạo thành chất liên hợp glycosyloctreotid, làm giảm hiệu quả điều trị của octreotid.

Quá liều và xử trí

Cho đến nay chưa thấy báo cáo về quá liều xảy ra ở người bệnh. Tiêm tĩnh mạch nhanh cho người tình nguyện khoẻ mạnh liều 1 mg; hoặc truyền tĩnh mạch 30 mg trong 20 phút hoặc 120 mg trong 8 giờ, không thấy có tai biến gì nghiêm trọng.

Liều gây chết khi tiêm tĩnh mạch ở chuột nhắt trắng là 72 mg/kg, và ở chuột cống trắng là 18 mg/kg.

Thông tin quy chế

Octreotid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Austretide; DBL Octreodtide; Jintrotide; Octremon; Octresendos; Octride 100; Oxamik Inj; Sandostatin.

OFLOXACIN

Tên chung quốc tế: Ofloxacin.

Mã ATC: J01MA01, S01AE01, S02AA16.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm quinolon.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ofloxacin dùng để uống, tiêm và tra mắt.

Viên nén: 200 mg, 300 mg, 400 mg.

Dung dịch tiêm: 4 mg/ml, 5 mg/ml, 20 mg/ml, 40 mg/ml.

Thuốc tra mắt: 3 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ofloxacin là một kháng sinh tổng hợp thuộc họ quinolon trong nhóm fluoroquinolon giống như ciprofloxacin, nhưng ofloxacin khi uống có khả dụng sinh học cao hơn (trên 95%). Ofloxacin có phổ kháng khuẩn rộng bao gồm:

Chủng nhạy cảm: Vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Bacillus anthracis, Staphylococcus* nhạy cảm với methicilin. Vi khuẩn ưa khí Gram âm: *Acinetobacter*, chủ yếu *Acinetobacter baumannii*, *Branhamella catarrhalis*, *Borderella pertussis*, *Campylobacter, Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Legionella, Morganella morganii, Neisseria pasteurella, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia, Pseudomonas aeroginosa, Salmonella serratia, Shigella, Vibrio, Yersinia,* Vi khuẩn kỵ khí: *Mobiluncus, Propionibacterium acnes*. Vi khuẩn khác: *Mycoplasma hominis*.

Chủng nhạy cảm vừa: Vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Corynebacterium, Streptococcus, Streptococcus pneumoniae.* Chủng khác: *Chlamydiae, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum.*

Chủng kháng thuốc: Vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Enterococcus, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Staphylococcus* kháng methicilin. Vi khuẩn kỵ khí: trừ *Mobiluncus* và *Propionibacterium acnes*.

Mycobacterium không điển hình: *In vitro*, ofloxacin có hoạt tính vừa phải đối với một số chủng *Mycobacterium* (*Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium fortuitum*, kém hơn với *Mycobacterium kansasii* và kém hơn nữa đối với *Mycobacterium avium).*

Kháng thuốc có thể phát triển trong quá trình điều trị thông qua các đột biến ở các gen của nhiễm sắc thể của vi khuẩn mã hoá DNA-gyrase hoặc topoisomerase hoặc thông qua vận chuyển thuốc tích cực ra khỏi tế bào. Kháng thuốc đã tăng lên từ khi đưa vào sử dụng fluoroquinolon, đặc biệt đối với *Pseudomonas* và *Staphylococcus, Clostridium jejuni Salmonella, Neisseria gonorrhoeae* và *S. pneumoniae.*

Ofloxacin có tác dụng diệt khuẩn mạnh. Cơ chế tác dụng chưa được biết đầy đủ. Giống như các thuốc quinolon kháng khuẩn khác, ofloxacin ức chế DNA-gyrase của nhiều vi khuẩn Gram âm và ức chế topoisomerase IV của nhiều vi khuẩn Gram dương là những enzym cần thiết trong quá trình nhân đôi, phiên mã và tu sửa DNA của vi khuẩn.

Ofloxacin được hấp thu nhanh và tốt qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng qua đường uống khoảng 100% và có nồng độ đỉnh huyết tương 3 - 4 microgam/ml, 1 - 2 giờ sau khi uống 1 liều 400 mg. Hấp thu bị chậm lại khi có thức ăn nhưng tỷ lệ hấp thu không bị ảnh hưởng. Nửa đời trong huyết tương là 5 - 8 giờ; trong trường hợp suy thận, có khi kéo dài 15 - 60 giờ tùy theo mức độ suy thận, khi đó cần điều chỉnh liều. Ofloxacin được phân bố rộng khắp vào các dịch cơ thể, kể cả dịch não tủy và xâm nhập tốt vào các mô. Khoảng 25% nồng độ thuốc trong huyết tương gắn vào protein huyết tương. Thuốc qua nhau thai và tiết qua sữa. Có nồng độ tương đối cao trong mật.

Khi dùng liều đơn, ít hơn 10% ofloxacin được chuyển hóa thành desmethyl-ofloxacin và ofloxacin N-oxyd. Desmethyl-ofloxacin có tác dụng kháng khuẩn trung bình. Tuy vậy thận vẫn là nơi thải chính ofloxacin, thuốc được lọc qua cầu thận và bài tiết qua ống thận. 75 - 80% thuốc được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa trong 24 đến 48 giờ, làm nồng độ thuốc cao trong nước tiểu. Dưới 5% thuốc được bài tiết dưới dạng chuyển hóa trong nước tiểu; 4 đến 8% thuốc bài tiết qua phân. Chỉ một lượng nhỏ ofloxacin được thải bằng thẩm phân máu.

Ở người cao tuổi sau khi dùng 1 liều duy nhất 200 mg, nửa đời kéo dài nhưng không làm thay đổi nhiều nồng độ huyết thanh cực đại.

Chỉ định

Ofloxacin được dùng trong các bệnh:

Viêm phế quản nặng do vi khuẩn, viêm phổi.

Nhiễm khuẩn *Chlamydia* tại cổ tử cung hoặc niệu đạo có hoặc không kèm lậu, lậu không biến chứng, viêm tuyến tiền liệt, viêm đường tiết niệu.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm.

Viêm đại tràng do nhiễm khuẩn. Bệnh than.

Thuốc tiêm tĩnh mạch chỉ dùng trong bệnh viện và cho người lớn bị nhiễm khuẩn rất nặng do vi khuẩn được xác định là nhạy cảm.

Chống chỉ định

Chống chỉ định với người có tiền sử quá mẫn với ofloxacin, các quinolon khác và/hoặc các thành phần khác có trong chế phẩm.

Các thuốc diệt khuẩn fluoroquinolon như ciprofloxacin, ofloxacin có thể gây thoái hóa sụn khớp ở các khớp chịu lực trên súc vật thực nghiệm. Vì vậy không nên dùng cho trẻ dưới 18 tuổi, người mang thai và cho con bú.

Thiếu hụt glucose-6-phosphat-deshydrogenase.

Thận trọng

Phải dùng thận trọng đối với người bệnh động kinh hoặc có tiền sử rối loạn thần kinh trung ương. Phải giảm liều đối với người bệnh bị suy thận.

Phải tránh phơi nắng hoặc tia cực tím vì có nguy cơ mẫn cảm ánh sáng.

Phải chú ý đến viêm gân, đặc biệt gân Achille ở người cao tuổi.

Hoạt tính của ofloxacin đối với *Mycobacterium tuberculosis* có thể làm xét nghiệm BK trở thành âm tính ở người bị lao phổi hoặc lao xương khớp.

Cũng như các kháng sinh phổ rộng khác, phải chú ý đến viêm đại tràng do *Clostridium difficile*, phải ngừng điều trị ofloxacin nếu đang dùng.

Thời kỳ mang thai

Ofloxacin qua nhau thai. Cũng phát hiện thấy ofloxacin trong nước ối của hơn một nửa số người mẹ mang thai có dùng thuốc. Chưa có những công trình được theo dõi đầy đủ trên người. Tuy vậy, vì ofloxacin và các fluoroquinolon khác gây bệnh về khớp ở súc vật non, không nên dùng ofloxacin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Ofloxacin có bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ tương tự như trong huyết tương. Các fluoroquinolon đã được biết là gây tổn thương vĩnh viễn ở sụn của những khớp chịu lực và cả nhiều dấu hiệu bệnh lý khác về khớp ở súc vật non. Vì vậy nếu không thay thế

được kháng sinh khác và vẫn phải dùng ofloxacin, thì không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường ofloxacin được dung nạp tốt. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn của ofloxacin, ciprofloxacin và các thuốc kháng khuẩn fluoro-quinolon khác tương tự tỷ lệ gặp khi dùng các quinolon thế hệ trước như acid nalidixic.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng và rối loạn tiêu hóa.

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, run, mất ngủ, ác mộng, rối loạn thị giác.

Da: Phát ban, ngứa, phản ứng da kiểu quá mẫn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Đau và kích ứng chỗ tiêm, đôi khi kèm theo viêm tĩnh mạch và viêm tĩnh mạch huyết khối.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Ảo giác, phản ứng loạn thần, trầm cảm, co giật.

Da: Viêm mạch, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử nhiễm độc của da.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị nếu có các phản ứng về tâm thần, thần kinh và quá mẫn (phát ban nặng).

Liều lượng và cách dùng

Người lớn:

Viêm phế quản đợt bệnh nặng do nhiễm khuẩn hoặc viêm phổi: Uống 400 mg/ngày, nên uống vào buổi sáng, tăng lên khi cần tới 400 mg cách 12 giờ/1 lần, trong 10 ngày.

Nhiễm *Chlamydia* (cổ tử cung và niệu quản): Uống 400 mg/ngày uống 1 lần hoặc chia thành liều nhỏ uống cách 12 giờ/1 lần, trong 7 ngày.

Lậu, không biến chứng: Uống 400 mg, 1 liều duy nhất.

Viêm tuyến tiền liệt mạn tính: Uống 200 mg, cách 12 giờ/1 lần, trong 28 ngày.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm: Uống 400 mg, cách 12 giờ/1 lần, trong 10 ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu:

Viêm bàng quang do *E. coli* hoặc *K. pneumoniae*: Uống 200 mg, cách nhau 12 giờ/1 lần, trong 3 ngày.

Viêm bàng quang do các vi khuẩn khác: Uống 200 mg, cách nhau 12 giờ/1 lần, trong 7 ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng: Uống 200 mg, cách 12 giờ/1 lần, trong 10 ngày.

Thuốc tiêm tĩnh mạch (200 mg cho ít nhất trong 30 phút): 400 mg/ngày chia làm 2 lần tiêm cách nhau 12 giờ. Liều này có thể tăng lên tới 600 mg/ngày nếu bệnh nhân béo và/hoặc bị nhiễm khuẩn nặng, đặc biệt ở những người suy giảm miễn dịch hoặc trong trường hợp bị nhiễm vi khuẩn trong bệnh viện loại kháng nhiều thuốc Gram âm như *Pseudomonas, Acinetobacter* và *Serratia* hoặc *Staphylococcus aureus*. Trong trường hợp sau, nên phối hợp với một kháng sinh khác thích hợp.

Trường hợp đặc biệt: Bệnh than: 800 mg/ngày chia làm 2 lần truyền, tiếp theo là uống 800 mg/ngày chia làm 2 lần. Thời gian điều trị: 8 tuần.

Người lớn suy chức năng thận:

Cl_{cr} > 50 ml/phút: Liều không thay đổi, uống cách 12 giờ/1 lần.

Cl_{cr}: 10 - 50 ml/phút: Liều không đổi, uống cách 24 giờ/1 lần.

Cl_{cr} < 10 ml/phút: Uống nửa liều, cách 24 giờ/1 lần.

Liều trẻ em cho tới 18 tuổi: Không khuyến cáo dùng.

Người cao tuổi: Điều chỉnh liều theo mức độ suy thận.

Thuốc tra mắt: Tra 1 giọt vào mỗi mắt, cách 2 - 4 giờ tra một lần, như vậy trong 2 ngày. Sau đó, tra ngày 4 lần, mỗi lần 1 giọt, thêm 5 ngày nữa. Chưa xác định được mức độ an toàn và hiệu quả ở trẻ dưới 1 năm tuổi.

Tương tác thuốc

Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu ofloxacin.

Thuốc chống đông máu: Ofloxacin làm tăng tác dụng của acenocoumarol và warfarin, có nguy cơ gây chảy máu. Phải kiểm tra thường xuyên INR. Có khi cần phải điều chỉnh liều thuốc chống đông máu trong thời gian điều trị ofloxacin và sau khi ngừng ofloxacin.

Sắt uống làm giảm hấp thu ofloxacin.

Sucralfat làm giảm hấp thu ofloxacin.

Tương kỵ

Vì nguy cơ kết tủa, không kết hợp heparin vào trong cùng dung dịch ofloxacin.

Quá liều và cách xử trí

Quá liều thường hay gặp ở người cao tuổi và 1/3 trường hợp là do không điều chỉnh liều cho phù hợp với chức năng thận.

Triệu chứng: Hay gặp nhất là những biểu hiện về thần kinh tâm thần như lú lẫn, cơn co giật, co giật cơ, ảo giác và các rối loạn gân - cơ. Khoảng QT có thể kéo dài, rối loạn tiêu hoá (nôn, loét niêm mạc miệng) có thể gặp trong 1 vài trường hợp quá liều levofloxacin.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu, điều trị triệu chứng. Phải theo dõi các biểu hiện thần kinh, làm điện tâm đồ để theo dõi khoảng QT. Phải theo dõi chức năng thận (creatinin huyết) để đánh giá khả năng đào thải thuốc. Trong những ngày sau, cần khuyên người bệnh tránh bắt các cơ gân làm việc quá sức và trở lại hoạt động thể lực dần dần. Thẩm phân máu, thẩm phân màng bụng không giúp ích để loại bỏ ofloxacin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong hộp đựng kín, nhiệt độ từ 15 - 30 ^{o}C. Tránh ánh sáng.

Thông tin qui chế

Ofloxacin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agoflox; Alpha Ofloxacin Tab; Amloxcin; Askarvid; Axon O; Becocef; Beefloxacin; Biloxcin; Biloxcin Eye; Bi-otra; Btoinfaxin; Cadiofax; Cenofxin; Colflox; Decinfort OPH; Dolocep; Eyeflur; Eyflox; Fixomina; Flamocin; Flikof 200; Flocinix; Flojocin; Florido; Floxcin-200; Floxmed 200; Floxur - 200; Fonalocin; Forrocine; Fudoflox; Getzacin; G-Flo-200; Gifloxin; Hipoflox; Hobacflox; Ileffexime; Ileffexime Otic; Illcexime; Illixime; Ivis oflo; Kaloxacin; Korucin; Kunoxy Plus; Kupfloxanal; Lovacin; Loxwin-200; Medliflox 200; Menazin; NadyOflox; Napocef; Nestoflox; Obenasin Tab.; Ocfo; Ocineye; Octacin; Octavic; Of-200; Ofbeat-200; Ofcin; Ofialin; OF-IV; Oflacin; Oflazex; Ofleye; Oflicine; Oflid; Oflife; OfIloDHG; Oflo Boston; Oflomax; Oflosun; Oflotab; Oflovid; Oflovid; Ofloxamarksans; Ofoxin 200; Ofus; Ofxaquin; Onszel; Orafort 200; Ovibar; Oxafar; Oxafok; Oxciu; Pharxacin; Philtelabit; pms - Ofloxacin; Ponaicef; Poxid; Proexen; Pyfloxat; Quinovid; Quinoxo Brookes; Remecilox 200; Rhyof; Shinpoong Fugacin; Staflox; Tabide; Tess 200; Thekyflox; Timifan; Traflocin; Tria-Flox; Vacoflox; Victocep; Vifloxacol; Vofluxi; Widrox-200; Xaflin; Zanocin; Zevid; Zofex.

OLANZAPIN

Tên chung quốc tế: Olanzapine.

Mã ATC: N05AH03.

Loại thuốc: Thuốc an thần kinh/Thuốc chống loạn thần.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg và 20 mg.
Viên nén phân tán 5 mg, 10 mg, 15 mg và 20 mg.
Thuốc tiêm 10 mg dùng để tiêm bắp.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Olanzapin là thuốc an thần kinh (thuốc chống loạn thần) không điển hình (thế hệ thứ hai) và là dẫn chất của dibenzodiazepin. Thuốc có nhiều đặc tính dược lý khác với các thuốc chống loạn thần điển hình là dẫn chất của phenothiazin hay butyrophenon như ít gây hội chứng ngoại tháp, ít làm tăng tiết prolactin, ít gây loạn vận động muộn khi điều trị kéo dài đồng thời có hiệu quả trên cả các biểu hiện dương tính, âm tính và ức chế của tâm thần phân liệt. Tác dụng chống loạn thần của olanzapin có cơ chế phức tạp và còn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Cơ chế này có liên quan đến tính đối kháng của thuốc ở các thụ thể serotonin typ 2 ($5\text{-}HT_{2A}$, $5\text{-}HT_{2C}$), typ 3 ($5\text{-}HT_3$), typ 6 ($5\text{-}HT_6$) và dopamin ở hệ thần kinh trung ương. Olanzapin có tác dụng ức chế và làm giảm đáp ứng (điều hòa âm tính) đối với thụ thể $5\text{-}HT_{2A}$, liên quan đến tác dụng chống hưng cảm của thuốc. Ngoài ra, olanzapin còn làm ổn định tính khí do một phần ức chế thụ thể D_2 của dopamin. Olanzapin dùng tiêm bắp để điều trị cơn động kinh cấp một phần do tác dụng an thần, làm dịu hơn là chỉ do tác dụng gây ngủ.

Olanzapin còn có tác dụng đối kháng với các thụ thể muscarin (M1, M2, M3, M4 và M5). Tác dụng kháng cholinergic của thuốc một mặt giải thích việc giảm nguy cơ xuất hiện hội chứng ngoại tháp, mặt khác lại liên quan đến một số tác dụng không mong muốn khác của olanzapin. Olanzapin cũng có tác dụng đối kháng thụ thể H1 của histamin và thụ thể alpha-1 adrenergic. Tác dụng này liên quan đến khả năng gây ngủ gà, hạ huyết áp tư thế khi sử dụng olanzapin.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, olanzapin hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua ống tiêu hóa, tuy nhiên do bị chuyển hóa bước 1 ở gan nên sinh khả dụng đường uống chỉ đạt 60%. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu thuốc. Nồng độ thuốc trong máu đạt cực đại khoảng 6 giờ (dao động từ 5 giờ đến 8 giờ) sau khi uống thuốc. Nồng độ thuốc trong huyết tương đạt trạng thái ổn định sau 7 - 10 ngày dùng liều nhắc lại. Khi tiêm bắp, nồng độ trong máu đạt cực đại sau khoảng 15 phút đến 45 phút với nồng độ đạt gấp 5 lần so với khi uống. Nồng độ trong huyết tương của olanzapin thay đổi giữa các cá thể, phụ thuộc vào tuổi, giới và việc bệnh nhân có hút thuốc hay không. Nồng độ thuốc trong máu ở phụ nữ cao hơn khoảng 30 - 40% so với nam giới. Khoảng nồng độ điều trị của olanzapin trong huyết tương còn chưa được xác định rõ. Mối tương quan giữa nồng độ thuốc trong máu với hiệu quả điều trị và độc tính của olanzapin chưa được xác lập.

Phân bố: Olanzapin phân bố nhanh và nhiều vào các mô, trong đó có thần kinh trung ương. Thể tích phân bố của thuốc khoảng 1 000 lít. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương khoảng 93%, chủ yếu liên kết với albumin và acid alpha-1 glycoprotein. Olanzapin và dẫn chất chuyển hóa liên hợp glucuronid qua được nhau thai và được bài xuất vào sữa mẹ. Lượng thuốc ổn định ở trẻ bú bằng khoảng 1,8% liều lượng thuốc của mẹ. Ngoài ra, nồng độ đỉnh trong sữa mẹ đạt được chậm hơn khoảng 5,2 giờ sau khi đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương người mẹ.

Chuyển hóa: Olanzapin được chuyển hóa ở gan trước khi thải trừ chủ yếu thông qua CYP1A2, một phần nhỏ thông qua CYP2D6 sau đó được liên hợp với acid glucuronic. Hai dẫn chất chuyển hóa chính là 4'-N-demethyl olanzapin và 10-N-glucuronid không còn giữ được hoạt tính của olanzapin.

Thải trừ: Sau khi uống, nửa đời thải trừ trong huyết tương của olanzapin khoảng 30 giờ (dao động từ 21 giờ đến 54 giờ). Nửa đời thải trừ trong huyết tương sau khi tiêm bắp tương tự như sau khi uống. Nửa đời thải trừ tăng lên khoảng 1,5 lần ở người cao tuổi. Thanh thải của olanzapin tăng khoảng 40% ở người hút thuốc so với người không hút thuốc và giảm khoảng 30% ở phụ nữ so với nam giới. Khoảng 57% và 30% lượng thuốc được đào thải tương ứng vào nước tiểu và phân, chủ yếu dưới dạng các dẫn chất chuyển hóa, một phần nhỏ (7%) dưới dạng nguyên vẹn. Dược động học của thuốc không thay đổi nhiều ở bệnh nhân suy thận.

Chỉ định

Tâm thần phân liệt, bệnh lưỡng cực: Đợt cấp hưng cảm hay hỗn hợp, bệnh lưỡng cực chu kỳ nhanh, kích động cấp do tâm thần phân liệt hoặc do bệnh lưỡng cực.

Đơn trị liệu tâm thần hưng cảm ở người lớn và trẻ em từ 12 - 18 tuổi (dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc chuyên khoa).

Điều trị cơn kích động hoặc các rối loạn hành vi trong tâm thần phân liệt và tâm thần hưng cảm ở người lớn (dùng dạng tiêm bắp của olanzapin).

Chống chỉ định

Phụ nữ cho con bú.

Quá mẫn với olanzapin.

Với đường tiêm bắp: Nhồi máu cơ tim cấp, đau thắt ngực không ổn định, hạ huyết áp hoặc chậm nhịp tim nặng, hội chứng suy nút xoang, mới được phẫu thuật tim mạch, bệnh nhân có nguy cơ glôcôm góc đóng.

Thận trọng

Trên bệnh nhi, mặc dù hiệu quả và độ an toàn của olanzapin ở trẻ dưới 18 tuổi còn chưa được thiết lập nhưng olanzapin đã được sử dụng có hiệu quả trong kiểm soát tâm thần phân liệt ở lứa tuổi này. Thuốc được chỉ định điều trị tâm thần phân liệt, phối hợp điều trị hưng cảm cho bệnh nhân từ 12 - 18 tuổi dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc chuyên khoa.

Thận trọng với các bệnh nhân cao tuổi có rối loạn tâm thần liên quan đến sa sút trí tuệ do nguy cơ làm tăng tỷ lệ tử vong, chủ yếu do nguyên nhân tim mạch (suy tim, đột tử) hoặc nhiễm khuẩn (viêm phổi).

Trẻ từ 13 đến 17 tuổi có xu hướng tăng cân và nguy cơ tăng lipid máu nhiều hơn so với người lớn. Vì vậy cần đánh giá nguy cơ lâu dài và kế hoạch điều trị chi tiết trước khi sử dụng olanzapin.

Thận trọng khi sử dụng olanzapin cho người có phì đại lành tính tuyến tiền liệt, glôcôm góc hẹp hoặc có tiền sử liệt ruột do tác dụng kháng cholinergic của thuốc.

Cần đánh giá thân nhiệt, thận trọng cho các bệnh nhân làm việc thể lực nặng, mất nước, đang được điều trị bằng các thuốc kháng cholinergic khác do nguy cơ làm tăng thân nhiệt của thuốc.

Thận trọng khi sử dụng olanzapin cho người có bệnh tim, bệnh mạch não hoặc các bệnh lý có khả năng gây hạ huyết áp (mất nước, giảm thể tích tuần hoàn, đang được điều trị bằng các thuốc chống tăng huyết áp) do khả năng tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế kèm theo nhịp chậm, ngất và ngừng nút xoang.

Thận trọng với khả năng làm giảm tập trung và hoạt động vận động liên quan đến tác dụng an thần của thuốc.

Thận trọng khi dùng olanzapin tiêm bắp với các dẫn chất benzodiazepin tiêm. Không khuyến cáo dùng đồng thời hai thuốc này. Trong trường hợp bắt buộc phải dùng, cần theo dõi chặt chẽ nguy cơ an thần quá mức, ức chế hô hấp và tim.

Thận trọng khi sử dụng olanzapin cho bệnh nhân đái tháo đường, bệnh nhân có đường huyết tăng (đường huyết lúc đói từ 100 đến 126 mg/decilít) do nguy cơ gây tăng đường huyết, thậm chí có thể

không kiểm soát được kể cả khi đã dừng thuốc. Cần theo dõi đường huyết trong quá trình điều trị.

Thận trọng với người cao tuổi, đặc biệt nữ giới do nguy cơ tăng rối loạn vận động muộn. Trong trường hợp xảy ra rối loạn này có thể cân nhắc khả năng dừng thuốc.

Thận trọng với bệnh nhân có các triệu chứng suy giảm chức năng gan, những bệnh nhân có các bệnh ảnh hưởng đến khả năng bảo tồn chức năng gan hoặc đang được điều trị bằng các thuốc gây độc với gan. Cần định kỳ định lượng nồng độ transaminase trong quá trình sử dụng olanzapin cho các đối tượng này.

Thận trọng khi dùng olanzapin cho bệnh nhân có tiền sử động kinh, chấn thương vùng đầu hoặc đang được điều trị bằng các thuốc có khả năng làm giảm ngưỡng động kinh do tác dụng co giật phụ thuộc vào liều có thể xuất hiện trong quá trình điều trị olanzapin

Thời kỳ mang thai

Tuy trên động vật không cho thấy ảnh hưởng của olanzapin trên thai nhưng do thiếu các dữ liệu trên người nên cần thận trọng khi sử dụng cho phụ nữ mang thai và cân nhắc nguy cơ - lợi ích trước khi bắt đầu điều trị cho đối tượng này.

Thời kỳ cho con bú

Olanzapin được bài xuất vào sữa có thể gây ra các tác dụng ức chế thần kinh trung ương ở trẻ bú mẹ do vậy cần tránh không sử dụng olanzapin cho phụ nữ đang cho con bú hoặc không cho con bú khi bắt buộc phải điều trị cho người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Thần kinh trung ương: Ngủ gà, hội chứng ngoại tháp, mất ngủ, chóng mặt, rối loạn phát âm, sốt, ác mộng, sảng khoái, quên, hưng cảm.

Tiêu hóa: Khó tiêu, táo bón, tăng cân, khô miệng, buồn nôn, nôn, tăng cảm giác thèm ăn.

Gan: Tăng ALT

Cơ - xương: Yếu cơ, run, ngã (đặc biệt ở người cao tuổi)

Tim mạch: Hạ huyết áp, nhịp nhanh, phù ngoại vi, đau ngực.

Da: Bỏng rát

Tại chỗ: Đau tại vị trí tiêm (tiêm bắp)

Nội tiết, chuyển hóa: Tăng cholesterol máu, tăng prolactin máu, tăng đường huyết, xuất huyết đường niệu.

Mắt: Giảm thị lực, viêm kết mạc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, nhịp chậm, kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ, tăng nhạy cảm với ánh sáng, động kinh.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Viêm tụy, hội chứng an thần kinh ác tính (tăng thân nhiệt, co cứng cơ, thay đổi trạng thái tâm trí kèm theo rối loạn hệ thần kinh tự quản: Nhịp tim và huyết áp không ổn định).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc trong trường hợp xuất hiện các biểu hiện của hội chứng an thần kinh ác tính. Điều trị hỗ trợ tích cực và theo dõi chặt bệnh nhân. Cần thận trọng khi sử dụng lại olanzapin cho bệnh nhân sau khi xuất hiện hội chứng an thần kinh ác tính: nên lựa chọn các thuốc ít gây hội chứng này hơn và cần tăng liều từ từ cho bệnh nhân.

Ngừng thuốc hoặc giảm liều olanzapin nếu xuất hiện loạn động muộn trong quá trình sử dụng thuốc.

Giảm liều hoặc dùng thuốc 1 lần/ngày lúc đi ngủ nếu xuất hiện buồn ngủ trong quá trình sử dụng olanzapin.

Sử dụng các biện pháp điều trị dùng thuốc hoặc không dùng thuốc để điều chỉnh rối loạn lipid máu nếu xuất hiện trong quá trình điều trị bằng olanzapin. Có thể cân nhắc sử dụng thay thế bằng các thuốc an thần kinh khác ít gây ảnh hưởng trên chuyển hóa lipid như risperidon, ziprasidon hay aripiprazol.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Olanzapin được dùng đường uống, có thể uống trong bữa ăn hoặc cách xa bữa ăn. Viên nén phân tán chứa olanzapin chỉ nên được tách khỏi vỉ thiếc ngay trước khi sử dụng, đặt ngay vào miệng để được hòa tan bởi nước bọt sau đó nuốt với nước hoặc không cần dùng nước. Khi dùng một nửa viên nén phân tán chứa olanzapin, phần còn lại của viên phải được bỏ ngay mà không để lại trong vỉ thiếc để sử dụng sau đó. Các bệnh nhân có biểu hiện buồn ngủ kéo dài có thể sử dụng liều hàng ngày vào buổi tối trước khi đi ngủ.

Với dạng tiêm bắp, dùng 2,1 ml nước cất pha tiêm (không dùng các dung dịch khác) để hòa tan 10 mg olanzapin dưới dạng bột pha tiêm trong đơn vị đóng gói. Dung dịch này cần được sử dụng trong vòng 1 giờ sau khi hòa tan, và chỉ được dùng để tiêm bắp sâu vào vùng cơ lớn, không được tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch.

Viên olanzapin bao chế qui ước và viên nén phân tán có tác dụng tương đương. Liều tiêm bắp 5 mg tạo ra nồng độ tối đa của olanzapin trong máu gấp khoảng 5 lần nồng độ sau khi uống liều tương đương.

Liều dùng của olanzapin phải được hiệu chỉnh thận trọng trên từng bệnh nhân và sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả. Liều dùng nên được tăng dần và chia thành nhiều liều trong ngày khi khởi đầu điều trị để giảm thiểu các tác dụng không mong muốn.

Liều dùng cho người lớn trên 18 tuổi:

Tâm thần phân liệt: Liều khởi đầu 5 - 10 mg, thường uống 1 lần/ngày. Liều có thể tăng khoảng 5 mg/ngày trong vòng 5 - 7 ngày cho tới liều đích 10 mg/ngày. Hiệu chỉnh liều ở giai đoạn sau thường phải cách nhau không dưới 7 ngày, tăng hoặc giảm 5 mg mỗi ngày cho tới liều tối đa khuyến cáo 20 mg/ngày. Liều duy trì: 10 - 20 mg/ngày, uống 1 lần.

Ghi chú: Liều 30 - 50 mg/ngày đã được sử dụng, tuy nhiên liều > 10 mg/ngày không chứng tỏ có hiệu quả lớn hơn. Độ an toàn và hiệu quả của thuốc ở mức liều > 20 mg/ngày còn chưa được xác định.

Thời gian điều trị tối ưu hiện chưa xác định được. Bệnh nhân đáp ứng với olanzapin cần phải tiếp tục điều trị (nếu cần thiết và dung nạp được thuốc) nhưng với liều thấp nhất có hiệu quả.

Đối với những bệnh nhân suy nhược, dễ hạ huyết áp rất nhạy cảm với tác dụng của olanzapin hoặc những bệnh nhân chuyển hóa olanzapin chậm (phụ nữ không hút thuốc hoặc bệnh nhân trên 65 tuổi), liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg/ngày.

Bệnh lưỡng cực, điều trị đợt hưng cảm cấp hoặc hỗn hợp:

Đơn trị liệu: Khởi đầu 10 - 15 mg/ngày uống 1 lần. Liều dùng có thể tăng 5 mg/ngày cách nhau không dưới 24 giờ. Liều duy trì là 5 - 20 mg/ngày. Liều tối đa khuyến cáo là 20 mg/ngày.

Liệu pháp phối hợp (với lithi hoặc valproat): Khởi đầu 10 mg/ngày, uống 1 lần, liều dùng có thể dao động trong phạm vi: 5 - 20 mg/ngày.

Điều trị đợt cấp hưng cảm (phối hợp cố định liều với fluoxetin): Liều khởi đầu olanzapin 6 mg và fluoxetin 25 mg.

Cơn kích động cấp do tâm thần phân liệt hoặc do bệnh lưỡng cực (đợt hưng cảm): Tiêm bắp olanzapin, khởi đầu 5 - 10 mg (thường là 10 mg), sau 2 giờ có thể thêm 5 - 10 mg nữa nếu cần thiết. Người cao tuổi: Khởi đầu 2,5 - 5 mg, sau 2 giờ có thể thêm 2,5 - 5 mg nữa nếu cần thiết. Trong 24 giờ không tiêm quá 3 lần và liều tối đa kể cả đường tiêm và đường uống không vượt quá 20 mg/ngày. Liều tối đa tiêm bắp (3 liều 10 mg, cách nhau khoảng 2 - 4 giờ) có nguy cơ gây hạ huyết áp thế đứng. Thời gian tiêm bắp tối đa là 3 ngày và phải chuyển ngay sang uống khi có thể.

Liều dùng cho trẻ em:

Trẻ em < 13 tuổi: Chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả.

Trẻ từ 13 - 17 tuổi:
Tâm thần phân liệt: Liều khởi đầu: 2,5 - 5 mg/ngày uống 1 lần. Liều đích 10 mg/ngày. Có thể điều chỉnh tăng hoặc giảm liều 2,5 mg hoặc 5 mg. Liều tối đa 20 mg/ngày.
Bệnh lưỡng cực: Liều khởi đầu: 2,5 - 5 mg/ngày uống 1 lần. Liều đích 10 mg/ngày. Có thể điều chỉnh tăng hoặc giảm liều 2,5 mg hoặc 5 mg. Liều tối đa 20 mg/ngày.
Suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.
Suy gan: Cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan. Tuy nhiên chưa có khuyến cáo hiệu chỉnh liều đặc hiệu nào được đưa ra. Cần theo dõi chặt bệnh nhân.

Tương tác thuốc
Tránh không nên phối hợp: Không nên phối hợp olanzapin với levomethadyl do tăng nguy cơ độc tính trên tim (kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, ngừng tim); với metoclopramid do tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng ngoại tháp, hội chứng an thần kinh ác tính.
Làm tăng tác dụng và độc tính của olanzapin: Dùng đồng thời olanzapin với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương: Rượu, các dẫn chất benzodiazepin làm tăng tác dụng hạ huyết áp tư thế của olanzapin. Các thuốc ức chế CYP_{450} (cafein, cimetidin, erythromycin, ciprofloxacin, quinidin, một số thuốc chống trầm cảm như fluvoxamin) làm tăng nồng độ trong máu do đó có thể làm tăng tác dụng và độc tính của clonzapin. Không nên dùng dopamin, adrenalin hoặc các thuốc tác động giống giao cảm khác trên thụ thể beta ở bệnh nhân đang điều trị bằng olanzapin, do có khả năng làm trầm trọng thêm hạ huyết áp do tác dụng ức chế thụ thể alpha của olanzapin.
Làm giảm tác dụng của olanzapin: Các thuốc gây cảm ứng CYP_{450} (phenobarbital, carbamazepin, phenytoin, rifampicin, omeprazol, nicotin) làm giảm nồng độ olanzapin trong máu.
Làm tăng tác dụng và độc tính của một số thuốc khác: Olanzapin làm tăng tác dụng (táo bón, khô miệng, bí tiểu, an thần, rối loạn thị giác) của các thuốc kháng cholinergic, làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc chống tăng huyết áp.
Làm giảm tác dụng và độc tính của một số thuốc khác: Olanzapin có thể làm giảm tác dụng của các thuốc điều trị Parkinson.

Độ ổn định và bảo quản
Viên nén bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C. Viên nén phân tán bảo quản trong vỉ thiếc kín, ở nhiệt độ không quá 25 °C. Dung dịch tiêm bắp chứa olanzapin cần được sử dụng trong vòng 1 giờ sau khi pha và được bảo quản ở nhiệt độ 20 - 25 °C trong khoảng thời gian này.

Tương kỵ
Dung dịch tiêm bắp chứa olanzapin không được trộn lẫn với dung dịch có chứa các dẫn chất benzodiazepin (lorazepam, diazepam) do tạo kết tủa. Dung dịch tiêm bắp có chứa haloperidol không được trộn cùng bơm tiêm với dung dịch tiêm bắp chứa olanzapin do pH kiềm của dung dịch này sẽ phá hủy dược chất olanzapin.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng:
Quá liều gây tử vong ở bệnh nhân thường được quan sát với mức liều trên 200 mg. Các triệu chứng thường xuất hiện trong vòng 1 - 2 giờ, tác dụng đạt tối đa trong vòng 4 - 6 giờ sau khi dùng thuốc: Kích động, nhịp tim nhanh, kháng cholinergic, đồng tử giãn, các triệu chứng ngoại tháp, co cứng cơ, tăng tiết nước bọt, Suy giảm ý thức từ mức độ an thần cho đến hôn mê đã được ghi nhận. Đôi khi có xuất hiện ngừng tim và hô hấp, loạn nhịp nhanh (nhịp nhanh trên thất), hội chứng an thần kinh ác tính, ức chế hô hấp, động kinh, tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp (bao gồm cả hạ huyết áp tư thế đứng).
Xử trí:
Chủ yếu là điều trị triệu chứng, chăm sóc hỗ trợ, duy trì đường truyền tĩnh mạch kèm theo dõi chặt chức năng tim mạch và các dấu hiệu sinh tồn. Rửa dạ dày cùng với uống than hoạt tính kèm theo sorbitol để loại bỏ và ngăn cản hấp thu phần thuốc còn lưu lại trong đường tiêu hóa. Duy trì thông khí hỗ trợ và liệu pháp oxygen. Điều trị hạ huyết áp và suy tuần hoàn bằng các dung dịch truyền tĩnh mạch và các thuốc vận mạch (noradrenalin, phenylephrin) nhưng tránh dùng dopamin và adrenalin. Kiểm soát loạn nhịp bằng các biện pháp điều trị thích hợp. Kéo dài khoảng QRS trên điện tâm đồ có thể được điều chỉnh bằng truyền dung dịch bicarbonat. Hội chứng ngoại tháp cấp có thể được điều trị bằng các thuốc kháng cholinergic (như diphenhydramin, atropin). Có thể sử dụng physostigmin hoặc benzodiazepin nếu có biểu hiện kích động nặng và lú lẫn ở bệnh nhân ngộ độc kháng cholinergic nặng kèm theo phức hợp QRS ngắn lại trên điện tâm đồ. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Lọc máu và thẩm phân phúc mạc có vai trò rất hạn chế trong điều trị ngộ độc cấp olanzapin.
Ngộ độc mạn: Cho tới nay, olanzapin chưa được đánh giá một cách hệ thống liệu xem thuốc có gây nghiện hay không. Cần thận trọng với nguy cơ này.

Thông tin qui chế
Olanzapin có trong Danh mục thuốc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Emzypine; Epilanz-10; Fonzepin 10; Fonzepin 5; Fudnoin; Gabena 10; Genzapin 10; Kutab 10; Manzura-5; Melyrozip 5; Olafast 5; Olandin; Olangim; Olanpin; Olanstad 5; Olanvipin-10; Olanxol; Olanzapine; Olanzapine OD; Olanzapro; Oleanz; Oleanzrapitab 5; Olenz-10; Oliza- 5; Olmed; Oltha 10; Onegpazin 10; Ooz-5; Opelan-5; Ozapine 10; Ozip-5; Polzapin; Psycholanz-5; SaVi Olanzapine 5; Sizoca-5; Solan 5; Solan-10; Sweta-Olanzep; Tab. Luzalpine; Torolan 5; Zanobapine; Zapnex-5; Zolaxa.

OMEPRAZOL

Tên chung quốc tế: Omeprazole.

Mã ATC: A02BC01.

Loại thuốc: Chống loét dạ dày, tá tràng; ức chế bơm proton.

Dạng thuốc và hàm lượng
Nang giải phóng chậm: 10 mg; 20 mg; 40 mg.
Viên nén giải phóng chậm: 10 mg; 20 mg; 40 mg.
Thuốc bột pha hỗn dịch uống: 2,5 mg/gói; 10 mg/gói; 20 mg/gói, 40 mg/gói.
Bột pha tiêm: 40 mg (dạng muối natri).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Omeprazol là một benzimidazol đã gắn các nhóm thế, có cấu trúc và tác dụng tương tự như pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol. Omeprazol là thuốc ức chế sự bài tiết acid của dạ dày do ức chế hệ enzym hydro/kali adenosin triphosphatase (H^+/K^+ ATPase) còn gọi là bơm proton ở tế bào thành của dạ dày. Uống hàng ngày một liều duy nhất 20 mg omeprazol tạo được sự ức chế tiết acid dạ dày mạnh và hiệu quả. Tác dụng tối đa đạt được sau 4 ngày điều trị. Ở bệnh nhân loét tá tràng, có thể duy trì việc giảm 80% acid dịch vị trong 24 giờ.
Omeprazol có thể kìm hãm được vi khuẩn *Helicobacter pylori* ở người bệnh loét tá tràng và/hoặc viêm thực quản trào ngược bị nhiễm vi khuẩn này. Phối hợp omeprazol với một số thuốc kháng khuẩn (thí dụ clarithromycin, amoxicilin) có thể tiệt trừ *H. pylori* kèm theo liền ổ loét và thuyên giảm bệnh lâu dài.

Dược động học

Omeprazol bị phá hủy trong môi trường acid. Thuốc được bào chế dưới dạng các hạt bao tan trong ruột rồi đóng vào nang hoặc dập thành viên nén để tránh sự phá hủy ở pH acid của dạ dày. Omeprazol được hấp thu thường là hoàn toàn ở ruột non sau khi uống từ 3 đến 6 giờ. Sinh khả dụng khoảng 60%. Thuốc gắn khoảng 95 % vào protein huyết tương. Tuy omeprazol có nửa đời trong huyết tương ngắn, nhưng thuốc có thời gian tác dụng dài (do sự gắn kéo dài của thuốc vào H^+/K^+ ATPase). Vì vậy có thể chỉ dùng thuốc mỗi ngày một lần.

Sau khi hấp thu, omeprazol được chuyển hóa hầu như hoàn toàn ở gan, chủ yếu nhờ isoenzym CYP2C19 của cytochrom P_{450} để thành hydroxy omeprazol, và một phần nhỏ chuyển hóa qua CYP3A4 để thành omeprazol sulfon. Các chất chuyển hóa này không có hoạt tính và được đào thải chủ yếu qua nước tiểu và một phần qua phân.

Chỉ định

Khó tiêu do tăng tiết acid.

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản.

Bệnh loét dạ dày - tá tràng.

Hội chứng Zollinger - Ellison.

Dự phòng loét do stress, loét do thuốc chống viêm không steroid.

Chống chỉ định

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc

Thận trọng

Trước khi cho người bị loét dạ dày dùng omeprazol, phải loại trừ khả năng bị u ác tính (thuốc có thể che lấp các triệu chứng, do đó làm muộn chẩn đoán).

Với người cao tuổi, không cần thiết phải điều chỉnh liều lượng.

Ở người suy thận, sinh khả dụng của omeprazol thay đổi không đáng kể.

Ở người suy gan, diện tích dưới đường cong tăng và sự đào thải của thuốc chậm lại; một liều 20 mg omeprazol mỗi ngày thường là đủ cho những người bệnh này.

Trên súc vật, khi dùng omeprazol thời gian dài với liều tương đối cao, thấy có sự biến đổi hình thái học ở niêm mạc dạ dày. Ở chuột cống, trong thời gian 24 tháng dùng omeprazol thấy có tăng tỷ lệ ung thư dạ dày. Mặc dù không thấy xảy ra trên người sau khi dùng omeprazol thời gian ngắn, cần có số liệu lâu dài hơn để loại trừ khả năng tăng nguy cơ ung thư dạ dày ở bệnh nhân dùng dài hạn thuốc này.

Sử dụng các chất ức chế bơm proton có thể làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa (thí dụ nhiễm *Salmonella*, *Campylobacter*).

Thời kỳ mang thai

Trên động vật không thấy omeprazol có khả năng gây dị dạng và độc hại cho bào thai. Trên lâm sàng, cho tới nay cũng không thấy có tác dụng độc hại nào cho thai. Tuy nhiên thời gian theo dõi chưa đủ để loại trừ mọi nguy cơ. Vì vậy, việc sử dụng omeprazol trong thời gian mang thai chỉ được xem xét khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Vì thuốc phân bố trong sữa mẹ, nên cân nhắc ngừng thuốc hoặc ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn

Omeprazol dung nạp tốt và các tác dụng không mong muốn tương đối ít gặp, thường lành tính và có hồi phục.

Thường gặp, ADR > 1/100.

Toàn thân: Nhức đầu, buồn ngủ, chóng mặt.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn, nôn, đau bụng, táo bón, trướng bụng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR<1/100

Thần kinh: Mất ngủ, rối loạn cảm giác, mệt mỏi.

Da: Mày đay, ngứa. nổi ban.

Gan: Tăng transaminase nhất thời.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Đổ mồ hôi, phù ngoại biên, quá mẫn bao gồm phù mạch, sốt phản vệ.

Huyết học: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm toàn bộ các dòng tế bào máu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu tán huyết tự miễn.

Thần kinh: Lú lẫn có hồi phục, kích động, trầm cảm, ảo giác ở người bệnh cao tuổi và đặc biệt ở người bệnh nặng, rối loạn thính giác.

Nội tiết: Vú to ở đàn ông.

Tiêu hóa: Viêm dạ dày, nhiễm nấm *Candida*, khô miệng.

Gan: Viêm gan kèm vàng da hoặc không vàng da, bệnh não - gan ở người suy gan.

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Cơ - xương: Đau khớp, đau cơ.

Tiết niệu, sinh dục: Viêm thận kẽ.

Các chất ức chế bơm proton có thể làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa do tác dụng ức chế tiết acid dịch vị.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng thuốc khi có biểu hiện tác dụng không mong muốn nặng.

Liều lượng và cách dùng

Đường uống:

Omeprazol phải uống lúc đói (trước khi ăn 1 giờ). Phải nuốt viên thuốc nguyên vẹn không được mở, nhai hoặc nghiền.

Để giảm bớt chứng khó tiêu liên quan đến acid, omeprazol được uống hàng ngày với liều 10 hoặc 20 mg trong từ 2 đến 4 tuần.

Điều trị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản: Liều thường dùng là 20 mg omeprazol uống ngày một lần trong 4 tuần, sau đó thêm 4 đến 8 tuần nữa nếu chưa lành hẳn. Trường hợp viêm thực quản khó trị, có thể dùng liều hàng ngày là 40 mg. Điều trị duy trì viêm thực quản sau khi lành là 20 mg ngày một lần, và với trào ngược acid là 10 mg mỗi ngày.

Điều trị loét dạ dày - tá tràng: Uống hàng ngày một liều 20 mg hoặc 40 mg trong trường hợp nặng. Với loét tá tràng, điều trị tiếp tục trong 4 tuần, còn với loét dạ dày là 8 tuần.

Để tiệt trừ Helicobacter pylori trong bệnh loét dạ dày - tá tràng, có thể phối hợp omeprazol với các thuốc kháng khuẩn trong phác đồ 3 hoặc 4 thuốc. Phác đồ trị liệu ba thuốc bao gồm omeprazol 20 mg, uống 2 lần mỗi ngày hoặc 40 mg ngày một lần, phối hợp với amoxicilin 1 g và clarithromycin 500 mg, cả hai thuốc uống hai lần mỗi ngày. Khi phác đồ 3 thuốc không có kết quả, thêm chế phẩm bismuth (phác đồ 4 thuốc). Những phác đồ này uống trong 1 tuần. Riêng omeprazol có thể tiếp tục thêm 4 - 8 tuần nữa.

Điều trị loét liên quan đến dùng thuốc chống viêm không steroid: Có thể dùng liều 20 mg omeprazol uống hàng ngày; liều 20 mg hàng ngày cũng có thể dùng để dự phòng cho bệnh nhân có tiền sử thương tổn dạ dày - tá tràng mà vẫn phải tiếp tục điều trị thuốc chống viêm không steroid.

Người bệnh bị hội chứng Zollinger - Ellison: Liều khởi đầu là 60 mg omeprazol uống một lần mỗi ngày, rồi điều chỉnh nếu cần thiết. Đa số bệnh nhân được kiểm soát hữu hiệu bằng các liều trong khoảng 20 đến 120 mg mỗi ngày, nhưng các liều tới 120 mg, ba lần một ngày cũng đã từng được sử dụng. Các liều hàng ngày trên 80 mg phải được chia nhỏ (thường là 2 lần).

Omeprazol cũng được dùng để *dự phòng chống sặc acid trong quá trình gây mê*, với liều 40 mg buổi tối hôm trước khi mổ và một liều 40 mg nữa vào khoảng 2 - 6 giờ trước khi phẫu thuật.

Bệnh nhân suy gan: Liều của omeprazol có thể cần phải giảm.

Tiêm, truyền tĩnh mạch: Ở những bệnh nhân không phù hợp điều trị omeprazol bằng đường uống, natri omeprazol có thể dùng ngắn hạn bằng đường truyền tĩnh mạch với liều tương đương 40 mg omeprazol trong thời gian từ 20 đến 30 phút trong 100 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%. Thuốc cũng có thể dùng bằng đường tiêm tĩnh mạch chậm. Bệnh nhân bị hội chứng Zollinger - Ellison cũng đã được tiêm tĩnh mạch với các liều cao hơn.

Cách dùng và liều lượng ở trẻ em:

Với trẻ em dưới 6 tuổi, vì sợ hóc do khó nuốt, có thể mở nang omeprazol rồi trộn với một loại thực phẩm hơi acid (pH < 5) như sữa chua, nước cam rồi cho nuốt ngay mà không nhai. Để điều trị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản ở trẻ em trên 1 tuổi, liều lượng được xác định theo thể trọng như sau:

Từ 5 đến < 10 kg: Uống 5 mg, ngày một lần.

Từ 10 đến 20 kg: Uống 10 mg, ngày một lần.

Trên 20 kg: 20 mg, ngày một lần.

Những liều này có thể tăng lên gấp đôi, nếu cần thiết. Điều trị có thể kéo dài từ 4 đến 12 tuần.

Với bệnh trào ngược dạ dày - thực quản, khó tiêu do acid, loét tá tràng và dạ dày lành tính, bao gồm cả loét do dùng thuốc chống viêm không steroid, dự phòng chứng sặc acid, hội chứng Zollinger - Ellison, và để giảm sự phá hủy của các chất bổ sung enzym tụy tạng ở trẻ em bị xơ nang tụy, có thể dùng liều omeprazol 700 microgam/kg ngày 1 lần ở trẻ em sơ sinh và trẻ từ 1 tháng đến 2 năm tuổi.

Nếu cần thiết, sau 7 - 14 ngày có thể tăng liều ở trẻ em sơ sinh, lên 1,4 mg/kg, ngày 1 lần; một số trẻ sơ sinh có thể cần tới 2,8 mg/kg, ngày một lần. Ở trẻ tới 2 năm tuổi, liều có thể tăng lên tới 3 mg/kg (tới tối đa 20 mg) ngày 1 lần.

Với liều tiêm ở trẻ em, có thể tiêm tĩnh mạch 500 microgam/kg (tới tối đa 20 mg) ngày một lần ở trẻ em từ 1 tháng đến 12 năm tuổi và có thể tăng lên tới 2 mg/kg (tới tối đa 40 mg) ngày 1 lần, phối hợp với kháng sinh là clarithromycin cộng amoxicilin theo chỉ dẫn của thầy thuốc chuyên khoa.

Tương tác thuốc

Omeprazol không có tương tác quan trọng trên lâm sàng khi được dùng cùng với thức ăn, rượu, amoxicilin, bacampicilin, cafein, lidocain, quinidin hoặc theophylin. Thuốc cũng không bị ảnh hưởng do dùng đồng thời metoclopramid.

Omeprazol có thể làm tăng nồng độ ciclosporin trong máu.

Omeprazol làm tăng tác dụng của kháng sinh tiệt trừ *Helicobacter pylori*.

Omeprazol ức chế chuyển hóa của các thuốc bị chuyển hóa bởi hệ enzym cytochrom P_{450} của gan và có thể làm tăng nồng độ diazepam, phenytoin và warfarin trong máu. Sự giảm chuyển hóa của diazepam làm cho tác dụng của thuốc kéo dài hơn. Với liều 40 mg/ngày, omeprazol ức chế chuyển hóa của phenytoin và làm tăng nồng độ của phenytoin trong máu, nhưng liều omeprazol 20 mg/ngày lại có tương tác yếu hơn nhiều. Omeprazol ức chế chuyển hóa của warfarin nhưng lại ít làm thay đổi thời gian chảy máu.

Omeprazol làm tăng tác dụng chống đông máu của dicoumarol.

Omeprazol làm giảm chuyển hóa của nifedipin ít nhất là 20% và có thể làm tăng tác dụng của nifedipin.

Clarithromycin ức chế chuyển hóa của omeprazol và làm cho nồng độ omeprazol tăng cao gấp đôi.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 15 - 30 ^{o}C. Tránh ánh sáng và ẩm.

Dung dịch tiêm tĩnh mạch phải được dùng trong vòng 4 giờ sau khi pha. Không được tiêm nếu dung dịch đã đổi màu do bị oxy hóa hoặc dung dịch có cặn tủa.

Tương kỵ

Để có dung dịch tiêm tĩnh mạch, phải pha bột omeprazol với dung môi kèm theo. Không được dùng dung môi khác.

Không được trộn hoặc pha dung dịch omeprazol để tiêm tĩnh mạch với các dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch khác.

Quá liều và xử trí

Liều uống một lần tới 160 mg, liều tiêm tĩnh mạch một lần tới 80 mg, liều tiêm tĩnh mạch một ngày tới 200 mg và liều 520 mg tiêm tĩnh mạch trong thời gian 3 ngày vẫn dung nạp tốt. Trong y văn, có thông báo về 2 trường hợp quá liều omeprazol. Các biểu hiện lâm sàng chủ yếu là buồn ngủ, nhức đầu (có lẽ do chất chuyển hóa) và tim đập nhanh. Cả hai bệnh nhân đều hồi phục, không có biến cố gì và cũng không phải điều trị đặc biệt gì.

Thông tin quy chế

Omeprazol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agimepzol; AG-Ome; Akatwo; Amnopra; Ampharco Omeprazole; Antimezol - 40; Arpizol; Atimezol; Ausmezol; Baromezole; Bestaprazole; Biolamezole; Braficozol; Cadimezol; Cap. Hulopraz; Cezol-20; ClatomĐ; Cleazol 20; Dafrazol; Demosec; Dinac-C; Dnastomat; Dotrome; Dudencer; Durosec; Eselan; Eurometac; Faskit 40; Futanol; Gastroprazon; Getzome; Gitazot; Glomezol; Helinzole; Hycid-20; Inomsec; Kagasdine; Klomeprax; Komkomin; Locimez 20; Logmaz- NIC; Lomac 20; Lomac IV; Lomindus; Lo-Niac; Lopioz; Losec; Losec; Loxozole; Lymezol; Medoome 40; Medoprazole; Meprafort; Meyer Omeprazole; Meyerazol; Moprazol; Nixki-20; Ocid; Omag - 20; Omapin Forte; Omazolta; Omecid; Omecom; Omefar 40; Omegit; Omegut; Omemac-20; Omemarksans; OmepDHG; Omepraglobe; Omeprem 20; Omesel; Omesun 40; Omethepharm; Ometift; Omevingt; Omez; Omezon; Omgenix-20; Omicap - 20; Omlek-20; Ompral; OP.Razol; Opirasol; Oprazec; Oracap 20; Oralme; Oraptic; Oselle; Ozaloc; Perindac; Pip Acid; pms-Moprazol; Polymex-20; Pororarac capsules; Portome; Prazav; Prazav; Proloc; Protodil; Pyme OM40; Pyomsec 20; Regulacid; Robome; Sagaome; Sebast - 20; Solcer; SP-Omez; Stomamedin; Tosuy; Ufamezol; Ulcozol 40; Vacoomez; Vacoomez 40; Vigasid; Viprazo; Zyom.

ONDANSETRON

Tên chung quốc tế: Ondansetron.

Mã ATC: A04AA01.

Loại thuốc: Thuốc chống nôn, đối kháng thụ thể 5-HT_3.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: 2 mg/ml (2 ml, 4 ml, 20 ml) dạng hydroclorid dihydrat.

Dịch truyền: 32 mg/50 ml (0,6 mg/ml) dung dịch dextrose 5%, không có chất bảo quản.

Viên nén, viên đông khô: 4 mg, 8 mg dạng hydroclorid dihydrat.

Dung dịch uống: 4 mg/5 ml dạng hydroclorid dihydrat.

Thuốc được dùng dưới dạng hydroclorid hoặc base, liều lượng tính theo dạng base: 4,99 mg ondansetron hydroclorid tương ứng với khoảng 4 mg ondansetron base.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ondansetron là chất đối kháng chọn lọc thụ thể 5-HT_3 (thụ thể serotonin nhóm 3), có tác dụng chống nôn. Thuốc có tác dụng cả

ở ngoại vi, trên đầu mút thần kinh phế vị và cả ở trung tâm, trong vùng kích thích thụ thể hóa học.

Hóa trị liệu và xạ trị có thể gây giải phóng serotonin (5-HT) ở ruột non và gây phản xạ nôn bằng cách hoạt hóa dây thần kinh phế vị thông qua thụ thể 5-HT_3. Ondansetron ức chế thụ thể này dẫn tới ức chế sự khởi đầu phản xạ nôn. Tương tự như vậy: Hoạt hóa dây thần kinh phế vị cũng có thể gây giải phóng 5-HT trong vùng kích thích thụ thể hóa học ở sàn não thất IV và gây nôn qua cơ chế trung tâm nên phản xạ này cũng bị ondansetron ức chế do tác dụng ức chế thụ thể ở sàn não thất IV.

Các cơ chế chống buồn nôn và nôn sau phẫu thuật chưa được biết rõ, nhưng có lẽ cũng theo cơ chế chống nôn và buồn nôn do nhiễm độc tế bào.

Ondansetron không phải là chất ức chế thụ thể dopamin, nên không có tác dụng phụ ngoại tháp.

Dược động học

Ondansetron hydroclorid được dùng tiêm tĩnh mạch và uống.

Hấp thu: Thuốc được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa và sinh khả dụng đường uống khoảng 56 - 71%, đường trực tràng 58 - 74%. Thuốc bắt đầu có tác dụng sau khi uống khoảng 30 phút.

Phân bố: Thể tích phân bố ở người lớn là 2,2 - 2,5 lít/kg, ở trẻ em là 1,7 - 3,7 lít/kg; 70 - 75% lượng thuốc trong huyết tương liên kết với protein.

Chuyển hóa: Thuốc được chuyển hóa chủ yếu ở gan dưới tác dụng của isoenzym cytochrom P_{450} mà chủ yếu là CYP3A4, ngoài ra còn có CYP1A2 và CYP2D6. Phản ứng chủ yếu là hydroxyl hóa rồi liên hợp glucuronid hoặc sulfat, và có thể khử methyl hóa.

Thải trừ: Thuốc được thải trừ chủ yếu (44 - 60%) dưới dạng chuyển hóa qua nước tiểu, khoảng 25% qua phân; khoảng 5% bài tiết ở dạng không đổi. Độ thanh thải huyết tương là 0,35 ± 0,16 lít/giờ/kg ở người lớn và có thể cao hơn ở trẻ em. Thanh thải toàn thân giảm ở người suy gan nặng (từ 2 tới 3 lần) và ở người suy thận nặng (2 lần). Nửa đời thải trừ của ondansetron khoảng 2 - 7 giờ ở trẻ dưới 15 tuổi, 3 - 6 giờ ở người bình thường và tăng lên ở người suy gan và người cao tuổi (đến 12 giờ khi có suy gan nhẹ hoặc trung bình và kéo dài đến khoảng 20 giờ ở người suy gan nặng).

Chỉ định

Phòng nôn và buồn nôn do điều trị ung thư bằng hóa trị liệu (đặc biệt là bằng cisplatin).

Phòng nôn và buồn nôn do chiếu xạ.

Phòng nôn và buồn nôn sau phẫu thuật.

Chú ý: Nên kê đơn ondansetron cho những người bệnh trẻ (tuổi dưới 45), vì những người này dễ có thể có những phản ứng ngoại tháp khi dùng liều cao metoclopramid và khi họ phải điều trị bằng các hóa chất gây nôn mạnh. Thuốc này vẫn được dùng cho người cao tuổi.

Không nên kê đơn ondansetron cho những trường hợp điều trị bằng các hóa chất có khả năng gây nôn thấp (như bleomycin, busulfan, cyclophosphamid liều dưới 1 000 mg, etoposid, 5-fluorouracil, vinblastin, vincristin).

Chống chỉ định

Quá mẫn với ondansetron, các thuốc đối kháng chọn lọc 5-HT_3 khác hoặc các thành phần khác của chế phẩm.

Thận trọng

Nên dùng ondansetron với mục đích dự phòng, không dùng với mục đích điều trị, vì thuốc này chỉ dùng để phòng nôn và buồn nôn chứ không dùng chữa nôn.

Chỉ nên dùng ondansetron trong 24 - 48 giờ đầu khi điều trị bằng hóa chất. Nghiên cứu cho thấy thuốc không tăng hiệu quả trong trường hợp phòng nôn và buồn nôn xuất hiện muộn.

Ondansetron không gây kích thích nhu động ruột hay dạ dày.

Phải dùng thận trọng trong các trường hợp sau:

Nghi có tắc ruột do có thể che giấu sự tiến triển bệnh.

Dị ứng với các thuốc đối kháng 5-HT_3 khác (đã từng ghi nhận có trường hợp bị phản ứng chéo).

Hội chứng QT dài bẩm sinh hoặc các yếu tố nguy cơ kéo dài QT khác (như dùng các thuốc gây kéo dài khoảng QT, rối loạn điện giải và phối hợp điều trị cùng với các thuốc anthracyclin).

Các chất đối kháng 5-HT_3 gây kéo dài (phụ thuộc liều dùng) một số khoảng của điện tâm đồ (ECG) như PR, QRS, QT/QT_c, JT. Điều này thường xảy ra sau khi tiêm tĩnh mạch 1 - 2 giờ. Khi sử dụng cùng với các thuốc gây kéo dài QT (như các thuốc chống loạn nhịp nhóm I và III) thì có thể xảy ra xoắn đỉnh. Các thuốc kháng 5-HT_3 dạng tiêm ảnh hưởng đến các khoảng của ECG nhiều hơn là dạng uống.

Rối loạn chức năng gan do độ thanh thải giảm và nửa đời của thuốc tăng khi rối loạn chức năng gan. Trường hợp nặng (Child-Pugh loại C) nên dùng liều khuyến cáo cho đối tượng này.

Thời kỳ mang thai

Chưa có thông tin thuốc có qua nhau thai hay không. Chỉ dùng trong trường hợp hiệu quả vượt trội so với nguy cơ rủi ro (trường hợp nghén nặng hoặc dùng các thuốc khác không có tác dụng).

Thời kỳ cho con bú

Nghiên cứu trên động vật đã thấy thuốc tiết được vào sữa, vì vậy cần tránh dùng cho người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Đau đầu (9 - 27%), mệt mỏi (9 - 13%), sốt (2 - 8%), chóng mặt (4 - 7%), lo âu (6%).

Tiêu hóa: Táo bón (6 - 11%), ỉa chảy (2 - 7%).

Da liễu: Ngứa (2 - 5%), phát ban (1%).

Sinh dục - Tiết niệu: Rối loạn sinh dục (7%), bí tiểu tiện (5%).

Gan: ALT, AST tăng (1 - 5%).

Hô hấp: Tình trạng thiếu oxy (9%)

Phản ứng tại chỗ tiêm: Nóng, đỏ, đau (4%)

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Chóng mặt.

Tiêu hóa: Co cứng bụng, khô miệng.

Thần kinh - cơ - xương: Yếu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Quá mẫn, sốc phản vệ.

Tim mạch: Nhịp tim nhanh, loạn nhịp, hạ huyết áp.

TKTW: Đau đầu nhẹ, cơn động kinh.

Da: Nổi ban, ban xuất huyết.

Nội tiết: Giảm kali huyết.

Gan: Tăng nhất thời men gan (aminotransferase) và bilirubin trong huyết thanh.

Hô hấp: Co thắt phế quản, thở nông, thở khò khè.

Phản ứng khác: Đau ngực, nấc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Cách pha thuốc để truyền tĩnh mạch:

Thuốc tiêm ondansetron được pha loãng trong 50 ml dextrose 5% hoặc natri clorid 0,9% và truyền tĩnh mạch trong 15 phút.

Những dung dịch có thể dùng để pha loãng thuốc: Natri clorid 0,9%, dịch truyền glucose 5%, dịch truyền manitol 10%, dịch truyền Ringer và dịch truyền kali clorid 0,3% .

Chỉ pha thuốc ngay trước khi truyền, đảm bảo vô khuẩn và phải bảo quản thuốc đã pha trước khi truyền ở 2 - 8 °C trong vòng không quá 24 giờ.

Liều lượng

Phòng nôn do hóa trị liệu hoặc xạ trị: Khả năng gây nôn của các hóa trị liệu thay đổi theo từng loại hóa chất và phụ thuộc vào liều, vào sự phối hợp điều trị và độ nhạy cảm của từng người bệnh. Do vậy, liều dùng của ondansetron tùy theo từng cá thể, từ 8 - 32 mg/24 giờ, tiêm tĩnh mạch hoặc uống.

Không tiêm tĩnh mạch liều duy nhất trên 16 mg.

Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên:

Uống 30 phút trước khi bắt đầu hoặc tiêm tĩnh mạch chậm ngay trước khi bắt đầu dùng hóa chất hoặc xạ trị một liều 8 mg. Sau đó, cứ 12 giờ uống tiếp 8 mg cho tới 1 - 2 ngày sau khi điều trị.

Có thể tiêm tĩnh mạch các liều như sau:

0,15 mg/kg x 3 lần/ngày. Tiêm trước khi bắt đầu điều trị 30 phút; hoặc 0,45 mg/kg, 1 lần/ngày (tối đa không quá 16 mg/lần). Trường hợp điều trị hóa trị liệu gây nôn nhiều (thí dụ cisplatin liều cao) 1 lần/ ngày: Uống 24 mg trước khi bắt đầu trị liệu 30 phút.

Trẻ em 4 - 11 tuổi (không dùng thuốc tiêm trộn sẵn cho trẻ em):

Uống 4 mg trước khi bắt đầu trị liệu 30 phút, nhắc lại sau 4 và 8 giờ, sau đó, cứ 8 giờ cho uống 4 mg cho tới 1 - 2 ngày sau khi kết thúc điều trị.

Có thể tiêm tĩnh mạch chậm 0,15 mg/kg/lần trước khi bắt đầu trị liệu 30 phút, nhắc lại sau 4 và 8 giờ; hoặc tiêm một liều duy nhất 0,45 mg/kg/ngày (tối đa không quá 16 mg/lần).

Cũng có thể truyền tĩnh mạch (trong vòng ít nhất 15 phút) 5 mg/m^2 (tối đa 8 mg/lần) ngay trước khi điều trị, sau đó dùng thuốc uống (bắt đầu uống sau khi truyền 12 giờ, 4 mg/lần, cách nhau 12 giờ, tối đa 32 mg/ngày, kéo dài tối đa 5 ngày), hoặc 0,15 mg/kg ngay trước khi điều trị (tối đa 8 mg/lần); nhắc lại sau 4 và 8 giờ, sau đó dùng thuốc uống (bắt đầu uống sau khi truyền 12 giờ, 4 mg/lần, cách nhau 12 giờ, tối đa 32 mg/ngày, kéo dài tối đa 5 ngày).

Trẻ em từ 6 tháng đến 3 tuổi:

Trẻ nặng trên 10 kg: Dùng như trẻ từ 4 đến 11 tuổi.

Trẻ nặng dưới 10 kg: Tiêm tĩnh mạch chậm trước khi bắt đầu trị liệu 30 phút hoặc truyền tĩnh mạch (trong vòng ít nhất 15 phút) ngay trước khi điều trị 0,15 mg/kg (tối đa 8 mg/lần), nhắc lại sau 4 và 8 giờ, sau đó dùng thuốc uống (cứ 12 giờ uống 1 lần, mỗi lần 2 mg cho tới 5 ngày sau điều trị (liều tối đa 32 mg/ngày).

Nôn và buồn nôn sau phẫu thuật

Người lớn: Dùng liều đơn 4 mg, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chậm vào khoảng 30 phút trước khi kết thúc gây mê.

Trẻ em (trên 2 tuổi): 0,1 mg/kg, tối đa 4 mg, tiêm tĩnh mạch chậm (trong ít nhất 30 giây) trước, trong hoặc sau khi gây mê.

Người bệnh suy gan: Giảm liều (liều tối đa 8 mg/ngày) cho người suy gan vừa và nặng.

Người cao tuổi: Liều lượng không thay đổi, giống như người lớn.

Người suy thận: Không cần điều chỉnh liều. Chưa có nghiên cứu về việc dùng tiếp ondansetron sau ngày đầu tiên ở đối tượng này.

Tương tác thuốc

Ondansetron không gây cảm ứng hay ức chế hệ thống enzym đa hình cytocrom P_{450}, nhưng chính nó lại bị chuyển hóa bởi nhiều enzym đa hình ở gan, trong đó có CYP3A4, CYP2D6, và CYP1A2. Vì vậy, các tác nhân gây cảm ứng hoặc ức chế hệ enzym này (như cyproteron, deferasirox, peginterferon alfa-2b, barbiturat, carbamazepin, dẫn chất rifampin, phenytoin, phenylbutazon, hoặc cimetidin, alopurinol, disulfiram, alfuzosin, artemether, ciprofloxacin,...) có thể làm thay đổi hệ số thanh thải và nửa đời của ondansetron, tuy nhiên không cần thiết phải điều chỉnh liều.

Ondansetron cũng có thể gây tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc sau: Apomorphin, dronedaron, pimozid, các chất làm kéo dài QT, quinin, tetrebenazin, thioridazin, toremifen, vandetanib, vemurafenib, ziprasidon.

Do ondansetron gây kéo dài QT của điện tâm đồ nên nói chung cần thận trọng khi dùng cùng các thuốc cũng gây kéo dài QT hoặc các thuốc gây độc cho tim như các anthracyclin. Tuy vậy cũng chưa thấy có tương tác nào đáng kể.

Nói chung, tránh dùng ondansetron cùng với các thuốc sau: Apomorphin, artemether, dronedaron, lumefantrin, nilotinib, pimozid, quetiapin, quinin, tetrebenazin, thioridazin, toremifen, vandetanib, vemurafenib, ziprasidon.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc viên và bột pha tiêm ở 2 - 30 °C, tránh ánh sáng.

Bảo quản dung dịch uống ở 15 - 30 °C, tránh ánh sáng.

Thuốc tiêm, sau khi pha loãng bằng dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%, bền vững ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ.

Mặc dù ondansetron bền vững về hóa - lý khi pha loãng thuốc đúng quy định, nhưng phải đảm bảo vô khuẩn vì nói chung các dung môi không có chất bảo quản. Không nên dùng thuốc sau khi pha loãng 24 giờ.

Tương kỵ

Những thuốc sau đây có thể được dùng cùng trên nhánh kia của dây truyền: Cisplatin, carboplatin, etoposid, ceftazidim, cyclophosphamid, doxorubicin, dexamethason và riêng 5-fluorouracil tới nồng độ 0,8 mg/ml. Nếu dùng 5-fluorouracil ở nồng độ cao hơn, có thể gây tủa. Không nên trộn ondansetron với dung dịch mà chưa xác định được khả năng tương hợp. Đặc biệt, dung dịch kiềm có thể gây tủa.

Quá liều và xử trí

Điều trị: Không có thuốc điều trị đặc hiệu. Người bệnh cần được theo dõi và điều trị hỗ trợ.

Liều tiêm tĩnh mạch tới 145 mg và tổng liều tiêm tĩnh mạch một ngày cao tới 252 mg do bất cẩn mà không gây tai biến gì đã được báo cáo. Liều này cao hơn 10 lần liều khuyến cáo hàng ngày. Giảm huyết áp và ngất xỉu đã xảy ra ở 1 người uống 48 mg ondansetron.

Thông tin qui chế

Ondansetron hydroclorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

Bernodan; Dansetron 4; Dloe 4; Emeset; Espasevit; Intesatron; Maxsetron; Ondavell; Ondem; Ondenset 4; Onfran; Osetron; Prezinton 8; Samtron; Setronax; Sosvomit 4; Suletamin; Onfran; Unsolik; Vomisetron.

ORCIPRENALIN SULFAT
(Metaproterenol sulfat)

Tên chung quốc tế: Orciprenalin sulfate (Metaproterenol sulfate)

Mã ATC: R03AB03; R03CB03.

Loại thuốc: Thuốc chủ vận thụ thể β_2-adrenergic chọn lọc một phần.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch uống: 10 mg/5 ml.

Viên nén: 10 mg; 20 mg.

Khí dung để hít qua miệng: 0,65 mg/lần xịt định liều.

Dung dịch để phun sương: 0,4%; 0,6%; 5%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Orciprenalin sulfat là một amin tổng hợp giống thần kinh giao cảm, có tác dụng trực tiếp kích thích thụ thể β-adrenergic và có ít hoặc không có tác dụng trên thụ thể α-adrenergic. Tác dụng chủ yếu của orciprenalin là gây giãn cơ trơn phế quản và hệ mạch ngoại biên, được sử dụng điều trị triệu chứng co thắt phế quản còn khả năng hồi phục như các bệnh hen phế quản và bệnh phổi tắc

nghẽn mạn tính. Thuốc làm cải thiện các chỉ số công năng phổi như thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây, tăng lưu lượng thở tối đa. Orciprenalin có thể ít làm giảm áp suất oxy động mạch hơn so với isoproterenol.

Với liều cao, orciprenalin có thể gây kích thích hệ thần kinh trung ương và một số tác dụng kích thích tim dẫn đến nhịp tim nhanh và tăng huyết áp. Các thuốc chủ vận β-adrenergic trong đó có orciprenalin kích thích sự sản sinh adenosin monophosphat vòng (AMP) bằng cách hoạt hóa enzym adenyl cyclase. Tăng AMP vòng làm giãn cơ trơn phế quản và làm ức chế giải phóng các chất trung gian gây mẫn cảm tức thì của các dưỡng bào. Orciprenalin có tác dụng kích thích mạnh hơn trên các thụ thể beta của cơ trơn phế quản và mạch máu (thụ thể β_2) và tác dụng yếu hơn trên các thụ thể beta của tim (thụ thể β_1) so với isoproterenol. Orciprenalin tác dụng ít chọn lọc hơn trên thụ thể β_2 so với albuterol. Orciprenalin là một thuốc chủ vận β chọn lọc một phần, nên khi dùng để làm giãn phế quản thì kém an toàn hơn so với các thuốc chủ vận chọn lọc β_2 vì dễ gây tác dụng phụ, nhất là về tim mạch (loạn nhịp). Nếu có thể được, nên tránh dùng thuốc này.

Dược động học

Hấp thu: Orciprenalin sulfat được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, nhưng chỉ khoảng 40% liều uống vào máu dưới dạng không thay đổi vì thuốc chuyển hóa bước đầu mạnh qua gan. Thuốc không bị chuyển hóa bởi các enzym catechol-O-methyltransferase hoặc sulfatase ở đường tiêu hóa.

Tác dụng thường bắt đầu trong vòng 1 phút sau khi hít khí dung qua miệng; trong vòng 5 - 30 phút sau khi phun sương; và trong vòng 15 phút sau khi uống. Tác dụng đỉnh đạt được trong vòng 1 giờ sau khi hít qua miệng hoặc sau khi uống. Orciprenalin bị chuyển hóa chậm hơn so với isoproterenol, và tác dụng giãn phế quản của thuốc tồn tại trong thời gian dài hơn ít nhất 1 giờ so với liều bằng hiệu lực của isoproterenol. Các tác dụng có thể kéo dài trong 4 giờ hoặc lâu hơn sau một liều duy nhất orciprenalin khi hít hoặc uống, nhưng khi dùng dài hạn, thời gian tác dụng của thuốc có thể ngắn hơn. Khi dùng đa liều orciprenalin hít qua miệng, thời gian tác dụng chỉ kéo dài 1 - 2,5 giờ, lý do cho sự khác biệt này chưa được rõ. Khi dùng liều đơn thuốc qua máy thở áp suất dương tính cách quãng (IPPB) hoặc máy phun sương (hand-bulb nebulizer), thời gian kéo dài tác dụng tăng tới 6 giờ (máy IPPB), hoặc 2 - 3 giờ (máy phun sương). Khi dùng nhiều liều, thời gian kéo dài tác dụng là 4 - 6 giờ đối với cả hai phương pháp dùng thuốc. Lý do cho sự khác biệt thời gian tác dụng ở hai phương pháp sử dụng thuốc chưa được biết.

Thải trừ: Sau khi uống orciprenalin sulfat dưới dạng viên nén hoặc dung dịch, trung bình 40% thuốc được thải trừ trong nước tiểu dưới dạng không thay đổi và metaproterenol-O-sulfat là chất chuyển hóa chủ yếu.

Chỉ định

Làm thuốc giãn phế quản để điều trị hen phế quản và co thắt phế quản có thể phục hồi được do các bệnh phế quản - phổi mạn tính như viêm phế quản và khí phế thũng. Tuy vậy, các thuốc chủ vận beta 2 có tính chất chọn lọc hơn như salbutamol hoặc terbutalin hiện nay thường được ưa dùng hơn vì an toàn hơn.

Chống chỉ định

Người bệnh có các loạn nhịp tim nhanh. Mặc dù hiếm, các phản ứng mẫn cảm tức thì và co thắt phế quản đảo nghịch có thể xảy ra đối với dung dịch hít orciprenalin sulfat 5%. Do đó, orciprenalin sulfat chống chỉ định đối với người bệnh có bệnh sử mẫn cảm đối với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Việc dùng quá liều khí dung các thuốc kích thích β_2-adrenergic có thể dẫn đến giảm hiệu quả. Nếu thấy hít qua miệng không đỡ, phải ngừng thuốc, không nên tăng liều. Tử vong do dùng quá liều orciprenalin sulfat đã được thông báo. Một số trường hợp ngừng tim đã xảy ra. Orciprenalin sulfat có thể gây nhiều tác dụng tim mạch ở một số người bệnh, được phát hiện bằng tần số mạch, huyết áp, các triệu chứng và/hoặc các thay đổi ở điện tâm đồ. Thuốc có thể gây co thắt phế quản nghịch thường (có thể đe dọa sự sống).

Không được dùng orciprenalin sulfat nhiều hơn so với chỉ định. Hướng dẫn người bệnh phải tới khám thầy thuốc trong trường hợp không đáp ứng với liều thường dùng của orciprenalin.

Phải hết sức thận trọng khi dùng các thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm.

Phải dùng thận trọng orciprenalin ở người bệnh có các rối loạn tim mạch, bao gồm bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, tăng huyết áp hoặc loạn nhịp tim, cường giáp hoặc đái tháo đường và ở người bệnh đáp ứng một cách bất thường với các amin tác dụng giống thần kinh giao cảm hoặc có co giật. Huyết áp tâm thu và tâm trương ở một số người bệnh có thể thay đổi nhiều sau khi dùng bất cứ một thuốc giãn phế quản β-adrenergic nào.

Một liều duy nhất orciprenalin sulfat phun sương trong điều trị hen cấp tính có thể làm giảm các triệu chứng và cải thiện nhất thời chức năng phổi nhưng không làm chấm dứt cơn hoàn toàn.

Cần bảo đảm một khoảng cách cần thiết trước khi dùng một thuốc có tác dụng giống thần kinh giao cảm khác. Tác dụng của dung dịch hít orciprenalin sulfat 5% có thể kéo dài tới 6 giờ hoặc hơn. Không được dùng thuốc này nhiều hơn mức khuyên dùng, và không được tăng số lần hít hoặc tần số sử dụng mà không hỏi ý kiến thầy thuốc trước. Nếu các triệu chứng hen nặng lên, các tác dụng không mong muốn xảy ra, hoặc nếu người bệnh không đáp ứng với liều thường dùng thì phải đi khám thầy thuốc ngay.

Đối với trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả của orciprenalin ở dạng hít qua đường miệng cho trẻ em dưới 12 tuổi và chế phẩm dạng thuốc uống cho trẻ dưới 6 tuổi chưa được chứng minh. Ở một số nước orciprenalin được phép lưu hành sử dụng cho trẻ em ở dạng xịt định liều giống như liều của người lớn như ở Anh. Tuy nhiên ở Mỹ thuốc được khuyến cáo không dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ, nên chỉ sử dụng orciprenalin sulfat trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích có thể biện minh được cho nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết orciprenalin sulfat có vào sữa mẹ hay không, nên dùng thận trọng cho người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR giống như của các thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm khác và thường xảy ra ở liều cao. Các ADR như nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, đánh trống ngực, tình trạng kích động, run, buồn nôn và nôn đã được thông báo. Các tác dụng không mong muốn xảy ra nhiều hơn ở trẻ em.

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Tình trạng kích động, nhức đầu, chóng mặt.

Tim mạch: Đánh trống ngực.

Hô hấp: Kích thích họng, ho và hen nặng lên.

Tiêu hoá: Rối loạn tiêu hoá, buồn nôn, nôn.

Thần kinh - cơ: Run.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Nhịp tim nhanh, tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra ADR, tùy theo mức độ của ADR mà giảm liều hoặc ngừng dùng orciprenalin đồng thời với việc điều trị triệu chứng. Chuyển sang dùng các thuốc chủ vận beta 2 có tính chọn lọc hơn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Orciprenalin sulfat có thể uống hoặc hít qua miệng bằng máy thở áp suất dương tính cách quãng (IPPB) hoặc máy phun sương.

Để đảm bảo tác dụng giãn phế quản tối đa, điều quan trọng là phải sử dụng đúng bình hít khí dung orciprenalin sulfat qua miệng. Phải lắc kỹ bình khí dung trước khi dùng. Đặt miệng bình vào trong miệng và ngậm chặt môi quanh miệng bình. Người bệnh thở ra hết sức qua mũi và sau đó hít vào chậm và sâu qua miệng trong khi khởi động bình xịt khí dung. Sau khi nín thở trong vài giây, bỏ miệng bình ra và người bệnh thở ra chậm.

Liều lượng: Phải hiệu chỉnh liều một cách cẩn thận tùy theo yêu cầu và đáp ứng của từng người bệnh.

Uống: Người lớn và trẻ em trên 9 tuổi hoặc người cân nặng trên 27,3 kg: 20 mg/lần x 3 - 4 lần/ngày; Trẻ em 6 - 9 tuổi hoặc trẻ cân nặng dưới 27,3 kg: 10 mg/lần x 3 - 4 lần/ngày; Trẻ em dưới 6 tuổi: Kinh nghiệm sử dụng còn ít, nhưng liều uống 1,3 - 2,6 mg/kg mỗi ngày chia thành các liều nhỏ đã được dung nạp tốt.

Tuy nhiên đối với trẻ em mắc hen phế quản bắt buộc phải điều trị bằng thuốc chủ vận thụ thể β chọn lọc, dạng sirô orciprenalin sulfat được dùng đường uống theo tuổi:

Trẻ em <1 tuổi: 5 mg/lần x 3 lần/ngày, tăng liều nếu thấy cần thiết tối đa 10 mg/lần x 3 lần/ngày.

Trẻ em 1 - 3 tuổi: 5 mg/lần x 4 lần/ngày, tăng liều nếu thấy cần thiết tối đa 10 mg/lần x 4 lần/ ngày.

Trẻ em 3 - 12 tuổi: 10 mg/lần x 3 lần/ngày, tăng liều nếu thấy cần thiết tối đa 20 mg/lần x 3 lần/ngày.

Liều hít qua miệng:

Các bình xịt khí dung hít qua miệng cho khoảng 0,65 mg orciprenalin sulfat trong mỗi lần xịt định liều. Đối với người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi, liều orciprenalin sulfat thường dùng qua bình xịt định liều là 1,3 hoặc 1,95 mg (2 hoặc 3 lần hít). Phải ít nhất cách nhau 2 phút giữa các lần hít. Nếu cần cho nhắc lại, liều không được cho nhiều hơn 3 - 4 giờ một lần. Không được vượt quá tổng liều 7,8 mg (12 lần hít) trong 24 giờ.

Khi dùng qua máy IPPB hoặc máy phun sương, liều thường dùng orciprenalin sulfat đối với người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi là 0,3 ml (0,2 - 0,3 ml) dung dịch 5% pha loãng trong khoảng 2,5 ml dung dịch 0,45% hoặc 0,9% natri clorid hoặc dịch pha loãng khác; hoặc 2,5 ml dung dịch 0,4% hoặc 0,6% orciprenalin sulfat có sẵn trên thị trường để phun sương. Mỗi thể tích 2,5 ml dung dịch 0,4% hoặc 0,6% để phun sương cung cấp một liều thuốc (10 hoặc 15 mg, tương ứng) tương đương với liều cung cấp bởi 0,2 hoặc 0,3 ml tương ứng của dung dịch 5% để phun sương. Liều thuốc thường dùng qua phun sương ở người bệnh 6 - 12 tuổi là 0,1 ml (0,1 - 0,2 ml) dung dịch 5% pha loãng trong dung dịch natri clorid 0,9% tới thể tích cuối cùng 3 ml.

Để làm giảm các cơn co thắt phế quản cấp tính, thường không cần phải dùng nhắc lại các liều này nhiều hơn 4 giờ một liều. Trong điều trị các bệnh phổi co thắt phế quản mạn tính, có thể dùng các liều này 3 hoặc 4 lần mỗi ngày.

Loại thuốc xịt định liều và dung dịch để khí dung không được khuyên dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Quản lý tắc nghẽn đường hô hấp đảo ngược mạn tính, người lớn thông thường uống 20 mg/lần x 3 - 4 lần/ngày.

Orciprenalin sulfat được sử dụng điều trị nhịp tim chậm các loại khác nhau, đặc biệt nhịp tim chậm xoang và blốc nhĩ thất với liều uống chia liều lên tới 240 mg/ngày, hoặc tiêm tĩnh mạch chậm từ 250 đến 500 microgram.

Tương tác thuốc

Không dùng orciprenalin sulfat đồng thời với các thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm khác vì có thể có tác dụng cộng hợp và gây độc.

Không dùng đồng thời orciprenalin sulfat và propranolol hydroclorid vì hai chất này đối kháng lẫn nhau.

Phải dùng các thuốc chủ vận β-adrenergic một cách thận trọng ở người bệnh đang được điều trị với các thuốc ức chế monoamin oxydase hoặc thuốc chống trầm cảm ba vòng, vì tác dụng của các thuốc chủ vận β-adrenergic trên hệ mạch có thể tăng lên.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 15 - 20 ^{o}C, tránh ánh sáng và ẩm, để trong các đồ đựng kín.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều là các triệu chứng kích thích beta quá mức và/hoặc các triệu chứng nêu ở phần tác dụng không mong muốn như: Đau thắt ngực, tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp, loạn nhịp, tình trạng kích động, nhức đầu, run, miệng khô, đánh trống ngực, buồn nôn, chóng mặt, mệt nhọc, khó chịu và mất ngủ. Xử trí bằng việc ngừng thuốc và thực hiện điều trị triệu chứng một cách thích hợp.

ORNIDAZOL

Tên chung quốc tế: Ornidazole

Mã ATC: G01AF06, J01XD03, P01AB03.

Loại thuốc: Thuốc kháng khuẩn tác dụng toàn thân; thuốc diệt amip và các nguyên sinh động vật khác.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 500 mg;

Dung dịch tiêm truyền: 500 mg/3 ml; 1 g/6 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ornidazol là một dẫn chất của 5-nitroimidazol có hoạt tính chống ký sinh trùng và vi khuẩn kỵ khí. Thuốc được chuyển đổi thành các sản phẩm khử để tương tác với DNA vi sinh, gây phá hủy cấu trúc xoắn của sợi DNA dẫn đến ngăn cản tổng hợp protein và gây chết tế bào ở các vi sinh vật nhạy cảm.

Phổ tác dụng: Chủng nhạy cảm: S ≤ 4 mg/lít; chủng kháng: R > 4 mg /lít.

Chủng nhạy cảm:

Kỵ khí: *Bacteroides fragilis*, *bifidobacterium* (60 - 70%), *bilophila*, *clostridium*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *eubacterium* (20 - 30%), *fusobacterium*, *peptostreptococcus*, *prevotella*, *porphyromonas*, *veillonella*.

Chủng kháng thuốc:

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Actinomyces.*

Vi khuẩn kỵ khí: *Mobiluncus, Proprionibacterium acnes.*

Hoạt tính chống ký sinh trùng:

Entamoeba histolytica, *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis.*

Dược động học

Ornidazol hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 3 giờ. Sau các liều uống nhắc lại 500 mg, cách 12 giờ 1 lần, nồng độ đỉnh và nồng độ đáy ở trạng thái ổn định tương ứng là 14 và 6 microgam/ml. Nửa đời thải trừ trong huyết tương của ornidazol là 12 đến 14 giờ. Dưới 15% được

gắn với protein huyết tương. Ornidazol được phân bố rộng trong các mô và dịch của cơ thể, kể cả trong dịch não tủy.
Ornidazol được chuyển hóa trong gan và được bài tiết trong nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất liên hợp và chất chuyển hóa, và ở mức thấp hơn trong phân. Ornidazol và các chất chuyển hóa cũng được thải trừ qua mật.

Chỉ định

Điều trị các nhiễm khuẩn, nhiễm ký sinh trùng nhạy cảm với thuốc:
Điều trị nhiễm khuẩn nội - ngoại khoa do vi khuẩn kỵ khí nhạy cảm.
Điều trị dự phòng nhiễm vi khuẩn kỵ khí khi phải can thiệp ngoại khoa có nguy cơ cao.
Điều trị các bệnh do các động vật nguyên sinh nhạy cảm:
Bệnh amip ở ruột, gan.
Nhiễm *Trichomonas* sinh dục - tiết niệu.
Bệnh do *Giardia.*

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với các dẫn chất của imidazol hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Ngừng điều trị khi thấy mất điều hòa vận động, chóng mặt hoặc lú lẫn. Kiểm tra công thức bạch cầu trong trường hợp có tiền sử về loạn tạo máu, hoặc điều trị với liều cao và/hoặc điều trị thời gian dài. Trong trường hợp giảm bạch cầu, tiếp tục điều trị hay không phụ thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn.
Cần lưu ý là các dẫn xuất của 5-nitroimidazol có thể làm tăng tác dụng của vecuronium.
Tác dụng trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc
Ornidazol có thể gây chóng mặt và lú lẫn, không nên lái xe và vận hành máy móc khi có các rối loạn này.

Thời kỳ mang thai

Không dùng ornidazol trong thời kỳ mang thai trừ trường hợp thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Không dùng ornidazol trong thời kỳ cho con bú trừ trường hợp thật cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn của ornidazol thường phụ thuộc vào liều.
Thường gặp, ADR > 1/100
Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, vị kim loại khó chịu, đau bụng, chán ăn, nôn, tiêu chảy hoặc táo bón.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Da: Ban da, mày đay, ngứa.
Gan: Tăng trị số enzym gan, viêm gan ứ mật, vàng da.
Tuyến tụy: Viêm tụy.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Tiêu hóa: Viêm ruột kết.
Da: Ban đỏ đa dạng.
Tim mạch: Phù mạch.
Cơ-xương: Đau cơ, đau khớp.
Mắt: Song thị, cận thị.
Huyết học: Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm toàn thể huyết cầu, giảm lượng tiểu cầu.
Miễn dịch: Phản vệ.
Tần suất không xác định:
Chung: Yếu ớt.
Tim mạch: Viêm tĩnh mạch huyết khối (khi tiêm tĩnh mạch).
Thần kinh trung ương: Chóng mặt, mất điều hòa, nhức đầu, buồn ngủ, khó ngủ, ảo giác, trầm cảm, lú lẫn, cơn động kinh.
Thần kinh ngoại biên: Tê cóng hoặc đau nhói các chi.
Tiêu hóa: Tưa lưỡi, viêm lưỡi, viêm miệng (do phát triển *Candida*).
Tiết niệu: Khó chịu ở niệu đạo, nước tiểu sẫm màu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị trong trường hợp có các tác dụng không mong muốn: Mất điều hòa, chóng mặt, lú lẫn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:
Ornidazol được dùng uống sau khi ăn, hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Dung dịch ornidazol tiêm tĩnh mạch được pha loãng với dung dịch tiêm glucose đẳng trương hoặc dung dịch tiêm natri clorid 0,9% tới nồng độ 5 mg hoặc ít hơn trong 1 ml và được tiêm truyền 100 ml hoặc 200 ml trong 15 phút đến 30 phút.
Liều lượng:
Người lớn:
Bệnh do amip: Uống mỗi lần 500 mg ornidazol, ngày 2 lần, trong 5 đến 10 ngày. Người bệnh mắc bệnh lỵ amip có thể uống mỗi ngày một liều duy nhất 1,5 g trong 3 ngày. Một cách dùng khác đối với người lớn trên 60 kg là uống mỗi lần 1 g, ngày 2 lần trong 3 ngày. Trong bệnh lỵ amip nặng và áp xe gan amip, có thể tiêm truyền tĩnh mạch ornidazol với liều khởi đầu 0,5 - 1 g, sau đó với liều 500 mg, cứ cách 12 giờ một lần trong 3 - 6 ngày cùng với dẫn mủ ở gan.
Bệnh do Giardia: Uống mỗi ngày một liều ornidazol duy nhất 1 g hoặc 1,5 g trong 1 hoặc 2 ngày.
Bệnh do Trichomonas: Uống một liều duy nhất 1,5 g; hoặc uống một đợt 5 ngày với liều ornidazol mỗi lần 500 mg, ngày 2 lần. Người bạn tình cũng phải được điều trị.
Điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn kỵ khí: Tiêm truyền tĩnh mạch ornidazol với liều khởi đầu 0,5 - 1 g, tiếp sau với một liều duy nhất 1 g mỗi ngày, hoặc tiêm truyền mỗi lần 500 mg, ngày 2 lần, trong 5 đến 10 ngày. Thay thế bằng liệu pháp uống với liều mỗi lần 500 mg, cứ cách 12 giờ một lần ngay khi có thể được.
Dự phòng nhiễm khuẩn do vi khuẩn kỵ khí sau phẫu thuật: Tiêm truyền tĩnh mạch 1 g khoảng 30 phút trước khi phẫu thuật. Hoặc uống 1,5 g, 12 giờ trước phẫu thuật, rồi sau đó uống 500 mg, cứ cách 12 giờ một lần, trong 3 đến 5 ngày sau phẫu thuật.
Trẻ em:
Ornidazol được dùng uống sau khi ăn hoặc dùng đường tĩnh mạch. Trẻ em có thể trọng trên 35 kg dùng liều như của người lớn. Trẻ em có thể trọng 35 kg hoặc ít hơn dùng liều như sau:
Bệnh do amip: Trẻ em có thể uống mỗi ngày một liều duy nhất 25 mg/kg trong 5 đến 10 ngày. Trẻ em mắc bệnh lỵ amip có thể uống mỗi ngày một liều duy nhất 40 mg/kg trong 3 ngày. Trong bệnh lỵ amip nặng và áp xe gan amip, có thể tiêm truyền tĩnh mạch ornidazol mỗi ngày với liều 20 đến 30 mg/kg, trong 3 đến 6 ngày.
Bệnh do Giardia: Mỗi ngày uống một liều duy nhất 30 hoặc 40 mg/kg, trong 1 hoặc 2 ngày.
Bệnh do Trichomonas: Uống một liều duy nhất 25 mg/kg.
Điều trị bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn kỵ khí: Tiêm truyền tĩnh mạch ornidazol với liều 10 mg/kg, cứ cách 12 giờ một lần, trong 5 đến 10 ngày, hoặc uống mỗi ngày liều 20 đến 30 mg/kg. Dự phòng nhiễm khuẩn do vi khuẩn kỵ khí sau phẫu thuật: Có thể uống hoặc tiêm tĩnh mạch với liều 20 đến 30 mg/kg, 12 giờ trước phẫu thuật và sau phẫu thuật với liều 20 đến 30 mg/kg, cách 12 giờ một lần trong 3 ngày.
Sử dụng ở người suy gan: Do nửa đời thải trừ kéo dài và sự thanh thải của ornidazol giảm ở bệnh nhân suy gan, phải tăng gấp đôi khoảng cách giữa các liều ở bệnh nhân suy gan.
Sử dụng ở người suy thận: Sự thải trừ ornidazol không thay đổi nhiều ở bệnh nhân suy thận, do đó thường không cần điều chỉnh

liều, nhưng ở bệnh nhân thẩm tách máu cần được cho dùng một liều ornidazol bổ sung trước khi thẩm tách máu; cho liều bổ sung 500 mg mỗi ngày nếu liều dùng mỗi ngày là 2 g, hoặc 250 mg mỗi ngày nếu liều dùng mỗi ngày là 1 g.

Tương tác thuốc

Khi dùng đồng thời với rượu, ornidazol có thể gây phản ứng giống disulfiram ở một số bệnh nhân. Loạn tâm thần hoặc lú lẫn cấp tính đã xảy ra khi dùng đồng thời ornidazol và disulfiram.

Việc dùng đồng thời với các thuốc chống đông coumarin có thể làm tăng tác dụng chống đông máu tuy chưa thấy với ornidazol.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc viên: Tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

Dung dịch tiêm: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 25 °C và tránh ánh sáng.

Tên thương mại

Ornisid.

OSELTAMIVIR

Tên chung quốc tế: Oseltamivir.

Mã ATC: J05AH02.

Loại thuốc: Thuốc kháng virus cúm typ A và B.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang (oseltamivir phosphat) 30 mg; 45 mg; 75 mg.

Bột pha loãng với nước (hỗn dịch, dạng oseltamivir phosphat): 6 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Oseltamivir là tiền chất (có ít hoặc không có tác dụng) của oseltamivir carboxylat (chất chuyển hóa của thuốc). Oseltamivir carboxylat ức chế chọn lọc enzym neuraminidase của virus là enzym có vai trò thiết yếu giải phóng các hạt virus cúm typ A và typ B mới được hình thành trong tế bào bị nhiễm và làm virus lan truyền khắp cơ thể; do vậy thuốc ngăn cản virus cúm mới hình thành ra khỏi tế bào chủ và xâm nhập vào tế bào lành. Do chu kỳ nhân lên của virus ở đường hô hấp là 24 - 72 giờ sau khi xuất hiện triệu chứng nên các thuốc ức chế neuraminidase phải được dùng càng sớm càng tốt. Có một tỷ lệ thấp virus cúm typ A giảm nhạy cảm với oseltamivir carboxylat nhưng hiện tượng này chưa thấy xảy ra ở virus cúm typ B. Oseltamivir và zanamivir gắn vào những vị trí khác nhau trên phân tử neuraminidase và sự kháng chéo giữa 2 thuốc là thay đổi. *In vitro* có kháng chéo giữa virus biến dị kháng zanamivir và virus kháng oseltamivir; tuy nhiên dữ liệu chưa đủ để khẳng định nguy cơ có kháng với oseltamivir hoặc có kháng chéo trong lâm sàng. Virus phân lập ở 1 bệnh nhân Việt Nam năm 2005 có đột biến gây kháng oseltamivir nhưng vẫn nhạy cảm với zanamivir.

Dược động học:

Oseltamivir được hấp thu mạnh ở ống tiêu hóa và được chuyển hóa nhanh ở gan thành chất chuyển hóa có hoạt tính là oseltamivir carboxylat. Oseltamivir và oseltamivir carboxylat không có tác động nào lên hệ thống enzym của cytochrom P_{450}. Thức ăn không ảnh hưởng lên nồng độ thuốc trong máu. Sinh khả dụng sau khi uống liều 75 mg là trên 75%. 3% lượng oseltamivir carboxylat và 42% thuốc nguyên dạng gắn vào protein huyết tương. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 348 ± 63 microgam/lít đạt được trong vòng 2 - 3 giờ sau khi uống 75 mg thuốc. Thể tích phân bố của oseltamivir carboxylat vào khoảng 23 - 26 lít. Nửa đời đào thải của oseltamivir là 1 - 3 giờ; của oseltamivir carboxylat 6 - 10 giờ. Oseltamivir carboxylat không bị chuyển hóa và hơn 99% được đào thải qua nước tiểu.

Với cùng một liều và ở trạng thái cân bằng, nồng độ oseltamivir carboxylat ở người cao tuổi (65 - 78 tuổi) cao hơn ở người trẻ 25 - 35%. Nửa đời thuốc ở người cao tuổi tương tự như ở người trẻ. Do nồng độ thuốc và tính dung nạp thuốc ở người cao tuổi tương tự như người trẻ, nên không cần phải điều chỉnh liều.

Nồng độ thuốc tăng hoặc giảm không đáng kể ở người suy gan. Nhưng ở người suy thận, nồng độ oseltamivir carboxylat tỷ lệ nghịch với mức độ suy thận. Do đó cần phải điều chỉnh liều. Ở trẻ em, tiền chất và chất chuyển hóa có hoạt tính được đào thải nhanh hơn so với người lớn. Liều 2 mg/kg ở trẻ em cho nồng độ oseltamivir carboxylat tương đương với liều duy nhất 75 mg (khoảng 1 mg/kg) ở người lớn. Dược động học của thuốc ở trẻ em trên 12 tuổi giống như người lớn. Oseltamivir không thay thế được vắc xin cúm, không làm tổn hại đến đáp ứng kháng thể thể dịch đối với nhiễm virus và không ngăn chặn được các biến chứng nhiễm khuẩn.

Chỉ định

Điều trị cúm typ A (bao gồm cả cúm A H_5N_1 từ gia cầm truyền sang người) và cúm typ B ở trẻ em từ 1 tuổi trở lên và cho người lớn, đã có triệu chứng điển hình của cúm không quá 48 giờ, trong thời gian có cúm virus lưu hành. Chỉ định được khuyến cáo đặc biệt đối với người có nguy cơ cao (người trên 65 tuổi hoặc có 1 trong những bệnh sau: Bệnh hô hấp mạn tính kể cả bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh tim - mạch nặng trừ bệnh tăng huyết áp, bệnh thận mạn, suy giảm miễn dịch, đái tháo đường).

Dự phòng cúm (trong vòng 48 giờ sau phơi nhiễm và trong thời gian có dịch cúm) cho người lớn và trẻ em từ 13 tuổi trở lên, đặc biệt đối với người có nhiều nguy cơ (chưa được bảo vệ hữu hiệu bằng vắc xin cúm, nhân viên y tế chăm sóc trực tiếp người bệnh và có thể bắt đầu dùng oseltamivir trong vòng 48 giờ sau phơi nhiễm).

Chống chỉ định

Dị ứng với oseltamivir hoặc với bất kỳ một thành phần nào trong chế phẩm.

Suy thận nặng (Cl_{cr} <10 ml/phút), người bệnh đang chạy thận nhân tạo.

Thận trọng

Với người bệnh suy gan.

Với người bệnh suy thận vừa hoặc nặng: Giảm liều, theo dõi người bệnh. Nếu Cl_{cr} là 10 - 30 ml/phút thì giảm liều điều trị còn 75 mg/ngày, uống trong 5 ngày.

Với người bệnh mắc bệnh bẩm sinh không dung nạp fructose vì lượng sorbitol có trong thành phần của chế phẩm dạng nước cao hơn liều giới hạn (liều 45 mg, ngày 2 lần chứa 2,6 g sorbitol).

Theo dõi người bệnh về các biểu hiện thần kinh - tâm thần vì đã có báo cáo ở Nhật Bản cho thấy có người bệnh bị rối loạn thần kinh - tâm thần như tự gây thương tích, hoang tưởng, lú lẫn, có hành vi bất thường, động kinh.

Thời kỳ mang thai

Hiện chưa rõ thuốc có qua nhau thai và ảnh hưởng lên thai không. Chỉ dùng cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết, có cân nhắc đến nguy cơ ảnh hưởng lên thai.

Thời kỳ cho con bú

Hiện chưa rõ thuốc có được bài tiết qua sữa người không nhưng thuốc được bài tiết vào sữa ở động vật thí nghiệm. Không nên dùng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú. Chỉ dùng khi thật cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỷ lệ mắc ADR phụ thuộc vào liều dùng.

Rất hay gặp, ADR > 10/100
Tiêu hóa: Nôn.
Hay gặp, 1/100 < ADR < 10/100
Tiêu hóa: Buồn nôn, đau bụng, ỉa chảy.
Mắt: Viêm kết mạc.
Hô hấp: Chảy máu cam, ho, viêm phế quản, hen, viêm xoang, viêm phổi.
Tai: Viêm tai giữa.
Ít gặp, ADR <1/100
Gan: Viêm gan cấp, xét nghiệm thăm dò chức năng gan bất thường.
Tiêu hóa: Chảy máu đường tiêu hóa, viêm đại tràng xuất huyết, viêm đại tràng giả mạc, sưng mặt và lưỡi.
Thận: Viêm thận cấp.
Máu: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.
Miễn dịch: Dị ứng, choáng phản vệ.
Tim - mạch: Loạn nhịp tim.
Da: Hồng ban đa dạng, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson.
Thần kinh - tâm thần: Lú lẫn, co giật, sốt
Hô hấp: Viêm phổi.
Xương: Gãy xương.
Khác: Loạn nhịp tim, hạ thân nhiệt, thiếu máu, viêm họng, áp xe quanh lưỡi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Cần chú ý là nhiều triệu chứng của ADR tương tự như các triệu chứng thường gặp trong cúm.
Không có thuốc kháng đặc hiệu với oseltamivir.
Điều trị triệu chứng các ADR.
Theo dõi chức năng thận của người bệnh, phát hiện và điều trị thích hợp ngay các dấu hiệu tổn thương thận.
Ngừng dùng thuốc nếu có giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu.

Liều lượng và cách dùng
Phải dùng thuốc trong vòng 48 giờ kể từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên; dùng càng sớm càng tốt.
Uống thuốc với nhiều nước. Phải uống đủ liều và đủ thời gian quy định. Có thể uống thuốc lúc no hoặc lúc đói nhưng uống lúc no sẽ làm bớt khó chịu ở dạ dày. Trẻ em dưới 12 tuổi nên dùng thuốc dạng nước và phải dùng thìa hoặc dụng cụ đong bán kèm thuốc để đong thuốc nước cho đúng liều lượng. Dùng thuốc dạng dung dịch thuận lợi cho những người nuốt khó. Nếu không có thuốc dạng dung dịch thì có thể mở viêm nang, đổ hết thuốc trong viên nang vào cốc rồi trộn thuốc với nước ngọt cho dễ uống vì thuốc có vị đắng. Người bệnh không phải kiêng thức ăn, đồ uống nào khi dùng oseltamivir, trừ trường hợp cụ thể do thầy thuốc căn dặn.
Nếu không có sẵn thuốc ở dạng dung dịch thì phải pha dung dịch thuốc từ bột oseltamivir. Chỉ pha chế dung dịch trước khi dùng. Dược sĩ pha chế thuốc phải thận trọng để đảm bảo đúng nồng độ thuốc trong dung dịch, phải ghi nhãn rõ ràng, cấp cho bệnh nhân dụng cụ đong và dặn dò bệnh nhân cẩn thận.
Phải uống các liều cách đều nhau. Nếu lỡ quên uống thuốc đúng giờ thì phải uống ngay khi nhớ, sau đó tiếp tục uống theo giờ đã định. Nếu chênh so với giờ đáng lẽ phải uống trong vòng 2 giờ thì bỏ qua liều đã quên và chỉ uống liều theo đúng giờ. Cần giữ khoảng cách giữa các liều là 12 giờ. Không uống gấp đôi liều để bù liều đã bị quên.
Điều trị và phòng cúm cho trẻ < 12 tháng tuổi đẻ đủ tháng trong khi có dịch: Liều tính theo tuổi và thể trọng; mỗi ngày dùng 2 lần trong 5 ngày (để điều trị) hoặc mỗi ngày 1 lần trong 10 ngày (để phòng bệnh) như sau:
Trẻ em < 1 tháng tuổi: 2 mg/kg.
Trẻ em 1 - 3 tháng tuổi: 2,5 mg/kg.
Trẻ em > 3 tháng đến < 12 tháng tuổi: 3 mg/kg.

Bảng 1: Liều oseltamivir để điều trị cúm A hoặc cúm B ở trẻ dưới 12 tháng tuổi, không biết cân nặng.

Tuổi	Liều mỗi ngày (mg)	Liều mỗi ngày (thể tích dung dịch thuốc đã pha, có chứa 6 mg/ml)
0 - 3 tháng (đủ tháng)	12 mg, ngày 2 lần trong 5 ngày	2 ml, ngày 2 lần trong 5 ngày
4 - 5 tháng	17 mg, ngày 2 lần trong 5 ngày	2,8 ml, ngày 2 lần trong 5 ngày
6 - 11 tháng	24 mg, ngày 2 lần trong 5 ngày	4 ml, ngày 2 lần trong 5 ngày

Bảng 2: Liều oseltamivir để phòng ngừa cúm A hoặc B ở trẻ nhỏ dưới 12 tháng tuổi, không biết cân nặng.

Tuổi	Liều mỗi ngày (mg)	Liều mỗi ngày (thể tích dung dịch thuốc đã pha có chứa 6 mg/ml)
0 - 3 tháng	Không dùng, trừ trường hợp thật nặng	
4 - 5 tháng	17 mg, ngày 1 lần trong 10 ngày	2,8 ml, ngày 1 lần trong 10 ngày
6 - 11 tháng	24 mg, ngày 1 lần trong 10 ngày	4 ml, ngày 1 lần trong 10 ngày

Điều trị và phòng cúm cho trẻ > 12 tháng tuổi: Liều tính theo tuổi và thể trọng; mỗi ngày dùng 2 lần trong 5 ngày (để điều trị) hoặc mỗi ngày 1 lần trong 10 ngày (để phòng bệnh) như sau:
≤ 15 kg: 30 mg
16 - 23 kg: 45 mg
24 - 40 kg: 60 mg
> 40 kg: 75 mg

Bảng 3: Liều oseltamivir để phòng ngừa cúm A hoặc B ở trẻ 1 - 12 tuổi

Cân nặng	Liều mỗi ngày (mg)	Liều mỗi ngày (thể tích dung dịch thuốc đã pha có chứa 6 mg/ml)	Liều mỗi ngày (thể tích dung dịch thuốc đã pha có chứa 12 mg/ml)
≤ 15 kg	30 mg, ngày 1 lần trong 10 ngày	5 ml, ngày 1 lần trong 10 ngày	2,5 ml, ngày 1 lần trong 10 ngày
16 - 23 kg	45 mg, ngày 1 lần trong 10 ngày	7,5 ml, ngày 1 lần trong 10 ngày	3,8 ml, ngày 1 lần trong 10 ngày
24 - 40 kg	60 mg, ngày 1 lần trong 10 ngày	10 ml, ngày 1 lần trong 10 ngày	5 ml, ngày 1 lần trong 10 ngày
≥ 41 kg	75 mg, ngày 1 lần trong 10 ngày	12,5 ml, ngày 1 lần trong 10 ngày	6,2 ml, ngày 1 lần trong 10 ngày

Trong khi có dịch ở cộng đồng thì thời gian dùng thuốc có thể dài tới 6 tuần.
Phòng cúm cho người trên 13 tuổi tiếp xúc với nguồn bệnh: Uống 75 mg, ngày 1 lần trong ít nhất là 7 ngày sau khi phơi nhiễm. Trong khi có dịch: 75 mg, ngày 1 lần uống trong 6 tuần. Chưa rõ an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ dưới 13 tuổi.
Điều trị cúm ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Mỗi lần 75 mg, 12 giờ một lần trong 5 ngày. Trẻ từ 1 đến 12 tuổi, cân nặng từ 15 kg trở xuống: 30 mg mỗi lần, 12 giờ một lần; cân nặng 16 - 23

kg: 45 mg mỗi lần, 12 giờ một lần; cân nặng 24 - 40 kg: 60 mg mỗi lần, 12 giờ một lần; cân nặng trên 40 kg: Liều người lớn.

Liều khuyên dùng cho người lớn bị suy thận:

Cl_{cr} > 30 ml/phút: 75 mg mỗi lần (ngày 2 lần để điều trị, ngày 1 lần để phòng bệnh).

Cl_{cr} 10 - 30 ml/phút: 75 mg mỗi lần (mỗi ngày 1 lần để điều trị, hai ngày một lần để phòng bệnh hoặc 30 mg/ngày để phòng bệnh).

Cl_{cr} < 10 ml/phút và người đang chạy thận nhân tạo: Không dùng.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều, trừ khi bị suy thận nặng.

Tương tác thuốc

Do oseltamivir ít gắn vào protein huyết tương và chuyển hóa không phụ thuộc vào cytochrom P_{450}, nên hầu như không tương tác với các thuốc khác kích thích hay ức chế P_{450} như paracetamol, acid acetylsalicylic, cimetidin, các thuốc chống acid (có magnesi, nhôm hydroxyd, calci carbonat), các thuốc chống đông, aspirin, cimetidin. Oseltamivir dùng đồng thời với các thuốc được thải qua thận (như amoxicilin, clorpropamid, methotrexat, phenylbutazon) có thể có tương tác dược động học. Vì vậy vẫn cần chú ý khi dùng đồng thời mặc dù chưa thấy tương tác có ý nghĩa lâm sàng quan trọng.

Oseltamivir dùng đồng thời với probenecid có thể làm tăng nồng độ oseltamivir carboxylat do bài tiết ở ống thận giảm. Tuy nhiên, với liều oseltamivir thường dùng thì chưa thấy tương tác có ý nghĩa lâm sàng quan trọng.

Oseltamivir có thể dùng đồng thời với vắc xin bất hoạt để phòng cúm.

Tương kỵ

Không có dữ liệu về tương kỵ thuốc.

Không dùng đồng thời vắc xin sống phòng cúm dùng theo đường nhỏ mũi vì các thuốc kháng virus ngăn cản sự nhân lên của virus cúm. Chỉ dùng vắc xin sống nhỏ mũi chống cúm ít nhất là 48 giờ sau khi ngừng dùng oseltamivir và chỉ dùng oseltamivir ít nhất 2 tuần sau khi đã nhỏ mũi vắc xin cúm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc viên ở nhiệt độ từ 15 đến 30 °C, tránh ẩm mốc.

Bảo quản thuốc nước trong tủ lạnh 2 - 8 °C, không được để đóng băng. Thuốc nước dùng trong 10 ngày, nếu thừa phải bỏ đi.

Quá liều và xử trí

Chưa có kinh nghiệm về quá liều, triệu chứng quá liều có thể là buồn nôn và nôn. Phải ngừng thuốc ngay. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thông tin quy chế

Osteltamivir có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Tamiflu.

OXACILIN NATRI

Tên chung quốc tế: Oxacillin sodium.

Mã ATC: J01CF04.

Loại thuốc: Kháng sinh; penicilin kháng penicilinase; isoxazolyl penicilin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 250 mg; 500 mg.

Bột để pha dung dịch uống: 250 mg/5 ml (lọ 100 ml).

Bột để pha thuốc tiêm: 250 mg; 500 mg; 1 g; 2 g; 4 g; 10g.

Bột để pha thuốc tiêm truyền tĩnh mạch: 1 g, 2 g.

Thuốc tiêm (dạng dung dịch bảo quản đông lạnh) để tiêm truyền tĩnh mạch: 20 mg/1 ml dung dịch dextrose 3% (lọ 1 g); 40 mg/1 ml dung dịch dextrose 0,6% (lọ 2 g).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Oxacilin là một kháng sinh bán tổng hợp, thuộc nhóm các penicilin không bị mất hoạt tính bởi penicilinase (penicilin kháng penicilinase).

Tương tự các penicilin cùng nhóm, oxacilin có khả năng kháng và không bị mất tác dụng bởi men penicilinase của tụ cầu. Oxacilin có tác dụng với nhiều chủng *Staphylococcus aureus* và *S. epidermidis* sinh penicilinase đã kháng lại hầu hết các loại penicilin hiện có. Nồng độ ức chế vi khuẩn của oxacilin là 0,4 - 6 microgam/ml. Thuốc được dùng trong điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn do *S. aureus* đã kháng các penicilin. Tuy nhiên, đến nay đã xuất hiện rất nhiều chủng *Staphylococcus aureus* kháng oxacilin.

Đã có báo cáo về tình trạng ngày càng tăng các tụ cầu kháng oxacilin (trước đó đã biết là kháng methicilin). Do vậy, khi bắt đầu điều trị các nhiễm khuẩn do các tụ cầu còn nhạy cảm, nên phối hợp với vancomycin, phòng khi các chủng kháng oxacilin mắc phải ở cộng đồng hoặc bệnh viện. Những trường hợp mắc các bệnh nặng, nằm viện lâu, trẻ thiếu tháng, đái tháo đường, bệnh mạch ngoại vi, các vết thương bỏng hoặc sau phẫu thuật có nguy cơ cao nhiễm tụ cầu kháng oxacilin. Đã phát hiện thấy vi khuẩn kháng oxacilin trong các trường hợp như viêm màng trong tim có lắp van giả, đặt ống thông nội mạch, các shunt dịch não tủy nhiễm khuẩn, rối loạn cấu trúc da, bệnh nhân suy giảm miễn dịch (HIV), trẻ em ung thư bị giảm bạch cầu hạt.

Theo số liệu điều tra (1997 - 1998), ở Việt Nam, *Staph. aureus* kháng oxacilin với tỷ lệ khoảng 30%. Những trường hợp nhiễm khuẩn gây ra bởi các *S. aureus* hoặc *S. epidermidis* thường được điều trị với vancomycin phối hợp với rifampicin, và/hoặc với một aminoglycosid.

Mặc dù các penicilin kháng penicilinase có hiệu quả trong điều trị các nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn ưa khí Gram dương *(Streptococcus pneumoniae, S. pyogenes*), nhưng *in vitro*, thuốc thể hiện kém tác dụng hơn các penicilin tự nhiên trên các vi khuẩn Gam dương này. Do vậy, không nên dùng các penicilin kháng penicilinase để điều trị các nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn còn nhạy cảm với các penicilin tự nhiên (như penicilin G và penicilin V). Khi điều trị nhiễm khuẩn hỗn hợp toàn thân do liên cầu và tụ cầu, cần sử dụng cả oxacilin và penicilin G liều cao. Nếu chỉ dùng riêng oxacilin sẽ không có hiệu quả với nhiễm khuẩn do liên cầu.

Không nên sử dụng các penicilin kháng penicilinase để phòng nhiễm khuẩn.

Dược động học

Oxacilin được hấp thu nhanh nhưng không hoàn toàn (33%) qua đường tiêu hóa. Thức ăn làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu của thuốc. Với mức liều 500 mg, nồng độ tối đa trong huyết tương đạt khoảng 3 - 4 microgam/ml trong vòng 0,5 - 2 giờ sau khi uống; khoảng 7 - 10 microgam/ml, 30 phút sau khi tiêm bắp. Oxacilin chuyển hóa một phần trong cơ thể tạo thành các chất chuyển hóa có và không có tác dụng. Thuốc liên kết cao với protein huyết tương (khoảng 90%). Oxacilin phân bố rộng rãi trong cơ thể, tìm thấy trong cả nước ối, bào thai và sữa mẹ. Oxacilin bài tiết nhanh qua nước tiểu dưới dạng không đổi và chất chuyển hóa có tác dụng, chủ yếu qua ống thận và lọc ở tiểu cầu thận. Nửa đời huyết thanh khoảng 0,3 - 0,8 giờ ở người bệnh có chức năng thận bình thường và kéo dài hơn ở người thiểu năng thận.

Chỉ định

Oxacilin được dùng trong điều trị các nhiễm khuẩn do tụ cầu đã kháng benzyl penicilin. Tuy nhiên, chỉ dùng trong những trường

hợp xác định vi khuẩn sinh penicilinase còn nhạy cảm với thuốc.
Thuốc được chỉ định điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn nặng như viêm xương - tủy, viêm màng trong tim, nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não do nhiễm khuẩn; các nhiễm khuẩn liên quan tới đặt ống thông nội mạch.
Oxacilin có hiệu quả trong điều trị các nhiễm khuẩn ở đường hô hấp trên và dưới, viêm da và cấu trúc da, các vết bỏng nhiễm khuẩn, viêm xương khớp, viêm đường tiết niệu.
Không được dùng oxacilin để điều trị nhiễm khuẩn do các tụ cầu kháng methicilin.

Chống chỉ định
Phản ứng phản vệ trong lần điều trị trước với bất cứ một penicilin hoặc cephalosporin nào.

Thận trọng
Oxacilin có thể gây dị ứng như penicilin do đó phải tuân thủ những thận trọng thông thường của liệu pháp penicilin. Trước khi bắt đầu điều trị với oxacilin cần điều tra kỹ về những phản ứng dị ứng trước đây, đặc biệt phản ứng quá mẫn với penicilin, cephalosporin hoặc thuốc khác.
Thuốc có thể ảnh hưởng tới chức năng gan, thận và máu, cần kiểm tra chức năng gan, thận, công thức máu trước và định kỳ trong quá trình điều trị.

Thời kỳ mang thai
Đã xác định oxacilin qua nhau thai. Sự an toàn khi dùng oxacilin cho bà mẹ mang thai chưa được khẳng định nên chỉ sử dụng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Thuốc có phân bố trong sữa, chưa rõ có gây hại cho trẻ hay không. Cân nhắc khi dùng thuốc cho bà mẹ đang cho con bú hoặc không nên cho con bú khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
ADR của oxacilin giống như của những penicilin kháng penicilinase khác. Sau khi tiêm, thường gặp những phản ứng ở da, với tỷ lệ xấp xỉ 4% tổng số người được điều trị. Sau khi uống, phản ứng ở đường tiêu hóa gặp nhiều hơn.
Thường gặp, ADR > 1/100
Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy.
Da: Ngoại ban.
Khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối sau khi tiêm tĩnh mạch.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.
Da: Mày đay.
Gan: Tăng enzym gan.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Dị ứng: Phản ứng phản vệ.
Tiêu hóa: Viêm đại tràng có giả mạc.
Gan: Vàng da ứ mật.
Máu: Mất bạch cầu hạt.
Thận: Viêm thận kẽ và tổn thương ống kẽ thận (phục hồi khi ngừng thuốc kịp thời).

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Phải định kỳ đánh giá chức năng thận, gan và máu trong khi điều trị dài ngày bằng oxacilin. Vì các ADR về máu đã xảy ra trong khi điều trị bằng các penicilin kháng penicilinase, nên phải xét nghiệm số lượng và công thức bạch cầu trước khi bắt đầu điều trị và mỗi tuần 1 - 3 lần trong khi điều trị. Ngoài ra, phải làm xét nghiệm nước tiểu, định kỳ định lượng nồng độ creatinin, AST (GOT) và ALT (GPT) trong huyết thanh trước và trong điều trị.
Nếu thấy có tăng bạch cầu ưa eosin, mày đay hoặc tăng creatinin huyết thanh không có nguyên nhân trong khi điều trị bằng oxacilin, phải dùng liệu pháp chống nhiễm khuẩn khác thay thế.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Oxacilin natri được dùng uống, tiêm bắp sâu, tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Không nên dùng dạng thuốc uống khi bắt đầu điều trị các nhiễm khuẩn nặng hoặc điều trị cho người có chứng buồn nôn, nôn, giãn dạ dày, không giãn được tâm vị (gây phình to thực quản) hoặc tăng nhu động ruột.
Do thức ăn ảnh hưởng đến hấp thu oxacilin qua đường tiêu hóa, nên uống thuốc ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn.
Khi tiêm bắp phải tiêm sâu vào một khối cơ lớn, khi tiêm tĩnh mạch phải tiêm chậm trong vòng 10 phút để giảm thiểu kích ứng tĩnh mạch.
Khi tiêm truyền tĩnh mạch liên tục oxacilin, không cho thêm bất kỳ chất phụ nào vào thuốc tiêm. Thuốc tiêm truyền ở dạng bảo quản đông lạnh, để rã đông ở nhiệt độ phòng hoặc trong tủ lạnh trước khi dùng, không rã đông bằng đun cách thủy hoặc lò vi sóng.
Liều lượng:
Liều lượng được biểu thị theo oxacilin.
Người lớn: Liều thường dùng:
Uống 500 mg - 1 g/lần, cách 4 - 6 giờ/lần. Tối đa 6 g/ngày.
Tiêm bắp, tĩnh mạch chậm hoặc tiêm truyền: 250 - 500 mg/lần, 4 - 6 giờ/lần. Có thể tăng đến liều 1 g/lần khi bệnh nặng. Đã có trường hợp dùng tới 12 g/ngày để điều trị các nhiễm khuẩn nặng như viêm màng trong tim và viêm xương - tủy.
Trẻ em:
Trẻ đẻ non và sơ sinh: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 6,25 mg/kg thể trọng/lần, 6 giờ/lần.
Trẻ em cân nặng dưới 40 kg: Uống 12,5 - 25 mg/kg thể trọng/lần, 6 giờ/lần; Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 12,5 - 25 mg/kg thể trọng/lần, 6 giờ/lần, hoặc 16,7 mg/kg thể trọng, 4 giờ/lần.
Trẻ em cân nặng 40 kg trở lên: Dùng như liều người lớn.
Liều cho một số trường hợp đặc biệt, nhiễm vi khuẩn nhạy cảm với oxacilin:
Viêm màng não do vi khuẩn:
Trẻ sơ sinh cân nặng < 2 kg: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, 25 - 50 mg/kg thể trọng/lần, 12 giờ/lần (dưới 1 tuần tuổi); 50 mg/kg thể trọng/lần, 8 giờ/lần (trên 1 tuần tuổi).
Trẻ sơ sinh cân nặng 2 kg trở lên: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, 50 mg/kg thể trọng/lần, 8 giờ/lần (dưới 1 tuần tuổi), hoặc 6 giờ/lần (trên 1 tuần tuổi).
Viêm màng trong tim do tụ cầu:
Người lớn: Tiêm tĩnh mạch 2 g/lần, 4 giờ/lần, trong 4 - 6 tuần. Có thể phối hợp điều trị với gentamicin tiêm bắp hoặc tĩnh mạch (liều 1 mg/kg thể trọng, 8 giờ/lần) trong 3 - 5 ngày đầu điều trị với oxacilin.
Trường hợp bệnh nhân có lắp van giả, dùng liều tiêm oxacilin như trên, trong ≥ 6 tuần và phối hợp với rifampicin (uống 300 mg/lần, 8 giờ/lần, dùng trong 6 tuần), gentamicin tiêm bắp hoặc tĩnh mạch (liều 1 mg/kg thể trọng, 8 giờ/lần) trong 2 tuần đầu điều trị với oxacilin.
Trẻ em: Tiêm tĩnh mạch 30 - 50 mg/kg thể trọng, 4 - 6 giờ/lần, dùng trong 6 tuần. Có thể phối hợp điều trị với gentamicin (tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 3 mg/kg thể trọng/ngày, chia đều làm 3 lần) trong 3 - 5 ngày đầu điều trị với oxacilin.
Trường hợp bệnh nhân có lắp van giả, dùng liều tiêm oxacilin như trên, điều trị ≥ 6 tuần, phối hợp với rifampicin (uống 20 mg/kg thể trọng/ngày, chia đều làm 3 lần, dùng ≥ 6 tuần), gentamicin (tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 3 mg/kg thể trọng/ngày, chia đều làm 3 lần) trong 2 tuần đầu điều trị với oxacilin.

Điều trị những bệnh nhiễm khuẩn nặng hơn gồm nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới hoặc nhiễm khuẩn rải rác và viêm xương - tủy ở trẻ em trên 1 tháng tuổi và dưới 40 kg thể trọng: 100 - 200 mg/kg/ngày, chia đều 4 - 6 lần.

Điều chỉnh liều lượng đối với người suy thận: Nếu Cl_{cr} < 10 ml/phút, dùng mức thấp của liều thường dùng.

Thời gian điều trị: Thời gian điều trị bằng oxacilin phụ thuộc vào loại và mức độ nặng nhẹ của nhiễm khuẩn và được xác định tùy theo đáp ứng điều trị lâm sàng và xét nghiệm vi khuẩn. Trong bệnh nhiễm tụ cầu nặng, điều trị với oxacilin trong ít nhất 1 - 2 tuần. Khi điều trị viêm xương - tủy hoặc viêm màng trong tim, thời gian điều trị với oxacilin kéo dài hơn.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời với các kháng sinh kìm khuẩn như tetracyclin làm giảm tác dụng của oxacilin.

Probenecid làm tăng nồng độ oxacilin trong huyết thanh, có thể do probenecid đã làm giảm bài tiết thuốc qua lọc ở ống thận.

Các penicilin có thể làm chậm thải trừ methotrexat ra khỏi cơ thể.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc dưới dạng dung dịch pha sẵn để tiêm truyền tĩnh mạch cần bảo quản đông băng ở ít nhất - 20 ^{o}C hoặc thấp hơn. Sau khi rã đông, thuốc ổn định trong vòng 48 giờ nếu bảo quản ở nhiệt độ phòng, 21 ngày nếu bảo quản trong tủ lạnh (5 ^{o}C); không nên bảo quản lại trong đông băng.

Thuốc bột pha tiêm có thể ổn định khi bảo quản ở nhiệt độ phòng. Sau khi pha trong nước pha tiêm theo hướng dẫn, dung dịch bền trong 3 ngày nếu bảo quản ở nhiệt độ phòng, 7 ngày nếu bảo quản trong tủ lạnh.

Tương kỵ

Hỗn hợp các kháng sinh nhóm beta-lactam với các aminoglycosid làm mất tác dụng của các beta-lactam, giảm nồng độ aminoglycosid trong huyết thanh. Do vậy, không dùng đồng thời oxacilin với các kháng sinh nhóm aminoglycosid. Nếu phải phối hợp trong điều trị, không nên dùng cùng thời điểm; không được pha trong cùng dung dịch tiêm; cần phải pha, tiêm riêng rẽ các loại thuốc này.

Thông tin qui chế

Oxacilin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Auxacilin; Biotam; Clopencil; Ocina Powder; Oxacilin; Oxacillin; Oxacillin Sodium; Oxalipen; Oxamark 500; Oxatalis; Vidtadin.

OXALIPLATIN

Tên chung quốc tế: Oxaliplatin.

Mã ATC: L01XA03.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, dẫn chất platin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ thuốc bột pha tiêm chứa 50 mg, 100 mg.

Lọ dung dịch tiêm nồng độ 5 mg/ml (10 ml, 20 ml, 40 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Oxaliplatin là một thuốc chống ung thư chứa platin, thuộc nhóm thuốc alkyl hóa. Thuốc là một phức hợp organoplatin, gồm một nguyên tử platin phức hợp với 1,2 diamino-cyclohexan (DACH) và một ligan oxalat không bền. Oxaliplatin được biến đổi không thông qua enzym trong dịch sinh lý thành một số phức hợp có hoạt tính nhất thời, bao gồm monoaquo DACH platin và diaquo DACH platin bằng cách chuyển chỗ ligand oxalat. Các phức hợp này liên kết đồng hóa trị với các chuỗi base đặc hiệu của DNA tạo thành liên kết chéo với DNA ở cùng sợi (intrastrand) và đối sợi (interstrand). Các liên kết chéo được tạo thành ở vị trí N7 của 2 guanin kề nhau (GG), adenin-guanin kề nhau (AG) và giữa 2 guanin xen kẽ 1 nucleotid (GNG). Các liên kết chéo này ức chế DNA sao chép và phiên mã. Một vài chứng cứ cho thấy sự hiện diện của DACH của oxaliplatin có thể góp phần lớn vào ức chế tổng hợp DNA và độc tính tế bào so với cisplatin và làm mất kháng chéo giữa oxaliplatin và cisplatin. Oxaliplatin không có tính đặc hiệu đối với các pha của chu trình tế bào.

Oxaliplatin có tác dụng chống u carcinom đại tràng *in vivo*. Hoạt tính hiệp đồng chống tăng sinh tế bào của oxaliplatin và fluorouracil đã được chứng minh *in vitro* và *in vivo* đối với một số mẫu u của đại tràng, vú, bệnh bạch cầu.

Dược động học

Oxaliplatin biến đổi nhanh và rộng nhờ quá trình sinh chuyển hóa không thông qua enzym thành một loạt các chất chuyển hóa trung gian có hoạt tính chứa gốc platin. Các thông số dược động học chủ yếu đề cập đến các chất này, không phải của chất mẹ.

Phân bố: Sau khi truyền tĩnh mạch 2 giờ, khoảng 15% oxaliplatin tồn tại trong tuần hoàn chung, 85% phân bố nhanh vào các tổ chức trong cơ thể và thải trừ qua nước tiểu. Phần các chất chuyển hóa có chứa platin phân bố vào các mô ngoại vi chủ yếu gắn không thuận nghịch và tập trung trong hồng cầu, không có hoạt tính. Khoảng 90% platin trong tuần hoàn chung gắn không thuận nghịch với protein huyết tương, (chủ yếu với albumin và γ- globulin). Hoạt tính chống ung thư của oxaliplatin chỉ thể hiện ở các loại chất chứa platin có trong phần huyết tương siêu lọc (loại chất đã được sinh chuyển hóa, không gắn kết với protein huyết tương). Tuy nhiên, chưa thiết lập được mối liên quan dược lực học giữa nồng độ các loại chất chứa platin dưới dạng này với tính an toàn và hiệu lực của oxaliplatin.

Chuyển hóa: Thuốc chuyển hóa nhanh và rộng nhờ quá trình sinh chuyển hóa không thông qua enzym. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy, quá trình chuyển hóa không thông qua trung gian cytochrom. Trong huyết tương của người dùng oxaliplatin đã xác định được 17 chất chuyển hóa chứa gốc platin, trong đó có một số dẫn chất gây độc tế bào như, monocloro 1,2-diaminocyclohexan (DACH) platin, dicloro DACH platin, monoaquo DACH platin, diaquo DACH platin và một số dẫn chất không gây độc tế bào.

Thải trừ: Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Độ thanh thải thận của platin dạng tự do tỷ lệ thuận với tốc độ lọc cầu thận (GFR). Sau khi truyền tĩnh mạch 2 giờ một liều duy nhất, các dẫn chất platin thải trừ qua nước tiểu và qua phân với tỷ lệ tương ứng khoảng 54% và 2% trong vòng 5 ngày. Các dẫn chất platin phân bố và thải trừ theo 3 pha. Trong đó có 2 pha phân bố ngắn với nửa đời lần lượt là 0,43 giờ và 16,8 giờ và 1 pha thải trừ dài với nửa đời khoảng 391 giờ.

Chỉ định

Điều trị bổ trợ ung thư đại tràng giai đoạn III:

Oxaliplatin kết hợp với fluorouracil và leucovorin được dùng trong phác đồ điều trị bổ trợ ung thư đại tràng giai đoạn III trên bệnh nhân đã phẫu thuật triệt căn. Chỉ định này dựa trên lợi ích về khả năng sống thêm quan sát được khi so sánh giữa phác đồ kết hợp oxaliplatin, fluorouracil và leucovortin với phác đồ chỉ phối hợp fluorouracil và leucovorin.

Điều trị ung thư đại - trực tràng muộn:

Liệu pháp hàng đầu:

Oxaliplatin được dùng phối hợp với fluorouracil và leucovorin để điều trị ung thư đại - trực tràng muộn, trước đó chưa điều trị, chưa phẫu thuật.

Liệu pháp hàng thứ hai:

Ung thư đại trực tràng muộn tái phát hoặc tiến triển trong vòng 6 tháng sau liệu pháp hàng đầu với phối hợp fluorouracil, leucovorin và irinotecan. Hiện nay chưa có dữ liệu cho thấy lợi ích lâm sàng.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với oxaliplatin, các dẫn chất platin và bất kì thành phần nào của thuốc.

Người mang thai, thời kỳ cho con bú.

Suy thận nặng (Cl_{cr} < 30 ml/phút).

Thận trọng

Do độc tính của thuốc chống ung thư nên phải thận trọng khi tiếp xúc với thuốc và chất thải từ thuốc (bơm kim tiêm, lọ đựng...). Sử dụng găng tay, mặt nạ hoặc kính bảo hộ khi tiếp xúc với thuốc.

Oxaliplatin phải do bác sĩ chuyên khoa, có kinh nghiệm giám sát sử dụng.

Do oxaliplatin nằm trong phác đồ phối hợp với fluorouracil và leucovorin nên cần xem xét thông tin liên quan (thận trọng, cảnh báo và chống chỉ định) của các thuốc này.

Điều trị bằng oxaliplatin thường đi kèm với hai loại rối loạn thần kinh cảm giác ngoại biên sơ cấp. Thời gian và mức độ trầm trọng của bệnh gia tăng theo liều. Rối loạn thần kinh cảm giác ngoại biên xảy ra đối với 92% số người dùng phác đồ phối hợp oxaliplatin với fluorouracil và leucovorin để điều trị bổ trợ ung thư đại tràng. Rối loạn thần kinh cảm giác ngoại biên cấp tính được báo cáo trên 56% số người dùng phác đồ phối hợp với các biểu hiện dị cảm, loạn cảm, giảm cảm giác ở bàn tay, bàn chân, vùng quanh miệng hoặc họng, cứng hàm, rối loạn vị giác, rối loạn vận ngôn, đau mắt, và cảm giác tức ngực. Các triệu chứng này xuất hiện trong vòng vài giờ cho đến 1 - 2 ngày sau khi dùng thuốc, có thể phục hồi được (trong vòng 14 ngày) và có thể tái phát ở những liều kế tiếp. Do các triệu chứng này thường tăng nặng khi tiếp xúc với nhiệt độ lạnh (bao gồm cả loạn cảm hầu - họng - thanh quản) nên cần tư vấn cho bệnh nhân tránh đồ ăn, thức uống lạnh, tránh tiếp xúc với nhiệt độ lạnh, đi găng tay khi cầm các vật lạnh. Khi truyền oxaliplatin, không được chườm lạnh để dự phòng viêm niêm mạc. Có thể kéo dài thời gian truyền thuốc để làm giảm tỷ lệ loạn cảm hầu - họng - thanh quản. Loại rối loạn thần kinh cảm giác dai dẳng đã được báo cáo trên 48% số người dùng phác đồ phối hợp, triệu chứng dai dẳng hơn (trên 14 ngày), thường ảnh hưởng đến các hoạt động hàng ngày (như viết, cài áo, nuốt, đi lại), những triệu chứng này có thể cải thiện nếu ngừng thuốc. Các biện pháp phòng ngừa để làm giảm tỷ lệ và mức độ độc tính trên thần kinh của oxaliplatin bao gồm dùng chế độ liều oxaliplatin cách quãng và các thuốc điều biến thần kinh (như amifostin, carbamazepin, gabapentin, glutathion) cho đến nay vẫn chưa đủ bằng chứng. Truyền tĩnh mạch calci gluconat và magnesi sulfat trước và sau khi truyền oxaliplatin có thể làm giảm độc tính thần kinh nhưng cũng có thể có tác dụng âm tính đối với đáp ứng lâm sàng và hoạt tính chống ung thư.

Thuốc có thể gây xơ hóa phổi. Nếu thấy các biểu hiện hô hấp không giải thích được (như ho khan, khó thở, thâm nhiễm trên X-quang phổi), phải tạm ngừng thuốc cho tới khi loại được xơ hóa phổi.

Thuốc có thể gây độc gan (bao gồm suy gan và viêm gan). Xem xét khả năng rối loạn mạch gan (bao gồm cả tắc tĩnh mạch), đặc biệt trên những người tăng huyết áp kịch phát hoặc tăng enzym gan. Trước mỗi chu trình điều trị bằng oxaliplatin nên làm xét nghiệm đánh giá chức năng gan.

Người sử dụng phối hợp oxaliplatin, fluorouracil và leucovorin thường hay gặp giảm tiểu cầu và chảy máu hơn so với phác đồ chỉ gồm fluorouracil và leucovorin. Cần xét nghiệm công thức máu (ví dụ công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu) và sinh hóa máu (bao gồm ALT, AST, bilirubin và creatinin) trước mỗi chu trình điều trị. Bệnh nhân sử dùng đồng thời phác đồ chứa oxaliplatin, fluorouracil và leucovorin với thuốc chống đông máu đường uống cần giám sát chặt chẽ thời gian prothrombin và INR (International Normalized Ratio - chỉ số bình thường hóa quốc tế).

Sử dụng thận trọng đối với người suy thận vì thuốc có thể tăng độc tính trên đối tượng này.

Khi truyền liên tục, nên dùng dẫn xuất taxan (docetaxel, paclitaxel) trước các dẫn xuất platin (carboplatin, cisplatin, oxaliplatin) để hạn chế nguy cơ suy tủy và gia tăng hiệu lực tác dụng.

Sử dụng đồng thời oxaliplatin với 5-fluorouracil có thể làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn trên gan và đường tiêu hóa.

Bệnh nhân cao tuổi thường nhạy cảm hơn với một số tác dụng không mong muốn của thuốc bao gồm tiêu chảy, mất nước, hạ kali huyết, giảm bạch cầu, mệt mỏi, ngất.

Hiệu lực và tính an toàn của oxaliplatin đối với trẻ em chưa được thiết lập.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật thí nghiệm với mức liều bằng một phần mười liều dùng trên người cho thấy, thuốc làm giảm khối lượng thai, giảm cốt hóa và làm tăng tỷ lệ chết phôi thai. Chưa có nghiên cứu trên người mang thai. Nên tư vấn cho phụ nữ tránh mang thai, sử dụng các biện pháp tránh thai trong thời gian dùng thuốc và cho tới 4 tháng sau khi điều trị bằng oxaliplatin. Nếu dùng thuốc trong thời kì mang thai, phải cảnh báo nguy cơ tổn hại đến thai nhi.

Đối với nam giới, tránh có con trong thời gian dùng thuốc và cho tới 6 tháng sau khi điều trị bằng oxaliplatin. Thuốc có thể gây vô sinh vĩnh viễn ở nam giới. Trước khi khởi đầu điều trị, bác sĩ cần tư vấn cho nam giới muốn có con theo hướng lưu giữ tinh trùng.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ oxaliplatin có phân bố vào sữa mẹ hay không. Nên ngừng nuôi con bằng sữa mẹ trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn với tỷ lệ trên 1% đã được báo cáo:

Thần kinh trung ương: Mệt mỏi (61%), sốt (25%), đau (14%), đau đầu (13%), mất ngủ (11%), chóng mặt (7%).

Tiêu hóa: Buồn nôn (64%), tiêu chảy (46%), nôn (37%), đau bụng (31%), táo bón (31%), chán ăn (20%), viêm miệng (14%), khó tiêu (7%), rối loạn vị giác (5%), đầy hơi (3%), viêm niêm mạc (1%), trào ngược dạ dày - thực quản (1%), khó nuốt (cấp 1% đến 2%).

Hệ tạo máu: Thiếu máu (64%, cấp độ 3/4: 1%), giảm tiểu cầu (30%, cấp độ 3/4: 3%), giảm bạch cầu (13%), giảm bạch cầu trung tính (7%).

Gan: Tăng AST (54%, cấp độ 3/4: 4%), tăng ALT (36%, cấp độ 3/4: 1%), tăng bilirubin toàn phần (13%, cấp độ 3/4: 5%).

Thần kinh cơ và xương: Bệnh lý thần kinh ngoại biên (phụ thuộc liều, 76%, cấp: 64%, cấp độ 3/4: 5%, dai dẳng: 43%, cấp độ 3/4: 3%), đau lưng (11%), chuột rút (9%), đau khớp (7%).

Hô hấp: Khó thở (13%), ho (11%), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (7%), viêm mũi (6%), chảy máu cam (2%), viêm hầu họng (2%), loạn cảm hầu họng thanh quản (cấp độ 3/4: 1% đến 2%).

Tim mạch: Phù (10%), đau ngực (5%), phù ngoại vi (5%), huyết khối tắc mạch (2%).

Nội tiết và chuyển hóa: Mất nước (5%), giảm kali huyết (3%).

Tiết niệu: Tiểu khó (1%).

Mắt: Rối loạn tiết nước mắt (1%).

Thận: Tăng creatinin huyết thanh (5% - 10%).

Tại chỗ: Phản ứng chỗ tiêm (9%).

Khác: Phản ứng dị ứng (3%), mẫn cảm (2% - 3%), nấc (2%).

Ngoài ra, khi dùng đơn trị liệu hoặc phác đồ phối hợp còn gặp một số tác dụng không mong muốn nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng (tỷ lệ dưới 1%) như: Suy thận cấp, tăng phosphatase kiềm, phản ứng phản vệ, sốc phản vệ...

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng phản vệ và các phản ứng mẫn cảm khác (cấp độ 3 hoặc 4) xảy ra đối với 2 - 3% bệnh nhân. Phản ứng dị ứng với các biểu hiện

như co thắt phế quản, ban da, hạ huyết áp, ngứa, đỏ da và/hoặc mày đay có thể xảy ra sau khi dùng thuốc vài phút và ở bất kì chu trình điều trị nào. Kiểm soát bằng các biện pháp điều trị hỗ trợ, điều trị triệu chứng bằng adrenalin, corticosteroid và kháng histamin. Nếu cần, phải ngừng điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Oxaliplatin được dùng theo đường truyền tĩnh mạch trong thời gian 2 giờ. Hoàn nguyên và pha loãng dạng thuốc bột pha tiêm và pha loãng chế phẩm dạng dung dịch ngay trước khi sử dụng. Không được dùng dung dịch natri clorid hoặc các loại dung dịch có chứa clorid để hòa tan và pha loãng. Không dùng kim tiêm và bộ dụng cụ tiêm truyền bằng nhôm vì nhôm có khả năng phá hủy dẫn chất platin. Cho 10 ml (vào lọ thuốc chứa 50 mg oxaliplatin) hoặc 20 ml (vào lọ thuốc chứa 100 mg oxaliplatin) nước cất pha tiêm hoặc dung dịch dextrose để được dung dịch thuốc có nồng độ 5 mg/ml. Thuốc đã hoàn nguyên có thể bảo quản trong tủ lạnh lên đến 24 giờ. Có thể dùng chế phẩm dạng dung dịch có nồng độ 5 mg/ml. Trước khi dùng, lấy liều thuốc đã tính toán từ dung dịch nồng độ 5 mg/ml và pha loãng vào 250 - 500 ml dung dịch dextrose 5%. Dung dịch đã pha loãng có thể bảo quản trong tủ lạnh lên tới 24 giờ và ở nhiệt độ phòng khoảng 6 giờ. Dung dịch đã pha phải được kiểm tra cảm quan trước khi tiêm, bỏ lọ thuốc nếu thấy có vẩn hoặc chuyển màu. Không được trộn lẫn hoặc đưa chung các thuốc khác vào cùng dây truyền tĩnh mạch với oxaliplatin. Trước khi truyền oxaliplatin hoặc các thuốc dùng đồng thời, phải làm sạch dây truyền tĩnh mạch bằng dung dịch dextrose 5%.

Tránh tiếp xúc trực tiếp với thuốc trong quá trình pha chế. Nếu dung dịch thuốc tiếp xúc với da, niêm mạc phải rửa sạch da bằng xà phòng và nước, rửa niêm mạc bằng cách xả nhiều nước.

Liều chung:

Do phác đồ phối hợp oxaliplatin, fluorouracil và leucovorin gây ra tỷ lệ buồn nôn và nôn ở cấp độ 3/4 cao hơn so với phác đồ chỉ gồm fluorouracil và leucovorin nên trước mỗi chu trình phác đồ 2 ngày cần sử dụng thuốc chống nôn nhóm ức chế chọn lọc serotoninergic (như, dolasetron, granisetron, ondansetron) phối hợp hoặc không với dexamethason.

Phác đồ phối hợp oxaliplatin, fluorouracil và leucovorin (FOLFOX 4) được dùng trong 2 ngày liên tục. Phác đồ 2 ngày có thể nhắc lại sau 2 tuần.

Ngày 1, oxaliplatin 85 mg/m^2 và leucovorin 200 mg/m^2 (pha loãng bằng dextrose 5%) được dùng đồng thời (trong 2 túi dịch truyền riêng, sử dụng bộ chạc Y), truyền tĩnh mạch trong 2 giờ. Tiếp theo, fluorouracil 400 mg/m^2 tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch trong 2 - 4 phút và sau đó truyền tĩnh mạch fluorouracil 600 mg/m^2 (pha loãng với 500 ml dextrose 5%) trong 22 giờ.

Ngày 2 (không dùng oxaliplatin), leucovorin 200 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 2 giờ. Tiếp theo, fluorouracil 400 mg/m^2 tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch trong 2 - 4 phút và sau đó truyền tĩnh mạch fluorouracil 600 mg/m^2 (pha loãng với 500 ml dextrose 5%) trong 22 giờ.

Để điều trị bổ trợ ung thư đại - trực tràng giai đoạn III sau phẫu thuật triệt căn, dùng 12 chu trình (6 tháng). Trên bệnh nhân điều trị ung thư đại trực tràng muộn, khuyến cáo dùng phác đồ này cho đến khi xuất hiện dấu hiệu tiến triển của bệnh hoặc độc tính không dung nạp được của thuốc.

Để điều trị ung thư đại trực tràng muộn hoặc điều trị bổ trợ ung thư đại - trực tràng, có thể dùng phác đồ thay thế (ví dụ, FOLFOX 6 cải biến). Phác đồ FOLFOX 6 cải biến cũng được dùng trong 2 ngày liên tiếp. Oxaliplatin 85 mg/m^2 và leucovorin 400 mg/m^2 (hoặc 350 mg/m^2, pha loãng bằng dextrose 5%) được dùng đồng thời (trong 2 túi dịch truyền riêng, sử dụng bộ chạc Y), truyền tĩnh mạch trong 2 giờ. Tiếp theo, fluorouracil 400 mg/m^2 tiêm tĩnh mạch trong 5 phút. Sau đó truyền tĩnh mạch fluorouracil 1 200 mg/m^2/ngày trong 2 ngày (ví dụ dùng 2 400 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 46 - 48 giờ). Tổng liều fluorouracil 2 800 mg/m^2/chu trình.

Liều cải biến để giảm độc tính:

Có thể phải thay đổi liều hoặc thời gian truyền oxaliplatin để hạn chế một số tác dụng không mong muốn của thuốc (như độc tính trên thần kinh cảm giác, tiêu hóa và hệ tạo máu). Tăng thời gian truyền oxaliplatin từ 2 giờ lên 6 giờ có thể giảm thiểu độc tính cấp; không cần điều chỉnh thời gian truyền của fluorouracil hoặc leucovorin.

Điều trị bổ trợ ung thư đại - trực tràng giai đoạn III:

Trên bệnh nhân ung thư đại - trực tràng giai đoạn III (điều trị bổ trợ sau phẫu thuật) có tác dụng không mong muốn trên thần kinh cảm giác ngoại biên dai dẳng cấp độ 2, giảm liều oxaliplatin xuống còn 75 mg/m^2 và xem xét việc ngừng thuốc nếu độc tính ở cấp độ 3. Không cần thay đổi liều fluorouracil hoặc leucovorin.

Trên bệnh nhân ung thư đại - trực tràng giai đoạn III (điều trị bổ trợ sau phẫu thuật) có độc tính trên tiêu hóa cấp độ 3 hoặc 4 (xuất hiện ngay cả khi đã điều trị dự phòng), giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4, giảm tiểu cầu cấp độ 3 hoặc 4, cần giảm liều oxaliplatin xuống còn 75 mg/m^2 và giảm liều fluorouracil 20% (ví dụ 300 mg/m^2 tiêm tĩnh mạch và 500 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 22 giờ). Dùng liều tiếp theo phải chậm lại khi số lượng bạch cầu trung tính ≥ 1 500/mm^3 và số lượng tiểu cầu ≥ 75 000/mm^3.

Điều trị ung thư đại - trực tràng muộn:

Trên bệnh nhân ung thư đại - trực tràng tiến triển có tác dụng không mong muốn trên thần kinh cảm giác ngoại biên dai dẳng cấp độ 2, cần giảm liều oxaliplatin xuống còn 65 mg/m^2 và xem xét việc ngừng thuốc nếu độc tính ở cấp độ 3. Không cần thay đổi liều fluorouracil hoặc leucovorin.

Trên bệnh nhân ung thư đại - trực tràng muộn (điều trị bổ trợ sau phẫu thuật) có độc tính trên tiêu hóa cấp độ 3 hoặc 4 (xuất hiện ngay cả khi đã điều trị dự phòng), giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4, giảm tiểu cầu cấp độ 3 hoặc 4, cần giảm liều oxaliplatin xuống còn 65 mg/m^2 và giảm liều fluorouracil 20% (ví dụ 300 mg/m^2 tiêm tĩnh mạch trong 2 - 4 phút và 500 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 22 giờ). Dùng liều tiếp theo phải chậm lại khi số lượng bạch cầu trung tính ≥ 1 500/mm^3 và số lượng tiểu cầu ≥ 75 000/mm^3.

Chưa có đánh giá về tính an toàn và hiệu lực của thuốc trên bệnh nhân suy thận. Cho đến nay, chưa có khuyến cáo về hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận. Người suy thận có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút, AUC tăng 190%, không nên sử dụng thuốc.

Không cần hiệu chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan.

Không cần hiệu chỉnh liều đối với bệnh nhân cao tuổi (trên 65 tuổi) dùng phối hợp oxaliplatin, fluorouracil và leucovorin trong phác đồ điều trị ung thư đại - trực tràng muộn.

Tương tác thuốc

Oxaliplatin có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của natalizumab, vắc xin sống. Tránh phối hợp oxaliplatin với natalizumab, vắc xin sống.

Tránh phối hợp các thuốc gây độc tế bào (trong đó có oxaliplatin) với clozapin do gia tăng nguy cơ mất bạch cầu hạt.

Dùng phác đồ oxaliplatin kết hợp với fluorouracil và leucovorin đồng thời với các thuốc chống đông máu có khả năng kéo dài thời gian prothrombin và INR. Bệnh nhân sử dùng đồng thời phác đồ chứa oxaliplatin, fluorouracil và leucovorin với thuốc chống đông máu đường uống cần giám sát chặt chẽ thời gian prothrombin và INR.

Phối hợp oxaliplatin với aminoglycosid, polymyxin, capreomycin, thuốc lợi tiểu có thể làm gia tăng nguy cơ độc thận và độc tính trên tai.

Trastuzumab có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của oxaliplatin.
Echinacea làm giảm nồng độ/tác dụng của oxaliplatin.

Tương kỵ và tương hợp
Oxaliplatin được hoàn nguyên và pha loãng bằng nước cất pha tiêm hoặc dung dịch dextrose 5%.
Không được dùng dung dịch natri clorid hoặc các loại dung dịch có chứa clorid để hòa tan và pha loãng. Không dùng kim tiêm, bộ dụng cụ tiêm truyền bằng nhôm để hoàn nguyên và pha loãng vì nhôm có khả năng phá hủy dẫn chất platin.
Oxaliplatin không tương hợp với các dung dịch và thuốc có tính kiềm (ví dụ fluorouracil) nên không được trộn lẫn hoặc đưa chung các thuốc này vào cùng dây truyền tĩnh mạch với oxaliplatin. Trước khi đưa các thuốc khác vào, phải làm sạch dây truyền tĩnh mạch bằng dung dịch dextrose 5%.
Oxaliplatin nồng độ 0,5 mg/ml kết hợp với diazepam nồng độ 5 mg/ml tạo tủa trắng đục ngay sau khi phối hợp.

Độ ổn định và bảo quản
Lọ thuốc được bảo quản ở nhiệt độ phòng (15 - 30 ^{o}C), không được để đông lạnh.
Chế phẩm dạng dung dịch phải bảo quản tránh ánh sáng nhưng sau khi đã pha loãng không cần tránh ánh sáng.
Dung dịch đã pha loãng có thể bảo quản trong tủ lạnh lên tới 24 giờ và ở nhiệt độ phòng khoảng 6 giờ. Ở nồng độ 3 g/lít, thuốc có thể ổn định ít nhất 5 ngày ở nhiệt độ phòng.

Quá liều và xử trí
Chưa có thuốc giải độc. Ngoài giảm tiểu cầu, các triệu chứng quá liều có thể là phản ứng mẫn cảm, ức chế tủy xương, rối loạn tiêu hóa, độc thần kinh. Cần theo dõi người bệnh và điều trị triệu chứng. Liều tối đa oxaliplatin đã cho truyền một liều duy nhất lên tới 825 mg.

Thông tin qui chế
Oxaliplatin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Crisapla 50; Eloxatin; Liplatin 50; Lyoxatin 50; Oxalip; Oxaltie 50; Oxaplat; Oxarich; Oxtapin; Sindoxplatin; Kolbino; Xalipla inj; Yuhanoxaliplatin.

OXAMNIQUIN

Tên chung quốc tế: Oxamniquin.

Mã ATC: P02BA02.

Loại thuốc: Thuốc trị giun sán.

Dạng thuốc và hàm lượng
Nang 250 mg; sirô 250 mg/5 ml**.**

Dược lý và cơ chế tác dụng
Oxamniquin là thuốc trị sán máng bán tổng hợp có tác dụng trên cả dạng trưởng thành và chưa trưởng thành của *Schistosoma mansoni*, nhưng không có tác dụng diệt ấu trùng và không có tác dụng đối với các loài *Schistosoma* khác.
Cơ chế diệt sán chưa được làm sáng tỏ, có thể thuốc tác dụng bằng ức chế tổng hợp DNA. Sán máng đực trưởng thành dễ bị thuốc tác động hơn sán cái. Thuốc làm sán máng di chuyển từ các tĩnh mạch mạc treo ruột vào gan. Sán đực hấp thụ thuốc nhiều và chết ở gan, còn sán cái đơn lẻ sống sót có thể trở về mạc treo ruột, nhưng không có khả năng đẻ trứng. Kháng thuốc có thể xảy ra. Hiện nay, praziquantel thường được dùng hơn vì có kháng oxamniquin ở một số vùng (Nam Mỹ) và oxamniquin đôi chút kém hiệu quả hơn praziquantel. Sau một liều điều trị thích hợp, tỷ lệ khỏi ít nhất 60%, thường đạt trên 90%. Trứng trong phân tìm thấy ở người không khỏi có thể giảm trên 80%, thường giảm trên 90% sau 1 năm điều trị.
Dược động học
Oxamniquin được hấp thu tốt sau khi uống. Hấp thu thuốc giảm khi có thức ăn. Nồng độ đỉnh huyết tương của oxamniquin đạt được khoảng 1 - 3 giờ sau khi uống liều thường dùng, nửa đời thải trừ của thuốc là 1 - 2,5 giờ.
Sự phân bố oxamniquin trong mô và dịch cơ thể chưa được xác định. Chưa biết được oxamniquin có đi qua nhau thai hoặc vào sữa không.
Thuốc được chuyển hóa rộng rãi thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính, chủ yếu là dẫn chất 6-carboxy được bài tiết qua nước tiểu. Khoảng 70% liều oxamniquin được bài tiết dưới dạng chất chuyển hóa 6-carboxy trong vòng 12 giờ. Một lượng rất nhỏ chất chuyển hóa 2-carboxy cũng phát hiện được trong nước tiểu.

Chỉ định
Nhiễm sán máng *S. mansoni* ở tất cả các giai đoạn, kể cả giai đoạn cấp và mạn tính, với các biểu hiện ở gan và lách.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với thuốc
Phụ nữ mang thai.
Động kinh, tiền sử động kinh và rối loạn tâm thần.

Thận trọng
Thuốc có thể gây buồn ngủ, chóng mặt, đau đầu, co giật. Không nên lái xe hoặc vận hành máy khi đang sử dụng thuốc.
Phải thận trọng khi dùng oxamniquin cho người có tiền sử co giật. Nên cân nhắc cho thuốc chống co giật trước khi dùng oxamniquin.

Thời kỳ mang thai
Oxamniquin qua được nhau thai, tuy nhiên chưa có đủ bằng chứng về tác hại của oxamniquin trên người mang thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy oxamniquin gây độc cho phôi thai thỏ và chuột thí nghiệm ở liều cao gấp 10 lần liều dùng cho người. Nên hoãn điều trị bằng oxamniquin cho người mang thai cho đến sau khi sinh, trừ khi cần thiết phải điều trị ngay.

Thời kỳ cho con bú
Chưa biết oxamniquin có bài tiết vào sữa mẹ không, tốt hơn là không nên dùng cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Ở liều điều trị, oxamniquin nói chung dung nạp tốt. Tỷ lệ và mức độ phản ứng có hại liên quan đến liều dùng chưa được rõ. Tuy nhiên, các phản ứng có hại xảy ra nhiều hơn ở người bệnh dùng liều cao. Phản ứng có hại liên quan đến điều trị oxamniquin thường thoáng qua và từ nhẹ đến trung bình.
Thường gặp, ADR > 1/100
Thần kinh: Chóng mặt, buồn ngủ, đau đầu (khoảng 30 - 50% người bệnh dùng thuốc).
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, cơn đau bụng.
Da: Ngứa, mày đay.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Mất ngủ, khó ở, ảo giác, thay đổi hành vi.
Nước tiểu đổi màu cam hoặc đỏ, protein niệu, huyết niệu vi thể và giảm nhất thời bạch cầu và lympho bào.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Cơn động kinh (thường xảy ra trong vòng vài giờ sau khi uống thuốc), hầu hết gặp ở những người có tiền sử động kinh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Với những người bệnh có tiền sử động kinh, phải theo dõi cẩn thận và có các phương tiện sẵn sàng để xử lý các cơn động kinh có thể

xảy ra khi điều trị bằng oxamniquin. Cân nhắc dùng thuốc chống co giật trước khi dùng oxamniquin.

Liều lượng và cách dùng

Liều oxamniquin cho từng người tùy thuộc vùng địa lý nơi nhiễm và cân nặng của người bệnh. Phạm vi liều thay đổi từ 15 mg/kg một liều duy nhất đến 60 mg/kg/ngày, dùng trong 2 - 3 ngày (một liều đơn không quá 20 mg/kg). Nên uống thuốc sau bữa ăn.

Vùng Caribê, Tây Phi và Nam Mỹ:

Người lớn: Uống liều 15 mg/kg. Trẻ em dưới 4 tuổi: Tổng liều 20 mg/kg; hoặc 10 mg/kg, ngày 2 lần cách nhau 3 - 8 giờ.

Trung Phi và Đông Phi (Kenia, Madagascar, Malawi, Ruanđa, Burundi, Tanzania, Zambia) và bán đảo Arập:

Người lớn và trẻ em: 15 mg/kg, ngày 2 lần trong 1 ngày hoặc ngày 1 lần trong 2 ngày liên tiếp.

Sudan, Uganda, Công gô:

Người lớn và trẻ em: Tổng liều 40 mg/kg.

Ai cập, Nam phi và Mozambic

Người lớn và trẻ em: Tổng liều 60 mg/kg; hoặc 15 mg/kg, ngày 2 lần trong 2 ngày; hoặc 20 mg/kg, ngày 1 lần trong 3 ngày liên tiếp.

Ở Việt Nam chưa có số liệu tổng kết.

Trẻ em dưới 30 kg: 20 mg/kg/ngày, chia làm hai lần cách nhau khoảng 2 - 8 giờ.

Người lớn: 12 - 15 mg/kg (dùng liều đơn), hoặc 30 - 60 mg/kg chia thành 2 - 4 liều bằng nhau, mỗi lần 15 mg/kg.

Nên uống thuốc sau bữa ăn. Điều trị trong 1 - 3 ngày.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Thông tin qui chế

Oxamniquin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

OXCARBAZEPIN

Tên chung quốc tế: Oxcarbazepine.

Mã ATC: N03AF02.

Loại thuốc: Thuốc chống co giật. Kháng động kinh.

Dạng thuốc và hàm lượng:

Hỗn dịch: 300 mg/5 ml (250 ml).

Viên nén: 150 mg, 300 mg, 450 mg, 600 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Oxcarbazepin là một thuốc chống co giật, có cấu trúc hóa học và tác dụng tương tự carbamazepin. Mặc dù cơ chế tác dụng chính xác của oxcarbazepin chưa rõ, song các nghiên cứu điện sinh lý *in vitro* cho thấy thuốc có thể làm ổn định màng các tế bào thần kinh đang bị kích thích, ức chế sự phóng điện lặp lại của các tế bào thần kinh và làm giảm sự truyền xung động qua sinap bằng cách phong bế kênh natri phụ thuộc điện thế, dẫn đến ngăn cản sự lan rộng của các cơn động kinh. Ngoài ra, oxcarbazepin còn làm hoạt hóa kênh kali và điều biến các kênh calci điện thế cao (HVA-calcium channel).

Dược động học

Oxcarbazepin được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Thức ăn không làm thay đổi tốc độ và mức độ hấp thu của thuốc. Thuốc nhanh chóng bị chuyển hóa ở gan để tạo thành chất chuyển hóa vẫn còn tác dụng chống động kinh là dạng 10-monohydroxy (MHD). Chất chuyển hóa này sau đó nhanh chóng phân bố khắp cơ thể (V_d của MHD là 49 lít), khoảng 40% liên kết với protein huyết tương (chủ yếu là albumin). MHD tiếp tục được liên hợp glucuronic hoặc oxy hóa thành dạng chuyển hóa 1,10 dihydroxy (DHD) không còn hoạt tính. Nửa đời thải trừ trong huyết tương là 2 giờ đối với oxcarbazepin và 9 giờ đối với MHD. Độ thanh thải của MHD ở trẻ 4 đến 12 tuổi cao hơn ở người lớn khoảng 40%, và ở trẻ 2 đến 4 tuổi cao hơn người lớn khoảng 80%. Oxcarbazepin được đào thải chủ yếu qua đường nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa, dưới 1% được đào thải ở dạng không đổi. Oxcarbazepin và chất chuyển hóa qua được nhau thai và sữa mẹ. Dược động học của oxcarbazepin và chất chuyển hóa monohydroxy thay đổi khi dùng cùng các thuốc chống động kinh khác. Thời gian trung bình đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 4,5 giờ (với dạng viên) và 6 giờ (với dạng dung dịch).

Chỉ định

Oxcarbazepin được dùng đơn độc hoặc phối hợp các thuốc chống co giật khác để điều trị động kinh cục bộ ở người lớn và trẻ nhỏ trên 4 tuổi.

Dùng phối hợp với các thuốc chống co giật khác để điều trị động kinh cục bộ ở trẻ nhỏ từ 2 tuổi trở lên.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Khoảng 25 - 30% bệnh nhân có tiền sử dị ứng với carbamazepin có thể xảy ra dị ứng chéo với oxcarbazepin. Không nên dùng oxcarbazepin cho các bệnh nhân đã được biết có dị ứng với carbamazepin, trừ khi lợi ích lớn hơn nguy cơ.

Khi thấy có phản ứng ngoài da ở người đang dùng oxcarbazepin, phải ngừng điều trị vì có khả năng bị hội chứng Steven-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc. Thời gian trung bình bắt đầu có biểu hiện là 19 ngày.

Oxcarbazepin có thể gây giảm natri máu, do đó cần kiểm tra nồng độ natri trước và trong khi điều trị. Nên thận trọng với những bệnh nhân có nguy cơ giảm natri máu như dùng cùng với thuốc lợi tiểu hoặc chống viêm không steroid. Các biểu hiện của giảm natri máu gồm: Buồn nôn, ngủ gà và/hoặc mệt mỏi, khó chịu, đau đầu, lú lẫn, tăng tần suất hoặc tăng mức độ động kinh.

Tăng hành vi tự sát có thể quan sát thấy ở các bệnh nhân điều trị bằng thuốc chống co giật, trong đó có oxcarbazepin. Điều này có thể xảy ra từ rất sớm, ngay trong tuần đầu điều trị hoặc tiếp tục trong suốt 24 tuần sau đó. Tự tử có thể xảy ra trong ý nghĩ hoặc trong hành động. Chính vì vậy, khi kê đơn thuốc chống co giật, thầy thuốc cần cân nhắc đến nguy cơ có hành vi tự sát với lợi ích chống co giật. Các biểu hiện như lo lắng, kích động, hằn học, hưng cảm từ nhẹ đến vừa có thể là dấu hiệu báo trước hành vi tự sát có thể xảy ra. Cần theo dõi chặt chẽ để đề phòng nguy cơ tự sát xảy ra khi bệnh nhân điều trị bằng thuốc chống co giật nói chung, bao gồm cả oxcarbazepin.

Hiện tượng phản hồi: Ngừng oxcarbazepin (hoặc các thuốc chống co giật khác) đột ngột có thể làm tăng tần suất động kinh. Chính vì vậy, khi ngừng thuốc cần giảm liều từ từ.

Không uống rượu khi đang dùng thuốc vì có thể làm tăng ADR trên TKTW.

Không lái xe hoặc vận hành máy khi đang dùng thuốc vì những tác dụng bất lợi trên TKTW có thể ảnh hưởng đến công việc.

Thời kỳ mang thai

Các tác hại của oxcarbazepin đã được phát hiện trên động vật: Oxcarbazepin và sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính MHD cũng như sản phẩm chuyển hóa không hoạt tính DHD qua được nhau thai và được tìm thấy ở trẻ sơ sinh. Có sự tăng nguy cơ xuất hiện các dị tật bẩm sinh ở đứa trẻ khi mẹ dùng oxcarbazepin trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên, các nghiên cứu này cũng chưa đủ lớn để xác định chính xác ảnh hưởng của oxcarbazepin với nguy cơ gây dị tật loại

gì. Nhìn chung, nguy cơ gây quái thai xảy ra ở người mẹ dùng đa liệu pháp chống động kinh hơn là đơn liệu pháp. Oxcarbazepin có thể làm giảm nồng độ của các hormon tránh thai.

Thời kỳ cho con bú

Cả oxcarbazepin và sản phẩm chuyển hóa còn hoạt tính đều qua được sữa mẹ. Ngừng dùng thuốc khi đang cho con bú, hoặc ngừng cho con bú khi dùng thuốc, chú ý tới những tác dụng có thể gây ra cho mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 10/100

TKTW: Hoa mắt, chóng mặt, ngủ gà, đau đầu, mất điều vận, mệt mỏi

Dạ dày - ruột: Nôn, buồn nôn, đau bụng

Cơ - xương: Dáng đi bất thường, run cơ

Mắt: Song thị, rung giật nhãn cầu, rối loạn thị giác

Ít gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Giảm huyết áp, phù chân

TKTW: Kích động, lú lẫn, quên, suy nghĩ/cảm giác bất thường, mất ngủ, sốt, rối loạn ngôn ngữ, rối loạn nhịp tim

Ngoài da: Ban đỏ, trứng cá

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm natri huyết.

Dạ dày - ruột: Tiêu chảy, táo bón, đau bụng, khô miệng, giảm vị giác, viêm dạ dày, tăng cân.

Sinh dục - tiết niệu: Rối loạn tiểu tiện

Cơ - xương: Yếu cơ, đau lưng, ngã, mất phối hợp động tác

Mắt: Rối loạn điều tiết

Hô hấp: Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, nhiễm khuẩn vùng ngực, viêm mũi, viêm xoang, chảy máu cam.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Oxcarbazepin được dùng bằng đường uống, 2 lần/ngày. Thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc. Sinh khả dụng đường uống của dạng viên tương tự dạng hỗn dịch, nên có thể dùng thay nhau. Đối với dạng hỗn dịch cần lắc kỹ ít nhất 10 giây trước khi uống.

Liều dùng:

Điều trị động kinh cục bộ:

Người lớn và trẻ em trên 16 tuổi:

Liệu pháp phối hợp: Liều khởi đầu của oxcarbazepin là 600 mg/ngày, chia 2 lần, có thể tăng liều 600 mg/ngày mỗi tuần cho tới liều khuyến cáo hàng ngày là 1 200 mg/ngày chia 2 lần. Mặc dù liều trên 1 200 mg/ngày có thể hiệu quả trong một số trường hợp, song phần lớn bệnh nhân không dung nạp với liều 2 400 mg/ngày (do ADR trên TKTW).

Chuyển từ liệu pháp phối hợp sang đơn trị liệu: Oxcarbazepin 600 mg/ngày, chia 2 lần, đồng thời giảm dần liều của thuốc phối hợp cho đến khi ngừng hẳn là 3 - 6 tuần, trong khi liều tối đa của oxcarbazepin là 2 400 mg/ngày, có thể đạt được trong 2 - 4 tuần.

Khởi đầu bằng đơn liệu pháp: Liều khởi đầu là 600 mg/ngày, chia 2 lần, sau đó tăng 300 mg mỗi 3 ngày tới liều tối đa là 1 200 mg/ngày, chia 2 lần.

Trẻ em 4 - 16 tuổi:

Liệu pháp phối hợp: 8 - 10 mg/kg/ngày, không quá 600 mg/ngày, chia 2 lần. Liều duy trì nên đạt được sau 2 tuần, phụ thuộc vào cân nặng bệnh nhân như sau:

20 - 29 kg: 900 mg/ngày chia 2 lần;

29,1 - 39 kg: 1 200 mg/ngày chia 2 lần;

> 39 kg: 1800 mg/ngày chia 2 lần.

Chuyển từ phối hợp sang đơn trị liệu: Oxcarbazepin 8 - 10 mg/kg/ngày, chia 2 lần, sau đó có thể tăng 5 mg/kg/ngày mỗi 3 ngày cho đến khi đạt được liều khuyến cáo. Liều duy trì được khuyến cáo dựa theo cân nặng như sau:

Cân nặng (kg)	Khoảng liều dùng (mg/ngày)
20	600 - 900
25	900 - 1 200
30	900 - 1 200
35	900 - 1 500
40	900 - 1 500
45	1 200 -1 500
50	1 200 -1 800
55	1 200 - 1 800
60	1 200 - 2 100
65	1 200 - 2 100
70	1 500 - 2 100

Trẻ em 2 - 3 tuổi: Chưa có nhiều thông tin

Liệu pháp phối hợp: 8 - 10 mg/kg/ngày, không quá 600 mg/ngày, chia 2 lần. Liều duy trì nên đạt được sau 2 tuần và phụ thuộc vào cân nặng bệnh nhân:

Cân nặng < 20 kg: Khởi đầu 16 - 20 mg/kg/ngày, tăng liều dần và đạt tới liều duy trì tối đa sau 2 - 4 tuần và không nên quá 60 mg/kg/ngày (tối đa 600 mg/ngày)

Bệnh nhân suy thận ($Cl_{cr} \leq 30$ ml/phút), cần giảm liều oxcarbazepin đi một nửa (còn 300 mg/ngày).

Bệnh nhân suy gan: Nhìn chung không cần giảm liều

Các chỉ số cần theo dõi khi điều trị: Tần suất động kinh, nồng độ natri huyết (đặc biệt 3 tháng đầu điều trị và khi dùng cùng các thuốc làm giảm natri huyết khác, hoặc khi có dấu hiệu của giảm natri huyết), biểu hiện của ức chế TKTW (chóng mặt, đau đầu, mất ngủ). Để phòng sự trầm cảm có thể dẫn đến ý nghĩ hoặc hành vi tự tử. Nồng độ của các thuốc chống động kinh dùng cùng cũng có thể cần phải theo dõi nếu thấy cần thiết.

Tương tác thuốc

*Với các thuốc chống co giật***:** Oxcarbazepin ức chế chuyển hóa của các thuốc chống co giật khác (như phenobarbital, phenytoin) do ức chế CYP2C19, do đó làm tăng nồng độ các thuốc này trong huyết tương.

Tuy nhiên, các thuốc cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc ở gan (như carbamazepin, phenytoin, phenobarbital) có thể làm giảm nồng độ oxcarbazepin và chất chuyển hóa MHD trong huyết tương.

Với thuốc tránh thai đường uống: Oxcarbazepin gây cảm ứng enzym chuyển hóa của các thuốc tránh thai đường uống estrogen - progestin thông qua CYP3A4 và CYP3A5, do đó làm giảm diện tích dưới đường cong và giảm hiệu lực của các thuốc tránh thai đường uống.

Với các thuốc chẹn kênh calci: Oxcarbazepin gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc của một số thuốc chẹn kênh calci (như felodipin, verapamil), thông qua các isoenzym CYP3A4 và CYP3A5, do đó làm giảm diện tích dưới đường cong và giảm hiệu lực của các thuốc chẹn kênh calci.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 25 ^{o}C. Dạng hỗn dịch chỉ được sử dụng trong vòng 7 tuần sau khi mở nắp.

Quá liều và xử trí

Chưa có nhiều thông tin về quá liều. Đã có báo cáo về một trường hợp uống 30,6 g oxcarbazepin, song không có những biểu hiện độc tính nghiêm trọng. Nồng độ oxcarbazepin trong huyết tương là 31,6 mg/lít sau khi uống 2 giờ, tương ứng với nồng độ chất chuyển hóa MHD là 37,2 mg/lít và đạt nồng độ đỉnh là 59 mg/lít sau 7 giờ. Bệnh nhân vẫn tỉnh, mặc dù có ngủ gà và hồi phục hoàn toàn sau 2 ngày.

Thông tin qui chế

Oxcarbazepin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Clazaline-150; Oxalepsy; Sakuzyal; Sunoxitol 150; Trileptal.

OXYBENZON

Tên chung quốc tế: Oxybenzon.

Loại thuốc: Thuốc chắn nắng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Eucerin Plus dùng bôi mặt có SPF 15 (SPF: Yếu tố bảo vệ chống nắng) chứa những thành phần hoạt tính: Octyl methoxycinamat, oxybenzon, octyl salicylat và những thành phần khác: glycerin, urê, glyceryl stearat, octydodecanol, cyclomethicon, vitamin E, methylcloroisothiazolinon, methylisothiazolinon và chất khác.

Kem bôi da Solbar PF có SPF 50 chứa: Oxybenzon, octyl methoxycinamat, octocrylen.

Dịch lỏng Solbar PF có SPF 30 chứa: Oxybenzon, octyl methoxycinamat, octocrylen và cồn SD 40.

Kem dioxybenzon và oxybenzon.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Oxybenzon là dẫn chất thế của benzophenon, hầu như không hòa tan trong nước nhưng hòa tan trong rượu và toluen. Oxybenzon dùng để bôi ngoài như một thuốc chắn nắng. Oxybenzon thuộc nhóm benzophenon hấp thu tốt bức xạ tử ngoại B (UVB) (bước sóng 290 - 320 nm) và cũng hấp thu một phần bức xạ tử ngoại A (UVA - bước sóng 320 - 360 nm) và một số bức xạ tử ngoại C (UVC - bước sóng 250 - 290 nm). Tác dụng ở da do phơi nắng liên quan trực tiếp đến bước sóng và tổng liều bức xạ tia cực tím (UV). UVB gây cháy nắng, ung thư, rám nắng. UVA gây rám nắng và có thể hiệp đồng với UVB để gây ung thư da, làm da lão hóa sớm. UVC gây hồng ban nhưng không gây rám nắng. Do đó, benzophenon, trong đó có oxybenzon, được dùng để ngăn cháy nắng và cũng có thể bảo vệ một phần các phản ứng mẫn cảm với ánh sáng do thuốc hoặc nguyên nhân khác do UVA.

Nếu dùng đơn độc, benzophenon ít có tác dụng kéo dài, do đó thường dùng phối hợp với các thuốc chống nắng ở nhóm khác. Khi benzophenon phối hợp với các thuốc khác như PABA, ester PABA và/hoặc cinamat, thuốc phối hợp tỏ ra hiệu quả hơn bất cứ thuốc nào dùng đơn độc. Viêm da dị ứng do tiếp xúc ánh sáng có thể xảy ra khi bôi tại chỗ thuốc chống nắng benzophenon.

Khi bôi ngoài, thuốc chắn nắng benzophenon có thể xảy ra viêm da dị ứng do tiếp xúc với ánh sáng. Oxybenzon được dùng rộng rãi và đã thấy gây phản ứng dị ứng với ánh sáng (quang dị nguyên).

Hiệu quả của thuốc chắn nắng được xác định bằng tính kéo dài tác dụng thuốc chống nắng và yếu tố bảo vệ chống nắng (SPF) của sản phẩm. Tác dụng điều trị kéo dài của thuốc được quyết định bởi đặc tính lý hóa của thuốc trong công thức và phản ánh thuốc xâm nhập như thế nào vào hạ bì và gắn vào protein của lớp sừng như thế nào. SPF được thực hiện trong nhà, dùng thiết bị mô phỏng mặt trời chiếu sáng. SPF có được bằng cánh chia liều tối thiểu UVB cần thiết để gây hồng ban trên da được bảo vệ chống ánh sáng cho liều UVB cần thiết để gây hồng ban trên da không được bảo vệ. SPF phải được dùng theo tính cách so sánh, không có giá trị tuyệt đối.

Chọn lựa SPF:

Giá trị SPF chứng tỏ mức độ bảo vệ cháy nắng và chỉ chứng tỏ bảo vệ của thuốc đối với UVB. Thuốc chắn nắng phổ rộng (bảo vệ chắn UVA, UVB) có SPF 15 hoặc cao hơn không những bảo vệ được cháy nắng mà còn làm giảm nguy cơ ung thư da và lão hóa da sớm nếu dùng theo hướng dẫn.

Thuốc chắn nắng phổ rộng có SPF càng cao (cho tới 50), mức độ bảo vệ toàn bộ càng cao.

Bất cứ thuốc chắn nắng nào có SPF từ 2 đến 14 chỉ ngăn được cháy nắng.

SPF lớn hơn hoặc bằng 15 được dùng cho da typ I và II, SPF 10 - 15 cho da typ III, SPF 6 - 10 cho da typ IV, SPF 4 - 6 cho da typ V. Không cần dùng thuốc chắn nắng cho da typ VI.

Các loại typ da:

Typ I: Bao giờ cũng dễ bị cháy nắng, hiếm khi bị rám nắng.

Typ II: Bao giờ cũng dễ bị cháy nắng, rám nắng tối thiểu.

Typ III: Cháy nắng mức độ vừa, rám nắng dần dần (nâu nhạt - bình thường).

Týp IV: Cháy nắng tối thiểu, rám nắng mạnh (nâu vừa - bình thường).

Typ V: Hiếm khi cháy nắng, rám nắng nhiều (nâu sẫm - không nhạy cảm với ánh nắng).

Typ VI: Không bao giờ cháy nắng, nhuốm sắc tố nhiều (không nhạy cảm với ánh nắng).

Dược động học

Hiện có ít thông tin về hấp thu qua da, phân bố và thải trừ của phần lớn những thuốc chắn nắng dùng bôi ngoài.

Oxybenzon có chứa trong một thuốc chắn nắng SPF-15 đã tìm thấy trong nước tiểu sau khi bôi thuốc lên cẳng tay của 9 bệnh nhân. Theo tính toán khoảng 1 - 2 % lượng thuốc bôi được hấp thu trong vòng trên 10 giờ.

Sự hấp thu qua da mặt gấp 2 - 13 lần qua da cẳng tay, sử dụng mỹ phẩm có chứa thuốc chắn nắng có thể thấy dấu hiệu hấp thu thuốc chắn nắng.

Chỉ định

Thuốc chắn nắng hóa học phổ rộng được dùng cùng với các biện pháp bảo vệ khác (hạn chế thời gian phơi nắng, mặc quần áo, chọn thuốc chắn nắng không thấm nước và ít nhất cách 2 giờ lại bôi lại) để phòng cháy nắng và lão hóa sớm của da, làm giảm tỷ lệ mắc chứng dày sừng do nắng hoặc do quang hóa và ung thư da. Thuốc chắn nắng không có phổ rộng hoặc có SPF giữa 2 và 14 thì chỉ bảo vệ chống cháy nắng.

Thành phần oxybenzon trong chế phẩm chắn nắng làm tăng sự bảo vệ chống tia UVA và UVB, đặc biệt quan trọng đối với người nhạy cảm hoặc dị ứng với ánh sáng.

Chống chỉ định

Không bôi thuốc chắn nắng lên những bệnh nhân quá mẫn cảm với các thành phần của thuốc.

Thận trọng

Phải thận trọng đối với người dị ứng với benzocain, procain, paraphenylendiamin (có trong thuốc nhuộm tóc), lợi tiểu thiazid, sulfonamid, anilin hoặc methylparaben vì cũng có thể dị ứng với thuốc chắn nắng chứa PABA và PABA ester.

Những chế phẩm thuốc chắn nắng chỉ để dùng ngoài. Tránh cho tiếp xúc với mắt và những vùng da bị viêm hoặc bị nứt. Giữ thuốc ngoài tầm với của trẻ em.

Những nhà sản xuất các chế phẩm chắn nắng dạng xịt cảnh báo rằng nếu xịt nhiều và sau đó lại hít hơi từ những chế phẩm này có thể nguy hại hoặc gây tử vong.

Trẻ em: Trẻ ≤ 6 tháng tuổi thường được khuyến cáo không nên dùng. Thuốc chắn nắng có SPF < 3 không dùng cho trẻ < 2 tuổi.

Chỉ được dùng sản phẩm chắn nắng cho trẻ em < 6 tháng tuổi khi có sự chỉ dẫn của bác sỹ.

Những đặc tính của da người cao tuổi có thể khác với da người lớn trẻ tuổi hơn, nhưng hiện nay còn ít hiểu biết về những đặc tính này

và về sự cần thiết phải quan tâm đặc biệt khi sử dụng chế phẩm chắn nắng cho người cao tuổi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Viêm da dị ứng do tiếp xúc ánh sáng có thể xảy ra. Oxybenzon được dùng rộng rãi và là một dị nguyên ánh sáng (photo-allergen) của thuốc chắn nắng phát hiện phổ biến nhất bằng test miếng dán. Phản ứng dị ứng do tiếp xúc (với oxybenzon) ít xảy ra hơn. Thuốc chắn nắng có thể cản trở đáng kể sản xuất vitamin D ở da. Phản ứng dị ứng nghiêm trọng do oxybenzon hiếm xảy ra, bao gồm cả phản ứng phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra kích ứng da hoặc ban, phải ngừng thuốc và rửa sạch thuốc. Nếu kích ứng kéo dài, phải hỏi ý kiến bác sỹ.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc chắn nắng được dùng để bôi dưới dạng kem, thuốc bôi dẻo, thuốc nhão, dung dịch và dịch treo.

Không được uống chế phẩm chắn nắng. SPF ghi ở nhãn sản phẩm là chỉ số về hiệu lực của sản phẩm.

Phải bôi thuốc chắn nắng đồng đều và rộng khắp tất cả bề mặt da hở, gồm cả môi, trước khi phơi ra tia UVB, thường bôi 2 mg thuốc chắn nắng/cm^2, trước khi phơi nắng 15 - 30 phút. Phải bôi lại thuốc cứ sau ít nhất 2 giờ hoặc khi bơi hoặc ra nhiều mồ hôi vì phần lớn thuốc chắn nắng dễ bị loại bỏ khỏi da.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc chắn nắng được bảo quản trong đồ dựng kín, nơi khô ráo, nhiệt độ 15 - 30 °C.

OXYBUTYNIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Oxybutynin hydrochloride.

Mã ATC: G04BD04

Loại thuốc: Thuốc chống co thắt đường tiết niệu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 2,5 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg.

Sirô 5 mg/5 ml; dung dịch cồn ngọt 2,5 mg/5 ml.

Viên nén tác dụng kéo dài: 5 mg, 10 mg, 15 mg.

Thuốc dán hấp thu qua da mỗi ngày khoảng 3,9 mg (36 mg/43 cm^2). Gói gel chứa 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Oxybutynin hydroclorid là amin bậc 3 tổng hợp, có tác dụng kháng acetylcholin tại thụ thể muscarinic tương tự atropin, đồng thời có tác dụng chống co thắt trực tiếp cơ trơn giống papaverin. Oxybutynin không có tác dụng kháng thụ thể nicotinic (nghĩa là ngăn cản tác dụng của acetylcholin tại chỗ nối tiếp thần kinh - cơ xương hoặc tại hạch thần kinh thực vật).

Tác dụng chống co thắt của thuốc đã được chứng minh trên cơ trơn (detrusor) bàng quang, ruột non và ruột kết của nhiều động vật khác nhau. Tác dụng kháng acetylcholin chỉ bằng 1/5 tác dụng của atropin, nhưng tác dụng chống co thắt trên cơ bàng quang của thỏ gấp 4 lần so với atropin. Tuy nhiên, khác với papaverin, oxybutynin có rất ít hoặc không có tác dụng trên cơ trơn mạch máu. Trên người bệnh bị bàng quang do thần kinh phản xạ và bàng quang do thần kinh mất ức chế, oxybutynin làm tăng dung tích bàng quang, giảm tần suất các co thắt không ức chế được của cơ trơn detrusor bàng quang và làm chậm sự muốn tiểu tiện. Do vậy, oxybutynin làm giảm được mức độ tiểu tiện khẩn cấp và tần suất của cả tiểu tiện chủ động và bị động.

Dạng chế phẩm giải phóng hoạt chất kéo dài gây ít ADR hơn dạng chế phẩm thông thường.

Dược động học

Sau khi uống oxybutynin dạng thuốc thông thường (viên nén, sirô, dung dịch): Nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ. Thuốc bị chuyển hóa bước đầu qua gan bởi hệ enzym cytochrom P_{450}, chủ yếu do isoenzym CYP3A4 ở gan và thành ruột nên sinh khả dụng khi uống chỉ đạt 6%. Các chất chuyển hóa gồm có acid phenylcyclohexylglycolic không có hoạt tính và desethyloxybutynin có hoạt tính kháng muscarin tương tự oxybutynin. Oxybutynin bắt đầu tác dụng trong vòng 30 - 60 phút và tác dụng mạch nhất trong vòng 3 - 6 giờ sau khi uống, tác dụng chống co thắt có thể kéo dài 6 - 10 giờ. Oxybutynin và sản phẩm chuyển hóa thải trừ trong nước tiểu và phân.

Sau khi uống 1 liều duy nhất dạng thuốc giải phóng hoạt chất kéo dài, nồng độ oxybutynin trong huyết tương tăng dần trong vòng 4 - 6 giờ và được duy trì cho tới 24 giờ. Nồng độ đạt được ổn định vào ngày thứ 3 khi dùng nhắc lại và không thấy có tích lũy hoặc thay đổi về dược động học của oxybutynin cùng chất chuyển hóa còn hoạt tính là desethyloxybutynin.

Thức ăn không ảnh hưởng đến tốc độ, mức độ hấp thu của viên oxybutynin giải phóng kéo dài. Các thông số dược động học thay đổi nhiều giữa các người bệnh. Dung dịch uống oxybutynin cùng với thức ăn có thể làm chậm hấp thu và tăng khoảng 25% sinh khả dụng của oxybutynin.

Nửa đời thải trừ oxybutynin khoảng 2 - 3 giờ sau khi uống viên thông thường hoặc dung dịch uống và 12 - 13 giờ sau khi uống viên giải phóng kéo dài.

Oxybutynin cũng hấp thu khi dùng ngoài da. Khi dùng hệ hấp thu qua da đơn liều, thuốc không bị chuyển hóa bước đầu qua gan, nồng độ thuốc trong huyết tương tăng dần từ 24 - 48 giờ và đạt nồng độ đỉnh trong vòng 36 - 48 giờ, duy trì đến 96 giờ. Nồng độ ổn định đạt được ở lần thứ 2 khi dùng dạng thuốc hấp thu qua da. Sau khi dùng dạng thuốc hấp thu qua da nhiều liều ở bụng, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng 10 - 28 giờ. Hấp thu của oxybutynin như nhau sau khi dùng dạng thuốc hấp thu qua da ở bụng, mông, háng.

Phân bố: Còn ít thông tin về phân bố oxybutynin vào mô và dịch cơ thể ở người. Ở chuột, đã thấy oxybutynin ở não, phổi, thận và gan sau khi uống. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều 5 mg oxybutynin, thể tích phân bố khoảng 193 lít.

Oxybutynin vào được sữa mẹ và có thể qua hàng rào máu - não.

Dược động học của viên nén tác dụng kéo dài chưa được nghiên cứu ở trẻ em dưới 18 tuổi. Dưới 0,1% liều dùng bài tiết dưới dạng không đổi (oxybutynin) và dưới 0,1% liều dùng bài tiết dưới dạng chất chuyển hóa desethyloxybutynin.

Chỉ định

Đi tiểu quá nhiều lần (đái rắt), đi tiểu không tự chủ được, không kiềm chế được vì những rối loạn ở bàng quang do thần kinh.

Đái dầm đêm (ở trẻ trên 5 tuổi).

(Phối hợp với phương pháp điều trị không dùng thuốc).

Chống chỉ định

Glôcôm góc đóng hoặc góc tiền phòng hẹp.

Bệnh đường niệu tắc nghẽn, bí tiểu. Nhược cơ.

Tắc hoặc bán tắc ruột, ứ đọng ở dạ dày, mất trương lực ruột, liệt ruột, viêm loét đại tràng nặng, phình đại tràng nhiễm độc.

Người cao tuổi hoặc suy nhược có giảm trương lực ruột.

Chảy máu ở người có tình trạng tim mạch không ổn định.

Không dùng cho trẻ dưới 5 tuổi vì chưa xác định được độ an toàn và tính hiệu quả.

Quá mẫn với thuốc hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng

Báo trước cho người bệnh phải thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy vì thuốc có thể gây buồn ngủ hoặc nhìn mờ. Rượu và các thuốc an thần có thể làm tăng buồn ngủ do oxybutynin.

Dùng thuốc khi thời tiết nóng có thể gây say nóng (nghĩa là sốt, trúng nóng do không thoát mồ hôi).
Thận trọng ở người cao tuổi, người bị tiêu chảy, bệnh ở hệ thần kinh thực vật, bệnh gan hoặc thận, cường giáp, bệnh mạch vành, suy tim sung huyết, loạn nhịp tim, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, phì đại tuyến tiền liệt, viêm thực quản trào ngược, rối loạn chuyển hóa porphyrin.
Liều lớn oxybutynin có thể làm tăng nhanh tình trạng liệt ruột hoặc phình to ruột kết, nhiễm độc ở người viêm loét ruột kết.
Thận trọng khi dùng viên oxybutynin tác dụng kéo dài ở người bị hẹp đường tiêu hóa nặng (do bệnh hoặc do thuốc) vì có thể xảy ra tắc nghẽn.

Thời kỳ mang thai
Các nghiên cứu trên động vật không chứng minh được rõ độc tính trên sinh sản khi dùng oxybutynin liều cao. Do chưa xác định được độ an toàn của thuốc ở người mang thai, vì vậy nên tránh dùng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Oxybutynin bài tiết vào sữa mẹ, vì vậy phải thận trọng và theo dõi chặt khi dùng thuốc trong thời kỳ này. Không khuyến cáo dùng. Thuốc còn làm mẹ mất sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
Toàn thân: Hoa mắt, chóng mặt, đau đầu, ngủ gà, mất ngủ, suy nhược, khô da, phát ban.
Thần kinh: Ảo giác (rất thường gặp ở trẻ em), kích động, an dịu, lú lẫn, lãng quên, ác mộng. Trạng thái kích động thường xảy ra ở trẻ em nhiều gấp đôi ở người lớn, trong khi trạng thái an dịu xảy ra ở người lớn gấp đôi trẻ em. Tình trạng lú lẫn hay gặp ở người bệnh trên 60 tuổi, thường xảy ra nhiều gấp 3 lần người bệnh trẻ tuổi. Có nghiên cứu cho thấy oxybutynin gây giảm nhận thức ở người bệnh trên 65 tuổi.
Tiêu hóa: Khô miệng (60 - 80%, liều càng cao càng nặng), buồn nôn, nôn, táo bón, tiêu chảy, trào ngược dạ dày - thực quản, khó tiêu, đầy hơi, đau bụng.
Mắt: Khô mắt, nhìn mờ.
Tiết niệu: Bí tiểu, viêm bàng quang, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.
Hô hấp: Ho, khô mũi và niêm mạc xoang, viêm mũi, viêm xoang, viêm họng, viêm phế quản, hội chứng cúm.
Tuần hoàn: Giãn mạch hoặc tăng huyết áp.
Xương - khớp: Đau khớp, đau lưng.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Toàn thân: Chán ăn, sốt, mặt đỏ bừng, phù mạch, yếu mệt.
Mắt: Giảm thị lực, giãn đồng tử, tăng áp lực mắt, liệt cơ thể mi.
Tiêu hóa: Khó tiêu, giảm nhu động đường tiêu hóa.
TKTW (khi dùng liều cao): Kích động, mất định hướng, ảo giác, co giật (nguy cơ cao ở trẻ em).
Tuần hoàn: Tim đập nhanh, loạn nhịp tim.
Da: Mẫn cảm ánh sáng.
Nội tiết: Liệt dương, giảm tiết sữa.
Phản ứng dị ứng nặng: Phát ban, mày đay, các phản ứng da khác.
Làm giảm tiết mồ hôi, dẫn đến cảm giác nóng và ngất trong môi trường nóng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Oxybutynin gây nhiều ADR, nên hạn chế sử dụng. Để giảm ADR, khởi đầu nên dùng liều thấp. Khi bị tai biến nặng phải ngừng thuốc.
Tỉ lệ phải ngừng thuốc vì các ADR là 6,8%, trong đó do buồn nôn 1,9%, khô miệng 1,2%.
Chế phẩm tác dụng kéo dài của oxybutynin có hiệu quả và ít ADR hơn.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Thuốc uống, nên ngừng từng đợt để theo dõi xem có cần phải tiếp tục dùng thuốc không và để giảm thiểu khả năng kháng thuốc.
Viên tác dụng kéo dài không được nhai, nghiền hoặc làm vỡ mà phải nuốt nguyên cả viên, uống vào cùng một thời gian mỗi ngày và không phụ thuộc vào bữa ăn. Cốt viên không tiêu, sẽ thải qua phân.
Dạng chế phẩm thường: Uống
Người lớn: Liều khởi đầu uống 2,5 mg, 3 lần/ngày, liều có thể tăng nếu cần tới liều tối thiểu có hiệu quả.
Liều thông thường: 5 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày. Liều tối đa 5 mg/lần, uống 4 lần/ngày.
Người cao tuổi: Liều khởi đầu uống 2,5 mg/lần, ngày uống 2 lần, liều có thể tăng nếu cần tới liều tối thiểu có hiệu quả.
Liều thông thường: 5 mg/lần, 2 lần/ngày, đặc biệt đối với người nhẹ cân.
Trẻ em trên 5 tuổi: Khởi đầu uống 2,5 mg, 2 lần/ngày, liều có thể tăng nếu cần tới liều tối thiểu có hiệu quả.
Liều khuyến cáo: 0,3 - 0,4 mg/kg/ngày.
Trẻ từ 5 - 9 tuổi: Liều tối đa 2,5 mg/lần, 3 lần/ngày.
Trẻ từ 9 - 12 tuổi: Liều tối đa 5 mg/lần, 2 lần/ngày.
Trẻ từ 12 tuổi trở lên: Liều tối đa 5 mg/lần, 3 lần/ngày.
Dạng chế phẩm giải phóng hoạt chất kéo dài (tác dụng chậm):
Người lớn: Điều trị đái dầm đêm do bàng quang tăng hoạt động, liều khởi đầu mỗi ngày một lần 5 mg hoặc 10 mg. Điều chỉnh liều theo đáp ứng và dung nạp của người bệnh, có thể tăng thêm 5 mg sau mỗi tuần nếu cần thiết, tối đa 30 mg/ngày.
Trẻ em từ 6 tuổi trở lên: Liều khởi đầu mỗi ngày một lần 5 mg, có thể tăng thêm 5 mg sau mỗi tuần nếu cần thiết, tối đa 20 mg/ngày tùy theo đáp ứng của trẻ.
Dạng thuốc dán trên da cung cấp 3,9 mg oxybutynin một ngày. Dán thuốc vào vùng da lành ở bụng, háng hoặc mông, cách 3 - 4 ngày thay một lần. Chỉ được dán lại tại vị trí cũ sau ít nhất 7 ngày.
Có thể dùng dạng gel, một gói chứa 100 mg oxybutynin, mỗi ngày một lần, đắp lên da lành ở bụng, bắp đùi, vai, bắp tay để điều trị chứng bàng quang tăng hoạt động.
Sự an toàn và hiệu quả của dạng thuốc hấp thu qua da chưa được đánh giá ở trẻ em.

Tương tác thuốc
Dùng đồng thời oxybutynin với các thuốc khác có tác dụng kháng muscarinic như amantadin, một số thuốc kháng histamin H_1, thuốc an thần kinh dẫn xuất phenothiazin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng... làm tăng tần suất và mức độ nghiêm trọng của các ADR như khô miệng, táo bón, ngủ gà.
Do ức chế nhu động của đường tiêu hóa, oxybutynin có thể làm thay đổi sự hấp thu của một số thuốc khác khi dùng đồng thời.
Tránh dùng đồng thời oxybutynin với pimozid. Tác dụng của oxybutynin có thể tăng bởi conivaptan, pramlintid.

Độ ổn định và bảo quản
Các chế phẩm của oxybutynin (viên nén, viên tác dụng kéo dài, dung dịch uống, thuốc dán) phải để trong đồ bao gói kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng:
Các triệu chứng trên TKTW bao gồm run, dễ bị kích thích, mê sảng, hưng phấn, ảo giác, co giật.
Các triệu chứng tim mạch: Đỏ bừng, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp, loạn nhịp tim. Sốt, buồn nôn, nôn, mất nước, bí đái có thể xảy ra. Quá liều nghiêm trọng có thể gây liệt, suy hô hấp, hôn mê.

Xử trí:
Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Sau uống quá liều oxybutynin, rửa dạ dày ngay (nếu các dấu hiệu và triệu chứng ngộ độc cấp không quá nặng) hoặc gây nôn. Chống chỉ định gây nôn ở người tiền hôn mê, đang co giật hoặc tình trạng loạn tâm thần. Có thể dùng than hoạt và thuốc tẩy. Nếu quá liều do dùng viên giải phóng chậm oxybutynin phải coi là liên tục giải phóng thuốc và phải giám sát người bệnh ít nhất 24 giờ. Có thể tiêm tĩnh mạch 0,5 - 2 mg physostigmin để làm mất rối loạn trên TKTW. Liều physostigmin có thể nhắc lại khi cần thiết tới tổng liều tối đa là 5 mg.
Điều trị sốt bằng chườm đá hoặc các biện pháp làm lạnh khác.
Ở người ngộ độc nặng, tiêm tĩnh mạch chậm, chuẩn độ cẩn thận dung dịch thiopental natri 2% hoặc thụt hậu môn 100 - 200 ml dung dịch cloral hydrat 2% để chống lại tình trạng quá kích thích (co giật).
Duy trì hô hấp nhân tạo nếu người bệnh bị liệt các cơ hô hấp.
Khi dùng quá liều viên nén tác dụng kéo dài, phải xem xét việc thuốc tiếp tục được giải phóng từ dạng bào chế và theo dõi người bệnh ít nhất 24 giờ.
Nếu dùng hệ hấp thu qua da thì cần bóc bỏ các miếng dán, nồng độ thuốc trong máu sẽ từ từ giảm trong vòng 1 - 2 giờ sau khi bỏ miếng dán.

OXYMETAZOLIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Oxymetazoline hydrochloride.

Mã ATC: R01AA05, R01AB07, S01GA04.

Loại thuốc: Thuốc làm giảm sung huyết. Thuốc co mạch tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dung dịch nhỏ mũi 0,025%; 0,05%. Thuốc xịt mũi 0,05%.
Dung dịch nhỏ mắt 0,025%.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Oxymetazolin hydroclorid là một dẫn chất imidazolin có tác dụng giống kích thích thần kinh giao cảm. Oxymetazolin có cấu trúc và tác dụng dược lý tương tự naphazolin và xylometazolin. Khi nhỏ thuốc vào niêm mạc mắt hoặc mũi, thuốc kích thích trực tiếp lên thụ thể α-adrenergic ở các tiểu động mạch của kết mạc và niêm mạc mũi, làm co mạch tại chỗ nhanh và kéo dài, giảm sưng và sung huyết. Mũi hết ngạt và thở dễ tạm thời, sau đó thường bị ngạt mũi trở lại ở mức độ nhất định. Mắt hết đỏ tạm thời và cũng có thể bị đỏ mắt trở lại. Ngoài ra, thuốc còn có tác dụng làm thông lỗ vòi nhĩ bị tắc.
Dược động học
Sau khi nhỏ mũi dung dịch oxymetazolin hydroclorid, tác dụng co mạch tại chỗ thường đạt được trong vòng 5 - 10 phút, duy trì 5 - 6 giờ rồi giảm dần trong 6 giờ tiếp sau. Dùng tại chỗ ở mắt, tác dụng co mạch xảy ra trong vòng 5 phút và kéo dài tới 6 giờ. Chưa có thông tin về sự phân bố và thải trừ của thuốc ở người.

Chỉ định
Nhỏ mũi hoặc xịt ở người lớn và trẻ em trên 6 tuổi để giảm tạm thời triệu chứng sung huyết do viêm mũi cấp hoặc mạn tính, sốt mùa hè, cảm lạnh, cảm mạo hoặc dị ứng.
Dùng để giảm sưng, dễ quan sát niêm mạc mũi và họng trước khi phẫu thuật hoặc thủ thuật chẩn đoán, làm thông lỗ vòi nhĩ bị tắc ở người bệnh viêm tai.
Dùng nhỏ vào kết mạc mắt để giảm sung huyết, ngứa và kích ứng như dị ứng phấn hoa, lạnh, bụi, khói, gió, bơi lội hoặc đeo kính áp tròng.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với thuốc hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc, hoặc với các thuốc có tác dụng adrenergic.
Rối loạn chuyển hóa porphyrin.
Glôcôm góc.

Thận trọng
Không được tự sử dụng thuốc nhỏ mũi oxymetazolin 0,05% và thuốc nhỏ mắt 0,025% cho trẻ em dưới 6 tuổi, do tác dụng ức chế thần kinh trung ương, đặc biệt là trẻ sơ sinh.
Không nên dùng nhiều lần và liên tục để tránh kích ứng niêm mạc mũi và tránh bị sung huyết nặng trở lại, đặc biệt ở trẻ em. Khi dùng thuốc nhỏ mũi liên tục 3 ngày không thấy đỡ, người bệnh cần ngừng thuốc và đi khám bác sĩ. Khi đang dùng oxymetazolin hydroclorid nhỏ mắt, nếu thấy mắt vẫn đau, kích ứng hoặc nhìn mờ sau 72 giờ dùng thuốc hoặc có biểu hiện hấp thu toàn thân như nhức đầu, buồn nôn, hạ thân nhiệt, cần ngừng thuốc và đi khám bác sĩ.
Oxymetazolin có thể gây tác dụng phụ toàn thân như tăng huyết áp, hồi hộp lo lắng, buồn nôn, chóng mặt, đau đầu, đánh trống ngực hoặc nhịp tim chậm phản xạ.
Thận trọng với những người bị bệnh mạch vành, đau thắt ngực hoặc tăng huyết áp (bệnh có thể tăng lên do thuốc gây tác dụng trên tim mạch), người đái tháo đường, cường tuyến giáp, tăng nhãn áp, phì đại tuyến tiền liệt. Một số nhà sản xuất khuyến cáo không nên dùng đối với các trường hợp trên.

Thời kỳ mang thai
Sự an toàn của oxymetazolin đối với phụ nữ mang thai chưa được biết rõ. Chỉ nên sử dụng thuốc khi có sự chỉ dẫn của thầy thuốc.

Thời kỳ cho con bú
Chưa rõ oxymetazolin có phân bố vào sữa không, vì vậy nên thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Những phản ứng phụ nghiêm trọng ít xảy ra khi dùng tại chỗ oxymetazolin hydroclorid ở liều điều trị. Một số phản ứng phụ thường gặp nhưng thoáng qua như kích ứng niêm mạc nơi tiếp xúc; phản ứng sung huyết trở lại có thể xảy ra khi dùng thuốc thường xuyên hoặc trong thời gian dài. Có thể xảy ra một số phản ứng toàn thân.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Hô hấp: Hắt hơi, khô miệng và khô họng, nóng rát tại chỗ, sung huyết trở lại với biểu hiện như đỏ, sưng và viêm mũi khi dùng thường xuyên hoặc lâu ngày.
Mắt: Nhìn mờ, nhức mắt, giãn đồng tử, tăng hoặc giảm nhãn áp.
Khác: Vã mồ hôi.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Tim mạch: Tăng huyết áp, hồi hộp, đánh trống ngực, loạn nhịp tim, xanh xao tái nhợt.
Thần kinh trung ương: Buồn nôn, đau đầu, chóng mặt, lo lắng, căng thẳng, lơ mơ, ảo giác, co giật, ức chế hệ thần kinh trung ương, bệnh về tâm lý kéo dài, kích động, dễ bị kích thích, khó ngủ, đặc biệt ở trẻ em.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Ngừng thuốc nếu có phản ứng phụ xảy ra.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Nhỏ mũi: Xịt hoặc nhỏ thuốc vào một bên lỗ mũi, đồng thời ấn nhẹ nhàng bên kia và ngược lại. Dạng thuốc phun mù thường được ưa dùng hơn vì ít bị nuốt phải thuốc nên hạn chế được hấp thu toàn thân, trừ đối với trẻ nhỏ tuổi vì khó sử dụng.

Nhỏ mắt: Nhỏ thuốc vào túi kết mạc của mắt, đồng thời dùng ngón tay ấn vào túi tuyến lệ trong 1 - 2 phút để làm giảm sự hấp thu vào cơ thể và giảm tác dụng không mong muốn của thuốc.

Liều dùng:

Sung huyết mũi (ngạt mũi): Thời gian dùng không nên quá 3 - 5 ngày.

Trẻ em 6 tuổi trở lên và người lớn: Nhỏ 2 - 3 giọt hoặc phun dung dịch 0,05% vào mỗi lỗ mũi, 2 lần/ngày, vào buổi sáng và tối.

Sung huyết kết mạc:

Dung dịch nhỏ mắt được nhỏ vào kết mạc người lớn và trẻ em trên 6 tuổi, 1 giọt dung dịch 0,025%, 6 giờ một lần.

Tương tác thuốc

Sử dụng các thuốc giống giao cảm nói chung cũng như oxymetazolin hydroclorid cho người bệnh đang dùng các thuốc ức chế monoamin oxidase, maprotilin hoặc các thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể gây phản ứng tăng huyết áp nặng.

Oxymetazolin hydroclorid hiệp đồng tác dụng với các thuốc tác dụng kiểu giao cảm khác và làm giảm tác dụng của lobenguan I 123 khi dùng đồng thời.

Tác dụng của oxymetazolin hydroclorid có thể tăng khi dùng đồng thời với atomoxetin, cannabinoid.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong các lọ kín, tốt nhất là 25 - 30 ^{o}C. Không để đông lạnh.

Tương kỵ

Nhôm. Không đựng thuốc trong các đồ đựng bằng nhôm vì nhôm làm hỏng thuốc.

Quá liều và xử trí

Dùng quá nhiều hoặc trẻ em sơ ý uống nhầm có thể gây suy giảm nặng chức năng hệ TKTW, có thể cần phải điều trị hỗ trợ tích cực.

Tên thương mại

Mexalon Nasal; Sinatuss; Utabon; Zycks, Bicol-B, Coldi-B.

OXYTETRACYCLIN

Tên chung quốc tế: Oxytetracycline.

Mã ATC: D06AA03; G01AA07; J01AA06; S01AA04.

Loại thuốc: Kháng sinh; dẫn chất tetracyclin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 250 mg oxytetracyclin (dạng hydroclorid).

Dạng phối hợp:

Thuốc tiêm (tiêm bắp): Dạng hydroclorid với lidocain 2%, lọ 100 mg/2 ml, 250 mg/2 ml, 500 mg/10 ml.

Thuốc mỡ: Oxytetracyclin 30 mg, polymyxin B 10 000 đvqt/1 gam; oxytetracyclin 5 mg, hydrocortison 15 mg, polymyxin B 10 000 đvqt/1 gam.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Oxytetracyclin là một kháng sinh thuộc nhóm tetracyclin có tác dụng kìm khuẩn. Cơ chế tác dụng của oxytetracyclin là làm rối loạn quá trình tổng hợp protein của tế bào vi khuẩn, làm cho vi khuẩn không thể phát triển, tăng sinh và dần dần sẽ bị chết.

Oxytetraxyclin là một kháng sinh phổ rộng, có tác dụng với nhiều loài vi khuẩn ưa khí và kỵ khí Gram dương và Gram âm, với *Rickettsia, Mycoplasma và Chlamydia*. Ngày càng có thêm nhiều chủng vi khuẩn kháng thuốc như *Pseudomonas aeruginosa, Providencia* và phần lớn *Proteus*. Ở những nơi lạm dụng tetracyclin, vi khuẩn trở nên kháng thuốc với mức độ cao, đặc biệt các chủng tụ cầu, liên cầu, *Enterobacteria* và *Bacteroides fragilis*. Tính kháng tetracyclin dễ dàng bị lan truyền khi sử dụng phổ biến tetracyclin trong cộng đồng vì plasmid mang và truyền tính kháng giữa các vi khuẩn. Hiện nay, oxytetracyclin còn được sử dụng trong điều trị một số nhiễm khuẩn gây ra bởi *Chlamydia, Mycoplasma* và *Rickettsia.*

Như với các tetracyclin, gần đây oxytetracyclin được dùng nhiều trong điều trị trứng cá gây ra bởi *Propionebacterium acnes*, thời gian điều trị thường kéo dài và phải theo dõi đáp ứng để điều chỉnh kịp thời.

Thuốc mỡ phối hợp oxytetracyclin với polymyxin B có hiệu quả tốt hơn với *Pseudomonas aeruginosa.*

Theo ASTS 1999, ở Việt Nam, hơn 75% chủng *E. Coli* phân lập, hơn 60% chủng *Staph. aureus*, hơn 50% *Acinetobacter*, hơn 80% *Salmonella typhi* và hơn 60% chủng *Enterococcus* phân lập được kháng tetracyclin. Do vậy, cần hạn chế sử dụng oxytetracyclin để có thể giảm tình trạng kháng thuốc nghiêm trọng và không được dùng oxytetracyclin theo kinh nghiệm để điều trị những bệnh nghi ngờ do vi khuẩn đã liệt kê ở trên. Chỉ nên sử dụng oxytetracyclin và các kháng sinh nói chung khi xác định được vi khuẩn còn nhạy cảm.

Dược động học

Khoảng 60% liều oxytetracyclin hydroclorid uống lúc đói được hấp thu ở người lớn; nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt trong vòng 2 - 4 giờ khoảng 1,3 - 1,4 microgam/ml sau khi uống liều 250 mg và 4,0 - 4,2 microgam/ml sau khi uống liều đơn 500 mg. Thức ăn hoặc sữa làm giảm hấp thu oxytetracyclin qua đường tiêu hóa khoảng 50%. Oxytetracyclin được hấp thu kém khi tiêm bắp và đạt nồng độ huyết thanh thấp hơn so với khi uống.

Oxytetracyclin phân bố rộng rãi trong mô và dịch cơ thể gồm dịch màng phổi và phế quản, đờm, nước bọt... Thuốc tích lũy trong tế bào lưới - nội mô của gan, lách, tủy xương, xương, ngà răng và men của răng chưa mọc. Thuốc vào trong nhau thai và sữa người.

Nửa đời huyết thanh của oxytetracyclin là 6 - 10 giờ ở người có chức năng thận bình thường, và 47 - 66 giờ ở người suy thận nặng. Ở người có chức năng thận bình thường, khoảng 60 - 70% liều uống được bài tiết qua nước tiểu trong vòng 72 giờ, dưới dạng thuốc có hoạt tính.

Chỉ định

Vì vi khuẩn kháng thuốc ngày càng tăng, nên hạn chế sử dụng oxytetracyclin trong điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm và Gram dương thông thường. Chỉ dùng trong điều trị khi xác định vi khuẩn còn nhạy cảm với oxytetracyclin.

Hiện nay, oxytetracyclin được dùng chủ yếu để điều trị nhiễm khuẩn do *Rickettsia* (kể cả sốt Q), nhiễm *Mycoplasma* ở đường sinh dục, tiết niệu, nhiễm *Chlamydia* và bệnh do *Brucella*. Một số trường hợp nhiễm khuẩn đường hô hấp, tiết niệu không đặc hiệu, nhiễm khuẩn ở tai, mắt, nhưng chỉ nên dùng khi bệnh nhân không thể dùng được penicillin hoặc các kháng sinh khác do dị ứng và vi khuẩn nhạy cảm với oxytetracyclin.

Bệnh tả và dịch hạch.

Trứng cá bọc và trứng cá đỏ.

Thuốc mỡ phối hợp oxytetracyclin và polymyxin B được dùng điều trị vết thương và nhiễm khuẩn da, bệnh mủ da như chốc lở.

Thuốc mỡ phối hợp oxytetracyclin, polymyxin B và hydrocortison được dùng điều trị nhiễm khuẩn nông ở mắt như viêm mí mắt, viêm kết mạc dị ứng và ở tai như viêm tai ngoài.

Chống chỉ định

Quá mẫn với các tetracyclin.

Hẹp thực quản và/hoặc tắc nghẽn ở đường tiêu hóa. Trẻ em dưới 8 tuổi (nếu dùng uống).

Thận trọng

Sử dụng oxytetracyclin có thể gây tăng phát triển những vi sinh vật không nhạy cảm, kể cả nấm. Nếu xảy ra bội nhiễm, phải ngừng oxytetracyclin và điều trị với liệu pháp thích hợp. Để tránh kích ứng thực quản, nên uống oxytetracyclin với đủ lượng nước (một cốc to) ở tư thế thẳng, người bệnh không nên nằm ngay sau khi uống thuốc, không nên uống thuốc trước khi đi ngủ; không nên dùng cho bệnh nhân bị tắc nghẽn thực quản.

Sử dụng oxytetracyclin ở trẻ nhỏ gây chậm phát triển bộ xương và sinh trưởng xương. Vì oxytetracyclin tích lũy trong xương và men của răng đang phát triển, dùng thuốc trong thời kỳ răng đang phát triển có thể gây giảm sản men răng và làm biến đổi vĩnh viễn màu răng thành vàng xám hoặc nâu.

Thời kỳ mang thai

Sử dụng oxytetracyclin ở người mang thai có thể gây chậm phát triển bộ xương và sinh trưởng xương, gây biến thẩm màu răng vĩnh viễn và giảm sản men răng ở thai nhi. Do đó không dùng oxytetracyclin tác dụng toàn thân trong nửa cuối thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Oxytetracyclin phân bố trong sữa mẹ. Mặc dù các tetracyclin có thể tạo phức không tan với calci trong sữa mẹ nên không được hấp thu, vẫn không nên dùng oxytetracyclin trong thời kỳ cho con bú vì khả năng biến màu răng vĩnh viễn, giảm sản men răng, ức chế sự phát triển xương. Bà mẹ cân nhắc không nên dùng oxytetracyclin hoặc không cho con bú khi dùng thuốc này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những ADR thường gặp nhất của oxytetracyclin là ở đường tiêu hóa và phụ thuộc vào liều như buồn nôn, nôn, ỉa chảy, chán ăn và khó chịu ở bụng. Những phản ứng ở đường tiêu hóa xảy ra nhiều nhất khi uống, nhưng cũng có thể xảy ra khi tiêm bắp.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy.

Khác: Biến thẩm màu răng vĩnh viễn và giảm sản men răng (trẻ nhỏ).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Hệ TKTW: Tăng áp lực nội sọ, thóp phồng ở trẻ nhỏ, giả u não.

Da: Ngứa, viêm da tróc vảy, phản ứng da, mẫn cảm ánh sáng.

Nội tiết và chuyển hóa: Hội chứng đái tháo nhạt.

Tiêu hóa: Viêm thực quản, loét thực quản.

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch huyết khối (khi tiêm).

Khác: Bội nhiễm, phản vệ, nhiễm sắc tố ở móng tay chân, phản ứng quá mẫn, bội nhiễm nấm *Candida.*

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi có phản ứng mẫn cảm ánh sáng nặng, phải ngừng oxytetracyclin và điều trị bằng thuốc kháng histamin và corticosteroid.

Nếu dùng các tetracyclin để điều trị nhiễm khuẩn *Brucella* hoặc xoắn khuẩn, cần báo cho người bệnh biết có thể xảy ra phản ứng Jarisch - Herxheimer (gồm nhức đầu, sốt, rét run, khó chịu, đau cơ, tăng thương tổn da và tăng bạch cầu), có thể điều trị bằng cách nằm nghỉ và dùng aspirin nếu cần.

Chườm lạnh có thể làm giảm đau và nổi cứng chỗ tiêm sau khi tiêm bắp oxytetracyclin.

Khi xảy ra bội nhiễm, kể cả nhiễm nấm, phải ngừng oxytetracyclin và điều trị bằng liệu pháp thích hợp.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Oxytetracyclin được dùng uống. Khi không uống được, có thể tiêm bắp. Tuy vậy, cần chuyển sang dùng uống càng sớm càng tốt. Ít dùng oxytetracyclin tiêm bắp vì gây đau và với liều thường dùng, cho nồng độ thuốc trong huyết thanh thấp hơn so với khi uống.

Vì thức ăn và sữa làm giảm hấp thu oxytetracyclin qua đường tiêu hóa, nên phải uống thuốc 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn hoặc uống sữa.

Để giảm đau, tiêm bắp sâu vào trong khối cơ tương đối lớn và thay đổi chỗ tiêm. Cẩn thận để bảo đảm không chọc kim vào mạch máu.

Liều lượng:

Liều lượng oxytetracyclin hydroclorid được biểu thị bằng oxytetracyclin base.

Người lớn:

Liều thường dùng: Uống mỗi lần 250 - 500 mg, 6 giờ một lần. Liều tối đa 4 g/ngày.

Tiêm bắp: 100 mg, 8 giờ một lần; 150 mg, 12 giờ một lần hoặc 250 mg ngày một lần. Liều tiêm tối đa 500 mg/ngày.

Trẻ em 8 tuổi trở lên:

Uống: 6,25 đến 12,5 mg/kg thể trọng/lần, 6 giờ một lần.

Tiêm bắp: 5 mg - 8,3 mg/kg thể trọng/lần, 8 giờ một lần; hoặc 7,5 mg - 12,5 mg/kg thể trọng, 12 giờ một lần. Liều tối đa 250 mg/ngày.

Liều cho một số trường hợp đặc biệt:

Nhiễm *Brucella*: Mỗi lần uống 500 mg, 6 giờ một lần, dùng trong 3 tuần. Điều trị phối hợp với streptomycin tiêm bắp 1 g/lần, cách 12 giờ một lần trong tuần đầu và ngày một lần trong tuần thứ hai.

Bệnh lậu không biến chứng: Uống 500 mg/lần, 6 giờ một lần. Tổng liều tối đa 9 g.

Giang mai: Uống 500 mg/lần, 6 giờ một lần dùng trong 15 ngày (giang mai sớm), hoặc trong 30 ngày (giang mai thời kỳ muộn).

Trứng cá: Uống 250 - 500 mg/lần, 2 - 4 lần/ngày, tùy tình trạng bệnh, điều trị trong 6 - 8 tuần. Theo dõi và thay đổi phác đồ nếu tình trạng bệnh không tiến triển tốt.

Vì cơ chế tác dụng của các tetracyclin là kìm khuẩn nên thời gian điều trị với các tetracyclin thường phải đủ dài để đảm bảo vi khuẩn sau thời gian không sản sinh được sẽ chết, tức là nhiễm khuẩn không tái phát. Với các trường hợp nhiễm khuẩn cấp thông thường, thời gian điều trị thường là 10 ngày, hoặc ít nhất 3 ngày sau khi hết các triệu chứng lâm sàng, 7 - 14 ngày sau khi hết sốt (sốt vẹt); 6 - 8 tuần (trứng cá) và thay thuốc nếu như tình trạng bệnh không được cải thiện.

Tương tác thuốc

Sử dụng đồng thời oxytetracyclin với các thuốc kháng acid chứa nhôm, calci hoặc magnesi làm giảm tác dụng của oxytetracyclin. Các chế phẩm sắt và bismuth subsalicylat uống có thể làm giảm sinh khả dụng của oxytetracyclin.

Barbiturat, phenytoin, và carbamazepin có thể làm giảm nửa đời của oxytetracyclin. Oxytetracyclin có thể làm tăng tác dụng của warfarin.

Độ ổn định và bảo quản

Oxytetracyclin và các tetracyclin nói chung đều ổn định trong môi trường pH > 2 nhưng bị mất tác dụng rất nhanh trong môi trường trung tính và kiềm. Các tetracyclin dễ biến màu và không bền dưới ánh sáng tử ngoại.

Bảo quản các chế phẩm oxytetracyclin ở nhiệt độ phòng, trong các đồ đựng kín, tránh ánh sáng. Thuốc tiêm oxytetracyclin không nên bảo quản đông lạnh.

Tương kỵ

Dung dịch tiêm oxytetracyclin có pH acid và tương kỵ có thể xảy ra với các chế phẩm có tính base hay các thuốc không ổn định ở pH thấp. Oxytetracyclin tương kỵ tạo tủa với sữa và các alcaloid. Trong dung dịch, oxytetracyclin có thể tạo phức không tan với các ion kim loại, do vậy không nên dùng đồng thời với các dung dịch có chứa calci, magnesi, mangan, nhôm, sắt.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều oxytetracyclin gồm buồn nôn, chán ăn và ỉa chảy. Điều trị quá liều cần rửa dạ dày ruột và điều trị hỗ trợ.

OXYTOCIN

Tên chung quốc tế: Oxytocin.

Mã ATC: H01BB02.

Loại thuốc: Thuốc thúc đẻ - Hormon thùy sau tuyến yên.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ống tiêm: 1 ml chứa 2 đơn vị, 5 đơn vị, 10 đơn vị; Ống tiêm có loại 2 đơn vị/2 ml, 5 đơn vị/5 ml; Lọ nhỏ mũi 5 ml, 40 đơn vị/ml. Chế phẩm có bán trên thị trường thường là dạng oxytocin tổng hợp, pH của dung dịch tiêm được điều chỉnh đến 2,5 - 4,5 bằng acid acetic. Hiệu lực của oxytocin được tính theo hoạt tính hạ huyết áp trên gà. Mỗi đơn vị tương ứng với 2 - 2,2 microgam hormon tinh khiết.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Oxytocin dùng để gây sảy thai, gây chuyển dạ đẻ hoặc thúc đẻ và để giảm chảy máu nơi nhau bám. Oxytocin gây co bóp tử cung với mức độ đau thay đổi tùy theo cường độ co bóp tử cung. Oxytocin là một hormon nonapeptid, oxytocin ngoại sinh cũng có tất cả các tác dụng dược lý như oxytocin nội sinh.

Oxytocin kích thích gián tiếp lên co bóp cơ trơn tử cung bằng cách làm tăng tính thấm natri của sợi tơ cơ tử cung. Nồng độ cao estrogen làm hạ thấp ngưỡng đáp ứng của tử cung với oxytocin. Tử cung đáp ứng với oxytocin tăng theo thời gian mang thai và cao hơn ở người đang chuyển dạ (thai kỳ càng lớn, tử cung càng đáp ứng với oxytocin, gây ra cơn co tử cung giống như khi chuyển dạ đẻ tự nhiên); chỉ liều rất cao mới gây co bóp tử cung ở đầu thai kỳ. Tử cung đến hạn đẻ co bóp do oxytocin gây ra giống như khi chuyển dạ đẻ tự nhiên. Ở tử cung đến hạn đẻ, oxytocin làm tăng biên độ và tần số cơn co tử cung, đồng thời làm giảm hoạt động của cổ tử cung nên làm giãn, làm cổ tử cung mở hết và nhất thời cản trở máu tới tử cung.

Oxytocin gây co bóp tế bào cơ biểu mô quanh nang tuyến sữa, làm sữa từ các nang tuyến sữa dồn vào các ống dẫn lớn hơn, vì vậy oxytocin làm sữa dễ chảy ra. Oxytocin không phải là chất tăng sinh sữa.

Oxytocin gây giãn mạch, tăng lưu lượng máu tới thận, mạch vành và não. Huyết áp thường không thay đổi, nhưng sau khi tiêm tĩnh mạch liều cao hoặc dung dịch không pha loãng, huyết áp có thể giảm thoáng qua, tim đập nhanh và cung lượng tim tăng do phản xạ. Bất kỳ một giảm huyết áp nào lúc đầu thường kéo theo tăng huyết áp nhẹ nhưng kéo dài sau đó, điều này có thể nguy hiểm cho người bệnh đã bị giảm thể tích máu hoặc có bệnh tim. Do đó không nên tiêm tĩnh mạch mà nên pha loãng truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Trái với vasopressin, oxytocin có tác dụng chống bài niệu yếu; tuy nhiên ngộ độc nước có thể xảy ra khi dùng oxytocin với một thể tích quá nhiều dịch truyền không có chất điện giải và/hoặc tiêm truyền quá nhanh.

Oxytocin bị chymotrypsin phân hủy ở hệ tiêu hóa. Sau khi tiêm tĩnh mạch oxytocin, tử cung đáp ứng hầu như ngay lập tức và giảm xuống trong vòng 1 giờ. Sau khi tiêm bắp, tử cung đáp ứng trong vòng 3 - 5 phút và kéo dài 2 - 3 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch với liều 100 - 200 mili đơn vị, tác dụng gây chảy sữa của oxytocin xảy ra trong vòng vài phút và kéo dài khoảng 20 phút. Oxytocin được phân bố khắp dịch ngoại bào. Một lượng nhỏ oxytocin có thể vào vòng tuần hoàn thai nhi. Oxytocin có nửa đời trong huyết tương khoảng 3 - 5 phút. Thuốc bị phân hủy nhanh ở gan và thận. Oxytocinase là enzym trong tuần hoàn được sản xuất sớm từ đầu thai kỳ cũng có khả năng làm mất hoạt tính của oxytocin. Chỉ một lượng nhỏ oxytocin thải trừ vào nước tiểu ở dạng không đổi.

Chỉ định

Gây chuyển dạ đẻ cho người mang thai đến hoặc sắp đến hạn đẻ (ngày dự kiến sinh nở) mà nếu tiếp tục mang thai có thể có nguy cơ cho mẹ hoặc thai (thí dụ, thai phụ bị đái tháo đường, tăng huyết áp, suy nhau thai...).

Thúc đẻ khi tăng chuyển dạ kéo dài.

Phòng và điều trị chảy máu sau đẻ do đờ tử cung.

Gây sảy thai (sảy thai không hoàn toàn, thai chết lưu).

Chống chỉ định

Cơn co tử cung cường tính, tắc cơ học đường sổ thai; suy thai khi chưa đẻ; trường hợp không thể đẻ theo đường tự nhiên được (ví dụ: không tương ứng kích thước giữa đầu thai nhi và khung chậu, ngôi bất thường, nhau tiền đạo, mạch tiền đạo, nhau bong non, sa dây nhau, dễ bị vỡ tử cung do mang thai nhiều lần, đa ối, hoặc có sẹo tử cung do phẫu thuật, kể cả sẹo nạo thủng, bóc nhân xơ tử cung); tránh dùng thuốc kéo dài ở người bị đờ tử cung trơ với oxytocin, nhiễm độc thai nghén, sản giật, hoặc bệnh tim mạch. Người bệnh có tiền sử quá mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Chỉ các cán bộ chuyên khoa cao trong bệnh viện có sẵn phương tiện chăm sóc tăng cường và phẫu thuật mới được dùng oxytocin. Trong khi dùng oxytocin, phải theo dõi liên tục cơn co tử cung, tần số tim thai nhi và mẹ, huyết áp mẹ và áp lực trong tử cung (nếu có thể) để tránh các biến chứng. Nếu xảy ra co tử cung cường tính, phải ngừng ngay oxytocin. Kích thích tử cung co do oxytocin thường giảm ngay sau khi ngừng thuốc.

Vì oxytocin có thể gây một vài tác dụng chống bài niệu, nên được khuyến cáo hạn chế đưa dịch vào cơ thể, tránh dùng các dịch tiêm truyền nồng độ natri thấp. Tránh dùng oxytocin liều cao trong giai đoạn dài, đồng thời giám sát lượng dịch đưa vào, thải ra trong khi dùng thuốc.

Thời kỳ mang thai

Oxytocin không được dùng trong 3 hoặc 6 tháng đầu thai kỳ, trừ trường hợp sảy thai tự nhiên hay gây sảy thai. Oxytocin không gây dị dạng thai khi dùng theo chỉ định, tuy nhiên có thể gây các tác dụng không mong muốn khác không phải quái thai.

Thời kỳ cho con bú

Oxytocin có thể vào sữa mẹ một lượng nhỏ. Khi cần điều trị oxytocin sau đẻ (kiểm soát chảy máu nặng), chỉ cho con bú sau khi ngừng thuốc ít nhất 1 ngày.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Chuyển hóa: Tác dụng chống bài niệu có thể gây ngộ độc nước thoáng qua kèm đau đầu và buồn nôn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Da: Ban da, mày đay.

Hô hấp: Phù thanh quản.

Liều cao hoặc tử cung quá mẫn cảm với oxytocin: Tăng trương lực tử cung, co thắt, co cứng tử cung hoặc vỡ tử cung.

Liều lượng và cách dùng

Gây chuyển dạ đẻ:

Truyền tĩnh mạch bằng dụng cụ kiểm soát được tốc độ truyền; trước khi truyền tĩnh mạch, thuốc thường phải pha loãng với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch Ringer lactat hoặc dung dịch

dextrose 5% đến nồng độ thích hợp. Dung dịch oxytocin có nồng độ 10 mili đơn vị/ml thường được sử dụng. Dung dịch này được chuẩn bị bằng cách thêm dung dịch chứa 5 đơn vị vào 500 ml dung dịch pha loãng.

Dung dịch oxytocin có nồng độ 20 mili đơn vị/ml cũng có thể được sử dụng trong những trường hợp cần thiết, được chuẩn bị bằng cách thêm 10 đơn vị vào 500 ml dung dịch pha loãng.

Liều lượng và tốc độ truyền được xác định theo đáp ứng của tử cung. Phải giám sát liên tục tần số tim thai và cơn co tử cung. Phải ngừng truyền oxytocin khi có cơn co tử cung cường tính hoặc suy thai, thêm vào đó cần kết hợp cho sản phụ thở oxygen và áp dụng các xử lý cần thiết khác.

Tốc độ truyền ban đầu là 1 - 2 mili đơn vị (0,001 - 0,002 đv)/phút, sau đó tăng dần thêm 1 - 2 mili đơn vị (0,001 - 0,002 đv)/phút, cách nhau ít nhất 30 phút, cho tới khi có cơn co tử cung như chuyển dạ bình thường (khoảng 3 - 4 cơn co trong 10 phút thường đáp ứng ở liều 0,01 mili đơn vị/phút) và tối đa 0,02 mili đơn vị/phút; nếu cơn co tử cung như chuyển dạ bình thường không đạt được sau khi dùng 5 đơn vị thì phải ngừng dùng thuốc (có thể nhắc lại vào ngày tiếp theo và bắt đầu truyền 0,001 - 0,004 đơn vị/phút).

Tốc độ tới 6 mili đơn vị/phút (0,006 đv/phút) đã được báo cáo cho nồng độ oxytocin huyết tương giống như khi chuyển dạ đẻ tự nhiên. Một khi chuyển dạ đã tiến triển, có thể ngừng dần dần tiêm truyền oxytocin.

Mổ lấy thai: Tiêm tĩnh mạch chậm 5 đơn vị ngay sau khi lấy thai ra.

Phòng chảy máu sau khi đẻ, sau khi đã xổ nhau:

Ngay sau khi bong nhau, tiêm tĩnh mạch chậm 5 đơn vị (nếu đã tiêm truyền tĩnh mạch để gây chuyển dạ đẻ hoặc thúc đẻ, tăng tốc độ truyền trong giai đoạn 3 và trong vài giờ sau).

Chú ý: Có thể tiêm bắp ergometrin thay cho oxytocin nếu không cần tác dụng nhanh.

Điều trị chảy máu sau khi đẻ: Tiêm tĩnh mạch chậm 5 đơn vị (liều này có thể nhắc lại), tiếp theo trong trường hợp nặng có thể truyền tĩnh mạch 40 đơn vị/500 ml dịch truyền với tốc độ thích hợp để kiểm soát đờ tử cung.

Chú ý: Tránh tiêm tĩnh mạch nhanh (có thể gây tụt huyết áp nhất thời), cần tiêm chậm.

Sảy thai thường, nhất là thai chết lưu: Tiêm tĩnh mạch chậm 5 đơn vị, sau đó nếu cần thiết truyền tĩnh mạch 0,02 - 0,04 đơn vị/phút hoặc nhanh hơn. Tổng liều trong 12 giờ không vượt quá 30 đơn vị để tránh gây ngộ độc nước cùng với hạ natri huyết.

Tương tác thuốc

Dùng cyclopropan gây mê phối hợp với dùng oxytocin sẽ gây hạ huyết áp.

Oxytocin sử dụng đồng thời với dinoproston có thể gây tăng trương lực cơ tử cung. Oxytocin làm chậm tác dụng gây mê của thiopental.

Độ ổn định và bảo quản

Oxytocin bảo quản theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Oxytocin tiêm đã được khuyến cáo bảo quản ở nhiệt độ lạnh, không để đông băng, nhưng một chế phẩm thương mại oxytocin tiêm trong đồ đựng kín đã ghi nhận ổn định trong vòng 5 năm ở nhiệt độ không quá 25 °C.

Tương kỵ

Tương kỵ với fibrinolysin, norepinephrin bitartrat, proclorperazin edisylat, và natri warfarin. Oxytocin cũng tương kỵ với nhiều thuốc khác, nhưng sự tương hợp phụ thuộc vào nhiều thông số (nồng độ của thuốc, pH, nhiệt độ).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Suy thai, ngạt và tử vong thai nhi, có thể làm tăng trương lực cơ tử cung, tử cung co cứng, vỡ tử cung và tổn thương mô mềm, bong nhau non và nghẽn mạch do nước ối.

Xử trí: Ngừng sử dụng oxytocin ngay. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ nói chung.

Thông tin qui chế

Oxytocin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Ofost; Oxylpan; Oxytocine-Mez; Pitocin; Vinphatoxin.

PACLITAXEL

Tên chung quốc tế: Paclitaxel.

Mã ATC: L01CD01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, thuộc nhóm taxan.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ thủy tinh 5 ml; 16,7 ml; 25 ml và 50 ml dung dịch đậm đặc 6 mg/ml để pha dịch truyền tĩnh mạch và các tá dược Cremophor EL, dầu thầu dầu polyoxyl - hóa, chất diện hoạt và ethanol tuyệt đối. Có dạng còn thêm anhydrid citric.

Paclitaxel được sử dụng ở 2 dạng công thức: Paclitaxel thông thường (trong dung dịch khan, không chứa nước) và dạng paclitaxel liên kết với albumin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Paclitaxel, hoạt chất có trong vỏ cây thông đỏ *Taxus brevifolia,* là một thuốc chống ung thư. Paclitaxel làm tăng quá trình trùng hợp các dime tubulin tạo thành các ống vi thể và làm ổn định các ống vi thể sẵn có do ức chế quá trình giải trùng hợp. Do đó, ức chế sự tái cấu trúc bình thường của mạng ống vi thể rất quan trọng ở gian kỳ của quá trình phân bào và cả với hoạt động của ty lạp thể. Paclitaxel cũng gây tạo thành các cấu trúc bất thường trong các ống vi thể trong quá trình phân bào, kết quả là phá vỡ các nhiễm sắc thể. Tuy chưa được nghiên cứu kỹ nhưng do cơ chế tác dụng của nó, paclitaxel được coi là chất gây ung thư và độc đối với gen. Paclitaxel có thể ức chế sự tăng sinh tế bào và điều hòa đáp ứng miễn dịch.

Nồng độ thuốc trong huyết tương tỷ lệ thuận với liều được truyền vào tĩnh mạch và giảm theo mô hình 2 pha. Thuốc phân bố rộng vào các mô và dịch cơ thể, có thể bị ảnh hưởng bởi liều và thời gian truyền. Tỷ lệ gắn với protein là 89% đến 98% và không bị thay đổi khi dùng cùng với cimetidin, ranitidin, dexamethason hoặc diphenhydramin. Ở giai đoạn ổn định, thể tích phân bố là 5 - 6 lít/kg thể trọng, thể tích phân bố của người tiêm truyền từ 1 đến 6 giờ là 67,1 lít/m^2 và của người tiêm truyền 24 giờ là 227 đến 688 lít/m^2 cho thấy thuốc khuếch tán nhiều ra ngoài mạch và/hoặc gắn nhiều với các thành phần của mô. Nửa đời trong huyết thanh là 6 - 13 giờ, nếu thời gian tiêm truyền từ 1 đến 6 giờ, nửa đời thải trừ là 6,4 giờ; nếu thời gian tiêm truyền từ 24 giờ trở lên, nửa đời thải trừ là 15,7 đến 52 giờ. Sau khi truyền tĩnh mạch, có khoảng 2 - 13% lượng thuốc được thải qua nước tiểu dưới dạng ban đầu; như vậy là ngoài thận còn có những đường đào thải khác (đào thải qua phân ~ 70%, trong đó 5% là dạng chưa chuyển hóa). Paclitaxel được chuyển hóa tại gan thông qua cytochrom P_{450}; isoenzym CYP2C8 và CYP3A4, và tạo ra chất chuyển hóa chủ yếu là 6α-hydroxypaclitaxel. Độ thanh thải dao động từ 0,3 đến 0,8 lít/giờ/kg (hay 6,0 - 15,6 lít/giờ/m^2). Độ thanh thải khi thời gian truyền từ 1 đến 6 giờ là 5,8 đến 16,3 lít/giờ/m^2 và trong trường hợp tiêm truyền trong 24 giờ là 14,2 đến 17,2 lít/giờ/m^2.

Với chế phẩm nano paclitaxel liên kết với albumin, thể tích phân bố và độ thanh thải tăng lên đáng kể (45 - 55%) so với dạng quy ước. Ngoài ra, tỷ lệ paclitaxel tự do trong máu cũng cao hơn so với dạng thông thường.

Chỉ định

Điều trị ung thư buồng trứng di căn khi các biện pháp điều trị thông thường bằng các anthracyclin và platin đã thất bại hay bị chống chỉ định.

Paclitaxel được sử dụng kết hợp với doxorubicin trong điều trị bổ trợ là phác đồ được lựa chọn hàng đầu trong điều trị ung thư vú di căn. Điều trị ung thư vú di căn khi liệu pháp thông thường với các anthracyclin đã thất bại hoặc ung thư vú tái phát trong thời gian 6 tháng sau điều trị bổ trợ.

Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư Kaposi liên quan đến AIDS.

Chống chỉ định

Không dùng cho người bệnh quá mẫn với paclitaxel hay với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm, đặc biệt là quá mẫn với dầu Cremophor EL. Chú ý là người bệnh thường quá mẫn không ít thì nhiều với dầu Cremophor EL.

Không dùng cho người bệnh có số lượng bạch cầu trung tính < 1 500/mm^3 (1,5 x 10^9/lít) hoặc có biểu hiện rõ bệnh lý thần kinh vận động.

Người mang thai hay đang cho con bú.

Thận trọng

Cần giảm liều ở người bệnh có rối loạn hoặc suy chức năng gan. Paclitaxel được khuyến cáo không sử dụng trong trường hợp transaminase tăng 10 lần so với giá trị giới hạn trên người bình thường, hoặc bilirubin > 7,5 mg/100 ml hoặc 5 lần so với giới hạn trên của người bình thường.

Sử dụng thận trọng ở người bệnh có bệnh tim.

Trong chế phẩm có chứa tá dược Cremophor EL, chất này có nhiều khả năng gây ra các đáp ứng kiểu phản vệ do làm giải phóng nhiều histamin ở người quá mẫn với Cremophor EL. Do đó, cần dùng thuốc dự phòng quá mẫn trước khi điều trị và cần chuẩn bị sẵn sàng để đối phó với các đáp ứng phản vệ.

Thận trọng với bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh thần kinh ngoại vi (do hóa trị liệu hoặc bệnh thần kinh do đái tháo đường).

Khi tiêm truyền lần lượt nhiều thuốc, các dẫn xuất của taxan (paclitaxel, docetaxel) nên dùng trước các dẫn xuất của platin để giảm nguy cơ suy tủy.

Những người già thường tăng nguy cơ bị độc tính (bệnh thần kinh, giảm bạch cầu hạt).

Thời kỳ mang thai

Theo nguyên tắc chung, không được dùng hóa trị liệu để điều trị ung thư trong khi mang thai, nhất là trong 3 tháng đầu. Cần phải cân nhắc thật kỹ giữa lợi ích và nguy cơ đối với thai nhi, cũng như nguy cơ đối với người mẹ. Paclitaxel độc đối với phôi và bào thai và làm giảm khả năng sinh sản của chuột cống.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ nồng độ paclitaxel trong sữa mẹ. Do đó, tránh dùng paclitaxel khi đang nuôi con bú hoặc phải ngừng nuôi con bằng sữa mẹ nếu phải dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết các người bệnh dùng paclitaxel đều bị rụng tóc. Gần 90% bệnh nhân bị suy tủy, khi liều càng cao, tần suất tiêm truyền càng lớn và thời gian tiêm truyền càng dài thì nguy cơ càng cao. Tuy nhiên, khi dừng thuốc, bệnh nhân nhanh chóng phục hồi.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Các phản ứng quá mẫn (ở mức độ nghiêm trọng > 2%) như sung huyết, ngoại ban (39%), kém ăn (25%), phù ngoại vi (17 - 21%).

Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại vi (42 - 70%).

Máu: Suy tủy, giảm nặng bạch cầu trung tính, tới dưới 500/mm^3 (14 -75%), giảm tiểu cầu (17 - 52%), thiếu máu với Hb < 80 g/lít (16 - 22%) trong đó 6% có thể chuyển thành thiếu máu nặng.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp không biểu hiện triệu chứng (4 - 12%), nhịp tim chậm không biểu hiện triệu chứng (3%), rối loạn điện tâm đồ (14 - 23%).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn (52 - 88%), ỉa chảy (khoảng 38%), viêm niêm mạc (20%), táo bón (18%), tắc ruột (4%).

Da: Rụng tóc (> 90%), kích ứng tại nơi truyền thuốc (13%).

Gan: Tăng transaminase huyết thanh lên tới hơn 5 lần so với bình thường (5%), tăng photphatase kiềm lên hơn 5 lần (5%) và tăng mạnh bilirubin huyết thanh (1%).

Cơ - xương: Đau cơ, đau khớp (60%) trong đó 12% trường hợp rất nặng.

Khác: Nhiễm khuẩn (12 - 30%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Các phản ứng quá mẫn, như hạ huyết áp, phù mạch, khó thở, nổi mày đay toàn thân.

Tuần hoàn: Blốc nhĩ - thất, ngất, hạ huyết áp kèm hẹp động mạch vành.

Máu: Giảm nặng bạch cầu trung tính tới dưới 500/mm^3 không kèm theo sốt (27%) và kéo dài tới 7 ngày hoặc lâu hơn (1%). 1% số người bệnh bị giảm tiểu cầu với số lượng tiểu cầu dưới 50 000/mm^3 ít nhất là 1 lần trong quá trình điều trị.

Thần kinh: Bệnh thần kinh có thể xuất hiện tùy theo liều dùng và có liên quan tới tích lũy thuốc.

Dự phòng quá mẫn trước khi điều trị

Do có nguy cơ gây đáp ứng phản vệ, nên cần có bước chuẩn bị điều trị bằng glucocorticoid và kháng histamin (thuốc kháng thụ thể H_1 và H_2) trước khi dùng paclitaxel cũng như sẵn sàng để điều trị những đáp ứng phản vệ nguy hiểm tới tính mạng. Đối với dạng bào chế nano paclitaxel liên kết với albumin không cần sử dụng kháng histamin hay corticosteroid. Người bệnh cần phải được chuẩn bị trước như sau:

Prednisolon: 30 - 40 mg (6 - 8 viên, 5 mg/viên), uống 12 giờ và 6 giờ trước khi truyền paclitaxel, cộng với thuốc kháng thụ thể H_1 ví dụ clemastin: Truyền tĩnh mạch 2 mg trước khi truyền paclitaxel 30 - 60 phút (có thể dùng các thuốc kháng histamin khác), cộng với cimetidin (300 mg) hay ranitidin (50 mg): Truyền tĩnh mạch 30 - 60 phút trước khi truyền paclitaxel.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tất cả phương tiện và thuốc men cần thiết cho cấp cứu hồi sức (adrenalin, corticoid, oxygen, dịch truyền, máy trợ tim - hô hấp...) cần phải sẵn sàng.

Trong trường hợp có bệnh thần kinh gây rối loạn vận động thì phải ngừng thuốc, hoặc có thể giảm liều 20%.

Có thể tiếp tục dùng thuốc cho người bệnh bị blốc nhĩ - thất cấp I và phải theo dõi điện tâm đồ. Ở người bệnh có rối loạn dẫn truyền nặng hơn thì phải ngừng dùng paclitaxel và cần điều trị trợ tim thích hợp.

Ở bệnh nhân có triệu chứng mẫn cảm nghiêm trọng với paclitaxel, dừng tiêm truyền thuốc kết hợp với các biện pháp điều trị triệu chứng tích cực. Các biện pháp này thường bao gồm sử dụng epinephrin, kháng histamin hay corticosteroid trong trường hợp cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Mức độ đáp ứng với liệu pháp điều trị sử dụng paclitaxel phụ thuộc vào tính chất khối u, thể tích khối u và sự gia tăng mức độ chịu đựng với hóa trị liệu có chứa platin trước đó.

Việc điều trị phải được tiến hành bởi thầy thuốc có kinh nghiệm về hóa trị liệu chống ung thư.

Điều trị trước khi sử dụng paclitaxel

Trước khi tiêm truyền paclitaxel, sử dụng dexamethason, liều 20 mg đường uống (trước 12 giờ và 6 giờ) hoặc tiêm truyền tĩnh mạch (14 giờ và 7 giờ). Trong trường hợp bệnh nhân bị HIV, có thể giảm liều uống dexamethason đến 10 mg. Khuyến cáo sử dụng diphenhydramin (50 mg tiêm tĩnh mạch, 30 - 60 phút trước khi dùng thuốc) và cimetidin, famotidin, ranitidin.

Không cần sử dụng các thuốc khác để phòng các phản ứng quá mẫn trước khi sử dụng paclitaxel dạng liên kết với albumin.

Ung thư buồng trứng:

Phác đồ lựa chọn hàng đầu để điều trị ung thư biểu mô buồng trứng tiến triển

Khi phối hợp cisplatin để điều trị khởi đầu ung thư buồng trứng tiến triển, có 2 phác đồ có paclitaxel được khuyến cáo. Cần quan tâm đến độc tính khi chọn phác đồ thích hợp cho bệnh nhân. Một phác đồ dùng paclitaxel 175 mg/m^2 (diện tích cơ thể) truyền tĩnh mạch 3 giờ, sau đó truyền tĩnh mạch cisplatin 75 mg/m^2, cách 3 tuần một đợt. Một phác đồ khác dùng paclitaxel 135 mg/m^2 truyền tĩnh mạch 24 giờ, sau đó truyền tĩnh mạch cisplatin 75 mg/m^2, cách 3 tuần một đợt.

Phác đồ lựa chọn hàng hai hoặc điều trị kế tiếp đối với ung thư buồng trứng tiến triển

Dùng đơn trị liệu ở bệnh nhân ung thư buồng trứng di căn không đáp ứng với pháp đồ lựa chọn hàng đầu hoặc hóa trị liệu kế tiếp, phác đồ khuyên dùng paclitaxel là 135 hoặc 175 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 3 giờ và cách 3 tuần nhắc lại nếu dung nạp được. Liều tối ưu của paclitaxel chưa xác định được đối với quần thể bệnh nhân này.

Ung thư vú:

Điều trị hỗ trợ ung thư vú có hạch

Dùng paclitaxel 175 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, cách 3 tuần một đợt, dùng 4 đợt, sau khi đã hoàn tất dùng doxorubicin trong phác đồ phối hợp. Đã thử nghiệm trên rất nhiều bệnh nhân dùng 4 đợt doxorubicin và cyclophosphamid, sau đó điều trị bổ trợ bằng paclitaxel.

Pháp đồ lựa chọn hàng hai điều trị ung thư vú tiến triển

Paclitaxel thông thường: Đối với ung thư vú di căn đã trơ với dùng hóa trị liệu hoặc ung thư vú tái phát trong vòng 6 tháng sau khi điều trị hỗ trợ, dùng paclitaxel thông thường 175 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, cách 3 tuần một lần.

Paclitaxel liên kết albumin: Đối với ung thư vú di căn đã trơ với hóa trị liệu phối hợp hoặc ung thư vú tái phát trong vòng 6 tháng sau khi điều trị bổ trợ, dùng paclitaxel liên kết albumin truyền tĩnh mạch trong 30 phút, cách 3 tuần một lần.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ:

Khi dùng phối hợp với cisplatin để điều trị khởi đầu ung thư phổi không tế bào nhỏ ở bệnh nhân không có chỉ định phẫu thuật hoặc xạ trị, phác đồ khuyến cáo là paclitaxel 135 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 24 giờ, sau đó truyền tĩnh mạch cisplatin 75 mg/m^2, cách 3 tuần một đợt. Một phác đồ khác, paclitaxel 175 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, sau đó truyền cisplatin 80 mg/m^2, cách 3 tuần một đợt cũng đã được dùng cho bệnh nhân bị ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Sarcom Kaposi có liên quan đến AIDS:

Đối với bệnh nhân nhiễm HIV tiến triển, chỉ được bắt đầu dùng paclitaxel nếu bạch cầu trung tính ít nhất là 1 000/mm^3.

Đối với bệnh nhân bị sarcom Kaposi có liên quan đến AIDS không đáp ứng với phác đồ lựa chọn hàng đầu hoặc hóa trị liệu kế tiếp, có 2 phác đồ với paclitaxel được khuyến cáo. Một phác đồ dùng paclitaxel 135 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 3 giờ cách 3 tuần một lần. Một phác đồ khác dùng paclitaxel 100 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, cách 2 tuần một lần. Các phác đồ này có mức liều là 45 và 50 mg/m^2 mỗi tuần. Trong các nghiên cứu giai đoạn II, thấy phác đồ liều cao có độc tính lớn hơn, và bệnh nhân có tình trạng kém ở phác đồ dùng paclitaxel 100 mg/m^2, cách 2 tuần một lần.

Mức liều của paclitaxel có thể giảm trong trường hợp bệnh nhân bị suy gan.

Ở người bệnh có số lượng bạch cầu hạt bị giảm nặng (dưới 0,5 x 10^9/lít) (500/mm^3) trong quá trình điều trị dài bằng paclitaxel thì nên giảm 20% liều dùng, với paclitaxel liên kết albumin, liều có thể giảm xuống 180 mg/m^2. Đợt điều trị nhắc lại paclitaxel chỉ tiến hành khi số lượng bạch cầu hạt ≥1 500 tế bào/mm^3 và số lượng tiểu cầu ≥100 000 tế bào/mm^3. Với bệnh nhân bị nhiễm HIV, chu kỳ sử dụng paclitaxel chỉ nhắc lại khi số lượng bạch cầu hạt đạt ít nhất 1 000/ mm^3.

Việc pha thuốc để truyền tĩnh mạch phải do người có kinh nghiệm tiến hành tại một phòng thích hợp. Khi pha thuốc cần phải mang găng tay và tiến hành thận trọng để tránh thuốc tiếp xúc với da và niêm mạc. Nếu da bị tiếp xúc với thuốc thì phải cọ rửa kỹ da bằng nước và xà phòng; nếu niêm mạc bị tiếp xúc với thuốc thì phải dùng nước súc rửa thật kỹ. Việc pha thuốc phải đảm bảo vô khuẩn. Dung môi để pha loãng thuốc có thể là: Dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch glucose 5%, hỗn hợp dung dịch natri clorid 0,9% và dung dịch glucose 5%, hoặc hỗn hợp dung dịch glucose 5% và dung dịch Ringer.

Thông thường thuốc được pha vào một trong các dung dịch trên sao cho dịch truyền có nồng độ paclitaxel là 0,3 - 1,2 mg/ml. Chỉ dùng các lọ, chai truyền làm bằng thủy tinh, polypropylen hay polyolefin. Bộ dây truyền phải được làm bằng polyethylen. Không dùng dụng cụ làm từ vật liệu PVC (polyvinyl clorid) vì chất dẻo PVC có thể bị phá hủy và giải phóng di-(2-ethyl-hexyl) phtalat (DEHP) khi tiếp xúc với dung dịch paclitaxel. Paclitaxel không ảnh hưởng đến DEHP, nhưng chất diện hoạt trong dung dịch, Cremophor EL, làm giải phóng DEHP từ bao bì PVC. Dịch truyền chuẩn bị như trên ổn định về mặt lý hóa trong vòng 27 giờ ở nhiệt độ phòng (khoảng 25 ^{o}C) và có ánh sáng. Tiến hành truyền dịch ngay hoặc trong vòng 3 giờ sau khi pha xong. Không để dịch truyền đã pha vào tủ lạnh.

Trong quá trình pha chế, dịch truyền có thể trở nên hơi đục. Điều này là do dung môi của chế phẩm nên dù lọc cũng không làm cho trong lại được. Khi truyền nên cho dịch chảy qua một bầu lọc có lỗ lọc không lớn hơn 0,22 micromet trên đường truyền. Điều này không ảnh hưởng đến chất lượng thuốc.

Tiêm màng bụng: Tiêm truyền trong khoảng 1 đến 2 giờ.

Tương tác thuốc

Với các chất chống ung thư khác, các tương tác thuốc có thể xảy ra tùy theo thuốc được sử dụng kết hợp với paclitaxel. Cisplatin (thường được dùng sau paclitaxel) nếu dùng trước sẽ làm giảm sự đào thải paclitaxel qua thận từ 20 đến 25%, và làm tăng sự ức chế tủy xương. Dùng paclitaxel với doxorubicin sẽ làm tăng nồng độ trong máu của doxorubicin, tăng hiệu quả chống ung thư nhưng cũng làm tăng tác dụng không mong muốn trên tim.

Paclitaxel có thể tăng mức độ/nồng độ điều trị khi sử dụng cùng với các chất gây giảm khả năng chuyển hóa hoặc thải trừ trong cơ thể, đặc biệt các chất ức chế, hoặc các chất cạnh tranh chuyển hóa qua isoenzym CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 và cytochrom P_{450}. Trên *in vitro*, ketoconazol, verapamil, diazepam, quinidin, dexamethason, cyclosporin, teniposid, etoposid, và vincristin, các chất ức chế protease ức chế sự chuyển hóa và thải trừ của paclitaxel.

Ngược lại, các thuốc cảm ứng cytochrom P_{450} hoặc isoenzym CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 sẽ làm giảm nồng độ của paclitaxel trong máu, như các thuốc chống co giật phenobarbital, phenytoin.

Độ ổn định và bảo quản

Các lọ thuốc chưa pha loãng phải để trong hộp, ở nơi có nhiệt độ 15 - 25 °C, tránh ánh sáng mặt trời. Pha loãng trong các dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% đến nồng độ 0,3 - 1,2 mg/ml, ổn định trong 3 ngày ở nhiệt độ phòng (25 °C).

Bảo quản thuốc chưa pha loãng trong tủ lạnh thì có thể bị tủa. Nhưng nếu đưa lọ thuốc có tủa ra nhiệt độ phòng mà tủa tan dù có hay không lắc thì chất lượng thuốc vẫn tốt. Nếu thuốc vẫn đục hay có tủa thì phải loại bỏ.

Để thuốc vào tủ đông lạnh không làm ảnh hưởng đến chất lượng thuốc.

Thông tin qui chế

Paclitaxel có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Anzatax; Canpaxel 30; Ciplaxel; Genepaxel Crem Less; Inoxel; Intas Cytax 30; Intaxel; Kingxol; Mitotax; Paclirich; Paclitaxelum Actavis; Paclitaxin; Padexol; Panataxel; Pastaxel; Pataxel; Paxus; Plaxel 30; Shu su.

PALIVIZUMAB

Tên chung quốc tế: Palivizumab

Mã ATC: J06BB16

Loại thuốc: Kháng thể đơn dòng đặc hiệu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột và dung môi để pha tiêm bắp 50 - 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Palivizumab là một kháng thể đơn dòng có tính đặc hiệu cao dùng để tạo miễn dịch thụ động chống lại virus hợp bào hô hấp (RSV) là loại virus hay gây bệnh đường hô hấp dưới thể nặng ở trẻ nhỏ có nguy cơ cao bị bệnh này. Thuốc là một dạng sinh tổng hợp nhân tính hóa của kháng thể đơn dòng chuột nhắt dùng để trung hòa và ngăn chặn sự tụ hợp của virus, dẫn đến ngăn chặn virus sao chép. Đặc điểm của kháng thể trung hòa của palivizumab là chống lại glycoprotein bề mặt F của virus, là một trong 2 protein bề mặt (protein kia là G) có nhiệm vụ chủ yếu nhận biết virus và virus vào trong tế bào; glycoprotein F thúc đẩy kết hợp vỏ virus với màng tế bào nhiễm virus (của túc chủ) trong giai đoạn đầu nhiễm virus. Glycoprotein F cũng bộc lộ trên bề mặt của tế bào nhiễm virus và có nhiệm vụ tụ hợp các tế bào khác để tạo thành hợp bào. Như vậy, bằng cách gắn vào glycoprotein bề mặt F của RSV, palivizumab có thể trực tiếp trung hòa virus và/hoặc ngăn chặn virus vào trong tế bào và/hoặc ngăn chặn tạo thành hợp bào. Các kháng thể kháng glycoprotein bề mặt F của RSV có phản ứng tính chéo cao giữa hai dòng (strains) chủ yếu của virus (nhóm phụ A và B) và palivizumab đã chứng tỏ trung hòa có hiệu quả cả hai dòng đó *in vitro*.

Phổ tác dụng: Palivizumab có phổ kháng virus hẹp, chỉ tác dụng kháng virus hợp bào hô hấp (RSV). Thuốc có tác dụng đối với cả 2 chủng phụ A và B, là 2 chủng chính của RSV. Nghiên cứu trên động vật cho thấy dùng palivizumab không ngăn cản phát triển đáp ứng miễn dịch bảo vệ đối với RSV.

Kháng thuốc: Các chủng RSV kháng thuốc đã được phân lập *in vitro* trong điều kiện khi thao tác trong phòng thí nghiệm để tạo thành chủng đột biến. Tuy nhiên, cho tới nay các chủng nhóm phụ A và B của RSV phân lập trong lâm sàng vẫn nhạy cảm với thuốc. Ngoài ra, RSV tiếp xúc với nồng độ thuốc dưới mức ức chế không làm tăng virus sao chép hoặc thúc đẩy xuất hiện các chủng đột biến. Vì các thuốc thuộc nhóm kháng thể đơn dòng khác đã gây virus kháng thuốc nên palivizumab cũng có thể có khả năng đó.

Dược động học:

Hấp thu: Palivizumab hấp thu tốt sau khi tiêm bắp ở trẻ nhỏ, đạt được nồng độ vượt 40 microgam/ml trong vòng 2 ngày và đạt C_{max} trong vòng 5 - 7 ngày sau khi tiêm một liều duy nhất 15 mg/kg. Sau khi tiêm bắp liều 15 mg/kg cách nhau hàng tháng cho trẻ em 24 tháng tuổi và cho trẻ nhỏ tuổi hơn không mắc bệnh tim bẩm sinh, bao gồm cả trẻ em 6 tháng tuổi và nhỏ tuổi hơn đẻ thiếu tháng lúc 35 tuần mang thai hoặc ít tuần hơn, nồng độ huyết thanh của palivizumab định lượng 30 ngày sau khi tiêm một liều (nồng độ đáy) có giá trị trung bình từ 37 - 49, 57 - 69, 68 - 70, 70 - 72, và 73 microgam/ml, theo thứ tự, sau liều thứ nhất , thứ hai, thứ ba, thứ tư và thứ năm. Sau khi tiêm bắp liều 15 mg/kg hàng tháng một lần cho trẻ em mắc bệnh tim bẩm sinh, nồng độ đáy là 55,5 và 90,8 microgam/ml sau liều thứ nhất và liều thứ tư, theo thứ tự.

Nghiên cứu dược động học tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch với liều 15 mg/kg hàng tháng đủ để duy trì nồng độ đáy palivizumab trong huyết thanh vượt nồng độ đích lý tưởng suốt thời kỳ dùng thuốc (trừ ở trẻ em phải phẫu thuật nối tắt tim phổi). Các liều thấp (3 hoặc 10 mg/kg tiêm tĩnh mạch, hoặc 5 hoặc 10 mg/kg tiêm bắp) cho nồng độ đáy không thỏa đáng.

Phân bố: Ở một số ít người bệnh điều trị bằng palivizumab, đã thấy có gắn kháng thể kháng palivizumab không đặc hiệu nhất thời nhưng không làm thay đổi nét chung dược động học của palivizumab.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của palivizumab tương tự như của kháng thể IgG người, trung bình khoảng 18 ngày ở người khoẻ mạnh và 19 - 27 ngày ở trẻ em nhỏ hơn hoặc bằng 24 tháng tuổi, bao gồm cả trẻ nhỏ hơn hoặc bằng 6 tháng tuổi đẻ thiếu tháng lúc bằng hoặc ít hơn 35 tuần thai.

Chỉ định

Dự phòng (không dùng để điều trị) nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới thể nặng do virus hợp bào hô hấp (RSV) cho trẻ em có nguy cơ cao đối với bệnh này trong mùa dịch RSV cần phải nằm bệnh viện:

Trẻ nhỏ < 3 tháng tuổi sinh ra giữa 32 tuần tuổi thai 0 ngày và 34 tuần 6 ngày và chăm sóc ở nhà trẻ hoặc có 1 hoặc nhiều anh chị em < 5 tuổi sống cùng nhà;

Trẻ < 6 tháng tuổi sinh ra từ 29 tuần tuổi thai cho tới 31 tuần 6 ngày;

Trẻ < 12 tháng tuổi sinh ra dưới hay bằng 28 tuần tuổi thai;

Trẻ < 12 tháng tuổi có dị dạng đường thở bẩm sinh hoặc có rối loạn thần kinh cơ làm giảm khả năng bài tiết;

Trẻ < 24 tháng tuổi bị loạn sản phế quản phổi (bệnh phổi mạn tính do đẻ non) cần phải điều trị nội khoa trong vòng 6 tháng trước khi bắt đầu mùa RSV;

Trẻ < 24 tháng mắc bệnh tim bẩm sinh được điều trị nội khoa suy tim sung huyết hoặc bị tăng áp lực phổi từ vừa tới nặng hoặc bệnh tim xanh tím.

Chống chỉ định

Mẫn cảm đã biết với hoạt chất, hoặc với một chất trong thành phần hoặc với kháng thể đơn dòng nhân tính hóa khác.

Thận trọng

Palivizumab hiện nay chỉ dùng để tiêm bắp. Cần thận trọng khi tiêm bắp bất cứ thuốc nào, kể cả palivizumab, cho người bệnh bị giảm tiểu cầu hoặc bất cứ rối loạn đông máu nào.

Độ an toàn và tính hiệu quả của palivizumab để điều trị bệnh do RSV còn đang nghiên cứu, nên hiện nay chưa có khuyến cáo.

Phản ứng dị ứng bao gồm cả phản ứng phản vệ đã xảy ra tuy rất hiếm ở người dùng palivizumab. Phải sẵn sàng cấp cứu hỗ trợ

(adrenalin). Palivizumab không được dùng cho trẻ em có tiền sử phản ứng nặng với thuốc.

Một nhiễm khuẩn cấp từ nhẹ tới vừa hoặc một bệnh gây sốt có thể phải hoãn dùng palivizumab, trừ khi thầy thuốc cho rằng nếu không dùng thuốc có nguy cơ cao hơn. Một bệnh sốt nhẹ, như viêm đường hô hấp trên nhẹ, thường không cần phải trì hoãn dùng palivizumab.

Tính hiệu quả của palivizumab khi dùng cho người bệnh ở đợt phòng bệnh thứ hai, trong mùa dịch RSV tiếp theo, chưa được đánh giá đặc biệt trong thử nghiệm lâm sàng. Chưa có nghiên cứu nào loại bỏ dứt khoát được nguy cơ có thể xảy ra nhiễm RSV nặng hơn trong mùa dịch tiếp theo mùa mà bệnh nhân đã được tiêm phòng bằng palivizumab.

Thời kỳ mang thai

Thuốc không có chỉ định dùng cho người lớn.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc không có chỉ định dùng cho người lớn.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong nghiên cứu dự phòng bệnh RSV ở trẻ em, ADR tương tự giữa nhóm placebo và palivizumab. Đa số các ADR nhất thời từ nhẹ cho tới vừa. Phải ngừng palivizumab vì lý do ADR rất hiếm (0,2%). Tỷ lệ tử vong tương đương giữa nhóm giả dược và palivizumab, và chưa thấy có liên quan đến thuốc.

***Nhóm trẻ đẻ non và bị loạn sản phế quản phổi*:**

Thường gặp, 1/10 > ADR > 1/100

Tiêu hoá: Ỉa chảy

Thần kinh: Dễ kích động

Toàn thân: Sốt

Vị trí tiêm: Phản ứng

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Nhiễm khuẩn: Nhiễm virus, viêm đường hô hấp trên

Huyết học: Giảm bạch cầu.

Hô hấp: Thở khò khè, viêm mũi, ho.

Tiêu hoá: Nôn.

Da: Phát ban

Vị trí tiêm: Đau.

Chức năng gan: Tăng ASAT, ALAT

Nhóm trẻ bị bệnh tim bẩm sinh:

Thường gặp, 1/10 > ADR > 1/100

Toàn thân: Sốt, phản ứng tại chỗ tiêm

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1 000

Nhiễm khuẩn: Viêm ruột - dạ dày, viêm đường hô hấp trên.

Thần kinh: Dễ kích thích, buồn ngủ, không yên.

Mạch máu: Xuất huyết.

Hô hấp: Viêm mũi.

Tiêu hoá: Nôn, ỉa chảy, táo bón.

Da: Phát ban, eczema.

Toàn thân: Mệt mỏi.

ADR sau khi đưa ra thị trường:

Giảm tiểu cầu, phản vệ, co giật, ngừng thở, mày đay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR thường nhẹ, nhất thời, rất hiếm, tuy vậy luôn luôn phải sẵn sàng phương tiện cấp cứu.

Kháng thể kháng palivizumab đã phát hiện ở khoảng 1% người bệnh. Tác dụng này nhất thời, hiệu giá yếu và biến mất mặc dù tiếp tục điều trị. Do đó, đáp ứng kháng - kháng thể người có vẻ không có ý nghĩa lâm sàng. Khả năng miễn dịch chưa được nghiên cứu ở người bệnh bị tim bẩm sinh.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Palivizumab dùng để tiêm bắp, nên tiêm vào mặt trước - bên đùi. Tránh tiêm mông vì sợ tổn thương dây thần kinh hông to. Tuy palivizumab đã từng được truyền tĩnh mạch trong 3 - 5 phút cho một số ít trẻ nhỏ, nhưng nhà sản xuất cho rằng thuốc hiện nay chủ yếu chỉ dùng để tiêm bắp.

Palivizumab phải tiêm ngay sau khi được lấy ra khỏi lọ, không pha loãng. Thuốc chỉ dùng một lần, nếu không hết, phải bỏ đi. Liều phải chia nhỏ nếu thể tích tiêm vượt quá 1 ml.

Liều đầu tiên palivizumab phải cho trước mùa RSV và các liều sau cho mỗi tháng một lần suốt trong mùa RSV. Về mặt dịch tễ, trên thế giới ở vùng bắc bán cầu, mùa RSV điển hình bắt đầu từ tháng Mười một và kéo dài hết tháng Tư, nhưng cũng có thể bắt đầu sớm hơn hoặc kéo dài lâu hơn ở một số vùng. Trong đa số các mùa và trong đa số các vùng của bắc bán cầu, liều đầu tiên palivizumab phải cho lúc bắt đầu tháng Mười một và liều cuối cùng cho vào lúc bắt đầu tháng Ba. 5 liều đó thường đủ để bảo vệ đứa trẻ trong toàn bộ mùa RSV.

Trẻ nhỏ bị nhiễm RSV trong khi đang tiêm palivizumab phải tiếp tục tiêm liều thông thường hàng tháng trong thời gian mùa RSV.

Liều lượng: Liều thông thường để dự phòng bệnh nặng đường hô hấp dưới do RSV ở trẻ nhỏ có nguy cơ cao mắc bệnh là 15 mg/kg tiêm bắp mỗi tháng một lần. Liều đầu tiên palivizumab cho trước khi bắt đầu mùa RSV và các liều sau cho mỗi tháng một lần cho tới cuối mùa RSV. Tổng cộng 5 liều.

Ở trẻ em phải phẫu thuật tim với tuần hoàn ngoài cơ thể, được khuyến cáo cho bổ sung thêm một liều palivizumab 15 mg/kg ngay khi bệnh nhân ổn định sau phẫu thuật (ngay cả khi sớm hơn 1 tháng sau liều cuối). Sau đó, các liều thông thường cho mỗi tháng một lần.

Tương tác thuốc

Chưa có một nghiên cứu chính thức nào về tương tác thuốc giữa palivizumab với các thuốc khác. Trong thử nghiệm lâm sàng ở trẻ đẻ non và trẻ bị loạn sản phế quản phổi, tỷ lệ bệnh nhân trong nhóm placebo và palivizumab đã được tiêm chủng vắc xin thông thường cho trẻ em, vắc xin phòng cúm, thuốc giãn phế quản hoặc corticosteroid tương tự nhau nhưng không thấy tăng ADR nào trong các nhóm bệnh nhân đó.

Vì là kháng thể đơn dòng đặc hiệu đối với RSV, nên palivizumab không thể ngăn cản đáp ứng miễn dịch với các vắc xin. Tuy vậy, nên tránh phối hợp palivizumab với belimumab vì nồng độ belimumab có thể tăng lên.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Không làm đông lạnh. Sau khi pha: Dung dịch phải dùng ngay. Tuy nhiên, dung dịch ổn định trong 3 giờ sau khi pha ở nhiệt độ 20 - 24 °C.

Tương kỵ

Palivizumab không được trộn với các thuốc khác hoặc các dung môi khác ngoài nước cất để tiêm.

Quá liều và xử trí

Trong thử nghiệm lâm sàng, 3 trẻ nhỏ đã dùng một liều quá cao, vượt 15 mg/kg. Một liều 20,25 mg/kg, một liều 21,1 mg/kg và một liều 22,27 mg/kg. Các liều này không gây hậu quả nào.

Khi đưa ra thị trường, quá liều tới 60 mg/kg đã được báo cáo nhưng không gây hậu quả nào về mặt lâm sàng.

PAMIDRONAT

Tên chung quốc tế: Pamidronate.

Mã ATC: M05BA03 (acid pamidronic).

Loại thuốc: Thuốc chống tăng calci huyết, thuốc ức chế tiêu xương, chất dẫn bisphosphonat.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ thuốc bột để pha loãng thành dung dịch đậm đặc (15, 30, 60, 90 mg, có kèm ống dung môi).

Dung dịch đậm đặc 15 mg/ml (lọ 1 ml, 2 ml, 4 ml, 6 ml).

Dung dịch đậm đặc 3 mg/ml (lọ 5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml).

Dung dịch đậm đặc phải pha loãng trước khi tiêm truyền.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tác dụng dược lý chủ yếu của pamidronat là ức chế tiêu xương. Mặc dù, không biết đầy đủ cơ chế tác dụng chống tiêu xương, người ta cho rằng có nhiều yếu tố tham gia vào tác dụng này. Pamidronat hấp phụ vào các tinh thể calci phosphat (hydroxyapatit) trong xương và có thể ngăn chặn trực tiếp sự hòa tan thành phần khoáng này của xương thông qua tác động lên tế bào hủy xương (hủy cốt bào) cũng như tiền tế bào hủy xương (tiền hủy cốt bào). Mặt khác, các bisphosphonat không tác động rõ ràng - nồng độ calci trong ống thận. Nghiên cứu *in vitro* gợi ý ức chế hoạt động hủy cốt bào góp phần vào tác dụng ức chế tiêu xương.

Trong nghiên cứu trên động vật, với liều dùng để điều trị chứng tăng calci huyết, pamidronat ức chế tiêu xương mà không ức chế tạo xương và ngấm khoáng. Việc sử dụng pamidronat để điều trị chứng tăng calci huyết trong ung thư có liên quan - phát hiện trong các nghiên cứu trên động vật rằng thuốc này ức chế được sự tiêu xương xảy ra do một số khối u tăng hoạt động hủy cốt bào gây nên. Nồng độ phosphat huyết thanh giảm xuống sau khi dùng pamidronat là do phosphat giảm giải phóng khỏi xương và tăng thải trừ qua thận, vì nồng độ hormon tuyến cận giáp thường bị suy giảm trong tăng calci huyết do ung thư, nay trở về bình thường. Khi dùng liệu pháp phosphat cho người có đáp ứng giảm nồng độ phosphat huyết thanh thì nồng độ phosphat thường trở về bình thường trong vòng 7 - 10 ngày.

Tỷ lệ calci/creatinin và hydroxyprolin/creatinin trong nước tiểu giảm và thường trở về bình thường hoặc dưới bình thường sau khi điều trị bằng pamidronat. Những thay đổi này xảy ra trong tuần đầu sau khi điều trị, nồng độ calci trong huyết thanh cũng giảm và phù hợp với tác dụng dược lý chống tiêu xương.

Khi truyền tĩnh mạch pamidronat từ 60 - 90 mg trong 4 - 6 giờ, chứng tăng calci huyết do ung thư giảm đi sau vài ngày và tác dụng thường kéo dài trong vài tuần.

Trong nghiên cứu thực nghiệm, tiêm truyền một liều 60 - 90 mg pamidronat có tác dụng cải thiện về triệu chứng và hóa sinh trong bệnh Paget.

Dược động học

Xuất hiện tác dụng sau 24 - 48 giờ tiêm thuốc, tác dụng mạnh nhất sau 5 - 7 ngày. Giống như các thuốc có bản chất biphosphonat, pamidronat kém hấp thu qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng khoảng 1 - 3%. Tỷ lệ liên kết protein huyết tương khoảng 54%.

Sau khi tiêm truyền 30 mg, 60 mg và 90 mg pamidronat trong 4 giờ và 90 mg pamidronat trong 24 giờ, tổng cộng trung bình 46 ± 16% lượng thuốc được bài tiết dưới dạng không thay đổi trong nước tiểu trong vòng 120 giờ, theo mô hình hai ngăn.

Lượng thuốc tổng cộng bài tiết vào nước tiểu liên quan tuyến tính với liều dùng. Nửa đời thải trừ trung bình là 28 ± 7 giờ. Chú ý nửa đời thải trừ trong huyết tương của các bisphosphonat từ 1 - 6 giờ nhưng nửa đời thải trừ trong xương thì rất dài. Tốc độ thải trừ khỏi xương chưa được xác định. Người suy thận có xu hướng giảm tỷ lệ phần trăm thuốc thải trừ dưới dạng không thay đổi trong nước tiểu.

Chỉ định

Tăng calci huyết trong ung thư xương, bệnh Paget, tổn thương tiêu xương trong bệnh đa u tủy hoặc trong ung thư vú di căn.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với pamidronat hoặc với những bisphosphonat khác hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Các thông số chuyển hóa liên quan - tăng calci huyết như hàm lượng calci, phosphat, magnesi, và kali trong huyết thanh phải được giám sát cẩn thận sau khi bắt đầu liệu pháp pamidronat.

Tránh tiếp nước quá mức khi dùng pamidronat cho người suy tim; trong trường hợp này, nên truyền pamidronat với lượng dung dịch pha loãng nhỏ hơn.

Tính an toàn và hiệu lực của pamidronat ở bệnh nhân suy thận nặng có nồng độ creatinin huyết thanh trên 5 mg/dl còn chưa nghiên cứu. Chỉ một số ít bệnh nhân bị đa u tủy có nồng độ creatinin huyết thanh 3 mg/dl được thử nghiệm lâm sàng.

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu lực của pamidronat đối với trẻ em.

Thận trọng với bệnh nhân tim mạch, đặc biệt bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật tuyến giáp hoặc suy giáp (có nguy cơ giảm calci huyết).

Kiểm tra răng miệng khi sử dụng thuốc thuộc nhóm bisphosphonat do có nguy cơ hoại tủy răng.

Tránh sử dụng đồng thời với các bisphosphonat khác. Bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy ngay sau khi dùng thuốc do có thể gây ra buồn ngủ hoặc chóng mặt.

Pamidronat không nên tiêm tĩnh mạch nhanh (có thể gây ra ADR như viêm tại chỗ, suy giảm chức năng thận).

Thời kỳ mang thai

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và được kiểm tra kỹ ở người mang thai.

Không được dùng pamidronat cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết pamidronat có bài tiết vào sữa người mẹ hay không, tuy nhiên vẫn cần phải thận trọng khi dùng pamidronat trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR >10/100

Toàn thân: Sốt (18 - 39%), mệt nhọc (10 - 37%), suy nhược.

TKTW: Nhức đầu (10 - 26%), mất ngủ (10 - 22%).

Tiêu hóa: Buồn nôn (10 - 54%), nôn (10 - 36%), chán ăn (10 - 26%), táo bón, khó tiêu (10 - 23%), đau bụng (10 - 23%), ỉa chảy.

Hô hấp: Ho (10 - 26%), khó thở (10 - 30%), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (10 - 24%), viêm xoang (10 - 16%), tràn dịch màng phổi (10 - 11%).

Cơ - xương: Nhược cơ (10 - 22%), đau cơ (10 - 26%), đau xương, đau khớp (10 - 14%), hoại tủy răng ở bệnh nhân ung thư (1 - 11%).

Máu và bạch huyết: Thiếu máu (10 - 43%), giảm bạch cầu hạt (10 - 20%), giảm tiểu cầu.

Tiết niệu - sinh dục: Nhiễm khuẩn đường tiết niệu (10 - 19%), tăng creatinin huyết (10 - 19%).

Chuyển hóa: Hạ magnesi huyết (4 - 12%), hạ calci huyết (10 - 12%), hạ kali huyết (từ 4 - 18%), hạ phosphat huyết (từ 10 - 18%).

Tác dụng tại chỗ: Phản ứng viêm, xơ hóa vùng tiêm, tiêm truyền (10 - 18%, bao gồm cả xơ cứng, hay sưng, đỏ và đau).

Thường gặp, 1/100 ≤ ADR ≤ 1/10

Tim mạch: Rung nhĩ (1 - 6%), cuồng nhĩ (xấp xỉ 1%), ngất (1 - 6%), tăng huyết áp (1 - 6%), nhịp tim nhanh (1 - 6%), suy tim (xấp xỉ 1%), phù (xấp xỉ 1%), tăng và giảm huyết áp.

TKTW: Buồn ngủ (1 - 6%), loạn thần (1 - 4%).

Tiêu hóa: Táo bón (1 - 6%), xuất huyết tiêu hóa (1 - 6%), ỉa chảy (1%), viêm miệng (1%).

Máu: Giảm bạch cầu (1 - 4%), giảm bạch cầu trung tính (1%), giảm tiểu cầu (1%).
Cơ, xương: Đau lưng (1 - 5%), đau xương (1 - 5%).
Thận: Tăng urê huyết (1 - 4%).
Hô hấp: Có ran (1 - 6%), viêm mũi (1 - 6%).
Chuyển hóa: Suy giáp (1 - 6%).
Khác: Nhiễm *Candida* (1 - 6%).
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
TKTW: Đau, ảo giác, khó chịu.
Tiêu hóa: Phân có máu vi thể, vị giác bất thường.
Da: Phù mạch, ban da.
Máu và bạch huyết: Giảm bạch cầu, giảm lympho bào.
Cơ - xương: Tăng nguy cơ gẫy xương, hoại tử xương, đặc biệt hoại tử xương hàm.
Thận: Nhiễm độc thận, suy thận cấp.
Tim mạch: Phù mạch, viêm tĩnh mạch nơi tiêm, viêm tĩnh mạch huyết khối, suy thất trái.
Mắt: Viêm kết mạc và triệu chứng các bệnh về mắt khác.
Khác: Phản ứng dị ứng, sốc phản vệ, triệu chứng của nhiễm khuẩn *Herpes*.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những người được tiêm truyền tĩnh mạch pamidronat, cần kiểm tra định kỳ 2 tuần/lần những thông số xét nghiệm và lâm sàng thông thường về chức năng thận.
Nếu thấy giảm calci huyết, có thể cần phải điều trị đợt ngắn với calci.
Đối với người suy thận có nồng độ creatinin huyết thanh trên 50 mg/lít và đối với người bệnh đa u tủy có creatinin huyết thanh ≥ 30 mg/lít, cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ về lâm sàng trên những bệnh nhân này.
Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ trong huyết thanh của calci, chất điện giải, phosphat, magnesi và creatinin, công thức máu, và hematocrit/hemoglobin ở những người điều trị bằng pamidronat.
Phải theo dõi cẩn thận những người bệnh đã có từ trước các chứng thiếu máu, giảm bạch cầu, hoặc giảm tiểu cầu, trong hai tuần đầu sau khi bắt đầu điều trị.
Liệu pháp điều trị bisphosphonat thường đi kèm với hoại tủy (đặc biệt là hoại tủy răng), cần kiểm tra kết hợp với các biện pháp bảo vệ răng miệng đặc biệt là ở bệnh nhân có nguy cơ cao (chủ yếu là bệnh nhân ung thư, nhưng cũng xảy ra ở bệnh nhân loãng xương, người tiền mãn kinh).
Trong trường hợp điều trị tăng calci huyết trong ung thư hay đa u tủy (xuất hiện protein niệu Bence-Jones đáng kể) có thể bổ sung nước bằng dung dịch natri clorid 0,9% trước khi tiêm truyền cho bệnh nhân.
Đau xương, cơ, hay khớp thường xảy ra, kéo dài từ một vài ngày - hàng tháng. Thông thường, triệu chứng này sẽ hết sau khi ngừng dùng thuốc, tuy nhiên cũng có những bệnh nhân được báo cáo là tăng mức độ đau sau khi ngừng thuốc. Chú ý bệnh nhân có thể đau trở lại khi sử dụng các thuốc cùng nhóm.
Bệnh nhân cần thông báo ngay các trường hợp mất hoặc giảm thị lực, cũng như các trường hợp phản ứng viêm, quá mẫn tại nơi tiêm thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Dạng thuốc bột phải pha với ống dung môi đính kèm để được dung dịch đậm đặc. Các dung dịch đậm đặc trước khi tiêm truyền phải pha loãng với dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,45% hoặc 0,9%, hoặc glucose 5% - nồng độ cao nhất là 60 mg/250 ml (0,24 mg/ml). Tốc độ tiêm truyền không vượt quá 60 mg/giờ. Nên tiêm thuốc vào những mạch máu lớn để giảm đau và ADR khác.
Tăng calci huyết trong ung thư
Cần quan tâm - mức độ nặng nhẹ và cả những triệu chứng của tăng calci huyết. Chỉ riêng việc tiếp nhiều nước bằng dung dịch muối cũng có thể đủ để điều trị tăng calci huyết nhẹ, không có triệu chứng. Cần tránh tiếp nước quá mức ở người có nguy cơ suy tim. Khi tăng calci huyết trong ung thư máu, dùng liệu pháp glucocorticoid có thể có tác dụng tốt.
Liều pamidronat nên dùng trong tăng calci huyết mức vừa phải (12 - 13,5 mg/dl): Liều khởi đầu 60 mg, truyền tĩnh mạch một liều duy nhất trong ít nhất 4 giờ. Với liều khởi đầu 90 mg, truyền tĩnh mạch một liều duy nhất trong 24 giờ.
Liều pamidronat nên dùng trong tăng calci huyết nặng khi nồng độ calci trong máu vượt quá 13,5 mg/dl là 90 mg. Khởi đầu, truyền tĩnh mạch một liều duy nhất trong 24 giờ. Điều trị nhắc lại: Một số ít người bệnh đã được điều trị nhắc lại bằng pamidronat khi calci huyết vẫn cao. Ở những người đã đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần với điều trị ban đầu, có thể điều trị nhắc lại bằng pamidronat, nếu calci huyết thanh không trở về bình thường hoặc không được duy trì ở mức bình thường sau điều trị ban đầu.
Nên chờ một thời gian ít nhất 7 ngày trước khi điều trị nhắc lại, để có sự đáp ứng đầy đủ với liều khởi đầu. Liều và cách điều trị nhắc lại tương tự như trong điều trị khởi đầu.
Bệnh Paget
Liều pamidronat nên dùng mỗi ngày trong bệnh Paget từ vừa - nặng là 30 mg, pha dung dịch đậm đặc trong 500 ml dung dịch pha loãng để truyền tĩnh mạch trong 4 giờ; điều trị trong 3 ngày liên tiếp, với tổng liều là 90 mg. Với bệnh Paget điều trị bằng pamidronat, đáp ứng điều trị xuất hiện trong tuần đầu tiên. Tác dụng thường kéo dài 5 - 12 tháng sau đợt điều trị.
Điều trị nhắc lại: Một số ít người bệnh Paget được điều trị nhắc lại với pamidronat. Khi có chỉ định lâm sàng, điều trị nhắc lại cho người bệnh với liều như trong điều trị khởi đầu.
Thương tổn tiêu xương trong bệnh đa u tủy
Liều pamidronat nên dùng là 90 mg, pha dung dịch đậm đặc trong 500 ml dung dịch pha loãng để truyền tĩnh mạch trong 4 giờ, mỗi tháng một lần. Người bệnh có protein niệu và mất nước rõ rệt phải được tiếp nước đầy đủ trước khi tiêm truyền pamidronat. Thời gian điều trị chưa xác định, nhưng pamidronat phải dùng với liều hàng tháng (1 lần/3 - 4 tuần) trong khoảng thời gian ít nhất là 21 tháng.
Tổn thương tiêu xương trong ung thư vú di căn
Liều pamidronat nên dùng là 90 mg pha dung dịch đậm đặc trong 250 ml dung dịch pha loãng để truyền tĩnh mạch trong 2 giờ, cách 3 - 4 tuần một lần. Hiệu quả giảm đau xương thường chỉ xuất hiện trong 2 tuần. Thời gian đợt điều trị chưa xác định, nhưng một số bệnh nhân có các đợt điều trị cách nhau 2 năm. Pamidronat thường được sử dụng cùng với các thuốc chống ung thư khác.
Trong trường hợp thương tổn tiêu xương, đau xương do di căn liên quan - ung thư vú hay đa u tủy, sử dụng liều 90 mg, cách 3 hoặc 4 tuần một lần, kết hợp với hóa trị liệu điều trị ung thư vú.
Liều ở người có tổn thương thận: Nhà sản xuất không có khuyến cáo đặc biệt về liều ở người có tổn thương thận, do đó phải cân nhắc nguy cơ và lợi ích khi điều trị cho người bệnh. Liều điều trị không vượt quá 90 mg và thời gian tiêm truyền tĩnh mạch trên 2 giờ, kiểm tra hàm lượng creatinin trong máu để đánh giá chức năng thận. Đối với bệnh nhân suy thận, tốc độ truyền dịch tối đa là 20 mg/giờ. Cần theo dõi nồng độ creatinin huyết thanh (C_{cr}) ở tất cả các bệnh nhân dùng pamidronat, và chức năng thận cần được đánh giá trước mỗi lần dùng.
Nếu bệnh nhân bị di căn xương kèm u rắn hoặc bị tổn thương tiêu xương kèm đa u tủy mà chức năng thận xấu hơn trong điều trị bằng pamidronat thì cần ngừng thuốc cho đến khi C_{cr} trở lại mức trong phạm vi 10% C_{cr} cơ bản (C_{cr} trước khi dùng thuốc lần đó). Khi đó thời gian tiêm truyền nên kéo dài tối thiểu là 4 giờ.
Chức năng thận xấu hơn được xác định bằng C_{cr} tăng thêm ít nhất 0,5 mg/dl ở bệnh nhân có C_{cr} cơ bản trong giới hạn bình thường

(<1,4 mg/dl) và tăng thêm ít nhất 1 mg/dl ở bệnh nhân có C_{cr} cơ bản tăng (C_{cr} trước khi dùng thuốc lần đó ≥ 1,4 mg/dl).
Hoặc dựa vào độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}) áp dụng cho trường hợp bệnh nhân tăng calci huyết trong ung thư:
Cl_{cr} ≥ 10 ml/phút: dùng liều bình thường
Cl_{cr} < 10 ml/phút, có 2 trường hợp:
[Ca]> 4,0 mmol/l, dùng liều 60 mg;
[Ca] < 4,0 mmol/l, dùng liều 30 mg.
Trong quá trình điều trị, nên bổ sung calci và vitamin D nhằm giảm nguy cơ thiếu calci huyết đối với những bệnh nhân bị tiêu xương do di căn, bệnh nhân đa u tủy.

Tương tác thuốc
Các chế phẩm chứa calci hoặc vitamin D (bao gồm cả calcifediol và calcitriol) dùng đồng thời với pamidronat có thể đối kháng lại tác dụng của pamidronat trong điều trị tăng calci huyết.
Việc dùng đồng thời một thuốc lợi tiểu quai với pamidronat không ảnh hưởng - tác dụng làm giảm calci huyết của pamidronat.
Sử dụng đồng thời pamidronat với các kháng sinh nhóm aminoglycosid gây giảm calci huyết nghiêm trọng. Do đó, cần phải theo dõi, kiểm soát các ion calci, magnesi trong máu.
Pamidronat có thể tăng tác dụng khi sử dụng kèm NSAID. Các thuốc cùng nhóm bisphosphonat có thể tương tác với thalidomid. Cụ thể, thalidomid cũng ảnh hưởng - chức năng thận, sử dụng thuốc này có thể gây cơn suy thận cấp. Mặt khác, thalidomid cũng ức chế sự tạo thành mạch, gây nguy cơ hoại tủy xương, đặc biệt xương răng. Alendronat (thuốc cùng nhóm bisphosphonat) làm mất tác dụng của hormon cận giáp và các hợp chất tương tự, mặc dù chưa có nghiên cứu cụ thể, nhưng các thuốc thuộc nhóm bisphosphonat không nên sử dụng cùng với hormon cận giáp.
Các thuốc thuộc nhóm bisphosphonat có thể gây cản trở với các thuốc sử dụng trong chẩn đoán hình ảnh khi chụp xương như technetium-99m-diphosphonat.

Độ ổn định và bảo quản
Pamidronat dinatri dạng bột được bảo quản dưới 30 °C. Dung dịch pha với ống dung môi đính kèm rồi pha loãng để tiêm truyền được bảo quản ở 2 - 8 °C và truyền ở nhiệt độ phòng trong vòng 24 giờ.
Pamidronat dinatri dạng dung dịch được bảo quản ở 20 - 25 °C. Dung dịch pha với dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,45% hoặc 0,9%; hoặc glucose 5% ổn định 24 giờ ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ
Không được trộn lẫn pamidronat với những dung dịch tiêm truyền chứa calci như dung dịch Ringer, và phải dùng pamidronat trong một dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch riêng, không trộn lẫn với những thuốc khác.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng quá liều của pamidronat tiêm tĩnh mạch gồm: Giảm calci huyết, biến đổi điện tâm đồ, co giật, xuất huyết, dị cảm, chuột rút, sốt.
Điều trị giảm calci huyết bằng calci tiêm tĩnh mạch (calci gluconat), ngừng thuốc và điều trị hỗ trợ chung, kiểm soát các ion calci, phosphat, magnesi, kali trong máu; sốt và hạ huyết áp có thể điều trị bằng corticosteroid.
Với những thuốc thuộc nhóm bisphosphonat nói chung, cần kiểm tra thường xuyên công thức máu đặc biệt những người sử dụng quá liều hoặc sử dụng dài ngày. Điện tâm đồ, kiểm tra tim mạch, huyết áp, nhiệt độ cơ thể để kiểm soát tình trạng tim mạch. Tiến hành nội soi để xác định tình trạng đường tiêu hóa bệnh nhân.

Thông tin qui chế
Pamidronat có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Pamidronat disodium; Pamidronate Acetate.

PANCRELIPASE

Tên chung quốc tế: Multienzymes (Lipase, protease etc.).

Mã ATC: A09AA02.

Loại thuốc: Đa enzym, thuốc lợi tiêu hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nang, viên nén: 8 000 đơn vị USP lipase, 30 000 đơn vị USP amylase, 30 000 đơn vị USP protease.
Nang giải phóng chậm (chứa dược chất dạng vi hạt), viên nén bao tan trong ruột: 4 000 đơn vị USP lipase, 12 000 đơn vị USP amylase, 70 000 đơn vị USP protease.
Bột: 0,7 g bột chứa 16 800 đơn vị USP lipase, 70 000 đơn vị USP amylase và 70 000 đơn vị USP protease.
Lưu ý: Trên thị trường, trong các chế phẩm pancrelipase, hàm lượng lipase, amylase và protease thay đổi nhiều và có thể biểu thị bằng đơn vị USP (Dược điển Mỹ), BP (Dược điển Anh) và Ph. Eur (Dược điển châu Âu). Do điều kiện thử nghiệm khác nhau, nên khó so sánh sự tương đương giữa các đơn vị này. Vì vậy, khi sử dụng nên đọc kỹ hướng dẫn của nhà sản xuất.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Pancrelipase là chế phẩm đã tiêu chuẩn hóa, được làm từ tụy lợn có chứa các enzym, chủ yếu là lipase, amylase và protease. Chế phẩm cung cấp enzym có hoạt tính tại tá tràng để xúc tác thủy phân mỡ thành glycerol và acid béo, protein thành proteose (hoặc các oligopeptid) và các dẫn xuất tinh bột thành dextrin và đường. Khả năng tác dụng của enzym phụ thuộc vào lượng enzym đi tới ruột non là nơi thuốc có tác dụng. Pancrelipase bị bất hoạt bởi acid dạ dày, nên các chế phẩm chứa pancrelipase dưới dạng vi hạt có bao tan trong ruột để giảm sự phân hủy enzym tụy khi uống vào dạ dày và do đó bảo vệ và làm tăng tác dụng của enzym. Các enzym bị phân giải trong ống tiêu hóa, và đào thải theo phân.
Pancrelipase dùng để điều trị thiếu hụt enzym tụy do nhiều nguyên nhân khác nhau.
Pancrelipase uống cùng với bữa ăn cũng có tác dụng như khi uống trước ăn; tuy nhiên uống vào lúc ăn có thể thuận tiện hơn và có tác dụng hơn để giảm chứng mất quá nhiều nitrogen ra phân.

Chỉ định
Suy tụy, suy tụy kèm viêm tụy mạn tính, viêm tụy mạn.
Trợ giúp tiêu hóa sau cắt bỏ tụy và tắc ống tụy; sau mổ cắt tụy, sau nối dạ dày ruột, tắc ống tụy.
Điều trị bệnh xơ nang tụy (xơ hóa tụy dạng nang).
Phân sống (phân có mỡ, có rau).

Chống chỉ định
Người quá mẫn với protein lợn.
Người bị viêm tụy cấp tính.
Đợt kịch phát cấp tính của viêm tụy mạn.

Thận trọng
Liều cao hơn 6 000 đơn vị lipase/kg/bữa ăn có thể gây xơ hóa đại tràng. Điều này là do lớp bao của viên thuốc pancrelipase có chứa chất dẻo trùng hợp của acid metacrylic. Ngoài ra, xơ hóa đại tràng cũng có thể còn do dùng liều cao (trên 6 000 đơn vị lipase/kg/bữa ăn).
Nếu viên nang bị tụt ra thì không được để bột bám dính vào da và tránh hít bột vì thuốc gây kích ứng phổi rất mạnh.
Không được nhai hoặc cắn nát viên nén hoặc nang thuốc. Cần nuốt cả viên thuốc, không để thuốc tan trong miệng. Nếu viên thuốc quá to, khó nuốt thì có thể mở nang ra và cho phần thuốc vào thức ăn

mềm rồi nuốt (không nhai) thức ăn cùng với thuốc. Không trộn nang với thức ăn kiềm hay với thức ăn lỏng như sữa.
Nếu nhỡ quên không uống thuốc thì cần uống ngay sau bữa ăn. Không được uống 2 liều cùng một lúc.

Thời kỳ mang thai
Thuốc dùng được cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Thuốc dùng được cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Các ADR của pancrelipase hiếm gặp (ADR < 1/1 000) và thường xảy ra khi uống các enzym tụy ngoại sinh liều cao.
Hít phải bột pancrelipase có thể kích ứng niêm mạc mũi và gây cơn hen; cũng đã thấy có trường hợp phổi bị quá mẫn.
Liều pancrelipase cao có thể gây buồn nôn, đau quặn dạ dày, ỉa chảy với cảm giác nôn nao khó chịu ở ruột thoáng qua.
Da: Nổi ban, ngứa.
Tăng acid uric niệu, đái ra tinh thể ở trẻ bị bệnh xơ nang tụy.
Pancrelipase dạng bột hoặc viên có thể gây loét miệng, loét mép nặng. Người ta cho rằng đó là do niêm mạc bị pancrelipase tiêu hủy. Ngừng thuốc thì loét khỏi nhanh. Cần dặn người bệnh phải nuốt nhanh thuốc để tránh niêm mạc miệng bị tổn thương.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Liều lượng và cách dùng
Liều tùy theo từng người. Thuốc được uống cùng bữa ăn chính hoặc ăn nhẹ. Không được nhai viên nén hoặc nang thuốc. Hoạt độ enzym nêu ở phần này được tính theo đơn vị USP.
Liều gợi ý đối với trẻ em: Cần tính liều cho từng trường hợp, dựa vào lượng nitrogen và mỡ có trong phân. Liều ban đầu là 1 - 3 nang hoặc viên nén, uống cùng bữa ăn. Thông thường: Trẻ 7 - 12 tuổi: 4 000 - 12 000 đơn vị lipase; 1 - 6 tuổi: 4 000 - 8 000 đơn vị lipase; 6 tháng - 1 tuổi: 2 000 đơn vị lipase.
Điều trị bệnh xơ nang tụy
Trẻ còn bú: 2 000 - 4 000 đơn vị lipase/120 ml thức ăn trẻ em, hoặc uống vào một lần bú; trẻ nhỏ dưới 4 tuổi: 1 000 đơn vị lipase/kg/bữa; trẻ nhỏ trên 4 tuổi: 500 đơn vị lipase/kg/bữa. Trị liệu phải tùy theo từng trường hợp, dựa trên kết quả đáp ứng điều trị (mức độ mỡ trong phân). Để tăng cường tiêu hóa ở người bệnh có chế độ ăn tăng cường, có thể dùng liều cao hơn: 1 - 3 viên nén hoặc nang (có chứa 8 000 đơn vị lipase, 30 000 đơn vị protease và 30 000 đơn vị amylase.
Trợ giúp tiêu hóa sau khi cắt tuyến tụy hoặc tắc ống tụy
Người lớn: 1 - 2 viên nén hoặc nang (có chứa khoảng 8 000 đơn vị lipase, 30 000 đơn vị protease, 30 000 đơn vị amylase) cách nhau 2 giờ sẽ làm giảm đào thải nitrogen và mỡ trong phân. Nên chỉnh liều theo từng người bệnh.
Thiếu enzym tụy do viêm tụy mạn tính
Pancrelipase có tác dụng tốt trong điều trị người bệnh bị thiếu enzym tụy ngoại tiết do viêm tụy mạn tính. Liều thường dùng là 1 - 3 viên nén hoặc nang (chứa xấp xỉ 8 000 đơn vị lipase, 30 000 đơn vị protease, 30 000 đơn vị amylase) hay 0,7 gam bột (16 800 đơn vị lipase, 70 000 đơn vị protease, 70 000 đơn vị amylase) có tác dụng tốt làm giảm lượng nitrogen và mỡ trong phân.
Nên tính liều theo từng người. Có thể dùng thêm các thuốc kháng acid hoặc thuốc kháng thụ thể H_2 histamin để làm tăng tác dụng ở những người đáp ứng lâm sàng kém vì làm giảm sự phân hủy enzym dưới tác động của acid dạ dày.
Phân có mỡ
Pancrelipase có tác dụng tốt để điều trị trường hợp phân có mỡ thứ phát do thiếu enzym tụy. Liều lượng tùy theo từng trường hợp, phụ thuộc vào kết quả điều trị và bệnh nguyên. Các chế phẩm có hàm lượng lipase cao có tác dụng tốt hơn vì rối loạn hấp thu mỡ khó điều trị hơn là rối loạn hấp thu protein và carbohydrat. Viên pancrelipase bao tan trong ruột có khi không có hiệu quả làm giảm phân có mỡ, nếu thuốc vẫn còn nguyên vẹn khi đi qua ruột non hoặc nằm lại trong dạ dày, và không đi theo thức ăn. Nhưng nói chung thì viên pancrelipase bao tan trong ruột có hiệu quả lên sự hấp thu mỡ mạnh hơn là enzym dạng bột và các dạng bổ sung enzym tiêu hóa khác.

Tương tác thuốc
Uống đồng thời ciprofloxacin với enzym tụy có thể làm mất tác dụng dược động học của ciprofloxacin ở người bị bệnh xơ nang tụy.
Điều trị cimetidin đồng thời với pancrelipase làm tăng pH dạ dày, do đó ức chế sự phân hủy enzym uống dẫn đến làm tăng tác dụng của pancrelipase. Vì tất cả các thuốc ức chế thụ thể H_2 histamin đều làm giảm độ acid của dịch dạ dày nên khi dùng ranitidin, famotidin, hay nizatidin, cần giảm liều pancrelipase.

Độ ổn định và bảo quản
Có sự khác biệt lớn về hiệu quả giữa các lô thuốc.
Hoạt tính của enzym, nhất là của lipase và amylase, bị giảm theo thời gian.
Bảo quản trong lọ kín, để nơi khô ráo, nhiệt độ từ 15 đến 30 °C. Không để trong tủ lạnh.

Tương kỵ
Nang thuốc được hòa trong thức ăn mềm, nhưng không được dùng thức ăn có pH > 5,5.

PANCURONIUM

Tên chung quốc tế: Pancuronium.

Mã ATC: M03AC01.

Loại thuốc: Chẹn thần kinh - cơ loại không khử cực.

Dạng thuốc và hàm lượng
Pancuronium thường được dùng dưới dạng muối bromid.
Ống tiêm: 1 mg/ml (ống 10ml), 2 mg/ml (ống 2 ml, 5 ml), 4 mg/2 ml, chỉ tiêm tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Pancuronium bromid là thuốc tổng hợp có tác dụng chẹn thần kinh - cơ không khử cực. Vì vậy pancuronium bromid có tác dụng giãn cơ như các thuốc chẹn thần kinh - cơ không khử cực khác. Tác dụng giãn cơ của thuốc là do thuốc tranh chấp với acetylcholin trên thụ thể ở tận cùng thần kinh - cơ và ức chế dẫn truyền xung động thần kinh vận động tới cơ vân. Tác dụng giãn cơ bắt đầu 1,5 đến 3 phút sau khi tiêm và kéo dài trong khoảng 45 - 60 phút. Thuốc được dùng trong trường hợp đặt ống nội khí quản hoặc nhằm giãn cơ trong thủ thuật gây mê cho các phẫu thuật và hỗ trợ thông khí cho người bệnh.
Thuốc có thể làm tăng nhịp tim do tác dụng ức chế trực tiếp lên thụ thể acetylcholin của tim. Sự tăng nhịp tim liên quan đến liều và ở mức rất nhỏ với liều thường dùng. Pancuronium không hoặc ít gây giải phóng histamin và ức chế hạch, do đó không gây hạ huyết áp hoặc co thắt phế quản. Về mặt hóa học, mặc dù pancuronium bromid là một aminosteroid nhưng thuốc không có tác dụng hormon.
Dược động học
Hấp thu: Thuốc không hấp thu theo đường tiêu hóa. Sau khi tiêm tĩnh mạch với liều 0,06 mg/kg, sự giãn cơ đạt mức phù hợp cho việc đặt nội khí quản trong khoảng 2 - 3 phút, nhanh hơn một chút so với tubocurarin. Thời gian bắt đầu có tác dụng và thời gian kéo dài tác dụng liệt cơ phụ thuộc vào liều. Với liều 0,06 mg/kg, tác

dụng giảm dần sau 35 - 45 phút. Liều bổ sung có thể tăng mức độ và thời gian tác dụng ức chế thần kinh - cơ.

Phân bố: Sau khi tiêm tĩnh mạch thuốc được phân bố nhanh chóng và vào hầu hết các mô trong cơ thể. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 80%, chủ yếu với gama globulin và một ít với albumin. Cũng có tài liệu ghi pancuronium liên kết với protein ít hơn (13 - 30%), có thể do sự liên kết này phụ thuộc vào nồng độ. Một lượng nhỏ pancuronium qua được hàng rào nhau thai.

Chuyển hóa: Một lượng nhỏ pancuronium bromid được chuyển hóa qua gan thành chất chuyển hóa có tác dụng giãn cơ yếu.

Thải trừ: Nồng độ pancuronium trong huyết tương giảm dần theo 3 pha. Ở người lớn có chức năng gan thận bình thường, nửa đời thải trừ của pha cuối là 2 giờ. Ở người chức năng gan thận kém, thời gian này kéo dài. Khoảng 55 - 70% thuốc được đào thải qua nước tiểu chủ yếu dưới dạng không biến đổi mặc dù một lượng nhỏ có thể bị chuyển hóa; một ít thuốc đào thải qua mật.

Chỉ định

Pancuronium được sử dụng để thuận tiện cho thủ thuật đặt nội khí quản.

Thuốc còn được dùng để đạt được sự giãn cơ cần thiết trong gây mê cho phẫu thuật.

Chẹn thần kinh - cơ trong điều trị tích cực nhiều bệnh khác nhau kể cả hen dai dẳng, uốn ván.

Làm dễ dàng đặt máy thở nhân tạo cho các bệnh nhân cần chăm sóc đặc biệt.

Dùng cho phụ nữ trong thủ thuật mở cổ tử cung.

Chống chỉ định

Quá mẫn với Pancuronium hay bromid và bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Dùng đồng thời với các thuốc chẹn thần kinh - cơ khử cực.

Không dùng cho người bệnh có nhịp tim nhanh từ trước hoặc người bệnh cảm thấy khó chịu khi nhịp tim hơi tăng.

Bệnh nhân suy thận có Cl_{cr} < 10 ml/phút.

Thận trọng

Cần kiểm soát hô hấp trong suốt quá trình sử dụng pancuronium bromid.

Cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân bị suy gan và suy thận (nên điều chỉnh liều dùng), đặc biệt trên thận vì thuốc đào thải chủ yếu qua thận và nửa đời thải trừ bị kéo dài trên người suy thận, làm giảm sự thanh thải và kéo dài tác dụng của thuốc.

Bệnh gan, mật: Thời gian tác dụng của thuốc có thể bị kéo dài.

Thuốc cũng cần thận trọng khi sử dụng cho các bệnh nhân có nồng độ các chất cường giao cảm tăng hoặc ở các đối tượng đang sử dụng các thuốc có tác dụng cường giao cảm vì các ADR trên tim mạch có khả năng tăng trên các bệnh nhân này.

Các tình trạng của người bệnh: Thuốc có thể tăng tác dụng khi người bệnh bị giảm kali huyết, giảm magnesi huyết, giảm calci huyết, giảm protein huyết, mất nước, nhiễm toan, tăng CO_2 huyết, suy mòn, bệnh nhược cơ, hội chứng nhược cơ, suy gan, thận. Thuốc có thể giảm tác dụng khi người bệnh bị hạ nhiệt, tăng bài niệu.

Đặc biệt trên đối tượng trẻ sinh non: Có thể gặp biểu hiện lâm sàng trầm trọng của methemoglobin huyết khi sử dụng phối hợp pancuronium với fentanyl hay atropin trong điều trị hen cấp hoặc trong phẫu thuật.

Thời kỳ mang thai

Pancuronium ít qua hàng rào nhau thai, nhưng độ an toàn chưa được xác định. Pancuronium chỉ được dùng theo chỉ định của bác sỹ. Đối với bệnh nhân đang sử dung magnesi sulfat để điều trị nhiễm độc thai nghén cần phải giảm liều vì muối magnesi làm tăng tác dụng chẹn thần kinh - cơ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Mạch nhanh và tăng lưu lượng tim, tăng huyết áp.

Đôi khi tăng tiết nước bọt trong khi gây mê.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Loạn nhịp.

Quá mẫn.

Phản ứng tại chỗ tiêm.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Co thắt phế quản.

Người bệnh carcinoma có thể nhạy cảm đặc biệt với tác nhân này và tác dụng chẹn thần kinh - cơ ít đáp ứng với neostigmin.

Choáng phản vệ nặng.

Liều lượng và cách dùng

Pancuronium chỉ dùng tiêm tĩnh mạch, không được dùng theo đường tiêm truyền. Liều dùng tùy theo từng cá thể, phụ thuộc vào đáp ứng của mỗi người bệnh, vào kỹ thuật gây mê, vào thời gian phẫu thuật dự tính, vào tương tác các thuốc trước và trong gây mê và vào tình trạng người bệnh.

Nên sử dụng máy kích thích thần kinh ngoại vi để theo dõi sự chẹn thần kinh - cơ và sự hồi phục.

Trong phẫu thuật:

Trẻ em trên 1 tháng tuổi, trẻ em và người lớn:

Liều khởi đầu khoảng 60 - 100 microgram/kg, tùy thuộc quá trình phẫu thuật. Liều duy trì: 10 microgram/kg sau 60 - 100 phút sử dụng liều khởi đầu, sau đó có thể cho thêm 10 microgram/kg sau mỗi 25 - 60 phút.

Trẻ sơ sinh dưới 1 tháng tuổi:

Liều kiểm tra đáp ứng: Tiêm liều 20 microgram/kg.

Liều khởi đầu: 30 microgram/kg/liều, có thể tiêm thêm lần thứ 2 sau 5 - 10 phút nếu thấy cần thiết. Liều duy trì: Tiêm liều 30 - 90 microgram/kg sau mỗi 30 phút đến 4 giờ nếu cần.

Để đặt nội khí quản:

Người lớn và trẻ em trên 1 tháng tuổi:

Liều khởi đầu: Sử dụng mức liều từ 50 - 100 microgam/kg thể trọng, sau đó sử dụng mức liều 10 - 20 microgam/kg để duy trì nếu cần.

Trẻ em dưới 1 tháng tuổi: Tiêm liều khởi đầu từ 30 - 40 microgam/kg và sau đó sử dụng mức liều 10 - 20microgam/kg để duy trì nếu cần.

Sử dụng trong máy thở: Có thể sử dụng mức liều 60 microgam/kg mỗi 1 - 1,5 giờ hoặc có thể giãn thời gian ít hơn.

Người cao tuổi: Tác dụng chẹn thần kinh - cơ kéo dài tác dụng ở người cao tuổi, do đó cần dùng liều thấp hơn liều người lớn.

Người suy thận: Nửa đời đào thải hay độ thanh thải trong huyết tương của pancuronium tăng trên người suy thận, vì vậy cần điều chỉnh liều cho đối tượng bệnh nhân này:

Cl_{cr}: 10 - 50 ml/phút: Liều bằng 50% liều thường dùng.

Cl_{cr} < 10 ml/phút: Không được dùng.

Người béo phì: Nếu tính liều theo kg thể trọng có thể bị quá liều. Phải điều chỉnh liều tùy theo đáp ứng của người bệnh.

Để kiểm soát uốn ván, thời gian giãn cơ của pancuronium tùy thuộc vào mức độ nặng của các cơn co nên thời gian tác dụng rất khác nhau.

Nhìn chung thời gian tác dụng của thuốc tùy thuộc vào tình trạng người bệnh và liều, nhưng ở người bình thường dùng liều giãn cơ cho phẫu thuật, tác dụng giãn cơ kéo dài 45 - 60 phút.

Tương tác thuốc

Suxamethonium: Dùng suxamethonium trước khi dùng pancuronium sẽ làm tăng và kéo dài tác dụng của pancuronium.

Do vậy nên để chậm lại việc dùng pancuronium cho đến khi dấu hiệu của suxamethonium đã hết.

Succinyl cholin: Khi dùng succinylcholin trước khi dùng pancuronium có thể làm tăng cường độ và kéo dài thời gian tác dụng giãn cơ của thuốc. Để làm giảm ảnh hưởng của succinyl cholin có thể giảm liều succinylcholin trước khi sử dụng pancuronium.

Thuốc mê: Một số thuốc làm tăng tác dụng của pancuronium: Halothan, ether, enfluran, isofluran, methoxyfluran, cyclopropan, thiopental, methohexiton.

Các thuốc sau đây ảnh hưởng đến thời gian và mức độ chẹn thần kinh - cơ của pancuronium.

Tăng tác dụng: Các thuốc giãn cơ (thí dụ D-tubocurarin), các kháng sinh polypeptid và aminoglycosid (neomycin, streptomycin, kanamycin), diazepam, propranolol, thiamin (liều cao), các IMAO, quinidin, magnesi sulfat, protamin, nitroglycerin, các thuốc giảm đau gây ngủ, các thuốc lợi tiểu, phenytoin, các thuốc chẹn alpha-adrenergic, imidazol, metronidazol, adrenalin, noradrenalin.

Giảm tác dụng: Neostigmin, edrophonium, corticosteroid (liều cao), kali clorid, calci clorid, heparin (giảm tạm thời), azathioprin, theophylin, pyridostigmin.

Phải dùng pancuronium rất cẩn thận với người bệnh đang điều trị bằng các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, mà được gây mê bằng halothan hoặc một thuốc mê đường thở nào đó vì điều này dễ gây loạn nhịp tim liên quan đến dùng thuốc trầm cảm 3 vòng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản tốt nhất ở nhiệt độ 2 - 8 °C (để được 18 - 24 tháng), nếu bảo quản ở nhiệt độ dưới 25 °C để được 6 tháng.

Tương kỵ

Khi tiêm trộn phối hợp với barbituric sẽ gây tủa.

Do cấu trúc hóa học là steroid, pancuronium có thể được hấp thụ vào bình chứa nhựa nếu tiếp xúc lâu. Tuy nhiên, ở nồng độ 74 - 78 microgam/ml, pancuronium có thể ổn định về hóa học và vật lý trong 48 giờ ở 15 - 30 °C trong bình thủy tinh hoặc bình chất dẻo có chứa các dung dịch tiêm tĩnh mạch sau: Dextrose 5%, lactat Ringer, natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5% và natri clorid 0,45% hoặc 0,9% mà không xảy ra sự hấp thụ trên thủy tinh hoặc chất dẻo.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngừng thở kéo dài, suy hô hấp và/hoặc yếu cơ, có thể tử vong do suy hô hấp.

Xử trí: Neostigmin 2,5 mg và atropin 1,2 mg để hủy tác dụng chẹn thần kinh cơ của pancuronium, trong khi đó cần tiếp tục duy trì thông khí nhân tạo.

Khi dùng các thuốc ức chế cholinesterase mà không hủy được tác dụng ức chế thần kinh - cơ của pancuronium thì thông khí nhân tạo vẫn phải tiếp tục cho đến khi thở tự nhiên được phục hồi.

Thông tin qui chế

Pancuronium bromid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

PANTOPRAZOL

Tên chung quốc tế: Pantoprazole.

Mã ATC: A02BC02.

Loại thuốc: Thuốc ức chế bơm proton, ức chế tiết acid dịch vị.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao tan trong ruột: 20 mg, 40 mg.

Viên nang tan trong ruột: 40 mg.

Bột pha tiêm: Lọ 40 mg (dạng muối natri).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pantoprazol là thuốc ức chế bơm proton có cấu trúc và tác dụng tương tự như omeprazol. Là một benzimidazol đã gắn nhóm thế, pantoprazol được proton hóa thành dạng hoạt động trong các ống tiết acid của tế bào thành dạ dày, tại đó thuốc ức chế enzym H^+/K^+ ATPase còn gọi là bơm proton, giai đoạn cuối cùng của bài tiết acid dạ dày. Sau khi uống, tác dụng chống tiết của pantoprazol kéo dài hơn 24 giờ. Trong vòng 2,5 giờ sau khi cho người khỏe mạnh uống 40 mg pantoprazol, bài tiết acid của dạ dày bị ức chế khoảng 51%. Nếu uống ngày một lần 40 mg trong 7 ngày thì sự ức chế này lên tới 85 %. Bài tiết acid dạ dày trở lại bình thường trong vòng 1 tuần sau khi ngừng pantoprazol và không thấy có hiện tượng tăng tiết trở lại. Sau khi tiêm tĩnh mạch, tác dụng chống tiết acid của pantoprazol kéo dài 24 giờ. Với 1 liều tiêm tĩnh mạch từ 20 đến 120 mg pantoprazol cho người khỏe mạnh, tác dụng của thuốc bắt đầu trong vòng 15 - 30 phút và sự ức chế lượng acid dạ dày tiết ra trong 24 giờ phụ thuộc theo liều trong khoảng 20 - 80 mg. Trong vòng 2 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch 80 mg pantoprazol, đã đạt được sự kìm hãm tối ưu lượng acid tiết ra; với liều 120 mg, sự kìm hãm này không thấy tăng thêm đáng kể.

Pantoprazol có thể kìm hãm được vi khuẩn *Helicobacter pylori* ở người bệnh loét dạ dày tá tràng và/hoặc viêm thực quản trào ngược bị nhiễm vi khuẩn này. Phối hợp điều trị pantoprazol với thuốc kháng sinh (thí dụ clarithromycin, amoxicilin) có thể tiệt trừ *H. pylori* kèm theo liền ổ loét và thuyên giảm bệnh lâu dài hạn.

Dược động học

Pantoprazol hấp thu nhanh vì nồng độ trong huyết tương đạt cao nhất sau khi uống khoảng 2 - 2,5 giờ. Thuốc ít bị chuyển hóa bước một ở gan, sinh khả dụng đường uống khoảng 77%. Khoảng 98% pantoprazol gắn vào protein huyết tương, thể tích phân bố khoảng 0,17 lít/kg. Pantoprazol chuyển hóa chủ yếu ở gan nhờ isoenzym CYP2C19 của cytochrom P_{450} để thành desmethylpantoprazol. Một phần nhỏ được chuyển hóa bởi CYP3A4, CYP2D6 và CYP2C9. Các chất chuyển hóa được đào thải chủ yếu qua nước tiểu (80%), phần còn lại qua mật vào phân. Nửa đời thải trừ của pantoprazol khoảng 1 giờ, và kéo dài trong suy gan; nửa đời thải trừ ở người xơ gan là 3 - 6 giờ.

Chỉ định

Trào ngược dạ dày - thực quản.

Loét dạ dày, tá tràng.

Dự phòng loét dạ dày, tá tràng do dùng thuốc chống viêm không steroid, do stress.

Hội chứng Zollinger - Ellison.

Chống chỉ định

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Trước khi dùng pantoprazol hoặc các thuốc ức chế bơm proton khác, phải loại trừ khả năng bị ung thư dạ dày hoặc thực quản vì thuốc có thể che lấp các triệu chứng và làm chậm chẩn đoán ung thư.

Ở người suy gan nặng, cần xem xét giảm liều pantoprazol hoặc dùng cách ngày. Có thể dùng liều uống hoặc tiêm tĩnh mạch tối đa là 20 mg/ngày hoặc uống 40 mg, cách 1 ngày 1 lần. Liều trên 40 mg/ngày chưa được nghiên cứu ở người bệnh suy gan. Phải theo dõi các enzym gan trong quá trình điều trị. Nếu thấy tăng, phải ngừng thuốc.

Ở người suy thận: Đa số các nghiên cứu đều không thấy sự thay đổi về dược động học của pantoprazol. Không khuyến cáo phải điều chỉnh liều ở nhóm bệnh nhân này. Tuy nhiên chỉ nên dùng liều uống đến tối đa là 40 mg.

Trẻ em: Dữ liệu ở trẻ em còn hạn chế. Không dùng pantoprazol cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ khi dùng pantoprazol trên người trong thời kỳ mang thai. Chỉ dùng pantoprazol khi thật cần thiết trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Pantoprazol có phân bố vào sữa mẹ, cần cân nhắc ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc tùy theo lợi ích của pantoprazol với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn

Nhìn chung, pantoprazol dung nạp tốt cả khi điều trị ngắn hạn và dài hạn. Các thuốc ức chế bơm proton làm giảm độ acid dạ dày, có thể tăng nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt, chóng mặt, nhức đầu.

Da: Ban da, mày đay.

Tiêu hóa: Khô miệng, buồn nôn, nôn, đầy hơi, đau bụng, táo bón, ỉa chảy.

Cơ khớp: Đau cơ, đau khớp.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Suy nhược, choáng váng, chóng mặt, mất ngủ.

Da: Ngứa.

Gan: Tăng enzym gan.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Toát mồ hôi, phù ngoại biên, tình trạng khó chịu, phản vệ.

Da: Ban dát sần, trứng cá, rụng tóc, viêm da tróc vẩy, phù mạch, hồng ban đa dạng.

Tiêu hóa: Viêm miệng, ợ hơi, rối loạn tiêu hóa.

Mắt: Nhìn mờ, chứng sợ ánh sáng.

Thần kinh: Ngủ gà, tình trạng kích động hoặc ức chế, ù tai, nhầm lẫn, ảo giác, dị cảm.

Máu: Tăng bạch cầu ưa acid, giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Nội tiết: Liệt dương, bất lực ở nam giới.

Tiết niệu: Đái máu, viêm thận kẽ.

Gan: Viêm gan vàng da, bệnh não ở người suy gan, tăng triglycerid.

Rối loạn điện giải: Giảm natri huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Pantoprazol thường dung nạp tốt: Đau bụng, ỉa chảy, nhức đầu, mệt mỏi thường hết khi tiếp tục điều trị, rất ít khi phải ngừng thuốc. Cần phải theo dõi các triệu chứng như nhìn mờ, trầm cảm, viêm da, đái ra máu, phát ban, liệt dương… Nếu kéo dài phải ngừng thuốc hoặc chuyển sang thuốc khác.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Pantoprazol được dùng dưới dạng muối natri: 11,28 mg pantoprazol natri tương đương với 10 mg pantoprazol.

Đường uống: Dùng mỗi ngày một lần vào buổi sáng, trước hoặc sau bữa ăn đều được. Thuốc kháng acid có thể uống đồng thời với thuốc này.

Vì pantoprazol bị phá hủy ở môi trường acid nên phải dùng dưới dạng viên bao tan trong ruột. Khi uống pantoprazol phải nuốt cả viên, không được bẻ, nhai làm vỡ viên thuốc. Phải tuân thủ cả đợt điều trị.

Liều dùng:

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản: Uống mỗi ngày một lần từ 20 - 40 mg vào buổi sáng trong 4 tuần, có thể tăng tới 8 tuần nếu cần thiết. Để lành viêm trợt thực quản, điều trị có thể được phép kéo dài đến 16 tuần.

Điều trị duy trì có thể tiếp tục với 20 tới 40 mg mỗi ngày. Một cách khác, với các triệu chứng hay tái diễn, có thể dùng phác đồ 20 mg mỗi ngày theo nhu cầu.

Loét dạ dày - tá tràng: Uống mỗi ngày một lần 40 mg trong 2 - 4 tuần đối với loét tá tràng và 4 - 8 tuần đối với loét dạ dầy lành tính. Để tiệt trừ *H. pylori*, có thể phối hợp pantoprazol với 2 kháng sinh trong phác đồ điều trị 3 thuốc hoặc 4 thuốc trong một tuần. Một phác đồ hiệu quả gồm pantoprazol 40 mg, 2 lần mỗi ngày (uống buổi sáng và tối) phối hợp với clarithromycin 500 mg, ngày 2 lần và amoxicilin 1 g, ngày 2 lần hoặc phối hợp với clarithromycin 250 mg, ngày 2 lần và metronidazol 400 mg, ngày 2 lần.

Dự phòng loét đường tiêu hóa do thuốc chống viêm không steroid, uống ngày một lần 20 mg.

Tình trạng tăng tiết acid bệnh lý trong hội chứng Zollinger - Ellison: Uống liều khởi đầu là 80 mg mỗi ngày sau đó điều chỉnh theo yêu cầu, có thể lên tới 240 mg mỗi ngày. Nếu liều hàng ngày lớn hơn 80 mg thì chia làm 2 lần.

Đường tiêm: Pantoprazol có thể tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất trên 2 phút hoặc truyền tĩnh mạch khi bệnh nặng, chủ yếu trong loét dạ dày, tá tràng đang chảy máu.

Loét dạ dày - tá tràng, trào ngược dạ dày thực quản: Tiêm tĩnh mạch mỗi ngày một lần 40 mg, trong thời gian ít nhất 2 phút hoặc truyền tĩnh mạch trong vòng 15 phút (pha lọ 40 mg pantoprazol với 10 ml dung dịch natri clorid 0,9%, hòa loãng với 100 ml dịch truyền. Dịch truyền có thể là dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, dextrose 5% hoặc dung dịch Ringer lactat. Khi pha loãng như vậy, có thể có kết tủa tuy vậy không làm thay đổi chất lượng thuốc nhưng phải truyền qua bộ lọc của dây truyền và phải truyền riêng rẽ với các dung dịch tiêm khác.

Tương tác thuốc

Pantoprazol được chuyển hóa qua gan nhờ hệ thống enzym cytochrom P_{450}. Không loại trừ có thể có tương tác với một chất khác cũng được chuyển hóa qua chính hệ thống enzym này. Tuy nhiên không thấy có tương tác nào có ý nghĩa lâm sàng giữa pantoprazol với các thuốc như carbamazepin, cafein, diazepam, diclofenac, digoxin, ethanol, glibenclamid, metoprolol, naproxen, nifedipin, phenytoin, piroxicam, theophylin và thuốc tránh thai uống.

Giống như các thuốc ức chế bơm proton khác, pantoprazol có thể làm giảm hấp thu một số thuốc mà sự hấp thu của chúng phụ thuộc vào pH dạ dày như ketoconazol, itraconazol. Không có tương tác giữa pantoprazol với các antacid uống cùng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C, trong bao bì kín.

Quá liều và xử trí

Không có triệu chứng quá liều nào được biết ở người. Các liều tới 240 mg được tiêm trong 2 phút bằng đường tĩnh mạch mà vẫn dung nạp tốt.

Trường hợp quá liều mà có những dấu hiệu ngộ độc trên lâm sàng, thì áp dụng cách điều trị triệu chứng.

Thông tin quy chế

Pantoprazol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Amfapraz 40; Antaloc; Cadipanto; Cafocid; Dogastrol; Duomeprin; Hansazol; Hasanloc 40; Helisec; Mepantop; Meyerpanzol; Naptogast 20; Opepanto; Pandonam; Pantagi; Pantonew; Pantopil; Pantostad 40; Pantozed 40; Pipanzin; Prohibit; Razopral; Vintolox.

PAPAVERIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Papaverine hydrochloride.

Mã ATC: A03AD01, G04BE02.

Loại thuốc: Thuốc chống co thắt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 30 mg, 40 mg, 60 mg, 100 mg. Nang uống giải phóng kéo dài: 150 mg.

Thuốc tiêm: 30 mg/ml, 40 mg/2 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Papaverin là alcaloid chiết xuất từ nhựa thuốc phiện hoặc tổng hợp, thuộc nhóm benzylisoquinolin. Tác dụng điều trị chủ yếu của papaverin là chống co thắt cơ trơn. Tác dụng chống co thắt của papaverin chủ yếu ở các mạch máu gồm cơ động mạch vành, não, phổi và mạch máu ngoại vi. Papaverin cũng gây giãn cơ trơn phế quản, đường tiêu hóa, niệu quản và đường mật. Papaverin làm thư giãn cơ tim do ức chế trực tiếp tính kích thích của cơ tim, kéo dài thời gian trơ và làm giảm sự dẫn truyền.

Tác dụng chống co thắt của papaverin trực tiếp và không liên quan tới sự phân bố thần kinh ở cơ và cơ vẫn đáp ứng với thuốc và những kích thích khác gây co. Khi có tắc mạch, thuốc có thể tác dụng, do chống lại sự co mạch phản xạ ở mạch nhánh. Papaverin có hai cơ chế tác dụng chống co thắt, gồm ức chế phosphoryl-hóa do oxy-hóa và cản trở calci trong khi co cơ. Thuốc ít tác dụng trên hệ thần kinh trung ương, mặc dù liều cao có thể gây ức chế ở một số người bệnh. Cũng có hoạt tính chẹn kênh calci yếu khi dùng liều cao. Papaverin ít có tác dụng giảm đau.

Trước kia papaverin đã được dùng để chống thiếu máu não, thiếu máu ngoại vi do co thắt động mạch, thiếu máu cơ tim, co thắt phế quản hen, cơn đau thắt ngực. Tuy nhiên, tác dụng và hiệu quả không rõ rệt nên ngày nay các chỉ định này đã bị loại bỏ và thay thế bằng các thuốc có hiệu quả hơn.

Ngoài các tác dụng đã nêu trên, papaverin còn được dùng để điều trị rối loạn cương dương vật ở nam giới bằng cách tiêm thuốc vào thể hang. Tác dụng không mong muốn khi tiêm thuốc vào thể hang thường là gây cương đau dương vật kéo dài, hoặc gây nhiễm khuẩn, tụ máu tại chỗ, có thể bị xơ hóa hoặc vẹo dương vật nếu dùng trong thời gian dài.

Papaverin thường được dùng dưới dạng muối hydroclorid. Các dạng muối papaverin codecarboxylat, cromesilat, hydrobromid, nicotinat, sulfat và teprosiglat đã được dùng.

Dược động học

Papaverin hydroclorid hấp thu tốt qua đường tiêu hóa và tác dụng xuất hiện khá nhanh. Thuốc phân bố khắp cơ thể, có nồng độ cao nhất ở mô mỡ và gan. Nửa đời sinh học theo đường uống khoảng 1 - 2 giờ, nhưng trị số này thay đổi với từng người bệnh. Tuy nhiên có thể duy trì nồng độ huyết tương khá hằng định bằng cách uống thuốc cách nhau 6 giờ. Uống dạng thuốc giải phóng kéo dài có thể giải phóng liên tục papaverin hydroclorid trong thời gian 12 giờ. Có tới 90% thuốc gắn với protein huyết tương. Thuốc chuyển hóa chính và nhanh ở gan, bài tiết trong nước tiểu, chủ yếu dưới dạng liên hợp glucuronid của các chất chuyển hóa dạng phenolic. Sinh khả dụng khi uống khoảng 54%. Nửa đời của thuốc khoảng 30 - 120 phút.

Chỉ định

Papaverin có thể dùng để chống co thắt cơ trơn đường tiêu hóa, đường niệu, đường mật, nhưng không dùng để chữa co thắt mạch vành, mạch não, co thắt phế quản như trước kia. Cho nên chỉ định của papaverin chỉ nên cho khi có:

Đau bụng do tăng nhu động ruột, dạ dày.

Cơn đau quặn thận.

Cơn đau quặn mật.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với papaverin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Khi có blốc nhĩ - thất hoàn toàn và phải dùng hết sức thận trọng khi có suy giảm dẫn truyền, vì thuốc có thể gây ngoại tâm thu thất nhất thời, có thể là ngoại tâm thu hoặc cơn nhịp nhanh kịch phát.

Bệnh Parkinson.

Thận trọng

Phải dùng papaverin hydroclorid một cách hết sức thận trọng cho người bệnh tăng nhãn áp, bệnh glôcôm. Thuốc tiêm papaverin hydroclorid được dùng dưới sự giám sát của bác sỹ có kinh nghiệm. Phải tiêm tĩnh mạch chậm và rất thận trọng vì nếu tiêm nhanh, có thể gây loạn nhịp và ngừng thở dẫn đến tử vong.

Ngừng dùng papaverin khi những triệu chứng quá mẫn gan trở nên rõ ràng (triệu chứng về tiêu hóa, vàng da), hoặc thấy có tăng bạch cầu ưa eosin, hoặc khi những kết quả xét nghiệm chức năng gan biến đổi.

Không dùng cho trẻ sơ sinh do tăng nguy cơ giãn mạch não của thuốc và có thể chảy máu trong sọ.

Độ an toàn và hiệu quả của papaverin ở trẻ em chưa được xác định.

Không dùng papaverin trong thời gian dài vì có thể dẫn đến phụ thuộc vào thuốc.

Thời kỳ mang thai

Không biết papaverin có thể gây độc hại với thai nhi khi dùng cho người mang thai, hoặc có thể ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hay không. Không dùng papaverin cho người mang thai trừ khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Không biết papaverin có bài tiết trong sữa người hay không. Vì nhiều thuốc được bài tiết trong sữa người, nên cần thận trọng cân nhắc lợi ích và nguy cơ khi dùng papaverin cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Mặc dù độc tính của papaverin hydroclorid thấp sau khi uống, nhưng đã gặp những ADR do tác dụng trên các hệ thần kinh thực vật và trung ương. Những ADR về tiêu hóa, viêm gan và quá mẫn gan cũng đã được thông báo.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Tim mạch: Đỏ bừng mặt, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp nhẹ, loạn nhịp khi tiêm tĩnh mạch nhanh.

TKTW: Chóng mặt, ngủ gà, an thần, ngủ lịm, nhức đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, táo bón, chán ăn, ỉa chảy.

Gan: Quá mẫn gan, viêm gan mạn tính.

Hô hấp: Ngừng thở (nếu tiêm tĩnh mạch nhanh).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng dùng papaverin khi thấy có quá mẫn gan với những triệu chứng về tiêu hóa, vàng da, hoặc có tăng bạch cầu ưa eosin, hoặc nếu kết quả xét nghiệm chức năng gan biến đổi.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Papaverin hydroclorid có thể dùng uống hoặc tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm.

Có thể dùng papaverin uống trong hoặc sau bữa ăn, hoặc với sữa hoặc các antacid để làm giảm rối loạn tiêu hóa. Tiêm tĩnh mạch khi cần có tác dụng ngay, nhưng phải tiêm *chậm* trong thời gian 1 - 2 phút để tránh những ADR nghiêm trọng.

Liều lượng:

Uống:

Liều papaverin hydroclorid thường dùng uống cho người lớn một lần 40 - 100 mg, ngày 2 - 3 lần; có thể dùng tới 600 mg/ngày. Trong các trường hợp cần thiết, có thể dùng viên nang giải phóng kéo dài 150 mg: 1 viên/lần, ngày 3 lần hoặc 2 viên/lần, ngày 2 lần.

Tiêm:

Liều thuốc tiêm papaverin hydroclorid thường dùng cho người lớn là 30 mg; tuy nhiên có thể dùng liều 30 - 120 mg, tiêm nhắc lại cứ 3 - 4 giờ một lần, nếu cần. Trong điều trị ngoại tâm thu tim, 2 liều có thể cho cách nhau 10 phút. Người cao tuổi thường dùng liều 30 - 65 mg (hiếm khi tới 120 mg), tiêm nhắc lại cứ 3 giờ một lần. Liều tới 30 mg được phối hợp với phentolamin.

Trẻ em có thể dùng 4 - 6 mg/kg/24 giờ, chia thành 4 liều nhỏ, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch.

Tương tác thuốc

Các thuốc ức chế hệ TKTW làm tăng nhẹ tác dụng của papaverin. Morphin có tác dụng hiệp đồng với papaverin.

Khi dùng đồng thời, papaverin có thể cản trở tác dụng điều trị của levodopa ở người bệnh Parkinson; papaverin có thể phong bế các thụ thể dopamin. Tránh dùng papaverin ở người bệnh Parkinson, đặc biệt khi người bệnh này đang điều trị với levodopa.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản các chế phẩm papaverin hydroclorid ở nhiệt độ 15 - 30 °C; viên tác dụng kéo dài phải bảo quản tránh ẩm. Thuốc tiêm papaverin hydroclorid phải bảo quản tránh ánh sáng (giữ nguyên bao bì carton đến khi sử dụng) và không để đông lạnh thuốc tiêm.

Tương kỵ

Không trộn lẫn thuốc tiêm papaverin hydroclorid với dung dịch tiêm Ringer lactat vì có thể gây tủa.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Nói chung, những biểu hiện của quá liều do vận mạch không ổn định, gồm buồn nôn, nôn, yếu cơ, ức chế hệ TKTW, rung giật nhãn cầu, song thị, toát mồ hôi, đỏ bừng, chóng mặt, và nhịp tim nhanh xoang; khi quá liều nặng, papaverin ức chế mạnh hô hấp tế bào và là thuốc chẹn kênh calci yếu. Sau khi uống liều 15 g papaverin hydroclorid, đã nhận thấy có nhiễm acid với tăng thông khí, tăng glucose huyết, và giảm kali huyết.

Xử trí: Khi quá liều papaverin, phải bảo vệ đường thở của người bệnh thông khí và truyền dịch hỗ trợ. Theo dõi cẩn thận những dấu hiệu nặng đe dọa cuộc sống, các khí trong máu và các chỉ số hóa sinh trong máu.

Nếu co giật xảy ra, điều trị bằng diazepam, phenytoin hoặc phenobarbital. Khi có những co giật khó điều trị, có thể dùng thiopental hoặc halothan để gây mê, và thuốc phong bế thần kinh - cơ để gây liệt. Có thể truyền dịch tĩnh mạch, đặt chân người bệnh ở tư thế nâng cao và/hoặc có thể dùng một thuốc tăng huyết áp như dopamin, noradrenalin để điều trị hạ huyết áp. Có thể dùng calci gluconat để điều trị các tác dụng có hại về tim; theo dõi nồng độ calci huyết tương và điện tâm đồ. Không biết có thể loại bỏ papaverin bằng tăng cường bài niệu, thẩm tách màng bụng hoặc thẩm tách máu hay không.

Thông tin qui chế

Papaverin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Opispas; Paparin; Paverid.

PARACETAMOL
(Acetaminophen)

Tên chung quốc tế: Paracetamol.

Mã ATC: N02BE01.

Loại thuốc: Giảm đau; hạ sốt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang (uống): 500 mg.

Nang (chứa bột để pha dung dịch): 80 mg.

Gói để pha dung dịch uống: 80 mg, 120 mg, 150 mg/5 ml.

Dung dịch uống: 130 mg/5 ml, 160 mg/5 ml, 48 mg/ml, 167 mg/5 ml, 100 mg/ml.

Dung dịch truyền tĩnh mạch: 10 mg/ml (100 ml).

Viên nén sủi bọt: 500 mg.

Hỗn dịch: 160 mg/5 ml, 100 mg/ml.

Viên nhai: 80 mg, 100 mg, 160 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài, bao phim: 650 mg.

Viên nén bao phim: 160 mg, 325 mg, 500 mg.

Thuốc đạn: 80 mg, 120 mg, 125 mg, 150 mg, 300 mg, 325 mg, 650 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Paracetamol (acetaminophen hay N-acetyl-p-aminophenol) là chất chuyển hóa có hoạt tính của phenacetin, là thuốc giảm đau - hạ sốt hữu hiệu có thể thay thế aspirin; tuy vậy, khác với aspirin, paracetamol không có hiệu quả điều trị viêm. Với liều ngang nhau tính theo gam, paracetamol có tác dụng giảm đau và hạ sốt tương tự như aspirin.

Paracetamol làm giảm thân nhiệt ở người bệnh sốt, nhưng hiếm khi làm giảm thân nhiệt ở người bình thường. Thuốc tác động lên vùng dưới đồi gây hạ nhiệt, tỏa nhiệt tăng do giãn mạch và tăng lưu lượng máu ngoại biên.

Với liều điều trị, paracetamol ít tác động đến hệ tim mạch và hô hấp, không làm thay đổi cân bằng acid - base, không gây kích ứng, loét hoặc chảy máu dạ dày như khi dùng salicylat. Tác dụng của paracetamol trên hoạt tính cyclooxygenase chưa được biết đầy đủ. Với liều 1 g/ngày, paracetamol là một thuốc ức chế cyclooxygenase yếu. Tác dụng ức chế của paracetamol trên cyclooxygenase-1 yếu. Paracetamol thường được chọn làm thuốc giảm đau và hạ sốt, đặc biệt ở người cao tuổi và ở người có chống chỉ định dùng salicylat hoặc NSAID khác, như người bị hen, có tiền sử loét dạ dày tá tràng và trẻ em.

Paracetamol không có tác dụng trên sự kết tập tiểu cầu hoặc thời gian chảy máu.

Với liều điều trị, paracetamol chuyển hóa chủ yếu qua phản ứng liên hợp sulfat và glucuronid. Một lượng nhỏ thường chuyển thành một chất chuyển hóa độc, *N*-acetyl-*p*-benzoquinonimin (NAPQI). NAPQI được khử độc bằng glutathion và đào thải vào nước tiểu và/hoặc mật. Khi chất chuyển hóa không được liên hợp với glutathion sẽ gây độc cho các tế bào gan và gây hoại tử tế bào. Paracetamol thường an toàn khi dùng với liều điều trị, vì lượng NAPQI được tạo thành tương đối ít và glutathion tạo thành trong tế bào gan đủ liên hợp với NAPQI. Tuy nhiên, khi quá liều hoặc đôi khi với liều thường dùng ở một số người nhạy cảm (như suy dinh dưỡng, hoặc tương tác thuốc, nghiện rượu, cơ địa di truyền), nồng độ NAPQI có thể tích luỹ gây độc cho gan.

Dược động học

Hấp thu: Paracetamol được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Thức ăn có thể làm viên nén giải phóng kéo dài paracetamol chậm được hấp thu một phần. Thức ăn giàu

carbohydrat làm giảm tỷ lệ hấp thu của paracetamol. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt trong vòng 30 - 60 phút sau khi uống với liều điều trị.

Phân bố: Paracetamol phân bố nhanh và đồng đều trong phần lớn các mô của cơ thể. Khoảng 25% paracetamol trong máu kết hợp với protein huyết tương.

Thải trừ: Nửa đời huyết tương của paracetamol là 1,25 - 3 giờ, có thể kéo dài với liều gây độc hoặc ở người bệnh có thương tổn gan. Sau liều điều trị, có thể tìm thấy 90 - 100% thuốc trong nước tiểu trong ngày thứ nhất, chủ yếu sau khi liên hợp trong gan với acid glucuronic (khoảng 60%), acid sulfuric (khoảng 35%) hoặc cystein (khoảng 3%); cũng phát hiện thấy một lượng nhỏ những chất chuyển hóa hydroxyl - hoá và khử acetyl. Trẻ nhỏ ít khả năng glucuro liên hợp với thuốc hơn so với người lớn.

Paracetamol bị N-hydroxyl hóa bởi cytochrom P_{450} để tạo nên N-acetyl-benzoquinonimin (NAPQ), một chất trung gian có tính phản ứng cao. Chất chuyển hóa này bình thường phản ứng với các nhóm sulfhydryl trong glutathion và bị khử hoạt tính. Tuy nhiên, nếu uống liều cao paracetamol, chất chuyển hóa này được tạo thành với lượng đủ để làm cạn kiệt glutathion của gan; trong tình trạng đó, chất NAPQ không được liên hợp với glutathion gây độc cho tế bào gan, dẫn đến viêm và có thể dẫn đến hoại tử gan.

Chỉ định

Paracetamol được dùng rộng rãi trong điều trị các chứng đau và sốt từ nhẹ đến vừa.

Đau

Paracetamol được dùng giảm đau tạm thời trong điều trị chứng đau nhẹ và vừa. Thuốc có hiệu quả nhất là làm giảm đau cường độ thấp có nguồn gốc không phải nội tạng.

Paracetamol không có tác dụng trị thấp khớp. Paracetamol là thuốc thay thế salicylat (được ưa thích ở người bệnh chống chỉ định hoặc không dung nạp salicylat) để giảm đau nhẹ hoặc hạ sốt.

Sốt

Paracetamol thường được dùng để giảm thân nhiệt ở người bệnh sốt do mọi nguyên nhân nhưng không làm giảm thân nhiệt ở người bình thường. Tuy vậy, liệu pháp hạ sốt nói chung không đặc hiệu, không ảnh hưởng đến tiến trình của bệnh cơ bản, và có thể che lấp tình trạng bệnh của người bệnh.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với paracetamol hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Suy gan nặng.

Thận trọng

Paracetamol tương đối không độc với liều điều trị, và khi dùng dưới sự hướng dẫn của thầy thuốc. Tuy nhiên, dùng quá liều paracetamol là nguyên nhân chính gây suy gan cấp. Dùng nhiều chế phẩm chứa paracetamol (acetaminophen) đồng thời có thể dẫn đến hậu quả có hại (như quá liều paracetamol).

Phản ứng da nghiêm trọng, có khả năng gây tử vong bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân (AGEP: Acute generalized exanthematous), hội chứng Lyell tuy hiếm nhưng đã xảy ra với paracetamol, thường không phụ thuộc vào tác dụng của các thuốc khác. Tuy các thuốc giảm đau và hạ sốt khác (như NSAID) có thể gây các phản ứng tương tự, mẫn cảm chéo với paracetamol không xảy ra. Người bệnh cần phải ngừng dùng paracetamol và đi khám thầy thuốc ngay khi thấy phát ban hoặc các biểu hiện khác ở da hoặc các phản ứng mẫn cảm trong khi điều trị. Người bệnh có tiền sử có các phản ứng như vậy không nên dùng các chế phẩm chứa paracetamol.

Đôi khi có những phản ứng da gồm ban dát sần ngứa và mày đay; những phản ứng mẫn cảm khác gồm phù thanh quản, phù mạch, và những phản ứng kiểu phản vệ có thể ít khi xảy ra. Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, và giảm toàn thể huyết cầu đã xảy ra với việc sử dụng những dẫn chất p-aminophenol, đặc biệt khi dùng kéo dài các liều lớn. Giảm bạch cầu trung tính và ban xuất huyết giảm tiểu cầu đã xảy ra khi dùng paracetamol. Hiếm gặp mất bạch cầu hạt ở người bệnh dùng paracetamol.

Người bị phenylceton - niệu (nghĩa là, thiếu hụt gen xác định tình trạng của phenylalanin hydroxylase) và người phải hạn chế lượng phenylalanin đưa vào cơ thể phải được cảnh báo là một số chế phẩm paracetamol chứa aspartam, sẽ chuyển hóa trong dạ dày - ruột thành phenylalanin sau khi uống.

Một số dạng thuốc paracetamol có trên thị trường chứa sulfit có thể gây phản ứng kiểu dị ứng, gồm cả phản vệ và những cơn hen đe dọa tính mạng hoặc ít nghiêm trọng hơn ở một số người quá mẫn. Thường gặp ở người bệnh hen nhiều hơn ở người không hen.

Phải thận trọng khi dùng paracetamol cho người bị suy gan, suy thận, người nghiện rượu, suy dinh dưỡng mạn tính hoặc bị mất nước. Tránh dùng liều cao, dùng kéo dài và dùng theo đường tĩnh mạch cho người bị suy gan.

Phải dùng paracetamol thận trọng ở người bệnh có thiếu máu từ trước, vì chứng xanh tím có thể không biểu lộ rõ, mặc dù nồng độ cao ở mức nguy hiểm của methemoglobin trong máu.

Uống nhiều rượu có thể gây tăng độc tính với gan của paracetamol, nên tránh hoặc hạn chế uống rượu.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được tính an toàn của paracetamol dùng khi thai nghén liên quan đến ADR có thể có đối với phát triển thai. Do đó, chỉ nên dùng paracetamol ở người mang thai khi thật cần.

Thời kỳ cho con bú

Nghiên cứu ở người mẹ cho con bú, dùng paracetamol không thấy có ADR ở trẻ nhỏ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phản ứng da nghiêm trọng như hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, hoại tử biểu bì nhiễm độc, mụn mủ ban đỏ toàn thân cấp tuy hiếm xảy ra, nhưng có khả năng gây tử vong. Nếu thấy xuất hiện ban hoặc các biểu hiện khác về da, phải ngừng dùng thuốc và thăm khám thầy thuốc.

Ban da và những phản ứng dị ứng khác thỉnh thoảng xảy ra. Thường là ban đỏ hoặc mày đay, nhưng đôi khi nặng hơn và có thể kèm theo sốt do thuốc và thương tổn niêm mạc. Nếu thấy sốt, bọng nước quanh các hốc tự nhiên, nên nghĩ đến hội chứng Stevens-Johnson, phải ngừng thuốc ngay. Quá liều paracetamol có thể dẫn đến tổn thương gan nặng và đôi khi hoại tử ống thận cấp. Người bệnh mẫn cảm với salicylat hiếm khi mẫn cảm với paracetamol và những thuốc có liên quan. Trong một số ít trường hợp riêng lẻ, paracetamol đã gây giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và giảm toàn thể huyết cầu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Ban.

Dạ dày - ruột: Buồn nôn, nôn.

Huyết học: Loạn tạo máu (giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu), thiếu máu.

Thận: Bệnh thận, độc tính thận khi lạm dụng dài ngày.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da: Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Lyell, mụn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính.

Khác: Phản ứng quá mẫn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra ADR nghiêm trọng, phải ngừng dùng paracetamol. Về điều trị, xin đọc phần: "Quá liều và xử trí".

Khuyến cáo: Các thầy thuốc nếu kê đơn các chế phẩm phối hợp chứa paracetamol thì chế phẩm này chỉ chứa bằng hoặc ít hơn 325 mg paracetamol. Tuy liều 2 viên vẫn có thể kê đơn, nếu thích hợp, nhưng trong trường hợp này, tổng liều paracetamol là 650 mg. Phải luôn nhớ đến liều thuốc thứ 2 phối hợp.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Paracetamol thường được dùng theo đường uống. Viên nén paracetamol giải phóng kéo dài, không được nghiền nát, nhai hoặc hòa tan trong chất lỏng. Đối với người bệnh không uống được, có thể dùng dạng thuốc đạn đặt trực tràng; tuy vậy liều đặt trực tràng cần thiết để có cùng nồng độ huyết tương có thể cao hơn liều uống. Phải lắc kỹ dung dịch treo trước khi dùng.

Dung dịch để truyền tĩnh mạch phải được pha loãng với nồng độ tối thiểu là 1 mg/ml trong dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5% và phải được dùng trong vòng 1 giờ sau khi pha.

Không được dùng paracetamol để tự điều trị giảm đau quá 10 ngày ở người lớn hoặc quá 5 ngày ở trẻ em, trừ khi do thầy thuốc hướng dẫn, vì đau nhiều và kéo dài như vậy có thể là dấu hiệu của một tình trạng bệnh lý cần được chẩn đoán và điều trị có giám sát bởi thầy thuốc.

Không dùng paracetamol cho người lớn và trẻ em để tự điều trị sốt cao (trên 39,5 ºC), sốt kéo dài trên 3 ngày, hoặc sốt tái phát, trừ khi do thầy thuốc hướng dẫn, vì sốt như vậy có thể là dấu hiệu của một bệnh nặng cần được thầy thuốc chẩn đoán nhanh chóng.

Uống, đặt trực tràng: Để giảm thiểu nguy cơ quá liều, không nên cho trẻ em quá 5 liều paracetamol để giảm đau hoặc hạ sốt trong vòng 24 giờ, trừ khi do thầy thuốc hướng dẫn. Để hạ sốt sau tiêm chủng cho trẻ 2 - 3 tháng tuổi: Liều dùng là 60 mg; có thể thêm liều thứ hai sau 6 giờ nếu cần. Nếu sau đó trẻ vẫn bị sốt thì cần đi khám.

Liều lượng:

Người lớn:

Liều uống thường dùng là 0,5 - 1 g/lần, 4 - 6 giờ một lần; tối đa là 4 g/ngày. Đặt trực tràng: 0,5 - 1 g/lần, 4 - 6 giờ một lần, tối đa 4 lần/ngày.

Truyền tĩnh mạch trong 15 phút: Liều được tính theo cân nặng như sau: Trên 50 kg: Liều một lần là 1 g, cứ cách 4 - 6giờ truyền một lần, liều tối đa là 4 g/ngày. Dưới 50 kg: Liều một lần là 15 mg/kg, cứ cách 4 - 6 giờ truyền một lần; tối đa là 60 mg/kg/ngày. Không được vượt quá liều tối đa 3 g/ngày ở bệnh nhân nghiện rượu, suy dinh dưỡng mạn, bị mất nước.

Trẻ em:

Đau, sốt:

Uống: Sơ sinh 28 - 32 tuần chỉnh theo tuổi thai: 20 mg/kg một liều duy nhất; sau đó nếu cần, 10 - 15 mg/kg, cách 8 - 12 giờ, tối đa 30 mg/kg/ngày chia làm nhiều liều nhỏ. Sơ sinh trên 32 tuần chỉnh theo tuổi thai: 20 mg/kg một liều duy nhất; sau đó, 10 - 15 mg/kg cách 8 - 12 giờ nếu cần; tối đa 60 mg/kg/ngày, chia thành nhiều liều nhỏ. Trẻ em 1 - 3 tháng tuổi: 30 - 60 mg, uống nhắc lại sau 8 giờ nếu cần.

Trẻ em 3 - 6 tháng tuổi: 60 mg; Trẻ em 6 tháng - 2 tuổi: 120 mg; Trẻ em 2 - 4 tuổi: 180 mg; Trẻ em 4 - 6 tuổi: 240 mg; Trẻ em 6 - 8 tuổi: 240 - 250 mg; Trẻ em 8 - 10 tuổi: 360 - 375 mg; Trẻ em 10 - 12 tuổi: 480 - 500 mg; Trẻ em 12 - 16 tuổi: 480 - 750 mg; Trẻ em 16 - 18 tuổi: 500 mg - 1 g. Các liều cho trẻ từ 3 tháng - 18 tuổi có thể nhắc lại sau 4 - 6 giờ nếu cần, tối đa 4 liều/24 giờ.

Đặt trực tràng: Sơ sinh 28 - 32 tuần (chỉnh theo tuổi thai): Liều một lần là 20 mg/kg sau đó cứ 12 giờ lại dùng 10 - 15 mg/kg nếu cần thiết; liều tối đa là 30 mg/kg/ngày chia thành nhiều liều nhỏ. Sơ sinh > 32 tuần chỉnh theo tuổi thai: Liều ban đầu là 30 mg/kg sau đó 15 - 20 mg/kg, cứ 8 giờ một lần; tối đa là 60 mg/kg/ngày chia thành nhiều liều nhỏ. Trẻ 1 - 3 tháng tuổi: 30 - 60 mg/lần, 8 giờ một lần nếu cần thiết. Trẻ 3 tháng - 1 tuổi: 60 - 125 mg/lần; 1 - 5 tuổi: 125 - 250 mg/lần; 5 - 12 tuổi: 250 - 500 mg/lần. Trẻ 3 tháng - 12 tuổi dùng tối đa 4 lần/24 giờ. Trẻ em 12 - 18 tuổi: 500 mg cách 4 - 6 giờ/lần.

Truyền tĩnh mạch trong 15 phút: Liều được tính theo cân nặng.

Sơ sinh thiếu tháng trên 32 tuần chỉnh theo tuổi thai, 7,5 mg/kg cách 8 giờ/lần, tối đa 25 mg/kg/24 giờ. Sơ sinh: 10 mg/kg cách 4 - 6 giờ/lần; tối đa 30 mg/kg/24 giờ. Trẻ em cân nặng < 10 kg: 10 mg/kg cách 4 - 6 giờ/lần; tối đa 30 mg/kg/24 giờ. Trẻ em cân nặng 10 - 50 kg: 15 mg/kg cách nhau 4 - 6 giờ/lần; tối đa 60 mg/kg/24 giờ. Trẻ em cân nặng > 50 kg: Dùng liều như người lớn.

Đau sau phẫu thuật:

Uống: Trẻ em 1 tháng - 6 tuổi: 20 - 30 mg/kg một liều duy nhất, sau đó 15 - 20 mg/kg, cách 4 - 6 giờ/lần; tối đa 90 mg/kg/24 giờ chia thành nhiều liều nhỏ. Trẻ em 6 - 12 tuổi: 20 - 30 mg/kg (tối đa 1 g) một liều duy nhất, sau đó 15 - 20 mg/kg cách nhau 4 - 6 giờ/lần; tối đa 90 mg/kg/24 giờ (tối đa 4 g/24 giờ) chia làm nhiều liều nhỏ. Trẻ em 12 - 18 tuổi: 1 g cách nhau 4 - 6 giờ/lần (tối đa 4 liều/24 giờ).

Đường trực tràng: Trẻ em 1 - 3 tháng tuổi: 30 mg/kg một liều duy nhất, sau đó 15 - 20 mg/kg, cách 4 - 6 giờ/lần; tối đa 90 mg/kg/24 giờ chia thành nhiều liều nhỏ. Trẻ em 3 tháng - 6 tuổi: 30 - 40 mg/kg một liều duy nhất, sau đó 15 - 20 mg/kg cách nhau 4 - 6 giờ/lần; tối đa 90 mg/kg/24 giờ chia thành nhiều liều nhỏ. Trẻ em 6 - 12 tuổi: 30 - 40 mg/kg (tối đa 1 g) một liều duy nhất, sau đó 20 mg/kg cách 4 - 6 giờ/lần; tối đa 90 mg/kg/24 giờ (tối đa 4 g/24 giờ) chia thành nhiều liều nhỏ. Trẻ em 12 - 18 tuổi: 1 g cách 4 - 6 giờ/lần (tối đa 4 liều/24 giờ).

Sốt sau khi tiêm chủng ở trẻ nhỏ: Uống: Trẻ nhỏ 2 - 3 tháng tuổi: 60 mg một liều duy nhất, lặp lại 1 lần sau 4 - 6 giờ nếu cần.

Suy thận: Tiêm tĩnh mạch: $Cl_{cr} \leq 30$ ml/phút, giảm liều hàng ngày hoặc giãn rộng khoảng cách tiêm truyền giữa 2 lần truyền. Nếu uống, ở trẻ em, $Cl_{cr} < 10$ ml/phút, cho cách nhau 8 giờ/lần. Người lớn, Cl_{cr} 10 - 50 ml/phút, cho cách nhau 6 giờ/lần. $Cl_{cr} < 10$ ml/phút, cho cách nhau 8 giờ/lần.

Suy gan: Dùng thận trọng, dùng liều thấp. Tránh dùng kéo dài.

Tương tác thuốc

Thuốc uống chống đông máu: Uống dài ngày liều cao paracetamol làm tăng nhẹ tác dụng chống đông của coumarin và dẫn chất indandion. Dữ liệu nghiên cứu còn mâu thuẫn nhau và còn nghi ngờ về tương tác này, nên paracetamol được ưa dùng hơn salicylat khi cần giảm đau nhẹ hoặc hạ sốt cho người bệnh đang dùng coumarin hoặc dẫn chất indandion.

Cần phải chú ý đến khả năng gây hạ thân nhiệt nghiêm trọng ở người bệnh dùng đồng thời phenothiazin và liệu pháp hạ nhiệt (như paracetamol).

Uống rượu quá nhiều và dài ngày có thể làm tăng nguy cơ gây độc cho gan của paracetamol.

Thuốc chống co giật (gồm phenytoin, barbiturat, carbamazepin) gây cảm ứng enzym ở microsom gan, có thể làm tăng tính độc hại gan của paracetamol do tăng chuyển hóa thuốc thành những chất độc hại với gan. Ngoài ra, dùng đồng thời isoniazid với paracetamol cũng có thể dẫn đến tăng nguy cơ độc tính với gan, nhưng chưa xác định được cơ chế chính xác của tương tác này. Nguy cơ paracetamol gây độc tính gan gia tăng đáng kể ở người bệnh uống liều paracetamol lớn hơn liều khuyên dùng trong khi đang dùng thuốc chống co giật hoặc isoniazid. Thường không cần giảm liều ở người bệnh dùng đồng thời liều điều trị paracetamol và thuốc chống co giật; tuy vậy, người bệnh phải hạn chế tự dùng paracetamol khi đang dùng thuốc chống co giật hoặc isoniazid.

Probenecid có thể làm giảm đào thải paracetamol và làm tăng thời gian nửa đời trong huyết tương của paracetamol.

Isoniazid và các thuốc chống lao làm tăng độc tính của paracetamol đối với gan.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ºC; tránh để đông lạnh dung dịch hoặc hỗn dịch uống.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện

Nhiễm độc paracetamol có thể do dùng một liều độc duy nhất, hoặc do uống lặp lại liều lớn paracetamol (ví dụ, 7,5 - 10 g mỗi ngày, trong 1 - 2 ngày), hoặc do uống thuốc dài ngày. Hoại tử gan phụ thuộc liều là tác dụng độc cấp tính nghiêm trọng nhất do quá liều và có thể gây tử vong.

Buồn nôn, nôn, và đau bụng thường xảy ra trong vòng 2 - 3 giờ sau khi uống liều độc của thuốc. Methemoglobin máu, dẫn đến chứng xanh tím da, niêm mạc và móng tay là một dấu hiệu đặc trưng nhiễm độc cấp tính dẫn chất p-aminophenol; một lượng nhỏ sulfhemoglobin cũng có thể được sản sinh. Trẻ em có khuynh hướng tạo methemoglobin dễ hơn người lớn sau khi uống paracetamol.

Khi bị ngộ độc nặng, ban đầu có thể có kích thích hệ thần kinh trung ương, kích động, và mê sảng. Tiếp theo có thể là ức chế hệ thần kinh trung ương: sững sờ, hạ thân nhiệt, mệt lả, thở nhanh, nông; mạch nhanh, yếu, không đều, huyết áp thấp và suy tuần hoàn. Trụy mạch do giảm oxy huyết tương đối và do tác dụng ức chế trung tâm, tác dụng này chỉ xảy ra với liều rất lớn. Sốc có thể xảy ra nếu giãn mạch nhiều. Cơn co giật nghẹt thở gây tử vong có thể xảy ra. Thường hôn mê xảy ra trước khi chết đột ngột hoặc sau vài ngày hôn mê.

Dấu hiệu lâm sàng thương tổn gan trở nên rõ rệt trong vòng 2 đến 4 ngày sau khi uống liều độc. Aminotransferase huyết tương tăng (đôi khi tăng rất cao) và nồng độ bilirubin trong huyết tương cũng có thể tăng; thêm nữa, khi thương tổn gan lan rộng, thời gian prothrombin sẽ kéo dài. Có thể 10% người bệnh bị ngộ độc không được điều trị đặc hiệu đã có thương tổn gan nghiêm trọng; trong số đó 10% đến 20% cuối cùng chết vì suy gan. Suy thận cấp cũng xảy ra ở một số người bệnh. Sinh thiết gan phát hiện hoại tử trung tâm tiểu thùy trừ vùng quanh tĩnh mạch cửa. Ở những trường hợp không tử vong, thương tổn gan phục hồi sau nhiều tuần hoặc nhiều tháng.

Điều trị

Chẩn đoán sớm rất quan trọng trong điều trị quá liều paracetamol. Có những phương pháp xác định nhanh nồng độ thuốc trong huyết tương. Tuy vậy, không được trì hoãn điều trị trong khi chờ kết quả xét nghiệm nếu bệnh sử gợi ý là quá liều nặng. Khi nhiễm độc nặng, điều quan trọng là phải điều trị hỗ trợ tích cực. Cần rửa dạ dày trong mọi trường hợp, tốt nhất trong vòng 4 giờ sau khi uống.

Liệu pháp giải độc chính là dùng những hợp chất sulfhydryl, có lẽ tác động một phần do bổ sung dự trữ glutathion ở gan. N-acetylcystein có tác dụng khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Phải dùng thuốc giải độc ngay lập tức, càng sớm càng tốt nếu chưa đến 36 giờ kể từ khi uống paracetamol. Điều trị với N-acetylcystein có hiệu quả hơn khi cho thuốc trong thời gian dưới 10 giờ sau khi uống paracetamol. Khi cho uống, hòa loãng dung dịch N-acetylcystein với nước hoặc đồ uống không có rượu để đạt dung dịch 5% và phải uống trong vòng 1 giờ sau khi pha. Cho uống N-acetylcystein với liều đầu tiên là 140 mg/kg, sau đó cho tiếp 17 liều nữa, mỗi liều 70 mg/kg cách nhau 4 giờ một lần. Chấm dứt điều trị nếu xét nghiệm paracetamol trong huyết tương cho thấy nguy cơ độc hại gan thấp. Cũng có thể dùng N-acetylcystein theo đường tĩnh mạch: liều ban đầu là 150 mg/kg, pha trong 200 ml glucose 5%, tiêm tĩnh mạch trong 15 phút; sau đó truyền tĩnh mạch liều 50 mg/kg trong 500 ml glucose 5% trong 4 giờ; tiếp theo là 100 mg/kg trong 1 lít dung dịch trong vòng 16 giờ tiếp theo. Nếu không có dung dịch glucose 5% thì có thể dùng dung dịch natri clorid 0,9%.

ADR của N-acetylcystein gồm ban da (gồm cả mày đay, không yêu cầu phải ngừng thuốc), buồn nôn, nôn, ỉa chảy, và phản ứng kiểu phản vệ.

Nếu không có N-acetylcystein, có thể dùng methionin (xem chuyên luận Methionin). Nếu đã dùng than hoạt trước khi dùng methionin thì phải hút than hoạt ra khỏi dạ dày trước. Ngoài ra có thể dùng than hoạt và/hoặc thuốc tẩy muối do chúng có khả năng làm giảm hấp thụ paracetamol.

Thông tin qui chế

Paracetamol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

ABAB; Ace kid 80; Acefalgan; Acemol; Acepron; Acetab 325; Acete 80; Actadol 80; Agicedol; Agimol 150; Agi-Tyfedol 500; Akidmol 150; Amfadol 500; Amtexdol; Andol blue; Angintab; Anogin; Antapara; Apanol fast; Apotel; Asipandol; Atindol; Babylipgan 80; Banalcine; Bcinnalgine; Bé nóng; Bebisot 150; Befadol plus; Befadol S; Beramol; Biogesic; Biragan 80; Biragan kids 80; Bivinadol; Branfangan; Cadigesic; Ccmuphamol 650; Cemofar 150; Cemofat; Cenfena; Cenpadol; Colocol 500; Coolinol; Cophadol; Cophalgan 325; Dasagold; Dasamax; Dasamex; Deliramol; Dipalgan; Dol; Dolcetin 80; Doliprane; Dolnapan; Dolo; Donapu; Dopagan; Dopalogan; Dopiane; Dopramol; Efcilgan; Effalgin; Effebaby; Effemax; Effemigano; Effe-Nic 150; Effepaine; Effer Paralmax; Efferalgan; Efferhasan; Effer-paralmax 150; Effetalvic 250; Eutamol; Fahado; Farmadol; FEB C37; Fenakid; Fizzol; Frantamol; 0Frezefev; Fudtanol; Gidahan; Ginanalgrine; Glotadol 80; Greenfalgan; Halatamol; Hapacol; Hotanol; Ifimol; Infa - Ralgan; Jordapol; Korando; Lessenol; Lotemp; Mebi Pamidol; Medamol; Mediralgan; Mexcold 80; Meyeralgan; Misugal; Mucapten; Mypara; Napharangan; Neopyrin AM/AM; Nicnotaxgin; Nofabri; Novazine; OP.Chol; Pacegan; Pacimol 150; Pafusion; Pamoldon Extra; Panactol; Panalganeffer; Pancidol; Para - OPC; Paracetamolo Ecobi; Paracol; Paracold 250; Paradau; Para-Denk; Paradetsu; Paralgan Effer; Paralmax 650; Paralong 80; Paramed; Paramox; Parasorb; Parazacol; Partamol; Pasafe-N; Paven; Penemi; Penfiva 178; Perfalgan; Phaanedol; Pharbacol; Pletin; P-Mol; pms-Mexcold; pms-Mexcold 150; Pracetamol; Prachick; Praxandol; Prosia; Pycetol; QBI-Phadol; Qualif; Repamax P; Rhetanol ACE; Rifaxon; Robnadol; Roceta; Rocxol; Sacendol E; Sara; SaVi Para 500; Servigesic; Skdol baby; Skdol Plus; Sotragan; Sotraphar Notalzin; SP-Tamol; Staragan; Superangal; Tanafadol; Tanaoptazdon; Tatanol; Telyniol; Temol; Tenamyd actadol 500; Thebymon; Thermodol; Tiphadol 80; Topsea 500; Tovalgan; Travicol; Tuspi; Tydol 80; Tylenol 8 Hour; Vadol 100; Vetocin; Vidutamol; Vinaralgin; Viramol 500; YSPPoro; Zoragan.

PARAFIN LỎNG

Tên chung quốc tế: Liquid paraffin.

Mã ATC: A06AA01.

Loại thuốc: Nhuận tràng, thuốc bôi ngoài da.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng lỏng để uống hoặc dùng bôi ngoài.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Parafin lỏng là hỗn hợp hydrocarbon no, lỏng, có nguồn gốc từ dầu lửa, có tác dụng như một chất làm trơn, làm mềm phân, làm chậm sự hấp thu nước nên được dùng làm thuốc nhuận tràng. Sau khi uống, thuốc thể hiện tác dụng trong 6 - 8 giờ. Thuốc thường được uống vào buổi chiều, tuy nhiên không được uống ngay trước khi đi ngủ. Parafin lỏng không bị chuyển hóa trong cơ thể. Parafin lỏng còn có tác dụng làm dịu da, sạch da và được dùng làm tá dược cho thuốc mỡ.

Chỉ định

Chống táo bón.

Thụt tháo phân: Chỉ nên dùng trong các trường hợp thật cần thiết.

Điều trị các trường hợp da khô, bệnh vảy cá hoặc tăng sừng hóa.

Chống chỉ định

Không dùng parafin lỏng nếu cơ thể nhạy cảm với thuốc.

Chống chỉ định dùng đường uống cho trẻ em dưới 6 tuổi, người cao tuổi, người bệnh nằm liệt giường, ốm đau hoặc mang thai, người bệnh nuốt khó, trào ngược thực quản - dạ dày, thoát vị khe thực quản.

Không uống khi đang đau bụng, buồn nôn, nôn.

Tiêm parafin lỏng có thể gây phản ứng u hạt.

Thận trọng

Tránh hít phải parafin lỏng.

Thời kỳ mang thai

Không dùng vì khi uống kéo dài parafin lỏng đã xảy ra trường hợp hạ prothrombin huyết và bệnh chảy máu ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Không có chống chỉ định dùng cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng liều cao đường uống hoặc đường trực tràng có thể gây són phân, kích ứng hậu môn, ngứa hậu môn, có thể gây ảnh hưởng đến cơ chế phản xạ bình thường của trực tràng, tăng nhiễm khuẩn và lâu lành các thương tổn ở hậu môn - trực tràng. Giảm liều có thể giảm thiểu tình trạng són phân này.

Parafin lỏng trước đây được dùng trong một số thuốc bôi niêm mạc mũi và dùng trong nội khoa làm thuốc nhuận tràng. Hiện nay thấy rằng cả hai cách dùng này không an toàn như quan niệm trước đây. Dùng bôi niêm mạc mũi, một lượng nhỏ parafin lỏng có thể bị hít vào phổi và gây viêm phổi "dạng lipid".

Parafin lỏng, dùng liên tục với lượng lớn có thể gây chán ăn, và làm giảm sự hấp thu các vitamin tan trong mỡ (A, D, E, K) và một vài chất khác.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị triệu chứng táo bón ở người lớn và trẻ em 12 tuổi trở lên: Uống parafin lỏng 15 - 30 ml một lần mỗi ngày, uống xa bữa ăn. Nếu uống vào buổi chiều, không nên đi ngủ trong vòng 2 giờ sau khi uống. Không nên dùng kéo dài quá 1 tuần. Nếu không có kết quả, không được vượt quá liều tối đa khuyến cáo.

Trẻ em từ 6 - 11 tuổi: 5 - 15 ml một lần mỗi ngày hoặc chia từng liều nhỏ tối thiểu 5 ml mỗi lần. Parafin lỏng còn được dùng trong thành phần của một số các chế phẩm có chứa các thuốc nhuận tràng khác như cascara, magnesi hydroxyd.

Thụt tháo phân: Dùng liều 120 ml cho người lớn và trẻ em 12 tuổi trở lên trong những trường hợp thật cần thiết.

Trẻ em 2 - 11 tuổi dùng liều 30 - 60 ml.

Tương tác thuốc

Mọi thuốc nhuận tràng đều có thể làm giảm sự hấp thu của các thuốc khác uống đồng thời. Parafin lỏng có thể làm giảm sự hấp thu của các thuốc uống như vitamin tan trong dầu, caroten, thuốc tránh thai loại uống, các thuốc chống đông máu như coumarin và dẫn xuất indandion. Trong phân, dầu parafin có thể trộn với các sulfamid không hấp thu được (thí dụ phthalylsulfathiazol) làm ảnh hưởng đến tác dụng kháng khuẩn của những thuốc này. Người dùng những thuốc nói trên nên tránh dùng dầu parafin đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng.

PAROXETIN

Tên chung quốc tế: Paroxetine.

Mã ATC: N06AB05.

Loại thuốc: Chống trầm cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg paroxetin (ở dạng paroxetin hydroclorid anhydrous hoặc hemihydrat).

Hỗn dịch uống: 20 mg paroxetin/10 ml (ở dạng paroxetin hydroclorid hemihydrat).

Viên nén giải phóng kéo dài: 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg paroxetin (ở dạng paroxetin hydroclorid hemihydrat).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Paroxetin, dẫn xuất của phenylpiperidin, là một thuốc chống trầm cảm thuộc nhóm thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin tại synap trước của các tế bào thần kinh serotoninergic, làm tăng nồng độ serotonin đến synap sau, từ đó cải thiện các triệu chứng trầm cảm ở bệnh nhân trầm cảm. Giống như các thuốc chống trầm cảm cùng nhóm ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin (fluoxetin, sertralin, citalopram, fluvoxamin), paroxetin có tác dụng làm tăng nhanh nồng độ serotonin tại khe synap của tế bào thần kinh serotoninergic nhưng hiệu quả cải thiện các triệu chứng lâm sàng về trầm cảm trên bệnh nhân lại rất chậm, thường phải từ 3 - 5 tuần, do vậy trường hợp trầm cảm nặng không thể thuyên giảm ngay khi dùng bằng thuốc này.

Không như các thuốc chống trầm cảm 3 vòng cũ hoặc một vài các thuốc chống trầm cảm khác, với liều điều trị paroxetin chỉ có tác dụng ức chế chọn lọc trên kênh thu hồi serotonin mà ít có tác dụng trên các thụ thể khác như kháng cholinergic, chẹn α_1-adrenergic hoặc kháng histamin hoặc không có tác động xấu đến chức năng tâm lý - vận động và không có tác dụng nhiều đến tần số tim, huyết áp, đái tháo đường. Vì vậy, nguy cơ tác dụng phụ do kháng cholinergic (khô miệng, mờ mắt, bí tiểu, táo bón), chẹn α_1-adrenergic (hạ huyết áp tư thế đứng) hoặc kháng histamin (buồn ngủ) ít gặp khi sử dụng điều trị bằng paroxetin.

Dược động học

Paroxetin hấp thu chậm nhưng hoàn toàn ở đường tiêu hóa sau khi uống và đạt nồng độ tối đa sau 5 giờ. Thức ăn không ảnh hưởng đáng kể đến quá trình hấp thu của thuốc. Paroxetin phân bố rộng khắp trong các mô cơ thể, có thể qua hàng rào máu - não, sữa và liên kết cao với protein huyết tương, xấp xỉ 95%. Thể tích phân bố rất dao động, tuy chưa xác định được ở người, nhưng ở động vật khoảng từ 3 - 28 lít/kg. Thuốc bị chuyển hóa mạnh bước đầu ở gan bởi enzym CYP2D6 dưới dạng oxy-hóa và methyl-hóa, sau đó chất chuyển hóa này kết hợp với acid glucuronic để thải trừ qua phân (khoảng 36%) và nước tiểu (62%). Một phần nhỏ 2% paroxetin không đổi thải trừ qua nước tiểu và < 1% được thải trừ qua phân. Nửa đời của paroxetin khoảng 21 - 24 giờ. Tuy nhiên, trên bệnh nhân cao tuổi, nửa đời của thuốc có thể tăng lên đến 36 giờ. Vì paroxetin chuyển hóa rất mạnh ở gan, tổn thương gan có

thể ảnh hưởng đến thải trừ thuốc nên người bị suy gan nặng cần phải khuyến cáo dùng liều paroxetin thấp nhất ban đầu và phải thận trọng khi tăng liều ở người bệnh này. Trên bệnh nhân suy thận có Cl_{cr} < 30 ml/phút, nồng độ trung bình paroxetin trong huyết tương tăng khoảng 4 lần so với trên người khỏe mạnh. Ở người bệnh có Cl_{cr} từ 30 - 60 ml/phút, nồng độ đỉnh paroxetin huyết tương và trị số AUC cao hơn gấp khoảng 2 lần so với ở người khỏe mạnh. Vì vậy, cần khuyến cáo phải dùng paroxetin với liều thấp nhất ban đầu cho người bị suy thận nặng.

Chỉ định

Bệnh trầm cảm.
Rối loạn ám ảnh cưỡng bức.
Rối loạn hoảng sợ.
Ám ảnh sợ xã hội (rối loạn lo âu xã hội).
Rối loạn lo âu.
Rối loạn sau sang chấn tâm lý.
Rối loạn cảm xúc trước hành kinh.

Chống chỉ định

Quá mẫn với paroxetin và các thành phần của thuốc.
Người bệnh đang dùng các thuốc ức chế MAO (dùng hai loại thuốc này phải cách nhau ít nhất 2 tuần).
Phối hợp cùng với các thuốc pimozid, linezolid và thioridazin.

Thận trọng

Tránh dùng thuốc đồng thời với các chất ức chế monoamin oxydase (MAO) vì có thể gây ra hội chứng cường serotonin. Chỉ nên bắt đầu dùng các thuốc ức chế MAO khi paroxetin đã được thải trừ hoàn toàn (ít nhất 2 tuần).
Cần thận trọng giảm liều cho người bệnh có bệnh về tim mạch, gan hoặc giảm chức năng gan.
Paroxetin có thể gây ra giãn đồng tử nên cần thận trọng sử dụng cho bệnh nhân tăng nhãn áp góc đóng.
Thuốc có thể gây buồn ngủ, giảm khả năng suy xét, phán đoán, suy nghĩ hoặc khả năng vận động, nên phải thận trọng khi lái xe, vận hành máy hoặc những công việc cần tỉnh táo.
Thuốc có thể gây chóng mặt hoặc nhức đầu, nên không đứng dậy đột ngột khi đang ở tư thế nằm hoặc ngồi.
Paroxetin cần thận trọng khi sử dụng cho trẻ em hoặc thiếu niên dưới 18 tuổi vì thuốc có liên quan đến hành vi tự sát (tìm cách hoặc có ý tưởng tự sát).
Thuốc có thể gây hạ natri máu, đặc biệt ở người cao tuổi và người bệnh đang dùng thuốc lợi tiểu. Các triệu chứng hạ natri máu gồm đau đầu, mất tập trung, suy giảm trí nhớ, lú lẫn, đứng không vững. Vì vậy cần thiết khi bắt đầu sử dụng ở liều thấp nhất rồi tăng liều dần, nếu có dấu hiệu hạ natri máu thì nên ngừng điều trị và hỏi ý kiến bác sĩ.
Phải thận trọng khi dùng thuốc cho người có tiền sử co giật, phải ngừng thuốc nếu xuất hiện co giật.
Thận trọng khi sử dụng paroxetin cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu đã chứng minh khi sử dụng paroxetin với liều trên 25 mg/ngày cho phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu thai kỳ có khả năng tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh của thai nhi, đặc biệt trên hệ tim mạch. Sử dụng thuốc vào thời điểm 3 tháng cuối thai kì, trẻ sơ sinh có thể xuất hiện các triệu chứng như suy hô hấp, tím tái, ngưng thở, co giật, hạ đường huyết, liên tục khóc, rối loạn giấc ngủ, tăng áp lực phổi. Vì vậy, paroxetin không nên dùng cho phụ nữ có thai, chỉ được chỉ định khi không còn thuốc khác thay thế và cần cân nhắc lợi ích/nguy cơ của thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Paroxetin có khả năng phân bố vào sữa mẹ, do vậy có thể ảnh hưởng đến trẻ bú mẹ. Không nên dùng paroxetin cho bà mẹ đang cho con bú hoặc cần khuyên bà mẹ không nên cho con bú khi đang dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi bắt đầu điều trị, tình trạng bồn chồn, lo lắng hoặc khó ngủ có thể bị tăng lên (10 - 20% số trường hợp điều trị). Phản ứng buồn nôn lúc đầu và phụ thuộc vào liều cũng có thể xảy ra tới 10%.
Thường gặp, ADR > 1/100
Toàn thân: Mệt mỏi, chóng mặt, ra mồ hôi, ngáp, suy nhược, tăng cân.
TKTW: Chóng mặt, run, nhức đầu, giảm tập trung, suy giảm chức năng tình dục.
Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy, táo bón, chán ăn, khô miệng.
Mắt: Mờ mắt.
Da: Đổ mồ hôi.
Tâm thần: Tình trạng bồn chồn, mất ngủ, kích động, lo sợ, ngủ mơ có ác mộng.
Chuyển hóa: Tăng nồng độ cholesterol.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
TKTW: Phản ứng ngoại tháp
Tâm thần: Lú lẫn, ảo giác
Da: Phát ban da, ngứa, chảy máu bất thường dưới da.
Tuần hoàn: Nhịp tim nhanh, rối loạn huyết áp, hạ huyết áp khi thay đổi tư thế.
Tiết niệu: Bí tiểu tiện, tiểu tiện không tự chủ.
Mắt: Giãn đồng tử.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Toàn thân: Phù ngoại vi, đau cơ, đau khớp.
Tuần hoàn: Giảm tiểu cầu, nhịp tim chậm.
TKTW: Hưng cảm, lo âu, rối loạn vận động, co giật, hội chứng chân không yên, hội chứng serotonin.
Tiêu hóa: Xuất huyết tiêu hóa.
Nội tiết: Tăng prolactin huyết, chứng to vú ở nam giới, chứng tiết nhiều sữa.
Da: Dát sần, phát ban da, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc.
Gan: Viêm gan, vàng da ứ mật.
Chuyển hóa: Giảm natri huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc khi bị nổi ban da hoặc nổi mày đay. Nếu cần thiết, có thể điều trị bằng các kháng histamin hoặc/và glucocorticoid.
Có thể nhai kẹo cao su hoặc kẹo không đường, hoặc chất thay thế nước bọt để giảm khô miệng; đến bác sĩ khám nếu khô miệng kéo dài quá hai tuần.
Tất cả các người bệnh điều trị bằng thuốc chống trầm cảm do bất kỳ chỉ định nào cũng phải được giám sát chặt chẽ về tình trạng nặng lên của trầm cảm, ý định tự sát và các bất thường về hành vi, đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị và trong giai đoạn điều chỉnh liều. Bất kỳ thay đổi hành vi nào như kích động, cáu gắt, xuất hiện ý định tự sát phải thông báo cho bác sĩ điều trị. Nếu dự định ngừng thuốc, phải ngừng dần dần nhưng càng nhanh nếu có thể, tránh ngừng thuốc đột ngột.
Ngừng dùng thuốc và cho điều trị triệu chứng khi xuất hiện hội chứng serotonin. Biểu hiện gồm có: Thay đổi tình trạng tâm trí (như kích động, ảo giác, hôn mê), thần kinh thực vật không ổn định (như tim đập nhanh, huyết áp dao động, sốt cao), tăng trương lực cơ, rung giật cơ...

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Paroxetin thường được dùng theo đường uống. Với các thuốc giải kéo dài, hoặc hỗn dịch thường uống 1 lần/ngày vào buổi sáng. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu, nhưng nên uống

cùng thức ăn để giảm thiểu ADR trên đường tiêu hóa. Phải nuốt, không nhai viên giải phóng kéo dài. Hỗn dịch phải lắc đều trước khi uống. Viên thông thường paroxetin hydroclorid và paroxetin mesylat không tương đương về sinh học nên liều dùng được tính theo paroxetin.

Liều lượng:

Điều trị trầm cảm người lớn: Liều bắt đầu thường dùng là 20 mg/ngày, uống 1 lần vào buổi sáng (viên thông thường hoặc hỗn dịch) hoặc 25 mg/ngày (viên giải phóng kéo dài). Liều duy trì được thay đổi theo đáp ứng lâm sàng của mỗi người. Sau mỗi tuần điều trị có thể tăng thêm mỗi 10 mg (viên thông thường hoặc hỗn dịch) và 12,5 mg (viên giải phóng kéo dài) đến khi đạt 50 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch) và 62,5 mg/ngày (viên giải phóng kéo dài). Thông thường sau một vài tuần mới đạt được hiệu quả điều trị đầy đủ, do vậy không nên tăng quá liều quy định. Người bệnh trầm cảm phải được điều trị trong 1 thời gian đủ, ít nhất 6 tháng.

Điều trị chứng ám ảnh cưỡng bức ở người lớn: Liều khởi đầu khuyến cáo 20 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch). Nếu không đỡ, có thể tăng thêm 10 mg cách nhau ít nhất 1 tuần cho tới liều khuyến cáo 40 mg/ngày. Hiệu quả của thuốc đã được chứng minh trong thử nghiệm lâm sàng dùng liều 20 - 60 mg/ngày. Vì vậy không nên vượt quá liều 60 mg/ngày.

Điều trị hội chứng hoảng sợ ở người lớn: Liều bắt đầu khuyến cáo 10 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch) hoặc 12,5 mg (viên giải phóng kéo dài), uống 1 lần vào buổi sáng. Sau ít nhất 1 tuần điều trị có thể tăng liều lên 10 mg/ngày (viên thông thường hoặc dịch treo) hoặc 12,5 mg (viên giải phóng kéo dài), cho tới liều điều trị được khuyến cáo 40 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch) hoặc 50 mg/ngày (viên giải phóng kéo dài). Hiệu quả của thuốc đã được chứng minh trong thử nghiệm lâm sàng dùng 10 - 60 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch) hoặc 12,5 - 75 mg/ngày (viên giải phóng kéo dài). Phải điều trị trong 1 thời gian đủ để bệnh không tái phát. Thời gian này có thể kéo dài vài tháng, có khi còn lâu hơn.

Ám ảnh sợ xã hội: Khởi đầu khuyến cáo 20 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch), sau đó tăng mỗi tuần lên 10 mg, đến 60 mg/ngày.

Điều trị rối loạn lo âu ở người lớn: Liều khuyến cáo dùng ngay 20 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch), uống 1 lần vào buổi sáng, sau đó tăng mỗi tuần lên 10 mg, đến 50 mg/ngày. Thời gian điều trị ít nhất phải 8 tuần điều trị.

Chứng rối loạn sau sang chấn tâm lý ở người lớn: Liều khuyến cáo 20 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch), sau đó nếu không có dấu hiệu cải thiện, mỗi tuần tăng thêm 10 mg, đến 40 mg/ngày, nhưng liều 40 mg/ngày không chắc lợi ích hơn liều 20 mg/ngày.

Rối loạn tâm thần trước hành kinh: Liều bắt đầu 12,5 mg/ngày (viên giải phóng kéo dài), uống vào buổi sáng. Sau ít nhất 1 tuần có thể tăng liều đến 25 mg/ngày. Trong thử nghiệm lâm sàng, liều 12,5 mg/ngày và liều 25 mg/ngày đều có hiệu quả chứng minh. Cần định kỳ đánh giá lại liệu pháp.

Người cao tuổi: Liều ban đầu 10 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch) hoặc 12,5 mg (viên giải phóng kéo dài), uống 1 lần vào buổi sáng. Nếu không đỡ, có thể tăng liều tối đa 40 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch) hoặc 50 mg/ngày (viên giải phóng kéo dài).

Suy gan hoặc suy thận nặng: Liều ban đầu 10 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch) hoặc 12,5 mg (viên giải phóng kéo dài), uống 1 lần vào buổi sáng. Nếu không đỡ, có thể tăng liều tối đa 40 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch) hoặc 50 mg/ngày (viên giải phóng kéo dài).

Tính an toàn và hiệu quả của thuốc với trẻ em (< 18 tuổi) chưa được xác định.

Tương tác thuốc

Chống chỉ định dùng đồng thời paroxetin với các chất ức chế monoamin oxidase như moclobemid và selegilin (nếu dùng thì phải cách nhau ít nhất 2 tuần), vì có thể gây lú lẫn, kích động, ADR ở đường tiêu hóa, sốt cao, co giật nặng hoặc cơn tăng huyết áp.

Paroxetin ức chế mạnh các enzym gan cytochrom P_{450} 2D6. Điều trị đồng thời với các thuốc chuyển hóa nhờ enzym này và có chỉ số điều trị hẹp (thí dụ flecainid, encainid, vinblastin, carbamazepin và thuốc chống trầm cảm 3 vòng) thì phải bắt đầu hoặc điều chỉnh các thuốc này ở phạm vi liều thấp. Điều này cũng áp dụng nếu paroxetin đã được dùng trong vòng 5 tuần trước đó.

Sử dụng paroxetin với các thuốc kích thích giải phóng serotonin có thể gây ra hội chứng cường serotonin như kích động, ảo giác, hôn mê, tăng thân nhiệt, buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Chống chỉ định phối hợp paroxetin với linezolid, một chất kháng sinh nhưng có tác dụng phụ ức chế không chọn lọc monoamin oxidase, gây ra hội chứng cường serotonin.

Nồng độ các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, maprotilin hoặc trazodon trong huyết tương có thể tăng lên gấp đôi khi dùng đồng thời với paroxetin. Một số thầy thuốc khuyên nên giảm khoảng 50% liều các thuốc này khi dùng đồng thời với paroxetin.

Dùng paroxetin đồng thời với lithi có thể hoặc làm tăng hoặc giảm nồng độ lithi trong máu, và đã có trường hợp ngộ độc lithi xảy ra. Do đó, cần theo dõi nồng độ lithi trong máu.

Các thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương như thuốc chống đông máu, digitalis hoặc digitoxin, dùng đồng thời với paroxetin có thể bị đẩy ra khỏi vị trí liên kết protein, làm tăng nồng độ các thuốc tự do trong huyết tương và tăng tác dụng phụ.

Chống chỉ định phối hợp cùng với thioridazin, vì có thể làm tăng độc tính của thioridazin trên tim như kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, ngừng tim.

Chống chỉ định dùng đồng thời paroxetin với pimozid, vì có thể làm tăng 2,5 lần nồng độ pimozid, tăng độc tính trên tim của pimozid.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C, trong bao bì kín, tránh ánh sáng, trừ khi có chỉ dẫn khác của nhà sản xuất.

Quá liều và xử trí

Khi uống quá liều, triệu chứng có thể xảy ra là buồn nôn, nôn, chóng mặt, ra mồ hôi. Cũng thấy triệu chứng kích động, hưng cảm nhẹ và các dấu hiệu kích thích TKTW.

Điều trị: Chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Có thể cho dùng than hoạt và sorbitol. Duy trì hô hấp, hoạt động tim và thân nhiệt. Nếu cần, dùng thuốc chống co giật như diazepam. Các biện pháp thẩm phân máu, lợi niệu bắt buộc hoặc thay máu có lẽ không có hiệu quả do thể tích phân bố lớn và thuốc liên kết nhiều với protein.

Thông tin qui chế

Paroxetin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Bluetine; Parokey; Pavas; Paxine-20; Pharmapar; Wicky; Xalexa 30.

PEFLOXACIN MESYLAT

Tên chung quốc tế: Pefloxacin mesylate.

Mã ATC: J01MA03.

Loại thuốc: Thuốc kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao phim 400 mg;

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch 400 mg/5ml; 400 mg/125ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pefloxacin là một thuốc kháng khuẩn thuộc nhóm fluoroquinolon tổng hợp, được dùng dưới dạng mesylat. Thuốc có cấu trúc liên quan đến ciprofloxacin, enoxacin và norfloxacin. Bằng cách ngăn cản tác dụng của enzym vi khuẩn DNA gyrase, pefloxacin ức chế DNA sao chép và hoạt động. DNA gyrase có trách nhiệm trong siêu xoắn của chuỗi DNA và sửa chữa điểm đứt trên chuỗi DNA. Tác dụng diệt khuẩn của pefloxacin có thể do ức chế sửa chữa điểm đứt chuỗi DNA, tuy vậy còn có thể có các cơ chế khác.

Vi khuẩn kháng pefloxacin có thể do hai cơ chế: DNA có thể đột biến hoặc tính thấm của màng tế bào vi khuẩn đối với pefloxacin có thể bị giảm. Kháng thuốc không do plasmid mà do đột biến nhiễm sắc thể.

Phổ kháng khuẩn:

Vi khuẩn nhạy cảm (nồng độ tối thiểu ức chế [MIC] ≤ 1 microgam/ml): *Bordetella pertussis, Compylobacter, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella oxytoza, Legionella, Mobiluncus, Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Mycoplasma hominis, Neisseria, Pasteurella, Propionibacterium acnes, Proteus vulgaris, Salmonella, Shigella, Staphylococcus* nhạy cảm với methicilin, *Vibrio, Yersinia*.

Vi khuẩn nhạy cảm trung bình (thuốc có hoạt tính vừa phải *in vitro*, có hiệu quả lâm sàng tốt, nồng độ kháng khuẩn tại ổ nhiễm khuẩn cao hơn MIC): *Mycoplasma pneumoniae*.

Vi khuẩn kháng thuốc (MIC > 4 microgam/ml): *Acinetobacter baumannii, Enterococcus, Listeria monocytogenes, Mobiluncus, Mycobacterium tuberculosis, Nocardia, Staphylococcus* kháng với methicillin, *Streptococcus pneumoniae, Ureoplasma urealyticum*, vi khuẩn kỵ khí ngoại trừ *Propionibacterium acnes*.

Vi khuẩn không thường xuyên nhạy cảm: Vì tỷ lệ trường hợp kháng thuốc thay đổi, nên không thể xác định độ nhạy cảm của vi khuẩn nếu không thực hiện kháng sinh đồ đối với các vi khuẩn: *Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Providencia, Pseudomonas aeruginosa, Serratia.*

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống một liều duy nhất 400 mg, pefloxacin được hấp thu khoảng 90% trong vòng 20 phút. Thức ăn làm chậm hấp thu, nhất là thức ăn có nhiều mỡ, nhưng không tác động đến sinh khả dụng. Dùng cùng với thức ăn có thể làm giảm tỷ lệ tác dụng không mong muốn ở đường tiêu hóa.

Phân bố: Nồng độ trong huyết thanh: Sau khi tiêm truyền (1 giờ) hoặc sau khi uống (1giờ 30 phút) liều duy nhất 400 mg, nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt khoảng 4 microgam/ml. Nửa đời thải trừ trong huyết thanh khoảng 12 giờ. Sau khi dùng liều lặp lại 400 mg, cứ 12 giờ một lần bằng đường tiêm truyền hoặc uống, sau 9 liều, nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt khoảng 10 microgam/ml. Nửa đời thải trừ trong huyết thanh khoảng 12 giờ.

Khuyếch tán vào mô: Thể tích phân bố khoảng 1,7 lít/kg sau khi dùng một liều duy nhất 400 mg. Nồng độ trong mô sau khi dùng các liều lặp lại như sau: Nồng độ trong dịch nhầy phế quản: Đạt nồng độ tối đa > 5 microgam/ml ở giờ thứ 4. Tỷ lệ giữa nồng độ trong dịch nhầy phế quản và trong huyết thanh biểu hiện khả năng khuếch tán của thuốc vào dịch nhầy phế quản, tỷ lệ này gần bằng 100%. Nồng độ trong dịch não tủy: Ở người bệnh bị viêm màng não do vi khuẩn, sau khi tiêm truyền hoặc uống 3 liều 400 mg, đạt được nồng độ 4,5 microgam/ml. Đạt nồng độ 9,8 microgam/ml sau khi dùng 3 liều 800 mg. Trong điều trị viêm màng não do vi khuẩn, sau lần tiêm truyền thứ 5, nồng độ pefloxacin trong dịch não tủy đạt 89% so với nồng độ huyết tương tương ứng. Nồng độ trung bình trong nhiều mô khác nhau ở thời điểm 12 giờ sau lần cuối cùng dùng thuốc: Tuyến giáp 11,4 microgam/g; tuyến nước bọt 7,5 microgam/g; mỡ 2,2 microgam/g; da 7,6 microgam/g; niêm mạc miệng - họng 6 microgam/g; amidan 9 microgam/g; cơ 5,6 microgam/g.

Liên kết với protein huyết tương khoảng 30%.

Chuyển hóa: Sự chuyển hóa chủ yếu ở gan. Hai chất chuyển hóa chính là: Desmethylpefloxacin (hay norfloxacin) và pefloxacin N-oxyd.

Thải trừ: Ở người chức năng gan và thận bình thường:

Thuốc được thải trừ chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa, các chất này được thải trừ chủ yếu qua thận. Sự thải trừ qua thận của pefloxacin dưới dạng không đổi và của hai chất chuyển hóa chính tương đương với 41,7% liều đã dùng, đối với desmethylpefloxacin tương đương 20% và đối với pefloxacin N-oxyd tương đương với 16,2% liều đã dùng. Nồng độ pefloxacin dạng không đổi trong nước tiểu đạt khoảng 25 microgam/ml giữa giờ thứ nhất và giờ thứ 2; nồng độ còn 15 microgam/ml giữa giờ thứ 12 và giờ thứ 24. Pefloxacin dạng không đổi và 2 chất chuyển hóa vẫn được tìm thấy trong nước tiểu 84 giờ sau lần cuối cùng dùng thuốc.

Pefloxacin thải trừ qua mật chủ yếu dưới dạng không đổi, dạng liên hợp với acid glucuronic và dạng N-oxyd.

Ở người suy giảm chức năng thận:

Nồng độ huyết thanh và nửa đời của pefloxacin không thay đổi đáng kể, bất kể mức độ suy yếu của thận. Pefloxacin ít được thẩm tách (23%).

Ở người suy giảm chức năng gan:

Nghiên cứu dùng liều duy nhất 8 mg/kg ở người bệnh xơ gan cho thấy dược động học của pefloxacin có thay đổi, biểu hiện qua sự giảm nhiều thanh thải thuốc trong huyết tương, kéo theo tăng đáng kể nửa đời huyết tương (gấp 3 - 5 lần) và tăng thải trừ dạng pefloxacin không thay đổi trong nước tiểu (gấp 3 - 4 lần).

Chỉ định

Thuốc chỉ dùng cho người lớn.

Viên nén: Viêm tuyến tiền liệt cấp và mạn, kể cả các dạng nặng. Điều trị nối tiếp nhiễm khuẩn xương khớp.

Viên nén và thuốc tiêm: Nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm và tụ cầu đã được xác định nhạy cảm trong: Nhiễm khuẩn huyết và viêm màng trong tim, viêm màng não, hô hấp, tai mũi họng, thận và đường tiết niệu, phụ khoa, ổ bụng và gan mật, xương và da.

Chú ý: Vì liên cầu khuẩn và phế cầu khuẩn kháng pefloxacin nên không được dùng pefloxacin làm thuốc hàng đầu khi nghi ngờ do nhiễm các vi khuẩn đó.

Trong lúc điều trị nhiễm khuẩn do *Pseudomonas aeruginosa* và *Staphylococcus aureus*, đã có chủng kháng thuốc nên cần phối hợp với một kháng sinh khác.

Chống chỉ định

Tiền sử tổn thương gân do fluoroquinolon.

Quá mẫn với pefloxacin hoặc nhóm quinolon hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Trẻ em cho tới khi hết thời kỳ tăng trưởng vì độc tính đối với khớp ở trẻ em và thiếu niên gây bệnh khớp nặng, đặc biệt đối với các khớp lớn.

Thiếu enzym glucose-6 phosphat dehydrogenase.

Phụ nữ mang thai, phụ nữ cho con bú.

Thận trọng

Tránh phơi nắng hoặc tiếp xúc với tia cực tím trong khi điều trị và trong 4 ngày sau khi ngừng điều trị vì có nguy cơ nhạy cảm với ánh sáng.

Viêm gân đôi khi xảy ra có thể dẫn đến đứt gân, nhất là ở gân gót chân và ở người cao tuổi. Sự đứt gân thường xảy ra nhiều hơn ở người bệnh dùng corticoid dài ngày.

Viêm gân có thể xảy ra trong 48 giờ đầu điều trị và lan sang hai bên. Để giới hạn nguy cơ bị viêm gân, tránh dùng pefloxacin ở người cao tuổi, người có tiền sử viêm gân, hoặc đang điều trị dài ngày bằng corticoid hay đang luyện tập nặng. Để giảm bớt nguy cơ ở người cao tuổi, có thể giảm ½ liều. Khi bắt đầu điều trị, phải chú ý đến đau và phù ở gân gót. Phải cố định gân gót để nghỉ hai gót.

Sử dụng pefloxacin thận trọng ở người bệnh có tiền sử bị co giật hoặc có các yếu tố làm dễ bị co giật và ở người bệnh bị nhược cơ, bị suy gan nặng.

Pefloxacin thuộc nhóm quinolon. Các thuốc khác thuộc nhóm này đã gây tan máu cấp tính ở người bị thiếu enzym glucose - 6 phosphat dehydrogenase (G6PD). Tuy không có báo cáo về trường hợp tan máu nào với pefloxacin, về nguyên tắc, không dùng thuốc này cho người bị thiếu G6PD.

Tác dụng trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc

Có thể gây các ADR về thần kinh như chóng mặt, lú lẫn, ảo giác … Do đó phải báo cho người lái xe và người sử dụng máy móc biết về nguy cơ có thể xảy ra nếu sử dụng thuốc này nếu làm việc.

Thời kỳ mang thai

Vì không có nghiên cứu đầy đủ về sử dụng pefloxacin ở phụ nữ mang thai nên không dùng pefloxacin cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Vì các thuốc fluoroquinolon vào sữa mẹ và gây nguy cơ về khớp đối với trẻ bú sữa, nên ngừng cho con bú trong thời gian dùng pefloxacin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tần suất không xác định

TKTW: Co giật, giật rung cơ, lú lẫn, đau đầu, chóng mặt, ảo giác, dị cảm, dễ bị kích thích, mất ngủ, ác mộng, lạc hướng, tăng nhược cơ.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị.

Da: Nhạy cảm với ánh sáng, ban đỏ, ngứa, mày đay.

Cơ - xương: Viêm gân, đứt gân gót chân, đau cơ, đau khớp, tràn dịch khớp.

Dị ứng: Phù Quincke, sốc phản vệ.

Huyết học: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da: Hội chứng Stevens - Johnson.

TKTW: Tăng áp lực nội sọ (chủ yếu ở người trẻ tuổi sau một đợt điều trị dài ngày).

Hướng dẫn cách sử trí ADR

Khi xuất hiện các dấu hiệu viêm gân, phải để cho hai gân gót chân được nghỉ bằng cách giữ cố định một cách thích hợp, hoặc dùng đôi bít tất ôm lấy gót chân (ngay cả khi chỉ bị tổn thương ở một bên) và phải được thầy thuốc khám và chỉ dẫn.

Khi xảy ra tăng áp lực nội sọ, hãy ngừng việc dùng pefloxacin và tiến hành điều trị triệu chứng.

Liều lượng và cách dùng

Pefloxacin được dùng uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch dưới dạng mesylat. Liều lượng được biểu thị theo pefloxacin base; 558,5 mg pefloxacin mesylat tương đương với khoảng 400 mg pefloxacin.

Ở người chức năng gan bình thường

Liều trung bình 800 mg/ngày, chia làm hai lần, uống, hoặc tiêm truyền tĩnh mạch.

Uống: Uống 1 viên pefloxacin 400 mg buổi sáng và 1 viên buổi tối, vào giữa bữa ăn để tránh khó chịu đường tiêu hóa. Có thể dùng một liều tấn công 800 mg khi cho lần đầu để đạt nhanh nồng độ thuốc có hiệu quả trong máu.

Tiêm truyền tĩnh mạch: Mỗi lần tiêm truyền tĩnh mạch chậm (trong 1 giờ) dung dịch pefloxacin 400 mg/125ml chứa trong túi nhựa hoặc sau khi pha loãng 1 ống chứa 400mg pefloxacin/5ml trong 125 hoặc 250 ml dung dịch tiêm truyền glucose 5%. Tiêm truyền 2 lần mỗi ngày, 1 lần buổi sáng và 1 lần buổi tối.

Ở người suy giảm chức năng gan

Ở người suy gan hoặc người giảm lưu lượng máu tới gan, cần điều chỉnh liều bằng cách tăng khoảng cách giữa 2 lần dùng thuốc: Ngày 2 lần nếu không có vàng da, cổ trướng; ngày 1 lần nếu có vàng da; cứ 36 giờ 1 lần nếu có cổ trướng; cứ 2 ngày 1 lần nếu có vàng da và cổ trướng.

Ở bệnh nhân > 70 tuổi

Liều 400 mg/ngày, chia làm 2 lần, mỗi lần 200 mg (2 lần uống, mỗi lần nửa viên; hoặc 2 lần truyền tĩnh mạch, mỗi lần 200 mg), cách nhau 12 giờ.

Tương tác thuốc

Phải cẩn thận khi sử dụng pefloxacin đồng thời với:

Dạng thuốc viên:

Các muối sắt (dùng uống): Giảm sinh khả dụng của pefloxacin do giảm khả năng hấp thu của thuốc qua đường tiêu hóa. Nên uống các muối sắt cách xa pefloxacin hơn 2 giờ.

Các muối kẽm uống với liều > 30 mg/ngày: Giảm hấp thu pefloxacin qua đường tiêu hóa, nên uống các muối kẽm cách xa pefloxacin hơn 2 giờ.

Các muối, oxyd và hydroxyd magnesi, nhôm và calci: Giảm hấp thu pefloxacin qua đường tiêu hóa. Nên uống các thuốc này cách xa pefloxacin hơn 4 giờ.

Didanosin (DDI): Giảm hấp thu pefloxacin qua đường tiêu hóa do làm tăng pH dạ dày (có một chất kháng acid trong viên DDI). Nên uống Didanosin cách xa pefloxacin hơn 2 giờ.

Các thuốc chống đông máu dạng uống: Tăng tác dụng của thuốc chống đông máu dạng uống và nguy cơ chảy máu. Cần theo dõi INR (tỷ số chuẩn hóa quốc tế) thường xuyên hơn. Điều chỉnh liều lượng thuốc chống đông uống trong khi điều trị với pefloxacin và sau khi ngừng điều trị nếu cần.

Dạng thuốc viên, tiêm:

Theophyllin (base và muối) và aminophylin: Tăng nồng độ theophylin trong máu gây nguy cơ quá liều theophylin (do giảm chuyển hóa theophylin). Cần theo dõi về lâm sàng và nếu cần, theo dõi nồng độ theophylin trong máu.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nơi khô ráo, ở nhiệt độ không quá 30 ^{o}C, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Nếu xảy ra quá liều cấp tính, phải theo dõi sát người bệnh và cho điều trị triệu chứng. Thẩm phân máu không hiệu quả.

Thông tin quy chế

Pefloxacin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Afulocin; Cadipefcin; Efulep; Opemeflox; Peflacine; Pelovime; Vinpecine; Zentolox.

PEMIROLAST

Tên chung quốc tế: Pemirolast.

Loại thuốc: Làm bền vững dưỡng bào, chống dị ứng. Thuốc dùng trong nhãn khoa.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dung dịch thuốc nhỏ mắt 0,1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Pemirolast là một chất làm bền vững màng dưỡng bào (mastocyte) có tác dụng chống dị ứng. Pemirolast cũng có tác dụng giống như cromolyn, ức chế dưỡng bào giải phóng các chất trung gian gây viêm (như histamin, leukotrien C4, D4, E4). Thuốc ức chế phản ứng quá mẫn nhanh typ 1. Pemirolast cũng ức chế hóa ứng động của bạch cầu ưa eosin đi đến các mô của mắt, và ức chế sự giải phóng các chất trung gian gây viêm từ bạch cầu ưa eosin ở người. Mặc dù cơ chế chính xác chưa được biết, thuốc được cho là ức chế dòng ion calci đi vào dưỡng bào do kích thích của kháng nguyên. Tuy pemirolast dạng nhỏ mắt đã được chứng tỏ có hiệu quả trong viêm kết mạc dị ứng do ngứa, nhưng số liệu so sánh với tác dụng của thuốc kháng histamin tại chỗ vẫn chưa có. Kinh nghiệm cũ đã cho thấy thuốc kháng histamin dạng nhỏ mắt có tác dụng nhanh và mạnh hơn các thuốc làm bền vững dưỡng bào. Nếu người bệnh chỉ có ngứa đơn độc, thuốc kháng histamin dùng tại chỗ như levocabastin thường được lựa chọn, vì ít gây tác dụng phụ hơn pemirolast. Có thể cân nhắc dùng pemirolast cho người bệnh có triệu chứng kéo dài suốt mùa dị ứng, hoặc một số người bệnh không đáp ứng tốt với thuốc kháng histamin dùng tại chỗ. Không chỉ định pemirolast cho viêm kết mạc dị ứng nặng, nên lựa chọn steroid tại chỗ. Hiện nay chưa có số liệu lâm sàng thỏa đáng để có thể khuyến cáo nên dùng pemirolast hơn các thuốc làm bền vững dưỡng bào khác trong viêm kết mạc dị ứng (như olopatadin, cromolyn, lodoxamid, nedocromil). Olopadatin là một chất làm bền vững dưỡng bào và kháng histamin tỏ ra có ưu điểm hơn pemirolast trong đa số các chỉ định.

Dược động học
Thuốc nhỏ mắt bắt đầu tác dụng đối với viêm kết mạc dị ứng (đỡ ngứa) trong vòng 1 tuần (thường sau vài ngày điều trị, có khi tới 4 tuần).

Sau khi nhỏ 1 đến 2 giọt dung dịch nhỏ mắt vào mỗi mắt, 4 lần mỗi ngày, trong 2 tuần điều trị cho 16 người tình nguyện, đã phát hiện thấy thuốc trong huyết tương. Nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương là 4,7 ± 0,8 nanogam/ml thu được sau 0,42 ± 0,05 giờ và nửa đời thải trừ trung bình là 4,5 ± 0,2 giờ. Thuốc chuyển hóa tại gan, chất chuyển hoá pemirolast glucuronid được tìm thấy trong nước tiểu. Sau khi dùng tại chỗ, khoảng 10 - 15% liều dùng thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi.

Chỉ định
Dự phòng viêm kết mạc dị ứng.

Chống chỉ định
Quá mẫn với pemirolast.

Thận trọng
Phải đảm bảo vô khuẩn: Tránh để đầu lọ thuốc chạm vào xung quanh mắt.

Người bệnh cần phải chờ ít nhất 10 phút sau khi nhỏ thuốc mới được đeo kính áp tròng vì chất bảo quản lauralkonium clorid có thể bị hấp phụ vào kính áp tròng. Người bệnh không được sử dụng kính áp tròng nếu mắt bị đỏ.

Không sử dụng pemirolast để điều trị kích ứng mắt do đeo kính áp tròng. Cũng cần thận trọng với người bệnh có bệnh khác ở mắt.

Hiệu quả và độ an toàn của pemirolast dạng nhỏ mắt ở trẻ em dưới 3 tuổi chưa được xác nhận. Hiện chưa có thông tin về mối liên quan giữa tuổi và tác dụng của thuốc ở người cao tuổi.

Cần thận trọng khi sử dụng cho người bệnh suy gan hoặc suy thận do chưa có số liệu về dược động học ở các bệnh nhân này.

Thời kỳ mang thai
Chưa có nghiên cứu đủ lớn và có kiểm soát trên phụ nữ mang thai. Chưa rõ thuốc có qua được nhau thai hay không. Chỉ dùng pemirolast cho phụ nữ mang thai khi lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú
Chưa rõ thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, nghiên cứu trên động vật cho thấy pemirolast bài tiết vào sữa với nồng độ cao hơn nồng độ trong huyết tương. Cần thận trọng khi dùng pemirolast cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Rất thường gặp, 10 - 25%
Toàn thân: Triệu chứng giống cúm, đau đầu, viêm mũi.
Thường gặp, 1 - 5%
Mắt: Nóng mắt, khô mắt, cảm giác có vật lạ, khó chịu ở mắt.
Ngoài mắt: Dị ứng, đau lưng, đau bụng kinh, sốt, viêm phế quản, viêm xoang, ho, hắt hơi, ngạt mũi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
ADR của thuốc thường nhẹ, một số ADR tương tự như triệu chứng của bệnh đang được điều trị.

Liều lượng và cách dùng
Triệu chứng ngứa mắt sẽ giảm sau vài ngày điều trị, thông thường cần điều trị kéo dài tới 4 tuần để có được đáp ứng lâm sàng đầy đủ.
Dự phòng viêm kết mạc dị ứng - ngứa: Người lớn và trẻ em trên 3 tuổi: Nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch nhỏ mắt 0,1% vào mỗi bên mắt bị ngứa, 4 lần mỗi ngày.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 25 ^{o}C, trong bao bì kín.

Quá liều và xử trí
Hiện chưa có báo cáo về quá liều khi sử dụng dung dịch nhỏ mắt pemirolast.

Thông tin qui chế
Pemirolast kali có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Alegysal.

PENICILAMIN

Tên chung quốc tế: Penicillamine.

Mã ATC: M01CC01.

Loại thuốc: Tác nhân tạo phức, giải độc kim loại.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 125 mg, 250 mg.
Viên nang: 125 mg, 250 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Penicilamin là dimethylcystein. Trong y học chỉ dùng đồng phân D, còn đồng phân L là một chất đối kháng pyridoxin và có tác dụng độc.

Penicilamin dùng đường uống là một tác nhân giải độc trong điều trị bệnh Wilson, cystin niệu và nhiễm độc kim loại nặng. Nó còn được dùng điều trị viêm khớp dạng thấp, nhưng là thứ yếu.

Penicilamin tạo phức với Cu, Hg, Zn, Pb và làm tăng thải trừ các kim loại này qua nước tiểu.

Cơ chế trong bệnh Wilson: Một nguyên tử đồng kết hợp với 2 phân tử penicilamin nên 1 g penicilamin có thể kéo theo sự bài tiết 200 mg đồng.

Trong bệnh cystin niệu, acid amin này được đào thải nhiều. Do rất ít tan nên rất dễ bị kết tinh, tạo sỏi ở đường tiết niệu. Penicilamin tương tác với cystin tạo ra disulfid penicilamincystin dễ hòa tan và thải trừ nhiều hơn, ngăn ngừa được sự hình thành sỏi niệu và tan dần sỏi đã có trước.

Cơ chế tác dụng của penicilamin trong bệnh viêm đa khớp dạng thấp chưa được sáng tỏ. Sự thuyên giảm bệnh có thể do giảm rõ rệt nồng độ yếu tố dạng thấp IgM. Penicilamin có thể còn bảo vệ các mô khớp chống lại tác hại của gốc oxy tự do.

Sau khi uống, penicilamin được hấp thụ khoảng 50 - 70%. Nên uống xa bữa ăn để tránh sự liên kết với kim loại trong thức ăn, làm giảm tác dụng của thuốc. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt sau khi uống khoảng 2 giờ, khoảng 80% penicilamin liên kết với protein. Thuốc khuyếch tán vào khắp các mô trong cơ thể, đặc biệt gắn vào colagen và sợi đàn hồi, có thể giải thích một phần tác dụng điều trị. Lượng thuốc gắn vào colagen đào thải rất chậm trong nhiều ngày. Gan là nơi chuyển hóa chủ yếu của penicilamin. Chỉ có rất ít thuốc được đào thải dưới dạng không biến đổi. Các chất chuyển hóa đào thải ra cả phân và nước tiểu.

Chỉ định

Bệnh Wilson (xơ gan do ứ đọng đồng).

Cystin niệu.

Bệnh viêm khớp dạng thấp mà người bệnh giảm đáp ứng với thuốc điều trị thông thường, nhưng không có giá trị trong điều trị viêm cột sống dính khớp.

Điều trị nhiễm độc kim loại nặng (đồng, thủy ngân, chì).

Viêm gan mạn tính tiến triển.

Chống chỉ định

Đối với người mang thai: Thuốc có thể gây quái thai.

Người bệnh có tiền sử suy tủy, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu không tái tạo, giảm tiểu cầu nặng.

Dị ứng penicilamin, penicilin và các cephalosporin vì có thể có phản ứng chéo giữa các beta-lactam và D-penicilamin.

Lupus ban đỏ toàn thân.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng penicilamin cho người bệnh suy thận, nếu cần phải điều chỉnh liều.

Người bệnh dùng penicilamin cần được theo dõi chặt chẽ. Công thức máu và xét nghiệm phân tích nước tiểu phải làm hàng tuần trong hai tháng đầu điều trị và sau mỗi lần thay đổi liều lượng. Sau thời gian này, xét nghiệm mỗi tháng một lần. Nếu tiểu cầu giảm xuống dưới 120 000/mm^3 hoặc bạch cầu dưới 2 500/mm^3 cần ngừng thuốc. Khi công thức máu trở lại bình thường, có thể dùng lại thuốc với liều thấp.

Nếu có protein niệu cần theo dõi và định lượng nhiều lần. Nếu protein niệu tiếp tục tăng nhiều (trên 1 g/24 giờ) hoặc có huyết niệu cần ngừng thuốc hoặc giảm liều.

Nên thử nghiệm chức năng gan 6 tháng một lần. Chức năng thận cũng cần được theo dõi mỗi tháng một lần trong 6 tháng đầu, sau đó 3 tháng một lần. Nên uống bổ sung 25 mg pyridoxin mỗi ngày cho những người bệnh điều trị dài hạn với penicilamin vì thuốc này làm tăng nhu cầu về vitamin này.

Penicilamin có tác dụng trên colagen và elastin, làm chậm lành vết thương. Vì vậy nên giảm liều penicilamin xuống còn 250 mg/ngày trong 6 tuần trước khi phẫu thuật và trong thời kỳ sau mổ cho tới khi lành vết thương.

Thời kỳ mang thai

Penicilamin có thể qua nhau thai và tác động đến mô colagen trong thai, gây một số tai biến da. Đã thấy có hiện tượng quái thai sọ mặt. Trong thời kỳ mang thai, nếu thật cần thiết, dùng penicilamin với liều thấp nhất.

Có một vài quan điểm khác nhau về sự dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Có tác giả đề nghị có thể dùng thuốc trong thời kỳ mang thai trong bệnh Wilson, nhưng trong bệnh viêm khớp dạng thấp thì chống chỉ định. Có tác giả đề nghị trong bệnh Wilson cũng chống chỉ định ở 3 tháng đầu mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có đủ tài liệu về sự an toàn, do đó nếu dùng penicilamin nên ngừng cho con bú trong thời kỳ dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết ADR của penicilamin phụ thuộc vào liều. Phản ứng gây chết người có thể xảy ra do giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu do suy tủy.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Giảm khẩu vị.

Máu: Ức chế tủy xương bao gồm: Giảm tiểu cầu, bạch cầu, thiếu máu do thiếu sắt.

Tiêu hóa: Đau thượng vị, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm miệng do nấm, viêm lưỡi, viêm lợi loét, mất vị giác.

Da: Mẩn, ngứa.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Nổi mẩn ngoài da kéo theo sốt, đau khớp hoặc bệnh hạch lympho.

Máu: Ban xuất huyết do giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu, thiếu máu nhược sắc, giảm bạch cầu đơn nhân, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, suy tủy.

Tiêu hóa: Tái phát loét miệng nối dạ dày.

Da: Mày đay, viêm da tróc, hội chứng giống lupus ban đỏ.

Gan: Ứ mật, viêm gan nhiễm độc, viêm tụy.

Khớp: Viêm đa khớp.

Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại vi kể cả hội chứng Guillain-Barré, nhược cơ.

Tiết niệu - sinh dục: Hội chứng thận hư.

Mắt: Mờ mắt, giảm thị lực, viêm thần kinh mắt.

Tai: Ù tai.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da: Rụng tóc.

Toàn thân: Sốt cao.

Hô hấp: Viêm phế nang dị ứng xơ phổi, viêm phế quản, hen phế quản.

Chuyển hóa: Giảm đường huyết kết hợp với kháng thể kháng insulin.

Tiết niệu - sinh dục: Viêm mạch thận ác tính.

Các ADR khác: Viêm tuyến giáp, viêm tắc tĩnh mạch, viêm đa cơ.

Phần lớn các ADR phát triển 6 tháng sau lần điều trị đầu tiên. Ban đỏ ngoài da phát triển sớm thường mất đi sau vài ngày ngừng điều trị và thường có thể bắt đầu điều trị lại, nhưng với liều thấp hơn.

Liều lượng và cách dùng

Penicilamin nên dùng lúc đói, ít nhất 1 giờ trước bữa ăn hoặc 2 giờ sau bữa ăn.

Bệnh viêm khớp dạng thấp tiến triển nặng:

Người lớn: 125 - 250 mg/24 giờ trong 4 tuần đầu, sau đó tăng liều thêm một lượng bằng liều ban đầu, cứ 4 tuần một lần cho đến khi bệnh thuyên giảm. Liều duy trì tùy thuộc vào đáp ứng của từng cá thể, thông thường 500 - 700 mg/24 giờ chia 3 lần. Trong vài tháng đầu có thể chưa thấy cải thiện được bệnh. Một số ít người bệnh có thể phải dùng tới 2 000 mg/24 giờ để có tác dụng tốt. Nên ngừng điều trị nếu không đạt hiệu quả trong vòng 12 tháng. Khi liều dùng đáp ứng thì nên duy trì mức này 6 tháng, sau đó giảm còn 250 mg/ngày, duy trì trong vòng 2 - 3 tháng. Bệnh có thể tái phát

sau cắt thuốc. Tuy nhiên nếu dùng tiếp đợt khác thì hầu hết người bệnh đều có đáp ứng.

Trẻ em: 15 - 20 mg/kg/24 giờ, liều khởi đầu nên là 2,5 - 5,0 mg/kg/24 giờ, tăng dần 4 tuần 1 lần, dùng 3 - 6 tháng.

Người cao tuổi: Độc tính thường tăng ở người cao tuổi, không liên quan đến chức năng thận. Liều khởi đầu: 50 - 125 mg/24 giờ, trong 4 - 8 tuần, sau đó, cứ 4 tuần lại thêm 1 lượng bằng liều ban đầu cho đến khi bệnh thuyên giảm. Liều cao nhất có thể tới 1 000 mg/ngày.

Bệnh Wilson

Penicilamin là tác nhân tạo phức với đồng, tác dụng điều trị đạt kết quả cao khi phối hợp với chế độ ăn chứa ít kim loại đồng (dưới 1 mg/ngày). Người lớn: 1,5 - 2 g/24 giờ, chia nhiều lần uống 30 phút trước bữa ăn. Liều có thể giảm xuống 0,75 - 1 g/ngày khi bệnh đã kiểm soát được, bằng xác định lượng đồng qua nước tiểu 24 giờ (cần xét nghiệm 3 tháng 1 lần). Không được dùng quá 1 năm với liều 2 g /24 giờ.

Trẻ em: Có thể tới 20 mg/kg/24 giờ, chia nhiều lần, trước bữa ăn. Liều nhỏ nhất là 500 mg/24 giờ.

Người cao tuổi: Có thể tới 20 mg/kg/24 giờ, chia nhiều lần, trước bữa ăn. Liều cần được điều chỉnh cho đến khi đạt hiệu quả.

Cystin niệu: Ngăn chặn và điều trị sỏi cystin.

Điều trị sỏi:

Người lớn: 0,75 g/ngày, chia nhiều lần và đặc biệt vào lúc đi ngủ, liều tăng dần tới 1,5 - 2 g/ngày. Liều được điều chỉnh để cystin thải trừ trong nước tiểu dưới 100 mg/24 giờ. Cần uống đủ nước trong ngày (3 lít) để đảm bảo lưu lượng nước tiểu 2 ml/phút.

Trẻ em: Tới 30 mg/kg/ngày, chia nhiều lần và đặc biệt vào lúc đi ngủ, điều chỉnh liều để mức cystin niệu dưới 100 mg/ngày.

Người cao tuổi: Liều tối thiểu duy trì sao cho cystin niệu dưới 100 mg/ngày.

Phòng bệnh:

Người lớn (không có tiền sử tạo sỏi cystin nhưng lượng cystin niệu vượt quá 300 mg/24 giờ). Dùng penicilamin 250 - 750 mg/24 giờ, uống trước khi đi ngủ. Điều chỉnh liều để lượng cystin niệu đạt dưới 100 mg/24 giờ vào lúc đêm. Uống nhiều nước (3 lít) mỗi ngày.

Trẻ em: Chưa có khuyến cáo về liều dùng.

Người cao tuổi: Điều chỉnh liều sao cho cystin niệu dưới 100 mg/24 giờ.

Nhiễm độc kim loại nặng (Pb).

Người lớn: 1,5 - 2 g/24 giờ, chia làm nhiều lần, cho đến khi lượng chì trong nước tiểu ổn định 0,5 mg/ngày.

Trẻ em: 20 - 25 mg/kg/ngày, chia nhiều lần, trước bữa ăn.

Người cao tuổi: 20 mg/kg/ngày, cho đến khi lượng chì trong nước tiểu ổn định ở 0,5 mg/ngày.

Viêm gan mạn tính tiến triển

Người lớn: Để điều trị duy trì, sau khi đã kiểm soát được tiến triển của bệnh bằng corticosteroid, dùng penicilamin với liều khởi đầu là 500 mg/24 giờ, chia làm nhiều lần, rồi tăng dần trong vòng 3 tháng lên tới liều 1,25 g/24 giờ. Trong thời gian này liều corticosteroid phải giảm dần rồi ngừng hẳn. Trong quá trình điều trị, cần kiểm tra chức năng gan định kỳ để đánh giá tình trạng bệnh.

Trẻ em và người cao tuổi: Không có khuyến cáo sử dụng.

Tương tác thuốc

Khi dùng penicilamin với các hợp chất sắt, sinh khả dụng của penicilamin giảm khoảng 35%, thải trừ đồng giảm 28%. Thậm chí ngay cả lượng sắt có trong chế phẩm multivitamin cũng đủ để gây ảnh hưởng. Tương tự như vậy, các chế phẩm kháng acid chứa magnesi, nhôm làm giảm hấp thu thuốc 45% do tăng pH dạ dày, giảm hấp thu disulfid.

Probenecid làm giảm tác dụng của penicilamin trong điều trị cystin niệu.

Cloroquin hoặc hydrocloroquin phối hợp với penicilamin để điều trị viêm đa khớp dạng thấp không được lợi gì hơn mà còn gây nhiều ADR và có thể làm giảm tác dụng của thuốc.

Penicilamin phối hợp với sulfasalazin làm tăng tác dụng nhưng cũng không rõ rệt mà thường gây nhiều ADR.

Không được dùng penicilamin cho người bệnh đang điều trị muối vàng, thuốc sốt rét, thuốc độc hại tế bào, oxyphenbutazon hoặc phenylbutazon vì những thuốc này có khuynh hướng gây những ADR về máu và thận giống như của penicilamin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản chỗ khô mát dưới 25 ºC, nút kín.

Thông tin qui chế

Penicilamin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

PENTOXIFYLIN

Tên chung quốc tế: Pentoxifylline.

Mã ATC: C04AD03.

Loại thuốc: Thuốc tác dụng trên độ nhớt của máu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén giải phóng kéo dài, bao phim: 400 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pentoxifylin là một dẫn chất của xanthin có tác dụng chủ yếu làm giảm độ nhớt của máu, có thể do làm hồng cầu dễ uốn biến dạng, làm giảm bám dính và kết tập của tiểu cầu, làm giảm nồng độ fibrinogen huyết tương và làm tăng hoạt tính tiêu fibrin. Hồng cầu dễ uốn biến dạng là do ức chế phosphodiesterase và kết quả là AMP vòng tăng trong hồng cầu.

Giảm độ nhớt của máu đã cải thiện được lưu lượng máu, làm tăng lưu lượng máu đến các mô bị thiếu máu cục bộ và tăng nồng độ oxy mô ở người bị viêm tắc mạn tính động mạch ngoại biên. Pentoxifylin cũng làm tăng áp lực oxy ở vỏ não và dịch não tủy, đã được dùng để điều trị một số bệnh về tuần hoàn não. Pentoxifylin cũng ức chế sản xuất ra một cytokin, yếu tố alpha hoại tử u (TNFα) và đặc tính này đang được nghiên cứu điều trị một số bệnh.

Sau khi uống pentoxifylin ở người bị viêm tắc mạn tính động mạch ngoại biên, thuốc thường không tác động đến tần số tim, chức năng tim hoặc huyết áp toàn thân; tuy vậy, huyết áp có thể giảm ở một số người tăng huyết áp khi uống thuốc này lâu dài.

Dược động học

Việc uống pentoxifylin với thức ăn làm chậm sự hấp thu và làm giảm các nồng độ đỉnh trong huyết tương, nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. Pentoxifylin được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn (hơn 95%) sau khi uống, nhưng chịu sự chuyển hóa lần đầu mạnh ở gan (60 - 70%).

Pentoxifylin và các chất chuyển hóa phân bố vào các mô và dịch cơ thể chưa được biết đầy đủ. Có ít chứng cứ cho rằng thể tích phân bố của pentoxifylin không thay đổi nhiều ở người bị xơ gan. 45% pentoxifylin gắn kết với màng hồng cầu. Pentoxifylin được chuyển hóa đầu tiên bởi hồng cầu và sau đó bởi gan. Một số chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học. Nửa đời thải trừ của pentoxifylin là 0,4 - 0,8 giờ. Nửa đời thải trừ của các chất chuyển hóa là 1 - 1,6 giờ. Sau khi dùng nhiều liều, thời gian bắt đầu tác dụng là 2 - 4 tuần.

Thời gian đạt nồng độ tối đa: Trong vòng 2 - 4 giờ.

Pentoxifylin không tích lũy trong huyết tương sau khi uống nhiều liều ở người có chức năng thận bình thường.

Pentoxifylin được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa và thải trừ qua phân với tỷ lệ < 4%. Nửa đời thải trừ của pentoxifylin và các chất chuyển hóa kéo dài nhiều khi xơ gan và một số chất chuyển hóa có nửa đời thải trừ kéo dài khi suy thận. Sự bài tiết pentoxifylin giảm ở người bệnh cao tuổi. Pentoxifylin và các chất chuyển hóa được bài tiết qua sữa mẹ.

Chỉ định

Pentoxifylin được dùng để điều trị chứng đau cách hồi do viêm tắc động mạch ngoại vi mạn tính. Pentoxifylin có thể cải thiện chức năng của các chi và các triệu chứng của bệnh, nhưng không thể thay thế được phương pháp điều trị căn bản đối với bệnh viêm tắc mạch ngoại biên như phẫu thuật bắc cầu nối hoặc can thiệp tái tạo mạch đoạn hẹp tắc động mạch khi có chỉ định (như nong stent động mạch bằng can thiệp qua da).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với pentoxifilin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Không được dùng pentoxifylin cho người bệnh mới bị xuất huyết não và/hoặc xuất huyết võng mạc, hoặc người bệnh đã có tiền sử trước đây không dung nạp đối với pentoxifylin hoặc các dẫn xuất của methylxanthin như cafein, theophylin hoặc theobromin, nhồi máu cơ tim giai đoạn cấp, bệnh động mạch vành nặng, người bệnh có nguy cơ hoặc đang có xuất huyết nặng, loạn nhịp nặng, loét dạ dày/tá tràng.

Thận trọng

Người bệnh có tắc động mạch mãn tính các chi thường có các biểu hiện khác của bệnh xơ vữa động mạch. Pentoxifylin đã được dùng một cách an toàn để điều trị bệnh động mạch ngoại biên ở người bệnh có đồng thời các bệnh động mạch vành và động mạch não, nhưng đã có báo cáo lẻ tẻ về các trường hợp đau thắt ngực, hạ huyết áp và loạn nhịp tim. Các thử nghiệm có đối chứng cho thấy pentoxifylin không gây các ADR này nhiều hơn placebo, nhưng vì thuốc này là một dẫn xuất methylxanthin nên có thể một số người có những đáp ứng như vậy.

Nên tránh dùng pentoxifylin trong xuất huyết não, xuất huyết võng mạc nặng, loạn nhịp tim nặng và nhồi máu cơ tim cấp. Dùng thuốc thận trọng ở người bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ, huyết áp thấp hoặc không ổn định.

Pentoxifylin được coi là không an toàn đối với người bệnh có rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Người bệnh được điều trị với warfarin cần phải được theo dõi thường xuyên hơn về thời gian prothrombin, trong khi người bệnh có các yếu tố nguy cơ khác dễ có biến chứng xuất huyết (như mới được phẫu thuật, loét dạ dày - tá tràng, xuất huyết não và/hoặc xuất huyết võng mạc) cần được khám định kỳ về chảy máu, gồm xét nghiệm về tỷ lệ thể tích huyết cầu và/hoặc hemoglobin.

Sử dụng thận trọng trong người suy thận do các chất chuyển hóa có hoạt tính tích lũy ở thận dẫn đến làm tăng nguy cơ ADR.

Độ an toàn và hiệu quả đối với trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

Chưa nghiên cứu đầy đủ và chưa được kiểm chứng kỹ về dùng thuốc trên phụ nữ mang thai. Chỉ nên dùng pentoxifylin cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Pentoxifylin và các chất chuyển hóa bài tiết vào sữa mẹ. Vì pentoxifylin đã thể hiện khả năng tạo u trên chuột cống trắng, nên cần phải ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR của pentoxifylin thường liên quan đến đường tiêu hóa và hệ TKTW. Tỷ lệ ADR về đường tiêu hóa và hệ TKTW có liên quan với liều lượng. Tỷ lệ toàn bộ ADR cao hơn ở người bệnh uống pentoxifylin dưới dạng các viên thông thường so với người bệnh uống thuốc dưới dạng các viên nén giải phóng chậm. Dưới 5% tổng số người bệnh dùng thuốc phải ngừng do ADR.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn, khó tiêu.

TKTW: Hoa mắt, chóng mặt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Đau thắt ngực, đau ngực, hạ huyết áp, nhịp nhanh, loạn nhịp, đánh trống ngực.

Tiêu hoá: Ợ hơi, trướng bụng, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, ứ mật trong gan, đau bụng, táo bón, khô miệng, khát.

TKTW: Nhức đầu, run, lo lắng, kích động, chóng mặt, nhìn mờ, mất ngủ.

Huyết học: Chảy máu, giảm tiểu cầu, xuất huyết tiêu hóa.

Khác: Triệu chứng giống cúm, viêm thanh quản, nghẹt mũi, viêm kết mạc, đau tai, tiết nước bọt quá mức, đau họng, nổi hạch cổ, khó chịu, thay đổi cân nặng, giòn móng tay, mẩn ngứa, ban đỏ, sốc phản vệ, phù mạch, viêm gan, tăng men gan, tăng nồng độ fibrinogen huyết thanh, giảm bạch cầu, giảm hồng cầu, giảm tiểu cầu, ban xuất huyết. Thiếu máu không tái tạo dẫn đến tử vong ở người bệnh đã sử dụng pentoxifylin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu người bệnh tăng các ADR về tiêu hóa hoặc TKTW trong khi điều trị với pentoxifylin thì cần phải giảm liều. Nếu các ADR vẫn tồn tại sau khi giảm liều thì cần phải ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Pentoxifylin được dùng uống, tốt hơn là vào bữa ăn để giảm các rối loạn về tiêu hoá. Uống nguyên viên, không nhai, bẻ hoặc nghiền viên thuốc trước khi uống.

Liều lượng: Để điều trị chứng đi khập khiễng đau cách hồi do bệnh viêm tắc động mạch mạn tính, liều pentoxifylin thường dùng cho người lớn dưới dạng viên nén giải phóng chậm, bắt đầu mỗi lần 400 mg, ngày 2 lần, sau đó có thể tăng lên 3 lần/ngày. Nếu có các ADR về tiêu hóa hoặc TKTW, giảm liều mỗi lần 400 mg, ngày 2 lần. Nếu vẫn còn các ADR phải ngừng dùng thuốc.

Mặc dù các triệu chứng có thể giảm nhẹ ở một số người bệnh trong vòng 2 - 4 tuần, nhưng cần phải tiếp tục điều trị trong ít nhất 8 tuần để đánh giá hiệu quả, có khi phải điều trị tới 6 tháng.

Ở người bệnh suy gan hoặc suy thận nặng, cần phải giảm liều.

Suy gan: Cần giảm liều ở bệnh nhân suy gan nặng.

Suy thận: Giảm 30 - 50% liều nếu mức lọc cầu thận dưới 30 ml/phút.

Tương tác thuốc

Các thuốc uống chống đông máu và thuốc ức chế kết tập tiểu cầu: Đã có các trường hợp xuất huyết và/hoặc kéo dài thời gian prothrombin ở người bệnh dùng đồng thời pentoxifylin với các thuốc chống đông máu hoặc thuốc ức chế kết tập tiểu cầu. Cần làm xét nghiệm xác định thời gian prothrombin thường xuyên hơn đối với người bệnh được điều trị đồng thời với pentoxifylin và một thuốc chống đông máu uống, ví dụ như warfarin. Phải thực hiện xét nghiệm định kỳ về các dấu hiệu của xuất huyết, bao gồm xác định hemoglobin và tỷ lệ thể tích huyết cầu ở người bệnh dùng pentoxifylin có các yếu tố nguy cơ có khả năng gây biến chứng

xuất huyết (ví dụ như mới phẫu thuật, loét dạ dày - tá tràng, xuất huyết não và/hoặc xuất huyết võng mạc).

Các thuốc kháng acid: Việc uống đồng thời pentoxifylin với một thuốc kháng acid là nhôm hoặc magnesi hydroxyd dường như không ảnh hưởng nhiều đến tốc độ hoặc mức độ hấp thu của pentoxifylin. Mặc dù sinh khả dụng của 2 chất chuyển hóa của pentoxifylin dùng đường uống có thể bị giảm khi dùng đồng thời với thuốc kháng acid, sự giảm này không quan trọng về mặt lâm sàng. Do đó, có thể dùng đồng thời một thuốc kháng acid là nhôm và magnesi hydroxyd với pentoxifylin (ví dụ như để làm giảm các ADR về tiêu hoá).

Các thuốc khác: Các tương tác quan trọng về mặt lâm sàng không xảy ra ở người bệnh dùng pentoxifylin đồng thời với thuốc chẹn beta-adrenergic, glycosid trợ tim, thuốc lợi tiểu, thuốc chống đái tháo đường và/hoặc thuốc chống loạn nhịp. Mặc dù các tương tác quan trọng về mặt lâm sàng không xảy ra cho tới nay, vẫn cần phải theo dõi định kỳ huyết áp toàn thân ở người bệnh dùng đồng thời pentoxifylin và thuốc hạ huyết áp; nếu được chỉ định, cần phải giảm liều lượng thuốc hạ huyết áp vì ở một số người bệnh dùng riêng pentoxifylin đã có sự giảm huyết áp nhẹ. Liều cao pentoxifylin có thể tăng cường tác dụng của insulin và các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống ở bệnh nhân đái tháo đường.

Không nên phối hợp pentoxifylin với ketorolac hoặc meloxicam vì đã có báo cáo về tăng nguy cơ chảy máu, kéo dài thời gian prothrombin. Nồng độ theophylin có thể tăng lên khi phối hợp với pentoxifylin.

Cimetidin, erythromycin có thể làm tăng nồng độ huyết thanh ở trạng thái ổn định của pentoxifylin. Mối liên quan về lâm sàng của tương tác chưa rõ nhưng ADR xảy ra khi có tương tác này là đau đầu, nôn, buồn nôn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng và ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều pentoxifylin đã xảy ra ở người lớn và trẻ em. Các dữ liệu thu thập tại một trung tâm kiểm soát chất độc với trên 44 trường hợp quá liều pentoxifylin cấp tính (dùng viên nén bao tan trong ruột) cho thấy các triệu chứng thường xảy ra trong vòng 4 - 5 giờ và tồn tại trong khoảng 12 giờ sau khi uống; các triệu chứng có liên quan tới liều dùng. Nhiễm độc cấp do uống một liều duy nhất pentoxifylin tới mức tối đa 80 mg/kg, cũng đã phục hồi hoàn toàn. Các triệu chứng chính là đỏ bừng, hạ huyết áp, co giật, ngủ gà, mất ý thức, sốt và kích động. Một người bệnh đã cố ý uống 4 - 6 g pentoxifylin và đã có nhịp tim chậm nghiêm trọng (30 - 40 nhịp/phút), blốc nhĩ - thất độ một và hai, giảm kali huyết; blốc nhĩ - thất độ một tồn tại trong 18 giờ sau quá liều. Ngoài ra, người bệnh còn có các triệu chứng co cứng cơ bụng, buồn nôn, nôn và kích thích nặng.

Xử trí: Điều trị quá liều pentoxifylin nói chung bao gồm điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho ngộ độc pentoxifylin. Trong quá liều pentoxifylin cấp, cần phải rửa dạ dày ngay. Nếu người bệnh hôn mê, co giật, hoặc mất phản xạ hầu, có thể thực hiện rửa dạ dày sau khi đã đặt ống nội khí quản để ngăn cản sự hít vào các chất ở dạ dày. Sau khi rửa dạ dày có thể cho than hoạt có tác dụng ngăn ngừa sự hấp thu pentoxifylin. Điều trị hạ huyết áp hoặc co giật nếu xảy ra.

Thông tin quy chế

Pentoxifylin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Bicaprol; Ipentol; Polfillin; Trentilin Ampoule.

PERINDOPRIL

Tên chung quốc tế: Perindopril.

Mã ATC: C09AA04

Loại thuốc: Ức chế enzym chuyển đổi angiotensin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 2 mg, 4 mg, 8 mg (dạng perindopril erbumin)

Viên bao film 2,5 mg, 5 mg, 10 mg (dạng perindopril arginin).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Perindopril là một thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin, tác dụng thông qua hoạt tính của chất chuyển hóa perindoprilat. Enzym chuyển đổi này (ACE: Angiotensin Converting Enzyme) là một protease (exopeptidase) chuyển angiotensin I thành angiotensin II là một chất co mạch mạnh và thúc đẩy tế bào cơ trơn mạch máu và cơ tim tăng trưởng, đồng thời ACE gây giáng hóa bradykinin là một chất làm giãn mạch. Ức chế ACE làm giảm angiotensin II trong huyết tương, dẫn đến tăng hoạt tính của renin trong huyết tương (do ức chế hồi tác âm đến giải phóng renin) và dẫn đến giảm tiết aldosteron, nên làm giảm giữ natri và tăng giữ kali trong cơ thể. Do ACE làm bất hoạt bradykinin, ức chế ACE cũng dẫn đến tăng hoạt tính của hệ thống Kallikrein-Kinin tại chỗ và trong tuần hoàn và như vậy cũng hoạt hóa hệ thống prostaglandin. Cơ chế này cũng góp phần làm giảm huyết áp của các thuốc ức chế ACE, đồng thời một phần gây ra phản ứng phụ như ho.

Ở người tăng huyết áp, perindopril làm giảm huyết áp bằng cách làm giảm sức cản ngoại vi toàn thân, do đó lưu lượng máu ngoại vi tăng mà không tác động đến tần số tim. Thuốc thường gây giãn động mạch và có thể cả tĩnh mạch. Hạ huyết áp thế đứng và nhịp tim nhanh ít khi xảy ra, nhưng thường hay xảy ra ở người giảm natri máu hoặc giảm thể tích máu. Huyết áp trở lại bình thường trong vòng 1 tháng và vẫn ổn định không vượt quá tác dụng điều trị khi điều trị lâu dài. Ngừng điều trị không gây hiện tượng dội ngược. Tác dụng được duy trì suốt 24 giờ khi uống liều 1 lần. Giãn mạch và phục hồi tính đàn hồi của động mạch lớn đã được khẳng định kèm theo giảm phì đại thất trái.

Dùng thêm thuốc lợi tiểu sẽ tăng tối đa tác dụng hạ áp.

Ở người suy tim sung huyết, perindopril làm giảm phì đại thất trái và tình trạng thừa colagen dưới nội tâm mạc, phục hồi đặc tính isoenzym của myosin và giảm sự xuất hiện loạn nhịp tái tưới máu. Perindopril giảm tải cho tim (cả tiền và hậu tải). Perindopril làm giảm áp lực đổ đầy thất phải và trái, giảm sức kháng ngoại biên toàn thân, giảm nhẹ tần số tim, tăng cung lượng tim. Với liều được khuyến cáo, huyết áp không thay đổi rõ khi dùng liều đầu tiên cũng như lâu dài. Điều trị thuốc dài hạn không làm thay đổi chức năng thận hoặc kali máu. Thuốc không làm thay đổi dung nạp glucose, nồng độ acid uric hoặc cholesterol trong máu.

Ở bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính (đau thắt ngực ổn định) chưa có dấu hiệu lâm sàng của suy tim, thử nghiệm lâm sàng cho thấy sử dụng perindopril làm giảm được nguy cơ gặp các biến cố tim mạch trên các bệnh nhân này.

Dược động học

Sau khi uống, perindopril được hấp thu nhanh (đạt nồng độ đỉnh trong 1 giờ) và chuyển hóa mạnh, chủ yếu ở gan thành perindoprilat có hoạt tính và một số chất chuyển hóa khác không có hoạt tính bao gồm các glucuronid (sinh khả dụng: 65 - 70%). Nửa đời thải trừ của perindopril trong huyết tương là 1 giờ. Khoảng 20% được biến đổi sinh học thành perindoprilat. Nồng độ đỉnh perindoprilat trong huyết tương đạt được sau 3 - 4 giờ. Thức ăn làm giảm sự biến đổi sinh học thành perindoprilat và do đó giảm sinh khả dụng, vì vậy phải uống thuốc một lần vào buổi sáng trước khi ăn. Thể tích phân

bố của perindoprilat tự do xấp xỉ 0,2 lít/kg. Perindoprinlat gắn ít vào protein (perindoprinlat gắn vào enzym chuyển đổi angiotemin dưới 30%) nhưng phụ thuộc vào nồng độ. Perindoprilat được thải trừ trong nước tiểu và thời gian bán thải phần thuốc tự do vào khoảng 3 - 5 giờ. Sự phân ly perindoprilat gắn với enzym chuyển đổi angiotensin tạo ra thời gian bán thải "hiệu dụng" là 25 giờ để đạt được trạng thái ổn định trong 4 ngày. Không thấy hiện tượng tích lũy perindopril sau khi dùng liều lặp lại. Ở người cao tuổi, người suy tim sung huyết và người bệnh suy thận, perindoprilat thải trừ giảm hơn. Việc chỉnh liều cần dựa vào độ thanh thải creatinin. Độ thanh thải thẩm phân của perindoprilat là 70 ml/phút.

Dược động học của perindopril thay đổi ở người bị xơ gan, thanh thải thuốc mẹ ở gan bị giảm một nửa. Tuy vậy, lượng perindoprilat tạo thành không giảm, và do đó không cần phải điều chỉnh liều.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Suy tim sung huyết.

Bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính (đau thắt ngực ổn định).

Chống chỉ định

Đã có mẫn cảm với perindopril.

Có tiền sử bị phù mạch (phù Quinck) có liên quan đến việc dùng thuốc ức chế enzym chuyển.

Người mang thai hoặc cho con bú (xem thời kỳ mang thai và cho con bú).

Thận trọng

Chung:

Trường hợp suy tim, mất muối nước, nguy cơ tụt huyết áp và/hoặc suy thận: mất nhiều muối và nước (ăn nhạt hoàn toàn và/hoặc điều trị thuốc lợi tiểu), hoặc hẹp động mạch thận dẫn đến kích thích hệ renin-angiotensin. Do vậy khi chẹn hệ này bằng thuốc ức chế enzym chuyển có thể gây tụt huyết áp nhất là liều đầu và trong 2 tuần đầu điều trị, và/hoặc suy thận chức năng, đôi khi cấp tính, tuy rằng hiếm gặp và diễn ra trong một thời gian không cố định. Do đó, khi bắt đầu điều trị, cần tuân thủ một số khuyến nghị dưới đây, trong một số trường hợp đặc biệt, như sau:

Trong tăng huyết áp đã điều trị lợi tiểu từ trước, cần phải:

Ngừng thuốc lợi tiểu ít nhất 3 ngày trước khi bắt đầu dùng perindopril, rồi sau đó dùng lại nếu cần. Nếu không thể ngừng, nên bắt đầu điều trị với liều 2 mg (perindopril erbumin).

Trong tăng huyết áp động mạch thận, nên bắt đầu điều trị với liều thấp 2 mg (perindopril erbumin) (xem tăng huyết áp do mạch máu thận).

Nên đánh giá creatinin huyết tương trước khi bắt đầu điều trị và trong tháng đầu điều trị.

Trong suy tim sung huyết đã điều trị với thuốc lợi tiểu, nếu có thể nên giảm liều thuốc lợi tiểu vài ngày trước khi bắt đầu dùng perindopril.

Trên những nhóm người có nguy cơ, đặc biệt là người suy tim sung huyết nặng (độ IV), người cao tuổi, người bệnh ban đầu có huyết áp quá thấp hoặc suy chức năng thận, hoặc người bệnh đang dùng lợi tiểu liều cao, phải bắt đầu dùng liều thấp 1 mg (perindopril erbumin), dưới sự theo dõi của thầy thuốc.

Thẩm phân máu

Các phản ứng giống phản vệ (phù nề môi và lưỡi kèm khó thở và tụt huyết áp) đã được ghi nhận trong khi thẩm phân máu với màng có tính thấm cao (polyacrylonitril) trên người bệnh được điều trị thuốc ức chế enzym chuyển. Nên tránh sự phối hợp này.

Trong trường hợp suy thận

Cần chỉnh liều perindopril theo mức độ suy thận. Trên những người bệnh này, thông thường phải định kỳ kiểm tra kali huyết và creatinin.

Tăng huyết áp do mạch máu thận

Tăng huyết áp do mạch máu thận phải điều trị bằng cách tái tạo mạch máu. Tuy nhiên, perindopril có thể hữu ích cho người bệnh tăng huyết áp do mạch máu thận chờ phẫu thuật chỉnh hình hoặc khi không mổ được. Khi ấy phải bắt đầu điều trị một cách thận trọng và theo dõi chức năng thận.

Trẻ em

Vì không có nghiên cứu trên trẻ em, nên trong tình trạng hiểu biết hiện nay, perindopril chống chỉ định dùng cho trẻ em.

Trên người cao tuổi

Nên bắt đầu điều trị với liều 2 mg/ngày (perindopril erbumin), dùng 1 lần, và phải đánh giá chức năng thận trước khi bắt đầu điều trị.

Can thiệp phẫu thuật

Trong trường hợp gây mê đại phẫu, hoặc dẫn mê bằng thuốc có thể gây hạ áp, perindopril có thể gây tụt huyết áp, phải chữa bằng cách tăng thể tích máu.

Suy tim sung huyết

Trên người bệnh suy tim sung huyết từ nhẹ đến vừa, không thấy thay đổi có ý nghĩa về huyết áp khi dùng liều khởi đầu 2 mg (perindopril erbumin). Tuy vậy, trên người bệnh suy tim sung huyết nặng và người bệnh có nguy cơ, nên bắt đầu dùng liều thấp.

Đái tháo đường

Trên bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc chống đái tháo đường hoặc bằng insulin: phải kiểm tra glucose huyết trong tháng đầu điều trị bằng thuốc ức chế ACE.

Bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính (đau thắt ngực ổn định)

Nếu có một đợt diễn biến cấp trong tháng đầu điều trị bằng perindopril, cần phải đánh giá kỹ lợi ích nguy cơ trước khi tiếp tục. Phải thận trọng khi dùng perindopril hoặc các thuốc ức chế ACE khác cho các bệnh nhân hẹp van động mạch chủ, van hai lá hoặc bệnh cơ tim phì đại.

Thời kỳ mang thai

Perindopril không được dùng trong thời kỳ mang thai.

Khi đang dùng thuốc, nếu định mang thai hoặc mang thai đã được xác định, phải thay ngay điều trị bằng thuốc khác, càng sớm càng tốt. Đã có bằng chứng cho thấy nếu dùng thuốc trong ba tháng thứ 2 và thứ 3 thai kỳ, có nhiễm độc thai nhi (giảm chức năng thận, ít nước ối, chậm cốt hóa sọ), nhiễm độc sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu). Nếu đã dùng perindopril từ ba tháng thứ hai thai kỳ, nên làm siêu âm thận và sọ.

Thời kỳ cho con bú

Ở loài động vật, một lượng nhỏ perindopril được tiết vào sữa mẹ. Chưa có số liệu trên người. Không dùng cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Đau đầu, rối loạn tính khí và/hoặc giấc ngủ, suy nhược; khi bắt đầu điều trị chưa kiểm soát đầy đủ được huyết áp.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa không đặc hiệu lắm và đã có thông báo về rối loạn vị giác, chóng mặt và chuột rút.

Ngoài da: Một số ít trường hợp nổi mẩn cục bộ trên da đã được thông báo.

Hô hấp: Đôi khi thấy có triệu chứng ho, nói chung không gây khó chịu lắm; chỉ là ho khan, kiểu kích ứng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Một số dấu hiệu không có tính đặc hiệu: Bất lực, khô miệng.

Máu: Có thể thấy hemoglobin giảm nhẹ khi bắt đầu điều trị.

Sinh hóa: Tăng kali huyết, thường là thoáng qua. Có thể thấy tăng urê huyết và creatinin huyết, và hồi phục được khi ngừng điều trị.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phù mạch (phù Quinck) ở mặt, đầu chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Perindopril thường được cho uống một lần vào buổi sáng, lúc đói (trước bữa ăn).

Liều lượng:

Perindopril thường được uống dưới dạng muối erbumin hoặc muối arginin: 5 mg perindopril arginin tương ứng với 4 mg perindopril erbumin.

Trong tăng huyết áp:

Liều khuyến nghị là 4 mg perindopril erbumin (hoặc 5 mg perindopril arginin), uống một lần vào buổi sáng, nếu cần sau một tháng điều trị có thể tăng lên 8 mg perindopril erbumin (hoặc 10 mg perindopril arginin) uống một lần/ngày.

Đối với người bệnh cao tuổi, nên bắt đầu điều trị với liều 2 mg perindopril erbumin (hoặc 2,5 mg perindopril arginin) uống một lần/ngày vào buổi sáng, nếu cần sau một tháng điều trị có thể tăng lên 4 mg perindopril erbumin (hoặc 5 mg perindopril arginin).

Trong suy tim:

Bắt đầu điều trị với liều 2 mg perindopril erbumin (hoặc 2,5 mg perindopril arginin), uống một lần/ngày vào buổi sáng. Liều hữu hiệu thường dùng điều trị duy trì là từ 2 - 4 mg perindopril erbumin (hoặc 2,5 - 5 mg perindopril arginin), mỗi ngày uống một lần. Đối với người bệnh có nguy cơ (xem Thận trọng), nên bắt đầu điều trị với liều 1 mg perindopril erbumin (hoặc 1,25 mg perindopril arginin).

Trong bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính (đau thắt ngực ổn định):

Liều ban đầu là 4 mg perindopril erbumin (hoặc 5 mg perindopril arginin), uống một lần/ngày trong vòng 2 tuần, sau đó tăng dần đến 8 mg perindopril erbumin (hoặc 10 mg perindopril arginin), uống một lần/ngày nếu bệnh nhân dung nạp được.

Liều cho bệnh nhân suy thận

Trường hợp có suy thận, liều perindopril được điều chỉnh theo mức độ suy thận, dựa vào mức độ thanh thải creatinin, được tính dựa trên creatinin huyết tương, theo biểu thức Cockroft.

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{trọng lượng cơ thể (kg)}}{0{,}814 \times \text{creatinin huyết tương (micromol/lít)}}$$

(nếu là nữ thay 0,814 bằng 0,85)

Độ thanh thải creatinin	Liều khuyến cáo
30 - 60 ml/phút	2 mg perindopril erbumin (hoặc 2,5 mg perindopril arginin) một ngày
15 - 30 ml/phút	2 mg perindopril erbumin (hoặc 2,5 mg perindopril arginin) mỗi hai ngày
< 15 ml/phút	2 mg perindopril erbumin (hoặc 2,5 mg perindopril arginin) vào ngày thẩm phân.

Tương tác thuốc

Thuốc làm giảm tác dụng: Thuốc kháng viêm không steroid, corticoid, tetracosactid.

Thuốc làm tăng tác dụng: Một số người bệnh đã dùng lợi tiểu từ trước, nhất là khi mới điều trị gần đây, tác dụng hạ áp có thể sẽ trở nên quá mức khi bắt đầu dùng perindopril.

Phối hợp với thuốc an thần kinh và thuốc chống trầm cảm imipramin sẽ làm tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.

Thuốc trị đái tháo đường (insulin, thuốc uống hạ đường huyết): Cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin khác, perindopril làm tăng tác dụng hạ glucose huyết của các thuốc này.

Thuốc làm tăng độc tính: Phối hợp perindopril với các muối kali và với thuốc lợi tiểu giữ kali có nguy cơ tăng kali huyết, nhất là ở người suy thận. Không nên phối hợp những thuốc gây tăng kali huyết với thuốc ức chế enzym chuyển, trừ trường hợp hạ kali huyết. Mặc dù vậy, nếu phối hợp này tỏ ra cần thiết thì nên dùng một cách thận trọng và phải thường xuyên đánh giá kali huyết.

Lithi: Tăng lithi huyết.

Không thấy có tương tác dược động học khi dùng chung perindopril với digoxin. Không cần thay đổi liều digoxin trong trường hợp dùng chung trên người bệnh suy tim sung huyết.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 30 ^{o}C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Liên quan với tụt huyết áp.

Điều trị: Rửa dạ dày và lập ngay một đường truyền tĩnh mạch để truyền dung dịch muối đẳng trương. Perindopril có thể thẩm phân được (70 ml/phút).

Thông tin qui chế

Perindopril có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Biorindol 2; Cadovers; Cardiper; Cardovers; Cosaten; Cosipril; Covaprile 4; Covenbu; Covergim; Coversyl; Delta Perindoril Erbumine; Dicopril; Dobutil 2; Doveril; Fardopril; Fudnostra; Gloversin 4; Lirnac; Mekoperin 4; Opecosyl 2; Pedoril; Perigard-2; Periloz; Perindastad 2; Perixl; Pivesyl 8; Provinace; Rofba; Savidopril 2; Stopress; Tovecor; Toversin; Viritin; Zentoeril.

PETHIDIN HYDROCLORID
(Meperidin hydroclorid)

Tên chung quốc tế: Pethidine hydrochloride, meperidine hydrochloride.

Mã ATC: N02AB02.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau tổng hợp nhóm opioid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 50 mg, 100 mg.

Dung dịch tiêm chứa: 25 mg/ml, 50 mg/ml; 75 mg/ml, 100 mg/ml.

Dung dịch uống: 10 mg/ml; 50 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pethidin, dẫn xuất phenylpiperidin là một thuốc giảm đau tổng hợp loại opioid. Thuốc có tác dụng chủ yếu của một chất chủ vận *mu* (μ) - opioid. Pethidin được dùng để làm giảm phần lớn các thể đau vừa và nặng, kể cả đau đẻ. Thuốc này tan trong lipid nhiều hơn morphin và có tác dụng giảm đau nhanh, nhưng yếu hơn và tác dụng trong thời gian ngắn hơn nên thích hợp để làm giảm đau cấp tính, tác dụng giảm đau thường kéo dài trong 2 - 4 giờ. Vì thời gian tác dụng ngắn hơn và có tích lũy của chất chuyển hóa độc hại thần kinh norpethidin khi dùng thuốc lặp lại nên không thể dùng pethidin để điều trị đau mạn tính.

Pethidin được dùng rộng rãi làm thuốc giảm đau trong khi đẻ hoặc sau phẫu thuật. Thuốc có tác dụng trên cơ trơn yếu hơn morphin và khả năng làm tăng áp suất mật thấp hơn nên là thuốc giảm đau thích hợp hơn đối với đau do cơn sỏi mật và viêm tụy. Pethidin cũng được dùng trong chuẩn bị mê và là thuốc phụ trợ trong gây mê, cũng được dùng với các phenothiazin như promethazin để gây mê cơ sở. Pethidin có ít tác dụng đối với ho và tiêu chảy.

Dược động học

Pethidin hydroclorid được hấp thu qua đường tiêu hóa nhưng chỉ khoảng 50% thuốc đến đại tuần hoàn do bị chuyển hóa lần đầu

qua gan. Sự hấp thu sau khi tiêm bắp thay đổi. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được ở 1 - 2 giờ sau khi uống. Thuốc gắn vào protein huyết tương khoảng 60 - 80%.

Pethidin được chuyển hóa trong gan do bị thủy phân thành acid pethidinic (acid meperidinic) hoặc bị loại methyl thành norpethidin (normeperidin) và thủy phân thành acid norpethidinic (acid normeperidinic), tiếp theo đó bị kết hợp một phần với acid glucuronic. Norpethidin có hoạt tính dược lý và sự tích lũy chất này có thể dẫn đến ngộ độc.

Pethidin có nửa đời thải trừ trong huyết tương khoảng 3 - 6 giờ ở người khỏe mạnh; chất chuyển hóa norpethidin được thải trừ chậm hơn, với nửa đời tối đa khoảng 20 giờ. Cả pethidin và norpethidin xuất hiện trong dịch não tủy. Ở các trị số thông thường của pH nước tiểu hoặc nếu nước tiểu có tính chất kiềm, chỉ một lượng nhỏ pethidin được bài tiết ở dạng không đổi; sự bài tiết pethidin và norpethidin trong nước tiểu tăng lên khi tăng độ acid của nước tiểu. Pethidin đi qua nhau thai và được phân bố vào trong sữa người.

Nửa đời thải trừ của pethidin kéo dài và sự thanh thải trong huyết tương giảm khi dùng gần lúc phẫu thuật so với sau khi phẫu thuật. Trong khi đẻ, dược động học của pethidin phụ thuộc vào cách dùng. Khi tiêm bắp ở các vị trí khác nhau, sự hấp thu pethidin từ cơ mông bị giảm, và tiêm vào cơ delta thích hợp hơn.

Không thấy sự khác nhau có ý nghĩa thống kê trong các thông số dược động học đối với việc tiêm bắp vào cơ delta và cơ mông ở người bệnh cao tuổi sau khi phẫu thuật. Tuy vậy, có sự khác nhau đáng kể giữa các người bệnh đối với cả hai vị trí. Do đó, để bảo đảm thuốc tác dụng nhanh và có được nồng độ ổn định, nên tiêm tĩnh mạch khi sử dụng sau phẫu thuật cho người cao tuổi. Ở người cao tuổi, tốc độ thải trừ pethidin chậm hơn so với ở người trẻ tuổi.

Đối với bệnh nhân xơ gan, nửa đời tận cùng của pethidin kéo dài tới khoảng 7 giờ so với 3 giờ ở người khỏe mạnh. Ở bệnh nhân xơ gan và mắc viêm gan siêu vi khuẩn cấp tính, sự thanh thải pethidin giảm 50%. Ở bệnh nhân suy thận, sự gắn của pethidin với protein huyết tương giảm và bằng 31,8% so với 58,2% ở người khỏe mạnh và sự thải trừ pethidin kéo dài. Norpethidin tích lũy dẫn đến các triệu chứng quá liều.

Chỉ định

Giảm đau trong trường hợp đau vừa và đau nặng.

Giảm đau trong sản khoa.

Dùng trong chuẩn bị mê.

Thuốc phụ trợ cho gây mê.

Chống chỉ định

Dị ứng với pethidin hay với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Bệnh gan nặng, suy chức năng gan nặng có kèm theo rối loạn về đường mật.

Suy thận nặng.

Suy hô hấp, bệnh phổi nghẽn mạn tính, hen phế quản.

Tăng áp lực nội sọ, tổn thương não.

Lú lẫn, kích động, co giật.

Đau bụng chưa có chẩn đoán.

Đang dùng thuốc ức chế MAO hoặc đã ngừng dùng thuốc này chưa quá 14 ngày.

Thận trọng

Pethidin là một thuốc gây nghiện, sẽ xảy ra nghiện thuốc sau khi dùng nhiều liều liên tiếp. Việc ngừng thuốc đột ngột sau khi dùng dài ngày có thể dẫn đến hội chứng cai thuốc. Hội chứng này xuất hiện nhanh hơn so với morphin.

Cần theo dõi suy hô hấp và tuần hoàn khi tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, đặc biệt đối với các bệnh nhân nặng có suy nội tạng (thận, phổi, tuần hoàn).

Phải sử dụng pethidin thận trọng cho người bệnh có tiền sử co giật hoặc nhịp tim nhanh trên tâm thất. Pethidin gây những đợt tăng huyết áp ở bệnh nhân có u tế bào ưa crôm, tác dụng này được chặn bởi labetalol. Cũng như các thuốc giải phóng histamin có tính chất giống thuốc phiện khác, phải sử dụng thận trọng pethidin ở các người bệnh này.

Cần thận trọng khi sử dụng pethidin cho người bệnh suy thận. Ở người bệnh suy thận được dùng các liều lặp lại pethidin, đã có các biểu hiện kích thích hệ TKTW, kể cả cơn động kinh và co giật cơ do tích lũy chất chuyển hóa norpethidin.

Thời kỳ mang thai

Pethidin được dùng rộng rãi để giảm đau trong khi đẻ. Thuốc nhanh chóng đi qua nhau thai và giống như các thuốc giảm đau có tính chất giống thuốc phiện khác, có thể gây suy giảm hô hấp ở trẻ sơ sinh, mặc dù ít hơn morphin. Trẻ sơ sinh có thể chuyển hóa pethidin, mặc dù chậm hơn người lớn. Cần sử dụng pethidin một cách đúng đắn để tránh gây nghiện thuốc cho mẹ và trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Không thấy ADR ở trẻ nhỏ bú sữa người mẹ đang dùng pethidin, do đó phụ nữ dùng pethidin có thể cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỷ lệ trường hợp có các ADR sau khi uống là 4,3%. Tỷ lệ này sau khi tiêm pethidin là 3,1%. Tỷ lệ có ADR trên hệ TKTW là 1,1%.

Thường gặp, ADR > 1/100

Da: Phản ứng tại chỗ sau khi tiêm.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Miễn dịch: Tăng nồng độ histamin trong huyết tương, kèm theo giảm huyết áp, nhịp tim nhanh, ban đỏ, tăng nồng độ adrenalin trong huyết tương.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Lú lẫn, lo âu, tình trạng kích động, cơn động kinh, run, co giật cơ, co giật, ảo giác (thường gặp ở bệnh nhân suy thận hoặc dùng thuốc với liều độc).

Tiêu hóa: Táo bón.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Miễn dịch: Phản ứng quá mẫn toàn thân, phản ứng phản vệ.

ADR dài ngày: Nghiện thuốc.

Đối với bệnh nhân bị đau được điều trị với pethidin và được xác nhận là nghiện thuốc, cần phải đánh giá về ý định tự sát, điều trị các bệnh tâm thần mắc đồng thời và xác định các yếu tố làm chứng đau xấu đi nhanh. Nhân viên y tế phải được huấn luyện về sử dụng thuốc giảm đau có tính chất giống thuốc phiện và về khái niệm nghiện thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Mỗi lần uống thuốc dưới dạng dung dịch phải uống cùng với khoảng nửa cốc nước vì dung dịch thuốc không pha loãng có thể gây tê niêm mạc miệng. Nếu phải dùng thuốc nhiều lần thì nên tiêm bắp. Nếu tiêm bắp pethidin thì phải tiêm vào bắp thịt lớn, chú ý tránh thân dây thần kinh. Nếu phải tiêm pethidin vào tĩnh mạch thì cần giảm liều và phải tiêm thật chậm, tốt nhất là nên pha loãng rồi mới tiêm. Khi tiêm, nhất là tiêm tĩnh mạch, phải cho người bệnh nằm. Trong lúc tiêm và sau khi tiêm tĩnh mạch phải có sẵn sàng thuốc giải độc, oxygen và phương tiện hỗ trợ hô hấp. Ít khi tiêm pethidin dưới da vì gây đau và làm cứng chỗ tiêm. Để tránh quen thuốc và nghiện thuốc, cần sử dụng pethidin với liều thấp nhất có hiệu quả và càng thưa càng tốt. Phải giảm bớt từ 25 đến 50% liều pethidin khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế hệ TKTW khác.

Liều lượng:

Để *giảm đau,* uống 50 - 150 mg/lần, cứ cách 4 giờ một lần nếu cần thiết. Cũng có thể dùng tiêm bắp hoặc tiêm dưới da với liều mỗi lần

25 - 100 mg và tiêm tĩnh mạch chậm với liều mỗi lần 25 - 50 mg, và tiêm lặp lại sau 4 giờ. Đối với đau sau phẫu thuật, có thể dùng các liều tiêm dưới da hoặc tiêm bắp cứ cách 2 - 3 giờ một lần nếu cần thiết. Nên chuyển sang các thuốc giảm đau khác để tránh các biến chứng do suy tuần hoàn, hô hấp sau mổ.

Để *giảm đau trong sản khoa*, có thể tiêm bắp hoặc tiêm dưới da 50 mg ngay khi các co bóp xảy ra ở các khoảng cách đều đặn. Có thể tiêm lặp lại liều này sau 1 - 3 giờ. Cần lưu ý theo dõi hô hấp, tuần hoàn nếu dùng nhiều lần.

Để *chuẩn bị mê*, có thể tiêm bắp 25 - 100 mg khoảng 1 giờ trước phẫu thuật. Cũng có thể tiêm dưới da với các liều tương tự. Để dùng làm chất phụ trợ cho gây mê, có thể tiêm chậm tĩnh mạch 10 - 25 mg.

Liều lượng cho trẻ em

Pethidin được dùng để làm giảm đau cấp tính vừa và nặng và để chuẩn bị mê ở trẻ em. Để giảm đau, có thể dùng pethidin hydroclorid uống hoặc tiêm bắp với liều 0,5 - 2 mg/kg, dùng lặp lại sau 4 giờ nếu cần. Đối với đau sau phẫu thuật, có thể tiêm bắp liều này cứ cách 2 - 3 giờ một lần nếu cần.

Để *chuẩn bị mê*, có thể tiêm bắp 0,5 - 2 mg/kg khoảng 1 giờ trước phẫu thuật cho người lớn.

Người suy gan: Cần phải dùng thuốc thận trọng cho người bệnh suy gan nặng. Cân nhắc cho dùng liều ban đầu thấp hơn.

Người suy thận: Cần phải giảm liều dùng và nếu suy thận nặng thì không nên dùng.

Người cao tuổi: Cần giảm liều dùng. Không nên dùng quá 50 mg mỗi lần (tiêm bắp).

Hiệp hội nghiên cứu đau Hoa kỳ khuyến cáo tránh dùng cho người cao tuổi và người suy thận.

Tương tác thuốc

Các phản ứng rất nghiêm trọng gồm hôn mê, suy giảm hô hấp nặng, xanh tím và hạ huyết áp đã xảy ra ở người bệnh đang dùng thuốc ức chế monoamin oxydase (moclobemid, selegilin) được cho dùng đồng thời pethidin. Cũng có báo cáo về tăng tính hưng phấn, co giật, nhịp tim nhanh, sốt cao và tăng huyết áp. Không dùng pethidin cho bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế monoamin oxydase hoặc trong vòng 14 ngày sau khi ngừng thuốc này.

Việc sử dụng đồng thời pethidin và các phenothiazin gây các đợt giảm huyết áp nghiêm trọng và có thể kéo dài sự suy giảm hô hấp do pethidin.

Các thuốc giảm đau có tính chất giống thuốc phiện và barbiturat có thể có tác dụng ức chế cộng hợp trên hệ TKTW. Tác dụng an thần của pethidin kéo dài khi dùng đồng thời với phenobarbital là do sự loại methyl của pethidin, dẫn đến tăng hình thành chất chuyển hóa độc hại thần kinh norpethidin. Phenytoin làm tăng sự chuyển hóa pethidin ở gan, việc dùng đồng thời làm giảm nửa đời và sinh khả dụng của pethidin ở người khỏe mạnh, nồng độ norpethidin trong máu tăng lên.

Cimetidin ức chế chuyển hóa pethidin ở gan, dẫn đến suy giảm hô hấp và an thần. Nồng độ norpethidin trong huyết tương có thể tăng lên do ritonavir, có nguy cơ gây ngộ độc; tránh dùng đồng thời thuốc này với pethidin.

Độ ổn định và bảo quản

Trong điều kiện khí hậu nhiệt đới, pethidin hydroclorid được phân loại là một thuốc kém ổn định. Bảo quản viên nén ở nhiệt độ 15 - 25 ^{o}C. Bảo quản thuốc tiêm ở nhiệt độ 15 - 20 ^{o}C và tránh ánh sáng. Tránh để đông lạnh dung dịch uống hoặc tiêm.

Thuốc tiêm ổn định trong ít nhất 24 giờ ở nhiệt độ phòng khi pha loãng tới nồng độ 300 mg/lít trong dung dịch tiêm glucose 5% và dung dịch tiêm natri clorid 0,9%.

Tương kỵ

Dung dịch pethidin hydroclorid có tính acid, tương kỵ và kết tủa khi trộn lẫn với các chất sau: Barbiturat, aminophylin, heparin natri, meticilin natri, morphin sulfat, nitrofurantoin natri, phenytoin natri, natri iodid, sulfadiazin natri, sulfafurazol diolamin, cefoperazon natri, mezlocilin natri, nafcilin natri.

Tương kỵ và đổi màu khi trộn lẫn pethidin với: Minocyclin hydroclorid, tetracyclin hydroclorid, cefazolin natri. Pethidin hydroclorid còn tương kỵ với: Acyclovir natri, imipenem, furosemid, doxorubicin hydroclorid, idarubicin.

Quá liều và xử trí

Liều pethidin gây chết ở người lớn không nghiện ma túy là khoảng 1 g. Nguy cơ quá liều thường hay gặp ở người cao tuổi, người bị suy nhược, người bị tăng áp lực nội sọ.

Triệu chứng: Giống các triệu chứng ngộ độc morphin. Trường hợp nặng có dấu hiệu hô hấp bị ức chế (giảm tần số thở và giảm thể tích lưu thông, kiểu thở Cheyne-Stockes, xanh tím), ngủ gà tiến đến ngơ ngác sững sờ hay hôn mê, cơ xương mềm nhão, da lạnh và ẩm, đôi khi có cả tần số tim chậm và huyết áp thấp. Những trường hợp nặng hơn - nhất là do tiêm tĩnh mạch - có ngừng thở, trụy tuần hoàn, ngừng tim và có thể tử vong.

Điều trị: Cần chú ý trước hết đến việc phục hồi hô hấp, thông khí bằng cách đảm bảo cho đường dẫn khí của người bệnh được thông và tiến hành hô hấp hỗ trợ. Phải có sẵn oxy, các dịch truyền tĩnh mạch, các thuốc co mạch và các phương tiện hỗ trợ khác để sử dụng đúng khi cần thiết. Thuốc giải độc đặc hiệu là naloxon: Tiêm chậm vào tĩnh mạch liều ban đầu 0,4 mg/kg (người lớn), 0,01 mg/kg (trẻ em), sau đó tăng dần liều một cách thận trọng cho đến khi hết suy hô hấp. Đôi khi cần phải truyền tĩnh mạch liên tục. Không được dùng naloxon khi không có dấu hiệu lâm sàng rõ rệt về suy hô hấp hoặc tuần hoàn. Nhưng khi đã dùng thì phải dùng naloxon đồng thời với việc nỗ lực phục hồi hô hấp cho người bệnh. Trong trường hợp bị ngộ độc hay quá liều do uống pethidin dưới dạng viên nén thì cần loại thuốc khỏi dạ dày bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày nhiều lần, phối hợp với cho uống than hoạt.

Với những trường hợp nặng, cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận, pH máu (nhiễm acid) và cân bằng điện giải để điều chỉnh nếu cần thiết. Cần theo dõi chặt chẽ người bệnh để đề phòng phù phổi.

Ví dụ:

Biểu hiện: Ngừng tim đã xảy ra ở một bệnh nhi 2 tháng tuổi được cho một phối hợp thuốc gồm pethidin, promethazin và clorpromazin với liều gấp 10 lần liều khuyến cáo và đường cho thuốc sai (đã tiêm tĩnh mạch thay vì tiêm bắp). Trong vòng mấy giây, bệnh nhi trở nên ngừng thở và cứng đờ.

Xử trí: Thực hiện hồi sức tim phổi, gồm 2 liều tiêm tĩnh mạch adrenalin 0,06 mg và naloxon 0,6 mg và hỗ trợ hô hấp, bệnh nhi tỉnh lại 7 phút sau sự cố, và hồi phục hoàn toàn sau 24 giờ.

Thông tin quy chế

Pethidin hydroclorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Pethidin hydroclorid là thuốc gây nghiện.

Tên thương mại

Dolargan; Dolcontral; Pethidine-hameln.

PHENOBARBITAL

Tên chung quốc tế: Phenobarbital.

Mã ATC: N03AA02.

Loại thuốc: Chống co giật, an thần, gây ngủ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 15 mg, 16 mg, 30 mg, 32 mg, 50 mg, 60 mg, 65 mg, 100 mg; Thuốc tiêm 30 mg/ml, 60 mg/ml, 65 mg/ml, 130 mg/ml, 200 mg/ml; Dung dịch uống 15 mg/5 ml, 20 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Phenobarbital là thuốc chống co giật thuộc dẫn xuất của acid barbituric. Phenobarbital và các barbiturat khác có tác dụng tăng cường tác dụng ức chế synap của acid gama aminobutyric (GABA) ở não gây ức chế thần kinh trung ương; điều này cho thấy các thuốc này có những điểm tương đồng với các benzodiazepin. Tuy nhiên, các barbiturat khác với các benzodiazepin ở tính chọn lọc kém hơn; với các barbiturat, ngoài tác dụng ức chế chọn lọc lên synap, chỉ cần tăng liều nhẹ cũng gây ức chế không chọn lọc. Phenobarbital và các barbiturat khác làm giảm sử dụng oxygen ở não trong lúc gây mê, có lẽ chủ yếu thông qua việc ức chế hoạt động của nơron. Các tác dụng này là cơ sở của việc sử dụng các barbiturat để đề phòng nhồi máu não khi não bị thiếu máu cục bộ và khi có tổn thương sọ não.

Các barbiturat ức chế có hồi phục hoạt động của tất cả các mô. Tuy vậy, với cùng một nồng độ trong huyết tương hay với các liều tương đương, không phải tất cả các mô đều bị ảnh hưởng như nhau. Hệ thần kinh trung ương nhạy cảm với các barbiturat hơn rất nhiều; liều thuốc gây ngủ và an thần có tác dụng không đáng kể lên cơ xương, cơ tim và cơ trơn. Phenobarbital ức chế hệ thần kinh trung ương ở mọi mức độ từ an thần đến gây mê. Thuốc chỉ ức chế tạm thời các đáp ứng đơn synap ở hệ thần kinh trung ương, nhưng sự hồi phục của synap bị chậm lại và có sự giảm trở kháng sau synap ở một số synap, các đáp ứng đa synap bị ảnh hưởng nhiều hơn; điều này giải thích vì sao tác dụng chống co giật và tác dụng ức chế của thuốc lại kéo dài.

Phenobarbital chủ yếu được dùng để chống co giật, tuy vậy thuốc vẫn còn phần nào được dùng để điều trị hội chứng cai rượu. Tác dụng chống co giật của thuốc tương đối không chọn lọc; thuốc hạn chế cơn động kinh lan tỏa và làm tăng ngưỡng động kinh. Thuốc chủ yếu được chỉ định trong cơn động kinh toàn bộ (cơn lớn) và động kinh cục bộ (cục bộ vận động hoặc cảm giác).

Phenobarbital làm giảm nồng độ bilirubin huyết ở trẻ sơ sinh, ở người bệnh tăng bilirubin huyết không liên hợp, không tan huyết bẩm sinh và ở người bệnh ứ mật trong gan, do cảm ứng glucuronyl transferase, một enzym liên hợp bilirubin.

Dược động học

Phenobarbital uống được hấp thu chậm ở ống tiêu hóa (70 - 90%). Theo đường trực tràng thuốc được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Theo đường tiêm tĩnh mạch, tác dụng xuất hiện trong vòng 5 phút và đạt mức tối đa trong vòng 30 phút. Khi tiêm bắp, tác dụng xuất hiện chậm hơn một chút. Dùng theo đường tiêm, phenobarbital có tác dụng kéo dài từ 4 - 6 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau khi uống 8 - 12 giờ ở người lớn, sau 4 giờ ở trẻ em. Nồng độ đỉnh trong não đạt sau 10 - 15 giờ.

Thuốc liên kết với protein huyết tương (ở trẻ nhỏ 60%, người lớn 50%) và được phân bố khắp các mô, nhất là ở não, do thuốc dễ tan trong lipid. Thể tích phân bố là 0,5 - 1 lít/kg. Phenobarbital có nửa đời thải trừ trong huyết tương dài (2 - 6 ngày) và thay đổi theo tuổi: Trẻ em từ 1 đến 10 tuổi đào thải phenobarbital nhanh hơn nhiều so với người lớn (40 - 50 giờ ở trẻ em; 84 - 160 giờ ở người lớn), còn ở người bệnh bị suy gan hoặc suy thận thường dài hơn rất nhiều. Vì vậy phải sau 15 - 21 ngày dùng thuốc mới đạt được trạng thái cân bằng trong huyết tương.

Phenobarbital được hydroxyl hóa và liên hợp ở gan. Thuốc đào thải chủ yếu theo nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa không có hoạt tính (70%) và dạng thuốc nguyên vẹn (30%); một phần nhỏ vào mật và đào thải theo phân. Phenobarbital là chất cảm ứng cytochrom P_{450} mạnh nên có ảnh hưởng đến chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa ở gan thông qua cytochrom P_{450}.

Chỉ định

Động kinh (trừ động kinh cơn nhỏ): Động kinh cơn lớn, động kinh rung giật cơ, động kinh cục bộ. Phòng co giật do sốt cao tái phát ở trẻ nhỏ.

Vàng da sơ sinh, người bệnh mắc chứng tăng bilirubin huyết không liên hợp bẩm sinh, không tan huyết bẩm sinh và người bệnh ứ mật mạn tính trong gan.

Chống chỉ định

Quá mẫn với phenobarbital.

Suy hô hấp nặng, có khó thở hoặc tắc nghẽn đường thở.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin. Suy gan nặng.

Thận trọng

Người bệnh có tiền sử nghiện ma túy, nghiện rượu, suy thận, người bệnh cao tuổi.

Dùng phenobarbital lâu ngày có thể gây lệ thuộc thuốc.

Không được ngừng thuốc đột ngột ở người bệnh mắc động kinh.

Người mang thai và người cho con bú (xem mục "Thời kỳ mang thai và cho con bú").

Người bệnh bị trầm cảm.

Thời kỳ mang thai

Phenobarbital qua được nhau thai. Dùng phenobarbital điều trị động kinh ở người mang thai có nguy cơ gây nhiều ảnh hưởng tới thai nhi: gây dị tật bẩm sinh (cao gấp 2 - 3 lần so với người không dùng phenobarbital); xuất huyết; lệ thuộc thuốc. Nguy cơ dị tật bẩm sinh càng cao, nếu thuốc vẫn được dùng mà không cắt được động kinh. Trong trường hợp này, phải cân nhắc giữa lợi và hại, vẫn phải cho tiếp tục dùng thuốc nhưng với liều thấp nhất đến mức có thể để kiểm soát các cơn động kinh. Với người mẹ không bị động kinh dùng phenobarbital trong thời kỳ mang thai thì nguy cơ về dị tật ít thấy, nhưng tai biến xuất huyết và lệ thuộc thuốc ở trẻ sơ sinh còn là vấn đề đáng lo ngại. Xuất huyết ở trẻ sơ sinh thường liên quan đến thiếu vitamin K vì vậy để phòng ADR này cần bổ sung vitamin K cho mẹ (tiêm 10 - 20 mg/ngày) trong tháng cuối cùng của thai kỳ và cho trẻ sơ sinh (tiêm 1 - 4 mg/ngày trong 1 tuần). Ở trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng barbiturat trong suốt ba tháng cuối thai kỳ có thể có hội chứng cai thuốc. Cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu suy hô hấp ở trẻ sơ sinh mà mẹ dùng phenobarbital lúc chuyển dạ và nếu cần, phải tiến hành ngay biện pháp điều trị ngộ độc phenobarbital. Trẻ đẻ thiếu tháng rất nhạy cảm với tác dụng ức chế của phenobarbital, nên phải rất thận trọng khi dùng thuốc trong trường hợp dự báo đẻ non.

Thời kỳ cho con bú

Phenobarbital được bài tiết vào sữa mẹ. Ở trẻ bú mẹ thuốc được thải trừ chậm hơn, gây tích lũy làm nồng độ thuốc trong máu trẻ cao hơn ở người mẹ và gây tác dụng an thần cho trẻ. Phải thật thận trọng khi bắt buộc phải dùng phenobarbital cho người cho con bú. Dặn dò các bà mẹ cho con bú dùng phenobarbital nhất là liều cao phải theo dõi trẻ về tác dụng ức chế của thuốc. Nếu cần, phải theo dõi nồng độ phenobarbital ở trẻ để tránh mức gây độc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Buồn ngủ.

Máu: Hồng cầu khổng lồ trong máu ngoại vi.

Thần kinh: Rung giật nhãn cầu, mất điều phối động tác, sợ hãi, bị kích thích, lú lẫn (ở người bệnh cao tuổi).

Da: Nổi mẩn do dị ứng (hay gặp ở người bệnh trẻ tuổi).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Cơ - xương: Còi xương, nhuyễn xương, loạn dưỡng đau cơ (gặp ở trẻ em khoảng 1 năm sau khi điều trị), đau khớp.

Chuyển hóa: Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Da: Hội chứng Lyell (có thể tử vong).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Thiếu máu hồng cầu khổng lồ do thiếu hụt acid folic.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải giảm liều phenobarbital ở người bệnh cao tuổi, người có tiền sử bệnh gan hay bệnh thận. Nếu tiêm phenobarbital vào tĩnh mạch phải tiêm thật chậm (dưới 60 mg/phút). Tiêm quá nhanh có thể gây ức chế hô hấp. Đường tiêm tĩnh mạch nên dành cho cấp cứu trạng thái động kinh cấp, chỉ nên tiến hành tại bệnh viện và theo dõi thật chặt chẽ bệnh nhân. Khi có bất cứ tác dụng phụ nào phải ngừng dùng phenobarbital ngay.

Do phenobarbital gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc ở cytochrom P_{450}, nên làm giảm nồng độ trong huyết tương của vitamin D_2 và D_3 (và cả calci). Dùng kéo dài gây thiếu folat có thể dẫn tới thiếu máu. Vì vậy, người bệnh dùng phenobarbital liều cao, dài ngày phải bổ sung vitamin D (ở trẻ em 1 200 - 2 000 đvqt mỗi ngày) và acid folic để phòng bệnh còi xương, nhuyễn xương và thiếu máu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Phenobarbital có thể uống, tiêm dưới da, tiêm bắp sâu và tiêm tĩnh mạch chậm. Đường tiêm dưới da gây kích ứng mô tại chỗ, không được khuyến cáo. Tiêm tĩnh mạch được dành cho điều trị cấp cứu các trạng thái co giật cấp, tuy vậy tác dụng của thuốc cũng hạn chế trong các trường hợp này (thuốc được lựa chọn trong trạng thái động kinh là diazepam hoặc lorazepam). Tiêm tĩnh mạch phải được tiến hành tại bệnh viện và được theo dõi chặt chẽ, tiêm chậm tốc độ không quá 60 mg/phút.

Để tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, 120 mg bột natri phenobarbital khan được hòa tan trong 1 ml nước cất pha tiêm vô khuẩn. Để tiêm tĩnh mạch, 120 mg bột natri phenobarbital khan cần được hòa tan trong 3 ml nước cất pha tiêm vô khuẩn.

Nếu đã dùng phenobarbital dài ngày, khi muốn ngừng thuốc phải giảm liều dần dần để tránh hội chứng cai thuốc. Khi chuyển sang dùng thuốc chống co giật khác, phải giảm liều phenobarbital dần dần trong khoảng 1 tuần, đồng thời bắt đầu dùng thuốc thay thế với liều thấp.

Liều lượng:

Liều lượng tùy thuộc từng người bệnh. Nồng độ phenobarbital huyết tương 10 microgam/ml gây an thần và nồng độ 40 microgam/ml gây ngủ ở phần lớn người bệnh. Nồng độ phenobarbital huyết tương lớn hơn 50 microgam/ml có thể gây hôn mê và nồng độ vượt quá 80 microgam/ml có khả năng gây tử vong. Tổng liều dùng hàng ngày không được vượt quá 600 mg.

Đường uống (tính theo phenobarbital base): Liều thông thường người lớn:

Chống co giật: 60 - 250 mg mỗi ngày, uống 1 lần hoặc chia thành liều nhỏ.

An thần: 30 - 120 mg mỗi ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần.

Gây ngủ: 100 - 320 mg, uống lúc đi ngủ. Không được dùng quá 2 tuần.

Chống tăng bilirubin huyết: 30 - 60 mg, 3 lần mỗi ngày.

Liều thông thường trẻ em:

Chống co giật: 1 - 6 mg/kg/ngày, uống 1 lần hoặc chia nhỏ liều.

An thần: 2 mg/kg, 3 lần mỗi ngày.

Trước khi phẫu thuật: 1 - 3 mg/kg.

Chống tăng bilirubin huyết: 5 - 10 mg/kg/ngày, trong vài ngày đầu khi mới sinh.

Đường tiêm: (tiêm bắp sâu hoặc tiêm tĩnh mạch chậm).

Liều thông thường người lớn:

Chống co giật: 100 - 320 mg, lặp lại nếu cần cho tới tổng liều 600 mg/24 giờ.

Trạng thái động kinh: 10 - 20 mg/kg, tiêm tĩnh mạch, liều nhắc lại nếu cần.

An thần: 30 - 120 mg/ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần.

Trước khi phẫu thuật: 130 - 200 mg, 60 - 90 phút trước khi phẫu thuật.

Gây ngủ: 100 - 325 mg.

Liều thông thường trẻ em:

Chống co giật: Liều ban đầu: 10 - 20 mg/kg, tiêm 1 lần. Liều duy trì: 1 - 6 mg/kg/ngày.

Trạng thái động kinh: 15 - 20 mg/kg, tiêm tĩnh mạch chậm trong 10 - 15 phút.

An thần: 1 - 3 mg/kg, 60 - 90 phút trước khi phẫu thuật.

Tăng bilirubin huyết: 5 - 10 mg/kg/ngày, trong vài ngày đầu sau khi sinh.

Ghi chú: Người bệnh cao tuổi và suy nhược có thể bị kích thích, lú lẫn hoặc trầm cảm với liều thông thường, vì vậy phải giảm liều ở những đối tượng này.

Tương tác thuốc

Có nhiều tương tác giữa các thuốc chống động kinh, đặc biệt độc tính của thuốc có thể tăng lên không đồng thời với tăng tác dụng chống động kinh. Tương tác giữa các thuốc cũng rất dao động và không dự đoán trước được vì vậy khi dùng phối hợp các thuốc chống động kinh với nhau phải theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương:

Phenobarbital và phenytoin: Nồng độ trong huyết tương của phenytoin thay đổi bất thường. Các triệu chứng ngộ độc phenytoin có thể xảy ra khi ngừng dùng phenobarbital. Khi đồng thời dùng phenytoin thì nồng độ phenobarbital trong máu có thể tăng lên đến mức ngộ độc.

Phenobarbital và acid valproic: Nồng độ trong huyết tương và tác dụng an thần của phenobarbital tăng lên. Cần giảm liều phenobarbital khi có dấu hiệu tâm trí bị ức chế.

Phenobarbital và carbamazepin: Nồng độ trong huyết tương của carbamazepin giảm dần nhưng không làm giảm tác dụng chống động kinh. Phenobarbital là chất cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc ở microsom gan, làm tăng tốc độ chuyển hóa nên làm giảm tác dụng của nhiều thuốc cũng chuyển hóa qua gan: Phenobarbital làm giảm nồng độ của felodipin và nimodipin trong huyết tương. Cần xem xét chọn lựa một thuốc chống tăng huyết áp khác hay một thuốc chống động kinh khác.

Phenobarbital và các thuốc chẹn beta (alprenolol, metoprolol, propranolol): Nồng độ trong huyết tương và tác dụng lâm sàng của các thuốc chẹn beta bị giảm.

Phenobarbital và digitoxin: Tác dụng của digitoxin bị giảm.

Phenobarbital và disopyramid: Tác dụng chống loạn nhịp của disopyramid giảm do nồng độ disopyramid trong huyết tương bị giảm. Phải điều chỉnh liều disopyramid.

Phenobarbital và hydroquinidin và quinidin: Nồng độ trong huyết tương và tác dụng chống loạn nhịp của quinidin bị giảm. Cần theo dõi lâm sàng, điện tim, nồng độ quinidin trong máu. Cần điều chỉnh liều quinidin.

Phenobarbital có thể làm mất tác dụng của thuốc tránh thai theo đường uống, khi được dùng đồng thời, do làm tăng chuyển hóa ở gan. Cần áp dụng biện pháp tránh thai khác; nên chọn biện pháp cơ học.

Phenobarbital và các thuốc chống đông dùng đường uống: Tác dụng của thuốc chống đông bị giảm. Phải thường xuyên kiểm tra prothrombin huyết. Cần điều chỉnh liều thuốc chống đông trong khi điều trị bằng phenobarbital và trong 8 ngày sau khi ngừng dùng phenobarbital.

Phenobarbital và acid folic: Nồng độ phenobarbital trong huyết tương giảm có thể làm giảm tác dụng của acid folic. Phải điều chỉnh liều phenobarbital khi dùng bổ sung acid folic.

Phenobarbital và corticoid dùng toàn thân: Phenobarbital làm giảm tác dụng của các corticoid. Cần chú ý điều này, đặc biệt ở người mắc bệnh Addison và người bệnh được ghép tạng.

Phenobarbital và methotrexat: Độc tính về huyết học của methotrexat tăng do dihydrofolat reductase bị ức chế mạnh hơn.

Phenobarbital và ciclosporin: Nồng độ trong huyết tương và tác dụng của ciclosporin bị giảm khi có mặt phenobarbital. Cần tăng liều ciclosporin trong khi điều trị bằng phenobarbital và cần giảm liều ciclosporin khi thôi dùng phenobarbital.

Phenobarbital và levothyroxin: Người bệnh có tiền sử giảm chức năng giáp có nguy cơ bị suy giáp. Phải kiểm tra nồng độ T_3 và T_4. Phải chỉnh liều

levothyroxin trong và sau trị liệu bằng phenobarbital.

Phenobarbital và theophylin: Nồng độ trong huyết tương và tác dụng của theophylin bị giảm. Cần điều chỉnh liều theophylin trong khi điều trị bằng phenobarbital.

Phenobarbital và doxycyclin dùng đồng thời: Nửa đời của doxycyclin ngắn lại, khiến nồng độ doxycyclin trong huyết tương giảm. Cần tăng liều doxycyclin hoặc chia uống ngày hai lần.

Phenobarbital và progabid: Nồng độ trong huyết tương của phenobarbital tăng.

Phenobarbital và các thuốc chống trầm cảm ba vòng: Các thuốc chống trầm cảm loại imipramin có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện các cơn co giật toàn thân. Cần phải tăng liều các thuốc chống động kinh.

Tác dụng của phenobarbital và các barbiturat khác sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác: Các thuốc trầm cảm khác, thuốc kháng H_1, benzodiazepin, clonidin, dẫn xuất của morphin, các thuốc an thần kinh, thuốc giải lo âu. Làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.

Phenobarbital và rượu: Rượu làm tăng tác dụng an thần của phenobarbital và có thể gây hậu quả nguy hiểm. Vì vậy, tránh uống rượu hoặc các thức uống có cồn khi đang dùng phenobarbital.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch natri phenobarbital trong nước nói chung không bền vững. Trong polyethylen glycol hoặc propylen glycol, thuốc bền vững hơn. Vì vậy, propylen glycol thường dùng làm dung môi đóng sẵn để pha thuốc tiêm natri phenobarbital.

Dạng muối natri phenobarbital có thể hòa tan trong hầu hết các dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch như dung dịch natri clorid 0,45% hoặc 0,9%; dextrose 5%; ringer, ringer lactat.

Không được tiêm nếu dung dịch có tủa. Tránh để các ống thuốc tiêm tiếp xúc với ánh sáng.

Tương kỵ

Các dung dịch natri phenobarbital không được hòa lẫn với các dung dịch có tính acid vì có thể làm tủa phenobarbital.

Các dung dịch phenobarbital tiêm có tương kỵ về mặt vật lý và/hoặc hóa học với nhiều thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Liều gây độc của các barbiturat rất dao động. Nói chung, phản ứng nặng xảy ra khi dùng liều cao gấp 10 lần liều thường dùng gây ngủ. Tử vong thường xảy ra khi nồng độ phenobarbital trong máu cao hơn 80 microgam/ml.

Khi dùng quá liều, phenobarbital gây ức chế hệ thần kinh trung ương từ mức ngủ đến hôn mê sâu rồi tử vong; hô hấp bị ức chế có thể đến mức có nhịp thở Cheyne-Stokes, giảm thông khí trung tâm, tím tái; giảm thân nhiệt, mất phản xạ, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, tiểu tiện ít. Người bệnh bị quá liều nặng thường có hội chứng sốc điển hình: Thở chậm, trụy mạch, ngừng hô hấp và có thể tử vong. Các biến chứng nặng có thể gây tử vong gồm viêm phổi, phù phổi, suy thận. Ngoài ra có thể gặp các biến chứng khác như suy tim sung huyết, loạn nhịp tim, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Xử trí

Nếu bệnh nhân mới dùng thuốc trong vòng 1 giờ, có thể rửa dạ dày. Dùng nhiều liều than hoạt đưa vào dạ dày qua ống thông đường mũi là cách điều trị được ưa dùng nhất trong cấp cứu ngộ độc phenobarbital. Than hoạt giúp ngăn cản sự hấp thu và hỗ trợ thải trừ thuốc. Cần chú ý không để người bệnh hít vào phổi các chất chứa trong dạ dày.

Điều trị quá liều phenobarbital chủ yếu là điều trị hỗ trợ làm giảm nhẹ triệu chứng: quan trọng nhất là làm thông thoáng đường thở, duy trì chức năng hô hấp, tim mạch, thận và cân bằng điện giải. Nếu người bệnh có chức năng thận bình thường có thể gây lợi niệu và kiềm hóa nước tiểu để làm tăng thải trừ phenobarbital qua thận. Nếu người bệnh bị ngộ độc nặng, vô niệu hay bị sốc thì nên thẩm phân màng bụng hay lọc máu thận nhân tạo.

Thông tin qui chế

Phenobarbital có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Thuốc hướng tâm thần.

Tên thương mại

Danotan; Gardenal; Garnotal; Lumidone.

PHENOXYMETHYLPENICILIN

Tên chung quốc tế: Phenoxymethylpenicillin.

Mã ATC: J01CE02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 125 mg, 250 mg, 500 mg có chứa penicilin V kali (tức phenoxymethylpenicilin kali) tương đương với 200 000, 400 000, 800 000 đơn vị penicilin V. Có loại viên nén chứa 1 000 000 đơn vị. Các tá dược thường gặp như natri carboxymethyl celulose, magnesi stearat và acid stearic, lactose, tinh bột.

Bột 125 mg, 250 mg để pha thành dung dịch uống có chứa penicilin V kali tương đương với 200 000 đơn vị hoặc 400 000 đơn vị/5 ml. Thành phần không hoạt tính thường được dùng bao gồm: Acid citric, natri saccharin, natri benzoat, natri citrat, natri propionat và sacarose.

Phenoxymethylpenicilin 250 mg tương đương với 400 000 đơn vị penicilin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Phenoxymethylpenicilin (penicilin V) là một kháng sinh thuộc họ betalactam nhóm penicilin. Penicillin V bền vững với acid dịch vị nên được dùng đường uống. Tác dụng dược lý và cơ chế tác dụng tương tự như benzylpenicilin nhưng yếu hơn. Penicilin V có tác dụng tốt trên các cầu khuẩn Gram dương thường gặp như các liên cầu tan huyết nhóm beta, các liên cầu v*iridans* và phế cầu. Thuốc cũng có tác dụng với *Staphylococcus* (ngoại trừ chủng sinh penicilinase). Nồng độ tối thiểu ức chế (MIC) thường trong khoảng 0,01 - 0,1 mg/lít.

Penicilin V thường được chỉ định chủ yếu cho nhiễm khuẩn đường hô hấp trên ở trẻ em, viêm amidan do liên cầu khuẩn. Thuốc không được dùng trong những trường hợp nặng vì hấp thu thất thường không dự đoán được và nồng độ thuốc trong huyết tương thay đổi. Thuốc cũng không được dùng để điều trị nhiễm khuẩn do não mô cầu hoặc lậu cầu. Thuốc được dùng để dự phòng nhiễm liên cầu khuẩn sau khi bị thấp tim và dự phòng nhiễm phế cầu khuẩn sau khi cắt lách hoặc trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm.

Tuy nhiên, tác dụng với *Haemophilus influenzae* là một vấn đề, do phần lớn các chủng đều sinh beta-lactamase, nên có khả năng kháng thuốc hoàn toàn. Với các chủng *Haemophilus influenzae* không sinh beta-lactamase, MIC thường khoảng 2,5 mg/lít. Theo phác đồ điều trị liều cao, 2 lần/ngày, thuốc có thể đạt nồng độ ở các mô và máu cao hơn mức nói trên. Vấn đề kháng thuốc qua nhiễm sắc thể là một mối đe dọa khác khi xem xét về *Haemophilus influenzae*, và điều đó cũng làm giảm tác dụng của phenoxymethylpenicilin.

Với nhiễm khuẩn do *Staphylococcus* sinh penicilinase, nên chọn một penicilin bền với penicilinase để điều trị.

Thuốc ít có tác dụng trên một số vi khuẩn, đặc biệt là các vi khuẩn Gram âm.

Dược động học

Phenoxymethylpenicilin không bị mất tác dụng bởi acid dịch vị và được hấp thu qua đường tiêu hóa tốt hơn benzylpenicilin sau khi uống. Thuốc được hấp thu nhanh, khoảng 60% liều uống. Nồng độ đỉnh huyết tương khoảng 3 - 5 microgam/ml đạt được trong 30 - 60 phút sau khi uống liều 500 mg (800 000 đơn vị). Sự hấp thu của thuốc bị giảm khi dùng cùng thức ăn hoặc sau bữa ăn.

Nửa đời huyết tương khoảng 30 - 60 phút và có thể tăng lên 4 giờ trong trường hợp suy thận nặng. Khoảng 80% liều thuốc liên kết với protein. Phenoxymethylpenicilin được chuyển hóa và bài tiết nhanh qua nước tiểu chủ yếu bằng bài tiết ở ống thận. Thuốc được chuyển hóa ở gan, một trong các chất chuyển hóa đã được xác định là acid peniciloic. Thuốc được bài tiết nhanh qua nước tiểu cả ở dạng không đổi và dạng chuyển hóa. Chỉ một lượng nhỏ bài tiết qua đường mật.

Chỉ định

Phenoxymethylpenicilin được dùng tương tự như benzylpenicilin trong điều trị hoặc phòng các nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm, đặc biệt là *Streptococcus*, nhưng chỉ dùng trong điều trị những nhiễm khuẩn nhẹ hoặc trung bình. Hiện nay, penicilin V được chỉ định trong những nhiễm khuẩn nhẹ đến trung bình như:

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm họng - amidan, viêm tai giữa.

Nhiễm khuẩn ở miệng, họng.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm, viêm quầng (erysipela).

Phòng thấp khớp cấp tái phát.

Phòng nhiễm phế cầu sau cắt lách hoặc trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm.

Điều trị cần dựa trên kết quả thử kháng sinh đồ và đáp ứng lâm sàng.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với penicilin.

Thận trọng

Có dị ứng chéo với các cephalosporin. Trường hợp đã biết có dị ứng với cephalosporin thì không dùng penicilin. Tuy nhiên, nếu có dị ứng với penicilin, thường có thể dùng cephalosporin thay thế.

Nên thận trọng khi dùng penicilin V cho những người bệnh có tiền sử dị ứng hoặc hen.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp nặng (như viêm phổi nặng) không thể điều trị bằng penicilin V..

Thời kỳ mang thai

Không thấy có nguy cơ gây hại cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Penicilin V có tiết vào sữa mẹ, mặc dù không gây hại nhưng có thể gây phản ứng dị ứng cho trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Xấp xỉ 5% số người bệnh đã điều trị có gặp phản ứng phụ. Hay gặp nhất là cảm thấy khó chịu ở đường tiêu hóa. Phenoxymethylpenicilin có ưu điểm không gây ra phản ứng nổi ban trên da như thường gặp với amoxicilin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn.

Da: Ngoại ban.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin.

Da: Nổi mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Sốc phản vệ.

Tiêu hóa: Ỉa chảy có liên quan tới *Clostridium difficile* (ít gặp hơn nhiều so với khi dùng ampicilin và amoxicilin).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc nếu người bệnh bị ỉa chảy hoặc có phản ứng dị ứng.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị viêm amidan, viêm họng bởi *Streptococcus* nhóm A hoặc những nhiễm khuẩn khác do *Streptococcus* tan huyết nhóm beta:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 250 - 500 mg/lần, 6 - 8 giờ một lần, nếu nặng có thể cho tới 1 g cách 6 - 8 giờ/1 lần.

Trẻ em dưới 12 tuổi: 25 - 50 mg/kg/ngày, chia làm 3 - 4 lần.

Viêm tai giữa: 25 mg/kg/lần, 2 - 3 lần/ngày. Thời gian điều trị thường là 10 ngày.

Liều điều chỉnh cho người suy thận nặng:

Cl_{cr} > 10 ml/phút: 250 - 500 mg/lần, 6 giờ một lần.

Cl_{cr} < 10 ml/phút: 250 mg/lần, 6 giờ một lần.

Để phòng thấp khớp cấp tái phát, trẻ em 1 - 5 tuổi, 125 mg/lần, ngày uống 2 lần; trẻ em từ 6 - 12 tuổi: 250 mg/lần, ngày uống 2 lần. Người lớn 500 mg/lần, ngày uống 2 lần.

Nên uống thuốc 30 phút trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn.

Trường hợp nhiễm *H. influenzae* (giống như điều trị viêm tai ở trẻ em nói chung): Penicilin V 50 mg/kg/24 giờ, chia làm 2 lần. Điều trị ít nhất 10 ngày.

Nếu không khỏi, cho amoxicilin và acid clavulanic hoặc một cephalosporin dạng uống hoặc trimethoprim + sulfamethoxazol. Các kháng sinh nhóm macrolid không được chỉ định trong trường hợp điều trị bằng penicilin không hiệu quả.

Tương tác thuốc

Hấp thu của penicilin V bị giảm bởi chất gôm nhựa.

Neomycin dạng uống có thể làm giảm hấp thu của penicilin V tới 50%. Có thể do neomycin gây hội chứng giảm hấp thu có hồi phục.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ phòng (20 - 35 ^{o}C).

Thông tin qui chế

Phenoxymethylpenicilin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

ACS -Peni; Oscilin-F; Ospen 1000; Penicilin V kali; Peniforce; Penimid; Zentopeni CPC1 400; Zipencin.

PHENTOLAMIN

Tên chung quốc tế: Phentolamine.

Mã ATC: C04AB01, V03AB36

Loại thuốc: Thuốc phong bế alpha-adrenergic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ để tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp, chứa phentolamin mesylat 5 mg và manitol 25 mg, dưới dạng đông khô, vô khuẩn.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Phentolamin, một dẫn chất imidazolin, là một thuốc đối kháng cạnh tranh thụ thể alpha-adrenergic, có ái lực như nhau với thụ thể $alpha_1$ và $alpha_2$. Thuốc gây phong bế alpha-adrenergic trong thời gian tương đối ngắn và không hoàn toàn. Thuốc gây giãn mạch ngoại vi và làm giảm sức cản ngoại vi, chủ yếu do trực tiếp làm giãn cơ trơn mạch, nhưng cũng do tác dụng chẹn alpha adrenergic gây giãn mạch. Phentolamin cũng kích thích thụ thể beta adrenergic và làm tăng tác dụng co cơ tim, làm tăng nhịp tim và tăng cung lượng tim. Phentolamin cũng có thể phong bế những thụ thể 5-HT và gây giải phóng histamin từ các dưỡng bào. Ngoài ra, phentolamin còn phong bế kênh K^+. Phentolamin kích thích cơ trơn dạ dày - ruột, tác dụng này được đối kháng bởi atropin, và nó cũng làm tăng tiết acid dạ dày.

Phentolamin có tác dụng trong thời gian ngắn kiểm soát cơn tăng huyết áp và cũng làm giảm chứng giả tắc ruột ở người bệnh u tế bào ưa crôm; bệnh này có thể do tác dụng ức chế của catecholamin trên cơ trơn ruột.

Phentolamin có thể giúp ích trong điều trị những cơn tăng huyết áp sau khi ngừng đột ngột clonidin hoặc do ăn thức ăn chứa tyramin trong khi sử dụng những thuốc ức chế không chọn lọc monoamin oxydase. Thuốc cũng có hiệu lực khi dùng tại chỗ để dự phòng hoại tử da sau khi vô ý để thoát thuốc chủ vận alpha-adrenergic ra ngoài mạch.

Dược động học

Sau khi tiêm tĩnh mạch phentolamin, tác dụng xuất hiện ngay tức thì và kéo dài trong 15 - 30 phút. Khi tiêm bắp, tác dụng xuất hiện trong vòng 15 - 20 phút và kéo dài trong 30 - 45 phút. Phentolamin được chuyển hóa trong gan.

Phentolamin có nửa đời bán thải là 19 phút sau khi tiêm tĩnh mạch. Khoảng 13% của liều tiêm tĩnh mạch xuất hiện trong nước tiểu dưới dạng không thay đổi.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị cơn tăng huyết áp kịch phát xảy ra trước hoặc trong khi phẫu thuật cắt bỏ u tế bào ưa crôm (do gây mê, stress hoặc phẫu thuật).

Điều trị cơn tăng huyết áp do có quá nhiều các amin có tác dụng giống thần kinh giao cảm (như methoxamin, phenylephrin) hoặc dư thừa các catecholamin, do một số thực phẩm hoặc ở người đang dùng các thuốc ức chế monoamin oxidase (IMAO) hoặc hội chứng ngừng clonidin.

Dùng tại chỗ để dự phòng hoặc điều trị hoại tử da và tróc da sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc thoát mạch các thuốc có tác dụng chủ vận trên thụ thể alpha-adrenergic (norepinephrin, dopamin, epinephrin, dobutamin).

Chẩn đoán u tế bào ưa crôm.

Điều trị rối loạn cương dương.

Chống chỉ định

Nhồi máu cơ tim, có tiền sử nhồi máu cơ tim, thiểu năng động mạch vành, đau thắt ngực, hoặc biểu hiện khác gợi ý bệnh động mạch vành; xơ cứng động mạch não.

Suy thận.

Quá mẫn với phentolamin.

Thận trọng

Phải rất thận trọng khi dùng phentolamin, vì có thể gây tụt huyết áp nặng hoặc sốc nặng. Nhồi máu cơ tim và co thắt hoặc tắc mạch máu não, cơn đau thắt ngực và loạn nhịp tim có thể xảy ra do tụt huyết áp.

Thận trọng ở bệnh nhân có loét dạ dày do nguy cơ làm nặng thêm tình trạng loét.

Phải thận trọng khi dùng phentolamin làm test chẩn đoán u tế bào ưa crôm vì chưa có test hóa học hoặc dược lý học nào hoàn toàn có thể tin cậy được. Định lượng nồng độ catecholamin trong máu và nồng độ catecholamin hoặc chất chuyển hóa của catecholamin bài tiết trong nước tiểu là phương pháp an toàn nhất và đáng tin cậy nhất để chẩn đoán u tế bào ưa crôm.

Nhịp tim nhanh và loạn nhịp tim có thể xảy ra khi sử dụng phentolamin hoặc những thuốc phong bế thụ thể alpha-adrenergic khác. Nếu có thể được, tạm ngừng sử dụng glycosid trợ tim cho tới khi nhịp tim trở lại bình thường.

Những nghiên cứu dài hạn về khả năng gây ung thư, về tính gây đột biến và khả năng sinh sản chưa được tiến hành với phentolamin.

Thời kỳ mang thai

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và kỹ lưỡng ở người mang thai. Vì vậy chỉ nên dùng phentolamin cho người mang thai khi lợi ích đem lại hơn hẳn nguy cơ có thể xảy ra cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết phentolamin có bài tiết vào sữa mẹ hay không, nên không thể loại trừ khả năng phentolamin có thể gây những tác dụng có hại nghiêm trọng ở trẻ nhỏ bú sữa mẹ. Vì vậy cần cân nhắc xem nên ngừng cho con bú để mẹ dùng thuốc hoặc ngừng dùng thuốc để cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hạ huyết áp là ADR chủ yếu của phentolamin. Ngoài ra, kích thích tim do phản xạ có thể gây nhịp tim nhanh đáng lo ngại, loạn nhịp tim, và những triệu chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, gồm cả nhồi máu cơ tim. Thuốc có thể gây co thắt mạch máu não, thường kèm theo hạ huyết áp; vã mồ hôi, cảm giác sợ hãi. Đã xảy ra tử vong khi tiêm tĩnh mạch phentolamin để chẩn đoán u tế bào ưa crôm. Sự kích thích dạ dày - ruột có thể dẫn đến đau bụng, buồn nôn và cơn cấp tính của loét dạ dày.

Đau vị trí tiêm khi tiêm phentolamin vào thể hang của dương vật, thể hang bị rắn lại và xơ hóa nếu dùng phentolamin nhiều lần. Xảy ra đau khi cương dương vật có khả năng gây tổn thương dương vật và mất khả năng vĩnh viễn nếu không được điều trị cấp cứu, nên cần báo với bác sĩ ngay khi có triệu chứng đau nếu sự cương cứng kéo dài trên 4 giờ. Biến chứng khác xảy ra khi tiêm thuốc vào thể hang là đau nhất thời, đau ở bao quy đầu, rát và dị cảm. Bầm máu, tụ máu và thâm tím dương vật, tạo các cục cứng ở dương vật và có thể xảy ra ở các vị trí khác ngoài vị trí tiêm. Cần phải hướng dẫn thật kỹ bệnh nhân khi dùng thuốc. Các tác dụng phụ khi tiêm phentolamin vào thể hang dễ xảy ra ở các bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông hoặc những bệnh nhân không chịu được tình trạng hạ huyết áp nhất thời.

Liều cao 40 - 50 mg tiêm tĩnh mạch gây đờ niệu quản.

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Chóng mặt.

Tim mạch: Hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, loạn nhịp, nhịp tim nhanh phản xạ, đau thắt ngực, hạ huyết áp thế đứng, đỏ bừng mặt, ngất.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng.

Thần kinh - cơ và xương: Yếu mệt.

Hô hấp: Xung huyết mũi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
TKTW: Nhức đầu dữ dội.
Tim mạch: Nhồi máu cơ tim. Tắc mạch: Huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi có thể gây tử vong.
Khác: Cơn cấp tính loét dạ dày, có thể hạ đường huyết khi dùng quá liều phentolamin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Cần sử dụng phentolamin một cách đặc biệt thận trọng ở những người có bệnh động mạch vành, viêm dạ dày hoặc loét dạ dày, nhịp tim nhanh, hoặc có tiền sử về loạn nhịp tim.
Hạ huyết áp nghiêm trọng có thể xảy ra khi quá liều phentolamin, mặc dù phentolamin có thời gian tác dụng ngắn. Điều trị chủ yếu là hỗ trợ tuần hoàn bằng truyền dịch và theo dõi huyết áp tư thế. Có thể dùng noradrenalin để đối kháng tác dụng chẹn thụ thể alpha của phentolamin nhưng phải thật thận trọng. Chống chỉ định dùng adrenalin trong trường hợp này vì có tác dụng kích thích thụ thể beta làm tăng việc hạ huyết áp và nhịp nhanh. Trong trường hợp xảy ra loạn nhịp do tiêm phentolamin, nên ngừng sử dụng digitalis cho đến khi nhịp tim trở về bình thường.
Điều trị đau khi cương dương kéo dài trên 4 giờ bằng cách hút máu từ thể hang ra hoặc tiêm một liều nhỏ thuốc đối kháng thụ thể alpha (như metaraminol, phenylephrin hoặc dopamin).

Liều lượng và cách dùng
Dự phòng hoặc kiểm soát những cơn tăng huyết áp ở người bệnh có u tế bào ưa crôm
Để làm giảm sự tăng huyết áp trước khi phẫu thuật, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 2 - 5 mg phentolamin cho người lớn (0,05 - 0,1 mg/kg cho trẻ em hoặc 3 mg/m^2), 1 hoặc 2 giờ trước khi phẫu thuật, và tiêm nhắc lại nếu cần. Cần kiểm soát nghiêm ngặt huyếp áp.
Trong khi phẫu thuật, tiêm tĩnh mạch phentolamin (5 mg cho người lớn, 0,05 - 0,1 mg/kg cho trẻ em) như đã chỉ dẫn, để giúp dự phòng hoặc kiểm soát những cơn kịch phát tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, suy hô hấp, co giật, hoặc những tác dụng tiết adrenalin quá mức do lôi kéo khối u.
Sau phẫu thuật có thể dùng norepinephrin để kiểm soát hạ huyết áp thường xảy ra sau khi cắt bỏ hoàn toàn u tế bào ưa crôm.
Dự phòng hoặc điều trị hoại tử da và tróc da sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc sau khi thoát mạch norepinephrin
Người lớn:
Để dự phòng: Cho thêm 10 mg phentolamin vào mỗi lít dung dịch chứa norepinephrin. Tác dụng tăng huyết áp của norepinephrin không bị ảnh hưởng.
Để điều trị: Tiêm thấm 5 - 10 mg phentolamin hòa tan trong 10 ml dung dịch natri clorid 0,9 % vào vùng thoát mạch trong vòng 12 giờ, tác dụng điều trị không còn nếu tiêm sau 12 giờ tính từ khi thuốc bị thoát ra ngoài.
Trẻ em:
Để điều trị: Liều phentolamin là 0,1 - 0,2 mg/kg, tối đa là 10 mg cho mỗi liều. Sung huyết tại chỗ sẽ mất đi ngay lập tức nếu tiêm phentolamin vào vị trí đó trong vòng 12 giờ.
Test phentolamin để chẩn đoán u tế bào ưa crôm
Test này đáng tin cậy nhất để phát hiện u tế bào ưa crôm ở người bệnh có tăng huyết áp kéo dài, và kém tin cậy nhất ở người bệnh có tăng huyết áp kịch phát. Dương tính giả có thể xảy ra ở người bệnh tăng huyết áp mà không có u tế bào ưa crôm.
Tiêm tĩnh mạch:
Chuẩn bị: Ngừng dùng những thuốc an thần, giảm đau và tất cả những thuốc khác, trừ những thuốc được coi là cần thiết (như digitalis và insulin) trong ít nhất 24 giờ và tốt hơn là trong 48 - 72 giờ, ngừng các thuốc bào chế từ cây Ba Gạc trước 4 tuần, trước khi thử nghiệm. Ngừng dùng những thuốc chống tăng huyết áp cho tới khi huyết áp trở về mức tăng cao khi chưa điều trị. Không tiến hành thử nghiệm này trên người bệnh có huyết áp bình thường.
Kỹ thuật tiến hành: Trước khi thử nghiệm bệnh nhân cần được nghỉ ngơi ở tư thế nằm ngửa (nên ở nơi yên tĩnh và phòng tối) cho đến khi huyết áp ổn định và huyết áp nền được tính là huyết áp trung bình của các lần đo huyết áp, mỗi lần cách nhau 10 phút và ít nhất trong 30 phút. Người bệnh nằm yên ở tư thế nằm ngửa, trong khi thử nghiệm; khi huyết áp đã ổn định, tiêm tĩnh mạch phentolamin. Hòa tan 5 mg phentolamin trong 1 ml nước vô khuẩn để tiêm. Liều thường dùng ở người lớn là 5 mg tiêm tĩnh mạch, trẻ em là 1 mg tiêm tĩnh mạch, hoặc liều tiêm tĩnh mạch ở trẻ em là 0,1 mg/kg hoặc 3 mg/m^2 da.
Chọc kim tiêm vào tĩnh mạch, đợi đến khi đáp ứng tăng huyết áp do chọc tĩnh mạch đã giảm xuống, tiêm nhanh phentolamin.
Tiêm tĩnh mạch: Ở bệnh nhân u tế bào ưa crôm tiết epinephrin hoặc norepinephrin sẽ có đáp ứng ngay lập tức, huyết áp tâm thu lẫn huyết áp tâm trương đều giảm. Thường tác dụng tối đa thấy rõ rệt trong vòng 2 phút sau khi tiêm. Thường huyết áp trở về mức trước khi tiêm trong vòng 15 - 30 phút nhưng cũng có thể nhanh hơn. Đo huyết áp ngay sau khi tiêm, cứ 30 giây/lần trong 3 phút đầu, cách 60 giây/lần trong 7 phút tiếp theo.
Đáp ứng dương tính gợi ý có u tế bào ưa crôm, khi huyết áp giảm hơn 35 mmHg tâm thu và 25 mmHg tâm trương. Một đáp ứng dương tính điển hình là giảm huyết áp 60 mmHg tâm thu và 25 mmHg tâm trương trong vòng 2 phút sau khi tiêm tĩnh mạch phentolamin.
Tiêm bắp:
Thử nghiệm tiêm bắp để chẩn đoán u tế bào ưa crôm được ưa dùng hơn, việc chuẩn bị cũng giống như trong thử nghiệm tiêm tĩnh mạch. Hòa tan 5 mg phentolamin trong 1 ml nước vô khuẩn để tiêm. Liều người lớn: 5 mg tiêm bắp; trẻ em: 0,05 - 0,1 mg/kg. Sau tiêm bắp phentolamin, tác dụng tối đa đạt được trong vòng 20 phút và duy trì tác dụng trong vòng 30 - 45 phút, huyết áp trở về bình thường sau 3 - 4 giờ. Đo huyết áp cách 5 phút một lần trong 30 - 45 phút sau khi tiêm.
Đáp ứng dương tính gợi ý có u tế bào ưa crôm khi huyết áp giảm 35 mm Hg tâm thu và 25 mm Hg tâm trương hoặc hơn, trong vòng 20 phút sau khi tiêm.
Đáp ứng âm tính, khi huyết áp tăng lên, không thay đổi hoặc giảm ít hơn 35 mmHg tâm thu và 25 mmHg tâm trương sau khi tiêm phentolamin. Đáp ứng âm tính với thử nghiệm này không loại trừ chẩn đoán u tế bào ưa crôm, thường có tỷ lệ đáp ứng âm tính giả cao đặc biệt những người bệnh có tăng huyết áp kịch phát, bệnh nhân có u tế bào ưa crôm nhưng không tiết đủ epinephrin hoặc norepinephrin để gây tăng huyết áp.
Điều trị rối loạn cương dương: Bệnh nhân tự tiêm vào thể hang của dương vật với một liều nhỏ phentolamin 0,08 - 1,25 mg (thường là 0,5 - 1 mg) kết hợp với 2,5 - 37, 5 mg papaverin hydroclorid (30 mg). Sự cương cứng xảy ra trong vòng 10 phút sau khi tiêm thuốc và duy trì từ một đến vài giờ.

Tương tác thuốc
Epinephrin và ephedrin có thể làm giảm tác dụng của phentolamin.
Ethanol có thể làm tăng độc tính của phentolamin, do phản ứng disulfiram.
Vì phentolamin chỉ ức chế thụ thể alpha nên khi dùng đồng thời với adrenalin có thể gây hạ huyết áp nghiêm trọng và nhịp nhanh do không ức chế được tác dụng kích thích thụ thể beta của adrenalin.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản dạng đông khô ở nhiệt độ 15 - 30 ^oC.

Khi pha phentolamin dạng bột đông khô với nước cất vô khuẩn để đạt nồng độ 5 mg/ml, dung dịch thuốc tiêm phentolamin mesylat ổn định trong vòng 48 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 1 tuần ở 2 - 8 °C, tuy nhiên dung dịch đã pha phải được dùng ngay và không được trữ lại.

Hòa tan bột đông khô trong 2 ml papaverin hydroclorid (dạng chế phẩm 30 mg/ml) sau đó thêm vào hỗn hợp dung dịch này 8 ml papaverin nữa để đạt một hỗn hợp dung dịch có phentolamin với nồng độ 0,5 mg/ml và papaverin hydroclorid nồng độ 30 mg/ml, pH dung dịch đạt 3,6. Hỗn hợp dung dịch này ổn định trong ít nhất 30 ngày khi bảo quản trong ống tiêm papaverin ở nhiệt độ 5 - 25 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chủ yếu là rối loạn tim mạch như: Loạn nhịp tim, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, và có thể là sốc. Ngoài ra những triệu chứng khác có thể xảy ra như kích thích, nhức đầu, ra mồ hôi, co đồng tử, rối loạn thị giác, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, hạ đường huyết.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Phải điều trị mạnh và nhanh cơn giảm huyết áp tới mức độ nguy hiểm hoặc những trạng thái giống như sốc. Nâng cao chân người bệnh và có thể cho người bệnh dịch truyền thay thế huyết tương (dextran, polyvidon). Nếu cần, tiêm truyền tĩnh mạch norepinephrin, để duy trì huyết áp ở mức bình thường, và có thể áp dụng mọi biện pháp hỗ trợ có thể có. Không dùng epinephrin vì thuốc này có thể gây hạ huyết áp nghịch thường.

PHENYLEPHRIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Phenylephrine hydrochloride.

Mã ATC: C01CA06; R01AA04, R01AB01, R01BA03, S01GA05, S01FB01.

Loại thuốc: Thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm α_1 (thuốc chủ vận α-adrenergic).

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: 10 mg/1 ml.

Viên nén: 5 mg, 10 mg.

Dung dịch uống: 7,5 mg/5 ml, loại dùng cho trẻ em: 2,5 mg/5 ml.

Viên đặt hậu môn: 0,25%.

Cream, gel, mỡ: 0,25%.

Dung dịch nhỏ mắt: 0,12% và 2,5% (lọ 5 ml, 10 ml và dạng đơn liều) để tra mắt, chống sung huyết mắt.

Dung dịch nhỏ mũi: 0,125%; 0,16%; 0,25%; 0,5% và 1% (Lọ 5 ml và 10 ml) để nhỏ mũi, chống sung huyết mũi.

Dung dịch nhỏ mắt: 1%; 2,5% và 10% (Lọ 10 ml và dạng đơn liều) để tra mắt làm giãn đồng tử.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Phenylephrin hydroclorid là một thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm α_1 (α_1-adrenergic) có tác dụng trực tiếp lên các thụ thể α_1-adrenergic làm co mạch máu và làm tăng huyết áp. Tác dụng làm tăng huyết áp yếu hơn norepinephrin, nhưng thời gian tác dụng dài hơn. Phenylephrin hydroclorid gây nhịp tim chậm do phản xạ, làm giảm thể tích máu trong tuần hoàn, giảm lưu lượng máu qua thận, cũng như giảm máu vào nhiều mô và cơ quan của cơ thể.

Ở liều điều trị, phenylephrin thực tế không có tác dụng kích thích trên thụ thể β-adrenergic của tim (thụ thể β_1-adrenergic); nhưng ở liều lớn, có kích thích thụ thể β-adrenergic. Phenylephrin không kích thích thụ thể β-adrenergic của phế quản hoặc mạch ngoại vi (thụ thể β_2-adrenergic). Ở liều điều trị, thuốc không có tác dụng trên hệ thần kinh trung ương.

Cơ chế tác dụng α-adrenergic của phenylephrin là do ức chế sản xuất AMP vòng (cAMP: cyclic adenosin -3', 5'-monophosphat) thông qua ức chế enzym adenyl cyclase, trong khi tác dụng β-adrenergic là do kích thích hoạt tính adenyl cyclase.

Phenylephrin cũng có tác dụng gián tiếp do giải phóng norepinephrin từ các nang chứa vào tuần hoàn. Thuốc có thể gây quen thuốc nhanh, tức là tác dụng giảm đi khi dùng lặp lại nhiều lần, nhưng nhà sản xuất cho là không gây quen thuốc nhanh.

Phenylephrin có thể dùng đường toàn thân. Trước đây, thuốc đã được dùng để điều trị sốc sau khi đã bù đủ dịch để nâng huyết áp, nhưng hiệu quả chưa được chứng minh và có thể còn gây hại cho người bệnh. Norepinephrin, metaraminol thường được ưa dùng hơn, nhất là khi cần kích thích cơ tim, đặc biệt trong sốc do nhồi máu cơ tim, nhiễm khuẩn huyết hoặc tai biến phẫu thuật. Tuy vậy, phenylephrin có thể có ích khi không cần phải kích thích cơ tim như trong điều trị hạ huyết áp do gây mê bằng cyclopropan, halothan hoặc các thuốc khác dễ gây loạn nhịp tim.

Phenylephrin cũng đã được dùng để dự phòng và điều trị hạ huyết áp do gây tê tủy sống, nhưng có người cho là không nên dùng các thuốc chủ vận α-adrenergic thuần túy, vì có thể làm giảm lưu lượng tim.

Dùng phenylephrin để điều trị hạ huyết áp trong khi gây mê cho sản phụ còn tranh cãi, vì có thể điều trị bằng bù đủ dịch và thay đổi tư thế người bệnh để tử cung không đè lên tĩnh mạch chủ dưới. Nếu cần dùng thuốc để nâng huyết áp, thường ephedrin được ưa dùng hơn.

Phenylephrin cũng đã được dùng để điều trị cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất, đặc biệt khi người bệnh bị hạ huyết áp hoặc sốc, nhưng một thuốc kháng cholinesterase tác dụng ngắn (thí dụ edrophonium clorid) thường được ưa dùng vì an toàn hơn.

Phenylephrin có thể dùng tại chỗ với các dung dịch có nồng độ khác nhau từ đậm đặc (nồng độ từ 2,5% trở lên) đến loãng (nồng độ 0,125% - 0,5%).

Khi nhỏ vào niêm mạc mắt, phenylephrin tác động trực tiếp trên thụ thể α-adrenergic ở cơ giãn đồng tử làm co cơ này, nên đồng tử giãn rộng; tác động nhẹ đến thể mi, nên không làm liệt thể mi; tác động đến cơ vòng mi, nên làm giảm sụp mi trong hội chứng Horner hoặc Raeder; có thể làm giảm nhãn áp ở mắt bình thường hoặc bị glôcôm góc mở do thủy dịch thoát ra tăng, hoặc do giảm sản xuất thủy dịch. Phenylephrin còn làm co các mạch máu, nên làm giảm sung huyết ở kết mạc.

Khi nhỏ vào niêm mạc mũi, phenylephrin gây co mạch tại chỗ, nên làm giảm sung huyết mũi và xoang do cảm lạnh.

Dược động học

Phenylephrin hấp thu rất thất thường qua đường tiêu hóa do bị chuyển hóa ngay trên đường tiêu hóa thông qua enzym MAO, nên sinh khả dụng của thuốc chỉ đạt ≤ 38%. Vì thế, để có tác dụng trên hệ tim mạch thường phải dùng đường tiêm. Sau khi tiêm tĩnh mạch, huyết áp tăng hầu như ngay lập tức và kéo dài 15 - 20 phút. Sau khi tiêm bắp, huyết áp tăng trong vòng 10 - 15 phút và kéo dài từ 30 phút đến 1 - 2 giờ.

Khi hít qua miệng, phenylephrin có thể hấp thu đủ để gây ra tác dụng toàn thân. Sau khi uống, tác dụng chống sung huyết mũi xuất hiện trong vòng 15 - 20 phút, và kéo dài 2 - 4 giờ.

Sau khi nhỏ dung dịch 2,5% phenylephrin vào kết mạc, đồng tử giãn tối đa vào khoảng 15 - 60 phút và trở lại như cũ trong vòng 3 giờ. Nếu nhỏ dung dịch 10% phenylephrin, đồng tử giãn tối đa trong vòng 10 - 90 phút và phục hồi trong vòng 3 - 7 giờ. Đôi khi phenylephrin bị hấp thu đủ để gây tác dụng toàn thân.

Để làm giảm sung huyết ở kết mạc hoặc ở mũi, thường dùng các dung dịch loãng hơn (0,125 - 0,5%). Sau khi nhỏ thuốc vào kết mạc hoặc vào niêm mạc mũi, mạch máu tại chỗ hầu như co lại ngay.

Thời gian tác dụng làm giảm sung huyết sau khi nhỏ thuốc đối với kết mạc hoặc niêm mạc mũi dao động nhiều, từ 30 phút đến 4 giờ.
Phenylephrin trong tuần hoàn có thể phân bố vào các mô với Vd giai đoạn đầu: 26 - 61 lít và Vd ở trạng thái ổn định: 340 lít. Còn chưa biết thuốc có phân bố được vào sữa mẹ không.
Phenylephrin bị chuyển hóa ở gan và ruột nhờ enzym monoaminoxidase (MAO) nhờ phản ứng oxy hóa khử amin và phản ứng liên hợp với acid glucuronic. Thuốc được thải trừ qua thận chủ yếu ở dạng chưa bị chuyển hóa. Nửa đời thải trừ t/2 α khoảng 5 phút và t/2 β khoảng 2 - 3 giờ.

Chỉ định

Toàn thân:

Hiện nay thuốc này ít được chỉ định. Trước đây, thuốc đã được chỉ định để điều trị giảm huyết áp trong sốc sau khi đã bù đủ dịch, hoặc giảm huyết áp do gây tê tủy sống; cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất; để kéo dài thời gian tê trong gây tê tủy sống hoặc gây tê vùng.
Phenylephrin có thể dùng đường uống để điều trị sung huyết mũi.

Tại chỗ:

Nhỏ mắt để làm giãn đồng tử (trong điều trị viêm màng bồ đào có khả năng gây dính; chuẩn bị trước khi phẫu thuật trong nhãn cầu; để chẩn đoán).
Nhỏ mắt để làm giảm sung huyết kết mạc (trong viêm kết mạc cấp).
Nhỏ mũi để làm giảm sung huyết mũi, xoang do bị cảm lạnh.

Chống chỉ định

Bệnh tim mạch nặng, nhồi máu cơ tim, bệnh mạch vành.
Tăng huyết áp nặng, blốc nhĩ thất, xơ cứng động mạch nặng, nhịp nhanh thất.
Cường giáp nặng hoặc bị glôcôm góc đóng.
Dung dịch 10% không dùng cho trẻ nhỏ hoặc người cao tuổi.
Mẫn cảm với thuốc, hoặc mẫn cảm chéo với pseudoephedrin hoặc với các thành phần khác trong thuốc.
Không dùng thuốc dạng uống cùng với các thuốc ức chế MAO hoặc đã ngừng sử dụng thuốc ức MAO chưa quá 14 ngày và phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu.

Thận trọng

Ở người bệnh bị sốc, dùng phenylephrin hydroclorid không phải là để thay thế cho việc bổ sung máu, huyết tương, dịch và điện giải. Cần phải bổ sung dịch trước khi dùng phenylephrin.
Khi cấp cứu, có thể dùng thuốc làm chất bổ trợ cho bù dịch, hoặc được dùng như biện pháp hỗ trợ tạm thời để đảm bảo cho sự tưới máu cho động mạch cảnh hoặc động mạch não, cho đến khi hoàn tất việc bù dịch.
Phenylephrin hydroclorid không được dùng như một liệu pháp điều trị duy nhất ở người bệnh giảm thể tích máu. Liệu pháp bù dịch có thể cần phải bổ sung trong hoặc sau khi dùng thuốc; đặc biệt là nếu hạ huyết áp lại bị tái lại.
Theo dõi áp lực tĩnh mạch trung tâm hoặc huyết áp thất trái để phát hiện và xử lý giảm thể tích máu; theo dõi áp lực tĩnh mạch trung tâm hoặc áp lực động mạch phổi để tránh gây tăng gánh cho hệ tuần hoàn, có thể gây suy tim sung huyết.
Hạ oxy huyết và nhiễm acid cũng làm giảm hiệu quả của phenylephrin; vì vậy, cần xác định và điều chỉnh trước khi hoặc cùng một lúc với dùng thuốc.
Trong thuốc tiêm phenylephrin hydroclorid, để chống oxy hoá, thường có natri metabisulfit, là chất có khả năng gây phản ứng dị ứng, kể cả phản ứng phản vệ, đặc biệt là ở người bị hen.
Cần thận trọng khi dùng cho người cao tuổi, người bệnh cường giáp, nhịp tim chậm, blốc tim một phần, bệnh cơ tim, xơ cứng động mạch nặng, đái tháo đường typ 1.
Cần thận trọng khi dùng thuốc đường uống ở những người bệnh bị hen khí phế quản, tắc ruột, cường giáp trạng, phì đại lành tính tuyến tiền liệt. Khi dùng thuốc thấy xuất hiện triệu chứng kích thích, chóng mặt, rối loạn giấc ngủ phải ngừng thuốc và thông báo cho nhân viên y tế.

Thời kỳ mang thai

Dùng phenylephrin hydroclorid cho phụ nữ có thai giai đoạn muộn hoặc lúc chuyển dạ, làm cho thai dễ bị thiếu oxy máu và nhịp tim chậm, là do tử cung tăng co bóp và giảm lưu lượng máu tới tử cung. Dùng phối hợp phenylephrin hydroclorid với thuốc trợ đẻ sẽ làm tăng tai biến cho sản phụ.
Còn chưa đủ số liệu nghiên cứu khẳng định thuốc có đi qua rau thai hay không, nhưng với phân tử lượng 167 nên rất có thể thuốc đi qua được rau thai. Tuy nhiên, do chưa có đủ bằng chứng về tác hại của phenylephrin hydroclorid trên thai, nên chỉ dùng phenylephrin cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết, có cân nhắc về tác hại do thuốc gây ra.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa rõ phenylephrin có phân bố được vào sữa mẹ không nhưng với phân tử lượng 167 nên rất có thể thuốc đi qua sữa; vì vậy, phải rất thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ nuôi con bú. Biện pháp tốt nhất là nếu buộc phải dùng phenylephrin tiêm, thì nên ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Thần kinh trung ương: Kích động thần kinh, bồn chồn, lo âu, khó ngủ, người yếu mệt, choáng váng, đau trước ngực, run rẩy, dị cảm đầu chi.
Tim mạch: Tăng huyết áp.
Da: Nhợt nhạt, trắng bệch, cảm giác lạnh da, dựng lông tóc.
Tại chỗ: Kích ứng tại chỗ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Tăng huyết áp kèm phù phổi, loạn nhịp tim, nhịp tim chậm, co mạch ngoại vi và nội tạng làm giảm tưới máu cho các cơ quan này.
Hô hấp: Suy hô hấp.
Thần kinh: Cơn hưng phấn, ảo giác, hoang tưởng.
Da: Hoại tử hoặc tróc vảy, nếu tiêm để thuốc thoát ra ngoài mạch.
Tại mắt: Giải phóng các hạt sắc tố ở mống mắt, làm mờ giác mạc.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Viêm cơ tim thành ổ, xuất huyết dưới màng ngoài tim.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nhịp tim chậm do phản xạ có thể khắc phục được bằng atropin.
Tăng huyết áp do tai biến của phenylephrin có thể khắc phục bằng cách dùng thuốc chẹn alpha như phentolamin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Thuốc có thể tiêm dưới da, tiêm bắp (dung dịch 1%), tiêm tĩnh mạch chậm (dung dịch 0,1%), truyền tĩnh mạch (10 mg/500 ml dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9%).
Dung dịch để nhỏ mắt (2,5% - 10%); nhỏ mũi (0,125% - 0,5%).
Dung dịch, viên nén dùng đường uống.

Liều lượng

Dùng toàn thân:
Dùng liều thấp nhất có hiệu quả và ngắn nhất, nếu có thể.
Hạ huyết áp: Liều ban đầu 2 - 5 mg (0,2 - 0,5 ml dung dịch 1%), tiêm dưới da hoặc tiêm bắp; liều sau 1 - 10 mg nếu cần tuỳ theo đáp ứng. Có thể tiêm tĩnh mạch chậm 100 - 500 microgam (0,1 - 0,5 ml dung dịch đã pha loãng 10 lần tức là 0,1%), lặp lại nếu cần sau ít nhất 15 phút.

Hạ huyết áp nặng: Hòa 1 ống 10 mg trong 500 ml dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% (được nồng độ 20 microgam/ml), tiêm truyền tĩnh mạch với tốc độ ban đầu tới 180 microgam/phút, rồi giảm dần tùy theo đáp ứng tới 30 - 60 microgam/phút.

Hạ huyết áp trong khi gây tê tủy sống: Dự phòng hạ huyết áp: 2 - 3 mg tiêm dưới da hoặc tiêm bắp 3 - 4 phút trước khi gây tê tủy sống. Điều trị cấp cứu hạ huyết áp trong khi gây tê tủy sống ở người lớn: Tiêm tĩnh mạch, liều ban đầu 0,2 mg; bất cứ liều nào tiêm sau cũng không được vượt quá liều trước 0,1 - 0,2 mg, và một liều đơn không được vượt quá 0,5 mg. Nhà sản xuất khuyến cáo liều 0,044 - 0,088 mg/kg tiêm bắp hoặc dưới da để điều trị hạ huyết áp trong gây tê tủy sống ở trẻ em.

Kéo dài thời gian tê trong gây tê tủy sống: Có thể thêm 2 - 5 mg phenylephrin hydroclorid vào dung dịch gây tê.

Gây co mạch trong gây tê vùng: Theo nhà sản xuất, nồng độ thuốc tối ưu là 0,05 mg/ml (1: 20 000). Chuẩn bị dung dịch gây tê bằng cách cứ 20 ml dung dịch thuốc tê thì thêm 1 mg phenylephrin.

Cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất: Để dứt cơn, tiêm tĩnh mạch nhanh (trong vòng 20 - 30 giây) liều khởi đầu khuyến cáo không được vượt quá 0,5 mg; liều tiếp theo có thể tăng thêm 0,1 - 0,2 mg phụ thuộc vào đáp ứng về huyết áp của người bệnh. Huyết áp tâm thu không được cao quá 160 mmHg. Liều tối đa một lần 1 mg.

Điều trị sung huyết mũi: Có thể dùng đường uống để điều trị sung huyết mũi với liều 10 mg/lần, cách 4 giờ uống 1 lần, tối đa không vượt quá 60 mg/ ngày.

Nhỏ mắt:

Liều thông thường ở người lớn và thiếu niên:

Giãn đồng tử và co mạch: Nhỏ thuốc vào kết mạc 1 giọt dung dịch 2,5% hoặc 10%, lặp lại 1 giờ sau nếu cần.

Gây giãn đồng tử kéo dài: Nhỏ vào kết mạc 1 giọt dung dịch 2,5% hoặc 10%, 2 - 3 lần mỗi ngày.

Viêm màng bồ đào có dính mống mắt sau (điều trị hoặc dự phòng): Nhỏ vào kết mạc 1 giọt dung dịch 2,5% hoặc 10%, lặp lại 1 giờ sau nếu cần, nhưng không được vượt quá 3 lần/ngày. Có thể tiếp tục điều trị vào ngày sau nếu cần. Cũng có thể dùng atropin sulfat và đắp gạc nóng nếu có chỉ định.

Mắt đỏ (điều trị): Nhỏ vào kết mạc 1 giọt dung dịch 0,12%, cách 3 - 4 giờ 1 lần khi cần.

Gây giãn đồng tử trước khi phẫu thuật: Nhỏ vào kết mạc 1 giọt dung dịch 2,5% hoặc 10% 30 - 60 phút trước khi phẫu thuật.

Gây giãn đồng tử để tiến hành chẩn đoán:

Đo khúc xạ: Nhỏ vào kết mạc 1 giọt thuốc làm liệt thể mi; 5 phút sau, nhỏ 1 giọt dung dịch phenylephrin 2,5%. Nhu cầu nhỏ thêm thuốc liệt thể mi và thời gian chờ trước khi có liệt thể mi phụ thuộc vào thuốc liệt thể mi đã dùng.

Soi đáy mắt: Nhỏ vào kết mạc 1 hoặc 2 giọt dung dịch 2,5%, 15 - 30 phút trước khi soi, có thể lặp lại sau khoảng 10 - 60 phút nếu cần.

Soi võng mạc: Nhỏ thuốc vào kết mạc 1 giọt dung dịch 2,5%.

Test làm trắng (blanching test): Để phân biệt giữa viêm kết mạc và viêm mống mắt - thể mi, nhỏ thuốc vào mắt bị nhiễm khuẩn 1 giọt dung dịch 2,5%; 5 phút sau khi nhỏ thuốc, quan sát vùng trắng quanh rìa củng - giác mạc.

Liều trẻ em:

Giãn đồng tử và co mạch: Nhỏ vào kết mạc 1 giọt dung dịch 2,5%, lặp lại 1 giờ sau nếu cần.

Làm giãn đồng tử lâu dài: Nhỏ vào kết mạc 1 giọt dung dịch 2,5%, ngày 2 - 3 lần.

Điều trị viêm màng bồ đào kèm dính phía sau: Nhỏ vào kết mạc 1 giọt dung dịch 2,5%, lặp lại sau 1 giờ nếu cần. Có thể tiếp tục điều trị ngày sau. Nếu có chỉ định, có thể dùng atropin sulfat và đắp gạc nóng.

Làm giãn đồng tử trước khi phẫu thuật: Nhỏ vào kết mạc 1 giọt dung dịch 2,5%, 30 - 60 phút trước khi phẫu thuật.

Làm giãn đồng tử để tiến hành chẩn đoán:

Đo khúc xạ: Nhỏ vào kết mạc 1 giọt dung dịch atropin 1%; 10 - 15 phút sau, nhỏ 1 giọt dung dịch phenylephrin 2,5% và 5 - 10 phút sau nữa, nhỏ 1 giọt thứ 2 dung dịch atropin 1%. Trong vòng từ 1 đến 2 giờ, mắt đã sẵn sàng để đo.

Soi đáy mắt, soi võng mạc, test làm trắng, mắt đỏ: Liều giống như đối với người lớn.

Ghi chú: Không dùng dung dịch 10% cho trẻ nhỏ. Không dùng dung dịch 10% và 2,5% cho trẻ sơ sinh đẻ nhẹ cân. Để tránh tai biến do tăng huyết áp ở trẻ em, chỉ nên dùng dung dịch tra mắt 0,5%. Không nên dùng cho trẻ em dưới 1 tuổi.

Nhỏ mũi:

Nhỏ mũi để giảm sung huyết mũi:

Người lớn và thiếu niên: Nhỏ 2 - 3 giọt (hoặc phun sương) dung dịch 0,25 - 0,5% vào mỗi bên mũi, 4 giờ một lần nếu cần. Nếu ngạt mũi nhiều, lúc đầu có thể dùng dung dịch 1%.

Trẻ em:

Trẻ nhỏ cho tới 2 tuổi: Liều do thầy thuốc chỉ định, tùy theo từng người bệnh.

2 - 6 tuổi: Nhỏ vào mỗi bên mũi 2 - 3 giọt dung dịch 0,125 - 0,16%, 4 giờ một lần nếu cần.

6 - 12 tuổi: Nhỏ vào mỗi bên mũi 2 - 3 giọt hoặc phun sương dung dịch 0,25%, 4 giờ một lần nếu cần. Không nên dùng dung dịch 0,5% để nhỏ mũi cho trẻ dưới 12 tuổi. Nếu cần thiết phải dùng thì cần được thầy thuốc theo dõi chặt chẽ.

12 tuổi trở lên: Liều giống như liều người lớn.

Tương tác thuốc

Phentolamin và thuốc chẹn α-adrenergic: Tác dụng tăng huyết áp của phenylephrin sẽ giảm, nếu trước đó, đã dùng thuốc chẹn α-adrenergic như phentolamin mesylat. Phentolamin có thể được dùng để điều trị tăng huyết áp do dùng quá liều phenylephrin.

Các phenothiazin (như clorpromazin): Các phenothiazin cũng có một số tác dụng chẹn α-adrenergic; do đó, dùng một phenothiazin từ trước, có thể làm giảm tác dụng tăng huyết áp và thời gian tác dụng của phenylephrin. Khi huyết áp hạ do dùng quá liều một phenothiazin hoặc thuốc chẹn α-adrenergic, có thể phải dùng liều phenylephrin hydroclorid cao hơn liều bình thường.

Propranolol và thuốc chẹn β-adrenergic: Tác dụng kích thích tim của phenylephrin hydroclorid sẽ bị ức chế bằng cách dùng từ trước thuốc chẹn β-adrenergic như propranolol. Propranolol có thể được dùng để điều trị loạn nhịp tim do dùng phenylephrin.

Thuốc trợ đẻ (oxytocin): Khi phối hợp phenylephrin hydroclorid (một thuốc gây tăng huyết áp) với thuốc trợ đẻ, tác dụng tăng huyết áp sẽ tăng lên. Nếu phenylephrin được dùng khi chuyển dạ và xổ thai để chống hạ huyết áp, hoặc được thêm vào dung dịch thuốc tê, thầy thuốc sản khoa phải lưu ý là thuốc trợ đẻ có thể gây tăng huyết áp nặng và kéo dài và vỡ mạch máu não có thể xảy ra sau khi đẻ.

Thuốc giống thần kinh giao cảm: Phenylephrin hydroclorid không được dùng phối hợp với epinephrin hoặc thuốc cường giao cảm khác, vì nhịp tim nhanh và loạn nhịp tim có thể xảy ra.

Thuốc mê: Phối hợp phenylephrin hydroclorid với thuốc mê là hydrocarbon halogen hóa (ví dụ cyclopropan) làm tăng kích thích tim và có thể gây loạn nhịp tim. Tuy nhiên, với liều điều trị, phenylephrin hydroclorid ít gây loạn nhịp tim hơn nhiều so với norepinephrin hoặc metaraminol.

Monoaminoxidase (MAO): Tác dụng kích thích tim và tác dụng tăng huyết áp của phenylephrin hydroclorid được tăng cường, nếu trước đó đã dùng thuốc ức chế MAO là do chuyển hóa phenylephrin bị giảm đi. Tác dụng kích thích tim và tác dụng tăng huyết áp sẽ mạnh hơn rất nhiều, nếu dùng phenylephrin uống so với tiêm, vì sự

giảm chuyển hóa của phenylephrin ở ruột làm tăng hấp thu thuốc. Vì vậy, không được dùng phenylephrin hydroclorid uống phối hợp với thuốc ức chế MAO.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng (như imipramin) hoặc guanethidin cũng làm tăng tác dụng tăng huyết áp của phenylephrin.

Atropin sulfat và các thuốc liệt thể mi khác khi phối hợp với phenylephrin sẽ phong bế tác dụng chậm nhịp tim phản xạ, làm tăng tác dụng tăng huyết áp và giãn đồng tử của phenylephrin.

Alcaloid nấm cựa gà dạng tiêm (như ergonovin maleat) khi phối hợp với phenylephrin sẽ làm tăng huyết áp rất mạnh.

Digitalis phối hợp với phenylephrin làm tăng mức độ nhạy cảm của cơ tim do phenylephrin.

Furosemid hoặc các thuốc lợi tiểu khác làm giảm đáp ứng tăng huyết áp do phenylephrin.

Pilocarpin là thuốc co đồng tử, có tác dụng đối kháng với tác dụng giãn đồng tử của phenylephrin. Sau khi dùng phenylephrin làm giãn đồng tử để chẩn đoán mắt xong, có thể dùng pilocarpin để mắt phục hồi được nhanh hơn.

Với guanethidin: Dùng phenylephrin cho người bệnh đã có một thời gian dài uống guanethidin, đáp ứng giãn đồng tử của phenylephrin tăng lên nhiều và huyết áp cũng tăng lên rất mạnh.

Với levodopa: Tác dụng giãn đồng tử của phenylephrin giảm nhiều ở người bệnh dùng levodopa.

Không dùng cùng với bromocriptin vì tai biến co mạch và tăng huyết áp.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch phenylephrin hydroclorid dễ bị oxy hóa, cần bảo quản ở nhiệt độ 15 - 25 ^{o}C, tránh ánh sáng. Thuốc đựng trong lọ hoặc ống thủy tinh bảo quản tốt hơn nhựa polyethylen.

Dung dịch phenylephrin hydroclorid hòa loãng trong dung dịch tiêm glucose 5% ổn định được 48 giờ ở pH 3,5 - 7,5. Dung dịch thuốc tương kỵ với kiềm, nhưng dung dịch pha nồng độ 0,02 mg/ml trong dung dịch tiêm natri hydrocarbonat 5% (kiềm yếu) cũng ổn định được 48 giờ.

Dung dịch tiêm phenylephrin hydroclorid dạng thuốc tiêm, tra mắt, nhỏ mũi phải trong suốt không màu hoặc có màu vàng nhạt, có pH 4,0 - 7,5 tuỳ theo dung dịch đệm. Nếu bị biến màu nâu hoặc bị kết tủa phải vứt bỏ. Có những trường hợp thuốc bị oxy hoá, mất hiệu lực, nhưng vẫn không thấy biến màu hoặc kết tủa.

Tương kỵ

Dung dịch phenylephrin hydroclorid tương kỵ với thuốc gây tê butacain; khi cần phối hợp với thuốc gây tê, không được dùng butacain.

Thuốc tương kỵ với kiềm, muối sắt, tác nhân oxy hóa, kim loại.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Dùng quá liều phenylephrin làm tăng huyết áp, đau đầu, cơn co giật, xuất huyết não, đánh trống ngực, ngoại tâm thu, dị cảm. Nhịp tim chậm thường xảy ra sớm.

Trong điều trị nhịp nhanh kịch phát trên thất, khi tiêm tĩnh mạch nhanh, nếu quá liều, sẽ gây ra cơn nhịp nhanh thất ngắn, hoặc ngoại tâm thu thất.

Xử trí: Tăng huyết áp có thể khắc phục bằng cách dùng thuốc chẹn α-adrenergic như phentolamin 5 - 10 mg, tiêm tĩnh mạch; nếu cần, có thể lặp lại. Thẩm tách máu thường không có ích. Cần chú ý điều trị triệu chứng và hỗ trợ chung, chăm sóc y tế.

Thông tin quy chế

Phenylephrin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Hemoprep; Hemoprevent.

PHENYTOIN

Tên chung quốc tế: Phenytoin.

Mã ATC: N03AB02.

Loại thuốc: Thuốc chống động kinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 50 mg, 100 mg.

Viên nang tác dụng kéo dài và nang tác dụng nhanh: 30 mg, 100 mg.

Hỗn dịch: 30 mg/5 ml và 125 mg/5 ml.

Thuốc tiêm: 50 mg/ml (dạng muối natri).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Phenytoin là dẫn chất hydantoin có tác dụng chống co giật và gây ngủ nên được dùng chống động kinh cơn lớn và động kinh cục bộ khác và cả động kinh tâm thần - vận động. Thuốc không được dùng chống động kinh cơn nhỏ. Cơ chế tác dụng chống co giật của phenytoin vẫn chưa thật rõ ràng, tuy nhiên có thể phenytoin rút ngắn cơn phóng điện và có tác dụng ổn định kênh natri phụ thuộc điện thế ở màng nơron, làm hạn chế sự lan truyền phóng điện trong ổ động kinh. Phối hợp với các thuốc chống động kinh khác rất phức tạp, nên tránh. Hơn nữa, phenytoin còn có tác dụng chống loạn nhịp tim tương tự như các thuốc quinidin hay procainamid. Mặc dù, phenytoin ít có tác dụng trong kích thích điện cơ tim, nhưng lại có tác dụng làm giảm sức co bóp tim, điều hòa nhịp tim, cải thiện dẫn truyền nhĩ - thất, đặc biệt trong trường hợp bị nhiễm độc digitalis.

Dược động học

Phenytoin uống thường có sinh khả dụng cao (khoảng 80 - 95%) và đạt được nồng độ tối đa trong huyết tương sau 1,5 - 3 giờ. Thức ăn làm tăng hấp thu thuốc. Nửa đời sinh học phụ thuộc vào liều dùng, trung bình khoảng 13 giờ khi nồng độ thấp trong huyết thanh, nhưng tăng lên xấp xỉ 46 giờ khi nồng độ ổn định khoảng 80 micromol/lít (20 microgam/ml). Mức cân bằng ổn định ở người lớn đạt được sau 2 tuần điều trị hoặc lâu hơn. Trẻ em trước tuổi dậy thì thải trừ thuốc nhanh hơn, vì vậy liều dùng theo cân nặng cần cao hơn để đạt nồng độ điều trị trong huyết tương.

Phenytoin liên kết với protein huyết tương ở mức độ rất cao (90% hoặc hơn), nhưng có thể giảm hơn ở trẻ sơ sinh (84%), người mang thai, người bệnh tăng urê huyết hoặc giảm albumin huyết. Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan tạo thành chất chuyển hóa 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (HPPH) và đào thải ra nước tiểu dưới dạng không còn hoạt tính. Dạng không chuyển hóa bài tiết qua thận chỉ chiếm dưới 5% liều dùng.

Tác dụng điều trị tốt đạt được ở nồng độ huyết thanh 40 - 80 micromol/lít (10 - 20 microgam/ml), nhưng phải xem xét toàn bộ tình trạng lâm sàng của người bệnh để vừa kiểm soát được cơn động kinh, vừa kiểm soát các phản ứng có hại. Nồng độ trong huyết thanh từ 80 - 159 micromol/lít (20 - 40 microgam/ml) thường gây triệu chứng ngộ độc; trên 159 micromol/lít (40 microgam/ml) gây ngộ độc nặng.

Chỉ định

Động kinh cơn lớn, động kinh cục bộ, có thể dùng cho trạng thái động kinh.

Động kinh tâm thần - vận động.

Điều trị loạn nhịp nhanh thất và nhịp nhanh nhĩ kịch phát do nhiễm độc digitalis, đặc biệt trên bệnh nhân không đáp ứng với các thuốc chống loạn nhịp thông thường.

Chống chỉ định

Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Quá mẫn với các dẫn chất hydantoin và các thành phần của thuốc.

Thận trọng

Suy gan, suy thận, đái tháo đường. Ngừng điều trị nhanh có thể gây nguy cơ tăng số cơn động kinh, thậm chí nguy cơ xảy ra trạng thái động kinh. Nguy cơ tăng sản lợi, do đó cần vệ sinh miệng tốt. Suy nghĩ và hành vi tự tử có thể xảy ra trên bệnh nhân sử dụng phenytoin, vì vậy nhất thiết cần phải theo dõi và giám sát các dấu hiệu trong thời gian sử dụng phenytoin để có phương pháp điều trị thích hợp.

Thời kỳ mang thai

Phenytoin qua nhau thai; phải cân nhắc nguy cơ/lợi ích, vì thuốc có khả năng làm tăng khuyết tật thai nhi; cơn động kinh có thể tăng trong thai kỳ đòi hỏi phải tăng liều; chảy máu có thể xảy ra ở mẹ khi sinh và ở trẻ sơ sinh. Có thể tiêm vitamin K phòng chảy máu cho mẹ lúc đẻ và cho trẻ sơ sinh ngay sau khi sinh.

Thời kỳ cho con bú

Phenytoin tiết vào sữa mẹ ở nồng độ thấp, nên mẹ dùng thuốc vẫn có thể cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nhìn chung 100% số người bệnh có ADR. Hay gặp nhất là buồn ngủ và giảm tập trung chú ý.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Buồn ngủ, chóng mặt.

Máu: Nồng độ acid folic huyết thanh thấp.

Thần kinh: Rối loạn điều phối, rung giật nhãn cầu, run ngọn chi.

Tiêu hóa: Tăng sản lợi.

Da: Ngoại ban, mày đay, rậm lông.

Gan: Tăng transaminase.

Mắt: Rối loạn thị giác.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Khó tiêu, buồn nôn, nôn.

Cơ quan khác: Bệnh hạch lympho (sốt, ngoại ban, hạch bạch huyết to).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Lupus ban đỏ toàn thân.

Máu: Giảm bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, giảm bạch cầu, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, giảm tiểu cầu.

Tuần hoàn: Blốc nhĩ - thất.

Da: Hội chứng Stevens - Johnson.

Gan: Viêm gan

Chuyển hóa: Tăng glucose huyết, nhuyễn xương

Tâm thần: Lú lẫn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Dùng vitamin D để phòng ngừa nhuyễn xương. Một chương trình bắt buộc làm sạch răng do nhà chuyên môn thực hiện phối hợp với người bệnh tự làm vệ sinh trong 10 ngày đầu sử dụng phenytoin sẽ giảm tối thiểu tốc độ phát triển và mức độ nặng của tăng sản lợi. Hướng dẫn người bệnh vệ sinh răng miệng thích hợp, kể cả thận trọng trong sử dụng đều đặn bàn chải đánh răng và tăm. Kiểm tra chức năng gan, theo dõi công thức máu và dấu hiệu kém dung nạp thuốc để giảm liều kịp thời vì chỉ quá liều một ít đã có thể gây ngộ độc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Liều phenytoin phải được điều chỉnh theo nhu cầu từng người bệnh để khống chế cơn động kinh, cần giám sát nồng độ thuốc trong huyết tương (10 - 20 microgam/ml, tương đương 40 - 80 micromol/l) và nên chia 2 lần/ngày.

Các tên thương mại khác nhau hay các dạng bào chế khác nhau của cùng một nhà sản xuất cũng có sinh khả dụng và tốc độ hòa tan khác nhau, do đó người bệnh cần tiếp tục dùng loại thuốc đã dùng ban đầu để ổn định bệnh và nếu cần thay thuốc khác thì cần thiết phải ổn định lại.

Để giảm bớt kích ứng dạ dày, phenytoin phải uống cùng hoặc sau bữa ăn.

Nếu người bệnh đang dùng thuốc chống động kinh khác, mà chuyển sang phenytoin thì phải thực hiện dần dần, liều dùng có thể chồng lên nhau.

Khi tiêm tĩnh mạch, phải chọn một tĩnh mạch lớn, dùng kim to hoặc một ống thông tĩnh mạch để tiêm với tốc độ không được vượt quá 50 mg/phút. Tiêm nhanh có thể gây hạ huyết áp, trụy tim mạch hoặc ức chế hệ TKTW, do thuốc tiêm có chất propylen glycol.

Không khuyến khích tiêm bắp vì thuốc hấp thu chậm và kích ứng tại chỗ.

Lắc hỗn dịch trước khi dùng. Chú ý khi sử dụng nang thuốc tác dụng kéo dài hoặc nang tác dụng nhanh. Chỉ nang thuốc tác dụng kéo dài mới được sử dụng 1 lần/ngày. Không nên dùng nang thuốc tác dụng nhanh 1 lần/ngày.

Liều lượng:

Thuốc uống

Điều trị động kinh:

Người lớn và thiếu niên: Liều ban đầu là: 100 - 125 mg/lần, 3 lần/ngày. Cần điều chỉnh liều theo khoảng cách 7 - 10 ngày. Liều duy trì: 300 - 400 mg/ngày.

Trẻ em: Liều ban đầu là 5 mg/kg/ngày, chia 2 - 3 lần. Điều chỉnh liều khi cần, nhưng không được vượt 300 mg/ngày. Liều duy trì: 4 - 8 mg/kg/ngày, chia 2 - 3 lần.

Điều trị loạn nhịp nhanh thất và nhĩ kịch phát: 100 mg/lần, 2 - 4 lần/ngày, tùy theo mức độ kiểm soát nhịp tim.

Thuốc tiêm:

Điều trị trạng thái động kinh: Thường bắt đầu tiêm tĩnh mạch benzodiazepin (như diazepam), tiếp theo tiêm tĩnh mạch phenytoin.

Người lớn và thiếu niên: 15 - 20 mg/kg, tiêm tĩnh mạch trực tiếp, tốc độ không vượt quá 50 mg/phút. Liều duy trì: Tiêm tĩnh mạch trực tiếp 100 mg/lần, 6 - 8 giờ/lần, tốc độ không vượt quá 50 mg/phút.

Trẻ em: Tiêm tĩnh mạch trực tiếp 15 - 20 mg/kg, tốc độ không vượt quá 50 mg/phút (tốc độ 1 - 3 mg/kg thể trọng/phút).

Người cao tuổi, bệnh nặng hoặc người suy gan cần phải giảm liều bởi có sự chuyển hóa chậm của phenytoin hoặc giảm liên kết với protein huyết tương. Đối với người béo phì, toàn bộ liều phải được tính toán dựa trên trọng lượng lý tưởng cộng với 1,33 lần phần vượt quá cân nặng lý tưởng, bởi vì phenytoin được phân bố nhiều trong mỡ.

Điều trị loạn nhịp nhanh thất và nhĩ kịch phát, đặc biệt do nguyên nhân quá liều điều trị nhóm glycosid trợ tim: 3,5 - 5 mg/kg, tiêm tĩnh mạch chậm trực tiếp, tốc độ không vượt quá 50 mg/phút.

Tương tác thuốc

Coumarin hoặc dẫn chất indandion, cloramphenicol, cimetidin, isoniazid, phenylbutazon, ranitidin, salicylat, sulfonamid: Gây tăng nồng độ phenytoin trong huyết thanh do giảm chuyển hóa.

Amiodaron: Làm tăng nồng độ phenytoin trong huyết thanh.

Carbamazepin, estrogen, corticosteroid (glucocorticoid, mineralocorticoid), ciclosporin, glycosid của digitalis, doxycyclin, furosemid, levodopa, saquinavir bị giảm tác dụng khi dùng đồng thời với phenytoin, do tăng chuyển hóa.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng, haloperidol, chất ức chế monoaminoxidase, phenothiazin có thể hạ thấp ngưỡng gây co giật và làm giảm tác dụng chống co giật của phenytoin.

Các muối calci: Giảm sinh khả dụng của cả hai thuốc.

Fluconazol, ketoconazol, miconazol: Làm giảm chuyển hóa phenytoin, dẫn đến tăng nồng độ phenytoin trong máu.

Verapamil, nifedipin: Có thể làm thay đổi nồng độ phenytoin tự do trong huyết thanh. Omeprazol làm giảm chuyển hóa phenytoin ở gan do ức chế cytochrom P_{450}.
Rifampicin kích thích chuyển hóa phenytoin.
Acid valproic đẩy phenytoin ra khỏi liên kết với protein huyết tương và ức chế chuyển hóa phenytoin.
Xanthin (aminophylin, cafein, theophylin): Ức chế hấp thu phenytoin và kích thích chuyển hóa các xanthin ở gan.

Độ ổn định và bảo quản
Không để thuốc hỗn dịch bị đông lạnh. Chỉ dùng thuốc tiêm phenytoin khi dung dịch trong suốt.

Tương kỵ
Phenytoin natri chỉ tồn tại trong môi trường kiềm (pH 10 - 12). Dung dịch tiêm phenytoin không trong suốt hoặc bị kết tủa khi trộn lẫn với các thuốc khác. Vì vậy, không được trộn lẫn phenytoin với các thuốc khác hoặc với dung dịch tiêm truyền.

Quá liều và xử trí
Biểu hiện: Rối loạn điều phối, mờ mắt, lú lẫn, chóng mặt, u ám, buồn nôn, nôn, rung giật nhãn cầu.
Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu; điều trị hỗ trợ và triệu chứng gồm:
Gây nôn, rửa dạ dày.
Dùng than hoạt, hoặc thuốc tẩy.
Thở oxygen, dùng các thuốc co mạch.

Thông tin qui chế
Phenytoin natri có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Di-Hydan; Phentinil.

PHYTOMENADION
(Pytonadion, vitamin K_1)

Tên chung quốc tế: Phytomenadione.

Mã ATC: B02BA01.

Loại thuốc: Vitamin (thuộc nhóm K), thuốc chống chảy máu.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén hoặc viên bao đường 2 mg, 5 mg và 10 mg.
Dạng tiêm (dung dịch trong dầu, hoặc nhũ dịch dầu trong nước, hoặc dung dịch mixen - là dịch trong nước của các mixen được tạo bởi phytomenadion với hỗn hợp acid glycocholic và lecithin): 1 mg/0,5 ml, 5 mg/1 ml, 10 mg/1 ml, 20 mg/1 ml.
Lọ dung dịch mixen 2 mg/0,2 ml (kèm pipet) cho trẻ sơ sinh.
Dạng thuốc tiêm có thể dùng để uống liều nhỏ hoặc khi không nuốt được viên.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Phytomenadion hoặc phytonadion còn được gọi là vitamin K_1 hòa tan trong mỡ. Phytomenadion là một vitamin K tự nhiên, có nhiều trong rau xanh (cải bắp), thịt, sữa bò, lòng đỏ trứng và một số ngũ cốc, còn phytonadion được tổng hợp.
Nhu cầu tối thiểu hàng ngày của vitamin K chưa được xác định nhưng khoảng 1 microgam/kg có thể là đủ. Ở người lớn bình thường, nhu cầu vitamin K có thể đáp ứng từ chế độ ăn và từ sự tổng hợp các menaquinon (còn được gọi là các vitamin K_2) của các vi khuẩn ở ruột.
Lượng vitamin K đầy đủ đưa vào cơ thể:
Trẻ em: 1 - 3 tuổi: 30 microgam/ngày.
4 - 8 tuổi: 55 microgam/ngày.
9 - 13 tuổi: 60 microgam/ngày.
14 - 18 tuổi: 75 microgam/ngày.
Người lớn: Nam: 120 microgam/ngày.
Nữ: 90 microgam/ngày.
Thiếu hụt vitamin K có thể xảy ra ở trẻ em bị kém hấp thu mỡ, đặc biệt khi bị ứ mật hoặc suy gan nặng. Trẻ sơ sinh dễ bị thiếu hụt vitamin K và có nguy cơ xuất huyết (trong não thất) nếu không được bổ sung. Người lớn rất hiếm khi bị thiếu hụt vitamin K, trừ khi bị hội chứng kém hấp thu mỡ, vàng da, tắc mật. Thiếu hụt vitamin K dẫn đến giảm prothrombin huyết làm thời gian đông máu kéo dài và gây chảy máu tự phát.
Vitamin K là một chất thiết yếu để gan tổng hợp các yếu tố đông máu như prothrombin (yếu tố II), các yếu tố VII, IX và X và các protein C và S. Phytomenadion được dùng để điều trị giảm prothrombin huyết và chảy máu do thiếu hụt vitamin K và do sử dụng liệu pháp chống đông máu bằng coumarin. Thuốc chống đông máu coumarin ngăn cản chuyển hóa vitamin K và tác dụng của warfarin cũng bị vitamin K đối kháng nên vitamin K được dùng làm thuốc giải độc khi dùng quá liều warfarin hoặc các thuốc chống đông kiểu coumarin nhưng không có tác dụng giải độc heparin.
Phytomenadion không có tác dụng ngay lập tức, dù được tiêm tĩnh mạch.
Phytomenadion tác dụng nhanh hơn và kéo dài hơn menadion.
Dược động học
Hấp thu:
Đường uống: Phytomenadion là một vitamin K tan trong dầu nên cần có dịch mật để hấp thu qua đường tiêu hóa. Các vitamin K hòa tan trong nước có thể được hấp thu không cần dịch mật. Có dịch mật, phytomenadion dạng dung dịch mixen (tạo bởi phytomenadion với hỗn hợp acid glycocholic và lecithin) hấp thu qua đường tiêu hóa nhanh gần bằng đường tiêm.
Ở trẻ sơ sinh, sau khi uống 1 liều duy nhất 3 mg hoặc tiêm bắp 1,5 mg phytomenadion dạng dung dịch mixen, nồng độ phytomenadion trong máu bằng hoặc cao hơn ở người lớn, kéo dài tới tận 24 ngày.
Tiêm bắp chế phẩm dung dịch mixen: Hấp thu phytomenadion thất thường, không đoán trước được. Có sự khác biệt lớn về nồng độ trong huyết tương giữa các cá thể sau khi tiêm bắp. Sinh khả dụng của vitamin K_1 sau khi tiêm bắp khoảng 50%. Tuy nhiên không được tiêm bắp nếu có nguy cơ xuất huyết cao.
Tiêm tĩnh mạch: Hấp thu ở người khỏe mạnh ổn định hơn tiêm bắp. Vì vậy, nếu dùng để giải độc thuốc chống đông thì phải dùng phytomenadion dạng dung dịch mixen qua đường tiêm tĩnh mạch.
Thể tích phân bố là 5 lít. Nửa đời trong huyết tương là 1,5 - 3 giờ.
Thuốc chuyển hóa nhanh ở gan. Sau khi chuyển hóa, phytomenadion thải trừ dưới dạng liên kết với acid glucuronic qua nước tiểu (20%) và phân (36%).
Tác dụng tăng các yếu tố đông máu bắt đầu xuất hiện sau khi uống 6 - 10 giờ, sau khi tiêm tĩnh mạch 1 - 2 giờ.
Hiệu quả tối đa: Chỉ số INR trở về bình thường sau khi uống 24 - 48 giờ, sau khi tiêm tĩnh mạch 12 - 14 giờ.

Chỉ định
Phòng và điều trị xuất huyết ở trẻ sơ sinh.
Phòng và điều trị giảm prothrombin huyết do sử dụng các thuốc chống đông đường uống (các thuốc kháng vitamin K).
Phòng và điều trị xuất huyết do thiếu vitamin K: Do sử dụng các thuốc gây thiếu vitamin K như dùng kháng sinh liệu pháp phổ rộng kéo dài (phá hủy hệ vi khuẩn chí tổng hợp vitamin K ở ruột) hoặc do cơ thể không hấp thu được vitamin K (hội chứng kém hấp thụ, tắc mật,…).
Dự phòng thiếu prothrombin huyết ở trẻ sơ sinh có mẹ điều trị trong khi mang thai bằng các thuốc cảm ứng enzym (một số thuốc

chống động kinh, một số thuốc chống lao); trẻ sơ sinh nuôi bằng đường tĩnh mạch hoàn toàn mà không bổ sung vitamin K.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với phytomenadion hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Không được tiêm bắp trong các trường hợp có nguy cơ xuất huyết cao.

Thận trọng

Không nên dùng menadion (vitamin K_3)và menadiol natri phosphat (vitamin K_4) cho trẻ sơ sinh, đặc biệt là trẻ đẻ thiếu tháng, hoặc cho mẹ cuối thai kỳ do thường gây cho trẻ thiếu máu huyết tán, tăng bilirubin huyết và vàng da nhân. Phytomenadion ít có nguy cơ gây huyết tán. Menadion và menadiol natri phosphat gây thiếu máu huyết tán ở những người thiếu hụt G6PD hoặc vitamin E.

Sử dụng thận trọng khi chế phẩm có chứa chất bảo quản alcol benzylic gây độc cho trẻ sơ sinh.

Liều dùng cho trẻ sơ sinh không nên vượt quá 5 mg trong các ngày đầu khi mới chào đời vì hệ enzym gan chưa trưởng thành.

Thận trọng khi dùng chế phẩm phytomenadion hòa tan bằng lecithin và một muối mật cho người bị bệnh gan nặng và trẻ sơ sinh thiếu tháng cân nặng dưới 2,5 kg do muối mật có thể đẩy bilirubin.

Tiêm bắp dung dịch trong dầu có thể xảy ra tai biến teo cơ, hoại tử.

Dầu thầu dầu đã polyethoxy hóa có trong thuốc tiêm phytomenadion có thể gây phản ứng nặng kiểu phản vệ. Dầu này khi dùng nhiều ngày cho người bệnh cũng có thể sinh ra lipoprotein bất thường, làm thay đổi độ nhớt của máu và làm ngưng tập hồng cầu.

Trong trường hợp xuất huyết nặng, do hiệu quả của thuốc chậm bất kể đường dùng nào, nên cần thiết phải truyền máu toàn phần hoặc truyền các thành phần của máu.

Thời kỳ mang thai

Phytomenadion qua nhau thai ít.

Phytomenadion không độc ở liều dưới 20 mg.

Do đó, phytomenadion là thuốc được chọn để điều trị giảm prothrombin - huyết ở mẹ và phòng ngừa được bệnh xuất huyết ở trẻ sơ sinh. Việc bổ sung vitamin K cho người mẹ là không cần, trừ khi có nguy cơ thiếu vitamin K. Một thực đơn hàng ngày trong thai kỳ nên có 45 microgam phytomenadion.

Thời kỳ cho con bú

Nồng độ phytomenadion trong sữa mẹ thường thấp. Hầu hết các mẫu sữa đều chứa dưới 20 nanogam/ml, nhiều mẫu dưới 5 nanogam/ml.

Mặc dù không phải tất cả, nhưng rất nhiều trẻ sơ sinh thiếu vitamin K là do ít vitamin K chuyển qua nhau thai. Nếu chỉ bú mẹ sẽ không ngăn ngừa được sự giảm sút thêm vitamin K dự trữ vốn đã thấp và có thể phát triển thành thiếu vitamin K trong 48 - 72 giờ.

Người mẹ dùng một số thuốc như thuốc chống co giật, warfarin hoặc thuốc chống lao có thể gây bệnh xuất huyết ở trẻ sơ sinh điển hình và sớm, trái lại, bú mẹ được coi là một căn nguyên của bệnh xuất huyết ở trẻ sơ sinh điển hình và muộn. Dùng phytomenadion cho trẻ sơ sinh ngừa được bệnh xuất huyết ở trẻ sơ sinh do ngăn cản được các yếu tố II, VII, IX và X tiếp tục giảm sút.

Tóm lại, hàm lượng vitamin K tự nhiên trong sữa mẹ quá thấp không bảo vệ được trẻ sơ sinh khỏi thiếu hụt vitamin K, dẫn đến bệnh xuất huyết. Cần nghiên cứu thêm về khả năng dùng vitamin K cho mẹ để làm tăng nồng độ trong sữa. Nên xem xét việc tiêm cho tất cả trẻ sơ sinh 0,5 - 1,0 mg phytomenadion để phòng ngừa; có thể cần liều lớn hơn hoặc phải tiêm lặp lại cho trẻ nếu mẹ dùng thuốc chống co giật hoặc thuốc uống chống đông.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tần suất gặp các ADR chưa xác định.

Uống có thể gây khó chịu đường tiêu hóa, kể cả buồn nôn và nôn. Tiêm, đặc biệt là đường tĩnh mạch có thể gây nóng bừng, toát mồ hôi, hạ huyết áp, chóng mặt, mạch yếu, hoa mắt, tím tái, phản ứng dạng phản vệ, dị ứng, vị giác thay đổi. Liều lớn hơn 25 mg có thể gây tăng bilirubin huyết ở trẻ sơ sinh hoặc trẻ đẻ non. Tiêm tĩnh mạch cũng có thể gây các phản ứng nặng kiểu phản vệ (thậm chí ở cả người bệnh chưa từng dùng thuốc), dẫn đến sốc, ngừng tim, ngừng hô hấp và chết.

Phytomenadion gây kích ứng da và đường hô hấp. Dung dịch thuốc có tính gây rộp da.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000: Phản ứng da tại chỗ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi thấy phản ứng dạng phản vệ, cần tiêm bắp 0,5 - 1 ml dung dịch epinephrin 0,1% ngay tức khắc, sau đó tiêm tĩnh mạch glucocorticoid. Có thể tiến hành thêm biện pháp thay thế máu.

Cần kiểm tra đều đặn thời gian prothrombin để điều chỉnh liều, khoảng cách liều và thời gian điều trị.

Khi sử dụng thuốc này cho người bệnh suy gan, cần chú ý là một số chế phẩm của phytomenadion có acid glycocholic.

Liều lượng và cách dùng

***Cách dùng*:**

Theo nhà sản xuất, có thể dùng đường tiêm dưới da. Nên tránh tiêm bắp vì có nguy cơ bị tụ máu. Chỉ dùng đường tĩnh mạch khi không thể dùng đường uống hoặc trong trường hợp cấp cứu, chảy máu nặng sau khi dùng các thuốc kháng vitamin K.

Khi tiêm tĩnh mạch, cần tiêm/truyền thật chậm dạng dung dịch mixen, tốc độ truyền không quá 1 mg/phút (3 mg/m^2/phút ở trẻ em và trẻ sơ sinh). Dạng dung dịch trong dầu không nên dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Uống: Có thể dùng dạng thuốc tiêm để uống liều nhỏ (ví dụ: 1 mg) hoặc trong trường hợp không nuốt được viên.

Dạng dung dịch mixen tiêm có thể dùng uống hoặc tiêm tùy theo chỉ định.

Có thể truyền vitamin K_1 cùng với dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%.

***Liều lượng*:**

Liều dùng, số lần dùng thuốc và thời gian điều trị phụ thuộc vào mức độ giảm prothrombin, đáp ứng của người bệnh, theo tuổi, chỉ định, đường dùng và kết quả kiểm tra sinh hóa (chỉ số INR).

Tránh dùng ngay liều quá cao vì có thể dẫn tới thời gian đáp ứng với thuốc chống đông quá dài.

Giảm prothrombin huyết do các thuốc (ngoài các dẫn chất của coumarin) hoặc các yếu tố làm giảm hấp thu hoặc tổng hợp: Người lớn: Uống, tiêm dưới da, tiêm bắp, tĩnh mạch. Ban đầu: 2,5 - 25 mg (hiếm khi tới 50 mg).

Bệnh xuất huyết ở trẻ sơ sinh (hiện nay còn gọi là xuất huyết thiếu vitamin K ở trẻ sơ sinh:

Dự phòng: Vitamin K (dạng phytomenadion): 1 mg tiêm bắp 1 lần duy nhất lúc mới sinh; có thể ngăn được xuất huyết do thiếu vitamin K ở hầu hết các trẻ sơ sinh. Trẻ đẻ thiếu tháng có thể cho 400 microgam/kg (tối đa 1 mg). Nếu không tiêm bắp được, có thể cho tiêm tĩnh mạch; tuy nhiên, như vậy không bảo vệ lâu dài như tiêm bắp, nên phải cho uống thêm về sau.

Một cách khác: Ở trẻ sơ sinh khỏe mạnh không có nguy cơ chảy máu, có thể cho uống vitamin K. Cho 2 liều mỗi liều 2 mg chế phẩm phytomenadion keo (dạng mixen hỗn hợp) trong tuần lễ đầu tiên: Liều đầu cho vào lúc mới sinh, liều thứ 2 vào ngày 4 - 7. Đối với trẻ bú mẹ hoàn toàn, cho 1 liều thứ ba 2 mg vào lúc 1 tháng tuổi; có thể bỏ liều thứ 3 nếu trẻ được nuôi nhân tạo vì sữa ngoài cung cấp đầy đủ vitamin K. Một phác đồ khác: Cho uống 1 liều phytomenadion 1 mg lúc mới sinh (dùng lượng chứa trong nang thuốc) để bảo vệ nguy cơ xuất huyết do thiếu vitamin K trong tuần

đầu; đối với trẻ em bú mẹ hoàn toàn, cho uống phytomenadion 1 mg (dùng lượng chứa trong nang thuốc) cách 1 tuần 1 lần trong 12 tuần.

Điều trị: Tiêm tĩnh mạch sơ sinh: 1 mg, lặp lại sau 8 giờ nếu cần. Hẹp đường dẫn mật sơ sinh hoặc bệnh gan sơ sinh, uống 1 mg hàng ngày.

Thiếu hụt vitamin K (INR trên mức điều trị) do dẫn chất coumarin.

Người lớn:

INR > ngưỡng điều trị và < 5 (không chảy máu nhiều và không cần đảo ngược nhanh tác dụng của coumarin). Giảm liều hoặc ngừng liều sau và giám sát thường xuyên; Khi INR tiến tới ngưỡng mong muốn, tiếp tục dùng thuốc với liều thấp hơn.

5 ≤ INR < 9 (không chảy máu nhiều): Nếu không có yếu tố nguy cơ chảy máu, bỏ 1 hoặc 2 liều sau, giám sát INR thường xuyên hơn và tiếp tục dùng liều điều chỉnh thích hợp khi INR tới ngưỡng mong muốn.

Cách khác: Nếu có các nguy cơ chảy máu khác, bỏ liều sau và cho uống vitamin K với liều 1 - 2,5 mg; tiếp tục điều trị với liều điều chỉnh thích hợp khi INR đạt được mong muốn.

5 ≤ INR < 9 (không chảy máu nhiều và cần đảo ngược nhanh tác dụng của coumarin để phẫu thuật): Cho uống vitamin K ≤ 5 mg và ngừng wafarin. Chờ INR giảm trong vòng 24 giờ; nếu INR vẫn cao, có thể cho uống thêm 1 - 2 mg vitamin K.

INR ≥ 9 (không chảy máu nhiều): Ngừng wafarin, cho uống vitamin K với liều 2,5 - 5 mg; chờ INR giảm trong vòng 24 - 48 giờ, giám sát INR thường xuyên hơn và cho thêm vitamin K với liều thích hợp nếu cần. Tiếp tục wafarin với liều điều chỉnh thích hợp khi INR đạt được ngưỡng mong muốn.

Nếu chảy máu nhiều bất cứ INR cao như thế nào: Ngừng warfarin, cho tiêm truyền tĩnh mạch chậm 10 mg vitamin K và bổ sung thêm huyết tương đông lạnh tươi (FFP), phức hợp đậm đặc prothrombin (PCC) hoặc yếu tố VII_a tái tổ hợp (rFVIIa) phụ thuộc vào tình hình cấp cứu; vitamin K tĩnh mạch có thể lặp lại cách nhau 12 giờ.

Nếu chảy máu đe dọa tính mạng: Ngừng wafarin, cho FFP, PCC hoặc rFVIIa, bổ sung thêm bằng truyền tĩnh mạch chậm vitamin K 10 mg; truyền lặp lại nếu cần, phụ thuộc vào INR.

Ghi chú:

Ghi chú: Nếu INR tặng nhẹ cho tới vừa, cho uống vitamin K (không tiêm dung dịch).

Dùng vitamin K liều cao (như 10 -15 mg) có thể gây kháng wafarin trong ≥ 1 tuần. Trong thời gian kháng, có thể dùng heparin hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp cho tới khi INR đáp ứng.

FFP: fresh frozen plasma; PCC: prothrombin complex concentrate; rFVIIa: recombinant Factor VIIa.

Tương tác thuốc

Dicumarol và các dẫn chất có tác dụng đối kháng với vitamin K có thể bị giảm hoặc mất tác dụng khi dùng với vitamin K.

Hàm lượng/hiệu quả tác dụng của phytomenadion có thể bị giảm bởi dầu khoáng hoặc orlistat.

Khi bị giảm prothrombin huyết do dùng gentamicin và clindamycin thì người bệnh không đáp ứng với vitamin K tiêm truyền tĩnh mạch.

Độ ổn định và bảo quản

Phytomenadion cần tránh ánh sáng và bảo quản ở dưới 30 °C. Không được bảo quản lạnh thuốc tiêm phytomenadion. Không được dùng thuốc tiêm đã bị tách pha hoặc có xuất hiện các giọt dầu.

Thuốc uống phytomenadion pha trong dầu (dạng nhỏ giọt) ổn định: Trong chai thủy tinh đóng nắp chặt trong ít nhất 30 ngày ở nhiệt độ phòng sau khi mở; trong cả chai nhựa và chai thủy tinh ở nhiệt độ 4 - 8 °C.

Thuốc tiêm phytomenadion có thể hòa loãng trong dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%. Phải dùng ngay sau khi pha loãng và phải vứt bỏ phần đã pha cũng như phần thuốc trong ống tiêm không dùng đến.

Tương kỵ

Thuốc tiêm phytomenadion có thể hòa loãng trong dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%.

Không được bảo quản lạnh thuốc tiêm phytomenadion.

Quá liều và xử lý

Phytomenadion có thể kháng nhất thời các chất chống đông ức chế prothrombin, đặc biệt khi dùng liều lớn phytomenadion. Nếu đã dùng liều tương đối lớn phytomenadion, thì có thể phải dùng liều thuốc chống đông ức chế prothrombin lớn hơn liều bình thường một ít, hoặc dùng một chất tác dụng theo cơ chế khác như heparin natri.

Thông tin qui chế

Phytomenadion có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

PILOCARPIN

Tên chung quốc tế: Pilocarpine.

Mã ATC: N07AX01; S01EB01.

Loại thuốc: Thuốc kích thích hệ cholinergic; thuốc kích thích hệ đối giao cảm; thuốc kích thích hệ cholinergic dùng cho mắt; thuốc co đồng tử dùng cho mắt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc dạng gel dùng cho mắt: 4% (pilocarpin hydroclorid).

Dung dịch nhỏ mắt: 0,25%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 8%, 10% (pilocarpin hydroclorid).

Dung dịch nhỏ mắt: 1%, 2%, 4% (pilocarpin nitrat).

Viên nén: 5 mg và 7,5 mg pilocarpin hydroclorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pilocarpin, một alcaloid lấy từ cây *Pilocarpus microphyllus* Stapf. hoặc *Pilocarpus jaborandi* Holmes là thuốc kích thích thần kinh đối giao cảm tác dụng trực tiếp trên hệ cholinergic. Khi dùng tại chỗ (tra vào mắt), pilocarpin gây co đồng tử, giảm nhãn áp nên được dùng điều trị tăng nhãn áp.

Uống với liều thích hợp, pilocarpin có thể làm tăng tiết các tuyến ngoại tiết. Thuốc có thể kích thích tăng tiết các tuyến mồ hôi, nước bọt, tuyến lệ, tuyến dạ dày, tuyến tụy, tuyến ruột và tế bào nhày của đường hô hấp…Vì vậy thuốc có thể dùng điều trị khô miệng, khô mắt. Thuốc cũng kích thích cơ trơn đường ruột phụ thuộc vào liều có thể gây tăng trương lực, tăng nhu động, gây co thắt và đau mót. Trương lực cơ trơn phế quản có thể tăng. Trương lực và vận động cơ trơn đường tiết niệu, túi mật và ống mật cũng có thể tăng. Pilocarpin có thể tác dụng nghịch thường trên hệ tim mạch. Tác dụng mong muốn đối với thuốc chủ vận muscarinic là giảm huyết áp, nhưng dùng pilocarpin lại có thể gây tăng huyết áp sau một thời gian ngắn hạ huyết áp. Sau khi dùng pilocarpin đã thấy cả nhịp tim chậm và nhịp tim nhanh.

Dược động học

Sau khi nhỏ mắt dung dịch 1% pilocarpin hydroclorid hoặc nitrat vào túi kết mạc, đồng tử co trong vòng 10 - 30 phút, co tối đa trong vòng 30 phút và thường kéo dài 4 - 8 giờ hoặc đôi khi tới 20 giờ. Giảm nhãn áp trong vòng 60 phút và giảm tối đa trong vòng 75 phút. Giảm nhãn áp kéo dài 4 - 14 giờ tùy thuộc vào nồng độ thuốc dùng. Sau khi tra vào mắt người lớn tăng nhãn áp, một liều pilocarpin hydroclorid 4% dạng gel, vào lúc đi ngủ, thuốc làm giảm nhãn áp

khoảng 18 - 24 giờ. Nhãn áp buổi sáng thường giảm nhiều hơn so với buổi chiều. Chế phẩm dạng gel có độ nhớt cao làm cho thuốc được giữ lâu hơn ở vùng trước giác mạc; so sánh với dung dịch thuốc nhỏ tại chỗ, gel làm tăng sinh khả dụng ở giác mạc và có thời gian tác dụng trên mắt kéo dài hơn.

Dùng đường uống pilocarpin, tác dụng xuất hiện trong vòng 20 phút và kéo dài 3 - 5 giờ.

Trong nghiên cứu về dược động học ở nam giới tình nguyện, sau 2 ngày uống viên nén 5 hoặc 10 mg pilocarpin hydroclorid lúc 8 giờ sáng, buổi trưa và 6 giờ chiều, nửa đời thải trừ trung bình là 0,76 giờ cho liều 5 mg và 1,35 giờ cho liều 10 mg và tăng lên ở người suy gan. Thời gian đạt nồng độ tối đa trong máu (T_{max}) tương ứng là 1,25 giờ và 0,85 giờ. Nồng độ tối đa trong máu (C_{max}) tương ứng là 15 nanogam/ml và 41 nanogam/ml. Trị số AUC là 33 nanogam.giờ/ml và 108 nanogam.giờ/ml, tương ứng cho những liều 5 và 10 mg sau liều ở 6 giờ cuối cùng. Khử hoạt tính của pilocarpin có lẽ diễn ra ở sinap tế bào thần kinh và có thể ở huyết tương. Pilocarpin không liên kết với protein huyết tương trong phạm vi nồng độ từ 5 - 25 000 nanogam/ml.

Khoảng 30% liều uống được thải trừ qua nước tiểu cả ở dạng không chuyển hóa và chuyển hóa không còn hoạt tính trong đó có acid pilocarpic; 70% thuốc còn lại không được rõ.

Kết quả nghiên cứu trên động vật cho thấy pilocarpin phân bố vào sữa với nồng độ tương đương nồng độ trong huyết tương.

Chỉ định

Pilocarpin dùng tra mắt trong điều trị tăng nhãn áp (glôcôm). Dạng gel pilocarpin hydroclorid được dùng chủ yếu để điều trị lâu dài glôcôm góc mở (đơn thuần mạn tính, không sung huyết). Dung dịch nhỏ mắt được ưa dùng hơn khi cần giảm nhanh nhãn áp và/hoặc cần làm co đồng tử mạnh như trong điều trị cấp cứu glôcôm góc đóng cấp tính trước khi phẫu thuật, hoặc để làm giảm nhãn áp và bảo vệ thủy tinh thể trước khi làm thủ thuật mở ống Schlemm hay cắt bỏ mống mắt.

Pilocarpin dùng uống để điều trị triệu chứng khô miệng do thiểu năng tuyến nước bọt, xảy ra sau khi dùng tia xạ điều trị ung thư đầu và cổ. Điều trị khô miệng và khô mắt ở bệnh nhân bị hội chứng Sjögren, một bệnh tự miễn làm suy giảm tuyến nước bọt và nước mắt.

Chống chỉ định

Chống chỉ định viên nén pilocarpin hydroclorid đối với người có bệnh hen không kiểm soát được, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh tim thận không kiểm soát được, viêm mống mắt thể mi, viêm mống mắt cấp tính, suy gan nặng và người mẫn cảm với pilocarpin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Không dùng dạng viên uống cho trẻ em.

Thận trọng

Dùng thận trọng ở bệnh nhân bị tiêu mỏng giác mạc, loét dạ dày, tắc nghẽn đường tiểu, bệnh Parkinson và glôcôm góc hẹp.

Dùng pilocarpin thận trọng dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc đối với người có bệnh tim mạch rõ ràng vì pilocarpin có thể gây ra những thay đổi nhất thời về huyết động hoặc nhịp tim mà người bệnh tim mạch có thể không tự điều chỉnh được. Phù phổi đã được thông báo là một biến chứng ngộ độc pilocarpin do dùng liều cao để điều trị glôcôm góc đóng cấp tính.

Chế phẩm pilocarpin dùng cho mắt đã được thông báo gây mờ mắt, có thể dẫn đến giảm thị lực và làm giảm nhận thức về độ sâu, đặc biệt vào ban đêm. Cần khuyên người bệnh dùng pilocarpin nên thận trọng khi lái xe vào ban đêm hoặc thực hiện những hoạt động nguy hiểm ở nơi thiếu ánh sáng.

Pilocarpin làm tăng sức cản của đường hô hấp, tăng trương lực cơ trơn phế quản và tăng tiết dịch phế quản vì vậy phải sử dụng thận trọng pilocarpin hydroclorid dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc đối với người có bệnh hen được kiểm soát, viêm phế quản mạn tính, hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Phải sử dụng thận trọng pilocarpin ở người bệnh đã biết hoặc nghi ngờ có bệnh sỏi mật hoặc bệnh đường dẫn mật. Do pilocarpin làm tăng co bóp túi mật hoặc cơ trơn đường dẫn mật có thể làm xuất hiện nhanh những biến chứng gồm viêm túi mật, viêm đường mật và tắc mật.

Pilocarpin có thể làm tăng trương lực cơ trơn niệu quản và về lý thuyết có thể làm xuất hiện nhanh cơn đau sỏi thận (hoặc "trào ngược bàng quang niệu quản"), đặc biệt ở người sỏi thận.

Các thuốc kích thích hệ cholinergic có thể có tác dụng trên hệ TKTW phụ thuộc vào liều dùng. Phải thận trọng khi điều trị cho người có rối loạn về nhận thức hoặc tâm thần.

Chưa xác định được sự an toàn và hiệu lực của pilocarpin ở trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ việc dùng thuốc ở người mang thai. Tuy nhiên nên tránh dùng vì thuốc gây kích thích cơ trơn và gây độc tính trên động vật thực nghiệm. Chỉ nên dùng pilocarpin cho người mang thai khi cân nhắc thấy lợi ích đối với người mẹ lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Nghiên cứu trên động vật thực nghiệm cho thấy thuốc qua sữa với nồng độ tương đương nồng độ trong huyết tương. Mặc dù, chưa có nghiên cứu trên người và không biết thuốc có bài tiết qua sữa người hay không. Tuy nhiên để tránh những ADR nghiêm trọng ở trẻ nhỏ bú sữa người mẹ uống pilocarpin, cần quyết định nên ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, tùy thuộc vào tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng nhỏ mắt:

Thường gặp, ADR > 1/100

Nhìn mờ, hoặc giảm khả năng nhìn vào ban đêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Kích ứng mắt, đau mắt, đau đầu, đau vùng lông mày.

Một số ADR khác không xác định được tần suất gồm:

Tim mạch: Tăng huyết áp, nhịp tim nhanh.

Tiêu hoá: Tiêu chảy, buồn nôn, nôn, tăng tiết nước bọt.

Mắt: Bỏng rát, co thể mi, sung huyết kết mạc, chảy nước mắt, đục thủy tinh thể, cận thị, bong võng mạc, đau hốc mắt.

Hô hấp: Co thắt phế quản, phù phổi.

Khác: Toát mồ hôi.

Dùng đường uống:

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Đỏ bừng mặt, phù, phù mặt, tăng huyết áp, nhịp tim nhanh.

TKTW: Ớn lạnh, chóng mặt, đau đầu, đau, sốt, ngủ gà.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, khó tiêu, táo bón, đầy hơi, viêm lưỡi, tăng tiết nước bọt, viêm dạ dày, mất vị giác.

Sinh dục - niệu: Đi tiểu nhiều lần, tiểu không tự chủ, viêm âm đạo.

Thần kinh cơ và cơ xương: Yếu cơ, đau cơ, run cơ.

Hô hấp: Viêm mũi, tăng ho, khó nuốt, chảy máu cam, viêm xoang.

Mắt: Chảy nước mắt, nhìn mờ hoặc bất thường, viêm kết mạc.

Tai: Ù tai.

Da: Ngứa, phát ban.

Khác: Toát mồ hôi, thay đổi giọng nói, phản ứng quá mẫn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải sử dụng thận trọng pilocarpin dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc đối với người có bệnh tim mạch rõ, hen được kiểm soát, viêm phế quản mạn tính, hoặc bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính.

Các ADR trên mắt như nhìn mờ (có thể kéo dài vài giờ vào buổi sáng hôm sau nếu dùng thuốc vào tối hôm trước), kích ứng mắt

(nóng rát hoặc khó chịu ở mắt) thường nhẹ và ở giai đoạn đầu điều trị với dạng gel. Các ADR này nói chung sẽ tự hết sau khi tiếp tục điều trị. Tuy nhiên, có thể phải ngừng dùng thuốc nếu thấy cần thiết. Nếu ra mồ hôi quá nhiều khi dùng pilocarpin hydroclorid và không thể uống đủ nước thì có thể làm tăng tình trạng mất nước. Trường hợp này cần phải hỏi ý kiến bác sỹ.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng và nồng độ pilocarpin hydroclorid hoặc pilocarpin nitrat được biểu thị dưới dạng muối tương ứng.

Điều trị tăng nhãn áp

Cách dùng:

Dung dịch nhỏ mắt pilocarpin hydroclorid hoặc nitrat được nhỏ vào túi kết mạc. Gel pilocarpin hydroclorid bôi vào túi kết mạc dưới. Nếu dùng đồng thời gel pilocarpin hydroclorid với dung dịch nhỏ mắt, thì phải nhỏ dung dịch trước, sau đó ít nhất 5 phút mới dùng gel.

Sau khi nhỏ dung dịch vào mắt để gây co đồng tử, dùng ngón tay ấn trên túi lệ trong 1 - 2 phút để giảm thiểu sự thoát dung dịch xuống mũi họng nhằm giảm nguy cơ hấp thu và phản ứng toàn thân. Lau dung dịch thừa xung quanh mắt bằng vải mỏng và phải rửa sạch ngay thuốc dính vào tay.

Dung dịch nhỏ mắt: Để điều trị tăng nhãn áp, phải điều chỉnh nồng độ và số lần tra dung dịch pilocarpin hydroclorid hoặc nitrat theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bệnh tùy theo trị số nhãn áp trước và trong khi điều trị. Liều thường dùng là mỗi lần 1 - 2 giọt dung dịch 1 - 4%, cứ 4 - 12 giờ tra thuốc một lần. Thuốc có nồng độ trên 4% chỉ đôi khi mới có hiệu quả hơn so với thuốc có nồng độ thấp hơn. Để điều trị cấp cứu tăng nhãn áp góc đóng cấp tính, liều thường dùng là tra 1 giọt dung dịch 2% vào mắt bị bệnh, cứ 5 - 10 phút nhỏ 1 lần, với 3 - 6 liều, sau đó nhỏ mỗi lần 1 giọt, cứ 1 - 3 giờ tra lại một lần cho tới khi nhãn áp được kiểm soát. Để dự phòng tăng nhãn áp ở cả hai bên, nên tra mỗi lần 1 giọt dung dịch 1 - 2% vào mắt không bị bệnh, cứ 6 - 8 giờ tra một lần.

Để làm mất tác dụng giãn đồng tử của thuốc kích thích thần kinh giao cảm, liều thường dùng là tra mỗi lần 1 giọt dung dịch 1% pilocarpin hydroclorid hoặc nitrat vào mắt bị bệnh. Tra mỗi lần 1 giọt dung dịch 2% pilocarpin hydroclorid hoặc nitrat, 4 lần ngay trước khi phẫu thuật cắt bỏ mống mắt và tra 1 giọt dung dịch 2% pilocarpin hydroclorid hoặc nitrat, cứ 6 giờ một lần trước khi phẫu thuật tăng nhãn áp bẩm sinh (mở ống Schlemm) hoặc có thể nhỏ mỗi lần 1 giọt dung dịch 2% pilocarpin hydroclorid hoặc pilocarpin nitrat, cứ 6 giờ một lần cộng 3 lần trong 30 phút ngay trước khi làm thủ thuật mở ống Schlemm, có dùng hoặc không dùng đồng thời acetazolamid.

Thuốc gel tra mắt: Liều lượng gel pilocarpin hydroclorid dùng cho mắt dựa trên số đo nhãn áp định kỳ. Liều gel 4% thường dùng là bôi một dải 1,3 cm vào túi kết mạc dưới, ngày một lần lúc đi ngủ. Để đảm bảo kiểm soát được nhãn áp trong suốt khoảng cách tra thuốc 24 giờ, phải đo nhãn áp ngay trước khi cho liều tiếp theo ít nhất một lần, sau khi bắt đầu điều trị bằng gel pilocarpin hydroclorid.

Điều trị khô miệng sau tia xạ điều trị ung thư vùng đầu và cổ:

Dùng dạng viên uống: Khởi đầu mỗi lần uống 5 mg, ngày 3 lần, uống trong hoặc ngay sau khi ăn (liều cuối cùng luôn được uống vào bữa ăn tối). Nếu cần thiết có thể tăng liều dần sau 4 tuần cho đến khi đạt được hiệu quả mong muốn. Liều tối đa mỗi lần uống là 10 mg, ngày 3 lần. Mặc dù có thể có cải thiện sớm nhưng vẫn cần uống liên tục để đánh giá hiệu quả điều trị được đầy đủ. Ngừng dùng thuốc nếu không cải thiện sau 2 - 3 tháng điều trị. Thuốc không được dùng cho trẻ em.

Điều trị khô mắt hoặc khô miệng ở bệnh nhân bị hội chứng Sjögren:

Dùng dạng viên uống: Mỗi lần 5 mg, ngày 4 lần, uống vào các bữa ăn và trước khi ngủ, có thể tăng dần đến liều tối đa là 30 mg mỗi ngày. Ngừng dùng thuốc nếu không cải thiện sau 2 - 3 tháng điều trị. Thuốc không được dùng cho trẻ em.

Người suy gan: Trung bình khởi đầu mỗi lần uống 5 mg, ngày 2 lần. Hiệu chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân. Không dùng cho người suy gan nặng vì thiếu các nghiên cứu dược động học trên những đối tượng này.

Người suy thận: Dùng thận trọng với dạng viên uống.

Tương tác thuốc

Phải sử dụng thận trọng pilocarpin cho người bệnh đang dùng thuốc chẹn beta-adrenergic, vì có khả năng xảy ra những rối loạn về dẫn truyền.

Dùng đồng thời pilocarpin với các thuốc cường cholinergic (cường phó giao cảm), kể cả các thuốc kháng acetylcholinesterase có thể dẫn đến tác dụng dược lý cộng hợp.

Ngược lại, khi dùng đồng thời pilocarpin với các thuốc kháng cholinergic sẽ dẫn đến đối kháng làm giảm tác dụng của thuốc. Cần xem xét sử dụng những thuốc có tác dụng kháng cholinergic (ví dụ: Atropin, ipratropium dùng hít) để giải độc khi quá liều pilocarpin.

Các thuốc có tác dụng ức chế thần kinh cơ như aminoglycosid, clindamycin, colistin, cyclopropan và thuốc gây mê đường hô hấp dẫn xuất halogen có thể đối kháng với tác dụng của pilocarpin.

Các thuốc như quinin, cloroquin, hydroxycloroquin, quinidin, procainamid, propafenon, lithi và thuốc chẹn beta adrenergic có khả năng làm nặng thêm bệnh nhược cơ.

Chất béo làm giảm hấp thu pilocarpin, vì vậy tránh dùng viên pilocarpin cùng với các bữa ăn giàu chất béo.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén pilocarpin hydroclorid trong bao bì kín ở nhiệt độ 15 - 30°C. Tránh để ở nơi nóng, ẩm và tránh ánh sáng trực tiếp.

Bảo quản gel pilocarpin hydroclorid ở nhiệt độ 2 - 27 °C, tránh không để thuốc đóng băng hoặc để ở nhiệt độ quá nóng.

Những chế phẩm pilocarpin có trên thị trường có độ ổn định khác nhau, nên phải tuân theo những chỉ dẫn về bảo quản của nhà sản xuất.

Quá liều và xử trí

Ngộ độc pilocarpin làm chết người đã được thông báo với liều uống trên 100 mg. Có thể điều trị quá liều pilocarpin bằng atropin với liều 0,5 - 1,0 mg tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch và bằng biện pháp hỗ trợ để duy trì hô hấp và tuần hoàn.

Adrenalin (0,3 - 1,0 mg, tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch) cũng có thể có hiệu quả khi có ức chế tim mạch nghiêm trọng hoặc co thắt phế quản. Chưa rõ có thể thẩm tách pilocarpin hay không.

Thông tin qui chế

Pilocarpin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Pilocarpine hydrochloride.

PIOGLITAZON

Cục Quản lý Dược đã có thông báo tạm ngừng cấp số đăng ký đối với thuốc chứa pioglitazon (xem Thông tin quy chế). Các thông tin dưới đây có tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Pioglitazone.

Mã ATC: A10BG03.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường nhóm thiazolidindion.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim chứa 15 mg, 30 mg, 45 mg pioglitazon.

Viên nén phối hợp chứa 30 mg pioglitazon với 2 mg glimepirid; 30 mg pioglitazon với 4 mg glimepirid; 30 mg pioglitazon với 500 mg metformin hydroclorid; 30 mg pioglitazon với 850 mg metformin hydroclorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pioglitazon là một thuốc chống đái tháo đường đường uống nhóm thiazolidindion (nhóm glitazon), có cấu trúc và tính chất dược lý tương tự troglitazon và rosiglitazon. Pioglitazon là một chất chủ vận của PPARγ, các thụ thể này được tìm thấy nhiều ở mô mỡ, cơ xương và gan. Khi gắn với PPAR, thuốc làm tăng sao chép các gen đáp ứng với insulin điều hòa chuyển hóa glucose và lipid. Tác dụng của thiazolidindion chủ yếu là làm tăng nhạy cảm của mô đích đối với insulin, cũng như làm giảm sản xuất glucose tại gan. Cũng giống như các dẫn xuất thiazolidindion khác, pioglitazon cải thiện sự kháng insulin trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mà không kích thích giải phóng insulin từ tế bào β ở đảo tụy, vì thế tránh được nguy cơ hạ glucose máu, do đó tên gọi "thuốc chống đái tháo đường" thích hợp hơn "thuốc hạ đường huyết". Pioglitazon chỉ có tác dụng khi có mặt của insulin. Có một số chứng cứ cho rằng tác dụng điều hòa glucose huyết của nhóm thiazolidindion một phần là do tăng hấp thu ở gan và ở ngoại biên và do giảm lượng mỡ hiện có ở mô và toàn thân. Nồng độ insulin trong máu giảm trong khi điều trị bằng pioglitazon.

Trên lipid máu, pioglitazon làm giảm triglycerid, tăng HDL-cholesterol, ít hoặc không ảnh hưởng đến LDL-cholesterol và cholesterol toàn phần.

Pioglitazon thường được coi là thuốc hàng hai (bao gồm insulin và sulfonylurê) để điều trị đái tháo đường typ 2 không đáp ứng với metformin đơn trị liệu. Metfomin là thuốc được ưa dùng đầu tiên. Trái với rosiglitazon, một số nghiên cứu cho thấy pioglitazon có thể có tác dụng bảo vệ đối với một số kết quả về tim mạch (như tử vong, nhồi máu cơ tim, đột quỵ) ở người đái tháo đường typ 2. Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng trên 5 000 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có nguy cơ cao biến chứng mạch máu lớn, thêm pioglitazon vào liệu pháp chống đái tháo đường hiện có cho thấy kết quả phối hợp lần hai làm giảm tử vong do tất cả các nguyên nhân, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ so với placebo. Tỷ lệ suy tim nặng tăng lên khi điều trị bằng pioglitazon, nhưng tử vong không tăng. Rosiglitazon làm tăng nguy cơ tai biến cục bộ cơ tim, nhưng chưa thấy khi dùng pioglitazon. Cả pioglitazon và rosiglitazon, dùng đơn độc hay phối hợp với các thuốc chống đái tháo đường khác, có thể gây giữ nước và các tác dụng tim mạch khác có thể dẫn đến hoặc làm tăng suy tim sung huyết. Do đó, nguy cơ tiềm tàng và lợi ích của pioglitazon cần phải cân nhắc so với các thuốc chống đái tháo đường khác.

Dược động học

Pioglitazon được hấp thu nhanh qua đường uống, nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 2 giờ, sinh khả dụng trên 80%. Trên 99% pioglitazon liên kết với protein huyết tương. Thời gian bắt đầu đáp ứng sau khi uống pioglitazon là 4 tuần, làm giảm glucose huyết lúc đói và HbA_1C so với lúc bắt đầu điều trị hoặc placebo. Thời gian thuốc có tác dụng là 4 tuần. Một người mắc hội chứng Werner bị đái tháo đường typ 2 đã uống pioglitazon 12 tuần, glucose huyết lúc đói đã trở lại gần mức bắt đầu điều trị sau khi ngừng thuốc khoảng 1 tháng. Thức ăn về lâm sàng không ảnh hưởng nhiều, nhưng làm chậm thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương từ 3 - 4 giờ. Thể tích phân bố là 0,63 lít/kg. Pioglitazon chuyển hóa mạnh ở gan, chủ yếu qua CYP 2C8 để tạo thành cả chất có hoạt tính và không có hoạt tính. Ngoài ra, pioglitazon còn chuyển hóa qua CYP 3A4 và một số nhóm khác, gồm cả CYP 1A1. Pioglitazon thải trừ qua nước tiểu và phân, thời gian bán thải là 7 giờ, dạng chuyển hóa có hoạt tính có thời gian bán thải lên đến 24 giờ.

Chỉ định

Đái tháo đường typ 2 chưa kiểm soát được glucose huyết bằng chế độ ăn và luyện tập.

Pioglitazon có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với metformin (khi có chống chỉ định hoặc không dung nạp sulfonylurê), hoặc với một sulfonylurê (khi có chống chỉ định hoặc không dung nạp với metformin), hoặc phối hợp với cả hai (khi không chấp nhận dùng insulin do lối sống, do các vấn đề cá nhân khác, hoặc do béo).

Khi phối hợp metformin và một sulfonylurê cho kết quả điều trị kém, chứng tỏ giải phóng insulin kém và thêm pioglitazon sẽ ít có tác dụng. Trong trường hợp này, dùng insulin thích hợp hơn, trừ khi không chấp nhận insulin. Pioglitazon có thể phối hợp với insulin (các chuyên gia Việt Nam khuyến cáo không nên kết hợp các thuốc nhóm glitazon với insulin).

Điều trị bằng pioglitazon chỉ được tiếp tục nếu nồng độ HbA_1C giảm ít nhất 0,5% trong vòng 6 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với pioglitazon hoặc với bất cứ thành phần nào trong công thức thuốc.

Đái tháo đường typ 1 hoặc đái tháo đường có tình trạng nhiễm toan - ceton.

Suy tim hoặc tiền sử suy tim độ III, IV theo phân loại NYHA (New York Heart Association).

Suy gan.

Ung thư bàng quang đang hoạt động.

Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

Đái tháo đường typ 2 nhưng đang trong tình trạng cấp của một bệnh mạn tính hay bệnh có tính chất cấp tính (hôn mê, nhồi máu cơ tim, đột quỵ).

Thận trọng

Suy tim: Phù và tăng cân là nguy cơ thường gặp khi dùng pioglitazon một mình, hoặc phối hợp với các thuốc chống đái tháo đường khác, do đó làm tăng nguy cơ suy tim (đặc biệt khi phối hợp với insulin). Tất cả các bệnh nhân trước khi điều trị bằng pioglitazon phải được kiểm soát cân nặng và tình trạng phù. Nếu phù xuất hiện trong những tháng đầu điều trị pioglitazon, cần đánh giá khả năng mắc suy tim để cân nhắc ngừng điều trị.

Suy gan: Trước khi điều trị bằng pioglitazon, bệnh nhân phải được kiểm tra kỹ chức năng gan. Nếu enzym ALT tăng hơn 2,5 lần giới hạn bình thường cao thì không nên dùng pioglitazon. Nồng độ ALT cũng phải được kiểm tra định kỳ trong quá trình điều trị bằng pioglitazon. Nếu tăng trên 3 lần giới hạn trên của bình thường và vẫn duy trì trong lần kiểm tra tiếp theo thì phải ngừng điều trị. Pioglitazon cũng cần được chấm dứt điều trị khi vàng da xuất hiện.

Gãy xương: Thiazolidinedion gây mất chất khoáng xương và làm tăng nguy cơ gãy xương ở phụ nữ và có thể ở cả nam giới mắc đái tháo đường typ 2. Tác dụng này thường xảy ra sau 1 năm điều trị bằng pioglitazon. Những xương bị gãy thường là đầu xa của tay hoặc chân như cổ tay, bàn tay, cổ chân, xương chày, xương mác. Do vậy, cần cân nhắc đến nguy cơ gãy xương khi khởi đầu và tiếp tục điều trị bằng pioglitazon cho những phụ nữ mắc đái tháo đường typ 2.

Rụng trứng: Pioglitazon kích thích rụng trứng, do đó nguy cơ có thai nếu không áp dụng các biện pháp tránh thai từ trước; rụng trứng có thể xuất hiện trở lại với những bệnh nhân đã mãn kinh hoặc tiền mãn kinh. Nếu rối loạn kinh nguyệt xuất hiện, cần cân nhắc giữa lợi ích với nguy cơ của việc tiếp tục dùng piogliazon.

Thay đổi về huyết học: Giảm hemoglobin và hematocrit liên quan đến liều thường xuất hiện ở tuần thứ 4 đến tuần thứ 12 sau khi bắt đầu khởi trị bằng piogliazon. Những tác dụng này có thể liên quan đến tăng thể tích huyết tương và hiếm khi cần điều trị.

Rối loạn thị giác: Nhìn mờ, giảm thị lực có thể gặp trong quá trình điều trị bằng pioglitazon hoặc một thiazolidindion khác. Nguyên nhân thường là do phù hoàng điểm (macular edema), thường kèm với phù ngoại vi. Các dấu hiệu này sẽ hồi phục lại khi ngừng thuốc. Một số bệnh nhân chỉ phát hiện ra có tổn thương mắt khi thăm khám. Do vậy, tất cả các bệnh nhân phải được khám mắt định kỳ bởi các bác sĩ chuyên khoa mắt để phát hiện các tổn thương ở mắt, từ đó cân nhắc tiếp tục điều trị hay chuyển sang phương pháp trị liệu khác.

Nguy cơ ung thư bàng quang: Cần thận trọng khi dùng pioglitazon kéo dài (trên 12 tháng) và/hoặc dùng liều cao (gây tích lũy) vì tăng nguy cơ gây ung thư bàng quang.

Thời kỳ mang thai

Không dùng pioglitazon cho phụ nữ mang thai. Tuy nhiên, do những bất thường về nồng độ glucose máu trong thời kỳ mang thai có thể làm tăng các khuyết tật bẩm sinh hoặc làm tăng tỷ lệ tử vong cũng như tai biến cho thai, do đó hầu hết các nhà lâm sàng đều khuyên dùng insulin để kiểm soát glucose huyết ở phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Pioglitazon qua được sữa mẹ và có thể ảnh hưởng đến con. Chống chỉ định dùng pioglitazon trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tăng cân. Nhiễm trùng hô hấp. Tê cóng, lạnh. Gãy xương.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Viêm mũi xoang. Mất ngủ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Rối loạn thị giác (do ứ dịch sau mắt). Tăng enzym gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trước hết, bệnh nhân cần phải nắm được đầy đủ thông tin về lợi ích và nguy cơ của pioglitazon trong điều trị đái tháo đường typ 2, thông báo cho bác sỹ tất cả những tác dụng không mong muốn có thể gặp phải trong quá trình dùng thuốc, cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu của suy tim, suy gan, tổn thương mắt, gãy xương để có những biện pháp xử trí kịp thời.

Tăng cân nhanh một cách bất thường, phù (đặc biệt mắt cá và cổ chân), mệt mỏi, thở ngắn, khó thở (đặc biệt khi nằm)… là những dấu hiệu của suy tim, cần được kiểm tra một cách đầy đủ để đánh giá mức độ suy tim và cân nhắc ngừng điều trị nếu suy tim nặng xảy ra.

Các dấu hiệu thể hiện độc tính đối với gan như nôn hoặc buồn nôn không rõ nguyên nhân, đau bụng, mệt mỏi, chán ăn, nước tiểu sẫm màu, vàng da… cũng cần được lưu ý và kiểm tra chức năng gan định kỳ. Nếu xét nghiệm enzym ALT cao hơn bình thường 2,5 đến 3 lần thì cần xem xét ngừng điều trị.

Rối loạn thị giác như nhìn mờ, giảm thị lực có thể gặp trong quá trình điều trị bằng pioglitazon hoặc một thiazolidindion khác. Do vậy, tất cả các bệnh nhân khi điều trị bằng thiazolidindion phải được khám mắt định kỳ bởi các bác sĩ chuyên khoa mắt để phát hiện các tổn thương ở mắt, từ đó cân nhắc tiếp tục điều trị hay chuyển sang phương pháp trị liệu khác.

Rụng trứng có thể xảy ra khi điều trị bằng pioglitazon và có thể gây có thai ngoài ý muốn. Tất cả bệnh nhân sử dụng pioglitazon đều phải được cảnh báo về điều này và phải sử dụng biện pháp tránh thai thích hợp.

Liều lượng và cách dùng

Pioglitazon được dùng dưới dạng pioglitazon hydroclorid, nhưng liều dùng được biểu hiện dưới dạng base. 1,1 mg pioglitazon hydroclorid tương ứng với 1 mg pioglitazon base.

Người lớn:

Liều dùng thông thường là 15 - 30 mg/lần/24 giờ (dùng đơn độc hoặc phối hợp), cũng có thể tăng dần liều nếu đáp ứng không đủ lên đến tối đa là 45 mg/lần/24 giờ tùy theo đáp ứng. Pioglitazon có thể dùng cùng hoặc dùng xa bữa ăn.

Khi bắt đầu cho pioglitazon phối hợp với một sulfonylurê đang dùng, vẫn tiếp tục liều hiện dùng của thuốc này. Nếu có giảm glucose huyết, giảm liều của sulfonylurê. Đối với metformin, ít khi phải thay đổi liều. Đối với insulin, nếu có hạ glucose huyết, phải giảm 10 - 25% liều insulin.

Nếu lỡ quên không dùng thuốc một lần, sử dụng liều tiếp theo như bình thường, không tăng liều gấp đôi để bù liều đã quên.

Liều dùng trong một số trường hợp đặc biệt:

Suy thận: Không cần thiết phải điều chỉnh liều pioglitazon đối với bệnh nhân suy thận. Dạng phối hợp pioglitazon với metformin chống chỉ định dùng trong suy thận (có nồng độ creatinin huyết thanh ít nhất là 1,5 mg/dl đối với nam hoặc 1,4 mg/dl đối với nữ). Trên bệnh nhân suy thận, nên khởi đầu bằng liều 1 mg glimepirid dùng hàng ngày trước khi phối hợp glimepirid với pioglitazon.

Suy tim: Suy tim độ II (theo phân loại NYHA) không được khuyến cáo dùng pioglitazon. Tuy nhiên, nếu buộc phải dùng, phải khởi đầu với liều dùng thấp nhất theo khuyến cáo, sau vài tháng có thể tăng dần liều với sự kiểm soát chặt chẽ về cân nặng, tình trạng phù và tiến triển của suy tim.

Với bệnh nhân suy tim tâm thu (mức độ II trở xuống) kết hợp với đái tháo đường typ 2, có thể khởi đầu với liều 15 mg/lần/24 giờ (đơn trị liệu), nếu an toàn và dung nạp tốt, có thể chỉnh liều đến 30 mg/lần/24 giờ (đơn trị liệu) trước khi phối hợp 2 mg glimepirid với 30 mg pioglitazon dưới sự giám sát chặt chẽ về cân nặng, tình trạng phù và mức độ tiến triển của suy tim.

Bệnh nhân cao tuổi: Không cần chỉnh liều pioglitazon với bệnh nhân cao tuổi. Dạng phối hợp pioglitazon với metformin nên thận trọng với bệnh nhân cao tuổi vì tuổi cao thường liên quan đến chức năng thận suy yếu. Liều khởi đầu và liều duy trì phải được dùng thận trọng và cần được điều chỉnh. Nhìn chung liều dùng không được tới liều tối đa cho phép ở người trẻ.

Bệnh nhân suy dinh dưỡng: Liều duy trì pioglitazon trong công thức phối hợp với metformin cần phải được lưu ý khi dùng cho bệnh nhân già yếu, suy nhược hoặc suy dinh dưỡng, và những bệnh nhân có suy chức năng tuyến yên, tuyến thượng thận, suy chức năng gan, liều không được chỉnh tới liều tối đa của khuyến cáo. Những bệnh nhân như vậy đặc biệt dễ bị hạ glucose huyết, nên bắt đầu điều trị với glimepirid 1 mg/lần/ngày trước khi bắt đầu liệu pháp phối hợp.

Tương tác thuốc

Với các thuốc ức chế hoặc cảm ứng enzym CYP 2C8:

Gemfibrozil ức chế CYP 2C8 nên làm tăng diện tích dưới đường cong của pioglitazon lên 3 lần, do đó cần giảm liều pioglitazon khi dùng cùng gemfibrozil hoặc các thuốc ức chế CYP 2C8.

Rifampicin gây cảm ứng CYP_{450} ở gan nên làm giảm diện tích dưới đường cong của pioglitazon xuống một nửa, do đó phải tăng liều pioglitazon khi dùng cùng rifampicin hoặc các thuốc cảm ứng enzym CYP 2C8.

Với thuốc tránh thai dạng phối hợp estrogen - progestin: Pioglitazon làm giảm nhẹ nồng độ đỉnh trong huyết thanh và diện tích dưới đường cong của estrogen, tuy nhiên hậu quả lâm sàng chưa rõ.

Với các thuốc ức chế CYP 3A4: Làm tăng AUC và nồng độ đỉnh trong huyết tương của pioglitazon. Hầu như không có tương tác về dược động học với ranitidin, một thuốc ức chế CYP 3A4 yếu.

Với các thuốc chuyển hóa qua hệ enzym CYP 3A4: Pioglitazon gây cảm ứng nhẹ enzym CYP 3A4 nên làm giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương và AUC của các thuốc chuyển hóa qua hệ enzym này như atorvastatin, midazolam, ethinylestradiol, nifedipin.

Với các thuốc chuyển hóa qua hệ enzym khác: Pioglitazon hầu như không có tương tác dược động học với các thuốc chuyển hóa qua CYP 2C9 (như warfarin), CYP 1A2 (như theophylin).

Với các thuốc chống đái tháo đường khác: Pioglitazon có tương tác dược lực học với insulin và các thuốc chống đái tháo đường glucose uống khác, do đó cần giảm liều các thuốc dùng cùng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 25 ºC.

Quá liều và xử trí

Nguy cơ hạ glucose huyết có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời pioglitazon với các thuốc chống đái tháo đường khác. Cần giảm liều các thuốc dùng cùng.

Thông tin qui chế

Cục Quản lý Dược đã có công văn số 13707/QLD-ĐK ngày 13/9/2012 thông báo về việc tạm ngừng cấp số đăng ký mới, đăng ký lại đối với thuốc có chứa hoạt chất pioglitazon.

PIPECURONIUM BROMID

Tên chung quốc tế: Pipecuronium bromide.

Mã ATC: M03AC06.

Loại thuốc: Thuốc chẹn thần kinh - cơ.

Dạng thuốc và hàm lượng:

Bột đông khô để pha tiêm: Lọ 4 mg (pipecuronium bromid đông khô) + ống tiêm 2 ml (dung môi); lọ 10 mg để pha với 10 ml dung môi.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pipecuronium bromid là thuốc chẹn thần kinh - cơ không khử cực, tác dụng lên bản vận động tận cùng của cơ vân. Thuốc gắn với thụ thể cholinergic ở màng sau - sinap và do đó phong bế cạnh tranh tác dụng dẫn truyền thần kinh - cơ của acetylcholin. Các thuốc ức chế cholinesterase, như neostigmin, pyridostigmin và edrophonium ức chế tác dụng kháng acetylcholin và làm mất tác dụng phong bế thần kinh - cơ. Pipecuronium bromid là một thuốc giãn cơ có thời gian tác dụng dài và tác dụng xuất hiện tương đối chậm. Sau khi tiêm tĩnh mạch, giãn cơ xuất hiện trong vòng 2 - 3 phút và kéo dài khoảng 50 - 60 phút. Tác dụng này giống tác dụng của chất tương tự pancuronium.

Pipecuronium bromid không có tác dụng kích thích giao cảm và liệt đối giao cảm. Thuốc không có ADR có ý nghĩa về tim mạch, hoặc tác dụng giải phóng histamin; do đó sử dụng pipecuronium bromid có lợi cho người bệnh phải phẫu thuật tim, hoặc phẫu thuật kéo dài, đặc biệt khi có vấn đề tim mạch.

Thuốc giãn cơ khử cực succinylcholin có thể tăng cường hiệu lực và thời gian tác dụng phong bế thần kinh cơ của pipecuronium. Thuốc tích lũy trong cơ thể, do đó liều duy trì, khi cần, chỉ bằng 1/4 liều ban đầu là đạt được tác dụng tương đương.

Dược động học:

Pipecuronium bromid bài tiết phần lớn qua nước tiểu, mặc dù cũng có một phần đào thải không qua thận. Nửa đời đào thải của thuốc là 137 phút và hệ số thanh thải của thuốc là 9,7 lít/giờ. So với người bệnh có chức năng thận bình thường, người bệnh rối loạn chức năng thận có thể tích phân bố tăng, thanh thải ở huyết tương giảm, nửa đời đào thải tăng (263 ± 168 phút so với 137 ± 68 phút). Ở người bệnh suy thận, tác dụng phong bế thần kinh - cơ của pipecuronium bromid kéo dài.

Chỉ định

Gây giãn cơ trong quá trình gây mê và giảm tình trạng kháng máy ở bệnh nhân phải thở máy. Thuốc có tác dụng kéo dài và chỉ được khuyên dùng trong các phẫu thuật có thời gian kéo dài từ 90 phút hoặc lâu hơn (không được dùng trong các phẫu thuật sản khoa).

Chống chỉ định

Không được dùng thuốc trong bệnh nhược cơ, hội chứng nhược cơ (hội chứng Eaton - Lambert), tổn thương chức năng phổi, suy hô hấp, quá mẫn với pipecuronium hoặc với bromid.

Thận trọng

Người bệnh bị tắc mật hoặc tổn thương chức năng gan: Thuốc chưa được nghiên cứu ở những người bệnh này.

Người bệnh mất nước hoặc mất cân bằng điện giải hay kiềm toan: Tác dụng của thuốc chẹn thần kinh - cơ có thể bị thay đổi; đáp ứng không tiên đoán được.

Người bệnh hạ thân nhiệt: Cường độ và thời gian tác dụng của thuốc chẹn thần kinh - cơ không khử cực có thể tăng.

Do tác dụng đến cơ hô hấp nên pipecuronium bromid chỉ được sử dụng ở cơ sở gây mê có đủ trang bị và thầy thuốc lâm sàng có kinh nghiệm trong việc sử dụng các thuốc phong bế thần kinh - cơ, duy trì đường thở thông và hô hấp hỗ trợ.

Chỉ dùng những dung dịch thuốc mới pha. Bỏ phần thuốc còn lại sau sử dụng.

Thuốc pha chế với dung môi có alcol benzylic (ví dụ như nước đã kìm khuẩn để pha tiêm) do đó không được dùng cho trẻ sơ sinh, vì đã có hội chứng gây độc chết người do sử dụng dung môi này để pha tiêm cho trẻ sơ sinh.

Thời kỳ mang thai

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và được kiểm tra chặt chẽ trên người mang thai.

Pipecuronium không được khuyên dùng trong sản khoa (mổ lấy thai) vì thiếu thông tin về việc thuốc có qua nhau thai và gây hậu quả đối với trẻ sơ sinh không. Hơn nữa, tác dụng thuốc dài hơn thời gian mổ đẻ.

Thời kỳ cho con bú

Không biết pipecuronium có phân bố vào sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, chưa có thông báo nào về các vấn đề ở trẻ bú sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thông thường không có những thay đổi có ý nghĩa về nhịp tim và huyết áp ngay cả khi dùng pipecuronium liều cao; nhưng trong vài trường hợp, đã xảy ra nhịp tim chậm, chủ yếu ở người bệnh dùng đồng thời halothan hoặc fentanyl hoặc trong giai đoạn khởi mê.

Hạ huyết áp nặng hiếm gặp, chỉ nhất thời và xảy ra trong giai đoạn gây mê chưa ổn định. Thuốc không có tác dụng giải phóng histamin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: chậm nhịp tim có ý nghĩa lâm sàng, hạ huyết áp có ý nghĩa lâm sàng.

Ít gặp, 1 000 < ADR < 1/100

Da: Phát ban, mày đay.

Cơ: Teo cơ.

Hô hấp: Xẹp phổi, khó thở, suy hô hấp, co thắt thanh quản.

Tim mạch: Rung nhĩ, tăng huyết áp, thiếu máu cục bộ cơ tim, ngoại tâm thu thất, huyết khối.

Thần kinh: Tai biến mạch máu não, ức chế hệ TKTƯ, giảm cảm giác.

Tiết niệu: Vô niệu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR nghiêm trọng của thuốc phong bế thần kinh - cơ này là gây liệt hô hấp. Cách xử trí đối với liệt hô hấp được mô tả ở phần dưới (xem Quá liều và xử trí).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Khi dùng pipecuronium làm thuốc phụ thêm trong ngoại khoa, bao giờ cũng phải gây mê tốt. Khi dùng cùng với các thuốc gây mê mạnh như enfluran, ether, isofluran, methoxyfluran hoặc cyclopropan, phải giảm liều pipecuronium. Tuy nhiên, halothan không làm tăng đáng kể tác dụng của pipecuronium.

Thuốc dùng theo đường tĩnh mạch. Liều lượng thực tế phải tùy theo từng người bệnh. Đối với người bệnh béo phì (>30% trọng lượng cơ thể lý tưởng), phải tính liều lượng pipecuronium trên cơ sở trọng lượng cơ thể lý tưởng.

Có thể pha pipecuronium bromid tiêm với dung dịch natri clorid 0,9%, dextrose 5% trong dung dịch tiêm natri clorid hoặc trong nước để tiêm, dung dịch Ringer lactat, nước vô trùng để tiêm, nước kìm khuẩn để tiêm (không được dùng cho trẻ mới đẻ).

Liều lượng:

Liều thông thường người lớn:

Liều ban đầu:

Để đặt nội khí quản: 70 - 85 microgam/kg (0,07 - 0,085 mg/kg). Liều thấp nhất được khuyên dùng khi đặt nội khí quản: 50 microgam/kg (0,05 mg/kg).

Cho người bệnh đã được dùng succinylcholin để đặt nội khí quản: 50 microgam/kg (0,05 mg/kg).

Liều duy trì: 10 - 15 microgam/kg (0,01 - 0,015 mg/kg). Liều thấp hơn cũng có thể đủ duy trì ở người bệnh đang gây mê qua đường hô hấp hay tĩnh mạch.

Người bệnh bị tổn thương chức năng thận: Liều lượng phải dựa vào Cl_{cr} cũng như trọng lượng cơ thể (thí dụ, nếu Cl_{cr} < 40 ml/phút, liều pipecuronium sẽ là 50 microgam/kg (0,05 mg/kg).

Liều giới hạn ở người lớn: 100 microgam/kg (0,1 mg/kg).

Liều thông thường ở trẻ em:

Liều ban đầu:

Trẻ nhỏ cho tới 3 tháng tuổi: Liều chưa được xác định.

Trẻ nhỏ 3 - 12 tháng tuổi: Tiêm tĩnh mạch 40 microgam/kg (0,04 mg/kg).

Trẻ em 1 - 14 tuổi: Tiêm tĩnh mạch 57 microgam/kg (0,057 mg/kg).

Tương tác thuốc

Sử dụng trước thuốc giãn cơ khử cực succinylcholin có thể làm tăng tác dụng của pipecuronium bromid. Các thuốc gây mê đường hô hấp như methoxyfluran, diethylether và thiobarbiturat có thể tăng và kéo dài tác dụng của pipecuronium bromid.

Kháng sinh aminoglycosid có tác dụng chẹn thần kinh - cơ bằng cách ức chế giải phóng acetylcholin ở tận cùng thần kinh trước hạch, do đó phải rất cẩn thận khi sử dụng pipecuronium bromid đồng thời với các kháng sinh aminoglycosid.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 2 - 30 °C. Tránh ánh sáng.

Bảo quản dung dịch thuốc pha bằng nước đã được kìm khuẩn để pha tiêm ở nhiệt độ phòng (15 - 30 °C) hoặc trong tủ lạnh (2 - 8 °C) và nên dùng dung dịch này trong vòng 5 ngày.

Bảo quản dung dịch thuốc pha bằng các dung dịch pha tiêm khác không phải là nước đã được kìm khuẩn để pha tiêm trong tủ lạnh và nên dùng dung dịch này trong vòng 24 giờ.

Quá liều và xử trí

Pipecuronium bromid dùng quá liều gây liệt hô hấp. Trong trường hợp này cần tiến hành hô hấp hỗ trợ, sử dụng oxygen, duy trì đường thở thông cho đến khi hô hấp trở lại bình thường hoàn toàn.

Sử dụng neostigmin (1 - 3 mg) hoặc galanthamin (10 mg) phối hợp với atropin làm đảo ngược hoàn toàn tác dụng giãn cơ của thuốc.

Thông tin qui chế

Pipecuronium bromid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Arduan.

PIPERACILIN

Tên chung quốc tế: Piperacillin.

Mã ATC: J01CA12.

Loại thuốc: Kháng sinh penicilin phổ rộng, thuộc họ beta-lactam.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha tiêm: Lọ chứa piperacilin natri tương ứng 1 g, 2 g, 4 g piperacilin; 1 g chế phẩm chứa 1,85 mmol (42,6 mg) natri.

Các chế phẩm chứa piperacilin + tazobactam (với tỷ lệ 8/1 theo khối lượng) chứa khoảng 2,36 mmol natri trong 1 g piperacilin; khi chế phẩm chứa acid edetic thì hàm lượng natri cao hơn.

Tazocilline 2,25 g: Mỗi lọ chứa piperacilin natri tương ứng với 2 g piperacilin base và tazobactam natri ứng với 250 mg tazobactam; mỗi lọ chứa 4,69 mmol (108 mg) natri.

Tazocilline 4,50 g: Mỗi lọ chứa piperacilin natri tương ứng với 4 g piperacilin và tazobactam natri tương ứng với 0,50 g tazobactam. Mỗi lọ chứa 9,37 mmol (216 mg) natri.

Các chế phẩm kết hợp có chứa dinatri edetat dihydrat (EDTA) và natri citrat chứa 2,79 mEq (64 mg) natri trong 1 g piperacilin, có các lọ bột pha tiêm đóng gói 2,25 g; 3,375 g; 4,5 g; 40,5 g và dạng đông lạnh trong dextrose 2% (lọ 2,25 g; 3,375 g; 4,5 g).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Piperacilin là một ureidopenicilin phổ rộng, có tác dụng diệt khuẩn đối với các vi khuẩn ưa khí và kỵ khí Gram dương và Gram âm bằng cách ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Piperacilin có tác dụng kháng khuẩn tương tự carbenicilin và ticarcilin nhưng có tác dụng kháng khuẩn rộng hơn đối với vi khuẩn Gram âm, bao gồm *Klebsiella pneumonia.* Nói chung piperacilin có hoạt tính *in vitro* lớn hơn*, đặc biệt* kháng *Pseudomonas aeruginosa* và *Enterobacter,* kháng vi khuẩn Gram dương *Enterococcus faecalis* và có thể kháng *Bacteroides fragilis.* Tuy vậy, có hiệu ứng chất cấy nghĩa là nồng độ ức chế tối thiểu của piperacilin tăng cùng với số lượng vi khuẩn được cấy. Trong số các cầu khuẩn Gram dương rất nhạy cảm với piperacilin, có *Streptococcus, Enterococcus*, cầu khuẩn kỵ khí, *Clostridium perfringens*, các tụ cầu sinh penicilinase kháng thuốc. Trong số vi khuẩn ưa khí Gram âm nhạy cảm tốt với piperacilin, có *E. coli, Proteus mirabilis, Proteus indol* dương tính, *Pseudomonas,* chủng *Citrobacter* spp.*, Serratia*, *Enterobacter* spp., *Salmonella, Shigella, Haemophilus influenzae* không sinh beta-lactamase, *Gonococcus* và *Meningococcus*. Trong số các vi khuẩn nhạy cảm vừa hoặc tốt, có *Acinetobacter, Klebsiella, Bacteroides* và *Fusobacterium* spp..

Piperacilin dễ bị giảm tác dụng do các beta-lactamase. Kháng piperacilin có thể do beta-lactamase và sự thay đổi ở nhiễm sắc thể làm giảm dần tác dụng của piperacilin. Do đó, phối hợp piperacilin với một chất ức chế beta-lactamase (tazobactam) làm tăng tác dụng của piperacilin. Piperacilin phối hợp với tazobactam có tác dụng đối với các vi khuẩn ưa khí và kỵ khí Gram âm và Gram dương, kể cả các vi khuẩn sinh beta-lactamase kháng piperacilin.

Bacteroides thetaiotamicron và các chủng *Pseudomonas* trừ *P. aeruginosa* thường nhạy cảm trung bình với piperacilin + tazobactam. Tuy nhiên, tác dụng chống *Enterococcus* và *Pseudomonas* của piperacilin + tazobactam và của piperacilin đơn độc như nhau.

Tụ cầu kháng methicilin, *Xanthamonas maltophilia* và *Chlamydia trachomatis* không nhạy cảm với piperacilin + tazobactam.

Sự kháng thuốc đã thể hiện trên *Pseudomonas aeruginosa* trong quá trình điều trị với piperacilin, đặc biệt khi sử dụng đơn độc. Có thể có một số kháng chéo với các penicilin kháng *Pseudomonas* khác.

Piperacilin phối hợp với aminoglycosid có tác dụng hiệp đồng tốt, cần cho người bệnh nặng, nhưng phải tiêm riêng rẽ vì có tương kỵ. Tác dụng hiệp đồng khi phối hợp piperacilin + tazobactam với aminoglycosid được ứng dụng trong điều trị nhiễm *P. aeruginosa* đa kháng.

Dược động học

Hấp thu: Piperacilin không được hấp thu qua đường tiêu hóa, nên phải tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Nồng độ thuốc sau khi tiêm tĩnh mạch với liều 2 g, 4 g, 6 g tương ứng như sau: Sau 0 - 30 phút đạt nồng độ từ 300 - 70 microgam/ml; 400 - 110 microgam/ml; 770 - 320 microgam/ml. Sau 2 - 6 giờ còn 20 - 2 microgam/ml; 35 - 5 microgam/ml; 90 - 8 microgam/ml.

Phân bố: Sau khi tiêm bắp liều 2 g, nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt 30 - 40 microgam/ml trong vòng 30 - 50 phút. Dược động học của piperacilin không tuyến tính và phụ thuộc liều. Thuốc phân bố tốt vào các mô, kể cả mô xương, dịch mật, tuần hoàn thai nhi, dịch não tủy khi viêm màng não và một lượng nhỏ vào sữa. Nửa đời trong huyết tương khoảng 1 giờ; ở trẻ sơ sinh thì dài hơn. Ở người bệnh suy thận nặng, nửa đời trong huyết tương tăng gấp 3 lần; suy thận giai đoạn cuối: từ 4 - 6 giờ; vừa suy gan vừa suy thận, nửa đời trong huyết tương dài hơn nhiều. Khoảng 20% piperacilin trong máu liên kết với protein huyết tương.

Thải trừ: Piperacilin bài tiết khoảng 60 - 80% qua nước tiểu dưới dạng không đổi trong vòng 24 giờ, đạt nồng độ cao; 20% qua dịch mật dưới dạng không đổi, cũng có nồng độ cao. Liều tiêm tĩnh mạch 1 g có thể cho nồng độ ở dịch mật tới 1 600 microgam/ml; liều tiêm bắp 2 g có thể cho nồng độ ở nước tiểu trên 10 000 microgam/ml. Ở người bệnh có chức năng thận suy giảm, tốc độ đào thải thuốc chậm hơn so với người bệnh thận bình thường. Piperacilin được loại bỏ bằng thẩm phân máu.

Piperacilin cùng tazobactam: Dược động học của piperacilin không bị thay đổi do tazobactam nhưng piperacilin làm giảm độ thanh thải của tazobactam qua thận. Nửa đời trong huyết tương của piperacilin và tazobactam từ 0,7 - 1,2 giờ (ở người lớn). Ở người suy thận (Cl_{cr} < 20 ml/phút), nửa đời của piperacilin tăng 2 lần, nửa đời của tazobactam tăng 4 lần.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn nặng, nhiễm khuẩn máu, nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp và mạn, nhiễm khuẩn da và mô mềm, nhiễm khuẩn đường mật, bệnh lậu không biến chứng do cầu khuẩn lậu nhạy cảm penicilin và nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng do các vi khuẩn nhạy cảm, đặc biệt do *Pseudomonas*. Trường hợp nhiễm khuẩn toàn thân do *Pseudomonas* hoặc người bệnh có giảm bạch cầu trung tính, phải phối hợp piperacilin với aminoglycosid để điều trị.

Nhiễm khuẩn sau phẫu thuật ổ bụng, tử cung.

Piperacilin kết hợp tazobactam: Điều trị viêm phổi mắc phải ở bệnh viện do *S. aureus hoặc Acinetobacter baumanii, Klebsiella pneumoniae, H. influenzae.v.v.*. Điều trị nhiễm khuẩn ổ bụng do *E. coli, Bacteroides fragilis, B. ovatus , B.vulgatus.*

Chống chỉ định

Người quá mẫn với nhóm penicilin và/hoặc với các cephalosporin, thuốc ức chế beta-lactamase (piperacilin kết hợp tazobactam).

Thận trọng

Dùng thận trọng với người bệnh bị suy giảm chức năng thận.

Trường hợp có ỉa chảy nặng, kéo dài, hãy nghĩ đến viêm ruột màng giả do kháng sinh gây ra, có thể điều trị bằng metronidazol.

Cần chú ý lượng natri trong những liều điều trị của thuốc đối với người bệnh có tích lũy natri và nước, đặc biệt khi dùng liều cao.

Thận trọng về liều lượng và cách dùng ở trẻ sơ sinh, trẻ em.

Chảy máu có thể gặp ở người điều trị bằng kháng sinh beta lactam; thường hay xảy ra ở người suy thận. Nếu có giảm tiểu cầu hoặc chảy máu do kháng sinh, phải ngừng thuốc và điều trị thích hợp.

Thời kỳ mang thai

Piperacilin dùng được cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Piperacilin bài tiết ở nồng độ thấp vào sữa, người mẹ dùng thuốc vẫn có thể tiếp tục cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của piperacilin thường nhẹ tới vừa và nhất thời, thường xảy ra vào khoảng ≤ 10% người bệnh dùng piperacilin; ≤ 3% người bệnh phải ngừng thuốc vì ADR.

ADR phổ biến nhất là ở đường tiêu hóa, đau đầu và phản ứng ở da.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Phản ứng dị ứng phát ban ở da, sốt; đau và ban đỏ sau khi tiêm bắp.

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin.

Tuần hoàn: Viêm tắc tĩnh mạch.

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy.

Gan: Tăng transaminase có hồi phục.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Giảm bạch cầu đa nhân trung tính nhất thời, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Sốc phản vệ.

Tiêu hóa: Viêm ruột màng giả (chữa bằng metronidazol).

Da: Ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens - Johnson, mày đay.

Tiết niệu: Viêm thận kẽ.

Người bệnh xơ nang, dùng piperacilin thường hay có các phản ứng ở da và sốt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần biết các phản ứng quá mẫn trước đây của người bệnh đối với penicilin, cephalosporin và các tác nhân gây dị ứng khác. Nếu có dị ứng nặng trong khi điều trị phải ngừng thuốc; dùng adrenalin và các biện pháp khẩn cấp điều trị sốc phản vệ.

Có thể giảm đau ở chỗ tiêm bằng cách pha bột tiêm với dung dịch lidocain 0,5 - 1%.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Piperacilin được tiêm dưới dạng muối natri. Liều lượng được tính theo piperacilin; 1,04 g piperacilin natri tương đương khoảng 1 g piperacilin. Phải giảm liều khi có suy thận. Thuốc có thể tiêm tĩnh mạch chậm từ 3 - 5 phút, tiêm truyền tĩnh mạch từ 20 - 40 phút, hoặc tiêm bắp sâu. Không được tiêm bắp một lần quá 2 g (đối với người lớn) hoặc quá 0,5 g (đối với trẻ em).

Tiêm tĩnh mạch: Mỗi gam piperacilin pha ít nhất vào 5 ml nước cất để tiêm.

Tiêm truyền tĩnh mạch: Mỗi gam bột pha với ít nhất 5 ml nước cất, rồi pha loãng với dịch truyền thành 50 ml để truyền trong vòng 20 - 40 phút.

Tiêm bắp sâu: Mỗi gam bột pha với 2 ml nước cất hoặc dung dịch lidocain 0,5 - 1% (không có epinephrin) để đạt được nồng độ 1 g/2,5 ml.

Dịch pha loãng thích hợp để pha thuốc: Dung dịch glucose 5%; natri clorid 0,9%; dung dịch Ringer lactat; dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,9%; dextran 6% trong dung dịch natri clorid 0,9%; glucose 30%; mannitol 20%; nước cất pha tiêm.

Các dịch pha loãng thích hợp để pha thuốc piperacilin + tazobactam là nước cất pha tiêm, dung dịch glucose 5% và dung dịch natri clorid 0,9%.

Piperacilin và dạng phối hợp với tazobactam không được pha vào các dung dịch chỉ có natri bicarbonat, hoặc vào máu truyền hoặc dịch thủy phân protein.

Thuốc phải được pha ngay trước khi dùng, dung dịch còn lại sau khi dùng phải bỏ đi. Tuy nhiên, dung dịch thuốc đã pha vẫn ổn định về mặt hóa học ít nhất trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 48 giờ ở 4°C.

Liều lượng:

Người lớn (chức năng thận bình thường):

Đối với nhiễm trùng nặng hoặc có biến chứng: Tiêm tĩnh mạch 200 - 300 mg/kg/24 giờ; liều thường dùng 3 - 4 g, cách 4 - 6 giờ/lần. Trường hợp nhiễm khuẩn nặng, nguy hiểm đến tính mạng nghi do *Pseudomonas* hoặc *Klebsiella* gây ra, liều hàng ngày không dưới 16 g, thông thường 2 - 4 g, cách 4 - 6 giờ, tối đa 24 g/ngày (tiêm tĩnh mạch), tuy có thể hơn.

Viêm đường mật cấp: Tiêm tĩnh mạch 4 g, cứ 6 giờ một lần.

Viêm khoang tai ngoài ác tính: Tiêm tĩnh mạch 4 - 6 g, cứ 4 - 6 giờ/lần cùng với tobramycin.

Đối với nhiễm khuẩn nhẹ hoặc không biến chứng: Tiêm tĩnh mạch 100 - 125 mg/kg/ngày, liều thông thường 2 g/lần, cách 6 - 8 giờ/lần hoặc 4 g/lần cách 12 giờ/lần hoặc tiêm bắp 2 g/lần, cách 8 - 12 giờ/lần.

Bệnh lậu không biến chứng có thể dùng 1 liều duy nhất 2 g, tiêm bắp, có thể uống 1 g probenecid 30 phút trước khi tiêm piperacilin.

Phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật: Dùng liều 2 g ngay trước khi phẫu thuật, sau đó dùng ít nhất hai liều nữa, mỗi liều 2 g cách nhau 4 - 6 giờ; trong vòng 24 giờ của ca phẫu thuật.

Trẻ em (chức năng thận bình thường)

Trẻ em từ 1 tháng - 12 tuổi: Liều thường dùng đối với nhiễm trùng nhẹ và vừa là 100 - 150 mg/kg 24 giờ, chia làm 4 lần; khi nhiễm trùng nặng dùng 200 - 300 mg/kg thể trọng/24 giờ, chia liều cách nhau 4 - 6 giờ.

Trẻ sơ sinh (từ 0 - 1 tháng tuổi) thì điều chỉnh liều như sau*:*

Trẻ sơ sinh < 7 ngày hoặc cân nặng dưới 2 000 g: 150 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần.

Trẻ sơ sinh > 7 ngày hoặc cân nặng trên 2 000 g: 300 mg/kg/ngày, chia làm 3 - 4 liều nhỏ.

Người lớn suy thận: Điều chỉnh liều piperacilin dựa vào Cl_{cr}:

Cl_{cr} 41 - 80 ml/phút: Dùng liều 4 g/lần, cách nhau 8 giờ/lần (không điều chỉnh liều).

Cl_{cr} 20 - 40 ml/phút: Dùng liều 3 - 4 g, cách 8 giờ/lần.

Cl_{cr} < 20 ml/phút: Dùng liều 3 - 4 g, cách 12 giờ/lần.

Người bệnh chạy thận nhân tạo: 2 g, cách nhau 8 giờ; ngay sau lọc máu, dùng 1 g.

Trẻ em suy thận: Liều và khoảng cách tiêm tùy thuộc nồng độ thuốc ở huyết tương. Trẻ bị nhiễm khuẩn nặng đường tiết niệu: 100 - 150 mg/kg/24 giờ, tiêm tĩnh mạch.

Piperacilin phối hợp tazobactam:

Piperacilin thường dùng kèm tazobactam, một chất ức chế beta-lactamase để mở rộng phổ kháng khuẩn đối với các vi khuẩn thường kháng thuốc do sản xuất beta-lactamase. Sự phối hợp được dùng dưới dạng tiêm truyền tĩnh mạch theo tỷ lệ 8 phần piperacilin (dưới dạng muối natri) và 1 phần tazobactam (dạng muối natri). Liều lượng tính theo lượng piperacilin tương tự như liều của piperacilin đơn độc. Ở Vương quốc Anh, liều thường được tính theo lượng phối hợp piperacilin kèm tazobactam để tiêm truyền tĩnh mạch trong 20 - 30 phút, hoặc tiêm tĩnh mạch trong 3 - 5 phút.

Người lớn:

Liều khuyến cáo 3,375 g (3 g piperacilin + 0,375 g tazobactam)/lần, cách 6 giờ/lần.

Thời gian dùng thường 7 - 10 ngày, tùy theo mức độ nhiễm khuẩn, tiến triển lâm sàng và xét nghiệm vi khuẩn. Đối với đa số nhiễm khuẩn cấp, liệu pháp phải kéo dài ít nhất 48 - 72 giờ sau khi người bệnh hết triệu chứng.

Viêm phổi mắc tại bệnh viện: Khi phối hợp với một aminoglycosid, liều khuyến cáo của piperacilin là 4,5 g (4 g piperacilin và 0,5 g tazobactam)/lần, cách 6 giờ/lần, trong 7 - 14 ngày.

Nếu bệnh do *pseudomonas aeruginasa*, điều trị aminoglycosid phải kéo dài hơn.

Trẻ em: Điều trị viêm đường hô hấp dưới, viêm đường tiết niệu, viêm ổ bụng, nhiễm khuẩn da, nhiễm khuẩn huyết:

Trẻ sơ sinh: 90 mg/kg, cách 8 giờ/lần.

Trẻ 1 tháng - 12 tuổi: 90 mg/kg, cách 6 - 8 giờ/lần (tối đa 4,5 g, cách 6 giờ/lần).

Trẻ từ 12 tuổi: 2,25 g - 4,5 g, cách 6 - 8 giờ/lần (thông thường 4,5 g, cách 8 giờ/lần).

Đối với trẻ bị nhiễm khuẩn có giảm bạch cầu trung tính:

Trẻ từ 1 tháng tuổi: 90 mg/kg (tối đa 4,5 g), cách 6 giờ/lần.

Viêm ruột thừa biến chứng:

Trẻ từ 2 tuổi: 112,5 mg/kg (tối đa 4,5 g), cách 8 giờ/lần trong 5 - 14 ngày.

Người lớn suy thận:

Cl_{cr} 20 - 80 ml/phút: 4,5 g, cách nhau 8 giờ.

Cl_{cr} < 20 ml/phút: 4,5 g, cách nhau 12 giờ.

Chạy thận nhân tạo: Tối đa 9 g/ngày.

Trẻ em suy thận:

Cl_{cr} 20 - 39 ml/phút: 90 mg/kg, cách nhau 8 giờ (tối đa 13,5 g/ngày).

Cl_{cr} < 20 ml/phút: 90 mg/kg, cách nhau 12 giờ (tối đa 9 g/ngày).

Chạy thận nhân tạo (trẻ dưới 50 kg): 45 mg/kg, cách nhau 8 giờ.

Tương tác thuốc

Piperacilin tác dụng hiệp đồng với các aminoglycosid, nhưng hai loại thuốc này phải tiêm riêng.

Piperacilin có thể dùng phối hợp với các penicilin kháng beta-lactamase, nhưng không được dùng phối hợp với cefoxitin để điều trị nhiễm khuẩn do *Pseudomonas*.

Piperacilin kéo dài tác dụng của vecuronium, cần thận trọng khi dùng piperacilin phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật có dùng vecuronium và các chất phong bế thần kinh - cơ tương tự.

Piperacilin dùng cùng với metronidazol cần phải tiêm và uống riêng, không trộn thuốc.

Các loại penicilin có thể làm giảm bài tiết methotrexat.

Một số chế phẩm phối hợp piperacilin và tazobactam (với tỷ lệ 8/1 theo trọng lượng) giúp mở rộng phổ tác dụng của piperacilin đối với các chủng vẫn thường kháng do tiết beta - lactamase.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản piperacilin ở nơi khô ráo, nhiệt độ phòng. Dung dịch tiêm piperacilin bền về mặt hóa học trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng (20 - 25 °C) hoặc trong 48 giờ ở 4 °C. Bất kỳ dung dịch nào đã dùng đều phải bỏ. Không để đông lạnh dung dịch.

Tương kỵ
Không trộn piperacilin trong cùng một dung dịch với aminoglycosid hoặc với metronidazol tiêm hoặc với dung dịch chỉ chứa natribicarbonat.

Quá liều và xử trí
Liều một ngày 24 g cho người lớn không gây tác dụng có hại. Biểu hiện quá liều thường là kích thích vận động hoặc co giật. Dùng các thuốc chống co giật như diazepam, barbiturat.

Thông tin qui chế
Piperacilin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Piperacilin VCP; Viciperan.

PIPERAZIN

Tên chung quốc tế: Piperazine.

Mã ATC: P02CB01.

Loại thuốc: Thuốc trị giun.

Dạng thuốc và hàm lượng
Piperazin được dùng là loại ngậm 6 phân tử nước (piperazin hexahydrat), còn gọi chung là P. ngậm nước (P. hydrat), hoặc các muối phosphat, adipat hoặc citrat.
100 mg P. hydrat tương đương 44,4 mg piperazin, 104 mg P. phosphat, 120 mg P. adipat hoặc 110 mg P. citrat khan.
Viên nén 200 mg, 300 mg, 500 mg.
Sirô 500 mg/5 ml và 750 mg/5 ml.
Dung dịch uống hoặc hỗn dịch 600 mg/5 ml.
Thuốc cốm 3,5% (tất cả tính theo P. hexahydrat).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Piperazin là một base hữu cơ dị vòng được lựa chọn hàng 2 sau mebendazol và pyrantel pamoat để điều trị nhiễm giun đũa và giun kim.
Cơ chế tác dụng của piperazin là do phong bế thần kinh - cơ của giun và làm giun bị liệt mềm, do đó giun dễ bị tống ra ngoài do nhu động ruột. Piperazin có lợi điểm là làm giảm mạnh vận động của giun đũa, do đó làm giảm nguy cơ giun di chuyển (lên miệng, vào đường dẫn mật) và ít có khả năng hấp thu chất độc do giun tan rã.
Dược động học
Piperazin dễ hấp thu qua ống tiêu hóa. Nồng độ tối đa đạt được trong máu, sau khi uống 2 - 4 giờ. Khoảng 25% thuốc chuyển hóa ở gan. Phần còn lại thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi (khoảng 20% thải trừ trong nước tiểu trong vòng 24 giờ).

Chỉ định
Trị giun đũa, giun kim.

Chống chỉ định
Quá mẫn với thuốc.
Động kinh, các bệnh thần kinh.
Suy thận nặng hoặc suy gan.

Thận trọng
Người bệnh có rối loạn thần kinh, suy thận từ nhẹ đến vừa, suy dinh dưỡng nặng, thiếu máu.
Khi có dấu hiệu phản ứng quá mẫn hoặc không dung nạp phải ngừng thuốc ngay.

Thời kỳ mang thai
Chưa xác định được thuốc an toàn với người mang thai, nên chỉ dùng khi thật cần thiết và khi không có thuốc thay thế. Không dùng trong 3 tháng đầu của thai kỳ.
Đã có 2 báo cáo về bất thường ở con sinh ra khi mẹ dùng piperazin và senna (Pripsen): một trường hợp có khe hở môi hai bên, hở vòm miệng và không nhãn cầu, trường hợp còn lại có bất thường ở chi. Piperazin cũng được báo cáo là gây quái thai ở thỏ thực nghiệm.

Thời kỳ cho con bú
Piperazin có tiết một phần vào sữa mẹ, tuy nhiên chưa có thông báo về tai biến đối với trẻ bú mẹ. Các bà mẹ đang nuôi con được khuyên có thể uống một liều ngay sau khi cho con bú, sau đó ngừng cho bú trong vòng 8 giờ và vắt bỏ sữa đi trước khi cho con bú trong lần tiếp theo.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Piperazin không gây ADR ở hầu hết người bệnh. Một số ít có rối loạn tiêu hóa nhẹ và các biểu hiện của phản ứng quá mẫn, độc tính thần kinh.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng.
Thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, ngủ gà, mỏi cơ, run, rối loạn thị giác, đục thủy tinh thể.
Da: Dị ứng da, ban da, mày đay, ngứa.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Hô hấp: Ho, co thắt phế quản.
Đã có thông báo là piperazin bị nitroso hóa trong dạ dày một phần thành N. mononitrosopiperazin, là một chất gây ung thư. Tuy nhiên, mối liên quan giữa việc xuất hiện khối u và dùng piperazin vẫn chưa thực sự được khẳng định.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Các phản ứng thần kinh nặng rất hiếm xảy ra ở người bình thường, nhưng hay xảy ra ở trẻ nhỏ, người có bệnh ở hệ thần kinh hoặc bệnh thận hoặc dùng quá liều.
Khi dùng thuốc mà thấy xuất hiện phản ứng quá mẫn, không dung nạp thuốc hoặc các biểu hiện thần kinh thì phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng
Piperazin thường được dùng dưới dạng muối citrat hoặc phosphat, nhưng dạng adipat đôi khi cũng được dùng. Liều dùng của piperazin thường được tính theo dạng hydrat, 100 mg piperazin hydrat tương đương với 44,4 mg piperazin; 120 mg piperazin adipat; 110 mg piperazin citrat khan và 104 mg piperazin phosphat.
Trị giun đũa
Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 75 mg/kg/ngày; tối đa 3,5 g/ngày trong 2 - 3 ngày (tính theo piperazin hydrat).
Từ 2 - 12 tuổi: 75 mg/kg/ngày; tối đa 2,5 g/ngày trong 2 - 3 ngày.
Dưới 2 tuổi: 50 mg/kg/ngày, dưới sự giám sát của thầy thuốc.
Trị giun kim
Người lớn và trẻ em: 50 mg/kg/ngày, dùng 7 ngày liền. Sau 2 - 4 tuần, dùng một đợt nữa.
Nên điều trị đồng thời tất cả các thành viên trong gia đình.

Tương tác thuốc
Liều cao piperazin làm tăng tác dụng phụ của clorpromazin và các phenothiazin khác, vì vậy không phối hợp với nhau.
Piperazin có tác dụng đối kháng với pyrantel, bephenium và levamisol. Vì vậy không dùng phối hợp với nhau.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ºC, trong lọ nút kín, tránh ánh sáng. Tránh làm đóng băng dạng dung dịch.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Yếu cơ chi, suy hô hấp nhất thời (thở khó), co giật.
Điều trị: Gây nôn hoặc rửa dạ dày nếu mới uống thuốc trong vòng vài giờ. Hỗ trợ hô hấp, tuần hoàn và điều trị triệu chứng.

PIRACETAM

Tên chung quốc tế: Piracetam.

Mã ATC: N06BX03.

Loại thuốc: Thuốc hưng trí (cải thiện chuyển hóa của tế bào thần kinh).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 800 mg; nang 400 mg; lọ 250 g/125 ml; ống 1,2 g/6 ml. Ống tiêm 1 g/5 ml; 3 g/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Piracetam (dẫn xuất vòng của acid gamma amino-butyric, GABA) được coi là một chất có tác dụng hưng trí (cải thiện chuyển hóa của tế bào thần kinh) mặc dù còn chưa biết nhiều về các tác dụng đặc hiệu cũng như cơ chế tác dụng của nó.

Piracetam tác động lên một số chất dẫn truyền thần kinh như acetylcholin, noradrenalin, dopamin... Điều này có thể giải thích tác dụng tích cực của thuốc lên sự học tập và cải thiện khả năng thực hiện các test về trí nhớ. Thuốc có thể làm thay đổi sự dẫn truyền thần kinh và góp phần cải thiện môi trường chuyển hóa để các tế bào thần kinh hoạt động tốt. Trên thực nghiệm, piracetam có tác dụng bảo vệ chống lại những rối loạn chuyển hóa do thiếu máu cục bộ nhờ làm tăng đề kháng của não đối với tình trạng thiếu oxy. Piracetam làm tăng sự huy động và sử dụng glucose mà không lệ thuộc vào sự cung cấp oxy, tạo thuận lợi cho con đường pentose và duy trì tổng hợp năng lượng ở não. Piracetam tăng cường tỷ lệ phục hồi sau tổn thương do thiếu oxy bằng cách tăng sự quay vòng của các phosphat vô cơ và giảm tích tụ glucose và acid lactic. Trong điều kiện bình thường cũng như khi thiếu oxy, piracetam làm tăng lượng ATP trong não do tăng chuyển ADP thành ATP; điều này có thể là một cơ chế để giải thích một số tác dụng có ích của thuốc. Tác động lên sự dẫn truyền tiết acetylcholin (làm tăng giải phóng acetylcholin) cũng có thể góp phần vào cơ chế tác dụng của thuốc. Thuốc còn có tác dụng làm tăng giải phóng dopamin và điều này có thể có tác dụng tốt lên sự hình thành trí nhớ. Thuốc không có tác dụng gây ngủ, an thần, hồi sức, giảm đau, an thần kinh hoặc bình thần kinh cũng như không có tác dụng của GABA.

Piracetam làm giảm khả năng kết tụ tiểu cầu và giảm độ nhớt của máu ở liều cao, trong trường hợp hồng cầu bị cứng bất thường thì thuốc có thể làm cho hồng cầu phục hồi khả năng biến dạng và khả năng đi qua các mao mạch. Thuốc có tác dụng chống giật rung cơ. Mặc dù, một số nước sử dụng piracetam trong điều trị sa sút trí tuệ và suy giảm nhận thức, một đánh giá hệ thống đã kết luận là các bằng chứng từ các y văn chính thống không ủng hộ việc sử dụng piracetam cho các điều trị này.

Dược động học

Piracetam dùng theo đường uống được hấp thu nhanh chóng và hầu như hoàn toàn ở ống tiêu hóa. Sinh khả dụng đạt gần 100%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương (40 - 60 microgam/ml) xuất hiện 30 phút sau khi uống một liều 2 g. Nồng độ đỉnh trong dịch não tủy đạt được sau khi uống thuốc 2 - 8 giờ. Hấp thu thuốc không thay đổi khi điều trị dài ngày. Thể tích phân bố khoảng 0,6 lít/kg. Piracetam ngấm vào tất cả các mô và có thể qua hàng rào máu - não, nhau thai và cả các màng dùng trong thẩm tích thận. Thuốc có nồng độ cao ở vỏ não, thùy trán, thùy đỉnh và thùy chẩm, tiểu não và các nhân vùng đáy. Nửa đời thải trừ trong huyết tương là 4 - 5 giờ. Nửa đời thải trừ trong dịch não tủy khoảng 6 - 8 giờ. Piracetam không gắn vào các protein huyết tương và được đào thải qua thận dưới dạng nguyên vẹn. Hệ số thanh thải piracetam của thận ở người bình thường là 86 ml/phút. 30 giờ sau khi uống, hơn 95% thuốc được thải theo nước tiểu. Nếu bị suy thận thì nửa đời thải trừ tăng lên: Ở người bệnh bị suy thận hoàn toàn và không hồi phục thì nửa đời thải trừ là 48 - 50 giờ.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng chóng mặt.

Ở người cao tuổi: Suy giảm trí nhớ, chóng mặt, kém tập trung, hoặc thiếu tỉnh táo, thay đổi khí sắc, rối loạn hành vi, kém chú ý đến bản thân, sa sút trí tuệ do nhồi máu não nhiều ổ.

Đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp (chỉ định này là kết quả của một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với placebo, đa trung tâm trên 927 người bệnh đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp cho thấy có những tiến bộ về hành vi sau 12 tuần điều trị, nhất là ở những người bệnh lúc đầu có triệu chứng thần kinh suy yếu nặng mà được dùng thuốc trong vòng 7 giờ đầu tiên sau tai biến mạch máu não. Nhưng ngược lại, một đánh giá hệ thống cho thấy xu hướng tăng nguy cơ tử vong sớm liên quan đến piracetam và kết luận rằng các dữ liệu không ủng hộ việc sử dụng piracetam trong đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính). Cần chú ý tuổi tác và mức độ nặng nhẹ lúc đầu của tai biến là các yếu tố quan trọng nhất để tiên lượng khả năng sống sót sau tai biến đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp.

Điều trị nghiện rượu.

Điều trị bệnh thiếu máu hồng cầu liềm (piracetam có tác dụng ức chế và làm hồi phục hồng cầu liềm *in vitro* và có tác dụng tốt trên người bệnh bị thiếu máu hồng cầu liềm).

Ở trẻ em điều trị hỗ trợ chứng khó đọc.

Dùng bổ trợ trong điều trị giật rung cơ có nguồn gốc vỏ não.

Chống chỉ định

Người bệnh suy thận nặng (Cl_{cr} < 20 ml/phút).

Người mắc bệnh múa giật Huntington.

Người bệnh suy gan.

Xuất huyết não.

Thận trọng

Vì piracetam được thải qua thận, nên nửa đời thải trừ của thuốc tăng lên liên quan trực tiếp với mức độ suy thận và Cl_{cr}. Cần rất thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh bị suy thận. Cần theo dõi chức năng thận ở những người bệnh này và người bệnh cao tuổi.

Tránh ngừng thuốc đột ngột ở bệnh nhân rung giật cơ do nguy cơ gây co giật.

Thận trọng trên bệnh nhân loét dạ dày, có tiền sử đột quỵ do xuất huyết, dùng cùng các thuốc gây chảy máu do tăng nguy cơ gây chảy máu. Thận trọng trong các phẫu thuật lớn do khả năng rối loạn đông máu tiềm tàng.

Thời kỳ mang thai

Piracetam có thể qua nhau thai. Không nên dùng thuốc này cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng piracetam cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Mệt mỏi.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, trướng bụng.

Thần kinh: Bồn chồn, dễ bị kích động, đau đầu, mất ngủ, ngủ gà.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, tăng cân, suy nhược.

Thần kinh: Run, kích thích tình dục, căng thẳng, tăng vận động, trầm cảm.

Huyết học: Rối loạn đông máu hoặc xuất huyết nặng.

Da: Viêm da, ngứa, mày đay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể giảm nhẹ các ADR của thuốc bằng cách giảm liều.

Liều lượng và cách dùng

Liều thường dùng là 30 - 160 mg/kg/ngày, tùy theo chỉ định. Thuốc được dùng tiêm hoặc uống, chia đều ngày 2 lần hoặc 3 - 4 lần. Nên dùng thuốc uống nếu người bệnh uống được. Nên uống thêm một cốc nước sau khi uống dung dịch thuốc để giảm vị đắng.

Cũng có thể dùng thuốc tiêm để uống nếu như phải ngừng dùng dạng tiêm. Trường hợp nặng, có thể tăng liều lên tới 12 g/ngày và dùng theo đường truyền tĩnh mạch.

Điều trị dài ngày các hội chứng tâm thần thực thể ở người cao tuổi: 1,2 - 2,4 g/ngày, tùy theo từng trường hợp. Liều có thể cao tới 4,8 g/ngày trong những tuần đầu.

Điều trị nghiện rượu: 12 g/ngày trong thời gian cai rượu đầu tiên. Điều trị duy trì: Uống 2,4 g/ngày.

Suy giảm nhận thức sau chấn thương não (có kèm chóng mặt hoặc không): Liều ban đầu là 9 - 12 g/ngày; liều duy trì là 2,4 g/ngày, uống ít nhất trong ba tuần.

Thiếu máu hồng cầu liềm: 160 mg/kg/ngày, chia đều làm 4 lần.

Điều trị giật rung cơ: 7,2 g/ngày, chia làm 2 - 3 lần. Tùy theo đáp ứng, cứ 3 - 4 ngày một lần, tăng thêm 4,8 g/ngày cho tới liều tối đa là 24 g/ngày. Sau khi đã đạt liều tối ưu của piracetam, nên tìm cách giảm liều của các thuốc dùng kèm. Không sử dụng cho trẻ dưới 16 tuổi.

Dạng dung dịch uống: Uống thêm một cốc nước sau khi uống dung dịch thuốc để giảm vị đắng.

Cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan, thận.

Cl_{cr} 50 - 79 ml/phút: Dùng 2/3 liều bình thường, chia thành 2 - 3 lần/ngày.

Cl_{cr} 30 - 49 ml/phút: Dùng 1/3 liều bình thường, chia thành 2 lần/ngày.

Cl_{cr} 20 - 29 ml/phút: Dùng 1/6 liều bình thường, 1 lần/ngày.

Không dùng thuốc nếu mức lọc cầu thận < 20 ml/phút.

Tương tác thuốc

Vẫn có thể tiếp tục phương pháp điều trị kinh điển nghiện rượu (các vitamin và thuốc an thần) trong trường hợp người bệnh bị thiếu vitamin hoặc kích động mạnh.

Đã có một trường hợp có tương tác giữa piracetam và tinh chất tuyến giáp khi dùng đồng thời: Lú lẫn, bị kích thích và rối loạn giấc ngủ.

Ở một người bệnh thời gian prothrombin đã được ổn định bằng warfarin lại tăng lên khi dùng piracetam.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc nơi khô ráo, ở nhiệt độ phòng < 30 °C.

Quá liều và xử trí

Piracetam ít độc ngay cả khi dùng liều rất cao. Không cần thiết phải có những biện pháp đặc biệt khi dùng quá liều.

Thông tin qui chế

Piracetam có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Aeyerop; Agicetam; Alopia tab.; Apharmcetam; Apratam; Bretam; Cabasta Inj; Cadipira; Cerahead; Cerefort; Ceretrop; Cetam; Cetamin; Cirbrain inj; Codutropyl; Curecetam 400; Daecef; Diorophyl; Domiject; Dorocetam; Enpir-800; Fepinram; Fuxacetam; Goldensam; Goldpacetam; Hasancetam 400; Humiceta ; Ikopir-800; Ilsolu; Imenoopyl; Injectam - S; Jeil P-Cetam; Kacetam; Knowful; Kombitropil; Lamicetam; Leviron; Lilonton; Litapitam Granules; Mediacetam; Medotam 400; Mekotropyl; Memoril; Memotropil; Microcetam; Minipir; Moratam; Muscetam; Naatrapyl; Naceptil; Natafree; Nertrobiine; Nervetam; Neurocetam-400; Neurofit; Neuropyl; Neu-Stam; Neutracet; Newsetam; Nilofact; Nooptropyl; Nootripam 400; Nootropil; Nootropyl; Normacetam; Nudipyl; Onbrain; Orilope; P-Cet 800; Phezam; Philpirapyl; Picencap; Picentab; Picentam; Pietram; Piracefti; Piractim; Piranject Inj; Pirapon; Piratab; Piraxis; Pirazem Cap.; Pirimas Inj.; Pitamcap; Pracet; Pracetam 800; P-Tam; Quibay; Remact-400; Retento 400; Seoba; Soultam; Stimind; Syntam F.C.; Tarvicetam; Thecetam; Tiphacetam; Toptropin; Toruxin; Tuhara; Unapiran; Usapira; Utrupin 400; Vacetam 400; Vinphacetam; Vinpocetine-Akos; Xopawo; Zancetam; Zynootrop.

PIROXICAM

Tên chung quốc tế: Piroxicam.

Mã ATC: M01AC01, M02AA07, S01BC06.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid (NSAID).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 10 mg, 20 mg;
Viên nén: 10 mg, 20 mg;
Ống tiêm: 20 mg/ml;
Gel hoặc kem: 0,5%, 1%;
Đạn đặt hậu môn: 20 mg;
Thuốc nhỏ mắt: 0,5%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Piroxicam là thuốc chống viêm không steroid (NSAID), thuộc nhóm oxicam. Thuốc có tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt. Cơ chế tác dụng của thuốc chưa được rõ. Tuy nhiên cơ chế chung cho các tác dụng nêu trên có thể do ức chế tổng hợp prostaglandin ở các mô cơ thể bằng cách ức chế cyclooxygenase. Piroxicam ức chế ít nhất 2 isozym là COX-1 (cyclooxygenase-1 còn gọi là PGHS-1) và COX-2 (cyclooxygenase-2 còn gọi là PGHS-2). Tuy cơ chế chính xác chưa rõ, piroxicam có tác dụng chống viêm giảm đau, hạ sốt chủ yếu thông qua ức chế COX-2 isozym; ức chế COX-1 gây tác dụng phụ đối với niêm mạc đường tiêu hóa và kết tập tiểu cầu. Piroxicam còn có thể ức chế hoạt hóa các bạch cầu đa nhân trung tính, ngay cả khi có các sản phẩm của cyclooxygenase, cho nên tác dụng chống viêm còn gồm có ức chế proteoglycanase và colagenase trong sụn. Piroxicam không tác động bằng kích thích trục tuyến yên - thượng thận. Piroxicam còn ức chế kết tập tiểu cầu. Vì piroxicam ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận, nên gây giảm lưu lượng máu đến thận. Điều này đặc biệt quan trọng đối với người bệnh suy thận, suy tim, suy gan và quan trọng đối với người bệnh có sự thay đổi thể tích huyết tương. Sau đó, giảm tạo thành prostaglandin ở thận có thể dẫn đến suy thận cấp, giữ nước và suy tim cấp.

Dược động học

Piroxicam được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện từ 3 - 5 giờ sau khi uống thuốc. Thức ăn làm thay đổi tốc độ nhưng không làm thay đổi mức độ hấp thu thuốc. Các thuốc chống acid (antacid) không làm thay đổi tốc độ và mức độ hấp thu thuốc.

Do piroxicam có chu kỳ gan - ruột và có sự khác nhau rất nhiều về hấp thu giữa các người bệnh, nên nửa đời thải trừ của thuốc trong huyết tương biến đổi từ 20 - 70 giờ, điều này có thể giải thích tại sao tác dụng của thuốc rất khác nhau giữa các người bệnh, khi dùng cùng một liều, điều này cũng có nghĩa là trạng thái ổn định

của thuốc đạt được sau thời gian điều trị rất khác nhau, từ 7 - 12 ngày, có thể lên đến 2 - 3 tuần ở người bệnh có nửa đời của thuốc kéo dài (trên 50 giờ).

Thuốc gắn rất mạnh với protein huyết tương (khoảng 99,3%). Thể tích phân bố xấp xỉ 0,12 - 0,14 lít/kg. Nồng độ thuốc trong hoạt dịch xấp xỉ 40% nồng độ trong huyết tương, tuy nhiên nồng độ này thay đổi rộng ở các cá thể khác nhau. Dưới 5% thuốc thải trừ theo nước tiểu và phân ở dạng không thay đổi. Chuyển hóa chủ yếu của thuốc là hydroxyl - hóa nhân pyridin của chuỗi bên của piroxicam, tiếp theo là liên hợp với acid glucuronic, sau đó chất liên hợp này được thải theo nước tiểu. Lượng thải qua phân ở dạng chuyển hóa bằng ½ so với lượng thải trừ qua nước tiểu.

Chỉ định

Piroxicam không được chỉ định đầu tiên khi có chỉ định dùng thuốc chống viêm không steroid.

Điều trị triệu chứng trong các trường hợp sau:

Viêm khớp dạng thấp, thoái hóa khớp.

Viêm cột sống dính khớp, bệnh cơ xương cấp và chấn thương trong thể thao.

Thống kinh và đau sau phẫu thuật.

Bệnh gút cấp.

Chống chỉ định

Quá mẫn với piroxicam hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Loét dạ dày, loét hành tá tràng tiến triển.

Người có tiền sử quá mẫn (bị co thắt phế quản, hen, polyp mũi và phù Quincke hoặc mày đay) với aspirin hoặc một thuốc chống viêm không steroid.

Xơ gan. Suy tim nặng. Suy gan nặng.

Người có nhiều nguy cơ chảy máu.

Người suy thận nặng với mức lọc cầu thận dưới 30 ml/phút.

Giảm đau sau phẫu thuật nối tắt bệnh mạch vành.

Thận trọng

Trước khi dùng piroxicam, cần cân nhắc lợi/hại khi dùng piroxicam cũng như liệu pháp thay thế. Xem xét các yêu cầu sau đây khi quyết định sử dụng piroxicam:

Chỉ nên sử dụng khi có chỉ định của thầy thuốc chuyên khoa.

Không sử dụng làm thuốc được lựa chọn hàng đầu trong điều trị.

Chỉ sử dụng hạn chế để giảm nhẹ triệu chứng đau trong viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp ở người lớn.

Không nên dùng quá 20 mg/ngày.

Không dùng điều trị trong các trường hợp đau và viêm cấp.

Nên sử dụng kết hợp với thuốc bảo vệ dạ dày.

Không dùng thuốc đối với người bệnh rối loạn và chảy máu đường tiêu hóa và người bệnh có phản ứng trên da nặng.

Dùng thận trọng trong những trường hợp sau:

Người cao tuổi.

Rối loạn chảy máu, bệnh tim mạch, có tiền sử loét dạ dày - tá tràng, suy gan hoặc suy thận.

Người đang dùng thuốc lợi niệu.

Thời kỳ mang thai

Giống như các thuốc ức chế tổng hợp và giải phóng prostaglandin khác, piroxicam gây nguy cơ tăng áp lực phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh, do đóng ống động mạch trước khi sinh nếu các thuốc này được dùng trong 3 tháng cuối thai kỳ. Piroxicam còn ức chế chuyển dạ đẻ, kéo dài thời gian mang thai và độc tính đối với đường tiêu hóa ở người mang thai. Vì vậy, không nên dùng piroxicam cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Piroxicam bài tiết vào sữa mẹ. Nhưng lượng tiết qua sữa tương đối nhỏ để có thể ảnh hưởng tới trẻ bú sữa mẹ (khoảng 1% so với nồng độ trong huyết tương).

Tuy nhiên không dùng trong thời kỳ cho con bú vì chưa xác định độ an toàn của thuốc khi dùng cho mẹ trong thời gian cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trên 15% số người dùng piroxicam bị một số ADR, phần lớn thuộc đường tiêu hóa. Phần lớn ADR không cần trở liệu trình điều trị. Khoảng 5% phải ngừng điều trị. Kích ứng tại chỗ và chảy máu có thể xảy ra khi dùng đường trực tràng, có thể gây đau và tổn thương mô tại nơi tiêm, và phản ứng kích ứng trên da khi dùng bôi ngoài da.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Viêm miệng, chán ăn, đau vùng thượng vị, buồn nôn, táo bón, đau bụng, ỉa chảy, khó tiêu.

Huyết học: Giảm huyết cầu tố và hematocrit, thiếu máu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin.

Da: Ngứa, phát ban.

Thần kinh: Hoa mắt, chóng mặt, buồn ngủ.

Tiết niệu: Tăng urê và creatinin huyết.

Toàn thân: Đau đầu, khó chịu.

Giác quan: Ù tai.

Tim mạch, hô hấp: Phù.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Chức năng gan bất thường, vàng da, viêm gan, chảy máu đường tiêu hóa, thủng và loét; khô miệng.

Huyết học: Giảm tiểu cầu, chấm xuất huyết, bầm tím, suy tủy.

Da: Ra mồ hôi, ban đỏ, hội chứng Stevens - Johnson.

Thần kinh: Trầm cảm, mất ngủ, bồn chồn, kích thích.

Tiết niệu: Đái ra máu, protein - niệu, viêm thận kẽ, hội chứng thận hư.

Toàn thân: Sốt, triệu chứng giống bệnh cúm.

Giác quan: Sưng mắt, nhìn mờ, mắt bị kích thích.

Tim mạch, hô hấp: Tăng huyết áp, suy tim sung huyết nặng lên.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Tiêu hóa: Viêm tụy.

Da: Tiêu móng, rụng tóc.

Thần kinh: Bồn chồn, ngồi không yên, ảo giác, thay đổi tính khí, lú lẫn dị cảm.

Tiết niệu: Đái khó.

Toàn thân: Yếu mệt.

Giác quan: Mất tạm thời thính lực.

Huyết học: Thiếu máu, tan máu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thầy thuốc cần theo dõi thường xuyên người bệnh về những dấu hiệu của hội chứng loét và chảy máu đường tiêu hóa, thông báo cho họ theo dõi sát những dấu hiệu đó. Nếu xảy ra, thì phải ngừng thuốc.

Những người bệnh đang dùng thuốc mà có rối loạn thị lực cần được kiểm tra, đánh giá về mắt.

Để giảm thiểu các ADR, trước tiên phải dùng liều thấp nhất có thể trong thời gian điều trị ngắn nhất cần thiết. Phải định kỳ đánh giá kết quả điều trị. Phải ngừng điều trị ngay khi có các dấu hiệu đầu tiên phản ứng da hoặc triệu chứng tiêu hóa.

Các thuốc chống viêm không steroid, kể cả piroxicam, có thể gây các triệu chứng tiêu hóa nặng như chảy máu, loét, thủng dạ dày ruột. Các triệu chứng này có thể xảy ra bất cứ lúc nào, không có dấu hiệu báo trước. Có thể phải dùng thêm thuốc điều trị bảo vệ niêm mạc dạ dày (như misoprostol hoặc thuốc ức chế bơm proton).

Biến chứng tiêu hóa cũng tăng lên cùng tuổi người bệnh. Tránh dùng piroxicam cho người cao tuổi (trên 80 tuổi).

Giai đoạn đầu điều trị, phải theo dõi nước tiểu và chức năng thận ở những người có các yếu tố nguy cơ sau: Người cao tuổi, dùng kết

hợp với thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể AT_1, thuốc lợi tiểu, người bệnh bị giảm thể tích máu, suy tim, suy thận mãn, hội chứng thận hư, bệnh thận do lupus, xơ gan mất bù.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian điều trị ngắn nhất phù hợp với mục đích điều trị của người bệnh. Lợi ích và an toàn của người bệnh phải được đánh giá lại sau mỗi 14 ngày. Nếu cần thiết tiếp tục điều trị phải đánh giá lại thường xuyên.

Thuốc thường uống một liều đơn trong ngày, có thể chia thành các liều nhỏ nếu cần thiết. Liều piroxicam cần điều chỉnh cẩn thận theo đáp ứng của người bệnh. Các dạng kết hợp và muối như piroxicam betadex, piroxicam cinamat, piroxicam cholin, piroxicam pivalat đã được sử dụng. Liều piroxicam betadex được tính theo piroxicam, 191,3 mg piroxicam betadex tương đương với 20 mg piroxicam.

Liều dùng:

Người lớn: Uống 10 - 20 mg/ngày/lần. Một số người bệnh có thể đáp ứng với liều 30 - 40 mg/ngày, liều cao hơn 20 mg/ngày thường tăng các ADR trên hệ tiêu hoá. Tác dụng giảm đau, chống viêm của thuốc sẽ xuất hiện ngay khi điều trị, và tác dụng này sẽ tăng lên từ từ qua vài tuần do nửa đời thải trừ của thuốc kéo dài, nồng độ thuốc thường chưa đạt được mức ổn định trong vòng 7 - 12 ngày điều trị hoặc do sự điều chỉnh liều.

Điều trị bệnh gút cấp: Uống 40 mg/ngày, tác dụng giảm đau và sưng đáp ứng ổn định sau 5 ngày.

Suy thận: Không cần điều chỉnh liều nếu suy thận nhẹ hoặc vừa. Suy thận nặng: Chống chỉ định.

Suy gan: Chưa xác định được dược động học ở người suy gan. Do thuốc thải trừ chủ yếu ở gan, nhà sản xuất khuyến cáo nên giảm liều ở người bị suy gan.

Trẻ em: Chưa có nghiên cứu cụ thể nên thuốc không nên dùng cho trẻ em. Tuy vậy, theo một số tác giả, piroxicam cũng có thể dùng cho trẻ em từ 6 tuổi trở lên bị viêm khớp dạng thấp thiếu niên. Liều uống thường dùng: 5 mg/ngày cho trẻ nặng dưới 15 kg, 10 mg/ngày cho trẻ nặng 16 - 25 kg, 15 mg/ngày cho trẻ cân nặng 26 - 45 kg và 20 mg/ngày cho trẻ cân nặng từ 46 kg trở lên.

Người cao tuổi: Liều tương tự như liều người lớn. Thường bắt đầu là 10 mg/lần/ngày. Liều tối đa 20 mg/ngày. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc đối với người trên 65 tuổi, ADR trên hệ tiêu hóa như viêm loét và chảy máu dạ dày dẫn đến tử vong rất khác nhau giữa các người bệnh, vì vậy cần dùng liều thấp nhất và thời gian điều trị ngắn nhất có hiệu quả.

Đường trực tràng: Liều tương tự như đường uống. Phải dùng đường trực tràng trong thời gian ngắn nhất vì nguy cơ độc tại chỗ cao hơn so với đường uống.

Đường tiêm: Tiêm bắp piroxicam với liều 20 - 40 mg/ngày.

Bôi tại chỗ: Bôi gel hoặc kem 0,5% lên vùng da lành tại chỗ đau, ngày 3 hoặc 4 lần.

Tương tác thuốc

Các NSAID khác và các thuốc chống đông: Không sử dụng đồng thời với piroxicam.

Thuốc chống đông loại cumarin và các thuốc có liên kết protein cao: Cần theo dõi người bệnh chặt chẽ để điều chỉnh liều dùng của các thuốc cho phù hợp, vì liên kết với protein cao, piroxicam có thể đẩy các thuốc khác ra khỏi protein của huyết tương.

Aspirin: Không nên điều trị thuốc đồng thời vì như vậy sẽ hạ thấp nồng độ của piroxicam trong huyết tương (khoảng 80% khi điều trị với 3,9 g aspirin), và không tốt hơn so với khi chỉ điều trị với aspirin, mà lại làm tăng ADR.

Lithi: Sẽ tăng độc tính lithi do làm tăng nồng độ của lithi trong huyết tương, vì vậy cần theo dõi chặt chẽ nồng độ của lithi trong huyết tương.

Các chất kháng acid: Không ảnh hưởng tới nồng độ của piroxicam trong huyết tương.

Ritonavir: Làm tăng nồng độ piroxicam trong huyết tương gây tăng nguy cơ độc tính do đó không nên dùng đồng thời.

Thuốc lợi tiểu: Làm giảm bài tiết natri qua nước tiểu, làm tăng nguy cơ suy thận.

Methotrexat: Phải thận trọng vì piroxicam làm giảm độ thanh thải của methotrexat dẫn đến tăng nồng độ methotrexat trong huyết tương, làm tăng độc tính của thuốc này, đặc biệt khi sử dụng liều cao.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bình bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Hiện nay, chưa có các thông tin về xử trí quá liều cấp về hiệu quả và không có khuyến cáo về tính hiệu quả giải độc đặc hiệu. Do đó, các biện pháp rửa dạ dày và điều trị hỗ trợ chung cần được áp dụng. Uống than hoạt có thể làm giảm hấp thu và tái hấp thu piroxicam có hiệu quả và như vậy sẽ làm giảm lượng thuốc còn lại trong cơ thể.

Thông tin qui chế

Piroxicam có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agipiro; Ama; Arthicam IM; Auzion; Bicodan; Biocam; Brexin; Camxicam; Carocicam; Cyclotinum; Di-Emtelgic; Dinbutevic; Fedein; Feldene; Felpitil; Felxicam 20; Fenidel; Fenxicam; Fixbest; Hotemin; Ilratam; Ithevic; Kanocid; Kecam; Nysa; Payaram; Pecolin; Pexifen; Pimoint; Pirodim; Piromax; Pirorheum; pms-Piropharm; Polipirox; Prime-Pirocam; Pyrolox; Rascopi; Rhumagel; Rotrixon; Shinpoong Rosiden; Toricam; Unixicam; Xicavina.

POLYGELIN

Tên chung quốc tế: Polygeline.

Mã ATC: Không có.

Loại thuốc: Chất thay thế huyết tương.

Dạng thuốc và hàm lượng

Chai 500 ml và 1 000 ml dịch truyền keo 3,5% để thay thế huyết tương.

Thành phần cho chai 500 ml gồm: Polygelin 17,5 g, Na^+ 72,5 mmol, K^+ 2,55 mmol, Ca^{++} 3,13 mmol, Cl^- 72,5 mmol, một lượng nhỏ sulfat và phosphat.

Các polypeptid giúp tạo cân bằng đẳng trương trong dung dịch. Dung dịch không có chất bảo quản.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Polygelin là một chất làm tăng khối lượng huyết tương nhờ tác dụng thẩm thấu tích cực, gồm có các polypeptid trùng hợp (liên kết chéo với các cầu urê sau khi xử lý bằng hexamethylen diisocyanat) dẫn xuất từ gelatin bò giáng hóa. Polygelin có khối lượng phân tử trung bình 30 000 dalton (dao động từ 5 000 đến 50 000 dalton), tác dụng như albumin. Áp lực thẩm thấu và độ nhớt tương tự như huyết tương người.

Trong thực nghiệm xuất huyết cấp trên chó, polygelin và các colloid nhân tạo khác có hiệu quả hơn các chất á tinh (crystalloid)

như muối khoáng, để phục hồi lưu lượng máu đến cơ tim và vận chuyển oxy trong giai đoạn đầu hồi sức, nhưng phối hợp colloid - crystalloid cho kết quả tốt hơn khi dùng riêng lẻ colloid hoặc crystalloid.

Truyền 1,5 lít dung dịch 3,5% polygelin làm giảm 44% hoạt tính enzym chuyển angiotensin, nhưng chỉ làm giảm nồng độ protein huyết tương 16%, có thể do ion Ca^{2+} trong dung dịch polygelin.

Truyền dung dịch 3,5% polygelin cũng làm giảm nồng độ fibronectin huyết tương do tạo ra các phức hợp. Fibronectin làm các đại thực bào gắn vào fibrin và colagen, làm tăng chức năng thực bào của hệ lưới nội mô và có thể làm các đại thực bào tăng hấp thu các mảnh vụn colagen tuần hoàn trong huyết tương sau chấn thương hoặc bỏng.

Thời gian chảy máu tăng đáng kể sau khi điều trị bằng polygelin với muối khoáng (Ringer lactat). Tác dụng của polygelin đối với thời gian chảy máu là do ức chế trực tiếp chức năng tiểu cầu và gián tiếp đối với các ion Ca^{2+} trong dung dịch polygelin.

Ngoài ra, polygelin cũng hoạt hóa bổ thể.

Sau khi truyền 15 phút, polygelin có tác dụng làm tăng khối lượng huyết tương, tương quan trực tiếp với nồng độ huyết tương, thời gian tác dụng của 1 liều đơn có thể ước tính từ 4 - 6 giờ.

Nồng độ điều trị của thuốc: Giãn nở thể tích huyết tương: 2,5 mg/ml.

Dược động học:

Hấp thu: Tiêm truyền tĩnh mạch dung dịch 3,5%: Sinh khả dụng 100%.

Phân bố: Không gắn vào protein. Nửa đời phân bố: 1 giờ. Phân bố polygelin chủ yếu trong khoang nội mạch và nước tiểu trong vòng 1 giờ. Thể tích phân bố: 0,11 lít/kg. Toàn bộ thể tích phân bố: 8 lít.

Chuyển hóa: Trong máu và gan: 3%. Các enzym hủy protein chuyển hóa khoảng 3% polygelin tạo thành acid amin có thể dùng để tổng hợp protein. Các chất chuyển hóa là acid amin không hoạt động.

Thải trừ: Polygelin chủ yếu thải trừ qua thận: 30% sau 2 giờ, 45% sau 12 giờ, 85% sau 48 giờ. Thải trừ không bị ảnh hưởng ở người có tốc độ lọc cầu thận (GFR) 31 - 90 ml/phút, giảm nhẹ khi GFR 11 - 30 ml/phút, giảm tới 27% sau 48 giờ ở người có GFR 2 - 10 ml/phút và tới 9,3% lúc 48 giờ ở người có GFR 0,5 - 2 ml/phút. Nửa đời thải trừ trung bình pha cuối 16,4 giờ ở người bệnh suy thận giai đoạn cuối.

Thải trừ qua ruột: 10 - 12%.

Nửa đời thải trừ: 3 - 8 giờ.

Chỉ định

Thay thế thể tích huyết tương trong điều trị khởi đầu sốc giảm thể tích do xuất huyết (rõ hay ẩn), bỏng, viêm phúc mạc, viêm tụy, vết thương giập nát.

Làm dịch thay thế trong thủ thuật thay huyết tương.

Tuần hoàn ngoài cơ thể.

Truyền tưới cơ quan cô lập.

Làm dung dịch vận chuyển một số thuốc (như insulin).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với polygelin.

Hen phế quản.

Bẩm chất giải phóng histamin.

Khiếm khuyết cầm máu.

Suy tim.

Tăng calci huyết.

Điều trị digitalis.

Thận trọng

Phải dùng polygelin rất thận trọng trong các trường hợp:

Tăng thể tích máu tuần hoàn và các hậu quả của nó (tăng thể tích tâm thu, tăng huyết áp) hoặc tăng thể tích dịch gian bào, hoặc loãng máu, vì nguy cơ đặc biệt đối với người bệnh. Ví dụ: Suy tim sung huyết, tăng huyết áp, giãn tĩnh mạch thực quản, phù phổi, tạng chảy máu, vô niệu tại thận và sau thận.

Người bệnh có nguy cơ tăng giải phóng histamin (như người bệnh dị ứng, người bệnh có tiền sử giải phóng histamin, người bệnh trong vòng 7 ngày trước đã dùng các thuốc làm tăng giải phóng histamin như thuốc gây mê, thuốc giãn cơ, thuốc giảm đau, thuốc ức chế hạch và các thuốc kháng acetylcholin). Đối với những trường hợp nói trên chỉ dùng polygelin sau các bước dự phòng thích hợp bằng các thuốc kháng thụ thể H_1 hoặc H_2.

Nếu truyền polygelin với tốc độ nhanh không thích hợp, đặc biệt cho những người bệnh có thể tích máu bình thường, có thể gây giải phóng các chất hoạt mạch. Cơ chế chính xác của việc giải phóng histamin này khi truyền thuốc, cho đến nay vẫn chưa được biết rõ.

Nồng độ calci trong máu có thể hơi tăng trong một thời gian ngắn.

Máu lắng có thể tăng tạm thời.

Chế phẩm polygelin chứa ion calci nên thận trọng với người bệnh đang dùng thuốc trợ tim.

Người bị bệnh thận, bị xuất huyết, bệnh gan mạn tính hoặc người có nguy cơ bị phù phổi hoặc bệnh tim.

Áp suất tĩnh mạch trung tâm nên được kiểm soát để phòng tăng gánh tuần hoàn.

Theo dõi người bệnh ngay khi bắt đầu truyền, và phải dừng truyền ngay lập tức khi thấy có dấu hiệu của phản ứng phản vệ. Cũng nên dừng truyền ngay nếu thấy có dấu hiệu đái ít hoặc suy thận.

Thời kỳ mang thai

Trong nhiều năm, người ta đã sử dụng polygelin để điều trị các trường hợp chảy máu ở thời kỳ sinh đẻ hay các trường hợp mất máu trong sản phụ khoa mà không hề gặp tai biến. Thuốc cũng có thể được dùng để thay thế thể tích huyết tương trong lúc mang thai nếu không có sẵn máu để truyền.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Dị ứng, mày đay, hạ huyết áp trong thời gian ngắn, đỏ mặt, tăng nhiệt độ, run, khó thở.

Tuần hoàn: Nhịp tim chậm, nhịp tim nhanh.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, sốc, phù Quincke.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đối với những phản ứng nhẹ: Cho dùng các thuốc kháng histamin và corticoid.

Trường hợp sốc phản vệ, nên ngừng truyền và tiêm ngay adrenalin (tiêm tĩnh mạch chậm 5 - 10 ml dung dịch 1: 10 000 hay tiêm bắp hoặc tiêm dưới da 0,5 - 1 ml dung dịch 1: 1 000). Nên tiêm nhắc lại adrenalin cứ sau 15 phút cho đến khi tình trạng được cải thiện. Trong trường hợp trụy mạch cần phải thay thế máu, nhất là theo dõi áp suất tĩnh mạch trung tâm. Có thể phải truyền một lượng lớn dung dịch chất điện giải vì trong sốc phản vệ, huyết tương có thể bị mất đi 40% thể tích. Cũng có thể cho tiêm tĩnh mạch chậm chất đối kháng thụ thể H_1 như tiêm 10 - 20 mg clorpheniramin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Polygelin chỉ truyền tĩnh mạch.

Người lớn: Tổng liều và tốc độ truyền phụ thuộc vào lượng máu đã bị mất và các thông số huyết động. Tốc độ truyền bình thường không vượt quá 500 ml trong 60 phút, trừ khi cấp cứu.

Liều dùng:

Liều thông thường: 500 - 1 000 ml, tổng liều không được vượt quá 2 500 ml (hoặc khoảng 20 ml/kg/ngày). Nếu người bệnh mất một

lượng máu > 1 500 ml, cần phải truyền máu hơn là dùng polygelin và dung dịch muối khoáng. Phải rất thận trọng khi dùng một lượng lớn polygelin (> 2 500 - 3 000 ml/ngày), lượng lớn gây rối loạn đông máu và làm loãng máu.
Suy thận: Dung dịch polygelin 3,5%: 500 ml, 2 lần/tuần, trong 1 - 2 tháng cho người bệnh vô niệu hoàn toàn.
Suy gan: Không cần điều chỉnh liều.
Người cao tuổi: Chỉ giảm liều ở người có chức năng thận suy giảm.
Trẻ em: Tổng liều và tốc độ truyền phụ thuộc vào lượng máu bị mất và thông số huyết động. Liều trung bình: 5 - 10 ml/kg. Trẻ suy thận: Chưa nghiên cứu.

Tương tác thuốc

Nên dùng thuốc rất cẩn thận cho người bệnh đang được điều trị bằng thuốc glycosid trợ tim vì các chế phẩm polygelin có chứa ion Ca^{2+}.

Độ ổn định và bảo quản

Không có những yêu cầu bảo quản đặc biệt. Dưới 3 ˚C, thuốc sẽ hóa gel nhưng sẽ trở lại dạng bình thường khi làm ấm lên. Không được truyền dung dịch lạnh cho người bệnh. Trạng thái đông lạnh không làm thay đổi tính chất hóa lý của thuốc. Thuốc không chứa chất bảo quản, nên khi đã mở bình, phải vứt bỏ dịch còn lại không dùng đến. Thuốc có thể được bảo quản ở nhiệt độ tới 25 ˚C trong vòng 5 năm. Không được dùng thuốc nếu bình bị hở (vết hàn bị vỡ) hoặc dung dịch bị nhiễm tạp chất.
Có thể trộn lẫn thuốc với các dịch truyền khác (muối, dextrose, dung dịch Ringer…) hay máu đã chống đông bằng heparin. Phải duy trì các khâu vô khuẩn. Có thể truyền các thuốc hòa tan trong nước cùng với polygelin như insulin, streptokinase... Bất cứ thuốc nào cho thêm phải được bơm vào bình qua một hốc nhỏ nằm cạnh nắp lọ.

Tương kỵ

Các chế phẩm polygelin chứa ion Ca^{2+} tương kỵ với máu chống đông bằng citrat, nên có thể có hiện tượng đông máu khi trộn lẫn máu có citrat với polygelin. Tuy nhiên, có thể truyền máu chống đông bằng citrat trước hoặc sau khi truyền polygelin với điều kiện phải rửa thật sạch dụng cụ truyền.

Quá liều và xử trí

Quá liều: Chủ yếu do truyền quá mức dẫn đến tăng gánh tuần hoàn, dẫn đến suy tim cấp, phù phổi cấp.
Nếu có dấu hiệu đầu tiên của tăng gánh tuần hoàn, phải ngừng truyền ngay. Nếu cần, dùng liệu pháp oxygen, thuốc lợi tiểu (furosemid) đường tĩnh mạch.

POLYMYXIN B

Tên chung quốc tế: Polymyxin B.

Mã ATC: A07AA05, J01XB02, S01AA18, S02AA11, S03AA03.

Loại thuốc: Kháng sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng thuốc thường dùng là polymyxin B sulfat, là muối sulfat của một hoặc hỗn hợp của hai hay nhiều các polymyxin. Liều dùng được biểu thị dưới dạng polymyxin B base; 100 mg polymyxin B tương đương với 1 triệu đơn vị.
Dạng thuốc dùng tại chỗ: Dung dịch polymyxin B 1% hoặc thuốc mỡ, hỗn dịch được kết hợp cùng với các thuốc khác.
Polymyxin B sulfat:
Bột để pha dung dịch nhỏ mắt: Nồng độ 0,10 - 0,25% polymyxin B và neomycin sulfat:
Dung dịch nồng độ cao vô khuẩn để rửa đường niệu - sinh dục: Polymyxin B sulfat 200 000 đơn vị (polymyxin B) và 57 mg neosporin sulfat (40 mg neomycin) trong 1 ml.
Thuốc mỡ tra mắt:
Polymyxin B (10 000 đơn vị) và oxytetracyclin (30 mg) trong 1 g thuốc mỡ;
Polymyxin B (10 000 đơn vị), oxytetracyclin (5 mg) và hydrocortison (15 mg) trong 1 g thuốc mỡ;
Polymyxin B sulfat (10 000 đơn vị) và kẽm bacitracin (500 đơn vị) trong 1 g thuốc mỡ.
Polymyxin B sulfat 10 000 đơn vị/g thuốc mỡ, neomycin sulfat 0,35% (tính theo neomycin), kẽm bacitracin 400 đơn vị/g thuốc mỡ, hydrocortison 1%.
Polymyxin B sulfat 10 000 đơn vị/g thuốc mỡ, neomycin sulfat 0,35% (tính theo neomycin) và dexamethason 1%.
Dung dịch, hỗn dịch tra mắt:
Polymyxin B sulfat 10 000 đơn vị/ml hỗn dịch, neomycin sulfat 0,35% (tính theo neomycin) và dexamethason 1%.
Polymyxin B sulfat 10 000 đơn vị/ml dung dịch, neomycin sulfat 0,35% (tính theo neomycin) và gramicidin 0,0025%.
Polymyxin B sulfat 10 000 đơn vị/ml hỗn dịch, neomycin sulfat 0,35% (tính theo neomycin) và hydrocortison 1%.
Polymyxin B sulfat 10 000 đơn vị/ml hỗn dịch, neomycin sulfat 0,35% (tính theo neomycin) và prednisolon acetat 0,5%.
Polymyxin B sulfat 10 000 đơn vị/ml dung dịch và trimethoprin sulfat 0,1% (tính theo trimethoprim).
Thuốc tiêm tĩnh mạch: Lọ 500 000 đơn vị (dạng polymyxin B sulfat dùng để tiêm).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Polymyxin B và các polymyxin khác là nhóm những chất kháng sinh có mối liên quan chặt chẽ do các chủng *Bacillus polymyxa* tạo nên. Polymyxin B có tác dụng diệt khuẩn. Thuốc gắn vào phospholipid làm thay đổi tính thấm và thay đổi cấu trúc màng bào tương vi khuẩn, gây rò rỉ các thành phần bên trong.
Polymyxin B có tác dụng trên đa số các vi khuẩn Gram âm, trừ *Proteus* spp.. Thuốc đặc biệt hiệu quả đối với *Pseudomonas aeruginosa*. Những chủng vi khuẩn Gram âm nhạy cảm khác bao gồm *Acinetobaccter* spp., *Enterobacter, E.coli, Klebsiella* spp., *Haemophilus influenzae, Salmonella, Bordetella pertussis, Shigella.* Loại *Vibrio cholerea* 01 còn nhạy cảm nhưng hai typ El Tor và O139 đã kháng thuốc. Các vi khuẩn như *Serratia, Burkhoderia, Providencia* spp. và *Bacteroides fragilis* thường kháng thuốc. Polymyxin B không có tác dụng đối với *Neisseria* spp., vi khuẩn kỵ khí, vi khuẩn Gram dương. Một số nấm như *Coccidioides immitis* còn nhạy cảm, nhưng hầu hết đã kháng thuốc.
Vi khuẩn phát triển kháng thuốc chậm và ít xảy ra với polymyxin B. Có sự kháng chéo hoàn toàn giữa các dẫn chất của colistin (polymyxin E) và polymyxin B, nhưng không thấy có tư liệu về sự kháng chéo giữa các polymyxin và các kháng sinh khác. Hoạt tính kháng khuẩn của polymyxin B tăng lên khi kết hợp với cloramphenicol, tetracyclin, sulfonamid và trimethoprim. Tác dụng của thuốc giảm đi khi có mặt các ion kim loại kiềm thổ hóa trị 2 như calci, magnesi. Tác dụng này ít rõ trên *in vivo* so với *in vitro*.
Polymyxin B được dùng tại chỗ, thường phối hợp với các thuốc khác để điều trị nhiễm khuẩn da, mắt, tai và một số nhiễm khuẩn khác do vi khuẩn nhạy cảm.
Thuốc nhỏ mắt có chứa polymyxin B kết hợp với neomycin sulfat và gramicidin đã được sử dụng để dự phòng nhiễm khuẩn cho người bệnh sau phẫu thuật mắt, kết hợp với propamidin isetionat để điều trị viêm giác mạc do acanthamoeba.
Polymyxin B đã được dùng đường uống cùng với các thuốc khác trong phác đồ khử khuẩn chọn lọc đường tiêu hoá.

Mặc dù vẫn còn có chế phẩm thuốc tiêm để điều trị nhiễm khuẩn Gram âm nhạy cảm và đặc biệt là *Pseudomonas aeruginosa* nhưng nhiều thuốc khác được ưa dùng vì polymyxin B rất độc với thận.
Polymyxin B đã được đưa vào dưới mãng não để điều trị viêm màng não, hoặc tiêm vào dưới kết mạc để điều trị nhiễm khuẩn mắt.
Dược động học
Polymyxin B sulfat hấp thu tốt qua phúc mạc; không hấp thu qua đường tiêu hóa, trừ ở trẻ nhỏ có thể hấp thu tới 10% liều; không hấp thu đáng kể qua niêm mạc và da nguyên vẹn hoặc bị tróc lớp phủ ngoài như trong trường hợp bị bỏng nặng.
Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2 giờ khi tiêm bắp nhưng không ổn định, một phần polymyxin B sulfat bị bất hoạt bởi huyết thanh.
Polymyxin B phân bố rộng rãi đến màng tế bào trong mô cơ thể, polymyxin B không gắn nhiều với protein huyết tương. Thuốc không phân bố trong dịch não tủy (kể cả khi màng não bị viêm) và không qua nhau thai. Có sự tích lũy thuốc sau khi dùng liều nhắc lại.
Nửa đời huyết thanh của thuốc trên người lớn có chức năng thận bình thường khoảng 4,5 - 6 giờ và kéo dài ở người suy thận, kéo dài 2 - 3 ngày ở người bệnh có Cl_{cr} < 10 ml/phút.
Thải trừ chính qua lọc cầu thận. Khoảng 60% lượng thuốc hấp thu được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng không đổi. Ở người lớn, trong khoảng thời gian giữa 12 - 24 giờ sau liều ban đầu, thấy rất ít polymyxin B trong nước tiểu, có thể do thuốc gắn với phospholipid của màng tế bào thận. Thuốc còn tiếp tục bài tiết trong 24 - 72 giờ sau liều cuối cùng. Trẻ nhỏ, bài tiết polymyxin B nhanh hơn người lớn; 40 - 60% lượng thuốc hấp thu được bài tiết trong vòng 8 giờ trong nước tiểu. Lọc máu hay lọc màng bụng không loại trừ đáng kể polymyxin B.

Chỉ định
Điều trị tại chỗ:
Nhiễm khuẩn mắt do các chủng nhạy cảm *Pseudomonas aeruginosa* (viêm, loét giác mạc, viêm kết mạc, bờ mi).
Nhiễm khuẩn nông ở mắt do vi khuẩn nhạy cảm (thường kết hợp với các kháng sinh khác).
Viêm tai ngoài do vi khuẩn nhạy cảm (thường kết hợp với các kháng sinh khác và corticosteroid).
Tưới các vết thương, bàng quang do nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa.*
Cho uống cùng các kháng sinh khác trong phác đồ khử nhiễm chọn lọc đường tiêu hóa ở người bệnh có nguy cơ cao bị nhiễm nội sinh.
Dự phòng nhiễm khuẩn mắt ở người phẫu thuật mắt (nhỏ mắt polymyxin, neomycin cùng gramiciclin).
Điều trị toàn thân: Hiện nay, việc sử dụng polymyxin B toàn thân được thay thế bằng các kháng sinh khác ít độc hơn. Polymyxin B chỉ dành cho các nhiễm khuẩn đe doạ tính mạng do các vi khuẩn kháng thuốc được lựa chọn; được dùng trong liệu pháp hít để điều trị nhiễm khuẩn Gram âm kháng các thuốc được lựa chọn.
Tiêm vào khoang dưới màng nhện trong nhiễm khuẩn màng não do vi khuẩn nhạy cảm đã kháng các kháng sinh ít độc.

Chống chỉ định
Người có tiền sử quá mẫn với bất cứ polymyxin nào hoặc các thành phần khác của thuốc.
Sử dụng đồng thời với thuốc phong bế thần kinh - cơ.
Dùng chế phẩm kết hợp với corticosteroid trong nhiễm nấm, nhiễm virus hoặc nhiễm khuẩn có mủ ở mắt, tai và nhiễm *Mycobacterium*.

Thận trọng
Vì polymyxin B có thể gây độc thận và thần kinh nghiêm trọng, chỉ dùng đường toàn thân ở bệnh viện có trang bị đầy đủ, dưới sự giám sát thường xuyên của thầy thuốc có kinh nghiệm. Chỉ dùng polymyxin B tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm vào ống tủy sống cho người bệnh nội trú đã được làm đầy đủ xét nghiệm chức năng thận.
Tránh dùng kết hợp polymyxin B tại chỗ với polymyxin B toàn thân vì có khả năng gây ngộ độc do tích lũy.

Thời kỳ mang thai
Độ an toàn của polymyxin B chưa được xác định ở phụ nữ mang thai. Tránh dùng polymyxin cho người mang thai, trừ khi thật cần thiết và không có thuốc khác thay thế.

Thời kỳ cho con bú
Không biết polymyxin B có bài tiết trong sữa người hay không. Vì có nhiều thuốc bài tiết trong sữa người, không cho con bú trong khi điều trị với polymyxin B.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Dùng tại chỗ, polymyxin B có độc tính thấp, dạng thuốc mỡ có thể gây kích ứng mắt. Các phản ứng dị ứng với polymyxin B hiếm gặp, tuy nhiên các chế phẩm có kết hợp với các thuốc khác như neomycin hoặc chất bảo quản có thể gây dị ứng khi bôi ngoài da.
Độc hại thận, thần kinh, tai và tiền đình là những ADR nghiêm trọng nhất của liệu pháp tiêm polymyxin B sulfat, rất hay xảy ra ở những người bệnh dùng liều cao, hoặc ở người có suy thận không được giảm liều sử dụng.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100
Tim mạch: Đỏ bừng mặt.
TKTW: Độc hại thần kinh (kích thích, ngủ lơ mơ, mất điều hòa, dị cảm quanh miệng, tê các chi, nhìn mờ).
Nội tiết và chuyển hóa: Giảm calci huyết, giảm natri huyết, giảm kali huyết, giảm clorid huyết.
Tại chỗ: Đau chỗ tiêm.
Thần kinh - cơ và xương: Phong bế thần kinh - cơ, yếu ớt.
Thận: Độc hại thận.
Hô hấp: Ngừng hô hấp.
Khác: Kích thích màng não khi tiêm vào ống tủy sống.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
TKTW: Sốt do thuốc.
Da: Mày đay, ngoại ban.
Huyết học: Tăng bạch cầu ưa eosin.
Khác: Phản ứng phản vệ với khó thở và nhịp tim nhanh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Sự phong bế thần kinh - cơ, do thuốc, không dễ phục hồi và kháng lại tác dụng của neostigmin và edrophonium; calci clorid có tác dụng tốt trong một số trường hợp.
Nếu bài niệu giảm, creatinin huyết thanh tăng, hoặc xuất hiện dấu hiệu liệt hô hấp trong khi điều trị với polymyxin B, phải ngừng thuốc.
Nếu bội nhiễm xảy ra do phát triển quá mức những vi sinh vật không nhạy cảm (gồm cả nấm) trong khi điều trị với polymyxin B, cần áp dụng liệu pháp thích hợp. Nếu có mẫn cảm với polymyxin B tại chỗ, phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng
Rửa bàng quang: Rửa liên tục 10 ngày với dung dịch polymyxin B được chuẩn bị bằng cách hòa tan 20 mg (tương đương với 200 000 đơn vị) vào 1 lít dung dịch muối đẳng trương; thường dùng không quá 1 lít dịch rửa mỗi ngày trừ khi hiệu suất bài niệu cao; hiệu chỉnh tốc độ rửa thuốc theo hiệu suất bài niệu của người bệnh.
Dung dịch tưới tại chỗ: Dùng dung dịch 0,1 - 0,3% để tưới vết thương nhiễm khuẩn. Không được dùng quá 2 triệu đơn vị mỗi ngày ở người lớn.
Khử khuẩn ruột. Uống 100 000 - 200 000 đơn vị/kg/24 giờ, chia 3 - 4 lần (6 - 8 giờ uống một lần).

Mắt: Dung dịch nhỏ mắt 0,10 - 0,25% nhỏ vào kết mạc mỗi mắt 1 - 3 giọt, mỗi giờ một lần, sau đó tùy theo mức độ hiệu quả, giảm xuống 1 - 2 giọt, ngày 4 - 6 lần.
Dung dịch tiêm vào dưới kết mạc: Người lớn và trẻ em, tiêm 100 000 đơn vị/ngày. Tối đa 25 000 đơn vị/kg/ngày.
Tai: Dung dịch hoặc hỗn dịch dùng cho tai được nhỏ lượng rất ít vào tai ngoài sạch và khô để dự phòng sự tích lại của kết tủa thuốc quá thừa trong ống tai và thường nhỏ 3 - 4 lần mỗi ngày.
Tiêm trong ống sống: Người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên, tiêm liều 50 000 đơn vị/lần/ngày trong 3 - 4 ngày, sau đó cách ngày 1 lần trong ít nhất 2 tuần sau khi cấy dịch não tủy âm tính.
Trẻ em dưới 2 tuổi: Tiêm liều 20 000 đơn vị/lần/ngày trong 3 - 4 ngày, hoặc 25 000 đơn vị cách ngày 1 lần; sau đó cách ngày 1 lần, dùng liều 25 000 đơn vị trong ít nhất 2 tuần sau khi cấy dịch não tủy âm tính.
Nhiễm khuẩn do Pseudomonas aeruginosa:
Tránh dùng đường toàn thân khi có thể.
Người lớn và trẻ em trên 1 tuổi: Liều 15 000 - 25 000 đơn vị/kg/ngày (tối đa 25 000 đơn vị/kg/ngày), chia 2 lần, tiêm tĩnh mạch.
Trẻ em dưới 1 tuổi: Liều tới 40 000 đơn vị/kg/ngày, chia 2 lần, tiêm tĩnh mạch.
Người lớn và trẻ em suy thận: Phải giảm liều tiêm tĩnh mạch, liều tối đa được khuyến cáo là 15 000 đơn vị/kg/ngày.
Khí dung (người lớn và trẻ em trên 2 tuổi): Liều 2 - 2,5 mg/kg/ngày, mỗi 6 giờ một lần, nồng độ thuốc trong dung dịch khí dung không được vượt quá 10 mg/ml.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản bột vô khuẩn polymyxin B sulfat tránh ánh sáng và ở nhiệt độ dưới 30 ^{o}C. Dung dịch nước polymyxin B sulfat bảo quản ở 2 - 8 ^{o}C. Phải bỏ phần dung dịch đã pha để tiêm không dùng đến sau 72 giờ. Không bảo quản thuốc trong dung dịch kiềm vì kém ổn định.

Tương kỵ
Polymyxin B sulfat tương kỵ với dung dịch acid hoặc kiềm mạnh, amphotericin B, cephalothin natri, cloramphenicol natri succinat, clorothiazid natri, heparin natri, nitrofurantoin natri, penicilin, prednisolon natri phosphat, tetracyclin; muối calci và magnesi, cobalt, mangan, sắt.

Quá liều và xử trí
Những triệu chứng quá liều gồm liệt hô hấp, độc với tai, độc với thận. Tiến hành điều trị hỗ trợ; có thể cần hỗ trợ hô hấp.

Thông tin quy chế
Polymyxin B sulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

POVIDON IOD

Tên chung quốc tế: Povidone iodine.

Mã ATC: D08AG02, D09AA09, D11AC06, G01AX11, R02AA15, S01AX18.

Loại thuốc: Sát khuẩn.

Dạng thuốc và hàm lượng
Cồn thuốc 10%, bình 500 ml.
Bột phun xịt khí dung 2,5% (kl/kl), bình 100 ml.
Thuốc súc miệng 1%, lọ 250 ml.
Mỡ 10% (kl/kl), tuýp 20 g và 80 g.
Dung dịch dùng ngoài da 7,5%, lọ nhựa 250 ml.
Nước gội đầu 4%, lọ nhựa 250 ml
Dung dịch rửa âm đạo 10%, lọ nhựa 250 ml.
Gel bôi âm đạo 10% (kl/kl), lọ 80 g.
Viên đặt âm đạo 200 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Povidon iod (PVP - I) là phức hợp của iod với polyvinylpyrrolidon (povidon), chứa 9 - 12% iod, dễ tan trong nước và trong cồn; dung dịch chứa 0,85 - 1,2% iod có pH 3,0 - 5,5. Povidon được dùng làm chất mang iod. Dung dịch povidon - iod giải phóng iod dần dần, do đó kéo dài tác dụng sát khuẩn diệt khuẩn, nấm, virus, động vật đơn bào, kén và bào tử. Vì vậy tác dụng của thuốc kém hơn các chế phẩm chứa iod tự do, nhưng ít độc hơn, vì lượng iod tự do thấp hơn, dưới 1 phần triệu trong dung dịch 10%. Iod thấm được qua da và thải qua nước tiểu. Hấp thu toàn thân phụ thuộc vào vùng và tình trạng sử dụng thuốc (diện rộng, da, niêm mạc, vết thương, các khoang trong cơ thể). Khi dùng làm dung dịch rửa các khoang trong cơ thể, toàn bộ phức hợp cao phân tử povidon - iod cũng có thể được cơ thể hấp thu. Phức hợp này không chuyển hóa hoặc đào thải qua thận. Thuốc được hệ liên võng nội mô lọc giữ.

Chỉ định
Khử khuẩn và sát khuẩn các vết thương ô nhiễm và da, niêm mạc trước khi phẫu thuật.
Lau rửa các dụng cụ y tế trước khi tiệt khuẩn.

Chống chỉ định
Tiền sử quá mẫn với iod. Dùng thường xuyên ở người bệnh có rối loạn tuyến giáp (đặc biệt bướu giáp nhân coloid, bướu giáp lưu hành và viêm tuyến giáp Hashimoto), thời kỳ mang thai và thời kỳ cho con bú.
Thủng màng nhĩ hoặc bôi trực tiếp lên màng não. Khoang bị tổn thương nặng.
Trẻ nhỏ dưới 2 tuổi, nhất là trẻ đẻ thiếu tháng, trẻ sơ sinh, trẻ đẻ ra có cân nặng dưới 1,5 kg (vì có thể gây nhược giáp).

Thận trọng
Cần thận trọng khi dùng thường xuyên trên vết thương đối với người bệnh có tiền sử suy thận, đối với người bệnh đang điều trị bằng lithi.

Thời kỳ mang thai và thời kỳ cho con bú
Tránh dùng thường xuyên cho các đối tượng này, vì iod qua được hàng rào nhau thai và bài tiết qua sữa. Mặc dù chưa có bằng chứng về nguy hại, nhưng vẫn nên thận trọng và cần cân nhắc giữa lợi ích điều trị và tác dụng có thể gây ra do hấp thu iod đối với sự phát triển và chức năng của tuyến giáp thai nhi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Chế phẩm có thể gây kích ứng tại chỗ, mặc dù thuốc ít kích ứng hơn iod tự do. Dùng với vết thương rộng và vết bỏng nặng, có thể gây phản ứng toàn thân.
Thường gặp, ADR > 1/100
Iod được hấp thu mạnh ở vết thương rộng và bỏng nặng có thể gây nhiễm acid chuyển hóa, tăng natri huyết và tổn thương chức năng thận.
Đối với tuyến giáp: Có thể gây giảm năng giáp và nếu có giảm năng giáp tiềm tàng, có thể gây cơn nhiễm độc giáp.
Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính (ở những người bệnh bị bỏng nặng).
Thần kinh: Co giật (ở những người bệnh điều trị kéo dài).
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính (trường hợp bị bỏng nặng).
Thần kinh: Cơn động kinh (nếu điều trị PVP - I kéo dài).
Dị ứng, như viêm da do iod, đốm xuất huyết, viêm tuyến nước bọt, nhưng với tỷ lệ rất thấp.

Đã thấy iod trong nước ối của người mẹ dùng povidon iod gây suy giáp và bướu giáp bẩm sinh do thuốc ở trẻ sơ sinh, mặc dù người mẹ dùng lượng thấp iod làm thuốc sát khuẩn. Tuy nhiên, PVP - I cũng có thể gây cường giáp.

Liều lượng và cách dùng

Povidon - iod là thuốc sát khuẩn có phổ kháng khuẩn rộng, khô nhanh, chủ yếu là dùng ngoài. Liều dùng tùy thuộc vào vùng và tình trạng nhiễm khuẩn, vào dạng thuốc và nồng độ:

Dung dịch 10%:

Người lớn bôi dung dịch không pha loãng lên vùng da để khử khuẩn hoặc vào vùng tổn thương (*Herpes simplex, zona*, vết thương) để tránh nhiễm khuẩn. Ngày bôi 2 lần và nếu cần, thì phủ gạc lên vết thương.

Liều trẻ em và người cao tuổi dùng như liều người lớn.

Bột khô để phun 2,5%:

Người lớn và trẻ em trên 2 tuổi: Phải lắc kỹ lọ, phun thuốc vào vùng tổn thương từ khoảng cách 15 - 20 cm tới khi bột phủ kín vết thương, nếu cần thì phủ gạc lên vết thương.

Không phun vào các khoang niêm mạc.

Dung dịch súc miệng 1%:

Người lớn và trẻ em trên 6 tuổi: Dùng dung dịch không pha hoặc pha loãng một nửa với nước ấm.

Mỗi lần súc miệng khoảng 10 ml trong 30 giây và không được nuốt. Ngày có thể súc miệng tới 4 lần, và có thể kéo dài tới 14 ngày liền.

Viên đặt âm đạo: 200 mg

Người lớn và người cao tuổi: Đặt buổi sáng và buổi tối, mỗi lần 1 viên, dùng liên tục 14 ngày. Trước khi đặt sâu vào âm đạo, phải làm ẩm viên thuốc bằng nước để thuốc khuếch tán tốt và không gây kích ứng tại chỗ. Nếu có kinh nguyệt trong khi đang điều trị, vẫn tiếp tục điều trị.

Tương tác thuốc

Tác dụng kháng khuẩn bị giảm khi có kiềm và protein. Xà phòng không làm mất tác dụng.

Tương tác với các hợp chất thủy ngân: Gây ăn da. Thuốc bị mất tác dụng với natri thiosulfat, ánh sáng mặt trời, nhiệt độ cao, và các thuốc sát khuẩn khác.

Có thể cản trở test thăm dò chức năng tuyến giáp.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ dưới 25 ^{o}C, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Povidon - iod tương kỵ với các chất khử.

Quá liều và xử trí

Lượng iod quá thừa sẽ gây bướu giáp, nhược giáp hoặc cường giáp. Dùng chế phẩm nhiều lần trên vùng da tổn thương rộng hoặc bỏng sẽ gây nhiều ADR như vị kim loại, tăng tiết nước bọt; đau rát họng và miệng, mắt bị kích ứng, sưng, đau dạ dày, ỉa chảy, khó thở do phù phổi. Có thể bị nhiễm acid chuyển hóa, tăng natri huyết và tổn thương thận.

Trong trường hợp uống nhầm một lượng lớn povidon - iod, phải điều trị triệu chứng và hỗ trợ, chú ý đặc biệt đến cân bằng điện giải, chức năng thận và tuyến giáp.

Thông tin qui chế

Povidon - iod có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Betadine; Femecare; Gynodine; Hanvidon; Oculotect Fluid; Polkab; Povidine; Povidon; PVP Iodine; Supobac; Tearidone; Uzalk; Wokadine.

PRALIDOXIM

Tên chung quốc tế: Pralidoxime.

Mã ATC: V03AB04.

Loại thuốc: Thuốc giải độc (phosphat hữu cơ có hoạt tính kháng cholinesterase).

Dạng thuốc và hàm lượng:

Bột để pha dung dịch tiêm: 1 g pralidoxim clorid.

Thuốc tiêm: Pralidoxim mesilat 200 mg/ml (ống 5 ml).

Thuốc tiêm: 600 mg pralidoxim clorid.

Thuốc tiêm dạng kết hợp: 600 mg pralidoxim clorid/2 ml và 2,1 mg atropin/0,7 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pralidoxim là 2-formyl-1-methyl pyridinium clorid oxim, có tác dụng chính làm hoạt hóa trở lại cholinesterase (chủ yếu ở ngoài hệ thống TKTW) khi enzym này vừa mới bị phosphoryl hóa làm mất hoạt tính do ngộ độc một số phosphat hữu cơ. Tác dụng hoạt hóa trở lại cholinesterase của thuốc được cho là do ion 2-formyl-1-methylpyridinium. Pralidoxim loại bỏ nhóm phosphoryl ra khỏi enzym bị ức chế bằng cách tạo nên một phức hợp oxim và làm enzym hoạt động trở lại để hủy acetylcholin tích lũy ở chỗ nối thần kinh - cơ làm cho cơ hết liệt. Pralidoxim cũng giải độc một số phosphat hữu cơ bằng phản ứng hóa học trực tiếp và cũng có thể phản ứng trực tiếp với cholinesterase để enzym không bị ức chế. Phải dùng pralidoxim sớm trong vòng 24 giờ sau khi bị ngộ độc phospho hữu cơ, vì để lâu enzym bị phosphoryl hóa sẽ không thể hồi phục và cholinesterase mới tổng hợp phải thay thế enzym bị ức chế. Pralidoxim có tác dụng đối kháng không bằng nhau đối với các chất kháng cholinesterase, một phần vì thời gian trở thành kháng thuốc của enzym bị ức chế thay đổi và phụ thuộc vào phosphat hữu cơ đặc hiệu gắn kết với cholinesterase.

Pralidoxim cũng phục hồi hoạt tính của cholinesterase khi bị carbamyl hóa làm mất hoạt tính. Nhưng cholinesterase bị carbamyl hóa có tốc độ phục hồi hoạt tính tự nhiên nhanh hơn nhiều so với cholinesterase bị phosphoryl hóa.

Tác dụng quan trọng nhất của pralidoxim là làm cơ hô hấp hết liệt. Vì pralidoxim ít có hiệu quả làm giảm ức chế trung tâm hô hấp nên bao giờ atropin cũng được dùng đồng thời để ngăn chặn tác dụng của acetylcholin tích lũy ở vị trí đó. Pralidoxim làm giảm không nhiều các triệu chứng và các dấu hiệu của muscarin như chảy nước bọt, co thắt phế quản..., do đó pralidoxim phối hợp với atropin để cải thiện các triệu chứng muscarin và chẹn trực tiếp tích lũy acetylcholin dư thừa ở các vị trí khác nhau, bao gồm cả trung tâm hô hấp.

Dược động học

Hấp thu: Pralidoxim clorid hấp thu chậm, thất thường và không hoàn toàn sau khi uống. Vì vậy, ngày nay thuốc không dùng ở dạng uống nữa. Nghiên cứu trên động vật, nồng độ điều trị tối thiểu của pralidoxim trong huyết tương sau khi uống là 4 microgam/ml. Nồng độ đỉnh của thuốc đạt được trong huyết tương 5 - 15 phút sau khi tiêm tĩnh mạch và 10 - 20 phút sau khi tiêm bắp pralidoxim clorid. Ở người lớn khoẻ mạnh, cần tiêm tĩnh mạch pralidoxim clorid với liều 7,5 - 10 mg/kg để có nồng độ oxim trong huyết tương 4 microgam/ml hoặc cao hơn ở 1 giờ sau khi tiêm. Cần dùng các liều tiêm bắp 7,5 - 10 mg/kg để đạt nồng độ đầu tiên trong huyết tương 4 microgam/ml hoặc lớn hơn và chỉ các liều tiêm bắp 10 mg/kg mới có tác dụng duy trì nồng độ oxim trong huyết tương ở mức 4 microgam/ml hoặc lớn hơn trong 1 giờ.

Phân bố: Pralidoxim phân bố rộng rãi trong dịch ngoại bào, tỷ lệ liên kết với protein huyết tương không đáng kể. Do cấu trúc amoni

bậc 4, thuốc thường được coi không vào được hệ TKTW, tuy nhiên gần đây còn tranh luận về điểm này. Chưa biết pralidoxim có được phân bố trong sữa người hay không.

Thải trừ: Pralidoxim được chuyển hóa trong gan. Nửa đời thải trừ của thuốc ở người bệnh có chức năng thận bình thường thay đổi trong phạm vi 0,8 - 2,7 giờ. Pralidoxim thải trừ nhanh trong nước tiểu dưới dạng không thay đổi và một chất chuyển hóa. Khoảng 80 - 90% của một liều pralidoxim clorid tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp được bài tiết dưới dạng không thay đổi trong vòng 12 giờ sau khi tiêm. Pralidoxim có tác dụng tương đối ngắn và có thể phải tiêm nhắc lại nhiều lần, đặc biệt khi người bệnh có bất cứ một biểu hiện nào chứng tỏ là vẫn còn tiếp tục hấp thu chất độc. Ống thận tích cực tiết làm thuốc đào thải nhanh trong vài giờ.

Chỉ định

Pralidoxim được chỉ định đồng thời với atropin (không thay thế được atropin) trong nhiễm độc phosphat hữu cơ có hoạt tính kháng cholinesterase.

Quá liều các thuốc kháng cholinesterase dùng trong bệnh nhược cơ (như neostigmin, ambenonium, pyridostigmin).

Nhiễm hơi độc thần kinh (như sarin, soman, tabun...).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với pralidoxim hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Phải sử dụng thận trọng pralidoxim dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc.

Sử dụng thận trọng pralidoxim ở người bệnh bị bệnh nhược cơ đã được điều trị với các thuốc kháng cholinesterase, vì pralidoxim có thể thúc đẩy một cơn nhược cơ sớm đến.

Sử dụng thận trọng và giảm liều pralidoxim ở người bệnh suy thận.

Tránh dùng succinylcholin, theophylin, aminophylin và các thuốc ức chế hô hấp (ví dụ barbiturat, morphin, phenothiazin) ở người bệnh bị ngộ độc các hợp chất kháng cholinesterase.

Tiêm tĩnh mạch pralidoxim phải thực hiện chậm và tốt hơn bằng cách tiêm truyền, vì một số ADR như nhịp tim nhanh, co thắt thanh quản và cứng đờ cơ hoặc tăng huyết áp được cho là do tốc độ tiêm quá nhanh trong một số ít trường hợp. Cần theo dõi huyết áp trong quá trình điều trị.

Điều trị ngộ độc phosphat hữu cơ phải được thực hiện ngay mà không cần đợi kết quả xét nghiệm.

Tính an toàn và tác động của thuốc đối với trẻ nhỏ hiện nay chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

Chưa biết pralidoxim có gây độc hại đối với thai hay không khi dùng cho phụ nữ mang thai. Chỉ dùng pralidoxim cho phụ nữ mang thai nếu thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết pralidoxim có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Pralidoxim chỉ dùng khi người mẹ đang bị nhiễm độc phosphat hữu cơ, lúc đó không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Pralidoxim thường dung nạp tốt. Rất khó phân biệt các ADR của pralidoxim với các tác dụng của atropin hoặc độc tính của phosphat hữu cơ.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, ngủ lơ mơ, đau vùng tiêm.

Mắt: Hoa mắt, nhìn mờ, song thị, suy giảm điều tiết.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Tim: Nhịp tim nhanh.

Hô hấp: Tăng thông khí.

Cơ: Yếu cơ.

Da: Ban dát sần.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Gan: Tăng nhất thời ALT và AST trong huyết thanh.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Co thắt thanh quản, co cứng đờ.

Tăng huyết áp: Do tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc liều cao.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong khi tiêm truyền tĩnh mạch pralidoxim, nếu xảy ra tăng huyết áp, hãy ngừng tiêm truyền hoặc giảm tốc độ tiêm truyền. Tiêm tĩnh mạch 5 mg phentolamin mesylat có thể nhanh chóng làm mất triệu chứng tăng huyết áp này.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Pralidoxim thường được dùng dưới nhiều dạng muối clorid, mesilat, iodid hoặc methyl sulfat. Liều lượng được biểu thị theo dạng muối khác nhau. Muối clorid được ưa dùng vì tính tương hợp sinh lý và độ hòa tan tốt trong nước.

Các muối pralidoxim thường được dùng tiêm tĩnh mạch và tốt hơn, tiêm truyền tĩnh mạch trong 15 - 30 phút. Ở người bệnh có phù phổi hoặc nếu tiêm truyền tĩnh mạch không thực hiện được, hoặc nếu muốn có tác dụng nhanh hơn, tiêm tĩnh mạch chậm dung dịch pralidoxim clorid chứa 50 mg/ml trong thời gian ít nhất 5 phút. Cũng có thể tiêm bắp hoặc dưới da pralidoxim.

Bột vô khuẩn pralidoxim clorid để tiêm được pha chế bằng cách: Cho thêm 20 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ chứa 1 g thuốc để có dung dịch chứa 50 mg/ml. Vì thể tích dung môi pha loãng cần dùng tương đối lớn, không được dùng nước vô khuẩn để tiêm có chứa chất bảo quản. Sau khi pha, chỉ dùng dung dịch pralidoxim clorid trong vòng vài giờ. Để truyền tĩnh mạch, liều đã tính toán của dung dịch pralidoxim clorid được pha loãng thêm tới thể tích 100 ml với dung dịch natri clorid 0,9%.

Để tiêm bắp, pha chế dung dịch pralidoxim clorid tiêm bằng cách cho thêm 3 ml nước vô khuẩn để pha tiêm hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để tiêm vào lọ chứa 1 g thuốc để có dung dịch chứa 300 mg/ml.

Liều lượng:

Ngộ độc thuốc trừ sâu phosphat hữu cơ

Để điều trị ngộ độc phosphat hữu cơ ức chế cholinesterase, cần dùng atropin đồng thời với pralidoxim, tác dụng của atropin có thể thấy trước khi dùng pralidoxim. Pralidoxim có tác dụng tốt nhất nếu được chỉ định trong vòng 24 giờ sau khi bị ngộ độc.

Atropin sulfat:

Người lớn: Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 2 mg atropin, cứ 10 - 30 phút tiêm một lần cho đến khi các dấu hiệu và triệu chứng muscarin giảm xuống hoặc có dấu hiệu ngộ độc atropin. Trong trường hợp nặng đã có một số trung tâm tiêm nhắc lại cứ 5 phút 1 lần.

Trẻ em: Liều ít nhất là 50 microgam/kg đã được sử dụng, tuy nhiên ở Anh cho liều 20 microgam/kg (tối đa 2 mg) cứ sau 5 - 10 phút. Trong trường hợp nhiễm độc vừa tới nặng, thường duy trì trạng thái ngấm atropin trong vòng ít nhất 48 giờ và kéo dài cho tới khi hết triệu chứng. Khi dùng atropin liều cao, tránh dùng dung dịch có chất bảo quản như benzyl alcohol hoặc clorobutanol vì có tiềm năng gây độc.

Pralidoxim:

Tiêm truyền tĩnh mạch: Liều tiêm truyền đầu tiên là 1 - 2 g pralidoxim clorid (hoặc pralidoxim iod, mesilat) cho người lớn (truyền trong 15 - 30 phút), hoặc 20 - 40 mg/kg cho trẻ em (truyền trong 30 phút). Liều tiêm truyền có thể được nhắc lại trong khoảng 1 giờ và sau đó cứ 8 - 12 giờ nếu thấy cần thiết (nếu yếu cơ không đỡ). Cần phải giảm liều pralidoxim clorid ở người bệnh suy thận.

Một cách dùng khác là tiêm truyền tĩnh mạch liên tục 200 - 500 mg thuốc mỗi giờ. Trong trường hợp nặng, đặc biệt sau khi ngộ độc qua đường tiêu hóa, cần theo dõi điện tâm đồ, vì chất kháng cholinesterase có thể gây blốc tim. Chất kháng cholinesterase ở đoạn cuối ruột tiếp tục được hấp thu nên vẫn tiếp tục bị ngộ độc, trong trường hợp này, có thể cần tiêm các liều pralidoxim bổ sung cứ 3 - 8 giờ một lần. Trong tất cả các trường hợp ngộ độc phospho hữu cơ, cần theo dõi chặt chẽ người bệnh trong ít nhất 24 giờ.

Tiêm bắp: Liều dùng phụ thuộc vào các triệu chứng lâm sàng. Triệu chứng nhẹ bao gồm mắt nhìn mờ và đau nhức, chảy nước mắt, chảy nước mũi, nước rãi, cảm giác ép ngực hoặc khó thở, run toàn thân hoặc giật cơ, nôn và buồn nôn, rối loạn tiết dịch đường hô hấp: Tiêm bắp 600 mg pralidoxin clorid, tiêm tiếp liều thứ hai và thứ ba cứ sau 15 phút nếu triệu chứng vẫn duy trì (tổng liều không quá 1 800 mg); nếu triệu chứng vẫn còn, tiêm nhắc lại đợt điều trị trên sau 1 giờ liều tiêm cuối cùng. Triệu chứng nặng bao gồm rối loạn hành vi, khó thở nặng hoặc tiết dịch đường hô hấp, giật cơ nặng và yếu toàn thể, tiểu tiện và đại tiện không tự chủ, co giật, bất tỉnh: Tiêm bắp nhanh lần lượt 3 liều 600 mg pralidoxim clorid; tiêm nhắc lại đợt điều trị trên sau 1 giờ nếu triệu chứng vẫn còn.

Một số nước có chế phẩm tiêm tự động dùng trong trường hợp khẩn cấp (auto-injector) có chứa pralidoxim đơn độc hoặc kết hợp atropin.

Quá liều thuốc kháng cholinesterase trong điều trị bệnh nhược cơ (như neostigmin, pyridostigmin, ambenonium).

Đầu tiên tiêm tĩnh mạch 1 - 2 g pralidoxim clorid, sau đó tiêm mỗi lần 250 mg, cứ 5 phút tiêm một lần.

Ngộ độc hơi độc thần kinh (thí dụ: Sarin, soman, tabun, acid methylphosphonothiotic):

Liều lượng và cách dùng pralidoxim clorid phụ thuộc vào mức độ nặng nhẹ, tuổi nạn nhân và hoàn cảnh điều trị.

Nếu ngộ độc nhẹ tới vừa (ra mồ hôi khu trú, co cơ cục bộ, buồn nôn, nôn, yếu cơ và/hoặc khó thở hoặc ngừng thở, liệt mềm, co giật, và/hoặc bất tỉnh) phải cho dùng ngay pralidoxim clorid trong vòng vài phút hoặc vài giờ sau khi bị nhiễm độc mới có hiệu quả. Phối hợp cùng với atropin.

Sử dụng ngoài bệnh viện, thường tiêm bắp. Người lớn, liều thông thường tiêm bắp 600 mg (trường hợp nhẹ tới vừa) và 1 800 mg (trường hợp nặng). Người cao tuổi, gầy có triệu chứng nhẹ tới vừa: 10 mg/kg; nếu có triệu chứng nặng: 25 mg/kg.

Trẻ em 0 - 10 tuổi và thiếu niên trên 10 tuổi: 15 mg/kg (triệu chứng nhẹ và vừa); 25 mg/kg (triệu chứng nặng).

Tại phòng cấp cứu trong bệnh viện, thường cho pralidoxim tiêm tĩnh mạch chậm.

Người lớn, liều thông thường tiêm tĩnh mạch: 15 mg/kg (tối đa 1 g) (triệu chứng nhẹ tới vừa hoặc nặng). Người cao tuổi, gầy: 5 - 10 mg/kg (nhẹ, vừa hoặc nặng).

Phải cho atropin đồng thời với pralidoxim (liều atropin giống khi ngộ độc thuốc phosphat hữu cơ). Nếu co giật, cho dùng kết hợp với diazepam.

Tương tác thuốc

Nói chung, chưa thấy có tương tác quan trọng nào cần phải tránh phối hợp với pralidoxim.

Khi dùng đồng thời atropin và pralidoxim, các triệu chứng ngộ độc atropin (đỏ bừng, giãn đồng tử, nhịp tim nhanh, khô miệng và mũi) có thể xảy ra sớm hơn so với khi dùng atropin riêng, đặc biệt khi dùng liều cao atropin hoặc dùng thuốc pralidoxim chậm trễ.

Pralidoxim có thể làm đảo ngược tác dụng chẹn thần kinh cơ của mivacurium hoặc sucinylcholin nếu dùng đồng thời vì mivacurium hoặc sucinylcholin bị chuyển hóa bởi cholinesterase.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 ^{o}C, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các biểu hiện quá liều pralidoxim chỉ bình thường là hoa mắt, chóng mặt, nhìn mờ, song thị, nhức đầu, suy giảm điều tiết, buồn nôn, nhịp tim nhanh. Trong điều trị, khó phân biệt các tác dụng phụ do pralidoxim gây nên với các tác dụng của chất độc. Tăng huyết áp nhất thời do pralidoxim có thể kéo dài vài giờ.

Xử trí: Ngừng pralidoxim, sau đó áp dụng hô hấp nhân tạo và liệu pháp hỗ trợ, chăm sóc y tế cần thiết khác. Có thể truyền dịch chậm để tránh làm giảm huyết áp đột ngột. Nếu cần, có thể tiêm tĩnh mạch phentolamin 5 mg.

Thông tin qui chế

Pralidoxim clorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

ChoongwaePAM A; Daehanpama; Newpudox; Oridoxime; Pampara.

PRAZIQUANTEL

Tên chung quốc tế: Praziquantel.

Mã ATC: P02BA01.

Loại thuốc: Thuốc trị sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 600 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Praziquantel là một thuốc trị giun sán phổ rộng, dẫn xuất từ pyrazinoisoquinolin.

Phổ tác dụng:

Sán máng *Schistosoma* các loại (*S. haematobium, S. japonicum, S. mansoni, S. mekongi)*, ở tất cả giai đoạn cấp và mạn tính, kể cả nhiễm *Schistosoma* thần kinh;

Clonorchis sinensis (sán lá gan ở Trung Quốc), *Opisthorchis viverrini* (sán lá gan ở Đông Nam Á);

Một số loại sán lá khác: *Fasciolopsis buski* (sán lá ruột), *Heterophyes heterophyes* (sán lá ruột), *paragonimus westermani* (sán lá phổi). Không có tác dụng đối với *Fasciola hepatica* (sán lá gan ở cừu);

Sán dây gây bệnh ở người: *Diphyllobothrium latum* (sán cá), *Dipylidium caninum* (sán chó, sán mèo), *Taenia saginata* (sán bò), *T. solium* (sán lợn), *Hymenolepsis nana* (sán lùn);

Praziquantel có tác dụng đối với các sán nhạy cảm ở các giai đoạn ấu trùng, chưa trưởng thành và trưởng thành. Thuốc đã được dùng để điều trị có hiệu quả bệnh ấu trùng sán lợn thần kinh, trừ bệnh ấu trùng sán lợn ở mắt.

Cơ chế tác dụng chính xác của thuốc đối với sán lá và sán dây chưa được biết đầy đủ. Đối với sán lá, thuốc gây chết trực tiếp *in vivo*. Thuốc làm sán lá chết hoặc đang chết rời khỏi nơi cư trú thường xuyên ở tĩnh mạch mạc treo ruột hoặc vùng chậu (đám rối tĩnh mạch bàng quang) để vào gan và bị giữ lại đó và ở đó xảy ra phản ứng mô của vật chủ (như thực bào). Thuốc đã nhanh chóng gây các hốc khu trú trên mặt ngoài của sán, làm tan rã tổ chức ở đó. Các bạch cầu ưa eosin đến bám vào đó, thâm nhập sâu vào bên trong để làm tiêu dần các phần bên trong. *S. mansoni* đực nhạy cảm với thuốc hơn sán cái, còn *S. haematobium* cái nhạy cảm hơn sán đực. Đối với sán dây, thuốc không làm chết *in vivo*, nhưng làm sán

phải rời khỏi nơi cư trú thường xuyên ở ruột. Sự di chuyển này là do thuốc tác động vào miệng hút của sán. *In vitro*, tác dụng của praziquantel đối với sán dây phụ thuộc vào nồng độ. Ở nồng độ thấp (1 - 10 nanogam/ml), thuốc kích thích sán chuyển động và tác động vào miệng hút. Khi nồng độ tăng lên (10 - 100 nanogam/ml), dây đốt sán co lại và ở nồng độ cao hơn (trên 1 000 nanogam/ml), dây đốt sán co lại tức thời và vĩnh viễn. Thuốc cũng gây các hốc khu trú và gây tan rã ở mặt ngoài (da) sán, khu trú ở vùng cổ (là vùng phát triển) của sán. Các đốt sán ở phần trung tâm và phía sau của dây sán không bị tác động.

Dược động học

Hấp thu: Thuốc hấp thu tốt sau khi uống. Khoảng 80% liều uống được hấp thu qua đường tiêu hóa; tuy nhiên, do thuốc phải qua chuyển hóa mạnh bước đầu ở gan, nên chỉ một phần nhỏ thuốc vào được tuần hoàn chung dưới dạng không đổi. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh khoảng 1 - 3 giờ sau khi uống liều thông thường. Khoảng 80% thuốc gắn vào protein huyết tương.

Phân bố: Nồng độ thuốc trong dịch não tủy bằng 14 - 20% nồng độ thuốc (thuốc tự do + gắn) trong huyết tương. Thuốc phân bố vào sữa mẹ với nồng độ khoảng 25% nồng độ thuốc trong huyết thanh mẹ.

Thải trừ: Nửa đời trong huyết thanh khoảng 0,8 - 1,5 giờ ở người lớn có chức năng gan và thận bình thường. Nửa đời trong huyết thanh của các chất chuyển hóa của thuốc khoảng 4 - 5 giờ. Thuốc chuyển hóa nhanh và mạnh, chủ yếu ở gan, thông qua hydroxyl hóa thành các chất chuyển hóa monohydroxyl và polyhydroxyl không biết có hoạt tính không.

Praziquantel và các chất chuyển hóa được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu. Sau khi uống một liều duy nhất, khoảng 70 - 80% liều được bài tiết vào nước tiểu trong 24 giờ, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa; dưới 0,1% liều thuốc bài tiết vào nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa. Tuy bài tiết qua nước tiểu có thể chậm ở người có tổn thương thận, không có tích lũy thuốc dưới dạng không chuyển hóa.

Chỉ định

Sán máng (*S. haematobium, S. japonicum, S. mansoni)*, sán lá gan nhỏ (*Clonorchis sinensis)*, sán phổi *Paragonimus*, sán *Opisthorchis*, sán ruột, sán dây, ấu trùng sán ở não.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc, bệnh nang sán trong mắt và trong tủy sống.

Thận trọng

Không lái xe, điều khiển máy móc trong khi uống thuốc và cả 24 giờ sau khi uống praziquantel vì thuốc có thể gây chóng mặt, buồn ngủ. Cũng cần thận trọng với những người bệnh có tiền sử co giật.

Phải thận trọng khi điều trị bệnh ấu trùng sán máng thần kinh, phải cho người bệnh nhập viện trong thời gian điều trị.

Phải thận trọng đối với người có nhịp tim không đều. Trong khi điều trị bằng praziquantel, phải giám sát nhịp tim.

Phải thận trọng với người có gan to do sán máng, chuyển hóa praziquantel ở gan có thể bị giảm làm nồng độ thuốc ở dạng không chuyển hóa tăng cao và kéo dài hơn.

Phải thận trọng khi dùng thuốc cho người trên 65 tuổi vì người cao tuổi có nhiều khả năng có chức năng thận giảm, nguy cơ nhiễm độc thuốc cao hơn.

Thời kỳ mang thai

Praziquantel có thể gây sảy thai ở chuột với liều gấp 3 lần liều dùng cho người. Đã có nghiên cứu trên 637 người mang thai cho thấy với 88 người dùng praziquantel, trong đó có 37 người đang mang thai 3 tháng đầu, tất cả đều sinh con đủ tháng và không quan sát thấy sự bất thường nào cả. Không có sự khác nhau về tỷ lệ sinh non hay sảy thai khi so sánh với nhóm chứng.

Tuy nhiên vẫn không nên dùng thuốc cho người mang thai do chưa đủ bằng chứng.

Thời kỳ cho con bú

Praziquantel tiết vào sữa mẹ. Không nên cho con bú trong khi dùng thuốc và cả sau khi ngừng thuốc 72 giờ. Trong thời gian này, sữa phải được vắt và bỏ đi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR hay gặp nhưng thường nhẹ và nhanh hết.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Sốt, đau đầu, khó chịu.

Thần kinh: Chóng mặt, buồn ngủ.

Tiêu hóa: Đau bụng hoặc co cứng bụng, kém ăn, buồn nôn, nôn, ỉa chảy lẫn máu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Phát ban, ngứa.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Gan: Tăng enzym gan.

Da: Mày đay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hầu hết những người bệnh mắc bệnh ấu trùng sán não dùng praziquantel thường gặp các ADR trên hệ thần kinh gồm: Đau đầu, sốt cao, co giật, tăng áp lực nội sọ, có thể là do đáp ứng viêm với ký sinh trùng đã và đang chết ở trong hệ thần kinh trung ương. Các nhà lâm sàng khuyên nên dùng corticosteroid cùng với praziquantel đối với những người bệnh này. Cần phải khám mắt để loại trừ bệnh ấu trùng sán lợn ở não trước khi điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Praziquantel thường uống trong bữa ăn. Thuốc không được nhai nhưng có thể bẻ làm 2 hoặc 4 để dùng từng liều riêng. Để giảm nguy cơ gây ADR trên hệ thần kinh có thể dùng phối hợp praziquantel với dexamethason 6 - 24 mg/ngày hoặc prednisolon 30 - 60 mg/ngày ở những người bệnh mắc ấu trùng sán lợn ở não.

Liều dùng:

Sán máng: Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em trên 4 tuổi là 60 mg/kg/ngày chia 3 lần hoặc 40 mg/kg/ngày chia 2 lần với khoảng cách 4 - 6 giờ (hoặc liều duy nhất 40 - 60 mg/kg/ngày). Dùng trong 1 ngày.

Sán lá gan nhỏ *Clonorchis sinensis* và *Opisthorchis viverrini:* Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em trên 4 tuổi là 75 mg/kg/ngày chia 3 lần (có thể dùng liều duy nhất 40 - 50 mg/kg/ngày). Dùng trong 1 - 2 ngày.

Sán lá khác:

Fasciolopsis buski, Heterophyes heterophyes, Metagonimus yokogawai: 75 mg/kg/ngày, chia 3 lần, cho cả người lớn và trẻ em.

Nanophyetus salmincola: 60 mg/kg/ngày, chia 3 lần trong ngày cho cả người lớn và trẻ em.

Paragonimus westermani: 25 mg/kg/lần, 3 lần trong ngày, dùng 1 - 2 ngày, cho cả người lớn và trẻ em.

P. uterobilateralis: 25 mg/kg/lần, 3 lần trong ngày, dùng 2 ngày.

Sán dây:

Giai đoạn trưởng thành và ở trong ruột; sán cá, sán bò, sán chó, sán lợn: 5 - 25 mg/kg, dùng liều duy nhất cho cả người lớn và trẻ em.

Sán *Hymenolepis nana*: 25 mg/kg/lần, dùng liều duy nhất cho cả người lớn và trẻ em.

Giai đoạn ấu trùng và ở trong mô: Điều trị giai đoạn ấu trùng của sán lợn: 50 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần, dùng 15 ngày.

Đối với bệnh ấu trùng sán lợn: Người lớn và trẻ em dùng liều 50 - 100 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần bằng nhau, uống hàng ngày, trong 30 ngày.

Đối với bệnh ấu trùng sán lợn ở não: 50 mg/kg/ngày, chia đều 3 lần, trong 14 - 15 ngày (có thể lên đến 21 ngày đối với một số ít người bệnh).

Tương tác thuốc

Thuốc chuyển hóa do enzym gan, do đó dùng đồng thời với thuốc làm tăng hoạt tính isoenzym CYP (ví dụ carbamazepin, dexamethason, phenytoin, phenobarbital) có thể làm giảm nồng độ praziquantel trong huyết tương. Ngược lại, dùng đồng thời praziquantel với các thuốc làm giảm hoạt tính của isoenzym CYP (như cimetidin, erythromycin, itraconazol, ketoconazol) có thể làm tăng nồng độ praziquantel trong huyết tương.

Tránh dùng đồng thời rifampicin với praziquantel: Rifampicin là một chất gây cảm ứng mạnh của isoenzym CYP và có thể làm nồng độ thuốc giảm xuống dưới mức điều trị.

Cloroquin: Làm giảm nồng độ praziquantel, cơ chế tương tác chưa rõ.

Nước ép bưởi: Làm tăng nồng độ đỉnh huyết tương và diện tích dưới đường cong (AUC) của praziquantel. Chưa đánh giá được độ an toàn và tính hiệu quả của thuốc.

Oxamniquin: Ý nghĩa lâm sàng chưa rõ, praziquantel và oxamniquin có tác dụng hiệp đồng chống sán máng *S. mansoni.*

Độ ổn định và bảo quản

Viên bảo quản trong lọ kín, dưới 30 ºC.

Quá liều và xử trí

Rất ít thông tin về ngộ độc cấp praziquantel. Dùng thuốc nhuận tràng tác dụng nhanh khi uống praziquantel quá liều.

Thông tin qui chế

Praziquantel có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Distocide; Prazintel.

PRAZOSIN

Tên chung quốc tế: Prazosin.

Mã ATC: C02CA01.

Loại thuốc: Chống tăng huyết áp loại chẹn alpha$_1$ chọn lọc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 1 mg, 2 mg, 5 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Prazosin, dẫn chất quinazolin là thuốc hạ huyết áp chẹn alpha$_1$ adrenergic ngoại vi. Tác dụng hạ huyết áp là do giãn tiểu động mạch, nhờ tác dụng chẹn thụ thể alpha$_1$ sau synap làm giảm sức cản của mạch ngoại vi. Ngược với các thuốc có tác dụng giãn mạch khác, prazosin hiếm khi gây tăng nhịp tim. Prazosin ảnh hưởng tốt đến lipid huyết thanh, chủ yếu là giảm cholesterol toàn phần và lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL). Ở người bệnh suy tim sung huyết, các nghiên cứu về huyết động học cho thấy prazosin có tác dụng cả lúc nghỉ và lúc làm việc, làm giảm áp suất đổ vào thất trái, giảm lực cản của động mạch và tăng cung lượng tim. Dùng prazosin trong suy tim không gây tăng nhịp tim do phản xạ.

Prazosin làm giảm trương lực cơ trơn trong tuyến tiền liệt do đó làm tăng lưu lượng nước tiểu ở người bệnh phì đại tuyến tiền liệt lành tính. Prazosin không tác động đến dòng máu qua thận và chức năng thận.

Prazosin không ngăn cản dẫn truyền xung động thần kinh qua hạch giao cảm cũng như không gây chẹn nơron adrenergic.

Dược động học

Hấp thu: Có sự khác nhau trong từng cá thể và giữa các cá thể về tốc độ hấp thu và nồng độ trong huyết tương của prazosin. Sinh khả dụng đường uống cũng khác nhau nhưng thông thường ở khoảng 60% (43 - 82%). Thức ăn trong dạ dày có thể làm chậm hấp thu thuốc nhưng không làm giảm mức hấp thu thuốc.

Sau khi uống, nồng độ trong huyết tương đạt tối đa sau 1 - 3 giờ. Nồng độ trong huyết tương thường không tương ứng với tác dụng điều trị. Nồng độ trong huyết tương sau khi uống 1 liều 5 mg đạt khoảng 0,01 - 0,075 microgam/ml. Huyết áp bắt đầu giảm sau khi uống trong vòng 2 giờ, giảm tối đa sau 2 - 4 giờ và tác dụng kéo dài dưới 24 giờ. Với liều cố định phải điều trị 4 - 6 tuần mới đạt hiệu quả đầy đủ.

Sinh khả dụng của prazosin giảm đáng kể ở người già, do sự giảm hấp thu ở đường tiêu hóa, thuốc ở dạng không chuyển hóa đi vào vòng tuần hoàn ít hơn 40% khi so sánh với người trẻ tuổi. Thời gian bán thải cũng kéo dài hơn ở người già do tăng thể tích phân bố ở trạng thái ổn định. Tuy nhiên sự thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng lớn.

Phân bố: Prazosin phân bố rộng khắp các mô, cao nhất ở phổi, động mạch vành, động mạch chủ, tim, thấp nhất ở não. Khoảng 97% thuốc trong huyết tương liên kết với protein. Không biết rõ thuốc có qua nhau thai hay không. Prazosin phân bố vào sữa với lượng nhỏ.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của thuốc trong huyết tương sau khi uống là 2 - 4 giờ. Nghiên cứu trên động vật thí nghiệm thấy rằng prazosin chuyển hóa chủ yếu ở gan, bằng cách khử methyl và liên hợp. Thải trừ chủ yếu ở dạng chuyển hóa và một ít ở dạng không biến đổi (5 - 11%). Bốn sản phẩm chuyển hóa của prazosin có tác dụng hạ huyết áp bằng 10 - 25% tác dụng hạ áp của prazosin. Khoảng 6 - 10% liều được đào thải qua nước tiểu, còn lại thải theo phân qua đường mật.

Tác dụng của thuốc chẹn thụ thể alpha$_1$ adrenergic lên lipid huyết tương là có lợi về mặt lý thuyết. Thuốc chẹn alpha$_1$ không được coi là thuốc hàng đầu trong điều trị hạ huyết áp.

Chỉ định

Tăng huyết áp: Có thể được dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác như chẹn beta và lợi tiểu, nhưng hiện nay không còn được coi là thuốc hàng đầu để điều trị tăng huyết áp.

Phì đại tuyến tiền liệt lành tính: Dùng trong thời kỳ chờ phẫu thuật.

Suy tim sung huyết. Trong điều trị suy tim cũng có thể dùng prazosin khi không đạt được hiệu quả tối ưu với digitalis và thuốc lợi tiểu, nhưng hiện nay thường dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin phối hợp với thuốc chẹn beta.

Chống chỉ định

Không dùng cho suy tim do tắc nghẽn như hẹp động mạch chủ, hẹp van 2 lá, nghẽn mạch phổi, các bệnh gây thu hẹp màng tim.

Ở người bệnh mẫn cảm với thuốc thuộc nhóm quinazolin.

Thận trọng

Khi dùng prazosin phối hợp với các thuốc lợi tiểu thiazid phải chú ý đến các chống chỉ định của các thuốc đó.

Cần thông báo cho người bệnh về khả năng thuốc có thể gây chóng mặt do hạ huyết áp tư thế (nên uống thuốc khi nằm nghỉ trên giường). Trong thời gian mới điều trị, chú ý tránh tổn thương do bị ngất. Người vận hành máy, lái xe, cần được báo trước là có thể bị chóng mặt, hoa mắt hoặc choáng váng.

Khi dùng prazosin điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt trước hết phải chẩn đoán loại trừ ung thư và các bệnh khác có triệu chứng tương tự.

Khi dùng phối hợp prazosin với các thuốc hạ huyết áp khác cần theo dõi chặt chẽ để đề phòng biến chứng tụt huyết áp quá nhanh và quá mức.

Cần chú ý khi dùng prazosin cho người bệnh suy thận mạn có thể chỉ cần 1 liều nhỏ.

Thận trọng khi dùng thuốc ở người già, bệnh nhân suy gan, thận, người bệnh phẫu thuật đục thủy tinh thể.

Tính an toàn và hiệu quả của prazosin trên trẻ em chưa được biết.

Vì nguy cơ ngất và hạ huyết áp thế đứng khi dùng prazosin, cần kiểm soát huyết áp chặt chẽ khi bắt đầu dùng liều đầu tiên và khi tăng liều.

Nếu bệnh nhân có kế hoạch phẫu thuật đục thủy tinh thể mà đang dùng thuốc chẹn thụ thể alpha$_1$ adrenergic, bác sĩ phẫu thuật nên lựa chọn kĩ thuật phẫu thuật để giảm thiểu hội chứng mềm mống mắt trong phẫu thuật (IFIS).

Thời kỳ mang thai

Thuốc đã dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác cho một số ít người mang thai để chữa tăng huyết áp nặng và chưa có thông báo về tai biến cho thai nhi. Tuy nhiên, do chưa có tài liệu nghiên cứu đầy đủ nên chỉ cho dùng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Do prazosin có phân bố một lượng nhỏ vào sữa cho nên cần thận trọng khi dùng cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Prazosin có thể gây ngất với triệu chứng mất ý thức đột ngột và xảy ra không dự đoán trước được và không liên quan đến nồng độ prazosin trong máu. Tỉ lệ ngất cao hơn rất nhiều ở bệnh nhân dùng liều khởi đầu 2 mg hoặc cao hơn (xấp xỉ 1%). Tỉ lệ hạ huyết áp cao hơn trên bệnh nhân luyện tập, thời tiết nóng hoặc bệnh nhân uống rượu. Hạ huyết áp với rối loạn ý thức xảy ra trên 3 bệnh nhân đang bị xuất huyết não khi dùng liều khởi đầu 500 microgam prazosin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, nhức đầu, mệt mỏi, ngủ gà, phù nề, lo âu.

Tuần hoàn: Đánh trống ngực, hạ huyết áp thế đứng, phù, tim đập nhanh.

Tiêu hóa: Buồn nôn, khô miệng, rối loạn tiêu hóa.

Hô hấp: Ngạt tắc mũi, sung huyết mũi.

Tiết niệu - sinh dục: Đái không tự chủ.

Mắt: Lóa mắt, nhìn mờ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Ngất, liệt dương, ra mồ hôi, sốt.

Tuần hoàn: Nhịp nhanh.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, viêm tụy.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Hạ huyết áp tư thế có thể xảy ra nhưng thường chỉ thời gian đầu, và dùng liều cao. Các ADR giảm khi hạ liều.

Chứng cương đau dương vật.

Huyết học: Giảm bạch cầu thoáng qua. Tăng acid uric và urê huyết.

Mắt: Bệnh võng mạc nghiêm trọng, đốm sắc tố, đỏ củng mạc.

Tai: Ù tai.

Tiêu hóa: Tăng men gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR có thể giảm trong quá trình tiếp tục điều trị hoặc khi giảm liều. Prazosin có thể gây ngất, mất ý thức đột ngột. Có thể cho dùng prazosin cùng với thức ăn, sẽ giảm tần số hạ huyết áp và choáng váng ở một số người bệnh.

Ngất có thể do tác dụng hạ huyết áp thế đứng quá mức và có thể được báo trước bởi một cơn tim đập nhanh 120 - 160 nhịp/phút. Ngất thường xảy ra trong vòng 30 phút đến 2 giờ sau khi dùng liều prazosin đầu tiên, và đôi khi do dùng tăng nhanh liều lượng hoặc dùng với các thuốc hạ huyết áp khác cho người bệnh đang dùng prazosin liều cao.

Liều lượng và cách dùng

1,1 mg prazosin hydroclorid tương đương với 1 mg prazosin.

Điều trị tăng huyết áp:

Đơn trị liệu:

Người lớn: Nên uống lần đầu vào buổi tối, lúc đi ngủ với liều thấp nhất 500 microgam, 2 - 3 lần/ngày, trong 3 - 7 ngày và nếu dung nạp được có thể tăng dần tới 1 mg, 2 - 3 lần/ngày, 3 - 7 ngày. Sau đó tăng dần liều tùy theo đáp ứng hạ huyết áp của người bệnh cho tới liều tối đa thông thường 20 mg/ngày chia thành nhiều liều nhỏ. Hầu hết các người bệnh phù hợp với liều duy trì từ 6 - 15 mg/ngày, chia thành 2 - 3 lần uống. Không nên dùng liều khởi đầu lớn hơn 1 mg do tác dụng phụ gây ngất của thuốc.

Để điều trị cấp tăng huyết áp nghiêm trọng: Liều khởi đầu là 1 - 2 mg, lặp lại liều này sau 1 giờ nếu cần.

Trẻ em:

Từ 1 tháng - 12 tuổi: 10 - 15 microgam/kg, 2 - 4 lần/ngày (uống liều khởi đầu vào giờ đi ngủ), tăng dần đến liều tối đa 500 microgam/kg/24 giờ và chia thành nhiều liều (không quá 20 mg/24 giờ).

Từ 12 - 18 tuổi: Liều khởi đầu là 0,05 mg, 2 - 3 lần/ngày (uống liều khởi đầu vào giờ đi ngủ), tăng liều sau mỗi 3 - 7 ngày đến 1 mg, 2 - 3 lần/ngày. Tăng dần đến liều tối đa 20 mg một ngày và chia thành nhiều lần.

Liệu pháp kết hợp:

Người bệnh đang điều trị thuốc hạ huyết áp khác nhưng chưa đạt kết quả, cần giảm liều các thuốc huyết áp đang dùng và dùng thêm prazosin 500 microgam vào buổi tối. Tiếp tục với liều 500 microgam, 2 - 3 lần/ngày. Liều được tăng dần tùy thuộc vào đáp ứng của người bệnh. Thực tế cho thấy dùng thêm prazosin với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc chẹn beta adrenergic hoặc đối kháng calci có thể làm giảm huyết áp mạnh. Do vậy lúc đầu nên dùng liều thấp. Hoặc khi bệnh nhân đang dùng prazosin mà cần phối hợp thêm với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác hoặc các thuốc lợi tiểu thì giảm liều prazosin 1 hoặc 2 mg, chia thành 3 lần và tăng dần liều tùy theo đáp ứng và dung nạp của bệnh nhân.

Điều trị suy tim sung huyết:

Người lớn: Liều khởi đầu là 500 microgam, 2 - 4 lần/ngày (uống liều khởi đầu vào giờ đi ngủ), sau tăng dần tới 4 mg chia nhiều lần trong ngày. Liều dùng nên được điều chỉnh phù hợp với đáp ứng của bệnh dựa trên sự kiểm tra cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng của tim phổi và kết quả huyết động học. Liều có thể điều chỉnh thường xuyên cứ cách 2, 3 ngày dưới sự theo dõi chặt chẽ của bác sĩ. Ở người bệnh nặng, mất bù, liều cần được điều chỉnh nhanh trong 1 - 2 ngày, tốt nhất là qua kiểm tra huyết động học. Các nghiên cứu lâm sàng đã xác định liều thường dùng là vào khoảng 4 - 20 mg/ngày, chia làm nhiều lần.

Trẻ em:

Dùng đường uống, có thể hòa tan viên thuốc vào nước.

Trẻ từ 1 tháng - 12 tuổi: 5 microgam/kg, 2 lần một ngày (uống liều khởi đầu vào giờ đi ngủ), tăng dần liều, liều tối đa là 100 microgam/kg/ngày chia thành nhiều liều.

Trẻ từ 12 - 18 tuổi: Liều khởi đầu là 500 microgam, 2 - 4 lần/ngày (uống liều khởi đầu vào giờ đi ngủ), sau tăng dần tới 4 mg/ngày chia nhiều lần trong ngày. Liều duy trì 4 - 20 mg/ngày, chia làm nhiều lần.

Hội chứng Raynaud và bệnh Raynaud:

Liều khởi đầu 500 microgam, 2 lần/ngày, 3 - 7 ngày có thể điều

chỉnh tùy theo đáp ứng của người bệnh trên lâm sàng. Liều duy trì thông thường là 1 - 2 mg, 2 lần/ngày. Liều tối đa là 2 mg, 2 lần/ngày.

Phì đại lành tính tuyến tiền liệt:

500 microgam, 2 lần/ngày, 3 - 7 ngày. Liều đầu tiên dùng vào buổi tối. Sau đó điều chỉnh liều theo đáp ứng lâm sàng. Liều duy trì 2 mg, 2 lần/ngày. Liều này không nên vượt quá, trừ trường hợp dùng prazosin với mục đích hạ huyết áp.

Người bệnh đang dùng thuốc hạ huyết áp mà bị phì đại tuyến tiền liệt lành tính, cần dùng prazosin để điều trị thì cần có sự theo dõi chặt chẽ của bác sĩ.

Người bệnh suy thận vừa và nặng: Cho tới nay đã có bằng chứng cho thấy, prazosin không làm tổn hại thêm chức năng thận. Một số người bệnh có đáp ứng với liều nhỏ, do đó nên dùng liều ban đầu là 500 microgam/ngày, và tăng dần một cách thận trọng.

Người suy gan: Chưa có thông tin về dùng prazosin cho nhóm người này, tuy nhiên prazosin thường phải qua chuyển hóa và đào thải ở gan, do đó liều dùng lúc đầu nên là 500 microgam/ngày rồi tăng dần dần một cách thận trọng.

Người cao tuổi: Do người cao tuổi dễ bị tụt huyết áp, nên liều dùng đầu tiên phải ở mức thấp nhất.

Tương tác thuốc

Khi dùng prazosin phối hợp với thuốc lợi tiểu hoặc thuốc hạ huyết áp khác, đặc biệt là các thuốc chẹn beta adrenergic (ví dụ propranolol), tác dụng hạ huyết áp của prazosin có thể tăng lên và có lợi cho điều trị, nhưng cần phải điều chỉnh liều.

Do prazosin liên kết mạnh với protein huyết tương nên cần xem xét khả năng tương tác với các thuốc khác có liên kết với protein huyết tương.

Các thuốc chống viêm không steroid, đặc biệt là indomethacin có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của prazosin do ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận và/hoặc gây giữ Na^+ và nước. Do đó cần theo dõi người bệnh và điều chỉnh liều nếu cần để đạt hiệu quả mong muốn.

Khi dùng đồng thời prazosin với thuốc ức chế phosphodiesterase týp 5 (như sidenafil, tadalafil, vardenafil) có thể hiệp đồng tác dụng gây hạ huyết áp và gây các triệu chứng hạ huyết áp quá mức. Do đó cần phải bắt đầu dùng từ liều thấp các thuốc ức chế phosphodiesterase týp 5 ở bệnh nhân đang dùng prazosin.

Bệnh nhân đang uống amitriptylin và clorpromazin khi phối hợp prazosin xuất hiện cơn kích động cấp. Khi ngừng prazosin, triệu chứng kích động giảm nhanh. Các thuốc chống trầm cảm và các thuốc loạn thần tăng cường tác dụng hạ huyết áp của prazosin.

Verapamil làm tăng tác dụng hạ huyết áp của prazosin ở người có huyết áp bình thường có thể do làm tăng sinh khả dụng của prazosin. Sự hiệp đồng tác dụng hạ huyết áp cũng được báo cáo khi phối hợp prazosin với nifedipin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30°C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Huyết áp hạ thấp và rối loạn tim mạch.

Xử trí: Gây nôn, cho người bệnh nằm nghỉ, đầu thấp và sẽ hồi phục bình thường.

Nếu quá liều gây nên hạ huyết áp, cần điều trị hỗ trợ ngay. Cho người bệnh nằm, uống than hoạt tính trong vòng 1 giờ sau khi uống quá liều prazosin, nếu không hiệu quả cần chống sốc bằng truyền dịch tăng thể tích huyết tương và cho thuốc tăng áp. Nên kiểm tra chức năng thận và hỗ trợ khi cần. Prazosin có liên kết protein cao cho nên không loại thải được bằng lọc máu.

PREDNISOLON

Tên chung quốc tế: Prednisolone.

Mã ATC: A07EA01, C05AA04, D07AA03, D07XA02, H02AB06, R01AD02, S01BA04, S01CB02, S02BA03, S03BA02.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm corticosteroid; glucocorticoid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1 mg, 5 mg.
Viên nén phân tán: 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg.
Nang: 5 mg.
Dung dịch uống, lọ 5 mg/5 ml, 15 mg/5 ml.
Hỗn dịch tiêm (prednisolon acetat), lọ 25 mg/ml.
Dung dịch nhỏ mắt (prednisolon natri phosphat) 1%.
Hỗn dịch nhỏ mắt (prednisolon acetat), lọ 5 ml 1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Prednisolon là một steroid vỏ thượng thận tổng hợp với các đặc tính chủ yếu của một glucocorticoid. Một số đặc tính này tạo ra tác dụng sinh lý của glucocorticoid nội sinh. Các tác dụng của prednisolon là do đặc tính glucocorticoid bao gồm: Tăng tổng hợp glycogen, tăng trữ glycogen ở gan, ức chế sử dụng glucose, đối kháng hoạt tính của insulin, tăng dị hóa protein dẫn tới cân bằng nitrogen âm tính, phân phối lại chất béo trong cơ thể, tăng hủy lipid, tăng tốc độ lọc cầu thận dẫn đến tăng thải trừ urat trong nước tiểu (bài tiết creatinin không thay đổi), giảm hấp thu calci ở ruột và tăng thải trừ calci qua thận. Prednisolon làm giảm bạch cầu ưa acid và tế bào lympho nhưng kích thích tạo hồng cầu ở tủy xương và bạch cầu đa nhân trung tính. Ở liều sinh lý, các corticosteroid dùng để thay thế sự thiếu hụt hormon nội sinh.

Các tác dụng khác của glucocorticoid chỉ có được khi dùng các liều điều trị cao hơn liều sinh lý (liều dược lý). Ở các liều này, thuốc được dùng cho cả mục đích điều trị và chẩn đoán, do khả năng ức chế sự bài tiết bình thường của các hormon thượng thận. Ở các liều dược lý, glucocorticoid có tác dụng chống viêm, ức chế miễn dịch và tác dụng lên hệ thống máu và lymphô, dùng để điều trị tạm thời trong nhiều bệnh khác nhau.

Prednisolon ức chế quá trình viêm (phù, lắng đọng fibrin, giãn mao mạch, di chuyển bạch cầu và đại thực bào vào ổ viêm) và giai đoạn sau của lành sẹo vết thương (tăng sinh mao mạch, lắng đọng colagen, hình thành sẹo). Cơ chế chống viêm: Ổn định màng lysosom của bạch cầu, ngăn cản giải phóng các hydrolase acid phá hủy từ bạch cầu, ức chế tập trung đại thực bào tại ổ viêm, làm giảm kết dính bạch cầu với nội mô mao mạch, làm giảm tính thấm thành mạch và hình thành phù, giảm thành phần bổ thể, đối kháng với hoạt tính của histamin và giải phóng kinin, giảm tăng sinh nguyên bào sợi, lắng đọng collagen và hình thành sẹo ở giai đoạn sau và có thể bởi các cơ chế khác chưa biết rõ.

Prednisolon ức chế hệ thống miễn dịch do làm giảm hoạt tính và thể tích của hệ thống lymphô, giảm tế bào lymphô, giảm globulin miễn dịch và nồng độ bổ thể, giảm phức hợp miễn dịch qua các màng và có thể bởi làm giảm phản ứng của mô với tương tác kháng nguyên - kháng thể.

Prednisolon có thể kích thích bài tiết các thành phần khác nhau của dịch dạ dày. Prednisolon có hoạt tính mineralocorticoid yếu, tăng giữ natri và làm mất kali trong tế bào, có thể dẫn tới ứ đọng natri và tăng huyết áp.

Trị liệu glucocorticoid không chữa khỏi bệnh và hiếm khi được chỉ định như phương pháp đầu tiên trong điều trị, thường là để điều trị hỗ trợ với các trị liệu được chỉ định khác.

Tác dụng của prednisolon dùng đường uống so với các glucocorticoid khác: 5 mg prednisolon có tác dụng tương đương

4 mg methylprednisolon hoặc triamcinolon, 0,75 mg dexamethason, 0,6 mg betamethason và 20 mg hydrocortison.

Dược động học

Prednisolon được hấp thu dễ dàng từ đường tiêu hóa, sinh khả dụng phụ thuộc vào tốc độ hòa tan nếu uống viên nén. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được từ 1 - 2 giờ sau khi uống. Prednisolon liên kết với protein khoảng 65 - 91%, giảm ở người cao tuổi. Thể tích phân bố của thuốc là 0,22 - 0,7 lít/kg.

Prednisolon được chuyển hóa chủ yếu ở gan, nhưng cũng được chuyển hóa trong hầu hết các mô, thành chất chuyển hóa không có hoạt tính. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa tự do hoặc sulfat và glucuronid liên hợp. Nửa đời thải trừ của prednisolon khoảng 3,6 giờ. Thời gian tác dụng 18 - 36 giờ.

Chỉ định

Prednisolon được chỉ định khi cần đến tác dụng chống viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch:

Dị ứng: Các trường hợp dị ứng nặng: Viêm da dị ứng, các phản ứng quá mẫn với thuốc, viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm, bệnh huyết thanh.

Bệnh da: Viêm da bóng nước dạng ecpet, viêm da tiếp xúc, vảy nến, u sùi dạng nấm, pemphigus, hội chứng Stevens-Johnson.

Bệnh nội tiết: Tăng sản thượng thận bẩm sinh, tăng calci huyết trong bệnh ác tính, viêm tuyến giáp u hạt (bán cấp, không có mủ), suy vỏ thượng thận nguyên phát hoặc thứ phát (hydrocortison hoặc cortison là thuốc lựa chọn hàng đầu, các thuốc tổng hợp có thể dùng kết hợp với mineralocorticoid).

Bệnh đường tiêu hóa: Dùng trong giai đoạn cấp của bệnh Crohn, viêm kết tràng loét.

Bệnh máu: Thiếu máu tan máu tự miễn, thiếu máu Diamond - Blackfan, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát ở người lớn, thiếu máu bất sản, giảm tiểu cầu thứ phát ở người lớn.

Bệnh khối u: Bệnh bạch cầu cấp, u lympho.

Bệnh hệ thần kinh: Giai đoạn nặng, cấp của bệnh xơ cứng rải rác; phù não trong bệnh u não nguyên phát hoặc di căn, thủ thuật mở sọ hoặc tổn thương ở đầu.

Bệnh ở mắt: Viêm màng mạch nho và viêm mắt không đáp ứng với corticosteroid tại chỗ.

Ghép cơ quan: Thải ghép cơ quan đặc: cấp và mạn tính.

Bệnh phổi: Giai đoạn nặng của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD); bệnh nấm *Aspergillus* phế quản - phổi dị ứng; viêm phổi do hít phải các chất; hen phế quản; lao phổi bùng phát hoặc lan tỏa khi dùng đồng thời với hóa trị liệu phù hợp; viêm phổi do quá mẫn; viêm tiểu phế quản tự phát tắc nghẽn, viêm phổi bạch cầu ưa eosin tự phát; xơ hóa phổi tự phát, viêm phổi do *Pneumocystis carinii* (PCP) với chứng giảm oxy huyết ở bệnh nhân HIV(+) đang điều trị bằng kháng sinh chống PCP phù hợp; bệnh sarcoid.

Bệnh thận: Gây bài niệu và làm giảm protein niệu trong hội chứng thận hư thể tự phát hoặc do bệnh lupus ban đỏ.

Bệnh khớp và colagen: Hỗ trợ điều trị ngắn hạn (trong giai đoạn cấp, nặng) của bệnh viêm khớp do gút cấp; trong giai đoạn nặng hoặc điều trị duy trì trong một số trường hợp nhất định (được lựa chọn) của viêm cột sống dính khớp, viêm da cơ/ viêm đa cơ, đau đa cơ do thấp, viêm động mạch thái dương, viêm khớp vảy nến, viêm đa sụn tái phát, viêm khớp dạng thấp, bao gồm cả viêm khớp dạng thấp tuổi thiếu niên (một số trường hợp cần dùng liều thấp để điều trị duy trì), hội chứng Siogren, lupus ban đỏ hệ thống, viêm mạch.

Bệnh nhiễm trùng đặc biệt: Bệnh giun xoắn ở hệ thần kinh hoặc cơ tim, viêm màng não do lao mức độ trung bình đến nặng (phải dùng đồng thời với hóa trị liệu chống lao phù hợp).

Chống chỉ định

Quá mẫn với prednisolon hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Viêm giác mạc cấp do *Herpes simplex*.

Đang dùng vắc xin virus sống hoặc giảm độc lực (khi dùng những liều corticosteroid gây ức chế miễn dịch).

Nhiễm nấm toàn thân.

Thủy đậu.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng glucocorticoid trong thời gian dài, phải kiểm tra điện tâm đồ, huyết áp, chụp X quang phổi và cột sống, làm test dung nạp glucose và đánh giá chức năng trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận (HPA) cho tất cả các bệnh nhân.

Prednisolon có thể gây tăng năng vỏ thượng thận hoặc ức chế trục HPA, đặc biệt ở trẻ em hoặc những bệnh nhân dùng liều cao trong thời gian dài. Khi ngừng thuốc phải thận trọng và giảm từ từ. Theo dõi chặt những bệnh nhân đang dùng corticosteroid toàn thân chuyển sang dùng dạng hít vì có thể bị thiếu hụt hormon hoặc khi ngừng thuốc, kể cả tăng các triệu chứng dị ứng, đặc biệt ở những người dùng prednisolon > 20 mg/ngày.

Suy tuyến thượng thận cấp có thể xảy ra khi ngừng thuốc đột ngột sau thời gian dài điều trị hoặc khi có stress (nếu có stress xảy ra nhiều tháng sau khi ngừng điều trị, vẫn phải dùng lại hormon). Những người bệnh sắp được phẫu thuật có thể phải dùng bổ sung glucocorticoid vì đáp ứng bình thường với stress đã bị giảm sút do sự ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận.

Liều cao corticosteroid có thể gây bệnh cơ cấp, thường gặp ở bệnh nhân bị rối loạn dẫn truyền thần kinh - cơ, có thể gặp ở cơ mắt và/ hoặc cơ hô hấp. Phải theo dõi creatin kinase. Dùng corticosteroid có thể gây rối loạn tâm thần, bao gồm ức chế, sảng khoái, mất ngủ, thay đổi tâm trạng và nhân cách. Có thể làm nặng thêm các rối loạn tâm thần đã có từ trước.

Dùng corticosteroid kéo dài có thể làm tăng nhiễm trùng thứ phát, che lấp nhiễm trùng cấp (bao gồm nhiễm nấm), làm kéo dài hoặc nặng thêm tình trạng nhiễm virus, hoặc giảm đáp ứng với các vắc xin.

Không nên dùng điều trị nhiễm *Herpes simplex* ở mắt, sốt rét thể não hoặc viêm gan virus. Theo dõi chặt những bệnh nhân mắc lao tiềm tàng và/hoặc có phản ứng TB. Dùng hạn chế trong lao thể hoạt động, chỉ dùng khi phối hợp với các thuốc chống lao.

Dùng corticosteroid kéo dài có thể gây bệnh glôcôm, tổn thương thần kinh thị giác (không chỉ định điều trị viêm thần kinh thị giác), nhìn mờ và giảm thị trường, đục thủy tinh thể dưới bao sau. Dùng sau phẫu thuật thủy tinh thể có thể làm chậm liền vết mổ hoặc tăng chảy máu.

Đã có báo cáo điều trị kéo dài bằng corticosteroid làm phát triển sarcom Kaposi, xem xét ngừng điều trị.

Sử dụng thận trọng ở những người bệnh tuyến giáp, suy gan, suy thận, bệnh tim mạch, đái tháo đường, glôcôm, đục thủy tinh thể, nhược cơ, có nguy cơ loãng xương, nguy cơ co giật hoặc bệnh ở đường tiêu hóa (viêm túi thừa, loét dạ dày, loét tá tràng, viêm loét kết tràng). Dùng thận trọng sau nhồi máu cơ tim cấp.

Do nguy cơ có những tác dụng không mong muốn, nên phải sử dụng thận trọng corticosteroid toàn thân cho người cao tuổi, với liều thấp nhất và trong thời gian ngắn nhất có thể được.

Không băng kín trên tổn thương có dịch rỉ hoặc đang ướt và phải thận trọng khi băng kín.

Ngừng thuốc nếu có kích ứng da hoặc viêm da tiếp xúc. Không dùng ở bệnh nhân bị giảm tuần hoàn ở da.

Thường xuyên theo dõi sự tăng trưởng và phát triển ở trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Prednisolon qua được nhau thai và có thể gây nguy hiểm cho thai khi dùng ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật và

trên người gợi ý rằng dùng corticosteroid trong 3 tháng đầu của thời kỳ mang thai làm tăng nguy cơ sứt môi, hở hàm ếch, giảm tăng trưởng thai trong tử cung và giảm trọng lượng khi sinh. Dùng corticosteroid cho người mẹ trong thời kỳ mang thai có thể gây thiểu năng thượng thận ở trẻ sơ sinh.

Nếu dùng prednisolon trong thời kỳ mang thai hoặc bắt đầu có thai khi đang dùng thuốc, phải báo trước cho bệnh nhân mối nguy hiểm đối với thai. Nói chung, sử dụng corticosteroid ở người mang thai đòi hỏi phải cân nhắc lợi ích có thể đạt được so với những rủi ro có thể xảy ra với mẹ và con.

Thời kỳ cho con bú

Prednisolon tiết vào sữa mẹ với nồng độ trong sữa bằng 5 - 25% nồng độ trong huyết thanh mẹ, bằng khoảng 0,14% liều dùng hàng ngày của mẹ. Nên cẩn thận khi dùng prednisolon cho người cho con bú. Mẹ dùng liều cao corticosteroid trong thời gian dài có thể ảnh hưởng đến tăng trưởng, phát triển của trẻ bú mẹ và ảnh hưởng đến sản xuất corticosteroid nội sinh. Phải cân nhắc lợi ích/nguy cơ cho cả mẹ và con. Nếu buộc phải dùng prednisolon cho người đang cho con bú, phải dùng liều thấp nhất đủ để đạt hiệu quả lâm sàng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường xảy ra nhiều nhất khi dùng prednisolon liều cao và dài ngày. ADR thường gặp của corticosteroid bao gồm ứ dịch, thay đổi dung nạp glucose, tăng huyết áp, thay đổi tâm trạng và hành vi, kích thích ăn ngon và tăng cân.

Prednisolon ức chế tổng hợp prostaglandin và như vậy làm mất tác dụng của prostaglandin trên đường tiêu hóa, tức là làm mất tác dụng ức chế tiết acid dạ dày và bảo vệ niêm mạc dạ dày. Nhiều ADR có liên quan đến tác dụng này của glucocorticoid.

Dạng dùng ở mắt:

Nội tiết và chuyển hóa: Hội chứng dạng Cushing (hiếm gặp).

Mắt: Sung huyết kết mạc, viêm kết mạc, loét giác mạc, chậm liền vết thương, glôcôm, tăng áp lực trong mắt, viêm giác mạc, mất sự điều tiết, tổn thương thần kinh thị giác, giãn đồng tử, đục thủy tinh thể dưới bao sau, sa mi, nhiễm khuẩn mắt thứ phát.

Dạng uống:

Phản ứng dị ứng: Phản ứng phản vệ, phù mạch.

Tim mạch: Bệnh cơ tim, suy tim sung huyết, phù, phù mặt, tăng huyết áp, nhịp tim chậm, ngừng tim, loạn nhịp tim, suy tuần hoàn, nghẽn mạch mỡ, bệnh cơ tim phì đại ở trẻ đẻ non, đứt cơ tim sau nhồi máu cơ tim mới xảy ra, phù phổi, ngất, nhịp tim nhanh, huyết khối nghẽn mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối, viêm mạch.

TKTW: Co giật, đau đầu, mất ngủ, khó chịu, tình trạng kích động, tăng áp lực trong sọ với phù gai thị (giả u não), loạn tâm thần, mệt mỏi, trầm cảm, không ổn định về cảm xúc, trạng thái khoan khoái (hưng phấn), viêm màng não, viêm dây thần kinh, bệnh về thần kinh, liệt chi dưới, dị cảm, thay đổi nhân cách, rối loạn cảm giác.

Da: Vết thâm tím, ban đỏ ở mặt, rậm lông, đốm xuất huyết và bầm máu, ức chế phản ứng với các test thử trên da, mỏng da, mày đay, trứng cá, viêm da dị ứng, teo da, da đầu khô, phù, tăng hoặc giảm sắc tố, tăng tiết mồ hôi, chậm liền vết thương, phát ban, áp-xe vô khuẩn, vân trên da, tóc thưa.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm dung nạp carbohydrat, hội chứng Cushing, đái tháo đường, giảm tăng trưởng ở trẻ em, tăng glucose huyết, nhiễm kiềm giảm kali huyết, giữ natri, ứ dịch, rối loạn kinh nguyệt, cân bằng nitrogen âm tính, ức chế trục tuyến yên - thượng thận, lắng đọng mỡ bất thường, không đáp ứng của tuyến yên và vỏ thượng thận thứ phát (đặc biệt trong các tình trạng stress như chấn thương, phẫu thuật hoặc bệnh).

Tiêu hóa: Chướng bụng, khó tiêu, buồn nôn, nấc, viêm tụy, loét dạ dày - tá tràng có thể thủng hoặc xuất huyết, viêm loét thực quản.

Gan: Tăng hoạt độ enzym gan trong huyết thanh (thường phục hồi khi ngừng thuốc), gan to.

Thần kinh - cơ và xương: Đau khớp, hoại tử vô khuẩn (đầu xương cánh tay/xương đùi), gãy xương, giảm khối cơ, yếu cơ, bệnh cơ, loãng xương, đứt gân.

Mắt: Đục thủy tinh thể dưới bao sau, lồi mắt, phù mi mắt, glôcôm, tăng áp lực trong mắt, kích ứng mắt.

Hô hấp: Chảy máu cam.

Sinh sản: Thay đổi sự di động và số lượng tinh trùng.

Tình trạng chung: Tăng ngon miệng, tăng cân.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Sau điều trị dài ngày với glucocorticoid, có khả năng xảy ra ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận, do đó bắt buộc phải giảm liều glucocorticoid từng bước một, thay vì ngừng đột ngột. Có thể áp dụng qui trình giảm liều của prednisolon là: Cứ 3 đến 7 ngày giảm 2,5 - 5 mg, cho đến khi đạt liều sinh lý prednisolon xấp xỉ 5 mg. Nếu bệnh xấu đi khi giảm thuốc, tăng liều prednisolon và sau đó giảm liều prednisolon từ từ hơn.

Áp dụng cách điều trị tránh dùng liên tục với những liều thuốc có tác dụng dược lý. Dùng một liều duy nhất trong ngày gây ít ADR hơn dùng những liều chia nhỏ trong ngày, và liệu pháp cách nhật là biện pháp tốt để giảm thiểu sự ức chế tuyến thượng thận và giảm thiểu những ADR khác. Trong liệu pháp cách nhật, cứ hai ngày một lần dùng một liều duy nhất, vào buổi sáng.

Dự phòng loét dạ dày và tá tràng bằng các thuốc kháng histamin H_2 hoặc các thuốc ức chế bơm proton khi dùng liều cao corticosteroid toàn thân.

Tất cả người bệnh điều trị dài hạn với glucocorticoid đều cần dùng thêm calcitonin, calcitriol và bổ sung calci để dự phòng loãng xương.

Liều lượng và cách dùng

Prednisolon dùng đường uống. Các muối của prednisolon có thể có các đường dùng khác.

Đường dùng và liều lượng prednisolon phụ thuộc vào bệnh cần điều trị và đáp ứng của người bệnh. Đường tiêm thường dành cho người bệnh không thể uống được thuốc hoặc cho các tình trạng cấp cứu. Sau thời kỳ cấp cứu ban đầu, cần xem xét chuyển sang dạng uống. Liều lượng đối với trẻ nhỏ và trẻ em phải dựa vào tình trạng của bệnh và đáp ứng của người bệnh hơn là dựa một cách chính xác vào liều lượng chỉ dẫn theo tuổi, cân nặng hoặc diện tích bề mặt cơ thể. Liều tính theo prednisolon base. Sau khi đã đạt được đáp ứng mong muốn, cần phải giảm liều dần dần tới mức vẫn duy trì được đáp ứng lâm sàng thích hợp. Phải liên tục theo dõi người bệnh để điều chỉnh liều khi cần. Khi bị stress trong khi đang dùng corticosteroid (phẫu thuật, nhiễm khuẩn, chấn thương) nên tăng liều trước, trong và sau tình trạng stress. Nếu cần phải điều trị prednisolon uống trong thời gian dài, nên xem xét phác đồ dùng thuốc cách nhật bất cứ khi nào có thể, dùng một lần duy nhất sau bữa ăn sáng, như vậy sẽ ít ức chế trục dưới đồi - tuyến yên hơn, hạn chế được ADR, nhưng có thể không đạt được sự kiểm soát đầy đủ. Tiếp tục thử giảm liều và tốt nhất là rút hoàn toàn trị liệu glucocorticoid. Sau khi điều trị dài ngày phải ngừng prednisolon dần từng bước.

Uống thuốc sau bữa ăn hoặc với thức ăn hoặc sữa để làm giảm tác dụng trên đường tiêu hóa. Tăng chế độ ăn nhiều pyridoxin, vitamin C, vitamin D, folat, calci và phospho.

Theo dõi các thông số: Huyết áp, glucose huyết, các chất điện giải, áp lực trong mắt (khi dùng trên 6 tuần), mật độ khoáng của xương.

Đường uống:

Trẻ em:

Hen phế quản cấp: 1 - 2 mg/kg/ngày, chia làm 1 - 2 lần (tối đa 60 mg/ngày), trong 3 - 10 ngày. Điều trị kéo dài: 0,25 - 2 mg/kg/ngày,

uống mỗi ngày một lần vào buổi sáng hoặc cách ngày khi cần để kiểm soát hen.
Chống viêm và ức chế miễn dịch: 0,1 - 2 mg/kg/ngày, chia làm 1 - 4 lần.
Hội chứng thận hư: Khởi đầu 2 mg/kg/ngày hoặc 60 mg/m^2/ngày (tối đa 80 mg/ngày), chia làm 1 - 3 lần, đến khi nước tiểu không còn protein trong 3 ngày liên tiếp hoặc trong 4 - 6 tuần. Sau đó dùng liều duy trì 1 - 2 mg/kg hoặc 40 mg/m^2, dùng cách ngày vào buổi sáng trong 4 tuần.
Duy trì dài hạn nếu tái phát thường xuyên: 0,5 - 1,0 mg/kg, dùng cách ngày trong 3 - 6 tháng.
Người lớn:
Liều thông thường: 5 - 60 mg/ngày.
Bệnh xơ cứng rải rác: 200 mg/ngày trong 1 tuần, sau đó 80 mg dùng cách ngày trong 1 tháng.
Viêm khớp dạng thấp: Liều khởi đầu 5 - 7,5 mg/ngày, điều chỉnh liều khi cần thiết.
Đường tiêm:
Tiêm tĩnh mạch, truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp (dạng muối natri phosphat este).
Hỗn dịch nước prednisolon acetat dùng đường tiêm bắp có tác dụng kéo dài, liều mỗi lần 25 - 100 mg, 1 - 2 lần/tuần.
Dạng muối natri sucinat este cũng được dùng đường tiêm.
Tiêm vào trong khớp: Liều 5 - 25 mg prednisolon acetat. Dạng muối natri phosphat hoặc tebutat este cũng được tiêm vào trong khớp, trong các tổn thương hoặc tiêm vào các mô mềm.
Dung dịch/hỗn dịch nhỏ mắt: Viêm kết mạc, tổn thương giác mạc: Trẻ em và người lớn nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch/hỗn dịch 1% vào túi kết mạc mỗi giờ vào ban ngày, mỗi 2 giờ vào ban đêm đến khi đạt được đáp ứng tốt, sau đó dùng 1 giọt mỗi 4 giờ.
Dùng tại chỗ: (prednisolon acetat và prednisolon natri phosphat) điều trị viêm và dị ứng ở mắt hoặc tai, thường dùng dạng nhỏ giọt 0,5 - 1%.
Dùng đường trực tràng: (prednisolon metasulfobenzoat natri hoặc prednisolon natri phosphat). Thụt hậu môn 20 mg prednisolon/100 ml hoặc đạn 5 mg prednisolon.
Người cao tuổi: Dùng liều thấp nhất có hiệu quả.
Điều chỉnh liều ở bệnh nhân cường giáp: Có thể cần thiết tăng liều prednisolon để đạt đủ tác dụng điều trị.
Thẩm tách máu: Dùng một liều sau khi thẩm tách máu.
Thẩm phân màng bụng: Không cần bổ sung liều.

Tương tác thuốc
Tránh phối hợp: Tránh dùng đồng thời prednisolon với natalizumab, các vắc xin sống.
Tăng tác dụng/độc tính:
Prednisolon có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc ức chế acetylcholinesterase, amphotericin B, cyclosporin, các thuốc lợi niệu quai, các thuốc lợi niệu thiazid, natalizumab, các thuốc chống viêm không steroid (cả loại ức chế COX không chọn lọc và ức chế chọn lọc COX 2), các vắc xin sống, warfarin.
Nồng độ/tác dụng của prednisolon có thể bị tăng bởi: Các thuốc chống nấm (dẫn xuất nhóm azol dùng đường toàn thân), aprepitant, các thuốc chẹn kênh calci (không thuộc nhóm dihydropyridin), cyclosporin, các dẫn xuất estrogen, fluconazol, fosaprepitant, kháng sinh nhóm macrolid, các thuốc ức chế dẫn truyền thần kinh cơ (loại không khử cực), các kháng sinh nhóm quinolon, các salicylat, trastuzumab.
Giảm tác dụng:
Prednisolon có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của các thuốc chống đái tháo đường, calcitriol, corticorelin, isoniazid, các salicylat, các vắc xin (bất hoạt).
Nồng độ/tác dụng của prednisolon có thể bị giảm bởi: aminoglutethimid, các thuốc kháng acid, các barbiturat, các chất gắn acid mật, echinacea, primidon, các dẫn xuất rifamicin, phenytoin, carbamazepin.
Dùng cùng digitalis có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim do hạ kali huyết.
Phải theo dõi chặt khi dùng cùng các thuốc cũng làm giảm kali huyết.
Prednisolon có thể gây tăng glucose huyết, do đó cần điều chỉnh liều thuốc chống đái tháo đường.
Tránh dùng đồng thời prednisolon với thuốc chống viêm không steroid vì có thể gây loét dạ dày.
Tương tác với rượu/dinh dưỡng/thảo dược:
Rượu: Tránh dùng rượu (do có thể tăng kích ứng niêm mạc dạ dày).
Thức ăn: Prednisolon ảnh hưởng đến hấp thu calci. Hạn chế dùng cafein.
Thảo dược: St John's wort có thể làm giảm nồng độ prednisolon. Tránh tiếp xúc với vuốt mèo, echinacea (do có đặc tính kích thích miễn dịch).

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Tránh ánh sáng. Tránh để đông lạnh.
Dung dịch prednisolon và các dẫn xuất không ổn định bởi nhiệt, không được dùng nồi hấp.

Quá liều và xử trí
Dùng kéo dài prednisolon có thể gây ra các triệu chứng tâm thần, mặt tròn, lắng đọng mỡ bất thường, ứ dịch, ăn nhiều, tăng cân, rậm lông, trứng cá, vân da, bầm máu, tăng tiết mồ hôi, nhiễm sắc tố da, da vảy khô, tóc thưa, tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, viêm tĩnh mạch huyết khối, giảm sức đề kháng với nhiễm trùng, cân bằng nitrogen âm tính, chậm liền vết thương và xương, đau đầu, yếu mệt, rối loạn kinh nguyệt, các triệu chứng mãn kinh nặng hơn, bệnh thần kinh, loãng xương, gãy xương, loét dạ dày - tá tràng, giảm dung nạp glucose, hạ kali huyết và suy thượng thận. Gan to và chướng bụng đã gặp ở trẻ em.
Điều trị quá liều cấp: Rửa dạ dày hoặc gây nôn ngay lập tức, sau đó điều trị triệu chứng và hỗ trợ.
Điều trị quá liều mạn ở bệnh nhân mắc bệnh nặng phải tiếp tục dùng steroid, có thể giảm liều prednisolon tạm thời hoặc luân phiên ngày điều trị.

Thông tin qui chế
Prednisolon có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Cadipredni; Cbipreson; Ceteco cenpred; Deltal-Amtex; Deltasolone; Dhasolone; Duo Predni; Epexone; Eyeluk; Hydrocolacyl; Koridone; Pornislon; Preconin; Pred Forte; Predicort; Prednifar; Prednison; Prelimax; Renifort; Solonic; SP Predni; Sunapred; Sunpredmet; Vintacyl.

PREGABALIN

Tên chung quốc tế: Pregabaline.

Mã ATC: N03AX16.

Loại thuốc: Thuốc chống co giật, thuốc giảm đau.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nang: 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg , 225 mg, 300 mg.

Dung dịch: 20 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pregabalin là một thuốc chống co giật và giảm đau. Pregabalin có cấu trúc tương tự chất ức chế thần kinh trung ương GABA, song không gắn trực tiếp với các thụ thể $GABA_A$, $GABA_B$, hay thụ thể của benzodiazepin, không làm tăng đáp ứng của $GABA_A$ trên các tế bào thần kinh nuôi cấy, cũng không làm thay đổi nồng độ GABA trên não chuột, không ảnh hưởng đến thu hồi cũng như thoái giáng GABA. Trên các tế bào thần kinh nuôi cấy, sử dụng lâu dài pregabalin sẽ làm tăng mật độ các protein vận chuyển và tăng tốc độ vận chuyển GABA. Pregabalin gắn với các mô thần kinh trung ương với ái lực cao tại vị trí α_2-δ (một tiểu đơn vị của kênh calci phụ thuộc điện thế). Mặc dù cơ chế chính xác của pregabalin chưa được biết đầy đủ, song việc gắn với tiểu đơn vị α_2-δ có thể liên quan đến tác dụng giảm đau và chống co giật của pregabalin. *In vitro,* pregabalin làm giảm sự giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh phụ thuộc calci như glutamat, norepinephrin, peptid liên quan đến gen điều hòa calcitonin, và chất P, có thể thông qua điều hòa chức năng của kênh calci.

Dược động học

Pregabalin được hấp thu nhanh chóng ở đường tiêu hóa và nồng độ tối đa đạt được sau khi uống là 1,5 giờ. Sinh khả dụng đường uống khoảng 90%. Thức ăn làm giảm tốc độ chứ không giảm mức độ hấp thu, tuy nhiên điều này không có ý nghĩa về lâm sàng. Nồng độ ổn định đạt được sau khi uống 1 - 2 ngày. Pregabalin không gắn với protein huyết tương và hầu như không bị chuyển hóa. Khoảng 98% được đào thải qua thận dưới dạng không đổi. Nửa đời thải trừ trung bình là 6,3 giờ. Pregabalin được loại bỏ qua thẩm phân máu.

Chỉ định

Phối hợp cùng các thuốc chống co giật để điều trị động kinh cục bộ ở người lớn.

Rối loạn lo âu lan tỏa.

Đau do nguyên nhân thần kinh: Viêm dây thần kinh ngoại vi do đái tháo đường, đau thần kinh sau herpes.

Đau cơ do xơ hóa.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc và/hoặc bất cứ thành phần nào trong chế phẩm.

Thận trọng

Các thuốc chống co giật, kể cả pregabalin thường làm tăng nguy cơ có suy nghĩ/hành vi tự sát. Do đó, bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ về các biểu hiện trầm cảm, khuynh hướng muốn tự sát, những thay đổi hành vi bất thường trong quá trình điều trị và cần được hướng dẫn phải thông báo với bác sĩ ngay khi các dấu hiệu trên xuất hiện.

Phải thận trọng khi dùng pregabalin vì có thể gây phù ngoại biên. Không có kết hợp rõ ràng giữa phù ngoại biên với biến chứng tim mạch (như tăng huyết áp, suy tim sung huyết) và phù không do suy thận hoặc gan. Khi dùng phối hợp pregabalin với thiazolidinedion (thuốc chống đái tháo đường) có nguy cơ tăng trọng lượng cơ thể và phù cao hơn so với khi dùng pregabalin đơn độc.

Pregabalin gây tăng trọng lượng cơ thể liên quan đến liều và thời gian dùng thuốc; tuy nhiên, tăng cân không liên quan đến chỉ số khối lượng cơ thể (BMI) trước khi điều trị, giới tính, hoặc tuổi, và cũng không do phù. Tuy trong nghiên cứu ngắn hạn có kiểm soát, tăng cân không kết hợp với biến đổi lâm sàng quan trọng về huyết áp, nhưng tác dụng lâu dài về tim mạch chưa được làm rõ. Ngoài ra, pregabalin không làm mất kiểm soát glucose huyết.

Đối với người bệnh đã có bệnh tim từ trước, phải thận trọng khi dùng thuốc vì có thể làm tăng nguy cơ gây suy tim.

Thuốc có ảnh hưởng đến TKTW bao gồm: Buồn ngủ, chóng mặt, có thể làm giảm cả thể chất và tinh thần của bệnh nhân, do đó cần thận trọng trên những đối tượng lái xe hoặc vận hành máy.

Pregabalin có thể làm tăng CPK và có thể gây globin cơ - niệu kịch phát (mặc dù hiếm gặp). Bệnh nhân cần thông báo với bác sĩ khi có đau, yếu cơ, tăng nhạy cảm đau, đặc biệt khi có kèm theo sốt và/hoặc mệt mỏi, khó chịu. Phải ngừng thuốc khi có biểu hiện của bệnh cơ.

Cần ngừng từ từ và giảm liều pregabalin trong ít nhất 1 tuần trước khi ngừng thuốc để tránh sự tăng tần suất động kinh như đối với các thuốc chống co giật nói chung.

Cần thận trọng với các bệnh nhân có tiền sử nghiện thuốc. Theo dõi các dấu hiệu lạm dụng thuốc (như nhờn thuốc, xu hướng tăng liều hay hành vi tìm kiếm thuốc). Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, tỷ lệ bệnh nhân dùng pregabalin có biểu hiện sảng khoái là 4% so với 1% ở nhóm chứng. Trong các nghiên cứu trên quần thể bệnh nhân, tỷ lệ này lớn hơn, từ 1 - 12%. Khi ngừng thuốc nhanh và đột ngột, thấy các biểu hiện của lệ thuộc thuốc như mất ngủ, nôn, đau đầu, tiêu chảy.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật (chuột cống, thỏ) mang thai cho dùng pregabalin với liều tạo nồng độ pregabalin huyết tương (AUC) gấp 5 hoặc trên 5 lần nồng độ thuốc ở người dùng liều tối đa khuyến cáo 600 mg/ngày, thấy tăng tỷ lệ dị dạng ở thai và các biểu hiện nhiễm độc về phát triển thai, gồm có: Tử vong, chậm phát triển, tổn thương chức năng hệ thần kinh và sinh sản ở thai.

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và kiểm tra tốt ở phụ nữ mang thai. Chỉ dùng khi tiềm năng lợi ích cho mẹ lớn hơn tiềm năng nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có qua được sữa mẹ hay không. Nên thận trọng khi dùng cho phụ nữ cho con bú. Các nghiên cứu trên chuột cống cho thấy pregabalin qua được sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tần suất gặp ADR có thể bị ảnh hưởng bởi liều dùng hoặc các liệu pháp phối hợp. Trong các thử nghiệm về động kinh, ADR thường xảy ra nhiều hơn so với điều trị đau. Sau đây là các ADR có trên cả 2 thử nghiệm:

Thường gặp, ADR > 10/100

Tim mạch: Phù ngoại vi.

TKTW: Chóng mặt, ngủ gà, mất điều vận, đau đầu.

Hệ tiêu hóa: Tăng cân, khô miệng.

Hệ cơ - xương: Run cơ.

Mắt: Nhìn mờ, song thị.

Khác: Nhiễm khuẩn.

Ít gặp,1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Đau ngực, phù.

TKTW: Viêm dây thần kinh, suy nghĩ bất thường, mệt mỏi, lú lẫn, sảng khoái, rối loạn ngôn ngữ, rối loạn chú ý, mất phối hợp động tác, mất/giảm trí nhớ, đau, chóng mặt, cảm giác bất thường/giảm cảm giác, lo lắng, trầm cảm, mất định hướng, ngủ lịm, sốt, mất nhân cách, tăng trương lực cơ, trạng thái li bì, sững sờ hoặc kích động.

Da: Phù mặt, vết thâm tím, ngứa.

Nội tiết và chuyển hóa: Ứ dịch, giảm glucose huyết.

Dạ dày - ruột: Táo bón, thèm ăn, đầy hơi, nôn, đau bụng, viêm dạ dày - ruột.

Sinh dục - tiết niệu: Tiểu nhiều và tiểu không tự chủ, mất khoái cảm, giảm tình dục.

Máu: Giảm tiểu cầu.

Cơ - xương: Rối loạn thăng bằng, dáng đi bất thường, yếu cơ, đau khớp, giật cơ, đau lưng, co thắt cơ, giật rung cơ, dị cảm, tăng CPK, chuột rút, đau cơ, nhược cơ.
Mắt: Rối loạn thị giác, giảm thị lực, rung giật nhãn cầu, viêm kết mạc.
Tai: Giảm thính lực.
Hô hấp: Viêm xoang, khó thở, viêm phế quản, viêm họng - thanh quản.
Khác: Hội chứng giả cúm, phản ứng dị ứng.
Hiếm gặp, ADR < 1/100
Áp-xe, suy thận cấp, lệ thuộc thuốc (hiếm gặp), kích động, albumin niệu, phản ứng phản vệ, thiếu máu, phù mạch, rối loạn ngôn ngữ, viêm dạ dày, ngừng thở…

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Một số ADR làm người bệnh phải ngừng thuốc. 4% người bệnh bị chóng mặt hoặc buồn ngủ phải ngừng điều trị. Đa số các trường hợp bị nhìn mờ tự hết khi tiếp tục điều trị, dưới 1% người bệnh phải ngừng điều trị. Nếu rối loạn thị giác kéo dài, cần cho thăm khám mắt.
Phải ngừng thuốc khi bị bệnh cơ, hoặc khi thấy nồng độ CPK huyết thanh tăng cao ít nhất gấp 3 lần mức cao của giới hạn bình thường.
Phải ngừng thuốc khi có tăng cân, phù ngoại biên ở người đã có bệnh tim từ trước.
Phù mạch tuy hiếm xảy ra nhưng thường xảy ra ngay khi bắt đầu điều trị pregabalin; do đó, trước khi cho bệnh nhân điều trị bằng pregabalin, cần hỏi kỹ tiền sử mẫn cảm và chuẩn bị phương tiện cấp cứu thích hợp.
Ngoài ra, cần thông báo cho người bệnh và gia đình biết về tiềm năng nguy cơ tự sát khi dùng thuốc chống động kinh. Phải chú ý đến các triệu chứng báo hiệu như lo âu, vật vã, hung hãn, tấn công, chống đối, thao cuồng, mất ngủ và trầm cảm. Gia đình cần theo dõi sát người bệnh.
Khi ngừng thuốc, tránh ngừng đột ngột, giảm dần liều trong khoảng ít nhất một tuần.

Liều lượng và cách dùng
Pregabalin được dùng bằng đường uống, chia 2 - 3 lần mỗi ngày, dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.
Điều trị bổ trợ động kinh cục bộ:
Liều khởi đầu là 150 mg, uống hàng ngày, sau đó tăng dần liều lên sau mỗi tuần tùy theo đáp ứng, tới 300 mg/ngày rồi 600 mg/ngày.
Rối loạn lo âu lan tỏa:
Liều khởi đầu 150 mg mỗi ngày, có thể tăng dần liều sau mỗi tuần với khoảng cách tăng liều 150 mg tới liều tối đa là 600mg mỗi ngày.
Đau do viêm dây thần kinh, đau sau Herpes:
Người lớn: Liều khuyến cáo: 150 - 300 mg/ngày, chia làm 2 - 3 lần. Liều khởi đầu: 150 mg/ngày, có thể tăng tới 300 mg/ngày trong vòng 1 tuần, tùy theo hiệu quả và sự dung nạp. Nếu vẫn không đỡ sau 2 - 4 tuần điều trị với liều 300 mg/ngày, có thể tăng tới liều 600 mg/ngày chia làm 2 - 3 lần. Liều vượt quá 300 mg/ngày chỉ dành cho người vẫn đau và dung nạp được liều 300 mg/ngày, vì tiềm năng nhiều ADR do liều cao.
Đau dây thần kinh do đái tháo đường:
Người lớn: liều khởi đầu 150 mg/ngày, chia làm 3 lần; liều có thể tăng trong 1 tuần tới liều tối đa khuyến cáo 300 mg/ngày chia làm 3 lần. Tăng thêm liều không tăng thêm lợi ích, nhưng thêm nhiều ADR.
Đau cơ do xơ hóa:
Liều khởi đầu 150 mg/ngày, tăng lên sau 1 tuần tùy theo đáp ứng tới 300 mg/ngày rồi 450 mg/ngày nếu thấy cần thiết.
Đối với bệnh nhân suy thận: Cần chỉnh liều theo Cl_{cr}, cụ thể như sau:
Cl_{cr} 30 - dưới 60 ml/phút: Bắt đầu 75 mg/ngày, tối đa 300 mg/ngày; chia 2 - 3 lần.
Cl_{cr} 15 - dưới 30 ml/phút: Bắt đầu 25 - 50 mg/ngày, tối đa 150 mg/ngày; chia 2 hoặc dùng 1 lần duy nhất.
Cl_{cr} < 15 ml/phút: Bắt đầu 25 mg/ngày, tối đa 75 mg/ngày, dùng 1 lần duy nhất.
Bệnh nhân thẩm phân máu cần được nhận thêm một liều bổ sung từ 25 - 100 mg pregabalin ngay sau mỗi buổi thẩm phân kéo dài 4 giờ.

Tương tác thuốc
Pregabalin làm tăng nồng độ/tác dụng của rượu, thuốc uống chống đái tháo đường nhóm thiazolidinedion, thuốc ức chế thần kinh trung ương, methotrimeprazin, các thuốc ức chế thu hồi serotonin chọn lọc.
Nồng độ/tác dụng của pregabalin được tăng lên bởi droperidol, hydroxyzin, methotrimeprazin.
Nồng độ và tác dụng của pregabalin bị giảm đi bởi ketorolac, ketorolac (nhỏ mũi), ketorolac (đường toàn thân), mefloquin.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí
Kinh nghiệm quá liều pregabalin còn ít. Dùng liều pregabalin cao nhất được báo cáo là 800 mg không thấy hậu quả đáng kể nào về lâm sàng.
Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Nếu có chỉ định, gây nôn hoặc rửa dạ dày, duy trì đường thở nếu cần. Điều trị triệu chứng, hỗ trợ. Thẩm phân máu nếu có chỉ định (loại bỏ pregabalin khoảng 50% trong 4 giờ).

Thông tin qui chế
Pregabalin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Ausvair 75; Davyca; Essividine; Gabica; Gablin; Lyrica; Neurica-75; Pagalin; Prega- 75; Pregasafe 75; Pregobin; Premilin; Synapain.

PRIMAQUIN

Tên chung quốc tế: Primaquine.

Mã ATC: P01BA03.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 13,2 mg primaquin phosphat (7,5 mg primaquin base); 26,3 mg primaquin phosphat (15 mg primaquin base).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Primaquin là một thuốc chống sốt rét tổng hợp thuộc nhóm 8-aminoquinolin. Primaquin diệt các thể ngoài hồng cầu của *Plasmodium vivax* và *P. ovale*, đặc biệt thể ngủ trong gan (hypnozoit) của các plasmodia này, là các thể có thể gây cơn sốt rét đầu tiên muộn hoặc tái phát sốt rét. Primaquin cũng diệt thể ngoài hồng cầu (trong tế bào gan) tiên phát của *P. falciparum*, diệt được giao bào của các loại plasmodia, đặc biệt giao bào của *P. falciparum*, nên ngăn chặn truyền bệnh do muỗi. Thuốc không có tác dụng diệt thể vô tính trong hồng cầu của các plasmodia, nên để điều trị tiệt căn bệnh sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale,* cần phải phối hợp primaquin với một thuốc diệt thể phân liệt (schizont) như cloroquin, quinin sulfat, doxycyclin hoặc tetracyclin. Primaquin cũng được dùng để dự phòng ngăn chặn cơn đầu tiên muộn hoặc bệnh sốt rét tái phát do *P. vivax* hoặc *P. ovale* cho người đi du lịch

trở về từ vùng có bệnh sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale* lưu hành (dự phòng cuối cùng). Đôi khi, primaquin cũng được dùng để dự phòng tiên phát sốt rét, kể cả đối với vùng có *P. falciparum* kháng cloroquin, khi không thể dùng được các thuốc thường được khuyến cáo trong dự phòng và sau khi loại trừ người dự phòng không bị thiếu hụt G_6PD.

Primaquin còn được dùng để điều trị viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (tên cũ là *Pneumocystis carinii*) ở người nhiễm HIV.

Cơ chế chính xác của primaquin chưa hoàn toàn biết rõ, có thể là do thuốc gắn vào và làm biến đổi ADN của ký sinh trùng sốt rét.

Dược động học

Primaquin được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng khoảng 96%. Khi uống một liều tương ứng với 15 hoặc 30 mg primaquin base, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau khoảng 2 - 3 giờ, và nửa đời thải trừ từ 3,7 - 7,4 giờ. Thuốc phân bố rộng rãi trong các mô của cơ thể. Không giống dẫn xuất 4-aminoquinolein, primaquin và chất chuyển hóa carboxyprimaquin không tích lũy ở trong hồng cầu.

Primaquin nhanh chóng chuyển hóa ở gan để tạo thành chất chuyển hóa chính trong huyết tương là carboxyprimaquin. Không rõ chất chuyển hóa này có hoạt tính chống sốt rét hay không. Dưới 2% liều primaquin uống được bài tiết qua nước tiểu trong vòng 24 giờ.

Chỉ định

Phối hợp với các thuốc chống sốt rét khác để điều trị tiệt căn và dự phòng tái phát sốt rét do *P. vivax* và *P. ovale*.

Dự phòng cuối cùng cho người trở về từ vùng có bệnh sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale* lưu hành để ngăn ngừa bệnh sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale* tái phát.

Dự phòng tiên phát sốt rét cho khách du lịch, đặc biệt ở những vùng mà *P. falciparum* đã kháng lại cloroquin, khi không dùng được các thuốc dự phòng thường được khuyến cáo và sau khi loại trừ thiếu hụt G_6PD.

Viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (phối hợp với clindamycin), sau khi không có đáp ứng thỏa đáng với cotrimoxazol, hoặc có chống chỉ định, hoặc không dung nạp cotrimoxazol.

Chống chỉ định

Quá mẫn với primaquin.

Người có bệnh nặng có khuynh hướng bị giảm bạch cầu hạt (như viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ).

Người đang dùng các thuốc có khả năng gây tan máu hoặc ức chế tủy xương.

Người cho con bú (trừ khi đứa trẻ được xác định là không thiếu G_6PD).

Thiếu hụt G_6PD.

Thận trọng

Khi primaquin dùng liều cao, thường gây các tai biến như thiếu máu, methemoglobin huyết và giảm bạch cầu, nên không được dùng vượt quá liều thông thường và trong khi điều trị, phải đếm tế bào máu định kỳ.

Nhà sản xuất khuyến cáo phải thận trọng khi dùng primaquin cho người đã có phản ứng đặc ứng đối với primaquin (như thiếu máu tan huyết, methemoglobin huyết hoặc giảm bạch cầu), người có tiền sử cá nhân hoặc gia đình có tiền sử ngộ độc đậu tằm, hoặc người thiếu hụt G_6PD hoặc thiếu hụt NADH methemoglobin reductase. Phải giám sát chặt chẽ người bệnh xem có dung nạp được thuốc không. Phải ngừng thuốc ngay nếu thấy nước tiểu sẫm màu hoặc giảm mạnh đột ngột huyết cầu tố hoặc giảm bạch cầu.

Phải thận trọng khi dùng primaquin cho người từ 65 tuổi trở lên vì chưa xác định được đáp ứng của người cao tuổi đối với primaquin. Thông thường nên dùng liều thấp nhất. Phải chú ý đến chức năng suy giảm của gan, thận, tim và các bệnh kèm theo của tuổi già.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được tính an toàn khi dùng primaquin trong thời kỳ mang thai. Thuốc qua nhau thai và có thể gây nguy hiểm cho thai nếu bị thiếu hụt G_6PD. Nhà sản xuất khuyến cáo cần phải cân nhắc lợi/hại cho thai. Tốt nhất là chống chỉ định. Nếu cần phải dùng để dự phòng sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale*, có thể uống cloroquin 300 mg/1 lần/1 tuần trong thời kỳ mang thai, và phải hoãn dùng primaquin (để điều trị tiệt căn) cho tới sau khi sinh con và loại trừ mẹ không bị thiếu hụt G_6PD.

Thời kỳ cho con bú

Không dùng primaquin cho mẹ đang cho con bú, trừ khi xác định được đứa con không bị thiếu hụt G_6PD.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, đau vùng thượng vị, co cứng cơ bụng nhẹ và vừa.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thiếu máu tan huyết cấp, nặng, dẫn đến tử vong có thể xảy ra ở những người thiếu G_6PD. Mức độ thiếu máu phụ thuộc vào liều dùng và loại enzym di truyền dẫn đến thiếu G_6PD.

Ngoài ra có thể gặp: Thiếu máu nhẹ, tăng hoặc giảm bạch cầu, methemoglobin huyết, đặc biệt trên những người thiếu NADH methemoglobin reductase.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt.

Thần kinh: Đau đầu, rối loạn thị giác.

Tim mạch: Tăng huyết áp, loạn nhịp.

Da: Ngứa.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR đường tiêu hóa có thể giảm bớt bằng cách uống primaquin cùng với bữa ăn.

ADR về huyết học bao gồm thiếu máu, methemoglobin huyết và giảm bạch cầu xảy ra khi dùng primaquin liều cao, nên không vượt quá liều thường dùng.

Phải ngừng ngay primaquin nếu có bằng chứng xảy ra thiếu máu tan máu (nước tiểu sẫm màu, giảm rõ rệt hemoglobin hoặc giảm số lượng hồng cầu).

Liều lượng và cách dùng

Primaquin gây hạ huyết áp rõ rệt sau khi tiêm, vì vậy chỉ dùng bằng đường uống. Thường dùng dưới dạng primaquin phosphat.

Liều primaquin phosphat thường được tính theo primaquin base. 26,3 mg primaquin phosphat tương đương với 15 mg primaquin base. Có thể uống primaquin vào bữa ăn hoặc với thuốc kháng acid để giảm thiểu kích ứng dạ dày.

Điều trị tiệt căn và dự phòng tái phát sốt rét do P. vivax và P. ovale: 0,25 mg/kg/ngày x 14 ngày, điều trị vào ngày đầu tiên cùng cloroquin để diệt thử ngủ trong gan chống tái phát xa.

Đối với người lớn có mức mấp mé thiếu hụt G_6PD: 45 mg primaquin (tương đương 79 mg primaquin phosphat)/lần/1 tuần trong 8 tuần. Nên tham khảo ý kiến của thầy thuốc chuyên khoa.

Điều trị diệt giao tử *P. falciparum* (sau khi đã điều trị diệt thể phân liệt thường quy): người lớn và trẻ em 500 kg, uống một liều duy nhất.

Dự phòng tái phát sốt rét hoặc cơn đầu tiên muộn do P. vivax hoặc P. ovale cho người rời khỏi vùng có bệnh sốt rét do P. vivax hoặc P. ovale lưu hành (dự phòng cuối cùng):

Primaquin thường được chỉ định dùng trong 14 ngày sau khi khách du lịch đã dời khỏi vùng có sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale* lưu hành. Nếu đã dự phòng tiên phát bằng cloroquin, doxycyclin hoặc mefloquin thì primaquin được dùng thêm trong 14 ngày cuối cùng

với các thuốc này. Nếu dự phòng tiên phát bằng liều cố định phối hợp atovaquon với proguanil thì primaquin được dùng thêm trong 7 ngày cuối cùng với các thuốc này và thêm 7 ngày nữa, hoặc 14 ngày sau khi đã ngừng các thuốc trên.

Liều dự phòng:

Người lớn: 30 mg primaquin (tương đương với 52,6 mg primaquin phosphat) một lần một ngày trong 14 ngày.

Trẻ em: 0,6 mg/kg (tương đương với 1 mg/kg primaquin phosphat) một lần một ngày hoặc 15 mg primaquin (tương đương với 26,3 mg primaquin phosphat) một lần một ngày trong 14 ngày.

Dự phòng tiên phát sốt rét ở những vùng mà P. falciparum đã kháng lại cloroquin (khi các thuốc khác không thể dùng được):

Primaquin thường được dùng trước khi vào vùng sốt rét 1 - 2 ngày và tiếp tục cho đến khi ra khỏi vùng sốt rét 3 - 7 ngày.

Liều dùng ở người lớn là 30 mg primaquin (tương đương với 52,6 mg primaquin phosphat), một lần một ngày; ở trẻ em là 0,6 mg/kg (tương đương với 1 mg/kg primaquin phosphat), một lần một ngày. Liều của trẻ em không được vượt quá liều người lớn.

Phải loại trừ không bị thiếu hụt G_6PD.

Viêm phổi do Pneumocystis jiroveci (phối hợp với clindamycin).

Người lớn: Uống từ 15 - 30 mg primaquin, ngày 1 lần, trong 21 ngày, phối hợp với clindamycin tiêm tĩnh mạch 600 - 900 mg/lần hoặc uống 300 - 450 mg/lần, ngày dùng 3 - 4 lần, cách nhau 6 - 8 giờ, liên tục trong 21 ngày.

Tương tác thuốc

Quinacrin: Không khuyến cáo dùng đồng thời vì có thể làm tăng độc tính của primaquin.

Mepacrin làm tăng nồng độ primaquin trong huyết tương (nguy cơ độc tính).

Artemether cùng với lumefantrin: Khuyên tránh dùng cùng primaquin.

Không dùng primaquin cùng các thuốc có khả năng gây tan máu khác.

Độ ổn định và bảo quản

Phải bảo quản các viên nén primaquin phosphat trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30 ºC.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều primaquin bao gồm co cứng cơ bụng, nôn, bỏng rát, đau vùng thượng vị, rối loạn hệ thần kinh trung ương và tim mạch, xanh tím, methemoglobin huyết, tăng bạch cầu vừa phải hoặc giảm bạch cầu và thiếu máu. Các triệu chứng nổi bật nhất là giảm tiểu cầu và thiếu máu tan huyết cấp ở những người nhạy cảm. Tan huyết cấp xảy ra, nhưng người bệnh phục hồi hoàn toàn nếu ngừng thuốc.

Thông tin qui chế

Primaquin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Malafree.

PRISTINAMYCIN

Tên chung quốc tế: Pristinamycin.

Mã ATC: J01FG01.

Loại thuốc: Thuốc kháng khuẩn họ streptogramin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim 250 mg; 500 mg (viên nén bao phim dễ bẻ).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pristinamycin là một thuốc kháng khuẩn thuộc họ streptogramin (synergistin) được sản sinh từ sinh trưởng của *Streptomyces pristina spiralis.*

Pristinamycin là hỗn hợp tự nhiên của hai thành phần có tác dụng hiệp đồng, pristinamycin I là một macrolid và pristinamycin II là một depsipeptid. Trong nhiều năm, pristinamycin là một thuốc uống chống tụ cầu và cả liên cầu khuẩn. Thuốc có tác dụng chống các chủng kháng erythromycin; kháng pristinamycin ít có, tuy trong quá khứ, tụ cầu khuẩn đã kháng. Thuốc có hiệu quả đối với tụ cầu vàng kháng methicilin (MRSA) và các vi khuẩn Gram âm kháng nhiều thuốc. Đối với những nhiễm khuẩn nặng, ích lợi của thuốc bị hạn chế vì thuốc ít hòa tan nên không làm được thuốc tiêm.

Phổ hoạt tính kháng khuẩn:

Chủng vi khuẩn nhạy cảm (S) độ nhạy cảm trung bình: $S \leq 1$ microgam/ml và khi kháng thuốc: $R \geq 2$ microgam/ml.

Vi khuẩn nhạy cảm:

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Bacillus anthracis, Bordetella pertussis, Corynebacterium, Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Staph.*non *aureus, Streptococcus, Strept pneumoniae* .

Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Branhamella catarrhalis, Legionella, Neisseria.*

Vi khuẩn kỵ khí: *Actinomyces, Bacteroides fragilis, Clostridium perfringens, Eubacterium, Fusabacterium, Mobiluncus, Peptostreptococcus, Porphyromonos Prevotella, Propionibacterium acnes.*

Vi khuẩn khác: *Chlamydia, Coxiella, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum.*

Vi khuẩn nhạy cảm trung bình (in vitro, độ nhạy cảm trung gian):

Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Haemophilus.*

Vi khuẩn kháng thuốc:

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Enterococcus faecalis, Rhodococcus equi.*

Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Acinobacter, Enterobacteriaceae, Pasteurella, Pseudomonas.*

Vi khuẩn kỵ khí: *Veillonella.*

Dược động học

Hấp thu: Pristinamycin hấp thu tốt và khá nhanh qua đường tiêu hóa, đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh trong vòng 1 - 2 giờ.

Phân bố: Sau khi uống 500 mg, nồng độ tối đa trong huyết thanh là 1 microgam/ml. Nửa đời huyết tương là 6 giờ. Pristinamycin được khuếch tán rất tốt trong các mô khác nhau và không vào dịch não tủy. Sự liên kết với protein huyết tương là 40 - 45% đối với thành phần pristinamycin I, và 70 - 80% đối với thành phần pristinamycin II.

Chuyển hóa: Chưa biết rõ.

Thải trừ: Qua nước tiểu, nồng độ tối đa là 10 - 15 microgam/ml. Được bài tiết với nồng độ rất cao qua mật, và được thải trừ với lượng đáng kể trong phân.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm:

Tai mũi họng, kể cả viêm xoang cấp.

Phế quản - phổi, kể cả các đợt tăng nặng cấp tính của viêm phế quản mạn tính.

Răng miệng.

Cơ quan sinh dục (đặc biệt nhiễm khuẩn tuyến tiền liệt).

Da.

Xương và khớp.

Chỉ sử dụng để điều trị các bệnh trên khi người bệnh có thể dùng đường uống.

Nếu dị ứng với các betalactamin, pristinamycin được chỉ định để dự phòng viêm màng trong tim nhiễm khuẩn trong các thủ thuật chăm sóc răng, hoặc ở đường hô hấp trên trong điều trị ngoại trú.

Chống chỉ định

Dị ứng với pristinamycin và/hoặc với virginiamycin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Tiền sử bệnh mụn mủ với pristinamycin.

Phụ nữ cho con bú.

Dị ứng với bột mì (ngoài bệnh tiêu chảy mỡ) nếu chế phẩm có chứa bột mì.

Thận trọng

Khi bắt đầu điều trị, nếu thấy xuất hiện ban đỏ toàn thân có sốt kết hợp với các mụn mủ, phải nghi ngờ có thể là bệnh mụn mủ ngoại ban cấp toàn thân. Có thể có sự cảm ứng hóa trước bởi virginiamycin tại chỗ hay toàn thân.

Thuốc này ít bị thải trừ qua thận, nên không cần phải điều chỉnh liều dùng trong trường hợp suy thận.

Không dùng đồng thời pristinamycin với colchicin.

Thuốc có chứa bột mì có thể dùng trong bệnh tiêu chảy mỡ, vì bột mì chứa rất ít gluten.

Thời kỳ mang thai

Vì lợi ích của việc điều trị, có thể xem xét dùng pristinamycin cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai nếu cần, tuy không có dữ liệu lâm sàng đầy đủ về sử dụng thuốc này cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Vì tính chất dung nạp của pristinamycin, phụ nữ dùng thuốc này phải ngừng việc cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tần suất không xác định

Tiêu hóa: Nôn, tiêu chảy, nặng bụng, viêm ruột kết màng giả, viêm ruột kết cấp chảy máu.

Da: Bệnh mụn mủ ngoại ban cấp toàn thân.

Quá mẫn: Biểu hiện miễn dịch dị ứng toàn thân (mày đay, phù Quincke, sốc phản vệ).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da: Eczema, ban xuất huyết, ban bọng nước.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xảy ra bệnh mụn mủ ngoại ban cấp toàn thân, phải ngừng điều trị và không được dùng lại thuốc này.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn: 2 - 3 g/ngày, chia uống làm 2 - 3 lần vào các bữa ăn.

Trong các nhiễm khuẩn nặng, có thể tăng liều lên 4 g/ngày.

Viêm xoang hàm cấp: Liều 2 g/ngày, chia làm 2 lần, trong 4 ngày.

Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính: Liều 3 g/ngày, chia làm 3 lần, trong 4 ngày.

Trẻ em: 50 mg/kg/ngày, chia uống làm 2 - 3 lần vào các bữa ăn.

Trong các nhiễm khuẩn nặng, có thể tăng liều lên 100 mg/kg/ngày.

Dự phòng viêm màng trong tim nhiễm khuẩn:

Uống một liều duy nhất, một giờ trước khi tiến hành thủ thuật có nguy cơ gây bệnh:

Người lớn: 1 g.

Trẻ em: 25 mg/kg.

Tương tác thuốc

Không dùng phối hợp:

Colchicin: Việc dùng đồng thời pristinamycin với colchicin làm tăng ADR của colchicin, gây hậu quả có thể tử vong.

Thận trọng khi dùng phối hợp:

Ciclosporin: Việc dùng đồng thời với ciclosporin làm tăng nồng độ ciclosporin trong máu và tăng creatinin huyết. Cơ chế là do ức chế sự dị hóa ciclosporin. Cần phải giảm liều ciclosporin và kiểm tra chặt chẽ chức năng thận. Định lượng nồng độ ciclosporin trong máu và điều chỉnh liều trong khi điều trị phối hợp và sau khi ngừng phối hợp.

Tacrolimus: Nồng độ tacrolimus tăng trong máu do ức chế chuyển hóa ở gan. Định lượng nồng độ tacrolimus trong máu, kiểm tra chức năng thận. Điều chỉnh liều trong khi phối hợp và sau khi ngừng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì nút kín, nơi khô ráo, ở nhiệt độ < 30 °C, Tránh ánh sáng.

PROBENECID

Tên chung quốc tế: Probenecid

Mã ATC: M04AB01

Loại thuốc: Thuốc làm tăng đào thải acid uric.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 500 mg. Viên nén bao phim 500 mg

Dược lý và cơ chế tác dụng

Probenecid là một dẫn chất của sulfonamid, có tính chất bài acid uric niệu, và ức chế ống thận tiết một số acid hữu cơ yếu (như penicilin và một vài kháng sinh beta-lactam).

Probenecid cạnh tranh ức chế tái hấp thu tích cực acid uric ở ống lượn gần, nên làm tăng bài tiết acid uric vào nước tiểu và làm giảm nồng độ acid uric trong huyết thanh. Bằng cách làm giảm nồng độ acid uric huyết thanh xuống dưới giới hạn hòa tan, probenecid có thể làm giảm hoặc ngăn chặn urat lắng đọng, hình thành tophi và các biến đổi mạn tính ở khớp; thúc đẩy làm tan các lắng đọng urat đã có, và sau vài tháng điều trị, số lần các cơn gút cấp giảm. Probenecid không có tác dụng giảm đau và chống viêm.

Ở người khỏe mạnh, probenecid không tác động đến tốc độ lọc cầu thận cũng như tái hấp thu ở ống thận các thành phần bình thường của nước tiểu như glucose, arginin, urê, natri, kali hay phosphat.

Probenecid được dùng để hỗ trợ liệu pháp kháng sinh, làm tăng nồng độ một số kháng sinh (như penicilin, một số kháng sinh nhóm cephalosporin) trong máu, tăng nửa đời thải trừ và kéo dài thời gian tác dụng, do probenecid có tác dụng ức chế cạnh tranh tiết các acid hữu cơ yếu ở ống lượn gần và ống lượn xa.

Ngoài ra, probenecid còn ức chế vận chuyển nhiều thuốc và hợp chất nội sinh ở thận và/hoặc mật, cũng như vận chuyển vào và ra khỏi dịch não tủy.

Nồng độ trong dịch não tủy của 5-HIAA (5-hydroxy indoleacetic acid), homovanilic acid (HVA) tăng sau khi dùng probenecid. Do tác dụng này, probenecid đã từng được dùng để chẩn đoán hội chứng Parkinson và trầm cảm.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, probenecid được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Nồng độ trong huyết tương sau khi uống liều duy nhất 1 g probenecid đạt khoảng 25 microgam/ml, nồng độ đỉnh đạt được sau khoảng 2 - 4 giờ và duy trì trên mức 30 microgam/ml trong vòng 8 giờ sau khi dùng thuốc. Sau khi uống liều duy nhất 2 g probenecid, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt khoảng 150 - 200 microgam/ml sau 4 giờ và duy trì được ở mức trên 50 microgam/ml trong vòng 8 giờ sau khi dùng thuốc. Nồng độ trong huyết tương từ 40 - 60 microgam/ml ức chế tối đa bài tiết các penicilin ở ống thận trong khi nồng độ này cần đạt 100 - 200 microgam/ml để có tác dụng tăng đào thải acid uric.

Phân bố: Probenecid liên kết mạnh với protein huyết tương (75 - 90%). Nồng độ trong dịch não tủy đạt khoảng 2% nồng độ thuốc trong huyết tương. Probenecid qua được nhau thai.

Chuyển hóa: Probenecid chuyển hóa chậm ở gan thành dẫn chất monoacyl glucuronid, 2 dẫn chất monohydroxyl hóa, 1 dẫn chất carboxyl hóa và 1 dẫn chất khử N-propyl. Các dẫn chất chuyển hóa này của probenecid còn giữ được một phần hoạt tính làm tăng thải trừ acid uric.

Thải trừ: Sau khi uống liều 2 g, nửa đời trong huyết tương của probenecid dao động từ 4 - 17 giờ. Nửa đời giảm khi liều giảm từ 2 g xuống 500 mg.

Một phần nhỏ probenecid được lọc qua cầu thận, còn lại phần lớn được bài tiết qua ống thận ở ống lượn gần theo cơ chế vận chuyển tích cực. Probenecid được tái hấp thu gần như hoàn toàn ở ống lượn gần trong điều kiện pH nước tiểu acid. Ngược lại, kiềm hóa nước tiểu làm giảm tái hấp thu probenecid. Tuy điều này cũng làm tăng bài tiết thuốc, nhưng hiệu quả của probenecid không giảm đáng kể. Hai ngày sau khi uống liều duy nhất 2 g, 5 - 11% liều dùng được bài xuất qua nước tiểu dưới dạng nguyên vẹn, 16 - 33% dưới dạng dẫn chất chuyển hóa monoacyl glucuronid, phần còn lại phân đều cho 4 dẫn chất chuyển hóa khác.

Chỉ định

Tăng acid uric huyết do bệnh gút (viêm khớp mạn tính và có tophi do gút) giai đoạn mạn tính.

Tăng acid uric huyết thứ phát do các nguyên nhân khác như sau khi dùng thuốc lợi tiểu thiazid, furosemid, acid ethacrynic, pyrazinamid hay ethambutol (trừ thứ phát do hóa trị liệu ung thư, xạ trị, bệnh ung thư).

Các chỉ định khác: Hỗ trợ liệu pháp kháng sinh để tăng và kéo dài nồng độ thuốc trong huyết tương trong một số trường hợp hạn chế, như phối hợp probenecid với amoxicilin để điều trị nhiễm lậu cầu nhạy cảm không tiết penicilinase và không biến chứng; với cefuroxim axetil khi lậu cầu sản xuất penicilinase, với cefoxitin để điều trị ngoại trú viêm vùng chậu cấp, với penicilin G procain trong điều trị ngoại trú giang mai thần kinh. Dự phòng nhiễm độc thận do cidofovir.

Chống chỉ định

Có tiền sử dị ứng với probenecid.

Rối loạn chức năng đông máu.

Sỏi thận, đặc biệt là sỏi urat.

Sử dụng cùng aspirin hay các dẫn chất salicylat.

Cơn gút cấp.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Trẻ em dưới 2 tuổi.

Suy thận có hệ số thanh thải creatinin < 30 ml/phút.

Tăng acid uric huyết thứ phát do các bệnh máu ác tính.

Thận trọng

Bệnh nhân có tiền sử loét tiêu hóa.

Cần đảm bảo bù đủ lượng dịch (2 - 3 lít/ngày) và kiềm hóa nước tiểu nếu nồng độ acid uric huyết thanh ban đầu ở mức cao.

Không nên phối hợp với các kháng sinh nhóm penicilin cho bệnh nhân có suy thận.

Cần ngừng sử dụng thuốc ngay nếu các phản ứng quá mẫn xuất hiện.

Probenecid có thể gây dương tính giả với xét nghiệm tìm glucose trong nước tiểu sử dụng phương pháp Benedict nhưng không ảnh hưởng đến kết quả của xét nghiệm này nếu dùng phương pháp glucose oxidase.

Thời kỳ mang thai

Nhà sản xuất cho rằng thuốc qua được nhau thai và xuất hiện trong máu cuống nhau thai. Trong một nghiên cứu có theo dõi trên 229 101 người mang thai, các số liệu không thấy có kết hợp nào giữa thuốc và dị tật bẩm sinh. Thuốc đã từng được dùng trong thời kỳ mang thai và không thấy tác dụng xấu nào đến mẹ và con. Chỉ dùng thuốc khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Do không có dữ liệu về khả năng bài tiết của probenecid vào sữa mẹ nên cần tránh trẻ bú khi mẹ được điều trị bằng probenecid.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Đau đầu, chán ăn, buồn nôn, nôn, đau lợi, cảm giác chóng mặt, tăng số lần tiểu tiện.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản ứng phản vệ kèm theo sốt, viêm da, ngứa, mày đay, ban da, rất hiếm khi gặp sốc phản vệ hoặc hội chứng Stevens-Johnson.

Hoại tử gan, hội chứng thận hư, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan máu ở bệnh nhân thiếu hụt G_6PD.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong trường hợp xuất hiện phản ứng phản vệ cần ngừng ngay probenecid. Nếu phản ứng phản vệ xảy ra khi sử dụng phối hợp probenecid với kháng sinh nhóm penicilin đồng thời không qui kết được nguyên nhân do thuốc nào gây ra thì phải dừng ngay cả 2 thuốc.

Probenecid làm tăng nồng độ acid uric ở ống thận nên có thể thúc đẩy hình thành sỏi urat ở một số bệnh nhân gút kèm theo đau quặn thận, đái ra máu, đau dọc thắt lưng. Hiện tượng này xuất hiện chủ yếu ở giai đoạn khởi đầu điều trị bằng probenecid. Để dự phòng, cần duy trì khả năng bài niệu với pH nước tiểu kiềm (bù đủ dịch 2 - 3 lít/ngày, nếu cần có thể dùng thêm natri bicarbonat hoặc kali citrat) để làm giảm khả năng hình thành sỏi urat cho bệnh nhân.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Probenecid được dùng qua đường uống, trong bữa ăn để giảm kích ứng đường tiêu hóa. Trong thời gian điều trị nên bù đủ dịch để đảm bảo bài niệu và nên duy trì pH nước tiểu kiềm. Liều dùng của probenecid nên được hiệu chỉnh tùy theo đáp ứng và mức độ dung nạp thuốc của bệnh nhân. Đối với trẻ < 6 tuổi, cần nghiền viên nén chứa probenecid sau đó trộn lẫn với sữa chua hoặc các dung dịch lỏng có đường.

Liều dùng:

Người lớn:

Tăng acid uric máu trong bệnh gút: Đợt cấp phải hết, bắt đầu bằng liều thấp để giảm khả năng gây một đợt cấp. Nếu 1 cơn cấp bắt đầu trong khi đang điều trị, có thể vẫn tiếp tục điều trị bằng probenecid liều không thay đổi. Liều thấp ban đầu: uống 250 mg, 2 lần/ngày trong tuần đầu tiên, sau đó tăng lên 500 mg, 2 lần/ngày. Nếu với liều dùng trên không đạt được tác dụng điều trị thì tăng dần liều thêm 500 mg sau mỗi 4 tuần đến khi đạt liều tối đa 2 g/ngày. Probenecid không có tác dụng trên bệnh nhân suy thận có Cl_{cr} < 30 ml/phút. Khi không còn cơn gút cấp nào xuất hiện trong vòng 6 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị, có thể giảm liều từ từ, giảm 500 mg sau mỗi 6 tháng cho đến khi đạt liều tối thiểu kiểm soát được nồng độ acid uric huyết thanh và duy trì liên tục điều trị probenecid ở mức liều này.

Phối hợp với liệu pháp kháng sinh họ beta-lactam: Liều thường dùng của probenecid là 500 mg/lần, 4 lần/ngày. Cần giảm liều ở người cao tuổi có suy thận. Cần lưu ý nếu tình trạng suy thận của bệnh nhân đủ để giảm thải trừ kháng sinh như mong muốn thì không nên sử dụng thêm probenecid. Liều khuyến cáo để điều trị nhiễm trùng do lậu cầu không có biến chứng gây bởi các chủng *Neisseria gonorrhoeae* nhạy cảm không tiết penicilinase: Uống 1 g probenecid với 3 g amoxicilin liều duy nhất sau đó tiếp tục dùng doxycyclin 100 mg, 2 lần/ngày trong 7 ngày. Liều khuyến cáo để điều trị nhiễm trùng do lậu cầu không có biến chứng gây bởi các chủng *Neisseria gonorrhoeae* nhạy cảm tiết penicilinase: Uống 1 g probenecid với 1 g cefuroxim axetil liều duy nhất sau đó tiếp

tục dùng doxycyclin 100 mg, 2 lần/ngày trong 7 ngày. Liều khuyến cáo để điều trị nhiễm trùng vùng chậu cấp: Uống 1 g probenecid kết hợp với tiêm bắp 2 g cefoxitin liều duy nhất sau đó tiếp tục dùng doxycyclin 100 mg, 2 lần/ngày trong 10 - 14 ngày. Liều khuyến cáo để điều trị giang mai thần kinh: Uống 500 mg probenecid, 4 lần/ngày kết hợp với tiêm bắp procain penicilin G 2,4 triệu đơn vị quốc tế/ngày trong 10 - 14 ngày, sau đó tiêm bắp benzathin penicilin đơn 2,4 triệu đơn vị, 1 tuần/lần trong 3 tuần tiếp theo không kèm theo dùng probenecid.

Dự phòng độc tính trên thận gây ra bởi cidofovir: Uống 2 g probenecid 3 giờ trước khi truyền cidofovir và lặp lại liều 1 g probenecid 2 giờ và 8 giờ sau khi kết thúc truyền cidofovir (tổng liều probenecid là 4 g).

Trẻ em: Probenecid chỉ được chỉ định cho trẻ em từ 2 tuổi trở lên trong trường hợp phối hợp với liệu pháp kháng sinh họ beta-lactam. Liều dùng cho trẻ từ 2 - 14 tuổi: Khởi đầu 25 mg/kg/ngày chia làm 4 lần, sau đó tăng lên 40 mg/kg/ngày chia làm 4 lần. Trẻ em cân nặng trên 50 kg và trẻ em trên 15 tuổi có thể dùng liều của người lớn.

Trường hợp suy thận: Không dùng probenecid cho bệnh nhân suy thận có Cl_{cr} < 30 ml/phút.

Tương tác thuốc

Tránh không nên phối hợp: Không nên phối hợp probenecid với ketorolac (làm tăng độc tính của ketorolac trên thận, tiêu hóa và huyết học) hoặc với methotrexat (làm tăng nồng độ trong máu và độc tính của methotrexat).

Tăng tác dụng và độc tính của một số thuốc khác: Probenecid làm tăng nồng độ trong huyết tương, do đó có thể làm tăng tác dụng và độc tính của các kháng sinh nhóm carbapenem, các kháng sinh nhóm cephalosporin, dapson, các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), các kháng sinh quinolon, các sulfamid hạ đường huyết, natri benzoat, các dẫn chất của theophylin, zidovudin, zalcitabin.

Làm giảm tác dụng của probenecid: Phối hợp probenecid với aspirin liều cao hay với các dẫn chất của salicylat làm giảm tác dụng đào thải acid uric của mỗi thuốc. Một số thuốc có khả năng làm tăng acid uric máu như các thuốc lợi tiểu, pyrazinamid, diazoxid, rượu, do đó nếu dùng cùng với probenecid sẽ cần tăng liều probenecid để đạt hiệu quả hạ acid uric máu. Các thuốc điều trị ung thư cũng làm tăng nồng độ urat huyết thanh, tuy nhiên nếu dùng cùng với probenecid sẽ làm tăng nguy cơ bệnh thận do acid uric. Vì vậy, probenecid không nên được sử dụng cho các bệnh nhân đang điều trị bằng hóa trị liệu chống ung thư.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén có chứa probenecid nên được bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ từ 15 - 30 ºC.

Quá liều và xử trí

Thông tin về quá liều của probenecid còn rất hạn chế. Trong một báo cáo quá liều probenecid, các triệu chứng nhiễm độc sau khi uống 47,5 g thuốc gồm có: Nôn, buồn nôn, chán ăn, run, động kinh cơn lớn, rối loạn thị giác, cơn gút cấp, hôn mê và suy hô hấp đã được ghi nhận.

Xử trí:

Cho uống than hoạt tính, gây nôn và rửa dạ dày để loại bỏ và ngăn cản hấp thu phần thuốc còn lưu lại trong đường tiêu hóa. Chưa có phương pháp giải độc đặc hiệu, chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nếu có triệu chứng kích thích thần kinh, có thể điều trị bằng barbiturat tác dụng ngắn.

Thông tin qui chế

Probenecid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

PROCAIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Procaine hydrochloride.

Mã ATC: C05AD05, N01BA02, S01HA05.

Loại thuốc: Thuốc gây tê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm 1%, ống 1 ml, 2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml.
Dung dịch tiêm 2%, ống 2 ml, 5ml, 10 ml, 20 ml.
Dung dịch tiêm 10%.
Thuốc thường có chứa natri clorid 0,9% và natri sulfit hoặc natri disulfit.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Procain hydroclorid là một este của acid para-aminobenzoic có tác dụng gây tê thời gian ngắn. Thuốc gắn vào thụ thể trên kênh Na^+ ở màng tế bào nơron thần kinh, làm ổn định thuận nghịch màng tế bào, không cho Na^+ đi vào trong tế bào, vì vậy màng tế bào nơron không khử cực, nên làm điện thế hoạt động không lan truyền được và tiếp theo là dẫn truyền xung thần kinh bị chẹn. Ngoài ra, procain còn có thể tác động đến hệ thần kinh trung ương (kích thích và/hoặc ức chế), hệ tim mạch (giảm dẫn truyền và tính kích thích của tim) làm giãn mạch ngoại biên. Thuốc làm giảm đau ít hơn vì thuốc không lan rộng qua các mô. Thuốc không gây tê bề mặt được vì không ngấm qua niêm mạc.

Procain có tác dụng gây tê kém lidocain 3 lần và cocain 4 lần, ít độc hơn cocain 3 lần.

Tuy nhiên, thời gian tác dụng gây tê phụ thuộc vào kỹ thuật gây tê, nồng độ thuốc và cá thể người bệnh.

Trong gây tê dùng kèm thuốc co mạch sẽ làm chậm sự khuyếch tán vào máu, kéo dài thời gian gây tê của procain. Procain hydroclorid thường được dùng cùng với propoxycain trong nha khoa.

Procain đã được dùng gây tê bằng đường tiêm, phong bế dây thần kinh ngoại biên và cũng được dùng làm dung dịch để làm ngừng tim tạm thời trong phẫu thuật tim. Procain tạo muối ít hòa tan với một số thuốc (penicilin) để kéo dài tác dụng sau khi tiêm, đồng thời giảm đau.

Dược động học

Procain không thấm qua niêm mạc, do vậy chỉ dùng đường tiêm. Thuốc làm giãn mạch, nên sau khi tiêm thuốc khuyếch tán rất nhanh, và bị thủy phân nhanh chóng và gần như hoàn toàn (bởi cholinesterase huyết tương) để thành acid para-aminobenzoic và diethylaminoethanol. Thuốc bắt đầu tác dụng nhanh (2 - 5 phút) nhưng thời gian tác dụng tương đối ngắn, trung bình khoảng 1 giờ. Thuốc có tỉ lệ gắn vào protein huyết tương 6% và nửa đời thải trừ khoảng vài phút (40 - 84 giây *in vitro*). Nửa đời huyết tương *in vitro* 40 giây ở người lớn và 84 giây ở trẻ sơ sinh. Khoảng 30% diethyl aminethanol thải trừ qua nước tiểu, phần còn lại chuyển hóa ở gan. Khoảng 80% acid para-aminobenzoic ở dạng liên hợp và dạng chưa biến đổi được thải trừ qua nước tiểu, phần còn lại chuyển hóa ở gan. Procain qua được nhau thai.

Chỉ định

Thuốc hiện nay ít dùng có thể do thời gian tác dụng ngắn, tác dụng giảm đau không mạnh, tác dụng độc mạnh hơn và dễ gây sốc phản vệ hơn các thuốc gây tê khác. Tuy nhiên procain vẫn có thể dùng để: Gây tê tiêm thấm và gây tê vùng, gây tê tủy sống, phong bế dây thần kinh giao cảm hoặc dây thần kinh ngoại biên để làm giảm đau trong một số trường hợp.

Chống chỉ định

Blốc nhĩ - thất độ 2, 3.
Trẻ em dưới 30 tháng tuổi.

Người thiếu hụt cholinesterase.
Mẫn cảm với thuốc gây tê týp este, các thuốc có cấu trúc hóa học tương tự hoặc acid amino benzoic hoặc các dẫn chất; mẫn cảm với sulfit.
Dị ứng: Hen, mày đay...
Không gây tê tủy sống ở người bệnh có nhiễm trùng máu, nhiễm khuẩn tại chỗ gây tê.
Không gây tê tủy sống ở người có bệnh về não - tủy như: Viêm màng não, bệnh giang mai.
Người bệnh trong tình trạng hạ huyết áp, đang dùng thuốc nhóm sulfonamid, thuốc kháng cholinesterase.
Không tiêm tĩnh mạch procain cho người bị nhược cơ.

Thận trọng

Do có độc tính đối với tim, cần thận trọng khi dùng cho người rối loạn nhịp tim, blốc nhĩ - thất hoặc sốc. Khoảng QT kéo dài.
Độ an toàn và hiệu quả gây tê tủy sống phụ thuộc vào liều lượng, kỹ thuật gây tê, rất thận trọng và sẵn sàng phương tiện cấp cứu cùng với tình trạng của từng người bệnh, do vậy cần phải chọn liều thấp nhất có tác dụng gây tê mà không gây tăng nồng độ thuốc quá cao trong máu và các ADR.
Ở người bệnh chuyển dạ đẻ hoặc tăng áp lực trong ổ bụng, người cao tuổi, suy nhược, suy gan cần phải giảm liều lượng.
Trong một số bệnh như sốc, tăng huyết áp, thiếu máu, tổn thương thận, rối loạn chuyển hóa hoặc nội tiết, tắc ruột, viêm màng bụng… Cần cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ để ra quyết định có dùng procain để gây tê tủy sống hay không.
Trong dung dịch procain có chứa natri disulfit hoặc natri sulfit, do vậy có thể gây nên các phản ứng kiểu dị ứng, thậm chí có thể gây nên sốc phản vệ hoặc cơn hen phế quản ở một số người, đặc biệt ở người có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản.
Tiêm đúng vùng cần gây tê. Không tiêm vào mạch hoặc trực tiếp vào thần kinh.
Cần phải hỏi kỹ người bệnh về tiền sử dị ứng, trước khi dùng procain. Nếu cần, có thể cho trước benzodiazepin liều trung bình; làm test dung nạp trước: Tiêm 1 liều 5 - 10% tổng liều dự kiến.
Ngừng ngay thuốc nếu có bất kỳ một biểu hiện bất thường nào.

Thời kỳ mang thai

Procain đã được sử dụng cho phụ nữ có thai, nhưng chưa thấy thông báo về ADR trên sự phát triển thai nhi. Tuy nhiên, cũng phải hết sức thận trọng sử dụng procain ở phụ nữ mang thai, đặc biệt trong những tháng đầu thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Vì procain có nửa đời rất ngắn (khoảng 1 phút) nên sự bài tiết thuốc qua sữa mẹ chưa được nghiên cứu. Cần thận trọng với người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR trên TKTW, tim mạch hay các cơ quan khác thường do sự tăng nồng độ procain trong máu cao do dùng quá liều, hoặc thuốc hấp thu quá nhanh do tiêm bất cẩn vào mạch máu. Kỹ thuật gây tê tủy sống không đúng, liều dùng không đúng, gây ức chế tủy sống quá mạnh có thể làm hạ huyết áp và ngừng thở. Thuốc cũng có thể gây phản ứng mẫn cảm hoặc do hiện tượng đặc ứng hoặc do giảm khả năng dung nạp với liều bình thường.
Ít gặp hoặc hiếm gặp, ADR < 1/100
TKTW: Kích thích, choáng váng, nhìn mờ, co giật. Tuy nhiên, cũng có thể gặp người bệnh có dấu hiệu buồn ngủ hoặc co giật, hôn mê, ngừng hô hấp.
Tim mạch: Ức chế cơ tim làm giảm co bóp, hạ huyết áp, loạn nhịp. Trong một số trường hợp có thể gặp tăng huyết áp, chậm nhịp tim, thậm chí ngừng tim.
Da: Thường gặp tổn thương da kiểu phản ứng dị ứng chậm, mày đay, phù Quincke. Trên thực tế các test da để phát hiện dị ứng với procain ít có ý nghĩa.
Cũng giống như các thuốc gây tê tại chỗ khác, procain rất ít gặp phản ứng kiểu đặc ứng gây sốc phản vệ. Không thấy sự liên quan giữa liều lượng và phản ứng sốc phản vệ.
Khi gây tê tủy sống có thể gặp một số ADR như các thuốc gây tê khác trên thần kinh, tim mạch, hô hấp và tiêu hoá.
Thần kinh: Đau đầu sau gây tê tủy sống, hội chứng màng não, mất định hướng, rung giật, viêm màng nhện, liệt.
Tim mạch: Hạ huyết áp do liệt trung tâm vận mạch và tích tụ máu ở khoang tĩnh mạch.
Hô hấp: Rối loạn hô hấp hoặc liệt hô hấp do nồng độ thuốc gây tê quá nhiều ở vùng tủy, ngực và cổ.
Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Không có biện pháp điều trị đặc hiệu mà chỉ là các điều trị triệu chứng ADR do procain gây ra:
Ngừng ngay thuốc khi có các triệu chứng ADR.
Duy trì thông khí bằng biện pháp hô hấp hỗ trợ hoặc thông khí nhân tạo chỉ huy.
Đối với suy tuần hoàn: Truyền dịch tĩnh mạch, dùng thuốc co mạch, kích thích co bóp cơ tim như epinephrin.
Trường hợp co giật: Cung cấp oxygen và truyền tĩnh mạch diazepam hoặc thuốc ngủ nhóm barbiturat có thời gian tác dụng rất ngắn như thiopental hoặc thuốc giãn cơ có tác dụng ngắn như suxamethonium. Cần hết sức lưu ý khi dùng các thuốc chống co giật, giãn cơ, có thể gây ức chế trực tiếp trung tâm hô hấp hoặc do giãn cơ gây suy hô hấp. Do vậy, chỉ dùng các thuốc chống co giật khi có sự đảm bảo thông khí tốt và duy trì oxygen đầy đủ.
Trong một số trường hợp khi gây tê tủy sống có thể xảy ra hạ huyết áp do thuốc gây giãn mạch ngoại vi. Cần phải theo dõi huyết áp trong quá trình gây tê. Nếu hạ huyết áp xuất hiện cần phải duy trì huyết áp bằng các chất co mạch như epinephrin đường tĩnh mạch hay tiêm bắp. Liều lượng các thuốc co mạch phụ thuộc vào mức độ hạ huyết áp và đáp ứng của người bệnh với điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Khi gây tê bằng procain cần có sẵn các dụng cụ hồi sức, oxygen cũng như các thuốc cấp cứu khác. Liều dùng ở đây là liều trung bình cho một người nói chung, do vậy cần phải hiệu chỉnh liều theo sự dung nạp của từng cá thể, diện tích vùng gây tê, phân bố mạch máu vùng gây tê và kỹ thuật gây tê.
Gây tê tủy sống: Khi gây tê tủy sống cần pha loãng dung dịch procain 10% với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose hoặc nước cất hoặc nước não tuỷ. Tùy thuộc vị trí gây tê tủy sống mà tỉ lệ dung dịch procain/dung dịch pha loãng thay đổi từ 1/1 đến 2/1. Tốc độ tiêm: Thông thường 1 ml trong 5 giây. Gây tê hoàn toàn thường trong 5 phút.
Liều khuyến cáo dùng cho gây tê tủy sống:

Mức độ gây tê	Thể tích dung dịch 10% (ml)	Thể tích dịch để pha loãng (ml)	Tổng liều (mg)	Vị trí tiêm (khoảng giữa đốt sống lưng)
Vùng đáy chậu	0,5	0,5	50	Thứ 4
Vùng đáy chậu và chi dưới	1	1	100	Thứ 3 hoặc thứ 4
Tới bờ sườn	2	2	200	Thứ 2, thứ 3 hoặc thứ 4

Gây tê tiêm thấm:
Trường hợp dùng procain hydroclorid dung dịch 0,25 hoặc 0,5% để gây tê kiểu tiêm thấm có thể dùng liều 350 - 600 mg. *Trẻ em gây tê tiêm*: Liều tối đa 15 mg/kg với dung dịch 0,5%. Không khuyến cáo dùng cho trẻ em.
Phong bế thần kinh: Để phong bế thần kinh ngoại vi, thường dùng dung dịch procain 0,5% (dùng tới 200 ml), 1% (dùng tới 100 ml) hoặc 2% (dùng tới 50 ml). Tổng liều tối đa là 1 000 mg.
Để kéo dài tác dụng của procain trong những trường hợp gây tê tiêm thấm hoặc phong bế thần kinh ngoại vi có thể thêm epinephrin (tác dụng co mạch) vào dung dịch procain để cho nồng độ cuối cùng của epinephrin là 1/200 000 hoặc 1/100 000.

Tương tác thuốc
Các chất kháng cholinesterase có thể ức chế chuyển hóa procain, do đó có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc và tăng ADR.
Các chất co mạch như epinephrin làm chậm hấp thu procain vào máu, kéo dài thời gian gây tê.
Sulfonamid và acid salicylic: Dưới sự xúc tác của cholinesterase, procain chuyển hóa thành acid para-aminobenzoic do đó làm giảm hoạt tính của sulfonamid và acid salicylic.
Thuốc lợi niệu: Acetazolamid kéo dài nửa đời của procain.
Suxamethonium: Procain có thể làm tăng tác động ức chế thần kinh - cơ của suxamethonium.

Độ ổn định và bảo quản
Dung dịch procain hydroclorid có pKa 9,1 và pH 3 - 5,5 cần được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Không được làm đông lạnh dung dịch thuốc.
Sự phân hủy của procain trong các dung dịch làm liệt cơ tim có chứa magnesi, natri, kali và calci phụ thuộc vào điều kiện nhiệt độ. Ở nhiệt độ 6 °C, thời hạn sử dụng của dung dịch là 5 tuần, nhưng ở nhiệt độ -10 °C thì thời hạn sử dụng của dung dịch tăng lên đến 9 tuần.
Thuốc phải bảo quản tránh ánh sáng. Trước khi dùng phải kiểm tra dung dịch thuốc cẩn thận nếu thuốc có vẩn đục, đổi màu hoặc có các tinh thể không được dùng.

Tương kỵ
Procain hydroclorid tương kỵ với aminophylin, barbiturat, magnesi sulfat, phenytoin natri, natri bicarbonat và amphotericin B.
Không được trộn lẫn thuốc với dung dịch kiềm hoặc carbonat.

Quá liều và xử trí
Xem trong phần xử trí ADR.

Thông tin quy chế
Procain hydroclorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Chlorhydrate De Procaine Lavoisier; Novocain.

PROCAIN PENICILIN G

Tên chung quốc tế: Procaine benzylpenicillin.

Mã ATC: J01CE09.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm penicilin tác dụng kéo dài.

Dạng thuốc và hàm lượng
600 mg procain penicilin G tương đương với 360 mg benzylpenicilin (600 000 đvqt).
Hỗn dịch nước để tiêm bắp: 300 000, 500 000, 600.000, 1 200 000, 2 400 000 đvqt/ml.
Bột pha tiêm: Lọ 0,8 g, 1,2 g, 2,4 g, 3 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Procain penicilin G là muối procain monohydrat của benzylpenicillin, được dùng dưới dạng hỗn dịch để tiêm bắp. Trong cơ thể, procain penicilin G thủy phân thành benzylpenicillin có hoạt tính. Khi tiêm bắp sâu, thuốc thủy phân tạo ra penicilin G một cách từ từ và với nồng độ thấp, cho tác dụng kéo dài, nên không thích hợp khi điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn cấp cần tới nồng độ thuốc trong máu cao.
Penicilin G có tác dụng diệt khuẩn, chống các vi sinh vật nhạy cảm với penicilin trong thời kỳ tăng sinh. Thuốc tác dụng bằng cách ức chế sinh tổng hợp mucopeptid của thành tế bào vi khuẩn. Thuốc không có tác dụng với các vi khuẩn sinh penicilinase bao gồm nhiều chủng *Staphylococcus*. Mặc dù nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh tính nhạy cảm của phần lớn các chủng vi khuẩn nêu dưới đây, nhưng hiệu quả lâm sàng đối với những nhiễm khuẩn gây ra bởi một số loài này chưa được khẳng định. *In vitro*, penicilin G thể hiện tác dụng mạnh với trực khuẩn *Treponema pallidum (*giang mai), các tụ cầu *Staphylococcus* (trừ những chủng tiết penicilinase), và các liên cầu khuẩn *Streptococcus* (nhóm A, C, G, H, L và M) và *Pneumococcus*. Một số chủng khác có nhạy cảm với penicilin G như *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae, Bacillus anthracis, Clostridia, Actinomyces bovis, Streptobacillus moniliformis, Listeria monocytogenes* và *Leptospira.*
Tuy nhiên, cho đến nay ngày càng gia tăng các chủng vi khuẩn kháng kháng sinh. Một số thông báo cho thấy một số chủng, đặc biệt *Staphylococcus* và *Streptococcus* kháng penicilin. *S. aureus và S. epidermidis* sinh penicilinase đều đã kháng các penicilin tự nhiên, có tới 60 - 95% các chủng *S. aureus* lâm sàng kháng penicilin G. Một số chủng *S. pneumoniae* kháng hoàn toàn penicilin, một số kháng tương đối (nồng độ ức chế *in vitro* khoảng 0,1 - 1 microgam/ml, nhạy cảm trung bình *in vitro*). Các liên cầu khuẩn *Streptococcus* nhóm D (các *Enterococcus)* đã thông báo kháng hoàn toàn penicilin G từ năm 1983; *Neisseria gonorrhoeae* sinh penicilinase cũng đã được thông báo kháng hoàn toàn các penicilin tự nhiên, một số chủng kháng tương đối với nồng độ ức chế tối thiểu *in vitro* 0,5 - 4 microgam/ml. Do vậy, luôn phải cấy và thử độ nhạy cảm khi sử dụng các penicilin trong điều trị nhiễm khuẩn.
Dược động học
Procain penicilin ít tan trong nước, nên sau khi tiêm bắp thuốc đọng lại ở mô, từ đó thuốc được thủy phân dần dần thành penicilin G có tác dụng. Quá trình hấp thu và thủy phân từ từ nên tạo ra nồng độ penicilin G trong huyết thanh duy trì dài hơn, nhưng thấp hơn so với khi tiêm bắp một liều penicilin G kali hoặc natri tương đương. Sau khi tiêm bắp một liều đơn procain penicilin G, nồng độ đỉnh của penicilin G trong huyết tương đạt được trong vòng 1 - 4 giờ, thuốc còn được phát hiện trong huyết thanh khoảng 1 - 2 ngày và thậm chí có thể sau 5 ngày dùng thuốc, tùy theo mức liều. Nồng độ đỉnh trung bình đạt được sau khi tiêm bắp liều đơn là 1,5 đvqt/ml (liều 300 000 đvqt) và 1,6 đvqt/ml (liều 600 000 đvqt) trong khoảng từ 1 - 4 giờ, và nồng độ ở 24 giờ sau khi tiêm là 0,2 đvqt/ml (liều 300 000 đvqt) và 0,3 đvqt/ml (liều 600 000 đvqt). Khi tăng liều procain penicilin G cao hơn 600 000 đvqt thì có xu hướng kéo dài thời gian duy trì nồng độ penicilin nhiều hơn là tăng nồng độ đỉnh trong huyết thanh.
Xấp xỉ 60% penicilin G liên kết với protein huyết thanh. Lượng thuốc phân bố trong các mô thay đổi khá nhiều, cao nhất là ở thận và thấp hơn là ở gan, da và ruột, và thấp hơn nữa ở các mô khác. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy không bị viêm rất thấp, nhưng khi màng não bị viêm hoặc khi dùng kèm với probenecid thì nồng độ penicilin G đạt được trong dịch não tủy cao hơn, khoảng 2,1%

- 6,6 % nồng độ thuốc trong huyết thanh, khi dùng đồng thời liều tiêm 600 000 đơn vị và uống probenecid 500 mg.

Do penicilin G được hấp thu chậm và dần dần sau khi tiêm, nên thuốc thải trừ qua nước tiểu liên tục trong một thời gian dài. Thanh thải thận của penicilin G ở trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và người suy thận bị chậm hơn bình thường.

Chỉ định

Procain penicilin G chỉ được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn ở mức độ vừa do các vi khuẩn nhạy cảm với penicilin G nồng độ thấp, hoặc để điều trị tiếp tục sau khi đã dùng penicilin G kali hoặc natri tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Không dùng procain penicilin G trong điều trị các nhiễm khuẩn cấp, nặng hoặc nhiễm khuẩn huyết. Với các trường hợp này, cần nồng độ penicilin G cao, tác dụng nhanh nên phải dùng penicilin G kali hoặc natri tiêm bắp hoặc tĩnh mạch.

Hiện nay, procain penicilin G chủ yếu được chỉ định trong điều trị các thể giang mai, như giang mai ở kỳ đầu, kỳ 2, giang mai tiềm tàng, giang mai bẩm sinh, giang mai thần kinh gây ra bởi *Treponema pallidum* nhạy cảm với penicilin G.

Ngoài ra, những trường hợp sau đây có thể điều trị với Procain penicilin G khi vi khuẩn nhạy cảm:

Các nhiễm khuẩn ở đường hô hấp trên (bao gồm viêm tai giữa), viêm quầng và các nhiễm khuẩn gây ra bởi *Streptococcus* (liên cầu khuẩn nhóm A), *Pneumococcus* (phế cầu khuẩn) nhạy cảm với penicilin G.

Các nhiễm khuẩn ở da và mô mềm gây ra bởi *Staphylococcus* nhạy cảm với penicilin G.

Viêm lợi loét hoại tử, viêm họng mức độ vừa do nhiễm *Fusobacterium, Leptotrichia buccalis*.

Bạch hầu: Điều trị hỗ trợ kháng độc tố để dự phòng ở giai đoạn mang mầm bệnh.

Bệnh than do nhiễm *Bacillus anthracis:* Điều trị và phòng tái nhiễm.

Sốt do chuột cắn (nhiễm *Streptobacillus moniliformis* và *Spirillum minus*).

Nhiễm *Pasteurella multocida* (do súc vật chó, mèo cắn).

Viêm màng trong tim bán cấp do nhiễm khuẩn (*Streptococcus* nhóm A) chỉ dùng khi vi khuẩn rất nhạy cảm.

Lậu cầu cấp và mạn do nhiễm *Neisseria gonorrhoeae* (không có vi khuẩn huyết), tuy nhiên do hiện tượng kháng thuốc và đã có nhiều thuốc khác hiệu quả hơn nên đến nay ít dùng.

Chú ý: Luôn phải cấy và thử độ nhạy cảm của vi khuẩn với procain penicilin G khi điều trị.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với các penicilin, cephalosporin hoặc procain.

Thận trọng

Phản ứng quá mẫn với các penicilin có thể xảy ra và rất nghiêm trọng, có thể tử vong nếu không được cấp cứu kịp thời. Do vậy, trước khi tiêm thuốc, cần hỏi kỹ bệnh nhân và kiểm tra để xác định tiền sử dị ứng và cơ địa dị ứng. Không dùng thuốc cho trường hợp có tiền sử dị ứng với các penicilin, các cephalosporin. Thận trọng khi người bệnh có cơ địa dễ bị dị ứng với các dị nguyên khác. Chỉ tiêm thuốc tại các cơ sở y tế có đủ trang bị cấp cứu sốc phản vệ. Thử test trên da và sẵn sàng cấp cứu sốc phản vệ theo hướng dẫn lâm sàng và qui trình chuẩn hiện hành của Bộ Y tế. Với penicilin, thử theo hướng dẫn như với penicilin G; với procain; tiêm nội bì 0,1 ml dung dịch procain 1 - 2%. Luôn sẵn sàng cấp cứu và đề phòng phản ứng sốc phản vệ, mặc dù phản ứng test trên da có thể âm tính. Nếu có phản ứng phản vệ với penicilin, điều trị ngay bằng adrenalin (epinephrin), oxygen và tiêm tĩnh mạch corticoid. Điều trị mẫn cảm với procain (có ban đỏ, nốt phỏng, phát ban...) bằng thuốc kháng histamin, barbiturat.

Phải rất thận trọng khi dùng liều cao cho người bệnh có tiền sử dị ứng, hen hoặc loạn nhịp tim.

Khi điều trị giang mai hoặc giang mai đồng thời bệnh lậu cần phải khám lâm sàng và xét nghiệm huyết thanh đều đặn, đặc biệt ở người bệnh giang mai và HIV, vì bất kỳ phác đồ nào dùng điều trị giang mai cũng có thể thất bại, hoặc vì người bệnh bị tái nhiễm.

Điều trị bệnh do liên cầu khuẩn cần kéo dài 10 ngày để đảm bảo diệt trừ hết vi khuẩn (kiểm tra bằng nuôi cấy), và loại hết mầm bệnh.

Dùng kháng sinh có thể làm tăng trưởng quá mức vi sinh vật không nhạy cảm. Vì vậy cần theo dõi người bệnh liên tục. Nếu có bội nhiễm mới do những vi khuẩn hoặc nấm mới nảy sinh trong quá trình điều trị, phải ngừng thuốc và dùng biện pháp thích hợp.

Thận trọng khi dùng thuốc cho trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ tuổi, người bệnh có suy giảm chức năng gan, thận, đặc biệt ở người cao tuổi. Đánh giá chức năng gan, thận và dùng chế độ điều trị thích hợp cho những trường hợp này.

Chế phẩm có tên thương mại là Crysticillin, có chứa natri formaldehyd sulfoxylat là chất có thể gây các phản ứng kiểu dị ứng, đặc biệt ở người bị hen dễ nhạy cảm với sulfid.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng thuốc nếu thật cần.

Thời kỳ cho con bú

Chỉ dùng thuốc nếu thật cần và thận trọng, vì penicilin G và các sản phẩm chuyển hóa cũng tiết vào sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Procain penicilin ít độc, nhưng có chỉ số mẫn cảm đáng kể. Thường gặp nhất là các phản ứng ở da, với tỷ lệ khoảng 2% người bệnh dùng thuốc. Các phản ứng tại chỗ ở nơi tiêm cũng thường gặp.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Ngoại ban.

Các phản ứng khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin.

Da: Mày đay.

Riêng cho trường hợp điều trị giang mai: Phản ứng Jarisch - Herxheimer với những triệu chứng như sốt, nhức đầu, đau cơ, khớp, phù, sáng bóng màu sắc ở các thương tổn da do giang mai.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Các phản ứng phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phòng ngừa phản ứng Jarisch - Herxheimer bằng cách bắt đầu điều trị ở liều thấp (thí dụ 20 đvqt/kg). Khi tăng liều và phản ứng vẫn xảy ra thì dùng đồng thời corticoid để giảm tai biến.

Khi dùng liều cao (tới 4 800 000 đvqt) thường gặp phản ứng phản vệ giả. Các triệu chứng của phản ứng này thường giảm và mất đi trong vòng 1 giờ. Nếu xuất hiện các triệu chứng điển hình đồng thời với tụt huyết áp thì có thể là sốc phản vệ. Phòng chống phản ứng này, đặc biệt cho các người bệnh có loạn nhịp tim, chủ yếu là dùng penicilin loại uống và loại tiêm tĩnh mạch thay cho procain penicilin.

Điều trị các phản ứng phản vệ: Dùng adrenalin, oxygen, tiêm tĩnh mạch corticoid và các biện pháp khác theo qui trình chuẩn hiện hành. Dùng thuốc kháng histamin điều trị các phản ứng mẫn cảm và barbiturat điều trị những biến đổi tâm thần. Khi dùng thuốc điều trị lâu dài cần đánh giá về huyết học, thận theo định kỳ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Procain penicilin G được tiêm bắp sâu vào cơ lớn như mông, đùi, không được tiêm tĩnh mạch. Tiêm chậm và đều để tránh tắc kim;

Tránh tiêm vào các vị trí của dây thần kinh ngoại biên hoặc mạch máu. Thay đổi vị trí ở lần tiêm sau.

Pha bột thuốc với nước pha tiêm ngay trước khi dùng theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Thông thường, pha thuốc để có nồng độ khoảng 0,2 đvqt/ml (dùng 2,5 ml nước pha tiêm pha cho lọ 600 000 đvqt, hoặc 5 ml cho lọ 1 200 000 đvqt). Lắc kỹ để được hỗn hợp đồng nhất. Chỉ dùng một lần sau khi pha.

Liều lượng: Liều được tính theo đvqt của penicilin, 1 mg procain penicilin tương đương với 1 đvqt.

Người lớn: Liều thường dùng là 600 000 - 1 200 000 đvqt/ngày

Trẻ em (trên 1 tháng tuổi đến dưới 12 tuổi): Liều thường dùng là 25 000 - 50 000 đvqt/kg/ngày. Liều được điều chỉnh theo tuổi, cân nặng và mức độ nhiễm khuẩn.

Trẻ sơ sinh: Một số thầy thuốc cho rằng nên sử dụng loại penicilin G natri hoặc kali, vì dùng procain penicilin G không tiện lợi gì hơn. Nếu cần sử dụng, dùng liều 50 000 đvqt/kg/ngày.

Liều cho một số trường hợp đặc biệt, nhiễm vi khuẩn nhạy cảm với procain penicilin G:

Giang mai: Với giang mai kỳ đầu, kỳ 2, hoặc tiềm tàng nhưng phép thử dịch não tủy âm tính, dùng liều 600 000 đvqt/ngày, trong 8 ngày; nếu phép thử dịch não tủy dương tính, điều trị kéo dài 10 - 15 ngày.

Giang mai thần kinh: 2 400 000 đvqt/ngày, trong 10 - 14 ngày, đồng thời uống probenecid 0,5 g, 6 giờ một lần. Sau đó có thể điều trị tiếp bằng benzathin penicilin liều 2 400 000 đvqt/1 tuần, trong 3 tuần.

Giang mai bẩm sinh*:* Trẻ em hoặc trẻ sơ sinh ngày tiêm 1 lần liều 50 000 đvqt/kg, thời gian điều trị ít nhất 10 ngày.

Nhiễm khuẩn do Staphylococcus hoặc Streptococcus: 600 000 - 1 200 000 đvqt/ngày. Thời gian điều trị ít nhất 10 ngày.

Bệnh than (bệnh than ở da): 600 000 - 1 200 000 đvqt/ngày hoặc 600 000 đvqt, 2 lần/ngày. Liều có thể tăng đến 1 200 000 đvqt, 12 giờ một lần (người lớn) khi phòng hậu nhiễm. Thời gian điều trị chống nhiễm khuẩn 5 - 10 ngày có thể là đủ. Tuy nhiên, để phòng bệnh nhân bị phơi nhiễm với các bào tử trực khuẩn than, nên một số thầy thuốc khuyên dùng procain penicilin G kéo dài, có thể tới 60 ngày, đặc biệt khi đã khẳng định nhiễm mầm bệnh và vi khuẩn nhạy cảm với procain penicilin G. Sự an toàn của procain penicilin G ở liều khuyến cáo là 2 tuần. Do vậy, thầy thuốc cần cân nhắc nguy cơ và lợi ích nếu muốn sử dụng thuốc kéo dài trên 2 tuần.

Bạch hầu: Trẻ em: 25 000 - 50 000 đvqt/kg/24 giờ, chia làm 2 lần, trong 14 ngày. Sau đợt điều trị, 2 lần nuôi cấy liên tiếp cho kết quả âm tính mới có thể đảm bảo đã tiêu diệt sạch vi khuẩn.

Để điều trị cho thể người mang mầm bệnh bạch hầu, tiêm 300 000 đvqt/24 giờ, trong 10 - 12 ngày.

Viêm lợi loét hoại tử (nhiễm khuẩn Vincent), viêm họng do *Fusobacterium, Leptotrichia buccalis*: 600 000 - 1 200 000 đvqt/ngày, dùng trong 3 - 7 ngày.

Sốt do chuột cắn: 600 000 - 1 200 000 đvqt/ngày; trẻ em: 20 000 - 50 000 đvqt/kg/ngày, chia làm 1 - 2 lần, dùng trong 7 - 10 ngày.

Viêm quầng (do *Erysipelothrix rhusiopathiae* không có biến chứng): 600 000 - 1 200 000 đvqt/24 giờ, trong 7 ngày.

Nhiễm khuẩn Pasteurella multocida tại chỗ (vết súc vật cắn): 600 000 đvqt, 2 lần/24 giờ, trong 2 - 4 tuần.

Tương tác thuốc

Khi dùng đồng thời, probenecid làm giảm bài tiết các penicilin ở ống thận; tác dụng này làm tăng và kéo dài nồng độ trong huyết thanh, kéo dài nửa đời thải trừ và tăng nguy cơ độc của các penicilin. Penicilin và probenecid thường được dùng đồng thời để điều trị các bệnh lây truyền qua đường tình dục hoặc các nhiễm khuẩn khác mà cần có nồng độ kháng sinh cao hoặc kéo dài trong huyết thanh và mô.

Với aminoglycosid: *In vitro*, trộn penicilin và aminoglycosid sẽ làm giảm hoạt tính của cả hai thuốc. Nếu cần dùng đồng thời những loại thuốc này, phải tiêm ở các vị trí khác nhau, cách nhau ít nhất 1 giờ.

Cloramphenicol, erythromycin, sulfonamid hoặc tetracyclin: Tránh dùng đồng thời các thuốc này với procain penicilin G, vì các thuốc kìm khuẩn có thể ảnh hưởng đến tác dụng diệt khuẩn của các penicilin trong điều trị viêm màng não hoặc trong các trường hợp cần có tác dụng diệt khuẩn nhanh.

Độ ổn định và bảo quản

Các lọ bột thuốc pha tiêm bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng trực tiếp.

Các chế phẩm ở dạng hỗn dịch nước: Để tủ lạnh (2 - 8 ^{o}C), không để đông lạnh. Thuốc ổn định trong vòng 24 giờ.

Tương kỵ

Không trộn hỗn dịch với thuốc khác, đặc biệt với aminoglycosid làm giảm tác dụng của cả hai thuốc.

Quá liều và xử trí

Liều cao (tới 4,8 triệu đvqt) có thể gây quá liều penicilin với những triệu chứng như tăng kích thích thần kinh - cơ hoặc co giật.

Không có thuốc điều trị đặc hiệu. Khi xuất hiện các triệu chứng ngộ độc, cần ngừng thuốc ngay và điều trị triệu chứng, dùng các biện pháp điều trị hỗ trợ cần thiết. Penicilin G có thể được loại bằng thẩm phân máu.

Thông tin qui chế

Procain penicilin G có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

PROCAINAMID HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Procainamide hydrochloride

Mã ATC: C01BA02.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp tim nhóm Ia.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 200 mg, 250 mg, 500 mg

Viên nén giải phóng chậm: 500 mg, 750 mg, 1 000 mg.

Ống tiêm: 1 g/10 ml, ống tiêm 1 g/2 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng:

Cơ chế tác dụng chính xác của procainamid (PA) chưa được nghiên cứu đầy đủ, nhưng PA có tác dụng điện sinh lý giống quinidin và được xếp vào nhóm thuốc chống loạn nhịp Ia. PA được cho rằng gắn với kênh natri nhanh ở trạng thái bất hoạt và vì vậy PA có tác dụng ức chế phục hồi sau tái cực. PA cũng ức chế điện thế hoạt động do ức chế dòng kali đi ra ngoài tế bào. PA làm giảm tính kích thích, giảm tốc độ dẫn truyền xung động ở tâm nhĩ, qua nút nhĩ - thất và ở tâm thất, kéo dài thời kỳ điện thế hoạt động và thời kỳ trơ hiệu quả.

Sự thay đổi nồng độ kali (K^+) ngoài tế bào ảnh hưởng đến tác dụng của PA. Nồng độ kali thấp thì tác dụng giảm, nồng độ kali cao thì tác dụng tăng. Do đó nồng độ kali ngoài tế bào là một thông số quan trọng trong điều trị bằng PA.

PA còn có tác dụng kháng cholin nhưng tác dụng này yếu nên vai trò lâm sàng hạn chế so với tác dụng điện sinh lý của N-acetyl procainamid (NAPA).

Ở người bệnh, chất chuyển hóa chính N-acetyl procainamid (NAPA) làm cho tác dụng của PA phức tạp. Nồng độ NAPA dao động nhiều giữa các người bệnh và ở một số người bệnh nồng độ này có thể cao hơn nồng độ PA. NAPA kéo dài điện thế hoạt động và thời kỳ trơ hiệu quả, nhưng không có các tính chất chống loạn nhịp của nhóm I do không ức chế kênh natri, mà có tính chất của nhóm III.

Tác dụng của PA lên điện tâm đồ chủ yếu như quinidin, tức là kéo dài thời gian PQ, QRS, QT. QT kéo dài nhiều và chứng tim nhanh thất kiểu xoắn đỉnh có thể xảy ra nhưng ít hơn so với khi dùng quinidin. So với quinidin, PA cũng có tác dụng làm giảm lực co cơ và không có tác dụng lên sức cản của mạch ngoại vi. Trong trường hợp chức năng cơ tim bị giảm, đặc biệt nếu nồng độ trong huyết tương cao và dùng liều cao, có thể gặp suy tim cấp do PA gây ra.

Dược động học:

Hấp thu/sinh khả dụng: Với đường uống, khoảng 75 - 95% liều procainamid được hấp thu qua hệ tiêu hóa, nhưng một số người bệnh tỉ lệ này thấp hơn 50%. Sự hấp thu của procainamid chậm lại khi trì hoãn rỗng dạ dày, giảm nhu động ruột, có thức ăn trong hệ tiêu hóa, giảm pH ruột non. Nồng độ điều trị ở huyết tương là khoảng 4 - 10 microgam/ml, ở nồng độ cao hơn 10 microgam/ml có thể gây ra độc tính cấp. NAPA là chất chuyển hóa của PA, có hoạt tính chống loạn nhịp, có nồng độ điều trị khoảng 5 - 30 microgam/ml. Nồng độ đỉnh của PA đạt được sau khoảng 0,75 - 2,5 giờ sau liều đơn 500 mg đường uống. Nồng độ đỉnh khi dùng đường tĩnh mạch cao hơn đường uống khoảng 30% ở cùng liều điều trị.

Phân bố: Procainamid nhanh chóng được phân bố vào dịch não tủy, gan, lách, thận, phổi, cơ, não và tim. V_d của PA khoảng 2 lít/kg. V_d giảm ở người suy tim. Khoảng 14 - 23% thuốc gắn vào protein huyết tương ở nồng độ điều trị. PA đi qua nhau thai nhưng mức độ chưa được nghiên cứu đánh giá cụ thể. PA và NAPA được phân bố trong sữa và có thể được hấp thu vào trẻ nhỏ bú sữa mẹ.

Chuyển hóa và thải trừ: PA được acetyl hóa chủ yếu ở gan để tạo NAPA, phản ứng này phụ thuộc vào đặc tính di truyền. Phản ứng này khác nhau đối với các cá thể khác nhau nhưng hằng định trên cùng một người bệnh. Nửa đời của PA khoảng 2,5 - 4,7 giờ và nửa đời của NAPA là khoảng 6 - 7 giờ ở người có chức năng thận bình thường. PA được bài tiết qua nước tiểu 40 - 70% ở dạng không đổi, các chất chuyển hóa của PA cũng bài tiết qua nước tiểu. Ở người bệnh suy thận, đào thải PA và NAPA bị suy giảm. PA và NAPA có thể được đào thải thông qua chạy thận nhân tạo nhưng không được đào thải thông qua lọc màng bụng.

Chỉ định

Procainamid được chỉ định cho rối loạn nhịp thất đe dọa sự sống như nhịp nhanh thất dai dẳng. Không sử dụng procainamid cho các trường hợp rối loạn nhịp không có triệu chứng. Ngoài ra procainamid còn được chỉ định cho nhịp nhanh thất đơn hình thái hoặc đa hình thái, ngoại tâm thu thất, rối loạn nhịp nhanh trên thất, rung nhĩ hoặc cuồng động nhĩ, cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất. Procainamid có thể được sử dụng cho tim nhịp nhanh với phức bộ QRS giãn rộng (trên 120 ms) không rõ cơ chế, tuy nhiên không phải là thuốc chống loạn nhịp được lựa chọn đầu tiên trong trường hợp này.

Cũng như các thuốc chống loạn nhịp khác dùng điều trị loạn nhịp đe dọa tính mạng, khởi đầu điều trị dùng PA cần phải thực hiện tại bệnh viện. Vì PA có thể gây ra những rối loạn nặng về máu (0,5%) nên chỉ dùng PA khi có chỉ dẫn của bác sĩ.

Chống chỉ định

Blốc tim hoàn toàn: Do PA có tác dụng chặn nút hoặc chặn điều hòa nhịp thất gây nguy cơ vô tâm thu. Khi điều trị tim nhanh thất, nếu thấy xuất hiện chậm nhịp thất đáng kể mà không thấy dẫn truyền nhĩ - thất thì phải ngừng thuốc.

Blốc nhĩ - thất độ 2, độ 3 và các blốc nhánh.

Người mẫn cảm với novocain hay các thuốc tê có cấu tạo este tuy không chắc có nhạy cảm chéo với PA, nhưng thầy thuốc phải chú ý và không dùng PA khi thuốc gây viêm da dị ứng cấp, hen hay các triệu chứng phản vệ.

Người mẫn cảm với PA hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Lupus ban đỏ hệ thống: Khi dùng làm tăng các triệu chứng.

Xoắn đỉnh.

Thận trọng

Sốc tim, suy cơ tim, huyết áp thấp, nhịp tim chậm.

Có rối loạn điện giải, chú ý đến kali ngoài tế bào; nhược cơ, hen phế quản.

Trường hợp có giảm chức năng thận hoặc gan, suy tim, rất có thể nguy cơ tích lũy PA và NAPA, cần giảm liều một cách thích hợp.

Trong trường hợp phải dùng liều cao cho người bệnh có chức năng cơ tim giảm, thì nên điều trị phối hợp với các thuốc chống loạn nhịp khác để giảm liều PA. Khi phối hợp với một thuốc khác có tác dụng giảm co bóp cơ tim như thuốc chẹn beta - giao cảm hoặc thuốc chẹn kênh calci, thì phải hết sức cẩn thận vì dễ làm loạn nhịp nặng lên hoặc phát sinh một dạng loạn nhịp mới.

Để tránh nguy cơ sinh các triệu chứng kiểu lupus ban đỏ hệ thống, phải hạn chế dùng PA và chỉ dùng cho loạn nhịp nặng khi mà thuốc khác không có tác dụng đối với người bệnh.

Cần căn dặn người bệnh chú ý theo dõi, khi thấy có các triệu chứng về khớp và cơ, phải tìm gặp bác sĩ. Cũng cần dặn người bệnh khi thấy sốt, đau họng cần gặp bác sĩ để kiểm tra tình trạng máu, nếu có nghi ngờ giảm bạch cầu trung tính cần cho người bệnh vào bệnh viện ngay.

Thận trọng khi sử dụng PA với người bệnh đã có QT kéo dài hoặc đang dùng thuốc có tác dụng kéo dài khoảng QT.

Cần thận trọng khi sử dụng PA để điều trị nhịp nhanh thất trên bệnh nhân có hẹp mạch vành.

PA được sử dụng thận trọng trên bệnh nhân đang có suy tim sung huyết hoặc có bệnh cơ tim vì PA có thể gây giảm cung lượng tim.

Một vài dạng bào chế của PA có thể có chứa sulfit, có thể gây sốc phản vệ và đe dọa tính mạng bệnh nhân. Phản ứng này có thể xảy ra với tần suất cao hơn ở người cơ địa bị hen.

Thận trọng với bệnh nhân có biểu hiện suy tủy.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu trên động vật để đánh giá tác dụng của procainamid lên sinh sản. Chưa có bằng chứng rõ ràng để khẳng định procainamid có ảnh hưởng tới thai nhi khi sử dụng ở phụ nữ có thai hay không. Procainamid có thể đi qua nhau thai, nhưng mức độ chưa được nghiên cứu đánh giá rõ ràng. Chỉ sử dụng procainamid ở phụ nữ có thai khi thật cần thiết và lợi ích mang lại nhiều hơn tác hại.

Thời kỳ cho con bú

PA và NAPA được phân bố ở sữa. Khi nồng độ tổng cộng PA và NAPA ở huyết tương mẹ là 8 microgam/ml thì ở sữa là 64,8 microgam/ml. Nếu trẻ bú 1 lít sữa/24 giờ thì đã uống theo 65 mg/24 giờ (PA và NAPA). Bởi vì những tác dụng phụ nghiêm trọng tiềm tàng ở trẻ nhỏ bú mẹ, bác sĩ điều trị nên cân nhắc việc dừng cho trẻ bú hoặc dừng uống procainamid dựa trên mức độ quan trọng của procainamid trong điều trị cho người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tụt huyết áp và giảm dẫn truyền nặng là những ADR nghiêm trọng ở nồng độ cao procainamid trong huyết tương (> 10 microgam/ml), đặc biệt khi dùng đường tĩnh mạch. Xoắn đỉnh có thể xảy ra, đặc biệt khi nồng độ NAPA > 30 microgam/ml.

Phản ứng quá mẫn là phản ứng thường gặp khi sử dụng PA. Tỉ lệ bệnh nhân bị lupus ban đỏ hệ thống là khoảng 30% khi sử dụng PA kéo dài. Một số phản ứng quá mẫn khác không liên quan tới lupus bao gồm: Rối loạn máu, phù mạch, ngứa, nổi ban, đỏ da và tăng gama globulin.

Ít nhất 10% số người bệnh có biểu hiện các ADR cấp tính.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Triệu chứng giống lupus ban đỏ kèm theo đau ở khớp và cơ.

Tuần hoàn: Loạn nhịp tim, hạ huyết áp, yếu cơ.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn.

Da: Ngoại ban, ngứa.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Sốt, tăng bạch cầu ưa eosin, mày đay, chóng mặt.

TKTW: Trầm cảm, loạn thần, ảo giác.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Máu: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, thay đổi vị giác.

Các phản ứng khác: Yếu cơ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những phản ứng quá mẫn giống như những triệu chứng lupus ban đỏ, kể cả những biến đổi về máu, có thể gặp đặc biệt khi điều trị thời gian kéo dài. Những phản ứng này thường nhất thời và tự khỏi nhưng đôi khi có thể cần phải sử dụng corticoid.

Cần tiến hành điều trị trong bệnh viện, có theo dõi chặt chẽ chức năng tim vì dùng PA có nguy cơ gây loạn nhịp tim. Các trường hợp giảm kali huyết và suy tim thì cần điều chỉnh nồng độ kali huyết và điều trị suy tim trước khi bắt đầu điều trị bằng PA.

Theo dõi công thức máu hàng tuần trong vòng 3 tháng đầu tiên và định kỳ vào thời gian tiếp theo, nếu phát hiện có suy giảm bạch cầu, tiểu cầu thì nên cân nhắc dừng điều trị bằng PA.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Uống: Không bẻ hoặc nghiền nát hoặc nhai viên nén giải phóng chậm.

Tiêm tĩnh mạch: Phải pha loãng trước khi truyền, tốc độ truyền không quá 50 mg/phút.

Liều lượng:

Liều lượng thay đổi theo từng cá thể, rất phụ thuộc vào tuổi, chức năng gan, thận, tình trạng của tim.

Người lớn (chức năng thận bình thường):

Uống: Công thức quy ước: 250 - 500 mg/3 - 4 giờ và viên nén giải phóng chậm: 500 mg/8 giờ. Liều có thể tới 50 mg/kg/24 giờ, chia làm 4 - 6 giờ/lần và với viên chậm chia làm 3 - 4 lần. Một số trường hợp có thể cho liều khởi đầu 1 g hoặc liều điều trị 1 g trong 2 giờ.

Tiêm bắp: Tương tự liều uống; trường hợp đang phẫu thuật, gây mê, có thể dùng liều 100 - 500 mg.

Tiêm tĩnh mạch: Cần cho các trường hợp nặng và cấp cứu. Pha thuốc vào dung dịch glucose 5%, tiêm truyền chậm, truyền nhanh có thể gây hạ huyết áp, cần liên tục theo dõi huyết áp và điện tâm đồ.

Công thức quy ước: Truyền liều 50 mg/phút đến tổng liều 10 mg/kg, tiếp theo truyền 4 mg/phút giảm dần tới 2 mg/phút trong 2 giờ rồi tiếp tục trong thời gian 12 - 24 giờ.

Một công thức khác: Truyền liên tục 100 mg/5 phút (không quá 50 mg/phút) đến khi chặn được loạn nhịp hoặc đến liều tối đa 1 g. Thường đạt được chuyển biến tốt sau khi dùng 100 - 200 mg, nói chung không cần quá 500 - 600 mg.

Khi chuyển sang dùng đường uống: Sau 3 - 4 giờ liều tiêm truyền cuối cùng bắt đầu uống liều đầu tiên.

Trẻ em: Nói chung không nên dùng PA cho trẻ em. Nồng độ trong huyết tương và nửa đời của PA ở trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 5 - 6 tuổi thay đổi rất rõ tùy từng cá thể. Tuy nhiên, có gợi ý liều lượng sau đây:

Uống (hoặc tiêm bắp): 40 - 60 mg/kg/24 giờ chia ra 4 - 6 lần. Tiêm tĩnh mạch: Liều khởi đầu 10 - 12 mg/kg, sau đó truyền liên tục 20 - 75 microgam/kg/phút.

Người trên 50 tuổi: Độ thanh thải PA và NAPA ở thận thường giảm, có thể gây tích lũy thuốc, nên giảm liều.

Người suy gan: Tránh dùng hoặc giảm liều. Suy gan có thể làm thay đổi tác dụng của PA, làm giảm rõ rệt bài tiết PA và NAPA qua thận, gây tích lũy thuốc, nên cần phải giảm liều. Sự giảm liều tùy thuộc bệnh của người bệnh nên không thể định công thức phù hợp cho các trường hợp khác nhau.

Người suy thận: Tránh dùng hoặc giảm liều. Thiểu năng thận dễ gây tích lũy PA, đặc biệt là NAPA có nửa đời dài hơn, tích lũy nhiều hơn và không có tác dụng của thuốc chống loạn nhịp nhóm I. Triệu chứng chính giống như do dùng quá liều. Do đó phải tùy chức năng thận mà điều chỉnh liều như sau:

Uống: Cl_{cr} > 50 ml/phút: Cách 4 - 6 giờ dùng 1 lần; Cl_{cr} 10 - 50 ml/phút: Cách 6 - 12 giờ dùng 1 lần; Cl_{cr} < 10 ml/phút: Cách 8 - 24 giờ dùng 1 lần.

Tiêm tĩnh mạch: Liều nạp: Giảm liều còn 12 mg/kg ở người suy thận nặng; Liều duy trì: Giảm 1/3 liều ở người suy thận vừa, giảm 2/3 liều ở người suy thận nặng.

Sử dụng cho người có bệnh tim khác:

Quan trọng là cần kiểm tra suy tim. Suy tim có thể gây tích lũy PA, NAPA cần phải giảm liều.

Chú ý các trường hợp suy tim sung huyết, tổn thương cơ tim hoặc bệnh cơ tim, bệnh tim thiếu máu cục bộ cấp, bệnh tim thực thể nặng.

Cuồng động nhĩ hoặc rung nhĩ: Phải khử rung hoặc điều trị bằng digitalis trước khi dùng PA. Nhịp nhanh nhĩ cần được điều trị trước bằng digoxin. Loạn nhịp có liên quan đến ngộ độc digitalis: Chỉ xét dùng PA khi đã ngừng digitalis và điều trị bằng kali, lidocain hoặc phenytoin mà không có tác dụng. Cần giảm liều ở người bệnh bị blốc nhĩ thất độ I dựa trên sự cân nhắc giữa lợi ích điều trị và nguy cơ làm tăng blốc tim mà xác định có nên điều trị tiếp hay không.

Tương tác thuốc

PA có thể làm giảm tác dụng của thuốc đối giao cảm như neostigmin, làm tăng tác dụng của các thuốc chống tăng huyết áp, thuốc kháng muscarin, thuốc phong bế thần kinh - cơ (thuốc giãn cơ).

Không phối hợp PA với các thuốc chống loạn nhịp có tác dụng giống PA, như quinidin, flecainamid, disopyramid, sotalol hoặc bretylium.

Amiodaron (uống) làm tăng nồng độ PA trong huyết tương. Liều tiêm tĩnh mạch của PA phải giảm đi 20 - 30% khi phối hợp hai thuốc này. Lidocain dùng phối hợp với PA có thể gây ADR về thần kinh.

Các thuốc tiêu hóa như thuốc kháng acid làm giảm khả dụng sinh học của PA. Tránh dùng đồng thời.

Thuốc kháng histamin H_1 như astemizol, thuốc chống sốt rét như halofantrin và các chất khác, làm tăng khoảng QT (giống tác dụng của PA) có thể gây loạn nhịp thất và xoắn đỉnh khi dùng đồng thời với PA.

Thuốc kháng histamin H_2: Cimetidin và ranitidin có thể làm tăng nồng độ PA nếu dùng đồng thời và có thể gây ra độc tính của PA, tương tác này nặng hơn ở bệnh nhân nhiều tuổi và bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận. Cần thận trọng theo dõi bệnh nhân, theo dõi nồng độ PA trong máu và điều chỉnh liều PA. Famotidin được chứng minh là không gây ra tương tác kiểu này.

Thuốc kháng khuẩn: Trimethoprim làm tăng nồng độ PA trong huyết tương nên khi dùng phối hợp thì cần giảm liều PA. Các

sulfamid bị kháng bởi PA (giống như với novocain), cần điều chỉnh liều. PA tăng tác dụng phong bế thần kinh cơ của các kháng sinh aminoglycosid.

Các thuốc tăng tiết cholin: PA có tác dụng kháng cholin nên làm giảm tác dụng của thuốc điều trị nhược cơ, có thể cả với thuốc điều trị glôcôm.

Rượu làm giảm nửa đời của PA vì rượu làm tăng phản ứng acetyl hóa của PA.

Ofloxacin làm giảm mức lọc thận với PA, do đó làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) và nồng độ đỉnh của PA.

Acid para-aminobenzoic có thể làm giảm mức lọc thận với NAPA, do đó làm tăng nồng độ và nửa đời của NAPA.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 15 - 30 °C. Khi pha thuốc vào dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5% để được dung dịch tiêm truyền có nồng độ khoảng 2 - 4 mg/ml, dung dịch ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và 7 ngày trong tủ lạnh.

Người bệnh suy tim cần tiêm tĩnh mạch PA không dung nạp Na^+ đưa vào từ dung dịch natri clorid 0,9%, vì vậy nên pha thuốc tiêm trong dung dịch glucose 5%. Vì PA kém bền trong dung dịch glucose 5%, nên sau khi trộn liều thuốc tiêm với thể tích thích hợp dung dịch glucose 5% phải bảo quản dung dịch truyền này ở 5 °C nếu không dùng ngay.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: ADR nặng hơn. Trên điện tâm đồ xuất hiện phức hợp QRS giãn rộng, các khoảng QT, PR kéo dài, các sóng R, T hạ thấp, tăng blốc nhĩ - thất. Có thể gặp tăng ngoại tâm thu thất, thậm chí tăng nhịp thất hoặc rung thất, hạ huyết áp (chủ yếu khi tiêm tĩnh mạch), trầm cảm, run, thậm chí suy hô hấp.

Các triệu chứng thường gặp xảy ra khi nồng độ PA trong huyết tương trên 15 microgam/ml. Các triệu chứng không thường gặp xuất hiện khi nồng độ PA trong huyết tương 12 - 15 microgam/ml. Các triệu chứng hiếm gặp xuất hiện khi nồng độ PA trong huyết tương ở 10 - 12 microgam/ml. Uống liều đơn 2 000 mg có thể gây các triệu chứng quá liều, 3 000 mg có thể gây nguy hiểm, đặc biệt ở người có quá trình acetyl hóa chậm, suy thận hoặc bệnh tim.

Xử trí: Làm các xét nghiệm máu, tìm kháng thể kháng nhân, phát hiện lupus ban đỏ trước và đều đặn trong điều trị để đề phòng, phát hiện và xử trí kịp thời các tai biến. Không có thuốc giải độc PA đặc hiệu nên nói chung chỉ điều trị triệu chứng và dùng các biện pháp phụ trợ.

Nếu mới uống cần cho rửa dạ dày, gây nôn. Khôi phục hô hấp, tuần hoàn bằng các biện pháp cơ học, dùng thuốc co mạch, đặt máy tạo nhịp, theo dõi và điều chỉnh nhịp tim, huyết áp, chức năng thận. Lọc máu nhân tạo hoặc truyền máu để tăng thải trừ PA và NAPA. Lupus ban đỏ sẽ mất dần sau khi ngừng thuốc, nếu cần có thể điều trị bằng corticoid.

PROCARBAZIN

Tên chung quốc tế: Procarbazine.

Mã ATC: L01XB01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 50 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Procarbazin là dẫn chất của methylhydrazin có tác dụng chống ung thư.

Cơ chế tác dụng độc tế bào của procarbazin chưa biết được đầy đủ. Có bằng chứng cho thấy thuốc này có tác dụng ức chế tổng hợp protein, RNA và DNA. Procarbazin ức chế sự liên kết của thymin, deoxycytidin, adenine và 4-amino-5-imidazol-carboxamid vào DNA, do đó ngăn cản sự sử dụng acid orotic trong tổng hợp RNA và leucin trong tổng hợp protein. Ngoài ra, procarbazin có thể trực tiếp gây tổn hại DNA. Hydrogen peroxyd tạo thành trong quá trình tự oxy hóa của thuốc, có thể tấn công vào các nhóm SH chứa trong protein còn sót lại vẫn gắn chặt với DNA. Procarbazin cũng ức chế gián phân bằng cách kéo dài thời gian nghỉ của phân chia tế bào và gây gẫy các nhiễm sắc thể.

Dược động học

Procarbazin được hấp thu hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 1 giờ sau khi uống liều đơn 30 mg. Khi dùng theo đường uống, nồng độ thuốc trong huyết tương tương đương khi dùng theo đường tiêm tĩnh mạch. Trên động vật thí nghiệm và người, khi dùng theo đường tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố vào gan, thận, thành ruột và da. Thuốc qua được hàng rào máu não và xâm nhập vào dịch não tủy. Chưa rõ procarbazin có phân bố vào sữa mẹ hay không. Thuốc được chuyển hóa chủ yếu qua gan và thận, nửa đời của thuốc trong máu sau khi tiêm tĩnh mạch khoảng 10 phút. Thuốc tự oxy hóa tạo thành hợp chất azo và giải phóng ra hydrogen peroxyd. Hợp chất azo biến đổi thành hydrazon rồi thủy phân tiếp tạo dẫn chất benzaldehyd và methylhydrazin. Aldehyd bị oxy hóa thành acid *N*-isopropylterephthalamic và methylhydrazin, chuyển hóa tiếp thành carbon dioxid, methan và hydrazin. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch, trong vòng 24 giờ, từ 25 - 70% được thải trừ qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng acid *N*-isopropylterephthalamic, không quá 5% ở dạng chưa chuyển hóa.

Chỉ định

Điều trị bệnh Hodgkin:

Procarbazin thường được phối hợp với một số thuốc khác theo phác đồ *MOPP:* Meclorethamin, vincristin (oncovin), procarbazin, prednisolon để điều trị bệnh Hodgkin; phác đồ BEACOPP liều cao: Bleomycin, etoposid, doxorubicin (adriamycin), cyclophosphamid, vincristin (oncovin), procarbazin, prednisolon để điều trị Hodgkin tiến triển.

U não (u tế bào hình sao không biệt hóa, u tế bào thần kinh đa dạng, u tế bào thần kinh đệm ít gai): Procarbazin phối hợp với lomustin (PCV) điều trị hỗ trợ sau khi phẫu thuật và xạ trị.

Chỉ định khác:

Là một thành phần trong phác đồ điều trị phối hợp bệnh u lympho không Hodgkin mức độ trung gian.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với procarbazin và người có số lượng tế bào tủy dưới mức bình thường.

Giảm bạch cầu và tiểu cầu do mọi nguyên nhân.

Suy gan và thận nặng.

Không dùng cho những bệnh không phải ác tính.

Thận trọng

Procarbazin chỉ được dùng với sự theo dõi chặt chẽ của bác sĩ chuyên khoa ung thư và cần kiểm tra thường xuyên tác dụng lâm sàng và huyết học trong và sau đợt điều trị. Chỉ sử dụng trong bệnh viện.

Sử dụng thận trọng cho người suy gan, thận mức độ nhẹ và vừa, có bệnh tim mạch, bệnh mạch máu não, bệnh động kinh, hoặc u tế bào ưa crom (pheochromocytoma). Đánh giá chức năng gan, thận (bao gồm: Transaminase huyết thanh, phosphatase kiềm, BUN, phân tích nước tiểu) trước điều trị và định kì hàng tuần.

Với những bệnh nhân xạ trị hoặc hóa trị liệu trước đó có biểu hiện suy tủy, khi dùng procarbazin cần chờ 1 tháng hoặc lâu hơn. Trong

thời gian này, phải làm xét nghiệm tủy xương định kì để xác định xem tủy xương đã hồi phục chưa mới được khởi đầu điều trị bằng procarbazin. Xét nghiệm tủy xương được thực hiện trước và trong vòng 2 - 8 tuần sau khi khởi đầu điều trị. Xét nghiệm hemoglobin, hematocrit, công thức bạch cầu, hồng cầu lưới, tiểu cầu được thực hiện trước và ít nhất mỗi 3 - 4 ngày trong quá trình điều trị. Nếu giảm bạch cầu trung tính, phải nhập viện và điều trị dự phòng để tránh nguy cơ nhiễm khuẩn toàn thân. Nếu trong giai đoạn đầu điều trị, số lượng bạch cầu tụt xuống ≤ 4 000/mm^3 hoặc tiểu cầu ≤ 100 000/mm^3, phải tạm ngừng điều trị cho đến khi số tiểu cầu hoặc bạch cầu được phục hồi, khi đó tiếp tục điều trị với liều duy trì. Phải ngừng điều trị bằng procarbazin nếu xuất hiện dị ứng da, chảy máu hoặc nguy cơ chảy máu.

Procarbazin gây ung thư ở động vật. Khả năng gây ung thư ở người cần phải quan tâm nếu dùng lâu dài.

Khi dùng procarbazin, không được uống rượu, ăn các thức ăn giàu tyramin như sữa chua, pho mát, chuối.

Thời kỳ mang thai

Có báo cáo procarbazin gây độc với thai và gây quái thai ở chuột cống. Vì vậy không dùng cho phụ nữ có thai và phụ nữ đang tuổi sinh đẻ, trừ khi đã có cân nhắc kỹ lưỡng thấy lợi ích cho người mẹ lớn hơn nguy hại đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có thải trừ qua sữa hay không. Vì vậy, người đang dùng thuốc không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Máu: Suy tủy xương, giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Giảm toàn bộ các dòng tế bào máu, tăng bạch cầu ưa eosin, thiếu máu tan huyết, khuynh hướng dễ chảy máu, như là đốm xuất huyết, ban xuất huyết, chảy máu cam, ho ra máu.

Tiêu hóa: Suy gan, vàng da, viêm miệng, nôn ra máu, ỉa ra máu, ỉa chảy, khó nuốt, chán ăn, đau bụng, táo bón, khô miệng.

Thần kinh: Hôn mê, co giật, bệnh thần kinh, mất điều hòa vận động, dị cảm, rung giật nhãn cầu, giảm phản xạ, ngã, rũ bàn chân, đau đầu, hoa mắt, loạng choạng.

Tim mạch: Hạ huyết áp, mạch nhanh, ngất.

Mắt: Chảy máu võng mạc, phù gai thị, sợ ánh sáng, nhìn đôi, mất khả năng hội tụ.

Hô hấp: Viêm phổi, tràn dịch màng phổi, ho.

Da: Herpes, viêm da, ngứa, rụng tóc, ban đỏ, tăng sắc tố da, mày đay, đỏ bừng.

Dị ứng: Dị ứng toàn thân.

Cơ xương: Đau cơ xương, đau khớp, giật rung.

Tâm thần: Ảo giác, trầm cảm, sợ sệt, bồn chồn, lú lẫn.

Nội tiết: To vú trước tuổi dậy thì và con trai dậy thì sớm.

Tiết niệu, sinh dục: Đái ra máu, tiểu nhiều, tiểu đêm.

Các tác dụng khác: Nhiễm trùng tái phát, khó nghe, sốt, toát mồ hôi, ngủ lịm, yếu ớt, mệt mỏi, phù, ớn lạnh, mất ngủ, khó nói, khàn giọng, ngủ gà. Ung thư thứ phát không thuộc dòng lympho, bao gồm bạch cầu cấp dòng tủy, bệnh xơ cứng tủy sống ác tính, vô tinh trùng đã gặp ở người bệnh dùng procarbazin điều trị Hodgkin phối hợp với hóa trị liệu và phóng xạ.

Liều lượng và cách dùng

Procarbazin được dùng theo đường uống. Có thể dùng thuốc theo đường tiêm tĩnh mạch nhưng tỷ lệ xuất hiện độc tính cao hơn đường uống.

Liều procarbazin hydroclorid được tính theo procarbazin. Liều procarbazin hydroclorid phải tùy theo từng người bệnh, dựa vào đáp ứng lâm sàng và huyết học, cân nặng người bệnh. Nếu có hiện tượng giữ nước bất thường (như phù, cổ trướng …), dùng cân nặng lý tưởng để tính liều.

Bệnh Hodgkin:

Tuần thứ nhất, dùng procarbazin đơn độc với liều 2 - 4 mg/kg/ngày, dùng một lần hoặc chia thành nhiều liều nhỏ. Sau đó, dùng liều 4 - 6 mg/kg/ngày cho đến khi có đáp ứng tối đa. Tạm ngừng điều trị nếu bạch cầu trung tính dưới 4 000/mm^3 hoặc tiểu cầu dưới 100 000/mm^3. Khi bệnh thuyên giảm, dùng liều duy trì 1 - 2 mg/kg/ngày. Nếu phải tạm ngừng điều trị do độc tính của thuốc, có thể dùng lại liều 1 - 2 mg/kg/ngày khi các biểu hiện độc tính đã được phục hồi.

Khi dùng procarbazin như một thành phần của phác đồ MOPP để điều trị Hodgkin tiến triển, liều thông thường là 100 mg/m^2/ngày vào ngày 1 đến ngày 14 của chu trình 28 ngày.

Người cao tuổi: Phải rất cẩn thận. Cần theo dõi để phát hiện sớm dấu hiệu suy yếu hoặc không dung nạp khi điều trị.

Khi dùng procarbazin cho trẻ em, liều dùng phải tùy theo từng cá thể và giám sát lâm sàng chặt chẽ. Khuyến cáo dùng liều 50 mg/m^2/ngày trong tuần đầu tiên, sau đó tăng lên 100 mg/m^2/ngày. Khi có đáp ứng tối đa, dùng liều duy trì 50 mg/m^2/ngày. Nếu phải tạm ngừng điều trị do độc tính của thuốc, có thể dùng lại liều 50 mg/m^2/ngày khi các biểu hiện độc tính đã được phục hồi.

Dừng điều trị bằng procarbazin khi có các biểu hiện độc tính trên hệ tạo máu (xuất huyết), hệ tiêu hóa (tiêu chảy, viêm miệng), hệ thần kinh (liệt nhẹ, bệnh lý thần kinh, lẫn) hoặc có các phản ứng dị ứng.

Tương tác thuốc

Phải cẩn thận khi dùng đồng thời với barbiturat, kháng histamin, opiat, thuốc hạ huyết áp, phenothiazin vì procarbazin làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương của những thuốc này.

Người bệnh dùng procarbazin phải kiêng rượu vì phản ứng kiểu disulfiram có thể xảy ra.

Tránh phối hợp các thuốc gây độc tế bào (trong đó có procarbazin) với clozapin do gia tăng nguy cơ mất bạch cầu hạt.

Procarbazin có thể làm giảm hấp thu của digoxin viên uống.

Dùng phác đồ MOPP đồng thời với các thuốc chống đông máu có khả năng kéo dài thời gian prothrombin trên người cao tuổi.

Procarbazin liều cao kết hợp với meclorethamin có thể gây độc tính trên thần kinh.

Các thuốc chống động kinh cảm ứng enzym (phenytoin, phenobarbital hoặc carbamazepin) có thể làm tăng nguy cơ xảy ra phản ứng dị ứng của procarbazin.

Do procarbazin là một chất ức chế MAO (monoamin oxidase) yếu, vì vậy phải tránh dùng các thuốc giao cảm (kể cả trong chế phẩm chữa ho và nhỏ mũi), các thuốc gây tê, thuốc chống trầm cảm nhân 3 vòng (ví dụ: Amitriptylin hydroclorid, imipramin), các thuốc và thức ăn có chứa nhiều tyramin như pho mát, chuối, chè, cà phê, rượu, đồ uống có chứa cola.

Không được hút thuốc lá trong thời gian dùng procarbazin vì thuốc lá làm tăng nguy cơ ung thư phổi thứ phát

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản procarbazin trong lọ kín, tránh ánh sáng, ở 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Biểu hiện chủ yếu là buồn nôn, nôn, viêm ruột, ỉa chảy, hạ huyết áp, giật rung, co giật, hôn mê.

Điều trị: Gây nôn và rửa dạ dày. Điều trị hỗ trợ toàn thân như truyền dịch tĩnh mạch. Độc tính của procarbazin chủ yếu trên máu và gan, vì vậy người bệnh cần được kiểm tra thường xuyên công thức máu và chức năng gan cho đến khi hồi phục và ít nhất 2 tuần sau đó. Nếu có xuất hiện bất thường nào, cần điều chỉnh ngay.

Thông tin qui chế

Procarbazin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

PROGESTERON

Tên chung quốc tế: Progesterone.

Mã ATC: G03DA04.

Loại thuốc: Hormon sinh dục nữ progestin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch dầu để tiêm bắp. Ống tiêm: 25 mg/1 ml, 50 mg/1 ml, 250 mg/1 ml, 500 mg/2 ml.

Nang mềm: 100 mg, 200 mg, 400 mg.

Gel đưa vào âm đạo: 4%, 8% (kèm dụng cụ chuyên dụng).

Viên nén đặt âm đạo: 100 mg (kèm dụng cụ chuyên dụng).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Progesteron là một hormon steroid tự nhiên được tiết ra chủ yếu từ hoàng thể ở nửa sau chu kỳ kinh nguyệt. Đó là chất mẫu ban đầu của nhóm progestin (còn gọi là nhóm progestogen, progestagen, gestagen, gestogen) gồm một số hormon tự nhiên hoặc tổng hợp hóa học có chung một số tác dụng dược lý của progesteron. Progesteron được hình thành từ các tiền chất steroid trong buồng trứng, tinh hoàn, vỏ thượng thận và nhau thai. Hormon tạo hoàng thể (LH) kích thích tổng hợp và bài tiết progesteron từ hoàng thể. Progesteron giúp cho trứng làm tổ và rất cần thiết để duy trì thai sản. Hormon được tiết ra với nồng độ cao ở giai đoạn sau của thai kỳ. Ở phụ nữ, cùng với lượng estrogen nội sinh được tiết ra đầy đủ, progesteron sẽ làm nội mạc tử cung tăng sinh để chuyển sang giai đoạn chế tiết (giai đoạn hoàng thể). Progesteron giảm tiết đột ngột vào cuối chu kỳ kinh nguyệt là nguyên nhân chủ yếu khởi đầu kinh nguyệt.

Các hormon steroid tự nhiên làm thay đổi sự bài tiết trong nội mạc tử cung, kích thích tuyến vú phát triển, gây giãn cơ trơn tử cung, ngăn cản nang trứng trưởng thành và rụng trứng và duy trì quá trình thai nghén. Khi dùng trong chương trình kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) ở pha hoàng thể, progesteron hỗ trợ cho việc cấy phôi.

Dược động học

Khi dùng đường uống, progesteron có sinh khả dụng rất thấp do bị chuyển hóa mạnh khi qua gan lần đầu. Progesteron được hấp thu khi đặt trực tràng hoặc âm đạo và hấp thu nhanh khi tiêm bắp ở dạng dung dịch dầu.

Progesteron liên kết nhiều với protein huyết tương. Khoảng 96 - 99% progesteron gắn với các protein huyết tương, chủ yếu với albumin (50 - 54%) và globulin gắn cortisoltranscortin (43 - 48%). Nửa đời thải trừ ngắn khoảng vài phút. Progesteron được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành các chất chuyển hóa khác nhau, trong đó phần lớn thành các pregnanediol và pregnanolon và được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng liên hợp glucuronid và sulfat. Một phần thải trừ qua mật và qua phân. Progesteron cũng được phân bố vào trong sữa mẹ.

Chỉ định

Dùng đường uống: Để phòng tăng sản niêm mạc tử cung ở phụ nữ sau mãn kinh đang dùng liệu pháp thay thế hormon có estrogen. Vô kinh thứ phát.

Tiêm bắp: Điều trị vô kinh. Chảy máu tử cung bất thường do mất cân bằng hormon (ở người không có bệnh lý thực thể như u xơ tử cung hoặc ung thư tử cung).

Gel đưa vào âm đạo: Hỗ trợ khi cấy phôi và trong giai đoạn sớm của thai kỳ trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (Assisted reproductive technology- ART) ở phụ nữ vô sinh bị thiếu hụt progesteron. Vô kinh thứ phát.

Viên đặt âm đạo: Hỗ trợ khi cấy phôi và trong giai đoạn sớm của thai kỳ trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) ở phụ nữ vô sinh bị thiếu hụt progesteron.

Chưa có đủ số liệu về hiệu quả và liều dùng thích hợp của progesteron đưa vào âm đạo trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) ở phụ nữ ≥ 35 tuổi.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với progesteron hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Viêm tĩnh mạch huyết khối hoặc nghẽn mạch huyết khối tĩnh mạch, nhồi máu não hoặc tiền sử có mắc các bệnh này.

Nghẽn mạch huyết khối động mạch (như đột quỵ, nhồi máu cơ tim) hoặc tiền sử có mắc các bệnh này.

Chảy máu âm đạo bất thường không rõ nguyên nhân.

Thai chết lưu, sảy thai không hoàn toàn, chửa ngoài tử cung.

Bệnh gan hoặc rối loạn chức năng gan.

Đã biết hoặc nghi ngờ ung thư vú hoặc các cơ quan sinh dục.

Làm test để chẩn đoán có thai.

Dạng nang uống không được dùng trong thời kỳ mang thai.

Thận trọng.

Progesteron có chung các tiềm năng độc tính của các progestin. Trước khi bắt đầu điều trị bằng progesteron, phải khám vú và các cơ quan trong khung chậu, làm test Papanicolaou (test PAP, phết tế bào cổ tử cung).

Progesteron có thể làm trầm trọng thêm một số bệnh do giữ nước (như hen, động kinh, đau nửa đầu, tăng huyết áp, rối loạn chức năng thận, tim), phải theo dõi cẩn thận.

Cần thận trọng với những người có tiền sử trầm cảm. Cần ngừng progesteron nếu trầm cảm tái phát ở mức độ nặng. Có thể làm tăng nguy cơ sa sút trí tuệ ở phụ nữ sau mãn kinh.

Cần theo dõi cẩn thận ở bệnh nhân đái tháo đường do các progestogen (hoặc progestogen phối hợp với estrogen) làm giảm dung nạp glucose.

Cần cảnh báo về những dấu hiệu và các triệu chứng sớm nhất của nhồi máu cơ tim, rối loạn mạch não, tình trạng nghẽn mạch huyết khối (như nghẽn mạch huyết khối tĩnh mạch, nghẽn mạch phổi), viêm tĩnh mạch huyết khối hoặc huyết khối võng mạc. Phải ngừng thuốc ngay lập tức khi nghi ngờ hoặc có bất kỳ rối loạn nào trong số các rối loạn trên xảy ra.

Không dùng progesteron phối hợp với estrogen để phòng bệnh tim mạch hoặc sa sút trí tuệ. Dùng progestin phối hợp với estrogen có thể làm tăng nguy cơ ung thư vú, sa sút trí tuệ, nhồi máu cơ tim, đột quỵ, nghẽn mạch phổi, huyết khối tĩnh mạch sâu ở phụ nữ sau mãn kinh. Ngừng dùng progestin phối hợp với estrogen ít nhất 4 - 6 tuần trước khi tiến hành các phẫu thuật có tăng nguy cơ nghẽn mạch huyết khối hoặc trong giai đoạn bất động kéo dài. Dùng progestin phối hợp với estrogen trong thời gian ngắn nhất có thể được, phù hợp với đích điều trị. Định kỳ tiến hành đánh giá nguy cơ/lợi ích khi dùng thuốc.

Nếu có hiện tượng mất hoặc giảm thị lực xảy ra đột ngột hay từ từ, không thể giải thích được, lồi mắt, song thị, phù gai thị, tổn thương mạch máu võng mạc hoặc đau nửa đầu, phải ngừng progesteron và tiến hành ngay các phương pháp chẩn đoán và điều trị.

Nếu có chảy máu âm đạo bất thường khi đang điều trị bằng progesteron, phải thăm khám đầy đủ để tìm nguyên nhân.

Thường xuyên kiểm tra huyết áp, test PAP, khám vú, chụp X quang vú. Trong tất cả các trường hợp chảy máu âm đạo bất thường không

rõ nguyên nhân, để chẩn đoán được đầy đủ, nên lấy mẫu niêm mạc tử cung để loại trừ khả năng ác tính. Theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của huyết khối nghẽn mạch, thay đổi thị giác.

Các sản phẩm có thể chứa dầu cọ, dầu lạc, dầu vừng hoặc benzyl alcol, không dùng cho người mẫn cảm với các thành phần này.

Thời kỳ mang thai

Progesteron là hormon tự nhiên, được dùng để hỗ trợ khi cấy phôi và duy trì thai nghén trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) ở phụ nữ vô sinh, làm tăng tỷ lệ mang thai.

Có tăng nguy cơ khuyết tật nhỏ khi sinh ở những trẻ mà mẹ dùng progesteron trong 4 tháng đầu thai kỳ. Đã có báo cáo về tật lỗ tiểu thấp ở trẻ nam, nam hóa nhẹ cơ quan sinh dục ngoài ở trẻ nữ khi bị phơi nhiễm trong 3 tháng đầu thai kỳ. Sứt môi, hở vòm miệng, bệnh tim bẩm sinh, còn ống động mạch, khuyết tật vách tâm thất, chết trong tử cung và sảy thai tự nhiên đã được báo cáo trong một số trường hợp sau khi mẹ uống progesteron trong thời kỳ mang thai. Liều cao progesteron có thể làm giảm khả năng sinh sản. Cần có thêm các nghiên cứu đánh giá việc dùng progesteron để làm giảm nguy cơ sinh non. Dạng nang uống progesteron không được dùng trong thời kỳ mang thai.

Thường không dùng các progestin trong 4 tháng đầu thời kỳ mang thai. Đã có bằng chứng về tác dụng có hại tiềm tàng của các thuốc này lên thai khi mẹ dùng trong 4 tháng đầu thai kỳ. Đã có báo cáo nam hóa ở thai nữ khi mẹ dùng các progestin trong thời kỳ mang thai. Phì đại âm vật đã được báo cáo ở một số ít bé gái mà người mẹ đã dùng medroxyprogesteron trong thời kỳ mang thai. Đã có gợi ý thấy mối liên quan giữa sự phơi nhiễm trong tử cung với các hormon sinh dục nữ và các dị dạng bẩm sinh như các khuyết tật tim mạch và chân tay.

Thời kỳ cho con bú

Progesteron tiết qua sữa. Tác dụng của progesteron đến trẻ bú mẹ chưa được xác định. Thận trọng khi sử dụng ở phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tiêm bắp:

Tim mạch: Phù não, nghẽn mạch não, phù.

TKTW: Trầm cảm, sốt, mất ngủ, ngủ gà.

Da: Trứng cá, ban dị ứng (hiếm), rụng tóc, chứng rậm lông ở phụ nữ, ngứa, mày đay.

Nội tiết và chuyển hóa: Mất kinh, chảy máu giữa các kỳ kinh, nhạy cảm đau ở vú, tăng tiết sữa, rối loạn kinh nguyệt, đốm da.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Tiết niệu - sinh dục: Trợt sước cổ tử cung, thay đổi bài tiết ở cổ tử cung.

Gan: Vàng da ứ mật.

Tại vị trí tiêm: Kích ứng, sưng, đau, đỏ.

Mắt: Viêm dây thần kinh mắt, huyết khối võng mạc.

Hô hấp: Nghẽn mạch phổi.

Khác: Phản ứng phản vệ, tăng hoặc giảm thể trọng.

Liều cao (50 - 100 mg/ngày) có thể gây tác dụng dị hóa vừa phải và tăng bài tiết tạm thời natri và clorid.

Uống nang mềm:

Phần trăm báo cáo khi dùng phối hợp với estrogen:

ADR >10%:

TKTW: Đau đầu (10 - 31%), hoa mắt chóng mặt (15 - 24%), trầm cảm (19%).

Nội tiết và chuyển hóa: nhạy cảm đau ở vú (27%), đau vú (6 - 16%).

Tiêu hóa: Đau bụng (6 - 12%), trướng bụng (10 - 20%).

Tiết niệu - sinh dục: Các vấn đề ở đường tiết niệu (11%).

Thần kinh cơ và xương: Đau khớp (20%), đau cơ xương (6 - 12%).

Khác: Nhiễm virus (7 - 12%).

ADR 5 - 10%:

Tim mạch: Đau ngực (7%).

TKTW: Mệt mỏi (8 - 9%), dễ xúc động (6%), dễ bị kích thích (5 - 8%), lo lắng (8%).

Tiêu hóa: Buồn nôn/nôn (8%), tiêu chảy (8%).

Hô hấp: Nhiễm trùng đường hô hấp trên (5%), ho (8%).

Khác: Ra mồ hôi đêm (7%).

ADR < 5% (Giới hạn những ADR quan trọng hoặc đe dọa tính mạng)

Tim mạch: Tăng huyết áp, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, đau thắt ngực, suy tuần hoàn, ngất, phù mặt, phù, thiếu máu thoáng qua (TIA).

TKTW: Mất ngủ, hồi hộp, lo âu, giảm/mất ý thức, rối loạn nhân cách, mất định hướng, lú lẫn, an thần, ngủ gà, rối loạn lời nói, trạng thái đờ đẫn, ý nghĩ tự tử, co giật.

Da: Trứng cá, rụng tóc, ngứa, mày đay, dị cảm, mụn cóc.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng glucose huyết, thay đổi nồng độ lipid trong huyết thanh, chứng vú to ở nam, các triệu chứng giống hội chứng trước kỳ kinh nguyệt, thay đổi chu kỳ kinh, chảy máu kinh nguyệt không đều.

Tiết niệu - sinh dục: Khô âm đạo, viêm âm đạo, nhiều khí hư, viêm âm đạo do nấm, ung thư vú, u nang buồng trứng, u xơ tử cung, ung thư nội mạc tử cung.

Tiêu hóa: Khô miệng, sưng lưỡi, khó tiêu, khó nuốt, táo bón, viêm dạ dày - ruột, xuất huyết trực tràng.

Gan: Tăng ALT, tăng AST, tăng GGT, ứ mật, vàng da, viêm gan ứ mật, suy gan, hoại tử gan.

Tụy: Viêm tụy cấp.

Mắt: Nhìn mờ, song thị, rối loạn thị giác.

Tai: Ù tai.

Cơ - xương - khớp: Đau khớp, viêm khớp, chuột rút.

Toàn thân: Phản ứng quá mẫn, phản ứng phản vệ, bệnh hạch bạch huyết, mệt mỏi, đi lại khó khăn.

Gel đưa vào âm đạo:

Phần trăm báo cáo khi dùng trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản:

ADR > 10%

TKTW: Ngủ gà (27%), đau đầu (13 - 17%), kích động (16%), trầm cảm (11%).

Nội tiết và chuyển hóa: Nở vú (40%), đau vú (13%), giảm tình dục (11%).

Tiêu hóa: Táo bón (27%), buồn nôn (7 - 22%), co cứng cơ (15%), đau bụng (12%).

Tiết niệu - sinh dục: Đau đáy chậu (17%), tiểu tiện đêm (13%).

ADR 5 - 10%:

TKTW: Đau (8%), hoa mắt chóng mặt (5%).

Tiêu hóa: Tiêu chảy (8%), trướng bụng (7%), nôn (5%).

Tiết niệu - sinh dục: Tăng dịch âm đạo (7%), giao hợp đau (6%), bệnh do *Monilia* đường sinh dục (5%), ngứa sinh dục (5%).

Thần kinh cơ và xương: Đau khớp (8%).

Viên đặt âm đạo:

Phần trăm báo cáo khi dùng trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản:

ADR > 10%

Tiêu hóa: Đau bụng (12%).

Khác: Đau sau khi lấy trứng (25 - 28%).

ADR 1- 10%:

TKTW: Đau đầu (3 - 4%), mệt mỏi (2 - 3%).

Nội tiết và chuyển hóa: Hội chứng quá kích buồng trứng (7%),

Tiêu hóa: Buồn nôn (7 - 8%), nôn (2 - 3%), trướng bụng (4%), táo bón (2 - 3%).

Tiết niệu - sinh dục: Co thắt tử cung (3 - 4%), chảy máu âm đạo (3%), nhiễm trùng đường tiết niệu (1 - 2%).

ADR < 1%:

Nóng, khó chịu, ngứa, mày đay, phù ngoại biên, kích ứng âm đạo.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu có bất kỳ dấu hiệu bất thường nào xảy ra khi đang dùng progesteron, phải báo ngay cho bác sĩ.

Phải ngừng thuốc ngay lập tức khi nghi ngờ hoặc có bất kỳ rối loạn nào về nhồi máu cơ tim, rối loạn mạch não, tình trạng nghẽn mạch huyết khối (như nghẽn mạch huyết khối tĩnh mạch, nghẽn mạch phổi), viêm tĩnh mạch huyết khối hoặc huyết khối võng mạc.

Phải ngừng progesteron và tiến hành ngay các phương pháp chẩn đoán và điều trị thích hợp nếu có bất thường về thị giác hoặc đau nửa đầu.

Cần ngừng progesteron nếu trầm cảm tái phát ở mức độ nặng.

Nếu có chảy máu âm đạo bất thường khi đang điều trị bằng progesteron, phải thăm khám đầy đủ để tìm nguyên nhân.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Progesteron dùng đường uống, đưa vào âm đạo và tiêm bắp sâu. Các chế phẩm chứa progesteron dạng vi hạt cũng được dùng để uống và đưa vào âm đạo.

Nang progesteron uống mỗi ngày một lần lúc đi ngủ (để có thể giảm nhẹ một số ADR của thuốc như hoa mắt chóng mặt, rối loạn thị giác)

Dạng gel progesteron đưa vào âm đạo không được dùng đồng thời với các chế phẩm dùng trong âm đạo khác. Nếu cần thiết phải điều trị cùng với các thuốc khác cũng dùng đường âm đạo, phải dùng các thuốc này cách nhau 6 giờ.

Không nên dùng đồng thời viên đặt âm đạo progesteron với các chế phẩm dùng trong âm đạo khác, vì có thể làm thay đổi sự giải phóng và hấp thu progesteron từ viên đặt âm đạo.

Liều dùng (ở người lớn):

Tiêm bắp:

Vô kinh: Tiêm bắp 5 - 10 mg/ngày, trong 6 - 8 ngày liên tiếp. Khi hoạt động của buồng trứng đủ làm tăng sinh nội mạc tử cung, chảy máu thường sẽ xảy ra sau 48 - 72 giờ ngừng thuốc. Chỉ sau một đợt điều trị, một số phụ nữ đã có chu kỳ kinh nguyệt tự phát bình thường.

Chảy máu tử cung bất thường do mất cân bằng hormon: Tiêm bắp 5 - 10 mg/ngày, trong 6 ngày. Nếu phối hợp với estrogen thì sau 2 tuần dùng estrogen mới bắt đầu dùng progesteron. Trong khi điều trị với progesteron, nếu kinh nguyệt xảy ra thì ngừng thuốc.

Dùng đường uống:

Để phòng tăng sản niêm mạc tử cung ở phụ nữ sau mãn kinh đang dùng liệu pháp thay thế hormon có estrogen: Uống mỗi ngày một lần 200 mg vào buổi tối trong 12 ngày liên tiếp của chu kỳ 28 ngày (ví dụ uống từ ngày 17 đến ngày 28).

Vô kinh thứ phát: Uống mỗi ngày một lần 400 mg vào buổi tối trong 10 ngày sau khi đã uống estrogen.

Gel đưa vào âm đạo:

Dùng hỗ trợ trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) ở phụ nữ vô sinh bị thiếu hụt progesteron: Dùng gel progesteron 8%, khoảng 1,125 g gel chứa 90 mg progesteron, đưa vào trong âm đạo mỗi ngày một lần. Nếu có thai, có thể tiếp tục điều trị tới 10 - 12 tuần.

Trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) ở phụ nữ bị suy buồng trứng hoàn toàn hoặc một phần, mỗi lần dùng 90 mg progesteron (gel 8%), ngày 2 lần. Nếu có thai, có thể tiếp tục điều trị tới 12 tuần.

Vô kinh thứ phát: Mỗi lần 45 mg (gel 4%, khoảng 1,125 g gel chứa 45 mg progesteron) đưa vào trong âm đạo, cách một ngày dùng một lần, tổng cộng 6 liều. Những phụ nữ không đáp ứng với gel 4% có thể dùng gel 8%, mỗi lần 90 mg progesteron, đưa vào trong âm đạo, cách một ngày dùng một lần, tổng cộng 6 liều.

Viên đặt âm đạo: Dùng hỗ trợ trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) ở phụ nữ vô sinh bị thiếu hụt progesteron: Mỗi lần 100 mg, ngày 2 - 3 lần, bắt đầu lúc lấy noãn và tiếp tục tới 10 tuần.

Tương tác thuốc

Tránh dùng đồng thời progesteron với dabigatran etexilat, rivaroxaban, silodosin, topotecan.

Tăng tác dụng/độc tính: Progesteron có thể làm tăng tác dụng của dabigatran etexilat, các chất nền P-glycoprotein, rivaroxaban, silodosin, topotecan, colchicin.

Các thảo dược có hoạt tính progestogen có thể làm tăng tác dụng, ADR/độc tính của các progestin.

Các progestogen có thể ức chế chuyển hóa của ciclosporin dẫn đến tăng nồng độ của ciclosporin trong huyết tương và có nguy cơ nhiễm độc ciclosporin.

Giảm tác dụng: Aminoglutethimid, các chất gây cảm ứng mạnh CYP 2C19, CYP3A4 (carbamazepin, griseofulvin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin có thể làm tăng độ thanh thải của progesteron và các progestogen), deferasirox, peginterferon alpha-2b có thể làm giảm tác dụng của progesteron.

Tương tác với rượu, dinh dưỡng, thảo dược:

Thức ăn làm giảm sinh khả dụng đường uống của progesteron.

Các chế phẩm từ cây Nữ lang, *Hypericum perforatum* (St John's wort) có thể làm giảm nồng độ progesteron.

Progesteron và các progestogen khác có thể ảnh hưởng đến việc kiểm soát glucose huyết ở người đái tháo đường, có thể cần phải điều chỉnh liều của thuốc chống đái tháo đường.

Phối hợp progestin với estrogen có thể gây sai lạc kết quả các test thử chức năng tuyến giáp, chức năng gan, đông máu, chức năng nội tiết và test metyrapon. Sự phối hợp này cũng làm giảm bài tiết pregnanediol.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong dụng cụ kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ từ 15 - 30 ^{o}C. Dạng nang tránh để chỗ quá ẩm.

Quá liều và xử trí

Chưa có dữ liệu nghiên cứu về quá liều. Nếu xảy ra quá liều, ngừng thuốc và điều trị triệu chứng.

Thông tin qui chế

Progesteron có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Crinone; Mamagest 100; Progestogel; Progifen; Sunsusten 100; Utrogestan; Vageston-100.

PROGUANIL

Tên chung quốc tế: Proguanil.

Mã ATC: P01BB01.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 100 mg dạng muối hydroclorid.

Viên nén kết hợp 100 mg proguanil và 250 mg atovaquon.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Proguanil là một dẫn chất biguanid có hoạt tính chống sốt rét thấp, thuốc chỉ tác dụng khi bị chuyển hóa trong cơ thể thành cycloguanil. Cycloguanil ức chế enzym dihydrofolat-reductase của

ký sinh trùng sốt rét vì vậy làm giảm tổng hợp acid folic là một yếu tố cần thiết cho sự tổng hợp acid nucleic và protein của ký sinh trùng. Cycloguanil có tác dụng chống lại thể tiền hồng cầu và hoạt tính diệt thể phân liệt trong máu chậm khi sử dụng một mình, nên thích hợp cho phòng bệnh. Thuốc cũng có một số tác dụng diệt bào tử làm các giao tử bào không lây nhiễm đối với muỗi truyền bệnh nên chặn được bệnh sốt rét lan truyền.

Giá trị của proguanil bị hạn chế do kháng thuốc phát triển nhanh.

Proguanil được dùng theo đường uống dưới dạng muối hydroclorid để phòng và điều trị sốt rét cùng với cloroquin hoặc atovaquon. Nếu dùng proguanil hoặc cycloguanil đơn độc thì tác dụng diệt thể phân liệt trên các thể hồng cầu quá chậm, nên thường phối hợp với atovaquon để điều trị sốt rét không biến chứng do *P. falciparum*.

Kháng chéo một phần cũng xảy ra với các thuốc kháng folat khác, đặc biệt là với pyrimethamin.

Dược động học:

Thuốc được hấp thu nhanh từ đường tiêu hoá, nhưng còn chưa biết rõ sinh khả dụng tuyệt đối. Sau khi uống một lần 200 mg proguanil hydroclorid, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được 150 - 200 nanogam/ml sau 2 - 4 giờ. Nồng độ tương đương của các chất chuyển hóa có hoạt tính cycloguanil là 24% và chất 4 - clorophenylbiguanil không có hoạt tính (CPB) là 6% so với chất mẹ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của cycloguanil đạt tối đa 50 nanogam/ml sau khoảng 6 giờ uống proguanil.

Nồng độ proguanil trong huyết tương bằng khoảng 20% nồng độ trong máu toàn phần vì proguanil tập trung nhiều hơn vào hồng cầu, còn nồng độ cycloguanil là chất chuyển hóa có hoạt tính thì giống nhau ở cả hai môi trường. Nồng độ proguanil và các chất chuyển hóa trong huyết tương và trong máu toàn phần giảm song song với nhau, với nửa đời thải trừ ở pha cuối khoảng 16 giờ. Proguanil liên kết với protein huyết tương khoảng 75%.

Proguanil được chuyển hóa ở gan thành cycloguanil nhờ isoenzym của cytochrom P_{450}. Khả năng chuyển hóa này thay đổi rất lớn tùy theo cá thể. Số người chuyển hóa proguanil chậm ở các chủng tộc người da trắng (khoảng 3%) thấp hơn so với số người chuyển hóa chậm ở châu Á (20%) và ở châu Phi (ở Kenya 35%). Ở những người chuyển hóa chậm, sự khác biệt chuyển hóa này có thể có ý nghĩa lâm sàng. Dự phòng sốt rét bằng proguanil có thể không hiệu lực ở những người này vì họ không đạt được nồng độ điều trị đầy đủ của cycloguanil, ngay cả khi dùng nhiều liều. Tuy vậy cho tới nay chưa có nghiên cứu đầy đủ nào khẳng định vấn đề này.

Nửa đời thải trừ của proguanil và cycloguanil khoảng 20 giờ. Khoảng 40 - 60% proguanil đào thải qua nước tiểu, trong đó 60% là dạng không biến đổi và 30% là dạng chuyển hóa cycloguanil, phần còn lại thải trừ qua phân. Thể tích phân bố 15,4 - 49,3 lít/kg. Dược động học của thuốc ở trẻ em vẫn còn chưa biết rõ.

Chỉ định

Phối hợp với cloroquin hoặc atovaquon để dự phòng sốt rét.

Phối hợp với atovaquon để điều trị sốt rét do *P. falciparum* không có biến chứng.

Proguanil thường được dùng khi không thể dùng bất kỳ một thuốc chống sốt rét nào khác.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với proguanil hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Khi dùng proguanil cho người suy thận. Ở những người bệnh này, cần giảm liều proguanil.

Không sử dụng một mình proguanil trong vùng đã có ký sinh trùng kháng thuốc.

Kháng chéo có thể xảy ra giữa các thuốc chống sốt rét.

Thời kỳ mang thai

Chưa thấy proguanil gây quái thai ở người, mặc dù thuốc đã dùng rất rộng rãi trong nhiều năm. Các thuốc chống sốt rét, kể cả proguanil, thường được dùng cả khi có thai, vì nguy cơ do bệnh lớn hơn nhiều so với nguy cơ cho thai do dùng thuốc.

Nguy cơ có biến chứng do bệnh ở mẹ nhiễm sốt rét tăng lên trong khi có thai với các hậu quả nặng nề cho mẹ và cho thai nhi như tử vong mẹ, thiếu máu, sẩy thai, tử sản, đẻ non, nhẹ cân khi sinh, thai chậm phát triển trong tử cung, suy thai, sốt rét bẩm sinh. Do đó proguanil có thể dùng cho phụ nữ có thai, nhưng nên dùng thêm folat vì proguanil là một chất kháng folic có chiều hướng làm giảm acid folic và gây thiếu máu trong thời kỳ mang thai.

Không dùng kết hợp proguanil và atovaquon để dự phòng sốt rét cho người mang thai vì chưa có đủ dữ liệu về sự an toàn của atovaquon.

Thời kỳ cho con bú

Cả proguanil lẫn cycloguanil đều tiết vào sữa mẹ với nồng độ tương tự trong huyết tương, nhưng không đủ bảo vệ cho trẻ bú mẹ. Vì vậy vẫn cần dùng thuốc phòng bệnh cho trẻ bú. Do proguanil có thể dùng phòng sốt rét cho trẻ em ở mọi lứa tuổi, nên việc dùng thuốc cho phụ nữ có thai là an toàn và không có nguy cơ cho trẻ bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Proguanil dung nạp tốt khi dùng liều quy định và sẽ không gây tác dụng có hại nếu chức năng thận bình thường.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Khó chịu nhẹ ở vùng thượng vị, viêm niêm mạc.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiêu hóa: Viêm miệng.

Da: Các phản ứng da.

Máu: Độc tính với máu ở người bệnh bị tổn thương thận nặng.

Bộ phận khác: Rụng tóc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Không dùng đơn độc proguanil để điều trị sốt rét.

Uống thuốc với nước sau bữa ăn, vào một thời gian nhất định trong ngày. Với trẻ nhỏ có thể tán nhỏ viên thuốc và cho uống với sữa, hoặc nước đường, mật ong...

Ở vùng nghi ngờ hoặc chắc chắn *Plasmodium* đã kháng thuốc, cần có lời khuyên của thầy thuốc về cách dùng thuốc phòng cho thích hợp. Lợi ích phòng sốt rét cho những người đã được miễn dịch một phần còn đang tranh luận. Tuy nhiên, cần dùng thuốc phòng nếu có nguy cơ mắc bệnh.

Liều lượng

Phòng bệnh: Bắt đầu uống ít nhất 24 giờ trước khi đến vùng có dịch. Trong thời gian ở đó phải dùng thuốc hàng ngày và khi đã rời khỏi vùng có sốt rét lưu hành, phải uống thuốc thêm ít nhất 4 tuần nữa (uống thêm 1 tuần nếu dùng kết hợp với atovaquon).

Người lớn, uống 200 mg/ngày sau bữa ăn kết hợp với cloroquin hoặc không. Hoặc uống proguanil hydroclorid 100 mg kết hợp với atovaquon 250 mg/lần/ngày.

Trẻ em, có nhiều phác đồ khác nhau nhưng Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo liều proguanil kết hợp với cloroquin như sau:

Dưới 1 tuổi: Uống 25 mg/ngày; 1 - 4 tuổi: Uống 50 mg/ngày; 5 - 8 tuổi: Uống 100 mg/ngày; 9 - 14 tuổi: Uống 150 mg/ngày; trên 14 tuổi: Uống 200 mg/ngày.

Điều trị (kết hợp atovaquon):

Người lớn, điều trị sốt rét do *P. falciparum* không có biến chứng, uống một liều đơn proguanil 400 mg cùng 1 g atovaquon mỗi ngày, trong 3 ngày liên tiếp.

Trẻ em, dựa trên liều người lớn, được tính như sau:

Cân nặng 5 - 8 kg: Uống 1/8 liều người lớn.
Cân nặng 9 - 10 kg: 3/16 liều người lớn.
Cân nặng 11 - 20 kg: 1/4 liều người lớn.
Cân nặng 21 - 30 kg: 1/2 liều người lớn.
Cân nặng 31 - 40 kg: 3/4 liều người lớn.
Cân nặng từ 40 kg trở lên: Dùng liều người lớn.
Liều dùng cho người bệnh suy thận:
Liều dùng tùy theo độ thanh thải creatinin: Trên 60 ml/phút: 200 mg/ngày một lần; 20 - 59 ml/phút: 100 mg/ngày một lần; 10 - 19 ml/phút: 50 mg/2 ngày một lần; dưới 10 ml/phút: 50 mg/tuần một lần.
Người cao tuổi: Chưa có khuyến cáo về liều, sử dụng thuốc theo từng trường hợp và phải theo dõi người bệnh.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời với aurothioglucose gây rối loạn tạo máu.
Proguanil tăng cường tác dụng chống đông máu của warfarin và dicumarol. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc chống đông cho người bệnh vừa ngừng thuốc có chứa proguanil.
Cloroquin có thể làm tăng nguy cơ loét miệng khi dùng cùng với proguanil.
Dùng đồng thời với efavirenz gây giảm nồng độ đỉnh trong máu của cycloguanil, một sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của proguanil.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh ẩm, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Khi bị quá liều có thể xảy ra khó chịu ở thượng vị, nôn và kích ứng thận, dẫn đến đái ra máu.
Chưa có thuốc điều trị đặc hiệu. Điều trị triệu chứng là chủ yếu.

Thông tin quy chế

Proguanil có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

PROMETHAZIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Promethazine hydrochloride.

Mã ATC: D04AA10, R06AD02.

Loại thuốc: Kháng histamin (thụ thể H_1); an thần, gây ngủ; chống nôn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, uống: 10 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg.
Dung dịch tiêm: 25 mg/ml, 50 mg/ml.
Thuốc đạn trực tràng: 12,5 mg, 25 mg, 50 mg.
Kem bôi ngoài 2%: Tuýp 10 g.
Sirô: 6,25 mg/5 ml, 25 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Promethazin là một dẫn chất ethylamino của phenothiazin. Thuốc có cấu trúc khác với các phenothiazin chống loạn tâm thần ở mạch nhánh phụ và không có thay thế ở vòng, người ta cho rằng cấu hình này làm thuốc giảm tác dụng dopaminergic ở TKTW (chỉ còn bằng 1/10 tác dụng của clopromazin).
Promethazin có tác dụng kháng histamin và an thần mạnh. Tuy vậy, thuốc cũng có thể kích thích hoặc ức chế một cách nghịch lý hệ TKTW. Ức chế TKTW, biểu hiện bằng an thần, là phổ biến khi dùng thuốc với liều điều trị để kháng histamin. Promethazin cũng có tác dụng chống nôn, kháng cholinergic, chống say tàu xe và gây tê tại chỗ. Ngoài ra, thuốc còn có tác dụng chống ho nhẹ, phản ánh tiềm năng ức chế hô hấp.
Ở liều điều trị, promethazin không có tác dụng đáng kể trên hệ tim mạch, mặc dù tiêm tĩnh mạch nhanh có thể gây hạ huyết áp tạm thời; huyết áp thường duy trì hoặc hơi tăng khi tiêm chậm.
Promethazin là thuốc chẹn thụ thể H_1 do tranh chấp với histamin ở các vị trí của thụ thể H_1 trên các tế bào tác động, nhưng không ngăn cản giải phóng histamin, do đó thuốc chỉ ngăn chặn những phản ứng do histamin tạo ra. Promethazin đối kháng ở những mức độ khác nhau, với hầu hết, nhưng không phải tất cả, các tác dụng dược lý của histamin, kể cả mày đay, ngứa. Do đó thuốc được dùng trong tiền mê, trước các thủ thuật có thể gây giải phóng histamin. Ngoài ra, tác dụng kháng cholinergic của hầu hết các thuốc kháng histamin còn gây khô mũi và niêm mạc miệng.
Promethazin và phần lớn các thuốc kháng histamin đi qua hàng rào máu - não, gây tác dụng an thần do ức chế histamin N-methyltransferase và chẹn các thụ thể histamin trung ương. Đây là một nguy cơ đặc biệt cho các trẻ nhỏ, vì các thuốc kháng histamin đã được chứng minh gây tử vong do ngừng thở khi ngủ.
Sự đối kháng ở các vị trí thụ thể khác của hệ TKTW, thí dụ như của serotonin, acetylcholin cũng có thể xảy ra. Người ta cho rằng các phenothiazin gián tiếp làm giảm kích thích tới hệ thống lưới của thân não.
Promethazin có tính kháng cholinergic, ngăn chặn đáp ứng với acetylcholin thông qua thụ thể muscarinic. Tác dụng chống nôn, chống say tàu xe và chống chóng mặt của promethazin là do tác dụng kháng cholinergic trung ương trên tiền đình, trên trung tâm nôn tích hợp và trên vùng phát động nhận cảm hóa chất của não giữa. Tác dụng chống ho nhẹ có thể do tính chất kháng cholinergic và ức chế TKTW của thuốc. Promethazin và các phenothiazin khác có tác dụng chẹn alpha-adrenergic, gây nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
Promethazin thường được dùng dưới dạng hydroclorid và teoclat. Promethazin embonat và promethazin maleat cũng đã được dùng dưới dạng thuốc uống, promethazin dioxyd dưới dạng thuốc nhỏ mắt và nhỏ mũi.
Dược động học
Promethazin được hấp thu tốt sau khi uống hoặc tiêm bắp. Dùng đường uống, trực tràng hoặc tiêm bắp, thuốc đều xuất hiện tác dụng trong vòng 20 phút, đường tiêm tĩnh mạch trong 3 - 5 phút. Thời gian có tác dụng thường từ 4 - 6 giờ, có thể kéo dài tới 12 giờ. Thuốc được phân bố rộng rãi tới các mô của cơ thể. Nồng độ thuốc ở não thấp hơn ở các cơ quan khác, nhưng cao hơn nồng độ trong huyết tương. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương từ 76 - 93% tùy theo phương pháp sắc ký xác định. Thể tích phân bố là 970 lít. Promethazin chuyển hóa mạnh ở gan cho sản phẩm chủ yếu là promethazin sulphoxid và N-desmethyl promethazin. Nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện 2 - 3 giờ sau khi uống hoặc tiêm bắp, nhưng tác dụng toàn thân chậm do thuốc chuyển hóa mạnh ở gan. Thuốc qua được hàng rào máu não, nhau thai và phân bố được vào được sữa mẹ. Nửa đời thải trừ từ 5 - 14 giờ.
Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu và phân, phần lớn ở dạng chất chuyển hóa không hoạt tính.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng các phản ứng dị ứng, bao gồm mày đay, phù mạch, viêm mũi dị ứng, viêm kết mạc và ngứa. Phản ứng phản vệ với thuốc.
Làm thuốc bổ trợ giảm đau/an thần trước phẫu thuật trong ngoại khoa và sản khoa.
Chống nôn.
An thần ở cả trẻ em (trừ trẻ nhỏ) và người lớn.
Điều trị chứng mất ngủ ở người lớn (nhất thời).
Phòng và điều trị say tàu xe.

Promethazin hydroclorid dùng như một thuốc tiền mê, thường kết hợp với pethidin hydroclorid.

Chống chỉ định

Trạng thái hôn mê, người bệnh đang dùng các thuốc ức chế hệ TKTW với liều lớn (như rượu, thuốc an thần gây ngủ như các barbiturat, các thuốc mê, các thuốc giảm đau gây ngủ, thuốc trấn tĩnh, v.v...).

Trẻ em dưới 2, tuổi do nguy cơ suy hô hấp nghiêm trọng, gây ngừng thở có thể dẫn đến tử vong.

Người bệnh mẫn cảm với promethazin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Tiền sử mất bạch cầu hạt.

Bí đái do tiền liệt tuyến.

Glôcôm góc đóng.

Thận trọng

Do tính chất kháng cholinergic nên các thuốc kháng histamin cần dùng thận trọng trong các bệnh như: Hen, tăng nhãn áp góc đóng, bí tiểu tiện, phì đại tuyến tiền liệt, tắc môn vị - tá tràng.

Tránh dùng cho trẻ em và trẻ vị thành niên có các dấu hiệu và biểu hiện của hội chứng Reye, vì có thể gây ra các triệu chứng ngoại tháp dễ lẫn với dấu hiệu TKTW của hội chứng này, khó khăn cho chẩn đoán.

Phải thận trọng đối với người cao tuổi, đặc biệt với trẻ nhỏ (≥ 2 tuổi) vì dễ quá liều, hoặc ngay cả với liều điều trị cũng có thể gây ức chế hô hấp và/hoặc ngừng thở dẫn đến tử vong.

Promethazin gây buồn ngủ, người đang dùng thuốc không nên lái xe hoặc điều khiển máy móc.

Tác dụng phụ kháng cholinergic thường hay xảy ra mạnh hơn ở những người cao tuổi, đặc biệt người bị sa sút trí tuệ hoặc tổn thương não.

Dùng thận trọng cho người động kinh (do làm tăng mức độ nặng của cơn co giật), bệnh tim mạch nặng, suy gan, suy thận hoặc suy tủy.

Tác dụng an thần của promethazin được tăng cường bởi các thuốc ức chế TKTW như rượu, thuốc giảm đau gây ngủ, thuốc an thần, thuốc ngủ và làm dịu, do đó cần tránh dùng cùng hoặc phải giảm liều khi dùng cùng promethazin. Khi dùng đồng thời với promethazin liều của barbiturat phải giảm ít nhất một nửa và liều của các thuốc giảm đau (như morphin, pethidin) phải giảm từ 1/4 đến 1/2. Các thuốc an thần hoặc ức chế TKTW cần tránh dùng cho những người bệnh có tiền sử ngừng thở lúc ngủ.

Promethazin hydroclorid dạng thuốc tiêm có chứa natri metabisulfit. Sulfit có thể gây phản ứng dị ứng, bao gồm các triệu chứng phản vệ, các cơn hen đe dọa tính mạng hoặc nhẹ hơn ở người bệnh nhạy cảm. Mẫn cảm với sulfit thường gặp ở người bị bệnh hen hơn là người không bị hen.

Promethazin hydroclorid tiêm tĩnh mạch phải tiêm chậm và hết sức cẩn thận để tránh thoát ra ngoài mạch hoặc sơ ý tiêm vào động mạch gây nguy cơ kích ứng nặng. Nếu trong khi tiêm bệnh nhân thấy đau tại vị trí tiêm thì phải dừng tiêm ngay lập tức để kiểm tra.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được tính an toàn khi sử dụng promethazin trong thời kỳ mang thai (trừ lúc đau đẻ), đối với phát triển thai nhi về mặt ADR có thể xảy ra. Thuốc qua được nhau thai. Tuy vậy, không có chứng cứ lâm sàng trẻ bị ức chế hô hấp do promethazin.

Chỉ nên dùng promethazin cho người có thai khi mà lợi ích điều trị vượt trội nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc có phân bố vào sữa mẹ, nên cần thận trọng khi dùng cho người đang cho con bú vì nguy cơ ADR có thể xảy ra ở đứa trẻ (như kích động hoặc kích thích khác thường, ức chế hô hấp). Vì vậy nên ngừng cho con bú nếu người mẹ dùng promethazin.

Các thuốc kháng histamin có thể ức chế tiết sữa do tác dụng kháng cholinergic.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của promethazin có thể khác nhau về tần suất và mức độ trầm trọng tùy theo từng người bệnh.

Các tác dụng này nói chung thường biểu hiện ở TKTW.

Thường gặp, ADR >1/100

Thần kinh*:* Ngủ gà, nhìn mờ.

Tim mạch: Tăng hoặc giảm huyết áp (sau khi tiêm).

Da*:* Ban.

Khác*:* Niêm dịch quánh đặc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Chóng mặt, mệt mỏi, ù tai, mất phối hợp, nhìn đôi, mất ngủ, run, cơn động kinh, kích thích, hysteria.

Tim mạch: Nhịp tim nhanh hoặc nhịp tim chậm, ngất (nếu tiêm), nghẽn mạch ở nơi tiêm.

Đường tiêu hóa: Khô miệng hoặc cổ họng (thường gặp hơn ở người cao tuổi). Buồn nôn, nôn (thường gặp trong phẫu thuật hoặc trong điều trị kết hợp thuốc), bỏng rát hoặc đau nhức trực tràng (nếu dùng viên đặt trực tràng).

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Thần kinh: Mất phương hướng, mất kiểm soát động tác, lú lẫn, tiểu tiện buốt (thường gặp hơn ở người cao tuổi), ác mộng, kích động bất thường, bồn chồn không yên (thường gặp ở trẻ em và người cao tuổi). Phản ứng ngoại tháp như cơn xoay mắt, vẹo cổ, thè lưỡi (thường gặp khi tiêm hoặc dùng liều cao).

Máu: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt.

Da*:* Mẫn cảm với ánh sáng, viêm da dị ứng, vàng da.

Răng: Nếu dùng trường diễn sẽ tăng nguy cơ gây sâu răng do miệng bị khô.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR phổ biến nhất của promethazin là tác dụng an thần quá mạnh, gây ngủ, lú lẫn hoặc mất phương hướng, phản ứng ngoại tháp, khô miệng, nhìn mờ. Để giảm bớt các triệu chứng này, cần dùng promethazin liều thấp nhất có hiệu quả và dùng ngắn ngày, có khi phải ngừng thuốc.

Các phản ứng ngoại tháp nghiêm trọng có thể điều trị bằng các thuốc kháng cholinergic và chống Parkinson (như diphenhydramin hoặc barbiturat).

Hạ huyết áp trầm trọng có thể đáp ứng với norepinephrin hoặc phenylephrin.

Không nên dùng epinephrin vì thuốc này sau đó có thể làm giảm huyết áp thấp hơn. Tránh dùng các thuốc hồi sức có thể gây co giật.

Một số kinh nghiệm cho thấy thẩm phân không có lợi gì.

Buồn ngủ nhiều: Cần căn dặn người bệnh ngoại trú tránh các hoạt động như lái xe, điều khiển máy móc cho tới khi hết buồn ngủ hoặc chóng mặt do thuốc. Tránh dùng đồng thời rượu hoặc các thuốc ức chế hệ TKTW khác.

Cần khuyên người bệnh phải cho thầy thuốc biết bất cứ động tác bất thường, không tự chủ hoặc nhạy cảm bất thường nào với ánh sáng mặt trời. Ngừng thuốc nếu cần.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Promethazin hydroclorid có thể uống, đặt trực tràng, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp sâu. Không được tiêm dưới da hoặc tiêm vào động mạch. Đã xảy ra những biểu hiện kích ứng hóa học và một số ít trường hợp có tổn thương hoại tử sau khi tiêm dưới da.

Khi tiêm tĩnh mạch, tốc độ tiêm không nên quá 25 mg/phút và nồng độ dung dịch tiêm không quá 25 mg/ml.

Liều lượng:

Người lớn:

Với các tình trạng dị ứng: Uống, đặt trực tràng: 25 mg trước khi đi ngủ hoặc 12,5 mg trước bữa ăn và trước khi đi ngủ (từ 6,25 - 12,5 mg, 3 lần/ngày)

Tiêm: 25 mg. Liều này có thể nhắc lại trong vòng 2 giờ, nếu cần. Chuyển sang dạng uống sớm nhất khi có thể.

Chống nôn: Chỉ dùng khi nôn kéo dài hoặc đã biết rõ nguyên nhân. Tiêm: 12,5 - 25 mg/lần, cách 4 - 6 giờ/lần nếu cần, không quá 100 mg/ngày.

Chống buồn nôn và nôn do viêm mê đạo: Uống (dạng promethazin teoclat) 25 mg vào buổi tối thường là đủ, có thể tăng tới 50 - 75 mg vào buổi tối hoặc 25 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày; tối đa 100 mg/ngày.

Nôn nặng trong thai nghén: Uống (dạng promethazin teoclat) 25 mg vào buổi tối, tăng lên tối đa 100 mg nếu cần.

Phòng say sóng, say tàu xe:

Uống, đặt trực tràng: 25 mg, dùng 30 - 60 phút trước khi khởi hành. Liều tiếp theo có thể dùng cứ sau 12 giờ nếu cần.

Bổ trợ giảm đau trong sản khoa: Tiêm: 50 mg (trước khi đẻ); 25 - 75 mg (bắt đầu đẻ); có thể nhắc lại cứ 4 giờ một lần, có thể nhắc lại tới 2 lần (tối đa 100 mg/ngày trong khi đẻ). Chú ý giảm liều thuốc giảm đau dùng kết hợp.

Bổ trợ giảm đau/an thần trước và sau phẫu thuật: Tiêm: 25 - 50 mg. Chú ý giảm liều các thuốc giảm đau kết hợp.

An thần: Uống, tiêm, đặt trực tràng: 12,5 - 50 mg/liều.

Mất ngủ ngẫu nhiên, ngắn ngày: Uống 25 mg vào buổi tối 15 - 30 phút trước khi đi ngủ. Điều trị ngắn ngày trong vòng 2 - 5 ngày.

Trẻ em (Liều dùng cho trẻ em ≥ 2 tuổi):

Với các tình trạng dị ứng: Uống, đặt trực tràng: 0,1 mg/kg (tối đa 12,5 mg) cách 6 giờ/lần trong ngày và 0,5 mg/kg (tối đa 25 mg) trước khi đi ngủ.

Trường hợp buồn nôn và nôn: Chỉ dùng khi nôn kéo dài hoặc đã biết rõ nguyên nhân.

Uống, tiêm, đặt trực tràng: 0,25 - 1 mg/kg, 2 - 6 lần/ngày nếu cần (tối đa 25 mg/liều).

Phòng say sóng, say tàu xe: Uống, đặt trực tràng: 0,5 mg/kg, dùng 30 - 60 phút trước khi khởi hành. Liều tiếp theo có thể dùng sau 12 giờ nếu cần (tối đa 25 mg/lần, 2 lần/ngày).

Bổ trợ giảm đau/an thần trước phẫu thuật: Tiêm: 1,1 mg/kg kết hợp với các thuốc an thần hoặc giảm đau khác (giảm liều) và một thuốc giống atropin. Chú ý liều không vượt quá một nửa liều người lớn.

An thần: Uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, đạn trực tràng: 0,5 - 1 mg/kg/lần, cứ 6 giờ dùng một lần nếu cần (tối đa 50 mg/lần).

Tương tác thuốc

Metoclopramid: Không dùng kết hợp với promethazin.

Với thuốc ức chế TKTW: Promethazin hiệp đồng hoặc tăng cường tác dụng an thần của các opiat hoặc các thuốc giảm đau khác và các thuốc ức chế thần kinh (như các barbiturat và các thuốc an thần khác), các thuốc kháng histamin, các thuốc trấn tĩnh và rượu.

Với epinephrin: Tác dụng kích thích alpha-adrenergic của epinephrin có thể bị chẹn nếu dùng đồng thời với các dẫn chất phenothiazin gây chẹn alpha-adrenergic.

Các chất ức chế monoamin oxydase (IMAO): Dùng đồng thời với các thuốc kháng histamin có thể kéo dài và tăng cường tác dụng ức chế TKTW và kháng cholinergic của thuốc kháng histamin.

Sử dụng đồng thời với các thuốc kháng histamin là dẫn chất phenothiazin có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp và các phản ứng ngoại tháp.

Các chất chẹn beta-adrenergic: Đặc biệt là propranolol, nếu dùng đồng thời với các dẫn chất phenothiazin có thể gây tăng nồng độ trong huyết tương của mỗi thuốc do ức chế chuyển hóa; do đó có thể tăng tác dụng hạ huyết áp, bệnh lý võng mạc không phục hồi, loạn nhịp tim và loạn vận động muộn.

Levodopa: Khi dùng đồng thời với các dẫn chất phenothiazin, các tác dụng chống Parkinson có thể bị ức chế do chẹn các thụ thể dopamin trong não.

Tương tác với các xét nghiệm chẩn đoán:

Chẩn đoán thai: Xét nghiệm chẩn đoán thai trên cơ sở phản ứng miễn dịch giữa HCG và kháng HCG có thể cho kết quả âm tính hoặc dương tính giả tạo.

Thử nghiệm dung nạp glucose: Tăng glucose huyết có thể xảy ra ở người bệnh dùng promethazin.

Tương kỵ

Dung dịch promethazin hydroclorid tương kỵ với các chất kiềm, tạo kết tủa promethazin base không tan. Đã ghi nhận thuốc tương kỵ với aminophylin, các barbiturat, muối benzylpenicilin, carbenicilin natri, cloramphenicol, natri succinat, clorothiazid natri, cefmetazol natri, cefoperazol natri, cefotetan dinatri, dimenhydrinat, doxorubicin hydroclorid (dạng liposom), furosemid, heparin natri, hydrocortison natri succinat, meticilin natri, morphin sulfat, nalbuphin hydroclorid và một vài chất cản quang và các dung dịch nuôi dưỡng dạng tiêm truyền.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc tiêm: 20 - 25 °C, tránh ánh sáng. Cần xem xét kỹ về độ trong và màu sắc của dung dịch trước khi dùng. Không sử dụng khi dung dịch đã có màu hoặc có tủa.

Dung dịch uống: 15 - 25 °C, tránh ánh sáng.

Viên đặt trực tràng: 2 - 8 °C.

Viên nén: 20 - 25 °C, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Ở người lớn: Thường xảy ra ức chế hệ TKTW và hệ tim mạch nhẹ, gây hạ huyết áp, ức chế hô hấp, co giật, ngủ sâu, mất ý thức, tử vong bất ngờ. Có thể thấy tăng phản xạ, tăng trương lực cơ, mất điều hòa, chứng múa vờn. Khô miệng, giãn đồng tử, đỏ bừng, các triệu chứng ở đường tiêu hóa cũng có thể gặp.

Ở trẻ em: Phản ứng nghịch thường của tăng phản xạ, cử động bất thường, ác mộng, ức chế hô hấp có thể xảy ra.

Xử trí:

Để người bệnh ở nơi thoáng khí.

Gây nôn (có thể dùng sirô ipeca, nhưng không được dùng cho những người bệnh bị mất ý thức) tuy nhiên cần đề phòng sặc, đặc biệt là ở trẻ em.

Uống than hoạt hay các thuốc tẩy muối (như sulfat natri hoặc sulfat magnesi) hoặc rửa dạ dày nếu người bệnh không thể nôn được.

Động kinh: Tiêm tĩnh mạch diazepam 5 - 10 mg (trẻ em 0,1 - 0,2 mg/kg). Trường hợp rất nặng sẽ xuất hiện các triệu chứng kháng cholinergic ở TKTW như trạng thái kích thích, ảo giác, có thể điều trị bằng physostigmin tiêm tĩnh mạch 1 - 2 mg (trẻ em 0,02 - 0,04 mg/kg), thuốc được tiêm từ từ nhằm xác định liều đúng của thuốc. Có thể tiêm nhắc lại sau 30 - 60 phút. Phải chuẩn bị sẵn sàng atropin để dùng trong trường hợp quá liều physostigmin.

Trường hợp hạ huyết áp nặng, tiêm tĩnh mạch chất làm tăng thể tích huyết tương và nếu cần, tiêm truyền tĩnh mạch chậm noradrenalin (liều bắt đầu 4 - 5 microgam/kg/phút).

Trường hợp các triệu chứng ngoại tháp, điều trị với biperiden: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chậm 2 - 5 mg (trẻ em 0,04 mg/kg), liều này có thể nhắc lại sau 30 phút.

Cần duy trì bài niệu tốt và thông khí hỗ trợ cho người bệnh nếu cần.

Thông tin qui chế

Promethazin hydroclorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Axcel Promethzine-5; Phenergan; Pipolphen; Prome-Nic; Sondra.

PROPAFENON

Tên chung quốc tế: Propafenone.

Mã ATC: C01BC03.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp nhóm Ic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 150 mg, 225 mg và 300 mg (dạng propafenon hydroclorid).

Nang giải phóng kéo dài: 225 mg, 325 mg, 425 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng

Propafenon là thuốc chống loạn nhịp nhóm Ic có tác dụng gây tê và tác dụng trực tiếp ổn định màng tế bào cơ tim. Nghiên cứu trên động vật cho thấy cơ chế tác dụng của propafenon là gắn trực tiếp vào kênh natri nhanh ở cả trạng thái hoạt động và không hoạt động. Tác dụng điện sinh lý của propafenon trên tim thể hiện qua sự giảm tốc độ khử cực nhanh (pha 0) của điện thế hoạt động dẫn tới làm tăng ngưỡng kích thích tâm trương và kéo dài giai đoạn trơ. Propafenon làm giảm tính tự động tự phát và giảm tính kích thích của tim.

Các nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh hoạt tính ức chế beta adrenergic yếu của propafenon, bằng khoảng 1/40 lần hoạt tính của propranolol. Ngoài ra, ở nồng độ rất cao trong ống nghiệm, propafenon có thể ức chế kênh calci, nhưng hoạt tính này có thể không có ý nghĩa trong tác dụng chống loạn nhịp của propafenon trên lâm sàng.

Nghiên cứu điện sinh lý học trên người bệnh được chẩn đoán nhịp nhanh thất cho thấy propafenon làm kéo dài dẫn truyền A - V, A - H và H - V. Propafenon ít hoặc không có tác dụng trên chức năng nút xoang. Trên điện tim cho thấy propafenon làm kéo dài khoảng PR và QRS.

Dược động học

Hấp thu: Propafenon hydroclorid được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua hệ tiêu hóa khi dùng đường uống. Sinh khả dụng tuyệt đối thay đổi khoảng 5 - 50% tùy thuộc vào đặc tính chuyển hóa liên quan đến di truyền của người bệnh. Hầu hết người bệnh thuộc kiểu hình chuyển hóa nhanh (90% dân cư châu Âu), propafenon được chuyển hóa nhanh ở gan lần đầu tạo ra 2 chất chủ yếu có hoạt tính là 5-hydroxypropafenon (5-OHP) và *N*-depropylpropafenon (NDPP). Ở những người bệnh này, sinh khả dụng tuyệt đối phụ thuộc vào liều và dạng bào chế, tăng khi uống thuốc cùng với thức ăn. Đối với người chuyển hóa chậm, ít hoặc không xảy ra chuyển hóa qua gan lần đầu, do đó sinh khả dụng không phụ thuộc liều, không phụ thuộc vào thức ăn. Ở những người bệnh này, rất ít 5-OHP được tạo thành do vậy chỉ có propafenon là chất có hoạt tính.

Khi uống thuốc (viên thường) nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng 2 - 3,5 giờ ở hầu hết các người bệnh.

Phân bố: Propafenon hòa tan nhanh trong lipid và nhanh chóng được phân bố tới phổi, gan và tim. Thể tích phân bố của propafenon khoảng 3 lít/kg. Mức độ gắn của thuốc với protein phụ thuộc vào nồng độ, 96% propafenon gắn với protein huyết tương ở nồng độ 0,5 - 2 microgam/ml. Hầu hết propafenon trong huyết tương gắn với α_1-acid glycoprotein và ít gắn vào albumin hơn. Propafenon và 5-OHP có thể đi qua nhau thai và được phân bố vào sữa.

Chuyển hóa: Có hai loại chuyển hóa propafenon. Ở hơn 90% người bệnh, thuốc được chuyển hóa nhanh với nửa đời là 2 - 10 giờ. Ở những người bệnh này, 5-OHP được tạo ra thông qua CYP2D6 và NDPP thông qua CYP3A4 và CYP2A1. Với khoảng 10% người bệnh, propafenon được chuyển hóa chậm với nửa đời khoảng 10 - 32 giờ.

Thải trừ: Các chất chuyển hóa được thải trừ chủ yếu ở phân thông qua bài tiết qua mật. Khoảng dưới 1% liều propafenon được bài tiết ở dạng không thay đổi qua nước tiểu hoặc phân. Thuốc không được đào thảo thông qua quá trình lọc máu nhân tạo.

Chỉ định

Cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất, bao gồm cuồng động nhĩ hoặc rung nhĩ kịch phát và nhịp nhanh kịch phát do cơ chế vòng vào lại có sự tham gia của nút nhĩ - thất hoặc đường dẫn truyền phụ. Chỉ sử dụng khi các rối loạn nhịp này không đáp ứng hoặc có chống chỉ định với điều trị tiêu chuẩn.

Loạn nhịp thất đe dọa sự sống: Cơn nhịp nhanh thất dai dẳng.

Chống chỉ định

Suy tim không kiểm soát được với phân suất tống máu thất trái nhỏ hơn 35%.

Sốc tim, ngoại trừ sốc gây ra do rối loạn nhịp.

Nhồi máu cơ tim trong vòng 3 tháng.

Tim nhịp chậm mức độ nặng.

Hội chứng Brugada.

Rối loạn điện giải nặng.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng.

Tụt huyết áp.

Nhược cơ.

Rối loạn chức năng xoang nhĩ.

Rối loạn dẫn truyền nhĩ, blốc nhĩ thất từ độ 2 trở lên, rối loạn dẫn truyền trong thất.

Có tiền sử dị ứng với propafenon hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Do tác dụng gây loạn nhịp của thuốc: Ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất, rung thất xoắn đỉnh.

Co thắt phế quản không phải do dị ứng (viêm phế quản mạn tính, khí phế thũng).

Suy tim sung huyết.

Rối loạn dẫn truyền tim (nghẽn nhĩ thất độ I, II, III)

Máy tạo nhịp vĩnh viễn: Gây thay đổi ngưỡng và nhịp của máy.

Rối loạn tạo máu: Mất bạch cầu hạt.

Rối loạn chức năng thần kinh - cơ.

Tụt huyết áp, mất cân bằng điện giải.

Suy giảm chức năng gan, thận.

Thời kỳ mang thai

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và được kiểm tra chặt chẽ trên phụ nữ mang thai. Tuy vậy, chỉ nên dùng cho phụ nữ mang thai khi lợi ích có thể mang lại hơn hẳn nguy cơ đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Sử dụng thận trọng vì thuốc có bài tiết qua sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường gặp nhất của propafenon là trên hệ tiêu hóa, tim mạch, TKTW và thường liên quan tới liều dùng. Người bệnh chuyển hóa chậm và người bệnh cao tuổi có thể bị tăng cao nguy cơ bị ADR hơn vì nồng độ propafenon trong máu cao hơn. Các ADR thường

giảm theo thời gian và có thể thay đổi khi giảm liều hoặc thay đổi khoảng cách dùng thuốc. Trong thử nghiệm lâm sàng, có khoảng 20% người bệnh phải dừng thuốc vì ADR.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, đau ngực (đau thắt ngực), chóng mặt, nhức đầu, chán ăn.

Tim mạch: Rối loạn dẫn truyền xung động, tác dụng gây loạn nhịp bao gồm nguy cơ loạn nhịp thất nặng, gây nên hoặc làm nặng thêm suy tim (tác dụng giảm lực co cơ).

TKTW: Mắt mờ, bồn chồn.

Tiêu hóa: Táo bón, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, vị kim loại, khô miệng, đau bụng, chán ăn, đầy hơi.

Da: Phát ban.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, mày đay.

Máu: Giảm bạch cầu.

Gan: Tăng các transaminase, phosphatase kiềm, ứ mật.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Máu: Giảm tiểu cầu, tăng nguy cơ chảy máu, mất bạch cầu hạt.

TKTW: Mất điều hòa, run, dị cảm, rối loạn giấc ngủ, trầm cảm, lú lẫn, co giật, ác mộng.

Da: Ban đỏ, ngứa, rụng tóc.

Hô hấp: Viêm màng phổi.

Thần kinh: Triệu chứng ngoại tháp.

Tiết niệu - sinh dục: Giảm sinh tinh trùng, liệt dương.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đối với mỗi người bệnh điều trị bằng propafenon cần phải đánh giá về điện tâm đồ và về lâm sàng trước và trong khi điều trị để xác định xem đáp ứng của người bệnh với propafenon như thế nào để tiếp tục điều trị.

Phải điều trị người bệnh có suy tim sung huyết cho tới bù hoàn toàn trước khi dùng propafenon, vì propafenon có cả tác dụng chẹn beta và tác dụng giảm lực co cơ tim (có liên quan với liều). Nếu suy tim sung huyết xấu đi, phải ngừng propafenon (trừ khi suy tim sung huyết là do loạn nhịp tim), khi được chỉ định, sẽ bắt đầu lại với liều lượng thấp hơn và chỉ sau khi đã thực hiện được sự bù trừ đầy đủ.

Khi phát hiện blốc nhĩ - thất độ 2 hoặc độ 3, phải giảm liều hoặc ngừng propafenon.

Kinh nghiệm đối với người bệnh có hội chứng rối loạn nút xoang còn rất hạn chế và không nên điều trị những người bệnh này với propafenon.

Khi thấy có sốt và/hoặc giảm bạch cầu không rõ nguyên nhân, đặc biệt trong 3 tháng đầu điều trị, cần xem xét khả năng có mất bạch cầu hạt và/hoặc giảm bạch cầu hạt. Cần chỉ dẫn cho người bệnh phải nhanh chóng báo cáo về mọi dấu hiệu nhiễm khuẩn như sốt, viêm họng hoặc rét run.

Phải dùng propafenon thận trọng cho người bệnh suy chức năng gan. Rối loạn chức năng gan nặng làm tăng sinh khả dụng của propafenon tới khoảng 70% so với mức 3 - 40% ở người bệnh có chức năng gan bình thường. Do đó, liều propafenon dùng cho người bệnh suy gan sẽ là khoảng 20 - 30% của liều dùng cho người bệnh có chức năng gan bình thường. Cần theo dõi cẩn thận những tác dụng dược lý quá mức.

Một tỷ lệ đáng kể những chất chuyển hóa của propafenon (18,5 - 38% liều sử dụng/48giờ) được bài tiết trong nước tiểu. Cần dùng thận trọng propafenon cho những người bệnh suy thận. Theo dõi cẩn thận những người bệnh này về những dấu hiệu quá liều.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nuốt toàn bộ viên thuốc, không nghiền hoặc nhai. Có thể uống thuốc cùng bữa ăn.

Liều lượng:

Phải dò liều propafenon theo từng cá nhân trên cơ sở đáp ứng và sự dung nạp phụ thuộc vào kiểu chuyển hóa nhanh hay chậm của người bệnh.

Nên bắt đầu điều trị với liều propafenon uống 150 mg, cứ 8 giờ một lần (450 mg/ngày). Có thể tăng liều ở những khoảng cách thời gian tối thiểu 3 - 4 ngày, tới 225 mg, cứ 8 giờ một lần (675 mg/ngày) và nếu cần thiết, tới 300 mg, cứ 8 giờ một lần (900 mg/ngày).

Liều uống duy trì là 150 - 200 mg, cứ 8 giờ một lần. Bắt đầu dùng propafenon phải được theo dõi nội trú tại bệnh viện. Người bệnh cân nặng dưới 70 kg cần phải giảm liều.

Chưa xác định được hiệu lực và an toàn của những liều lượng vượt quá 900 mg/ngày. Ở những người bệnh phức hợp QRS giãn rộng hoặc blốc nhĩ - thất độ 2 hoặc độ 3, phải xem xét việc giảm liều lượng.

Cũng như với những thuốc chống loạn nhịp khác, ở người cao tuổi hoặc ở người bệnh có thương tổn cơ tim rõ rệt từ trước, phải tăng liều propafenon từng bước chậm hơn trong thời kỳ đầu điều trị.

Với người bệnh suy gan: Cần điều chỉnh giảm liều với viên uống thông thường: 70 - 80% liều bình thường.

Trong suy thận, nên dùng liều propafenon khởi đầu thấp hơn.

Tương tác thuốc

Thuốc ảnh hưởng hoặc được chuyển hóa bởi hệ enzym của microsom gan:

Chuyển hóa của propafenon thông qua trung gian hệ cytochrom P_{450} (CYP), bao gồm CYP2D6 (con đường chuyển hóa chủ yếu), CYP1A2 và CYP3A4. Người bệnh nên được theo dõi và nên được giảm liều propafenon khi dùng cùng với các chất ức chế CYP2D6 (ví dụ desipramin, paroxetin, quinidin, ritonavir, sertralin), CYP1A2 (ví dụ amiodaron) hoặc CYP3A4 (ví dụ erythromycin, ketoconazol, ritonavir, saquinavir). Những thuốc này có thể làm tăng nồng độ propafenon trong máu. Ngoài ra, propafenon ức chế CYP2D6, do đó cần thận trọng khi sử dụng thuốc này đồng thời với các thuốc là cơ chất của CYP2D6 (ví dụ desipramin, haloperidol, imipramin, metoprolol, propranolol, venlafaxin) vì có thể làm tăng nồng độ của những thuốc này, nên giảm liều khi sử dụng đồng thời với propafenon.

Quinidin: Những liều nhỏ quinidin ức chế hoàn toàn quá trình chuyển hóa hydroxyl - hóa, làm cho tất cả người bệnh trở thành người chuyển hóa chậm. Cho đến nay, có rất ít thông tin trong việc sử dụng đồng thời propafenon và quinidin.

Thuốc tê: Sử dụng đồng thời thuốc tê (như trong khi đặt máy tạo nhịp tim, trong phẫu thuật, hoặc dùng cho răng) có thể làm tăng nguy cơ ADR của hệ TKTW.

Digitalis: Propafenon làm tăng nồng độ digoxin huyết thanh khoảng từ 35% với liều propafenon 450 mg/ngày đến 85% với liều 900 mg/ngày mà không ảnh hưởng đến độ thanh thải digoxin ở thận. Cần phải định lượng nồng độ digoxin trong huyết tương ở người bệnh dùng đồng thời và thông thường phải giảm liều digoxin khi bắt đầu dùng propafenon, đặc biệt khi dùng liều digoxin tương đối lớn hoặc khi nồng độ trong huyết tương tương đối cao.

Thuốc đối kháng - beta: Dùng đồng thời propafenon và propranolol làm tăng đáng kể nồng độ propranolol huyết tương và nửa đời thải trừ mà không làm thay đổi nồng độ propafenon trong huyết tương. Cũng có những nhận xét tương tự đối với metoprolol. Sự tăng nồng độ metoprolol trong huyết tương có thể thắng được tính chọn lọc tương đối với tim của thuốc này. Mặc dù thuốc chẹn beta có phạm vi điều trị rộng, có thể cần phải giảm liều khi dùng đồng thời với propafenon.

Warfarin: Khi dùng propafenon đồng thời với warfarin, nồng độ warfarin trong huyết tương ở trạng thái ổn định tăng 39% với sự

tăng tương ứng về thời gian prothrombin khoảng 25%. Do đó cần theo dõi thường kỳ thời gian prothrombin và điều chỉnh liều lượng warfarin nếu cần.

Cimetidin: Sử dụng đồng thời propafenon và cimetidin làm tăng nồng độ propafenon trong huyết tương ở trạng thái ổn định 20% mà không thấy có thay đổi về thông số điện tâm đồ vượt quá những thông số khi dùng propafenon một mình.

Fluoxetin: Làm tăng nồng độ propafenon.

Ritonavir: Không sử dụng đồng thời với propafenon vì có thể gây tăng nồng độ propafenon trong máu và dẫn tới ADR nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng.

Thuốc kéo dài khoảng QT: Không sử dụng propafenon với thuốc kéo dài khoảng QT như phenothiazin, cisaprid, bepridil, thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc kháng sinh nhóm macrolid.

Theophylin: Propafenon có thể làm tăng nồng độ theophylin vì vậy cần theo dõi sát người bệnh và định lượng nồng độ theophylin khi phối hợp hai thuốc này.

Rifampin: Làm tăng chuyển hóa của propafenon dẫn tới giảm nồng độ và giảm tác dụng chống loạn nhịp của propafenon.

Phenobarbital: Làm giảm nồng độ của propafenon do làm tăng đào thải.

Thuốc khác: Có ít kinh nghiệm về sự phối hợp của propafenon với những thuốc đối kháng calci và thuốc lợi tiểu, trong đó không thấy có biểu hiện về những ADR có ý nghĩa lâm sàng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C. Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Những triệu chứng quá liều thường nặng nhất trong vòng 3 giờ sau khi uống, có thể gồm hạ huyết áp, ngủ gà, nhịp tim chậm, rối loạn dẫn truyền trong nhĩ và thất, hiếm gặp co giật và loạn nhịp thất mức độ cao.

Khử rung cũng như việc tiêm truyền dopamin và isoproterenol có hiệu quả kiểm soát nhịp và huyết áp. Làm giảm co giật bằng tiêm tĩnh mạch diazepam. Có thể cần áp dụng những biện pháp hồi sức chung như hỗ trợ hô hấp bằng máy và xoa bóp tim bên ngoài.

Tên thương mại

Rytmonorm.

PROPOFOL

Tên chung quốc tế: Propofol.

Mã ATC: N01AX10.

Loại thuốc: Thuốc mê, thuốc an thần.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nhũ dịch propofol để tiêm là một nhũ dịch vô khuẩn, chứa 10 mg propofol/ml, thích hợp để dùng đường tĩnh mạch. Cùng với thành phần có hoạt tính, propofol, chế phẩm còn chứa dầu đậu tương, glycerol, lecithin từ trứng và dinatri edetat; với natri hydroxyd để điều chỉnh pH. Nhũ dịch tiêm propofol đẳng trương, có pH 7 - 8,5. Thuốc dưới dạng ống tiêm 20 ml, lọ chứa dung dịch tiêm truyền 50 ml hoặc 100 ml và dạng bơm tiêm đóng sẵn 50 ml chứa 10 mg propofol/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nhũ dịch propofol để tiêm là một thuốc gây mê đường tĩnh mạch để khởi mê và duy trì trạng thái mê hoặc an thần. Tiêm tĩnh mạch một liều điều trị propofol gây mê nhanh thường trong vòng 40 giây kể từ lúc bắt đầu tiêm. Cũng như những thuốc gây mê tĩnh mạch tác dụng nhanh khác, nửa đời cân bằng máu - não xấp xỉ 1 đến 3 phút, và điều này được coi là sự khởi mê nhanh.

Tính chất dược lực của propofol phụ thuộc vào nồng độ điều trị của propofol trong máu. Nồng độ propofol trong máu ở trạng thái ổn định thường tỷ lệ với tốc độ tiêm truyền, đặc biệt với từng cá thể người bệnh. Các ADR như ức chế tim - hô hấp có thể xảy ra nhiều hơn khi nồng độ trong máu cao do tiêm thuốc nhanh vào tĩnh mạch hoặc tăng nhanh tốc độ tiêm truyền: Phải có một khoảng thời gian thích hợp (3 - 5 phút) giữa các đợt điều chỉnh liều lượng trên lâm sàng để đánh giá tác dụng của thuốc.

Tác dụng của propofol trên huyết động thay đổi trong khởi mê. Nếu duy trì thông khí tự nhiên, tác dụng trên tim mạch chủ yếu là giảm huyết áp động mạch, với thay đổi ít hoặc không thay đổi tần số tim và giảm không đáng kể cung lượng tim. Nếu thông khí hỗ trợ hoặc điều khiển (thông khí áp lực dương) mức độ và tỷ lệ giảm cung lượng tim tăng rõ rệt hơn. Việc dùng thêm một thuốc opioid có tác dụng mạnh (ví dụ, fentanyl) làm thuốc tiền mê sẽ làm giảm hơn nữa cung lượng tim và lực điều khiển hô hấp.

Nếu tiếp tục gây mê bằng tiêm truyền propofol, sự kích thích do đặt ống nội khí quản và phẫu thuật có thể làm huyết áp động mạch trở về bình thường. Tuy nhiên cung lượng tim có thể vẫn bị giảm. Hiếm thấy sự liên quan giữa propofol với mức tăng histamin huyết tương.

Khởi mê bằng propofol thường kèm theo ngừng thở ở cả người lớn và trẻ em. Trong duy trì mê, propofol gây giảm thông khí, thường kết hợp với tăng áp suất carbon dioxyd, có thể rõ rệt tùy thuộc tốc độ cho thuốc và những thuốc khác dùng đồng thời (ví dụ thuốc opioid, thuốc an thần v.v.).

Propofol không ảnh hưởng đến tính phản ứng của mạch não đối với những thay đổi áp suất carbon dioxyd trong động mạch. Việc sử dụng propofol cũng làm giảm tỷ lệ và mức độ nặng của buồn nôn và nôn sau phẫu thuật.

Dược động học

Ở người lớn, độ thanh thải propofol thay đổi từ 23 - 50 ml/kg/phút. Thuốc được thải trừ chủ yếu bằng liên hợp thành những chất chuyển hóa không có hoạt tính ở gan, và bài tiết qua thận. Khoảng 50% liều thuốc sử dụng là liên hợp glucuronic. Propofol có thể tích phân bố ở trạng thái ổn định (tiêm truyền trong 10 ngày) gần bằng 60 lít/kg ở người lớn khỏe mạnh, giảm ở người cao tuổi. Nửa đời thải trừ (thuốc thải trừ theo 2 pha): Pha khởi đầu có nửa đời thải trừ 40 phút, pha cuối 4 - 7 giờ (nếu sau đợt truyền 10 ngày thì có thể lên đến 1 - 3 ngày).

Chỉ định

Có thể dùng nhũ dịch tiêm propofol để khởi mê và/hoặc duy trì mê, như là một phần của kỹ thuật gây mê phối hợp trong phẫu thuật, người lớn và trẻ em từ 3 tuổi trở lên.

Có thể dùng nhũ dịch propofol, tiêm tĩnh mạch theo như chỉ dẫn, để gây và duy trì an thần - vô cảm có theo dõi bằng monitor, trong quá trình làm thủ thuật chẩn đoán ở người lớn hoặc kết hợp với gây tê cục bộ hoặc gây tê vùng ở những người bệnh được phẫu thuật.

Chỉ được dùng nhũ dịch tiêm propofol cho những người lớn được đặt ống nội khí quản, thông khí bằng máy ở đơn vị điều trị tích cực, để gây và duy trì vô cảm liên tục và kiểm soát những phản ứng stress. Trong điều kiện đó, chỉ những người có kinh nghiệm điều trị những người bệnh hồi sức cấp cứu và đã được huấn luyện về phương pháp hồi sức tim mạch và xử lý về hô hấp mới được tiêm thuốc cho người bệnh. Propofol có tác dụng chống nôn trong thời kỳ sau phẫu thuật.

Chống chỉ định

Người bệnh có mẫn cảm với propofol hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Propofol không được khuyến cáo dùng trong sản khoa, bao gồm cả mổ lấy thai. Thuốc qua nhau thai và như các thuốc mê khác, propofol có thể gây trụy mạch ở trẻ sơ sinh.
Không được khuyến cáo dùng propofol để gây mê cho trẻ em dưới 3 tuổi, an thần cho trẻ em ở đơn vị chăm sóc tăng cường (ICU) vì các phản ứng phụ về tim như loạn nhịp chậm, suy cơ tim tuần tiến và tử vong.
Người bị bệnh tim (phân số tống máu dưới 50%) hoặc phổi nặng vì propofol có thể làm bệnh nặng hơn do tác dụng phụ trên tim mạch.
Không được dùng propofol trong liệu pháp sốc điện gây co giật.
Chống chỉ định tương đối:
Người bệnh có tiền sử động kinh hoặc co giật.
Người bệnh có tăng áp lực nội sọ hoặc suy tuần hoàn não, vì có thể xảy ra giảm đáng kể huyết áp động mạch trung bình và tiếp đó giảm áp lực tưới máu não.
Người bệnh có tăng lipid huyết, thể hiện ở tăng nồng độ triglycerid huyết thanh hoặc huyết thanh đục do thuốc được bào chế trong nhũ dịch lipid.
Người bệnh hạ huyết áp, giảm lưu lượng tuần hoàn hoặc không ổn định về huyết động.
Người bệnh có bệnh porphyrin.

Thận trọng

Propofol phải dùng thận trọng đối với người bị giảm thể dịch ngoại bào, động kinh, rối loạn chuyển hóa lipid và người cao tuổi.
Ở người bệnh cao tuổi, hoặc người bệnh suy nhược: Không được tiêm nhanh (một liều hoặc những liều nhắc lại) trong khi gây mê, hoặc khi gây an thần vô cảm có theo dõi, để giảm thiểu ADR ức chế tim - hô hấp, những trường hợp này cần phải dùng liều khởi mê thấp và truyền chậm hơn, phải theo dõi người bệnh liên tục về những dấu hiệu sớm của hạ huyết áp và/hoặc chậm nhịp tim.
Thường xảy ra ngừng thở trong khi khởi mê và ngừng thở có thể kéo dài trong hơn 60 giây, do đó đòi hỏi phải luôn sẵn sàng phương tiện hô hấp, tuần hoàn hỗ trợ.
Khi sử dụng nhũ dịch tiêm propofol cho người bệnh động kinh, có thể có nguy cơ xảy ra cơn động kinh trong giai đoạn hồi tỉnh. Người bệnh động kinh phải được điều trị tốt trước khi gây mê.
Trong một số trường hợp dùng nhũ dịch tiêm propofol đã thấy xảy ra chứng rung giật cơ xung quanh thời kỳ phẫu thuật nhưng hiếm có co giật và tư thế người ưỡn cong.
Ngừng thuốc đột ngột có thể làm người bệnh tỉnh quá nhanh, bồn chồn và kích động.
Khi dùng cho người tăng áp lực nội sọ, propofol phải cho chậm để tránh giảm mạnh huyết áp trung bình và kết quả là giảm áp lực tưới máu não.
Hạn chế dùng cho bệnh nhân cần giảm đau dài.

Thời kỳ mang thai

Propofol có thể qua nhau thai và gây ức chế đối với thai. Thuốc có thể gây suy hô hấp ở trẻ sơ sinh nếu dùng trong quá trình đẻ.
Chống chỉ định thuốc này đối với người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Có thông báo là propofol bài tiết qua sữa nhưng ảnh hưởng của propofol được hấp thụ khi trẻ bú chưa được biết rõ. Chống chỉ định thuốc này đối với người mẹ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phần lớn ADR propofol gây nên ở mức độ nhẹ và có tính chất nhất thời.
Thường gặp, ADR > 1/100
TKTW: Chóng mặt, sốt, nhức đầu, cơn động kinh với tư thế người ưỡn cong.
Tim mạch: Hạ huyết áp, nhịp tim chậm.
Hô hấp: Ngừng thở, ho, nhiễm toan hô hấp.
Dạ dày - ruột: Buồn nôn, nôn, co cứng cơ bụng.
Phản vệ: Phản ứng phản vệ.
Thần kinh - cơ và xương: Co giật cơ.
Chuyển hóa: Tăng lipid huyết.
Khác: Nấc.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
TKTW: Tăng trương lực/loạn trương lực, dị cảm, kích động.
Tim mạch: Ngoại tâm thu nhĩ, ngất.
Hô hấp: Thở khò khè, giảm chức năng phổi.
Tiêu hóa: Tăng tiết nước bọt.
Thần kinh - cơ và xương: Đau cơ.
Da: Đỏ bừng, ngứa.
Các giác quan: Giảm thị lực.
Tiết niệu - sinh dục: Nước tiểu vẩn đục, nước tiểu màu xanh lá cây.
Sốt cấp tính: Tháng 6/2007, cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (USFDA) thông báo có phản ứng sốt cấp tính xảy ra ở bệnh nhân dùng propofol để giảm đau dạ dày và lưu ý các bác sĩ cần thận trọng khi đánh giá các trường hợp sốt cấp tính và bệnh nhân nhiễm trùng huyết.
Viêm tĩnh mạch tại vị trí tiêm hay nhiễm trùng huyết vì thuốc có môi trường dễ phát triển vi trùng khi bị nhiễm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra hạ huyết áp và/hoặc nhịp tim chậm, điều trị bao gồm tăng tốc độ truyền dịch tĩnh mạch, nâng cao chi dưới, dùng các thuốc nâng huyết áp, hoặc dùng atropin. Có thể giảm tối thiểu đau buốt cục bộ nhất thời ở nơi tiêm nhũ dịch propofol nếu sử dụng những tĩnh mạch lớn ở cẳng tay. Cũng có thể giảm đau khi tiêm tĩnh mạch propofol bằng cách tiêm tĩnh mạch trước đó lidocain (1 ml dung dịch 1%).
Không được ngừng đột ngột tiêm tĩnh mạch nhũ dịch propofol.
Chỉ có thể dùng propofol khi có phương tiện hỗ trợ hô hấp và tuần hoàn vì nguy cơ suy hô hấp và tuần hoàn rất hay gặp.

Liều lượng và cách dùng

Xác định liều lượng và tốc độ tiêm truyền thuốc cho từng cá thể để đạt được tác dụng mong muốn, tùy theo những yếu tố có liên quan về lâm sàng, bao gồm sự tiền mê và các thuốc dùng đồng thời, tuổi, phân loại về thể chất và mức độ suy nhược của người bệnh.
Propofol có 2 loại nhũ dịch 1% và 2%. Loại 1% có thể tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền, loại 2% chỉ dùng để tiêm truyền.
Khởi mê:
Người lớn khỏe mạnh < 55 tuổi: 40 mg, cứ 10 giây tiêm tĩnh mạch một lần cho tới khi bắt đầu mê (2 - 2,5 mg/kg).
Người bệnh cao tuổi, hoặc suy yếu: 20 mg, cứ 10 giây tiêm tĩnh mạch một lần cho tới khi bắt đầu mê (1 - 1,5 mg/kg).
Gây mê cho người bệnh tim: 20 mg, cứ 10 giây tiêm tĩnh mạch một lần cho tới khi bắt đầu mê (0,5 - 1,5 mg/kg).
Người bệnh phẫu thuật thần kinh: 20 mg, cứ 10 giây tiêm tĩnh mạch một lần cho tới khi bắt đầu mê (1 - 2 mg/kg).
Trẻ em khỏe mạnh ≥ 3 tuổi: 2,5 - 3,5mg/kg, tiêm tĩnh mạch trong 20 - 30 giây.
Duy trì mê, truyền tĩnh mạch:
Người lớn khỏe mạnh < 55 tuổi: 100 - 200 microgam/kg/phút (6 - 12 mg/kg/giờ).
Người bệnh cao tuổi hoặc suy yếu: 50 - 100 microgam/kg/phút (3 - 6 mg/kg/giờ).
Gây mê người bệnh tim: Đa số người bệnh cần:
Nếu dùng nhũ dịch tiêm propofol là thuốc chủ yếu, có bổ sung opioid là thuốc thứ yếu, thì tốc độ truyền propofol là 100 - 105 microgam/kg/phút.

Nếu dùng opioid là thuốc chủ yếu, thì dùng liều thấp nhũ dịch propofol 50 - 100 microgam/kg/phút.

Người bệnh phẫu thuật thần kinh: 100 - 200 microgam/kg/phút (6 - 12 mg/kg/giờ).

Trẻ em khỏe mạnh, từ 3 tuổi trở lên: 125 - 300 microgam/kg/phút (7,5 - 18 mg/kg/giờ).

Duy trì mê - tiêm tĩnh mạch cách quãng:

Người lớn khỏe mạnh < 55 tuổi: Gia tăng từ 20 - 50 mg khi cần thiết.

Gây an thần - vô cảm có theo dõi bằng monitor:

Người lớn khỏe mạnh < 55 tuổi: Áp dụng kỹ thuật tiêm truyền chậm hoặc tiêm chậm để tránh ngừng thở hoặc hạ huyết áp. Phần lớn người bệnh cần tiêm truyền tĩnh mạch từ 100 - 150 microgam/kg/phút (6 - 9 mg/kg/giờ) trong 3 - 5 phút; hoặc tiêm chậm tĩnh mạch 0,5 mg/kg trong 3 - 5 phút, và tiếp ngay sau đó tiêm truyền để duy trì.

Người bệnh cao tuổi hoặc suy yếu hoặc người bệnh thần kinh: Phần lớn người bệnh cần những liều lượng tương tự như người lớn khỏe mạnh. Tránh áp dụng kỹ thuật tiêm tĩnh mạch nhanh.

Duy trì an thần - vô cảm có theo dõi bằng monitor:

Người lớn khỏe mạnh < 55 tuổi: Kỹ thuật tiêm truyền với tốc độ thay đổi được ưa dùng hơn kỹ thuật tiêm tĩnh mạch cách quãng. Đa số người bệnh cần được tiêm truyền 25 - 75 microgam/kg/phút (1,5 - 4,5 mg/kg/giờ) hoặc tiêm tĩnh mạch với các liều gia tăng 10 mg hoặc 20 mg.

Người cao tuổi hoặc suy yếu hoặc phẫu thuật thần kinh: Đa số người bệnh cần 80% liều thường dùng cho người lớn. Tránh tiêm tĩnh mạch nhanh.

Gây và duy trì an thần ở đơn vị điều trị tích cực cho người bệnh được đặt ống nội khí quản, thông khí bằng máy:

Người lớn: Vì những tác dụng còn lại của lần gây mê trước hoặc của thuốc an thần, ở phần lớn người bệnh, liều tiêm truyền đầu tiên là 5 microgam/kg/phút (0,3 mg/kg/giờ) trong ít nhất 5 phút.

Tiếp theo đó có thể tiêm truyền những lượng gia tăng từ 5 - 10 microgam/kg/phút (0,3 - 0,6 mg/kg/giờ) trong 5 - 10 phút cho tới khi đạt được mức độ an thần mong muốn. Có thể cần dùng lượng gia tăng để duy trì từ 5 - 50 microgam/kg/phút (từ 0,3 - 3 mg/kg/giờ) hoặc cao hơn. Phải đánh giá mức độ an thần và chức năng hệ TKTW hàng ngày trong thời kỳ duy trì để xác định liều tối thiểu nhũ dịch tiêm propofol cần thiết.

Nếu thời gian gây an thần vượt quá 3 ngày, nồng độ lipid phải được giám sát theo dõi.

Tương tác thuốc

Có thể giảm liều nhũ dịch tiêm propofol cần thiết để gây mê ở những người bệnh đã dùng thuốc chuẩn mê tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, đặc biệt đối với thuốc ngủ (ví dụ, morphin, pethidin và fentanyl...) và đã dùng phối hợp với opioid và thuốc an thần (ví dụ, benzodiazepin, barbiturat, cloral hydrat, droperidol...). Những thuốc này có thể làm tăng tác dụng gây mê hoặc an thần của propofol và cũng có thể dẫn đến hạ rõ rệt hơn huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp động mạch trung bình, và cung lượng tim.

Trong khi duy trì mê hoặc an thần, cần điều chỉnh tốc độ tiêm truyền nhũ dịch tiêm propofol tùy theo mức độ mê hoặc an thần mong muốn, và có thể giảm khi có thuốc giảm đau bổ sung (ví dụ, nitrogen dioxyd hoặc opioid). Việc dùng đồng thời những thuốc gây mê hít có tác dụng mạnh (ví dụ, isofluran, enfluran, và halothan) có thể làm tăng tác dụng gây mê hoặc an thần, và tác dụng về tim - hô hấp của propofol.

Propofol không làm thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về thời gian xuất hiện, cường độ hoặc thời gian kéo dài tác dụng của thuốc phong bế thần kinh - cơ thường dùng (ví dụ: Succinylcholin và những thuốc giãn cơ không khử cực).

Theophylin có thể đối kháng với tác dụng của propofol, và như vậy cần phải tăng liều propofol khi dùng đồng thời với theophylin.

Tránh sử dụng cùng pimozid.

Tăng độc tính của midazolan, aripiprazol.

Propofol bị giảm hiệu quả khi dùng cùng peginterferon.

Độ ổn định và bảo quản

Khi có oxygen, propofol bị thoái biến do bị oxy hóa, và do đó được đóng gói trong khí nitrogen.

Bảo quản ở nhiệt độ từ 4 - 22 ^{o}C. Không để thuốc đóng băng; tránh ánh sáng; lắc kỹ trước khi dùng.

Sử dụng trong vòng 6 giờ khi lấy vào bơm tiêm hoặc các đồ chứa khác.

Mặc dù có chất bảo quản nhưng rất dễ nhiễm khuẩn thuốc trong lọ nếu không thực hiện vô trùng tốt, không để thuốc lưu trữ ngoài không khí, bỏ ngay những phần còn thừa sau quá trình gây mê.

Quá liều và xử trí

Nếu xảy ra quá liều, phải ngay lập tức ngừng tiêm propofol. Quá liều có thể gây ức chế tim - hô hấp, cần điều trị bằng thông khí nhân tạo với oxy. Sự ức chế tim mạch đòi hỏi phải đặt người bệnh ở tư thế chân nâng cao, tăng tốc độ truyền dịch tĩnh mạch, dùng thuốc nâng huyết áp và/hoặc những thuốc chống tiết cholin.

Thông tin qui chế

Propofol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Anepol Inj.; Anesia; Anesvan; Blaufol; Diprivan; Fresofol; Gobbifol; Plofed; Profol; Propofol-Lipuro; Protovan; Sanbeproanes; Troypofol.

PROPRANOLOL

Tên chung quốc tế: Propranolol.

Mã ATC: C07AA05.

Loại thuốc: Chẹn beta adrenergic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Propranolol được dùng dưới dạng propranolol hydroclorid.

Nang tác dụng kéo dài: 60 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg.

Viên nén: 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg.

Dung dịch: 20 mg/5 ml; 40 mg/5 ml; 80 mg/5 ml.

Thuốc tiêm: 1 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Các thuốc chẹn beta-adrenergic ức chế tác dụng của các chất dẫn truyền thần kinh giao cảm bằng cơ chế cạnh tranh ở các vị trí gắn thụ thể. Khi chúng chủ yếu chẹn các thụ thể $beta_1$ ở mô tim thì được coi là chọn lọc với tim. Khi chúng chẹn cả thụ thể $beta_1$ và thụ thể $beta_2$ (chủ yếu khu trú ở các mô khác ngoài tim), thì được coi là không chọn lọc.

Propranolol là một thuốc chẹn beta adrenergic không chọn lọc, có tác dụng ổn định màng tế bào. Các yếu tố có thể tham gia góp phần vào tác dụng chống tăng huyết áp của propranolol là giảm cung lượng tim, ức chế thận giải phóng renin, phong bế thần kinh giao cảm từ trung tâm vận mạch ở não đi ra. Lúc đầu sức cản của mạch ngoại vi có thể tăng, sau đợt điều trị lâu dài sẽ giảm. Thuốc ít ảnh hưởng đến thể tích huyết tương. Ở người bệnh tăng huyết áp, propranolol gây tăng nhẹ kali huyết.

Tác dụng trong điều trị cơn đau thắt ngực là làm giảm nhu cầu sử dụng oxygen của cơ tim do ngăn cản tác dụng tăng tần số tim của catecholamin, giảm huyết áp tâm thu, giảm tốc độ và mức độ co cơ

tim. Tác dụng chẹn beta adrenergic rất có lợi, biểu hiện bằng chậm xuất hiện đau trong gắng sức và tăng khả năng làm việc.

Propranolol thể hiện tác dụng chống loạn nhịp ở những nồng độ liên quan đến chẹn beta adrenergic, và đó là cơ chế tác dụng chính chống loạn nhịp của thuốc: Với liều dùng lớn hơn liều chẹn beta adrenergic thuốc có tác dụng giống quinidin, hoặc giống thuốc tê về tính ổn định màng để điều trị các chứng loạn nhịp.

Propranolol còn có tác dụng giảm và ngăn chặn chứng đau nửa đầu do tác động lên các thụ thể beta giao cảm ở các mạch trên màng mềm não và do đó phong bế các co thắt tiểu động mạch trên vỏ não.

Trong bệnh cường giáp, propranolol làm giảm nồng độ T_3 và không ảnh hưởng đến T_4.

Propranolol cũng có tác dụng giảm áp lực tĩnh mạch cửa, giảm lưu lượng tuần hoàn bàng hệ gánh - chủ ở người bệnh xơ gan.

Cơ chế tác dụng đặc hiệu chống run (tremor) của propranolol chưa được sáng tỏ; có thể là tác dụng ở thụ thể $beta_2$ (không ở tim) hoặc có thể là tác dụng ở TKTW. Propranolol có hiệu quả tốt trong run sinh lý và run vô căn.

Tác dụng chẹn beta gây co thắt phế quản do ngăn cản tác dụng giãn phế quản beta-adrenergic, do đó cần thận trọng ở người bệnh hen phế quản khi chỉ định dùng propranolol.

Dược động học

Propranolol được hấp thu gần hoàn toàn ở đường tiêu hóa nhưng nồng độ đạt được trong huyết thanh khác nhau ở từng người bệnh. Không có sự khác biệt về tỉ lệ hấp thu của hai đồng phân isomer của propranolol. Thuốc vào trong huyết tương sau khi uống 30 phút và sau 60 - 90 phút đạt nồng độ tối đa. Sinh khả dụng đường uống của propranolol tăng ở các trẻ bị hội chứng Down.

Sinh khả dụng của liều đơn 40 mg propranolol dạng viên nén và dạng dung dịch như nhau. Propranolol hydroclorid dạng viên giải phóng kéo dài hấp thụ chậm, đạt nồng độ tối đa sau khi uống 6 giờ. Khi đo trạng thái ổn định trong vòng 24 giờ, diện tích dưới đường cong (AUC) của viên giải phóng kéo dài bằng 60 - 65% diện tích dưới đường cong (AUC) ở viên nén dùng liều chia nhiều lần một ngày. Diện tích dưới đường cong thấp hơn có thể do dạng viên giải phóng kéo dài hấp thu chậm hơn dẫn đến chuyển hóa nhiều hơn ở gan. Sau khi uống liều đơn viên giải phóng kéo dài, nồng độ trong máu propranolol hằng định trong vòng 12 giờ và giảm trong 12 giờ tiếp theo.

Tiêm tĩnh mạch liều 0,5 mg propranolol, tác dụng gần như ngay lập tức, sau 1 phút đạt nồng độ tối đa và sau 5 phút không còn thấy trong huyết tương.

Propranolol được phân bố rộng rãi vào các mô trong cơ thể kể cả phổi, gan, thận, tim. Thuốc dễ dàng qua hàng rào máu - não, vào nhau thai và phân bố trong sữa mẹ.

Nửa đời thải trừ ở trẻ em 3,9 - 6,4 giờ, có thể tăng lên ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, người lớn 3 - 6 giờ (dạng chế phẩm giải phóng hoạt chất tức thời) và 8 - 10 giờ (dạng chế phẩm giải phóng kéo dài).

Trên 90% propranolol liên kết với protein huyết tương. Khi dùng đường uống thuốc được chuyển hóa thành dạng hoạt hóa 4-hydroxypropranolol, chất này có tác dụng chẹn thụ thể beta adrenergic giống propranolol và có nồng độ trong huyết thanh bằng nồng độ propranolol. Chất chuyển hóa này bị thải trừ nhanh hơn propranolol và gần như thải trừ hết khỏi vòng tuần hoàn sau 6 giờ. Khi tiêm tĩnh mạch hay uống thuốc dạng giải phóng kéo dài không tạo ra 4-hydroxypropranolol nên hiệu quả ức chế beta giao cảm chỉ thể hiện qua nồng độ propranolol. Có sự khác nhau giữa các cá thể về sự hydroxy hóa propranolol. Các chất chuyển hóa khác của propranolol có hoạt tính chống loạn nhịp mà không có tác dụng chẹn thụ thể beta giao cảm.

Thuốc được chuyển hóa gần hoàn toàn ở gan; có ít nhất 8 chất chuyển hóa được tìm thấy trong nước tiểu. Chỉ 1 - 4% liều dùng được thải qua phân dưới dạng không chuyển hóa và dạng chuyển hóa. Ở người bệnh suy thận nặng, có sự tăng đào thải bù trừ qua phân. Propranolol được thải trừ không đáng kể bằng thẩm tách.

Chỉ định

Tăng huyết áp; đau thắt ngực do xơ vữa động mạch vành; loạn nhịp tim (loạn nhịp nhanh trên thất...); nhồi máu cơ tim; đau nửa đầu; run vô căn; bệnh cơ tim phì đại hẹp đường ra thất trái; u tế bào ưa crom.

Ngăn chặn chết đột ngột do tim, sau nhồi máu cơ tim cấp; điều trị hỗ trợ loạn nhịp và nhịp nhanh ở người bệnh cường giáp ngắn ngày (2 - 4 tuần); ngăn chặn chảy máu tái phát ở người bệnh tăng áp lực tĩnh mạch cửa và giãn tĩnh mạch thực quản.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với propranolol, các thuốc chẹn beta hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Sốc tim; hội chứng Raynaud; nhịp xoang chậm và blốc nhĩ thất độ 2 - 3; hen phế quản.

Suy tim sung huyết, trừ khi suy tim thứ phát do loạn nhịp nhanh có thể điều trị được bằng propranolol.

Bệnh nhược cơ.

Người bệnh co thắt phế quản do thuốc chẹn beta giao cảm ức chế sự giãn phế quản do catecholamin nội sinh.

Đau thắt ngực thể prinzmetal, nhịp chậm, acid chuyển hóa, bệnh mạch máu ngoại vi nặng.

Không chỉ định propranolol trong trường hợp cấp cứu do tăng huyết áp.

Ngộ độc cocain và các trường hợp co mạch do cocain.

Phối hợp với các thioridazin do propranolol làm tăng nồng độ trong máu của thioridazin, làm kéo dài khoảng QT.

Thận trọng

ADR nặng hơn và xảy ra thường xuyên hơn sau khi tiêm tĩnh mạch so với uống propranolol.

Ngừng thuốc đột ngột có thể làm nặng lên tình trạng đau thắt ngực hoặc nhồi máu cơ tim ở người bệnh mắc các bệnh mạch vành. Phải ngừng thuốc từ từ và cần được theo dõi chặt chẽ. Nếu tình trạng đau thắt ngực nặng hơn cần sử dụng lại propranolol và đánh giá tình trạng bệnh để xử trí các cơn đau thắt ngực không ổn định.

Do có tác dụng làm chậm nhịp tim, nếu nhịp tim quá chậm cần phải giảm liều.

Thận trọng ở người bệnh có rối loạn chức năng nút xoang.

Thận trọng khi sử dụng propranolol để kiểm soát loạn nhịp trong quá trình gây mê với thuốc gây mê ức chế tim mạch (như methoxyfluran, tricloroethylen) do làm ức chế tim mạch quá mức xảy ra nhịp chậm và hạ huyết áp.

Thận trọng ở người bệnh có tiền sử co thắt phế quản không do nguyên nhân dị ứng (như viêm phế quản, tràn khí). Thuốc chẹn beta-adrenergic có tăng cản trở đường thở và tăng co thắt phế quản, đặc biệt ở người bệnh có tiền sử dị ứng. Co thắt phế quản có thể điều trị bằng tiêm tĩnh mạch aminophylin, isoproterenol. Có thể tiêm tĩnh mạch atropin nếu người bệnh không đáp ứng với hai thuốc trên hoặc xảy ra nhịp chậm.

Thận trọng ở người suy thận hoặc suy gan. Cần phải giảm liều và theo dõi kết quả xét nghiệm chức năng thận hoặc gan đối với người dùng thuốc dài ngày.

Ở người bệnh tăng áp lực tĩnh mạch cửa, chức năng gan bị suy giảm nặng và có nguy cơ xuất hiện bệnh não - gan.

Cần thận trọng khi cho người bệnh đổi thuốc từ clonidin sang các thuốc chẹn beta.

Propranolol không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Khi điều trị bằng propranolol làm giảm nhãn áp, có thể ảnh hưởng đến xét nghiệm kiểm tra glôcôm. Ngừng propranolol có thể làm tăng nhãn áp.

Cần thận trọng ở trẻ em mắc hội chứng Down do sinh khả dụng của propranolol đường uống tăng ở người bệnh này.

Người già: Chưa có đầy đủ nghiên cứu lâm sàng. Cần thận trọng khi dùng propranolol ở người cao tuổi và dùng liều khởi đầu thấp nhất.

Thời kỳ mang thai

Độ an toàn của propranolol đối với người mang thai chưa được xác định. Chỉ dùng thuốc khi đã cân nhắc kỹ giữa lợi ích chữa bệnh và nguy cơ đối với thai. Thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic làm giảm sự phát triển của bào thai, hạ đường huyết ở trẻ sơ sinh, chậm nhịp và nặng hơn ở người bệnh tăng huyết áp nghiêm trọng. Ở trẻ sinh nhẹ cân, ức chế hô hấp, hạ đường huyết xảy ra khi mẹ sử dụng propranolol trong quá trình mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc bài tiết ra sữa, nên dùng thận trọng với phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết tác dụng nhẹ và thoáng qua, rất hiếm khi phải ngừng thuốc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Nhịp chậm đặc biệt là ở người bệnh đang dùng các thuốc digitalis, propranolol gây nhịp chậm nghiêm trọng ở người bệnh bị hội chứng Wolff - Parkinson - White. Suy tim sung huyết, blốc nhĩ thất; hạ huyết áp; ban xuất huyết giảm tiểu cầu; giảm tưới máu động mạch thường là dạng Raynaud. Ở người bệnh điều trị đau thắt ngực bằng propranolol, nếu dừng thuốc đột ngột có thể tăng tần suất, thời gian và mức độ nặng của cơn đau thắt, thường xảy ra trong vòng 24 giờ. Các cơn này không ổn định và không đáp ứng với nitroglycerin. Nhồi máu cơ tim và một vài trường hợp tử vong đã xảy ra khi ngừng đột ngột propranolol trong điều trị đau thắt ngực. Ở người bệnh cao huyết áp sau khi ngừng đột ngột propranolol, người bệnh có các triệu chứng như ngộ độc giáp, căng thẳng, lo lắng, ra mồ hôi quá mức, nhịp nhanh. Các triệu chứng này xảy ra trong vòng 1 tuần sau khi ngừng thuốc đột ngột và hết sau khi sử dụng lại propranolol. Có thể xảy ra hạ huyết áp nghiêm trọng trong quá trình phẫu thuật với người bệnh đang dùng propranolol, và khó bắt đầu và duy trì lại nhịp tim, tác dụng phụ này có thể điều trị bằng cách tiêm tĩnh mạch thuốc chủ vận beta adrenergic. Ở người bệnh tâm thần phân liệt có thể bị hạ huyết áp khi tăng nhanh liều propranolol, điều trị tác dụng phụ này bằng cách tiêm tĩnh mạch phentolamin sau đó uống phenoxybenzamin.

Thần kinh: Một số ADR về thần kinh thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Khi điều trị kéo dài với liều cao có thể gặp: Đau đầu nhẹ, chóng mặt, mất điều hòa, dễ bị kích thích, giảm thính giác, rối loạn thị giác, ảo giác, lú lẫn, mất ngủ, mệt nhọc, yếu ớt, trầm cảm dẫn tới giảm trương lực. Liều trên 160 mg khi chia thành các liều trên 80 mg/lần làm tăng nguy cơ mệt mỏi, ngủ lịm. Một số dấu hiệu khác như: Mất phương hướng về thời gian và không gian, giảm trí nhớ ngắn hạn, dễ xúc động, dị cảm ở bàn tay, bệnh thần kinh ngoại biên.

Da và phản ứng quá mẫn: Mẩn ngứa, ban đỏ, khô da, vảy, tổn thương vảy nến ở thân, chi và da đầu, rụng lông tóc. Dày sừng ở da đầu, lòng bàn tay, gan bàn chân. Thay đổi móng như dày móng, ấn lõm, và mất màu móng.

Hô hấp: Co thắt phế quản, viêm họng, sốt kèm theo đau rát họng, co thắt thanh quản, viêm thanh quản, suy hô hấp cấp.

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu hạt, ban xuất huyết giảm tiểu cầu, hoặc không giảm tiểu cầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, co cứng thành bụng, đau thượng vị, ỉa chảy, táo bón, đầy hơi. Huyết khối tĩnh mạch mạc treo ruột, viêm kết tràng thiếu máu cục bộ.

Nội tiết: Hạ đường huyết gây mất ý thức có thể xảy ra ở người bệnh không mắc đái tháo đường đang sử dụng propranolol. Người bệnh đang dùng propranolol có nhiều nguy cơ hạ đường huyết là những người bệnh lọc máu, nhịn đói lâu, tập thể dục quá mức. Thuốc chẹn beta giao cảm có thể che lấp các triệu chứng và dấu hiệu hạ đường huyết (như nhịp nhanh, đánh trống ngực, run rẩy) và dấu hiệu gây hạ đường huyết do insulin.

Tự miễn: Rất hiếm xảy ra nhưng cũng đã ghi nhận được lupus ban đỏ hệ thống.

ADR khác: Rụng tóc, khô mắt, liệt dương. Propranolol có thể gây tăng urê huyết ở người bệnh mắc bệnh tim mạch nặng, tăng creatinin huyết, tăng aminotransferase, tăng phosphatase kiềm.

Liều lượng và cách dùng

Nếu chuyển từ dạng viên nén sang dạng viên giải phóng kéo dài cần theo dõi người bệnh chặt chẽ để đảm bảo duy trì hiệu quả điều trị.

Đường uống:

Người lớn:

Tăng huyết áp: Đơn trị liệu: Liều dùng phải dựa trên đáp ứng của mỗi cá thể. Khởi đầu: 20 - 40 mg/lần, 2 lần/ngày với dạng viên nén hoặc dung dịch uống hoặc 80 mg với dạng viên giải phóng kéo dài, dùng một mình hoặc phối hợp với thuốc lợi tiểu. Tăng dần liều cách nhau từ 3 - 7 ngày, cho đến khi huyết áp ổn định ở mức độ yêu cầu. Liều thông thường có hiệu quả: 160 - 320 mg/ngày. Một số trường hợp phải yêu cầu tới 640 mg/ngày. Thời gian để đạt được đáp ứng hạ áp từ vài ngày tới vài tuần. Liều duy trì là 120 - 240 mg/ngày với dạng viên nén hoặc dung dịch uống hoặc 120 - 160 mg với dạng viên giải phóng kéo dài. Khi cần phối hợp với thuốc lợi tiểu thiazid, đầu tiên phải hiệu chỉnh liều riêng từng thuốc.

Trong liệu pháp kết hợp: Không nên dùng ngay dạng bào chế phối hợp propranolol với thuốc lợi tiểu thiazid. Điều trị bằng dạng bào chế phối hợp propranolol với hydroclorothiazid 2 lần/ngày với tổng liều lên đến 160 mg với propranolol và 50 mg với hydroclorothiazid. Sử dụng dạng bào chế phối hợp không thích hợp khi liều propronolol lớn hơn 160 mg. Khi cần có thể phối hợp thêm một thuốc hạ huyết áp khác với liều bằng một nửa liều khởi đầu để tránh nguy cơ hạ huyết áp quá mức.

Đau thắt ngực: Dạng viên nén: Liều khởi đầu 40 mg, 2 - 3 lần một ngày và tăng lên đến 120 - 240 mg/ngày, một số người bệnh có thể cần dùng đến liều 320 mg/ngày. Nếu cho ngừng điều trị, phải giảm liều từ từ trong vài tuần. Nên phối hợp propranolol với nitroglycerin.

Dạng viên giải phóng kéo dài propranolol hydroclorid: Liều khởi đầu là 80 mg/ngày, tăng dần liều mỗi 3 - 7 ngày để kiểm soát triệu chứng nếu cần. Mặc dù liều tối ưu thường là 160 mg/ngày nhưng có sự khác nhau ở từng người bệnh.

Loạn nhịp: 10 - 30 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày với dạng viên nén hoặc dung dịch uống, uống trước khi ăn và trước khi ngủ.

Trường hợp loạn nhịp tim đe dọa tính mạng trong quá trình gây mê, tiêm tĩnh mạch 1 - 3 mg propranolol đồng thời theo dõi chặt chẽ người bệnh trong khi tiêm thuốc (như theo dõi điện tim, huyết áp tĩnh mạch trung tâm). Nếu cần thiết tiêm tĩnh mạch liều thứ hai sau hai phút. Liều tiêm tĩnh mạch tiếp theo phải sau đó ít nhất bốn giờ cho đến khi đạt được đáp ứng mong muốn.

Trường hợp cấp cứu do loạn nhịp, tiêm tĩnh mạch chậm trên 1 phút 1 mg propranolol, lặp lại mỗi 2 phút nếu cần cho đến liều tối đa 10 mg ở người bệnh tỉnh táo và 5 mg ở người bệnh đang trong quá trình gây mê.

Nhồi máu cơ tim: Không dùng khi có cơn nhồi máu cơ tim cấp, điều trị duy trì với propranolol chỉ nên bắt đầu sau cơn nhồi máu cơ tim cấp tính vài ngày. Liều mỗi ngày 180 - 240 mg, chia làm nhiều

lần với dạng viên nén và dung dịch uống, bắt đầu sau cơn nhồi máu cơ tim từ 5 - 21 ngày. Chưa rõ hiệu quả và độ an toàn của liều cao hơn 240 mg để phòng tránh tử vong do tim. Tuy nhiên cho liều cao hơn có thể là cần thiết để điều trị có hiệu quả khi có bệnh kèm theo như đau thắt ngực hoặc tăng huyết áp. Mặc dù trong các thử nghiệm lâm sàng liều dùng propranolol được chia thành 2 - 4 lần/ngày, nhưng các dữ liệu về dược động học và dược lực học cho thấy chia 2 lần ngày đã đạt được hiệu quả. Thuốc chẹn beta adrenergic đạt hiệu quả tối ưu nếu uống thuốc liên tục từ 1 - 3 năm sau đột quỵ nếu không có chống chỉ định dùng chẹn beta-adrenergic.

Để phòng nhồi máu tái phát và đột tử do tim, sau cơn nhồi máu cơ tim cấp, uống 80 mg/lần, 2 lần/ngày, đôi khi cần đến 3 lần/ngày.

Đau nửa đầu: Phải dò liều theo từng người bệnh. Liều khởi đầu 80 mg/ngày với dạng viên nén hoặc dạng dung dịch uống chia làm nhiều lần hoặc 1 lần/ngày với dạng viên giải phóng kéo dài. Liều đạt hiệu quả điều trị thông thường là 80 - 240 mg/ngày. Có thể tăng liều dần dần để đạt hiệu quả tối ưu dự phòng đau nửa đầu. Nếu hiệu quả không đạt sau 4 - 6 tuần đã dùng đến liều tối đa, nên ngừng dùng propranolol bằng cách giảm liều từ từ trong vài tuần.

Run vô căn: Phải dò liều theo từng người bệnh. Liều khởi đầu: 40 mg/lần, 2 lần/ngày với dạng viên nén. Đáp ứng rất khác nhau trên từng người bệnh.

Thường đạt hiệu quả tốt với liều 120 mg/ngày, đôi khi phải dùng tới 240 - 320 mg/ngày. Một số bằng chứng cho thấy liều trên 320 mg không tăng hiệu quả điều trị mà tăng các ADR.

Bệnh cơ tim phì đại gây hẹp đường ra thất trái: 20 - 40 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày, trước khi ăn và đi ngủ với dạng viên nén hoặc dung dịch uống hoặc 80 - 160 mg, 1 lần/ngày với viên giải phóng kéo dài.

U tế bào ưa crom: 60 mg/ngày dạng viên nén hoặc dung dịch uống, chia nhiều lần, dùng 3 ngày trước phẫu thuật, phối hợp với thuốc chẹn alpha-adrenergic. Là liệu pháp phối hợp với thuốc chẹn alpha-adrenergic trong điều trị kéo dài trong phẫu thuật u tế bào ưa crom, liều 30 mg propranolol hydroclorid chia thành nhiều lần một ngày đã đạt được hiệu quả.

Với khối u không mổ được: Điều trị hỗ trợ dài ngày, 30 mg/ngày, chia làm nhiều lần.

Tăng năng giáp: Dùng liều từ 10 - 40 mg, ngày uống 3 hoặc 4 lần. Có khi cần phải tiêm tĩnh mạch; liều 1 mg tiêm tĩnh mạch trong 1 phút, lặp lại cách nhau 2 phút, cho tới khi có đáp ứng hoặc cho tới liều tối đa 10 mg ở người bệnh tỉnh táo hoặc 5 mg ở người bệnh gây mê.

Tăng áp lực tĩnh mạch cửa: Liều đầu tiên 40 mg, 2 lần/ngày; liều có thể tăng khi cần, cho tới 160 mg, 2 lần/ngày.

Trẻ em:

Tăng huyết áp:

Trẻ sơ sinh: Liều khởi đầu 250 microgam/kg, 3 lần/ngày, nếu cần thiết có thể tăng dần đến liều tối đa 2 mg/kg, 3 lần/ngày.

Trẻ 1 tháng - 12 tuổi: 0,25 - 1 mg/kg, 3 lần/ngày, tăng liều hàng tuần nếu cần đến liều tối đa là 5 mg/kg, chia nhiều lần một ngày.

Trẻ 12 - 18 tuổi: Liều khởi đầu 80 mg/ngày, tăng liều hàng tuần nếu cần, liều duy trì 160 - 320 mg/ngày, viên nén giải phóng kéo dài uống một lần một ngày.

Dự phòng đau nửa đầu

Trẻ 2 - 12 tuổi: Liều khởi đầu 200 - 500 microgam/kg, 2 lần/ngày, liều thông thường 10 - 20 mg, 2 lần/ngày, liều tối đa 2 mg/kg, 2 lần/ngày.

Trẻ 12 - 18 tuổi: Liều khởi đầu 20 - 40 mg, 2 lần/ngày, liều thông thường 40 - 80 mg, 2 lần/ngày, tối đa 2 mg/kg (tổng liều tối đa 120 mg), 2 lần/ngày.

Tứ chứng Fallot:

Trẻ sơ sinh: 0,25 - 1 mg/kg, 2 - 3 lần/ngày, tối đa 2 mg/kg, 3 lần/ngày.

Trẻ 1 tháng - 12 tuổi: 0,25 - 1 mg/kg, 3 - 4 ngày/lần, tối đa 5 mg/kg/ngày chia nhiều liều.

Đường tiêm tĩnh mạch:

Người lớn: Trong trường hợp loạn nhịp đe dọa tính mạng hoặc xảy ra trong khi gây mê. Liều dùng 0,5 - 3 mg tiêm tĩnh mạch. Nếu cần thiết có thể tiêm tĩnh mạch một liều thứ hai sau 2 phút. Dùng các liều bổ sung với khoảng cách thời gian ít nhất là 4 giờ cho tới khi đạt đáp ứng mong muốn. Nên chuyển sang uống càng sớm càng tốt.

Trẻ em:

Tứ chứng Fallot: Tiêm tĩnh mạch chậm đồng thời theo dõi nhịp tim trong khi tiêm.

Trẻ sơ sinh: Liều khởi đầu 15 - 20 microgram/kg (tối đa 100 microgram/kg), lặp lại mỗi 12 giờ nếu cần.

Trẻ 1 tháng - 12 tuổi: Liều khởi đầu 15 - 20 microgram/kg (tối đa 100 microgram/kg), lặp lại mỗi 6 - 8 giờ nếu cần.

Điều chỉnh liều ở người suy gan:

Đối với người bệnh suy gan nặng, liệu pháp propranolol nên được bắt đầu bằng liều thấp: 20 mg, 3 lần/ngày hoặc 80 mg, ngày 1 lần với viên tác dụng kéo dài hoặc 160 mg, cách ngày 1 lần với viên giải phóng hoạt chất theo nhịp.

Phải theo dõi đều đặn nhịp tim và có biện pháp thích hợp để đánh giá ở người bệnh xơ gan.

Tương tác thuốc

Thuốc kháng acid: Nhôm hydroxyd, magnesi hydroxyd: Làm giảm hấp thu propranolol ở đường tiêu hóa.

Ethanol: Làm chậm hấp thu propranolol.

Người hút thuốc: Ức chế enzym chuyển hóa và tăng thải trừ làm nồng độ propranolol huyết thanh giảm.

Các phenothiazin và các thuốc điều trị rối loạn tâm thần: Tăng tác dụng và độc tính của cả các thuốc điều trị rối loạn tâm thần và propranolol.

Theophylin: Propranolol làm giảm sự thanh thải của theophylin.

Phenytoin, phenobarbital, rifampicin: Cảm ứng enzyme gan làm tăng sự thanh thải propranolol.

Antipyrin và lidocain: Làm giảm sự thanh thải propranolol.

Thuốc tác dụng trên thần kinh giao cảm: Bị giảm tác dụng do đối kháng.

Các thuốc kháng muscarin và kháng cholinergic (atropin): Làm mất tác dụng làm chậm nhịp tim của propranolol.

Thuốc làm giảm tác dụng của catecholamin (reserpin): Làm giảm huyết áp, chậm nhịp nặng, chóng mặt, ngất, hạ huyết áp thế đứng, tăng nguy cơ gây trầm cảm.

Thuốc chủ vận chọn lọc trên serotonin (zolmitriptan, rizatriptan): Tăng nồng độ của các thuốc dùng cùng propranolol.

Thuốc lợi tiểu: Tăng tác dụng hạ huyết áp của propranolol: Có lợi trong điều trị, phải chỉnh liều khi cần phối hợp.

Clonidin: Tác dụng hạ huyết áp của clonidin có thể bị đối kháng bởi các thuốc chẹn beta giao cảm của propranolol.

Các thuốc ức chế men chuyển (captopril, enalapril): Tăng tác dụng hạ huyết áp, đặc biệt ở các người bệnh nhồi máu cơ tim cấp. Tăng phản ứng phù mạch khi phối hợp propranolol với thuốc ức chế men chuyển.

Thuốc ức chế alpha giao cảm (terazosin, doxazosin, prazosin): Kéo dài thời gian hạ huyết áp, tăng nguy cơ tụt huyết áp tư thế.

Các thuốc chống loạn nhịp (lidocain, phenytoin, procainamid, quinidin): Tăng cường tác dụng hoặc đối kháng tác dụng, tăng độc tính trên tim.

Các thuốc chẹn kênh calci (verapamil): Hiệp đồng ức chế co cơ tim hoặc giảm dẫn truyền nhĩ thất (đặc biệt đường tiêm truyền tĩnh mạch).

Thuốc điều trị tăng lipid máu (cholestyramin, colestipol): Làm giảm nồng độ propranolol huyết thanh.

Wafarin: Tăng sinh khả dụng của wafarin và tăng thời gian prothrombin.
Thuốc ức chế thần kinh cơ (tubocurarin clorid): Làm giảm tác dụng của thuốc ức chế thần kinh cơ.
Thuốc điều trị đái tháo đường: Tăng nguy cơ xuất hiện cơn hạ đường huyết.
Các alkaloid nấm cựa gà: Tăng nguy cơ co mạch ngoại vi, đau và xanh tím khi phối hợp propranolol với liều cao ergotamin.
Thuốc chống viêm không steroid: Làm giảm tác dụng hạ huyết áp.
Thyroxin (T_4): Gây giảm nồng độ T_3.
Thuốc tiêm tương hợp với dung dịch natri clorid 0,9%.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ 20 - 25 °C, tránh ánh sáng, thuốc viên tránh ẩm.
Tránh nhiệt độ cao và đông băng.
Dung dịch ổn định nhất ở pH 3 và bị phân hủy nhanh ở pH kiềm.
Dung dịch propranolol phân hủy bởi oxy làm giảm pH và mất màu dung dịch.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng:
Có ít thông tin về độc tính cấp của propranolol. Các triệu chứng của quá liều propranolol bao gồm nhịp chậm, hạ huyết áp nghiêm trọng, mất ý thức, co giật, giảm dẫn truyền, giảm co cơ tim, kéo dài khoảng QRS hoặc QT, blốc nhĩ thất, sốc, suy tim, ngừng tim, co thắt phế quản. Trong hầu hết các trường hợp, người bệnh hồi phục sau khi ngộ độc cấp propranolol nhưng đã có một số người bệnh bị độc tính nghiêm trọng dẫn đến tử vong.
Xử trí:
Propranolol không được thải trừ nhiều khi thẩm tách.
Nói chung, khi mới uống thì gây nôn; cần đề phòng tai biến trào ngược dịch dạ dày vào phổi.
Nhịp chậm: Dùng atropin (0,25 - 1 mg) tiêm tĩnh mạch, atropin ít có hiệu quả trong trường hợp nhịp chậm do thuốc. Nếu không có đáp ứng chẹn dây phế vị, dùng isoproterenol nhưng phải thận trọng. Trong trường hợp kháng thuốc, có thể phải đặt máy tạo nhịp.
Suy tim: Dùng thuốc lợi tiểu và các thuốc điều trị suy tim khác.
Hạ huyết áp: Dùng các thuốc tăng huyết áp như noradrenalin hoặc dopamin. Glucagon cũng có thể có ích trong điều trị suy giảm cơ tim và giảm huyết áp. Do có thể không kiểm soát được việc tăng huyết áp thứ phát ở người bệnh điều trị kéo dài với propranolol nên epinephrin không được chỉ định trong trường hợp quá liều propranolol.
Co thắt phế quản: Dùng isoproterenol và aminophylin.
Co giật: Sử dụng diazepam đường tĩnh mạch.
Các thuốc ức chế phosphodiesterase, truyền calci hoặc/và truyền insulin với glucose có hiệu quả trong kiểm soát quá liều propranolol.

Thông tin qui chế
Propranolol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Apo-Propranolol; Dorocardyl.

PROPYLIODON

Tên chung quốc tế: Propyliodone.

Mã ATC: V08AD03.

Loại thuốc: Thuốc cản quang chụp phế quản.

Dạng thuốc và hàm lượng
Hỗn dịch dầu 60% (340 mg iod/ml): 20 ml; hỗn dịch nước 50%.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Propyliodon là bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, không mùi hoặc hơi có mùi, chứa khoảng 56,8% iod; hầu như không tan trong nước, tan ít trong ethanol 96% và cloroform, tan rất ít trong ether. Theo Dược điển Anh, hỗn dịch nước có pH từ 6 đến 7,5.
Propyliodon là thuốc cản quang chứa iod dùng để kiểm tra đường phế quản. Thường dùng dưới dạng hỗn dịch nước 50% hoặc hỗn dịch dầu 60% (chế phẩm có chứa khoảng 30% iod hữu cơ), nhỏ trực tiếp vào phế quản, tạo nên hình ảnh rất rõ trong ít nhất 30 phút. Có nghiên cứu cho rằng, dạng hỗn dịch trong dầu ưa dùng trong kiểm tra tổn thương ngoại vi, dạng hỗn dịch trong nước hay dùng để kiểm tra các tổn thương trung tâm.
Dược động học
Sau khi vào phổi, một lượng thuốc có thể được khạc ra và nuốt vào đường tiêu hóa, phần còn lại (ít nhất 50%) được hấp thu vào máu, thủy phân nhanh và thải qua nước tiểu dưới dạng di-iodopyridon acetat. Khoảng 50% lượng thuốc hấp thu thải qua nước tiểu trong vòng 3 ngày.
Thuốc được thải khỏi phổi trong vòng 7 - 10 ngày. Thuốc và sản phẩm chuyển hóa thải trừ hoàn toàn trong khoảng 3 tuần.

Chỉ định
Chụp X-quang phế quản, khí quản.

Chống chỉ định
Bệnh tim nặng.
Mẫn cảm với propyliodon, iod và chất cản quang chứa iod hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng
Thận trọng với người bị bệnh tim. Cũng cần thận trọng trong trường hợp hen, giãn phế quản, hoặc khi chức năng phổi giảm. Nếu cần kiểm tra phế quản cả hai bên, thì phải cách nhau một số ngày (không ít hơn 72 giờ). Đưa một lượng thuốc quá lớn hoặc quá nhanh, sẽ làm xẹp thùy phổi. Dùng chất cản quang chứa iod có thể gây cản trở các test chức năng tuyến giáp.

Thời kỳ mang thai
Một số thuốc cản quang chứa iod qua được hàng rào nhau thai và đôi khi gây suy tuyến giáp bẩm sinh. Hơn nữa, các nguy cơ do tiếp xúc với tia phóng xạ ảnh hưởng đến thai nhi cũng đáng lo ngại, vì vậy chống chỉ định dùng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Không rõ nguy cơ khi người mẹ dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
Hô hấp: Ho, khó thở, thở khò khè.
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy.
Toàn thân: Có sốt nhẹ (thấp hơn 38 °C), đôi khi khó chịu và đau khớp, đôi khi kèm theo ho.
TKTW: Đau đầu, chóng mặt.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Khó thở, xẹp phổi, viêm phổi.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Phản ứng quá mẫn.

Liều lượng và cách dùng
Propyliodon thường dùng dưới dạng hỗn dịch nước 50% hoặc hỗn dịch dầu 60%.
Liều dùng cho 1 lần kiểm tra một phổi là 0,75 - 1 ml cho mỗi năm tuổi, liều tối đa là 18 ml. Ở người lớn, atropin 0,6 mg hoặc

1 mg tiêm dưới da hoặc tiêm bắp được chỉ định trước khi dùng propyliodon 1 giờ. Gây tê tại chỗ khí quản và thanh quản (lidocain 1% hoặc 2%) trước khi dùng thuốc để ức chế phản ứng ho. Ở trẻ em, có thể phải gây mê trước khi dùng thuốc.

Tránh làm nóng propyliodon trước khi dùng vì làm tăng ADR.

Độ ổn định và bảo quản

Hỗn dịch dầu được bảo quản dưới 30 °C, hỗn dịch nước bảo quản từ 10 - 30 °C. Để trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Liều quá lớn có thể gây xẹp phổi, viêm phổi. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

PROPYLTHIOURACIL

Tên chung quốc tế: Propylthiouracil.

Mã ATC: H03BA02.

Loại thuốc: Thuốc kháng giáp, dẫn chất thiourê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 50 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Propylthiouracil (PTU) là một thuốc kháng giáp, dẫn chất của thiourê. Thuốc ức chế tổng hợp hormon giáp bằng cách ngăn cản iod gắn vào phần tyrosyl của thyroglobulin. Thuốc cũng ức chế sự ghép đôi các gốc iodotyrosyl này để tạo nên iodothyronin. Ngoài ức chế tổng hợp hormon, thuốc cũng ức chế quá trình khử iod của T_4 (thyroxin) thành T_3 (tri iodothyronin) ở ngoại vi. Thuốc không ức chế tác dụng của hormon giáp sẵn có trong tuyến giáp hoặc tuần hoàn hoặc hormon giáp ngoại sinh đưa vào cơ thể.

Người bệnh có nồng độ iod cao trong tuyến giáp (do uống thuốc hoặc sử dụng thuốc có iod trong chẩn đoán) có thể đáp ứng chậm với các thuốc kháng giáp.

Propylthiouracil (PTU) dùng để điều trị tạm thời trạng thái tăng năng giáp, như một thuốc phụ trợ để chuẩn bị phẫu thuật hoặc liệu pháp iod phóng xạ, và khi có chống chỉ định cắt bỏ tuyến giáp, hoặc để điều trị triệu chứng tăng năng giáp do bệnh Basedow và duy trì trạng thái bình giáp trong một vài năm (thường 1 - 2 năm) cho đến khi bệnh thoái lui tự phát. Thuốc không tác dụng đến nguyên nhân gây tăng năng giáp và thường không được dùng lâu dài để chữa tăng năng giáp.

Bệnh không tự phát thoái lui ở tất cả người bệnh điều trị bằng propylthiouracil hoặc thuốc kháng giáp khác và đa số cuối cùng phải cần đến liệu pháp cắt bỏ (phẫu thuật, iod phóng xạ). Thời gian tối thiểu dùng propylthiouracil bao nhiêu lâu trước khi đánh giá xem bệnh có tự phát thoái lui không, còn chưa rõ. Propylthiouracil có thể dùng cho trẻ em tăng năng giáp để cố trì hoãn liệu pháp cắt bỏ; nếu bệnh không thoái lui với liệu pháp propylthiouracil, đôi khi thuốc được tiếp tục dùng trong một vài năm để trì hoãn cắt bỏ cho tới khi trẻ lớn.

Propylthiouracil được dùng để chuyển người tăng năng giáp trở lại trạng thái chuyển hóa bình thường trước khi phẫu thuật và để kiểm soát cơn nhiễm độc giáp có thể đi kèm theo cắt bỏ tuyến giáp. Propylthiouracil cũng được dùng như một thuốc phụ trợ cho liệu pháp iod phóng xạ ở người bệnh cần kiểm soát được các triệu chứng tăng năng giáp trước và trong khi dùng liệu pháp iod phóng xạ cho tới khi có tác dụng.

Trong xử trí cơn nhiễm độc giáp, iodid (ví dụ, dung dịch kali iodid, dung dịch iod mạnh) được dùng để ức chế tuyến giáp giải phóng hormon nhưng sau đó có thể được dùng làm cơ chất để tổng hợp hormon giáp; do đó, điều trị bằng propylthiouracil thường bắt đầu điều trị trước khi dùng liệu pháp iodid.

Thuốc chẹn beta giao cảm (ví dụ propranolol) cũng thường được cho đồng thời để xử lý các dấu hiệu và triệu chứng ngoại vi của tăng năng giáp, đặc biệt tác dụng tim mạch (ví dụ, nhịp tim nhanh).

Dược động học

Hấp thu: Propylthiouracil được hấp thu nhanh và dễ dàng qua đường tiêu hóa (khoảng 75%) sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 6 - 9 microgam/ml, trong vòng 1 - 1,5 giờ sau liều duy nhất 200 - 400 mg. Nồng độ thuốc trong huyết tương có vẻ không tương quan với tác dụng điều trị.

Phân bố: Mặc dù chưa xác định đầy đủ đặc tính phân bố propylthiouracil trong mô và dịch cơ thể nhưng thuốc tập trung chủ yếu trong tuyến giáp. Propylthiouracil liên kết với protein huyết tương khoảng 80 - 85%. Propylthiouracil qua được hàng rào nhau thai, có thể phân bố vào sữa với tỷ lệ rất nhỏ 0,007 - 0,077% khi dùng liều đơn. Sinh khả dụng đạt khoảng 53 - 88%.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của propylthiouracil khoảng 1 - 2 giờ. Thuốc được chuyển hóa nhanh lần đầu qua gan. Mặc dù quá trình chuyển hóa của propylthiouracil chưa được xác định một cách đầy đủ nhưng phần lớn thuốc được chuyển hóa thành chất liên hợp glucuronid và chất chuyển hóa thứ yếu khác. Thuốc và các chất chuyển hóa được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu, với khoảng 35% liều được bài tiết trong vòng 24 giờ, trong đó có khoảng 2% propylthiouracil được bài tiết nguyên dạng.

Nửa đời thải trừ của propylthiouracil có thể tăng đối với bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.

Chỉ định

Tăng năng tuyến giáp (cường giáp trạng) không dung nạp methimazol hoặc thiamazol.

Điều trị nội khoa để cải thiện hội chứng tăng năng tuyến giáp cho các bệnh nhân trước khi tiến hành thủ thuật cắt bỏ tuyến giáp hoặc điều trị iod phóng xạ.

Điều trị cơn bão giáp trạng và tình trạng nhiễm độc giáp.

Bệnh vảy nến.

Chống chỉ định

Các bệnh về máu nặng có trước (thí dụ mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản...).

Viêm gan.

Dị ứng với propylthiouracil hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Propylthiouracil có thể gây độc trên gan cao hơn các thuốc kháng giáp trạng thiourê khác như carbimazol hay thiamazol. Vì vậy bệnh nhân cần được thông báo về nguy cơ gây tổn thương gan nặng trước khi quyết định điều trị. Khi dùng propylthiouracil cần theo dõi chặt chẽ trong suốt 6 tháng đầu điều trị. Các thông số đánh giá chức năng gan như chỉ số sinh hóa thông thường gồm bilirubin hay alkalin phosphat hoặc đánh giá tế bào gan như ALT, AST có thể không phản ánh đúng tình trạng tổn thương gan do dùng propylthiouracil. Vì các triệu chứng có thể diễn ra nhanh và không có dấu hiệu khởi đầu. Khi thấy các nguy cơ tổn thương gan, cần dừng thuốc và lập tức thông báo ngay cho bác sỹ điều trị khi có các dấu hiệu như mệt mỏi, yếu đi, đau bụng, đau hạ sườn phải, chán ăn, ngứa, ngứa phát ban, dễ bầm tím, phân nhạt màu, nước tiểu sẫm màu, đau khớp, đầy hơi, buồn nôn, đặc biệt là các dấu hiệu này xuất hiện trong vòng 6 tháng điều trị đầu tiên. Ngừng sử dụng propylthiouracil ngay nếu các triệu chứng này tiến triển và cần xác định mức độ gây tổn thương gan nhờ xác định chức năng gan cũng như hình thái cấu trúc tế bào gan.

Người bệnh dùng propylthiouracil cần theo dõi cẩn thận và liên hệ với bác sỹ điều trị khi có bất kỳ dấu hiệu bị bệnh đặc biệt là đau họng, phát ban ở da, sốt, ớn lạnh, nhức đầu, hoặc khó chịu toàn thân. Theo dõi chặt chẽ các triệu chứng là rất cần thiết vì hiện tượng mất bạch cầu hạt khi dùng propylthiouracil thường xảy ra trong những tháng đầu điều trị. Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và/hoặc thiếu máu không tái tạo (giảm toàn thể huyết cầu) cũng có thể xảy ra, cần đếm bạch cầu và làm công thức bạch cầu cho những người bệnh sốt hoặc viêm họng hoặc có những dấu hiệu khác của bệnh khi đang dùng thuốc. Nguy cơ mất bạch cầu hạt tăng lên theo tuổi, vì vậy cần thận trọng khi chỉ định thuốc cho người bệnh trên 40 tuổi.

Dùng propylthiouracil đồng thời với các thuốc khác đã biết là có khả năng gây mất bạch cầu hạt có thể làm tình trạng này nặng hơn. Vì vậy ngừng dùng propylthiouracil khi có các triệu chứng giảm bạch cầu hạt, thiếu máu không tái tạo (giảm toàn thể huyết cầu), phản ứng ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody) viêm mạch dương tính, viêm gan, viêm phổi kẽ, sốt, nghi ngờ viêm tróc da và cần xác định chỉ số tủy xương.

Vì propylthiouracil có thể gây giảm prothrombin huyết và chảy máu, phải xét nghiệm thời gian prothrombin trong khi điều trị với thuốc, đặc biệt trước khi phẫu thuật.

Phải theo dõi đều đặn chức năng tuyến giáp ở người bệnh đang dùng propylthiouracil. Khi thấy bằng chứng lâm sàng tăng năng tuyến giáp thuyên giảm, và nồng độ thyrotropin (hormon kích thích tuyến giáp, TSH) tăng trong huyết thanh nên dùng liều duy trì propylthiouracil thấp hơn.

Thời kỳ mang thai

Propylthiouracil qua nhau thai, có thể gây độc cho thai (bướu giáp và suy giáp cho thai). Nếu phải dùng thuốc, cần điều chỉnh liều cẩn thận, đủ nhưng không quá cao. Propylthiouracil được khuyên dùng cho kỳ đầu thai kỳ và để giảm nguy cơ gây độc trên gan, nên dùng thay thế methimazol cho kỳ giữa và kỳ cuối thai kỳ.

Nếu dùng propylthiouracil trong thời kỳ mang thai hoặc nếu có thai trong khi đang dùng thuốc, phải báo cho người bệnh biết về mối nguy cơ tiềm tàng đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Propylthiouracil phân bố vào sữa với lượng rất nhỏ nên không gây phản ứng nghiêm trọng trên trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR) (chưa xác định được tỷ lệ ADR)

Tim mạch: Viêm quanh động mạch, viêm mạch (phản ứng ANCA dương tính, cutaneous, leukocytoclasis).

TKTW: Ngủ gà, sốt, đau đầu, viêm dây thần kinh, chóng mặt.

Da: Rụng lông và tóc, ban đỏ, bong tróc da, ngứa, nhiễm sắc tố, ngoại ban, lở loét, mày đay.

Nội tiết và chuyển hóa: Gây bướu giáp, tăng cân.

Tiêu hóa: Táo bón, mất vị giác, buồn nôn, tăng tiết nước bọt, đau dạ dày, liệt vị giác, nôn.

Máu: Mất bạch cầu hạt, thiếu máu không tái tạo, xuất huyết, giảm bạch cầu hạt, giảm prothrombin huyết, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Gan: Hủy tế bào gan cấp, vàng da ứ mật, viêm gan.

Thần kinh cơ - khớp: Đau khớp, đau cơ, chứng dị cảm.

Thận: Hủy thận cấp, viêm tiểu cầu thận, viêm thận.

Hô hấp: Xuất huyết phế nang, viêm kẽ thành phế nang.

Khác: Bệnh hạch bạch huyết, hội chứng giống luput, viêm đa cơ, ban đỏ nốt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu mất bạch cầu hạt, thiếu máu không tái tạo (giảm toàn thể huyết cầu), viêm gan, sốt, hoặc viêm da tróc, phải ngừng propylthiouracil và bắt đầu áp dụng liệu pháp hỗ trợ và chữa triệu chứng thích hợp. Dùng yếu tố kích thích quần thể bạch cầu hạt người tái tổ hợp có thể thúc đẩy nhanh sự hồi phục khỏi chứng mất bạch cầu hạt.

Phải ngừng propylthiouracil ngay nếu có bằng chứng lâm sàng rõ ràng về chức năng gan không bình thường (ví dụ, nồng độ transaminase trong huyết thanh vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường).

Ban xuất huyết, mày đay, ban sần thường tự khỏi mà không phải ngừng thuốc, nhưng đôi khi cần phải dùng thuốc kháng histamin hoặc thay thuốc khác, vì mẫn cảm chéo không phổ biến.

Điều trị kéo dài với propylthiouracil có thể gây giảm năng tuyến giáp. Cần giảm liều khi có những dấu hiệu đầu tiên giảm năng tuyến giáp; nếu những dấu hiệu này tiến triển nặng, có thể dùng hormon tuyến giáp để làm sớm hồi phục. Có thể cho một liều đầy đủ levothyroxin.

Liều lượng và cách dùng

Propylthiouracil dùng uống; liều hàng ngày thường chia đều thành 3 liều nhỏ uống cách nhau khoảng 8 giờ. Trong quá trình điều trị cần dựa vào các chỉ số T_3, T_4 và TSH để điều chỉnh liều nhằm đưa các chỉ số này trong giới hạn bình thường. Vì chỉ xác định một chỉ số T_3 sẽ không phản ánh đúng yêu cầu điều trị, trong khi đó chỉ xác định nồng độ TSH sẽ dễ làm tăng mức cần thiết của mức liều điều trị của thuốc kháng giáp.

Trẻ em:

Liều ban đầu thường dùng là 5 - 7 mg/kg/ngày hoặc 150 - 200 mg/m^2/ngày chia thành những liều nhỏ, uống cách nhau 8 giờ. Hoặc tính theo lứa tuổi:

Trẻ sơ sinh: 2,5 - 5 mg/kg, 2 lần/ngày.

1 - 5 tuổi: 25 mg/lần, 3 lần/ngày.

5 - 12 tuổi: 50 mg/lần, 3 lần/ngày.

12 - 18 tuổi: 100 mg/lần, 3 lần/ngày.

Liều duy trì cho trẻ em: 1/3 đến 2/3 của liều ban đầu, chia thành liều nhỏ uống cách nhau 8 - 12 giờ.

Điều trị tăng năng tuyến giáp ở người lớn

Liều ban đầu thường dùng cho người lớn là 300 mg/ngày và chia thành 3 lần, cho 400 mg/ngày đối với người bệnh có tăng năng tuyến giáp nặng và/hoặc bướu giáp rất lớn, có thể dùng mức liều 600 - 900 mg/ngày cho các bệnh nhân gặp đột biến.

Liều duy trì: 100 - 150 mg/ngày, chia làm 3 lần.

Điều trị cơn nhiễm độc giáp, bão giáp trạng ở người lớn

Liều cơ bản khuyên dùng là 800 - 1 200 mg/ngày tương đương mức liều 200 - 300 mg/lần, dùng sau mỗi 4 - 6 giờ. Sau đó có thể giảm và dùng liều duy trì từ 100 - 600 mg/ngày, được chia làm nhiều liều.

Điều trị bệnh vẩy nến:

Liều: 300 mg/lần/ngày. Dùng trong 8 - 12 tuần.

Liều khi suy thận:

Cl_{cr}: 10 - 50 ml/phút: Dùng 75% liều thường dùng.

Cl_{cr} < 10 ml/phút: Dùng 50% liều thường dùng.

Liệu trình điều trị: Liều tấn công thường từ 1 - 3 tháng sau đó giảm dần liều để tránh bị suy giáp trạng. Ngừng điều trị sau khoảng 12 - 18 tháng.

Theo dõi chức năng tuyến giáp sau mỗi 2 tháng điều trị, khi tình trạng bệnh đã thuyên giảm thì có thể kiểm tra sau mỗi 6 tháng, tiếp đó là theo dõi hàng năm.

Khoảng tham chiếu các chỉ số:

Tổng lượng T_4: 5 - 12 microgam/dl.

T_3 huyết thanh: 90 - 185 nanogam/dl.

Chỉ số thyroxin tự do (FT_4I): 6 - 10,5.

TSH: 0,5 - 4,0 micro units/ml.

Tương tác thuốc

Không dùng propylthiouracil với các thuốc có chứa: Clozapin, natri iod ^{131}I.

Propylthiouracil làm tăng tác dụng và độc tính của: Thuốc tim nhóm glycosid, clozapin, các dẫn chất của theophylin.

Propylthiouracil làm giảm tác dụng của: Natri iod ^{131}I, các thuốc chống đông giống vitamin K.

Dùng cùng thức ăn có thể làm thay đổi nồng độ thuốc trong huyết tương.

Tương tác với các thuốc gây mất bạch cầu hạt: Gây tăng nguy cơ mất bạch cầu hạt.

Các thuốc chẹn beta giao cảm: Tăng năng tuyến giáp gây tăng đào thải nhóm thuốc chẹn beta giao cảm. Vì vậy cần giảm liều nhóm thuốc này khi bệnh nhân giảm tình trạng tăng năng tuyến giáp.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng

Có thể gây tăng ADR thường gặp như: Buồn nôn, nôn, đau thượng vị, nhức đầu, sốt, đau khớp, ngứa, phù và giảm toàn thể huyết cầu. Mất bạch cầu hạt là ADR nghiêm trọng nhất do quá liều propylthiouracil. Cũng xảy ra viêm da tróc và viêm gan.

Xử trí

Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Khi quá liều cấp tính, cần gây nôn hoặc rửa dạ dày. Nếu người bệnh hôn mê, có cơn động kinh hoặc mất phản xạ nôn, có thể rửa dạ dày và đặt ống nội khí quản có bóng bơm phồng để tránh hít phải chất nôn.

Tiến hành liệu pháp thích hợp, có thể bao gồm thuốc chống nhiễm khuẩn và truyền máu tươi toàn bộ nếu có biểu hiện suy tủy. Nếu có viêm gan: Cần có chế độ nghỉ ngơi ăn uống thích hợp. Cũng có thể dùng thuốc giảm đau, thuốc an thần và truyền dịch tĩnh mạch để điều trị quá liều propylthiouracil.

Thông tin qui chế

Propylthiouracil có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Kinzocef; Lothisil; Pharmaproracil; Pitucel; PTU Thepharm; Pyracil; Rieserstat.

PROTAMIN SULFAT

Tên chung quốc tế: Protamine sulfate.

Mã ATC: V03AB14.

Loại thuốc: Thuốc giải độc (giải độc heparin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột kết tinh hoặc vô định hình để pha tiêm: Lọ 50 mg, 100 mg, 250 mg.

Thuốc tiêm: Lọ 50 mg/5 ml, 250 mg/25 ml (không có chất bảo quản).

Protamin thường được dùng dưới dạng muối sulfat, ngoài ra dạng muối clorid cũng được sử dụng.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Protamin là một protein đơn giản có trọng lượng phân tử thấp được chiết từ tinh dịch hoặc tinh hoàn cá thuộc họ *Salmodiae,* chứa trên 65% arginin làm cho protamin có tính base mạnh. Khi dùng đơn độc, protamin có tác dụng chống đông máu yếu, nhưng khi có mặt heparin (là chất chống đông máu có tính acid mạnh) có sự kết hợp của heparin và protamin tạo thành một phức hợp vững bền không có hoạt tính, trung hòa tác dụng chống đông máu của heparin và tác dụng chống đông máu của cả 2 chất đều mất.

Dùng trong một số chế phẩm insulin để kéo dài tác dụng của insulin do làm chậm hấp thu insulin tiêm dưới da, vì vậy những người đái tháo đường phụ thuộc insulin có nguy cơ cao về tác dụng không mong muốn (hạ huyết áp và sốc phản vệ) khi dùng protamin.

Dược động học

Thể tích phân bố là 12,3 lít. Độ thanh thải 2,2 lít/phút. Nửa đời thải trừ là 7,4 phút.

Tác dụng của protamin sulfat xuất hiện nhanh (từ 30 giây đến 1 phút). Sau khi tiêm tĩnh mạch 5 phút, protamin có tác dụng trung hòa heparin và duy trì tác dụng được 2 giờ.

Mặc dù chuyển hóa của phức heparin - protamin chưa được sáng tỏ, nhưng có nghiên cứu cho rằng protamin trong phức có thể bị chuyển hóa một phần hoặc có thể chịu tác động của fibrinolysin và giải phóng ra heparin.

Hoặc sự trung hòa heparin dựa trên hoạt tính của antithrombin III như một phản ứng cân bằng và sự ổn định được duy trì khi có một lượng thừa protamin tự do và protaminase huyết tương làm giảm protamin tự do, dẫn đến mất sự bền vững của phức và giải phóng heparin, tái lập hoạt tính antithrombin.

Chỉ định

Điều trị quá liều heparin và heparin trọng lượng phân tử thấp (dalteparin, enoxaparin, tinzaparin…).

Trung hòa tác dụng chống đông máu của heparin đã được dùng trước và trong quá trình thẩm tách hoặc phẫu thuật mổ tim (có tuần hoàn ngoài cơ thể).

Chống chỉ định

Người bệnh không dung nạp thuốc.

Quá liều heparin mức độ thấp hay ngừng dùng heparin.

Thận trọng

Cần phải tiêm chậm protamin vì nếu tiêm quá nhanh có thể gây chậm nhịp tim và hạ huyết áp đột ngột, thậm chí có thể gây choáng phản vệ, bởi vậy phải chuẩn bị sẵn phương tiện phòng chống sốc.

Dùng thuốc thận trọng đối với người bệnh có tiền sử dị ứng, đặc biệt dị ứng khi ăn cá, đàn ông bất lực hoặc bị thắt ống dẫn tinh (vì protamin được chiết từ tinh dịch hoặc tinh hoàn cá).

Thận trọng đối với người bệnh trước đây đã tiếp xúc với protamin, bao gồm: Người đái tháo đường đã dùng protamin - zinc - insulin hoặc người đã dùng protamin sulfat để điều trị quá liều heparin.

Thận trọng với người bệnh dùng liên tiếp protamin để trung hòa một lượng lớn heparin: Chảy máu do quá liều protamin hoặc do hồi ứng hoạt tính chống đông của heparin. Cần giám sát các thông số đông máu.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù chưa có thông báo gì về các tai biến do protamin đối với người mang thai, nhưng chỉ nên dùng cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin. Cần thận trọng khi dùng protamin sulfat với người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tuần hoàn: Chậm nhịp tim, trụy tim mạch hoặc sốc, hạ huyết áp, đặc biệt khi tiêm tĩnh mạch protamin sulfat nhanh.

Hô hấp: Khó thở.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Phản ứng quá mẫn: Phản ứng phản vệ hoặc dạng phản vệ.

Máu: Chảy máu khi quá liều.
Tuần hoàn: Tăng huyết áp, áp lực động mạch phổi.
Hô hấp: Phù phổi không phải nguyên nhân do tim (ở người bệnh nối tắt tim - phổi trong phẫu thuật tim mạch).
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Toàn thân: Đau lưng (ở người bệnh đang làm thủ thuật như thông tim), cảm giác nóng bức, đỏ bừng mặt, mệt mỏi.
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
ADR đối với hệ tuần hoàn thường là do tiêm tĩnh mạch protamin quá nhanh. Ngoài ra cũng có thể do thuốc có tác dụng trực tiếp với cơ tim hoặc/và do gây giãn mạch ngoại vi.
Phản ứng phản vệ hoặc dạng phản vệ thường xảy ra ở người bệnh có tiền sử dị ứng với cá, người bệnh đã tiếp xúc trước đây với protamin và người bệnh có kháng thể protamin. Ngoài ra các phản ứng tương tự phản ứng phản vệ cũng xảy ra khi tiêm protamin quá nhanh. Vì các phản ứng phản vệ dạng phản vệ là những phản ứng rất nguy hiểm, có thể gây tử vong, nên chỉ được dùng protamin khi có sẵn sàng các phương tiện hồi sức cấp cứu và chống sốc.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Dùng tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch nhỏ giọt.
Dạng bột kết tinh để pha tiêm: Sau khi được pha với nước cất pha tiêm, dung dịch protamin sulfat phải được dùng ngay lập tức, phần còn thừa phải vứt bỏ. Nếu dùng nước vô khuẩn dùng để tiêm có alcol benzylic thì dung dịch protamin sulfat (10 mg/ml) bền vững trong 72 giờ ở 15 - 30 °C.
Dạng dung dịch tiêm: Protamin sulfat chủ yếu dùng để tiêm ở dạng không pha loãng, tuy nhiên có thể pha loãng cùng với dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để truyền tĩnh mạch. Những dung dịch đã pha loãng không được bảo quản và không được chứa chất bảo quản.
Protamin sulfat được dùng để tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền nhỏ giọt tĩnh mạch với tốc độ 5 mg/phút (không vượt quá 50 mg trong khoảng 10 phút).
Liều protamin dùng tùy thuộc vào liều heparin, đường dùng và thời gian kể từ khi bắt đầu dùng heparin. 1 mg protamin trung hòa xấp xỉ 100 đvqt heparin còn lại trong cơ thể. Tuy nhiên mỗi lần không tiêm quá 50 mg protamin.
Vì nồng độ của heparin ở trong máu giảm rất nhanh nên liều dùng của protamin cũng phải giảm nhanh theo thời gian đã trải qua kể từ khi tiêm heparin.
Phải điều chỉnh liều protamin sulfat theo thời gian cephalin hoạt hóa (TCA; aPTT).
Liều lượng:
Quá liều heparin tiêm tĩnh mạch: Sau khi tiêm heparin tĩnh mạch, liều protamin sulfat có thể điều chỉnh như sau:

Thời gian kể từ khi dùng liều heparin cuối cùng	Liều protamin (mg/100 đvqt heparin)
Ít hơn 30 phút	1
Từ 30 phút - 60 phút	0,5 đến 0,75
60 đến 120 phút	0,375 đến 0,5
Trên 120 phút	0,25 đến 0,375

Quá liều heparin truyền tĩnh mạch chậm: Tiêm tĩnh mạch protamin (tốc độ không quá 5 mg/phút), 25 - 50 mg một liều duy nhất khi dừng truyền heparin.
Quá liều heparin tiêm dưới da: Liều khởi đầu 25 - 50 mg, tiêm tĩnh mạch chậm (không quá 5 mg/phút) và tiếp theo truyền nhỏ giọt phần còn lại để trung hòa trong 8 - 16 giờ. Tối đa 50 mg.
Quá liều heparin phân tử lượng thấp tiêm dưới da: Tiêm tĩnh mạch chậm (tốc độ không quá 5 mg/phút) hoặc truyền tĩnh mạch liên tục, 1 mg protamin trung hòa xấp xỉ 100 đvqt enoxaparin natri hoặc tinzaparin natri, 71 đvqt bemiparin natri, 80 - 120 đvqt certoparin natri, 82 đvqt reviparin natri. Tối đa 50 mg.
Chú ý: Nửa đời của protamin phân tử lượng thấp dài nên ảnh hưởng của nó kéo dài tới 24 giờ sau khi dùng.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong tủ lạnh (2 - 8 °C) hoặc ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C, theo hướng dẫn của hãng sản xuất; tránh để đông băng.

Tương kỵ
Protamin sulfat tương kỵ với thuốc kháng sinh (ví dụ: Kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin và penicilin). Không được trộn lẫn với bất kỳ thuốc nào khác nếu không biết sự tương hợp của chúng.
Để truyền tĩnh mạch protamin sulfat được pha trong dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% trong nước.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Dùng quá liều, có thể gây chảy máu. Protamin có tác dụng chống đông máu yếu do có tương tác với tiểu cầu và với nhiều protein khác, trong đó có fibrinogen.
Điều trị: Truyền máu hoặc truyền huyết tương tươi để bù vào lượng máu đã mất. Nếu người bệnh bị hạ huyết áp thì cần phải truyền dịch, adrenalin, dobutamin hoặc dopamin để hồi phục.

Thông tin qui chế
Protamin sulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

PSEUDOEPHEDRIN

Tên chung quốc tế: Pseudoephedrine.

Mã ATC: R01BA02.

Loại thuốc: Thuốc giống thần kinh giao cảm, chống sung huyết mũi đường toàn thân.

Dạng thuốc và hàm lượng
Pseudoephedrin hydroclorid dạng uống:
Dung dịch 15 mg/5 ml; 30 mg/5 ml; 7,5 mg/0,8 ml;
Viên nén 30 mg, 60 mg;
Viên nén giải phóng kéo dài 120 mg;
Viên nén nhai 15 mg;
Viên nén có nhân giải phóng kéo dài 240 mg (với 180 mg phần nhân và 60 mg giải phóng ngay);
Viên nén bao phim giải phóng kéo dài 120 mg.
Pseudoephedrin hydroclorid dạng kết hợp:
Viên nang giải phóng kéo dài (60 mg với 6 mg brompheniramin maleat hoặc 120 mg với 12 mg brompheniramin maleat);
Viên nang mềm (30 mg với 200 mg ibuprofen);
Dung dịch (15 mg với 1 mg clorpheniramin maleat và 5 mg dextromethorphan hydrobromid)/5 ml;
Viên nén (30 mg với 325 mg acetaminophen; 30 mg với 2 mg clorpheniramin maleat và 200 mg ibuprofen; 30 mg với 200 mg ibuprofen; 60 mg với 2,5 mg triprolidin hydroclorid);
Viên nén giải phóng kéo dài (60 mg với 600 mg guaifenesin; 120 mg với 60 mg fexofenadin hydroclorid; 120 mg với 2,5 mg methscopolamin nitrat; 240 mg với 180 mg fexofenadin hydroclorid).

Pseudoephedrin sulfat dạng kết hợp:

Viên nén có nhân giải phóng kéo dài (chỉ dùng dạng sulfat): 120 mg với 2,5 mg desloratadin; 120 mg với 6 mg dexbrompheniramin maleat; 120 mg với 5 mg loratadin; 240 mg với 5 mg desloratadin; 240 mg với 10 mg loratadin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pseudoephedrin là một đồng phân lập thể của ephedrin, có tác dụng tương tự như ephedrin nhưng ít gây tăng tần số tim, tăng huyết áp và kích thích thần kinh trung ương hơn so với ephedrin. Pseudoephedrin có tác dụng trực tiếp đến các thụ thể alphaadrenergic, một phần lên thụ thể beta và cũng có tác dụng gián tiếp thông qua việc giải phóng norepinephrin từ nơi dự trữ. Pseudoephedrin kích thích trực tiếp trên thụ thể alpha ở niêm mạc đường hô hấp gây co mạch, làm giảm các triệu chứng sung huyết, phù nề niêm mạc mũi, làm thông thoáng đường thở, tăng dẫn lưu dịch mũi xoang.

Pseudoephedrin cũng có tác dụng trên vòi Eustache, cải thiện và làm thông vòi Eustache, cho phép lập lại cân bằng áp lực tai giữa khi có sự thay đổi áp suất bên ngoài (như khi máy bay hạ cánh, lặn dưới nước hoặc khi thở tăng áp). Pseudoephedrin cũng có thể làm giãn cơ trơn phế quản do kích thích thụ thể $beta_2$, tuy nhiên tác dụng này ít xảy ra khi uống.

Pseudoephedrin được dùng dưới dạng muối hydroclorid hay sulfat, dùng đơn độc hoặc phối hợp với một số thuốc khác như acetaminophen, clorpheniramin, desloratadin để làm giảm bớt các triệu chứng ngạt mũi, chảy nước mũi, hắt hơi do dị ứng hay không do dị ứng. Trong lâm sàng, uống 60 mg pseudoephedrin có hiệu quả làm đỡ ngạt mũi. Không giống các thuốc tại chỗ chống ngạt mũi, pseudoephedrin không gây hoặc ít gây hiện tượng ngạt mũi nặng trở lại khi ngừng thuốc. Không dùng pseudoephedrin để điều trị tắc mũi do viêm xoang.

Dược động học

Hấp thu: Pseudoephedrin được hấp thu dễ dàng và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Không có bằng chứng cho thấy pseudoephedrin có chuyển hóa qua gan bước đầu. Dung dịch uống với liều 60 mg hoặc 120 mg cho nồng độ đỉnh trong huyết tương theo thứ tự khoảng 180 - 300 hoặc 397 - 422 nanogam/ml, đạt được sau khi uống 1,39 - 2 giờ hoặc 1,84 - 1,97 giờ theo thứ tự. Dạng giải phóng kéo dài hấp thu chậm hơn và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 3,8 - 6,1 giờ. Dùng dung dịch uống pseudoephedrin hydroclorid 30 mg hoặc 60 mg cho trẻ em (6 - 12 tuổi), nồng độ đỉnh trong huyết tương theo thứ tự khoảng 244 hoặc 492 nanogam/ml, đạt được sau khi uống 2,1 giờ hoặc 2,4 giờ. Thức ăn làm chậm hấp thu thuốc nếu thuốc ở dạng dung dịch nhưng không ảnh hưởng đến hấp thu ở dạng giải phóng kéo dài. Nồng độ trong huyết tương của pseudoephedrin là 274 nanogam/ml cho tác dụng chống sung huyết mũi khoảng 57,2%. Sau khi uống 60 mg pseudoephedrin hydroclorid dạng viên nén hoặc dạng dung dịch, tác dụng xuất hiện sau 30 phút và kéo dài trong 4 - 6 giờ. Tác dụng này có thể tồn tại trong 8 giờ nếu uống 60 mg và 12 giờ nếu uống 120 mg dạng giải phóng kéo dài.

Phân bố: Sau khi uống một liều đơn pseudoephedrin hydroclorid 30 hoặc 60 mg dạng dung dịch cho trẻ em (6 - 12 tuổi), thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định theo thứ tự là 2,6 hoặc 2,4 lít/kg.

Mặc dù còn thiếu thông tin, song pseudoephedrin được cho là qua được nhau thai và dịch não tủy. Pseudoephedrin cũng qua được sữa mẹ, khoảng 0,5% liều uống qua được sữa mẹ trong vòng 24 giờ.

Thải trừ: Pseudoephedrin được chuyển hóa không hoàn toàn (dưới 1%) qua gan bởi N-demethyl hóa tạo thành chất không còn hoạt tính. Pseudoephedrin và chất chuyển hóa được đào thải qua nước tiểu, 55 - 96% liều dùng được đào thải dưới dạng không đổi. pH nước tiểu có thể ảnh hưởng đến thải trừ của pseudoephedrin, nửa đời kéo dài trong môi trường kiềm (pH 8) và rút ngắn trong môi trường acid (pH 5). Nửa đời thay đổi từ 3 - 6 hoặc 6 - 9 giờ khi pH nước tiểu là 5 hoặc 8 tương ứng. Hệ số thanh thải thận của pseudoephedrin là 7,3 - 7,6 ml/phút/kg ở người lớn. Cho trẻ em 6 - 12 tuổi uống một liều đơn 30 hoặc 60 mg pseudoephedrin hydroclorid dưới dạng dung dịch, hệ số thanh thải toàn cơ thể nhanh hơn so với ở người lớn, khoảng 10,3 hoặc 9,2 ml/phút/kg theo thứ tự.

Chỉ định

Dùng đường uống để:

Làm giảm tạm thời các triệu chứng sung huyết mũi đi kèm với viêm mũi dị ứng, viêm mũi vận mạch hoặc viêm mũi cấp do cảm lạnh.

Phòng chấn thương màng nhĩ do thay đổi áp suất không khí (khi đi máy bay hoặc khi lặn ở người lớn).

Chống chỉ định

Tăng huyết áp nặng.

Bệnh mạch vành nặng.

Glôcôm góc đóng.

Bí tiểu.

Đang dùng hoặc mới dùng (trong vòng 2 tuần) thuốc ức chế MAO.

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Cũng như các thuốc giống thần kinh giao cảm khác, pseudoephedrin cần thận trọng với các bệnh nhân tăng năng tuyến giáp, đái tháo đường, tăng huyết áp, thiếu máu cơ tim, phì đại tuyến tiền liệt gây đái khó.

Cần thận trọng khi dùng viên pseudoephedrin dạng giải phóng kéo dài đối với người bệnh có hẹp/tắc nghẽn dạ dày - ruột.

Trừ khi được thầy thuốc hướng dẫn, tất cả những người bệnh tự ý dùng pseudoephedrin được khuyên ngừng thuốc nếu thấy xuất hiện các triệu chứng như dễ cáu gắt, căng thẳng, chóng mặt, mất ngủ, hoặc khi triệu chứng sung huyết mũi vẫn tồn tại quá 7 ngày hoặc kèm theo sốt. Những bệnh nhân dùng viên giải phóng kéo dài cần ngừng thuốc và tham vấn ý kiến bác sĩ nếu thấy đau bụng hoặc nôn kéo dài.

Thận trọng khi dùng thuốc cho trẻ em dưới 2 tuổi và người già trên 60 tuổi vì nguy cơ độc tính cao. Thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh suy thận vừa hoặc nặng.

Phải thận trọng khi dùng pseudoephedrin vì có khả năng sử dụng sai mục đích (làm thuốc kích thích thần kinh và có khả năng lạm dụng thuốc).

Thời kỳ mang thai

Các amin giống thần kinh giao cảm là những chất có thể gây quái thai ở một số loài động vật, tuy nhiên chưa tìm thấy mối quan hệ rõ ràng giữa khả năng gây dị tật thai với pseudoephedrin cho người. Có thể thấy tật nứt thành bụng bẩm sinh xảy ra ở trẻ sơ sinh khi mẹ dùng thuốc trong 3 tháng đầu nhưng rất hiếm. Tuy vậy, vẫn cần thận trọng khi dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Pseudoephedrin qua được sữa mẹ, khoảng 0,5% liều uống qua được sữa mẹ trong vòng 24 giờ. Tuy nhiên, nhiều ý kiến cho rằng nồng độ thực tế của pseudoephedrin không đủ cao để có thể gây những cảnh báo đặc biệt cho trẻ bú mẹ, không có những thay đổi đáng kể cho trẻ khi mẹ dùng thuốc. Nhìn chung, pseudoephedrin vẫn dùng được cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hạn chế chính của liệu pháp chống sung huyết mũi dùng tại chỗ bằng các thuốc co mạch giống thần kinh giao cảm là gây hiện tượng hồi ứng, làm bệnh trở lại nặng thêm khi ngừng thuốc. Tuy nhiên, với đường uống, ít gây hiện tượng hồi ứng hơn so với đường dùng tại chỗ, nhưng ít hiệu quả hơn so với thuốc dùng tại chỗ.

Thường gặp, ADR > 1/100

Nhịp tim nhanh, lo lắng, bồn chồn, mất ngủ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Ảo giác, ban đỏ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Glôcôm góc đóng, bí tiểu.

Liều lượng và cách dùng

Pseudoephedrin được uống dưới dạng muối hydroclorid hoặc muối sulfat.

Giảm sung huyết mũi và các rối loạn đường hô hấp trên:

Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi là 60 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày. Liều tối đa là 240 mg/ngày.

Trẻ em 6 - 11 tuổi: 30 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày, liều tối đa là 120 mg/ngày.

Trẻ em 2 - 5 tuổi: 15 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày, liều tối đa là 60 mg/ngày.

Trẻ em dưới 2 tuổi: Không có liều cụ thể được khuyến cáo. Cần tham vấn bác sĩ nhi khoa.

Dạng giải phóng kéo dài chỉ dùng cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi (không được nhai, phải uống cả viên): Liều thường dùng loại viên 120 mg là mỗi lần 1 viên, cứ 12 giờ một lần. Loại 240 mg viên nén có nhân giải phóng kéo dài (180 mg phần nhân và 60 mg giải phóng ngay ở phần vỏ ngoài), mỗi ngày 1 viên. Không nên dùng quá liều chỉ định. Cần ngừng thuốc và tham khảo ý kiến bác sĩ nếu triệu chứng tồn tại quá 7 ngày hoặc có kèm theo sốt.

Viêm tai do chấn thương áp lực:

Phòng ngừa viêm tai do chấn thương áp lực khi đi máy bay hoặc khi lặn.

Chỉ dùng ở người lớn. Liều thường dùng là 120 mg (viên nén giải phóng kéo dài) 30 phút trước khi lên máy bay hoặc 60 mg, 30 phút trước khi lặn.

Tương tác thuốc

Với các thuốc giống thần kinh giao cảm khác: Cần hết sức thận trọng vì hiệp đồng tác dụng và tăng độc tính, tốt nhất là không nên phối hợp.

Các thuốc ức chế MAO (IMAO): Không dùng cùng hoặc chỉ dùng cách ít nhất 2 tuần sau khi ngừng thuốc IMAO vì có thể gây cơn tăng huyết áp.

Thuốc khác: Các thuốc ức chế thụ thể beta-adrenergic như propranolol có thể làm tăng tác dụng tăng huyết áp của pseudoephedrin. Pseudoephedrin có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của reserpin, methyldopa, mecamylamin hydroclorid.

Độ ổn định và bảo quản

Pseudoephedrin hydroclorid cần bảo quản ở 15 - 30 ^{o}C, tránh ánh sáng. Dung dịch pseudoephedrin không được để đóng băng.

Pseudoephedrin sulfat dạng viên giải phóng kéo dài nên bảo quản ở 2 - 25 ^{o}C và tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện quá liều pseudoephedrin thường thấy bởi các dấu hiệu đặc trưng sau: Đau đầu, giãn đồng tử, nôn, buồn nôn, vã mồ hôi, tăng huyết áp, ngoại tâm thu thất, nhịp tim nhanh, thiếu máu cơ tim, kích động, loạn thần và động kinh. Chảy máu nội sọ, được cho là do tác dụng trực tiếp lên mạch máu não, cũng đã được báo cáo.

Điều trị quá liều pseudoephedrin chủ yếu là loại trừ thuốc ra khỏi cơ thể (dùng than hoạt) và điều trị hỗ trợ. Không dùng ipeca vì nguy cơ gây co giật và tăng áp lực nội sọ. Rửa dạ dày cũng có thể làm tăng áp lực nội sọ. Nếu có tăng áp nội sọ, trước hết phải điều trị tăng huyết áp (dùng natri nitroprusiat). Nếu tim nhanh, dùng esmolol chẹn beta tác dụng ngắn, hoặc labetalol có tác dụng đối kháng cả hai alpha và beta nhưng beta mạnh hơn. Cũng có thể dùng thuốc chẹn calci và nitrat để điều trị tăng huyết áp. Điều trị vật vã, loạn thần bằng benzodiazepin.

Thông tin quy chế

Pseudoephedrin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Artenfed F; Pseudofed.

PYRANTEL

Tên chung quốc tế: Pyrantel.

Mã ATC: P02CC01.

Loại thuốc: Thuốc trị giun.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 125 mg, 250 mg.

Hỗn dịch uống 50 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pyrantel là một thuốc diệt giun có hiệu quả cao với giun đũa *(Ascaris lumbricoides),* giun kim *(Enterobius vermicularis), Trichostrongylus* spp., giun xoắn *(Trichinella spiralis)* và giun móc *(Ancylostoma duodenale, Necator americanus*), mặc dù tác dụng trên *Necator americanus* không bằng *Ancylostoma duodenale*. Pyrantel không có tác dụng trên giun tóc *Trichuris trichiura*.

Pyrantel có tác dụng phong bế thần kinh - cơ khử cực trên các loại giun nhạy cảm với thuốc thông qua giải phóng acetylcholin và ức chế cholinesterase, kết quả là kích thích thụ thể nicotin ở hạch của giun nhạy cảm, làm giun bị liệt cứng. Sau đó, giun sẽ bị tống ra ngoài do nhu động ruột. Pyrantel hấp thu kém qua đường tiêu hóa. Sau khi uống một liều duy nhất 11 mg/kg, nồng độ đỉnh trong huyết tương là 50 - 130 nanogam/ml trong vòng 1 - 3 giờ. Thuốc hấp thu vào cơ thể, được chuyển hóa một phần ở gan. Khoảng trên một nửa liều dùng thấy ở dạng không biến đổi trong phân sau khi uống. Dưới 7% liều dùng được đào thải ra nước tiểu dưới dạng không biến đổi và dạng chuyển hóa.

Chỉ định

Pyrantel được dùng cho cả người lớn lẫn trẻ em để điều trị nhiễm một hoặc nhiều loại giun sau đây: Giun đũa, giun móc, giun kim, giun *Trichostrongylus colubriformis* và *T. orientalis*.

Chống chỉ định

Quá mẫn với pyrantel.

Không dùng cho trẻ em dưới 2 tuổi vì chưa xác định được độ an toàn ở lứa tuổi này.

Thận trọng

Cần thận trọng với người bệnh bị tổn thương chức năng gan.

Vệ sinh thật kỹ nơi ở và quần áo để diệt hết trứng giun kim đề phòng tái nhiễm.

Thời kỳ mang thai

Việc dùng pyrantel cho người mang thai còn chưa được nghiên cứu kỹ. Cho đến nay chưa thấy thông báo về nguy hại cho trẻ sơ sinh khi bà mẹ đã dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên chỉ nên dùng khi thật cần thiết sau 3 tháng đầu của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa biết thuốc tiết vào sữa với mức độ nào, nhưng do thuốc được hấp thu rất kém nên nồng độ thuốc trong sữa có thể không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của pyrantel thường nhẹ và thoáng qua. Pyrantel dung nạp tốt và không làm biến màu niêm mạc miệng khi uống, cũng như không làm quần áo bị biến màu khi dính bẩn phân.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn (4%), ỉa chảy (4%), đau bụng (4%), nôn (2%).

TKTW: Đau đầu (3%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chán ăn, sốt.

TKTW: Tình trạng buồn ngủ, có người lại mất ngủ, chóng mặt, hoa mắt.

Da: Phát ban.

Gan: Tăng aspartat aminotransferase (AST).

Liều lượng và cách dùng

Pyrantel thường dùng dưới dạng muối pamoat (còn gọi là embonat). Hàm lượng tính theo pyrantel base; 2,9 g pyrantel embonat tương đương với 1 g pyrantel.

Nhiễm giun đũa, giun kim, giun móc, giun *Trichostrongylus:* Dùng liều duy nhất 10 mg (dạng base)/kg. Hiệu quả diệt giun sẽ cao hơn nếu nhắc lại liều trên sau 2 - 4 tuần điều trị.

Nhiễm giun móc: Dùng liều duy nhất 20 mg/kg/ngày, trong 2 ngày liên tiếp; hoặc 10 mg/kg/ngày, trong 3 ngày liên tiếp.

Nhiễm giun đũa đơn độc: Dùng liều duy nhất 5 mg/kg. Trong chương trình điều trị cho toàn dân chống nhiễm giun đũa: Dùng liều duy nhất 2,5 mg/kg, 3 - 4 lần trong 1 năm.

Nhiễm giun xoắn: Dùng liều 10 mg/kg/ngày trong 5 ngày liên tiếp. Tốt nhất là dùng thuốc giữa các bữa ăn, trước và sau khi dùng thuốc không cần phải theo chế độ ăn uống đặc biệt, không nhịn đói và không cần dùng thêm thuốc tẩy.

Tương tác thuốc

Piperazin và pyrantel pamoat có tác dụng đối kháng trên giun nên không dùng phối hợp.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30 ºC, tránh ẩm.

Thông tin qui chế

Pyrantel embonat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013. Pyrantel có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Hatamintox; Helmintox; Panatel-125; Pyrantelum Madana.

PYRAZINAMID

Tên chung quốc tế: Pyrazinamide.

Mã ATC: J04AK01.

Loại thuốc: Thuốc chống lao.

Dạng dùng và hàm lượng

Viên nén: 0,5 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pyrazinamid, một dẫn xuất của niacinamid là một thuốc chống lao tổng hợp. Thuốc được dùng trong phác đồ điều trị nhiều thuốc để chống lao, chủ yếu dùng trong 8 tuần đầu của hóa trị liệu ngắn ngày. Pyrazinamid có thể kìm khuẩn hoặc diệt khuẩn, phụ thuộc vào nồng độ thuốc đến được vị trí nhiễm khuẩn và tính nhạy cảm của vi khuẩn. *In vitro* và *in vivo*, thuốc chỉ tác dụng ở pH acid nhẹ. Cơ chế tác dụng chính xác chưa biết đầy đủ. Tác dụng diệt *Mycobacterium* phụ thuộc một phần vào sự chuyển đổi của thuốc thành acid pyrazinoic (POA). Các chủng *M. tuberculosis* nhạy cảm với thuốc tạo ra pyrazinamidase, một enzym khử amin của pyrazinamid thành POA. POA có hoạt tính đặc hiệu kháng *M. tuberculosis*. Ngoài ra, POA cũng hạ thấp pH môi trường xuống dưới pH cần thiết cho sự phát triển của *M. tuberculosis,* góp phần vào hoạt tính kháng khuẩn của thuốc. Pyrazinamid có tác dụng diệt trực khuẩn lao (*Mycobacterium tuberculosis*), nhưng không có tác dụng với các *Mycobacterium* khác hoặc các vi khuẩn khác *in vitro*. Pyrazinamid được xem là thuốc chống lao hàng đầu cho tất cả các dạng lao do *Mycobacterium tuberculosis* đã biết hoặc được cho là nhạy cảm với thuốc. Pyrazinamid đặc biệt hữu ích trong điều trị viêm màng não do lao vì thuốc thẩm thấu tốt qua màng não. Ngoài ra, pyrazinamid còn được dùng trong nhiều phác đồ điều trị đa thuốc được sử dụng trong quản lý bệnh nhân điều trị thất bại hoặc bệnh lao phổi kháng thuốc. Nồng độ tối thiểu ức chế trực khuẩn lao là dưới 20 microgam/ml ở pH 5,6; thuốc hầu như không tác dụng ở pH trung tính.

Pyrazinamid có tác dụng với trực khuẩn lao còn tồn tại trong môi trường nội bào có tính acid của đại thực bào. Đáp ứng viêm ban đầu với hóa trị liệu làm tăng số vi khuẩn trong môi trường acid. Khi đáp ứng viêm giảm và pH tăng thì hoạt tính diệt khuẩn của pyrazinamid giảm. Tác dụng phụ thuộc vào pH giải thích hiệu lực lâm sàng của thuốc trong giai đoạn 8 tuần đầu hóa trị liệu ngắn ngày. Trực khuẩn lao kháng thuốc nhanh khi dùng pyrazinamid đơn độc.

Dược động học

Pyrazinamid được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được 2 giờ sau khi uống một liều 1,5 g là khoảng 33 microgam/ml và với liều 3 g là 59 microgam/ml. Nồng độ trong huyết tương của acid pyrazinoic, chất chuyển hóa chính của pyrazinamid thường lớn hơn nồng độ thuốc mẹ và đạt đỉnh trong vòng 48 giờ sau khi uống. Thuốc phân bố vào các mô và dịch của cơ thể kể cả gan, phổi, dịch não tủy. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy tương đương với nồng độ ổn định trong huyết tương ở những người bệnh viêm màng não. Pyrazinamid gắn với protein huyết tương khoảng 50%; thuốc phân bố vào sữa.

Nửa đời thải trừ của thuốc là 9 - 10 giờ, dài hơn khi bị suy thận hoặc suy gan. Pyrazinamid bị thủy phân ở gan thành chất chuyển hóa chính có hoạt tính là acid pyrazinoic, chất này sau đó bị hydroxyl hóa thành acid 5-hydroxy pyrazinoic, là chất đào thải chủ yếu. Thuốc đào thải qua thận, chủ yếu do lọc ở cầu thận. Khoảng 70% liều uống đào thải trong vòng 24 giờ chủ yếu ở dạng chuyển hóa và khoảng 4% ở dạng không chuyển hóa. Pyrazinamid được loại bỏ bằng thẩm tách.

Chỉ định

Pyrazinamid được chỉ định để điều trị lao các thể mới chẩn đoán do *M. tulerculosis* đã biết hoặc cho rằng nhạy cảm, phối hợp với các thuốc chống lao khác (ít nhất 3 thuốc) trong giai đoạn đầu (2 tháng) của liệu trình chống lao ngắn (6 - 8 tháng). Ngoài ra, pyrazinamid còn được dùng trong phác đồ điều trị lao kháng thuốc. Chương trình chống lao Việt Nam dùng phối hợp pyrazinamid với isoniazid, streptomycin và rifampicin trong giai đoạn đầu.

Chống chỉ định

Tổn thương gan nặng, bệnh gút cấp hoặc urê huyết cao, loạn chuyển hóa porphyrin, mẫn cảm với thuốc hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Người bệnh có tiền sử đái tháo đường (khó kiểm soát bệnh đái tháo đường khi dùng pyrazinamid), viêm khớp, tiền sử bệnh gút (tránh dùng khi có cơn cấp tính) cấp, suy thận (có thể cần phải giảm liều ở người có tổn thương thận). Thận trọng với người có rối loạn chức năng gan, nên đánh giá chức năng gan trước và thường xuyên trong quá trình điều trị. Hội Lồng ngực Anh khuyến cáo nên tạm ngừng sử dụng pyrazinamid nếu nồng độ enzym aminotransferase trong huyết tương cao gấp 5 lần giới hạn trên bình thường hoặc nếu nồng độ bilirubin tăng cho đến khi chức năng gan trở lại bình thường. WHO khuyến cáo không được dùng lại pyrazinamid nếu viêm gan dẫn tới vàng da lâm sàng. Ở trẻ em, ngừng sử dụng pyrazinamid nếu có các triệu chứng như buồn nôn liên tục, nôn, khó chịu hoặc vàng da tiến triển.

Thời kỳ mang thai

Có thể dùng pyrazinamid cho người mang thai, phối hợp với rifampicin và isoniazid.

Thời kỳ cho con bú

Pyrazinamid tiết vào sữa mẹ với lượng nhỏ, người mẹ cho con bú có thể dùng pyrazinamid.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thông thường nhất là gây độc cho gan và phụ thuộc vào liều dùng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Gan: Viêm gan.

Chuyển hóa: Tăng acid uric máu có thể gây cơn gút.

Cơ xương, khớp: Đau các khớp lớn và nhỏ, đau cơ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Khớp xương: Viêm khớp.

TKTW: Sốt.

Chuyển hóa: Thiếu máu nguyên hồng cầu, giảm tiểu cầu, gan to, lách to, vàng da.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn.

Chuyển hóa: Loạn chuyển hóa porphyrin.

Tiết niệu: Khó tiểu tiện, viêm thận kẽ.

Da: Mẫn cảm ánh sáng, ngứa, phát ban.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần kiểm tra chức năng gan trước, trong và sau khi điều trị với pyrazinamid. Nếu có dấu hiệu tổn thương gan nặng, phải ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng: Giai đoạn đầu trong liệu pháp phối hợp.

Người lớn:

Điều trị hàng ngày: 15 - 30 mg/kg (tối đa 3 g), 1 lần/ngày.

Điều trị cách quãng: 50 - 70 mg/kg, 2 lần/tuần.

Trẻ em:

Điều trị hàng ngày: 15 - 30 mg/kg (tối đa 2 g/ngày), 1 lần/ngày.

Điều trị cách quãng: 50 mg/kg (tối đa 2 g/lần), 2 lần/tuần.

Nhiễm/phơi nhiễm HIV: 20 - 40 mg/kg/liều, 1 lần/ngày (tối đa 2 g/ngày).

WHO khuyến cáo liều cho cả người lớn và trẻ em: 25 mg/kg/ngày, 1 lần/ngày khi điều trị hàng ngày hoặc 35 mg/kg/ngày khi điều trị cách quãng, tuần 3 lần.

Điều chỉnh liều cho người suy thận: Người lớn nếu Cl_{cr} < 30 ml/phút hoặc đang chạy thận: 25 - 35 mg/kg/lần, 3 lần/tuần sau khi chạy thận.

Cách dùng:

Để tránh trực khuẩn đột biến kháng thuốc trong điều trị bệnh lao, không bao giờ chỉ dùng một loại thuốc (đơn trị liệu) mà phải có sự phối hợp pyrazinamid với các thuốc có tác dụng khác, nhất là trong giai đoạn điều trị tấn công ban đầu. Điều trị bệnh lao có 2 giai đoạn: Giai đoạn tấn công ban đầu (thường là 2 tháng, có khi 3 tháng) và giai đoạn duy trì (thường là 4 - 5 hoặc 6 tháng). Hiện nay, WHO đề ra cho các Chương trình chống lao quốc gia một số công thức điều trị lao. Từng Chương trình chống lao quốc gia, tùy theo tình hình bệnh tật, khả năng cung ứng của ngân sách quốc gia, tình hình trang thiết bị y tế và tổ chức mạng lưới chống lao của nước mình mà lựa chọn dùng những công thức thích hợp. Các công thức đó là:

2 EHRZ (SHRZ)/6 HE hoặc 2 EHRZ (SHRZ)/4 HR hoặc 2 EHRZ (SHRZ)/4 H_3R_3 dùng cho lao mới được phát hiện và điều trị lần đầu: Lao phổi, đờm BK soi trực tiếp (+), lao phổi, đờm BK soi trực tiếp (-) nhưng diện tổn thương rộng và lao ngoài phổi thể nặng.

2 HRZ/6 HE hoặc 2 HRZ/4 HR hoặc 2 HRZ/4 H_3R_3 dùng cho lao phổi mới được phát hiện, đờm BK soi trực tiếp (-) diện tổn thương hẹp và lao ngoài phổi thể nhẹ.

2 SHRZE/1 HRZE/5 $H_3R_3E_3$ hoặc 2 SHRZE/1 HRZE/5 HRE dùng cho những trường hợp điều trị thất bại, bỏ dở điều trị hoặc tái phát khi đã được dùng một trong các công thức điều trị lần đầu.

Ở Việt Nam, chương trình chống lao quốc gia đã và đang dùng công thức 2 S(E)HRZ/6 HE hoặc 2 S(E)RHZ/4RH (chỉ áp dụng khi thực hiện kiểm soát trực tiếp cả giai đoạn duy trì) để điều trị lao mới phát hiện và công thức 2 SHRZE/1 HRZE/5 $H_3R_3E_3$ để điều trị lao tái phát, thất bại điều trị, điều trị lại sau bỏ trị, một số thể lao nặng. Công thức 2 HRZE/4 HR hoặc 2 HRZ/4 HR được dùng điều trị lao trẻ em, nhưng đối với thể nặng có thể bổ sung thêm S vào giai đoạn tấn công ban đầu. Để điều trị lao ở phụ nữ có thai hoặc cho con bú, dùng công thức 2 RHZE/4RH; công thức 2 RHZ/4RH cho người suy thận.

Chú thích cho các phác đồ trên:

Mã chuẩn dùng cho các công thức điều trị lao. Mỗi thuốc chống lao có một tên viết tắt bằng chữ cái: H = isoniazid, R = rifampicin, S = streptomycin, Z = pyrazinamid, E = ethambutol. Một công thức có 2 giai đoạn được phân cách bởi dấu "/". Con số đứng trước một giai đoạn là thời gian của giai đoạn đó tính bằng tháng. Con số đứng dưới và sau một chữ cái là số lần dùng thuốc đó trong một tuần. Nếu không có con số nào đứng dưới và sau một chữ cái thì thuốc đó được dùng điều trị hàng ngày. Các thuốc để lựa chọn dùng thay thế được biểu thị bằng chữ cái ở trong các ngoặc đơn.

Tương tác thuốc

Pyrazinamid làm tăng acid uric huyết và làm giảm hiệu quả của các thuốc trị bệnh gút như alopurinol, colchicin, probenecid, sulfinpyrazon. Sự tương tác phức tạp xảy ra khi pyrazinamid và probenecid được dùng cho người bị bệnh gút đã được nghiên cứu. Sự bài tiết của urat qua nước tiểu phụ thuộc liều dùng và thời gian dùng của 2 loại thuốc này. Probenecid ngăn chặn sự bài tiết của pyrazinamid. Một nghiên cứu dược động học đã phát hiện rằng, alopurinol làm tăng nồng độ acid pyrazinoic (chất chuyển hóa chính của pyrazinamid), do đó, alopurinol cũng không phù hợp để điều trị tăng acid uric huyết do pyrazinamid gây ra.

Pyrazinamid làm giảm nồng độ ciclosporin khi dùng đồng thời. Phải theo dõi nồng độ ciclosporin trong huyết thanh.

Nồng độ của pyrazinamid bị giảm khi dùng với các thuốc kháng virus (zidovudin).

Pyrazinamid có tác dụng hiệp đồng kháng vi khuẩn lao với clarithromycin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong bao bì kín, để ở 15 - 30 ºC.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường, như AST, ALT tăng. Tăng tự phát này trở lại bình thường khi ngừng dùng thuốc.

Xử trí: Rửa dạ dày, điều trị hỗ trợ. Có thể thẩm tách phúc mạc hoặc thẩm tách máu để loại bỏ pyrazinamid.

Thông tin qui chế

Pyrazinamid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Pyrabru; Pyrafat; PZA 500.

PYRIDOSTIGMIN BROMID

Tên chung quốc tế: Pyridostigmine bromide.

Mã ATC: N07AA02.

Loại thuốc: Thuốc kháng cholinesterase, thuốc chống nhược cơ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ống tiêm 5 mg/ml (2 ml).
Siro 60 mg/5 ml.
Viên nén 60 mg.
Viên nén giải phóng kéo dài 180 mg (60 mg được giải phóng ngay lập tức và 120 mg giải phóng sau 8 - 12 giờ).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pyridostigmin bromid là một chất kháng cholinesterase, do đó ức chế sự thủy phân của acetylcholin. Cơ chế tác dụng là cạnh tranh với acetylcholin gắn với enzym cholinesterase, do đó acetylcholin tích lũy ở các synap thần kinh phó giao cảm và tác dụng của nó được kéo dài và tăng lên. Với bản chất là một hợp chất amoni bậc bốn, pyridostigmin bromid gây ức chế thuận nghịch hoạt tính enzym cholinesterase có tác dụng giống neostigmin, nhưng tác dụng xuất hiện chậm và kéo dài hơn, vì thế thuốc được dùng chủ yếu trong điều trị bệnh nhược cơ. Khoảng cách giữa các liều của pyridostigmin dài hơn so với neostigmin, tạo thuận lợi trong điều trị bệnh nhược cơ. Vì thế có thể kết hợp pyridostigmin với neostigmin trong điều trị bệnh nhược cơ, thí dụ dùng pyridostigmin trong ngày và tối, neostigmin dùng vào buổi sáng.

Thuốc gây đáp ứng cholinergic toàn thân bao gồm tăng trương lực cơ xương và cơ ruột, co đồng tử, co thắt tử cung, co thắt phế quản, chậm nhịp tim, tăng tiết ở các tuyến ngoại tiết. Pyridostigmin có tác dụng giống cholin trực tiếp trên cơ xương.

Dược động học:

Pyridostigmin được hấp thu ít qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng đường uống của pyridostigmin chỉ khoảng 10 - 20%. Pyridostigmin được hấp thu nhiều nhất ở tá tràng.

Pyridostigmin phân bố ở dịch ngoại bào. Thuốc không vào được hệ TKTW. Thuốc qua nhau thai và làm giảm hoạt tính cholinesterase huyết tương thai nhi sau khi mẹ uống thuốc liều cao. Thể tích phân bố khoảng 19 ± 12 lít.

Pyridostigmin bị thủy phân bởi cholinesterase và cũng bị chuyển hóa ở gan.

Khoảng 80 - 90% pyridostigmin được bài tiết qua thận ở dạng không chuyển hóa, thuốc và chất chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 1,05 - 1,86 giờ khi tiêm tĩnh mạch trong khi đó khi sử dụng thuốc qua đường uống thì nửa đời thải trừ kéo dài khoảng 3 giờ. Đặc biệt ở các người bệnh mất chức năng thận thì nửa đời thải trừ có thể kéo dài tới 6,3 giờ. Một phần rất nhỏ được thải qua sữa.

Pyridostigmin bắt đầu có tác dụng sau 15 - 30 phút khi sử dụng qua đường uống hoặc tiêm bắp và sau 2 - 5 phút khi tiêm tĩnh mạch và kéo dài trong 6 - 8 giờ đối với đường uống, 2 - 3 giờ với đường tiêm tĩnh mạch.

Chỉ định

Bệnh nhược cơ.
Quá liều thuốc giãn cơ kiểu khử cực.
Các trường hợp liệt ruột hoặc bí tiểu sau phẫu thuật.
Đề phòng nhiễm độc thần kinh do phơi nhiễm khí ga (Hội chứng Soman trong quân đội).

Chống chỉ định

Quá mẫn với các thuốc kháng cholinesterase.
Người tắc ruột và tắc đường tiết niệu kiểu cơ học.

Thận trọng

Người động kinh, hen phế quản, nhịp tim chậm, mới tắc mạch vành, cường đối giao cảm, cường tuyến giáp, loạn nhịp tim hoặc loét dạ dày. Tránh uống liều cao ở những người mắc chứng ruột kết to hoặc giảm nhu động dạ dày - ruột.

Ở một số người, pyridostigmin bromid kéo dài tác dụng hơn neostigmin nên thường hay xảy ra các cơn tăng acetylcholin.

Khi sử dụng pyridostigmin để điều trị bệnh nhược cơ, cần lưu ý rằng, với cùng một liều thuốc kháng cholinesterase, có thể có những đáp ứng khác nhau ở những nhóm cơ riêng biệt: Gây yếu ở một nhóm cơ này trong khi đó lại làm tăng lực cơ ở nhóm khác. Những cơ ở cổ và các cơ nhai, nuốt thường là nhóm cơ đầu tiên bị yếu đi khi dùng thuốc quá liều. Phải đo dung tích sống bất cứ khi nào tăng liều để có thể điều chỉnh liều thuốc kháng cholinesterase nhằm đảm bảo tốt chức năng hô hấp.

Pyridostigmin qua được nhau thai và bài tiết vào sữa mẹ, vì thế phải sử dụng thận trọng đối với người mang thai và cho con bú.

Sử dụng thuốc có tác dụng chống tiết cholin hoặc tác dụng giống như atropin phải hết sức cẩn thận, khi người bệnh cũng được điều trị bằng pyridostigmin vì các triệu chứng quá liều có thể bị che lấp bởi pyridostigmin, hoặc ngược lại, các triệu chứng dùng pyridostigmin quá liều cũng có thể bị che lấp bởi atropin và các thuốc giống atropin.

Thời kỳ mang thai

Tính an toàn của pyridostigmin ở người mang thai vẫn chưa được xác định. Những thuốc kháng cholinesterase có thể gây kích thích tử cung và gây đẻ non khi tiêm tĩnh mạch cho người mang thai gần kỳ sinh. Tuy nhiên, pyridostigmin đã được sử dụng trong thai kỳ mà không gây dị dạng cho thai.

Đã quan sát được tình trạng yếu cơ tạm thời ở khoảng 10 - 20% trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng thuốc kháng cholinesterase để điều trị bệnh nhược cơ. Vì vậy, việc sử dụng pyridostigmin cho người mang thai cần phải cân nhắc giữa lợi ích và nguy hại cho mẹ và con. Khi cần thiết phải sử dụng pyridostigmin cho người mẹ bị nhược cơ, có thể sử dụng một liều 1 giờ trước khi chuyển dạ ở giai đoạn hai để dễ dàng sinh nở và cần theo dõi trẻ sơ sinh trong suốt quá trình và ngay sau sinh.

Thời kỳ cho con bú

Pyridostigmin bài tiết một phần vào sữa mẹ, vì vậy không nên dùng khi cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR hay gặp nhất là nôn. ADR thường liên quan tới quá liều và thường thuộc 2 kiểu: Các triệu chứng giống muscarin và các triệu chứng giống nicotin.

Triệu chứng chính của quá liều trong trường hợp bệnh nhược cơ là làm tăng yếu cơ.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Tăng tiết mồ hôi, chán ăn.

Tuần hoàn: Nhịp tim chậm, nhưng thỉnh thoảng lại có giai đoạn nhịp tim nhanh.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, tăng nhu động, đau bụng, tiết nước bọt.

Hô hấp: Tăng tiết dịch, co thắt phế quản, viêm mũi.
Thần kinh: Yếu cơ, liệt nhẹ, co giật, co cứng cơ cục bộ.
Tiết niệu - sinh dục: Tiểu tiện không chủ động.
Mắt: Co đồng tử, tăng tiết nước mắt, mờ mắt, viêm kết mạc.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Toàn thân: Chóng mặt.
Tuần hoàn: Tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp.
TKTW: Thao thức, mất ngủ.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Da: Ngoài da, rụng tóc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Pyridostigmin bromid có thể uống hoặc tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch rất chậm.

Liều lượng:

Điều trị chứng nhược cơ: Liều lượng có thể thay đổi từng ngày, tùy theo tình trạng sức khỏe về thể chất và tinh thần của người bệnh. Liều phải điều chỉnh để người bệnh có mức liều cao lúc phải gắng sức nhiều (thí dụ 30 - 45 phút trước khi ăn để giúp người bệnh khi khó nuốt). Pyridogtigmin uống cùng với sữa hoặc thức ăn gây ít tác dụng phụ muscarinic.

Dạng uống (siro và viên nén)

Người lớn và thiếu niên: Có sự dao động liều lớn đối với từng bệnh nhân, mức liều thường từ 60 - 1 500 mg/ngày và chia làm 5 - 6 liều. Liều thường dùng là 600 mg/ngày. Trước hết dùng liều 30 - 60 mg, cách 3 - 4 giờ một lần. Sau đó, liều duy trì: 60 - 1 200 mg/ngày (thường dùng 600 mg).

Trẻ em: Tổng liều hàng ngày thường là 7 mg/kg thể trọng (hoặc 200 mg/m^2 diện tích cơ thể) chia làm 5 hoặc 6 lần. Có thể dùng liều đầu tiên là 30 mg cho trẻ dưới 6 tuổi hoặc 60 mg cho trẻ 6 - 12 tuổi. Liều này được tăng thêm dần 15 - 30 mg hàng ngày, cho đến khi đạt được hiệu quả mong muốn, nhưng tổng liều không vượt quá 360 mg/ngày.

Dạng uống, tác dụng kéo dài (viên nén giải phóng hoạt chất từ từ)

Điều trị bệnh nhược cơ nặng:

Người lớn và thiếu niên: 180 - 540 mg/lần; 1 hoặc 2 lần/ngày, cách nhau ít nhất 6 giờ.

Dạng tiêm (Tiêm tĩnh mạch rất chậm hoặc tiêm bắp)

Người lớn và thiếu niên: 2 mg/lần; tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, cách 2 - 4 giờ/lần (xấp xỉ 1/30 của liều uống thường dùng) và cần theo dõi chặt chẽ các phản ứng cường giao cảm.

Trẻ em: 50 - 150 microgam/kg thể trọng, tiêm bắp 4 - 6 giờ/lần.

Trẻ sơ sinh: Neostigmin thường được ưa dùng hơn, tuy pyridostigmin cũng đã được dùng. Liều từ 50 - 150 microgam/kg, tiêm bắp hoặc 5 - 10 mg uống cách 4 - 6 giờ/lần. Ít khi phải điều trị quá 8 tuần tuổi.

Ghi chú: Trên thực tế, có thể sử dụng dung dịch pyridostigmin 0,25% - 0,5% để kích thích ruột khi bị liệt ruột sau phẫu thuật (tiêm dưới da, 1 - 3 ống/ngày; ống 1 ml; 0,1%).

Chú ý: Tiêm tĩnh mạch atropin sulphat (0,6 - 1,2 mg) ngay trước khi tiêm pyridostigmin để giảm tối đa các ADR.

Người lớn: Tiêm 0,1- 0,25 mg/kg/liều, thông thường liều 10 - 20 mg đủ hiệu quả.

Trẻ em: Tiêm mức liều từ 0,1 - 0,25 mg/kg.

Phòng hội chứng Soman - phơi nhiễm độc thần kinh do khí ga:

Người lớn: Uống 30 mg mỗi 8 giờ, bắt đầu tiêm trước vài giờ khi phải tiếp xúc với hơi ga, dừng sử dụng khi có dấu hiệu nhiễm độc thần kinh. Sau đó sử dụng atropin và pralidoxim.

Tương tác thuốc

Pyridostigmin dùng đường tiêm đối kháng một cách hiệu quả tác dụng của các thuốc giãn cơ không khử cực (như tubocurarin, metocurin, galamin hoặc pancuronium) và tương tác này được sử dụng có lợi trong điều trị nhằm đảo nghịch sự giãn cơ sau phẫu thuật.

Atropin đối kháng với tác dụng muscarinic của pyridostigmin và tương tác này được sử dụng để chống các tác dụng muscarinic khi ngộ độc pyridostigmin.

Dexpanthenol có thể hiệp đồng tác dụng với pyridostigmin bằng cách tăng sản xuất acetylcholin.

Các thuốc kháng cholinesterase đôi khi có hiệu lực để đảo nghịch sự chẹn thần kinh - cơ do các kháng sinh aminoglycosid gây ra. Tuy nhiên, các kháng sinh aminoglycosid, các thuốc tê và một số thuốc mê, thuốc chống loạn nhịp, các thuốc gây cản trở dẫn truyền thần kinh cơ phải được sử dụng thận trọng ở người nhược cơ nặng và liều của pyridostigmin có thể phải tăng lên sao cho phù hợp.

Các thuốc tăng tác dụng cũng như độc tính của pyridostigmin: Mức độ tác dụng của pyridostigmin có thể tăng khi sử dụng cùng với các thuốc chẹn beta, các chất tăng tiết cholin và succinyl cholin.

Pyridostigmin có thể tăng mức độ tác dụng của các thuốc corticoid toàn thân và bạch quả và có thể làm giảm tác dụng của methocarbamol khi cùng sử dụng.

Độ ổn định và bảo quản

Tránh xa tầm với của trẻ em, tránh nóng và ánh sáng trực tiếp. Không để thuốc tiêm và siro đông băng.

Thuốc tiêm: Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^oC, tránh ánh sáng.

Thuốc viên: Bảo quản lạnh từ 2 - 8 ^oC, tránh ánh sáng. Thuốc ổn định ở nhiệt độ phòng trong vòng 3 tháng.

Tương kỵ

Tránh dùng pyridostigmin và atropin trong cùng một bơm tiêm.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng (cơn tăng tiết acetylcholin)

Tác dụng muscarinic: Đau quặn bụng, tăng nhu động ruột, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, tăng tiết nước bọt và dịch phế quản, toát mồ hôi, co đồng tử.

Tác dụng nicotinic: Yếu cơ, co cứng cơ cục bộ và chuột rút.

TKTW: Kích động, thao thức, mất phản xạ, nói líu nhíu.

Tuần hoàn: Chậm nhịp tim, hạ huyết áp, ngừng tim.

Tiêu hóa: Các triệu chứng tiêu hóa xảy ra sớm nhất sau khi uống thuốc: Chán ăn, buồn nôn, nôn, chuột rút bụng, ỉa chảy.

Xử trí:

Ngừng thuốc ngay lập tức. Những tác dụng muscarinic là nặng nhất và có thể kiểm soát bằng atropin (2 mg, tiêm tĩnh mạch, sau đó tiêm bắp, cứ 2 - 4 giờ một lần, tùy theo cần thiết, để giảm khó thở), nhưng phải tránh quá liều atropin.

Những tác dụng trên cơ xương sau quá liều pyridostigmin không dịu bớt khi điều trị bằng atropin.

Người bệnh ngộ độc do dùng thuốc kháng cholinesterase không được dùng aminophylin, morphin, phenothiazin, thuốc an thần kinh, reserpin, succinylcholin, theophylin hoặc không được truyền một lượng dịch lớn.

Thông tin qui chế

Pyridostigmin bromid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Basori; Dostrep; Mestinon S.C.; Meshanon.

PYRIDOXIN HYDROCLORID (Vitamin B_6)

Tên chung quốc tế: Pyridoxine hydrochloride.

Mã ATC: A11HA02.

Loại thuốc: Vitamin nhóm B.

Dạng dùng và hàm lượng

Viên nén: 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg.
Viên nén tác dụng kéo dài: 100 mg, 200 mg, 500 mg.
Viên nang tác dụng kéo dài: 150 mg.
Hỗn dịch uống: 200 mg/5 ml (120 ml).
Thuốc tiêm: 100 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vitamin B_6 là vitamin nhóm B tan trong nước, tồn tại dưới 3 dạng: Pyridoxal, pyridoxin và pyridoxamin, khi vào cơ thể biến đổi thành dạng hoạt động pyridoxal phosphat và pyridoxamin phosphat. Hai chất này hoạt động như những coenzym trong chuyển hóa protein, glucid và lipid. Pyridoxin tham gia tổng hợp acid gamma-aminobutyric (GABA) trong hệ thần kinh trung ương và tham gia tổng hợp hemoglobin.

Nhu cầu hàng ngày cho trẻ em là 0,3 - 2 mg, người lớn khoảng 1,6 - 2 mg và người mang thai hoặc cho con bú là 2,1 - 2,2 mg. Hiếm gặp tình trạng thiếu hụt vitamin B_6 ở người, nhưng có thể xảy ra trong trường hợp rối loạn hấp thu, rối loạn chuyển hóa bẩm sinh hoặc rối loạn do thuốc gây nên. Khi thiếu hụt do dinh dưỡng, ít gặp trường hợp thiếu đơn độc một vitamin nhóm B, vì vậy bổ sung vitamin dưới dạng hỗn hợp có hiệu quả hơn dùng đơn lẻ. Tốt nhất vẫn là cải thiện chế độ ăn. Thịt, cá, trứng, sữa, gan, thận, rau, hoa quả là nguồn cung cấp pyridoxin thiên nhiên phong phú. Nhu cầu cơ thể tăng và việc bổ sung vitamin B_6 có thể cần thiết trong các trường hợp sau đây: Nghiện rượu, bỏng, suy tim sung huyết, sốt kéo dài, cắt bỏ dạ dày, lọc máu, cường tuyến giáp, nhiễm khuẩn, bệnh đường ruột (như ỉa chảy, viêm ruột), kém hấp thu liên quan đến bệnh về gan - mật. Với người bệnh điều trị bằng isoniazid hoặc phụ nữ uống thuốc tránh thai, nhu cầu vitamin B_6 hàng ngày nhiều hơn bình thường.

Thiếu hụt pyridoxin có thể dẫn đến thiếu máu nguyên bào sắt, viêm dây thần kinh ngoại vi, viêm da tăng bã nhờn, khô nứt môi.

Ở một số rất hiếm trẻ sơ sinh bị hội chứng lệ thuộc pyridoxin di truyền. Cần phải dùng một lượng lớn pyridoxin trong tuần đầu sau đẻ để ngăn chặn cơn co giật. Cũng đã phát hiện được thiếu máu nguyên bào sắt di truyền đáp ứng với pyridoxin.

Một số rối loạn chuyển hóa: Acid xanthurenic - niệu, cystathionin - niệu tiên phát, tăng oxalat - niệu tiên phát (do di truyền): Có thể đáp ứng với liều cao pyridoxin.

Dược động học

Hấp thu: Vitamin B_6 được hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa, có thể bị giảm ở người bị mắc các hội chứng kém hấp thu hoặc sau khi cắt dạ dày. Nồng độ bình thường của pyridoxin trong huyết tương: 30 - 80 nanogam/ml.

Phân bố: Sau khi tiêm hoặc uống, thuốc phần lớn dự trữ ở gan, một phần ít hơn ở cơ và não. Dự trữ toàn cơ thể vitamin B_6 ước lượng khoảng 167 mg. Các dạng chính của vitamin B_6 trong máu là pyridoxal và pyridoxal phosphat, liên kết cao với protein. Pyridoxal qua nhau thai và nồng độ trong huyết tương bào thai gấp 5 lần nồng độ trong huyết tương mẹ. Nồng độ vitamin B_6 trong sữa mẹ khoảng 150 - 240 nanogam/ml sau khi mẹ uống 2,5 - 5 mg vitamin B_6 hàng ngày. Sau khi mẹ uống dưới 2,5 mg vitamin B_6 hàng ngày, nồng độ vitamin B_6 trong sữa mẹ trung bình 130 nanogam/ml.

Chuyển hóa: Ở hồng cầu, pyridoxin chuyển thành pyridoxal phosphat và pyridoxamin chuyển thành pyridoxamin phosphat. Ở gan, pyridoxin phosphoryl hóa thành pyridoxin phosphat và chuyển amin thành pyridoxal và pyridoxamin để nhanh chóng được phosphoryl hóa. Riboflavin cần thiết để chuyển pyridoxin phosphat thành pyridoxal phosphat.

Thải trừ: Nửa đời sinh học của pyridoxin khoảng 15 - 20 ngày. Ở gan, pyridoxal biến đổi thành acid 4-pyridoxic được bài tiết vào nước tiểu. Trong xơ gan, tốc độ thoái biến có thể tăng. Có thể loại bỏ pyridoxal bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Phòng và điều trị thiếu hụt vitamin B_6.

Điều trị hội chứng lệ thuộc pyridoxin di truyền ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.

Phòng và điều trị nhiễm độc thần kinh do dùng các thuốc khác như isoniazid, hydralazin, ethionamid hoặc capecitabin.

Điều trị ngộ độc cấp tính (hôn mê, co giật) do sử dụng quá liều isoniazid, hydralazin, cycloserin, ngộ độc nấm thuộc chi *Gyromitra* có độc chất Gyromitrin.

Thiếu máu nguyên bào sắt di truyền.

Điều trị rối loạn chuyển hóa: Điều trị tăng acid oxalic trong nước tiểu nguyên phát, homocystin niệu nguyên phát, cystathionin niệu nguyên phát hoặc nước tiểu có acid xanthurenic.

Chống chỉ định

Quá mẫn với pyridoxin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Theo khuyến cáo của một nhà sản xuất: Không nên sử dụng pyridoxin tiêm tĩnh mạch cho những bệnh nhân bị bệnh tim.

Thận trọng

Sau thời gian dài dùng pyridoxin với liều 200 mg hoặc hơn mỗi ngày, đã thấy biểu hiện độc tính thần kinh (như bệnh thần kinh ngoại vi nặng và bệnh thần kinh cảm giác nặng).

Dùng liều 200 mg hoặc hơn mỗi ngày, kéo dài trên 30 ngày có thể gây hội chứng lệ thuộc pyridoxin và hội chứng cai thuốc.

Dùng pyridoxin trong thời gian dài với liều trên 10 mg hàng ngày chưa được chứng minh là an toàn.

Một số sản phẩm tiêm chứa nhôm, dùng thận trọng cho người suy thận và trẻ sơ sinh.

Thời kỳ mang thai

Pyridoxin qua nhau thai và có bằng chứng về sự an toàn khi dùng cho phụ nữ mang thai.

Liều bổ sung theo nhu cầu hàng ngày không gây hại cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Pyridoxin vào được sữa mẹ

Không gây ảnh hưởng gì khi dùng theo nhu cầu hàng ngày. Đã dùng pyridoxin liều cao (600 mg/ngày, chia 3 lần) để làm tắt sữa, mặc dù thường không hiệu quả.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Pyridoxin thường không độc. Dùng pyridoxin kéo dài với liều 10 mg/ngày được cho là an toàn nhưng dùng pyridoxin trong thời gian dài với liều 200 mg hoặc hơn hàng ngày có thể gây bệnh về thần kinh.

TKTW: Đau đầu, co giật (sau khi tiêm tĩnh mạch liều cao), lơ mơ buồn ngủ.

Nội tiết và chuyển hóa: Nhiễm acid, acid folic giảm.

Tiêu hóa: Buồn nôn và nôn.

Gan: AST tăng.

Thần kinh - cơ: Dùng liều 200 mg/ngày và dài ngày (trên 2 tháng) có thể gây viêm dây thần kinh ngoại vi nặng, tiến triển từ dáng đi không vững và tê cóng bàn chân đến tê cóng và vụng về bàn tay. Tình trạng này có thể hồi phục khi ngừng thuốc, mặc dù vẫn còn để lại ít nhiều di chứng.

Khác: Phản ứng dị ứng.

Cảm giác nóng rát, ngứa có thể xảy ra khi tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thường uống, có thể tiêm bắp, tĩnh mạch hoặc dưới da.

Liều lượng: Tuy trước đây pyridoxin được coi là không độc, ngay cả với liều cao, nhưng hiện nay cho thấy dùng liều cao lâu dài (thí dụ 2 g/ngày) để điều trị một số bệnh có thể gây các tác dụng độc thần kinh, nên cần cân nhắc lợi hại.

Nhu cầu cung cấp hàng ngày pyridoxin được khuyến cáo (đối với người bình thường khỏe mạnh):

Trẻ < 6 tháng tuổi: 0,1 mg (0,01 mg/kg)/ngày.

6 - 12 tháng tuổi: 0,3 mg (0,03 mg/kg)/ngày.

1 - 3, 4 - 8 hoặc 9 - 13 tuổi: Theo thứ tự: 0,5 ; 0,6 hoặc 1 mg/ngày.

14 - 19 tuổi: Nam: 1,3 mg/ngày, nữ: 1,2 mg/ngày.

20 - 50 tuổi: Nam, nữ: 1,3 mg/ngày.

> 50 tuổi: Nam 1,7 mg/ngày, nữ: 1,5 mg/ngày.

Điều trị thiếu hụt do thức ăn: Uống:

Trẻ em: 5 - 25 mg/ngày trong 3 tuần, sau đó: 1,5 - 2,5 mg/ngày, dưới dạng sản phẩm vitamin hỗn hợp.

Người lớn: 2,5 - 10 mg/ngày, đến khi không còn các triệu chứng thiếu hụt, sau đó dùng 2 - 5 mg/ngày, dưới dạng sản phẩm vitamin hỗn hợp.

Điều trị viêm dây thần kinh ngoại biên do thuốc (như isoniazid, hydralazin, penicilamin, cycloserin), uống:

Trẻ em: 10 - 50 mg/ngày. Dự phòng: 1 - 2 mg/kg/ngày.

Người lớn: 100 - 200 mg/ngày. Dự phòng: 25 - 100 mg/ngày.

Điều trị co giật lệ thuộc pyridoxin:

Trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch: 10 - 100 mg. Co giật thường hết trong vòng 2 - 3 phút sau khi tiêm.

Trẻ nhỏ co giật có đáp ứng với pyridoxin thường phải uống pyridoxin suốt đời với liều 2 - 100 mg/ngày.

Điều trị thiếu máu nguyên bào sắt di truyền: Uống: 200 - 600 mg/ngày. Nếu sau 1 - 2 tháng điều trị, bệnh không chuyển, phải xem xét cách điều trị khác. Nếu có đáp ứng, có thể giảm liều pyridoxin xuống còn 30 - 50 mg/ngày. Có thể phải điều trị bằng vitamin này suốt đời để ngăn ngừa thiếu máu ở những người bệnh này.

Điều trị rối loạn chuyển hóa: Uống 100 - 500 mg/ngày. Nếu đáp ứng, kéo dài điều trị suốt đời. Một số bệnh nhân tăng oxalat - niệu tiên phát typ I có thể điều trị với liều thấp hơn (liều sinh lý hoặc dưới 100 mg/ngày).

Điều trị ngộ độc gây co giật và/hoặc hôn mê:

Do isoniazid: Uống một liều pyridoxin bằng lượng isoniazid đã uống, thường cho cùng với các thuốc chống co giật nếu cần. Thường tiêm tĩnh mạch 1 - 4 g pyridoxin, tiếp theo tiêm bắp 1 g, cách 30 phút một lần cho tới khi hết liều. Nếu không biết lượng isoniazid đã dùng: Đầu tiên: 70 mg/kg (liều tối đa: 5 g), tiêm với tốc độ 0,5 - 1 g/phút, có thể lặp lại cách nhau 5 - 10 phút nếu cần cho tới khi kiểm soát được cơn co giật kéo dài.

Do quá liều cycloserin: 300 mg/ngày.

Do hydralazin: 25 mg/kg, 1/3 liều tiêm bắp, phần còn lại truyền tĩnh mạch trong 3 giờ.

Do ăn phải nấm *Gyromitra* chứa gyromitrin: Tiêm tĩnh mạch người lớn và trẻ em, với liều 25 mg/kg trong vòng 15 - 30 phút và lặp lại nếu cần để kiểm soát cơn co giật. Tổng liều tối đa mỗi ngày có thể tới 15 - 20 g. Nếu diazepam được dùng phối hợp thì với liều pyridoxin thấp hơn cũng có thể có hiệu quả.

Điều trị rối loạn chuyển hóa: Điều trị tăng acid oxalic trong nước tiểu nguyên phát, homocystin niệu nguyên phát, cystathionin niệu nguyên phát hoặc nước tiểu có acid xanthurenic: Liều 100 - 500 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Pyridoxin làm giảm tác dụng của levodopa trong điều trị bệnh Parkinson; điều này không xảy ra với chế phẩm là hỗn hợp levodopa-carbidopa hoặc levodopa-benserazid.

Liều dùng 200 mg/ngày có thể gây giảm 40 - 50% nồng độ phenytoin và phenobarbital trong máu ở một số người bệnh.

Một số thuốc có thể làm tăng nhu cầu về pyridoxin như hydralazin, isoniazid, penicilamin và thuốc tránh thai uống. Pyridoxin có thể làm nhẹ bớt trầm cảm ở phụ nữ uống thuốc tránh thai.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Có thể trộn pyridoxin cùng vitamin B_1, vitamin B_2, vitamin C, vitamin A, vitamin B_{12} trong viên nén. Pyridoxin là một thành phần trong dung dịch dinh dưỡng tiêm.

Có thể trộn pyridoxin cùng với vitamin B_1, vitamin B_{12} trong dung dịch, nhưng phải dùng ngay dung dịch sau khi trộn.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Pyridoxin thường được coi là không độc, nhưng khi dùng liều cao (như 2 g/ngày hoặc hơn) kéo dài (trên 30 ngày) có thể gây các hội chứng về thần kinh cảm giác, mất điều phối. Hội chứng thần kinh cảm giác có thể do tổn thương giải phẫu của nơron của hạch trên dây thần kinh tủy sống lưng. Biểu hiện ở mất ý thức về vị trí và run của các đầu chi và mất phối hợp động tác giác quan dần dần. Xúc giác, phân biệt nóng lạnh và đau ít bị hơn. Không có yếu cơ.

Xử trí: Ngừng dùng pyridoxin. Sau khi ngừng pyridoxin, loạn chức năng thần kinh dần dần cải thiện và theo dõi lâu dài thấy hồi phục tốt, có thể ngừng thuốc kéo dài tới 6 tháng để hệ thần kinh cảm giác trở lại bình thường.

Thông tin qui chế

Pyridoxin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Vitamin B6 100.

PYRIMETHAMIN

Tên chung quốc tế: Pyrimethamine.

Mã ATC: P01BD01.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét (nhóm diaminopyrimidin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25 mg pyrimethamin.

Dạng kết hợp: 25 mg pyrimethamin và 500 mg sulfadoxin.
12,5 mg pyrimethamin và 100 mg dapson.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pyrimethamin là một thuốc chống sốt rét tổng hợp diaminopyrimidin có cấu trúc gần với trimethoprim. Thuốc có hiệu quả đối với các thể tiền - hồng cầu và cũng diệt thể phân liệt trong máu tác dụng chậm. Thuốc cũng có tác dụng diệt bào tử và không ngăn được tạo thành các giao tử bào nhưng làm chúng mất lây truyền đối với muỗi. Thuốc chủ yếu có tác dụng đối với *P. falciparum* nhưng chỉ có một vài tác dụng đối với *P. vivax*.

Cơ chế tác dụng của pyrimethamin là ức chế dihydrofolat reductase, một enzym cần thiết để tổng hợp acid folic của ký sinh trùng. Pyrimethamin tác dụng chậm và không nên dùng đơn độc để điều trị các cơn sốt rét cấp tính. Pyrimethamin ngăn cản tổng hợp acid tetrahydrofolic ở ký sinh trùng sốt rét ở điểm kế tiếp ngay nơi sulfonamid tác động. Sulfadoxin có cấu trúc tương tự p-aminobenzoic acid (PABA) và ức chế cạnh tranh tổng hợp

acid dihydrofolic cần thiết để chuyển PABA thành acid folic. Sulfadoxin phối hợp với pyrimethamin cho tác dụng hiệp đồng chống *Plasmodia* (ký sinh trùng) nhạy cảm.

Sự kháng pyrimethamin xảy ra sớm, khi chỉ dùng đơn độc pyrimethamin để phòng bệnh trên phạm vi rộng. Tại các chủng kháng thuốc, enzym dihydrofolat reductase liên kết với pyrimethamin kém hơn vài trăm lần so với ở các chủng nhạy cảm. Mức độ kháng thuốc cao này có thể là do đột biến một bước và không thể khắc phục được bằng cách tăng liều. Tuy nhiên, khi phối hợp với các sulfonamid tác dụng kéo dài như sulfadoxin thì tác dụng của pyrimethamin được tăng cường và nguy cơ phát triển kháng thuốc ít hơn nhiều.

Dược động học

Sinh khả dụng của pyrimethamin còn chưa biết rõ, nhưng sự hấp thu được coi như hoàn toàn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 200 nanogam/ml trong vòng 2 - 6 giờ sau khi uống 25 mg. Pyrimethamin chủ yếu tập trung ở thận, phổi, gan và lách. Pyrimethamin qua được hàng rào máu não, phân bố vào sữa với nồng độ 3,1 - 3,3 microgam/ml sau 6 giờ và tồn tại 48 giờ sau khi uống liều đơn 50 - 70 mg. Sau khi tiêm bắp, thuốc được hấp thu chậm hơn và nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1 - 2 ngày. Pyrimethamin có thể tích phân bố là 2 lít/kg và nồng độ trong huyết tương và trong máu toàn phần tương tự nhau; 80 - 90% thuốc trong máu liên kết với protein huyết tương.

Thuốc được chuyển hóa ở gan thành nhiều chất chuyển hóa không xác định nhưng cũng thải trừ một phần dưới dạng không biến đổi (2 - 30%) trong nước tiểu. Nửa đời trung bình trong huyết tương khoảng 4 ngày.

Chỉ định

Pyrimethamin được dùng để phòng sốt rét do các chủng *Plasmodium* nhạy cảm với thuốc. Tuy nhiên do sự kháng thuốc phổ biến trên thế giới nên phác đồ sử dụng đơn độc pyrimethamin để phòng sốt rét không phù hợp cho những người đi du lịch. Thuốc không được dùng đơn độc để điều trị cơn sốt rét cấp tính. Các thuốc diệt thể phân liệt tác dụng nhanh như cloroquin hoặc quinin thường được chỉ định dùng để điều trị các cơn cấp tính. Tuy nhiên nếu dùng phối hợp với pyrimethamin sẽ khống chế được sự lan truyền và điều trị triệt căn được các chủng *Plasmodium* nhạy cảm với thuốc.

Pyrimethamin phối hợp với sulfadoxin (Fansidar) được dùng để điều trị sốt rét do chủng *P. falciparum* kháng cloroquin.

Fansidar được dùng để phòng sốt rét cho người đi du lịch đến vùng có dịch sốt rét lưu hành mà *P. falciparum* đã kháng cloroquin. Tuy nhiên các chủng *P. falciparum* cũng có thể phát triển thành kháng Fansidar. Do khả năng kháng thuốc và tác dụng phụ nặng, thậm chí tử vong cho nên đến nay nhiều nước không khuyến cáo sử dụng pyrimethamin cũng như pyrimethamin phối hợp sulfadoxin để phòng sốt rét, mà chỉ dùng khi ký sinh trùng sốt rét nhạy cảm với thuốc và thuốc thay thế không có hoặc chống chỉ định, đồng thời nên cân nhắc cẩn thận.

Pyrimethamin cũng có hiệu quả trong điều trị bệnh toxoplasma do *Toxoplasma gondii.* Để điều trị bệnh này, nên phối hợp thuốc với một sulfonamid vì chúng có tác dụng hiệp đồng hoặc pyrimethamin phối hợp với clindamycin trong những bệnh nhân bị bệnh AIDS, không thể dung nạp sulfonamid, atovaquon, azithromycin. Trong các phác đồ trên, cần phối hợp với acid folinic.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với thuốc (pyrimethamin, sulfonamid hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc).

Người bị thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ do thiếu folat.

Fansidar chống chỉ định ở người bệnh suy thận nặng, tổn thương nặng nhu mô gan hoặc rối loạn tạo máu, trẻ dưới 2 tháng tuổi, phụ nữ mang thai đến ngày sinh, hoặc khi cho con bú vì sulfadoxin qua được nhau thai và bài tiết được vào sữa, có khả năng gây vàng da nhân ở trẻ nhỏ.

Thận trọng

Khi điều trị lâu dài với liều cao, cần phải dùng thêm acid folinic để bổ trợ và xét nghiệm công thức máu 2 lần/tuần. Phải ngừng thuốc khi thấy xuất hiện phát ban đầu tiên, hoặc giảm huyết học, hoặc nhiễm khuẩn. Không dùng thuốc này để điều trị sốt rét ác tính. Phải đếm số lượng tiểu cầu 2 lần/tuần, khi dùng pyrimethamin liều cao. Phải cho leucovorin (acid folimic) uống, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 5 - 15 mg/ngày cho tới khi huyết học trở lại bình thường.

Không nên dùng vượt quá liều khuyến cáo để phòng sốt rét.

Để điều trị bệnh toxoplasma cho người bị co giật, nên bắt đầu bằng liều nhỏ hơn, để tránh độc tính cao của pyrimethamin trên hệ thần kinh.

Nên dùng pyrimethamin thật thận trọng ở người bệnh bị tổn thương chức năng gan, thận hoặc bị thiếu hụt acid folic như những người bị hấp thu kém, người nghiện rượu, người mang thai và những người đang điều trị các thuốc có ảnh hưởng đến nồng độ acid folic, như phenytoin.

Nếu có bất cứ phản ứng nào trên da, đau họng, sốt, khó thở, phải ngừng thuốc ngay.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc chống sốt rét, kể cả pyrimethamin, có thể dùng trong khi có thai, vì nguy cơ do bệnh tai hại hơn nhiều so với nguy cơ đối với thai. Nhưng nên dùng thật thận trọng, vì đã biết rõ là pyrimethamin gây nguy cơ do tác dụng đối kháng folat. Tuy nhiên, chưa có bằng chứng là pyrimethamin gây quái thai ở người. Khi pyrimethamin được dùng cho người mang thai, nên dùng thêm acid folinic, đặc biệt là 3 tháng đầu của thai kỳ, để phòng ngừa thiếu hụt folat.

Thời kỳ cho con bú

Pyrimethamin phân bố vào sữa mẹ, nhưng chưa thấy có ADR ở trẻ bú mẹ. Viện hàn lâm nhi khoa Hoa kỳ coi bú mẹ phù hợp với dùng pyrimethamin để dự phòng bệnh sốt rét. Ước lượng khoảng 3 - 4 mg thuốc được trẻ bú mẹ uống trong thời gian 48 giờ đầu sau khi mẹ uống 1 liều đến 75 mg. Vì tiềm năng gây tác dụng phụ do pyrimethamin cho trẻ bú mẹ, nhất là khi dùng phối hợp một sulfonamid với pyrimethamin để điều trị toxoplasma, phải tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ, để quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc.

Vì nguy cơ vàng da nhân do sulfadoxin, sulfadoxin và pyrimethamin không nên dùng cho người mẹ đang cho con bú.

Bất cứ thuốc nào vào sữa mẹ cũng không đủ để bảo vệ thích đáng chống bệnh sốt rét ở trẻ bú mẹ. Do đó, nếu cần dự phòng bằng thuốc, phải cho các trẻ đó liều khuyến cáo thuốc chống sốt rét thích hợp.

WHO coi phối hợp pyrimethamin có thể dùng sau 3 tháng đầu thai kỳ trong điều trị toxoplasma, nhưng tuy pyrimethamin - sulfadoxin được coi là an toàn trong điều trị sốt rét ở 3 tháng thứ nhì hoặc ba thai kỳ, có nhiều khả năng không hiệu quả vì kháng thuốc tăng cao.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi dùng đơn độc, hiếm xảy ra các phản ứng có hại đe dọa đến tính mạng và nói chung thuốc dung nạp tốt.

Các phản ứng quá mẫn, đôi khi nặng, có thể xảy ra ở bất cứ liều nào, đặc biệt là khi dùng phối hợp pyrimethamin với một sulfonamid. Pyrimethamin phối hợp với sulfadoxin (Fansidar) có thể gây các phản ứng nặng trên da, thậm chí gây tử vong.

Dùng liều cao, pyrimethamin có thể gây chán ăn và nôn, đau bụng, ỉa chảy, viêm dạ dày. Có thể giảm nôn bằng cách uống thuốc

vào bữa ăn, và nôn không xuất hiện nữa khi giảm liều. Liều cao pyrimethamin còn có thể làm cạn kiệt nguồn dự trữ acid folic gây suy giảm tủy xương. Trên TKTW, liều cao pyrimethamin có thể gây mất điều hòa, run, co giật, suy hô hấp.

Dùng liều để điều trị bệnh toxoplasma có thể gây thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm các loại huyết cầu, viêm teo lưỡi, đái ra máu, và rối loạn nhịp tim. Tuy nhiên các tác hại trên máu cũng có thể xảy ra ở liều thấp với một số người.

Mất ngủ, tiêu chảy, nhức đầu, khô miệng hoặc khô họng, sốt, khó chịu, viêm da, màu da bất thường, trầm cảm, cơn động kinh, tăng bạch cầu ưa eosin và tăng phenylalanin huyết đã thấy xảy ra, tuy hiếm.

Các ADR khi dùng pyrimethamin đơn độc để phòng sốt rét:

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Suy giảm hệ tạo máu.

Da: Ngoại ban

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

TKTW: Mất ngủ, đau đầu, chóng mặt.

Da: Phản ứng quá mẫn.

ADR khi dùng pyrimethamin phối hợp với sulphonamid, ví dụ sulfadoxin hoặc sulfadiazin:

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Da: Ngoại ban có thể rất nặng, màu da bất thường, mày đay.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Giảm bạch cầu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Ban đỏ rải rác, nhức đầu, chóng mặt, sốt.

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, ban xuất huyết.

Tuần hoàn: Viêm màng ngoài tim dị ứng.

Tiêu hóa: Khô miệng và họng, viêm miệng.

Da: Ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì thể độc (hội chứng Lyell), rụng tóc, nhạy cảm với ánh sáng.

Gan: Tăng transaminase, viêm gan, vàng da, teo gan.

Phổi: Thâm nhiễm phổi.

Sinh dục - tiết niệu: Đái ra máu.

Phản ứng khác: Bệnh đa thần kinh.

Hướng dẫn xử trí ADR

Liều dùng pyrimethamin cần để điều trị bệnh toxoplasma gấp 10 - 20 lần liều chống sốt rét và gần với liều độc. Nếu thấy các biểu hiện thiếu hụt folat, cần giảm liều hoặc ngừng thuốc tùy theo đáp ứng của người bệnh. Nên dùng acid folinic (Leucovorin) với liều 5 - 15 mg/ngày (uống, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp) cho đến khi sự tạo máu phục hồi lại bình thường.

Cần để pyrimethamin xa tầm tay trẻ em, vì trẻ em rất nhạy cảm với các tác dụng có hại do dùng quá liều. Đã có thông báo về bệnh nhi bị tử vong sau khi không may uống phải thuốc.

Nên báo trước cho người bệnh biết khi xuất hiện phát ban trên da đầu tiên, cần ngừng thuốc và có biện pháp chăm sóc về y tế ngay.

Nếu chán ăn hoặc nôn, nên dùng thuốc vào bữa ăn.

Khi người bệnh dùng liều cao để điều trị bệnh toxoplasma, cần tiến hành xét nghiệm công thức máu 2 lần/tuần, kể cả số lượng tiểu cầu.

Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ có thể xảy ra khi dùng thuốc lâu dài và liều cao (như trong điều trị bệnh toxoplasma) và có thể phòng ngừa bằng cách dùng thêm acid folinic.

Liều lượng và cách dùng

Phòng sốt rét:

Người lớn và trẻ em > 10 tuổi: 25 mg/lần/tuần;

Trẻ em 4 - 10 tuổi: 12,5 mg/lần/tuần;

Trẻ dưới 4 tuổi: 6,25 mg/lần/tuần.

Điều trị sốt rét do P. falciparum thể không biến chứng: Người lớn uống một liều đơn 75 mg pyrimethamin và 1,5 g sulfadoxin cùng với 1 liệu trình artesunat 3 ngày; nếu không có artesunat có thể thay bằng amodiaquin, trẻ em uống một liều đơn 1,25 mg pyrimethamin/kg và 25 mg sulfadoxin/kg trong một đợt điều trị 3 ngày artesunat hoặc uống vào ngày cuối cùng của đợt điều trị 3 - 7 ngày quinin.

Điều trị các đợt sốt rét cấp tính: (không khuyến cáo dùng đơn độc pyrimethamin)

Nên dùng pyrimethamin ở những vùng chỉ tồn tại các *Plasmodium* nhạy cảm. Không dùng thuốc này đơn độc để điều trị các đợt sốt rét cấp tính cho những người chưa có miễn dịch. Nếu phải sử dụng đơn độc để điều trị sốt rét cấp tính ở người có bán miễn dịch, nhà sản xuất khuyến cáo người lớn uống 50 mg/ngày trong 2 ngày, tiếp theo uống 25 mg/lần, tuần một lần trong ít nhất 10 tuần. Trẻ em từ 4 - 10 tuổi uống liều bằng 1/2 người lớn với số lần và thời gian điều trị tương tự.

Điều trị bệnh toxoplasma:

Liều pyrimethamin để điều trị bệnh toxoplasma phải điều chỉnh cẩn thận để có tác dụng điều trị tối đa và tác dụng không mong muốn ít nhất. Khi cần dùng liều cao, độ dung nạp thuốc có sự thay đổi lớn tùy theo cá thể. Người trẻ có thể dung nạp những liều thuốc cao hơn người cao tuổi.

Liều bắt đầu cho người lớn là 50 - 75 mg/ngày, uống cùng với 1 - 4 g/ngày một sulfonamid thuộc dẫn chất sulfapyridin (như sulfadiazin). Liều này thường tiếp tục trong 1 - 3 tuần, tùy theo đáp ứng và sự dung nạp của người bệnh. Sau đó, giảm còn khoảng một nửa liều trước đây đã dùng đối với mỗi thuốc và tiếp tục dùng 4 - 5 tuần.

Liều pyrimethamin cho trẻ em là 1 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần bằng nhau cho trong 2 - 4 ngày, sau đó liều có thể giảm còn một nửa và tiếp tục dùng trong khoảng 1 tháng. Liều sulfonamid vẫn thường dùng cho trẻ em được dùng để phối hợp với pyrimethamin.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời phenytoin hoặc các thuốc kháng acid folic khác như sulfonamid hoặc trimethoprim, sulfamethoxazol với pyrimethamin để phòng chống sốt rét có thể tăng nguy cơ ức chế tủy xương. Nếu những biểu hiện của thiếu hụt acid folic phát triển, nên ngừng dùng pyrimethamin. Acid folinic nên dùng cho đến khi sự tạo máu phục hồi lại bình thường.

Đã thấy nhiễm độc nhẹ trên gan ở một số người bệnh khi dùng phối hợp lorazepam và pyrimethamin.

Tỷ lệ và mức độ tác dụng có hại tăng lên khi dùng đồng thời cloroquin với chế phẩm phối hợp pyrimethamin và sulfadoxin.

Tránh dùng đồng thời pyrimethamin với artemether, lumefantrin.

Pyrimethamin có thể làm tăng tác dụng của các thuốc hướng thần (phenothiazin); carvedilol; các cơ chất của CYP 2C9, CYP 2D6; dapson; fesoterodin; nebivolol; tamoxifen.

Propafenon có thể làm tăng tác dụng của pyrimethamin.

Codein, tramadol có thể làm giảm tác dụng của pyrimethamin.

Thâm nhiễm phổi tăng bạch cầu ưa eosin có thể xảy ra khi phối hợp pyrimethamin với thuốc sốt rét khác.

Mất bạch cầu hạt, thậm chí tử vong có thể xảy ra khi dùng phối hợp pyrimethamin với dapson.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 15 - 25 °C, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng và ẩm.

Quá liều và xử trí

Nhiễm độc cấp có thể xảy ra sau khi uống một lượng lớn pyrimethamin. Có thể xuất hiện những biểu hiện trên hệ tiêu hóa hoặc trên hệ thần kinh kể cả co giật.

Những triệu chứng ban đầu thường là trên hệ tiêu hóa như đau

bụng, buồn nôn, nôn nặng và lặp đi lặp lại, thậm chí có thể nôn ra máu. Độc tính trên hệ TKTW có thể biểu hiện bằng kích thích, co giật toàn thân và kéo dài, sau đó có thể bị ức chế hô hấp, suy tuần hoàn và tử vong trong vòng vài giờ. Những triệu chứng thần kinh xuất hiện nhanh (30 phút đến 2 giờ sau khi uống) chứng tỏ rằng dùng quá liều pyrimethamin có tác dụng trực tiếp trên hệ TKTW.

Liều tử vong thay đổi nhiều. Đã có thông báo liều một lần nhỏ nhất gây tử vong là 250 - 300 mg, tuy nhiên lại có thông báo về các bệnh nhi sau khi dùng 375 - 625 mg vẫn phục hồi được và không tử vong.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu khi ngộ độc cấp pyrimethamin. Dùng các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ chung. Cần rửa dạ dày và sẽ có hiệu quả nếu tiến hành sớm. Để khống chế co giật có thể tiêm barbiturat hoặc diazepam. Cũng có thể dùng acid folinic để chống lại tác dụng trên hệ tạo máu, hiệu quả tốt nhất nếu tiêm leucovorin sớm trong vòng 2 giờ sau khi uống thuốc.

Thông tin qui chế

Pyrimethamin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và danh mục thuộc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

QUINAPRIL

Tên chung quốc tế: Quinapril

Mã ATC: C09AA06

Loại thuốc: Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tính theo quinapril base.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Quinapril là thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, dùng để điều trị tăng huyết áp và suy tim. Trong cơ thể, quinapril được chuyển thành chất có hoạt tính là quinaprilat. Enzym chuyển angiotensin (ACE) có vai trò chuyển angiotensin I thành angiotensin II - một chất gây co mạch. Đồng thời angiotensin II cũng kích thích vỏ thượng thận bài tiết aldosteron, làm tăng tái hấp thu natri và nước ở thận. Do ức chế hoạt tính của ACE, quinapril làm giảm sự tạo thành angiotensin II và giảm aldosteron. Ngoài tác dụng trên, các thuốc ức chế ACE còn ngăn cản giáng hóa bradykinin - một peptid gây giãn mạch mạnh. Kết quả là quinapril làm giãn mạch, giảm sức cản ngoại biên, giảm giữ natri và nước, làm hạ huyết áp. Tuy nhiên, do làm giảm bài tiết aldosteron, quinapril có thể gây tăng nhẹ kali máu (trung bình tăng 0,07 mmol/lít), đồng thời nồng độ bradykinin tăng là nguyên nhân gây một số ADR của các thuốc ức chế ACE (ho khan).

Điều trị tăng huyết áp: Quinapril được dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp nhóm khác. Uống một liều 20 mg đơn trị liệu, quinapril ức chế hơn 80% hoạt tính của ACE trong máu trong 24 giờ. Dùng liều 10 - 80 mg ở những người tăng huyết áp nhẹ tới nặng, quinapril làm giảm huyết áp ở tư thế ngồi và tư thế đứng với mức độ tương tự, nhưng tác dụng rất ít trên nhịp tim. Tụt huyết áp tư thế đứng ít khi xảy ra, nhưng có thể gặp ở những người bị giảm natri và/hoặc giảm thể tích máu. Tác dụng chống tăng huyết áp bắt đầu trong vòng 1 giờ, mạnh nhất sau khi uống 2 - 4 giờ và duy trì trong vòng 24 giờ. Khi điều trị kéo dài, tác dụng làm hạ huyết áp đạt được mức cao nhất sau 1 - 2 tuần. Quinapril không bị mất hiệu lực khi dùng kéo dài và không có hiện tượng bệnh nặng trở lại khi ngừng thuốc.

Quinapril làm giảm huyết áp do làm giảm sức cản toàn bộ mạch ngoại biên và sức cản mạch thận, nhưng ít hoặc không làm thay đổi nhịp tim, chỉ số của tim, lưu lượng máu qua thận, tốc độ lọc cầu thận hoặc phân số lọc.

Dùng quinapril phối hợp với thuốc lợi tiểu thiazid làm hạ huyết áp nhiều hơn khi dùng đơn trị liệu.

Điều trị suy tim sung huyết: Cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin khác, quinapril là thuốc hàng đầu để điều trị suy tim sung huyết từ giai đoạn I (không triệu chứng) đến giai đoạn IV (nặng). Cùng với thuốc chẹn thụ thể beta adrenergic liều tăng dần, nên dùng cùng với thuốc ức chế ACE, còn thuốc lợi tiểu và digitalis được dùng trong những trường hợp có phù và/hoặc nhịp tim nhanh, nghĩa là trong các giai đoạn II - III.

Cơ chế tác dụng của quinapril cũng như của các thuốc ức chế ACE khác là làm giãn mạch, do đó giảm hậu gánh và cả tiền gánh, giảm gánh nặng cho tim. Dùng lâu dài, các thuốc ức chế ACE còn làm giảm phì đại cơ tim, nhờ đó bảo vệ tim.

Điều trị bệnh thận do đái tháo đường và suy thận nói chung: Điều này đã được nhiều thử nghiệm lâm sàng khẳng định. Riêng đối với suy thận, cần giảm liều khi nồng độ creatinin máu cao hơn 200 micromol/lít, vì huyết áp hạ quá có thể làm nặng thêm suy thận.

Dược động học:

Sau khi uống, quinapril được hấp thu khoảng 60%, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 1 giờ. Sự có mặt của thức ăn không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu, nhưng có thể làm tăng thời gian đạt nồng độ đỉnh của thuốc. Tốc độ và mức độ hấp thu của quinapril giảm khoảng 25 - 30% khi uống trong bữa ăn có nhiều chất béo.

Sau khi hấp thu, quinapril được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành chất có hoạt tính chính là quinaprilat (khoảng 38% liều uống) và các chất chuyển hóa khác không có hoạt tính. Nồng độ đỉnh của quinaprilat đạt được trong vòng 2 giờ sau khi uống. Khoảng 97% quinapril hoặc quinaprilat gắn với protein huyết tương. Sau khi uống một liều quinapril, tác dụng bắt đầu trong vòng 1 giờ, đạt tác dụng đỉnh sau 2 - 4 giờ, thời gian tác dụng kéo dài 24 giờ.

Quinapril được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu và một phần qua phân dưới 3 dạng: Quinaprilat, các chất chuyển hóa khác và dạng thuốc không biến đổi.

Dược động học của quinapril và quinaprilat bị ảnh hưởng khi suy gan hoặc suy thận. Nửa đời thải trừ của quinapril là 0,8 giờ và của quinaprilat là 3 giờ. Nồng độ trong huyết tương và nửa đời của quinaprilat tăng lên khi Cl_{cr} < 40 ml/phút. Thuốc đào thải chậm ở người cao tuổi do giảm chức năng thận sinh lý theo tuổi. Ở người xơ gan, quinapril bị thủy phân kém nên nồng độ quinaprilat trong máu giảm. Thẩm tách máu ít có tác dụng thải trừ quinapril hoặc quinaprilat.

Có một lượng nhỏ quinapril được phân bố vào trong sữa mẹ.

Chỉ định

Tăng huyết áp (dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác (lợi tiểu thiazid, chẹn kênh calci...).

Suy tim sung huyết (dùng đơn trị liệu hoặc kết hợp với thuốc lợi tiểu và/hoặc digitalis).

Bệnh thận do đái tháo đường kèm theo tăng huyết áp, có albumin niệu vi thể.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với quinapril hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Không được sử dụng aliskiren phối hợp với quinapril ở người bệnh đái tháo đường có tăng huyết áp.

Tiền sử bị phù mạch liên quan đến điều trị bằng thuốc ức chế ACE.

Người mang thai.

Nên tránh dùng ở người đã biết hoặc nghi ngờ bị bệnh mạch thận

như hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở thận độc nhất, người ghép thận, bệnh mạch ngoại biên hoặc vữa xơ động mạch toàn thân nặng.

Thận trọng

Có mẫn cảm chéo giữa các thuốc ức chế ACE. Người bệnh mẫn cảm với một thuốc ức chế ACE cũng có thể mẫn cảm với các thuốc khác trong nhóm.

Các thuốc ức chế ACE, trong đó có quinapril, có thể gây phù mạch, đặc biệt sau khi dùng liều đầu tiên. Nếu phù mạch kèm với phù thanh quản có thể gây tử vong. Vì vậy, nếu có phù ở mặt, ở lưỡi hoặc phần thanh môn của thanh quản, có tiếng thở rít thanh quản thì phải ngừng thuốc ngay lập tức, điều trị phù hợp và theo dõi chặt chẽ. Phù mạch ruột có thể xảy ra ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE (thường không liên quan đến tiền sử phù mạch ở mặt hoặc tăng bổ thể C1. Phù mạch ruột thường biểu hiện bằng đau bụng (có hoặc không có buồn nôn, nôn), thường được chẩn đoán bằng chụp CT, siêu âm hoặc phẫu thuật bụng, tác dụng phụ này sẽ hết khi ngừng thuốc ức chế ACE. Nên nghĩ đến khả năng phù mạch ruột ở người bệnh có các chẩn đoán khác nhưng xuất hiện đau bụng khi đang dùng thuốc ức chế ACE.

Thận trọng ở người phù mạch do di truyền hoặc phù mạch tự phát do tăng nguy cơ phù mạch liên quan đến thuốc ức chế ACE.

Thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan đến thuốc ức chế ACE.

Người suy giảm nặng chức năng thận. Do ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAA) nên có thể gây giảm chức năng thận và suy thận có hoặc không dẫn đến tử vong ở các người bệnh tăng huyết áp (đặc biệt ở người bệnh chức năng thận phụ thuộc vào hoạt động của hệ RAA, như người bệnh suy tim sung huyết). Biểu hiện suy giảm chức năng thận thể hiện qua tăng urê huyết, tăng creatinin ở người bệnh dùng thuốc ức chế ACE, đặc biệt ở người bệnh tăng huyết áp kèm theo hẹp động mạch thận một hoặc hai bên, người bệnh bị suy thận trước đó, đã hoặc đang phối hợp với thuốc lợi tiểu. ADR này sẽ phục hồi khi ngừng thuốc ức chế ACE và/hoặc thuốc lợi tiểu phối hợp.

Nguy cơ hạ huyết áp mạnh có thể gây ngất khi dùng thuốc ức chế ACE ở người suy tim, hạ natri huyết, dùng thuốc lợi tiểu liều cao, thẩm tách thận hoặc giảm thể tích máu và/hoặc muối nghiêm trọng. Hạ huyết áp mạnh kèm theo giảm niệu và/hoặc tăng urê huyết và suy thận cấp dẫn đến tử vong có thể xảy ra ở người bệnh suy tim sung huyết. Ở những người bệnh này phải theo dõi chặt khi uống thuốc lần đầu và trong 2 tuần đầu điều trị. Nếu hạ huyết áp quá mức, phải truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%.

Người đái tháo đường, người suy thận, dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc chế độ bổ sung nhiều kali sẽ làm tăng nguy cơ gây tăng kali huyết của quinapril.

Kiểm tra chức năng thận và các chất điện giải trước khi dùng thuốc và trong quá trình điều trị bằng quinapril.

Người suy thận hoặc bị bệnh tự miễn, đặc biệt các bệnh của hệ tạo keo ở mạch máu như lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì và bệnh suy tủy xương: Tăng nguy cơ làm giảm bạch cầu trung tính hoặc làm mất bạch cầu hạt của quinapril. Dặn người bệnh đến bác sĩ khám ngay khi có các dấu hiệu nhiễm khuẩn, sốt, đau họng... vì có thể do giảm bạch cầu trung tính. Phải kiểm tra định kỳ số lượng bạch cầu trong máu người bệnh.

Trong phẫu thuật lớn hoặc khi gây mê với các thuốc gây hạ huyết áp, cần lưu ý quinapril ngăn cản hình thành angiotensin II, gây giải phóng renin thứ phát, dẫn đến hạ huyết áp mạnh, cần điều chỉnh bằng tăng thể tích tuần hoàn.

Thận trọng khi sử dụng quinapril ở bệnh nhân hẹp động mạch nặng hoặc có triệu chứng (do nguy cơ bị hạ huyết áp) và ở bệnh nhân bị phì đại cơ tim.

Suy giảm chức năng gan: Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân vì có thể gây vàng da tắc mật, hoại tử tế bào gan.

Suy giảm chức năng thận: Thận trọng khi sử dụng quinapril ở bệnh nhân suy thận cần theo dõi đáp ứng của người bệnh. Thường xảy ra tăng kali huyết và các tác dụng phụ khác, cần phải giảm liều thuốc. Ở người bệnh tăng huyết áp, chức năng thận thường giảm khi sử dụng thuốc ức chế ACE. Hiệu quả và tính an toàn của thuốc chưa được thiết lập ở người bệnh có mức lọc cầu thận dưới 10 ml/phút.

Thời kỳ mang thai

Các chất ức chế ACE qua được nhau thai. Người mang thai dùng thuốc ức chế ACE trong 3 tháng đầu của thai kỳ làm tăng nguy cơ hình thành các bất thường bẩm sinh ở bào thai, trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ có thể gây tăng tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh ở thai và trẻ sơ sinh gồm: Hạ huyết áp, suy thận, vô niệu, giảm sản xương sọ. Tình trạng ít nước ối ở người mẹ có thể do giảm chức năng thận của thai.

Phải ngừng dùng thuốc ức chế ACE càng sớm càng tốt khi phát hiện có thai.

Thời kỳ cho con bú

Có một lượng nhỏ quinapril bài tiết vào sữa mẹ, phải thận trọng khi sử dụng trong thời kỳ cho con bú.

Không nên dùng quinapril trong một vài tuần sau sinh, đặc biệt khi đẻ non do nguy cơ hạ huyết áp ở trẻ. Nếu cần thiết phải dùng thuốc cho người mẹ đang cho con bú, cần theo dõi huyết áp của trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi điều trị tăng huyết áp, các ADR thường nhẹ và thoáng qua. Các trường hợp phải ngừng điều trị vì ADR khoảng 4,7% ở người tăng huyết áp, 6,8% ở người suy tim sung huyết.

Thường gặp, ADR > 1/100.

Ho khan dai dẳng: Thường xảy ra khi điều trị, kéo dài suốt thời gian điều trị và mất đi trong vòng vài ngày sau khi ngừng thuốc.

Nhức đầu.

Tăng creatinin và nitrogen urê huyết (BUN) (tăng nhiều hơn ở người dùng quinapril kết hợp cùng thuốc lợi tiểu).

Tăng kali huyết (≥ 5,8 mmol/lít) gặp ở khoảng 2% người bệnh dùng quinapril, nhưng chỉ ít hơn 0,1% người bệnh phải ngừng điều trị vì tăng kali huyết.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100.

Tim mạch: Tụt huyết áp (đặc biệt sau liều khởi đầu ở người bệnh giảm natri hoặc giảm thể tích máu, hoặc ở người suy tim sung huyết), đánh trống ngực, nhịp tim nhanh.

Thần kinh: Ngủ gà, ngất, mất ngủ, tình trạng kích động, trầm cảm, dị cảm.

Tiêu hóa: Buồn nôn, loạn vị giác, đầy hơi, khô miệng và họng, tiêu chảy hoặc táo bón, đau bụng.

Da: Ban da, ngứa.

Sinh dục: Liệt dương.

Cơ - xương: Đau khớp, đau lưng, đau cơ.

Mắt: Giảm thị lực, rối loạn thị giác.

Khác: sốt, mệt, suy nhược, phù, toát mồ hôi, rụng tóc, viêm họng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Phù mạch, đau ngực (thường đi kèm với hạ huyết áp nghiêm trọng), đau thắt ngực, hạ huyết áp thế đứng, loạn nhịp tim, sốc tim, viêm mạch.

Tiêu hóa: Viêm tụy, chảy máu đường tiêu hóa.

Gan: Tăng enzym gan, vàng da ứ mật, viêm gan, hoại tử gan kịch phát.

Da: Viêm da tróc vảy, mẫn cảm ánh sáng, viêm da và đa cơ.

Tiết niệu: Suy thận cấp, làm xấu thêm tình trạng suy thận, tăng creatinin, tăng urê huyết.

Hô hấp: Bệnh phổi thâm nhiễm bạch cầu ưa eosin, viêm xoang, viêm mũi, đau họng, co thắt phế quản.

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính hoặc chứng mất bạch cầu hạt (sốt, rét run), thiếu máu tan máu, giảm tiểu cầu.

Chuyển hóa: Tăng kali huyết nặng, nhịp tim không đều

Khác: Phản ứng kháng thể kháng nhân dương tính, nhạy cảm với ánh sáng, sốt, đau lưng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi bị phù mạch với các triệu chứng sưng hạn chế ở mặt, niêm mạc mồm, môi và chân tay, chỉ cần ngừng thuốc, thường không cần phải điều trị, mặc dù thuốc kháng histamin H_1 có thể làm giảm các triệu chứng.

Khi phù mao mạch xuất hiện ở khí quản, mặt, lưỡi hoặc cổ họng thì phải điều trị cấp cứu như sau:

Ngừng thuốc ngay và đưa người bệnh vào bệnh viện.

Tiêm ngay dưới da 0,3 - 0,5 ml dung dịch adrenalin 1/1 000.

Tiêm tĩnh mạch hydrocortison.

Xử trí hạ huyết áp nghiêm trọng: Nếu xảy ra tụt huyết áp khi dùng thuốc, cần đặt người bệnh nằm ngửa, truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%. Nếu hạ huyết áp có triệu chứng rối loạn huyết động thì cần giảm liều hoặc ngừng quinapril hoặc thuốc lợi tiểu.

Nếu tăng nồng độ nitrogen urê huyết (BUN) và creatinin huyết cần giảm liều thuốc ức chế ACE và/hoặc ngừng thuốc lợi tiểu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Liều dùng của quinapril phải điều chỉnh cho phù hợp với mỗi người bệnh, trên cơ sở dung nạp và đáp ứng lâm sàng đối với thuốc.

Độ an toàn và hiệu lực của quinapril ở trẻ em chưa được xác định.

Quinapril đường uống là dạng muối quinapril hydroclorid, nhưng liều lượng được biểu thị dưới dạng base. 10,8 mg quinapril hydroclorid tương đương với 10,0 mg quinapril.

Liều dùng cho người lớn:

Điều trị tăng huyết áp:

Ở người không dùng thuốc lợi tiểu, liều khởi đầu thông thường của quinapril là 10 mg/lần, 1 lần/ngày. Ở người bệnh từ 65 tuổi trở lên, liều khởi đầu là 2,5 mg/lần, 1 lần/ngày. Ở người bị mất nước và giảm natri huyết do dùng thuốc lợi tiểu từ trước, liều khởi đầu của quinapril là 5 mg/lần. Vì ở một số người có thể bị hạ huyết áp mạnh khi bắt đầu điều trị với các thuốc ức chế ACE, liều đầu tiên nên bắt đầu lúc đi ngủ. Điều chỉnh liều theo đáp ứng của người bệnh, nhưng thường chậm, sau những khoảng thời gian ít nhất 2 tuần.

Liều duy trì thông thường là 20 - 40 mg/ngày, dùng 1 lần hoặc chia làm 2 lần bằng nhau. Có thể dùng đến tối đa 80 mg/ngày. Nếu cần thiết, có thể dùng thêm một thuốc lợi tiểu không giữ kali.

Điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu: Để giảm nguy cơ tụt huyết áp có thể xảy ra ở người đang dùng thuốc lợi tiểu, nếu có thể được, nên ngừng thuốc lợi tiểu 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu dùng quinapril. Sau đó, nếu dùng một mình quinapril không kiểm soát đầy đủ được huyết áp, có thể dùng lại thuốc lợi tiểu một cách thận trọng.

Nếu không thể ngừng thuốc lợi tiểu, dùng liều khởi đầu 2,5 mg quinapril/ngày dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc trong vài giờ, đến khi huyết áp ổn định.

Điều trị suy tim sung huyết:

Do nguy cơ hạ huyết áp nghiêm trọng, phải theo dõi rất chặt người bệnh khi bắt đầu điều trị bằng quinapril, đồng thời xem xét việc dùng thuốc lợi tiểu thời gian gần đây và khả năng bị giảm dịch và/hoặc natri huyết nặng ở người bệnh. Người bệnh bị suy tim sung huyết có hoặc không có suy thận đều phải được theo dõi chặt trong 2 tuần đầu điều trị bằng quinapril và bất kỳ khi nào tăng liều quinapril và/hoặc thuốc lợi tiểu.

Liều khởi đầu thường dùng ở người lớn suy tim sung huyết có nồng độ natri huyết và chức năng thận bình thường là uống 5 mg/lần, 2 lần/ngày. Sau liều khởi đầu, phải theo dõi chặt người bệnh ít nhất 2 giờ xem có dấu hiệu hạ huyết áp (≤ 90/60 mmHg) hoặc tụt huyết áp tư thế đứng. Nếu có, phải chờ cho huyết áp ổn định và điều chỉnh lại liều chuẩn ban đầu của quinapril hoặc giảm liều thuốc lợi tiểu. Điều chỉnh liều hàng tuần đến liều có hiệu quả, thường liều duy trì là 10 - 20 mg/ngày, dùng một lần hoặc chia làm 2 lần bằng nhau. Có thể tăng liều tối đa đến 40 mg/ngày.

Ở người suy tim sung huyết đang dùng digitalis và/hoặc thuốc lợi tiểu, nếu người bệnh bị giảm thể tích và natri huyết, phải dùng liều khởi đầu quinapril thấp hơn, có thể bắt đầu bằng liều 2,5 mg. Ở những người bệnh không thể uống được quinapril, có thể dùng quinaprilat tiêm tĩnh mạch, liều thường dùng mỗi lần 1,25 mg - 10 mg, ngày hai lần.

Liều dùng ở người suy thận:

Ở người tăng huyết áp kèm suy thận, phải điều chỉnh liều dùng theo mức độ suy thận, đồng thời phải xem xét nguy cơ làm giảm bạch cầu trung tính của quinapril. Liều khởi đầu quinapril ở người suy thận khuyến cáo như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều khởi đầu tối đa một ngày trong điều trị tăng huyết áp	Liều khởi đầu tối đa một ngày trong điều trị suy tim sung huyết
> 60 ml/phút	10 mg	5 mg
> 30 - 60 ml/phút	5 mg	
10 - 30 ml/phút	2,5 mg	2,5 mg
< 10 ml/phút	Không đủ số liệu để khuyến cáo	-

Các liều tiếp sau phải được điều chỉnh theo sự dung nạp và đáp ứng huyết áp của mỗi người bệnh, thường sau khoảng thời gian ít nhất 2 tuần.

Ở người bệnh suy tim kèm suy thận, liều khởi đầu của quinapril là 5 mg nếu Cl_{cr} > 30 ml/phút và 2,5 mg nếu Cl_{cr} từ 10 - 30 ml/phút, theo dõi chặt người bệnh. Nếu ngày đầu dung nạp tốt, những ngày sau dùng quinapril 2 lần mỗi ngày. Nếu không có hiện tượng hạ huyết áp quá mức hoặc làm xấu thêm chức năng thận, có thể tăng liều quinapril hàng tuần dựa trên đáp ứng huyết động và lâm sàng. Không cần chỉnh liều quinapril khi đang phối hợp với thuốc lợi tiểu hydroclorothiazid ở bệnh nhân có mức lọc cầu thận lớn hơn 30 ml/phút. Ở bệnh nhân suy thận nặng, nên thay thuốc lợi tiểu hydroclorothiazid bằng thuốc lợi tiểu quai, không phối hợp quinapril và hydroclorothiazid ở những người bệnh này.

Tương tác thuốc

Dùng rượu, thuốc lợi tiểu hoặc các thuốc hạ huyết áp khác đồng thời với thuốc ức chế ACE có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp. Hạ huyết áp mạnh và đột ngột có thể xảy ra trong vòng 1 đến 5 giờ sau liều khởi đầu của các thuốc ức chế ACE, đặc biệt ở người giảm thể tích và natri huyết do dùng thuốc lợi tiểu. Ngừng thuốc lợi tiểu hoặc tăng đưa muối vào cơ thể một cách thận trọng trong khoảng 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu dùng quinapril, hoặc liều khởi đầu quinapril thấp hơn sẽ hạn chế được tác dụng này. Nếu người bệnh đang dùng liều thuốc lợi tiểu lớn hơn 80 mg furosemid, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân khi bắt đầu dùng quinapril liều đầu tiên, ở một số bệnh nhân cần giảm hoặc ngừng thuốc lợi tiểu tối thiểu trước khi dùng quinapril 24 giờ (nhưng không thể ngừng ở bệnh nhân suy tim do nguy cơ phù phổi). Nếu không thể ngừng thuốc lợi

tiểu liều cao, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân tối thiểu trong vòng 2 giờ khi bắt đầu dùng quinapril hoặc đến khi huyết áp ổn định.
Dùng các thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc các muối chứa kali, các chất bổ sung kali cùng thuốc ức chế ACE làm tăng nguy cơ tăng kali huyết, phải thường xuyên theo dõi nồng độ kali trong máu.
Các thuốc chống viêm không steroid, đặc biệt indomethacin làm giảm tác dụng hạ huyết áp của các thuốc ức chế ACE, làm tăng nguy cơ tổn thương thận.
Alopurinol, các chất kìm hãm tế bào, procainamid, corticoid hoặc các chất ức chế tủy xương có thể làm tăng nguy cơ phát triển ADR của các thuốc ức chế ACE, như chứng giảm bạch cầu trung tính và/hoặc chứng mất bạch cầu hạt, có thể gây tử vong. Dùng thuốc ức chế ACE đồng thời với lithi làm tăng có hồi phục nồng độ lithi trong huyết thanh và tăng độc tính của lithi.
Các thuốc giống giao cảm làm giảm tác dụng hạ huyết áp của các thuốc ức chế ACE.
Quinapril có thể làm giảm tác dụng của các kháng sinh nhóm quinolon và các dẫn chất của tetracyclin.
Tetracyclin hoặc các thuốc khác có tương tác với magnesi khi dùng đồng thời với quinapril có thể bị giảm hấp thu. Hấp thu của tetracyclin giảm khoảng 28 - 37%, có thể do có lượng magnesi cao trong viên quinapril.
Tác dụng của quinapril có thể bị giảm bởi các thuốc kháng acid, aprotinin, các thuốc NSAID, các salicylat, yohimbin.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C.

Quá liều và xử trí
Không có đủ số liệu về quá liều quinapril ở người. Liều quinapril 1 440 - 4 280 mg/kg gây tỷ lệ chết có ý nghĩa ở chuột nhắt và chuột cống.
Hầu hết biểu hiện lâm sàng là các triệu chứng của hạ huyết áp nghiêm trọng.
Điều trị quá liều bao gồm làm tăng thể tích máu, điều trị mất nước và mất cân bằng điện giải.
Thẩm tách máu và thẩm tách màng bụng có rất ít tác dụng thải trừ quinapril và quinaprilat. Angiotensin II có thể dự đoán như là chất giải độc - đối kháng đặc hiệu trong điều trị quá liều quinapril, nhưng chỉ có thể dùng trong một số nghiên cứu. Vì tác dụng hạ huyết áp của quinapril là do giãn mạch và giảm thể tích máu, nên điều trị quá liều quinapril bằng truyền dung dịch natri clorid 0,9%.

Thông tin qui chế
Quinapril có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Accupril; Acenor 10; Quinapril 5; Tapzill.

QUININ

Tên chung quốc tế: Quinine.

Mã ATC: P01BC01.

Loại thuốc: Chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 300 mg (dưới dạng quinin dihydroclorid hoặc quinin hydroclorid).
Viên nén bao: 125 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg (dưới dạng quinin sulfat).
Viên nang: 324 mg (dưới dạng quinin sulfat).
Ống tiêm: 300 mg/1 ml, 600 mg/2 ml (dạng quinin dihydroclorid). Ống tiêm quinoserum 100 mg/10 ml (quinin dihydroclorid trong dung dịch natri clorid 0,9%).
100 mg quinin base khan tương ứng với: 122 mg quinin dihydroclorid, 122 mg quinin hydroclorid, 121 mg quinin sulfat, 122 mg quinin ethylcarbonat (là chất không đắng), 130 mg quinin hydrobromid, 169 mg quinin bisulfat.
Các dạng muối quinin sulfat, hydroclorid, dihydroclorid và ethylcarbonat có hàm lượng quinin base gần bằng nhau. Có thể dùng các muối này theo liều chỉ định cho các muối quinin.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Tác dụng trên ký sinh trùng sốt rét:
Quinin có tác dụng chủ yếu diệt nhanh thể phân liệt của *Plasmodium falciparum, P. vivax, P. ovale, P. malariae*; ít tác dụng lên thể thoa trùng và các thể tiền hồng cầu. Thuốc có tác dụng diệt thể giao tử của *P. vivax, P. malariae,* không có tác dụng diệt thể giao tử của *P. falciparum.* Do đó không dùng quinin để phòng bệnh. Quinin độc và tác dụng kém hơn cloroquin trong phòng và điều trị sốt rét nhưng có giá trị đặc biệt để điều trị sốt rét nặng và sốt rét ác tính do *P. falciparum* kháng cloroquin hoặc do các chủng đa kháng với nhiều thuốc sốt rét khác gây ra.
Quinin cũng có thể bị kháng đặc biệt đối với *P. falciparum*, trong điều trị phải dùng phối hợp với một thuốc diệt thể phân liệt ở máu có tác dụng chậm hơn như sulfadoxin hoặc tetracyclin.
Cơ chế tác dụng của quinin trên ký sinh trùng sốt rét là ngăn cản tổng hợp acid nucleic hoặc giảm chức năng của tiêu thể. Quinin làm giảm hấp thụ oxy và chuyển hóa carbohydrat, xen vào chuỗi ADN, làm gián đoạn quá trình nhân rộng và phiên mã của ký sinh trùng.
Tác dụng lên hệ cơ:
Quinin còn có tác dụng lên cơ giống cura do làm tăng ngưỡng nơi tiếp nối thần kinh vận động, phong bế dẫn truyền xung động, do đó làm ngăn cản giải phóng acetylcholin. Quinin có tác dụng đối kháng physostigmin, giảm trương lực cơ, có thể gây suy hô hấp và rối loạn phát âm ở người bị bệnh nhược cơ. Thuốc cũng ảnh hưởng đến sự phân bố của calci trong sợi cơ.
Tác dụng khác: Quinin có tác dụng gây tê cục bộ, giảm đau, hạ nhiệt và thúc đẻ. Quinin cũng có tác dụng trên tim mạch tương tự quinidin.
Khi uống muối quinin, ở người lớn khỏe mạnh, 76 - 88% thuốc được hấp thu và đạt nồng độ tối đa trong máu sau 1 - 3 giờ. Sự hấp thu thuốc ít bị ảnh hưởng bởi thức ăn nhưng bị chậm lại bởi các thuốc chống acid chứa nhôm và/hoặc magnesi.
Ở người sốt rét, hấp thu thuốc cao hơn so với người khỏe mạnh, có thể do sốt rét làm suy giảm chức năng gan dẫn đến giảm độ thanh thải toàn bộ cơ thể và giảm thể tích phân bố của thuốc; hệ số thanh thải giảm nhiều hơn thể tích phân bố nên thời gian bán hủy tăng khoảng 11 - 18 giờ. Nồng độ quinin tự do trong huyết tương người bệnh cũng giảm từ 15% xuống còn 5 - 10% quinin toàn phần trong huyết tương, tương quan với hàm lượng alpha-1-glycoprotein tăng lên khi bị bệnh sốt rét. Nồng độ trong hồng cầu khoảng 30 - 40% và trong dịch não tủy 2 - 5%. Nồng độ quinin tự do trong huyết tương cần đạt để có hiệu lực điều trị tốt với độc tính thấp nhất là 0,2 - 2 mg/lít tùy theo độ nhạy cảm của ký sinh trùng gây bệnh. Quinin dễ dàng khuếch tán vào các mô của thai nhi, chuyển hóa nhiều ở gan. Quinin sulfat được chuyển hóa thành 4 chất chính, trong đó, 3-hydroxyquinin là chất chuyển hóa chính có hoạt tính kém hơn quinin sulfat. Quinin bài tiết chủ yếu qua thận với tỷ lệ từ < 5 - 20% ở dạng không biến đổi. Tăng bài tiết khi nước tiểu acid. Một phần quinin bài tiết vào dịch mật, nước bọt và sữa. Thẩm phân máu loại trừ một lượng thuốc không đáng kể.

Chỉ định

Bệnh sốt rét:

Sốt rét không biến chứng do *P. falciparum*.

Sốt rét không biến chứng do *P. vivax* kháng cloroquin.

Sốt rét không biến chứng chưa xác định được loại ký sinh trùng sốt rét, hoặc hỗn hợp.

Sốt rét nặng, có biến chứng: Quinin tiêm, phối hợp với 1 số thuốc khác.

Bệnh do Babesia.

Chuột rút cẳng chân ban đêm: Không được FDA chấp nhận vì giới hạn độ an toàn hẹp, độc tính cao nguy cơ nghiêm trọng, đe dọa tính mạng. Nguy cơ vượt quá lợi ích. Quinin chỉ được chỉ định rất hạn chế khi dùng các biện pháp khác không đỡ, gây mất ngủ và gây đau đớn nhiều.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với quinin, quinidin hoặc mefloquin, dị ứng với các đồ uống có chứa quinin làm gia vị, ù tai, viêm thần kinh mắt, có biểu hiện tan huyết, nhược cơ, người có khoảng QT dài.

Thận trọng

Tránh dùng khi có thai (trừ trường hợp bị sốt rét nặng, ác tính).

Mờ mắt hoặc đổi màu sắc khi nhìn hoặc ù tai do dùng thuốc sinh ra, có thể nguy hiểm khi lái xe hoặc điều khiển máy móc.

Dùng thận trọng với những người bệnh: Có biểu hiện quá mẫn với quinin, quinidin hoặc mefloquin, đặc biệt khi có các biểu hiện ở da, phù mạch, các triệu chứng về thị giác hoặc thính giác. Người bệnh có rung nhĩ - thất, loạn nhịp, bệnh tim nặng, thiếu G6PD (glucose-6-phosphat-dehydrogenase) vì có thể gây tan huyết, bệnh sốt đái nước tiểu đen, hạ đường huyết, suy thận. Cần theo dõi và giảm liều.

Tiêm tĩnh mạch hoặc truyền chậm, tiêm bắp sâu và thay đổi vị trí tiêm.

Ngừng thuốc ngay nếu thấy biểu hiện triệu chứng tan huyết.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng quinin khi bị sốt rét nặng, ác tính mà không có thuốc nào khác thích hợp để cứu tính mạng người bệnh.

Khi dùng liều điều trị: Quinin không gây những khuyết tật khi sinh, nhưng làm tăng insulin và có thể gây hạ đường huyết nặng ở người mang thai. Quinin có thể gây xuất huyết giảm tiểu cầu ở mẹ và trẻ mới sinh, có thể gây tan huyết do thiếu G6PD ở trẻ mới sinh.

Khi dùng liều cao: Với cả động vật và người mang thai, quinin gây các loại khuyết tật khi sinh khác nhau và độc hại đối với thính giác, gây co bóp tử cung và có thể làm sẩy thai. Quinin đã từng được dùng liều cao để gây sảy thai khi thai chết lưu. Nhưng nếu dùng để phá thai trong 3 tháng đầu mà không thành công thì đã thấy những dị tật ở trẻ sinh ra. Quinin có tác dụng trợ đẻ ở ba tháng cuối thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Quinin bài tiết một lượng nhỏ qua sữa. Uống liều 300 mg và 640 mg, nồng độ tối đa ở sữa là 2,2 microgam/ml, trung bình 1 microgam/ml sau 3 giờ. Không thấy có tác dụng xấu đến trẻ bú, vì vậy quinin dùng được với người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR là do dùng liều cao hoặc có thể do các phản ứng quá mẫn và dị ứng của người bệnh:

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Quá mẫn (hội chứng Canhkina) biểu hiện bằng các triệu chứng ù tai, giảm thính lực tạm thời, nhức đầu, buồn nôn..., mờ mắt hoặc rối loạn màu sắc.

TKTW: Kích thích, mê sảng, lo âu, lú lẫn.

Tiêu hóa: Nôn, đau bụng, ỉa chảy, chán ăn .

Hô hấp: Khó thở, hen, đau thắt ngực.

Cơ xương khớp: Yếu cơ, đau cơ.

Tim mạch: Blốc nhĩ thất, nhịp tim chậm, đánh trống ngực, kéo dài khoảng QT, hạ huyết áp, ngất...

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Sốt.

Máu: Thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, hạ đường huyết (đặc biệt sau khi tiêm), giảm prothrombin, tan huyết, xuất huyết, hội chứng tăng urê huyết và tan máu, rối loạn đông máu, giảm ba dòng máu ngoại vi.

Da: Ngoại ban, mày đay, viêm mạch, hội chứng Stevens - Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc.

Thận: Suy thận, viêm thận kẽ cấp, hemoglobin niệu.

Gan: Viêm gan, viêm gan u hạt, vàng da.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tổn thương về thính giác thường tự khỏi.

Theo dõi các triệu chứng, trong trường hợp cần thiết điều trị triệu chứng và hỗ trợ, dùng các biện pháp như khi điều trị các trường hợp quá liều, ngộ độc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Dung dịch truyền chỉ pha trước khi dùng. Dùng dung dịch glucose 5%, không dùng dung dịch natri clorid 0,9% để pha khi người bệnh không dung nạp Na^+.

Phải ngừng quinin ngay khi thấy xuất hiện triệu chứng tan huyết.

Liều dùng:

Chữa sốt rét:

Ở Việt Nam sốt rét chủ yếu do *P. falciparum* (khoảng 80%) một phần do *P. Vivax* (khoảng 20%). Khi dùng điều trị sốt rét do *P. falciparum,* không được dùng một thuốc sốt rét đơn thuần, phải phối hợp để hạn chế kháng thuốc và tăng hiệu lực chữa bệnh. Quinin thường được phối hợp với clindamycin, tetracyclin hoặc doxycyclin.

Sốt rét thể không biến chứng:

Người lớn: 600 - 650 mg/lần; 3 lần/24 giờ, điều trị trong 7 ngày.

Trẻ em: 10 mg/kg thể trọng/lần (tối đa 600 mg), 3 lần/24 giờ, điều trị trong 7 ngày. Nên uống quinin sulfat với thức ăn để giảm kích ứng đường tiêu hóa.

Dự án Quốc gia phòng chống sốt rét Việt Nam dùng viên quinin sulfat 250 mg tương ứng với 207 mg quinin base: 30 mg quinin (muối)/kg/24 giờ, chia 3 lần, trong 7 ngày. Hoặc dùng liều theo bảng sau:

Tuổi	Liều trong 1 ngày
< 1 tuổi	1 viên
1 - < 5 tuổi	1,5 viên
5 - < 12 tuổi	3 viên
12 - < 15 tuổi	5 viên
Từ > 15 tuổi	6 viên

Điều trị phối hợp: Uống quinin với liều như trên, kết hợp với doxycyclin (3 mg/kg/ngày, 1 lần/ngày, dùng trong 7 ngày), không dùng cho trẻ em dưới 8 tuổi và phụ nữ mang thai. Trẻ em trên 8 tuổi dùng liều lượng doxycyclin theo cân nặng. Hoặc kết hợp quinin với clindamycin (15 mg/kg/ngày, chia 2 lần/ngày, dùng trong 7 ngày) cho trẻ em dưới 8 tuổi và phụ nữ mang thai.

Hoặc (người lớn): 650 mg/lần, 3 lần/24 giờ, trong 3 - 5 ngày, sau đó uống liều đơn 50 - 75 mg pyrimethamin phối hợp với 1 - 1,5 g sulfadoxin.

Nếu quinin bị kháng thì tiếp tục điều trị như sau:

Người lớn: Uống liều duy nhất 3 viên Fansidar (25 mg pyrimethamin và 500 mg sulfadoxin/viên hoặc nếu Fansidar cũng bị kháng thì

dùng artesunat natri (viên 250 mg), ngày đầu 20 mg/kg thể trọng, ngày thứ hai đến ngày thứ năm: 10 mg/kg thể trọng.

Trẻ em uống liều duy nhất Fansidar theo tuổi: Dưới 4 tuổi: 1/2 viên, 5 - 6 tuổi: 1 viên, 7 - 9 tuổi: 1,5 viên, 10 - 12 tuổi: 2 viên, hoặc dùng artesunat natri (viên 50 mg) ngày đầu 4 mg/kg thể trọng, ngày thứ hai đến ngày thứ năm: 2 mg/kg thể trọng.

Hiện nay có viên Malaron® (proguanil và atovaquon) hoặc viên Riamet ®(artemether và lumefantrin) uống thay thế quinin mà không cần dùng kèm clindamycin, doxycyclin, hoặc pyrimethamin với sulfadoxin.

Sốt rét do P. falciparum nặng, ác tính hoặc có biến chứng, hoặc người bệnh không thể uống được: Tốt nhất là tiêm truyền tĩnh mạch chậm. Chú ý chuyển ngay sang đường uống khi có thể được. Pha thuốc tiêm với 1 thể tích thích hợp (250 - 500 ml) dung dịch glucose 5% (có thể có lợi nếu người bệnh bị hạ đường huyết), hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để tiêm truyền. Khi tiêm truyền phải theo dõi tim mạch liên tục. Nếu trước đó người bệnh chưa điều trị quinin thì truyền tĩnh mạch với liều 20 mg/kg 8 giờ đầu, sau đó 10 mg/kg 8 giờ một lần cho đến khi người bệnh uống được chuyển sang dùng quinin sulfat 30 mg/kg chia 3 lần trong ngày, cho đủ 7 ngày điều trị, nên phối hợp với doxycyclin liều 3 mg/kg x 7 ngày, hoặc clindamycin liều 15 mg/kg/24 giờ x 7 ngày.

7 mg quinin dihydroclorid/kg thể trọng, truyền trong 30 phút rồi chuyển ngay sang liều duy trì 10 mg/kg thể trọng trong 4 giờ, cứ cách 8 giờ truyền một lần như vậy. Hoặc có thể dùng liều khởi đầu là 20 mg/kg thể trọng (tối đa 1,4 g cho người lớn) tiêm truyền trong 4 giờ, 8 giờ sau truyền các liều duy trì 10 mg/kg thể trọng trong 4 giờ. Nếu thời gian kéo dài trên 48 giờ thì cần giảm 1/3 hoặc 1/2 liều. Nếu không truyền tĩnh mạch được có thể tiêm sâu bắp thịt với liều 20 mg/kg thể trọng, sau đó cứ cách 8 giờ dùng một liều duy trì 10 mg/kg thể trọng.

Sốt rét não: Truyền 20 mg/kg thể trọng trong 4 giờ, rồi chuyển sang liều duy trì 10 mg/kg thể trọng, truyền trong 2 giờ, cứ cách 8 giờ truyền 1 lần như vậy, trong 7 ngày.

Khi chuyển sang đường uống, dùng liều 10 mg/kg thể trọng/8 giờ. Tiếp tục điều trị đủ 7 ngày. Trường hợp kháng thuốc, tiếp tục điều trị như trên.

Điều chỉnh liều đối với các người bệnh suy thận: Thường chỉ dùng thuốc 2 hoặc 1 lần/24 giờ, kể cả người bệnh thẩm tách máu, giảm liều, tăng khoảng cách như sau:

Độ thanh thải creatinin	Khoảng cách liều (ml/phút)
50	8 giờ (như liều thông thường)
10 - 50	8 - 12 giờ
< 10	24 giờ

Suy thận mạn nặng, không phải thẩm phân máu: Liều uống ban đầu: 648 mg, sau đó cứ 12 giờ dùng 324 mg.

Thẩm phân màng bụng: Liều dùng như đối với Cl_{cr} < 10 ml/phút.

Lọc máu động - tĩnh mạch liên tục hoặc thẩm phân máu: Liều dùng như đối với Cl_{cr} từ 10 - 50 ml/phút.

Nếu phải tiêm, giảm liều tiêm duy trì tới 5 - 7 mg quinin (muối)/kg cho người bệnh suy thận nặng.

Chữa co cứng cơ cẳng chân tư thế nằm:

Phòng và điều trị chứng chuột rút cẳng chân ban đêm: Uống liều 200 - 300 mg lúc đi ngủ. Tuy nhiên hiệu quả khỏi bệnh không đều và không dùng cho trẻ dưới 12 tuổi.

Chữa tăng trương lực cơ (bẩm sinh, hoặc teo cơ): Uống 300 mg, 2 - 4 lần/ngày.

Chữa bệnh do Babesia: Kết hợp với clindamycin như sau: Người lớn uống quinin (muối) 650 mg/lần; 3 lần/ngày, tiêm tĩnh mạch clindamycin 300 - 600 mg/lần, 4 lần/ngày hoặc uống 600 mg/lần, 3 lần/ngày, điều trị trong 7 - 10 ngày.

Trẻ em: Mỗi ngày uống 25 mg quinin (muối)/kg thể trọng, chia 3 lần và 20 - 40 mg clindamycin/kg thể trọng, chia 3 lần.

Công dụng khác của quinin: Do các muối quinin có tác dụng hạ nhiệt, giảm đau nhẹ, nên các muối quinin gluconat, ethylcarbonat (euquinin) được phối hợp vào thành phần các thuốc hạ sốt.

Tương tác thuốc

Các thuốc kháng acid chứa nhôm và/hoặc magnesi có thể làm chậm hấp thu quinin qua đường tiêu hóa, vì vậy cần uống hai loại thuốc cách xa nhau.

Do những tương tác sau đây có thể cần điều chỉnh liều trong điều trị:

Cimetidin làm giảm thanh thải ở thận và tăng thời gian bán hủy của quinin nên làm tăng nồng độ quinin trong huyết tương. Ranitidin ít gây tác dụng này.

Rifampicin có thể làm tăng tốc độ thải trừ quinin lên 6 lần, làm giảm nồng độ quinin trong huyết tương.

Các thuốc gây acid hóa nước tiểu có thể làm tăng thải trừ quinin vào nước tiểu.

Quinin làm chậm hấp thu và tăng nồng độ digoxin trong huyết tương (và các glycosid tim liên quan). Quinin làm tăng nồng độ warfarin trong huyết tương (và các chất chống đông liên quan).

Quinin tăng tác dụng của các thuốc phong bế thần kinh - cơ và đối kháng với các thuốc ức chế acetylcholin esterase, do quinin tác dụng lên các điểm nối thần kinh - cơ.

Tăng nguy cơ loạn nhịp thất nếu quinin được dùng với halofantrin hoặc các thuốc chống loạn nhịp như amiodaron, các thuốc kháng histamin astemizol, terfenadin, cisaprid và thuốc chống loạn thần pimozid.

Có thể tăng nguy cơ co giật hoặc loạn nhịp thất nặng khi dùng quinin với mefloquin.

Tránh dùng đồng thời quinin với kháng sinh nhóm macrolid (erythrommycin, troleandomycin), ritonavir (do tăng nồng độ, giảm độ thanh thải của quinin), artemether, lumefantrin, conivaptan, silodosin, topotecan.

Dùng đồng thời quinin với atorvastatin có thể tăng nguy cơ mắc bệnh về cơ hoặc tiêu cơ vân.

Quinin có thể làm tăng tác dụng của các thuốc chống tăng huyết áp, chống loạn thần (phenothiazin), carbamazepin, phenobarbital, colchicin, dapson, dẫn chất theophylin.

Quinin có thể làm giảm tác dụng của codein, tramadol.

Một số dược thảo tương tác với quinin có thể làm giảm nồng độ quinin trong máu (St John's wort) hay có thể gây hạ huyết áp quá mức (thuốc phiện California, tinh dầu tần, táo gai, cây tầm gửi, dừa cạn).

Ketoconazol làm tăng hấp thu, giảm độ thanh thải của quinin khi dùng đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 20 - 25 ^oC , nơi khô, tránh ánh sáng trực tiếp.

Chú ý hạn dùng. Thuốc tiêm có thay đổi dù ít về màu sắc hoặc độ trong đều không an toàn cho sử dụng.

Quá liều và xử trí

Quinin là thuốc có độc tính đáng chú ý và hơn nữa sự cảm thụ của từng người bệnh đối với quinin khác nhau nhiều. Dùng lâu dài trong điều trị, thậm chí cả trường hợp dùng đồ uống chứa quinin, đặc biệt dùng quá liều điều trị đều dễ bị ngộ độc.

Các triệu chứng quá liều có thể xuất hiện sau khi dùng thuốc 1 giờ hoặc lâu hơn.

Liều uống gây chết đối với người lớn khoảng 2 - 8 g, với trẻ em khoảng 1 g.

Các triệu chứng quá liều cấp tính gồm buồn nôn, nôn, ù tai, nhức đầu, chóng mặt, mờ mắt, mắt đỏ, giảm thị lực, mù giãn cứng đồng tử, sốt, lú lẫn, động kinh.

Những tổn hại còn để lại về mắt là những biểu hiện nặng nhất.

Các triệu chứng thường thấy ở mắt là giảm thị trường đồng tâm, hoặc điểm tối hình vòng.
Có thể gặp phức bộ QRS giãn rộng, loạn nhịp, đôi khi sóng T có dạng âm, loạn nhịp thất dạng xoắn đỉnh.
Đã gặp tụt huyết áp, suy tim cấp tính. Trong một số trường hợp, sau 24 giờ xuất hiện loạn nhịp nặng.
Sốt đái nước tiểu đen thường vì ngộ độc mạn tính do quinin gây ra: tán huyết nặng, hemoglobin huyết, hemoglobin niệu, nếu không chữa có thể gây suy thận và tử vong.
Xử trí:
Chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ, chú ý duy trì huyết áp, hô hấp, chức năng thận và chữa loạn nhịp tim. Các biện pháp bao gồm:
Hạn chế hấp thu: Uống than hoạt tính, liều 25 - 50 g (trong vòng 2 giờ sau khi uống thuốc), rửa dạ dày, ruột.
Tăng thải trừ: Uống than hoạt ở dạng hạt, khởi đầu uống 50 g sau đó cứ 4 giờ uống 25 g, lặp lại nhiều lần. Bài niệu acid, thẩm tách máu, truyền máu, thay đổi huyết tương đều không có hiệu quả trong việc làm tăng đào thải quinin.
Phòng hoặc phục hồi tổn thương võng mạc bằng cách dùng thuốc giãn mạch và phong bế hạch sao.
Trường hợp nhiễm độc tim nặng: Dùng thuốc tăng lực co cơ như isoprenalin, dopamin hoặc prenalterol.
Chữa co giật: Dùng diazepam 5 - 10 mg, trẻ em dùng 0,1 - 0,2 mg/kg thể trọng.
Điều trị loạn nhịp tim theo loại loạn nhịp, mức độ và tình trạng tim.

Thông tin qui chế
Quinin dihydroclorid và quinin sulfat hoặc bisulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013,
Quinin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Mekoquinin; Quinine Sulphate.

RABEPRAZOL

Tên chung quốc tế: Rabeprazole.

Mã ATC: A02BC04.

Loại thuốc: Thuốc ức chế bơm proton.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén bao tan trong ruột: 10 mg, 20 mg, 40 mg.
Cốm pha hỗn dịch tan trong ruột: 40 mg/gói.
Thuốc tiêm (truyền tĩnh mạch): 20 mg/ống, 40 mg/ống.
Thuốc tiêm (truyền tĩnh mạch): 20 mg bột đông khô/lọ.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Rabeprazol là dẫn chất benzimidazol, có tác dụng ức chế bơm proton.
Cơ chế tác dụng
Rabeprazol có tác dụng ức chế tiết dịch vị cả cơ bản và trong tình trạng kích thích, không có tính chất kháng acetylcholin hoặc đối kháng thụ thể histamin H_2, bằng cách ức chế enzym H^+/K^+-ATPase ở tế bào thành của niêm mạc dạ dày. Enzym này được coi là bơm acid, hydrogen hoặc proton trong tế bào thành nên rabeprazol được coi là thuốc ức chế bơm proton. Rabeprazol được gắn vào enzym này ngăn chặn giai đoạn cuối cùng của sự tiết dịch vị. Trong tế bào thành của dạ dày, rabeprazol được proton hóa và chuyển thành sulfenamid hoạt động và sau đó gắn với cystein của bơm proton làm enzym này bất hoạt.
Tác dụng ức chế tiết acid
Sau khi uống 20 mg rabeprazol, tác dụng ức chế tiết acid dịch vị sẽ xuất hiện trong vòng 1 giờ, tác dụng tối đa trong vòng 2 - 4 giờ. Tỷ lệ ức chế tiết acid cơ bản và tiết acid do thức ăn kích thích tại thời điểm 23 giờ sau khi uống liều đầu tiên của rabeprazol là 69% và 82%, tương ứng. Thời gian ức chế có thể kéo dài đến 48 giờ. Tác dụng ức chế tiết acid của rabeprazol tăng nhẹ với liều lặp lại hàng ngày 1 lần và đạt mức độ ổn định sau 3 ngày dùng thuốc. Sự tiết acid trở nên bình thường sau 2 - 3 ngày ngừng thuốc.
Giảm acid dạ dày do bất cứ nguyên nhân nào, kể cả do sử dụng rabeprazol, sẽ dẫn đến tăng các vi khuẩn bình thường trong dạ dày - ruột. Sử dụng các chất ức chế bơm proton có thể làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn dạ dày - ruột với *Salmonella, Campylobacter* và *Clostridium difficile.* Đối với *Helicobacter pylori*, rabeprazol có thể ức chế vi khuẩn này ở người bị loét hành tá tràng hoặc trào ngược do viêm thực quản khi bị nhiễm, có thể do thuốc đã gắn vào vi khuẩn làm ức chế hoạt tính của urease. Liệu pháp phối hợp rabeprazol với 1 hoặc nhiều kháng sinh (như clarithromycin, amoxicilin) có thể tiệt căn hiệu quả nhiễm *H. pylori* dạ dày.
Ở các bệnh nhân sử dụng rabeprazol 10 - 20 mg hàng ngày trong thời gian kéo dài đến 43 tháng, nồng độ gastrin huyết thanh tăng trong 2 - 8 tuần đầu tiên cho thấy rabeprazol có tác dụng ức chế tiết acid và nồng độ gastrin duy trì ổn định nếu điều trị tiếp tục. Nồng độ gastrin huyết tương sẽ trở lại giá trị trước khi điều trị trong vòng 1 - 2 tuần sử dụng thuốc. pH dạ dày tăng (do thuốc ức chế tiết acid dạ dày) làm tăng sản các tế bào giống tế bào hạt ưa crôm (ECL-cell). Tuy ở chuột cống đã có tổn thương dạng carcinom, nhưng ở người đã dùng rabeprazol tới 1 năm, cho tới nay vẫn chưa thấy loạn sản dạng adenoma.
Các tác dụng khác
Chưa phát hiện được tác dụng toàn thân của rabeprazol lên hệ TKTW, hệ tim mạch và hệ hô hấp. Sử dụng rabeprazol natri trong vòng 2 tuần không thấy có tác dụng lên chức năng tuyến giáp, chuyển hóa carbonhydrat, nồng độ hormon tuyến cận giáp, cortisol, oestrogen, testosteron, prolactin, cholescystokinin, secretin, glucagon, hormon kích noãn, hormon hoàng thể, renin, aldosteron.
Dược động học
Hấp thu: Rabeprazol hấp thu rất nhanh và nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện ở 3,5 giờ sau khi uống thuốc. Sinh khả dụng đường uống khoảng 52% đối với viên nén bao tan trong ruột do bị chuyển hóa qua vòng tuần hoàn đầu và không thay đổi nhiều khi dùng liều một lần hay liều lặp lại.
Phân bố: Rabeprazol gắn gần 97% với các protein huyết tương
Chuyển hóa: *In vitro* rabeprazol chuyển hóa trong gan bởi các isoenzym cytochrom P_{450} (CYP2C19 và CYP3A4) thành các dẫn chất thioeter, thioeter của acid carboxylic, sulfon và desmethylthioeter. Ở nồng độ huyết tương thử nghiệm, rabeprazol không gây cảm ứng hoặc ức chế CYP3A4.
Nửa đời của rabeprazol trong huyết tương khoảng 1 giờ, tăng từ 2 đến 3 lần ở bệnh nhân suy gan, 1,6 lần ở những người enzym CYP2C19 chuyển hóa chậm và tăng 30% ở người già.
Thải trừ: Các dẫn chất chuyển hóa được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (gần 90%), phần còn lại thải trừ qua phân.

Chỉ định
Loét tá tràng cấp tính: Điều trị thời gian ngắn (4 tuần).
Loét dạ dày cấp tính.
Hội chứng trào ngược dạ dày - thực quản có hoặc không có viêm thực quản, loét hoặc trầy xước: Điều trị thời gian ngắn (4 - 8 tuần).
Điều trị duy trì (không quá 12 tháng) để ngăn tái phát.
Tiêm truyền tĩnh mạch trong trường hợp xuất huyết tiêu hóa cao không do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản.
Hội chứng Zollinger - Ellison.
Kết hợp với liệu trình kháng sinh thích hợp để diệt *Helicobacter pylori* ở những bệnh nhân loét hành tá tràng.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với rabeprazol, các dẫn chất của benzimidazol (ví dụ ezomeprazol, lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol) và bất kỳ thành phần nào có trong thuốc.

Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Đáp ứng triệu chứng đối với trị liệu rabeprazol không loại trừ được các u ác tính dạ dày hoặc thực quản đã có; vì vậy cần phải loại trừ khả năng bệnh nhân bị u ác tính trước khi điều trị bằng rabeprazol. Điều trị kéo dài hơn một năm với rabeprazol cần được giám sát định kỳ.

Cần thận trọng khi dùng rabeprazol vì có nguy cơ phản ứng quá mẫn chéo với các thuốc ức chế bơm proton khác hoặc các dẫn chất benzimidazol khi dùng thay thế.

Không dùng rabeprazol cho trẻ em vì chưa có kinh nghiệm sử dụng.

Đã có các báo cáo hậu mại về rối loạn tạo máu như giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính. Trong đa số các trường hợp không tìm ra bệnh căn nhưng các rối loạn này về máu không nghiêm trọng và sẽ hết khi ngừng sử dụng rabeprazol.

Trong thử nghiệm lâm sàng và sau khi sử dụng đã có các báo cáo bất thường enzym gan. Nếu không có nguyên nhân khác, các rối loạn enzym này không nghiêm trọng và sẽ hết khi ngừng sử dụng rabeprazol. Một nghiên cứu có kiểm soát trên các người bệnh suy gan từ mức độ trung bình đến nặng so sánh với người lành cùng độ tuổi và giới tính chưa thấy các vấn đề nghiêm trọng liên quan đến độ an toàn của thuốc. Tuy nhiên, do chưa có các dữ liệu lâm sàng về sử dụng rabeprazol để điều trị những người suy gan nặng, cần phải hết sức thận trọng khi chỉ định rabeprazol natri lần đầu cho các người bệnh này.

Điều trị với các thuốc ức chế bơm proton, kể cả rabeprazol, có thể tăng nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa với *Salmonella, Campylobacter* và *Clostridium difficile*.

Không được chỉ định kết hợp rabeprazol natri với atazanavir. Không sử dụng rabeprazol cho các người bệnh không dung nạp galactose do di truyền, thiếu enzym Lapp lactase hoặc suy giảm hấp thu glucose, galactose.

Dựa trên các đặc điểm dược lý các ADR, có khả năng rabeprazol ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc điều khiển máy móc. Do buồn ngủ ảnh hưởng đến sự tỉnh táo, khuyến cáo khi dùng rabeprazol không được lái xe hoặc điều khiển máy móc.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định với phụ nữ mang thai.

Chưa có dữ liệu nghiên cứu về độ an toàn của rabeprazol đối với phụ nữ có thai. Nghiên cứu về sinh sản trên chuột nhắt và chuột lang chưa thấy bất cứ chứng cứ nào về suy giảm khả năng sinh sản hoặc gây hại cho bào thai do rabeprazol mặc dù ở chuột nhắt rabeprazol qua nhau thai sang bào thai ở mức độ thấp.

Thời kỳ cho con bú

Chống chỉ định với bà mẹ trong thời kỳ cho con bú.

Chưa biết rabeprazol có vào sữa hay không. Chưa có nghiên cứu nào được tiến hành trên các bà mẹ cho con bú. Tuy nhiên, rabeprazol được tiết vào sữa chuột.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, *1/100 < ADR <1/10*

Các ADR thường gặp nhất được báo cáo trong quá trình thử lâm sàng là: Đau đầu, ỉa chảy, đau bụng, suy nhược, đầy hơi, mẩn ngứa và khô miệng. Đa số các ADR ghi nhận được trong quá trình thử lâm sàng thuộc nhóm nhẹ và vừa và chỉ thoáng qua.

Nhiễm khuẩn, mất ngủ, đau đầu, chóng mặt, ho, viêm họng, viêm mũi, tiêu chảy, buồn nôn, đau vùng bụng, táo bón, đầy hơi đau không rõ nguyên nhân, đau lưng, suy nhược, các triệu chứng giống cúm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Bồn chồn, buồn ngủ, khó tiêu, khô miệng, ợ hơi, ngứa, hồng ban, đau cơ, chuột rút, đau khớp, nhiễm khuẩn đường niệu, đau ngực, ớn lạnh, sốt, tăng enzym gan.

Hiếm gặp, 1/10 000 < ADR < 1/1 000

Giảm bạch cầu đa nhân trung tính, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu, tăng huyết áp, chán ăn, trầm cảm, rối loạn thị giác, viêm dạ dày, viêm răng, rối loạn vị giác, viêm gan, vàng da, bệnh não do gan, ngứa, đổ mồ hôi, phản ứng phồng nước, viêm thận kẽ, tăng cân.

Rất hiếm gặp, ADR <1/10 000

Hồng ban đa dạng, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens - Johnson.

ADR chưa biết tỷ lệ: Giảm natri huyết, phù ngoại biên, chứng vú to ở đàn ông.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường nhẹ và hết khi ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Uống viên thuốc nguyên vẹn, không được nhai, nghiền hoặc bẻ viên thuốc.

Tiêm truyền tĩnh mạch.

Liều dùng:

Loét tá tràng cấp tính: Uống 20 mg/ngày, 1 lần vào buổi sáng. Uống trong 4 tuần nếu vết loét chưa liền hoàn toàn.

Loét dạ dày cấp lành tính: Uống 20 mg/ngày, 1 lần vào buổi sáng, trong 6 tuần. Tiếp tục thêm 6 tuần nếu vết loét chưa liền hoàn toàn.

Hội chứng trào ngược dạ dày - thực quản có triệu chứng loét hoặc trầy xước: Uống 20 mg, 1 lần/ngày, trong 4 - 8 tuần.

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản phải điều trị lâu dài: Để điều trị duy trì, khuyến cáo liều hàng ngày 10 - 20 mg, uống 1 lần/ngày, phụ thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân.

Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày - thực quản không viêm thực quản: Liều khuyến cáo 10 mg/lần mỗi ngày cho tới 4 tuần, sau đó 10 mg/lần/ngày khi cần. Nếu không thấy triệu chứng bệnh được kiểm soát trong 4 tuần lễ, bệnh nhân cần được tái khám.

Hội chứng Zollinger - Ellison: Người lớn, liều khởi đầu là 60 mg/lần/ngày. Liều có thể tăng lên đến tối đa 120 mg/ngày, chia 2 lần tùy theo sự cần thiết đối với từng bệnh nhân. Có thể chỉ định liều một lần/ngày lên đến 100 mg. Liệu trình kéo dài cho đến khi hết triệu chứng lâm sàng.

Loét hành tá tràng và loét dạ dày lành tính kết hợp với nhiễm H. pylori:

Khuyến cáo kết hợp các thuốc sau đây trong vòng 7 ngày: rabeprazol 20 mg/lần, 2 lần/ngày + clarithromycin 500 mg/lần, 2 lần/ngày và amoxicilin 1 g/lần, 2 lần/ngày. Thuốc được uống vào buổi sáng và buổi tối.

Bệnh nhân suy gan, suy thận: Không cần điều chỉnh liều.

Trẻ em: Không dùng vì chưa có kinh nghiệm.

Tương tác thuốc

Với ketoconazol hoặc itraconazol: Có thể giảm sự hấp thu ketoconazol hoặc itraconazol. Vì vậy, nếu dùng cần giám sát điều chỉnh liều ketoconazol hoặc itraconazol.

Tránh dùng đồng thời rabeprazol với: Erlotinib, nelfinavir, delavirdin, posaconazol.

Dùng đồng thời atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg cùng với rabeprazol natri liều duy nhất 40 mg/ngày hoặc atazanavir 400 mg với lanzoprazol liều duy nhất 60 mg/ngày trên người tình nguyện

khỏe mạnh cho thấy giảm mạnh nồng độ atazanavir. Sự hấp thu atazanavir phụ thuộc vào pH. Mặc dù chưa được nghiên cứu, người ta cho rằng hiện tượng trên cũng xảy ra với các thuốc ức chế bơm proton khác.

Rabeprazol có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của atanazavir, clorpidogrel, dabigatran, etexilat, dasatinib, erlotinib, indinavir, muối sắt, itraconazol, ketoconazol, mesalamin, mycophenolat, nelfinavir.

Rabeprazol có thể tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc là cơ chất CYP2C19, CYP2C8 (mức độ rủi ro cao), methotrexat, saquinavir, voriconazol.

Độ ổn định và bảo quản

Độ ổn định của rabeprazol phụ thuộc vào pH. Rabeprazol bị phân hủy nhanh chóng trong môi trường acid, bền hơn trong môi trường kiềm. Bảo quản ở 25 ºC. Tránh ẩm.

Quá liều và xử trí

Chưa có các báo cáo về các dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng trong các trường hợp quá liều. Chưa có thuốc chống độc đặc hiệu. Do rabeprazol kết hợp rất mạnh với protein nên không thể thải trừ bằng phương pháp thẩm phân. Trong trường hợp quá liều, cần điều trị các triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Thông tin quy chế

Rabeprazol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Angati 20; Anrbe 20; Apbezo; Atproton; Barole; Bluesana; Cadirabe 20; Chemrab; Cirab; Dupraz 20; Eulosig; Femoprazole; Finix; Gastrozole 20; Glovalox; Habez; Happi; Helirab-10; Intas Rabium 20; Kazmeto; Kilrab; Macriate 20; Maxcid 20; Medipraz 20; Merabe-10; Merifast-20; Mesulpine; Myllancid 20; Nefiprazol; Oszole; Paretoc 20; Pariben; Pariet; Pawentik; Pilrab 20; Prabezol 10; Prasobest; Protorib; Rabe - G; Rabefast-10; Rabeflex; Rabefresh 20; Rabegard-20; Rabegil 20; Rabeloc 10; Rabemac 10; Rabemark 20; Rabemed 20; Rabemir 20; Rabepagi; Rabera; Rabestad 20; Rabetac 10; Rabewell-20; Rabezol 10; Rabfess; Rabicad 10; Rabidus 20; Rabiliv-20; Rabipam; Rabipril-10; Rabirol 10; Rabodex 20; Rabofar-20; Rabosec-20; Rabotil 20; Rabozol 20; Rabsun-20; Rab-ulcer; Rabupin 10; Rabzix 20; Rabzole-20; Ramezole; Ramprozole; Ranbeforte; Rasonix 20; Rawbeonal; Razo 20; Razoxcid-20; Repraz-20; Rezol 20; Sagarab 20; Sanaperol 20; Sitaz-10; Slanzole; Souzal; Tab. Robijack; Ulcertil 20; Ulperaz 20; Utrazo 10; Veloz 20; Zechin Enteric Coated; Zolinova-20; Zorab.

RAMIPRIL

Tên chung quốc tế: Ramipril.

Mã ATC: C09AA05.

Loại thuốc: Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1,25 mg; 2,5 mg; 5 mg; 10 mg.

Viên nang: 1,25 mg; 2,5 mg; 5 mg; 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ramipril là một thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE), có tác dụng điều trị tăng huyết áp và suy tim. Giống như các thuốc ức chế ACE khác (trừ captopril và lisinopril), ramipril là một tiền dược (prodrug), sau khi thủy phân ở gan tạo thành chất chuyển hóa ramiprilat có hoạt tính.

Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của ramipril là do thuốc ức chế ACE làm giảm tốc độ chuyển angiotensin I thành angiotensin II, là một chất co mạch mạnh. Do đó thuốc làm giảm sức cản động mạch ngoại vi gây ra hạ huyết áp. Giảm nồng độ angiotensin II gây giảm tiết aldosteron, dẫn đến tăng thải natri và thải dịch, đồng thời tăng nhẹ kali huyết thanh. Bên cạnh đó, ramipril cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin còn có thể tác động lên hệ thống kallikrein-kinin (làm giảm phân hủy dẫn đến tăng nồng độ bradykinin) và làm tăng tổng hợp prostaglandin cũng là các yếu tố làm giảm huyết áp.

Tác dụng điều trị suy tim của ramipril nhờ giảm hậu gánh do làm giảm sức cản mạch ngoại vi, giảm tiền gánh do làm giảm áp lực mao mạch phổi và sức cản mạch phổi, cải thiện cung lượng tim và dung nạp gắng sức.

Hiện nay trên thị trường có tới 12 loại thuốc ức chế ACE. Thường các thuốc này khác nhau về dược động học và hiệu quả điều trị. Các thuốc đều có tác dụng chẹn enzym chuyển angiotensin I sang angiotensin II như nhau và có các chỉ định điều trị, tác dụng phụ và chống chỉ định tương tự nhau. Tuy nhiên, việc quan trọng là phải lựa chọn loại thuốc và liều lượng cho phù hợp với người bệnh nhằm đảm bảo chất lượng cuộc sống cho người bệnh. Ramipril là một thuốc ức chế ACE tác dụng kéo dài. *In vitro*, ramiprilat có tác dụng mạnh hơn captopril và enalapril. Ramipril đã được kiểm nghiệm tốt trong nghiên cứu HOPE (Heart Outcome Preventative Evaluation) về: Suy tim lâm sàng sớm sau nhồi máu cơ tim, bảo vệ thận và dự phòng tim mạch.

Dược động học

Sau khi uống có ít nhất 50 - 60% liều dùng được hấp thu, thức ăn không ảnh hưởng tới mức độ nhưng có thể làm chậm tốc độ hấp thu. Ramipril được chuyển hóa ở gan thành ramiprilat - chất chuyển hóa có hoạt tính, các chất chuyển hóa khác đều bất hoạt. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của ramiprilat đạt được sau khi uống khoảng 2 - 4 giờ. Sau khi uống 1 liều, thuốc bắt đầu tác dụng trong vòng 1 đến 2 giờ, đạt hiệu quả tối đa 4 - 6,5 giờ và tác dụng kéo dài khoảng 24 giờ. Tuy nhiên, để thuốc phát huy đầy đủ hiệu quả điều trị cần dùng thuốc vài tuần. Ramiprilat gắn protein huyết tương khoảng 56%. Ramipril được thải trừ qua thận dưới dạng ramiprilat, dạng các chất chuyển hóa khác và cả dạng không đổi. Khoảng 40% liều dùng được tìm thấy trong phân, do thuốc thải trừ qua mật và cả do phần không được hấp thu. Nửa đời tích luỹ ramiprilat có hiệu quả sau khi dùng nhiều liều ramipril với liều 5 - 10 mg là 13 đến 17 giờ, nhưng sẽ kéo dài hơn nhiều khi dùng liều 1,25 - 5 mg hàng ngày; sự khác biệt này có liên quan đến nửa đời cuối cùng dài kết hợp với quá trình gắn bão hòa với ACE. Độ thanh thải của ramiprilat giảm trên bệnh nhân bị suy thận.

Chỉ định

Tăng huyết áp, nhất là ở người tăng huyết áp có suy tim, sau nhồi máu hoặc có nguy cơ cao bệnh động mạch vành, đái tháo đường, suy thận hoặc tai biến mạch não.

Suy tim sung huyết sau nhồi máu cơ tim để giảm nguy cơ tử vong trên các người bệnh có huyết động ổn định và có biểu hiện lâm sàng của suy tim trong vòng một vài ngày sau cơn nhồi máu cơ tim cấp. Điều trị triệu chứng, thường cùng với glycosid trợ tim, lợi tiểu, chẹn beta.

Suy tim sung huyết do suy thất trái.

Dự phòng tai biến tim mạch (để giảm tỷ lệ tử vong, nhồi máu cơ tim và đột quỵ) trên các bệnh nhân từ 55 tuổi trở lên có nguy cơ tim mạch cao như người có bệnh sử bệnh động mạch vành, đột quỵ, bệnh mạch ngoại biên, đái tháo đường, tăng cholesterol huyết thanh và/hoặc giảm nồng độ lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-cholesterol).

Bệnh thận do đái tháo đường.

Chống chỉ định

Phụ nữ mang thai.

Tiền sử phù mạch do sử dụng thuốc ACE.

Mẫn cảm với ramipril, với các thuốc ức chế ACE khác và với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Tác dụng trên tim mạch:

Cũng như các thuốc ức chế ACE khác, ramipril hiếm khi gây tụt huyết áp trên các bệnh nhân tăng huyết áp chưa có biến chứng. Tuy nhiên triệu chứng tụt huyết áp vẫn có thể xảy ra, đặc biệt trên các bệnh nhân mất muối và/hoặc mất nước nặng do sử dụng thuốc lợi tiểu kéo dài, do chế độ ăn giảm muối, do thẩm phân máu, ỉa chảy hoặc nôn. Cần bù muối và/hoặc nước trước khi bắt đầu điều trị bằng ramipril.

Tụt huyết áp mạnh có thể xảy ra trên bệnh nhân suy tim sung huyết (có hoặc không đi kèm với suy thận), gây ra thiểu niệu và/hoặc tăng nitơ máu, thậm chí suy thận cấp và/hoặc tử vong (hiếm gặp). Trên bệnh nhân suy tim sung huyết, cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân ít nhất 2 tuần khi bắt đầu điều trị bằng ramipril hoặc thuốc lợi tiểu và khi hiệu chỉnh liều một trong hai thuốc.

Tác dụng trên huyết học:

Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm toàn thể huyết cầu có thể xảy ra trên các bệnh nhân dùng thuốc nhóm ức chế ACE, đặc biệt trên bệnh nhân suy thận (nhất là trên những bệnh nhân đồng thời mắc kèm các bệnh tạo keo như lupút ban đỏ hệ thống hay xơ cứng bì). Cần lưu ý giám sát chặt chẽ bạch cầu trên các bệnh nhân này, đặc biệt nếu có suy thận.

Tác dụng trên gan:

Các thuốc ức chế ACE có thể gây ra (hiếm gặp) vàng da do tắc mật, tiến triển thành hoại tử gan - có nguy cơ đe dọa tính mạng. Các bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế ACE (kể cả ramipril), nếu có biểu hiện vàng da hoặc tăng enzym gan rõ cần ngừng thuốc và tiến hành các biện pháp xử trí phù hợp.

Phản ứng mẫn cảm:

Các phản ứng mẫn cảm như phản ứng kiểu phản vệ và phù mạch là những phản ứng nặng, có nguy cơ đe dọa tính mạng. Phù mạch ở đầu và cổ liên quan đến phù nề lưỡi, thanh môn hay thanh quản có thể gây tắc nghẽn đường thở. Nếu thấy xuất hiện khò khè ở thanh quản hoặc phù mặt, lưỡi, thanh môn, cần ngừng ngay ramipril và tiến hành các trị liệu thích hợp (ví dụ như dùng epinephrin). Phù mạch ở ruột, thường có biểu hiện đau bụng (có hoặc không kèm nôn/buồn nôn), chẩn đoán bằng chụp CT hay siêu âm ổ bụng. Các triệu chứng này thường hết sau khi ngừng các thuốc ức chế enzym chuyển. Cần lưu ý chẩn đoán phân biệt phù mạch ở ruột trên các bệnh nhân có biểu hiện đau vùng bụng khi đang điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển.

Ảnh hưởng trên thận:

Các thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (RAA) có thể gây suy giảm chức năng thận và thậm chí (hiếm gặp) gây suy thận và/hoặc tử vong trên các bệnh nhân nhạy cảm (ví dụ bệnh nhân chức năng thận phụ thuộc nhiều vào hoạt tính hệ RAA như bệnh nhân suy tim sung huyết nặng). Suy giảm chức năng thận, biểu hiện bằng tăng tạm thời urê huyết (BUN) và creatinin huyết thanh có thể gặp khi sử dụng các thuốc ức chế ACE, đặc biệt trên các bệnh nhân tăng huyết áp có hẹp động mạch thận một hoặc cả hai bên, bệnh nhân đã có suy thận trước đó, bệnh nhân đang sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu. Chức năng thận thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Cần giám sát chức năng thận của bệnh nhân một cách chặt chẽ trong một vài tuần đầu điều trị và định kỳ sau đó.

Ảnh hưởng đến kali huyết:

Có thể gặp tăng kali huyết, đặc biệt trên bệnh nhân suy thận hoặc đái tháo đường, bệnh nhân đang sử dụng các thuốc làm tăng nồng độ kali huyết thanh (lợi tiểu giảm thải kali, bổ sung kali, thuốc có chứa muối kali...).

Ho:

Có thể gặp ho dai dẳng, thường hết sau khi ngừng thuốc.

Phẫu thuật/sử dụng thuốc gây mê:

Tụt huyết áp có thể xảy ra trên bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE phải phẫu thuật hoặc trong quá trình gây mê bằng các thuốc có nguy cơ gây tụt huyết áp. Có thể xử trí tình trạng tụt huyết áp trên các bệnh nhân này bằng bù dịch.

Thời kỳ mang thai

Dùng các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể gây ảnh hưởng, thậm chí gây chết thai nhi và trẻ sơ sinh. Các thuốc ức chế enzym chuyển cũng có thể làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ. Vì vậy, cần ngừng ramipril càng sớm càng tốt sau khi phát hiện có thai.

Thời kỳ cho con bú

Không phát hiện được ramipril và các chất chuyển hóa của nó trong sữa mẹ sau khi người mẹ dùng đơn liều 10 mg ramipril. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu về nồng độ thuốc trong sữa sau khi dùng đa liều. Do tiềm ẩn nguy cơ tai biến nghiêm trọng cho trẻ bú mẹ, phụ nữ sử dụng ramipril không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Suy nhược, mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, nhức đầu.

Hô hấp: Ho khan, ho dai dẳng.

Tiêu hóa: Rối loạn vị giác, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Sốt, trầm cảm, ngất.

Tim mạch: Tụt huyết áp, tụt huyết áp thế đứng, đau thắt ngực, loạn nhịp tim.

Da: Ban da, ngứa.

Khác: Suy thận, đau khớp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Gan mật: Ứ mật, vàng da, suy gan.

Phù mạch: Đầu chi, mặt, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt. Điện giải: Tăng kali huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi gặp phù mạch ở lưỡi, thanh môn hay thanh quản cần ngừng ngay thuốc và cho bệnh nhân nhập viện, dùng epinephrin tiêm dưới da (hoặc tiêm tĩnh mạch - hiếm khi cần thiết), dùng diphenhydramin hydroclorid và hydrocortison đường tĩnh mạch. Khi gặp phù mạch ở mặt hay ở niêm mạc miệng, môi, thường chỉ cần ngừng thuốc, ít khi cần phải có các biện pháp điều trị hỗ trợ khác, có thể dùng các thuốc kháng histamin để làm giảm triệu chứng. Xử trí một số ADR khác, xem thêm phần thận trọng.

Liều lượng và cách dùng

Tăng huyết áp: Liều ban đầu 1,25 mg, ngày một lần. Cứ sau khoảng từ 2 tuần trở lên nếu huyết áp giảm không đạt yêu cầu thì có thể tăng dần liều. Liều thường dùng 2,5 - 5 mg, ngày một lần. Liều tối đa 10 mg, ngày một lần. Nếu huyết áp không đáp ứng khi điều trị ramipril đơn độc, có thể phải phối hợp với 1 thuốc lợi tiểu.

Do các thuốc ức chế ACE có thể gây tụt huyết áp khi bắt đầu điều trị, liều đầu tiên nên dùng vào buổi tối trước khi đi ngủ. Nếu bệnh nhân đang sử dụng thuốc lợi tiểu, nếu có thể, nên ngừng lợi tiểu 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị bằng ramipril và có thể dùng

lại sau đó nếu cần thiết. Trong suy tim, nếu ngừng lợi tiểu, có nguy cơ phù phổi cấp, phải theo dõi sát.

Suy tim sung huyết: Điều trị bổ trợ liều ban đầu 1,25 mg ngày một lần, sau đó tăng dần liều. Cứ sau mỗi 1 - 2 tuần, nếu chưa thấy tác dụng và nếu người bệnh có thể dung nạp được thì tăng dần liều đến tối đa 10 mg mỗi ngày (liều 2,5 mg hoặc cao hơn có thể uống 1 - 2 lần mỗi ngày).

Trong điều trị suy tim, các thuốc ức chế ACE có thể gây tụt huyết áp nặng trên các bệnh nhân đang sử dụng thuốc lợi tiểu quai, nhưng nếu ngừng thuốc lợi tiểu lại có nguy cơ gây phù phổi trầm trọng trở lại. Do đó, khi bắt đầu điều trị ramipril cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân, nếu bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu liều cao, cần giảm liều trước khi bắt đầu ramipril.

Suy tim sung huyết sau nhồi máu cơ tim: (bắt đầu sử dụng trong bệnh viện 3 - 10 ngày sau nhồi máu): Bắt đầu 2,5 mg/lần, ngày hai lần, 2 ngày sau tăng dần tới 5 mg/lần, ngày hai lần, nếu dung nạp được. Liều duy trì 2,5 - 5 mg/lần, ngày hai lần.

Lưu ý: Nếu bệnh nhân không dung nạp được với liều ban đầu 2,5 mg, dùng liều 1,25 mg/lần, ngày hai lần trong hai ngày, rồi tăng lên thành 2,5 mg/lần, ngày hai lần, sau đó 5 mg/lần, ngày hai lần.

Dự phòng tai biến tim mạch trên bệnh nhân nguy cơ cao: Liều ban đầu 2,5 mg ngày một lần, 1 tuần sau tăng liều thành 5 mg ngày một lần, tiếp tục tăng sau mỗi 3 tuần đến liều 10 mg ngày một lần.

Suy giảm chức năng gan thận:

Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận có độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút, liều ban đầu của ramipril không được quá 1,25 mg mỗi ngày. Cần thận trọng khi dùng liều cao hơn trên bệnh nhân suy gan. Trên bệnh nhân suy thận, liều duy trì không được quá 5 mg mỗi ngày; trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút) liều duy trì không được quá 2,5 mg mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Thuốc lợi tiểu: Tương tác theo cả cơ chế dược động học và dược lực học, gây tụt huyết áp.

Các thuốc chống viêm không steroid: Tương tác dược lực học, gây giảm chức năng thận và tăng nồng độ kali trong huyết thanh.

Các thuốc làm tăng nồng độ kali trong huyết thanh: Tương tác dược lực học, gây ra tác dụng cộng hợp làm tăng kali huyết.

Lithi: Tương tác dược động học, làm tăng nồng độ và độc tính trên lâm sàng của lithi.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C, trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Thuốc đã hòa với nước (hoặc nước ép) có thể bảo quản được 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 48 giờ ở 2 - 8 ^{o}C.

Quá liều và xử trí

Xử trí quá liều chủ yếu là truyền dịch làm tăng thể tích tuần hoàn khi bệnh nhân có tụt huyết áp và thiết lập quy trình bù nước và cân bằng điện giải.

Thông tin qui chế

Ramipril có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Deltapril 5; Praril; Provace-5; Ramidil 5; Ramigold 2.5; Ramipace; Suritil; Torpace-5; Triatec; Tunicapril-5.

RANITIDIN

Tên chung quốc tế: Ranitidine.

Mã ATC: A02BA02.

Loại thuốc: Đối kháng thụ thể H_2 histamin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng ranitidin hydroclorid.

Viên nang: 150 mg, 300 mg.

Dung dịch uống 75 mg/5 ml; gói bột 150 mg.

Viên nén: 25 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg.

Viên sủi bọt: 150 mg, 300 mg.

Thuốc tiêm 25 mg/ml (2 ml, 6 ml, 40 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ranitidin là một thuốc đối kháng thụ thể H_2 histamin có cơ chế tác dụng và cách dùng tương tự như cimetidin. Ranitidin ức chế cạnh tranh với histamin ở các thụ thể H_2 của tế bào thành dạ dày, làm giảm lượng acid dạ dày tiết ra cả ngày và đêm trong điều kiện cơ bản và cả trong tình trạng bị kích thích bởi thức ăn, insulin, acid amin, histamin hoặc pentagastrin. Ranitidin có tác dụng ức chế tiết acid dạ dày mạnh hơn cimetidin gấp 3 - 13 lần. Ranitidin có thể bảo vệ niêm mạc dạ dày chống chảy máu và tác dụng kích thích của một số thuốc (thí dụ aspirin, thuốc chống viêm không steroid).

Dược động học

Ranitidin dễ dàng hấp thu qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt khoảng 2 -3 giờ sau khi uống. Thức ăn không ảnh hưởng đáng kể đến hấp thu thuốc. Sinh khả dụng của ranitidin sau khi uống khoảng 50%. Sau khi tiêm tĩnh mạch, ranitidin đạt đỉnh trong huyết tương sau khoảng 15 phút. Thuốc gắn khoảng 15% với protein huyết tương. Nửa đời thải trừ khoảng 2 - 3 giờ và kéo dài trong suy thận. Một tỷ lệ nhỏ của ranitidin được chuyển hóa ở gan để thành N-oxyd, S-oxyd và demethylranitidin; N-oxyd là chất chuyển hóa chính nhưng cũng chỉ chiếm khoảng 4 đến 6% liều. Khoảng 30% liều uống và 70% liều tiêm tĩnh mạch được đào thải không biến đổi qua nước tiểu 24 giờ. Có một phần thải qua phân.

Chỉ định

Điều trị loét dạ dày - tá tràng.

Trào ngược dạ dày - thực quản.

Hội chứng Zollinger - Ellison.

Loét do stress ở đường tiêu hóa trên.

Đề phòng nguy cơ sặc acid trong quá trình gây mê.

Chứng khó tiêu.

Chống chỉ định

Quá mẫn với ranitidin hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng

Dùng thận trọng và giảm liều ở người bệnh suy thận vì ranitidin đào thải chủ yếu qua thận.

Thận trọng ranitidin dùng ở người bệnh suy gan vì thuốc chuyển hóa ở gan.

Một vài bằng chứng cho thấy ranitidin có thể thúc đẩy tình trạng rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp ở người bệnh có tiền sử mắc chứng bệnh này. Vì vậy phải tránh dùng ranitidin ở bệnh nhân có tiền sử rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Khi bị loét dạ dày, cần loại trừ khả năng ung thư trước khi điều trị bằng ranitidin vì các thuốc đối kháng thụ thể H_2 histamin có thể che lấp các triệu chứng của ung thư dạ dày, làm chậm chẩn đoán bệnh này.

Ở người cao tuổi và người suy thận, phải ngừng điều trị ranitidin nếu xuất hiện trạng thái lú lẫn.

Điều trị ranitidin dài hạn có thể gây thiếu hụt vitamin $B_{12.}$

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên súc vật không phát hiện tác dụng gây quái thai. Trên lâm sàng, việc sử dụng ranitidin trong một số trường hợp có thai không phát hiện bất kỳ tác dụng độc hại hoặc gây dị tật cho

thai. Tuy nhiên cần có thêm các nghiên cứu để đánh giá hậu quả của việc tiếp xúc với thuốc trong thời kỳ mang thai. Chỉ sử dụng ranitidin trong thời kỳ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Ranitidin bài tiết qua sữa mẹ. Dùng thận trọng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy tần suất tác dụng không mong muốn vào khoảng 3 - 5% số người được điều trị. Hay gặp nhất là đau đầu (2%), ban đỏ da (2%).

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, yếu mệt.

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Da: Ban đỏ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100.

Máu: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Da: Ngứa, đau ở chỗ tiêm.

Gan: Tăng transaminase.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000.

Toàn thân: Các phản ứng quá mẫn xảy ra như mề đay, co thắt phế quản, sốt, choáng phản vệ, phù mạch, đau cơ, đau khớp.

Máu: Giảm bạch cầu hạt, giảm toàn bộ huyết cầu kể cả giảm sản tủy xương.

Tim mạch: Chậm nhịp tim, hạ huyết áp, blốc nhĩ thất, suy tâm thu sau khi tiêm nhanh.

Nội tiết: Vú to ở đàn ông.

Tiêu hóa: Viêm tụy.

Da: Ban đỏ đa dạng.

Gan: Viêm gan, đôi khi có vàng da.

Mắt: Rối loạn điều tiết mắt.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn:

Loét dạ dày và tá tràng lành tính: Ranitidin uống một liều duy nhất 300 mg vào buổi tối lúc đi ngủ hoặc 150 mg/lần, 2 lần/ngày (sáng và tối) trong ít nhất 4 tuần. Cũng có thể dùng liều 300 mg, 2 lần/ngày cho loét tá tràng. Liều duy trì là 150 mg/ngày uống vào buổi tối. Với loét tá tràng, liều cao 300 mg/lần, 2 lần/ngày trong 4 tuần cũng đã từng được dùng.

Để điều trị loét liên quan đến dùng thuốc chống viêm không steroid: Ranitidin 150 mg/lần, 2 lần/ngày hoặc 300 mg/lần vào buổi tối, có thể cho uống trong 8 - 12 tuần; cũng có thể dùng liều cao là 300 mg, 2 lần/ngày.

Một liều 150 mg/lần, 2 lần/ngày có thể dùng để điều trị loét sau phẫu thuật.

Với loét tá tràng kết hợp với nhiễm Helicobacter pylori: Ranitidin với liều uống thường dùng là 300 mg/lần/ngày hoặc 150 mg/lần, 2 lần/ngày có thể dùng là một phần của phác đồ ba thuốc với amoxicilin 750 mg và metronidazol 500 mg, cả hai thuốc này uống 3 lần/ngày trong 2 tuần. Sau đó phải điều trị ranitidin tiếp thêm 2 tuần nữa.

Trong bệnh trào ngược dạ dày - thực quản: Liều ranitidin uống là 150 mg/lần, 2 lần/ngày hoặc 300 mg/lần vào buổi tối dùng trong 8 tuần hoặc nếu cần tới 12 tuần. Có thể tăng lên 150 mg/lần, 4 lần/ngày cho tới 12 tuần ở các trường hợp nặng. Để duy trì lành viêm trợt thực quản, có thể dùng liều 150 mg/lần, 2 lần/ngày.

Trong trường hợp tăng tiết bệnh lý, thí dụ hội chứng Zollinger - Ellison, liều uống khởi đầu thường là 150 mg/lần, 2 hoặc 3 lần/ngày và có thể tăng lên nếu cần thiết; các liều lên tới 6 g mỗi ngày cũng đã từng được sử dụng. Một cách khác có thể truyền tĩnh mạch, ban đầu với tốc độ 1 mg/kg mỗi giờ, sau 4 giờ nếu cần tốc độ có thể tăng từng nấc 500 microgam/kg mỗi giờ. Các liều tiêm tĩnh mạch tới 2,5 mg/kg mỗi giờ và tốc độ truyền tới 220 mg/giờ đã từng được sử dụng.

Để chăm sóc các bệnh nhân có nguy cơ loét do stress ở đường tiêu hóa trên, có thể tiêm tĩnh mạch chậm một liều 50 mg rồi truyền tĩnh mạch liên tục từ 125 - 250 microgam/kg/giờ. Khi nuôi dưỡng bằng đường miệng được tiếp tục, có thể cho uống 150 mg/lần/ngày.

Ở bệnh nhân có nguy cơ mắc hội chứng hít sặc acid trong quá trình gây mê, cho uống với liều 150 mg hai giờ trước khi gây mê. Tốt hơn nữa cũng cho uống 150 mg vào buổi tối hôm trước. Một cách khác, có thể tiêm bắp thịt hoặc tĩnh mạch chậm 50 mg trước khi gây mê từ 45 đến 60 phút. Ở bệnh nhân sản khoa khi bắt đầu cuộc đẻ, có thể cho uống một liều 150 mg và có thể nhắc lại với khoảng cách 6 giờ 1 lần nếu cần.

Ở bệnh nhân mắc chứng khó tiêu mạn tính, có thể cho uống liều 150 mg/lần, 2 lần/ngày trong tới 6 tuần. Để điều trị triệu chứng ngắn hạn, chứng khó tiêu, có thể dùng liều 75 mg, nhắc lại nếu cần tới tối đa 4 liều mỗi ngày. Điều trị giới hạn tới tối đa là 2 tuần dùng liên tục cho một lần.

Liều tiêm: Liều thường dùng tiêm bắp hoặc tĩnh mạch của ranitidin là 50 mg và có thể lặp lại sau cứ 6 - 8 giờ; tiêm tĩnh mạch phải chậm không dưới 2 phút, và phải pha loãng để có dung dịch tiêm chứa 50 mg trong 20 ml. Để truyền tĩnh mạch cách quãng, liều dùng là 25 mg/giờ truyền trong 2 giờ và có thể lặp lại cứ sau 6 - 8 giờ. Tốc độ 6,25 mg/giờ đã từng được gợi ý để truyền tĩnh mạch liên tục mặc dù tốc độ cao hơn có thể dùng cho những trường hợp như hội chứng Zollinger - Ellison hoặc ở bệnh nhân có nguy cơ loét do stress.

Trẻ em:

Ranitidin được dùng ở trẻ em để chữa loét dạ dày - tá tràng và đề phòng loét do stress cho một số trẻ ốm nguy kịch. Thuốc được cấp phép dùng cho trẻ em, nhưng chỉ định, phạm vi tuổi tác và liều lượng có thể thay đổi tùy từng nước. Ở Anh, ranitidin được cấp phép dùng cho trẻ em từ 3 - 11 tuổi, còn ở Mỹ từ 1 tháng - 16 tuổi.

Để điều trị loét dạ dày và tá tràng, liều uống thường dùng là 4 - 8 mg/kg mỗi ngày, chia làm 2 lần, cho tới tối đa là 300 mg/ngày, dùng trong 4 - 8 tuần. Để duy trì, dùng liều từ 2 - 4 mg/kg/ngày, tối đa là 150 mg/ngày.

Để điều trị bệnh trào ngược dạ dày thực quản, liều thường dùng là 5 - 10 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần, tối đa là 600 mg/ngày. Theo Dược thư Anh, các liều uống cho trẻ từ 3 - 12 tuổi có thể mở rộng cho trẻ nhỏ tuổi hơn, ở bất kỳ chỉ định nào.

Trẻ sơ sinh: 2 mg/kg, 3 lần/ngày và liều tối đa là 3 mg/kg, 3 lần/ngày.

Từ 1 - 6 tháng tuổi: 1 mg/kg, 3 lần/ngày, tối đa là 3 mg/kg, 3 lần/ngày.

Từ 6 tháng - 3 tuổi: 2 - 4 mg/kg, 2 lần/ngày.

Trẻ 3 - 12 tuổi: 2 - 4 mg/kg (tối đa 150 mg), 2 lần/ngày, tăng đến 5 mg/kg (tối đa 300 mg), 2 lần/ngày trong bệnh nặng.

Trẻ từ 12 - 18 tuổi áp dụng theo liều của người lớn. Xem ở mục liều lượng và cách dùng.

Tiêm tĩnh mạch: Ranitidin cũng có thể tiêm tĩnh mạch cho trẻ em khi không thể dùng đường uống. Các liều sau đây áp dụng cho trẻ từ 6 tháng - 11 tuổi:

Điều trị loét dạ dày - tá tràng và bệnh trào ngược dạ dày - thực quản:

Khởi đầu là 2 mg/kg hoặc 2,5 mg/kg (tối đa 50 mg) tiêm tĩnh mạch chậm trên 10 phút, sau đó truyền cách quãng 1,5 mg/kg, cứ 6 đến 8 giờ một lần.

Hoặc một liều nạp 450 microgam/kg, tiêm tĩnh mạch chậm trong ít nhất là 2 phút, sau đó truyền liên tục 150 microgam/kg mỗi giờ.

Dự phòng loét do stress:

Tiêm tĩnh mạch chậm trong ít nhất 2 phút liều 1 mg/kg (tối đa 50 mg), cứ 6 đến 8 giờ một lần.
Hoặc: 125 - 250 microgam/kg mỗi giờ, truyền liên tục.
Dược thư Anh cũng gợi ý dùng liều tiêm tĩnh mạch cho trẻ căn cứ theo tuổi, cho mọi chỉ định.
Trẻ sơ sinh 0,5 - 1 mg/kg, tiêm tĩnh mạch chậm, cứ 6 đến 8 giờ một lần
1 tháng tuổi - 18 tuổi: 1 mg/kg (tới tối đa là 50 mg), cứ 6 đến 8 giờ một lần hoặc tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền cách quãng với tốc độ 25 mg/giờ.
Điều chỉnh liều trong suy thận:
Với bệnh nhân có Cl_{cr} < 50 ml/phút, liều uống là 150 mg/ngày, điều chỉnh liều nếu cần.
Liều tiêm tĩnh mạch: 50 mg từ 18 - 24 giờ; điều chỉnh liều, nếu cần.
Điều chỉnh liều trong suy gan:
Ở bệnh nhân suy gan ranitidin có thể ít biến đổi về nửa đời, phân bố, thanh thải và sinh khả dụng: Không cần phải điều chỉnh liều nhưng cần theo dõi chặt chẽ.

Tương tác thuốc
Ranitidin có thể làm giảm mức độ hấp thu và tác dụng của các thuốc chống nấm azol như ketoconazol, itraconazol do làm tăng pH trong dạ dày.
Ranitidin có thể làm giảm hấp thu và tác dụng của atazanavir, cefpodoxim, cefuroxim, fosamprenavir, indinavir, các muối sắt, mesalamin, nelfinavir.
Ranitidin có thể làm tăng mức hấp thu và tác dụng của saquinavir.
Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu của ranitidin.
Rượu: Tránh uống rượu vì có thể gây kích ứng niêm mạc dạ dày.
Các thuốc bao dạ dày - ruột làm giảm hấp thu của ranitidin. Nên uống cách xa nhau 2 giờ hoặc hơn.
Hút thuốc lá ảnh hưởng không tốt đến quá trình lành loét tá tràng và cơ thể cũng làm giảm hiệu quả của ranitidin.

Độ ổn định và bảo quản
Viên nén: Bảo quản nơi khô ráo ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C. Tránh ánh sáng.
Thuốc tiêm: Bảo quản ở nhiệt độ 4 - 30 °C. Tránh ánh sáng. Dung dịch trong không màu hoặc vàng, hơi sẫm màu không ảnh hưởng đến hiệu lực.

Quá liều và xử trí
Cho tới nay, ít có dữ liệu về quá liều ranitidin. Có trường hợp uống tới 18 g ranitidin cũng chỉ có những tác dụng không mong muốn nhất thời như thường gặp trong lâm sàng.
Ngoài ra hạ huyết áp và dáng đi bất thường cũng đã được báo cáo. Để điều trị quá liều ranitidin, dùng các biện pháp thường dùng để loại bỏ phần thuốc chưa hấp thu ở đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng và điều trị hỗ trợ. Thẩm tách máu có thể giúp tăng nhanh đào thải ranitidin.

Thông tin quy chế
Ranitidin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Arnetine; Axotac-300; Cinitidine; Curan; Dudine; Emodum; Euphoric ACI-RIC; Gadean; Histac Evt; Ikorin - 300; Intas Ranloc- 150; Kantacid; Lanithina; Mactidin; Maxnocin; Moktin; Oferdin-50; Philkwontac; Philzaditac; Pletinark-150; Prijotac; Ran fac; Ranicid; Raniprotect; Ranison; Ranistin; Ranitan 150; Ranitidina; Ranitidine; Ranitidine "Dexa"; Ranocid 150; Rantac; Ratacid 150; Ratidin F; Reducid 300; Reetac-R; Reetac-R 300; SaViZentac; TV.Zantidine; Ulcinorm 150; Umetac - 300; Uphatac 150; Uranaltine; Wonramidine; Zantac.

REPAGLINID

Tên chung quốc tế: Repaglinide.

Mã ATC: A10BX02.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường typ 2, dẫn chất meglitinid.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 0,5 mg, 1 mg và 2 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Repaglinid là một thuốc có tác dụng gây hạ đường huyết thuộc nhóm meglitinid, thuộc dẫn chất acid carbamoyl-methyl-benzoic, có tác dụng kích thích tế bào beta của tuyến tụy tiết insulin làm giảm glucose huyết. Cơ chế tác dụng của repaglinid là đóng kênh kali phụ thuộc ATP ở màng tế bào beta, làm cho tế bào beta bị khử cực, kênh calci mở ra, khiến cho ion calci xâm nhập vào trong tế bào, kích thích giải phóng insulin ra khỏi tế bào. Trên động vật thí nghiệm, repaglinid làm tăng nồng độ insulin trong huyết tương nhanh, nhiều hơn đồng thời gây hạ đường huyết sớm hơn so với glyburid và glimepirid. So với sulfonylurê, repaglinid có khởi đầu tác dụng sớm hơn, thời gian tác dụng ngắn hơn, nên ít gây tụt đường huyết kéo dài.
Repaglinid làm giảm nồng độ đường huyết cả lúc đói và sau bữa ăn trên động vật thí nghiệm, người khỏe mạnh và trên bệnh nhân đái tháo đường. Đồng thời repaglinid làm giảm nồng độ đường và hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) trong huyết tương tương tự với thuốc chống đái tháo đường nhóm sulfonylurê. Mức liều tối thiểu có tác dụng hạ đường huyết của repaglinid ít hơn 18 đến 25 lần so với glyburid và glimepirid. Mức độ giảm phụ thuộc vào liều dùng hàng ngày trong phạm vi 0,25 - 16 mg. Khác với các thuốc chống đái tháo đường sulfonylurê, repaglinid không kích thích tiết insulin khi lượng đường huyết không tăng và lượng insulin được giải phóng sẽ giảm khi nồng độ đường huyết thấp. Repaglinid tác động đến hoạt động tiết insulin ở mức đường huyết trung bình từ 54 - 180 mg/dl, khi nồng độ đường huyết vượt ngưỡng 270 mg/dl thì tăng liều repalinid không làm tăng tiết insulin. Repalinid tác động lên kênh kali và calci của tế bào beta tuyến tụy một cách khá chọn lọc trong khi đó không có tác động lên tế bào xương, cơ tim hay tuyến giáp. Repaglinid kích thích bài tiết insulin một cách sinh lý hơn so với sulfonylurê (nghĩa là khởi đầu tác dụng nhanh và thời gian tác dụng ngắn), nên repaglinid đặc biệt có ích để kiểm soát tăng đường huyết sau bữa ăn theo nguyên tắc "ăn một bữa, dùng một liều; không ăn, không dùng".
Trong các nghiên cứu so sánh, cả ngắn ngày lẫn dài ngày, repaglinid (sau khi có điều chỉnh liều ban đầu) có tác dụng bằng glyburid và tác dụng hơn glipizid để điều trị tăng đường huyết ở người đái tháo đường typ 2 trước đó chưa được điều trị bằng các thuốc uống chống đái tháo đường khác. Giống như sulfonylurê, liệu pháp repaglinid thường làm tăng nồng độ insulin huyết sau bữa ăn.
Tác dụng hạ đường huyết của repaglinid không bị ảnh hưởng bởi thời gian mắc bệnh, chủng tộc hoặc tuổi.
Repaglinid tác động không đáng kể đến nồng độ lipid (cholesterol toàn phần, LDL, HDL) và fibrinogen trong máu. Với các người bệnh đã được điều trị bằng các thuốc chống đái tháo đường khác thì cân nặng không thay đổi khi chuyển sang dùng repaglinid trong khi đó với các bệnh nhân dùng repaglinid là lựa chọn đầu tiên thì cân nặng tăng khoảng 3,3%.
Dược động học
Dược động học của repalinid không khác biệt giữa người khỏe mạnh và người mắc bệnh đái tháo đường typ 2.
Hấp thu: Repaglinid đường uống được hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa.

Nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 1 giờ sau khi uống. Thức ăn làm giảm nồng độ đỉnh 20%, nhưng không ảnh hưởng đến thời gian đạt đỉnh trong huyết tương. Nồng độ đỉnh trong huyết tương khi dùng mức liều 2 mg và dùng nhiều liều trong 13 ngày trung bình là 27,7 nanogam/ml. Bệnh nhân đái tháo đường typ 2 khi dùng repaglinid với mức liều 0,5 mg; 1 mg; 2 mg hoặc 4 mg thì nồng độ đỉnh trong huyết tương sẽ đạt được lần lượt trong khoảng 8 - 9,8; 18,3 - 21,0; 26,0 - 29,0 và 65,8 - 69 nanogam/ml. Nồng độ insulin trong huyết tương bắt đầu tăng trong vòng 30 phút, đạt đỉnh sau khoảng 1,5 giờ và duy trì trong khoảng 3 - 3,5 giờ sau khi bệnh nhân đái tháo đường typ 2 dùng repaglinid đường uống. Sinh khả dụng đường uống đạt 56%. Repaglinid có tác dụng hạ đường huyết khi đói sau khoảng 1- 2 tuần đầu điều trị, nồng độ đường huyết được ổn định trong vòng 2 tuần khi sử dụng mức liều 0,5 mg và ổn định trong vòng 3 tuần khi dùng ở mức liều 1 mg hoặc 4 mg trước ăn. Sinh khả dụng đường uống của repaglinid trên bệnh nhân nữ đái tháo đường týp 2 cao hơn bệnh nhân nam từ 15 - 70% khi điều trị ở mức liều từ 0,5 - 4 mg. Hấp thu của repaglinid có thể giảm khoảng 12,5%, đồng thời thời gian đạt đỉnh trong huyết tương cũng bị giảm tới 30% còn nồng độ đỉnh bị giảm tới 20%.

Phân bố: Thể tích phân bố của repagnilid khoảng 31 lít. Repaglinid liên kết mạnh với protein huyết tương tới 98%, chủ yếu liên kết với albumin hay acid α_1-glycoprotein. Repaglinid có thể phân bố vào sữa mẹ.

Chuyển hóa: Repaglinid phần lớn được chuyển hóa qua gan và bài tiết qua mật. Repaglinid nhanh chóng được chuyển hóa bởi cytocrom P_{450}, isoenzym CYP 3A4 và 2C8. Đầu tiên repaglinid bị oxy hóa và dealkyl hóa để chuyển thành dạng chủ yếu acid dicarboxylic và tiếp tục bị oxy hóa thành dẫn chất amin thơm. Chất chuyển hóa acyl glucuronid được tạo ra từ nhóm các carboxylic của repagnilid và một số các chất chuyển hóa khác của repaglinid cũng được phát hiện. Nhưng các chất chuyển hóa của repaglinid không có tác dụng giảm đường huyết. Repaglinid không bị tích lũy dùng mức liều trong khoảng chỉ định với liệu trình điều trị trong khoảng 4 tuần.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của repaglinid là khoảng 1 giờ khi dùng mức liều từ 0,5 - 4 mg. Khoảng 90% liều uống được đào thải qua phân trong đó chỉ có dưới 2% ở dạng repaglinid, và 8% được đào thải qua nước tiểu với 0,1% dưới dạng repaglinid.

Ở các người bệnh suy gan, lượng repaglinid không liên kết được đào thải bị giảm, do đó repaglinid dạng không liên hợp và tổng lượng repaglinid trong huyết tương, diện tích dưới đường cong và thời gian trung bình tồn tại trong cơ thể bị tăng lên hơn so với người có chức năng gan bình thường.

Chỉ định

Điều trị cho người bệnh đái tháo đường typ 2 khi chế độ ăn và luyện tập hợp lý không kiểm soát được glucose huyết. Repaglinid có thể được dùng phối hợp với metformin hoặc thiazolidinedion, khi dùng đơn độc không kiểm soát được đường huyết. Nếu dùng phối hợp vẫn không kiểm soát được đường huyết, thì phải thay bằng insulin.

Chống chỉ định

Quá mẫn với repaglinid hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân đái tháo đường typ 1 (phụ thuộc insulin).

Bệnh nhân đái tháo đường bị nhiễm acid-ceton hôn mê hoặc không hôn mê, hôn mê tăng áp lực thẩm thấu do đái tháo đường.

Người suy gan nặng.

Trẻ em dưới 12 tuổi.

Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng repaglinid cho các bệnh nhân suy gan, suy thận nặng, người cao tuổi, suy dinh dưỡng hoặc bệnh nhân rối loạn chức năng tuyến thượng thận hoặc tuyến giáp có thể tăng tính nhạy cảm với hạ đường huyết.

Với người suy thận, không cần điều chỉnh liều khởi đầu, nhưng phải thận trọng khi tăng liều.

Với người suy gan, cũng không cần điều chỉnh liều khởi đầu, nhưng khoảng thời gian chờ để tăng liều phải dài hơn (> 1 tuần).

Người cao tuổi thường nhạy cảm với tình trạng hạ đường huyết, nên phải theo dõi chặt chẽ hơn khi bắt đầu điều trị với repaglinid.

Khi cần có thể ngừng trị liệu bằng repaglinid đối với người bệnh bị sốt cao, chấn thương, nhiễm khuẩn, phẫu thuật và tạm thời thay thế bằng insulin.

Cần thận trọng khi lựa chọn đối tượng người bệnh phù hợp, liều dùng và hướng dẫn đầy đủ cho người bệnh là rất quan trọng để tránh xảy ra hiện tượng tụt đường huyết điều trị bằng repaglinid.

Người lái xe và vận hành máy: Cần phải hết sức tránh vì tụt đường huyết có thể xảy ra.

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ thông tin về sự an toàn khi dùng repaglinid cho phụ nữ mang thai. Bởi vì bất kỳ sự bất thường đường huyết trong quá trình mang thai sẽ tăng nguy cơ các bất thường bẩm sinh. Vì vậy insulin vẫn được khuyên dùng cho suốt quá trình mang thai để kiểm soát đường huyết. Nếu phụ nữ đang dùng repaglinid mà có thai phải ngừng thuốc và thay bằng insulin.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin đầy đủ. Có bằng chứng cho thấy, repaglinid có trong sữa của chuột mẹ khi uống thuốc. Do đó, cần tránh dùng repaglinid cho phụ nữ cho con bú. Nếu cần dùng thuốc, phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR >10/100

Thần kinh: Đau đầu (9 - 11%)

Nội tiết và chuyển hóa: Hạ đường huyết (16 - 31%)

Hô hấp: Nhiễm trùng đường hô hấp trên (10 - 16%)

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Thiếu máu cục bộ (4%), đau ngực (2 - 3%)

Tiêu hóa: Tiêu chảy (4 - 5%), táo bón (2 - 3%), đau bụng buồn nôn, khó tiêu (5%), tăng men gan (1%)

Hệ sinh dục: Viêm đường tiết niệu (2 - 3%)

Thần kinh cơ và cơ xương: Đau lưng (5 - 6%), đau khớp (3 - 5%)

Hô hấp: Viêm xoang (3 - 6%), viêm phế quản (2 - 6%)

Khác: Dị ứng (1 - 2%)

Ít gặp, ADR < 1/100

Sốc phản vệ, loạn nhịp tim, thiếu máu tan huyết, rối loạn chức năng gan (nặng), viêm gan cấp, tăng huyết áp, giảm bạch cầu và tiểu cầu, viêm tụy cấp, Hội chứng Stevens-Johnson, rối loạn thị giác (thoáng qua)

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tai biến trên (trừ tụt đường huyết) thường xảy ra trong giai đoạn đầu khi thăm dò liều và thường giảm, rồi mất đi trong quá trình điều trị. Trường hợp nặng, phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng tùy theo trạng thái người bệnh và nồng độ đường huyết. Repaglinid được dùng cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2 với các liều dùng như sau:

Người lớn:

Người đái tháo đường týp 2 chưa từng dùng thuốc hoặc nồng độ HbA_{1c} dưới 8%, nên khởi đầu với liều 0,5 mg/lần, 3 lần/ngày trước mỗi bữa ăn.

Bệnh nhân đã được điều trị bằng thuốc hạ đường huyết và có HbA_{1c} lớn hơn hoặc bằng 8%, thì liều khởi đầu là 1 mg hoặc 2 mg/lần, 3 lần/ngày trước mỗi bữa ăn.

Điều chỉnh liều: Xác định mức liều điều chỉnh dựa trên cơ sở đáp ứng đường huyết khi dùng thuốc, thông thường cần xác định đường huyết lúc đói. Tăng liều lên gấp đôi đến mức liều tối đa là 4 mg/lần đến khi đạt được mục đích kiểm soát đường huyết. Ít nhất sau 1 tuần điều chỉnh liều cần kiểm tra đáp ứng của bệnh nhân.

Khoảng liều điều trị: 0,5 - 4 mg/lần. Repaglinid có thể được dùng 2, 3 hoặc 4 lần/ngày trước mỗi bữa ăn phụ thuộc vào đáp ứng và thay đổi phù hợp với chế độ ăn của bệnh nhân. Tổng liều trong ngày không quá 16 mg.

Dùng thay thế các thuốc chống đái tháo đường khác:

Repaglinid bắt đầu được dùng thay thế các thuốc chống đái tháo đường khác sau khi dừng thuốc trước đó 1 ngày. Cần theo dõi đường huyết của người bệnh chặt chẽ vì có thể có nguy cơ hiệp đồng tác dụng. Khi thay thế repagnilid bằng thuốc có nửa đời thải trừ dài như nhóm sulfonylurê (như clorpropamid) thì thời gian theo dõi cần dài hơn, có thể kéo dài tới 1 tuần.

Phối hợp điều trị:

Khi dùng repaglinid đơn trị liệu không kiểm soát được đường huyết phù hợp có thể dùng phối hợp với metformin hoặc thiazolidinedion và ngược lại khi đơn trị liệu với metformin và thiazonidinedion không hiệu quả thì có thể dùng phối hợp với repaglinid.

Liều dùng khởi đầu và cách điều chỉnh liều của repagnilid khi phối hợp điều trị với các thuốc điều trị đái tháo đường khác giống với trong đơn trị liệu bằng repagnilid. Khi đang điều trị bằng metformin, nhưng tỏ ra ít hiệu quả, nếu muốn phối hợp với repaglinid, thì vẫn giữ nguyên liều metformin và thêm repaglinid 0,5 mg/lần, 3 lần/ngày. Nếu vẫn không kiểm soát được đường huyết, thì có thể tăng liều repaglinid.

Điều chỉnh liều cho bệnh nhân đái tháo đường suy thận

Cl_{cr} từ 40 - 80 ml/phút (suy thận nhẹ đến trung bình): Không cần phải điều chỉnh liều khởi đầu.

Cl_{cr} từ 20 - 40 ml/phút (suy thận nặng): Liều khởi đầu 0,5 mg/lần trước bữa ăn, thận trọng khi điều chỉnh liều.

Cl_{cr} < 20 ml/phút: Chưa có nghiên cứu

Chạy thận nhân tạo: Chưa có nghiên cứu.

Điều chỉnh liều cho người suy gan:

Dùng nguyên liều khởi đầu và liều duy trì, cần tăng thời gian điều chỉnh giữa 2 liều.

Dùng repaglinid trong vòng từ 15 đến 30 phút trước khi ăn. Không dùng repaglinid nếu người bệnh không ăn để tránh hiện tượng hạ đường huyết. Nếu quên không uống thuốc một lần, thì đến bữa ăn sau vẫn uống thuốc như bình thường không được bù liều gấp đôi. Với các bệnh nhân thêm bữa ăn có thể dùng thêm 1 liều trước bữa ăn thêm. Theo dõi các dấu hiệu hạ đường huyết (đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, ra mồ hôi lòng bàn tay, toát mồ hôi và choáng).

Cần theo dõi các chỉ số đường huyết lúc đói và hemoglobin glycosylat (Hb A_{1c}) sau mỗi 3 tháng dùng thuốc, với mục tiêu là đưa các chỉ số này về mức bình thường. Riêng trong quá trình điều chỉnh liều thì cần xác định chỉ số đường huyết lúc đói thường xuyên để kiểm tra sự đáp ứng của thuốc.

Mức chỉ số tham chiếu: Ở người lớn theo khuyến cáo của Hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) - 2010

Hb A_{1C} < 7%.

Đường huyết trước ăn: trong khoảng 70 - 130 mg/dl (3,9 - 7,2 mmol/lít).

Đường huyết sau ăn: < 180 mg/dl (10,0 mmol/lít).

Tác dụng điều trị đái tháo đường của repaglinid có thể giảm sau một thời gian dùng thuốc, do chính bệnh đái tháo đường diễn biến nặng lên, hoặc do cơ thể giảm đáp ứng với thuốc.

Phải hướng dẫn cho người bệnh biết nguyên nhân, biểu hiện và cách xử trí khi bị tụt đường huyết.

Tương tác thuốc

Không dùng repaglinid cùng với gemfibrozil và conivaptan.

Repaglinid có thể làm tăng tác dụng và mức độ của các thuốc gây hạ đường huyết.

Tác dụng của repaglinid có thể tăng khi dùng cùng các thuốc chống nấm (dẫn chất của azol, dùng toàn thân), conivaptan, cyclosporin hoặc các thuốc ức chế CYP 3A4, CYP2C8 ở mức độ trung bình, dasatinib, deferasirox, eltrombopag, gemfibrozil, các dược liệu có tác dụng hạ đường huyết, kháng sinh nhóm macrolid, pegvisomant, trimethoprim.

Tác dụng của repaglinid có thể giảm khi dùng với các thuốc corticoid (dạng uống, khí dung, toàn thân) hoặc các thuốc gây cảm ứng CYP 2C8, CYP 3A4, deferasirox, dược liệu gây cảm ứng CYP3A4, các thuốc luteinizing hormon-releasing hormon analog, dẫn chất của rifampicin, somatropin, thuốc lợi tiểu thiazid, tocilizumab.

Tương tác với rượu, dược liệu và chế độ dinh dưỡng: Không dùng repaglinid khi uống rượu vì sẽ tăng nguy cơ hạ đường huyết. Thức ăn có thể làm giảm tác dụng hạ đường huyết của repaglinid. Cần tránh dùng repaglinid khi ăn cùng với linh thảo, lô hội, nham lê, mướp đắng, ngưu bàng, cần tây, hồ lô ba, tỏi, nhân sâm, cây thục quỳ, lá han (có thể gây tăng nguy cơ hạ đường huyết).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ dưới 25 °C, tránh ẩm và tránh ánh nắng trực tiếp.

Quá liều và xử trí

Nguyên nhân

Triệu chứng của tụt đường huyết là quan trọng nhất khi dùng quá liều repaylimid. Ngoài ra, có nhiều yếu tố khác gây tụt đường huyết. Người bệnh không chấp hành tốt các yêu cầu của thầy thuốc, ăn uống thất thường, thiếu chất dinh dưỡng, thay đổi chế độ ăn, uống rượu nhất là lại kèm với ăn ớt, hoạt động thể lực quá mức so với bình thường; rối loạn chức năng gan, rối loạn chức năng thận, rối loạn mất bù của hệ nội tiết đều ảnh hưởng đến chuyển hóa repaglinid hoặc phối hợp với thuốc khác làm tăng tác dụng của repaglinid.

Triệu chứng:

Nhẹ: Nhức đầu, chóng mặt, người mệt lả, run rẩy, vã mồ hôi, da ẩm lạnh, lo lắng, nhịp tim nhanh, hồi hộp, bứt rứt, tức ngực, loạn nhịp tim, đói cồn cào, buồn nôn, buồn ngủ, giảm tập trung, giảm linh hoạt, giảm phản ứng, rối loạn lời nói, rối loạn cảm giác, liệt nhẹ, rối loạn thị giác, ngủ gà, trầm cảm.

Nặng: Nôn, lú lẫn, mất ý thức, dẫn đến hôn mê. Khi hôn mê, thở nặng, nhịp tim chậm. Bệnh cảnh lâm sàng của cơn hạ đường huyết nặng có thể giống như một cơn đột quỵ.

Xử trí

Báo cho thầy thuốc ngay, nhập viện nếu bị nặng.

Trường hợp nhẹ: Cho uống glucose hoặc đường trắng khoảng 20 - 30 g hòa vào một cốc nước và theo dõi đường huyết. Cứ sau khoảng 15 phút lại lặp lại cho uống một lần, cho đến khi đường huyết trở về giới hạn bình thường.

Trường hợp nặng: Người bệnh hôn mê hoặc không uống được, phải tiêm ngay 50 ml dung dịch glucose 50% nhanh vào tĩnh mạch. Sau đó, phải truyền tĩnh mạch chậm dung dịch glucose 10 - 20% để nồng độ đường huyết lên đến giới hạn bình thường. Cần theo dõi liên tục đường huyết đến 24 - 48 giờ, vì rất dễ xuất hiện cơn hạ đường huyết tái phát. Nếu quá nặng, có thể tiêm dưới da hoặc tiêm bắp glucagon 1 mg. Nhưng cũng cần phải hết sức cẩn thận, tránh xảy ra tăng đường huyết.

Thông tin quy chế

Repagnilid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Dopect; Eurepa-1; Pranstad 1; Relinide; Ripar.

RESERPIN

Tên chung quốc tế: Reserpine.

Mã ATC: C02AA02.

Loại thuốc: Thuốc hủy thần kinh giao cảm (chống tăng huyết áp).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 0,1 mg; 0,25 mg; 1 mg.
Thuốc tiêm: 1 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Reserpin là một trong những alcaloid chiết xuất từ rễ cây Ba gạc (họ Trúc đào), chủ yếu là từ cây *Rauwolfia serpentina* và *Rauwolfia vomitoria,* hoặc từ tổng hợp. Hoạt chất chiết xuất được từ tự nhiên có cấu trúc tương tự alcaloid. Reserpin là một thuốc chống tăng huyết áp do làm cạn kiệt dự trữ noradrenalin tại đầu tận cùng dây thần kinh giao cảm ngoại vi và làm cạn kiệt dự trữ catecholamin và serotonin ở não, tim và nhiều cơ quan khác, dẫn đến giảm huyết áp, tim đập chậm và ức chế hệ TKTW. Tác dụng của reserpin chủ yếu là do làm giảm hiệu suất tim và giảm sự trở kháng ở tuần hoàn ngoại vi. Khi dùng đường uống, chỉ đạt được hiệu quả điều trị tối đa sau vài tuần và tác dụng kéo dài tới sau 6 tuần sau khi ngừng thuốc. Reserpin cũng làm giảm lượng dự trữ serotonin ở não, nên có tác dụng an thần và làm giảm tiết adrenalin ở tủy thượng thận.

Trên người tăng huyết áp, huyết áp giảm ở mức độ vừa phải, huyết áp tâm thu giảm nhiều hơn huyết áp tâm trương, ở tư thế đứng giảm nhiều hơn so với tư thế nằm. Tác dụng giảm huyết áp xuất hiện chậm và kéo dài vì cần có thời gian để làm giảm norepinephrin dự trữ; sau khi ngừng thuốc cũng cần một thời gian đủ để phục hồi dự trữ norepinephrin, lúc đó tác dụng của thuốc mới hết. Cần chú ý ở một số người bệnh, nhất là khi dùng thuốc theo đường tĩnh mạch, trước khi giảm huyết áp, có thể có cơn tăng huyết áp, liên quan đến giải phóng norepinephrin từ các hạt dự trữ.

Reserpin cũng làm chậm nhịp tim nhưng không làm thay đổi hoặc chỉ làm giảm nhẹ cung lượng tim, không làm thay đổi cung lượng thận và độ lọc cầu thận.

Dược động học

Thuốc được hấp thu qua ruột. Sinh khả dụng khoảng 50%. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được khoảng 2 giờ sau khi uống một liều 0,25 mg reserpin. Tác dụng của thuốc đến chậm, sau 3 - 6 ngày mới xuất hiện và kéo dài khá lâu, tới 14 ngày sau khi ngừng thuốc; có tác giả cho rằng có thể kéo dài hơn nữa.

Thải trừ của reserpin qua hai pha, nửa đời thải trừ khoảng 4,5 giờ ở pha thứ nhất và khoảng 11,3 ngày ở pha thứ hai; nửa đời thải trừ kéo dài ở người bệnh béo phì.

Trong vòng 96 giờ sau khi uống, khoảng 8% thuốc được thải trừ qua nước tiểu ở dạng chuyển hóa và 62% qua phân ở dạng ban đầu. Reserpin qua được nhau thai và vào trong sữa mẹ.

Chỉ định

Bệnh tăng huyết áp.

Reserpin là một thuốc được dùng rất sớm và trong một thời gian dài trước đây để điều trị bệnh tăng huyết áp. Hiện nay do sự xuất hiện nhiều thuốc mới có hiệu lực mà ít tác dụng phụ hơn nên xu hướng chung là ít dùng reserpin. Tuy nhiên do giá thành rất rẻ nên thuốc còn thích hợp cho các nước đang phát triển; một số nước vẫn còn đưa reserpin vào danh sách các thuốc thiết yếu để điều trị bệnh tăng huyết áp.

Reserpin còn được chỉ định để điều trị triệu chứng trong các giai đoạn tâm thần kích động và vì tác dụng giãn mạch, một chỉ định khác là hội chứng Raynaud. Trên thực tế, hiện nay người ta cũng ít dùng do xuất hiện nhiều thuốc mới có hiệu lực hơn.

Chống chỉ định

Người quá mẫn với reserpin.

Không chỉ định reserpin khi có viêm loét dạ dày, tá tràng, loét đại tràng vì thuốc làm tăng tiết dịch vị và tăng nhu động ruột; khi có sỏi đường mật vì có thể làm xuất hiện cơn đau do thuốc làm tăng co bóp; khi có tiền sử trầm cảm vì thuốc càng làm trầm cảm.

Bệnh nhân Parkinson, u tế bào ưa crom.

Bệnh nhân đang điều trị bằng liệu pháp sốc điện và phải ngừng reserpin tối thiểu 7 - 14 ngày trước khi tiến hành bất cứ liệu pháp sốc điện nào.

Người mang thai và đang cho con bú.

Thận trọng

Cũng như các thuốc hạ huyết áp khác tác động theo cơ chế liệt giao cảm, khi dùng lâu dài, reserpin cũng gây ứ nước và natri, do đó làm mất tác dụng hạ huyết áp, nên phải phối hợp với thuốc lợi tiểu. Phối hợp này cho phép giảm liều của mỗi thuốc để hạn chế ADR.

Thận trọng với người suy nhược, người cao tuổi, và người đang mắc bệnh loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim, suy thận, sỏi mật, động kinh hoặc các bệnh dị ứng như hen phế quản.

Không cần thiết phải ngừng reserpin khi gây mê, mặc dù sự ức chế TKTW làm tăng tác dụng của reserpin.

Thời kỳ mang thai

Reserpin đi qua nhau thai. Không dùng reserpin cho người mang thai. Có báo cáo cho biết có tới 8% trẻ chu sinh bị dị dạng do mẹ dùng thuốc khi mang thai. Reserpin gây sung huyết niêm mạc mũi ở trẻ sơ sinh và nếu mẹ dùng thuốc trước lúc đẻ, trẻ sơ sinh bị ngủ lịm, giảm thân nhiệt và chậm nhịp tim.

Thời kỳ cho con bú

Reserpin bài tiết vào sữa mẹ và có thể gây tác hại cho trẻ như sung huyết mũi và tăng tiết dịch khí - phế quản. Vì tiềm năng có hại cho trẻ và tiềm năng gây ung thư trong nghiên cứu trên súc vật, cần quyết định ngừng cho bú hoặc ngừng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR xuất hiện do tác dụng liệt giao cảm, cường đối giao cảm và/hoặc an thần của thuốc. Liều dùng rất cao có thể gây triệu chứng Parkinson và các triệu chứng ngoại tháp khác. Dùng thuốc lâu dài có thể gây to vú ở nam giới, gây bế kinh và tăng tiết sữa ở phụ nữ do thuốc làm tăng tiết prolactin.

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Hoa mắt, chóng mặt.

Tiêu hóa: Chán ăn, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, khô miệng.

Hô hấp: Sung huyết niêm mạc mũi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Buồn ngủ, đau đầu, trạng thái trầm cảm hoặc giảm khả năng tư duy, tình trạng kích động hoặc lo lắng, ác mộng hoặc mất ngủ khi gần sáng, bất lực hoặc giảm tình dục, rối loạn phóng tinh.

Tiêu hóa: Phân đen, đau bụng.

Tuần hoàn: Gây nhịp chậm xoang hoặc các rối loạn nhịp tim khác, phù ngoại vi (sưng bàn chân, cẳng chân).

Hô hấp: Hơi thở ngắn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiết niệu: Tiểu tiện khó hoặc đau.

Da: Ngoại ban hoặc ngứa, ban xuất huyết.

Máu: Giảm tiểu cầu.

Giác quan: Điếc, teo thần kinh thị giác, glôcôm, viêm màng mạch nho.

Tuần hoàn: Giữ natri.

Tiêu hóa: Giảm hoặc tăng cảm giác thèm ăn.

Liều cao có thể gây nhịp chậm, trầm cảm nặng dẫn đến tự tử, hội chứng ngoại tháp, hạ huyết áp, hôn mê, co giật, ức chế hô hấp, hạ thân nhiệt. Hạ huyết áp hay xảy ra hơn với người bệnh sau chấn thương mạch não.

Liều cao reserpin gây ung thư trên các loài gặm nhấm. Mặc dù những nghiên cứu ban đầu chỉ ra tỉ lệ ung thư vú ở người bệnh tăng

huyết áp điều trị bằng *Rauwolfia* cao gấp 3 - 4 lần so với nhóm chứng, phân tích cả nghiên cứu tiến cứu và ca lâm sàng cho kết quả có sự liên quan ít giữa *Rauwolfia* và nguy cơ ung thư.

Có báo cáo về xảy ra loạn thần cấp sau khi ngừng reserpin. Khi điều trị reserpin lâu dài trên động vật làm tăng nhạy cảm với dopamin ở hạch nền và kích hoạt vùng hóa ứng động ở người và các catecholamin ở hạch nền. Ngừng thuốc có thể gây cảm ứng hồi ứng quá mức của các hệ thống trên với catecholamin nội sinh, gây loạn thần cấp tính.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc khi xuất hiện dấu hiệu ban đầu của chán ăn, mất ngủ khi gần sáng, bất lực, mặc dù rối loạn tâm thần vẫn còn sau vài tháng hoặc tác dụng hạ huyết áp vẫn duy trì sau vài tuần sau khi ngừng thuốc.

Uống thuốc với thức ăn hoặc sữa để giảm kích ứng bộ máy tiêu hóa.

Ngậm kẹo hoặc kẹo cao su không có đường, kem hoặc chất thay thế nước bọt để đỡ khô miệng. Nếu khô miệng kéo dài quá 2 tuần lễ, phải đến bác sĩ hoặc nha sĩ khám bệnh.

Điều chỉnh liều dùng theo từng người bệnh dựa trên đáp ứng lâm sàng, tới liều tối thiểu có hiệu lực, để giảm thiểu các trạng thái trầm cảm, hạ huyết áp thế đứng và các ADR khác.

Liều lượng và cách dùng

Tăng huyết áp

Người lớn: Uống 0,25 - 0,5 mg/ngày, trong 1 - 2 tuần, khi huyết áp đã trở về bình thường thì dùng liều duy trì 0,1 - 0,25 mg/ngày, duy trì ở liều thấp nhất có hiệu quả điều trị. Liều thông thường không được vượt quá 0,5 mg/ngày. Để giảm ADR của reserpin nên phối hợp với thuốc lợi tiểu thiazid.

Trẻ em:

Điều trị tăng huyết áp: Uống 5 - 20 microgam (0,005 - 0,02 mg)/kg/ngày, chia làm 1 - 2 lần mỗi ngày.

Điều trị loạn thần mạn tính: 1 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Không dùng reserpin phối hợp với digitalis, vì dễ gây loạn nhịp tim, làm nhịp tim quá chậm; với quinidin, alfentanil, vì dễ gây loạn nhịp tim; với các thuốc barbiturat, vì làm tăng trạng thái trầm cảm; với các thuốc gây mê và với levomepromazin vì càng làm giảm huyết áp; với IMAO, vì có nguy cơ làm tăng huyết áp. Levodopa có tác dụng đối nghịch với reserpin.

Thuốc tác dụng trực tiếp trên thần kinh giao cảm: Người bệnh dùng reserpin có thể bị mẫn cảm với adrenalin và các thuốc tác dụng trực tiếp trên thần kinh giao cảm, không nên dùng đồng thời trừ các thuốc đối kháng reserpin. Reserpin có thể làm giảm hiệu quả của các thuốc tác dụng trực tiếp trên thần kinh giao cảm như ephedrin, dopamin, dobutamin, norepinephrin.

Thuốc lợi tiểu thiazid và các thuốc điều trị hạ huyết áp khác có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của reserpin.

Thuốc gây mê: Người bệnh dùng reserpin có biểu hiện không ổn định về tim mạch, đa số bị hạ huyết áp khi bị gây mê.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C trong bao bì kín.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Trầm cảm nặng, nhịp tim chậm, trụy tim mạch, suy hô hấp, giảm thân nhiệt, có thể có co giật, các dấu hiệu ngoại tháp, hôn mê.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Dùng than hoạt trong vòng 1 giờ sau khi uống thuốc. Rửa dạ dày, thở oxy, nếu cần thì đặt hô hấp hỗ trợ. Chữa triệu chứng: Dùng atropin sulfat hoặc các thuốc kháng cholinergic khác để giải quyết nhịp tim quá chậm và các biểu hiện của cường phế vị; cân bằng nước và điện giải. Nếu huyết áp giảm, hoặc trụy tim mạch, dùng dopamin, hoặc adrenalin, nhưng phải thận trọng. Nếu hạ huyết áp nặng nên đặt bệnh nhân nằm ngửa và nâng chân cao. Người bệnh cần được tiếp tục theo dõi trong ít nhất 72 giờ.

RETINOL (VITAMIN A)

Tên chung quốc tế: Retinol.

Mã ATC: A11CA01, S01XA02, R01AX02, D10AD02.

Loại thuốc: Vitamin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng vitamin A trong thực phẩm thường được biểu thị dưới dạng đương lượng retinol (RE: Retinol equivalent). Một RE bằng 1 microgam retinol và bằng 3,3 đvqt. Một đvqt tương đương 0,3 microgam retinol.

Vitamin A (dạng retinol, retinyl palmitat hoặc retinyl acetat).

Nang 8 000 đvqt (2 400 RE); 10 000 đvqt (3 000 RE); 25 000 đvqt (7 500 RE).

Nang hòa lẫn với nước: 10 000 đvqt (3 000 RE).

Viên nén: 5 000 đvqt (1 500 RE); 10 000 đvqt (3 000 RE); 15 000 đvqt (4 500 RE).

Thuốc tiêm: 50 000 đvqt (15 000 RE)/ml.

Chương trình bổ sung vitamin A liều cao dự phòng:

Nang màu đỏ: 200 000 đvqt.

Nang màu xanh: 100 000 đvqt.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vitamin A là một vitamin hòa tan trong mỡ, có trong thực phẩm dưới nhiều dạng khác nhau. Thuật ngữ vitamin A bao gồm cả các carotenoid tiền vitamin A là tiền chất của retinol có trong thực phẩm. Retinol (vitamin A_1) có dưới dạng este hóa ở trong trứng, sữa toàn phần, bơ thực vật tăng cường, thịt và dầu cá biển.

3-Dehydroretinol (vitamin A_2) có trong cá nước ngọt (thường hỗn hợp với retinol) và chỉ có khoảng 30 - 40% hoạt tính sinh học của retinol. Các sắc tố carotenoid tiền vitamin A, trong đó có beta-caroten có hoạt tính mạnh nhất, có ở trong rau, quả xanh và quả vàng đặc biệt là ở quả gấc, củ cà rốt, được chuyển thành retinol ở người.

Ở người, vitamin A ngoại sinh cần thiết cho cơ thể tăng trưởng và phát triển xương, thị lực, sinh sản và tính toàn vẹn của bề mặt niêm mạc và biểu mô. Ở võng mạc, retinol được chuyển thành aldehyd, cis-retinal, phối hợp với opsin để tạo thành rhodopsin là sắc tố của thị lực. Vitamin A cũng tác động như 1 đồng yếu tố trong nhiều phản ứng sinh hóa bao gồm tổng hợp mucopolysacharid, tổng hợp cholesterol và chuyển hóa hydroxy steroid.

Nhu cầu vitamin A ở người dưới dạng vitamin A tạo sẵn (retinol).

Giai đoạn đời sống	Tuổi	Nam: microgam/ ngày (đvqt/ngày)	Nữ: microgam/ ngày (đvqt/ngày)
Trẻ nhỏ	0 - 6 tháng	400 (1 333 đvqt)	400 (1 333 đvqt)
	7 - 12 tháng	500 (1 667 đvqt)	500 (1 667 đvqt)
Trẻ em	1 - 3 tuổi	300 (1 000 đvqt)	300 (1 000 đvqt)
	4 - 8 tuổi	400 (1 333 đvqt)	400 (1 333 đvqt)
	9 - 13 tuổi	600 (2 000 đvqt)	600 (2 000 đvqt)
Thiếu niên	14 - 18 tuổi	900 (3 000 đvqt)	700 (2 333 đvqt)
Người lớn	≥ 19 tuổi	900 (3 000 đvqt)	700 (2 333 đvqt)
Mang thai	≤ 18 tuổi ≥ 19 tuổi		750 (2 500 đvqt) 770 (2 567 đvqt)
Cho con bú	≤ 18 tuổi ≥ 19 tuổi		1200 (4 000 đvqt) 1300 (4 333 đvqt)

Thiếu vitamin A dẫn đến khô mắt, vết Bitot, nhuyễn giác mạc, quáng gà, tăng sừng hóa ở da, dị sản biểu mô màng nhầy và giảm sức đề kháng với nhiễm khuẩn. Cho dùng vitamin A đảo ngược hoàn toàn các dấu hiệu thiếu vitamin A trừ khi tổn thương không hồi phục của nhuyễn giác mạc.

Do nguy cơ quá liều vitamin A, một số nhà lâm sàng khuyến cáo không dùng các chế phẩm vitamin A trừ khi do thiếu vitamin A và trong các tình huống dự phòng thích hợp. Vì vitamin A đóng một vài trò trong điều hòa, biệt hóa và tăng trưởng tế bào, một vài nghiên cứu đã đánh giá sự kết hợp giữa vitamin A và một số typ ung thư. Tuy nhiên, mối liên quan giữa nồng độ huyết thanh vitamin A hoặc bổ sung vitamin A và nguy cơ ung thư không rõ ràng. Uống vitamin A không chứng tỏ bất cứ một giá trị điều trị nào, tuy vậy vitamin A đã được kê đơn để điều trị rong kinh, ít tinh dịch, loét đường tiêu hóa, bệnh vảy phấn đỏ chân lông (pityriasis rubra follicularis), hội chứng Hurler, trứng cá, mất khứu giác, vết thương, bỏng, dự phòng nhiễm khuẩn, viêm mũi teo, sỏi thận, cường giáp, thiếu máu, điếc, cháy nắng, viêm âm đạo teo, bạch sản, ung thư, các bệnh thoái hóa của hệ TKTW.

Dược động học:

Hấp thu: Thuốc hấp thu nhanh và hoàn toàn nếu liều không vượt quá nhiều nhu cầu sinh lý và nếu hấp thu mỡ bình thường. Hấp thu không đầy đủ nếu uống liều lớn và khi kém hấp thu mỡ, ăn ít protein hoặc có bệnh ở gan hoặc tụy. Các chế phẩm hòa tan trong nước của retinol hoặc este của retinol hấp thu ở đường tiêu hóa nhanh hơn dung dịch dầu. Este retinol bị thủy phân ở ống đường tiêu hóa do enzym tụy. Retinol được hấp thu và este lại chủ yếu tạo thành retinol palmitat. Este acid béo của retinol vào tuần hoàn nhờ vận chuyển của vi thể dưỡng chấp (chylomicron) của bạch huyết. Sau khi uống retinol dung dịch dầu, nồng độ đỉnh huyết tương của este retinol đạt được sau khoảng 4 - 5 giờ và 3 - 4 giờ sau khi uống retinol hòa lẫn với nước; nồng độ huyết tương cũng cao hơn khi dùng chế phẩm hòa lẫn với nước của retinol so với chế phẩm dầu. Nồng độ retinol huyết thanh bình thường dao động từ 300 - 700 nanogam/ml ở người lớn và từ 200 - 500 nanogam/ml ở trẻ nhỏ.

Phân bố: Retinyl palmitat và 1 lượng nhỏ retinol và retinal được dự trữ ở gan. Một lượng ít hơn retinyl palmitat được dự trữ ở thận, phổi, tuyến thượng thận, võng mạc và mỡ trong màng bụng. Dự trữ vitamin A trong cơ thể đủ để đáp ứng nhu cầu của cơ thể trong một vài tháng. Vitamin A phân bố vào sữa, không dễ dàng vào nhau thai. Retinol được giải phóng từ gan, gắn vào α_1 - globulin đặc hiệu, protein gắn retinol (RBP). Giải phóng retinol từ gan phụ thuộc một số yếu tố bao gồm protein và kẽm (Zn). RBP tuần hoàn trong máu như 1 phức hợp với 1 protein tiền - albumin. Nồng độ RBP có thể giảm ở người bệnh bị suy dinh dưỡng do thiếu protein. Nồng độ retinol huyết thanh không nhất thiết là 1 chỉ dẫn tốt về tình trạng dinh dưỡng của vitamin A vì nồng độ huyết thanh phụ thuộc vào nồng độ RBP và không phản ánh dự trữ ở gan cho tới khi dự trữ bị giảm nặng. Sau khi ăn một chế độ ăn thiếu vitamin A, nồng độ bình thường vitamin A huyết thanh được duy trì cho tới khi dự trữ ở gan bị cạn kiệt. Ở người bị thiếu vitamin A, cho dùng vitamin A điều chỉnh được nồng độ vitamin A ở võng mạc, tiếp theo là tích lũy vitamin ở gan; nồng độ huyết thanh duy trì bình thường cho tới khi dự trữ ở gan được bão hòa. Bệnh nhân bị viêm cầu thận hoặc thận hư nhiễm mỡ có thể có nồng độ vitamin A huyết thanh tăng vì RBP hoặc do bất thường dự trữ. Nếu vitamin A liều cao được cho sau khi dự trữ đã bão hòa, khả năng gắn của RBP bị vượt và retinol không được gắn do lipoprotein chuyên chở có thể vào tuần hoàn. Retinol không gắn có thể gây ra nhiều tác dụng độc trên màng tế bào, dẫn đến quá liều vitamin A.

Thải trừ: Retinol liên hợp với acid glucuronic; beta-glucuronid tham gia vào tuần hoàn gan - ruột và oxi - hóa thành retinal và acid retinoic. Acid retinoic bị khử carboxyl và liên hợp với acid glucuronic và đào thải vào phân qua mật. Retinal, acid retinoic và các chất chuyển hóa khác hòa tan trong nước đào thải qua nước tiểu và phân. Bình thường, không có retinol không biến đổi đào thải qua nước tiểu; tuy vậy, ở người bệnh bị viêm phổi hoặc viêm thận mãn, vitamin không chuyển hóa có thể bị đào thải.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị thiếu hụt vitamin A (quáng gà, khô mắt).

Thiếu vitamin A phổ biến ở các nước đang phát triển. Bổ sung vitamin A liều cao để kiểm soát khô mắt, ngăn chặn mù và làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do một số bệnh nhiễm khuẩn (sởi). WHO đã đưa vào chương trình tiêm chủng mở rộng. WHO hiện nay khuyến cáo bổ sung vitamin A cho tất cả trẻ em mắc bệnh sởi cấp.

Bổ sung cho người bệnh gan, đặc biệt là viêm gan tắc mật do giảm hấp thu và dự trữ vitamin A.

Bệnh khác: Bệnh Darier (Keratosis follicularis), bệnh vẩy cá, bệnh vảy nến. Tuy vậy, nhiều retinoid khác (như acitretin, etretinat, isotretinoin, tetrinoin) đã được nghiên cứu để thay thế.

Chống chỉ định

Người bệnh dùng quá liều vitamin A.

Nhạy cảm với vitamin A hoặc thành phần khác trong chế phẩm.

Chế phẩm uống liều cao cho người bị hội chứng kém hấp thu.

Tiêm tĩnh mạch.

Dùng liều cao hơn nhu cầu hàng ngày cho người mang thai hoặc có thể mang thai.

Thận trọng

Cần thận trọng khi có dùng thuốc khác có chứa vitamin A.

Thời kỳ mang thai

Tránh dùng vitamin A hay các chế phẩm tổng hợp cùng loại như isotretinoin với liều cao cho phụ nữ có thai vì vitamin A liều cao (10 000 đvqt/ngày) có khả năng gây quái thai.

Thời kỳ cho con bú

Vitamin A bài tiết vào sữa mẹ. Khi cho con bú, các bà mẹ cần dùng hàng ngày với liều 4 000 - 4 330 đvqt vitamin A.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng phụ và tác dụng có hại sẽ xuất hiện khi dùng vitamin liều cao dài ngày hay khi uống phải một liều rất cao vitamin A (xem phần điều trị ngộ độc và quá liều ở dưới).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần ngừng dùng thuốc ngay khi có các triệu chứng của tác dụng phụ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Viên nang vitamin A liều cao thường uống. Vitamin A có thể tiêm bắp nếu có hội chứng kém hấp thu.

Liều lượng:

Thiếu vitamin A: Nhiều phác đồ được khuyến cáo: Người lớn và trẻ em > 8 tuổi: 100 000 đvqt vitamin A/ngày trong 3 ngày, tiếp theo 50 000 đvqt/ngày trong 2 tuần, và sau đó 10 000 - 20 000 đvqt/ngày trong 2 tháng. Nếu không uống được hoặc có hội chứng kém hấp thu: Liều khuyến cáo tiêm bắp cho người lớn và trẻ > 8 tuổi: 100 000 đvqt/ngày trong 3 ngày, tiếp theo 50 000 đvqt/ngày trong 2 tuần. Trẻ em 1 - 8 tuổi: tiêm bắp 17 500 - 35 000 đvqt/ngày trong 10 ngày. Trẻ < 1 tuổi: 7 500 - 15 000 đvqt 1 lần/ngày trong 10 ngày. Điều trị tiếp tục bằng uống chế phẩm đa sinh tố; người lớn và trẻ em > 8 tuổi phải uống chế phẩm chứa 10 000 - 20 000 đvqt vitamin A; Trẻ em < 8 tuổi uống chế phẩm chứa 5 000 -

10 000 đvqt vitamin A/ngày trong 2 tháng. Trẻ đẻ nhẹ cân cũng cần bổ sung vitamin A nhưng chưa xác định được liều.

Khô mắt: (quáng gà, khô màng tiếp hợp kèm vết Bitot, khô giác mạc, loét giác mạc, nhuyễn giác mạc). Ở người lớn và trẻ em: WHO khuyến cáo: 3 liều uống vitamin A; liều thứ nhất uống ngay sau khi được chẩn đoán; liều thứ hai uống ngày hôm sau; sau đó, liều thứ ba uống ít nhất 2 tuần sau. Liều khuyến cáo 50 000 đvqt cho trẻ nhỏ < 6 tháng tuổi, 100 000 đv cho trẻ 6 -12 tháng tuổi và 200 000 đv cho người lớn và trẻ > 12 tháng tuổi.

Vì vitamin A liều cao có tiềm năng gây quái thai, phụ nữ ở tuổi mang thai thường được điều trị khô mắt với liều thấp hơn. Liều do WHO khuyến cáo để điều trị quáng gà hoặc vết Bitot ở phụ nữ ở tuổi mang thai: 5 000 - 10 000 đvqt uống ngày 1 lần trong ít nhất 4 tuần; một cách khác, có thể cho liều hàng tuần không vượt quá 25 000 đvqt. Nếu bị khô mắt nặng (như loét giác mạc), mù có thể xảy ra trong vòng 24 - 48 giờ ở đa số người bệnh, dùng vitamin A liều cao, bất luận có mang hay không, nghĩa là 200 000 đvqt vitamin A ngay khi chẩn đoán, liều thứ 2 vào ngày sau, liều thứ 3 ít nhất 2 tuần sau.

Ở các nước đang phát triển, phổ biến thiếu vitamin A. Liều 50 000 - 200 000 đvqt vitamin A đã được cho uống ở trẻ em cách nhau 4 - 6 tháng để dự phòng nhuyễn giác mạc và mù.

Ở Việt Nam, đã triển khai chương trình bổ sung vitamin A liều cao cho trẻ em từ 6 - 36 tháng tuổi. Uống theo đợt chiến dịch, mỗi năm 2 đợt cho trẻ em 6 - 36 tháng tuổi. Viên nang: 200 000 đvqt.

Từ 6 - 12 tháng tuổi: Uống 1/2 viên/6 tháng, uống 1 lần

Từ 13 - 36 tháng tuổi: Uống 1 viên nang/6 tháng, uống 1 lần.

Uống thường xuyên không theo chiến dịch và chỉ uống 1 lần:

Bà mẹ sau khi sinh con: Uống 1 viên nang.

Trẻ < 5 tuổi bị mắc các bệnh có nguy cơ thiếu vitamin A (sởi, ỉa chảy kéo dài, viêm đường hô hấp cấp, suy dinh dưỡng nặng): dưới 1 tuổi: Uống 1/2 viên nang (3 - 4 giọt). Trên 1 tuổi: Uống 1 viên.

Trẻ < 6 tháng tuổi không được bú mẹ cho uống 50 000 đvqt (khoảng 2 giọt).

Sởi: Trẻ em bị mắc sởi cấp phải điều trị 2 liều vitamin A, uống hoặc tiêm bắp. Trẻ < 6 tháng tuổi: 50 000 đvqt vitamin A ngày 1 lần, trong 2 ngày. Trẻ từ 6 - 11 tháng tuổi: 100 000 đvqt ngày 1 lần, trong 2 ngày. Trẻ ≥ 12 tháng tuổi: 200 000 đvqt ngày 1 lần trong 2 ngày.

Tương tác thuốc

Neomycin, cholestyramin, parafin lỏng làm giảm hấp thu vitamin A.

Các thuốc uống tránh thai có thể làm tăng nồng độ vitamin A trong huyết tương.

Vitamin A và isotretinoin dùng đồng thời thì có thể dẫn đến tình trạng như dùng vitamin A quá liều, do đó cần tránh dùng đồng thời hai thuốc này.

Orlistat có thể làm giảm hấp thu vitamin A, có thể gây nồng độ vitamin A huyết tương thấp ở một số người.

Wafarin: Liều cao vitamin A có thể làm tăng tác dụng giảm prothrombin huyết của warfarin.

Độ ổn định và bảo quản

Vitamin A không bền vững, cần bảo vệ tránh ánh sáng và không khí. Các chế phẩm vitamin A cần bảo quản ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất là 15 - 30 °C; nút kín, tránh không khí và ánh sáng, không để đông lạnh. Vitamin A palmitat tiêm phải bảo quản ở 2 - 8 °C và không được làm đông băng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngộ độc mạn tính: Dùng vitamin A liều cao kéo dài có thể dẫn đến ngộ độc vitamin A. Các triệu chứng đặc trưng là: Mệt mỏi, dễ bị kích thích, chán ăn, sút cân, nôn, rối loạn tiêu hóa, sốt, gan - lách to, da bị biến đổi, rụng tóc, tóc khô ròn, môi nứt nẻ và chảy máu, thiếu máu, nhức đầu, calci huyết cao, phù nề dưới da, đau ở xương và khớp. Ở trẻ em các triệu chứng ngộ độc mạn tính còn gồm cả tăng áp lực nội sọ (thóp căng), phù gai mắt, ù tai, rối loạn thị giác, sưng đau dọc các xương dài. Khi ngừng dùng vitamin A thì các triệu chứng cũng mất dần nhưng xương có thể ngừng phát triển do các đầu xương dài đã cốt hóa quá sớm.

Ngộ độc cấp: Uống vitamin A liều rất cao dẫn đến ngộ độc cấp với các dấu hiệu buồn ngủ, chóng mặt hoa mắt, buồn nôn, nôn, dễ bị kích thích, nhức đầu, mê sảng và co giật, ỉa chảy.... Các triệu chứng xuất hiện sau khi uống từ 6 - 24 giờ.

Xử trí: Phải ngừng dùng thuốc. Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Vitamin A có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

AVI-O5; Vitamin A.

RIBAVIRIN

Tên chung quốc tế: Ribavirin

Mã ATC: J05AB04

Loại thuốc: Thuốc kháng virus

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 200 mg, 400 mg.

Viên nén 500 mg.

Thuốc bột để pha dung dịch tiêm hoặc hít: Lọ 6 g.

Dạng đóng gói phối hợp nang Ribavirin 200 mg cùng với lọ bột pha tiêm Peginterferon alpha-2b các hàm lượng 50, 80, 100, 120 microgam (Pegetron).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ribavirin là một nucleosid tổng hợp có cấu trúc giống guanosin. Thuốc có tác dụng gây cản trở tổng hợp RNA và DNA của virus và sau đó ức chế tổng hợp protein và sao chép virus. *In vitro*, ribavirin có tác dụng chủ yếu trên tế bào nhiễm virus nhạy cảm, tuy nhiên tùy loại virus, đã thấy trường hợp tác dụng ức chế xảy ra ở các tế bào bình thường mạnh hơn ở tế bào nhiễm như tế bào nhiễm virus viêm dạ dày.

Cơ chế tác dụng của ribavirin còn chưa biết đầy đủ. *In vitro*, ribavirin có tác dụng trên nhiều loại virus, tuy nhiên không liên quan tới tác dụng chống virus nhiễm ở người. Khi vào cơ thể, ribavirin được vận chuyển vào trong tế bào và giáng hóa thành ribavirin deribosylate và phosphoryl hóa thành ribavirin-5'-monophosphat, -diphosphat và -triphosphat nhờ xúc tác của adenosin kinase và các enzym khác. Quá trình phosphoryl hóa có thể xảy ra ở cả các tế bào nhiễm và tế bào không nhiễm, tỷ lệ các dẫn chất tạo thành khác nhau tùy từng trường hợp. Do vậy, hiệu quả chống virus của ribavirin có thể bị thay đổi trên từng cá thể. Tác dụng chống virus chủ yếu được cho là bởi dẫn chất -mono và -triphosphat. Cấu trúc của các dẫn chất phosphoryl hóa tương tự với cấu trúc của các chất chuyển hóa có trong tế bào như guanosin nucleotid. Sự cạnh tranh giữa ribavirin-5'-triphosphat với adenosin-5'-triphosphat và guanosin-5'-triphosphat, cơ chất của polymerase virus RNA đã gây ức chế tổng hợp protein của virus, làm giảm khả năng sao chép và lan truyền virus tới các tế bào khác. Bên cạnh đó, nghiên cứu *in vitro* cho thấy tác dụng chống virus của ribavirin còn có thể do ức chế guanyltransferase và methyltransferase, những enzym cần thiết cho sự sao chép của virus.

Ribavirin không kích thích sản xuất interferon, tác dụng không đáng kể đến đáp ứng miễn dịch và kháng u (ở vật chủ).

Tác động gây độc cho tế bào thường chỉ xảy ra ở nồng độ cao hơn 100 - 200 lần nồng độ cần thiết để ức chế tổng hợp DNA của virus.

Phổ tác dụng: Ribavirin có tác dụng *in vitro* trên các virus DNA như virus *Herpes simplex* typ 1 và 2, adenovirus ở người, poxvirus, cytomegalovirus ở người..., nhưng *in vivo*, cytomegalovirus có thể không nhạy cảm. Tác dụng trên các virus RNA như virus hợp bào hô hấp (RSV), nhiều chủng virus influenza A và B, parainfluenza, virus sốt Lassa, rotavirus, virus sởi, quai bị, enterovirus 72 (trước đây là virus viêm gan A) sốt vàng. Tuy nhiên, *in vivo* một số trường hợp như arbovirus, rhinovirus và rotavirus không thấy bị ức chế.

Kháng thuốc: Chưa đánh giá được đầy đủ tình trạng phát triển kháng thuốc *in vitro* và *in vivo*. Khác với một số thuốc kháng virus như acyclovir, amantadin .., chưa thấy kháng ribavirin khi phải dùng thuốc nhiều lần để điều trị các virus nhạy cảm nhất, có thể do ribavirin có nhiều cơ chế tác dụng kháng virus. Cũng chưa thấy có kháng chéo với các thuốc kháng virus khác.

Dược động học

Dược động học của ribavirin thay đổi nhiều giữa các dạng thuốc do đường dùng và cách dùng khác nhau. Khi dùng dưới dạng hít thuốc qua mũi hoặc miệng, thuốc được hấp thu vào cơ thể, nồng độ thuốc đạt được cao nhất ở các chất tiết đường hô hấp và hồng cầu, cao hơn nhiều nồng độ trong huyết tương. Sinh khả dụng đường hít chưa được biết rõ và phụ thuộc vào thời gian, cách dùng thuốc khi phun sương (như dùng mặt nạ, lều oxygen...). Nồng độ đỉnh của thuốc đạt được trong huyết tương vào cuối giai đoạn hít, tăng lên khi tăng thời gian hít.

Sau khi uống, thuốc được hấp thu nhanh, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng 1 - 2 giờ. Thuốc qua chuyển hóa đầu ở gan, nên sinh khả dụng đường uống đạt khoảng 45 - 65%. Sinh khả dụng tăng lên khi uống thuốc cùng với thức ăn, nhất là thức ăn có nhiều chất béo, có thể tăng tới 70%. Trạng thái cân bằng đạt được khoảng 4 tuần khi uống thuốc 2 lần/ngày, với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được cao hơn nhiều (khoảng 4 lần) so với khi uống liều đơn. Sau khi uống 600 mg đơn liều hoặc đa liều ở người lớn, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được tương ứng khoảng 0,78 và 3,7 microgam/ml. Ở bệnh nhân có thể trọng trên 75 kg, uống liều 1,2g ribavirin hàng ngày với thức ăn trong 12 tuần, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được khoảng 2,7 microgam/ml. Trẻ em 5 - 16 tuổi, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trung bình từ 2,7 - 3,2 microgam/ml sau khi uống liều 12 - 15 mg/kg, 2 lần/ ngày.

Ribavirin không bị chuyển hóa bởi hệ men cytochrom P_{450}. Trong tế bào, ribavirin được phosphoryl hóa có hồi phục thành mono-, di-, và tri-phosphat, dạng mono và triphosphat có hoạt tính mạnh hơn. Ngoài ra, thuốc cũng bị deribosyl hóa và thủy phân amid để tạo thành triazol carboxyacid. Thuốc phân bố vào huyết tương, các chất tiết đường hô hấp và hồng cầu. Sự tích lũy thuốc khi dùng đường hít chưa được rõ, nhưng khi uống, thuốc tích lũy trong hồng cầu rất cao. Khi uống liều đơn 3 mg/kg, nồng độ thuốc trong hồng cầu và huyết tương tăng gần như nhau trong khoảng 1 - 2 giờ đầu. Sau đó, nồng độ thuốc trong hồng cầu tiếp tục tăng và đạt nồng độ đỉnh trong khoảng 4 ngày, cao hơn gần 100 lần nồng độ thuốc trong huyết tương cùng thời điểm, và giảm dần với nửa đời hồng cầu vào khoảng 40 ngày. Ribavirin có phân bố vào dịch não tủy nhưng chậm. Khi uống thuốc kéo dài 4 - 7 tuần ở người có hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) hoặc liên quan tới AIDS (ARC), nồng độ thuốc ở dịch não tủy xấp xỉ 70% nồng độ thuốc ở huyết tương cùng thời điểm. Chưa biết ribavirin có qua nhau thai hoặc vào sữa mẹ hay không. Thuốc liên kết với protein huyết tương rất ít.

Ribavirin nói chung thải trừ rất chậm và qua nhiều pha, tùy theo đường dùng và tình trạng người bệnh. Khi dùng đường hít qua đường mũi và miệng, nửa đời huyết tương ở trẻ em khoảng 9,5 giờ. Sau khi uống liều đơn, nửa đời huyết tương ở người lớn khỏe mạnh khác nhau ở từng pha, trung bình khoảng 24 giờ trong khoảng 10 - 80 giờ sau khi uống liều, và khoảng 48 giờ ở pha cuối. Ở bệnh nhân viêm gan C mạn tính, nửa đời thải trừ huyết tương trung bình khoảng 43,6 giờ sau khi uống liều đơn 600 mg và kéo dài tới 298 giờ ở trạng thái cân bằng (đạt được khoảng sau 4 tuần) sau khi uống liều 600 mg, 2 lần/ngày. Nửa đời thải trừ cuối cùng khoảng 120 - 170 giờ sau khi uống liều đơn 800 - 1 200 mg. Khi ngừng thuốc ở trạng thái cân bằng, nửa đời huyết tương khoảng 300 giờ, cho thấy thuốc thải trừ ra khỏi các ngăn không phải huyết tương rất chậm. Ribavirin thải trừ chủ yếu qua đường thận dưới dạng không đổi và chất chuyển hóa. Ở người lớn có chức năng thận bình thường, khoảng 53% liều đơn được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 72 - 80 giờ, một phần nhỏ qua phân. Ribavirin rất ít bị loại qua lọc máu.

Chỉ định

Nhiễm virus hợp bào hô hấp (RSV) ở đường hô hấp dưới (bao gồm viêm tiểu phế quản và viêm phổi) ở trẻ em có nhiều nguy cơ (kể cả trẻ đẻ non, dị dạng bẩm sinh ở tim, phổi, suy dinh dưỡng, suy giảm miễn dịch ...) phải nằm viện. Mặc dù có thể bắt đầu điều trị trước khi có kết quả chẩn đoán, nhưng chỉ nên tiếp tục dùng ribavirin khi chắc chắn có nhiễm RSV. Do vậy, phải chẩn đoán nhanh và có kết quả sớm.

Một số sốt xuất huyết do virus bao gồm sốt Lassa, sốt xuất huyết kèm hội chứng thận, hội chứng phổi (do nhiễm Hantavirus), sốt xuất huyết vùng Crimean-Congo.

Cúm virus A hoặc B: Điều trị bắt đầu sớm trong vòng 24 giờ đầu. Tuy nhiên, ribavirin không phải là thuốc lựa chọn đầu tiên, chỉ nên dùng khi bệnh vừa mới phát, tốt nhất là trong vòng 6 giờ.

Nhiễm virus viêm gan C mạn tính ở người có bệnh gan còn bù (chưa suy) chưa điều trị với interferon hoặc tái phát sau điều trị interferon alpha-2b: Phối hợp với interferon alpha-2b hoặc peginterferon alpha-2b, dùng riêng ribavirin không có tác dụng. Phác đồ này có hiệu quả với cả trường hợp viêm gan C có đồng nhiễm HIV.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với ribavirin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ mang thai, có ý định mang thai, đồng thời chống chỉ định cả với người có quan hệ tình dục với đối tượng này.

Phụ nữ đang cho con bú. Thiếu máu cơ tim, bệnh tim nặng, bệnh tim chưa được kiểm soát hoặc chưa ổn định trong trong vòng 6 tháng.

Bệnh thận nặng, bao gồm cả những người bị suy thận mạn hoặc có $Cl_{cr} < 50$ ml/phút hoặc người bệnh đang phải lọc máu.

Thiếu máu, bệnh về hemoglobin như bệnh thiếu máu hồng cầu liềm, bệnh thiếu máu Địa trung hải (Thalassemi).

Chống chỉ định dùng đồng thời ribavirin và peginterferon alfa hoặc interferon alpha cho những bệnh nhân bị rối loạn tâm thần, viêm gan tự miễn, suy gan nặng, xơ gan mất bù, xơ gan có nhiễm HCV mạn tính, xơ gan mất bù đồng nhiễm HIV trước và trong khi điều trị.

Chống chỉ định dùng đồng thời ribavirin và didanosin vì có thể xảy ra phản ứng bất lợi nghiêm trọng.

Không dùng thuốc dạng khí dung cho người cao tuổi.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng thuốc cho người dưới 18 tuổi, nhất là khi phối hợp với interferon alpha-2b vì chưa rõ tác dụng và an toàn của thuốc ở lứa tuổi này.

Một số triệu chứng rối loạn tâm thần đã gặp ở những bệnh nhân dùng ribavirin phối hợp với interferon alpha-2b như mất ngủ, kích thích, trầm cảm, muốn tự tử, không kể ở người có tiền sử hay không có tiền sử bệnh tâm thần. Do vậy, cần theo dõi và thận trọng khi dùng ribavirin uống phối hợp với interferon alpha-2b, đặc biệt ở người có bệnh sử rối loạn tâm thần, trầm cảm.

Phụ nữ trong lứa tuổi sinh đẻ: Phải chắc chắn đang không mang thai hoặc không có ý định mang thai trong thời gian điều trị và nhiều tháng sau thời gian điều trị, vì thuốc này có tiềm năng gây quái thai.

Không nên dùng thuốc cho người vẫn tiếp tục dùng ma túy theo đường tiêm (nguy cơ bị tái nhiễm cao) và người nghiện rượu nặng (nguy cơ làm tăng tổn thương ở gan).

Ribavirin gây những rối loạn về máu, nên phải xét nghiệm máu (hồng cầu, bạch cầu, công thức bạch cầu, tiểu cầu, thời gian máu đông) trước khi dùng thuốc. Đồng thời, theo dõi và xét nghiệm máu vào các tuần điều trị thứ 2, thứ 4 và định kỳ sau đó tùy theo tình trạng lâm sàng để có thể kịp thời phát hiện tình trạng thiếu máu.

Khi dùng thuốc dưới dạng khí dung, phải chú ý không để thuốc khuếch tán ra môi trường xung quanh, phải theo dõi xem thuốc có bị kết tủa trong máy thở. Thuốc hít không thể thay thế được liệu pháp hỗ trợ hô hấp và bù dịch ở trẻ nhỏ bị suy hô hấp nặng.

Thời kỳ mang thai

Ribavirin độc với thai và gây quái thai. Không được dùng cho phụ nữ mang thai. Trước khi cho phụ nữ dùng thuốc phải xét nghiệm chắc chắn không mang thai. Phụ nữ đang trong độ tuổi sinh đẻ phải dùng các biện pháp tránh thai có hiệu quả trong thời gian điều trị và trong 6 tháng sau khi đã ngừng thuốc. Trong thời gian này phải đều đặn kiểm tra hàng tháng để phát hiện có thai hay không. Nếu có thai trong thời gian điều trị hoặc trong vòng 6 tháng sau khi ngừng thuốc thì phải thông báo cho người bệnh biết về nguy cơ gây quái thai của thuốc.

Người có quan hệ tình dục được điều trị bằng ribavirin cũng phải áp dụng các biện pháp tránh thai trong thời gian điều trị và trong 6 - 7 tháng sau khi ngừng thuốc.

Cần có biện pháp hỗ trợ, bảo vệ cho những nhân viên y tế mang thai hoặc có thể có thai khi làm công việc tiếp xúc với người bệnh đang điều trị bằng ribavirin qua mặt nạ hoặc lều oxygen để tránh hít phải ribavirin. Nếu có thể thì tốt nhất là cho những nhân viên này tạm chuyển làm công việc khác.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Để tránh tác dụng phụ của thuốc lên trẻ đang bú, không dùng cho phụ nữ cho con bú. Nếu đang cho con bú thì phải thôi không cho bú trước khi bắt đầu dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung, khi dùng thuốc qua đường hít ít hoặc không gây ra nhiễm độc toàn thân. Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất là trên hô hấp và tim mạch, nhưng ít xảy ra. Một số tai biến xảy ra ở trường hợp bệnh nặng, đặc biệt trên trẻ bị suy hô hấp nặng, chưa xác định rõ được là phản ứng do thuốc hay do bệnh.

Qua đường uống, tác dụng không mong muốn chủ yếu khi phối hợp ribavirin với interferon alpha-2b để điều trị viêm gan C mạn tính. Tuy phác đồ phối hợp này được dung nạp tốt, nhưng khoảng 19% người chưa điều trị interferon alpha-2b và 6% người đã được điều trị bị tái phát, khi điều trị bằng phối hợp với ribavirin đã phải ngừng điều trị do tác dụng không mong muốn. Nhiễm độc máu (như thiếu máu tan huyết) là một trong những tác dụng không mong muốn chính và khoảng 10% người điều trị bằng phối hợp thuốc đã có các tai biến về tim và hô hấp do thiếu máu.

Tác dụng không mong muốn đặc biệt do đường hít:

Thường gặp, ADR > 1/100

Suy hô hấp nặng lên.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Viêm phổi do vi khuẩn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thiếu máu và thiếu máu tan huyết

Tác dụng không mong muốn đặc biệt do uống (thường gặp khi phối hợp với interferon alpha-2b):

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu, mệt mỏi, run, sốt, triệu chứng giả cúm, nhược cơ, giảm cân.

Máu: Giảm hemoglobin, thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, sưng hạch.

Tiêu hoá: Buồn nôn, chán ăn, ỉa chảy, đau bụng, nôn, khô miệng, táo bón, trướng bụng, chảy máu lợi, viêm loét miệng, viêm tụy.

Tuần hoàn: Nhịp tim nhanh, huyết áp tăng hoặc hạ.

Cơ - xương: Đau cơ, đau khớp, đau cơ vân.

Thần kinh: Loạn cảm, cơn bốc hỏa, lú lẫn, tăng cảm giác, chóng mặt.

Tâm thần: Trầm cảm, dễ bị kích thích, mất ngủ, lo âu, giảm tập trung, dễ xúc cảm.

Da - lông: Rụng tóc, ngứa, da khô, nổi mẩn, nổi ban, tăng tiết mồ hôi.

Hô hấp: Viêm họng, viêm mũi, xoang, ho, khó thở, đau ngực.

Giác quan: Rối loạn vị giác và thị giác, ù tai, giảm thính lực.

Nội tiết - sinh dục: Rối loạn kinh nguyệt, thiểu năng hoặc cường năng tuyến giáp, giảm ham muốn tình dục.

Khác: Đãng trí, nhiễm nấm, nhiễm virus khác.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tâm thần: Trầm cảm, ý muốn tự sát.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Thiếu máu tan huyết.

Hô hấp: Co thắt phế quản (ở người có tiền sử hen, bị hội chứng thông khí tắc nghẽn dùng thuốc dạng khí dung), viêm phổi kẽ tiến triển nặng.

Mắt: Viêm màng tiếp hợp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi dùng thuốc hít, để tránh làm suy hô hấp nặng lên, thầy thuốc phải thành thạo trong hồi sức để phát hiện khi máy thở bị tắc do thuốc lắng đọng trong máy, ống nội khí quản... Tránh dùng thuốc dạng hít kéo dài, vì thuốc có thể tác động xấu đến màng hô hấp. Ribavirin uống cũng có thể gây khó thở, thâm nhiễm phổi, viêm phổi.

Khi dùng ribavirin dạng hít cho người mắc bệnh tim bẩm sinh, cần chú ý đề phòng rối loạn nhịp tim.

Hemoglobin có thể trở lại trị số ban đầu trong vòng 4 - 8 tuần sau khi ngừng dùng ribavirin. Nếu bị thiếu máu nặng, có thể phải truyền máu.

Với trường hợp bị rối loạn tâm thần khi điều trị, có thể phải dùng thuốc điều trị rối loạn thần kinh và phải ngừng ribavirin và interferon alpha-2b, nếu thấy cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Đường dùng ribavirin thường phụ thuộc vào bệnh. Với các trường hợp nhiễm RSV và cúm do virus có triệu chứng nặng ở đường hô hấp, dùng đường hít có hiệu quả hơn đường uống. Các trường hợp viêm gan C, chủ yếu dùng dạng thuốc uống kết hợp với interferon alpha-2b. Sốt xuất huyết có thể dùng cả dạng uống và tiêm.

Dùng thuốc theo đường hít:

Sử dụng máy khí dung tiểu phân nhỏ, thường do nhà sản xuất cung cấp kèm theo thuốc, ví dụ loại SPAG-2. Trước khi dùng, đọc kỹ tài liệu hướng dẫn sử dụng máy khí dung, cách pha thuốc và điều

chỉnh tốc độ. Dung dịch ribavirin được cho vào máy khí dung qua lều oxygen, hoặc qua mặt nạ. Nồng độ dung dịch thuốc được khuyến cáo sử dụng là 20 mg/ml, qua máy khí dung SPAG-2 có thể cho nồng độ thuốc trung bình khoảng 190 microgam/lít không khí, dùng trong 12 giờ.

Khi cần hô hấp hỗ trợ, có thể dùng máy thở kết hợp với máy khí dung SPAG-2. Liều lượng tương tự như khi không dùng máy thở, nhưng phải chú ý không để thuốc kết tủa trong máy thở và ống đặt nội khí quản. Cách 1 - 2 giờ/lần phải hút ống đặt nội khí quản và giám sát thường xuyên (cách 2 - 4 giờ/lần) áp lực phổi; màng lọc vi khuẩn phải thay luôn (cách 4 giờ/lần), kiểm tra áp lực ống thông khí...

Cách pha dung dịch để tiêm hoặc hít: Cho khoảng 75 ml nước vô khuẩn để pha thuốc tiêm vào lọ chứa 6 g ribavirin, lắc cho tan rồi chuyển vào bình chứa của máy khí dung. Thêm nước vô khuẩn pha tiêm vào bình chứa để có thể tích cuối cùng là 300 ml, dung dịch có nồng độ khoảng 20 mg/ml. Không dùng bất kỳ một dung môi nào khác có chứa chất phụ để pha thuốc.

Phun thuốc với tốc độ 12,5 lít/phút qua 1 mũ chụp, mặt nạ, lều oxygen hoặc qua 1 ống nối vào máy thở. Với nồng độ thuốc và tốc độ phun như vậy, sẽ có thể cung cấp khoảng 1,8 mg/kg/giờ cho trẻ nhỏ tới 6 tuổi.

Dùng theo đường uống: Uống ngày 2 lần, không cần để ý đến bữa ăn, nhưng thuốc được hấp thu tốt hơn nếu uống thuốc sau bữa ăn nhiều chất béo.

Dùng theo đường tiêm: Cho 1 lượng nước vô khuẩn để pha thuốc tiêm đủ để hòa tan lượng thuốc bột trong lọ. Thêm một lượng dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch dextrose 5% để truyền tĩnh mạch trong vòng 15 - 20 phút.

Liều lượng:

Liều dùng tùy thuộc vào bệnh và đường dùng, loại chế phẩm.

Liều hít thông thường: Phun sương dung dịch có nồng độ khoảng 20 mg/ml (tương đương khoảng 190 microgam/lít khí dung) cung cấp qua mũ chụp, lều, mặt nạ hoặc máy thở. Phun với tốc độ khoảng 12,5 lít/phút.

Với nhiễm RSV nặng đường hô hấp dưới ở trẻ nhỏ: Phun trong khoảng 12 - 18 giờ. Thời gian điều trị từ 3 - 7 ngày.

Với trường hợp cúm virus A hoặc B: Điều trị sớm trong vòng 24 giờ đầu có triệu chứng cúm. Bắt đầu càng sớm càng tốt ngay sau khi nhập viện, phun liên tục tới 16 - 18 giờ. Tiếp tục phun khoảng 12 giờ mỗi ngày (3 lần, mỗi lần 4 giờ) vào ngày thứ 2 và thứ 3, và phun khoảng 4 giờ ngày thứ 4 (cuối cùng).

Viêm gan C mạn tính: Dùng ribavirin dạng uống phối hợp với interferon

Người lớn: Uống trung bình 800 mg/ngày, chia làm 2 lần. Liều có thể điều chỉnh theo cân nặng (tới 1 200 mg/ngày với người trên 85 kg).

Trẻ em trên 3 tuổi: 15 mg/kg cân nặng/ngày, chia làm 2 lần.

Luôn dùng ribavirin phối hợp với interferon (3 - 5 triệu đơn vị quốc tế/lần, tiêm 3 lần/ tuần) hoặc peginterferon liều 1,5 microgam/kg/lần (tiêm 1 lần/tuần).

Thời gian điều trị: Thời gian điều trị tùy thuộc vào kiểu gien (genotype) của virus viêm gan C, và tùy thuộc trước đó người bệnh đã hoặc chưa điều trị với interferon.

Nhiễm virus viêm gan C (mono) loại kiểu gien 1, 4: 48 tuần; loại 2 và 3: 24 tuần; loại 5 và 6 chưa có kinh nghiệm. Trường hợp đồng nhiễm HIV, điều trị trong 48 tuần, không phân biệt loại di truyền nào.

Các trường hợp đã điều trị với interferon bị tái phát: Điều trị tiếp phối hợp với ribavirin trong 24 tuần.

Hiệu quả và độ an toàn của phác đồ phối hợp này khi điều trị kéo dài trên 6 tháng chưa được xác định.

Đến tuần 24, kiểm tra xem điều trị có đáp ứng không bằng cách đo nồng độ ARN HCV huyết thanh. Nếu không có đáp ứng, nên ngừng thuốc vì nhiều khả năng không hiệu quả nếu điều trị thêm.

Sốt xuất huyết (sốt Lassa, sốt do virus):

Điều trị: Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: Tiêm truyền tĩnh mạch liều nạp 30 mg/kg, tiếp theo liều 16 mg/kg, 6 giờ truyền một lần trong 4 ngày; sau đó 8 mg/kg, 8 giờ truyền một lần trong 6 ngày. Thời gian truyền mỗi liều trong khoảng 15 - 20 phút. Tổng đợt điều trị khoảng 10 ngày.

Dự phòng: Người lớn khi có nguy cơ phơi nhiễm cao: Uống 500 - 600 mg, 6 giờ một lần trong 7 - 10 ngày.

Trẻ em 6 - 9 tuổi: Uống 400 mg/lần, 6 giờ một lần trong 7 - 10 ngày; trẻ dưới 6 tuổi, liều chưa xác định.

Tương tác thuốc

Ribavirin không ức chế và bị chuyển hóa bởi hệ enzym cytochrom P_{450}. Do vậy, không có khả năng tương tác với các thuốc cảm ứng hoặc bị chuyển hóa bởi hệ men này.

Với các thuốc antacid: Dùng đồng thời ribavirin dạng uống với các thuốc kháng acid có chứa magnesi, nhôm và simethicon làm giảm diện tích dưới đường cong của ribavirin.

Với interferon: Ribavirin có thể gây tăng nguy cơ giảm bạch cầu trung tính của interferon, phải thận trọng khi phối hợp. Chưa có bằng chứng về tương tác dược động học của 2 thuốc.

Với các chất ức chế phiên mã ngược nucleosid (NRTI) như stavudin, zidovudin, lamivudin: Dùng đồng thời ribavirin với các NRTI có thể gây tăng nguy cơ các phản ứng bất lợi liên quan tới rối loạn ty thể như suy gan có thể tử vong, bệnh thần kinh ngoại biên, viêm tụy, nhiễm độc acid lactic. Do vậy tránh dùng đồng thời với các thuốc này và chống chỉ định dùng đồng thời với didanosin vì các phản ứng bất lợi nghiêm trọng.

Mặc dù một số báo cáo cho rằng ribavirin có thể tăng tác dụng trên virus của các NRTI, nhưng kết quả nghiên cứu *in vitro* cho thấy có thể có tác dụng đối kháng giữa ribavirin và các NRTI. Tương tác dược động học hay dược lực học khi dùng đồng thời ribavirin với các NRTI trên bệnh nhân đồng nhiễm virus viêm gan C và HIV chưa thể hiện rõ.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc bột để pha thuốc tiêm hoặc hít trong lọ kín, nơi khô ráo, nhiệt độ 15 - 25 °C. Thuốc đã pha để dùng theo đường hít ổn định ở nhiệt độ phòng trong vòng 24 giờ. Phải bỏ lượng thuốc không dùng hết nếu đã pha và để quá 24 giờ.

Các thuốc uống dạng viên nén, viên nang bảo quản ở nhiệt độ phòng, không quá 30 °C.

Dung dịch uống nên bảo quản trong tủ lạnh (2 - 8 °C), cũng có thể để ở nhiệt độ phòng, không quá 30 °C.

Quá liều và xử trí

Rất ít thông báo về trường hợp ngộ độc do quá liều. Đã có báo cáo trường hợp dùng tới 20 g ribavirin dưới dạng viên nang, có thấy tăng tỷ lệ và mức độ các phản ứng bất lợi thường gặp. Trong một thử nghiệm lâm sàng, một người bệnh đã uống 10 g ribavirin và tiêm 39 triệu đvqt interferon alpha-2b (13 mũi tiêm dưới da mỗi lần 3 triệu đvqt). Người bệnh được theo dõi trong 2 ngày, nhưng không thấy xảy ra phản ứng bất lợi nào trong thời gian này.

Không có thuốc đối kháng để có thể dùng điều trị đặc hiệu cho trường hợp ngộ độc quá liều. Nếu có xảy ra, điều trị theo triệu chứng. Thẩm tách máu và thẩm phân màng bụng gần như không có khả năng loại được thuốc ra khỏi cơ thể.

Thông tin quy chế

Ribavirin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Barivir; Bavican Cap.; Beejelovir; Copegus; Durativ; Evorin; Flazole 500; Genixime; Hanavizin; Hepasig 400; Ikorib-500; Incevirin; Liveraid; Nicevir; Oritadin; Picenrox; Razirax; Rebetol; Ribabutin 200; Ribamac; Ribanic 400; Ribasren; Ribatagin; Ribavin 200; Ribazid 400; Ribazole; Rivarus; Sancher; Superiba 400; Syntervir-500; Vixbarin; Vixzol; Zovirin.

RIBOFLAVIN (Vitamin B_2)

Tên chung quốc tế: Riboflavin.

Mã ATC: A11HA04.

Loại thuốc: Vitamin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg.

Thuốc tiêm 5 mg/ml, 10 mg/ml. Thường kết hợp với các vitamin khác trong các dung dịch tiêm truyền đa vitamin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Trong cơ thể, riboflavin được biến đổi thành 2 coenzym là flavin mononucleotid (FMN) và flavin adenin dinucleotid (FAD), là các dạng coenzym hoạt động cần cho sự hô hấp của mô. Những coenzym này có hoạt tính như một chất mang phân tử hydro cho các enzym quan trọng khác ảnh hưởng đến phản ứng oxi-hóa khử các chất hữu cơ và trong quá trình chuyển hóa trung gian và sự hình thành một số vitamin và các coenzym của chúng như niacin, vitamin B_6, vitamin B_{12}. Riboflavin cũng gián tiếp liên quan đến việc duy trì sự toàn vẹn của hồng cầu.

Được chỉ định để phòng và điều trị thiếu riboflavin, nhưng riboflavin còn có thể có ích trong điều trị thiếu máu hồng cầu bình thường xảy ra ở người có bệnh chuyển hóa mang tính gia đình có kèm lách to và thiếu hụt glutathion reductase. Mặc dù có thêm nghiên cứu, nhưng một vài thử nghiệm cho thấy ở người có tiền sử đau nửa đầu dùng liều cao (400 mg riboflavin/ngày) có thể giảm được tần số và thời gian kéo dài các cơn đau, lợi ích thấy rõ nhất sau 3 tháng dự phòng bằng riboflavin. Riboflavin còn được sử dụng điều trị bệnh trứng cá, methemoglobin máu bẩm sinh, co rút cơ, hội chứng bỏng chân. Vì thải trừ riboflavin theo đường nước tiểu nhanh nên còn dùng làm chất chỉ thị trong việc theo dõi thải trừ thuốc trong phác đồ sử dụng một số loại thuốc khác.

Thiếu riboflavin sẽ có các triệu chứng như sần rám da, chốc mép, khô nứt môi, viêm lưỡi và viêm miệng, thay đổi thị lực, viêm da bã nhờn. Thiếu máu hồng cầu bình thường và viêm dây thần kinh trong những trường hợp nặng. Thiếu Riboflavin nói chung thường liên quan đến thiếu các chất dinh dưỡng khác và có thể xảy ra cùng với thiếu các vitamin B, ví dụ như ở bệnh pellagra.

Chẩn đoán thiếu riboflavin có thể dựa trên kết quả đo glutathion reductase hồng cầu, flavin hồng cầu hoặc nồng độ riboflavin nước tiểu. Dù các phép thử này không có tính chẩn đoán nhưng với kết quả thử nồng độ riboflavin nước tiểu ít hơn 19 - 27 microgam/g creatinin được coi là thiếu riboflavin.

Nhu cầu về riboflavin liên quan đến năng lượng được đưa vào cơ thể, lượng protein và mức chuyển hóa của cơ thể, phụ thuộc độ tuổi; các thời kỳ đặc biệt như có thai, cho con bú…

Riboflavin được hấp thu chủ yếu ở tá tràng. Các chất chuyển hóa của riboflavin được phân bố khắp các mô trong cơ thể và vào sữa. Một lượng nhỏ được dự trữ ở gan, lách, thận và tim.

Sau khi uống hoặc tiêm bắp, khoảng 60% FAD và FMN gắn vào protein huyết tương. Riboflavin là một vitamin tan trong nước, đào thải nhanh qua thận. Lượng đưa vào vượt quá sự cần thiết của cơ thể sẽ thải dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Riboflavin còn thải theo phân. Ở người thẩm phân màng bụng và lọc máu nhân tạo, riboflavin cũng được đào thải, nhưng chậm hơn ở người có chức năng thận bình thường. Riboflavin có đi qua nhau thai và đào thải theo sữa.

Thiếu hụt riboflavin có thể xảy ra do nhiều nguyên nhân như sau:

Tuy có sẵn trong thực phẩm nhưng do kém bền với nhiệt độ và ánh sáng nên quá trình bảo quản, chế biến không đúng sẽ làm giảm nhanh hàm lượng vitamin này.

Do nhu cầu tăng, nhưng cung cấp không đủ: Tuổi dậy thì, có thai, cho con bú, người dùng thuốc tránh thai, người nhiễm khuẩn lâu ngày, bệnh gan, nghiện rượu, người ung thư, bệnh tim, đái tháo đường và đang dùng probenecid hoặc những thuốc khác làm giảm hấp thu rifbolavin.

Do giảm hấp thu: Ỉa chảy kéo dài, người cao tuổi.

Do mất nhiều vitamin này khi thẩm phân phúc mạc, thẩm phân thận nhân tạo.

Chỉ định

Phòng và điều trị thiếu riboflavin.

Chống chỉ định

Quá mẫn với riboflavin.

Thận trọng

Sự thiếu riboflavin thường xảy ra khi thiếu những vitamin nhóm B khác.

Thời kỳ mang thai

Liều bổ sung theo nhu cầu hàng ngày không gây tác dụng có hại trên thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không gây ảnh hưởng gì khi người mẹ dùng theo nhu cầu hàng ngày hoặc bổ sung liều thấp các vitamin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Không thấy có tác dụng không mong muốn khi sử dụng riboflavin. Dùng liều cao riboflavin thì nước tiểu sẽ chuyển màu vàng nhạt, gây sai lệch đối với một số xét nghiệm nước tiểu trong phòng thí nghiệm.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Riboflavin thường được dùng để uống, nếu liều cao, nên chia thành liều nhỏ dùng cùng với thức ăn để tăng hấp thu.

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch khi cần thiết như khi có rối loạn tiêu hóa (nôn nhiều) hoặc ỉa chảy, kém hấp thu. Riboflavin dạng tiêm thường là thành phần của thuốc tiêm đa vitamin. Dạng uống điều trị thiếu riboflavin: Trẻ em 3 - 10 mg/ngày, chia thành những liều nhỏ.

Người lớn: 5 - 30 mg/ngày, chia thành những liều nhỏ.

Lượng riboflavin cần trong một ngày có thể như sau:

Sơ sinh đến 6 tháng tuổi: 0,4 mg; 6 tháng đến 1 năm tuổi: 0,5 mg; 1 đến 3 tuổi: 0,8 mg; 4 đến 6 tuổi: 1,1 mg; 7 đến 10 tuổi: 1,2 mg; 11 đến 14 tuổi: 1,5 mg; 15 đến 19 tuổi: 1 mg; nam 19 tuổi trở lên: 1,3 mg; nữ từ 19 tuổi trở lên: 1,1 mg.

Riboflavin là một thành phần trong dịch truyền nuôi dưỡng toàn phần. Khi trộn pha trong túi đựng mềm 1 lít hoặc 3 lít dịch truyền và dung dịch chảy qua hệ dây truyền dịch thì lượng riboflavin có thể mất 2%. Do đó, cần cho thêm vào dung dịch truyền một lượng riboflavin để bù vào số bị mất này.

Tương tác thuốc

Đã gặp một số ca "thiếu riboflavin" ở người đã dùng clopromazin, imipramin, amitriptylin và adriamycin.

Rượu có thể gây cản trở hấp thu riboflavin ở ruột.

Probenecid sử dụng cùng riboflavin gây giảm hấp thu riboflavin ở dạ dày, ruột.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng.

Dạng khô không bị ảnh hưởng bởi ánh sáng, nhưng dạng dung dịch thì bị ánh sáng làm hỏng rất nhanh.

Thông tin qui chế

Riboflavin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Vitamin B2.

RIFAMPICIN

Tên chung quốc tế: Rifampicin.

Mã ATC: J04AB02.

Loại thuốc: Kháng sinh đặc trị lao và phong.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 500 mg, 300 mg và 150 mg, màu nâu đỏ.

Lọ 120 ml, nhũ dịch 1% để uống.

Lọ 600 mg dạng bột đông khô màu đỏ để pha tiêm, kèm ống 10 ml dung môi.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Rifampicin là một kháng sinh bán tổng hợp dẫn xuất từ rifamycin B. Rifampicin có hoạt tính với các vi khuẩn thuộc chủng *Mycobacterium.* Ở nồng độ 0,005 - 0,2 microgam/ml, rifampicin ức chế *in vitro* sự phát triển của *Mycobacterium tuberculosis.* Trong số các *Mycobacterium, M. kansaii,* bị ức chế ở nồng độ 0,25 - 1 microgam/ml. Đa số các chủng *Mycobacterium scrofulaceum, Mycobacterium intracellulare* và *Mycobacterium avium* bị ức chế ở nồng độ 4 microgam/ml và một số kháng ở nồng độ 16 microgam/ml. *Mycobacterium fortuitum* rất kháng thuốc. Rifampicin làm tăng hoạt tính *in vitro* của streptomycin và isoniazid nhưng không làm tăng hoạt tính của ethambutol, đối với *Mycobacterium tuberculosis.* Rifampicin có tác dụng diệt khuẩn ở trực khuẩn đang tích cực nhân lên cũng như ở pha nghỉ. Rifampicin cũng có tác dụng đều đặn đến *Mycobacterium leprae* và *Mycobacterium bovis*.

Ngoài ra, rifampicin là 1 kháng sinh phổ rộng, *in vitro* có tác dụng tốt đối với đa số vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm như *E. coli, Pseudomonas, Proteus* indol dương tính và indol âm tính và *Klebsiella*. Rifampicin rất tác dụng đối với *Staphylococcus aureus* và *Staphylococcus coagulase* âm tính nồng độ diệt khuẩn từ 3 - 12 nanogam/ml. Thuốc cũng rất tác dụng đối với *Neisseria meningitidis* và *Haemophilus influenzae*, nồng độ ức chế tối thiểu: 0,1 - 0,8 microgam/ml. Rifampicin cũng ức chế rất nhiều các chủng *Legionella* ở môi trường nuôi cấy và trên mô hình súc vật. Thuốc ít có tác dụng đối với cầu khuẩn ruột và các *Enterobacteriaceae* kháng thuốc.

Kháng thuốc

Các vi khuẩn, bao gồm cả *Mycobacterium*, có thể phát triển kháng thuốc nhanh *in vitro* trong một quá trình một bậc. Trong đa số trường hợp, kháng thuốc là do đột biến. Do đó thuốc không được dùng đơn trị mà phải phối hợp nhiều thuốc trong điều trị bệnh lao. Rifampicin đã từng được dùng đơn trị ngắn ngày (không quá 2 ngày) để dự phòng viêm màng não do não mô cầu ở người mang mầm bệnh nhưng đã có một số thất bại do xuất hiện chủng kháng thuốc sau 2 ngày điều trị. Rifampicin không kháng chéo với các kháng sinh và các thuốc trị lao khác, tuy nhiên những chủng kháng thuốc phát triển rất nhanh đặc biệt khi dùng đơn độc và lạm dụng. Ở Việt Nam, tỉ lệ bệnh lao kháng thuốc cao báo động, vì vậy cần phải tuân thủ chặt chẽ theo hướng dẫn điều trị chuẩn đối với bệnh lao. Cơ chế tác dụng của rifampicin: Không giống như các kháng sinh khác. Rifampicin ức chế hoạt tính enzym tổng hợp RNA phụ thuộc DNA của vi khuẩn *Mycobacterium* và các vi khuẩn khác bằng cách tạo phức bền vững thuốc - enzym.

Dược động học

Rifampicin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Khi uống liều 600 mg, sau 2 - 4 giờ đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là 7 - 9 microgam/ml. Thức ăn làm chậm và giảm hấp thu thuốc. Liên kết với protein huyết tương 80%. Thuốc phân bố rộng rãi vào các mô và dịch cơ thể, khuếch tán vào dịch não tủy khi màng não bị viêm. Thuốc vào được cả nhau thai và sữa mẹ. Thể tích phân bố bằng 1,6 ± 0,2 lít/kg. Rifampicin chuyển hóa ở gan. Thuốc bị khử acetyl nhanh thành chất chuyển hóa vẫn có hoạt tính (25-O-desacetyl-rifampicin). Các chất chuyển hóa khác đã xác định được là rifampin quinon, desacetyl-rifampin quinon, và 3-formyl-rifampin.

Rifampicin thải trừ qua mật, phân, nước tiểu và trải qua chu trình ruột - gan. 60 - 65% liều dùng thải trừ qua phân. Khoảng 10% thuốc thải trừ ở dạng không biến đổi trong nước tiểu, 15% là chất chuyển hóa còn hoạt tính và 7% dẫn chất 3-formyl không còn hoạt tính.

Nửa đời thải trừ của rifampicin lúc khởi đầu là 3 - 5 giờ; khi dùng lặp lại, nửa đời giảm còn 2 - 3 giờ. Nửa đời kéo dài ở người suy gan.

Chỉ định

Điều trị tất cả các thể lao bao gồm cả lao màng não, thường phải phối hợp với các thuốc trị lao khác như isoniazid, pyrazinamid, ethambutol, streptomycin để phòng trực khuẩn đột biến kháng thuốc.

Điều trị phong: Đối với nhóm phong ít vi khuẩn, theo phác đồ kết hợp 2 thuốc, phải phối hợp rifampicin với thuốc trị phong dapson. Đối với nhóm phong nhiều vi khuẩn, theo phác đồ 3 thuốc, phối hợp rifampicin với dapson và clofazimin.

Một số chỉ định khác:

Phòng viêm màng não do *Haemophilus influenzae* và *Neisseria meningitidis* cho những người tiếp xúc trực tiếp với người bệnh chắc chắn hoặc nghi mắc các vi khuẩn đó.

Điều trị nhiễm khuẩn nặng do các chủng *Staphylococcus* kể cả các chủng đã kháng methicilin và đa kháng (phối hợp với các thuốc chống tụ cầu). Nhiễm *Mycobacterium* không điển hình (*M. avium*) ở người bệnh AIDS cũng phải phối hợp với các thuốc kháng khuẩn khác cũng giống như điều trị lao.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với rifampicin.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin ở những người nhạy cảm, do một cơ chế có liên quan tới việc gây cảm ứng enzym cytochrom P_{450} ở gan.

Chống chỉ định tuyệt đối không phối hợp với các thuốc kháng protease: Amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir (xem tương tác).

Thận trọng

Sau khi nghỉ thuốc một thời gian, nếu muốn cho điều trị lại rifampicin, nên cho liều tăng dần. Ở người lớn có thể bắt đầu cho 150 mg/ngày, liều tăng dần mỗi ngày 150 mg cho tới khi đạt tới liều có ích. Phải theo dõi chức năng thận, huyết học. Với người suy gan, phải theo dõi chức năng gan trong quá trình điều trị. Vì rifampicin gây cảm ứng enzym, nên phải đặc biệt thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh có rối loạn chuyển hóa porphyrin tiềm tàng do quá trình hoạt hóa acid delta-amino levulinic synthetase. Cũng do hệ thống enzym ở trẻ đẻ non và trẻ mới sinh chưa hoàn

thiện, nên chỉ dùng rifampicin cho các người bệnh này khi thật cần thiết.

Dùng rifampicin phối hợp với isoniazid và pyrazinamid sẽ làm tăng độc tính với gan. Cần phải cân nhắc giữa nguy cơ gây tai biến và nhu cầu điều trị. Khi tiêm truyền tĩnh mạch phải cẩn thận, tránh thoát mạch.

Phải báo trước cho người bệnh biết rằng phân, nước tiểu, nước bọt, nước mắt, mồ hôi và các dịch khác của cơ thể sẽ có màu đỏ trong khi đang dùng thuốc, để tránh lo lắng không cần thiết. Kính sát tròng có thể bắt màu vĩnh viễn.

Thời kỳ mang thai

Nếu dùng rifampicin cho phụ nữ mang thai ở 3 tháng cuối, có thể xuất huyết do giảm prothrombin huyết ở cả người mẹ và trẻ sơ sinh. Vì vậy để tránh xuất huyết, dùng thêm vitamin K dự phòng cho người mẹ mang thai, sau khi sinh và cả trẻ sơ sinh.

Các thí nghiệm trên súc vật cho thấy rifampicin có khả năng gây dị tật ở xương. Vì vậy rifampicin chỉ dùng cho phụ nữ mang thai khi đã xem xét cẩn thận các rủi ro và nhu cầu.

Thời kỳ cho con bú

Rifampicin đào thải qua sữa mẹ, nhưng hầu như không xảy ra nguy cơ với trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, đau bụng, buồn nôn, chán ăn.

Da: Ban da, ngứa kèm theo ban hoặc không.

Nội tiết: Rối loạn kinh nguyệt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, sốt.

Thần kinh: Ngủ gà, mất điều hòa, khó tập trung ý nghĩ.

Gan: Tăng transaminase, tăng phosphatase kiềm, tăng bilirubin huyết thanh, vàng da và rối loạn porphyrin thoáng qua.

Mắt: Viêm kết mạc xuất tiết.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Rét run, sốt.

Máu: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin và thiếu máu tan huyết.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả.

Da: Ngoại ban, ban xuất huyết.

Hô hấp: Khó thở.

Tiết niệu: Suy thận nặng.

Cơ: Yếu cơ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng miễn dịch toàn thân, như rét run, sốt, hiếm gặp trong thời gian điều trị liên tục. Trong trường hợp có ban hoặc xuất huyết hoặc đột ngột giảm chức năng thận thì phải ngừng rifampicin ngay (hay gặp trong điều trị gián đoạn). Giảm chức năng thận trước khi dùng rifampicin không cản trở việc điều trị, tuy nhiên cần phải giảm liều (các lần uống cách xa nhau). Với người bệnh cao tuổi, người nghiện rượu hoặc bị các bệnh về gan sẽ tăng nguy cơ độc với gan, nhất là khi rifampicin kết hợp với isoniazid.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng:

Liều dùng sau đây dùng cho uống và tiêm IV.

Điều trị lao: Phải phối hợp với các thuốc trị lao khác như isoniazid, streptomycin, ethambutol theo phác đồ ở chuyên luận pyrazinamid.

Liều dùng cho người lớn và trẻ em: 10 mg/kg, tối đa 600 mg, ngày 1 lần hoặc 2 - 3 lần/tuần.

Điều trị phong: Phải phối hợp với các thuốc điều trị phong khác như dapson và clofazimin.

Với nhóm người bệnh nhiều vi khuẩn: Dùng liên tục 24 tháng theo phác đồ sau:

Từ 0 - 5 tuổi, rifampicin 150 - 300 mg, 1 lần/tháng và clofazimin 100 mg, 1 lần/tháng hoặc 100 mg/tuần, 1 lần/tuần và dapson 25 mg, 1 lần/ngày.

Từ 6 - 14 tuổi, rifampicin 300 - 450 mg, 1 lần/tháng và clofazimin 150 - 200 mg, 1 lần/tháng hoặc 150 mg/tuần, 1 lần/tuần và dapson 50 - 100 mg, 1 lần/ngày.

Người lớn từ 15 tuổi trở lên, rifampicin 600 mg, 1 lần/tháng và clofazimin 300 mg, 1 lần/tháng hoặc 50 mg/ngày, 1 lần/tuần và dapson 100 mg 1 lần/ngày.

Với nhóm người bệnh ít vi khuẩn, dùng liên tục 6 tháng như sau:

Từ 0 - 5 tuổi, rifampicin 150 - 300 mg, 1 lần/tháng và dapson 25 mg, 1 lần/ngày.

Từ 6 - 14 tuổi, rifampicin 300 - 450 mg, 1 lần/tháng và dapson 50 - 100 mg, 1 lần/ngày.

Người lớn từ 15 tuổi trở lên, rifampicin 600 mg, 1 lần/tháng và dapson 100 mg, 1 lần/ngày.

Dự phòng viêm màng não:

Do *Haemophilus influenzae:*

Trẻ em dưới 1 tháng: 10 mg/kg thể trọng, ngày 1 lần, dùng 4 ngày.

Trẻ em từ 1 tháng trở lên: 20 mg/kg thể trọng, ngày 1 lần, dùng 4 ngày.

Người lớn: 600 mg, ngày 1 lần, dùng 4 ngày.

Do *Neisseria meningitidis:*

Trẻ em dưới 1 tháng: 5 mg/kg thể trọng, ngày 2 lần, liền 2 ngày.

Trẻ em từ 1 tháng trở lên: 10 mg/kg thể trọng, ngày 2 lần, liền 2 ngày.

Người lớn: 600 mg, ngày 2 lần, liền 2 ngày.

Suy gan từ trước: Giảm liều 5 mg/kg/ngày/lần, không quá 900 mg/ngày.

Suy thận: Cl_{cr} 60 - 30 ml/phút: Định lượng rifampicin huyết. Cl_{cr} < 30 ml/phút: Liều cho thưa ra. Ngày chạy thận nhân tạo: Liều như không suy thận.

Điều trị tụ cầu vàng kháng methicilin: Vancomycin tiêm tĩnh mạch cứ 12 giờ tiêm 1 gam, kèm theo uống rifampicin 600 mg, 12 giờ/lần và uống natri fusidat 500 mg, 8 giờ/lần. Đợt điều trị từ 2 - 6 tuần, tùy thuộc vào tình trạng nhiễm khuẩn.

Nhiễm khuẩn Gram âm hoặc Gram dương

Sơ sinh: 15 - 20 mg/kg/ngày chia làm 2 lần truyền.

Trẻ em trên 1 tháng tuổi: Giống liều người lớn.

Người lớn: 20 - 30 mg/kg/ngày chia làm 2 lần truyền.

Cách dùng:

Uống: Nên uống rifampicin vào lúc đói với 1 cốc nước đầy (1 giờ trước khi ăn hoặc 2 giờ sau khi ăn). Tuy nhiên nếu bị kích ứng tiêu hóa thì có thể uống sau khi ăn.

Tiêm: Chỉ tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch và tránh thoát mạch. Không được tiêm bắp hoặc dưới da. Thuốc tiêm chỉ dành cho những trường hợp lao nặng hoặc không thể dùng đường uống người bệnh hôn mê, nôn hoặc nhiễm khuẩn nặng điều trị tại bệnh viện do tụ cầu vàng, epidermidis, chủng đa kháng, *Enterococcus faecalis* đã thất bại khi điều trị thông thường, hoặc đã kháng với các kháng sinh khác. Cần phải kết hợp với kháng sinh khác.

Cách pha dung dịch truyền tĩnh mạch: Hòa 600 mg thuốc vào 10 ml dung môi, rồi pha vào 500 ml dung dịch dextrose 5% (là tốt nhất), hoặc dung dịch natri clorid 0,9% tiêm và truyền tĩnh mạch chậm, thời gian truyền trong 3 giờ. Cũng có thể pha thuốc vào 100 ml dung dịch dextrose 5% và truyền trong thời gian 30 phút.

Tương tác thuốc

Đa số các tương tác thuốc liên quan đến tác dụng gây cảm ứng enzym của rifampicin. Tác dụng gây cảm ứng này xuất hiện ngay liều 600 mg/ngày, phát triển trong vài ngày và đạt mức tối đa trong vòng 3 tuần và duy trì 1 - 4 tuần sau khi ngừng rifampicin.

Rifampicin gây cảm ứng enzym cytochrom P_{450} nên làm tăng chuyển hóa và bài tiết, vì vậy làm giảm tác dụng của 1 số thuốc khi dùng đồng thời.

Chống chỉ định tuyệt đối không phối hợp rifampicin với:

Thuốc kháng protease: Amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir: Giảm nồng độ huyết tương và hiệu quả của thuốc kháng protease do tăng chuyển hoá ở gan. Delavirdin: Giảm nhiều nồng độ trong huyết tương và hiệu quả của thuốc delavirdin do tăng chuyển hoá ở gan.

Các thuốc nên tránh dùng phối hợp với rifampicin là isradipin, nifedipin và nimodipin.

Các thuốc sau đây khi phối hợp với rifampicin thì cần phải điều chỉnh liều: Viên uống tránh thai, ciclosporin, diazepam, digitoxin, thuốc chống đông máu dẫn chất dicoumarol, disopyramid, doxycyclin, phenytoin, các glucocorticoid, haloperidol, ketoconazol, erythromycin, clarithromycin, cloramphenicol, theophylin, verapamil...

Một số thuốc khi dùng với rifampicin sẽ làm giảm hấp thu của rifampicin như: Các kháng acid, bentonit, clofazimin... Khắc phục bằng cách uống riêng cách nhau 8 - 12 giờ.

Ngoài ra isoniazid và các thuốc có độc tính với gan khi dùng phối hợp với rifampicin sẽ làm tăng nguy cơ gây độc tính với gan nhất là người suy gan.

Độ ổn định và bảo quản

Bột rifampicin để pha tiêm có màu nâu đỏ. Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh nhiệt độ cao và ánh sáng. Dung dịch tiêm bảo quản được 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Nhũ dịch 1% để uống bảo quản được 4 tuần ở nhiệt độ phòng hoặc tủ lạnh 2 - 8 °C. Viên nang nên bảo quản ở nơi khô ráo, ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ

Rifampicin dùng tiêm truyền có thể pha loãng tiếp trong dung dịch dextrose 5% hoặc trong dung dịch natri clorid 0,9%. Không được pha trong các dung dịch khác. Chỉ được tiêm truyền khi dung dịch trong suốt.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Buồn nôn, nôn, ngủ lịm nhanh chóng xảy ra sau khi dùng quá liều. Da, nước tiểu, mồ hôi, nước bọt, nước mắt, phân có màu đỏ nâu hoặc da cam, mức độ phụ thuộc vào lượng thuốc đã dùng.

Gan to, đau, vàng da, tăng nồng độ bilirubin toàn phần và trực tiếp, có thể tăng nhanh nếu liều quá lớn. Tác dụng trực tiếp đến hệ tạo máu, cân bằng điện giải hoặc cân bằng acid base chưa được rõ.

Xử trí: Khi ngộ độc, người bệnh thường buồn nôn và nôn, vì thế rửa dạ dày tốt hơn là gây nôn. Uống than hoạt làm tăng loại bỏ thuốc ở đường tiêu hóa. Bài niệu tích cực sẽ tăng thải trừ thuốc. Thẩm tách máu có thể tốt ở một số trường hợp.

Thông tin qui chế

Rifampicin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agifamcin 300; Meyerifa; R-Cin 150; Rifamlife; Rifasynt.

RINGER LACTAT

Tên chung quốc tế: Ringer lactate.

Mã ATC: Không có.

Loại thuốc: Dịch truyền tĩnh mạch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch trong chai 250 ml, 500 ml, 1 000 ml.

Dịch truyền Ringer lactat đẳng trương, 100 ml dịch truyền có:

Natri clorid	0,6 g
Natri lactat	0,32 g
Kali clorid	0,04 g
Calci clorid	0,027 g

Dung dịch glucose 5% trong dịch truyền Ringer lactat: Trong 100 ml dịch truyền, ngoài các thành phần như dịch truyền Ringer lactat đẳng trương còn có thêm 5,0 g glucose dược dụng.

Dịch truyền này ưu trương với máu (áp suất thẩm thấu = 530 mOsmol/lít).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dung dịch tiêm Ringer lactat bổ sung nước và điện giải cho cơ thể do có thành phần điện giải và pH tương tự như của các dịch ngoại bào của cơ thể. 1 lít dung dịch Ringer lactat đẳng trương cung cấp 131 mmol Na^+, 5 mmol K^+, 2 mmol Ca^+, 29 mmol HCO_3^- (dưới dạng lactat), 111 mmol Cl^-.

Dung dịch Ringer lactat có thể gây lợi tiểu tùy vào tình trạng lâm sàng của người bệnh. Dung dịch này cũng chứa lactat, là chất có tác dụng gây hiệu ứng nhiễm kiềm chuyển hóa.

Natri là cation chính của dịch ngoại bào, có tác dụng chủ yếu kiểm soát phân bố nước, cân bằng dịch và áp suất thẩm thấu của dịch cơ thể. Natri cũng phối hợp với clorid và bicarbonat để điều hòa cân bằng acid-base của dịch cơ thể. Kali là cation chủ yếu của dịch nội bào, tham gia vào quá trình sử dụng carbohydrat và tổng hợp protein, và có vai trò đặc biệt quan trọng trong dẫn truyền thần kinh và co cơ, đặc biệt ở tim.

Clorid là anion chính của dịch ngoại bào và luôn đi kèm với chuyển hóa của natri. Thay đổi cân bằng acid-base của cơ thể được phản ánh qua nồng độ clorid.

Calci, một cation quan trọng, được sử dụng ở khung xương và răng dưới dạng calci phosphat và calci carbonat. Ở dạng ion, calci cần thiết trong cơ chế chức năng đông máu, chức năng tim bình thường và điều hòa khả năng kích thích thần kinh cơ.

Natri lactat là một muối racemic, chứa cả 2 dạng levo và dextro. Dạng levo bị oxy hóa trong gan tạo thành bicarbonat, còn dạng dextro thì bị chuyển hóa thành glycogen. Lactat bị chuyển hóa dần dần thành carbon dioxyd và nước. Quá trình đó sử dụng một ion hydro dẫn tới sự tạo thành bicarbonat trong chuyển hóa lactat. Các phản ứng này phụ thuộc vào hoạt tính oxy hóa của tế bào.

Ngoài bổ sung nước và chất điện giải, Ringer lactat và glucose 5% còn cung cấp thêm glucose - nguồn năng lượng cho cơ thể. Glucose dễ chuyển hóa, nếu được cung cấp đủ liều có thể làm giảm sự hao tổn protein và nitơ của cơ thể, thúc đẩy sự lắng đọng glycogen và giảm hoặc ngăn cản sự sử dụng chất béo tích lũy trong cơ thể.

Chỉ định

Chỉ được dùng trong bệnh viện dưới sự giám sát của thầy thuốc (lâm sàng, điện giải - đồ, hematocrit).

Mất nước (chủ yếu mất nước ngoài tế bào) nặng, không thể bồi phụ được bằng đường uống (người bệnh hôn mê, uống vào nôn ngay, trụy mạch).

Giảm thể tích tuần hoàn nặng, cần bù nhanh (sốc phản vệ, sốc sốt xuất huyết...)

Nhiễm toan chuyển hóa (dùng Ringer lactat có glucose).

Chống chỉ định

Chống chỉ định trong trường hợp các ion natri, kali, calci, clor hay lactat thêm vào có thể gây bất lợi trên lâm sàng cho người bệnh như suy tim sung huyết, tăng kali huyết, suy thận nặng, phù giữ natri và kali, người bệnh đang dùng digitalis (vì trong Ringer lactat có calci, gây loạn nhịp tim nặng, có thể tử vong), mẫn cảm với natri lactat.

Không dùng đồng thời dung dịch Ringer lactat với ceftriaxon cho trẻ sơ sinh (dưới 28 ngày tuổi), ngay cả khi dùng các đường truyền khác nhau (nguy cơ chết người do kết tủa muối calci của ceftriaxon trong tuần hoàn trẻ sơ sinh). Với người bệnh trên 28 ngày tuổi (kể cả người lớn), không dùng ceftriaxon cùng lúc bằng cùng bộ dây truyền với chế phẩm có calci, kể cả dung dịch Ringer lactat. Nếu dùng cùng một bộ dây truyền để truyền lần lượt, dây truyền phải được rửa bằng một dịch rửa phù hợp.

Không truyền chung dung dịch chứa calci trong một bộ truyền dịch cùng với máu do có nguy cơ đông máu.

Không được dùng chế phẩm chứa lactat trong trường hợp nhiễm kiềm hoặc nhiễm toan chuyển hóa nặng, bệnh gan nặng hoặc tình trạng thiếu oxy ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa lactat.

Dung dịch có chứa lactat không được dùng để điều trị nhiễm toan lactic.

Thận trọng

Dùng nhiều có thể dẫn đến nhiễm kiềm chuyển hóa.

Cần thận trọng khi dùng cho người bệnh tăng thể tích máu, suy thận, tắc nghẽn đường tiết niệu hoặc sắp hoặc đã bị mất bù tim.

Phải truyền chậm và theo dõi chặt chẽ người bệnh về mặt lâm sàng và xét nghiệm sinh học, đặc biệt là tình trạng cân bằng nước - điện giải, cân bằng acid-base nếu thời gian điều trị kéo dài.

Trong trường hợp mất điện giải nặng như khi hút dạ dày qua mũi kéo dài, nôn mửa, tiêu chảy hoặc thoát lỗ rò đường tiêu hóa kéo dài có thể cần bổ sung thêm chất điện giải thiết yếu, muối khoáng và vitamin.

Cần thận trọng khi dùng dung dịch chứa natri cho người bệnh đang dùng corticosteroid hoặc corticotropin hoặc cho người bệnh dùng các thuốc có tác dụng giữ muối khác.

Cần thận trọng khi dùng dung dịch chứa natri hoặc kali cho người suy thận hoặc suy tim mạch, có hoặc không kèm suy tim sung huyết, đặc biệt với người bệnh sau phẫu thuật hoặc người già.

Cần theo dõi điện tâm đồ khi điều trị bằng kali, đặc biệt đối với người đang được dùng digitalis. Lượng kali trong máu không nhất thiết chỉ thị hàm lượng kali trong mô.

Cần thận trọng khi dùng dung dịch chứa calci cho người bị bệnh tim, đặc biệt khi có kèm bệnh về thận. Đặc biệt thận trọng khi dùng calci đường tĩnh mạch cho người đang dùng các chế phẩm digitalis.

Sự chuyển lactat thành bicarbonat bị chậm đi đáng kể trong trường hợp thiếu oxy ở mô và giảm khả năng chuyển hóa lactat của gan. Điều này xảy ra trong trường hợp như nhiễm toan chuyển hóa có kèm với rối loạn tuần hoàn, tuần hoàn ngoài cơ thể, hạ thân nhiệt, bệnh về dự trữ glycogen, rối loạn chức năng gan, nhiễm kiềm hô hấp, sốc hoặc mất bù tim.

Để giảm nguy cơ tương kỵ khi phối hợp dung dịch này với các thuốc khác được kê thêm, dung dịch trước khi truyền phải được kiểm tra ngay sau khi trộn, trước khi truyền và định kỳ trong quá trình truyền xem có xuất hiện kết tủa hoặc kết tụ hay không.

Nếu kiểm soát quá trình truyền bằng máy bơm, cần đặc biệt chú ý dừng bơm trước khi bình rỗng hoặc thuyên tắc khí. Nếu quá trình truyền không được kiểm soát bằng máy bơm, áp suất cao (trên 300 mmHg) lặp lại nhiều lần như khi lắc chai sẽ gây vặn chai. Như vậy có thể làm vỡ chai bằng tay.

Dùng đường tĩnh mạch với các thiết bị vô trùng, nên thay các dụng cụ, máy truyền tĩnh mạch mỗi 24 giờ.

Chỉ sử dụng khi chai dịch truyền còn nguyên nắp và dung dịch trong suốt.

Không được dùng dung dịch này để tiêm bắp.

Thời kỳ mang thai

Thận trọng khi dùng cho phụ nữ có thai.

Thời kỳ cho con bú

Thận trọng khi dùng cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Có thể xảy ra các phản ứng do kỹ thuật truyền hoặc do dung dịch, bao gồm các phản ứng sốt, nhiễm trùng tại vị trí tiêm, huyết khối tĩnh mạch hoặc viêm tĩnh mạch lan tỏa từ vị trí tiêm, thoát mạch và tăng thể tích máu.

Truyền quá nhanh dung dịch ưu trương có thể gây đau tại chỗ và kích ứng tĩnh mạch. Tốc độ truyền phải được điều chỉnh phù hợp với khả năng chịu đựng của người bệnh.

Có thể có các triệu chứng do quá thừa hoặc quá thiếu một hoặc nhiều ion có mặt trong dung dịch; vì vậy cần kiểm tra thường xuyên mức độ điện giải.

Các phản ứng khác do truyền hoặc quá mẫn: giảm nhịp tim, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, suy hô hấp, phù nề thanh quản, đỏ bừng mặt, kích ứng họng, dị cảm, giảm cảm giác miệng, loạn vị giác, lo âu, đau đầu, hắt hơi; tăng kali máu; tăng thể tích máu; các phản ứng tại chỗ tiêm khác: nhiễm trùng tại vị trí tiêm, viêm tĩnh mạch, thoát mạch, sưng, viêm, phát ban, đau, nóng đỏ chỗ tiêm.

Liều lượng và cách dùng

Chỉ dùng đường tiêm/truyền tĩnh mạch.

Số lượng và tốc độ truyền dịch phải do bác sỹ quyết định và phụ thuộc vào tuổi tác, cân nặng, triệu chứng lâm sàng và các xét nghiệm sinh hóa (điện giải - đồ, hematocrit, lượng nước tiểu...) và phải được điều chỉnh theo lượng glucose và chất điện giải trong máu.

Khi truyền tĩnh mạch dung dịch ưu trương, cần truyền chậm qua kim truyền nhỏ đặt ở tĩnh mạch lớn để giảm thiểu sự kích ứng tĩnh mạch. Cần cẩn thận, tránh thâm nhiễm.

Lượng dịch truyền dựa trên tính toán lượng dịch cần duy trì hoặc thay thế của cơ thể.

Cần tính tới sự có mặt của ion calci trong dung dịch nếu có phosphat trong dung dịch thêm vào để tránh kết tủa.

Một số chất thêm vào có thể không tương thích. Khi thêm các chất khác, cần dùng kỹ thuật vô trùng, lắc đều và dùng ngay.

Thuốc tiêm truyền tĩnh mạch phải được kiểm tra tiểu phân lạ và sự biến màu dung dịch ngay trước khi truyền.

Dùng cho trẻ em: Không có liều dùng đặc biệt. Liều lượng phụ thuộc vào cân nặng, tình trạng lâm sàng và các kết quả xét nghiệm. Có thể theo khuyến cáo của Tổ chức y tế thế giới để điều trị ỉa chảy mất nước nặng ở trẻ em:

Truyền tĩnh mạch ngay, lúc đầu 30 ml/kg trong 1 giờ (trẻ dưới 12 tháng tuổi) hoặc 30 phút (trẻ trên 12 tháng đến 5 tuổi), sau đó 70 ml/kg trong 5 giờ (trẻ dưới 12 tháng) hoặc 2 giờ 30 phút (trẻ trên 12 tháng đến 5 tuổi). Cách 1 - 2 giờ, phải đánh giá lại tình trạng người bệnh. Nếu tình trạng mất nước không đỡ, cho chảy nhỏ giọt nhanh hơn.

Điều trị sốc sốt xuất huyết (độ III và IV): 20 ml/kg trong 1 giờ, rồi đánh giá lại tình trạng người bệnh.

Tương kỵ

Dung dịch này chứa calci, nên không được truyền cùng với máu trong cùng một bộ dây truyền vì có nguy cơ gây đông máu.

Độ ổn định và bảo quản

Không được mở, chọc thủng chai hoặc bịch đựng thuốc trước khi sử dụng.

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C.

Phải bỏ dung dịch truyền dở.

Nếu dung dịch nghi ngờ có vẩn đục, thì phải bỏ.

Quá liều và xử trí

Nhẹ: Phù, rối loạn điện giải.

Nặng: Phù phổi cấp, suy tim cấp gây tử vong.

Nếu thấy phù dưới da, nhất là thấy khó thở, phải ngừng truyền ngay. Cho điều trị thích hợp (tiêm tĩnh mạch thuốc lợi tiểu, thở oxy...).

Trong trường hợp bị quá liều dung dịch hoặc chất tan, cần đánh giá tình trạng bệnh và áp dụng các biện pháp xử trí phù hợp.
Trường hợp quá liều dung dịch chứa kali: Ngừng truyền ngay và dùng các liệu pháp thích hợp để làm giảm lượng kali trong máu.
Điều trị tăng kali máu gồm các bước sau:
Truyền tĩnh mạch 300 - 500 ml/giờ dung dịch glucose 10% hoặc 25% có chứa insulin (10 đơn vị insulin kết tinh /20 g glucose).
Hấp thụ và trao đổi kali với natri hoặc amoni bằng cách uống hạt trao đổi ion.
Lọc máu và lọc màng bụng. Không dùng các thuốc và thức ăn có kali. Tuy nhiên, trong trường hợp đang dùng digitalis, hạ quá nhanh nồng độ kali trong máu có thể gây xuất hiện/tăng độc tính của digitalis.

Thông tin qui chế

Ringer lactat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Acetate Ringer; Acetate ringer's; Lactat Ringer & Glucose; Lactate Ringer; Lactated ringer's and dextrose; Ringer Lactat; Ringerfundin; Sodium Lactate Ringer s; Wida R .

RISPERIDON

Tên chung quốc tế: Risperidone.

Mã ATC: N05AX08.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn thần.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1 mg; 2 mg; 3 mg; 4 mg.
Dung dịch để uống: 1 mg/ml.
Thuốc tiêm 25 mg, 37,5 mg, 50 mg (dung dịch treo giải phóng kéo dài để tiêm bắp).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Risperidon là thuốc chống loạn thần không điển hình loại benzisoxazol (còn gọi là thuốc chống loạn thần thế hệ thứ hai). Thuốc có tác dụng đối kháng chọn lọc với thụ thể serotonin typ 2 (5-HT_2) và với thụ thể dopamin typ 2 (D_2). Risperidon cũng gắn với thụ thể adrenergic $alpha_1$, và ở một mức độ ít hơn với thụ thể histamin H_1 và thụ thể adrenergic $alpha_2$. Thuốc không có ái lực với thụ thể cholinergic. Tuy thuốc ít có khuynh hướng gây ra hội chứng Parkinson, nhưng loạn trương lực cơ và chứng đứng ngồi không yên (akathisia) đã xảy ra. Theo giả thuyết truyền thống, thuốc chống loạn thần tác dụng thông qua thuốc ức chế thụ thể dopamin D_2 và tác dụng ngoại tháp có hại cũng do chẹn thụ thể dopamin D_2 ở thể vân (striatum). Giống như clozapin, risperidon có ái lực lớn đối với thụ thể 5-HT_2 và cũng giống như haloperidon, risperidon có ái lực lớn đối với thụ thể D_2 dopamin. Cơ chế chính xác của tác dụng chống loạn thần chưa biết rõ, nhưng tỏ ra phức tạp hơn nhiều so với phần lớn các thuốc chống loạn thần khác. Không rõ tác dụng chống loạn thần của risperidon là do tác dụng đến thụ thể D_2 dopamin hay ở một vị trí khác. Có thể một số tác dụng mạnh khác của risperidon đã bù đắp cho hoạt tính của D_2 để tạo ra tính chất "không điển hình của thuốc". Trong khi các thuốc chống loạn thần điển hình là những chất đối kháng dopamin, thì sự thêm tính đối kháng serotonin (5-HT_2) làm tăng hiệu quả đối với các triệu chứng âm của bệnh tâm thần phân liệt và có thể làm giảm các triệu chứng ngoại tháp. Tuy vậy, nếu liều risperidon vượt quá 6 mg/kg/ngày thường có thể gây ra tác dụng ngoại tháp. Risperidon có tác dụng an thần, do đó có thể có tương tác với thuốc giảm đau và an thần. Trong nghiên cứu lâm sàng, đặc biệt ở người bị tâm thần phân liệt, risperidon uống ít nhất cũng hiệu quả bằng các thuốc chống loạn thần điển hình (như haloperidol) hoặc không điển hình (như olanzapin), nhưng risperidon có hiệu quả hơn haloperidol trong ngăn chặn tái phát ở bệnh nhân ngoại trú sau điều trị ít nhất 1 năm bằng một trong hai thuốc trên. Risperidon đặc biệt hữu ích đối với người bệnh đã dùng các thuốc chống loạn thần điển hình mà bị phản ứng ngoại tháp vì risperidon ít gây ra phản ứng này. Đối với người cao tuổi bị sa sút trí tuệ, risperidon làm tăng tai biến mạch não.
Risperidon đã được chấp thuận ở nhiều nước để điều trị tâm thần phân liệt.

Dược động học

Risperidon được hấp thu tốt khi uống. Thức ăn không ảnh hưởng đến tốc độ hoặc mức độ hấp thu. Risperidon được chuyển hóa nhiều trong gan qua xúc tác của cytochrom P_{450} II D6 thành một chất chuyển hóa chủ yếu, có hoạt tính là 9-hydroxy-risperidon. Chất này có hiệu lực bằng risperidon về hoạt tính gắn với thụ thể và có nửa đời là 20 ± 3 giờ. Sau khi uống risperidon, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ. Sinh khả dụng uống là 66 ± 28% ở người có chuyển hóa mạnh và cao hơn ở người có chuyển hóa yếu. Mức độ gắn với protein huyết tương là 89% đối với risperidon và 77% đối với chất chuyển hóa có hoạt tính. Thể tích phân bố của risperidon là 1 - 2 lít/kg. Ở người có chuyển hóa mạnh, nửa đời của risperidon là 3,2 ± 0,8 giờ, mức đào thải qua nước tiểu là 3 ± 2% và độ thanh thải là 5,5 ± 2 ml/phút/kg. Chất chuyển hóa có hoạt tính, 9-hydroxyrisperidon có nửa đời là 20 ± 3 giờ. Thuốc đào thải chủ yếu qua nước tiểu và ở một mức độ ít hơn qua phân. Risperidon và chất chuyển hoá 9-hydroxyrisperidon cả hai đều vào sữa mẹ.

Chỉ định

Các bệnh loạn thần, đặc biệt tâm thần phân liệt cấp tính và mạn tính.
Điều trị ngắn ngày các đợt hưng cảm cấp từ vừa đến nặng.
Bệnh tự kỷ kèm theo rối loạn hành vi ở trẻ em từ 5 - 11 tuổi.

Chống chỉ định

Người bệnh dùng quá liều barbiturat, chế phẩm có thuốc phiện hoặc rượu.
Có tiền sử mẫn cảm với chế phẩm.

Thận trọng

Có thể giảm thiểu nguy cơ xảy ra hạ huyết áp thế đứng và ngất trong khi điều trị với risperidon bằng cách hạn chế liều ban đầu ở 1 mg, ngày 2 lần, cho người lớn bình thường và 0,5 mg, ngày 2 lần, cho người cao tuổi hoặc người suy nhược, người có suy giảm chức năng thận hoặc gan và người dễ bị hoặc có nguy cơ bị hạ huyết áp. Ở người có bệnh tim mạch (xơ cứng động mạch nặng, suy tim, rối loạn dẫn truyền), bệnh mạch máu não, hoặc những trạng thái dễ bị hạ huyết áp (ví dụ, mất nước, giảm lưu lượng máu, liệu pháp chống tăng huyết áp đồng thời) và ở người có tiền sử động kinh, co cứng cơ hoặc hội chứng Parkinson, cần phải dùng liều thấp hơn và bắt đầu điều trị với liều thấp. Vì risperidon có thể làm rối loạn khả năng phán đoán, suy nghĩ và kỹ năng vận động, người bệnh không nên vận hành những máy móc nguy hiểm, kể cả xe gắn động cơ, cho tới khi biết chắc là risperidon không gây tác dụng không mong muốn nêu trên. Người đái tháo đường hoặc người có nhiều nguy cơ bị đái tháo đường (béo, gia đình có tiền sử mắc bệnh đái tháo đường…) khi dùng bất cứ một thuốc không điển hình nào bao gồm cả risperidon phải theo dõi sát glucose huyết.
Người bị hội chứng Parkinson hoặc sa sút trí tuệ khi dùng các thuốc chống loạn thần bao gồm cả risperidon có thể tăng nhạy cảm với thuốc chống loạn thần. Biểu hiện lâm sàng: Lú lẫn, mất thăng

bằng dễ ngã, triệu chứng ngoại tháp. Cần theo dõi sát.
Thận trọng khi dùng thuốc cho người có tiền sử co giật.
Thận trọng khi cho người cao tuổi bị sa sút trí tuệ uống thuốc vì có thể bị sặc hít vào phổi.
Thuốc dùng cho trẻ em, phải theo dõi cân nặng, thuốc làm tăng tiết prolactin. Nhà sản xuất cho rằng tác dụng lâu dài của risperidon đến sự phát triển và trưởng thành của trẻ chưa được biết đầy đủ.

Thời kỳ mang thai

Không dùng risperidon cho người trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Người đang dùng risperidon không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những tác dụng không mong muốn thường gặp trong khi điều trị với risperidon là lo âu, ngủ gà, triệu chứng ngoại tháp, chóng mặt, táo bón, buồn nôn, khó tiêu, viêm mũi, ban và nhịp tim nhanh. Những tác dụng không mong muốn thường gặp khi ngừng thuốc gồm triệu chứng ngoại tháp, chóng mặt, tăng động, ngủ gà và buồn nôn.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, tăng kích thích, lo âu, ngủ gà, triệu chứng ngoại tháp, nhức đầu, hội chứng Parkinson.
Tiêu hóa: Táo bón, buồn nôn, nôn, khó tiêu, đau bụng, chán ăn, tăng tiết nước bọt, đau răng.
Hô hấp: Viêm mũi, ho, viêm xoang, viêm họng, khó thở.
Da: Ban, da khô, tăng tiết bã nhờn.
Thần kinh - cơ - xương - khớp: Đau khớp.
Tim mạch: Nhịp tim nhanh, hạ huyết áp tư thế.
Mắt: Nhìn mờ.
Khác: Đau lưng, đau ngực, sốt, mệt mỏi, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, loạn chức năng sinh dục.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh trung ương: Giảm tập trung, trầm cảm, lãnh đạm, phản ứng tăng trương lực, sảng khoái, tăng dục tình, mất trí nhớ, nói khó, chóng mặt, trạng thái sững sờ, dị cảm, lú lẫn.
Tiêu hóa: Đầy hơi, tiêu chảy, tăng ngon miệng, viêm miệng, phân đen, khó nuốt, trĩ, viêm dạ dày.
Hô hấp: Thở nhanh, co thắt phế quản, viêm phổi, thở rít.
Da: Tăng hoặc giảm ra mồ hôi, trứng cá, rụng tóc lông.
Tim mạch: Tăng huyết áp, giảm huyết áp, phù, blốc nhĩ - thất, nhồi máu cơ tim.
Mắt: Rối loạn điều tiết, khô mắt.
Nội tiết và chuyển hóa: Giảm natri huyết, tăng hoặc giảm thể trọng, tăng creatin phosphokinase, khát, đái tháo đường, tiết sữa không thuộc kỳ cữ, mất kinh, đau kinh, to vú đàn ông.
Tiết niệu - sinh dục: Đái dầm, đái ra máu, đái khó, đau vú phụ nữ, chảy máu giữa kỳ kinh nguyệt, chảy máu âm đạo.
Huyết học: Chảy máu cam, ban xuất huyết, thiếu máu.
Khác: Rét run, khó chịu, triệu chứng giống bệnh cúm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tuy risperidon khác các dẫn chất của phenothiazin về hoá học, risperidon có thể gây ra nhiều ADR của phenothiazin, nhưng không phải tất cả. ADR của risperidon và của phenothiazin có nhiều và có thể liên quan đến hầu hết các cơ quan trong cơ thể. Tuy các ADR này thường hồi phục được khi giảm liều hoặc ngừng thuốc, một số ADR có thể không hồi phục và hiếm hơn, có thể tử vong. Nguyên nhân phần lớn được cho là do ngừng tim hoặc ngừng thở do mất phản xạ hầu, còn một số tử vong không xác định rõ nguyên nhân được cho là tại thuốc.
Nếu thấy hội chứng an thần kinh ác tính, một phức hợp triệu chứng có thể gây tử vong với những biểu hiện đặc trưng là giảm trương lực cơ, trạng thái sững sờ, sốt, huyết áp không ổn định, myoglobin huyết xảy ra, cần ngừng thuốc ngay và điều trị với dantrolen hoặc bromocriptin.
Nếu người bệnh cần điều trị với thuốc chống loạn thần sau khi khỏi hội chứng an thần kinh ác tính, phải xem xét cẩn thận việc dùng lại thuốc. Phải theo dõi cẩn thận, vì hội chứng này có thể tái phát. Không có liệu pháp đối với loạn động muộn, có thể xảy ra ở người bệnh điều trị với thuốc chống loạn thần, mặc dù hội chứng này có thể thuyên giảm một phần hoặc hoàn toàn, nếu ngừng dùng thuốc. Nếu dấu hiệu và triệu chứng của loạn động muộn xuất hiện ở người bệnh điều trị với risperidon, cần ngừng thuốc. Tuy vậy, một số người bệnh vẫn có thể cần điều trị với risperidon, mặc dù có hội chứng này.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Risperidon uống: Uống làm 1 lần hoặc 2 lần trong ngày. Uống lúc no hay đói, thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu qua đường tiêu hóa của risperidon. Nếu buồn ngủ nhiều, uống 1 lần vào lúc đi ngủ. Dung dịch treo có thể uống với nước, nước cam, cà phê, sữa. Không được uống với nước ngọt, cola, nước chè.
Risperidon để tiêm bắp (không được tiêm tĩnh mạch). Dung dịch pha xong phải tiêm ngay. Nếu quá 2 phút, phải lắc kỹ trước khi tiêm. Tiêm bắp sâu vào mông cách 2 tuần 1 lần và mỗi lần tiêm cần đổi vị trí tiêm.

Liều lượng:

Tâm thần phân liệt: Liều uống: Liều do nhà sản xuất khuyến cáo: Người lớn, liều đầu tiên ngày thứ nhất: 2 mg uống 1 lần hoặc uống làm 2 lần/ngày. Ngày thứ hai: 4 mg uống 1 lần hoặc uống làm 2 lần/ngày. Ngày thứ ba: 6 mg uống 1 lần hoặc uống làm 2 lần/ngày. Từ ngày thứ 4 trở đi, liều sẽ duy trì không đổi hoặc điều chỉnh theo người bệnh nếu cần. Liều lượng tối ưu thông thường: 4 - 8 mg/ngày uống 1 lần hoặc uống làm 2 lần. Tuy nhiên, theo kinh nghiệm lâm sàng gần đây, cho thấy liều thích hợp hơn để điều trị cho phần lớn người bệnh khỏe mạnh bị tâm thần phân liệt như sau: Liều đầu tiên 1 - 2 mg/ngày, tăng dần liều mỗi ngày tăng 0,5 - 1 mg trong vòng 6 - 7 ngày, nếu dung nạp được, cho tới liều đích 4 mg/ngày. Vì nồng độ ổn định của 9-hydroxyrisperidon (chất chuyển hoá có hoạt tính) trong huyết tương có thể chưa đạt được trong 7 ngày, nên thường điều chỉnh liều lượng phải thực hiện ít nhất cách nhau 7 ngày.
Đối với người trẻ và đối với người điều trị lần đầu, liều đầu tiên có thể thấp hơn (thí dụ 1 mg/ngày) và điều chỉnh liều chậm hơn cho tới liều đích đầu tiên 2 mg/ngày; sau đó, liều có thể điều chỉnh tới 4 mg/ngày tuỳ theo đáp ứng lâm sàng để đạt được liều nhỏ nhất có hiệu quả với phản ứng phụ ít nhất. Những người bệnh này thường có liều tối ưu risperidon từ 1 - 3 mg/ngày. Một số người bệnh điều trị lần đầu bắt đầu có triệu chứng ngoại tháp một khi liều tăng trên 2 mg/ngày. Phải giảm liều khi bắt đầu có triệu chứng ngoại tháp. Nhà sản xuất cho rằng liều vượt quá 6 mg/ngày (chia làm 2 lần uống trong ngày) không hiệu quả hơn mà còn gây nhiều phản ứng phụ. Độ an toàn của liều vượt quá 16 mg/ngày chưa được xác định. Thời gian điều trị tối ưu bằng risperidon uống hiện nay chưa biết, nhưng điều trị duy trì bằng risperidon uống liều 2 - 8 mg/ngày tỏ ra có hiệu quả tới 2 năm. Người bệnh cần phải được đánh giá định kỳ để quyết định có tiếp tục điều trị nữa không.
Liều tiêm bắp: Người lớn: 25 mg tiêm bắp sâu, cách 2 tuần/1 lần. Nhà sản xuất khuyến cáo bệnh nhân đầu tiên phải uống risperidon để xác định mức độ dung nạp thuốc trước khi tiêm. Để đảm bảo nồng độ thuốc chống loạn thần trong huyết tương được duy trì trước khi risperidon được giải phóng từ chỗ tiêm, liệu pháp uống risperidon hoặc một thuốc chống loạn thần khác phải cho cùng với

mũi tiêm bắp risperidon đầu tiên và liệu pháp uống phải tiếp tục trong 3 tuần rồi mới ngừng.

Nếu liều 25 mg, dùng 2 tuần/1 lần tiêm mà không đáp ứng, có thể tăng lên 37,5 mg hoặc 50 mg cách 2 tuần tiêm 1 lần. Tuy nhiên, liều không được tăng nhanh hơn mỗi 4 tuần. Tác dụng lâm sàng của liều tăng không thể mong đợi xuất hiện sớm hơn 3 tuần sau mũi tiêm đầu tiên của liều cao hơn. Liều tiêm bắp tối đa không được vượt quá 50 mg mỗi 2 tuần vì liều cao hơn gây nhiều tai biến không mong muốn mà không tăng hiệu quả.

Bệnh lưỡng cực: Điều trị đợt hưng cảm và đợt hỗn hợp của bệnh lưỡng cực: Uống liều đầu tiên 2 - 3 mg uống 1 lần mỗi ngày. Liều có thể tăng hoặc giảm 1 mg/ngày khoảng cách không dưới 24 giờ. Hiệu quả chống hưng cảm (antimanic) ngắn ngày (3 tuần) của risperidon đã được chứng minh với liều lượng từ 1 - 6 mg mỗi ngày. Độ an toàn của liều vượt quá 6 mg/ngày chưa được xác định. Thời gian tối ưu điều trị bệnh lưỡng cực bằng risperidon chưa biết. Nếu điều trị quá 3 tuần, cần định kỳ đánh giá nguy cơ điều trị kéo dài và lợi ích của thuốc cho từng người bệnh.

Bệnh tự kỷ kèm theo rối loạn hành vi ở trẻ em từ 5 tuổi trở lên: Liều đầu tiên uống 0,25 mg/ngày cho trẻ có cân nặng dưới 20 kg và 0,5 mg/ngày cho trẻ có cân nặng từ 20 kg trở lên. Thuốc có thể cho uống 1 lần hoặc 2 lần mỗi ngày.

Liều lượng được điều chỉnh tuỳ theo đáp ứng và dung nạp thuốc của từng người bệnh. Tối thiểu 4 ngày sau liều đầu tiên, liều có thể tăng tới liều khuyến cáo 0,5 mg/ngày đối với trẻ có cân nặng < 20 kg và 1 mg/ngày đối với trẻ có cân nặng từ 20 kg trở lên. Sau đó, liều này được duy trì tối thiểu 14 ngày. Đối với người bệnh không đáp ứng thỏa đáng, liều có thể tăng cách nhau 2 tuần hoặc hơn, mỗi lần tăng 0,25 mg/ngày đối với người bệnh có cân nặng < 20 kg hoặc 0,5 mg/ngày đối với người bệnh có cân nặng từ 20 kg trở lên. Độ an toàn và hiệu quả của thuốc đối với trẻ < 5 tuổi chưa được xác định. Một khi đã đạt được đáp ứng lâm sàng thỏa đáng, cần cân nhắc giảm liều để đạt được cân bằng giữa hiệu quả và an toàn.

Liều lượng trong suy thận và suy gan, người cao tuổi, hoặc người có nguy cơ bị hạ huyết áp thế đứng

Vì sự đào thải risperidon có thể bị giảm và nguy cơ về tác dụng phụ, đặc biệt là hạ huyết áp thế đứng, tăng lên ở người suy thận và ở người cao tuổi, nên phải bắt đầu điều trị risperidon với liều giảm bớt, dùng 0,5 mg, ngày 1 hoặc 2 lần và tăng lên khi cần và khi có thể dung nạp được, với lượng gia tăng không quá 0,5 mg, ngày 2 lần; tăng liều quá 1,5 mg, ngày 2 lần, phải được thực hiện ở khoảng cách ít nhất 7 ngày. Một số nhà lâm sàng khuyến cáo dùng liều đầu tiên 0,25 mg/ngày và tăng dần khi dung nạp được cho người cao tuổi. Không nên duy trì liều vượt quá liều 3 mg/ngày cho người cao tuổi. Cũng cần giảm liều ở người suy gan vì nguy cơ tăng lượng risperidon tự do ở những người bệnh này.

Liều tiêm bắp: Người cao tuổi bị tâm thần phân liệt, 25 mg tiêm bắp sâu cách 2 tuần 1 lần tiêm. Cho uống khi bắt đầu tiêm mũi đầu tiên và tiếp tục cho uống trong 3 tuần rồi ngừng uống.

Tương tác thuốc

Quinidin có thể làm tăng tác dụng blốc nhĩ - thất của risperidon. Risperidon có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc chống tăng huyết áp. Risperidon có thể đối kháng với tác dụng của levodopa và thuốc chủ vận dopamin. Việc sử dụng lâu dài carbamazepin cùng với risperidon có thể làm tăng tác dụng của risperidon. Việc sử dụng clozapin với risperidon có thể làm tăng tác dụng của risperidon. Do những tác dụng chủ yếu trên hệ thần kinh trung ương của risperidon, phải dùng liều risperidon thấp hơn khi phối hợp với những thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương khác và rượu. Trong tất cả những trường hợp này, cần phải điều chỉnh liều lượng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén risperidon ở nhiệt độ 15 - 25 ^{o}C, ngoài tầm với của trẻ em, tránh ánh sáng và chống ẩm.

Bảo quản dung dịch risperidon uống ở nhiệt độ 15 - 25 ^{o}C, ngoài tầm với của trẻ em, tránh ánh sáng, không để đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Nói chung, những dấu hiệu và triệu chứng thường gặp là do sự tăng mạnh những tác dụng dược lý đã biết của thuốc, như buồn ngủ, an thần, nhịp tim nhanh và hạ huyết áp. Những tác dụng khác gồm khoảng QT kéo dài, co giật, và ngừng tim - hô hấp.

Xử trí: Thiết lập và duy trì thông khí để đảm bảo cung cấp oxy đầy đủ. Rửa dạ dày (sau khi đặt ống khí quản, nếu người bệnh mất ý thức) và cho than hoạt. Khả năng ý thức thu hẹp, có cơn động kinh hoặc loạn trương lực cơ ở đầu và cổ sau quá liều có thể gây nguy cơ hít phải chất nôn khi gây nôn. Phải bắt đầu theo dõi tim mạch ngay và theo dõi điện tâm đồ liên tục để phát hiện loạn nhịp có thể xảy ra. Nếu áp dụng liệu pháp chống loạn nhịp, không dùng disopyramid, procainamid và quinidin, vì cũng gây tác dụng kéo dài QT, cộng hợp với tác dụng của risperidon. Tác dụng chẹn alpha adrenergic của bretylium cũng cộng hợp với tác dụng của risperidon dẫn đến hạ huyết áp. Do đó, nên dùng những thuốc chống loạn nhịp khác ngoài những thuốc kể trên. Không có thuốc giải độc đặc hiệu với risperidon, cần dùng những biện pháp hỗ trợ thích hợp. Điều trị hạ huyết áp và suy tuần hoàn bằng truyền dịch tĩnh mạch và/hoặc cho thuốc tác dụng giống giao cảm (không dùng epinephrin và dopamin, vì kích thích beta có thể tăng thêm hạ huyết áp do tác dụng chẹn alpha của risperidon gây nên). Nếu có triệu chứng ngoại tháp nặng, dùng thuốc kháng cholinergic. Theo dõi chặt chẽ cho tới khi người bệnh hồi phục.

Thông tin qui chế

Risperidon có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Aziona; Docento 2; H-Rodon; Isrip; Laborat; Levisdon; Repadone-2; Resdep; Respidon-2; Ridal; Ridep-2; Rileptid; Riscord 2; Risdomibe; Risdontab 2; Risperdal; Risperidon 2; Risperinob-2; Risperon; Risperstad 1; Rispertab; Risponz 1; Sernal; Sizodon 1; Sperifar; Tesco-2; Zofredal; Zyresp-1.

RITONAVIR

Tên chung quốc tế: Ritonavir

Mã ATC: J05AE03

Loại thuốc: Thuốc kháng virus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang mềm 100 mg (dạng nước).

Viên nén 100 mg.

Thuốc nước để uống 80 mg/ml; 600 mg/7,5 ml.

Viên nén bao phim chứa ritonavir (25 mg, 50 mg) và 1 thuốc kháng retrovirus khác.

Thuốc nước có ritonavir (20 mg) và 1 thuốc kháng retrovirus khác.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ritonavir là thuốc kháng HIV do có tác dụng ức chế protease của HIV. Tác dụng ức chế này có tính chọn lọc, cạnh tranh và đảo ngược được. Thuốc có tác dụng trên HIV-1 và lên HIV-2 với mức độ yếu hơn. Thuốc ngăn cản sự tạo thành các protein và enzym cơ bản của virus nên làm cho chúng không nhiễm sang các tế bào khác.

Ritonavir còn là chất ức chế mạnh cytochrom CYP_{450} (chủ yếu là isoenzym CYP3A4); liều thấp ritonavir được dùng với các thuốc khác ức chế protease HIV để làm giảm chuyển hóa của các thuốc này (trừ với nelfinavir), do đó làm tăng nồng độ của chúng trong huyết tương. Tác dụng này được gọi là sự tăng cường dược động bởi ritonavir, hay trị liệu được tăng cường bởi ritonavir (ritonavir boosted therapy). Có thể có hiện tượng kháng thuốc chéo giữa các thuốc ức chế protease; nói chung, virus càng có nhiều đột biến thì mức độ kháng thuốc càng cao. Ritonavir có tác dụng lên cả tế bào nhiễm cấp và mạn tính vì tác động lên chu trình sao chép HIV sau phiên mã và trước khi kết tập. Do đó, thuốc tác động lên các tế bào nhiễm mạn (đại thực bào, bạch cầu mono) là những tế bào thường không bị tác dụng của các nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (didanosin, lamivudin, stavudin, zidovudin). Ritonavir không tác động lên các giai đoạn sớm của chu trình sao chép HIV. Tuy vậy, thuốc có tác dụng ngăn cản sự tạo thành HIV lây nhiễm và do đó hạn chế thêm sự lây nhiễm.

Khác với các thuốc nucleosid kháng retrovirus, hoạt tính kháng virus của ritonavir không phụ thuộc vào sự chuyển đổi thành một chất chuyển hóa có hoạt tính trong tế bào. Ritonavir và các thuốc ức chế protease khác (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir) tác động lên một giai đoạn khác trong chu trình sao chép HIV so với các nucleosid và không nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược nên tác dụng kháng retrovirus của các thuốc ức chế protease và một số thuốc nucleosid và không nucleosid có thể có tác dụng cộng đồng hoặc hiệp đồng.

Người ta cho rằng không có kháng chéo giữa các thuốc ức chế protease của HIV và các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược (reverse transcriptase inhibitor) là nucleosid hay không phải nucleosid. Ritonavir được dùng để điều trị nhiễm HIV và AIDS. Hiện tượng virus kháng thuốc xảy ra rất nhanh nếu chỉ dùng ritonavir một mình; do đó ritonavir được dùng đồng thời với các thuốc kháng retrovirus khác. Ritonavir không có tác dụng phòng ngừa lây nhiễm HIV; bệnh nhân có HIV được điều trị bằng ritonavir và các thuốc kháng retrovirus vẫn phải dùng các biện pháp phòng ngừa lây truyền.

Dược động học

Sau khi uống, ritonavir được hấp thu ở ống tiêu hóa và nồng độ đỉnh huyết tương đạt được sau 2 đến 4 giờ. Hấp thu phụ thuộc vào liều và tăng nếu uống thuốc cùng với thức ăn. Khoảng 98% thuốc gắn với protein và có rất ít thuốc vào hệ thần kinh trung ương. Ritonavir được chuyển hóa ở gan, chủ yếu nhờ các isoenzym CYP3A4 của cytochrom P_{450} và ở mức độ yếu hơn bởi CYP2D6. Người ta đã xác định được 5 chất chuyển hóa; chất chuyển hóa chính có hoạt tính kháng virus nhưng nồng độ chất này trong huyết tương thấp. Ở trẻ em (2 đến 14 tuổi) bị nhiễm HIV, sự thanh thải ritonavir nhanh hơn ở người lớn 1,5 đến 1,7 lần. Khoảng 86% liều uống được thải qua phân (trong đó 33,8% dưới dạng không bị biến đổi); khoảng 11% được đào thải qua nước tiểu (trong đó 3,5% là dưới dạng thuốc không thay đổi). Nửa đời huyết tương của thuốc là 3 - 5 giờ.

Chỉ định

Được dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác trong điều trị bệnh nhân nhiễm HIV và bệnh nhân AIDS. Thuốc không có tác dụng phòng ngừa lây nhiễm HIV.

Chống chỉ định

Không được dùng ritonavir làm thuốc điều trị hoặc để tăng cường dược động cho người bị suy gan mất bù.

Dị ứng với thuốc hoặc với thành phần của thuốc.

Thận trọng

Phải thận trọng khi dùng ritonavir để tăng cường dược động cho người bị bệnh gan, suy gan. Bệnh nhân có bệnh gan trước đó hoặc bị đồng nhiễm viêm gan mạn tính B hoặc C và được điều trị bằng phối hợp thuốc kháng retrovirus có nguy cơ cao bị tác dụng phụ nặng ở gan.

Phải thận trọng khi dùng cho người bị bệnh tim, rối loạn dẫn truyền tim, thiếu máu cơ tim, bệnh cơ tim vì ritonavir có thể kéo dài khoảng PR do đó làm tăng nguy cơ rối loạn dẫn truyền tim.

Bệnh nhân bị mắc hemophilia A và B có thể bị chảy máu tự phát khi dùng các thuốc ức chế protease của HIV.

Cần theo dõi các dấu hiệu, triệu chứng viêm tụy (đau bụng, buồn nôn, nôn, tăng lipase hoặc amylase huyết thanh). Phải ngừng dùng ritonavir ở bệnh nhân bị viêm tụy.

Bệnh nhân dùng thuốc ức chế protease có nguy cơ tăng glucose huyết, tăng triglycerid và cholesterol huyết. Cần theo dõi định kỳ các thông số trên.

Hội chứng phục hồi miễn dịch (đáp ứng viêm miễn dịch làm cho hình ảnh lâm sàng xấu đi) xuất hiện ở giai đoạn bắt đầu trị liệu kết hợp các thuốc kháng retrovirus (trong đó có ritonavir) ở bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch nặng. Tất cả các triệu chứng viêm (ví dụ; viêm võng mạc cơ hội) phải được đánh giá và điều trị.

Chế phẩm thương mại ritonavir có chứa cồn 43%, có thể gây ngộ độc rượu, nhất là ở trẻ nhỏ.

Bệnh nhân phải dùng các biện pháp phòng ngừa vì thuốc không có tác dụng ngăn sự lây truyền HIV.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ về tác dụng của thuốc ở phụ nữ mang thai. Chỉ sử dụng ở phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ ritonavir có được bài tiết vào sữa không. Người mẹ không nên cho con bú nếu dùng ritonavir. Dù sao, phụ nữ có HIV không nên nuôi con bằng sữa mẹ cho dù có được điều trị bằng thuốc kháng retrovirus.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn khi dùng ritonavir như thuốc tăng cường dược động phụ thuộc vào các thuốc ức chế protease khác được dùng phối hợp.

Rất hay gặp, ADR ≥ 1/10

Toàn thân: Mệt mỏi.

Tiêu hóa: Đau bụng, ỉa chảy, buồn nôn, nôn,

Thần kinh: Nhức đầu, rối loạn vị giác, tê vùng quanh miệng, lo âu, ù tai, mất ngủ, tăng đau.

Thường gặp, ADR ≥ 1/100

Toàn thân: Sốt, đau, sút cân.

Da: Mẩn ngứa, vã mồ hôi, hồng ban, loạn dưỡng mỡ, giãn mạch.

Hô hấp: Viêm họng, ho.

Tiêu hóa: Chán ăn, khô miệng, loét miệng, khó tiêu, chướng bụng, đau rát cổ.

Cơ xương: Đau cơ, tăng creatin phosphokinase.

Phản ứng dị ứng: Nổi ban, co thắt phế quản, phù mạch. Hiếm khi bị sốc phản vệ.

Thay đổi về xét nghiệm: Giảm nồng độ hemoglobin, tăng bạch cầu ưa acid, tăng enzym gan, phosphatase kiềm, bilirubin, triglycerid, cholesterol, amylase, acid uric; giảm nồng độ thyroxin tự do và toàn phần; giảm kali huyết; số lượng hồng cầu và bạch cầu trung tính có thể giảm hoặc tăng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Huyết học: Tăng bạch cầu, tăng bạch cầu trung tính, thời gian prothrombin kéo dài.

Loạn dưỡng: Mất nước, đái tháo đường, tích mỡ và tái phân bố mỡ (béo phì ở thân mình, ở phần thân - cổ, ở ngoại vi, ở mặt, vú to, hình dạng giống người mắc hội chứng Cushing).
Gan mật: Viêm gan, vàng da.
Cơ xương: Viêm cơ, tiêu cơ vân.
Thay đổi về xét nghiệm: Glucose huyết tăng, giảm calci toàn phần, tăng magnesi, tăng bilirubin, tăng phosphatase kiềm.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Dị ứng: Sốc phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson
ADR nặng của ritonavir là viêm tụy nặng, có thể gây tử vong.
Hoại tử xương có thể xảy ra ở người bệnh mắc HIV ở giai đoạn muộn hoặc đã được điều trị lâu ngày bằng trị liệu kết hợp thuốc kháng retrovirus.
Nói chung, ritonavir thường được dung nạp tốt. Các ADR phổ biến về tiêu hóa (buồn nôn, ỉa chảy, chán ăn, đau bụng) và thần kinh (thay đổi vị giác, dị cảm). Nhiều ADR này có tính chất tạm thời, xảy ra trong vài tuần đầu điều trị và kéo dài 1 - 5 tuần rồi tự khỏi, không cần điều trị. Người nhiễm HIV thường bị nhiều bệnh kèm theo nên khó phân biệt tác dụng không mong muốn nào là do ritonavir hoặc thuộc bệnh đi kèm. Cần phải làm định kỳ các xét nghiệm trong khi điều trị. Phải ngừng thuốc nếu bị ADR của thuốc và có creatinin huyết > 130 micromol/lít hoặc có hội chứng viêm tụy - thận (nôn, buồn nôn, đau bụng, tăng amylase huyết, lipase huyết) và điều trị viêm thận, viêm tụy.

Liều lượng và cách dùng
Do hiện tượng virus HIV kháng thuốc ngày càng tăng, hiện nay người ta không còn dùng 1 thuốc kháng retrovirus để điều trị mà phải phối hợp ít nhất 3 thuốc. Hiện nay, ritonavir chỉ được dùng để tăng cường dược động của các thuốc phối hợp khác.
Thuốc (viên nang, viên nén, thuốc nước) được uống cùng bữa ăn. Phải lắc kỹ lọ thuốc nước trước khi uống. Vị thuốc khó chịu, nên pha vào 240 ml sữa sôcôla và phải uống trong vòng 1 giờ. Nếu quên uống đúng giờ thì phải uống ngay khi nhớ; không để dồn uống 2 liều để bù.
Tuy không cần phải thay đổi liều thường dùng của didanosin hoặc zidovudin cho người dùng ritonavir nhưng phải uống các thuốc này cách nhau 2 - 2,5 giờ.
Người lớn:
Ritonavir liều thấp được dùng làm chất tăng cường dược động cho các thuốc kháng protease khác: Liều thường dùng là 100 - 400 mg/ngày, uống làm 1 lần hoặc chia làm 2 lần.
Trẻ em:
Được dùng làm thuốc tăng cường dược động, liều ritonavir cho trẻ em từ 6 tháng đến 13 tuổi là 57,5 mg/m^2/lần, 2 lần/ngày (hoặc 3 - 5 mg/kg/lần, ngày 2 lần; liều tối đa: 100 mg/ lần, 2 lần/ngày).
Lưu ý: Mỹ cho phép dùng thuốc uống cho trẻ trên 1 tháng tuổi còn Châu Âu khuyên chỉ dùng cho trẻ trên 2 tuổi.
Suy gan: Không cần thiết phải chỉnh liều ở người bị suy gan nhẹ hoặc vừa.
Suy thận: Một số nhà lâm sàng cho là không cần điều chỉnh liều.
Cần tuân theo các phác đồ hướng dẫn điều trị HIV/AIDS của Bộ Y tế và Tổ chức y tế thế giới. Phải luôn luôn đánh giá độc tính, tiến triển của bệnh và thay đổi phác đồ điều trị nếu cần. Phải duy trì liều tối ưu.

Tương tác thuốc
Ritonavir có ái tính cao với nhiều isoenzym của cytochrom P_{450} theo trật tự sau: CYP3A > CYP2D6 > CYP2C9. Bởi vậy, ritonavir có thể cạnh tranh với các thuốc được hệ thống này chuyển hóa, dẫn đến làm tăng nồng độ trong huyết tương và độc tính của nhau. Ritonavir cũng có ái tính cao với P-glycoprotein và có thể ức chế chất chuyển vận này. Thuốc cũng có thể gây glucuronid hóa và oxy hóa bởi CYP1A2 và CYP2C19.
Không được dùng đồng thời ritonavir với các thuốc sau:
Thuốc đối kháng alpha adrenergic: Alfuzosin
Thuốc chống loạn nhịp tim: Amiodaron, bepridil, encainid, flecainid, propafenon, quinidin.
Thuốc chống nấm: Voriconazol.
Thuốc kháng histamin: Astemizol, terfenadin.
Dẫn chất của ergot: Dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin.
Thuốc kích thích nhu động dạ dày - ruột: Cisaprid.
Thuốc chống loạn thần: Clozapin, pimozid
Thuốc an thần và gây ngủ: Midazolam, triazolam, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam.
Thuốc giảm đau: Pethidin, piroxicam, dextropropoxyphen, bupropion, acid fusidic, rifabutin.
Statin: Lovastatin, simvastatin.
Ritonavir làm tăng tác dụng/nồng độ/độc tính của: Alfuzosin, almotriptan, alosetron, amiodaron, thuốc chống nấm loại azol, atomoxelin, benzodiazepin, bosentan, thuốc chẹn calci (dihydropyridin, nondihydropyridin), carbamazepin, ciclesonid, cisaprid, clarithromycin, corticosteroid (hít qua miệng), cyclosporin, dabigatran, etexilat, digoxin, dronabinol, enfuvirtid, eplerenon, dẫn xuất của ergot, everolimus, fentanyl, fesoterodin, flecainid, acid fusidic, halofantrin, thuốc ức chế HMG-CoA reductase, ixabepilon, maraviroc, meperidin, methadon, nebivolol, nefazodon, nilotinib, nisoldipin, cơ chất P-glycoprotein, thuốc ức chế phosphodiesterase 5, pimecrolimus, pimozid, propafenon, thuốc ức chế protease, quinidin, ranolazin, dẫn chất của rifamycin, rivaroxaban, salmeterol, silodosin, sirolimus, sorafenib, tacrolimus, tamoxifen, temsirolimus, tenofovir, tetrabenazin, thioridazin, tolvaptan, topotecan, trazodon, thuốc chống trầm cảm 3 vòng.
Các thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của ritonavir: Thuốc chống nấm azol, clarithromycin, cyclosporin, delavirdin, disulfuram, efavirenz, enfuvirtid, acid fusidic, thuốc ức chế P-glycoprotein.
Ritonavir có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của: Abacavir, atovaquon, bupropion, clarythromycin, codein, delavirdin, etravirin, lamotrigin, meperidin, thuốc tránh thai uống (estrogen), phenytoin, theophylin, tramadol, acid valproic, voriconazol, warfarin, zidovudin.
Các thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của ritonavir: Thuốc kháng acid, carbamazepin, thuốc kích thích CYP 3A4 (mạnh), deferasirox, efavirenz, tỏi, nevirapin, thuốc tránh thai uống (estrogen), peginterferon alpha-2b, thuốc kích thích P-glycoprotein, phenytoin, dẫn chất của rifamycin, cỏ St John *(Hypericum perforatum)*, tenofovir.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản viên nang ở nhiệt độ 2 °C - 8 °C. Khi đã lấy thuốc ra thì phải bảo quản thuốc lỏng trong tủ lạnh. Nếu để ở nhiệt độ dưới 25 °C thì có thể bảo quản tới 30 ngày. Tránh để các viên nang ra ánh sáng và ở chỗ nóng.
Không bảo quản thuốc nước để uống trong tủ lạnh. Bảo quản ở nhiệt độ 20 °C - 25 °C, thuốc nước phải để trong lọ màu nâu, tránh ánh sáng và nhiệt độ cao.

Tương kỵ
Không được pha dung dịch ritonavir vào nước để uống.

Quá liều và xử trí
Còn thiếu dữ liệu về ngộ độc cấp ritonavir. Chế phẩm thương mại ritonavir có chứa cồn 43% và trẻ nhỏ có thể bị ngộ độc rượu. Các triệu chứng ngộ độc là các dấu hiệu nặng của ADR.

Chưa có thuốc điều trị đặc hiệu. Để điều trị ngộ độc cấp cần điều trị triệu chứng và theo dõi chặt bệnh nhân: gây nôn hoặc rửa dạ dày, sau đó có thể dùng than hoạt để ngăn ngừa hấp thu thuốc vẫn còn trong đường tiêu hóa. Lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc không có tác dụng.

Thông tin qui chế

Ritonavir có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Norvir.

RITUXIMAB

Tên chung quốc tế: Rituximab.

Mã ATC: L01XC02

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 10 ml và 50 ml dung dịch 10 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Rituximab là một kháng thể đơn dòng kháng kháng nguyên CD20 là protein xuyên màng, kỵ nước có chủ yếu trên bề mặt của các tế bào lympho B đã thuần thục và tiền lympho (pre-B). Biểu hiện của kháng nguyên CD20 rất cao ở trên 90% tế bào B u lympho không Hodgkin nhưng CD20 lại không có trong các tế bào gốc tạo máu, giai đoạn tiền lympho B bình thường và các mô bình thường khác. CD20 có liên quan đến việc điều hòa sự khởi động và biệt hóa chu kỳ tế bào và cũng hoạt động như một kênh calci.

Sau khi đoạn Fab của rituximab gắn vào CD20, đoạn Fc phát động phản ứng miễn dịch dẫn đến sự tiêu hủy các tế bào B bình thường và ác tính, có thể là do độc tính tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody-dependent cellular cytotoxicity).

Đoạn Fab của thuốc gắn vào CD20 và đoạn Fc phát động phản ứng dẫn đến sự tan rã của các tế bào B bình thường và ác tính. Cơ chế tan rã tế bào còn chưa hoàn toàn rõ nhưng có vai trò của độc tính tế bào phụ thuộc bổ thể và độc tính tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể. Đó là nguyên nhân rituximab làm tiêu nhanh và kéo dài các tế bào B trong máu tuần hoàn và ở mô. Sự ức chế tăng sinh tế bào và gây cảm ứng cho sự chết tế bào theo chương trình của rituximab đã được chứng minh ở một số dòng tế bào u lympho không Hodgkin. Sự tiêu tế bào B trong máu tuần hoàn kéo dài 6 - 9 tháng ở 83% bệnh nhân dùng rituximab để điều trị u lympho không Hodgkin. Kháng nguyên CD20 không rời khỏi bề mặt tế bào, không bị tiêu thụ sau khi liên kết với rituximab. Khoảng 6 tháng sau khi kết thúc điều trị rituximab, sự phục hồi tế bào B bắt đầu và số lượng tế bào B trở lại bình thường sau 12 tháng.

Trong thử nghiệm *in vitro*, rituximab làm một số tế bào ung thư dòng lympho kháng thuốc tăng nhạy cảm với một số thuốc độc tế bào, trong đó có doxorubicin.

Rituximab phá hủy các lympho B và do đó được sử dụng để điều trị những bệnh có quá nhiều lympho B hoặc lympho B hoạt động quá mạnh hoặc bị rối loạn hoạt động. Các bệnh này gồm nhiều loại u lympho, bệnh bạch cầu mạn dòng lympho, thải ghép và một số bệnh tự miễn trong đó có bệnh viêm khớp dạng thấp.

Dược động học:

Dược động học sau truyền tĩnh mạch của rituximab khi dùng một mình tương tự như khi được dùng phối hợp với cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon. Nồng độ đỉnh trung bình của thuốc trong huyết tương tăng nếu truyền nhiều lần kế tiếp; tuy nhiên có sự khác biệt đáng kể theo cá thể. Nồng độ huyết tương không có tương quan với sự xuất hiện u và với số lượng lympho B lưu thông. Thể tích phân bố khoảng 3,1 lít trong viêm khớp dạng thấp. Thuốc tập trung ở các tế bào lympho trong tuyến ức, trong tủy trắng của lách, ở phần lớn các lympho B trong máu ngoại vi và trong các hạch bạch huyết. Nửa đời thải trừ trung bình là khoảng 22 ngày (6 - 52 ngày). Tốc độ thanh thải tăng ở người có nhiều tế bào CD19 hoặc có nhiều khối u lớn trước khi điều trị. Tuổi, giới và cân nặng không ảnh hưởng lên dược động học của rituximab. Rituximab gắn vào lympho B và vẫn được phát hiện 3 - 6 tháng sau khi đã ngừng thuốc.

Chỉ định

U lympho không Hodgkin.

Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho.

Viêm khớp dạng thấp.

Khác: Bệnh macroglobulin huyết của Waldelstrom, bệnh bạch cầu tế bào lông tái phát hoặc kháng thuốc, bệnh xuất huyết do giảm tiểu cầu không rõ nguyên nhân, pemphigus thông thường.

Chống chỉ định

Chưa thấy có chống chỉ định đặc hiệu.

Người đang bị nhiễm khuẩn, nhiễm virus, nhiễm nấm nặng.

Thận trọng

Bệnh nhân có khối u phát triển nhanh, ung thư thâm nhiễm ở phổi hoặc bị suy hô hấp có nguy cơ bị phản ứng nặng với truyền dịch. Cần theo dõi chặt chẽ và giảm tốc độ truyền dịch.

Viêm gan virus B tái phát dẫn đến viêm gan tối cấp, suy gan có thể dẫn tới tử vong. Bệnh nhân có nguy cơ cao mắc viêm gan B cần được khám kỹ trước khi dùng rituximab và người có virus viêm gan B phải được theo dõi các dấu hiệu nhiễm hoặc viêm gan trong thời gian trị liệu và trong nhiều tháng sau đó. Phải ngừng dùng rituximab nếu bị viêm gan B.

Phòng nhiễm khuẩn, nhiễm nấm, nhiễm virus trong thời gian trị liệu bằng rituximab.

Suy tim, đau thắt ngực nặng lên và một số rối loạn tim khác (loạn nhịp) có thể xuất hiện trong trị liệu. Cần theo dõi các dấu hiệu tim mạch ở bệnh nhân, nhất là người đã có tiền sử mắc bệnh tim mạch.

Các rối loạn tiêu hóa nguy hiểm (tắc ruột, thủng ruột) có thể xảy ra, nhất là trong hóa trị liệu kết hợp. Cần theo dõi để cấp cứu kịp thời.

Phải thông báo cho bệnh nhân biết các tác dụng phụ của thuốc và các dấu hiệu. Dặn bệnh nhân báo ngay cho thầy thuốc nếu thấy các triệu chứng của tác dụng phụ.

Thời kỳ mang thai

Chưa rõ thuốc có qua nhau thai hay không. Chỉ dùng rituximab cho phụ nữ mang thai nếu lợi ích do thuốc hơn hẳn nguy cơ có thể có.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ thuốc có được bài tiết theo sữa không nhưng phát hiện thấy IgG trong sữa. Không nên sử dụng cho phụ nữ đang cho con bú. Nếu dùng thuốc phải ngừng cho bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất hay gặp, ADR >10/100

Tim - mạch: Phù ngoại vi, tăng huyết áp.

TKTW: Sốt, mệt mỏi, rét run, nhức đầu, mất ngủ, đau.

Da: Nổi mẩn, ngứa, phù mạch.

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy, đau bụng, tăng cân.

Huyết học: Giảm tất cả các huyết cầu, giảm bạch cầu lympho (kéo dài trung bình 14 ngày), thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, sốt do giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Gan: Tăng ALT (SGPT).
Thần kinh - cơ - xương: Bệnh thần kinh, nhược cơ, co cứng cơ, đau khớp.
Hô hấp: Ho, viêm mũi, chảy máu cam.
Khác: Phản ứng liên quan đến truyền thuốc (phù mạch, co thắt phế quản, rét run, chóng mặt, huyết áp tăng hoặc giảm, ngứa, nổi mày đay, nôn), nhiễm khuẩn, virus, nấm, chảy mồ hôi ban đêm.
Thường gặp, 10/100 > ADR > 1/100
Tim - mạch: Huyết áp hạ, cơn bốc hỏa.
TKTW: Chóng mặt, lo âu, nhức nửa đầu.
Nội tiết - chuyển hóa: Tăng đường huyết.
Tiêu hóa: Nôn, khó tiêu.
Thần kinh - cơ - xương: Đau lưng, đau cơ, loạn cảm.
Hô hấp: Khó thở, tức ngực, co thắt phế quản, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm xoang.
Khác: Tăng LDH
Ít gặp, ADR <1/100
Tim - mạch: Rối loạn nhịp tim, sốc tim, suy tim, nhồi máu cơ tim, loạn nhịp trên thất, nhịp nhanh trên thất.
Da: Viêm da liken, pemphigus dạng tân tạo, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì do bị độc.
Tiêu hóa: Tắc ruột, thủng dạ dày - ruột, viêm ruột.
TKTW: Bệnh chất trắng não nhiều ổ tiến triển.
Mắt: Viêm loét giác mạc.
Thận: Bị nhiễm độc.
Phổi: Xơ phổi.
Khác: Hội chứng tan khối u, mắc mới hoặc tái phát bệnh do virus (*Herpes simplex*, *Varicella zoster*, virus sông Nil, viêm gan C, *Cytomegalovirus*...).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nên cho bệnh nhân dùng thuốc giảm đau, thuốc kháng histamin, corticosteroid trước khi truyền rituximab.
Phải xem xét giảm liều ở bệnh nhân có dấu hiệu bị độc.
Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu thần kinh ở bệnh nhân dùng rituximab dài ngày, dùng hóa trị liệu kết hợp, dùng thuốc ức chế tủy, bệnh nhân được ghép tế bào gốc tạo máu để phòng bệnh chất trắng của hệ thần kinh. Nếu thấy có biểu hiện lâm sàng của bệnh chất trắng thì phải ngừng dùng thuốc ngay. Phải xem xét việc giảm liều thuốc kết hợp hoặc không dùng thuốc kết hợp
Điều trị triệu chứng phù hợp, nâng cao thể trạng.
Để điều trị phản ứng do truyền dịch (nổi mày đay, huyết áp tụt, phù mạch, thiếu oxygen, co thắt phế quản, thâm nhiễm phổi, suy hô hấp cấp, nhồi máu cơ tim, rung thất, sốc tim, phản vệ): Ngừng truyền, cho thở oxygen, dùng thuốc giãn phế quản, diphenhydramin, corticosteroid, thuốc co mạch ... tùy theo mức độ phản ứng nhẹ hay nặng. Sau khi đã giải quyết các phản ứng thì có thể truyền lại nhưng phải giảm tốc độ truyền ít nhất là 50%.
Nếu bệnh nhân có dấu hiệu bị nhiễm khuẩn, nấm hoặc virus: Phải dùng thuốc thích hợp.
Theo dõi sát sao các dấu hiệu tim mạch ở bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch trong và sau thời gian truyền thuốc. Điều trị thích hợp nếu có rối loạn tim mạch
Nếu bệnh nhân bị hội chứng tan khối u (suy thận cấp, kali huyết cao, natri huyết giảm, urê huyết tăng, phosphat huyết tăng) có thể chạy thận nhân tạo.

Liều lượng và cách dùng

Rituximab được dùng theo đường truyền tĩnh mạch sau khi được pha loãng. Không được tiêm thuốc chưa pha loãng, không được tiêm tĩnh mạch nhanh.
Pha thuốc: Rút một lượng rituximab cần thiết rồi pha loãng bằng dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để thu được dung dịch có nồng độ 1 - 4 mg/ml. Đổ nhẹ nhàng dung dịch này vào túi để trộn; không lắc túi. Khi pha phải đảm bảo vô khuẩn. Trước khi truyền phải kiểm tra bằng mắt xem có tủa, màu bất thường không; nếu có thì phải bỏ, không được dùng. Phải vứt bỏ thuốc thừa trong lọ.
Liều ban đầu được truyền với tốc độ 50 mg/giờ. Nếu không có hiện tượng phản ứng do truyền thì có thể cứ 30 phút tăng tốc độ truyền một lần tới tốc độ tối đa là 400 mg/giờ. Với người bệnh không bị phản ứng do truyền ngay từ lần đầu thì tốc độ truyền cho những lần sau bắt đầu là 100 mg/giờ rồi tăng dần từng nấc 30 phút cho đến khi đạt tốc độ tối đa là 400 mg/giờ.
Để giảm thiểu nguy cơ bị phản ứng do truyền rituximab, nên dùng acetaminophen và một thuốc kháng histamin trước mỗi lần truyền. Do người bệnh có thể bị hạ huyết áp thoáng qua trong lúc truyền thuốc, không nên dùng thuốc hạ huyết áp 12 giờ trước khi truyền rituximab.
Điều trị u lympho không Hodgkin:
Miễn dịch liệu pháp đối với u nang lympho không Hodgkin (follicular non-Hodgkin lymphoma) hay u tái phát hoặc kháng thuốc mức độ thấp: Liều khuyên dùng là 375 mg/m^2; truyền tĩnh mạch 1 lần/tuần trong 4 hoặc 8 tuần. Có thể thêm một đợt 4 tuần cho người bệnh có đáp ứng với thuốc nhưng khối u vẫn tiến triển.
Xạ trị đối với u nang lympho không Hodgkin hoặc u lympho không Hodgkin tái phát hoặc kháng thuốc mức độ thấp: Nếu dùng kết hợp với ibritumomab trong phác đồ trị liệu miễn dịch - xạ trị, rituximab liều 250 mg/m^2 được truyền 4 giờ trước khi dùng indium In 111 ibritumomab tiuxetan và 4 giờ trước khi dùng yttrium 90Y ibritumomab tiuxetan. Rituximab và liều indium I 111 britumomab tiuxetan để chụp hình phải được dùng 7 - 9 ngày trước khi truyền rituximab và liều điều trị của yttrium 90Y ibritumomab tiuxetan. Liều rituximab trong cách điều trị này thấp hơn liều rituximab dùng đơn độc.
U nang lympho không Hodgkin chưa được điều trị (điều trị bước 1): Liều khuyên dùng là 375 mg/m^2 truyền vào ngày 1 của mỗi chu kỳ hóa trị liệu bằng cyclophosphamid, vincristin, prednisolon; dùng tới 8 liều.
U lympho không Hodkin độ ác tính thấp, không tiến triển: Phác đồ điều trị hàng đầu 6 - 8 chu kỳ hóa trị liệu gồm cyclophosphamid, vincristin, prednisolon; liều rituximab được khuyên dùng là 375 mg/m^2 truyền tĩnh mạch tuần 1 lần; 4 liều/6 tháng; có thể tới tổng số là 16 liều.
U lympho không Hodgkin có tế bào B lớn lan tỏa, chưa được điều trị: Liều khuyên dùng là 375 mg/m^2, truyền tĩnh mạch vào ngày 1 của mỗi chu kỳ hóa trị liệu (như phác đồ cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon) tổng liều là 8 liều.
Điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng lympho: Người bệnh dùng rituximab kết hợp với fludarabin và cyclophosphamid. Để phòng viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* và herpes, nên dùng rituximab trong suốt quá trình trị liệu và có thể kéo dài tới 12 tháng sau khi trị liệu đã ngừng.
Bạch cầu mạn dòng lympho chưa được điều trị (điều trị bước 1): Rituximab 375 mg/m^2 truyền tĩnh mạch vào ngày 0 của chu kỳ đầu tiên hóa trị liệu với fludarabin và cyclophosphamid (fludarabin và cyclophosphamid dùng vào các ngày 1 - 3 của mỗi chu kỳ dài 28 ngày); sau đó truyền 500 mg/m^2 vào ngày 1 của các chu kỳ tiếp theo. Dùng tới 6 liều.
Bạch cầu mạn dòng lympho đã được điều trị: Rituximab liều 375 mg/m^2 truyền tĩnh mạch vào ngày 0 của chu kỳ đầu tiên hóa trị liệu với fludarabin và cyclophosphamid (fludarabin và cyclophosphamid dùng vào các ngày 1 - 3 của mỗi chu kỳ dài 28 ngày); sau đó truyền 500 mg/m^2 vào ngày 1 của các chu kỳ tiếp theo. Dùng tới 6 liều.

Điều trị viêm khớp dạng thấp: Dùng glucocorticoid (methylprednisolon 100 mg tiêm tĩnh mạch) 30 phút trước khi truyền rituximab để giảm thiểu phản ứng nặng do truyền thuốc.

Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời rituximab với: BCG, belibumab, certolizumab pegol, clozapin, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus, các vắc xin sống.

Phải rất thận trọng khi dùng rituximab đồng thời với cisplatin do độc lên thận. Nếu dùng phải theo dõi chặt chẽ dấu hiệu thận bị độc

Dùng đồng thời rituximab với cyclophosphamid không ảnh hưởng lên phơi nhiễm toàn thân với cyclophosphamid.

Dùng đồng thời rituximab với fludarabin không ảnh hưởng lên phơi nhiễm toàn thân với fludarabin.

Rituximab làm tăng nồng độ/tác dụng của: Belimumab, certolizumab pegol, clozapin, các thuốc làm giảm đường huyết, leflunomid, natalizumab, các vắc xin sống.

Các thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của rituximab: Abciximab, các thuốc chống tăng huyết áp, denosumab, thảo mộc có tác dụng làm giảm đường huyết, pimecrolus, roflumilast, tacrolimus (dùng tại chỗ), trastuzumab.

Echinacea làm giảm nồng độ/tác dụng của rituximab.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản lọ thuốc trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8 °C; không đông lạnh. Không lắc lọ thuốc, tránh ánh nắng trực tiếp.

Các dung dịch đã pha loãng để truyền ổn định ở nhiệt độ 2 - 8 °C trong 24 giờ và thêm 24 giờ nữa nếu để ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ

Không có tương kỵ giữa rituximab với các túi bằng polyvinylclorid, polyethylen.

Quá liều và xử trí

Chưa có dữ liệu về ngộ độc cấp rituximab ở người bệnh đã dùng tới 500 mg/m^2.

Thông tin qui chế

Rituximab có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Mabthera.

ROCURONIUM BROMID

Tên chung quốc tế: Rocuronium bromide.

Mã ATC: M03AC09.

Loại thuốc: Thuốc giãn cơ, loại chẹn thần kinh - cơ không khử cực.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: 50 mg/5 ml; 100 mg/10 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Rocuronium bromid là một aminosteroid, có hoạt tính chẹn thần kinh - cơ không khử cực, gây giãn cơ, có tác dụng nhanh và thời gian tác dụng trung bình. Sau khi tiêm, tác dụng giãn cơ xuất hiện trong vòng 1 - 2 phút, sau đó kéo dài 30 - 50 phút. Cơ chế tác dụng của rocuronium cũng tương tự các thuốc chẹn thần kinh - cơ không khử cực khác là do thuốc gắn với thụ thể acetylcholin ở màng sau synap, do đó thuốc phong bế cạnh tranh tác dụng dẫn truyền của acetylcholin ở bản vận động của cơ vân. Các thuốc ức chế acetylcholinesterase như neostigmin hoặc edrophonium làm mất tác dụng này của rocuronium bromid.

Rocuronium không tác động đến ý thức, ngưỡng đau và não nên được sử dụng để giãn cơ trong phẫu thuật sau khi người bệnh đã mê và để đặt nội khí quản do tác dụng nhanh. Thuốc được cho là ít gây ADR đối với tim mạch và ít gây giải phóng histamin.

Dược động học

Sự phân bố thuốc được chia thành nhiều pha: Pha ban đầu phân bố nhanh có nửa đời 1 - 2 phút, tiếp theo là pha phân bố chậm có nửa đời 14 - 18 phút. Khoảng 30% liều thuốc được liên kết với protein huyết thanh. Nửa đời thải trừ là 1,4 - 1,6 giờ.

Chất chuyển hóa chính của rocuronium bromid là 17-desacetylrocuronium được cho là có hiệu quả phong bế thần kinh - cơ yếu.

Rocuronium bromid được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, tới 40% liều thuốc được bài tiết theo con đường này sau 24 giờ. Rocuronium cũng được bài tiết vào mật.

Chỉ định

Giãn cơ trong phẫu thuật, đặt nội khí quản, hỗ trợ trong thực hiện hô hấp có điều khiển.

Chống chỉ định

Người có tiền sử phản ứng quá mẫn với rocuronium hoặc ion bromid.

Trẻ sơ sinh dưới 1 tháng.

Thận trọng

Rocuronium có tương tác với nhiều nhóm thuốc khác nhau, cần thận trọng khi dùng kết hợp với các thuốc khác.

Người bệnh suy gan, suy thận. Phải thận trọng vì tác dụng của thuốc có thể kéo dài với liều 0,6 mg/kg.

Ở người bệnh nhược cơ hoặc có hội chứng nhược cơ, một liều nhỏ thuốc giãn cơ loại chẹn thần kinh cơ cạnh tranh không khử cực có thể gây tác dụng rất mạnh. Ở những người bệnh này, cần phải có máy kích thích thần kinh ngoại vi để theo dõi và chỉ sử dụng những liều thử nhỏ nhằm theo dõi sự đáp ứng của người bệnh đối với việc chỉ định liều dùng cho các thuốc giãn cơ.

Đối với những người bệnh mất cân bằng điện giải, tác dụng của rocuronium bromid có thể tăng.

Phải thận trọng dùng thuốc trong trường hợp phẫu thuật ở trạng thái hạ thân nhiệt do tác dụng của thuốc vừa mạnh vừa kéo dài, phải giảm liều.

Người bị bỏng thường kháng thuốc loại không khử cực, có thể phải tăng liều. Ngược lại, đối với người suy nhược, suy kiệt, thuốc có thể tác dụng mạnh nên có thể phải giảm liều. Cần cân nhắc cẩn thận khi dùng rocuronium bromid lâu dài cho người thở máy vì có thể gây liệt kéo dài và yếu các cơ xương.

Rocuronium bromid chỉ được sử dụng khi có các trang thiết bị hỗ trợ hô hấp và có nhân viên kinh nghiệm trong thực hành hô hấp nhân tạo, đặc biệt cần hồi sức khi ngừng thở.

Thời kỳ mang thai

Cho đến nay chưa có đủ cơ sở để khuyến cáo dùng rocuronium bromid cho phụ nữ mang thai, do đó chỉ được sử dụng rocuronium bromid cho phụ nữ mang thai khi bác sĩ điều trị đã cân nhắc chắc chắn lợi ích lớn hơn nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Rocuronium bromid bài tiết vào sữa mẹ nhưng cũng được loại trừ nhanh nhờ có nửa đời ngắn, cho nên nếu phải dùng cho bà mẹ đang cho con bú thì phải ngừng cho con bú và vắt bỏ sữa trong vòng 12 giờ sau khi sử dụng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rocuronium bromid được coi là một thuốc ít gây tai biến cho hệ tim mạch và ít gây giải phóng histamin trong cơ thể.

Thường gặp, ADR > 1/100
Các nghiên cứu lâm sàng ở Châu Âu cho thấy hạ huyết áp (2%) và tăng huyết áp (2%) trong khi ở Mỹ chỉ thấy 0,1%. Sự khác biệt này là do cách đánh giá.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Tim mạch: Loạn nhịp, điện tâm đồ bất thường, tim nhanh.
Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn.
Hô hấp: Co thắt phế quản, nấc.
Da: Phát ban, phù ở vùng tiêm, ngứa.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Sốc phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Chuẩn bị sẵn sàng phương tiện và nhân lực cần thiết cho việc đặt ống nội khí quản, sử dụng oxygen và hô hấp hỗ trợ hoặc hô hấp điều khiển. Mặc dù rất hiếm sốc phản vệ nhưng phải chú ý phát hiện sớm để cấp cứu kịp thời.
Trong khi dùng thuốc nên có máy theo dõi giãn cơ để điều chỉnh liều sử dụng cho thích hợp.
Phải theo dõi và điều chỉnh ngay các rối loạn nặng về điện giải, pH máu, thể tích tuần hoàn trong quá trình sử dụng thuốc để tránh sự gia tăng tác dụng phong bế thần kinh - cơ.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Rocuronium bromid được tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc truyền tĩnh mạch.
Liều lượng: Liều lượng phải được điều chỉnh cẩn thận, tuỳ theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bệnh. Nên dùng một máy kích thích dây thần kinh ngoại biên để giám sát chính xác mức độ giãn thần kinh - cơ, để giảm thiểu khả năng quá liều và để đánh giá hồi phục sau khi thần kinh - cơ bị chẹn ở người được gây mê và có dùng thuốc này. Phải giảm liều rocuronium bromid khi gây mê loại enfluran, isofluran... vì các thuốc này tăng tác dụng chẹn thần kinh - cơ.
Người lớn:
Liều khởi đầu (để đặt nội khí quản) thông thường là 0,6 mg/kg, tiêm tĩnh mạch nhanh. Sau khi tiêm, giãn cơ cần thiết để đặt nội khí quản đạt được trong vòng 1 phút (dao động từ 0,4 - 6 phút) và đa số người bệnh đã được đặt nội khí quản xong trong vòng 2 phút, giãn cơ tối đa thường có trong vòng 3 phút.
Khi dùng đồng thời với gây mê phối hợp nhiều thuốc, liều ban đầu này thường làm giãn cơ đủ cho lâm sàng khoảng 31 phút (dao động từ 15 - 85 phút). Nếu dùng liều ban đầu cao hơn (nhà sản xuất cho rằng có thể dùng liều ban đầu nếu cần tới 0,9 hoặc 1,2 mg/kg), như vậy làm giãn cơ đủ cho lâm sàng trong khoảng 58 phút (dao động từ 27 - 111 phút) hoặc 67 phút (dao động từ 38 - 160 phút), tương ứng với các liều trên.
Liều duy trì: Để đặt nội khí quản nhanh ở người đã được tiền mê và gây mê thỏa đáng, liều ban đầu rocuronium bromid 0,6 - 1,2 mg/kg đã tạo điều kiện tốt cho đặt nội khí quản trong khoảng dưới 2 phút.
Khi dùng đồng thời với gây mê phối hợp nhiều thuốc, liều duy trì thông thường ở người lớn là 0,1 - 0,15 mg/kg hoặc 0,2 mg/kg, làm giãn cơ đủ cho lâm sàng trong khoảng 12 phút (dao động từ 2 - 31 phút), 17 phút (dao động từ 6 - 50 phút) hoặc 24 phút (dao động từ 7 - 69 phút) tương ứng với các liều trên. Một cách khác, có thể truyền tĩnh mạch liên tục liều duy trì, nhưng chỉ cho khi nào có biểu hiện hồi phục sớm rõ sau khi tiêm tĩnh mạch liều ban đầu. Tốc độ truyền dao động từ 4 - 16 microgam/kg/phút.
Trẻ em:
Trẻ em (1 - 14 tuổi) và trẻ bú mẹ (1 - 12 tháng tuổi) khi gây mê bằng halothan, độ nhạy cảm với rocuronium bromid giống như ở người lớn, nhưng thời gian xuất hiện giãn cơ và thời gian giãn cơ ngắn hơn so với người lớn. Chưa có dữ liệu nào cho phép khuyến cáo dùng rocuronium bromid cho trẻ nhỏ từ 0 - 1 tháng tuổi.
Liều ban đầu: Khi dùng đồng thời với gây mê bằng halothan ở trẻ em từ 3 tháng tuổi - 12 tuổi, liều ban đầu đã được dùng là 0,6 mg/kg. Giãn cơ tối đa thường có trong vòng 1 phút (dao động từ 0,5 - 3,3 phút). Liều này tạo điều kiện cho đặt nội khí quản trong vòng 1 phút và làm giãn cơ đủ cho lâm sàng trong khoảng 41 phút (dao động từ 24 - 68 phút) ở trẻ em từ 3 - 12 tháng tuổi và trong khoảng 27 phút (dao động 17 - 41 phút) ở trẻ em trên 1 tuổi - 12 tuổi.
Liều duy trì:
Có thể phải cho nhiều lần liều duy trì ở trẻ em 1 - 12 tuổi so với người lớn, ở trẻ nhỏ từ 3 - 12 tháng tuổi, thời gian hồi phục tự nhiên tương tự như ở người lớn. Liều duy trì 0,075 - 0,125 mg/kg được bắt đầu khi chẹn thần kinh - cơ trở lại 25% trị số kiểm tra và liều này làm giãn cơ lâm sàng trong khoảng 7 - 10 phút. Một cách khác, có thể cho truyền tĩnh mạch liên tục liều duy trì ở trẻ em từ 3 tháng đến 12 tuổi với tốc độ truyền 12 microgam (0,012 mg)/kg/phút khi chẹn thần kinh - cơ còn 10% trị số kiểm tra.
Với người bệnh béo phì (có cân nặng vượt quá 30% trọng lượng cơ thể lý tưởng của họ): Nhà sản xuất khuyến cáo liều phải được dựa theo trọng lượng khối cơ thể không mỡ.
Người cao tuổi hoặc người bệnh suy thận và suy gan: Liều duy trì giảm: 75 - 100 microgam/kg (0,075 - 0,10 mg/kg).

Tương tác thuốc
Không dùng đồng thời với suxamethonium. Chỉ dùng rocuronium cho đến khi dấu hiệu của suxamethonium đã hết.
Một số chất có thể làm tăng tác dụng của rocuronium: Các thuốc gây mê bay hơi như isofluran, enfluran, desfluran hoặc halothan, các thuốc gây tê hay dùng kết hợp, một số kháng sinh dùng phối hợp như aminosid, polymycin, lincosamid, tetracyclin, chất đối kháng calci, thuốc tiêm chứa magnesi.
Các thuốc đối kháng làm giảm tác dụng của rocuronium: Thuốc ức chế cholinesterase, các thuốc chữa động kinh như carbamazepin hoặc phenytoin khi dùng kéo dài.
Các tương tác bất lợi tăng lên ở số lớn người bệnh có chức năng thần kinh - cơ bị suy yếu và hoạt tính enzym cholinesterase huyết bị giảm.

Độ ổn định và bảo quản
Dung dịch tiêm đóng ống hàn kín, đặt trong hộp, bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 ^{o}C (tránh đông lạnh), tránh ánh sáng, để xa tầm với của trẻ em. Khi đưa ra nhiệt độ phòng, không sử dụng khi để quá 60 ngày. Chỉ dùng thuốc một lần. Bỏ phần thuốc thừa còn lại nếu chưa dùng hết.

Tương kỵ
Không trộn lẫn thuốc tiêm rocuronium bromid với các dung dịch kiềm (ví dụ dung dịch tiêm barbiturat) trong cùng một bơm tiêm hoặc tiêm truyền cùng một lúc bằng cùng một dây truyền dịch.
Rocuronium tương kỵ với các dung dịch có chứa các chất sau: Amoxicilin, amphotericin, azathioprin, cefazolin, cloxacilin, dexamethason, diazepam, enoximon, erythromycin, famotidin, furosemid, hydrocortison (succinat natri), insulin, intralipid, methohexital, methylprednisolon, prednisolon (succinat natri), thiopental, trimethoprim và vancomycin.
Tương hợp: Rocuronium bromid có thể pha vào các dung dịch sau: Dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5%, Ringer lactat.
Dùng trong vòng 24 giờ sau khi pha.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Yếu cơ, suy hô hấp, ngừng thở trong quá trình phẫu thuật và gây mê.

Xử trí: Điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Duy trì thông khí bằng hô hấp hỗ trợ hoặc hô hấp điều khiển cho đến khi hô hấp trở lại hoàn toàn bình thường.

Có thể sử dụng các thuốc ức chế cholinesterase với liều phù hợp như neostigmin, pyridostigmin hoặc edrophonium để làm đảo ngược tác dụng giãn cơ của rocuronium bromid. Trong trường hợp các thuốc trên chưa tác dụng phải duy trì hô hấp hỗ trợ cho đến khi người bệnh tự thở được. Cũng cần lưu ý rằng nếu sử dụng nhắc lại các thuốc ức chế cholinesterase có thể rất nguy hiểm cho người bệnh.

Thông tin qui chế

Rocuronium bromid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Esmeron; Rocuronium Kabi; Rocuronium-hameln.

ROSIGLITAZON

Cục Quản lý Dược đã có thông báo ngừng cấp giấy phép nhập khẩu, ngừng tiếp nhận hồ sơ đăng ký, không cấp số đăng ký đối với thuốc chứa rosiglitazon (xem Thông tin quy chế) do nguy cơ đối với tim mạch. Các thông tin dưới đây có tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Rosiglitazone.

Mã ATC: A10BG02.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường typ 2, dẫn chất thiazolidindion.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dùng dạng rosiglitazon maleat: viên nén bao phim chứa 2 mg, 4 mg và 8 mg rosiglitazon base.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Rosiglitazon là một thuốc điều trị bệnh đái tháo đường typ 2 thuộc nhóm thiazolidindion, có tác dụng cải thiện sự nhạy cảm của insulin với tế bào đích, do đó cải thiện sự kiểm soát glucose huyết. Rosiglitazon là chất chủ vận mạnh và rất chọn lọc với thụ thể nhân PPAR gamma (thụ thể gamma hoạt hóa bởi chất tăng sinh peroxisom). Ở người, thụ thể PPAR gamma được thấy chủ yếu ở các mô đích của insulin như mô mỡ, cơ vân và gan. Sự hoạt hóa thụ thể PPAR gamma điều hòa sự sao chép các gen đáp ứng với insulin, các gen này có vai trò kiểm soát sự sản xuất, vận chuyển và sử dụng glucose và điều hòa chuyển hóa acid béo.

Rosiglitazon làm giảm glucose huyết cả lúc đói, cả sau khi ăn ở người bệnh đái tháo đường typ 2 (đái tháo đường không phụ thuộc insulin) do làm tăng sự nhạy cảm của các tế bào đích đối với insulin. Do đó sự thu nạp và sử dụng glucose ở các mô ngoại vi (cơ xương, mô mỡ) được tăng cường, sự tái tạo glucose và sự sản sinh glucose ở gan bị ức chế.

Rosiglitazon làm giảm sự kháng insulin, nên làm giảm nồng độ của cả glucose huyết, cả insulin huyết và HbA1c (hemoglobin glycosylat). Rosiglitazon có chiều hướng làm giảm triglycerid và làm tăng LDL và HDL. Tỷ lệ LDL/HDL tăng tối đa trong 2 tháng đầu điều trị sau đó giảm dần.

Khác với các sulfonylurê, rosiglitazon không gây tăng tiết insulin từ tế bào beta tuyến tụy, thuốc không có hiệu quả nếu không có insulin. Giống như các biguanid (thí dụ metformin) và các chất ức chế alpha-glucosidase (acarbose), rosiglitazon không gây hạ glucose huyết ở người không bị đái tháo đường, thậm chí khi dùng liều khá cao. Vì vậy gọi rosiglitazon là thuốc chống tăng glucose huyết hay là thuốc chống đái tháo đường đúng hơn là thuốc hạ glucose huyết.

Dược động học

Rosiglitazon được hấp thu nhanh sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 1 giờ sau khi uống. Sử dụng rosiglitazon cùng với thức ăn không ảnh hưởng đến lượng thuốc hấp thu, nhưng nồng độ đỉnh giảm khoảng 28% và kéo dài thời gian nồng độ thuốc đạt tới đỉnh (1,75 giờ). Những thay đổi này không có ý nghĩa trên lâm sàng, vì vậy có thể uống rosiglitazon vào bữa ăn hoặc xa bữa ăn. Sinh khả dụng của rosiglitazon là 99%, nửa đời trong huyết tương là 3 - 4 giờ. Rosiglitazon liên kết với protein huyết tương tới trên 99%, chủ yếu là với albumin; thể tích phân bố là 17,6 lít.

Rosiglitazon được chuyển hóa chủ yếu ở gan nhờ isoenzym CYP2C8, còn isoenzym CYP2C9 chỉ tham gia chuyển hóa một phần. Con đường chuyển hóa chính là khử N-methyl và hydroxyl hóa, sau đó được liên hợp với acid sulfuric và acid glucuronic. Các chất chuyển hóa này có hoạt tính rất thấp so với bản thân rosiglitazon. Rosiglitazon và các chất chuyển hóa được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (64%) và qua phân (23%).

Các thông số dược động học của rosiglitazon ít thay đổi giữa người trẻ và người cao tuổi, giữa nam và nữ.

Chỉ định

Rosiglitazon được chỉ định trong điều trị đái tháo đường typ 2:

Đơn trị liệu: Dùng cho những người bệnh (đặc biệt là những người quá cân) mà không kiểm soát được đầy đủ glucose huyết bằng chế độ ăn và luyện tập và không dùng được metformin vì lý do chống chỉ định hoặc không dung nạp.

Phối hợp hai thuốc: Rosiglitazon được dùng phối hợp với metformin cho những người bệnh (đặc biệt là những người quá cân) mà không kiểm soát glucose huyết được thỏa đáng bằng metformin đơn trị liệu ở liều tối đa.

Rosiglitazon cũng được dùng phối hợp với một sulfonylurê khi đơn trị liệu bằng sulfonylurê không kiểm soát glucose huyết được thỏa đáng.

Phối hợp ba thuốc: Có thể dùng phối hợp rosiglitazon với metformin và sulfonylurê (đặc biệt là những người quá cân) khi phối hợp hai thuốc này không kiểm soát được đường huyết một cách thỏa đáng. Tránh dùng phối hợp rosiglitazon với insulin.

Điều trị đái tháo đường typ 2 phải bao gồm biện pháp ăn uống hợp lý, giảm thể trọng và tập luyện là các biện pháp cần thiết, giúp cải thiện sự nhạy cảm với insulin. Điều này không chỉ quan trọng trong giai đoạn khởi đầu điều trị mà còn phải thực hiện trong suốt quá trình điều trị với thuốc.

Chống chỉ định

Quá mẫn với rosiglitazon hoặc các thành phần khác của chế phẩm.

Suy tim hoặc tiền sử suy tim (từ độ 3 đến độ 4).

Hội chứng động mạch vành cấp: Đau thắt không ổn định, nhồi máu cơ tim.

Nhiễm acid ceton hoặc tiền hôn mê do đái tháo đường.

Người bệnh đái tháo đường typ 1 và/hoặc tăng đường huyết triệu chứng ở các bệnh khác.

Người mang thai, người đang cho con bú.

Thận trọng

Các thiazolidindion, bao gồm rosiglitazon có thể gây hoặc làm nặng thêm suy tim sung huyết; phải theo dõi chặt chẽ về các dấu hiệu hoặc triệu chứng của suy tim sung huyết (thí dụ tăng cân nhanh, khó thở, phù), đặc biệt là sau khi bắt đầu điều trị hoặc tăng liều. Có nước còn chống chỉ định dùng rosiglitazon cho người bệnh suy tim ở bất kỳ giai đoạn nào (từ độ 1 đến độ 4). Thận trọng khi dùng cho người bệnh bị phù vì có thể làm tăng thể tích huyết tương và/hoặc gây giữ nước, dẫn đến suy tim. Có sự tăng cân liên quan

đến liều trong khi sử dụng, cơ chế chưa rõ nhưng có lẽ liên quan đến giữ nước và tích lũy mỡ. Sử dụng rosiglitazon cũng có thể liên quan đến đau thắt ngực và nhồi máu cơ tim. Thận trọng khi dùng ở người bệnh có nguy cơ sự cố tim mạch và phải theo dõi chặt chẽ. Phải ngừng thuốc nếu có bất kỳ tình trạng xấu đi của tim.

Điều trị phối hợp với các thuốc hạ đường huyết khác có thể gây tăng nguy cơ hạ đường huyết. Có thể phải giảm liều của thuốc phối hợp. Không khuyến cáo dùng cùng với các nitrat do tăng nguy cơ thiếu máu cục bộ cơ tim. Tránh dùng rosiglitazon cùng với insulin do tăng nguy cơ phù, suy tim sung huyết và sự cố thiếu máu cục bộ cơ tim.

Dùng thận trọng ở người bệnh có enzym gan (AST hoặc ALT) cao; không khởi đầu dùng rosiglitazon cho người có bệnh gan thể hoạt động hoặc có ALT > 2,5 lần giới hạn trên của bình thường. Trong quá trình điều trị nếu ALT > 3 lần giới hạn trên của bình thường thì phải ngừng thuốc.

Phân tích các thử nghiệm dài hạn cho thấy có sự tăng tỷ lệ gãy xương ở những phụ nữ điều trị rosiglitazon, phần lớn gãy xương xảy ra ở cánh tay, bàn tay và bàn chân (khác với gãy xương hông hoặc cột sống vẫn thường xảy ra khi bị loãng xương sau mãn kinh).

Có thể giảm hemoglobin/thể tích huyết cầu và/hoặc số lượng bạch cầu (nhẹ), liên quan đến tăng thể tích huyết tương và/hoặc liên quan đến liều, thận trọng khi dùng cho người bệnh thiếu máu.

Rosiglitazon có liên quan đến sự xấu đi hoặc mới xuất hiện của phù hoàng điểm ở người bệnh đái tháo đường. Thận trọng khi dùng rosiglitazon cho người bệnh đã bị phù hoàng điểm hoặc bệnh lý võng mạc do đái tháo đường. Phải xem xét ngừng rosiglitazon cho người bệnh nào phản ánh thị lực xấu đi. Những người bệnh này phải được khám mắt. Thận trọng khi dùng cho phụ nữ tiền mãn kinh, không phóng noãn; có thể tiếp tục rụng trứng, tăng nguy cơ có thai. Chưa xác định tính an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em.

Dược động học của rosiglitazon ở người suy thận không khác nhiều so với người bình thường, nên không cần phải điều chỉnh liều. Nhưng metformin bị chống chỉ định cho người suy thận, do đó không phối hợp metformin với rosiglitazon để điều trị cho người suy thận.

Rosiglitazon không gây buồn ngủ, không gây hạ glucose huyết nên ít ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Cần chú ý đến tụt glucose huyết khi dùng phối hợp rosiglitazon với các thuốc làm hạ glucose huyết khác. Trường hợp đó phải giảm liều thuốc phối hợp.

Thời kỳ mang thai

Chưa có tư liệu đầy đủ trên phụ nữ mang thai. Vì vậy không dùng rosiglitazon cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa xác định được rosiglitazon có tiết vào sữa mẹ hay không. Vì vậy không dùng rosiglitazon cho người cho con bú. Nếu dùng thuốc thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi điều trị phối hợp, tỷ lệ một số tác dụng không mong muốn (thí dụ thiếu máu, phù, hạ glucose huyết) có thể cao hơn.

Thường gặp, ADR >1/100

Nội tiết và chuyển hóa (>10 %): LDL-cholesterol tăng, cholesterol toàn phần tăng, tăng cân.

Tim mạch: Phù (5%), tăng huyết áp (4%), suy tim (2 - 3%) ở bệnh nhân đang dùng insulin, tỷ lệ có thể cao hơn ở bệnh nhân có suy tim từ trước, thiếu máu cục bộ cơ tim (3%).

Thần kinh trung ương: Nhức đầu (6%).

Nội tiết và chuyển hóa: Hạ glucose huyết (1 - 3%). Nếu phối hợp với insulin (12 - 14%).

Tiêu hóa: Ỉa chảy (3%).

Máu: Thiếu máu (2%).

Thần kinh cơ và xương: Gẫy xương (tới 9%), tỷ lệ mắc ở phụ nữ cao hơn, thường ở cánh tay, bàn tay hoặc bàn chân; đau khớp (5 %), đau lưng (4 - 6%).

Hô hấp: Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (4 - 10%), viêm mũi họng (6%).

Ít gặp, ADR <1/100: (giới hạn ở những ADR quan trọng hoặc đe dọa tính mạng)

Phản vệ, đau thắt ngực, phù mạch, tăng bilirubin, nhìn mờ, ngừng tim, khó thở, bệnh động mạch vành, huyết khối động mạch vành, hematocrit giảm, hemoglobin giảm, suy gan, viêm gan, HDL cholesterol giảm, vàng da (có hồi phục), phù điểm vàng, nhồi máu cơ tim, tràn dịch màng phổi, ngứa, phù phổi, ban, hội chứng Stevens-Johnson, giảm tiểu cầu, tăng enzym gan, mày đay, giảm thị lực, tăng cân (nhanh, quá mức, thường do ứ dịch), bạch cầu giảm.

Ghi chú: Một số ca (hiếm gặp) tổn thương tế bào gan ở nam giới độ tuổi 60 trong vòng 2 - 3 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng rosiglitazon. Khi ngừng thuốc, chức năng gan cải thiện nhanh và hết triệu chứng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tai biến thường nhẹ và giảm dần rồi mất đi trong quá trình điều trị. Rất ít trường hợp nặng phải ngừng thuốc.

Riêng tổn thương gan, đã thấy có trường hợp không hồi phục. Vì vậy, cần xét nghiệm chức năng gan trước khi điều trị. Nếu ALT cao hơn 3 lần giới hạn trên của bình thường thì không được dùng rosiglitazon. Trong quá trình điều trị, phải xét nghiệm chức năng gan mỗi tháng một lần trong 6 tháng đầu tiên, 2 tháng một lần trong 6 tháng còn lại của năm đầu, sau đó 3 - 6 tháng một lần. Phải xét nghiệm ngay khi thấy có biểu hiên rối loạn chức năng gan (buồn nôn, nôn, đau bụng, mệt, chán ăn). Khi thấy phát triển bệnh gan và vàng da, phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách sử dụng

Dùng rosiglitazon đơn trị liệu:

Liều khởi đầu là 4 mg/ngày, uống một lần hoặc chia làm 2 lần, sáng và tối, vào bữa ăn hoặc sau bữa ăn. Nếu đáp ứng không thỏa đáng sau 8 - 12 tuần điều trị thì có thể tăng liều lên đến 8 mg/ngày, uống một lần hoặc chia làm 2 lần trong ngày. Trong các thí nghiệm lâm sàng, phác đồ dùng 4 mg hai lần mỗi ngày làm giảm nhiều nhất đường huyết lúc đói và HbA1c. Tác dụng thể hiện dần dần và đạt tối đa sau khoảng 8 tuần điều trị.

Rosiglitazon phối hợp với metformin:

Nếu dùng metformin mà không kiểm soát được glucose huyết thì phối hợp với rosiglitazon. Liều khởi đầu của rosiglitazon là 4mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia 2 lần. Nếu đáp ứng chưa thỏa đáng sau 8 - 12 tuần điều trị, thì có thể tăng liều rosiglitazon lên đến 8 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần trong ngày. Hiện đã có thuốc phối hợp rosiglitazon với metformin với tên biệt dược là Avandamet.

Rosiglitazon phối hợp với sulfonylurê: Liều của rosiglitazon khi phối hợp là 4 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia 2 lần trong ngày trong khi liều của sulfonylurê vẫn giữ nguyên. Nếu đáp ứng chưa thỏa đáng sau 8 - 12 tuần điều trị thì có thể tăng liều của rosiglitazon lên 8 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần trong ngày. Nếu xảy ra hạ glucose huyết, thì phải giảm liều của sulfonylurê.

Rosiglitazon phối hợp với metformin và sulfonylurê: Liều khởi đầu của rosiglitazon là 4 mg/ngày, uống một lần hay chia làm 2 lần trong ngày. Nếu đáp ứng glucose huyết chưa thỏa đáng sau 8 -12 tuần điều trị thì có thể tăng liều rosiglitazon lên 8 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần trong ngày. Nếu xảy ra hạ glucose huyết thì phải giảm liều của sulfonylurê.

Trẻ em: Không có dữ liệu về sử dụng rosiglitazon của trẻ em dưới 10 tuổi. Với trẻ em từ 10 đến 17 tuổi, dữ liệu cũng rất hạn chế. Không khuyến cáo dùng rosiglitazon cho trẻ em.

Tương tác thuốc

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy rosiglitazon được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C8 của cytochrom P450, còn với CYP2C9 là thứ yếu.

Khi dùng đồng thời rosiglitazon và gemfibrozil (là 1 chất ức chế CYP2C8), nồng độ rosiglitazon trong huyết tương tăng lên gấp đôi: Do nguy cơ tiềm ẩn tăng tác dụng không mong muốn, có thể cần phải giảm liều của rosiglitazon và phải theo dõi chặt chẽ glucose huyết.

Khi dùng đồng thời rosiglitazon và rifampicin (là 1 chất cảm ứng CYP2C8), nồng độ rosiglitazon trong huyết tương giảm 66%. Không loại trừ một số chất cảm ứng khác (thí dụ phenytoin, carbamazepin, phenobarbital) cũng có thể làm thay đổi nồng độ của rosiglitazon, nếu cần, phải tăng liều của rosiglitazon và theo dõi chặt chẽ glucose huyết.

Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng với các cơ chất hoặc các chất ức chế của CYP2C9.

Dùng đồng thời với các thuốc chống đái tháo đường uống khác như metformin, glibenclamid và acarbose không gây tương tác có ý nghĩa với rosiglitazon. Uống rượu vừa phải không làm thay đổi sự kiểm soát đường huyết đạt được với rosiglitazon.

Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng khi uống rosiglitazon với digoxin, warfarin (cơ chất của CYP2C9), nifedipin, ethinylestradiol và norethindron (cơ chất của CYP3A4).

Dùng các chất chống viêm không steroid hoặc insulin cùng với rosiglitazon có thể làm tăng nguy cơ phù và suy tim.

Ở người khỏe mạnh, ketoconazol làm tăng nồng độ huyết tương và nửa đời thải trừ của rosiglitazon, có lẽ do ức chế isoenzym CYP2C8.

Độ ổn định và bảo quản

Rosiglitazon được bảo quản trong bao bì kín, để ở nhiệt độ bình thường (15 - 30 ^{o}C), tránh ẩm và ánh nắng trực tiếp.

Quá liều và xử trí

Chưa có nhiều nghiên cứu về dùng quá liều rosiglitazon. Trong thử nghiệm lâm sàng trên người tình nguyện khỏe mạnh, rosiglitazon đã được uống đến liều 20 mg vẫn dung nạp tốt. Nếu xảy ra quá liều, cần căn cứ vào các biểu hiện nhiễm độc trên lâm sàng để có biện pháp điều trị hỗ trợ thích hợp tùy tình trạng của người bệnh.

Thông tin quy chế

Cục Quản lý Dược đã có Công văn số 3886/QLD-ĐK ngày 22/3/2011 thông báo ngừng cấp giấy phép nhập khẩu, ngừng tiếp nhận hồ sơ đăng ký, không cấp số đăng ký mới và đăng ký lại đối với thuốc chứa rosiglitazon.

ROXITHROMYCIN

Tên chung quốc tế: Roxithromycin.

Mã ATC: J01FA06.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm macrolid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha hỗn dịch uống: 50 mg/gói.

Hỗn dịch uống: 50 mg roxithromycin/5 ml, lọ 30 ml.

Viên nén hòa tan: 50 mg.

Viên nén bao phim: 100 mg, 150 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Roxithromycin là kháng sinh nhóm macrolid. Tương tự như erythromycin và các macrolid khác, roxithromycin gắn thuận nghịch với tiểu đơn vị 50S của ribosom vi khuẩn nhạy cảm, ức chế tổng hợp protein và nhờ đó ức chế sự phát triển của tế bào vi khuẩn. Tác dụng của các maclorid chủ yếu là kìm hãm sự phát triển của vi khuẩn nhưng có thể diệt khuẩn ở nồng độ cao đối với các chủng rất nhạy cảm. Tác dụng của chúng tăng lên ở pH kiềm nhẹ (khoảng 8,5), đặc biệt với các vi khuẩn Gram âm.

Giới hạn nồng độ để phân loại tính nhạy cảm của vi khuẩn đối với roxithromycin: Nhạy (S) $\leq$ 1 mg/lít và kháng (R) $\geq$ 4 mg/lít. Cần hết sức lưu ý vì hiện nay kháng sinh macrolid bị kháng rất nhiều.

Các vi khuẩn nhạy cảm

Gram dương hiếu khí: *Bacillus cereus, Corynebacterium diphteriae, cầu khuẩn đường ruột, Rhodococcus equi, Staphylococcus* nhạy cảm methicilin, *Streptococcus* nhóm B hoặc không phân nhóm, *Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae*.

Gram âm hiếu khí: *Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, Campylobacter, Legionella, Moxarella.*

Vi khuẩn kỵ khí: *Actinomyces, Bacteroides, Eubacterium, Mobiluncus, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Prevotella, Propionibacterium acnes.*

Vi khuẩn khác: *Borrelia burgdorferi, Chlamydia, Coxiella, Leptospires, Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidium.*

Vi khuẩn nhạy trung bình:

Gram âm hiếu khí: *Haemophilus, Neisseria gonorhoeae*

Vi khuẩn kỵ khí: *Clostridium perfringens*

Vi khuẩn khác: *Ureaplasma urealyticum*.

Vi khuẩn kháng thuốc

Gram dương hiếu khí: *Corynebacterium jeikeium, Nocardia asteroides.*

Gram âm hiếu khí: *Acinetobacter, Enterobacterm, Pseudomonas.*

Vi khuẩn kỵ khí: *fusobacterium.*

Vi khuẩn khác: *Mycoplasma hominis.*

Dược động học

Sau khi uống, thuốc hấp thu với sinh khả dụng khoảng 50%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 6 - 8 microgam/ml đạt được khoảng 2 giờ sau khi uống một liều đơn 150 mg. Hấp thu thuốc bị giảm khi uống sau bữa ăn.

Roxithromycin phân bố rộng rãi vào các mô và dịch của cơ thể, đạt được nồng độ cao trong bạch cầu nhưng không qua được hàng rào máu não. Một lượng nhỏ thuốc được thải trừ vào sữa. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 96%, chủ yếu với alpha 1-acid glycoprotein ở nồng độ tối thiểu trong huyết tương, nhưng chỉ khoảng 87% ở nồng độ tối đa thông thường.

Một lượng nhỏ roxithromycin chuyển hóa tại gan, phần lớn liều dùng được thải trừ qua phân ở dạng còn nguyên hoạt tính và chất chuyển hóa, 7 - 10% thải trừ qua thận và khoảng 15% thải trừ qua đường hô hấp. Nửa đời thải trừ khoảng 8 - 13 giờ, kéo dài hơn ở bệnh nhân suy gan hoặc thận hoặc ở trẻ em. Thuốc không bị thải bởi thẩm tách máu qua lọc màng bụng.

Chỉ định

Roxithromycin được chỉ định để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm.

Tương tự erythromycin, roxithromycin được sử dụng cho các trường hợp sau: Viêm ruột nặng do *Campylobacter*, hạ cam, bạch hầu, các bệnh do *Legionella*, viêm kết mạc ở trẻ sơ sinh, ho gà, nhiễm khuẩn đường hô hấp bao gồm viêm phế quản, viêm phổi (do *Mycoplasma*, viêm phổi không điển hình, do *Streptococcus*), viêm xoang. Dùng phối hợp neomycin để dự phòng phẫu thuật đường ruột, phối hợp với các thuốc khác trong phác đồ điều trị bệnh than theo đường hô hấp hoặc tiêu hóa. Ngăn ngừa bạch hầu ở người bệnh không được chủng ngừa và ho gà ở người bệnh không được hoặc được chủng ngừa một phần.

Dùng thay thế khi dị ứng penicilin trong các trường hợp sau: Bệnh do *Actinomyces, Leptospira, Listeria*, nhiễm khuẩn miệng, viêm tai giữa (thường phối hợp với một sulfonamid như sulfafurazol), viêm chậu hông do *Neisseria gonorrhoeae*, viêm họng và nhiễm khuẩn da do *Staphylococcus* hoặc *Streptococcus*. Điều trị ngăn ngừa nhiễm khuẩn do liên cầu nhóm A trong thời kỳ chu sinh, thấp khớp cấp và nhiễm khuẩn ở người bệnh bị cắt lách.

Dùng thay thế cho tetracyclin cho bệnh nhân dị ứng penicilin bị bệnh Lyme giai đoạn sớm là phụ nữ mang thai và trẻ nhỏ, người bị bệnh tả, nhiễm *Chlamydia* hoặc *Chlamydophila*.

Chống chỉ định

Quá mẫn với roxithromycin hoặc với kháng sinh nhóm macrolid khác hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Không dùng đồng thời roxithromycin với alcaloid cựa lõa mạch gây co mạch (dihydroergotamin, ergotamin) do nguy cơ gây hoại tử đầu chi.

Không dùng đồng thời với cisaprid do nguy cơ loạn nhịp thất nghiêm trọng, có thể gây xoắn đỉnh.

Phụ nữ nuôi con bú đang sử dụng cisaprid.

Thận trọng

Không khuyến cáo sử dụng roxithromycin cho người bệnh suy giảm chức năng gan. Trong trường hợp bắt buộc phải sử dụng, cần giảm liều đi một nửa và thường xuyên theo dõi chức năng gan.

Độ an toàn của roxithromycin trên người bệnh suy giảm chức năng thận chưa được xác định và cũng chưa có chế độ hiệu chỉnh liều cụ thể.

Không cần hiệu chỉnh liều roxithromycin khi dùng cho người cao tuổi.

Trong một số trường hợp, các macrolid bao gồm cả roxithromycin có thể làm kéo dài khoảng QT. Vì vậy cần thận trọng khi sử dụng roxithromycin cho người bệnh có hội chứng khoảng QT kéo dài bẩm sinh, người bệnh có yếu tố nguy cơ gây loạn nhịp tim (ví dụ: Hạ kali huyết, hạ magnesi huyết, chậm nhịp tim đáng kể trên lâm sàng), người bệnh đang dùng thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và nhóm III. Cần theo dõi người bệnh trên lâm sàng và điện tâm đồ.

Tương tự như các macrolid khác, roxithromycin có thể làm nặng thêm bệnh nhược cơ.

Thời kỳ mang thai

Để an toàn, tốt nhất là không nên sử dụng roxithromycin cho phụ nữ mang thai. Các dữ liệu trên động vật cho thấy thuốc không gây độc hoặc quái thai, tuy nhiên dữ liệu trên người còn chưa đầy đủ.

Thời kỳ cho con bú

Roxithromycin bài tiết vào sữa với nồng độ tương đương hoặc cao hơn nồng độ thuốc trong huyết tương. Tuy nhiên, nồng độ thuốc trong sữa là không đáng kể so với liều dùng cho trẻ em.

Có thể dùng roxithromycin cho phụ nữ nuôi con bú. Nếu trẻ bú mẹ có biểu hiện trên đường tiêu hóa như tiêu chảy, nhiễm *candida* đường tiêu hóa, cần tạm thời ngừng cho bú hoặc ngừng sử dụng thuốc.

Chống chỉ định sử dụng macrolid cho phụ nữ nuôi con bú nếu trẻ bú mẹ đang dùng cisaprid do nguy cơ tương tác thuốc ở trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Miễn dịch: Phản ứng quá mẫn: Mày đay, phù Quincke, ban xuất huyết, co thắt phế quản, sốc phản vệ.

Da: Phát ban, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell.

Tim mạch: Kéo dài khoảng QT, loạn nhịp thất, rung thất.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt hoa mắt, đau đầu, ảo giác, chứng dị cảm, giảm khứu giác và/hoặc vị giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiêu hóa: Tăng enzym gan trong huyết thanh. Viêm gan ứ mật, triệu chứng viêm tụy (rất hiếm).

Khác: Tăng các vi khuẩn kháng thuốc, bội nhiễm, viêm phổi tăng bạch cầu ưa acid cấp tính.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi gặp các phản ứng nghiêm trọng, cần ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Roxithromycin được dùng uống. Nên uống thuốc trước bữa ăn ít nhất 15 phút.

Người lớn: 150 mg/lần, 2 lần/ngày.

Trẻ em: Cân nặng từ 6 kg đến 40 kg uống 5 - 8 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần.

Đợt điều trị kéo dài không quá 10 ngày.

Tương tác thuốc

So với erythromycin, roxithromycin có ái lực yếu hơn đối với cytochrom P_{450} nên ít gây tương tác hơn.

Cisaprid: Có khả năng gây loạn nhịp trầm trọng. Chống chỉ định phối hợp.

Alcaloid cựa lõa mạch (dihydroergotamin, ergotamin): Roxithromycin ức chế chuyển hóa các thuốc này tại gan, có nguy cơ gây hoại tử đầu chi. Chống chỉ định phối hợp.

Các thuốc kích thích dopamin (bromocriptin, cabergolin, lisurid, pergolid): Roxithromycin làm tăng nồng độ các thuốc này trong huyết tương, tăng khả năng xuất hiện các dấu hiệu của quá liều. Không nên phối hợp roxithromycin và các thuốc này.

Colchicin: Roxithromycin làm tăng tác dụng không mong muốn của colchicin, có nguy cơ dẫn tới tử vong. Không phối hợp hai thuốc.

Thuốc chống đông đường uống: Tăng tác dụng khi dùng đồng thời roxithromycin, gây nguy cơ chảy máu. Cần thường xuyên theo dõi INR. Điều chỉnh liều thuốc chống đông trong quá trình điều trị với kháng sinh macrolid và sau khi ngừng thuốc.

Ciclosporin: Roxithromycin nguy cơ làm tăng nồng độ ciclosporin trong máu, thận trọng khi phối hợp.

Thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và nhóm III, hoặc các thuốc có tác dụng gây ra yếu tố nguy cơ gây loạn nhịp tim (ví dụ: Hạ kali huyết, hạ magnesi huyết, chậm nhịp tim đáng kể trên lâm sàng) khi phối hợp với roxithromycin có nguy cơ gây loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh. Cần theo dõi người bệnh trên lâm sàng và điện tâm đồ.

Làm tăng nhẹ nồng độ trong máu của theophylin, dẫn tới tăng tác dụng, đặc biệt là ở trẻ em.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, ở nhiệt độ dưới 25 ^{o}C

Quá liều và xử trí

Khi xảy ra quá liều: Rửa dạ dày, điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thông tin qui chế

Roxithromycin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agiroxi; Alembic Roxid; Ammedroxi; Axorox-150; Carzepin; Dorolid; Ecogyn; Ikorox-150; Intas Roxitas 150; Ludin; Makrodex; Mekorox 150; Operoxolid 50; Oxicin 150; Philhydrolid; Philhyrolid; PymeRoxitil; Retiminate; Rivex 150; Rocsasyne; Rokzy-150; Roluxe; Roluxe 150; Rom-150; Romiroxin; Romylid; Rotracin; Roxaid; Roximol; Roxiphar; Roxitel; Roxithin; Roxitis-50; Roxl-150; Roxley 150; Roxpor; Roxy-150; Roxylife; Rozcime; Rozimicin; Ruxict; Synrox; Throxi.

SALBUTAMOL
(Dùng trong hô hấp)

Tên chung quốc tế: Salbutamol.

Mã ATC: R03AC02, R03CC02.

Loại thuốc: Thuốc kích thích beta$_2$ giao cảm tác dụng ngắn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bình xịt khí dung salbutamol định liều HFA (Hydrofluoroalkane): 100 microgam/1 lần xịt.
Bình xịt phân bố Clickhaler để hít salbutamol sulfat dưới dạng bột: 90 microgam salbutamol/liều.
Dung dịch để phun sương: 5 mg salbutamol/ml.
Viên nén: 2 mg, 4 mg,
Viên nén giải phóng chậm: 8 mg.
Dung dịch uống: 2 mg/5 ml.
Thuốc tiêm: 0,5 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Salbutamol còn gọi là albuterol (Hoa kỳ) là một amin tổng hợp có tác dụng giống thần kinh giao cảm tác dụng trực tiếp, có trên thị trường dưới dạng salbutamol sulfat. Salbutamol kích thích các thụ thể beta-adrenergic và không có hoặc có rất ít tác dụng đến thụ thể alpha. Các chất chủ vận beta-adrenergic kích thích sản xuất AMP vòng (cAMP) bằng cách hoạt hóa enzym adenyl cyclase. cAMP tăng trong tế bào làm tăng hoạt tính của protein kinase A phụ thuộc cAMP nên ức chế phosphoryl hóa myosin và làm giảm nồng độ calci nội bào, dẫn đến giãn cơ trơn. Tăng nồng độ cAMP nội bào cũng ức chế giải phóng các chất trung gian từ dưỡng bào ở đường thở. Salbutamol có tác dụng kích thích mạnh hơn trên các thụ thể beta-adrenergic trên cơ trơn của phế quản, tử cung và mạch máu (thụ thể beta$_2$) so với tác dụng trên các thụ thể beta-adrenergic ở trên tim (thụ thể beta$_1$). Tuy vậy, số lượng thụ thể beta$_2$ trên tim chiếm 10 - 50%. Tác dụng chính sau khi hít qua miệng hoặc uống salbutamol là giãn phế quản do thư giãn cơ trơn từ khí quản đến tiểu phế quản tận cùng; thuốc cũng có tác dụng giãn mạch ngoại biên yếu và có thể làm giảm một ít huyết áp tâm trương. Salbutamol có tác dụng nhanh trong vài phút và ngắn, kéo dài trong vòng 4 - 6 giờ qua đường hít.

Dược động học:

Hấp thu: Thay đổi tuỳ theo đường dùng:

Sau khi hít qua miệng, salbutamol hấp thu từ đường hô hấp trong vài giờ. Ở người hen dùng dung dịch hít salbutamol sulfat, dưới 20% của một liều thuốc duy nhất được hấp thu khi cho theo thở ngắt quãng áp lực dương (IPPB) hoặc phun sương; lượng còn lại của liều tìm thấy trong bình phun sương, máy và không khí thở ra. Lượng thuốc cung cấp cho phổi phụ thuộc vào các yếu tố của người bệnh, tia phun sương và áp lực phun. Đa số liều hít qua miệng được nuốt và hấp thu qua đường tiêu hóa. Khi dùng một dung dịch salbutamol gắn phóng xạ nhỏ giọt trực tiếp vào phế quản qua ống nội soi phế quản, salbutamol gắn phóng xạ đạt tối đa trong huyết tương trong vòng 10 phút; tuy vậy, ở các nghiên cứu khác, sau khi hít salbutamol qua miệng, nồng độ đỉnh salbutamol trong huyết tương đạt được trong vòng 2 - 5 giờ.

Sau khi cho một liều salbutamol 3 mg qua phun sương ở người lớn, nồng độ đỉnh salbutamol trong huyết tương đạt được 2,1 nanogam/ml trong vòng 0,5 giờ. Khí đẩy tetrafluoroethan hấp thu rất nhanh kèm theo thời gian đạt được nồng độ đỉnh rất ngắn. Trong một nghiên cứu về sinh khả dụng của một liều đơn ở người lớn khoẻ mạnh dùng salbutamol có liều định lượng hoặc khí dung hít salbutamol sulfat, kết quả cho thấy nồng độ tương tự salbutamol thấp trong máu đối với hai chế phẩm.

Sau khi dùng một liều đơn dung dịch uống 4 mg salbutamol cho người lớn khoẻ mạnh, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được 18 nanogam/ml. Ở người khoẻ mạnh, nồng độ salbutamol ổn định trong huyết tương đạt được trong vòng 2 ngày khi dùng viên nén thông thường hoặc viên nén giải phóng chậm.

Salbutamol sulfat hấp thu nhanh và tốt sau khi uống. Sinh khả dụng khi uống viên salbutamol sulfat giải phóng chậm bằng khoảng 80% sinh khả dụng của viên thường khi dùng liều đơn. Thức ăn làm giảm tốc độ hấp thu viên salbutamol sulfat giải phóng chậm. Tuy viên giải phóng chậm chưa được nghiên cứu ở trẻ em, ngoại suy từ dữ liệu nghiên cứu người lớn cũng cho thấy sinh khả dụng của viên thường và viên giải phóng chậm tương tự khi ở trạng thái ổn định và sinh khả dụng giảm khi dùng liều đơn. Nồng độ đỉnh salbutamol huyết tương đạt được trong vòng 2,5 và 2 giờ sau khi dùng viên thường và dung dịch uống, đối với từng thứ. Nồng độ đỉnh salbutamol huyết tương đạt được trong vòng 6 giờ sau khi dùng viên salbutamol giải phóng chậm.

Salbutamol tiêm dưới da đạt nồng độ đỉnh hầu như tức thì, nhanh hơn uống. Sinh khả dụng 100%, 20 - 30% liều được chuyển hóa.

Giãn phế quản bắt đầu trong vòng 5 - 15 phút sau khi hít qua miệng salbutamol hoặc salbutamol sulfat qua khí dung có định liều hoặc qua một máy hít đặc biệt qua miệng. Tác dụng tối đa trong 0,5 - 3 giờ và thường kéo dài từ 2 đến 5 giờ. Giãn phế quản thường bắt đầu trong vòng 5 phút sau khi phun sương salbutamol, tác dụng tối đa khoảng 1 - 2 giờ và thường kéo dài 3 - 4 giờ, đôi khi tới 6 giờ hoặc lâu hơn. Tác dụng giãn phế quản nhanh được cho là do tác dụng tại chỗ của salbutamol.

Giãn phế quản bắt đầu trong vòng 30 phút sau khi uống viên thường, tác dụng tối đa 2 - 3 giờ và có thể kéo dài tới 4 - 6 giờ. Thời gian tác dụng của viên giải phóng chậm salbutamol sulfat kéo dài tới 12 giờ, của dung dịch salbutamol sulfat uống kéo dài tới 6 giờ.

Phân bố: Nghiên cứu trên động vật cho thấy salbutamol qua hàng rào máu - não, nồng độ ở não đạt khoảng 5% nồng độ huyết tương. Ở các tuyến ngoài hàng rào máu - não (tuyến tùng, yên), thuốc đạt nồng độ gấp 100 lần nồng độ trong toàn não bộ. Salbutamol qua nhau thai nhưng không rõ có vào sữa mẹ không.

Thải trừ: Salbutamol qua chuyển hóa bước đầu ở gan và có thể cả ở thành ruột nhưng không chuyển hóa ở phổi; chất chuyển hóa chính là chất liên hợp sulfat không có hoạt tính.

Salbutamol thải trừ nhanh, chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa và không đổi; một tỷ lệ nhỏ thải trừ qua phân.

Nửa đời huyết tương salbutamol dao động từ 4 đến 6 giờ.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng cơn hen cấp tính.

Điều trị triệu chứng đợt kịch phát trong bệnh hen hoặc bệnh phế quản mạn tính tắc nghẽn còn phục hồi được.

Dự phòng cơn hen do gắng sức.

Thăm dò chức năng hô hấp để kiểm tra tính phục hồi của tắc phế quản.

Chống chỉ định

Dị ứng với một trong các thành phần của thuốc.

Chống chỉ định dùng salbutamol phối hợp cố định với ipratropium bromid cho người có tiền sử mẫn cảm với lecithin đậu nành hoặc thực phẩm có liên quan đến đậu nành, đậu phộng.

Điều trị dọa sẩy thai trong 3 - 6 tháng đầu mang thai.

Thận trọng

Liệu pháp hít qua miệng các thuốc chủ vận beta$_2$ tác dụng ngắn chủ yếu điều trị chống co thắt phế quản trong bệnh tắc đường thở còn hồi phục được, không được dùng thường xuyên (4 lần hàng ngày) cho người hen để *điều trị duy trì.* Nếu phải duy trì thường xuyên salbutamol tác dụng ngắn (4 lần hàng ngày) thì phải điều trị duy trì lâu dài corticosteroid hít và chỉ dùng thuốc chủ vận beta$_2$ tác dụng ngắn (salbutamol) để điều trị cơn hen cấp.

Dùng quá mức hoặc dùng lâu dài khí dung một số amin giống thần kinh giao cảm có thể dẫn đến nhờn (quen) thuốc. Nếu cơn hen vẫn còn (không cắt được) với liều trước đây có tác dụng, cần phải đánh giá lại vì bệnh hen đã nặng lên, đòi hỏi phải thay cách điều trị. Tử vong đã xảy ra, nguyên nhân chính xác chưa rõ, có thể do cơn hen nặng, thiếu oxy dẫn đến ngừng tim.

Cần chú ý đến co thắt phế quản nghịch thường do dùng salbutamol hít qua miệng.

Điều trị salbutamol có thể gây giảm kali huyết, có thể gây tác dụng xấu đến tim.

Phải dùng thận trọng salbutamol cho người mẫn cảm với các amin giống thần kinh giao cảm, cường giáp, đái tháo đường, động kinh hoặc bệnh tim mạch bao gồm suy mạch vành, loạn nhịp tim, tăng huyết áp.

Các bình hít salbutamol có thể gây nghiện, đặc biệt đối với trẻ em bị hen hoặc không, được coi là do tác dụng của kích thích giao cảm và tác dụng của chất đẩy fluorocarbon. Dùng bình không có fluorocarbon có thể làm giảm được tác dụng của fluorocarbon nhưng không ngăn được kích thích thần kinh giao cảm. Cơ quan chống doping thể thao trên thế giới cấm dùng tất cả các thuốc chủ vận $beta_2$ cho các vận động viên trong và ngoài thi đấu, dựa trên cơ sở cho rằng điều này có thể làm tăng hiệu suất thi đấu.

Thời kỳ mang thai

Salbutamol đã được chứng minh gây quái thai ở chuột khi tiêm dưới da với liều tương ứng gấp 14 lần liều khí dung ở người. Nhà sản xuất cho rằng chỉ nên dùng khi lợi nhiều hơn hại. Trong thời gian đưa ra thị trường, một số dị dạng bẩm sinh gồm có hở hàm ếch hoặc khuyết tật ở các chi đã được báo cáo ở con của người bệnh đã được điều trị bằng salbutamol nhưng mối liên quan giữa dùng salbutamol và xuất hiện dị tật bẩm sinh chưa được xác định. Trong lâm sàng, đã có một thời gian dài dùng salbutamol trong khi mang thai, để có thể kết luận tính vô hại của salbutamol dùng khi mang thai. Như vậy, có thể dùng salbutamol hít hoặc tiêm khi mang thai. Dùng salbutamol khi mang thai, nhịp tim thai và mẹ có thể nhanh, rất hãn hữu kéo dài khi sinh. Glucose huyết rất hiếm bị rối loạn sau khi sinh. Khi dùng thuốc trước khi chuyển dạ, cần chú ý đến tác dụng dãn mạch ngoại biên của các thuốc chủ vận $beta_2$ và đờ tử cung.

Chưa có công trình nghiên cứu quy mô nào ở người mang thai. Tuy vậy, khi dùng cần thận trọng.

Thời kỳ cho con bú

Các thuốc kích thích beta có bài tiết vào sữa mẹ, có thể làm đứa trẻ bú mẹ có tim đập nhanh và tăng glucose huyết. Nên thận trọng khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung ít gặp ADR khi dùng các liều điều trị dạng khí dung.

Thường gặp, ADR >1/100

Tuần hoàn: Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh.

Cơ - xương: Run đầu ngón tay.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Hô hấp: Co thắt phế quản, khô miệng, họng bị kích thích, ho và khản tiếng.

Chuyển hóa: Hạ kali huyết.

Cơ - xương: Chuột rút.

Thần kinh: Dễ bị kích thích, nhức đầu.

Phản ứng quá mẫn: Phù, nổi mày đay, hạ huyết áp, trụy mạch.

Salbutamol dùng theo đường uống hoặc tiêm có thể dễ gây run cơ, chủ yếu ở các đầu chi, hồi hộp, nhịp xoang nhanh. Tác dụng này ít thấy ở trẻ em. Dùng liều cao có thể gây nhịp tim nhanh. Cũng đã thấy có các rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn). Khi dùng khí dung, có thể gây co thắt phế quản (phản ứng nghịch thường).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Muốn tránh miệng, họng bị kích thích, nên súc miệng sau khi hít thuốc.

Giảm liều dùng hoặc ngừng dùng.

Dùng các chế phẩm phối hợp salbutamol - ipratropium.

Có thể giảm nguy cơ gây co thắt phế quản nghịch thường bằng cách điều trị phối hợp với corticosteroid hít.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Salbutamol sulfat có thể uống hoặc hít qua miệng thông qua bình xịt có liều định lượng sẵn hoặc qua phun sương. Salbutamol phối hợp cố định với ipratropium bromid dùng qua bình khí dung có liều định lượng hoặc qua phun sương. Viên giải phóng chậm salbutamol sulfat không được nhai hoặc nghiền nát.

Dùng khí dung định liều hít qua miệng: Để đạt hiệu quả cao, phải hướng dẫn cẩn thận cách dùng. Trước khi dùng, phải lắc kỹ bình khí dung. Bình khí dung phải phun thử vào không khí (tránh phun vào mặt) 3 hoặc 4 lần tuỳ theo biệt dược trước khi dùng lần đầu hoặc sau khi không dùng một thời gian dài (quá 2 tuần). Nếu đánh rơi, cũng phải phun thử lại.

Sau khi lắc bình, mở nắp bảo vệ đầu ngậm và đặt cần ở vị trí cao, người bệnh phải thở ra bình thường; cho đầu ngậm vào miệng và ngậm môi xung quanh. Một liều salbutamol được cung cấp vào phổi khi người bệnh hít vào sâu qua đầu ngậm. Nhịn thở vài giây sau mỗi lần hít vào. Sau khi dùng, cần đẩy phải được đặt vào vị trí đóng và nắp bảo vệ phải được đặt trở lại trên đầu ngậm. Sau khi dùng xong, phải vệ sinh lau chùi đầu ngậm.

Phun sương hít qua miệng, dùng dung dịch salbutamol sulfat đậm đặc: Rút một thể tích thích hợp dung dịch đậm đặc vào một ống nhỏ giọt đặc biệt có đánh dấu kèm theo mỗi lọ thuốc và sau đó đổ vào bình chứa của máy phun sương. Sau đó, thêm vào bình chứa một lượng thích hợp dung dịch natri clorid 0,9% để có tổng thể tích pha loãng 3 ml. Nếu dung dịch đậm đặc salbutamol sulfat thay đổi màu hoặc vẩn đục, phải loại bỏ.

Để truyền tĩnh mạch liên tục, pha loãng để có được nồng độ 200 microgam/ml với glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%; nếu phải hạn chế đưa dịch vào cơ thể, có thể không cần pha loãng khi truyền qua cathete tĩnh mạch trung tâm.

Để pha tiêm tĩnh mạch, pha loãng để có được nồng độ 50 microgam/ml với dung dịch tiêm glucose 5%, natri clorid 0,9%, hoặc nước để tiêm.

Liều lượng:

Khí dung định liều hít qua miệng:

Liều lượng sau đây được tính theo salbutamol, 1,2 mg salbutamol sunfat tương đương với 1 mg salbutamol.

Điều trị cơn hen cấp (cơn co thắt phế quản): Ngay khi có triệu chứng đầu tiên, dùng bình xịt khí dung chứa hỗn dịch salbutamol 100 microgam/liều (dưới dạng salbutamol sulfat 120 microgam/liều) hoặc chứa salbutamol 90 microgam/liều (dưới dạng bột salbutamol sulfat 110 microgam/liều) cho người bệnh hít 1 đến 2 lần hít. Liều này thường đủ; nếu các triệu chứng không hết, có thể vài phút sau cho hít lại, cho tới 4 lần/ngày.

Dự phòng cơn co thắt phế quản do gắng sức: Cho 2 xịt 15 - 30 phút trước khi gắng sức.

Hít qua phun sương: Liều ban đầu đối với người lớn và trẻ em 2 - 12 tuổi cân nặng ít nhất 15 kg là 2,5 mg, 3 hoặc 4 lần/ngày. Trẻ em 2 - 12 tuổi có thể dùng liều ban đầu thấp hơn, như 0,63 mg hoặc 1,25 mg, 3 hoặc 4 lần/ngày. Nhà sản xuất không khuyến cáo dùng nhiều lần hoặc dùng liều cao. Đối với trẻ em 2 đến 12 tuổi cân nặng dưới 15 kg mà cần liều salbutamol dưới 2,5 mg, phải dùng dung dịch hít salbutamol 0,5% để chuẩn bị liều thích hợp. Có thể

dùng chế phẩm trẻ em dùng liều đơn chứa 0,63 mg hoặc 1,25 mg salbutamol cho mỗi 3 ml.

Liều thông thường ban đầu của dung dịch salbutamol hít liều đơn qua phun sương để điều trị triệu chứng đợt cấp co thắt phế quản ở người lớn và thiếu niên từ 12 tuổi trở lên là 2,5 mg, 3 hoặc 4 lần/ngày. Ở người bệnh dùng salbutamol phun sương, tốc độ lưu lượng máy phun phải được điều chỉnh để salbutamol được cung cấp trong một thời gian khoảng 5 - 15 phút. Nhà sản xuất không khuyến cáo dùng liều cao hơn 2,5 mg hoặc dùng nhiều hơn 4 lần/ngày. Lúc đó phải đi khám bệnh ngay.

Uống: (thường ưa dùng đường hít hơn):

Người lớn > 18 tuổi: 4 mg (người cao tuổi và người nhạy cảm với thuốc, 2 mg) ngày uống 3 - 4 lần; tối đa một liều 8 mg (nhưng không chắc đã thêm hiệu quả hoặc dung nạp được).

Trẻ em 1 tháng - 2 năm tuổi: 100 microgam/kg (tối đa 2 mg), ngày 3 - 4 lần.

Trẻ em 2 - 6 tuổi: 1 - 2 mg/lần, ngày 3 - 4 lần.

Trẻ em từ 6 - 12 tuổi: 2 mg/lần, ngày 3 - 4 lần.

Trẻ từ 12 - 18 tuổi: 2 - 4 mg/lần, ngày 3 - 4 lần.

Tiêm: Salbutamol tiêm thường thực hiện ở bệnh viện và không khuyến cáo dùng cho trẻ em. Người lớn: Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, 500 microgam, tiêm lặp lại cách nhau 4 giờ khi cần. Tiêm tĩnh mạch chậm 250 microgam trong 5 phút (pha loãng tới nồng độ 50 microgam/ml), lặp lại nếu cần. Người lớn: 250 microgam, truyền tĩnh mạch dung dịch 5 mg/500 ml (10 microgam/ml) với tốc độ 3 - 5 microgam/phút, phụ thuộc vào từng bệnh, lặp lại nếu cần. Trẻ 1 tháng - 2 tuổi, 5 microgam/kg một liều đơn. Trẻ từ 2 - 18 tuổi, 15 microgam/kg (tối đa 250 microgam) một liều đơn.

Truyền tĩnh mạch liên tục:

Người lớn: 250 microgam, truyền tĩnh mạch dung dịch 5 mg/500 ml (10 microgam/ml) với tốc độ 3 - 20 microgam/phút, phụ thuộc vào từng người bệnh, lặp lại nếu cần.

Trẻ em từ 1 tháng - 18 tuổi: 1 - 2 microgam/kg/phút, điều chỉnh liều tuỳ theo đáp ứng và tần số tim, cho tới tối đa 5 microgam/kg/phút. Nếu liều cao hơn 2 microgam/kg/phút, phải thực hiện ở phòng điều trị tăng cường.

Tương tác thuốc

Atomoxetin: Tăng nguy cơ tác dụng phụ tim mạch khi tiêm salbutamol cùng với atomoxetin.

Digoxin: Salbutamol có khả năng làm giảm nồng độ digoxin huyết tương.

Methyldopa: Tụt huyết áp cấp khi truyền salbutamol cùng với methyldopa.

Các thuốc khác: Acetazolamid, corticosteroid, thuốc lợi tiểu quai, thiazid, theophylin: Tăng nguy cơ giảm kali huyết khi dùng liều cao thuốc giống thần kinh giao cảm $beta_2$.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc phải đựng trong đồ chứa kín, tránh ánh sáng.

Nhiệt độ bảo quản: Khí dung salbutamol sulfat cùng hydrofluoroalkan là 15 - 25 °C. Dung dịch phun sương salbutamol sulfat là 2 - 25 °C hoặc 15 - 30 °C tuỳ theo nhà sản xuất. Viên nén salbutamol sulfat là 15 - 30 °C. Viên nén giải phóng chậm là 20 - 25 °C. Dung dịch uống salbutamol sulfat là 20 - 25 °C hoặc 2 - 30 °C tuỳ theo nhà sản xuất. Thuốc tiêm là dưới 25 °C.

Dung dịch đậm đặc salbutamol sulfat hít qua miệng (0,5%) phải bỏ đi nếu thấy đổi màu hoặc vẩn đục. Dung dịch salbutamol sulfat để phun sương (đơn vị dùng một liều) phải bỏ đi nếu biến màu.

Tương kỵ

Không được pha thêm, trộn thêm bất kỳ một thứ thuốc nào khác vào salbutamol hay vào dung dịch có salbutamol dùng để tiêm truyền.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Trong trường hợp dùng thuốc quá liều gây ngộ độc, tùy theo mức độ nặng nhẹ có thể biểu hiện một số các triệu chứng như: khó chịu, nhức đầu, hoa mắt, chóng mặt, buồn nôn, bồn chồn, run các đầu chi, tim đập nhanh, loạn nhịp tim, thay đổi huyết áp, co giật, có thể hạ kali huyết.

Xử trí: Nếu ngộ độc nặng: ngừng dùng salbutamol ngay. Rửa dạ dày (nếu dùng loại thuốc uống), điều trị các triệu chứng. Cho thuốc chẹn beta (ví dụ metoprolol tartrat) nếu thấy cần thiết và phải thận trọng vì có nguy cơ dẫn đến co thắt phế quản. Việc điều trị phải được tiến hành trong bệnh viện.

Ngộ độc nhẹ: Những trường hợp dùng salbutamol khí dung với liều cao hơn nhiều so với liều cần dùng thường gặp ở những người bệnh bị hen nặng lên hoặc có biến chứng. Cần phải khám ngay, thay đổi cách điều trị và có thể phải nhập viện.

Thông tin qui chế

Salbutamol sulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Amesalbu; Asbuline 5; Asthalin Inhaler; Asthasal HFA; Brontalin; Buto-Asma; Cybutol 200; Docolin; Hasalbu; Hivent; Newvent; Sabumax; Salbid-2; Salbucare; Salbufar; Salbules; Salbuthepharm; Salbutral; Salvent; Servitamol; Sulmolife; Suvenim; Ventamol; Ventolin; Vettocilin; Vinsalmol; Zensalbu.

SALBUTAMOL
(Dùng trong sản khoa)

Tên chung quốc tế: Salbutamol.

Mã ATC: R03AC02, R03CC02.

Loại thuốc: Thuốc kích thích thụ thể $beta_2$ giao cảm, tác dụng nhanh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng các dạng thuốc được tính theo salbutamol:

Viên nén: 2 mg, 4 mg;

Thuốc tiêm: 0,5 mg/1 ml; 1 mg/ml; 5 mg/5 ml.

Đạn trực tràng: 1 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Salbutamol còn gọi là albuterol (Hoa kỳ) là một amin tổng hợp có tác dụng giống thần kinh giao cảm, kích thích beta-adrenergic đặc hiệu đối với $beta_2$ adrenergic hơn so với isoprenalin. Khi cho theo đường tiêm, tính đặc hiệu tương đối giảm khi tăng liều.

Kích thích $beta_2$- adrenergic gây giãn cơ trơn của phế quản, tử cung và cơ xương mạch máu. Salbutamol khi tiêm tĩnh mạch gây thư dãn tử cung trong đa số trường hợp, nhưng khởi đầu tác dụng khác nhau và phụ thuộc vào liều dùng. Salbutamol có một số tác dụng về chuyển hóa thông qua kích thích thụ thể $beta_2$. Tiêm tĩnh mạch salbutamol gây ra tăng nhiều nồng độ acid béo không este hóa và cũng tăng nồng độ insulin. Nồng độ lactat tăng đáng kể và nồng độ glucose trong huyết tương tăng nhẹ. Giải phóng insulin được coi là do kích thích thụ thể $beta_2$ và không do nồng độ glucose huyết tương tăng, nồng độ này chỉ tăng nhẹ và sau khi tăng insulin. Salbutamol tiêm tĩnh mạch cũng làm tụt nồng độ K^+ huyết tương do kali di chuyển vào trong tế bào kết hợp với tăng nồng độ glucose và insulin. Khi tiêm tĩnh mạch liều cao, kích thích thụ thể $beta_1$ gây tác dụng tăng lực co cơ và tăng tần số tim.

Cơ chế tác dụng: Salbutamol kích thích các thụ thể beta và có ít hoặc không có tác dụng đến các thụ thể alpha. Các chất chủ vận

beta kích thích sản xuất cAMP bằng cách hoạt hóa enzym adenyl cyclase. AMP vòng là chất trung gian cho nhiều đáp ứng tế bào. Tăng cAMP trong tế bào làm tăng hoạt tính của protein kinase A phụ thuộc cAMP, ức chế phosphoryl hóa myosin và làm giảm nồng độ Ca^{++} trong tế bào, dẫn đến làm dãn cơ trơn của tử cung cũng như của phế quản. Các cơ chế tương tự thúc đẩy giải phóng insulin và tiêu glycogen. Tăng acid béo tự do và di chuyển kali được coi là hậu quả. Tăng nồng độ cAMP trong tế bào cũng ngăn cản giải phóng histamin, SRS-A và các chất trung gian khác của đáp ứng dị ứng từ các dưỡng bào.

Dược động học: Tiêm tĩnh mạch trực tiếp salbutamol cho nồng độ đỉnh tức thì, tiếp theo là giảm theo luật hàm số mũ. Khoảng 3/4 liều tiêm được thận đào thải, đa số dưới dạng thuốc không chuyển hóa. (xem thêm chuyên luận Salbutamol dùng trong đường hô hấp).

Các thuốc ức chế tử cung co bóp (bao gồm cả salbutamol) trì hoãn chuyển dạ sớm. Thuốc được dùng với mục đích tránh gây tổn hại cho thai nhi, nhưng chưa có chứng cứ thỏa đáng nào cho thấy thuốc đã làm giảm tử vong. Lợi ích lớn nhất thu được là làm chậm chuyển dạ đẻ để dùng liệu pháp corticosteroid có tác dụng đối với phổi thai nhi hoặc có thời gian chuyển bà mẹ đến một trung tâm tăng cường chăm sóc trẻ sơ sinh thiếu tháng. Salbutamol có thể làm chậm chuyển dạ đẻ ít nhất 48 giờ. Phải tránh điều trị kéo dài vì tăng nguy cơ cho mẹ sau 48 giờ, thiếu chứng cứ có lợi nếu điều trị thêm; do đó, không khuyến cáo điều trị duy trì.

Chỉ định

Thuốc được chỉ định một thời gian ngắn trong chuyển dạ sớm khi không có biến chứng và xảy ra từ tuần thứ 24 đến 33 của thai kỳ, mục đích làm chậm thời gian sinh để có thời gian cho liệu pháp corticosteroid có tác dụng đối với phát triển của phổi thai nhi hoặc để có thể chuyển người mẹ đến một đơn vị có chăm sóc tăng cường trẻ sơ sinh.

Chống chỉ định

Tuyệt đối: Mẫn cảm với thuốc hoặc một trong các thành phần của thuốc.

Liên quan đến ức chế co bóp tử cung: Nhiễm khuẩn nước ối; xuất huyết tử cung; tiếp tục mang thai, nếu tiếp tục mang thai có thể gây nguy cơ cho mẹ hoặc con (đặc biệt trong trường hợp vỡ ối sớm, cổ tử cung mở trên 4 cm; cuống rốn bị ép; suy thai…); tuy thuốc có thể dùng trong trường hợp dọa chuyển dạ sớm, thuốc này không được dùng trong dọa sẩy thai.

Liên quan đến tác dụng tim - mạch của salbutamol sulfat:

Bệnh tim nặng, tiền sử bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc yếu tố nguy cơ nặng bệnh tim thiếu máu cục bộ.

Nhiễm độc giáp. Đái tháo đường, giảm kali huyết, tăng calci huyết, suy thận.

Tăng huyết áp nặng hoặc chưa kiểm soát được.

Tiền sản giật, sản giật.

Tương đối: Dùng cùng halothan (xem mục Tương tác thuốc).

Thận trọng

Phù phổi cấp đã xảy ra, trong và ngay sau khi điều trị dọa chuyển dạ sớm bằng các thuốc tác dụng giống $beta_2$ tiêm, khi có các yếu tố thuận lợi: Bệnh tim từ trước, nhiễm khuẩn nước ối, sinh đẻ nhiều lần, ứ dịch, dùng kết hợp corticosteroid. Phải giám sát tình trạng giữ nước và chức năng tim - phổi. Phải theo dõi lượng nước tiểu để kiểm tra ứ dịch, đặc biệt khi truyền thuốc tác dụng giống $beta_2$. Nên dùng bơm tiêm điện, nếu có thể. Tiêm các thuốc tác dụng giống $beta_2$ không phải bao giờ cũng vô hại, thuốc có thể làm xuất hiện một bệnh lý tim có từ trước nhưng chưa biết.

Trước khi điều trị, phải đánh giá trước lợi ích trên nguy cơ: Trong trường hợp cường giáp, bệnh tim mạch, đặc biệt bệnh cơ tim tắc nghẽn, rối loạn động mạch vành, rối loạn nhịp tim, tăng huyết áp. Nếu có đái tháo đường, phải tăng theo dõi glucose huyết, đặc biệt khi phối hợp với corticosteroid, khi phối hợp với các thuốc làm giảm kali (tăng nguy cơ giảm kali huyết).

Trong khi điều trị, trường hợp sản khoa, phải theo dõi chặt tại bệnh viện: Điện tim đồ, tần số tim (không được quá 140/nhịp phút), huyết áp, nhịp tim thai, nhưng chú ý, có thể làm xuất hiện cơn co tử cung. Theo dõi giảm kali huyết. Nếu gây mê hoặc gây tê ngoài màng cứng, phải chú ý đến tác dụng dãn mạch ngoại biên của các thuốc giống $beta_2$ và đờ tử cung.

Theo dõi trẻ sơ sinh: Nhịp tim thai thường nhanh song song với nhịp tim nhanh của mẹ nhưng rất ít khi kéo dài tới khi sinh. Glucose huyết cũng ít khi bị rối loạn sau khi sinh.

Thể thao: Test kiểm tra chống doping có phản ứng dương tính.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu salbutamol trên động vật không chứng minh được tác dụng gây quái thai hoặc độc cho thai. Trong lâm sàng, phân tích một số lớn phụ nữ mang thai dùng salbutamol cũng không phát hiện được trường hợp nào dị dạng hoặc độc cho thai. Do đó, trong điều kiện bình thường, có thể dùng salbutamol nếu cần.

Thời kỳ cho con bú

Các thuốc kích thích beta có bài tiết vào sữa mẹ, có thể làm đứa trẻ bú mẹ có tim đập nhanh và tăng glucose huyết. Nên thận trọng khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Salbutamol dùng trong sản khoa thường được sử dụng theo đường tiêm và có thể ít được dung nạp tốt.

Thường gặp, ADR >1/100

Tuần hoàn: Nhịp xoang nhanh ở mẹ và/hoặc ở thai, đánh trống ngực.

Toàn thân: Đổ mồ hôi, nhức đầu.

Cơ - xương: Run (đặc biệt run tay).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn).

Toàn thân: Chóng mặt, bồn chồn, mất ngủ.

Cơ xương: Chuột rút.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Chuyển hóa: Hạ kali huyết, tăng đường huyết (phục hồi được).

Phản ứng quá mẫn: Mày đay, phù, phù phổi.

Đã nhận thấy trong một số trường hợp có thể xuất hiện phù phổi cấp trong lúc điều trị hoặc ngay sau điều trị chuyển dạ sớm bằng các thuốc kích thích beta tiêm. Các yếu tố làm tăng nguy cơ này là: Có bệnh tim từ trước, nhiễm khuẩn nước ối, sinh đẻ nhiều lần, đa ối, có dùng corticoid kết hợp. Để phòng ngừa, cần phải theo dõi cân bằng nước - điện giải, chức năng tim phổi (nghe tim phổi, nhịp tim, huyết áp). Theo dõi lượng nước tiểu trong 24 giờ (phải chính xác) cho biết người bệnh có bị ứ nước không, nhất là trong trường hợp truyền thuốc. Điều này cũng góp phần đánh giá cân bằng nước - điện giải. Dùng bơm tiêm điện có ưu điểm là hạn chế thể tích dịch phải truyền, vì vậy làm giảm nguy cơ phù phổi. Nếu nghi ngờ có phù phổi, thì phải ngừng thuốc và xử trí ngay.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Dùng ống 0,5 mg/ml không pha loãng để tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, nhưng phải pha loãng để tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền.

Ống 5 mg/5 ml (Ventolin chỉ dùng cho sản khoa) phải pha loãng trước khi dùng và chỉ để truyền tĩnh mạch. Pha với 500 ml dung dịch natri clorid 0,9% tiêm, dextrose tiêm hoặc natri clorid và dextrose tiêm. Pha chế:

Liều mong muốn	Số ống 5 mg/ 5 ml dùng cho sản khoa/500 ml dung dịch pha loãng	Nồng độ	Tốc độ truyền (giọt/phút) (20 giọt = 1 ml)
10 microgam/ phút	1	10 microgam/ ml	20
20 microgam/ phút	2	20 microgam/ ml	20
20 microgam/ phút	3	30 microgam/ ml	20
40 microgam/ phút	4	40 microgam/ ml	20
50 microgam/ phút	5	50 microgam/ ml	20

Sau khi pha loãng, dung dịch phải dùng trong vòng 24 giờ.

Liều lượng:

Điều trị cấp cứu: Sản phụ phải nằm bệnh viện, nghỉ ngơi, nằm nghiêng bên trái. Trước khi tiêm hoặc đặt ống tiêm truyền, nên làm một điện tim đồ. Phải chú ý đặc biệt đến chức năng tim - phổi và cân bằng nước - điện giải. Theo dõi thường xuyên mạch, huyết áp của bà mẹ và điều chỉnh tốc độ truyền để mạch phải ở dưới 140 nhịp/phút.

Nếu có thể, nên dùng bơm tiêm điện để hạn chế lượng dịch đưa vào cơ thể, tránh nguy cơ phù phổi cấp tuy hiếm. Phải ngừng ngay tiêm truyền khi bắt đầu có biểu hiện phù phổi hoặc thiếu máu cơ tim.

Nếu truyền dịch, tốc độ truyền không được vượt quá 15 - 20 giọt/ phút, để không vượt 1,5 lít tổng lượng truyền trong 24 giờ. Lúc đó, chuẩn bị pha một dung dịch nồng độ 20 microgam/ml bằng cách pha 10 ống salbutamol 0,5 mg/ml, tức là 5 mg salbutamol vào 250 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%. Bất luận cách dùng nào, lưu lượng ban đầu là 15 - 20 microgam/phút (15 tới 20 giọt/phút trong trường hợp truyền có nồng độ 20 microgam/ml). Lưu lượng này có thể tăng dần, từng nấc từ 5 đến 10 microgam/phút cách nhau 10 phút.

Theo quy tắc chung, lưu lượng duy trì hiệu quả phải thấp hơn lưu lượng ban đầu và trung bình nằm giữa 10 và 20 microgam/phút.

Vẫn duy trì lưu lượng trong giờ tiếp theo tử cung ngừng cơn co bóp, sau đó giảm tới liều tối thiểu hiệu quả để duy trì kết quả này cho đến ngày hôm sau.

Điều trị duy trì bằng: Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp: 1 ống salbutamol 0,5 mg/ml 4 lần mỗi ngày; uống salbutamol viên 2 mg 4 lần/ngày; trực tràng: Salbutamol, viên đạn 1 mg.

Trong một số trường hợp, thí dụ tử cung tăng co bóp mạnh, có thể tiêm trực tiếp tĩnh mạch chậm 100 microgam, tức là 1/5 ống đã được pha loãng.

Tương tác thuốc

Không nên kết hợp với halothan, vì làm tử cung đờ thêm và tăng nguy cơ chảy máu; ngoài ra còn có thể gây loạn nhịp tim nặng do làm tăng phản ứng lên tim. Nếu phải gây mê bằng halothan, thì tạm ngừng điều trị salbutamol.

Phải thận trọng khi dùng phối hợp với các thuốc chống đái tháo đường, vì thuốc kích thích beta làm tăng đường huyết. Nếu phối hợp, phải tăng cường theo dõi máu và nước tiểu. Có thể chuyển sang dùng insulin.

Độ ổn định và bảo quản

Tránh ánh sáng. Dung dịch có thuốc sau khi pha xong phải được dùng trong 24 giờ. Thuốc đạn phải được để ở nơi có nhiệt độ dưới 25 °C, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Dung dịch dùng để pha thuốc: Dung dịch đẳng trương natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose đẳng trương 5% hoặc hỗn hợp dung dịch natri clorid 0,9% và dung dịch glucose 5% nhưng nên tránh pha loãng với dung dịch natri clorid.

Không pha, trộn thêm bất kỳ một thứ thuốc nào khác vào thuốc tiêm hay dung dịch truyền có thuốc salbutamol.

Quá liều và xử trí

Khi dùng thuốc quá liều, các triệu chứng sau tăng lên: Tim đập nhanh, huyết áp thấp, run, toát mồ hôi, vật vã. Để điều trị quá liều, có thể cho thuốc ức chế beta nếu cần thiết. Cần tăng cường theo dõi ở người bị hen, bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn, đái tháo đường và suy tim.

Thông tin qui chế

Salbutamol sulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Amesalbu; Asbuline 5; Asthalin Inhaler; Asthasal HFA; Brontalin; Buto-Asma; Cybutol 200; Docolin; Hasalbu; Hivent; Newvent; Sabumax; Salbid-2; Salbucare; Salbufar; Salbules; Salbuthepharm; Salbutral; Salvent; Servitamol; Sulmolife; Suvenim; Ventamol; Ventolin; Vettocilin; Vinsalmol; Zensalbu.

SALMETEROL

Tên chung quốc tế: Salmeterol.

Mã ATC: R03AC12.

Loại thuốc: Thuốc kích thích chọn lọc beta$_2$ giao cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bình xịt khí dung 25 microgam/liều xịt, bình 120 liều.

Bột khô để xịt qua miệng, 50 microgam/liều xịt, đĩa gồm 28 hoặc 60 liều.

Thuốc được dùng dưới dạng salmeterol xinafoat.

Hàm lượng và liều lượng tính theo salmeterol base.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Salmeterol là thuốc kích thích chọn lọc beta$_2$ giao cảm tác dụng kéo dài. *In vitro* và *in vivo*, tính chọn lọc của salmeterol đối với thụ thể beta$_2$ so với thụ thể beta$_1$ gấp khoảng 50 - 60 lần so với albuterol và gấp khoảng 10 000 lần so với isoproterenol. Thuốc kích thích adenyl cyclase làm tăng AMP vòng nội bào, dẫn tới giãn cơ trơn phế quản, đồng thời ức chế sự giải phóng các chất trung gian của phản ứng quá mẫn tức thời từ các tế bào, đặc biệt là dưỡng bào và kích thích chức năng biểu mô lông của phổi. Thuốc ít tác dụng đến tần số tim. Thuốc có thể làm tăng glucose huyết và giảm nồng độ kali huyết thanh, liên quan đến liều dùng.

Dược động học

Salmeterol xinafoat là một muối phân cực, phân ly trong dung dịch thành hai phần, salmeterol và acid 1-hydroxy-2-naphthoic (xinafoat), được hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ hoàn toàn độc lập. Salmeterol tác dụng tại chỗ ở phổi do vậy nồng độ trong máu không giúp dự đoán tác dụng điều trị của thuốc. Phần xinafoat không có tác dụng dược lý.

Sau khi dùng thuốc lặp lại nhiều lần dưới dạng bột hít với liều 50 microgam, hai lần mỗi ngày ở bệnh nhân hen, salmeterol được phát hiện trong huyết tương sau 5 đến 45 phút với nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương là 167 picogam/ml và không nhận thấy có sự tích lũy thuốc. Khi hít, salmeterol làm giãn phế quản, nhưng thời gian bắt đầu tác dụng vào khoảng 10 tới 20 phút, tác dụng đầy

đủ có thể không rõ rệt cho tới khi dùng tới vài liều. Không giống các thuốc chủ vận beta$_2$ tác dụng ngắn (như albuterol, salbutamol …), salmeterol không phù hợp để điều trị cắt cơn co thắt phế quản cấp. Do tác dụng kéo dài khoảng 12 giờ, salmeterol được chỉ định trong tắc phế quản hồi phục kéo dài, như hen mạn, một số trường hợp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hoặc dự phòng cơn hen xảy ra ban đêm hoặc do gắng sức. Vẫn phải tiếp tục dùng thuốc chủ vận beta$_2$ tác dụng ngắn và liệu pháp chống viêm đều đặn. Có hiện tượng nhờn thuốc khi dùng salmeterol thường xuyên.

Sau khi dùng một liều đơn salmeterol bột hít cho bệnh nhân hen, hầu hết bệnh nhân có cải thiện lâm sàng đáng kể trong vòng 1 giờ, FEV_1 được cải thiện tối đa trong vòng 3 giờ và hiệu quả lâm sàng kéo dài khoảng 12 giờ với phần lớn bệnh nhân.

Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 96%. Phần thuốc hấp thu được chuyển hóa chủ yếu tại gan bởi quá trình hydroxy hóa tạo thành α-hydroxysalmeterol nhờ CYP3A4, sau đó thải trừ qua phân khoảng 60% và nước tiểu 25%. Không tìm thấy thuốc ở dạng salmeterol base không biến đổi trong phân hoặc nước tiểu. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 5,5 giờ.

Chỉ định

Salmeterol được chỉ định cho người lớn và trẻ em từ 4 tuổi trở lên trong các trường hợp:

Điều trị duy trì và dự phòng hen mạn tính đã phải dùng liệu pháp corticosteroid hít. Salmeterol phải dùng phối hợp với corticosteroid hít, không được dùng đơn trị liệu.

Dự phòng cơn hen do gắng sức hoặc cơn hen xảy ra ban đêm (ở người không bị hen mạn tính). Nếu có hen mạn tính, phải tiếp tục dùng corticosteroid hít.

Điều trị triệu chứng lâu dài bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) vừa tới nặng (FEV1 < 80% của dự kiến) bao gồm viêm phế quản mạn và giãn phế nang: Dùng salmeterol đơn độc hoặc phối hợp cố định với fluticason propionat dưới dạng bột hít.

Chống chỉ định

Quá mẫn với salmeterol hoặc bất cứ thành phần nào trong chế phẩm được sử dụng.

Chống chỉ định phối hợp với các thuốc ức chế mạnh isozym CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, nefazodon, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, telithromycin) do làm tăng độc tính trên tim.

Chống chỉ định dùng salmeterol để điều trị hen mà không phối hợp corticosteroid hít.

Thận trọng

Các thuốc kích thích beta$_2$ giao cảm tác dụng kéo dài như salmeterol làm tăng nguy cơ tử vong liên quan đến hen phế quản. Vì thế, chỉ dùng salmeterol điều trị hỗ trợ thêm cho những người bệnh không kiểm soát được đầy đủ bằng các thuốc điều trị hen khác (ví dụ corticoid dạng hít ở mức liều thấp hoặc trung bình) hoặc những bệnh nhân nặng cần điều trị phối hợp bằng 2 thuốc.

Người bệnh vẫn tiếp tục sử dụng thuốc kích thích beta$_2$ giao cảm tác dụng ngắn khi cần trong quá trình điều trị bằng salmeterol. Cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu cho thấy bệnh hen trầm trọng hơn, ví dụ như phải dùng nhiều lần hơn thuốc kích thích beta$_2$ giao cảm tác dụng ngắn hoặc chức năng phổi của bệnh nhân bị giảm. Cần dặn người bệnh trở lại khám bệnh ngay trong trường hợp này.

Không sử dụng salmeterol để điều trị các triệu chứng cấp tính của bệnh hen. Không được bắt đầu điều trị bằng salmeterol cho các người bệnh có tình trạng bệnh hen phế quản xấu đi cấp tính hoặc nghiêm trọng vì có thể đe dọa tính mạng.

Không sử dụng đồng thời salmeterol với một thuốc kích thích beta$_2$ giao cảm tác dụng kéo dài khác.

Salmeterol không có tác dụng thay thế cho corticoid đường hít hoặc đường uống. Người bệnh cần tiếp tục điều trị bằng corticoid với liều thích hợp khi bắt đầu điều trị bằng salmeterol, chỉ được thay đổi liều corticoid sau khi đã có đánh giá lâm sàng.

Không dùng thuốc vượt quá mức liều khuyến cáo. Dùng liều cao salmeterol đường uống hoặc hít có liên quan đến việc kéo dài khoảng QT có ý nghĩa lâm sàng, gây nguy cơ loạn nhịp thất.

Co thắt phế quản nghịch thường đe dọa tính mạng có thể xảy ra khi dùng salmeterol hít. Nếu xảy ra tình trạng này, dùng ngay một thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn dạng hít cho bệnh nhân, ngừng dùng salmeterol ngay lập tức và áp dụng các biện pháp điều trị thay thế thích hợp.

Các phản ứng quá mẫn tức thì có thể xảy ra sau khi dùng salmeterol, bao gồm các biểu hiện như mày đay, phù mạch, nổi ban và co thắt phế quản.

Cũng đã có báo cáo về các trường hợp có triệu chứng co thắt thanh quản, kích ứng hoặc phù nề gây thở rít, nghẹt thở sau khi dùng salmeterol dạng khí dung.

Cần thận trọng khi sử dụng salmeterol ở người bệnh có bệnh tim mạch, đặc biệt là suy mạch vành, loạn nhịp tim và tăng huyết áp, vì cũng giống như các thuốc kích thích beta giao cảm khác, salmeterol có thể gây ra những tác dụng đáng kể trên tim, làm ảnh hưởng đến tần số tim, huyết áp và/hoặc gây ra các triệu chứng kích thích thần kinh. Ngừng dùng salmeterol ngay lập tức trong các trường hợp này. Ngoài ra, salmeterol còn có thể gây ra thay đổi về điện tâm đồ như làm dẹt sóng T, kéo dài khoảng QT và làm giảm đoạn ST nhưng ý nghĩa lâm sàng của tác dụng này còn chưa rõ.

Thận trọng với người bệnh bị đái tháo đường.

Thận trọng khi sử dụng salmeterol cho người bệnh có các rối loạn co giật vì có thể làm trầm trọng hơn tình trạng bệnh của họ.

Dạng thuốc bột để hít có chứa lactose, đã có báo cáo về phản ứng phản vệ (rất hiếm gặp) xảy ra ở người bệnh dị ứng nặng với protein sữa khi dùng salmeterol.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ về sử dụng salmeterol ở phụ nữ mang thai. Do các thuốc kích thích beta giao cảm có thể ảnh hưởng tới co bóp tử cung, việc sử dụng salmeterol trong khi chuyển dạ chỉ giới hạn ở những trường hợp mà lợi ích vượt trội nguy cơ. Trong các giai đoạn khác của thai kỳ, chỉ sử dụng salmeterol nếu lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do nguy cơ xảy ra các biến cố có hại nghiêm trọng với trẻ bú mẹ, cần cân nhắc đến việc ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, căn cứ trên mức độ cần thiết sử dụng thuốc cho mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng quá mẫn tức thì (mày đay, phù mạch, ban và co thắt phế quản) đã được báo cáo. Cũng đã có báo cáo về co thắt thanh quản, kích ứng hoặc phù nề gây thở rít, nghẹt thở khi dùng salmeterol. Co thắt phế quản nghịch thường hiếm xảy ra và cần được phân biệt với đáp ứng thuốc chưa đầy đủ.

Rất thường gặp, ADR > 1/10

Thần kinh trung ương: Đau đầu

Thần kinh cơ và xương: Đau

Thường gặp, ADR >1/100

Tim mạch: Tăng huyết áp, phù, xanh xao

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, rối loạn giấc ngủ, sốt, mệt mỏi, đau nửa đầu.

Da: Ban, viêm da tiếp xúc, eczema, mày đay, viêm da ánh sáng.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng glucose huyết

Tiêu hóa: Kích ứng họng, buồn nôn, chán ăn, nhiễm *Candida* miệng - hầu, khô miệng

Thần kinh cơ và xương: Co cứng cơ, thấp khớp, đau khớp, cứng cơ, dị cảm.
Mắt: Viêm kết mạc/viêm giác mạc
Hô hấp: Nghẹt mũi, viêm phế quản/viêm khí quản, viêm hầu họng, ho, cúm, nhiễm trùng đường hô hấp do virus, viêm xoang, viêm mũi, hen.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Muốn tránh miệng, họng bị kích thích, nên súc miệng sau khi xịt thuốc.
Giảm liều dùng hoặc ngừng dùng.
Có thể giảm nguy cơ gây co thắt phế quản trầm trọng trở lại bằng cách điều trị phối hợp với glucocorticosteroid dạng hít.

Liều lượng và cách dùng
Liều dùng được tính theo salmeterol base.
Điều trị duy trì và dự phòng hen phế quản: Người lớn và trẻ em trên 4 tuổi dùng liều 50 microgam xịt qua miệng dạng khí dung hoặc bột khô định liều, hai lần mỗi ngày, cách nhau 12 giờ, sử dụng phối hợp với một corticoid dạng xịt.
Ngăn ngừa co thắt phế quản do gắng sức: Người lớn và trẻ em trên 4 tuổi dùng liều 50 microgam xịt qua miệng dạng khí dung hoặc bột khô định liều, sử dụng 30 phút trước khi hoạt động gắng sức.
Điều trị duy trì co thắt phế quản ở người bệnh tắc nghẽn mạn tính đường dẫn khí: 50 microgam (1 xịt) qua miệng dạng khí dung hoặc bột khô định liều, hai lần mỗi ngày, cách nhau 12 giờ. Tối đa: 1 xịt/lần, ngày 2 lần xịt.
Người cao tuổi, người suy thận hoặc suy gan: Không cần điều chỉnh liều.

Tương tác thuốc
Tương tác thuốc chống chỉ định: Do salmeterol chuyển hóa chủ yếu nhờ CYP3A4, các thuốc ức chế mạnh isozym này (ketoconazol, itraconazol, nefazodon, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, telithromycin) có thể làm tăng các tác dụng có hại trên tim mạch của thuốc, vì vậy không được sử dụng đồng thời.
Tương tác thuốc cần thận trọng:
Thuốc chống trầm cảm 3 vòng hoặc ức chế monoamin oxidase làm tăng tác dụng của salmeterol trên mạch máu khi dùng đồng thời. Cần thận trọng khi sử dụng salmeterol cho các bệnh nhân đang điều trị hoặc mới ngừng điều trị bằng các thuốc này trong vòng 2 tuần.
Các thuốc chẹn beta giao cảm làm giảm tác dụng của salmeterol và ngược lại.
Salmeterol làm giảm nồng độ kali huyết tương vì vậy nên thận trọng khi sử dụng đồng thời với các thuốc cũng có tác dụng này, ví dụ như thuốc lợi tiểu quai hoặc thiazid.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 20 - 25 ^{o}C, tránh ẩm, tránh ánh sáng trực tiếp.

Quá liều và xử trí
Sử dụng quá liều salmeterol sẽ gây ra kích thích thụ thể beta$_2$ giao cảm quá mức, với các dấu hiệu và triệu chứng như nhịp tim nhanh và/hoặc loạn nhịp tim, run, đau đầu, co cứng cơ, kéo dài khoảng QT dẫn tới loạn nhịp thất, hạ kali máu, tăng glucose máu. Lạm dụng salmeterol có thể gây ra cơn đau tim, thậm chí tử vong.
Khi sử dụng quá liều cần ngừng dùng thuốc và áp dụng điều trị triệu chứng thích hợp. Có thể cân nhắc sử dụng thuốc ức chế beta chọn lọc trên tim nhưng lưu ý là các thuốc này có thể gây co thắt phế quản. Chưa có đủ dữ liệu để chứng minh thẩm tách máu có mang lại lợi ích trong trường hợp quá liều salmeterol không. Cần theo dõi chức năng tim của người bệnh.

Thông tin qui chế
Salmeterol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Serevent.

SAQUINAVIR

Tên chung quốc tế: Saquinavir.

Mã ATC: J05AE01

Loại thuốc: Thuốc kháng virus ức chế protease HIV

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc được dùng dưới dạng saquinavir mesilat.
Hàm lượng tính theo saquinavir base. Nang 200 mg; viên nén 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Cơ chế tác dụng: Saquinavir là một chất ức chế protease của virus được dùng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV).
Cơ chế tác dụng đầy đủ của saquinavir trên virus chưa được rõ, nhưng được xem như một chất ức chế sao chép retrovirus, kể cả HIV-1 và HIV-2 (bằng tương tác với protease của HIV). Saquinavir tác dụng ức chế chọn lọc, cạnh tranh và có hồi phục protease của HIV, một endopeptidase có chức năng như một protein (dipeptid), có vai trò thiết yếu trong chu trình sao chép của HIV và tạo ra các virus gây nhiễm. Trong quá trình sao chép, protease HIV chia cắt các gen polypeptid của virus để tạo thành các protein thành phần. Saquinavir có cấu trúc tương tự như một "đoạn protein" nên có thể cạnh tranh và làm ảnh hưởng tới sự sao chép, ngăn chặn sự phát triển của virus. Saquinavir tác động trên cả các tế bào mới bị nhiễm và bị nhiễm lâu ngày, do nó tác động lên chu trình sao chép virus sau khi chuyển dịch mã và trước khi "lắp ráp".
Thuốc tác dụng lên những tế bào bị nhiễm lâu ngày (như bạch cầu đơn nhân và các đại thực bào), nói chung là không bị ảnh hưởng bởi các chất ức chế phiên mã ngược nhóm nucleosid như didanosin, lamivudin, stavudin hay zidovudin. Saquinavir không tác động đến chu trình sao chép của HIV ở những giai đoạn sớm, nhưng thuốc gây ảnh hưởng tới sự phát triển của HIV đã nhiễm và hạn chế sự lan truyền lây nhiễm thêm của virus. Các chất ức chế protease HIV nói chung tác động vào một giai đoạn của chu trình sao chép virus khác với các chất ức chế phiên mã ngược nucleosid (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors - NRTIs) và các chất ức chế phiên mã ngược không phải nucleosid (NNRTIs), nên không ảnh hưởng hay cản trở nhau. Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy tác dụng kháng retrovirus của NRTIs và NNRTIs là bổ trợ hay hiệp đồng. Nghiên cứu lâm sàng cũng đã cho thấy phác đồ dùng phối hợp nhiều thuốc kháng retrovirus, bao gồm saquinavir và một hoặc 2 thuốc NRTI ngăn chặn sao chép virus tốt hơn đơn trị liệu.
In vitro, saquinavir tác dụng trên các chủng HIV-1 đã kháng zidovudin, và có tác dụng trên chủng HIV-1 nhạy cảm mạnh hơn các thuốc kháng retrovirus nucleosid nếu tính theo phân tử lượng.
Ảnh hưởng độc với tế bào
Saquinavir là chất ức chế protease của virus có tính đặc hiệu cao, không gây ảnh hưởng tới các endopeptidase của người ở nồng độ điều trị. Saquinavir có ái lực rất thấp với các endopeptidase của người như renin, pepsin, gastricin, cathepsin D và E, và không ảnh hưởng tới serin, cystein hoặc metallo protease. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy saquinavir thể hiện độc tính trên tế bào ở nồng độ cao gấp khoảng 1 000 lần nồng độ cần để có tác dụng kháng retrovirus.
Sự kháng thuốc:
Đã có những báo cáo về tình trạng virus kháng thuốc. Cơ chế kháng và gây giảm nhạy cảm với saquinavir chưa được xác định đầy đủ,

đột biến gen của protease HIV được cho là cơ chế kháng chính. Sự kháng chéo giữa các chất ức chế protease có khác nhau, Khả năng kháng chéo giữa saquinavir và các thuốc NRTIs và NNRTIs ít xảy ra vì các thuốc này tác động trên các enzym đích khác nhau. Tuy nhiên, nếu duy trì phác đồ điều trị ở người có virus kháng các chất ức chế protease có thể dẫn đến hiện tượng kháng chéo rộng hơn. Các chủng có nhiều đột biến phân lập *in vitro* bao gồm 48V/90M, 48V/54V/90M và 48V/84V/71V/90M.

Tình trạng virus kháng thuốc gia tăng nhanh khi dùng riêng saquinavir. Do vậy, luôn kết hợp saquinavir với các thuốc kháng retrovirus khác. Thực tế lâm sàng thường dùng saquinavir với ritonavir liều thấp, được coi như là một chất làm tăng dược động học của saquinavir (*ritonavir-boosted saquinavir*) và phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Một số chế phẩm hỗn hợp các thuốc kháng retrovirus theo tỷ lệ cố định sẵn có (fixed-combination), ví dụ lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg cũng thường được dùng đồng thời với saquinavir.

Dược động học

Sau khi uống, saquinavir mesilat hấp thu kém (khoảng 30%) và bị chuyển hóa mạnh ở gan. Sinh khả dụng đường uống thấp, chỉ đạt khoảng 4% khi uống thuốc sau bữa ăn giàu chất béo và thay đổi nhiều giữa các người bệnh. Khả năng hấp thu saquinavir tăng nhiều (có thể tới 2 lần) khi uống thuốc cùng với thức ăn giàu lipid. Sinh khả dụng giảm đi đáng kể nếu uống thuốc lúc đói. Sinh khả dụng của saquinavir base (trong nang mềm) cao hơn của saquinavir mesilat (trong nang cứng), do nang mềm có thêm tá dược là các chất dầu béo. Nồng độ thuốc trong huyết tương của bệnh nhân nhiễm HIV cao hơn ở người khỏe mạnh. Khoảng 98% saquinavir liên kết với protein huyết tương. Thuốc được phân bố rộng rãi ở các mô, nhưng nồng độ thuốc trong dịch não - tủy không đáng kể. Thuốc được chuyển hóa nhanh qua xúc tác của hệ cytochrom P_{450} (đặc biệt là isoenzym CYP3A4) thành các dẫn xuất monohydroxylat và dihydroxylat không có tác dụng.

Thuốc thải trừ chủ yếu qua phân (khoảng 88%), thải trừ rất ít qua thận (khoảng 1% qua nước tiểu dưới dạng chưa chuyển hóa). Nửa đời thải trừ khoảng 13,2 giờ.

Chỉ định

Điều trị nhiễm HIV: Luôn phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác, không dùng riêng saquinavir. Phác đồ điều trị sử dụng các chất ức chế protease của HIV thường dùng saquinavir cùng với ritonavir liều thấp và phối hợp với hai thuốc kháng retrovirus khác.

Phòng bệnh sau phơi nhiễm: Saquinavir được dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để phòng nhiễm HIV cho những cán bộ y tế làm việc trong môi trường dễ lây nhiễm hoặc những người có nguy cơ phơi nhiễm với máu, mô, các dịch cơ thể có nhiều nguy cơ lây truyền virus. Các thuốc retrovirus phối hợp có thể là zidovudin và lamivudin/emtricitabin; tenofovir và lamivudin/emtricitabin; stavudin và lamivudin/emtricitabin, trong phác đồ saquinavir kết hợp ritonavir liều thấp.

Đối với trẻ em, chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả dùng saquinavir cho trẻ dưới 16 tuổi.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với saquinavir hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Blốc tâm - nhĩ thất hoàn toàn (AV block) hoặc có nguy cơ bị blốc hoàn toàn.

Bệnh nhân có hội chứng khoảng QT kéo dài bẩm sinh và những người bị giảm kali huyết hoặc giảm magnesi huyết, do saquinavir có ảnh hưởng trên khoảng QT.

Suy gan nặng.

Chống chỉ định dùng đồng thời saquinavir với alfuzosin, amiodaron, cisaprid, dodefilid, alcaloid cựa lõa mạch, flecainid, lidocain, midazolam dạng uống, propafenon, quinidin, rifampin, sildenafil, simvastatin, trazodon, triazolam vì khả năng tương tác mạnh hoặc có phản ứng bất lợi nghiêm trọng.

Thận trọng

Cần thông báo cho người bệnh biết rằng saquinavir không phải là thuốc chữa khỏi hẳn HIV/AIDS và trong khi điều trị, người bệnh vẫn có thể mắc các bệnh cơ hội và các tác dụng phụ của các thuốc dùng kết hợp trong điều trị.

Suy gan: Nồng độ saquinavir có thể tăng cao, nhất là nếu bị suy gan nặng. Nếu suy gan nhẹ, không cần phải điều chỉnh liều. Trường hợp suy gan vừa, chưa được nghiên cứu, do đó cần phải thận trọng và theo dõi vì bệnh viêm gan mạn tính B, C có thể nặng lên, có thể bị tăng áp lực tĩnh mạch cửa ở người bệnh bị viêm gan B, C hoặc bị xơ gan.

Suy thận: Cần thận trọng với người bị suy thận nặng, mặc dù thuốc ít đào thải theo đường nước tiểu.

Đái tháo đường: Đã có một số trường hợp bị tăng glucose huyết, đái tháo đường tiên phát hoặc bệnh đái tháo đường nặng lên khi dùng thuốc ức chế protease.

Bệnh ưa chảy máu (hemophilia): Có thể bị tăng chảy máu trong khi dùng thuốc ức chế protease (bao gồm cả tụ máu dưới da tự phát, chảy máu trong ổ khớp) ở người bị bệnh ưa chảy máu typ A và B. Một số bệnh nhân đã được bổ sung thêm yếu tố VIII và trong một số trường hợp vẫn có thể tiếp tục hoặc dùng lại thuốc ức chế protease. Cơ chế còn chưa rõ. Cần thông báo cho người bệnh biết khả năng bị tăng chảy máu.

Rối loạn chuyển hóa lipid: Rối loạn phân bố mỡ, rối loạn chuyển hóa glucid-lipid, tăng triglycerid huyết, tăng cholesterol huyết, kháng insulin và tăng glucose huyết. Cơ chế gây các rối loạn này chưa được rõ. Cần theo dõi lâm sàng để phát hiện bất thường về phân bố mỡ và xét nghiệm lipid, glucose huyết.

Saquinavir tương tác với nhiều thuốc, và có thể gây tăng các nguy cơ cho người bệnh. Do vậy, phải thận trọng khi điều trị phối hợp và dùng các thuốc đồng thời, đặc biệt với các thuốc bị ảnh hưởng hoặc chuyển hóa bởi các men gan, thuốc có tác dụng kéo dài khoảng QT/PR, thuốc chống co giật... (xem phần tương tác thuốc).

Cần tham khảo hướng dẫn sử dụng và kết hợp thuốc của các nhà sản xuất các thuốc kháng retrovirus khi lựa chọn phác đồ điều trị.

Thời kỳ mang thai

Dữ liệu về ảnh hưởng của saquinavir trên phụ nữ mang thai còn chưa đầy đủ. Tránh dùng saquinavir cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu. Thuốc có thể bài tiết vào sữa do phân tử lượng của dạng base thấp. Nên ngừng cho con bú khi dùng saquinavir. Phụ nữ nhiễm HIV không nên cho con bú để phòng lây nhiễm sang con.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Saquinavir nói chung được dung nạp tốt. Những tác dụng không mong muốn chủ yếu gặp trên lâm sàng (loại trừ phản ứng do tương tác của thuốc dùng đồng thời) ở đường tiêu hóa như ỉa chảy, khó chịu, buồn nôn là thường gặp nhất. Đa số các ADR được coi là nhẹ. Tuy nhiên, một số phản ứng hiếm gặp nhưng nghiêm trọng như bệnh bạch cầu cấp, thiếu máu tan huyết, giảm lượng tiểu cầu, viêm tụy, nhiễm ceton - acid có thể gây tử vong nên phải thận trọng và theo dõi cẩn thận .

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, yếu cơ, sốt.

Da: Nổi mẩn, ngứa.

Thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, viêm dây thần kinh ngoại biên, tê đầu chi, dị cảm, thay đổi tính khí, đãng trí, trầm cảm, mất điều hòa vận động.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, loét niêm mạc miệng, đau bụng, trướng bụng, nôn, táo bón.
Rối loạn sinh học: Tăng CPK, transaminase tăng, giảm bạch cầu trung tính, tăng ALAT và ASAT, rối loạn điện giải (kali, calci, phosphat), giảm tiểu cầu, giảm hemoglobin, tăng glucose huyết, tăng triglycerid.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Tiêu hóa: Chán ăn.
Thần kinh: Mất ngủ, lo âu, giảm ham muốn tình dục, giảm cảm giác vị giác, đau cơ.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Hội chứng Stevens-Johnson.
Sỏi thận.
Viêm tụy (có thể gây tử vong).
Máu: Giảm tiểu cầu, rối loạn về máu, thiếu máu tan huyết cấp tính, nhiễm ceton - acid.
Tổn thương gan.
Rối loạn chuyển hóa lipid và rối loạn phân bố mỡ.
Viêm cơ, tiêu cơ vân.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Không có thuốc đối kháng để điều trị đặc hiệu, chủ yếu là điều trị triệu chứng. Nếu xảy ra nhiễm độc nặng trong khi đang điều trị, phải ngừng thuốc ngay cho tới khi xác định được nguyên nhân, hoặc cho tới khi hết nhiễm độc. Sau đó, cần cân nhắc để dùng lại saquinavir hoặc chọn một thuốc ức chế protease khác thay thế cho saquinavir.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc được dùng dưới dạng uống. Uống thuốc vào bữa ăn hoặc trong khoảng 2 giờ sau khi ăn.
Liều dùng được tính theo saquinavir base.
Saquinavir luôn được dùng kết hợp với ritonavir liều thấp.
Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em trên 16 tuổi: 1 g/lần, 2 lần/ngày, dùng đồng thời với ritonavir 100 mg/lần, 2 lần/ngày.
Nếu chỉ định saquinavir phối hợp với một chế phẩm hỗn hợp thuốc kháng retrovirus theo tỷ lệ cố định sẵn có (lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg), thì dùng liều saquinavir 1 g/lần, 2 lần/ngày và viên hỗn hợp 2 lần/ngày, không dùng thêm ritonavir đơn thành phần nữa.
Không cần điều chỉnh liều cho những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan, thận. Tuy nhiên cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho những đối tượng này.
Phòng lây nhiễm HIV sau phơi nhiễm do nghề nghiệp: Liều saquinavir 1 g/lần, 2 lần/ngày và ritonavir 100 mg/lần, 2 lần/ngày, kết hợp với 2 thuốc nhóm nucleosid, điều trị trong 4 tuần. Phải dùng thuốc sớm nhất khoảng vài giờ sau khi phơi nhiễm.
Phòng lây nhiễm HIV sau phơi nhiễm khác: Liều saquinavir 1 g/lần, 2 lần/ngày và ritonavir 400 mg/lần, 2 lần/ngày, kết hợp với 2 thuốc nhóm nucleosid, điều trị trong 4 tuần.
Chưa xác định được liều lượng, tác dụng và độ an toàn của thuốc ở trẻ em dưới 16 tuổi.

Tương tác thuốc

Tương tác với các nhóm thuốc dưới đây đã thấy thông báo khi sử dụng đồng thời phác đồ saquinavir kết hợp ritonavir. Do vậy, các tương tác này có thể là với saquinavir, nhưng cũng không loại trừ tương tác với ritonavir.
Các thuốc chịu ảnh hưởng hoặc chuyển hóa bởi men gan:
Saquinavir được chuyển hóa bởi isoenzym cytochrom CYP3A4, nên những thuốc gây cảm ứng các isoenzym này sẽ làm giảm nồng độ saquinavir trong huyết tương. Ngược lại, dùng đồng thời saquinavir với những thuốc ức chế hệ enzym này có thể gây tăng nồng độ saquinavir. Bên cạnh đó, saquinavir ức chế CYP3A, nên có khả năng ảnh hưởng tới dược động học của các thuốc bị chuyển hóa bởi các isoenzym này. Do vậy, phải cân nhắc hoặc điều chỉnh liều khi dùng đồng thời saquinavir và các thuốc thuộc các nhóm này như atorvastatin, lovastatin, pitavastatin, rosuvastatin, simvastatin. Cần theo dõi bệnh nhân để phát hiện kịp thời độc tính của thuốc nếu có.
Chống chỉ định dùng đồng thời saquinavir với alfuzosin, amiodaron, cisaprid, dodefilid, alcaloid cựa lõa mạch, flecainid, lidocain, midazolam dạng uống, propafenon, quinidin, rifampin, sildenafil, simvastatin, trazodon, triazolam vì khả năng tương tác mạnh hoặc phản ứng bất lợi nghiêm trọng.
Không nên dùng đồng thời saquinavir với fluticazon, viên tỏi, salmeterol vì khả năng có phản ứng bất lợi nghiêm trọng hoặc kém hiệu quả.
Các thuốc kéo dài khoảng QT hoặc PR
Vì thời gian khoảng QT hay PR phụ thuộc vào liều saquinavir, nên khoảng QT/PR có thể bị kéo dài thêm nếu dùng saquinavir đồng thời với các thuốc cũng có tác dụng tương tự. Do vậy, phải rất thận trọng và không nên dùng đồng thời saquinavir và các thuốc nhóm này như các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và III, các thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm, kháng histamin, các chất ức chế phosphodiesterase typ 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil), thuốc chống loạn tâm thần như clozapin, haloperidol, phenothiazin.
Các thuốc chống co giật
Dùng đồng thời saquinavir và carbamazepin, phenobarbital hoặc phenytoin có thể làm giảm nồng độ saquinavir và làm mất tác dụng trên virus; tăng nồng độ carbamazepin; giảm nồng độ phenytoin. Do vậy, nếu cần phải điều trị đồng thời, phải theo dõi nồng độ các thuốc nói trên hoặc nên dùng một thuốc chống co giật khác.
Một số thuốc chống nấm
Saquinavir có thể ảnh hưởng tới dược động học của các thuốc chống nấm (tăng hoặc giảm nồng độ) nhóm fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol. Do vậy, nên theo dõi nồng độ các thuốc này trong máu, và có thể phải điều chỉnh liều (liều itraconazol và ketoconazol không nên vượt quá 200 mg).
Các thuốc ức chế protease HIV
Dược động học của saquinavir có thể bị ảnh hưởng bởi các thuốc ức chế protease HIV như atazanavir (gây tăng nồng độ và AUC của saquinavir); fosampronavir, pitranavir (giảm nồng độ saquinavir); indinavir, nelfinavir (tăng nồng độ saquinavir). Mức liều an toàn và hiệu quả khi sử dụng đồng thời các thuốc này chưa được xác định. Do vậy, cần thận trọng và theo dõi lâm sàng.
Saquinavir làm giảm nồng độ darunavir. Vì chưa xác định được khoảng nồng độ an toàn và hiệu quả, do vậy không nên dùng đồng thời hai thuốc này.
Ritonavir ức chế mạnh chuyển hóa của saquinavir, làm tăng nồng độ saquinavir trong huyết tương. Tỷ lệ bị tác dụng phụ tăng và nặng khi dùng saquinavir kết hợp với ritonavir liều cao. Do vậy, chỉ dùng ritonavir liều thấp trong điều trị kết hợp với saquinavir.
Các macrolid
Dùng đồng thời với clarithromycin có thể tăng nồng độ của cả 2 thuốc. Tuy nhiên, chưa cần điều chỉnh liều.
Dùng đồng thời với erythromycin có thể gây tác dụng trên khoảng QT hoặc PR, do vậy cần thận trọng.
Các chất ức chế phiên mã ngược không phải nucleosid
Các thuốc nhóm này có thể gây tăng (delavirdin) hoặc giảm (nevirapin, efavirenz) nồng độ của saquinavir, và saquinavir cũng có thể ảnh hưởng như tăng nồng độ rilpivirrin, giảm AUC của etravirin. Tuy nhiên, các thuốc này thường có cùng tác dụng trên HIV-1 và/hoặc không đối kháng, nên có thể dùng đồng thời.
Các chất ức chế phiên mã ngược nucleosid và nucleotid
Tác dụng chống retrovirus của saquinavir và các chất ức chế phiên mã ngược nucleosid và nucleotid là tác dụng phụ trợ và ở hai giai

đoạn sớm, muộn khác nhau nên hầu như không ảnh hưởng và không cần điều chỉnh liều.

Các chất chẹn kênh calci

Saquinavir có thể làm tăng nồng độ các thuốc chẹn kênh calci, cần thận trọng và theo dõi khi sử dụng đồng thời, điều chỉnh liều các thuốc này theo đáp ứng lâm sàng và độc tính.

Colchicin

Saquinavir có thể làm tăng nồng độ colchicin, nên không dùng đồng thời cho những bệnh nhân suy giảm chức năng thận, điều chỉnh liều colchicin cho bệnh nhân chức năng thận bình thường.

Digoxin

Saquinavir có thể làm tăng nồng độ digoxin, nên cần thận trọng khi sử dụng và theo dõi nồng độ digoxin trong máu, cũng như điều chỉnh liều nếu cần.

Các estrogen

Saquinavir có thể làm giảm nồng độ ethinyl estradiol. Nên thay thế thuốc hoặc sử dụng biện pháp tránh thai khác.

Các thuốc ức chế bơm proton

Omeprazol có thể gây tăng nồng độ saquinavir, nên thận trọng và theo dõi các triệu chứng bất lợi khi dùng đồng thời với omeprazol hoặc các chất ức chế bơm proton.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong bao bì kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Dạng nang cứng (saquinavir mesilat): Đã thông báo 2 trường hợp uống liều 8 g/lần và với liều 2,4 g kết hợp với 600 mg ritonavir. Trường hợp sau chỉ có triệu chứng đau họng trong vòng 6 giờ. Trong một nghiên cứu nhỏ, không thấy tăng độc tính khi dùng liều uống hàng ngày 3,6 g trong vòng 16 tuần đầu điều trị.

Dạng nang mềm (saquinavir base): Đã có thông báo uống 1 liều duy nhất 3,6 - 4 g không thấy có ADR.

Xử trí: Dùng than hoạt hoặc gây nôn nếu phát hiện sớm, trong vòng 2 - 4 giờ sau khi uống. Nếu phát hiện muộn, điều trị theo triệu chứng.

Theo dõi các dấu hiệu sinh tồn và điều trị bổ trợ. Trường hợp đã chắc chắn hoặc nghi ngờ dùng thuốc quá liều, nên tham khảo ý kiến bác sĩ chuyên khoa tâm thần.

Thông tin quy chế

Saquinavir có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Invirase.

SẮT (II) SULFAT

Tên chung quốc tế: Ferrous sulfate.

Mã ATC: B03AA07, B03AD03.

Loại thuốc: Muối sắt vô cơ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim, viên nang, chứa sắt (II) sulfat khô 160 mg hoặc 200 mg hoặc 325 mg (tương đương theo thứ tự 50 mg, 65 mg hoặc 105 mg sắt nguyên tố) dưới dạng giải phóng chậm (sắt (II) sulfat khô gồm chủ yếu loại muối monohydrat, có lẫn muối tetrahydrat với lượng khác nhau).

Sirô chứa 90 mg sắt (II) sulfat heptahydrat ($FeSO_4.7H_2O$), tương đương 18 mg sắt nguyên tố, trong 5 ml.

Thuốc giọt: Chứa 75 mg sắt (II) sulfat heptahydrat, tương đương 15 mg sắt nguyên tố, trong 0,6 ml, dùng cho trẻ nhỏ.

Sắt (II) sulfat thường được phối hợp với acid folic (khoảng 0,4 mg), hoặc với vitamin C (500 mg), hoặc với vitamin C và hỗn hợp vitamin B, hoặc với vitamin C, hỗn hợp vitamin B và acid folic, hoặc với vitamin C và acid folic. Acid folic được thêm vào để hạn chế sự rối loạn tiêu hóa thường có liên quan với hầu hết các chế phẩm sắt uống và đề phòng thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ do thiếu folat. Vitamin C giúp tăng sự hấp thu sắt và cung cấp vitamin C.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sắt có ở mọi tế bào và có nhiều chức năng quan trọng cho đời sống. Ion sắt là thành phần của một số enzym cần thiết cho chuyển giao năng lượng (thí dụ như cytochrom oxydase, xanthin oxydase…) và cũng có mặt trong các hợp chất cần thiết cho vận chuyển và sử dụng oxy (thí dụ như hemoglobin, myoglobin). Cytochrom được dùng làm một chất vận chuyển electron trong tế bào. Hemoglobin là một chất mang oxy từ phổi tới các mô và myoglobin tạo thuận lợi cho cơ sử dụng oxy và dự trữ. Thiếu oxy có thể ngăn cản các chức năng quan trọng của tế bào và enzym và dẫn đến bệnh tật, tử vong.

Có thể dùng các chế phẩm có sắt để điều trị các bất thường về tạo hồng cầu do thiếu sắt. Sắt không kích thích tạo hồng cầu, cũng không chữa các rối loạn hemoglobin không do thiếu sắt. Ngoài ra, dùng sắt cũng có thể làm giảm nhẹ một số biểu hiện khác của thiếu sắt như đau lưỡi, nuốt khó, loạn dưỡng móng chân, tay, nứt kẽ ở góc môi.

Dược động học:

Hấp thu:

Hấp thu sắt phức tạp, bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như dạng thuốc, liều lượng, dự trữ sắt, mức độ tạo hồng cầu và chế độ ăn. Khi uống, sinh khả dụng của sắt có thể biến thiên từ dưới 1% đến 50%. Yếu tố chính kiểm soát hấp thu sắt ở đường tiêu hóa là số lượng sắt dự trữ trong cơ thể. Hấp thu sắt qua đường tiêu hóa khi dự trữ sắt trong cơ thể thấp và ngược lại. Hấp thu sắt qua đường tiêu hóa tăng lên ở người thiếu sắt, có thể hấp thu 60% liều điều trị muối sắt. Tăng tạo hồng cầu cũng có thể kích thích hấp thu sắt ở đường tiêu hóa tăng gấp vài lần.

Khoảng 5 - 13% sắt trong chế độ ăn được hấp thu ở người khỏe mạnh và khoảng 10 - 30% ở người thiếu hụt sắt. Ở người lớn, hấp thu sắt từ thức ăn ở nam khoảng 6%; ở nữ khoảng 13%; khi có thai, hấp thu sắt sẽ tăng lên. Nhưng hấp thu sắt vô cơ có thể giảm khi cho cùng với thức ăn, hoặc cùng với một số thuốc.

Sắt vô cơ được hấp thu gấp tới 2 lần sắt có trong thức ăn. Chưa biết dạng sắt nào được hấp thu tốt, có vẻ sắt (II) được hấp thu tốt nhất. Sinh khả dụng sắt uống cũng phụ thuộc vào thành phần chế độ ăn. Sắt hem có trong thịt, thịt gia cầm và cá, dễ được hấp thu gấp 2 - 3 lần so với sắt không phải hem có ở các thực phẩm tăng cường sắt hoặc sắt trong rau cỏ. Hấp thu sắt qua đường tiêu hóa cũng có thể tăng do sắt hem và vitamin C trong chế độ ăn và có thể bị giảm do polyphenol (có trong một số rau), tanin (có trong chè), phytat (ở cám) và calci (sản phẩm sữa).

Sắt có thể được hấp thu suốt theo chiều dài của đường tiêu hoá, nhưng được hấp thu mạnh nhất ở tá tràng và đoạn đầu hỗng tràng.

Phân bố:

Sắt (II) đi qua tế bào niêm mạc đường tiêu hóa vào thẳng máu và gắn ngay vào transferin. Transferin vận chuyển sắt tới tủy xương và sắt được sáp nhập vào hemoglobin. Khi sắt đủ để đáp ứng nhu cầu cơ thể, đa số sắt (trên 70%) là sắt chức năng; trên 80% sắt chức năng có ở hemoglobin trong hồng cầu, số còn lại có ở myoglobin và ở enzym hô hấp trong tế bào (thí dụ như cytochrom); dưới 1% sắt toàn cơ thể có trong các enzym. Số sắt còn lại là sắt vận chuyển hay dự trữ.

Một lượng nhỏ dư thừa sắt ở trong các tế bào biểu mô có nhung mao được oxy hóa thành sắt (III), sắt (III) phối hợp với apoferitin để thành feritin và được dự trữ ở các tế bào niêm mạc, các tế bào rụng ra và đào thải qua phân. Feritin là dạng dự trữ chính của sắt (khoảng 70% ở nam và 80% ở nữ), cũng với một số lượng ít hơn dự trữ ở hemosiderin. Feritin và hemosiderin có chủ yếu ở gan, hệ thống lưới nội mô, tủy xương, lách và cơ xương; một lượng nhỏ feritin cũng có trong huyết tương. Khi cân bằng sắt âm tính kéo dài, dự trữ sắt bị cạn kiệt trước khi nồng độ hemoglobin bị giảm hoặc có thiếu hụt sắt.

Khoảng 0,15 - 0,3 mg sắt được phân bố vào sữa mẹ hàng ngày.

Chuyển giao sắt qua nhau thai được coi là một quá trình tích cực vì nó xảy ra ngược với gradient nồng độ.

Đào thải:

Chuyển hóa sắt xảy ra trong một hệ thống hầu như khép kín. Đa số sắt được giải phóng do phá hủy hemoglobin được cơ thể tái sử dụng. Lượng sắt bài tiết hàng ngày ở nam khỏe mạnh chỉ bằng 0,5 - 2 mg. Bài tiết này chủ yếu qua phân và do bong các tế bào như da, niêm mạc đường tiêu hóa, móng và tóc; chỉ một lượng vết sắt được đào thải qua mật và mồ hôi.

Chỉ định

Phòng và điều trị bệnh thiếu máu do thiếu sắt như: Sau cắt dạ dày, hội chứng suy dinh dưỡng và mang thai.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với sắt (II) sulfat.

Cơ thể thừa sắt: Bệnh mô nhiễm sắt, nhiễm hemosiderin và thiếu máu tan máu.

Hẹp thực quản, túi cùng đường tiêu hóa.

Viên sắt sulfat không được chỉ định cho trẻ dưới 12 tuổi và người cao tuổi.

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng cho người bệnh có nghi ngờ loét dạ dày, viêm ruột hồi hoặc viêm loét ruột kết mạn.

Viên nén bao phim, giải phóng chậm trong cơ thể, gây độc cho người cao tuổi, hoặc người có chuyển vận ruột chậm.

Không uống thuốc khi nằm.

Trẻ em dưới 12 tuổi: Không dùng viên nén, viên nang. Chỉ dùng thuốc giọt hoặc sirô (hút qua ống).

Thời kỳ mang thai

Sắt (II) sulfat dùng được cho người mang thai khi thiếu máu do thiếu sắt và acid folic.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc dùng được cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Không thường xuyên: Một số phản ứng phụ ở đường tiêu hóa như đau bụng, buồn nôn, nôn, táo bón. Phân đen (không có ý nghĩa lâm sàng). Răng đen (nếu dùng thuốc nước): nên hút bằng ống hút. Trong rất ít trường hợp, có thể thấy nổi ban da.

Đã thấy thông báo có nguy cơ ung thư liên quan đến dự trữ quá thừa sắt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể hạn chế các ADR không thường xuyên bằng cách uống liều thấp, sau tăng dần, hoặc uống cùng một ít thức ăn (như vậy sẽ giảm hấp thu sắt).

Liều lượng và cách dùng

Thuốc được hấp thu tốt hơn nếu uống lúc đói, nhưng thuốc có khả năng gây kích ứng niêm mạc dạ dày, nên thường uống thuốc trước khi ăn 1 giờ hoặc sau khi ăn 2 giờ. Uống thuốc với ít nhất nửa cốc nước. Không nhai viên thuốc khi uống.

Đối với người khó dung nạp thuốc, bắt đầu bằng liều nhỏ, chia làm nhiều liều, rồi tăng dần tới liều đích.

Liều sau đây tính theo sắt nguyên tố (đường uống): 1g sắt (II) sulfat chứa 200 mg sắt nguyên tố. 1 g sắt (II) sulfat chứa 300 mg sắt nguyên tố.

Điều trị thiếu sắt:

Người lớn: Liều điều trị thông thường uống: 50 - 100 mg/lần; 3 lần/ngày. Liều thấp hơn cũng được khuyến cáo: 60 - 120 mg/ngày nếu khó dung nạp thuốc.

Trẻ em: 3 - 6 mg/kg/ngày chia làm 3 lần.

Suy thận mạn, phải chạy thận nhân tạo và đang dùng epoetin alfa liệu pháp: liều hàng ngày ít nhất 200 mg sắt nguyên tố đối với người lớn, và 2 - 3 mg/kg chia làm 2 - 3 lần, đối với trẻ em.

Các triệu chứng do thiếu sắt thường được cải thiện trong vài ngày, hồng cầu lưới tăng cao nhất trong 5 - 10 ngày, nồng độ hemoglobin tăng sau 2 - 4 tuần. Trị số bình thường hemoglobin thường đạt trong vòng 2 tháng. Trong thiếu sắt nặng, phải tiếp tục điều trị khoảng 6 tháng. Nếu điều trị sắt sau 3 tuần mà không thấy chuyển biến, phải xem lại chẩn đoán, hoặc vẫn tiếp tục mất máu; hoặc thiếu máu không phải do thiếu sắt.

Dự phòng thiếu sắt:

Phụ nữ mang thai: Bổ sung sắt qua chế độ ăn hàng ngày: 30 mg/ngày.

Trẻ sơ sinh đủ tháng bình thường không được bú mẹ, hoặc bú mẹ một phần (nên dùng sữa tăng cường sắt): 1 mg/kg/ngày bắt đầu ngay từ khi sinh, tiếp tục trong năm đầu.

Trẻ thiếu tháng hoặc nhẹ cân: 2 - 4 mg/kg/ngày bắt đầu ít nhất 2 tháng, nên bắt đầu từ 1 tháng tuổi, liều tối đa không được vượt quá 15 mg/ngày đối với trẻ nhỏ, cân bình thường hay nhẹ cân.

Trẻ em ≥ 10 tuổi (tuổi dậy thì): Nam: 2 mg/ngày; nữ: 5 mg/ngày.

Nhu cầu thay thế và chế độ ăn:

Trẻ nhỏ cho tới 6 tháng tuổi: 0,27 mg/ngày.

Trẻ 7 - 12 tháng tuổi: 11 mg/ngày; trẻ 1 - 3 tuổi: 7 mg/ngày; 4 - 8 tuổi: 10 mg/ngày; 9 - 13 tuổi: 8 mg/ngày; 14 - 18 tuổi: 11 mg/ngày, đối với nam, 15 mg/ngày đối với nữ.

Nam cho mọi lứa tuổi (19 - 70 và trên 70 tuổi): 8 mg/ngày.

Nữ 19 - 50 tuổi: 18 mg/ngày; nữ 51 - 70 tuổi, hoặc trên 70 tuổi: 8 mg/ngày.

Phụ nữ mang thai 14 - 50 tuổi: 27 mg/ngày.

Phụ nữ cho con bú 14 - 18 tuổi: 10 mg/ngày; 19 - 50 tuổi: 9 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Tránh dùng phối hợp sắt với ofloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin. Uống đồng thời với các thuốc kháng acid như calci carbonat, natri carbonat và magnesi trisilicat, hoặc với nước chè có thể làm giảm sự hấp thu sắt.

Sắt có thể chelat hóa với các tetracyclin và làm giảm hấp thu của cả hai loại thuốc. Sắt có thể làm giảm hấp thu của penicilamin, carbidopa/levodopa, methyldopa, các quinolon, các hormon tuyến giáp và các muối kẽm.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc dạng viên cần được tránh ẩm.

Phải để thuốc ngoài tầm với của trẻ em (nguy cơ ngộ độc).

Quá liều và xử trí

Các chế phẩm sắt vô cơ hầu hết là độc, các muối sắt đều nguy hiểm cho trẻ nhỏ. Liều độc: Dưới 30 mg Fe^{2+}/kg có thể gây độc ở mức trung bình và trên 60 mg Fe^{2+}/kg gây độc nghiêm trọng. Liều gây chết có thể là từ 80 - 250 mg Fe^{2+}/kg. Đã có thông báo một số trường hợp ngộ độc chết người ở trẻ em 1 - 3 tuổi. Liều gây chết

thấp nhất cho trẻ em được thông báo là 650 mg Fe^{2+} tương đương với 3 g sắt (II) sulfat heptahydrat.

Triệu chứng: Đau bụng, buồn nôn, nôn, ỉa chảy kèm ra máu, mất nước, nhiễm acid và sốc kèm ngủ gà. Lúc này có thể có một giai đoạn tưởng như đã bình phục, không có triệu chứng gì, nhưng sau khoảng 6 - 24 giờ, các triệu chứng lại xuất hiện trở lại với các bệnh đông máu và trụy tim mạch (suy tim do thương tổn cơ tim). Một số biểu hiện như: Sốt cao, giảm glucose huyết, nhiễm độc gan, suy thận, cơn co giật và hôn mê. Dễ có nguy cơ thủng ruột nếu uống liều cao. Trong giai đoạn hồi phục có thể có xơ gan, hẹp môn vị. Cũng có thể bị nhiễm khuẩn huyết do *Yersinia enterocolica.*

Xử trí

Trước tiên: Rửa dạ dày ngay bằng sữa (hoặc dung dịch carbonat). Nếu có thể, định lượng sắt huyết thanh.

Sau khi rửa sạch dạ dày, bơm dung dịch deferoxamin (5 - 10 g deferoxamin hòa tan trong 50 - 100 ml nước) vào dạ dày qua ống thông.

Trong trường hợp lượng sắt dùng trên 60 mg/kg thể trọng, hoặc khi có triệu chứng nặng, đầu tiên phải cho deferoxamin tiêm truyền tĩnh mạch. Liều tiêm truyền tĩnh mạch 15 mg/kg/giờ đến khi hết triệu chứng và tới khi nồng độ Fe^{2+} huyết thanh giảm dưới mức 60 micromol/lít. Cần thiết có thể dùng liều cao hơn.

Nếu cần nâng cao huyết áp, nên dùng dopamin. Thẩm phân nếu có suy thận. Điều chỉnh cân bằng acid base và điện giải, đồng thời bù nước.

Thông tin quy chế

Sắt sulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Ferronyl; Tardyferon 80; Timoférol.

SẮT DEXTRAN

Tên chung quốc tế: Ferrous dextran.

Mã ATC: Chưa có.

Loại thuốc: Thuốc điều trị thiếu máu do thiếu sắt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm chứa dung dịch sắt dextran tính theo sắt nguyên tố:

Thuốc tiêm sắt dextran phân tử lượng thấp (biệt dược: INFeD), dùng tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch: 100 mg/2 ml.

Thuốc tiêm sắt dextran phân tử lượng cao (biệt dược: Dexferrum), chỉ dùng tiêm tĩnh mạch: 50 mg/1 ml, 100 mg/2 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sắt là một thành phần của hemoglobin. Sắt dextran tiêm là dung dịch vô khuẩn dùng để tiêm bắp hay tĩnh mạch. Sắt dextran được dùng để điều trị các bất thường trong tạo hồng cầu do thiếu sắt. Sắt không kích thích tạo hồng cầu, cũng không hiệu chỉnh rối loạn hemoglobin trong thiếu máu không do thiếu sắt gây ra.

Khi tiêm, sắt dextran được hấp thu vào mao mạch và hệ bạch huyết. Thuốc tách khỏi huyết tương nhờ các tế bào của hệ lưới nội mô và phân ly thành sắt và dextran. Sắt đã được tách ra liên kết ngay với protein để tạo thành hemosiderin hoặc ferritin, hoặc một phần tạo thành transferrin. Cuối cùng, sắt liên kết với protein, bổ sung cho dự trữ sắt thiếu hụt và tham gia cấu tạo hemoglobin. Ở người thiếu máu do thiếu sắt, tăng hồng cầu lưới có thể bắt đầu vào ngày thứ 4 sau khi tiêm tĩnh mạch tổng liều sắt dextran đã tính và đạt mức tối đa vào khoảng 10 ngày.

Sắt dextran là chế phẩm dạng tiêm, dùng thay thế cho chế phẩm sắt dạng uống. Tỷ lệ đáp ứng điều trị đối với thuốc tiêm tương tự như thuốc uống. Thuốc có thuận lợi là có thể tạo dự trữ sắt nhanh. Một số tác dụng độc của sắt dextran có thể do tác dụng dược lý hoặc dị ứng của dextran. Phản ứng phản vệ gây tử vong đã được báo cáo.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi tiêm bắp, sắt dextran được hấp thu từ vị trí tiêm chủ yếu vào hệ thống bạch mạch, qua 2 giai đoạn. Giai đoạn 1 kéo dài khoảng 3 ngày: Một phản ứng viêm tại chỗ tạo thuận lợi cho thuốc vào hệ bạch mạch. Giai đoạn 2, chậm hơn, các đại thực bào ăn sắt dextran rồi vào hệ bạch mạch và cuối cùng vào máu. Khoảng 60 % liều tiêm bắp sắt dextran được hấp thu sau 3 ngày và tới 90 % được hấp thu sau 1 - 3 tuần, số còn lại được hấp thu dần trong vài tháng hoặc lâu hơn. Hấp thu sắt dextran từ mô dưới da rất chậm, da có thể bị màu nâu tới 2 năm nếu thuốc đọng ở mô.

Phân bố: Sau khi tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, sắt dextran dần dần bị các tế bào liên võng nội mạc ở gan, lách và tủy xương làm sạch khỏi huyết tương. Một số nghiên cứu cho thấy có một tỷ lệ thay đổi của liều tiêm tĩnh mạch sắt dextran có thể dự trữ dưới dạng không dùng được ở tủy xương. Sau liều tiêm tĩnh mạch chứa trên 500 mg sắt nguyên tố, hệ liên võng nội mạc giữ lại một lượng sắt dextran không đổi 10 - 20 mg/giờ, các tế bào liên võng nội mạc tách sắt ra khỏi phức hợp sắt dextran và sắt trở thành một phần của tổng dự trữ sắt của cơ thể.

Sắt ferric dần dần được giải phóng vào huyết tương để nhanh chóng phối hợp với transferrin và được vận chuyển đến tủy xương và sáp nhập vào hemoglobin. Tốc độ sáp nhập sắt vào hemoglobin được quyết định bởi mức độ thiếu sắt; tốc độ tổng hợp hemoglobin lớn hơn ở người thiếu máu do thiếu sắt so với người bình thường hoặc thiếu máu nhẹ. Sau khi truyền tĩnh mạch tổng liều đã tính toán sắt dextran cho người bị thiếu máu do thiếu sắt, tốc độ tăng nồng độ hemoglobin nhanh hơn trong 1 - 2 tuần đầu và dao động trong phạm vi 1,5 - 2,2 g/dl/tuần. Sau đó, nồng độ hemoglobin tăng với tốc độ 0,7 - 1,6 g/dl/tuần cho tới khi nồng độ hemoglobin bình thường.

Trong thời kỳ mang thai, một lượng nhỏ sắt tới được thai nhi sau khi tiêm sắt dextran; nhưng sắt dưới dạng nào qua nhau thai chưa được rõ. Chỉ có vết chưa chuyển hóa của sắt dextran phân bố vào sữa.

Thải trừ: Với liều 500 mg hoặc ít hơn, nồng độ huyết tương sắt dextran giảm rất nhanh với nửa đời khoảng 6 giờ. Ở người thiếu máu do thiếu sắt, kèm theo bệnh thận giai đoạn cuối và các vấn đề khác về lâm sàng, nửa đời thải trừ sắt trong huyết thanh trung bình 58,9 giờ (9,4 - 87,4 giờ) sau khi tiêm tĩnh mạch sắt dextran. Thải trừ sắt ra khỏi huyết thanh, bao gồm nửa đời thải trừ, không tương ứng với độ thanh thải của sắt trong cơ thể.

Dextran là một polyglucose, bị chuyển hóa hoặc bài tiết. Chỉ có vết của sắt dextran không chuyển hóa bài tiết vào nước tiểu, hoặc phân. Sắt dextran bị loại trừ không đáng kể bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Do sắt dextran đã gây phản ứng phản vệ làm tử vong nên sắt dextran chỉ được chỉ định trong điều trị thiếu máu chắc chắn do thiếu sắt khi dùng đường uống không có hiệu quả (thí dụ bệnh Spru trong đó sắt không hấp thu được qua đường tiêu hóa) hoặc khi không thể đưa thuốc qua đường tiêu hóa được (thí dụ: Nôn nhiều, tắc ruột…).

Chống chỉ định

Người có phản ứng quá mẫn với sắt dextran hoặc với các thành phần của thuốc.

Chống chỉ định với bất cứ bệnh thiếu máu nào không do thiếu sắt; người bị tổn thương nặng ở gan hoặc nhiễm khuẩn thận cấp tính; bị bệnh nhiễm sắc tố sắt mô và chứng nhiễm hemosiderin.

Chống chỉ định dùng sắt dextran bằng đường tiêm dưới da.
Không được dùng đồng thời sắt dextran và sắt dạng uống.

Thận trọng

Phản ứng phản vệ có cả tử vong với sắt dextran có thể xảy ra. Cần phải làm test liều khởi đầu trước khi cho người bệnh dùng liều điều trị đầu tiên và phải theo dõi các biểu hiện của phản ứng phản vệ ít nhất trong một giờ trước khi cho liều điều trị. Các phương tiện hồi sức, các thuốc thích hợp để điều trị phản ứng phản vệ hoặc phản ứng dị ứng nghiêm trọng, ví dụ như epinephrin (adrenalin), diphenhydramin và methylprednisolon, phải sẵn sàng để sử dụng và được thực hiện bởi cán bộ đã được đào tạo khi dùng sắt dextran.
Người bệnh đang dùng thuốc chẹn beta-adrenergic có thể không đáp ứng thích đáng với epinephrin và cần phải dùng isoproterenol hoặc chất chủ vận beta-adrenergic tương tự cho những người bệnh này.
Dùng đồng thời với các thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin làm tăng nguy cơ phản ứng dạng phản vệ.
Hết sức thận trọng khi tiêm tĩnh mạch cho người bị viêm khớp dạng thấp, vì tiêm tĩnh mạch có thể gây sốt, làm tăng đau khớp và sưng ở các bệnh nhân này. Tăng nguy cơ phản ứng muộn (như đau khớp, đau cơ, sốt) cũng cần phải chú ý ở người bị các bệnh viêm khác (như viêm đốt sống cứng khớp, luput ban đỏ).
Đã có báo cáo có phản ứng quá mẫn xảy ra sau khi tiêm liều test không có phản ứng cũng như sau các liều điều trị, nhà sản xuất cho rằng cần phải làm các test tiếp theo trong quá trình điều trị. Một số nhà lâm sàng cho rằng không phải làm test thêm sau này nếu không có phản ứng tức thì xảy ra với liều test đầu tiên.
Tiêm sắt dextran ở người bệnh có tiền sử hay bị dị ứng và/hoặc hen có thể làm tăng nguy cơ phản ứng quá mẫn. Vì vậy ở những người bệnh này, nên tiêm bắp, không được tiêm tĩnh mạch sắt dextran.
Cần hết sức thận trọng khi tiêm sắt dextran cho người bệnh suy gan nghiêm trọng, và tránh dùng cho người bị bệnh thận nhiễm khuẩn cấp tính, vì có thể gây tích lũy thuốc và tăng độc tính của sắt.
Sau khi dùng sắt dextran, các tác dụng không mong muốn có thể gây tai biến tim mạch trầm trọng hơn ở người bệnh trước đó đã có bệnh tim mạch.
Ở người bị bệnh thận mạn tính cần bổ sung sắt, dùng thuốc qua đường tiêm tĩnh mạch thích hợp hơn đối với người bệnh thẩm tách lọc máu; có thể dùng sắt uống hoặc tiêm tĩnh mạch cho người bị bệnh thận mạn tính có thẩm tách màng bụng và không thẩm tách.
Ở người bệnh bị thiếu máu có liên quan đến ung thư (do ung thư hoặc do hóa trị liệu) cần bổ sung sắt, dùng đường tiêm tĩnh mạch tốt hơn dùng đường uống; không nên dùng đường tiêm bắp để bổ sung sắt ngoài đường tiêu hóa.
Truyền sắt dextran liều cao có thể làm biến màu huyết thanh và không nên nhầm cho đây là dấu hiệu của tan máu.
Dùng chế phẩm sắt qua đường tiêm không có lý do xác đáng có thể gây quá thừa dự trữ sắt và hội chứng tương tự với nhiễm hemosiderin ở người bệnh thiếu máu không do thiếu sắt (ví dụ, người bị bệnh hemoglobin và các bệnh thiếu máu khó chữa đã bị chẩn đoán nhầm là thiếu máu do thiếu sắt).
Cần rất thận trọng dùng sắt dextran cho trẻ nhỏ. Nhà sản xuất khuyến cáo không dùng sắt dextran cho trẻ dưới 4 tháng tuổi. Tiêm bắp cho trẻ sơ sinh đã làm tăng nhiễm khuẩn huyết vi khuẩn Gram âm, chủ yếu do *E. coli.*
Dạng bào chế sắt dextran có chứa chất bảo quản phenol chỉ được dùng cho đường tiêm bắp.
Định kỳ xác định huyết học (hemoglobin và hematocrit) là một kỹ thuật đơn giản và chính xác để theo dõi đáp ứng huyết học và nên được sử dụng để giám sát điều trị. Nên biết rằng dự trữ sắt có thể đến chậm sau khi xuất hiện hình thái học về máu bình thường. Sắt huyết thanh, khả năng gắn sắt toàn phần và tỷ lệ phần trăm bão hòa transferrin là những thử nghiệm quan trọng khác để phát hiện và theo dõi tình trạng thiếu sắt.

Thời kỳ mang thai

Một lượng nhỏ sắt đi qua nhau thai và làm tăng nồng độ sắt trong huyết thanh trẻ sơ sinh khi dùng sắt dextran cho người mẹ trong vòng 2 tuần trước khi đẻ. Chưa có các nghiên cứu đầy đủ có kiểm tra chặt chẽ về việc dùng sắt dextran ở người mang thai và không khuyến cáo dùng thuốc này trong thời kỳ đầu mang thai. Chỉ nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai khi lợi ích mang lại biện minh cho những nguy cơ có thể gây cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chỉ có vết sắt dextran ở dạng không chuyển hóa phân bố vào sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng sắt qua đường tiêm có thể gây phản ứng quá mẫn, đã có tử vong ở một số rất ít trường hợp. Trong vòng vài phút sau khi tiêm, phản ứng đã xảy ra với đặc điểm đột ngột khó thở và/hoặc trụy tim mạch. Do đó phải luôn luôn có sẵn adrenalin bên cạnh người bệnh để cấp cứu kịp thời.
Thường gặp, ADR > 1/100
Tim mạch: Đau ngực, cảm giác thắt ngực, xanh tím, ngất, sốc, tăng huyết áp, nhịp tim chậm, ngừng tim, nhịp tim nhanh, đỏ bừng và loạn nhịp (tiêm tĩnh mạch quá nhanh có thể có phản ứng đỏ bừng và hạ huyết áp).
Da: Mày đay, ngứa, ban da, ban xuất huyết, da có màu nâu (thường mất màu trong vòng vài tuần hoặc vài tháng).
Tiêu hóa: Đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, thay đổi vị giác.
Cơ xương: Đau cơ, đau lưng.
Thần kinh: Nhức đầu, dị cảm tạm thời, yếu mệt, ớn lạnh, chóng mặt, khó ở, cảm giác kiến bò ở tay hoặc chân, sốt từng cơn, ngất, cơn động kinh, không nhạy cảm, mất định hướng, tê cóng.
Sinh dục - tiết niệu: Đái máu, đổi màu nước tiểu.
Tại chỗ: Viêm mô tế bào, viêm, đau, sưng và đỏ hoặc loét, da và mô bị đốm màu tại chỗ tiêm bắp, teo/xơ hóa cơ (tiêm bắp), áp xe vô khuẩn, đỏ và viêm tĩnh mạch huyết khối tại chỗ tiêm tĩnh mạch.
Tác dụng khác: Vã mồ hôi.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Thần kinh: Ớn lạnh.
Cơ xương: Đau khớp, viêm khớp/tăng viêm khớp, dị cảm, yếu.
Hô hấp: Khó thở, co thắt phế quản, tiếng thở khò khè.
Phản ứng mẫn cảm: Phản ứng dạng phản vệ tức thì (phần lớn đều bị khó thở và trụy tim mạch trong những phút đầu khi tiêm).
Máu/ bạch huyết: Tăng bạch cầu, bệnh hạch bạch huyết vùng.
Lưu ý: Đau lưng, đau cơ, ớn lạnh, chóng mặt, sốt vã mồ hôi, nhức đầu, vị kim loại, buồn nôn hoặc nôn, hoặc tê cóng, đau hoặc cảm giác kiến bò ở tay hoặc chân do phản ứng chậm khi dùng với liều khuyến cáo; các tác dụng này có thể xuất hiện trong khoảng từ 24 đến 48 giờ sau khi dùng thuốc và giảm bớt trong vòng 3 đến 7 ngày.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Dự phòng phản ứng phản vệ: Điều đáng lo ngại nhất là phản ứng phản vệ kháng dextran xảy ra tức thì, phản ứng có thể gây tử vong mặc dầu có tiến hành điều trị. Phản ứng phản vệ nặng chỉ xảy ra ở những người đã có sẵn kháng thể IgG kháng dextran. Tiêm dextran tạo phức hợp miễn dịch, làm khởi động một chuỗi phản ứng dây chuyền các hệ thống enzym, ở bạch cầu và tiểu cầu. Người bệnh chịu tác dụng có hại nặng đều có hiệu giá kháng thể kháng dextran cao trong máu.
Phải làm test trước khi cho liều điều trị và phải có sẵn các biện pháp cấp cứu như oxy, adrenalin, diphenhydramin, methylprednisolon… để sử dụng ngay trong khi tiêm sắt dextran, đặc biệt khi dùng cho

người bị dị ứng hoặc hen. Người bệnh đang dùng các thuốc chẹn beta, vì không đáp ứng thỏa đáng với adrenalin, nên có thể cần phải có sẵn isoproterenol hoặc các chất chủ vận beta-adrenergic tương tự. Tỷ lệ viêm tĩnh mạch huyết khối khi dùng sắt dextran pha trong dung dịch natri clorid 0,9% có thể giảm hơn sắt dextran pha trong dung dịch glucose 5%.

Định kỳ theo dõi nồng độ ferritin trong huyết thanh có thể giúp nhận ra sự tích tụ sắt, dần dần gây độc do suy giảm thu nhận sắt ở hệ lưới nội mô thường thấy ở một số người bệnh (ví dụ, người suy thận mạn, bệnh Hodgkin, viêm đa khớp dạng thấp).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Phải ngừng uống thuốc sắt trước khi chuyển sang tiêm thuốc sắt ít nhất 24 giờ.

Trước khi bắt đầu điều trị với sắt dextran phải cho người bệnh làm test với liều 25 mg (15 mg cho từ 10 - 20 kg, 10 mg cho trẻ dưới 10 kg) theo đường tiêm đã định và theo phương pháp sử dụng thích hợp.

Thuốc tiêm sắt dextran được dùng không pha loãng bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm với tốc độ không quá 1 ml/phút; một số thành phẩm (như INFeD) cũng được dùng tiêm bắp. Hoặc pha loãng liều sắt dextran đã tính cho người bệnh với 250 - 1 000 ml dung dịch natri clorid 0,9% và truyền trong 1 đến 6 giờ (cần truyền chậm 25 ml đầu và theo dõi phản ứng dị ứng ở người bệnh) sau khi đã làm test; tránh pha loãng với glucose (tăng tỉ lệ đau tại chỗ và viêm tĩnh mạch). Phải ngừng ngay tiêm truyền sắt dextran khi người bệnh phàn nàn bị tê cóng quanh miệng, cảm giác kiến bò ở lưng, hoặc đau ngực. Kỹ thuật tiêm tĩnh mạch đòi hỏi đầu tiên phải tiêm tĩnh mạch liều test; sau đó theo dõi người bệnh trong một giờ về dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng phản vệ. Tuy nhiên, việc sử dụng sắt dextran tiêm tĩnh mạch phải giới hạn trong bệnh viện và chỉ được dùng sau khi đã cho liều test theo đường tiêm đã định.

Trước khi dùng liều tiêm bắp phải tiêm bắp liều test 0,5 ml sắt dextran với tốc độ chậm trong 30 giây (đối với INFeD); sau đó theo dõi người bệnh trong một giờ về dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng phản vệ. Khi tiêm bắp, cần tiêm sâu vào góc trên ngoài của mông; để ngăn chặn thuốc dò dọc theo đường tiêm cần kéo mô dưới da sang một bên trước khi đâm kim tiêm vào.

Liều lượng

Liền sau đây tính theo sắt nguyên tố.

Liều tĩnh mạch: Sắt dextran có thể tiêm tĩnh mạch, không pha loãng, với tốc độ không vượt quá 50 mg sắt/phút (1 ml/phút). Nếu không có phản ứng phụ khi làm liều test, các liều tĩnh mạch sau này có thể tăng lên tới 100 mg sắt hàng ngày cho tới khi đạt được tổng liều đã tính. Nhà sản xuất khuyến cáo liều tối đa tiêm tĩnh mạch hàng ngày sắt dextran không pha loãng không được vượt 25 mg sắt (0,5 ml) đối với trẻ nhỏ < 5 kg; 50 mg sắt (1 ml) đối với trẻ < 10 kg và 100 mg sắt (2 ml) đối với các người bệnh khác.

Tuy nhà sản xuất không khuyến cáo pha loãng sắt dextran hoặc tiêm tĩnh mạch liều duy nhất vượt quá 100 mg, đã có nhiều báo cáo cho thấy tổng liều sắt dextran đã được cho với liều duy nhất tiêm trực tiếp tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Liều lớn sắt dextran tiêm tĩnh mạch (truyền tổng liều) đã gây tăng tác dụng phụ, đặc biệt các phản ứng muộn (như đau khớp, đau cơ, sốt). Trong truyền tĩnh mạch, tổng liều sắt dextran đã tính được pha loãng với 250 - 1 000 ml dung dịch natri clorid 0,9 %. Dùng dung dịch dextrose 5 % gây đau và viêm tĩnh mạch nhiều hơn. Liều test 25 mg sắt phải tiêm chậm trong 5 phút. Nếu không có phản ứng xảy ra, có thể tiêm truyền liều còn lại (trong 1 - 6 giờ); sau khi truyền xong, thường làm sạch tĩnh mạch bằng dung dịch natri clorid 0,9 %.

Điều trị thiếu máu do thiếu sắt ở người suy thận mạn làm thẩm phân máu và điều trị epoetin alfa:

Liều tiêm tĩnh mạch 50 - 100 mg sắt: Mỗi tuần 1 lần tiếp theo 1 liều test tĩnh mạch 25 mg.

Liều tiêm bắp: Có thể tiêm bắp hàng ngày (như INFeD) cho tới khi đạt được liều đã tính.

Nếu phản ứng phụ không xảy ra sau liều test, có thể cho các liều sau. Nhà sản xuất khuyến cáo liều tối đa hàng ngày tiêm bắp sắt dextran không pha loãng không vượt quá 25 mg sắt (0,5 ml) đối với trẻ nhỏ cân nặng < 5 kg, 50 mg sắt (1 ml) đối với trẻ cân nặng < 10 kg và 100 mg sắt (2 ml) đối với người bệnh khác.

Điều trị thiếu máu do thiếu sắt:

Có thể tính liều theo những công thức khác nhau. Sau đây là một công thức điển hình dùng cho chế phẩm có hàm lượng thuốc tương đương 50 mg sắt/ml:

$$\text{Tổng liều (ml)} = [0{,}0442 \times W_t \times (Hb_D - Hb_0)] + (0{,}26 \times W_t)$$

Trong đó:

W_t: Khối lượng cơ thể (kg);

Hb_D: Nồng độ hemoglobin mong muốn (g/dl) là 14,8 đối với người nặng trên 15 kg và là 12 đối với người nặng từ 15 kg trở xuống;

Hb_O: Nồng độ hemoglobin đo được (g/dl).

Ở người lớn, trong công thức này nên dùng khối lượng cơ thể không mỡ (LBM) để tính hơn là dùng thể trọng hiện tại. Công thức này không phù hợp để thay thế sắt trong mất máu đơn thuần.

Điều trị thay thế sắt sau khi mất máu:

Có thể tính liều dựa trên sự gần đúng sau đây: 1 ml hồng cầu bình thường, đẳng sắc chứa 1 mg sắt nguyên tố. Xác định nhu cầu sắt toàn bộ (tính theo số ml dung dịch sắt dextran có hàm lượng tương đương 50 mg sắt/ml) như sau:

Tổng liều (ml) = 0,02 × lượng máu bị mất (ml) × tỉ lệ thể tích huyết cầu (biểu thị bằng số thập phân).

Tương tác thuốc

Tránh dùng đồng thời với dimercaprol.

Tăng tác dụng khi dùng cùng với các chất ức chế enzym chuyển đổi angiotensin, dimercaprol.

Giảm tác dụng khi dùng cùng với cloramphenicol.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc tiêm sắt dextran ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh để đông lạnh.

Tương kỵ

Thuốc tiêm sắt dextran tương kỵ với oxytetracylin và sulfadiazin trong dung dịch tiêm tĩnh mạch. Không nên thêm sắt dextran vào máu để truyền máu.

Quá liều và xử trí

Quá liều sắt dextran ít khả năng gây ngộ độc cấp tính. Tuy nhiên, vượt quá nhu cầu để khôi phục hemoglobin và bổ sung dự trữ sắt có thể gây nhiễm hemosiderin.

Triệu chứng quá liều bao gồm gây trợt niêm mạc đường tiêu hóa, phù phổi, sốt cao, co giật, nhịp thở nhanh, nhịp tim nhanh, suy gan và suy thận, hôn mê, nôn ra máu, ngủ lịm, nhiễm acid. Khi nồng độ sắt trong huyết thanh > 300 microgam/ml, cần phải điều trị vì gây độc nghiêm trọng.

Mặc dầu hiếm, nhưng nếu xảy ra quá liều sắt trầm trọng (khi nồng độ sắt trong huyết thanh vượt quá khả năng liên kết sắt toàn phần), thì có thể điều trị bằng deferoxamin. Có thể tiêm tĩnh mạch chậm thuốc giải độc này (80 mg/kg thể trọng trong 24 giờ) hoặc tiêm bắp (40 - 90 mg/kg thể trọng, cứ 8 giờ một lần). Deferoxamin liên kết với sắt tự do đang lưu hành ở dạng sắt (III). Chất giải độc này cũng tạo phức với ion sắt (III) của ferritin và hemosiderin để tạo thành phức hợp sắt (III) tan, có màu đỏ (ferrioxamin), bài tiết qua nước tiểu.

Tránh dùng deferoxamin cho người đang suy thận tiến triển.

Thẩm tách không có giá trị loại bỏ riêng sắt trong huyết thanh, nhưng có thể dùng thẩm tách để tăng bài tiết phức hợp deferoxamin-sắt và được chỉ định khi người bệnh bị vô niệu hoặc giảm niệu. Thay huyết tương có thể cho kết quả tốt.

Thông tin quy chế

Sắt dextran có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Cosmofer.

SAXAGLIPTIN

Tên chung quốc tế: Saxagliptin.

Mã ATC: A10BH03.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường, nhóm ức chế dipeptidyl peptidase-4.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nén bao phim: 2,5 mg, 5 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Saxagliptin ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) là một enzym làm bất hoạt các hormon kích thích tiết insulin khi ăn (incretin hormon), gồm có glucagon-like peptid-1 (GLP-1) và glucose-dependent insulinotropic polypeptid (GIP).

GIP và GLP-1 kích thích tổng hợp và giải phóng insulin từ các tế bào beta tuyến tụy, phụ thuộc glucose (nghĩa là khi nồng độ glucose bình thường hoặc cao). GLP-1 còn làm giảm glucagon tiết từ các tế bào alpha tuyến tụy, phụ thuộc glucose, dẫn đến gan giảm sản xuất glucose. Trong điều kiện sinh lý bình thường, các incretin hormon được ruột non giải phóng suốt ngày và nồng độ tăng sau khi ăn; các hormon này nhanh chóng bị enzym DPP-4 bất hoạt.

Cả saxagliptin và chất chuyển hóa có hoạt tính (5-hydroxy saxagliptin) đều ức chế DPP 4, chọn lọc hơn so với DPP-8 và DPP-9. Thuốc làm tăng nồng độ GIP và GLP-1 trong tuần hoàn, phụ thuộc vào glucose.

Saxagliptin hạ thấp nồng độ glucose huyết tương lúc đói và làm giảm các thay đổi nồng độ glucose sau khi dùng một liều nạp glucose hoặc sau bữa ăn ở người đái tháo đường typ 2. Saxagliptin đơn trị liệu thường không làm thay đổi đáng kể khối lượng cơ thể.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống đơn liều saxagliptin lúc đói, thời gian trung bình để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là 2 giờ đối với saxagliptin và 4 giờ đối với 5-hydroxy saxagliptin. Uống saxagliptin cùng với bữa ăn giàu chất béo, diện tích dưới đường cong (AUC) tăng khoảng 27% và thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh trễ hơn 20 phút.

Phân bố: Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương *in vitro* của saxagliptin và 5-hydroxy saxagliptin không đáng kể.

Chuyển hóa và thải trừ: Saxagliptin chuyển hóa chủ yếu qua hệ thống cytochrom P_{450}, isoenzym 3A4 và 3A5. Nửa đời thải trừ cuối cùng trong huyết tương của saxagliptin là 2,5 giờ và 5-hydroxy saxagliptin là 3,1 giờ. Saxagliptin thải trừ qua cả thận và gan. Sau khi uống đơn liều đánh dấu phóng xạ, 75% liều dùng thải trừ qua nước tiểu (24% dưới dạng không đổi và 36% dưới dạng 5-hydroxy saxagliptin). Tổng 22% liều uống đánh dấu phóng xạ được tìm thấy qua phân, dưới dạng phân đoạn saxagliptin bài tiết qua mật và/hoặc dạng thuốc không hấp thu qua đường tiêu hóa.

Trên người suy gan: Trên người suy gan phân loại Child-Pugh A, B và C, nồng độ đỉnh trong huyết tương của saxagliptin tăng 8% và diện tích dưới đường cong (AUC) của saxagliptin tăng 77% so với người bình thường, dùng đơn liều 10 mg; nồng độ đỉnh của chất chuyển hóa có hoạt tính tăng 59% và AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính tăng 33%. Sự khác biệt này ít có ý nghĩa lâm sàng.

Trên người suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều đối với người bệnh suy thận nhẹ (Cl_{cr} > 50 ml/phút). Tuy nhiên, trên người bệnh suy thận vừa và nặng ($Cl_{cr} \leq 50$ ml/phút) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối phải thẩm tách máu cần hiệu chỉnh liều.

Chỉ định

Saxagliptin được dùng đơn trị liệu để kiểm soát đái tháo đường typ 2 (không phụ thuộc insulin) cùng với chế độ ăn và luyện tập.

Saxagliptin được dùng phối hợp với các thuốc chống đái tháo đường dạng uống khác cùng với chế độ ăn và luyện tập để kiểm soát đái tháo đường typ 2 trên những người không kiểm soát được glucose huyết khi dùng đơn trị liệu thuốc chống đái tháo đường dạng uống.

Saxagliptin cũng được phối hợp với insulin (kèm theo hoặc không kèm theo metformin) khi insulin không kiểm soát được glucose huyết.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với saxagliptin và bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Đái tháo đường typ 1 (phụ thuộc insulin).

Đái tháo đường nhiễm acid ceton.

Thận trọng

Khi phối hợp saxagliptin với các thuốc kích thích tiết insulin (ví dụ một sulfonylurê), cần cân nhắc giảm liều thuốc kích thích tiết insulin để tránh nguy cơ hạ glucose huyết.

Giảm số lượng tuyệt đối tế bào lympho liên quan đến liều đã được báo cáo trên thử nghiệm lâm sàng với saxagliptin liều 5 mg và 10 mg, nhưng chưa rõ điều này có ý nghĩa lâm sàng hay không. Đa số người bệnh khi dùng thuốc lại không thấy bị giảm lại số lượng tế bào lympho, tuy nhiên một số người bệnh khi dùng lại saxagliptin phải ngừng thuốc do bị giảm tế bào lympho. Giảm tế bào lympho thường không gây ra tác dụng không mong muốn liên quan trên lâm sàng. Khi có dấu hiệu lâm sàng (ví dụ nhiễm khuẩn bất thường hoặc kéo dài), nên xét nghiệm tế bào lympho.

Tính an toàn và hiệu lực của thuốc ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

Tránh sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Saxagliptin phân bố vào sữa trên chuột thí nghiệm, tỷ lệ phân bố vào sữa so với huyết tương xấp xỉ 1:1. Trên người, chưa rõ thuốc có vào được sữa mẹ hay không. Không nên dùng thuốc cho người cho con bú trừ khi đã cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tiêu hóa: Nôn, khó tiêu, viêm dạ dày, viêm dạ dày - ruột.

Tim mạch: Phù ngoại biên.

TKTW: Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi.

Hô hấp: Viêm xoang, viêm mũi - họng.

Khác: Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, nhiễm khuẩn tiết niệu, hạ glucose huyết, đau cơ, rối loạn lipid máu, tăng triglycerid, viêm tụy, rối loạn cương dương, đau khớp, phản ứng mẫn cảm, mẩn da.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Saxagliptin được dùng dưới dạng saxagliptin hydroclorid, liều được tính theo saxagliptin. 2,79 mg saxagliptin hydroclorid tương ứng với khoảng 2,5 mg saxagliptin.

Khi dùng saxagliptin đơn trị liệu, uống thuốc ngày một lần, không cần để ý đến bữa ăn. Nếu quên thuốc, cần phải uống ngay khi nhớ ra, càng sớm càng tốt và tiếp tục lại lịch uống thuốc bình thường. Nếu nhớ ra liều dùng đã quên tại thời điểm liều kế tiếp thì bỏ qua liều đã quên và thực hiện tiếp theo đúng lịch uống thuốc đang có. Không được bù liều đã quên bằng cách nhân đôi liều.

Khi dùng saxagliptin trong chế độ điều trị phối hợp cố định với metformin hydroclorid dạng giải phóng kéo dài, uống thuốc phối hợp một lần hàng ngày vào bữa tối, tăng liều từ từ để giảm thiểu ADR trên đường tiêu hóa của metformin hydroclorid. Dạng thuốc phối hợp phải uống nguyên viên, không nhai, nghiền, cắt viên.

Nếu quên thuốc, cần phải uống cùng với bữa ăn ngay khi nhớ ra, càng sớm càng tốt và tiếp tục lại lịch uống thuốc bình thường. Nếu nhớ ra liều dùng đã quên tại thời điểm liều kế tiếp thì bỏ qua liều đã quên và thực hiện tiếp theo đúng lịch uống thuốc đang có. Không được bù liều đã quên bằng cách nhân đôi liều.

Liều lượng:

Saxagliptin đơn trị liệu:

Người lớn uống 2,5 mg hoặc 5 mg, 1 lần/ngày.

Nếu dùng saxagliptin đồng thời với các thuốc có khả năng ức chế enzym cytochrom P_{450}, isoenzym 3A4 hoặc 3A5 (ví dụ: Atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin), liều dùng saxagliptin nên giới hạn ở mức 2,5 mg hàng ngày.

Điều trị phối hợp với metformin hydroclorid:

Liều dùng saxagliptin trong chế độ điều trị phối hợp cố định với metformin hydroclorid dạng giải phóng kéo dài, cần điều chỉnh tùy theo từng người bệnh dựa trên chế độ điều trị đang áp dụng, đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp thuốc. Cần hết sức thận trọng khi thay đổi chế độ điều trị vì có thể gây ra thay đổi kiểm soát glucose huyết.

Khi dùng chế phẩm phối hợp cố định gồm saxagliptin và metformin hydroclorid dạng giải phóng kéo dài trên người bệnh không kiểm soát được glucose huyết bằng saxagliptin 5 mg đơn trị liệu: Liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg saxagliptin và 500 mg metformin dạng giải phóng kéo dài, dùng một lần hàng ngày. Nên tăng liều từ từ để giảm thiểu tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa của metformin hydroclorid.

Khi dùng chế phẩm phối hợp cố định gồm saxagliptin và metformin hydroclorid dạng giải phóng kéo dài trên người bệnh không kiểm soát được glucose huyết bằng metformin hydroclorid dạng giải phóng kéo dài đơn trị liệu: Liều phối hợp cần dựa trên liều dùng metformin hydroclorid đang áp dụng hoặc liều điều trị phù hợp gần nhất. Sau khi chuyển từ metformin dạng giải phóng nhanh sang dạng giải phóng kéo dài, cần giám sát chặt chẽ glucose huyết và dựa vào đó để hiệu chỉnh liều dùng thuốc tương ứng.

Trên người bệnh không kiểm soát được glucose huyết bằng saxagliptin 2,5 mg đơn trị liệu: Liều khởi đầu khuyến cáo là 2,5 mg saxagliptin và 1 g metformin dạng giải phóng kéo dài, dùng một lần hàng ngày. Những người bệnh cần dùng liều saxagliptin 2,5 mg và mới dùng metformin cũng như cần dùng liều metformin trên 1 g nên sử dụng từng thành phần riêng rẽ.

Liều giới hạn:

Liều hàng ngày tối đa khuyến cáo trong chế độ điều trị phối hợp cố định saxagliptin với metformin hydroclorid dạng giải phóng kéo dài là 5 mg saxagliptin và 2 g metformin dạng giải phóng kéo dài.

Chế phẩm phối hợp cố định khi dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 hoặc CYP3A5 (ví dụ: Atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin), liều dùng saxagliptin nên giới hạn ở mức 2,5 mg, dùng một lần hàng ngày.

Liều dùng trên đối tượng đặc biệt:

Người bệnh nhân suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận nhẹ (Cl_{cr} > 50 ml/phút). Đối với bệnh nhân suy thận vừa và nặng ($Cl_{cr} \leq 50$ ml/phút) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối phải thẩm tách máu, liều khuyến cáo saxagliptin là 2,5 mg, dùng một lần hàng ngày. Trên người bệnh phải thẩm tách máu, nên dùng saxagliptin ngay sau quá trình thẩm tách. Chưa có nghiên cứu về việc sử dụng saxagliptin trên người bệnh thẩm phân phúc mạc. Chống chỉ định chế độ điều trị phối hợp cố định saxagliptin với metformin hydroclorid giải phóng kéo dài trên bệnh nhân suy thận. Nên đánh giá chức năng thận trước và trong quá trình điều trị.

Người bệnh nhân suy gan: Không có liều hiệu chỉnh khuyến cáo.

Người cao tuổi: Không có liều hiệu chỉnh khuyến cáo trên người cao tuổi. Tuy nhiên, cần thận trọng khi lựa chọn liều dùng vì chức năng thận của người cao tuổi có thể giảm.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng và độc tính:

Saxagliptin chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 và CYP3A5. Tránh dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 hoặc CYP3A5 (ví dụ: Atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin). Khi dùng đồng thời với chất ức chế CYP3A4 hoặc CYP3A5, liều dùng saxagliptin nên giới hạn ở mức 2,5 mg, dùng một lần hàng ngày.

Rượu, steroid đồng hóa, các thuốc ức chế MAO, testosteron có thể làm tăng tác dụng hạ glucose huyết của saxagliptin.

Các thuốc ức chế beta-adrenergic có thể che lấp dấu hiệu hạ glucose huyết của các thuốc chống đái tháo đường.

Giảm tác dụng:

Các thuốc corticosteroid, lợi tiểu quai và thiazid, thuốc tránh thai có thể đối kháng tác dụng hạ glucose huyết của các thuốc chống đái tháo đường.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín, nơi khô mát, ở nhiệt độ phòng.

Thông tin quy chế

Saxagliptin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Onglyza.

SECNIDAZOL

Tên chung quốc tế: Secnidazole

Mã ATC: P01AB07

Loại thuốc: Thuốc chống amip và các nguyên sinh động vật khác.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao phim: 500 mg;

Thuốc cốm: 2 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Secnidazol là một dẫn xuất của 5-nitroimidazol. Có hoạt tính diệt ký sinh trùng: *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis* và hoạt tính diệt vi khuẩn kỵ khí: *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*… Thuốc vào các vi sinh do khuếch tán và bị khử trong tế bào, cuối cùng gây tổn hại cho DNA, dẫn đến ngăn cản tổng hợp protein và gây chết tế bào ở các vi sinh vật nhạy cảm.

Dược động học

Sau khi uống một liều duy nhất 2 g secnidazol (dưới dạng viên nén 500 mg), nồng độ huyết thanh tối đa đạt ở 3 giờ. Nửa đời huyết

tương khoảng 25 giờ. Bài xuất chủ yếu qua nước tiểu (khoảng 50% liều uống) trong khoảng 120 giờ. Secnidazol đi qua nhau thai và vào sữa mẹ.

Chỉ định

Bệnh amip ở ruột và ở gan.
Bệnh do *Giardia.*
Viêm âm đạo và niệu đạo do *Trichomonas vaginalis*.
Viêm âm đạo không đặc trưng (nhiễm khuẩn âm đạo).

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm đối với các dẫn xuất của imidazol hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Tránh uống rượu trong thời gian điều trị với secnidazol.
Tránh dùng secnidazol ở người có tiền sử rối loạn tạo máu.
Tác dụng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc: Các trường hợp chóng mặt đã được báo cáo sau khi sử dụng các dẫn xuất của imidazol nhưng hiếm gặp.
Không dùng cho người có tiền sử rối loạn thể tạng máu.

Thời kỳ mang thai

Hiện nay trên lâm sàng, chưa có những nghiên cứu đầy đủ đối với phụ nữ mang thai dùng secnidazol nên không đánh giá được độc tính của secnidazol đối với thai. Do đó để thận trọng, không nên sử dụng secnidazol ở phụ nữ trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Secnidazol và các dẫn xuất khác của imidazol đã vào trong sữa mẹ và đã có các trường hợp bệnh nấm *Candida* miệng - hậu môn và tiêu chảy được mô tả ở trẻ em bú sữa người mẹ được điều trị với các dẫn xuất khác của imidazol. Do đó, nên ngừng cho con bú trong thời gian điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn đã quan sát thấy đối với các dẫn xuất của imidazol bao gồm:
Thường gặp, ADR > 1/100
Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa với buồn nôn, đau vùng thượng vị, thay đổi vị giác (miệng có vị kim loại), viêm lưỡi, viêm miệng.
Da: Mày đay.
Huyết học: Giảm bạch cầu mức độ vừa, hồi phục khi ngưng thuốc.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Thần kinh trung ương: Chóng mặt, hiện tượng mất phối hợp, mất điều hòa, dị cảm, viêm nhiều dây thần kinh cảm giác - vận động.
Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị.
Phản ứng quá mẫn cảm: Sốt, ban đỏ, mày đay, phù mạch.

Liều lượng và cách dùng

Viêm niệu đạo và viêm âm đạo do Trichomonas vaginalis và nhiễm khuẩn âm đạo:
Người lớn: 2 g, uống một liều duy nhất vào đầu bữa ăn. Điều trị đồng thời người có quan hệ tình dục với cùng liều như trên.
Bệnh lỵ amip đường ruột:
Bệnh lỵ amip cấp tính có triệu chứng (dạng *histolytica*):
Người lớn: 2 g, uống một liều duy nhất vào đầu bữa ăn.
Trẻ em: 30 mg/kg/ngày uống làm 1 lần, chỉ dùng trong 1 ngày.
Bệnh lỵ amip không triệu chứng (các dạng *minuta* và bào nang):
Uống cùng liều hàng ngày như trên trong 3 ngày.
Bệnh amip gan:
Người lớn: 1,5 g/ngày, uống làm 1 lần hoặc chia uống làm nhiều lần vào đầu các bữa ăn, trong 5 ngày.
Trẻ em: 30 mg/kg/ngày, uống làm 1 lần hoặc chia uống làm nhiều lần vào đầu các bữa ăn, trong 5 ngày.
Trong giai đoạn mưng mủ của bệnh amip gan, cần thực hiện việc điều trị với secnidazol kết hợp với dẫn lưu mủ.
Bệnh do Giardia:
Trẻ em: 30 mg/kg/ngày, uống làm 1 lần duy nhất, chỉ dùng trong 1 ngày.

Tương tác thuốc

Không nên phối hợp với:
Disulfiram: Gây cơn hoang tưởng, lú lẫn.
Rượu: Gây phản ứng nóng, đỏ bừng, nôn, tim đập nhanh.
Cần thận trọng khi phối hợp:
Với thuốc chống đông máu dạng uống do gây tăng tác dụng của thuốc chống đông máu dạng uống và tăng nguy cơ xuất huyết do giảm sự dị hóa ở gan.
Cần kiểm tra thường xuyên prothrombin và theo dõi INR (International normalized ratio, tỷ số chuẩn hóa quốc tế). Điều chỉnh liều lượng thuốc chống đông máu uống trong thời gian điều trị với secnidazol và trong 8 ngày sau khi ngưng secnidazol.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nơi khô, ở nhiệt độ không quá 25 ^{o}C và tránh ánh sáng.

Thông tin quy chế

Secnidazol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Citizol; Plagentyl; Savi Secnidazol 500; Secgentin 500; Secnidaz; Secnol; Seczolin.

SELEGILIN

Tên chung quốc tế: Selegiline.

Mã ATC: N04BD01.

Loại thuốc: Thuốc chữa Parkinson; thuốc ức chế MAO typ B; thuốc chống trầm cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 5 mg; viên nén 5 mg (dạng selegilin hydroclorid); viên nén phân tán trong miệng 1,25 mg (dạng selegilin hydroclorid, chứa 1,25 mg phenylalanin/viên);
Thuốc dán 20 mg/20 cm^2, 30 mg/30 cm^2, 40 mg/40 cm^2.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Selegilin ức chế chọn lọc tương đối và không hồi phục các mono amino oxidase typ B (MAO-B), dẫn đến giảm thoái giáng dopamin trong não. Selegilin cũng có tác dụng ức chế tái thu nhận dopamin. Tác dụng này làm tăng và kéo dài tác dụng của liệu pháp levodopa và selegilin giúp làm giảm những triệu chứng trong giai đoạn đầu của bệnh Parkinson và kéo dài thời gian tới lúc bắt đầu điều trị với levodopa. Khi liệu pháp kết hợp với levodopa bắt đầu, selegilin giúp làm giảm liều dùng cả ngày của levodopa. Selegilin được chấp thuận trong điều trị bệnh Parkinson, để làm tăng tác dụng của dopamin còn lại trong tế bào thần kinh vùng liềm đen-thể vân thoái hóa và làm giảm thương tổn thần kinh do tác động của sản phẩm chuyển hóa oxy-hóa của dopamin. Thuốc cũng có tác dụng hướng tâm thần, mặc dù hoạt tính chống trầm cảm bị hạn chế.
Trong khi cả hai isoenzym (MAO-A và MAO-B) đều có ở ngoại vi và khử hoạt tính của monoamin nguồn gốc từ ruột, isoenzym MAO-B là dạng chủ yếu trong thể vân, chịu trách nhiệm phần lớn chuyển hóa oxy-hóa của dopamin ở đó. Ở liều từ thấp đến vừa (10 mg/ngày hoặc ít hơn), selegilin ức chế chọn lọc MAO-B, dẫn đến ức chế không hồi phục enzym. Khác với những thuốc ức chế MAO không đặc hiệu, selegilin không ức chế chuyển hóa catecholamin để có thể dẫn đến tử vong như đã nhận xét thấy khi người bệnh dùng thuốc ức chế MAO không đặc hiệu và dùng

những amin giống giao cảm như tyramin có trong một số pho mát và rượu vang. Selegilin trở thành chất ức chế không chọn lọc của cả MAO-A và MAO-B ở liều cao hơn và được dùng để có tác dụng chống trầm cảm, có thể ở liều 20 - 40 mg/ngày thuốc uống hoặc liều 9 mg/24 giờ hoặc 12 mg/24 giờ dạng thuốc dán. Ở những liều này có thể có phản ứng tăng huyết áp qua trung gian tyramin từ sự phong bế MAO-A ("phản ứng pho mát").

Selegilin được dùng để điều trị triệu chứng Parkinson, mặc dù hiệu quả không cao. Cơ chế tác dụng của selegilin là khả năng làm chậm thoái giáng dopamin trong thể vân.

Dược động học

Selegilin hấp thu nhanh ở đường tiêu hóa và đạt nồng độ đỉnh sau khi uống 30 phút. Thời gian tác dụng của thuốc uống là 24 - 72 giờ. Sinh khả dụng của thuốc vào khoảng 10% và tăng lên khi cho uống thuốc cùng thức ăn. Viên nén phân tán trong miệng hấp thu nhanh, có sinh khả dụng lớn hơn dạng viên nang và viên nén. Hấp thu của thuốc dán qua da là 25% đến 30% (toàn lượng selegilin) trong 24 giờ. Khoảng 90% nồng độ trong huyết tương gắn với protein.

Selegilin nhanh chóng phân bố vào khắp cơ thể và thâm nhập qua hàng rào máu - não; không tích lũy ở da.

Thuốc chuyển hóa nhiều qua vòng tuần hoàn đầu, chủ yếu qua CYP2B6 thành các chất chuyển hóa có hoạt tính (N-desmethylselegilin, amphetamin, methamphetamin) và không hoạt tính.

Selegilin bài tiết 10% qua thận và 2% qua phân.

Nửa đời thải trừ của thuốc uống là 10 giờ, của thuốc dán qua da là 18 - 25 giờ. Nửa đời thải trừ của N-desmethylselegilin là 2 giờ, của l-amphetamin là 17,7 giờ và của l-methamphetamin là 20,5 giờ.

Chỉ định

Selegilin dạng uống và viên phân tán trong khoang miệng được dùng làm chất bổ trợ cho levodopa hoặc cho phối hợp thuốc levodopa và carbidopa trong điều trị bệnh Parkinson vô căn ở người bệnh đang điều trị với levodopa/carbidopa mà có biểu hiện giảm hiệu quả với liệu pháp này; selegilin dạng thuốc dán được dùng để điều trị rối loạn trầm cảm nặng.

Chống chỉ định

Chống chỉ định ở người mẫn cảm với selegilin hoặc với các thành phần của thuốc; ở người đang dùng meperidin và có thể ở người đang dùng các opiat khác hoặc các thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc các thuốc ức chế monoamin oxydase không chọn lọc.

Viên phân tán trong miệng có thêm các chống chỉ định: Dùng đồng thời với dextromethorphan, methadon, propoxyphen, tramadol, thuốc uống selegilin, các thuốc ức chế MAO khác.

Thuốc dán selegilin có thêm các chống chỉ định: Dùng đồng thời khi có u tủy thượng thận, với bupropion, các chất ức chế tái thu nhận kép hoặc chọn lọc serotonin, tramadol, propoxyphen, methadon, dextromethorphan, thảo dược *Hypericum perforatum*, mirtazapin, cyclobenzaprin, thuốc uống selegilin và các thuốc ức chế MAO khác; cocain; carbamazepin và oxcarbazepin; u tế bào ưa chrom tủy thượng thận; phẫu thuật chọn lọc cần gây mê, gây tê có chứa thuốc co mạch tác dụng giống thần kinh giao cảm; các thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm (và các hợp chất có liên quan); các amin tác dụng giống thần kinh giao cảm bao gồm amphetamin và các thành phẩm giảm cân có chứa thuốc co mạch (ví dụ: Pseudoephedrin, phenylephrin, phenylpropanolamin, ephedrin); thực phẩm có hàm lượng tyramin cao; các chất bổ trợ chứa tyrosin, phenylalanin, tryptophan, hoặc cafein.

Thận trọng

Thuốc uống:

Không nên dùng liều selegilin (viên nén, nang) vượt quá 10 mg một ngày hoặc liều viên phân tán trong miệng vượt quá 2,5 mg một ngày, vì có nguy cơ gây tác dụng không mong muốn do ức chế MAO không chọn lọc và có thể tăng nguy cơ phản ứng cơn tăng huyết áp. Khi ăn thực phẩm chứa tyramin hoặc dùng thuốc giống giao cảm đồng thời với selegilin đã có trường hợp bị tai biến nặng, tuy ít gặp, nên phải báo cho người bệnh biết về khả năng này và dặn người bệnh cần đến khám thầy thuốc nếu xảy ra dấu hiệu hoặc triệu chứng của tăng huyết áp (như nhức đầu), cứng hoặc đau gáy, đánh trống ngực hoặc triệu chứng không bình thường khác.

Vì selegilin có thể làm tăng tác dụng không mong muốn của levodopa và để có thể làm giảm nhẹ các tác dụng không mong muốn này bằng giảm liều levodopa 10 - 30%, cần hướng dẫn người bệnh giảm liều levodopa sau khi bắt đầu điều trị với selegilin.

Tránh dùng selegilin uống ở người bệnh đang dùng chế phẩm có thuốc phiện, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc ức chế tái thu nhận chọn lọc serotonin, thuốc ức chế tái thu nhận kép serotonin và norepinephrin. Không được dùng selegilin đồng thời với thuốc ức chế MAO không chọn lọc.

Dùng các thuốc gây tiết dopamin để điều trị Parkinson hoặc hội chứng đau cẳng chân khi bất động, người bệnh có thể có những hành động đam mê và/hoặc mất kiềm chế ham muốn bất chợt như cờ bạc do bệnh, tăng tình dục (tăng giới tính) và/hoặc tăng ham muốn ăn uống. Chưa xác định được nguyên nhân và đã có tranh luận về các nguyên nhân như do bệnh, do các hành động/đam mê trước đây và/hoặc do thuốc điều trị. Có thể giải quyết triệu chứng này bằng cách giảm liều hoặc ngừng điều trị thuốc, nhưng chỉ có kết quả ở một số người bệnh.

Dùng thận trọng ở người bệnh suy gan hoặc suy thận.

Viên phân tán trong miệng:

Tăng nguy cơ phát triển u melamin ở người bệnh Parkinson (chỉ đối với viên phân tán trong miệng); chưa xác định được nguyên nhân do thuốc hoặc do các yếu tố khác. Cần theo dõi chặt chẽ người bệnh và định kỳ tiến hành các xét nghiệm trên da. Dùng viên phân tán trong miệng có thể gây phù niêm mạc miệng, kích ứng, đau, loét và/hoặc đau khi nuốt. Không dùng đồng thời viên phân tán trong miệng với các thành phẩm selegilin khác; chỉ có thể bắt đầu điều trị dạng phân liều khác sau khi ngừng sử dụng viên phân tán trong miệng ít nhất 14 ngày.

Một số thành phẩm selegilin có thể chứa phenylalanin nên có thể gây acid phenylpyruvic niệu.

Tránh dùng cho người bệnh đang hoặc đã điều trị gần đây (trong vòng 5 tuần) với fluoxetin; có thể gây hội chứng serotonin.

Tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng và chóng mặt ở người cao tuổi (từ 65 tuổi trở nên) và khi dò liều lượng đến liều 2,5 mg ở người bệnh đang dùng viên phân tán trong miệng hoặc ở người đang dùng thuốc dán; có thể cần phải điều chỉnh liều.

Thuốc dán:

Thận trọng khi dùng thuốc dán ở người bệnh có nguy cơ hạ huyết áp thế đứng hoặc ở người không dung nạp với các cơn hạ huyết áp nhất thời (bệnh mạch-não, bệnh tim-mạch, giảm lưu lượng máu, hoặc dùng đồng thời với các thuốc có thể dễ bị hạ huyết áp/nhịp tim chậm).

Ngừng sử dụng thuốc dán ít nhất 10 ngày trước khi phẫu thuật.

Thuốc dán có thể chứa kim loại có tính dẫn điện (ví dụ, nhôm); cần lấy miếng dán ra trước khi chụp cộng hưởng từ.

Tránh để chỗ dán thuốc và vùng xung quanh phơi nhiễm trực tiếp với các nguồn nhiệt bên ngoài.

Các thuốc chống trầm cảm làm tăng nguy cơ có ý nghĩ và hành động tự sát ở trẻ em, trẻ vị thành niên và người trẻ tuổi (18 - 24 tuổi) mắc chứng rối loạn trầm cảm nặng và các rối loạn trầm cảm khác; cân nhắc xem xét nguy cơ trước khi kê đơn. Giám sát chặt chẽ người bệnh về tình trạng trầm cảm nặng lên và/hoặc các hành

động có liên quan, đặc biệt trong 1 - 2 tháng đầu điều trị hoặc trong thời gian điều chỉnh liều (tăng hoặc giảm); gia đình hoặc người chăm sóc người bệnh phải được hướng dẫn để theo dõi chặt chẽ người bệnh và thông báo tình hình với người phụ trách điều trị. Các đơn sử dụng thuốc chống trầm cảm phải có hướng dẫn dùng thuốc.
Dùng thuốc dán selegilin ở một số người bệnh có thể làm tăng rối loạn hưng cảm hoặc ở người bệnh rối loạn lưỡng cực có thể đẩy nhanh việc chuyển sang cơn hưng cảm hoặc hưng cảm nhẹ. Tránh dùng liệu pháp một thuốc ở người bệnh bị rối loạn lưỡng cực. Cần kiểm tra xem người bệnh có bị rối loạn lưỡng cực không, khi thấy có các triệu chứng trầm cảm.
Tăng nguy cơ tăng huyết áp khi dùng thuốc dán selegilin cùng với buspiron. Dùng buspiron hoặc một thuốc chống chỉ định sau khi ngừng dùng thuốc dán selegilin cũng có thể gây hội chứng serotonin; tránh dùng những thuốc này trong thời gian ít nhất 2 tuần sau khi ngừng thuốc dán selegilin.
Dùng thuốc dán selegilin sau khi ngừng dùng thuốc ức chế tái thu nhận chọn lọc serotonin, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc ức chế MAO, meperidin, thuốc giảm đau (như tramadol, methadon, và propoxyphen), dextromethorphan, thảo dược *Hypericum perforatum,* mirtazapin, bupropion, hoặc buspiron có thể gây hội chứng serotonin; tránh dùng thuốc dán selegilin trong khoảng một tuần sau khi dùng các thuốc trên.

Thời kỳ mang thai

Không có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng về việc dùng selegilin ở phụ nữ mang thai, nên chỉ dùng thuốc này trong thời kỳ mang thai khi lợi ích thu được trội hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết rõ selegilin hydroclorid có phân bố trong sữa hay không. Vì nhiều thuốc được bài tiết qua sữa, nên phải cân nhắc và ngừng sử dụng selegilin ở phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Vì selegilin làm tăng tác dụng của levodopa, nên có nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn do tăng tác dụng trên hệ dopamin. Thường gặp tăng động ở 10 - 15% người bệnh. Có thể khắc phục bằng cách giảm liều levodopa. Selegilin thường được dung nạp tốt ở người bệnh Parkinson ở giai đoạn đầu hoặc nhẹ. Ở người bệnh nặng hơn hoặc có suy giảm nhận thức, selegilin có thể làm tăng tác dụng không mong muốn về vận động và nhận thức do levodopa. Chất chuyển hóa của selegilin gồm amphetamin và methamphetamin, có thể gây lo âu, mất ngủ và những tác dụng không mong muốn khác. Đáng chú ý là selegilin, giống như những thuốc ức chế MAO không đặc hiệu, có thể dẫn đến trạng thái sững sờ, cứng đờ, tăng trương lực, kích động và sốt cao sau khi dùng thuốc giảm đau pethidin. Chưa hiểu rõ cơ sở của tương tác này.
Ghi chú: Các tỉ lệ ghi kèm theo tác dụng không mong muốn là số liệu của thuốc dán; đối với thuốc uống (U), thuốc phân tán trong miệng (PTTM) nếu có tác dụng không mong muốn sẽ ghi thêm tỉ lệ sau ký tự viết tắt.
Rất thường gặp, ADR > 10/100
Hệ thần kinh trung ương: Nhức đầu (18%; PTTM 7%; U 4%), mất ngủ (12%; PTTM 7%), chóng mặt (U 14%; PTTM 11%).
Tiêu hóa: Buồn nôn (U 20%; PTTM 11%).
Tại chỗ: Phản ứng tại chỗ dán thuốc (24%).
Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100
Tim mạch: Hạ huyết áp (bao gồm hạ huyết áp thế đứng 3% - 10%), đánh trống ngực (U 2%), đau ngực (≥ 1%; PTTM 2%), tăng huyết áp (≥ 1%; PTTM 3%), phù ngoại vi (> 1%).
Hệ thần kinh trung ương: Đau (PTTM 8%; U 2%), ảo giác (U 6%; PTTM 4%), lú lẫn (U 6%, PTTM 4%), giấc mơ bất thường (U 4%), mất điều phối vận động (PTTM 3%), ngủ gà (PTTM 3%), ngủ lịm (U 2%), kích động (≥ 1%), mất trí nhớ (≥ 1%), dị cảm (≥ 1%), suy nghĩ không bình thường (≥ 1%), trầm cảm (< 1%; PTTM 2%), ngứa (≥ 1%), trứng cá (≤ 1%).
Nội tiết và chuyển hóa: Giảm cân (5%; U 2%), hạ kali huyết (PTTM 2%), tác dụng phụ giới tính (≥ 1%).
Tiêu hóa: Tiêu chảy (9%; PTTM 2%; U 2%), khô miệng (8%; U 6%; PTTM 4%), viêm miệng (PTTM 5%), đau bụng (U 8%), loạn tiêu hóa (4%; PTTM 5%), rối loạn ngôn ngữ (PTTM 2%), sâu răng (PTTM 2%), táo bón (≥ 1%; PTTM 4%), đầy hơi (≥ 1%; PTTM 2%), biếng ăn (≥ 1%), viêm dạ dày-ruột (≥ 1%), loạn vị giác (≥ 1%; PTTM 2%), nôn (≥ 1%; PTTM 3%).
Sinh dục - niệu: Bí tiểu tiện (U 2%), đau kinh (≥ 1%), băng huyết (≥ 1%), nhiễm khuẩn tiết niệu (≥ 1%), đi tiểu nhiều (≥ 1%).
Thần kinh cơ-xương: Loạn vận động (PTTM 6%), đau lưng (PTTM 5%; U 2%), mất điều phối vận động (<1%; PTTM 3%), chuột rút (PTTM 3%; U 2%), đau cơ (≥ 1%; PTTM 3%), đau cổ (≥ 1%), run (< 1%; PTTM 3%).
Tai: Ù tai (≥ 1%).
Hô hấp: Viêm mũi (PTTM 7%), viêm họng (PTTM 4%), viêm xoang (3%), ho (≥ 1%), viêm phế quản (≥ 1%), khó thở (< 1%; PTTM 3%).
Khác: Toát mồ hôi (≥ 1%).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Vì phần lớn các thuốc ức chế MAO có tính không hồi phục, nên các triệu chứng có thể dai dẳng trong mấy tuần sau khi ngừng điều trị.
Trong khi điều trị bằng selegilin, có thể phải ngừng thuốc ở một số người bệnh khi có các tác dụng không mong muốn sau đây: Buồn nôn, ảo giác, lú lẫn, trầm cảm, mất thăng bằng, mất ngủ, hạ huyết áp thế đứng, loạn động, kích động, loạn nhịp, vận động chậm, múa giật, hoang tưởng, tăng huyết áp, đau thắt ngực mới bị hoặc nặng hơn lên và ngất.
Loạn động, thường xảy ra trong vòng 2 tuần sau khi bắt đầu dùng selegilin phối hợp với levodopa, có thể giảm bớt khi giảm liều levodopa ít nhất 10 - 30%.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Uống selegilin dạng viên nén và nang hoặc đặt trong miệng dạng viên phân tán để điều trị hội chứng Parkinson; dán tại chỗ thuốc dán selegilin để điều trị rối loạn trầm cảm nặng.
Dùng thuốc uống, thường chia làm hai lần trong ngày; để tránh ảnh hưởng đến giấc ngủ, thường uống selegilin vào bữa ăn sáng và ăn trưa, dùng viên phân tán trong miệng mỗi ngày một lần trước bữa ăn sáng. Ở người bệnh đang dùng đồng thời levodopa/carbidopa, nên giảm liều levodopa/carbidopa 2 - 3 ngày sau khi dùng selegilin.

Liều lượng:

Điều trị hội chứng Parkinson:

Dùng selegilin hydroclorid (dạng nang, viên nén) với liều người lớn là 5 mg/lần, 2 lần/ngày. Với người bệnh đang dùng đồng thời levodopa/carbidopa, bắt đầu dùng liều selegilin hydroclorid 2,5 mg một ngày; tăng dần liều tới mức tối đa 5 mg/lần, 2 lần/ngày. Không dùng liều vượt quá 10 mg/ngày. Để tránh lú lẫn và kích động ban đầu, đặc biệt đối với người cao tuổi, nếu dùng chế phẩm thông thường, nên bắt đầu bằng liều 2,5 mg/ngày.
Dùng selegilin viên phân tán trong miệng với liều khởi đầu 1,25 mg, mỗi ngày một lần trước bữa ăn sáng trong ít nhất 6 tuần; liều duy trì có thể tăng đến 2,5 mg, mỗi ngày một lần trước bữa ăn sáng, liều tối đa là 2,5 mg/ngày.

Điều trị rối loạn trầm cảm nặng:

Dùng thuốc dán selegilin với liều khởi đầu 6 mg/24 giờ, mỗi ngày một lần; liều duy trì là 6 mg/24 giờ, mỗi ngày một lần, có thể dò liều dựa vào đáp ứng lâm sàng tăng dần mỗi lần tăng 3 mg/ngày, cách 2 tuần tăng một lần, cho đến liều 12 mg/24 giờ.

Tương tác thuốc

Tránh sử dụng đồng thời selegilin với các thuốc sau: Các chất chủ vận alpha/beta (tác dụng gián tiếp); các chất chủ vận alpha$_1$; các chất chủ vận alpha$_2$ (thuốc tác dụng trên mắt); các amphetamin; các opiat anilidopiperidin; atomoxetin; bezafibrat; buprenorphin; bupropion; buspiron; carbamazepin; cyclobenzaprin; dexmethylphenidat; dextromethorphan; diethylpropion; hydromorphon; linezolid; maprotilin; meperidin; methyldopa; xanh methylen; methylphenidat; mirtazapin; oxcarbazepin; oxmorphon; pizotifen; propoxyphen; các chất ức chế tái thu nhận chọn lọc serotonin (ví dụ, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin); các chất ức chế tái thu nhận serotonin/norepinephrin; các chất chủ vận thụ thể 5 - HT1D; sibutramin; tapentadol; các thuốc chống trầm cảm ba vòng; tetrabenazin; tetrahydrozolin (thuốc mũi); tryptophan.

Selegilin có thể làm tăng tác dụng các thuốc sau:

Các chất chủ vận alpha/beta (tác dụng trực tiếp); các chất chủ vận alpha/beta (tác dụng gián tiếp); các chất chủ vận alpha$_1$; các chất chủ vận alpha$_2$ (thuốc tác dụng trên mắt); các amphetamin; các thuốc chống tăng huyết áp; atomoxetin; các thuốc chủ vận beta$_2$; bezafibrat; bupropion; dexmethylphenidat; dextromethorphan; diethylpropion; doxapram; hydromorphon; linezolid; lithi; meperidin; methadon; methyldopa; xanh methylen; methylphenidat; mirtazapin; các tác nhân gây hạ huyết áp thế đứng; pizotifen; reserpin; các chất ức chế tái thu nhận chọn lọc serotonin; các chất chủ vận thụ thể 5-HT1D serotonin; các tác nhân điều biến serotonin; các chất ức chế tái thu nhận serotonin/norepinephrin; tetrahydrozolin; tetrahydrozolin (thuốc mũi); các chất chống trầm cảm ba vòng.

Các thuốc có thể làm tăng tác dụng của selegilin:

Altretamin; các opiat anilidopiperidin; buprenorphin; buspiron; carbamazepin; các chất ức chế COMT (catechol-O-methyl transferase); conivaptan; các thuốc tránh thai (estrogen và progestin); cyclobenzaprin; các chất ức chế MAO; maprotilin; oxcarbazepin; oxymorphon; propoxyphen; quazapan; sibutramin; tapentadol; tryptophan.

Các thuốc có thể làm giảm tác dụng của selegilin:

Các chất gây cảm ứng CYP2B6 (mạnh); cyproteron; peginterferon alpha - 2b; tocilizumab.

Tương tác ethanol/thực phẩm/thảo dược

Ethanol: Tránh dùng ethanol (dựa vào tác dụng chống trầm cảm ở hệ thần kinh trung ương và hàm lượng tiềm năng của tyramin).

Thực phẩm: Dùng đồng thời với thực phẩm chứa nhiều tyramin có thể gây tăng huyết áp nặng và đột ngột (cơn tăng huyết áp kịch phát). Tránh và hạn chế dùng các thực phẩm với các chất ức chế MAO (sản phẩm và/hoặc phụ thuộc liều).

Thảo dược/chất dinh dưỡng:

Tránh dùng valerian, thảo dược *Hypericum perforatum,* kava kava. Tránh dùng các chất bổ trợ chứa cafein, tryptophan, hoặc phenylalanin. Dùng lượng lớn có thể làm tăng nguy cơ các tác dụng phụ nặng (ví dụ, phản ứng tăng huyết áp, hội chứng serotonin).

Độ ổn định và bảo quản

Nang, viên nén, viên phân tán trong miệng và thuốc dán selegilin được bảo quản ở 15 - 30 °C, trong bao bì kín, tránh ánh sáng, nhiệt và ẩm. Phải sử dụng ngay viên phân tán trong miệng sau khi lấy viên ra khỏi vỉ. Thuốc dán được bảo quản trong túi dán kín và phải sử dụng ngay sau khi lấy ra khỏi túi.

Quá liều và xử trí

Hiếm thấy các trường hợp ngộ độc quá liều chất ức chế MAO-B và rất hiếm trường hợp bị ngộ độc nặng hoặc gây tử vong.

Triệu chứng:

Ngộ độc nhẹ và vừa: Không có số liệu có ý nghĩa về ngộ độc quá liều các chất ức chế chọn lọc MAO - B. Về lý thuyết có thể có các nguy cơ như nhịp tim nhanh, tăng huyết áp nhẹ, lo âu, đỏ mặt và nhức đầu.

Ngộ độc nặng: Không có số liệu có ý nghĩa về ngộ độc quá liều nặng. Tuy nhiên dùng liều lớn có thể xuất hiện các triệu chứng tăng tiết adrenalin như tim đập rất nhanh và tăng huyết áp, toát mồ hôi, mê sảng, cơn động kinh, loạn nhịp, và có thể trụy tim mạch và hôn mê. Hội chứng serotonin, một biến chứng khác (theo lý thuyết từ ngộ độc chất ức chế MAO-B), có các biểu hiện tam chứng không ổn định, độc lập với nhau (sốt cao, tăng huyết áp, hạ huyết áp), dễ bị kích thích thần kinh cơ (co giật và tăng trương lực cơ) và trạng thái tâm trí thay đổi, những biểu hiện này giống như một chuỗi các triệu chứng. Có thể suy chức năng nhiều cơ quan và tử vong do một trong các biến chứng này.

Xử trí:

Điều trị hỗ trợ:

Ngộ độc nhẹ và vừa: Người bệnh bị các triệu chứng ngộ độc bởi các chất ức chế MAO phải được các thầy thuốc chuyên khoa khám xét. Các triệu chứng có thể kéo dài trong mấy tuần vì tính không phục hồi của ức chế MAO do sử dụng những thuốc này. Phải ngừng sử dụng thuốc và giải thích các tương tác thuốc cho người bệnh biết.

Ngộ độc nặng: Xử trí độc tính của chất ức chế MAO chủ yếu là quan tâm cẩn thận đến thông khí, hô hấp và tuần hoàn để điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Trường hợp bị hôn mê hoặc ngộ độc nặng, nhất là ở những người bị kích động do sốt cao, cần phải tiến hành đặt nội khí quản sớm để bảo vệ đường thông khí. Điều quan trọng nhất là phải nhận ra và xử trí các triệu chứng sốt cao, tăng huyết áp, cơn động kinh, tổn hại dây thần kinh cảm giác và cứng đơ cơ.

Giảm hấp thu thuốc:

Quá liều chất ức chế MAO-B thường không nghiêm trọng nên trước khi nhập viện không tiến hành giảm hấp thu thuốc sau khi bị phơi nhiễm ở miệng. Trường hợp ngộ độc vì thuốc dán, phải tìm và lấy ra bất cứ miếng dán nào khỏi cơ thể người bệnh. Các miếng dán thường ở dưới lớp quần áo và có thể tìm thấy ở trên lưng, ngực hoặc cánh tay trên.

Tại bệnh viện, cân nhắc việc giảm hấp thu nếu người bệnh mới uống (trong vòng 1 - 2 giờ) một lượng lớn và không thấy các triệu chứng biểu hiện ngộ độc. Thông thường không nên dùng than hoạt cho người bệnh đang có dấu hiệu biểu hiện ngộ độc vì có thể diễn biến thành hôn mê hoặc cơn động kinh và cản trở đường thông khí. Có thể dùng than hoạt nếu đã đặt ống nội khí quản để bảo vệ thông khí. Tuy nhiên, người bệnh vẫn còn có thể hít vào qua nội khí quản. Cân nhắc việc rửa toàn bộ ruột nếu được biết chắc chắn là người bệnh đã uống nhầm thành phẩm dán qua da. Không chỉ định rửa dạ dày vì hiếm có ngộ độc nghiêm trọng.

Tiến hành xử lý thông khí sớm ở người bệnh bị ngộ độc nặng (hôn mê, ức chế hô hấp, kích động nặng).

Không có thuốc giải độc.

Mê sảng: Sử dụng ngay benzodiazepin cho đến khi người bệnh không còn bị kích động.

Cơn (episode) tăng huyết áp: Nếu người bệnh bị kích động, tăng huyết áp có thể đáp ứng với tác dụng an thần của benzodiazepin. Tăng huyết áp nặng, có thể dùng chất đối vận thụ thể alpha adrenergic như phentolamin, hoặc chất đối vận hỗn hợp alpha và beta như labetalol. Dùng các chất giãn mạch dò liều dễ dàng và tác dụng nhanh như nitroglycerin và nitroprussid cũng là lựa chọn đúng.

Nhịp tim nhanh: Có thể xảy ra do kết hợp kích động và giải phóng catecholamin. Cho điều trị với benzodiazepin. Nói chung nên tránh phong bế beta thuần túy ở người bệnh này, vì có thể làm tăng huyết áp nặng lên do không đối kháng được thụ thể 2 giao cảm alpha.
Hội chứng serotonin: Điều trị tấn công với benzodiazepin và hạ nhiệt cho người bệnh nếu cần. Có thể cân nhắc dùng cyproheptadin (nên yêu cầu chuyên gia độc chất hướng dẫn trước khi dùng).
Sốt cao: Có thể do bị kích thích tâm lý vận động, tăng hoạt tính thần kinh - cơ hoặc các cơn động kinh dai dẳng. Dùng benzodiazepin để an thần và đặt người bệnh vào môi trường tối và yên tĩnh. Có thể dùng biện pháp hạ nhiệt như quạt và phun sương mát, hoặc chườm lạnh toàn cơ thể.
Rối loạn dẫn truyền tim: Theo quy trình của ACLS (Advanced Cardiac Life Support).
Động kinh: Các cơn động kinh có thể xảy ra do giải phóng quá nhiều catecholamin. Điều trị bằng tiêm tĩnh mạch benzodiazepin, thêm propofol hoặc barbiturat nếu tái phát động kinh. Nếu động kinh kéo dài, đặt nội khí quản và ngăn không cho người bệnh di chuyển cử động. Chỉ định theo dõi điện não đồ liên tục. Cân nhắc chụp cắt lớp vi tính để loại trừ khả năng chảy máu trong nội sọ.
Cơn hạ huyết áp: Hạ huyết áp thế đứng nhẹ thường gặp khi sử dụng điều trị. Hiếm trường hợp hạ huyết áp nặng, nhưng có thể xảy ra khi phát hiện muộn và nguy hiểm do trụy tim mạch. Điều trị hạ huyết áp bằng nước muối đẳng trương với tổng liều khởi đầu một lần, nếu người bệnh có thể dung nạp tải lượng dịch, tiếp theo dùng thuốc tăng huyết áp adrenergic để nâng huyết áp lên đến mức mục tiêu. Nên dùng các thuốc tác dụng trực tiếp (norepinephrin) hơn là các thuốc gián tiếp (dopamin), vì các thuốc tăng huyết áp gián tiếp dựa vào giải phóng catecholamin từ các tế bào thần kinh giao cảm.
Theo dõi người bệnh: Theo dõi dấu hiệu sinh tồn và trạng thái tâm trí. Các thử nghiệm miễn dịch nhằm tìm chất độc trong nước tiểu không phát hiện được các chất ức chế MAO; có thể phát hiện được khi selegilin đã chuyển hóa thành amphetamin bằng thử nghiệm chất độc trong nước tiểu. Ở người bệnh có các triệu chứng ngộ độc, làm các xét nghiệm cơ bản, lactat, creatin phosphokinase, điện tâm đồ, chức năng thận, và bảng đông máu. Thử các enzym tim ở người bệnh bị đau ngực. Cân nhắc chụp cắt lớp vi tính ở đầu và chọc dò thắt lưng sống để loại trừ các khả năng ổ máu tụ trong sọ, chảy máu, hoặc nhiễm khuẩn ở người bệnh có trạng thái tâm trí thay đổi. Thẩm tách máu và tiêm truyền máu không có tác dụng.
Quy trình phân luồng khi khám bệnh:
Trẻ em, phải được khám và theo dõi tại bệnh viện. Người lớn: Nếu đã dùng liều cao hơn liều điều trị hoặc có các triệu chứng ngộ độc phải do thầy thuốc chuyên khoa khám. Người bệnh cố ý uống hoặc trẻ em vô ý uống selegilin phải gửi đến cơ sở y tế chuyên khoa để theo dõi trong 6 - 8 giờ. Người bệnh bị tăng huyết áp dai dẳng, nhịp tim nhanh hoặc ức chế thần kinh trung ương nhất thiết phải điều trị nội trú. Người bệnh bị hôn mê, động kinh, loạn nhịp, hoặc mê sảng cần phải đưa vào đơn vị cấp cứu hồi sức tích cực. Người bệnh bị ngộ độc nặng hoặc chưa được chẩn đoán rõ ràng cần được chuyển đến khám ở trung tâm ngộ độc hoặc thầy thuốc chuyên khoa độc chất để được cấp cứu kịp thời.

Tên thương mại
Cognitiv.

SELEN SULFID

Tên chung quốc tế: Selenium sulfide.

Mã ATC: D01AE13.

Loại thuốc: Thuốc chống bã nhờn và chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng
Lotion 1%, 2,5%. Ngoài ra có thể có thể có dạng kem hỗn dịch dầu gội.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Selen sulfid có tác dụng chống tăng sinh trên các tế bào biểu bì và các biểu mô nang lông, do đó làm giảm sinh sản tế bào sừng. Thuốc cũng có hoạt tính kháng khuẩn và chống nấm yếu trên một số loại nấm da kể cả *Pityrosporum orbiculare* là nấm gây lang ben. Cơ chế tác dụng của thuốc trong điều trị gầu và viêm da tiết bã nhờn chưa được biết rõ. Thuốc có hoạt tính chống nấm *Pityrosporum ovale* là một loại nấm giống mốc sống bình thường ở da đầu. Tuy có ý kiến cho rằng *P. ovale* có thể sinh ra gầu và viêm da tiết bã nhờn, nhưng mối liên quan nhân quả giữa nấm này với các bệnh đó chưa được xác định. Selen sulfid được hấp thu vào mô biểu bì và chuyển thành ion selen và sulfid. Ion selen chẹn hệ thống enzym liên quan đến sự phát triển mô biểu bì. Selen sulfid có tác dụng kìm tế bào (chống phân bào) làm chậm tốc độ chuyển hoá của tế bào. Chế phẩm selen sulfid được dùng bôi tại chỗ để chống tiết bã nhờn và chống nấm. Thuốc có tính chất kích ứng tại chỗ.
Dược động học
Sau khi dùng tại chỗ, selen sulfid chỉ được hấp thu dưới dạng vết qua da lành, nhưng nếu dùng lâu trên da bị xây xước, trên niêm mạc, trên da bị viêm hoặc dùng trên diện tích rộng, sự hấp thu vào cơ thể tăng lên và có thể gây độc.

Chỉ định
Điều trị lang ben, viêm da dầu ở da đầu và điều trị gầu.

Chống chỉ định
Bệnh nhân dị ứng với một trong các thành phần của chế phẩm (rất hiếm). Không dùng khi có viêm hoặc xuất tiết vì sự hấp thu vào cơ thể có thể tăng.

Thận trọng
Không dùng vào chỗ da bị xây xước hoặc vào các vùng bị viêm cấp tính hoặc có xuất tiết.
Không được dùng thuốc 2 ngày trước và sau khi nhuộm tóc hoặc uốn tóc.
Gầu thường là hậu quả của nấm da do *Pityrosporum ovale*. Do đó nếu thuốc không đạt hiệu quả, nên thử dùng ketoconazol tại chỗ.

Thời kỳ mang thai
Chưa biết selen sulfid có gây hại cho thai khi dùng trên da người mang thai hoặc có thể ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hay không. Tuy nhiên không nên dùng thuốc trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú
Thuốc bài tiết vào sữa mẹ. Ảnh hưởng của thuốc đến con còn chưa biết rõ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Độc tính rất thấp nếu hạn chế được sự hấp thu vào cơ thể. Mức độ nặng theo trình tự giảm dần như sau: Kích ứng da, đôi khi tăng rụng tóc; biến màu tóc (có thể tránh hoặc giảm thiểu bằng cách gội đầu thật kỹ sau điều trị). Có thể xảy ra nhờn hoặc khô tóc và da đầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Nếu có dị ứng, phải ngừng thuốc ngay.
Tránh thuốc tiếp xúc vào mắt hoặc với vùng sinh dục và các chỗ da có nếp gấp vì có thể gây kích ứng và nóng bừng. Khi xảy ra, cần rửa kỹ bằng nước.
Selen sulfid có độc tính rất cao khi uống. Vì vậy không được uống, mà chỉ dùng bôi ngoài da.

Liều lượng và cách dùng
Trẻ em dưới 5 tuổi không được dùng.

Điều trị lang ben: Bôi lotion 2,5% vào vùng lang ben và xoa với một ít nước để tạo lớp mỏng. Để 10 phút, sau đó rửa sạch. Tiến hành như trên, mỗi ngày một lần trong 7 ngày.

Điều trị viêm da dầu nhờn và gầu ở da đầu: Xoa khoảng 5 - 10 ml chế phẩm (lotion 2,5%) vào da đầu đã làm ẩm. Để 2 - 3 phút. Gội đầu thật sạch. Lại xoa thuốc rồi lại gội thật sạch. Sau khi điều trị, rửa tay thật sạch. Tiếp tục điều trị như trên theo hướng dẫn của thầy thuốc.

Thường dùng 2 lần mỗi tuần, trong 2 tuần sẽ khống chế được bệnh. Sau đó có thể dùng thuốc thưa hơn, cụ thể là mỗi tuần 1 lần hoặc 2 tuần 1 lần, hoặc trong một số trường hợp cứ 3 tuần hoặc 4 tuần 1 lần, không nên dùng số lần quá mức độ cần thiết.

Chú ý: Thuốc chỉ được dùng ngoài da. Lắc kỹ thuốc trước khi dùng.

Thuốc có thể làm hư đồ trang sức, vì vậy cần tháo ra trước khi dùng thuốc.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 ^{o}C. Cần đậy nút thật kín.

Quá liều và xử trí

Bôi tại chỗ: Đã xảy ra nhiễm độc do bôi thuốc lâu dài trên da đầu bị tổn thương hở ở 1 phụ nữ; các triệu chứng gồm có run, ra mồ hôi nhiều, hơi thở mùi tỏi, đau ở bụng dưới, yếu cơ, ngủ lịm, chán ăn, đôi khi nôn. Các triệu chứng hết sau 10 ngày ngừng thuốc.

Lỡ uống thuốc: Triệu chứng: Buồn nôn, nôn. Xử trí: Gây nôn hoặc rửa dạ dày. Áp dụng các biện pháp hỗ trợ chung. Có thể dùng thuốc tẩy để loại trừ thuốc được nhanh.

Tên thương mại

Otuna.

SERTRALIN

Tên chung quốc tế: Sertraline.

Mã ATC: N06AB06.

Loại thuốc: Thuốc chống trầm cảm (loại ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nén bao phim: 25 mg, 50 mg và 100 mg.

Dung dịch uống: 20 mg/ml, có 12% ethanol, lọ 100 ml.

Viên nang: 25 mg, 50 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sertralin, dẫn chất của naphthylamin, là một thuốc chống trầm cảm ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT). Dược lý của sertralin phức tạp và có nhiều điểm giống các thuốc chống trầm cảm khác như fluoxetin. Cơ chế chính xác chống trầm cảm của sertralin chưa rõ nhưng thuốc chứng tỏ ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin ở màng nơ ron trước si-nap nên làm tăng nồng độ serotonin ở sinap hệ TKTW và làm tăng tác dụng của serotonin. Thuốc tác dụng rất yếu đến tái hấp thu norepinephrin hoặc dopamin. Thuốc ít hoặc không có tác dụng kháng cholinergic, kháng histamin hoặc chẹn alpha$_{1,}$ alpha$_{2}$ hoặc beta-adrenergic khi dùng với liều điều trị. Do đó, các ADR phổ biến do chẹn các thụ thể muscarin (như khô miệng, nhìn mờ, bí đái, táo bón, lú lẫn), chẹn thụ thể alpha-adrenergic (gây hạ huyết áp tư thế đứng) và chẹn thụ thể H_1 và H_2 histamin (thí dụ buồn ngủ) ở người dùng sertralin thấp hơn so với người dùng thuốc chống trầm cảm ba vòng và một số thuốc chống trầm cảm khác. Sertralin không ức chế monoaminoxidase.

Dùng liều điều trị (50 - 200 mg/ngày) cho người khỏe mạnh, sertralin ức chế tái hấp thu serotonin vào tiểu cầu tùy theo liều dùng. Dùng sertralin kéo dài ở động vật đã làm giảm các thụ thể norepinephrin ở não như đã thấy với các thuốc chống trầm cảm và chống ám ảnh khác có hiệu quả trong lâm sàng.

Sertralin có tác dụng trong điều trị chứng rối loạn ám ảnh - cưỡng bức, nhưng cơ chế tác dụng còn chưa rõ. Tuy vậy, do clomipramin và các thuốc ức chế chọn lọc serotonin khác (như fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin) có tác dụng điều trị chứng này nên đã cho rằng chứng này là do mất điều hòa serotonin và có thể sertralin và các thuốc kể trên có tác dụng vì chúng cân bằng lại được sự mất cân bằng đó.

Sertralin không có nguy cơ gây nghiện (trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù kép, kiểm chứng bằng giả dược, so sánh giữa sertralin, alprazolam và d-amphetamin ở người).

Sertralin không gây ngủ nhiều và không cản trở phối hợp nhận thức vận động.

Ngoài ra, sertralin cũng như một số thuốc serotonin khác, như fluoxetin, zimelidin gây chán ăn, sụt cân (nhưng thường không nhiều đối với người), làm giảm tiêu thụ rượu.

Dược động học

Hấp thu: Sertralin hấp thu chậm nhưng tốt qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng qua đường uống trên người chưa được đánh giá đầy đủ do không có dạng tiêm tĩnh mạch. Khi uống, sertralin chuyển hóa mạnh bước đầu nên lượng thuốc vào máu không đổi và tương đối nhỏ. Trên động vật, sinh khả dụng của sertralin khoảng 22 - 36% và sinh khả dụng dạng viên uống tương đương dạng dung dịch uống. Nếu uống viên nén cùng với thức ăn, diện tích dưới đường cong tăng nhẹ, nồng độ đỉnh tăng khoảng 25% và thời gian đạt được nồng độ đỉnh giảm từ 8 giờ xuống 5,5 giờ. Nếu uống dung dịch cùng thức ăn, thời gian đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương tăng từ 5,9 giờ tới 7,0 giờ. Thời gian đạt nồng độ đỉnh khoảng 4,5 - 8,5 giờ sau khi uống 50 - 200 mg/ngày/lần, trong 14 ngày. Sau khi uống các liều đơn 50 - 200 mg, nồng độ đỉnh sertralin huyết tương tỷ lệ tuyến tính với liều. Nồng độ đỉnh và sinh khả dụng của thuốc tăng ở người cao tuổi. Thuốc đạt trạng thái ổn định khoảng một tuần sau khi uống ngày một lần. Trong phạm vi liều sertralin từ 50 - 200 mg/ngày, khi uống nhiều liều hàng ngày, setralin tích lũy gấp khoảng hai lần khi dùng một liều duy nhất hàng ngày.

Phân bố: Sertralin phân bố rộng rãi vào các mô và dịch cơ thể, qua được hàng rào máu - não và sữa mẹ. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 98%, chủ yếu là albumin và acid alpha$_1$-glycoprotein. Liên kết với protein không phụ thuộc vào nồng độ huyết tương từ 20 - 2 000 microgam/ml. Tuy vậy, sertralin và *N*-desmethylsertralin không làm thay đổi liên kết với protein huyết tương của 2 thuốc khác liên kết cao với protein là warfarin hoặc propranolol, ở nồng độ 300 và 200 nanogam/ml, theo thứ tự.

Chuyển hóa: Sertralin chuyển hóa ở gan, chất chuyển hóa chính là N-desmethylsertralin kém hoạt tính hơn sertralin. Nhưng mối liên quan giữa nồng độ trong huyết tương của sertralin và N-desmethylsertralin với tác dụng điều trị và/hoặc độc tính của thuốc chưa được xác định rõ.

Thải trừ: Sertralin thải trừ chủ yếu dưới dạng chuyển hóa ra phân và nước tiểu với lượng xấp xỉ ngang nhau. Chỉ một lượng rất nhỏ (dưới 0,2%) sertralin thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa. Nửa đời thải trừ của sertralin khoảng 25 - 26 giờ và nửa đời thải trừ của N-desmethylsertralin khoảng 62 - 104 giờ. Ở người cao tuổi, nửa đời thải trừ có thể tăng (khoảng 36 giờ). Tuy vậy sự thải trừ kéo dài không quan trọng về lâm sàng và không cần điều chỉnh liều. Vì sertralin chuyển hóa mạnh ở gan nên tổn thương gan có thể tác động đến đào thải thuốc. Nhà sản xuất khuyến cáo cần thận trọng dùng thuốc cho người bị tổn thương gan, nên dùng liều thấp hơn hoặc ít lần hơn. Dược động học của sertralin không bị tác động do tổn thương thận.

Chỉ định

Chứng trầm cảm.
Chứng hoảng sợ kèm hoặc không kèm sợ khoảng trống.
Chứng rối loạn ám ảnh - cưỡng bức.
Trạng thái căng thẳng tâm lý sau chấn thương.
Rối loạn cảm xúc trước kỳ kinh.
Chứng xuất tinh sớm.
Ghét sợ xã hội.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.
Dùng dung dịch uống sertralin đồng thời với disulfiram (vì trong dung dịch có 12% ethanol) và các thuốc khác có khả năng gây phản ứng giống disulfiram (thí dụ metronidazol).
Đang dùng hoặc đã dùng IMAO trong vòng hai tuần, có thể dẫn đến tử vong.
Đang dùng pimozid.

Thận trọng

Trầm cảm nặng lên và/hoặc xuất hiện ý tưởng tự sát và hành vi bất thường có thể xuất hiện ở cả người lớn và trẻ em bị bệnh trầm cảm hoặc các bệnh tâm thần khác, dù đang điều trị hay không điều trị bằng thuốc chống trầm cảm. Nguy cơ này có thể kéo dài cho tới khi bệnh đỡ nhiều về lâm sàng, như vậy phải cần đến nhiều tuần. Từ lâu đã có mối lo lắng là các thuốc chống trầm cảm có thể làm nặng thêm tình trạng trầm cảm và làm xuất hiện ý tưởng tự sát ở một số người bệnh trong giai đoạn đầu điều trị. Nghiên cứu đã cho thấy có tăng nguy cơ tự sát ở trẻ em, thiếu niên và người lớn trẻ tuổi (18 - 24 tuổi) bị chứng trầm cảm và các bệnh tâm thần khác. Hiện nay chưa biết nguy cơ ý tưởng tự sát có kéo dài khi dùng thuốc kéo dài không (nghĩa là trên vài tháng), tuy nhiên, có chứng cứ chắc chắn là thuốc chống trầm cảm có thể làm chậm tái phát trầm cảm ở người bệnh bị bệnh trầm cảm.
Tất cả các người bệnh đang điều trị bằng thuốc chống trầm cảm với bất kỳ chỉ định nào cũng phải được giám sát và theo dõi chặt chẽ để phát hiện tình trạng lâm sàng xấu đi, ý tưởng tự sát, hành vi thay đổi bất thường như kích thích, cáu gắt, đặc biệt trong thời gian bắt đầu điều trị (nghĩa là vài tháng đầu) và trong thời gian điều chỉnh liều. Khi thấy trầm cảm nặng lên, kéo dài dai dẳng, hành vi bất thường kéo dài, cần cân nhắc thay đổi phác đồ điều trị hoặc ngừng điều trị. Khi quyết định ngừng thuốc, liều sertralin phải giảm dần và nhanh nếu có thể, tránh ngừng đột ngột. Phải dùng liều nhỏ nhất có tác dụng để tránh quá liều.
Triệu chứng hưng cảm đã thấy xuất hiện ở một số rất ít người điều trị bằng thuốc chống trầm cảm và chống ám ảnh, đặc biệt với sertralin. Như vậy, sertralin phải dùng thận trọng cho người có tiền sử hưng cảm. Thầy thuốc phải theo dõi sát. Phải ngừng sertralin khi người bệnh bị hưng cảm.
Người bệnh điều trị bằng sertralin phải được giám sát theo dõi chặt để phát hiện các triệu chứng và dấu hiệu của hội chứng serotonin hoặc triệu chứng giống hội chứng ác tính thuốc an thần kinh. Hội chứng serotonin: Thay đổi trạng thái tâm trí (như kích thích, ảo giác, hôn mê), thần kinh thực vật không ổn định (như tim đập nhanh, huyết áp lên xuống thất thường, sốt cao) rối loạn thần kinh - cơ (như tăng phản xạ, mất phối hợp động tác) và/hoặc các triệu chứng dạ dày - ruột (như buồn nôn, nôn, ỉa chảy). Trong các dạng nặng nhất, hội chứng serotonin giống như hội chứng ác tính thuốc an thần kinh: Sốt rất cao, co cứng cơ, thần kinh thực vật không ổn định, các dấu hiệu chức năng sống thay đổi nhanh, trạng thái tâm trí thay đổi.
Co giật có thể xuất hiện trong khi điều trị sertralin: Không được dùng sertralin cho người bị động kinh không ổn định và người bị động kinh đã được kiểm soát phải được theo dõi tốt. Phải ngừng sertralin ở tất cả các người bệnh bị co giật.
Không nên dùng cho trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi, trừ khi bị chứng rối loạn ám ảnh - cưỡng bức. Ở lứa tuổi này hay có ý tưởng tự sát, hành vi bất thường như gây gổ hung hăng, cáu giận.... Phải theo dõi sát để phát hiện ý tưởng tự sát. Hơn nữa, hiện nay chưa biết tính dung nạp lâu dài của thuốc ở trẻ em và thiếu nhi liên quan đến tăng trưởng, phát triển và trưởng thành, nhận thức và ứng xử, nên cần phải theo dõi sát.
Cần thận trọng khi dùng sertralin vì có thể gây chảy máu, đặc biệt khi dùng phối hợp với các thuốc đã biết có khả năng tác động đến chức năng tiểu cầu (như các thuốc chống đông máu, thuốc chống loạn thần không điển hình và phenothiazin, đa số các thuốc chống trầm cảm ba vòng, acid acetylsalicylic và các thuốc chống viêm không steroid) cũng như người bệnh có tiền sử rối loạn chảy máu.
Giảm natri huyết có thể xảy khi điều trị bằng sertralin. Trong nhiều trường hợp, giảm natri huyết là do hội chứng tiết hormon kháng niệu không phù hợp (SIADH). Người cao tuổi, người đang dùng thuốc lợi tiểu hoặc giảm thể tích tuần hoàn do nguyên nhân khác có nguy cơ cao. Triệu chứng giảm natri huyết: Đau đầu, khó tập trung tư tưởng, rối loạn trí nhớ, lú lẫn, yếu cơ, không vững dễ ngã. Triệu chứng nặng: Ảo giác, ngất, co giật, hôn mê, ngừng thở và tử vong. Nếu thấy giảm natri huyết có triệu chứng, phải ngừng sertralin và cho điều trị thích hợp ngay.
Các triệu chứng cai thuốc thường gặp khi ngừng thuốc, đặc biệt khi ngừng đột ngột. Nguy cơ xuất hiện triệu chứng cai thuốc phụ thuộc vào thời gian điều trị và liều lượng cũng như tỷ lệ giảm liều. Các triệu chứng thường gặp: Cảm giác chóng mặt, rối loạn cảm giác (kể cả dị cảm), rối loạn giấc ngủ (kể cả mất ngủ, nằm mê nhiều), kích thích, lo âu, buồn nôn và/hoặc nôn, run và đau đầu. Các triệu chứng này thường nhẹ và hết trong 2 tuần, rất hiếm kéo dài hơn (2 - 3 tháng). Do đó, nên giảm dần liều trong vài tuần hoặc tháng, tùy theo nhu cầu người bệnh.
Sertralin có thể gây hội chứng đứng ngồi không yên, thường xuất hiện trong vài tuần đầu điều trị. Nếu tăng liều, có thể gây hại.
Suy gan: Sertralin phải dùng thận trọng cho người suy gan vì đào thải thuốc kéo dài ở người xơ gan. Phải giảm liều hoặc giảm số lần cho thuốc. Không dùng thuốc nếu suy gan nặng.
Mặc dù sertralin ít gây buồn ngủ hơn đa số các thuốc chống trầm cảm hiện có và không gây tổn hại nhiều đến chức năng nhận thức hoặc tâm lý vận động, nhưng vẫn phải thận trọng khi lái tàu xe hoặc vận hành máy móc.
Phải dùng thận trọng sertralin cho người đái tháo đường vì có thể làm thay đổi kiểm soát glucose huyết, có thể là do cải thiện được các triệu chứng trầm cảm. Phải theo dõi glucose huyết cẩn thận ở người đái tháo đường điều trị sertralin để điều chỉnh liều insulin và/hoặc thuốc uống chống đái tháo đường.
Sertralin có thể gây chán ăn và sụt cân, nên cần thận trọng khi dùng cho người nhẹ cân.
Do người bệnh trầm cảm hay có ý tưởng hoặc hành vi tự sát nhất là khi mới dùng thuốc, vì vậy cần giám sát chặt chẽ người bệnh cho tới khi bệnh đỡ nhiều, như vậy cần phải điều trị nhiều tuần và khởi đầu nên dùng liều thấp để giảm nguy cơ quá liều. Trong điều trị chứng rối loạn ám ảnh - cưỡng bức, đặc biệt ở trẻ em cần phải giám sát chặt chẽ.
Dùng thận trọng với người nghiện rượu.
Mặc dù sertralin ít có tác dụng gây buồn ngủ hơn các thuốc chống trầm cảm khác, nhưng vẫn phải thận trọng với người lái tàu xe hoặc vận hành máy móc và nhất là khi dùng đồng thời với thuốc ức chế thần kinh trung ương.
Dùng thận trọng với người bệnh động kinh, hưng cảm, rối loạn đông máu, suy gan, suy thận, hạ natri huyết, chán ăn, giảm cân, suy tuyến giáp. Nên giảm liều ở người bệnh suy gan.

Cần thận trọng khi dùng sertralin cho người cao tuổi vì dễ bị hạ natri huyết và hội chứng tiết hormon kháng niệu không thích hợp (SIADH). Cần giám sát định kỳ natri huyết (đặc biệt trong vài tháng đầu dùng thuốc).

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ về sertralin ở phụ nữ mang thai. Khi dùng sertralin cho người mang thai, một số trẻ sơ sinh có các triệu chứng giống với hội chứng cai thuốc. Hiện tượng này cũng thấy khi dùng các thuốc chống trầm cảm loại ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin khác. Không khuyến cáo dùng sertralin cho người mang thai, trừ khi lợi ích đối với mẹ vượt nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Các trẻ sơ sinh phải được theo dõi cẩn thận trong trường hợp dùng sertralin cho mẹ ở giai đoạn sau, đặc biệt trong ba tháng cuối. Trẻ sơ sinh thường bị: Suy thở, xanh tím, ngừng thở, co giật, thân nhiệt không ổn định, bú kém, nôn trớ, giảm glucose huyết, tăng trương lực cơ, giảm trương lực cơ, tăng phản xạ gân xương, run, quấy khóc, li bì, khóc liên tục, ngủ gà. Các triệu chứng này có thể do tác dụng của serotonin hoặc của hội chứng cai thuốc. Trong đa số trường hợp, các triệu chứng xuất hiện ngay hoặc một thời gian sau (< 24 giờ) sau khi sinh.

Thời kỳ cho con bú

Sertralin phân bố vào sữa mẹ nên có thể gây tác dụng không mong muốn đối với trẻ bú mẹ. Vì vậy, phụ nữ đang nuôi con bú dùng sertralin phải rất thận trọng, không khuyến cáo.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của sertralin tương tự các thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin khác (fluoxetin, paroxetin). Vì sertralin là một thuốc ức chế chọn lọc cao tái hấp thu serotonin và ít hoặc không có tác dụng đến các chất dẫn truyền thần kinh khác nên ít có các phản ứng phụ như kháng cholinergic (khô miệng, táo bón), tác dụng xấu đến tim mạch, buồn ngủ, và tăng cân như các thuốc chống trầm cảm ba vòng. Tuy vậy, một số tác dụng phụ tiêu hóa (như nôn, ỉa chảy, chán ăn) và thần kinh (run, mất ngủ) thường xảy ra hơn với sertralin và các thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin khác so với các thuốc chống trầm cảm ba vòng. Nhìn chung, các ADR của sertralin ở người lớn bị trầm cảm, chứng rối loạn ám ảnh - cưỡng bức, hoặc bị hoảng loạn đều tương tự.

ADR thường gặp trên tiêu hóa (buồn nôn, chán ăn, tiêu chảy) và trên TKTW (run, mất ngủ).

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ TKTW: Đau đầu (21%) mất ngủ (19%), chóng mặt (11%), buồn ngủ (13%), run, dị cảm, tăng trương lực cơ, loạn vị giác, rối loạn chú ý, giảm tập trung, trầm cảm, ác mộng, lo âu, cáu gắt, giảm tính dục, nghiến răng.

Tiêu hóa: Ỉa chảy (18%), buồn nôn (24%), khô miệng (14%). Đau bụng, nôn, táo bón, đầy bụng khó tiêu.

Da: Phát ban, ra mồ hôi nhiều.

Cơ xương: Đau cơ.

Hô hấp: Viêm mũi, ngáp, viêm họng.

Tiết niệu sinh dục: Chậm xuất tinh (14%), rối loạn cương dương.

Tim mạch: Đánh trống ngực, bốc hỏa.

Toàn thân: Mệt mỏi (10%), đau ngực.

Ít gặp: 1/1 000 < ADR <1/100:

Tiêu hóa: Viêm thực quản, khó nuốt, trĩ, tăng tiết nước bọt, nấc, bệnh ở lưỡi.

Hệ TKTW: Ảo giác, sảng khoái, vô cảm, ý tưởng bất thường. Co giật, co cơ, điều phối bất thường, tăng động, quên, giảm cảm giác, rối loạn ngôn ngữ, chóng mặt khi đứng, đau nửa đầu.

Da: Phù quanh hố mắt, ban máu, rụng tóc, mồ hôi lạnh, da khô, mẩn ngứa.

Hô hấp: Co thắt phế quản, khó thở, chảy máu cam.

Cơ xương: Thoái hóa khớp, yếu cơ, đau lưng, co cơ.

Tiết niệu sinh dục: Tiểu đêm, bí đái, đái nhiều, đái rắt, rối loạn tiểu tiện. Chảy máu âm đạo.

Tim mạch: Nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, bốc hỏa.

Toàn thân: Mệt mỏi, ớn lạnh, sốt, khát.

Hiếm gặp: ADR < 1/1 000

Hệ TKTW: Gây gổ, hung hăng, hôn mê, múa giật múa vờn, rối loạn tâm thần, loạn động, tăng cảm giác, rối loạn cảm giác, hội chứng serotonin.

Tiêu hóa: Phân đen, chảy máu trực tràng, viêm miệng, loét lưỡi, viêm lưỡi, viêm răng, chức năng gan bất thường, tăng cholesterol huyết, giảm glucose huyết.

Da: Viêm da.

Hô hấp: Co thắt thanh quản, tăng thông khí, giảm thông khí, thở rít, mất tiếng, nấc.

Cơ xương: Bệnh lý về xương.

Tiết niệu sinh dục: Thiểu niệu, tiểu tiện không tự chủ, chậm tiểu tiện. Rong kinh, viêm teo âm hộ âm đạo, khí hư. Cương đau, chảy sữa.

Tim mạch: Nhồi máu cơ tim, nhịp tim chậm, rối loạn nhịp tim, thiếu máu cục bộ ngoại vi.

Huyết học: Sưng hạch.

Mắt: Glôcôm, rối loạn tiết nước mắt, ám điểm, nhìn một thành hai, sợ ánh sáng, chảy máu tiền phòng, giãn đồng tử.

Toàn thân: Thoát vị, giảm dung nạp thuốc, đi loạng choạng.

Ngoài ra, một số ADR không xác định được tần suất gồm có: Huyết học (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu), phản ứng phản vệ, dị ứng, nội tiết (tăng prolactin huyết, suy tuyến giáp), hội chứng tiết hormon kháng niệu không thích hợp, giảm natri huyết, rối loạn tâm thần (nằm mê, ý tưởng tự sát), rối loạn vận động bao gồm cả các triệu chứng ngoại tháp, đặc biệt tăng động, tăng trương lực cơ, nghiến răng, ngất, chảy máu bất thường như chảy máu cam, chảy máu đường tiêu hóa, đái ra máu. Viêm gan, vàng da, viêm tụy. Hội chứng Stevens-Johnson và hội chứng Lyell. Phù mạch. Vú to ở nam giới, kinh nguyệt không đều. Thay đổi chức năng tiểu cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường thấy trong tuần đầu hoặc 2 tuần đầu điều trị. Tỷ lệ ADR tăng khi tăng liều.

Các nghiên cứu tiền lâm sàng không thấy sertralin gây quen thuốc và hội chứng cai thuốc sau khi ngừng dùng. Tuy nhiên, các triệu chứng lâm sàng cho thấy hội chứng cai thuốc có thể xảy ra sau vài ngày ngừng thuốc. Khoảng 15% số người lớn phải ngừng liệu pháp sertralin trong thử nghiệm lâm sàng vì các tác dụng phụ về tâm trí như buồn ngủ, mất ngủ, vật vã, run; các triệu chứng thần kinh khác như chóng mặt, đau đầu; tiêu hóa như buồn nôn, ỉa chảy, chán ăn, mệt mỏi, chậm xuất tinh.

Hội chứng cai thuốc (chưa xách định hẳn là do thuốc) xảy ra dưới 0,5% đã được báo cáo ở người điều trị sertralin. Các triệu chứng thường gặp là hội chứng giống cúm như: Mệt mỏi, khó chịu ở dạ dày (buồn nôn), chóng mặt, nhức đầu nhẹ, run, lo âu, lạnh, toát mồ hôi, rối loạn điều phối. Ngoài ra rối loạn trí nhớ, mất ngủ, dị cảm, nhức đầu, cảm giác giống choáng, hồi hộp, kích động hoặc công kích. Các phản ứng loại này thường tự giảm đi hoặc được cải thiện sau một vài tuần. Để tránh hội chứng cai thuốc, nên giảm dần liều của sertralin trước khi ngừng thuốc.

Cũng giống các thuốc tác dụng trên hệ thần kinh trung ương khác, nên đánh giá cẩn thận tình trạng quen thuốc ở người bệnh trước khi dùng sertralin. Nếu người bệnh có tiền sử quen thuốc với một thuốc nào đó thì khi điều trị cần phải giám sát chặt chẽ các dấu hiệu quen thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Nên uống thuốc một lần mỗi ngày vào buổi sáng hoặc chiều. Thức ăn ít ảnh hưởng đến hấp thu thuốc. Viên nang sertralin phải uống vào bữa ăn. Đối với dạng thuốc dung dịch, sau khi đã tính được liều thích hợp, phải đong chính xác bằng ống nhỏ giọt đã định lượng do nhà sản xuất cung cấp rồi hòa vào dung môi kèm theo thuốc, nếu không có, có thể thay bằng 120 ml nước đun rồi để nguội, nước ngọt có ga hoặc dung dịch nước cam, nước quít. Đổ dịch thuốc đã tính liều vào dung môi hòa loãng rồi uống ngay không được để lâu. Sau khi trộn, dịch thuốc có thể hơi đục nhưng không ảnh hưởng đến tác dụng, trừ khi pha xong để lâu mới uống. Muốn ngừng thuốc phải giảm liều từ từ. Không nên ngừng thuốc đột ngột để tránh hội chứng cai thuốc.

Không cần điều chỉnh liều ở người suy thận. Dùng thận trọng và giảm liều hoặc giảm số lần dùng ở người suy gan do thuốc chuyển hóa nhiều ở gan.

Liều lượng:

Bệnh trầm cảm: Người lớn, liều khởi đầu 50 mg/lần, ngày 1 lần. Cứ sau ít nhất 1 tuần, nếu không có đáp ứng lâm sàng có thể tăng thêm từng bậc 50 mg cho đến liều tối đa 200 mg/ngày. Đa số người bệnh đáp ứng với liều 50 - 100 mg/ngày. Tác dụng điều trị thường biểu hiện trong 7 ngày. Mỗi đợt điều trị kéo dài nhiều tháng (thường khoảng 6 tháng) để đề phòng nguy cơ tái phát. Không có chỉ định dùng cho người bệnh dưới 18 tuổi. Người cao tuổi bị trầm cảm kèm sa sút trí tuệ kiểu Alzheimer: 12,5 - 25 mg/lần/ngày. Sau đó liều có thể tăng dần cách nhau 1 - 2 tuần cho tới tối đa 150 - 200 mg/lần/ngày.

Rối loạn ám ảnh - cưỡng bức: Người lớn và trẻ em từ 13 tuổi trở lên, liều khởi đầu 50 mg/lần/ngày; trẻ em 6 - 12 tuổi liều khởi đầu 25 mg, ngày 1 lần. Cứ sau ít nhất 1 tuần, nếu bệnh không cải thiện được thì tăng thêm mỗi ngày 50 mg (trẻ em 6 - 12 tuổi tăng 25 mg) cho đến liều tối đa 200 mg/ngày. Đa số người bệnh đáp ứng với liều 50 - 100 mg mỗi ngày (trẻ em 6 - 12 tuổi 25 - 50 mg). Không dùng cho trẻ em dưới 6 tuổi. Chưa biết thời gian tối ưu dùng sertralin để phòng tái phát. Hiệu quả của sertralin trong điều trị chứng rối loạn ám ảnh - cưỡng bức được duy trì trong thời gian tới 28 tuần ở người bệnh dùng liều 50 - 200 mg/ngày. Phải định kỳ đánh giá ích lợi của thuốc.

Rối loạn hoảng sợ: Người lớn, liều khởi đầu 25 mg/lần/ngày. Cứ sau 1 tuần nếu bệnh không được cải thiện thì tăng thêm mỗi ngày 25 mg cho đến liều tối đa 200 mg/ngày. Thời gian điều trị tối ưu chưa biết. Lượng giá có hệ thống sertralin cho thấy hiệu quả của thuốc trong xử trí chứng hoảng sợ được duy trì trong một thời gian tới 28 tuần ở người bệnh dùng 50 - 200 mg/ngày. Cần phải định kỳ đánh giá ích lợi của thuốc khi dùng kéo dài.

Rối loạn tâm lý sau chấn thương: Người lớn, liều khởi đầu 25 mg/lần/ngày. Sau một tuần, phải tăng liều lên thành 50 mg/lần.ngày. Nếu không có cải thiện lâm sàng rõ rệt, cứ sau ít nhất 1 tuần có thể tăng thêm từng bậc cho đến liều tối đa 200 mg/ngày. Không dùng cho trẻ em. Chưa biết thời gian tối ưu dùng thuốc để phòng tái phát. Hiệu quả của sertralin đối với chứng này được duy trì trong thời gian tới 28 ngày ở người dùng liều 50 - 200 mg/ngày.

Rối loạn cảm xúc trước kỳ kinh: Liều đầu tiên: 50 mg/ngày cho liên tục suốt chu kỳ kinh hoặc chỉ cho trong thời kỳ hoàng thể (nghĩa là bắt đầu 2 tuần trước ngày đầu dự đoán kỳ kinh và tiếp tục đến hết ngày đầu kinh nguyệt). Nếu không có cải thiện rõ về lâm sàng, liều có thể tăng thêm 50 mg lúc bắt đầu mỗi chu kỳ kinh nguyệt mới cho tới tối đa 150 mg/ngày khi cho liên tục hoặc 100 mg/ngày khi chỉ cho trong thời gian hoàng thể. Nếu liều 100 mg/ngày đã dùng trong thời kỳ hoàng thể, liều có thể tăng dần trong 3 ngày đầu của mỗi thời kỳ hoàng thể. Trong thử nghiệm lâm sàng, hiệu quả của thuốc đối với chứng này đã được chứng minh khi dùng liều 50 - 150 mg/ngày nhưng hiệu quả của liệu pháp sertralin quá 3 chu kỳ kinh nguyệt chưa được chứng minh. Phụ nữ tuổi càng cao thì các triệu chứng càng nặng lên và mất đi khi bắt đầu mãn kinh. Nhà sản xuất khuyến cáo nên dùng kéo dài khi người bệnh đáp ứng. Có thể cần phải điều chỉnh liều để duy trì ở liều thấp nhất có hiệu quả (như chuyển phác đồ dùng thuốc liên tục sang phác đồ dùng thuốc trong thời kỳ hoàng thể).

Ghét sợ xã hội: Người lớn: Liều khuyến cáo đầu tiên: 25 mg/lần/ngày. Sau 1 tuần, có thể tăng tới 50 mg/lần/ngày. Nếu không đỡ, có thể tăng tới liều tối đa 200 mg/ngày sau ít nhất 1 tuần. Hiệu quả của thuốc trong điều trị chứng này được duy trì tới 24 tuần tiếp theo 20 tuần điều trị với liều 50 - 200 mg/ngày. Điều chỉnh liều để người bệnh được duy trì ở liều thấp nhất có hiệu quả và định kỳ phải đánh giá để xác định cần thiết phải tiếp tục điều trị.

Rối loạn xuất tinh sớm: Liều trung bình 25 - 50 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp: Sertralin với bất cứ thuốc sau đây: Disulfiram, lobenguan I 123, các thuốc ức chế MAO, pimozid, sibutramin, thioridazin.

Sertralin có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của: Rượu (Ethyl), thuốc chẹn alpha/beta, thuốc chống đông máu, thuốc chống trầm cảm (ức chế tái hấp thu serotonin/đối kháng), thuốc chống tiểu cầu, aspirin, thuốc chẹn beta, buspiron, carbamazepin, clozapin, thuốc ức chế thần kinh trung ương: các cơ chất CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, desmopressin, dextromethorphan, drotrecogin alfa, eplerenon, fessoteronin, galantamin, haloperidol, ibritumomab, lithium, maraviroc, methadon, thuốc chống viêm không steroid, phenytoin, pimecrolimus, pimozid, propafenon, ranolazin, risperidon, salicylat, salmeterol, các thuốc điều hòa serotonin, tamoxifen, thioridazin, các thuốc tiêu cục máu, tositumomab, tramadol, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc đối kháng vitamin K.

Nồng độ/tác dụng của sertralin có thể tăng do phối hợp với: Thuốc giảm đau (opioid), buspiron, cimetidin, chất ức chế CYP2D6 (vừa phải), chất ức chế CYP2D6 (mạnh), dasatinib, disulfiram, macrolid, thuốc ức chế MAO, metoclopramid, omega-3-acid ethyl ester, pentosan, polysulfat natri, thuốc tương tự prostacyclin, sibutramin, tramadol, tryptophan.

Sertralin có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của lobenguan I 123.

Nồng độ/tác dụng của sertralin có thể bị giảm do carbamazepin, cyproheptadin, darunavir, efavirenz.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ 15 - 30°C.

Tương kỵ

Dạng thuốc dung dịch dễ bị kết tủa khi hòa với nước.

Quá liều và xử trí

Nhiễm độc cấp:

Liều gây tử vong cấp tính ở người chưa biết. Một người bệnh đã uống 13,5 g sertralin duy nhất đã hồi phục, một người đã uống 2,5 g duy nhất đã tử vong.

Quá liều thường gây tăng quá mức tác dụng dược lý và tác dụng phụ của thuốc. Các triệu chứng thường gặp khi quá liều gồm: Buồn ngủ, lo âu, buồn nôn, nôn, nhịp tim nhanh, thay đổi điện tâm đồ, giãn đồng tử. Một số tác dụng không mong muốn như nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, sốt cao, mặt đỏ, run các đầu chi đã gặp ở 1 trẻ em sau khi uống nhầm serotonin, phản ứng giống như hội chứng serotonin.

Xử trí: Bất cứ trường hợp quá liều sertralin nào cũng phải điều trị tích cực vì đã có báo cáo tử vong và nhiễm độc nặng khi uống sertralin duy nhất hoặc phối hợp với các thuốc khác và/hoặc rượu. Sertralin không có thuốc giải độc. Vì vậy, khi quá liều thường điều

trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Nếu mới ngộ độc, có thể gây nôn. Nếu người bệnh hôn mê hoặc lên cơn co giật không có phản xạ nôn thì rửa dạ dày sau khi đã đặt nội khí quản để tránh hít phải nước rửa dạ dày. Dùng than hoạt (có thể phối hợp với sorbitol) ngay từ đầu hoặc sau khi gây nôn và rửa dạ dày. Cần duy trì hô hấp của người bệnh, thông khí và cho thở oxygen. Các phương pháp thẩm phân máu, thẩm phân màng bụng, lợi tiểu cưỡng bức, truyền máu không có hiệu quả do thể tích phân bố của sertralin lớn và liên kết nhiều với protein.

Nhiễm độc mạn:

Đã có 1 trường hợp được thông báo có hội chứng cai thuốc 2 ngày sau khi ngừng thuốc đột ngột. Các biểu hiện của hội chứng cai thuốc: Mệt mỏi, đau quặn bụng, rối loạn trí nhớ và triệu chứng giống cúm, chóng mặt, run, rét run, vã mồ hôi và rối loạn điều phối, nhức đầu, đánh trống ngực... Các phản ứng này thường hết trong vòng một vài tuần sau. Để tránh hội chứng này, cần ngừng sertralin dần dần. Cần giám sát chặt các người bệnh có tiền sử nghiện thuốc để phát hiện các dấu hiệu của dùng thuốc sai liều hoặc lạm dụng thuốc (thí dụ như tăng liều do phát triển nhờn thuốc, hành vi tìm thuốc để uống).

Thông tin qui chế

Sertralin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Aurasert 50; Cetzin 50; Hiloft; Inosert-50; Nedomir-50; Pasert; Serenata-100; Sertil 25; Setra; SRT 100; Utralene-50; Zoloft; Zosert 50.

SEVOFLURAN

Tên chung quốc tế: Sevoflurane

Mã ATC: N01AB08

Loại thuốc: Thuốc gây mê (dạng lỏng bay hơi hít qua đường thở)

Dạng thuốc và hàm lượng

Chất lỏng không màu, bay hơi, lọ 250 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sevofluran là thuốc mê dẫn chất halogen, ở dạng lỏng, dễ bay hơi, không bắt lửa, không gây nổ, dùng hít qua đường thở, có hiệu lực mạnh hơn desfluran. Nồng độ tối thiểu ở phế nang (minimum alveolar concentration - MAC) của sevofluran từ 1,4% ở người cao tuổi đến 3,3% ở trẻ sơ sinh. Tác dụng của sevofluran xuất hiện nhanh và phục hồi nhanh, nhưng vẫn chậm hơn desfluran. Sevofluran không có mùi hăng cay, không gây kích ứng đường hô hấp nên thường được dùng để khởi mê. Sevofluran có tác dụng gây giãn cơ, tác dụng này có thể đủ để tiến hành một số phẫu thuật mà không cần dùng thuốc chẹn thần kinh- cơ. Tuy nhiên, thuốc không có tác dụng giảm đau. Sevofluran là một chất ức chế cơ tim liên quan đến liều. Thuốc không gây tăng tần số tim ở liều dưới 2 MAC. Sevofluran có thể tương tác với các chất hấp thụ carbon dioxyd để tạo thành pentafluoroisopropenyl fluoromethyl ether (hợp chất A) có thể gây độc với thận ở chuột cống. Tuy nhiên, mặc dù đã được dùng rộng rãi và phát hiện được hợp chất A trong máu gây mê nhưng chưa có trường hợp nào báo cáo về tổn thương thận sau gây mê bằng sevofluran.

Dược động học

Sevofluran được hấp thu khi hít qua đường thở, đáp ứng bắt đầu sau khoảng 1 - 2 phút. Sevofluran có hệ số phân bố máu/khí thấp (0,6 - 0,7), hơi cao hơn desfluran (0,4), nhưng thấp hơn halothan (2,5), enfluran (2,1), isofluran (1,4 - 1,5) và methoxyfluran (15,4). Do có hệ số phân bố máu/khí thấp, sevofluran khởi mê và thoát mê nhanh. Dùng một liều, thời gian tác dụng kéo dài 4 - 14 phút. Khoảng 5% liều sevofluran đã hấp thu được chuyển hóa ở gan qua CYP 2E1. Các chất chuyển hóa chính là hexafluoroisopropanol (HFIP), fluorid vô cơ và carbon dioxyd. Khi nồng độ của sevofluran trong máu từ 400 đến 600 micromol/lít, mức fluorid vô cơ đạt hoặc vượt quá 50 micromol/lít, thuốc sẽ có khả năng gây độc với thận. Nửa đời thải trừ của chất chuyển hóa fluorid vô cơ là 34 giờ. HFIP nhanh chóng liên hợp với acid glucuronic. Cả fluorid vô cơ, HFIP và hexafluoroisopropanol glucuronid đều được thải trừ qua nước tiểu. Thải trừ qua nước tiểu phần lớn trong 24 tới 48 giờ sau gây mê. Sevofluran thải trừ một phần qua phổi dưới dạng không chuyển hóa. Sevofluran qua được nhau thai.

Chỉ định

Khởi mê và duy trì tình trạng mê ở người lớn và trẻ em trong quá trình phẫu thuật.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với sevofluran hoặc các thuốc mê có halogen khác.

Đã biết hoặc nghi ngờ bị sốt cao ác tính.

Thận trọng

Phải có sẵn phương tiện để hồi sức hô hấp, tuần hoàn.

Vì mức độ gây mê có thể thay đổi nhanh chóng, phải sử dụng bình phun hơi chuyên dụng để có thể dự đoán được nồng độ sevofluran cung cấp.

Để hạn chế thấp nhất sự phơi nhiễm với hợp chất A, dùng sevofluran không quá 2 MAC giờ với tốc độ dòng khí từ 1 đến dưới 2 lít/ phút.

Trong khi duy trì tình trạng mê, tăng nồng độ của sevofluran gây ra giảm huyết áp phụ thuộc vào liều. Vì sevofluran không tan trong máu, sự thay đổi huyết động này có thể xảy ra nhanh hơn các thuốc mê bay hơi khác. Giảm huyết áp quá mức hoặc ức chế hô hấp có thể liên quan tới độ sâu gây mê, có thể chỉnh lại bằng giảm nồng độ sevofluran hít vào.

Phải đánh giá cẩn thận sự phục hồi sau gây mê trước khi đưa bệnh nhân ra khỏi phòng hồi tỉnh.

Hiếm gặp các trường hợp co giật xảy ra đồng thời với dùng sevofluran. Phải đánh giá tình trạng lâm sàng khi dùng sevofluran ở những bệnh nhân có nguy cơ co giật.

Tăng kali huyết sau mổ hiếm gặp, có thể gây loạn nhịp tim và tử vong ở trẻ em trong thời kỳ sau phẫu thuật. Nguy cơ tăng khi dùng đồng thời với succinylcholin và ở bệnh nhân có bệnh về thần kinh - cơ tiềm tàng hoặc rõ rệt.

Sevofluran có thể dùng ở bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ và trung bình. Bệnh nhân có rối loạn chức năng gan nặng chưa được nghiên cứu. Đôi khi có trường hợp thay đổi tạm thời các xét nghiệm chức năng gan sau mổ. Phải thận trọng khi dùng sevofluran ở bệnh nhân bị các bệnh về gan hoặc đang điều trị bằng các thuốc đã biết có thể gây ra rối loạn chức năng gan.

Dùng ở người cao tuổi: MAC giảm khi tuổi tăng. Nồng độ trung bình của sevofluran để đạt MAC ở người 80 tuổi bằng khoảng 50% ở người 20 tuổi.

Dùng ở trẻ em: Khởi mê và duy trì mê bằng sevofluran đã được thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát ở trẻ từ 1 - 18 tuổi. Sevofluran không có mùi hăng cay, phù hợp với khởi mê bằng mặt nạ ở trẻ em. Nồng độ sevofluran cần thiết để duy trì mê phụ thuộc vào tuổi. Khi dùng phối hợp với N_2O, liều tương đương MAC của sevofluran phải giảm ở trẻ em. Giá trị MAC ở trẻ đẻ non vẫn chưa được xác định.

Chưa có đủ kinh nghiệm lâm sàng khi dùng sevofluran ở người bệnh suy thận (creatinin huyết thanh >1,5 mg/dl), độ an toàn ở những người bệnh này chưa được xác lập.

Các chất hấp thụ CO_2: Phản ứng tỏa nhiệt xảy ra khi sevofluran tiếp xúc với các chất hấp thụ CO_2, nhất là khi các chất này được sấy khô (như sau khi dòng khí khô đi qua bình chứa chất hấp thụ CO_2). Không dùng các chất hấp thụ CO_2 có chứa KOH khi gây mê bằng sevofluran. Nên thay thường xuyên các chất hấp thụ CO_2, không cần chú ý tới tình trạng của chất chỉ thị màu.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu về sinh sản trên chuột cống và thỏ đã dùng các liều lên đến 1 MAC không có chất hấp thụ CO_2 và ở liều 0,3 MAC - liều cao nhất không có độc tính nhưng không phát hiện bằng chứng về suy giảm sinh sản hoặc gây tổn hại cho bào thai.

Không có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ mang thai. Chỉ nên dùng sevofluran trong thời kỳ mang thai nếu thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Nồng độ sevofluran trong sữa có lẽ không quan trọng về mặt lâm sàng ở thời điểm 24 giờ sau khi gây mê. Vì sevofluran được thải trừ nhanh khỏi hệ tuần hoàn, nồng độ trong sữa được dự đoán sẽ thấp. Không có báo cáo về sử dụng sevofluran trong thời kỳ cho con bú ở người hoặc đo lượng thuốc trong sữa. Nhà sản xuất khuyến cáo nên thận trọng vì không có đủ thông tin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn được thu thập từ các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát tiến hành ở Mỹ, Canada và Châu Âu. Các thuốc tham chiếu gồm có isofluran, enfluran và propofol ở người lớn và halothan ở trẻ em. Các nghiên cứu đã được tiến hành với việc dùng các chất tiền mê khác nhau, với các thuốc mê khác và thời gian phẫu thuật khác nhau.

Phần lớn các tác dụng không mong muốn là nhẹ và thoáng qua, có thể phản ánh qui trình kỹ thuật, đặc điểm của bệnh nhân, bao gồm cả bệnh tật và/hoặc các thuốc đã dùng.

ADR ở giai đoạn khởi mê (tỷ lệ >1%)

Người lớn (N= 118):

Tim mạch: Nhịp tim chậm 5%, hạ huyết áp 4% , nhịp tim nhanh 2%.

Thần kinh: Kích động, vật vã 7%.

Hô hấp: Co thắt thanh quản 8 %, tắc nghẽn đường thở 8%, ngừng thở (tạm thời) 5%, tăng ho 5%.

Trẻ em (N = 507):

Tim mạch: Nhịp tim nhanh 6%, hạ huyết áp 4%.

Thần kinh: Kích động, vật vã 15%.

Hô hấp: Ngừng thở (tạm thời) 5%; tăng ho 5%; co thắt thanh quản 3%; ngạt thở 2%.

Tiêu hóa: Tăng tiết nước bọt 2%.

ADR ở giai đoạn duy trì mê và thoát mê (tỷ lệ >1%) (N = 2906)

Toàn thân: Sốt 1%, rét run 6%, hạ nhiệt độ 1%, đau đầu 1%, cựa quậy 1%

Tim mạch: Hạ huyết áp 11%, tăng huyết áp 2%, nhịp tim chậm 5%, nhịp tim nhanh 2%.

Thần kinh: Lơ mơ 9%, kích động, vật vã 9%, hoa mắt 4%, tăng tiết nước bọt 4%.

Tiêu hóa: Buồn nôn 25%, nôn 18%.

Hô hấp: Tăng ho 11%, ngừng thở (tạm thời) 2%, co thắt thanh quản 2%.

ADR ở tất cả các bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng (N = 2906), ở tất cả các giai đoạn gây mê, tỉ lệ <1% (đã báo cáo ở ít nhất 3 bệnh nhân)

Toàn thân: Suy nhược, đau.

Tim mạch: Loạn nhịp tim, ngoại tâm thu thất, ngoại tâm thu trên thất, blốc nhĩ thất hoàn toàn, mạch nhịp đôi, xuất huyết, đảo ngược sóng T, rung nhĩ, loạn nhịp nhĩ, blốc nhĩ thất độ 2, ngất, giảm S-T.

Thần kinh: Kêu la, kích động, lẫn lộn, tăng trương lực cơ, khô miệng, mất ngủ

Hô hấp: Tăng tiết đờm, ngạt thở, thở khò khè, co thắt phế quản, tăng thông khí, viêm họng, nấc, giảm thông khí, khó thở, thở rít.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng LDH, AST, ALT, BUN, phosphatase kiềm, creatinin, bilirubin huyết, glucose niệu, nhiễm fluor, albumin niệu, giảm phosphat huyết, nhiễm acid, tăng glucose máu.

Hệ bạch huyết và máu: Tăng bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Da và các giác quan: Giảm thị lực, ngứa, rối loạn vị giác, ban da, viêm kết mạc.

Tiết niệu - sinh dục: Giảm tiểu tiện, nước tiểu bất thường, bí tiểu, ít nước tiểu.

Sốt cao ác tính

ADR sau khi đưa thuốc ra thị trường:

Các báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường cho thấy dùng sevofluran có thể đi kèm với các cơn co giật. Phần lớn các trường hợp xảy ra ở trẻ em và người trẻ tuổi, đa số những người này không có tiền sử co giật. Một số trường hợp báo cáo không sử dụng sevofluran đồng thời với các thuốc khác và ít nhất một trường hợp đã được khẳng định bằng điện não đồ.

Mặc dù nhiều trường hợp là cơn co giật riêng lẻ, tự khỏi hoặc do điều trị, nhưng cũng có các trường hợp co giật nhiều đã được báo cáo. Cơn co giật có thể xảy ra sớm ngay sau khi khởi mê, trong thời gian mê, khi hồi phục sau mổ cho tới ngày sau gây mê.

Hiếm gặp các trường hợp sốt cao ác tính.

Các phản ứng dị ứng như nổi ban, mày đay, ngứa, co thắt phế quản, phản ứng phản vệ đã được báo cáo.

Rất hiếm gặp các trường hợp rối loạn chức năng gan sau phẫu thuật hoặc viêm gan có hoặc không có vàng da. Trong hầu hết các trường hợp, gặp ở bệnh nhân đã bị các bệnh về gan hoặc đang điều trị bằng các thuốc đã biết có thể gây ra các rối loạn chức năng gan. Hiếm có các báo cáo sau khi đã đưa thuốc ra thị trường về suy gan và hoại tử gan đồng thời với dùng các thuốc mê bay hơi, bao gồm cả sevofluran. Tuy nhiên, tỷ lệ thật sự và mối liên quan của sevofluran với các biểu hiện này chưa chắc chắn.

Ảnh hưởng đến các xét nghiệm: Có thể tăng tạm thời glucose huyết, các xét nghiệm về chức năng gan, số lượng bạch cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị sốt cao ác tính: Ngừng thuốc, tiêm tĩnh mạch dantrolen natri và áp dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ. Suy thận có thể xảy ra muộn hơn, phải theo dõi lượng nước tiểu của người bệnh.

Liều lượng và cách dùng

Sử dụng bình phun hơi chuyên dụng có định mức khi gây mê để kiểm soát được nồng độ sevofluran. Phải điều chỉnh thuốc theo đáp ứng của từng người bệnh.

Thay chất hấp thụ CO_2 khi nghi ngờ bị sấy khô.

Thuốc tiền mê: Không có thuốc tiền mê đặc hiệu khi gây mê bằng sevofluran. Quyết định có cần tiền mê hay không và lựa chọn thuốc tiền mê tùy theo bác sĩ gây mê.

Khởi mê: Sevofluran phù hợp khi dùng mặt nạ để khởi mê ở cả người lớn và trẻ em.

Để khởi mê, người lớn dùng sevofluran nồng độ tới 5% (tt/tt), với oxygen hoặc hỗn hợp oxygen và N_2O. Trẻ em có thể dùng nồng độ tới 7% (tt/tt). Có thể dùng barbiturat tác dụng ngắn hoặc các thuốc khởi mê đường tĩnh mạch trước khi hít sevofluran. Khởi mê bằng sevofluran nhanh (gây mê để phẫu thuật dưới 2 phút) và êm dịu.

Duy trì mê: Dùng sevofluran nồng độ 0,5 - 3,0% (tt/tt), riêng rẽ hoặc đồng thời với N_2O.

Tương tác thuốc

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không có các phản ứng có hại có ý nghĩa nào xảy ra với các thuốc khác thường được dùng trong khi

phẫu thuật, bao gồm các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương, các thuốc tác động trên hệ thần kinh tự động, các thuốc giãn cơ xương, các thuốc chống nhiễm khuẩn, các hormon và các chất tổng hợp, các dẫn xuất của máu và các thuốc tim mạch.

Các thuốc gây mê đường tĩnh mạch: Sevofluran tương hợp với các barbiturat, propofol và các thuốc khác thường dùng gây mê đường tĩnh mạch.

Các benzodiazepin và opioid: Được cho là làm giảm MAC của sevofluran tương tự như các thuốc gây mê đường hô hấp khác. Sevofluran tương hợp với các benzodiazepin và opioid thường dùng trong thực hành phẫu thuật.

N_2O: Như các thuốc gây mê dễ bay hơi họ halogen khác, phải giảm liều sevofluran khi dùng đồng thời với N_2O. Khi dùng 50% N_2O, liều tương đương MAC phải giảm 50% ở người lớn và khoảng 25% ở trẻ em.

Các chất chẹn thần kinh - cơ: Như các thuốc mê dễ bay hơi khác, sevofluran làm tăng cả cường độ và thời gian tác dụng giãn cơ của các thuốc giãn cơ không khử cực, nên phải điều chỉnh liều dùng.

Tăng hoạt tính của các thuốc chẹn thần kinh - cơ cần có sự cân bằng của cơ với áp lực từng phần của sevofluran. Giảm liều của các thuốc chẹn thần kinh - cơ trong khi khởi mê có thể kéo dài những điều kiện phù hợp để đặt nội khí quản hoặc giãn cơ không đủ.

Trong số các thuốc giãn cơ không khử cực hiện có, chỉ có các nghiên cứu về tương tác của vecuronium, pancuronium và atracurium trong khi gây mê bằng sevofluran.

Khi không có hướng dẫn đặc hiệu:

1. Đối với đặt nội khí quản, không giảm liều của các thuốc giãn cơ không khử cực.

2. Trong khi duy trì mê, liều yêu cầu của các thuốc giãn cơ không khử cực được giảm tương tự như khi gây mê bằng N_2O/opioid. Cho liều bổ sung thuốc giãn cơ phải theo đáp ứng với các kích thích thần kinh.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch bảo quản tại nhiệt độ phòng từ 15 - 30 ^oC.

Quá liều và xử trí

Ngừng sevofluran, duy trì thông thoáng đường dẫn khí, thông khí có kiểm soát với oxygen và duy trì chức năng tim mạch đầy đủ.

Thông tin qui chế

Sevofluran có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Sevoflurane; Sevorane.

SILDENAFIL CITRAT

Tên chung quốc tế: Sildenafil citrate.

Mã ATC: G04BE03.

Loại thuốc: Thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm: 0,8 mg/ml (10 mg/12,5 ml).

Viên nén bao phim: 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sildenafil là một thuốc ức chế chọn lọc phosphodiesterase typ 5 (PDE-5) được dùng để điều trị loạn chức năng cương dương vật và tăng huyết áp động mạch phổi. PDE-5 được thấy trong cơ trơn mạch phổi, cơ trơn mạch máu và nội tạng, thể hang và tiểu cầu. PDE-5 có tác dụng thoái biến guanosin monophosphat vòng (cGMP). Bình thường, oxyd nitric hoạt hóa enzym guanylat cyclase, enzym này làm tăng nồng độ cGMP; cGMP gây giãn cơ trơn. Sildenafil ức chế PDE-5 làm tăng nồng độ cGMP ở tế bào.

Nồng độ cGMP tăng lên làm tăng sự giãn cơ trơn mạch máu, đặc biệt trong phổi, ở đó PDE-5 có ở nồng độ cao. Ở bệnh nhân tăng huyết áp động mạch phổi, sildenafil gây giãn hệ mạch ở phổi và gây giãn với mức độ ít hơn hệ mạch ở đại tuần hoàn. Trên lâm sàng, thuốc làm giảm áp suất động mạch phổi và làm tăng khả năng gắng sức của các bệnh nhân này.

Ở bệnh nhân có loạn chức năng cương dương vật, sildenafil không trực tiếp gây cương dương vật, nhưng tác động đến đáp ứng với kích thích tình dục. Bình thường oxyd nitric được giải phóng trong thể hang khi có sự kích thích tình dục. Khi đó, oxyd nitric hoạt hóa enzym guanylat cyclase, chất này làm tăng mức cGMP, cGMP gây giãn cơ trơn và để cho máu chảy vào thể hang gây cương. Sildenafil làm tăng tác dụng của oxyd nitric do ức chế PDE-5 và làm tăng mức cGMP trong thể hang. Với các liều được khuyến cáo, sildenafil không có tác dụng trên sự cương khi không có kích thích tình dục.

Dược động học (dữ liệu nghiên cứu ở người lớn, trừ khi có ghi chú)

Hấp thu: Thuốc uống hấp thu nhanh. Bữa ăn có nhiều mỡ làm chậm hấp thu.

Phân bố: Sildenafil được phân bố trong các mô. V_d toàn phần ở trẻ sơ sinh là 22,4 lít, V_d trạng thái ổn định ở người lớn là 105 lít.

Gắn kết với protein:

Trẻ sơ sinh: Sildenafil: 93,9 ± 2,5%; chất chuyển hóa N-desmethyl: 92 ± 3%.

Người lớn: Sildenafil và chất chuyển hóa N-desmethyl: Khoảng 96%.

Chuyển hóa: Ở gan, thuốc chuyển hóa thông qua isoenzym của cytochrom P_{450} CYP3A4 (đường chủ yếu) và CYP2C9 (đường thứ yếu). Chất chuyển hóa chủ yếu (desmethylsildenafil) được tạo thành qua quá trình N-desmethyl hóa và có hoạt tính bằng 50% của sildenafil.

Sinh khả dụng đường uống trung bình là 41% (25 - 63%); có thể cao hơn ở bệnh nhân tăng huyết áp động mạch phổi so với ở người tình nguyện khỏe mạnh.

Ghi chú: Một liều 10 mg thuốc tiêm sildenafil được dự đoán có tác dụng bằng một liều uống 20 mg sildenafil (tính đến cả thuốc gốc và chất chuyển hóa có hoạt tính).

Nửa đời (cuối cùng) của sildenafil và chất chuyển hóa có hoạt tính N-desmethyl là 4 giờ.

Thời gian đạt nồng độ đỉnh huyết thanh đường uống, lúc đói là 30 - 120 phút (trung bình 60 phút); chậm lại 60 phút với bữa ăn có nhiều mỡ.

Thải trừ: Được thải trừ dưới dạng chất chuyển hóa; 80% của liều được thải trừ trong phân, 13% trong nước tiểu.

Thanh thải: Sự thanh thải giảm ở bệnh nhân xơ gan hoặc suy thận nặng; sự thanh thải có thể thấp hơn ở bệnh nhân có tăng huyết áp động mạch phổi so với người tình nguyện bình thường. Sự thanh thải sildenafil ở trẻ sơ sinh giảm đáng kể so với ở người lớn, nhưng gần bằng trị số của người lớn vào tuần đầu sau khi sinh. Sự thanh thải của chất chuyển hóa có hoạt tính N-desmethyl giảm ở bệnh nhân suy thận nặng.

Chỉ định

Sildenafil được sử dụng để điều trị loạn chức năng cương dương vật và làm giảm các triệu chứng (để tăng khả năng gắng sức) ở người bị tăng huyết áp động mạch phổi. Theo Cơ quan Dược phẩm - thực phẩm Hoa Kỳ (FDA), sildenafil không được chỉ định dùng cho trẻ em bị tăng áp lực động mạch phổi từ 1 đến 17 tuổi. Lời khuyến cáo này dựa vào một thử nghiệm lâu dài gần đây ở trẻ em cho thấy: Nếu trẻ em dùng liều cao có nguy cơ tử vong cao hơn so với nhóm dùng liều thấp; liều thấp không hiệu quả, không làm tăng khả năng gắng sức.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với sildenafil hoặc với bất cứ thành phần nào của chế phẩm.

Không sử dụng sildenafil đồng thời với các nitrat hữu cơ (như nitroglycerin, isosorbid dinitrat) ở bất cứ dạng nào (vì làm tăng tác dụng hạ huyết áp).

Thận trọng

Phải sử dụng sildenafil thận trọng ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận nặng. Nếu sử dụng cần phải giảm liều. Cũng cần phải thận trọng ở bệnh nhân có biến dạng giải phẫu dương vật (như dương vật gấp khúc, xơ hóa thể hang, bệnh Peyronie) hoặc các bệnh dễ gây cương đau dương vật (như bệnh thiếu máu tế bào hình liềm, bệnh đa u tủy, bệnh bạch cầu). Trong trường hợp cương dương vật kéo dài (trong hơn 4 giờ), bệnh nhân phải tìm sự hỗ trợ về y tế, vì tổn thương mô dương vật và mất vĩnh viễn khả năng giao cấu có thể xảy ra.

Khuyên bệnh nhân hãy ngừng sử dụng sildenafil và liên hệ với bác sĩ khi đột ngột mất thị giác và thính giác. Không dùng sildenafil cho bệnh nhân bị mất thị giác ở một mắt gây bởi bệnh thần kinh thị giác trước do thiếu máu cục bộ không do viêm động mạch, không kể bệnh đó có liên quan với việc trước đây có dùng thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5 hay không.

Sildenafil dùng không an toàn ở bệnh nhân suy gan nặng, có rối loạn chảy máu, loét dạ dày, loét tá tràng hoạt động, giảm huyết áp, tăng huyết áp, có tiền sử đột quỵ mới đây, nhồi máu cơ tim hoặc loạn nhịp tim đe dọa sự sống, đau thắt ngực không ổn định, suy tim hoặc rối loạn về võng mạc như viêm võng mạc sắc tố (trong đó một số ít bệnh nhân có rối loạn di truyền về phosphodiesterase võng mạc). Không dùng sildenafil cho các nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân thấy chóng mặt hoặc rối loạn thị giác khi dùng sildenafil không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nguy hiểm.

Thời kỳ mang thai

Không có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm chứng tốt ở phụ nữ mang thai nên không dùng sildenafil cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai. Phụ nữ bị tăng huyết áp động mạch phổi cần thông báo cho bác sĩ biết nếu họ dự kiến mang thai hoặc cho con bú trước khi dùng thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Không biết sildenafil có bài tiết trong sữa người hay không nên phải sử dụng thận trọng ở phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Nhức đầu, chóng mặt, mất ngủ, lo âu, choáng váng, sốt.

Tim mạch: Đỏ bừng.

Hô hấp: Chảy máu cam, sung huyết mũi.

Tiêu hóa: Khó tiêu, tiêu chảy, nôn.

Mắt: Nhìn mờ, sợ ánh sáng, loạn sắc thị, không phân biệt được xanh/xanh lá cây, kích thích mắt, đau mắt, đỏ mắt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

TKTW: Mất trí nhớ, trầm cảm, nhức nửa đầu, đau dây thần kinh, cơn động kinh, sốc, ngất, huyết khối não, chảy máu mạch não, xuất huyết trong não, xuất huyết dưới màng nhện.

Tim mạch: Đau thắt ngực, nghẽn dẫn truyền nhĩ - thất, ngừng tim, bệnh cơ tim, suy tim, tăng huyết áp, giảm huyết áp, thiếu máu cục bộ cơ tim, nhồi máu cơ tim, đánh trống ngực, hạ huyết áp tư thế, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tâm thất.

Hô hấp: Hen, xuất huyết phổi.

Tiêu hóa: Viêm ruột kết, khó nuốt, xuất huyết trực tràng, viêm miệng.

Miễn dịch dị ứng: Phản ứng quá mẫn, phản ứng dị ứng.

Da: Phù, viêm da tróc.

Sinh dục - tiết niệu: Viêm bàng quang, huyết niệu, cương đau dương vật, đái dầm.

Nội tiết - chuyển hóa: Tăng/giảm glucose huyết, tăng natri huyết, tăng acid uric huyết.

Thần kinh - cơ và xương: Bệnh gút, nhược cơ, đứt gân.

Huyết học: Thiếu máu, giảm bạch cầu, cơn tế bào hình liềm.

Mắt: Đục thủy tinh thể, chảy máu mắt, tăng nhãn áp, giãn đồng tử, bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ không viêm động mạch, bệnh mạch hoặc xuất huyết võng mạc, mất trường nhìn, bong / kéo dãn thể thủy tinh.

Tai: Giảm thính giác, mất thính giác.

ADR có tần suất không xác định

Tiêu hóa: Viêm dạ dày.

Da: Ban, ban đỏ, rụng tóc lông.

Sinh dục - tiết niệu: Nhiễm khuẩn đường tiết niệu, to vú đàn ông.

Thần kinh - cơ và xương: Đau cơ, dị cảm, đau các chi, đau lưng.

Hô hấp: Khó thở, ho, viêm mũi, viêm xoang, viêm phế quản.

Khác: Viêm mô tế bào.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Sildenafil được dùng uống hoặc tiêm tĩnh mạch dưới dạng muối citrat, hàm lượng và liều lượng được tính theo sildenafil; 14 mg sildenafil citrat tương đương với khoảng 10 mg sildenafil.

Liều dùng:

Loạn chức năng cương dương vật: Uống với một liều 50 mg khoảng 1 giờ trước khi giao hợp. Có thể tăng hoặc giảm liều tùy theo đáp ứng. Liều tối đa được khuyến cáo là 100 mg, không được dùng sildenafil nhiều hơn một lần trong 24 giờ.

Một liều ban đầu 25 mg được gợi ý đối với bệnh nhân trên 65 tuổi.

Một liều ban đầu không hơn 25 mg mỗi ngày được khuyên dùng ở người bệnh uống sildenafil đồng thời với các thuốc ức chế isoenzym của cytochrom P450 CYP3A4, bao gồm một số thuốc kháng sinh macrolid (như erythromycin), thuốc chống nấm azol và một số thuốc kháng retrovirus.

Ở người bệnh được ổn định với liệu pháp sử dụng thuốc chẹn alpha, nên cân nhắc dùng một liều sildenafil ban đầu 25 mg.

Tăng huyết áp động mạch phổi: Để cải thiện khả năng luyện tập, sildenafil được dùng uống với liều mỗi lần 20 mg, ngày 3 lần. Hoặc cũng có thể dùng sildenafil tiêm tĩnh mạch với liều mỗi lần 10 mg, ngày 3 lần nếu không thể uống.

Không dùng sildenafil trong tăng huyết áp động mạch phổi với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh như ketoconazol, itraconazol và ritonavir; khi dùng với các thuốc ức chế CYP3A4 với độ mạnh kém hơn thì cần phải giảm liều sildenafil. Nên cân nhắc giảm liều uống xuống mỗi lần 20 mg, ngày 2 lần, hoặc liều tiêm tĩnh mạch xuống mỗi lần 10 mg, ngày 2 lần ở bệnh nhân dùng sildenafil với các thuốc ức chế CYP3A4 có độ mạnh trung bình như erythromycin hoặc saquinavir. Giảm liều uống xuống 20 mg, ngày một lần, hoặc liều tiêm tĩnh mạch xuống 10 mg, ngày một lần cho bệnh nhân dùng sildenafil với các thuốc ức chế CYP3A4 tương đối mạnh hơn như clarithromycin, telithromycin và nefazodon.

Bệnh nhân suy gan: Không dùng sildenafil ở bệnh nhân suy gan nặng. Trong loạn chức năng cương dương vật, dùng một liều uống ban đầu 25 mg cho bệnh nhân suy gan nhẹ và vừa. Trong tăng huyết áp động mạch phổi, không cần điều chỉnh liều ban đầu cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc vừa. Suy gan nặng: chưa được nghiên cứu.

Bệnh nhân suy thận: Đối với bệnh nhân loạn chức năng cương dương vật và Cl_{cr} < 30 ml/phút, cân nhắc dùng một liều uống ban đầu 25 mg vì tác dụng của thuốc có thể kéo dài và tăng lên, đặc biệt khi phối hợp với thuốc làm giảm huyết áp. Trong trường hợp tăng huyết áp động mạch phổi, không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận, kể cả suy thận nặng.

Tương tác thuốc

Sildenafil hoặc các thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5 khác có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrat hữu cơ và do đó bị chống chỉ định ở bệnh nhân đang dùng các thuốc này.

Sildenafil cũng làm tăng tác dụng hạ huyết áp của nicorandril nên tránh dùng đồng thời.

Hạ huyết áp triệu chứng cũng có thể xảy ra khi dùng các thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5 cùng với các thuốc chẹn alpha. Nói chung, bệnh nhân phải được ổn định bằng trị liệu với thuốc chẹn alpha trước khi bắt đầu điều trị với thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5 với một liều thấp và được điều chỉnh tùy theo đáp ứng.

Các thuốc ức chế isoenzym của cytochrom P_{450} CYP3A4 như cimetidin, delavirdin, erythromycin, itraconazol và ketoconazol có thể làm giảm sự thanh thải của các thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5, nên cần phải giảm liều các thuốc này. Nồng độ trong huyết tương của các thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5 được tăng lên đáng kể bởi các thuốc ức chế HIV- protease và đặc biệt khi áp dụng các chế độ ăn uống điều dưỡng được tăng cường bởi ritonavir. Tránh các sự kết hợp như vậy trừ khi thật cần thiết.

Tránh dùng nước bưởi (grapefruit) cùng với sildenafil hoặc các thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5 khác vì nước bưởi có thể làm tăng nồng độ huyết tương của các thuốc này. Các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 như rifampicin, có thể làm giảm nồng độ huyết tương của các thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5. Bosentan cũng làm giảm nồng độ huyết tương của sildenafil.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 25 ^{o}C. Trong các cuộc đi chơi, cho phép bảo quản ở nhiệt độ không quá 30 ^{o}C.

Quá liều và xử trí

Hiện nay có ít thông tin và kinh nghiệm về quá liều sildenafil.

Triệu chứng: Có thể gây tăng các ADR thường gặp.

Xử trí: Điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Đối với cơn hạ huyết áp nặng, cần đặt bệnh nhân ở tư thế Trendelenburg (nằm đầu dốc), hồi sức bằng truyền dịch, sử dụng thận trọng một thuốc chủ vận alpha-adrenergic tiêm tĩnh mạch (như phenylephrin), sử dụng một thuốc chủ vận kết hợp alpha- và beta-adrenergic (norepinephrin) để hỗ trợ huyết áp (mặc dù một hội chứng thiếu máu cục bộ cơ tim cấp tính có thể xảy ra hoặc nặng lên). Cơn hạ huyết áp do sử dụng thiếu thận trọng sildenafil và một thuốc nitrat/nitrit được điều trị một cách tương tự.

SIMETICON

Tên chung quốc tế: Simeticone.

Loại thuốc: Chống đầy hơi.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 40 mg; 80 mg.

Viên nén nhai: 80 mg.

Nang mềm: 40 mg; 125 mg.

Lọ dung dịch uống: 600 mg/15 ml; 1000 mg/15 ml; 1200 mg/30 ml, 1667 mg/25 ml; 4500 mg/15 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Simeticon là hỗn hợp polydimethylsiloxan và silicon dioxyd, có tác dụng chống tạo bọt. Simeticon làm giảm sức căng bề mặt của các bọt khí, làm vỡ hoặc kết tụ chúng lại và bị tống ra ngoài, nhờ đó có tác dụng chống đầy hơi. Vì vậy simeticon có tác dụng làm giảm các triệu chứng do có quá nhiều khí ở đường tiêu hóa gây ra ở cả người lớn và trẻ em, như khi nuốt phải nhiều khí vào dạ dày hoặc có một số chất khí được tạo ra ở ruột do sự giáng hóa của những thức ăn không được tiêu hóa bởi các vi khuẩn ruột. Simeticon đã được chứng minh có tác dụng chống *Helicobacter pylori*. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của simeticon đối với *H. pylori* từ 64 - 128 mg/lít, nồng độ này có thể đạt được ở dạ dày với liều điều trị.

Có một số chế phẩm của simeticon phối hợp với thuốc kháng acid, thuốc chống co thắt hoặc các enzym tiêu hóa, nhưng sử dụng các chế phẩm phối hợp cố định này thường không có lý do xác đáng và các sản phẩm này chưa được đánh giá đầy đủ. Tuy nhiên, ở một số nước vẫn sử dụng chế phẩm simeticon phối hợp với thuốc kháng acid để làm giảm đầy hơi và có thể làm giảm được triệu chứng nấc.

Dược động học

Simeticon có tính trơ về sinh lý. Sau khi uống, thuốc không hấp thu qua đường tiêu hóa, cũng không cản trở bài tiết acid dạ dày hoặc hấp thu các chất dinh dưỡng. Simeticon được thải trừ dưới dạng không đổi trong phân.

Chỉ định

Hỗ trợ điều trị triệu chứng đầy hơi, trướng căng dạ dày chức năng và đau do đầy hơi sau mổ.

Tự điều trị (không cần đơn thuốc) để chống đầy hơi, làm giảm triệu chứng khó chịu do có quá nhiều khí trong đường tiêu hóa, như căng đường tiêu hóa trên, cảm giác nặng, đầy bụng, khó tiêu.

Dùng trước khi nội soi dạ dày để làm mất các bóng khí, tăng khả năng nhìn rõ và dùng trước khi chụp X quang ruột để làm giảm các bóng khí.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với simeticon hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Thủng hoặc tắc ruột (đã biết hoặc nghi ngờ).

Thận trọng

Không nên dùng simeticon để điều trị cơn đau bụng ở trẻ em vì chưa có đủ thông tin về lợi ích và độ an toàn cho lứa tuổi này.

Không dùng quá liều khuyến cáo.

Tránh đồ uống có carbonat (soda hoặc nước ngọt) hoặc các thức ăn có thể làm tăng lượng khí trong dạ dày.

Thời kỳ mang thai

Không rõ thuốc có qua được nhau thai hay không, nhưng do hấp thu của simethicon qua ruột bị hạn chế, điều đó làm giảm khả năng phơi nhiễm đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không có báo cáo về dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú hoặc đo lượng thuốc được bài tiết vào sữa.

Không biết simeticon có được bài tiết vào sữa mẹ hay không cũng như không rõ khả năng gây ra các ADR ở trẻ bú mẹ. Cần cân nhắc nguy cơ/lợi ích khi sử dụng thuốc này cho bà mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chưa có tác dụng không mong muốn nào được báo cáo.

Liều lượng và cách dùng

Simeticon dùng đường uống. Dạng viên nhai phải nhai kỹ trước khi nuốt. Dạng nang mềm chứa dịch lỏng không được nhai. Lắc kỹ dung dịch thuốc uống trước khi dùng. Uống thuốc vào sau các bữa ăn và lúc đi ngủ.

Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:

Mỗi lần 40 - 125 mg, ngày 4 lần. Khi tự điều trị, tổng liều không quá 500 mg mỗi ngày. Liều cao hơn (mỗi lần 250 mg, ngày 3 - 4 lần hoặc tới 2 g) có thể được dùng nếu có chỉ dẫn của thầy thuốc.

Trẻ em 2 - 12 tuổi: Mỗi lần 40 mg, ngày 4 lần. Liều tối đa khi tự điều trị là 240 mg mỗi ngày.

Trẻ em dưới 2 tuổi: Mỗi lần 20 mg, ngày 4 lần. Liều tối đa khi tự điều trị là 120 mg mỗi ngày.

Trước khi nội soi dạ dày hoặc chụp X quang ruột, người lớn dùng một liều 67 mg simeticon trong 2,5 ml nước, dưới dạng hỗn dịch uống.

Tương tác thuốc

Levothyroxin: Dùng đồng thời levothyroxin và simeticon có thể làm giảm hấp thu levothyroxin, dẫn đến giảm hiệu quả của levothyroxin, gây giảm năng tuyến giáp. Nếu dùng đồng thời hai thuốc này phải uống cách nhau ít nhất 4 giờ. Theo dõi mức TSH và/hoặc các đánh giá khác về chức năng tuyến giáp khi bắt đầu dùng hoặc khi ngừng dùng simeticon trong khi điều trị bằng levothyroxin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén và viên nhai trong lọ kín, ở nhiệt độ dưới 40 °C, thích hợp nhất là trong khoảng 15 - 30 °C.

Hỗn dịch uống bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 40 °C, thích hợp nhất là trong khoảng 15 - 30 °C, tránh để đông băng.

Thông tin qui chế

Simeticon có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Air-X; Babygaz; Bobotic; Espumisan L; Ezeegas; Flabivi; Ganopan-G; Gasless; Mylom drops; Sicongast; Simegaz.

SITAGLIPTIN

Tên chung quốc tế: Sitagliptin.

Mã ATC: A10BH01.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường, nhóm ức chế dipeptidyl peptidase-4.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nén bao phim 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sitagliptin ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) là một enzym làm bất hoạt các hormon kích thích tiết insulin khi ăn (incretin hormon), gồm có glucagon-like peptid-1 (GLP-1) và glucose-dependent insulinotropic polypeptid (GIP).

GIP và GLP-1 kích thích tổng hợp và giải phóng insulin từ các tế bào beta tuyến tụy, phụ thuộc glucose (nghĩa là khi nồng độ glucose bình thường hoặc cao). GLP-1 còn làm giảm glucagon tiết từ các tế bào alpha tuyến tụy, phụ thuộc glucose, dẫn đến gan giảm sản xuất glucose. Trong điều kiện sinh lý bình thường, các incretin hormon được ruột non giải phóng suốt ngày và nồng độ tăng sau khi ăn; các hormon này nhanh chóng bị enzym DPP-4 bất hoạt.

In vitro, ở nồng độ tương ứng với liều điều trị, sitagliptin ức chế chọn lọc DPP-4, không ảnh hưởng đến DPP-8 và DPP-9. Thuốc làm tăng nồng độ GIP và GLP-1 trong tuần hoàn, phụ thuộc vào glucose. Sử dụng đồng thời sitagliptin và metformin có tác dụng hiệp đồng đến nồng độ GLP-1 có hoạt tính.

Sitagliptin hạ thấp nồng độ glucose huyết tương lúc đói và làm giảm các thay đổi nồng độ glucose sau khi dùng một liều nạp glucose hoặc sau bữa ăn ở người đái tháo đường týp 2.

Dược động học

Hấp thu: Sitagliptin hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc khoảng 87%. Tại trạng thái ổn định (thường đạt được trong vòng 3 ngày sau khởi đầu điều trị), thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong khoảng 3 giờ (dao động từ 1 đến 4 giờ) sau khi uống. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu. Thuốc bắt đầu tác dụng giảm thay đổi nồng độ glucose huyết tương sau ăn trong khoảng 60 phút. Khả năng ức chế hoạt tính của DPP-4 khoảng 80%, kéo dài trong 12 giờ hoặc 24 giờ, tương ứng với liều uống sitagliptin ≥ 50 mg hoặc ≥ 100 mg.

Phân bố: Thể tích phân bố xấp xỉ 198 lít, tỷ lệ gắn với protein huyết tương khoảng 38%. Thuốc có phân bố vào sữa mẹ trên chuột cống trắng. Trên người, không rõ thuốc có vào được sữa mẹ hay không.

Chuyển hóa: Sitagliptin chuyển hóa giới hạn bởi hệ thống cytochrom, qua isoenzym 3A4 và 2C8 thành chất chuyển hóa không còn hoạt tính.

Thải trừ: Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu khoảng 87% (trong đó 75% dưới dạng không đổi, 16% dưới dạng đã chuyển hóa) và qua phân khoảng 13%. Sitagliptin thải trừ qua nước tiểu theo cơ chế bài tiết tích cực qua ống thận. Thời gian bán thải của thuốc khoảng 12 giờ.

Suy thận: Diện tích dưới đường cong (AUC) tăng, thời gian bán thải kéo dài.

Suy gan mức độ trung bình: Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương và diện tích dưới đường cong (AUC) tăng nhưng không có ý nghĩa lâm sàng.

Người cao tuổi: Nồng độ thuốc trong huyết tương tăng không đáng kể so với người bình thường.

Chỉ định

Sitagliptin được dùng đơn trị liệu để kiểm soát đái tháo đường typ 2 (không phụ thuộc insulin) cùng với chế độ ăn và luyện tập.

Sitagliptin được dùng phối hợp với các thuốc uống chống đái tháo đường khác để kiểm soát đái tháo đường týp 2 trên những người không kiểm soát được glucose huyết khi dùng đơn trị liệu thuốc chống đái tháo đường dạng uống.

Sitagliptin còn được dùng phối hợp với metformin và pioglitazon khi cặp phối hợp này không kiểm soát được glucose huyết.

Sitagliptin cũng được phối hợp với insulin (kèm theo hoặc không kèm theo metformin) khi insulin không kiểm soát được glucose huyết.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với sitagliptin và bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Đái tháo đường typ 1 (phụ thuộc insulin).

Đái tháo đường nhiễm toan ceton.

Thận trọng

Viêm tụy cấp đã được báo cáo trên người sử dụng sitagliptin hoặc sitagliptin phối hợp metformin. Chưa có nghiên cứu về sử dụng thuốc trên người có tiền sử viêm tụy và không rõ những đối tượng này khi dùng sitagliptin có gia tăng viêm tụy hay không. Khi dùng thuốc trên những người có tiền sử viêm tụy, cần thận trọng và giám sát chặt chẽ. Phải theo dõi các biểu hiện của viêm tụy như buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng nặng kéo dài. Nếu nghi ngờ viêm tụy, phải ngừng dùng sitagliptin. Viêm tụy thường xảy ra trong vòng 30 ngày đầu điều trị. Yếu tố nguy cơ bao gồm: Béo phì, tăng cholesterol, tăng triglycerid.

Cần đánh giá chức năng thận trước và định kỳ khi điều trị bằng sitagliptin. Trên một số bệnh nhân đã xảy ra hiện tượng suy giảm chức năng thận, bao gồm cả suy thận cấp, cần phải thẩm tách máu. Trong số những bệnh nhân này, một số đã bị suy thận và một số dùng liều sitagliptin không phù hợp. Sử dụng thận trọng trên những người bệnh suy thận vừa đến nặng và người suy thận giai đoạn cuối phải thẩm tách máu hoặc thẩm phân phúc mạc; phải hiệu chỉnh liều nếu cần.

Trong thời gian bị stress (sốt, nhiễm khuẩn, phẫu thuật) có thể mất kiểm soát glucose huyết, tạm ngừng sitagliptin và dùng insulin để kiểm soát. Áp dụng trị liệu bằng sitagliptin trở lại khi giai đoạn tăng glucose huyết cấp đã qua.

Phản ứng mẫn cảm hiếm gặp bao gồm: Phản ứng phản vệ, phù mạch, phản ứng dị ứng da nghiêm trọng như hội chứng Stevens-Johnson. Mẫn cảm thường xảy ra trong vòng 3 tháng khởi đầu điều trị nhưng cũng có thể xuất hiện ở ngay liều đầu. Nếu xảy ra dấu hiệu/triệu chứng hoặc phản ứng mẫn cảm, phải ngừng thuốc ngay.
Thận trọng khi phối hợp sitagliptin với các thuốc thuộc dẫn chất sulfonylurê vì có thể làm gia tăng nguy cơ hạ glucose huyết. Giám sát chặt chẽ glucose huyết, có thể hiệu chỉnh liều sulfonylurê khi cần thiết.
Tính an toàn và hiệu lực của thuốc ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai
Tránh sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Sitagliptin phân bố vào sữa trên động vật thí nghiệm. Trên người, chưa rõ thuốc có vào được sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, không nên dùng thuốc cho người nuôi con bú trừ khi đã cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
Tiêu hóa: Tiêu chảy (3%), đau bụng (2%), buồn nôn (1%).
Hô hấp: Viêm hầu - mũi - họng (5%).
ADR khác:
Phù ngoại biên, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, đau, khô miệng, chán ăn, buồn ngủ, đau đầu, chóng mặt, hạ glucose huyết (nguy cơ càng tăng khi phối hợp với sulfonylurê), viêm xương khớp mạn tính, viêm tụy, tăng enzym gan, tăng creatinin huyết thanh, tăng bạch cầu và các phản ứng mẫn cảm như phản vệ, phù mạch, hội chứng Stevens-Johnson, viêm tróc da, mày đay, mẩn ngứa.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Nếu nghi ngờ viêm tụy cấp xảy ra, làm các xét nghiệm thích hợp (amylase huyết thanh và nước tiểu, tỷ lệ thanh thải amylase/creatinin, điện giải đồ, calci huyết thanh, glucose và lipase), cần ngừng dùng sitagliptin và điều trị hỗ trợ kịp thời.

Liều lượng và cách dùng
Liều dùng sitagliptin/metformin hydroclorid trong chế độ điều trị phối hợp cố định sitagliptin/metformin hydroclorid cần điều chỉnh theo từng người bệnh dựa trên chế độ điều trị đang áp dụng, đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp thuốc. Cần hết sức thận trọng khi thay đổi chế độ điều trị vì có thể gây ra thay đổi kiểm soát glucose huyết.
Khi dùng sitagliptin đơn trị liệu, uống thuốc ngày một lần, có thể cùng với bữa ăn hoặc không. Nếu quên thuốc, cần phải uống ngay khi nhớ ra, càng sớm càng tốt và tiếp tục lại lịch uống thuốc bình thường. Nếu nhớ ra liều dùng đã quên tại thời điểm liều kế tiếp thì bỏ qua liều đã quên và thực hiện tiếp theo đúng lịch uống thuốc đang có. Không được bù liều đã quên bằng cách nhân đôi liều.
Khi dùng sitagliptin trong chế độ điều trị phối hợp cố định sitagliptin/metformin hydroclorid, uống thuốc phối hợp 2 lần/ngày cùng với bữa ăn, tăng liều từ từ để giảm thiểu ADR trên đường tiêu hóa của metformin hydroclorid. Nếu quên thuốc, cần phải uống cùng với bữa ăn ngay khi nhớ ra, càng sớm càng tốt và bắt đầu lại lịch uống thuốc. Nếu nhớ ra liều dùng đã quên tại thời điểm liều kế tiếp thì bỏ qua liều đã quên và thực hiện tiếp theo đúng lịch uống thuốc đang có. Không được bù liều đã quên bằng cách nhân đôi liều.
Trên người chưa được điều trị trước đó:
Đơn trị liệu: Người lớn uống 100 mg, ngày một lần.
Điều trị phối hợp với metformin hydroclorid: Sitagliptin 100 mg, ngày một lần.
Trên người chuyển sang chế độ điều trị phối hợp với một thuốc chống đái tháo đường khác:
Điều trị phối hợp với metformin hydroclorid: Sitagliptin 100 mg, ngày một lần. Có thể duy trì liều metformin hiện tại khi khởi đầu điều trị kết hợp với sitagliptin.
Điều trị phối hợp với một sulfonylurê: Sitagliptin 100 mg, ngày một lần. Có thể cần giảm liều sulfonylurê để giảm thiểu nguy cơ hạ glucose huyết.
Điều trị phối hợp với metformin hydroclorid và một sulfonylurê: Sitagliptin 100 mg, ngày một lần. Có thể cần giảm liều sulfonylurê để giảm thiểu nguy cơ hạ glucose huyết.
Điều trị phối hợp với thiazolidindion: Sitagliptin 100 mg, ngày một lần. Có thể duy trì liều thiazolidindion hiện tại khi khởi đầu điều trị kết hợp với sitagliptin.
Chế độ điều trị phối hợp cố định sitagliptin/metformin hydroclorid:
Trên người không kiểm soát được glucose huyết khi dùng sitagliptin đơn trị liệu: Khởi đầu dùng phối hợp cố định 50 mg sitagliptin và 500 mg metformin hydroclorid, uống 2 lần/ngày. Nếu cần, tăng liều metformin bằng cách dùng phối hợp cố định 50 mg sitagliptin và 1 g metformin hydroclorid, uống 2 lần/ngày.
Trên người không kiểm soát được glucose huyết khi dùng metformin đơn trị liệu: Tùy thuộc vào liều metformin đang áp dụng, lựa chọn khởi đầu dùng phối hợp cố định 50 mg sitagliptin và 500 mg metformin hydroclorid hoặc 50 mg sitagliptin và 1 g metformin hydroclorid, uống 2 lần/ngày.
Trên người không kiểm soát được glucose huyết khi dùng metformin 850 mg, 2 lần/ngày: Dùng phối hợp cố định 50 mg sitagliptin và 1 g metformin hydroclorid, uống 2 lần/ngày.
Trên người không kiểm soát được glucose huyết khi chế độ điều trị phối hợp hai thuốc sitagliptin và metformin hydroclorid, sitagliptin và một sulfonylurê hoặc metformin hydroclorid và một sulfonylurê: Dùng phối hợp cố định 50 mg sitagliptin, uống 2 lần/ngày. Dựa trên mức glucose huyết hiện tại và mức liều metformin đang dùng để xác định liều của metformin phối hợp.
Liều giới hạn:
Sitagliptin đơn trị liệu: Liều tối đa 100 mg/ngày.
Phối hợp cố định với metformin hydroclorid: Liều tối đa sitagliptin 100 mg và 2 g metformin hydroclorid/ngày.
Liều dùng trên đối tượng đặc biệt:
Suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Tính an toàn và hiệu lực của thuốc trên bệnh nhân suy gan nặng chưa được thiết lập.
Suy thận:
Sitagliptin đơn trị liệu:
Khuyến cáo hiệu chỉnh liều và sử dụng thận trọng trên bệnh nhân suy thận vừa đến nặng hoặc người bệnh suy thận giai đoạn cuối cần phải thẩm tách máu hoặc thẩm tách phúc mạc. Trên người bệnh suy thận mức độ trung bình (Cl_{cr} từ 30 ml/phút đến dưới 50 ml/phút, nồng độ creatinin huyết thanh trong khoảng trên 1,7 - 3 mg/dl đối với nam hoặc trên 1,5 - 2,5 mg/dl đối với nữ), liều sitagliptin khuyến cáo là 50 mg, ngày một lần. Trên người bệnh suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút, nồng độ creatinin huyết thanh trong khoảng trên 3 mg/dl đối với nam hoặc trên 2,5 mg/dl đối với nữ), liều sitagliptin khuyến cáo là 25 mg, ngày một lần. Người bệnh suy thận giai đoạn cuối cần phải thẩm tách máu hoặc thẩm tách phúc mạc, liều sitagliptin khuyến cáo là 25 mg, ngày một lần. Có thể dùng sitagliptin mà không cần để ý tới thời gian thẩm tách máu.
Chế độ điều trị phối hợp cố định sitagliptin/metformin hydroclorid: Người bệnh suy thận phải hiệu chỉnh liều dùng sitagliptin không nên chuyển sang chế độ điều trị phối hợp cố định sitagliptin/metformin hydroclorid.

Đối với người bệnh cao tuổi: Cần thận trọng khi lựa chọn liều dùng vì chức năng thận có thể giảm.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng và độc tính:

Rượu, steroid đồng hóa, các thuốc ức chế MAO, testosteron: Có thể làm tăng tác dụng hạ glucose huyết của sitagliptin.

Sitagliptin làm tăng nồng độ trong huyết tương của digoxin.

Các thuốc ức chế beta-adrenergic có thể che lấp dấu hiệu hạ glucose huyết của các thuốc chống đái tháo đường.

Giảm tác dụng:

Các thuốc corticosteroid, lợi tiểu quai và thiazid, thuốc tránh thai: Có thể đối kháng tác dụng hạ glucose huyết của các thuốc chống đái tháo đường.

Các thuốc ức chế hoặc cảm ứng CYP3A4 và 2C8 không ảnh hưởng đến chuyển hóa của sitagliptin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc được bảo quản trong đồ đựng kín, nơi khô mát, ở nhiệt độ phòng.

Thông tin quy chế

Sitagliptin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Januvia.

SORBITOL

Tên chung quốc tế: Sorbitol.

Mã ATC: A06AD18, A06AG07, B05CX02, V04CC01.

Loại thuốc: Thuốc nhuận tràng thẩm thấu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Gói 5 g (uống); dung dịch 70% để uống; dung dịch thụt trực tràng.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sorbitol (D-glucitol) là một rượu có nhiều nhóm hydroxyl, có vị ngọt bằng 1/2 đường mía (sacarose). Thuốc thúc đẩy sự hydrat - hóa các chất chứa trong ruột. Sorbitol kích thích tiết cholecystokinin - pancreazymin và tăng nhu động ruột nhờ tác dụng nhuận tràng thẩm thấu.

Dược động học

Sorbitol được hấp thu kém qua đường tiêu hóa, sau khi uống hoặc đặt trực tràng.

Sorbitol chuyển hóa chủ yếu ở gan thành fructose, nhờ xúc tác của sorbitol dehydrogenase. Một số sorbitol có thể chuyển đổi trực tiếp thành glucose nhờ aldose reductase.

Một phần rất nhỏ sorbitol không chuyển hóa được đào thải qua thận. Phần còn lại đào thải dưới dạng CO_2 khi thở ra trong quá trình hô hấp.

Chỉ định

Sorbitol được dùng trong điều trị triệu chứng táo bón và khó tiêu.

Chống chỉ định

Viêm đại tràng thực thể (viêm loét đại - trực tràng, bệnh Crohn), hội chứng tắc ruột hay bán tắc, đau bụng chưa rõ nguyên nhân.

Vô niệu.

Tắc đường dẫn mật.

Người bệnh không dung nạp fructose do di truyền (bệnh chuyển hóa hiếm gặp).

Thận trọng

Dùng thận trọng cho người bị phình đại tràng vì nhu động đại tràng có thể bị thay đổi, gây u phân.

Ở người bệnh "đại tràng kích thích" tránh dùng sorbitol khi đói và nên giảm liều.

Không nên dùng lâu dài thuốc nhuận tràng. Trị táo bón bằng sorbitol chỉ để hỗ trợ cho cách điều trị bằng chế độ ăn uống.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nội tiết và chuyển hoá: Mất cân bằng chất lỏng và điện giải, nhiễm acid lactic.

Tiêu hoá: Ỉa chảy, đau bụng, nôn và buồn nôn, đặc biệt ở những người bệnh có "đại tràng kích thích" hoặc trướng bụng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc và thay thuốc khác.

Liều lượng và cách dùng

Dạng thuốc gói (5 g):

Điều trị triệu chứng khó tiêu: Dùng thuốc trước bữa ăn hoặc khi có khó tiêu, người lớn 1 - 3 gói mỗi ngày.

Điều trị táo bón: Người lớn dùng 1 gói vào lúc đói, buổi sáng. Trẻ em 1/2 liều người lớn.

Ghi chú: Pha 1 gói trong 1/2 cốc nước, uống trước bữa ăn 10 phút.

Dạng dung dịch thuốc: Thuốc nhuận tràng thẩm thấu:

Chỉ được dùng các thuốc nhuận tràng thẩm thấu với liều đơn và không thường xuyên.

Dung dịch thụt trực tràng: Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên: Liều thường dùng để thụt là 120 ml dung dịch 20 - 30%; Trẻ em từ 2 - 11 tuổi: 30 - 60 ml dung dịch 20 - 30%.

Dung dịch 70 % uống: Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên: Uống liều 30 - 150 ml; Trẻ em từ 2 - 11 tuổi: Uống 2 ml/kg.

Khi sử dụng kết hợp với than hoạt:

Than hoạt uống để làm thuốc hấp phụ giải độc, sử dụng kết hợp với sorbitol cho dễ uống đồng thời sorbitol làm cho đi ỉa lỏng để thải trừ than và chất độc được than hấp phụ ra ngoài. Trẻ em: Uống dung dịch sorbitol 35 % liều 4,3 ml/kg kết hợp với than hoạt liều 1 g/kg; Người lớn: Uống dung dịch sorbitol 70 % liều 4,3 ml/kg kết hợp với than hoạt liều 1 g/kg, cứ 4 giờ uống 1 lần cho đến khi đi ngoài ra than hoạt.

Tương tác thuốc

Do làm tăng nhu động ruột, mọi thuốc nhuận tràng có thể rút ngắn thời gian di chuyển của các thuốc uống cùng, do đó làm giảm sự hấp thu của những thuốc này.

Kayexalat (dạng uống, đặt hậu môn) gây nguy cơ hoại tử trực tràng, có thể gây tử vong.

Quá liều và xử trí

Rối loạn nước và điện giải do dùng nhiều liều lặp lại. Nước và điện giải phải được bù nếu cần.

Thông tin qui chế

Sorbitol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Cadisorb; Gel Atmonlax; Lactosorbit; Opesorbit; Rectilax; Tendisorbitol.

SOTALOL

Tên chung quốc tế: Sotalol.

Mã ATC: C07AA07.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp tim thuộc 2 nhóm: Nhóm III và nhóm II (thuốc chẹn beta-adrenergic).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 80 mg, 120 mg, 160 mg hoặc 240 mg sotalol hydroclorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sotalol hydroclorid là một thuốc chẹn beta-adrenergic không chọn lọc. Sotalol ức chế đáp ứng với kích thích adrenergic bằng cách chẹn cạnh tranh thụ thể $beta_1$-adrenergic trong cơ tim và thụ thể $beta_2$-adrenergic trong cơ trơn phế quản và mạch máu. Ngoài ra, giống như propranolol, sotalol có tác dụng chống loạn nhịp đặc trưng của thuốc chống loạn nhịp nhóm II (thí dụ như chẹn thụ thể beta-adrenergic, không có hoạt tính nội tại giống thần kinh giao cảm). Tuy nhiên, không giống propranolol, sotalol không có hoạt tính ổn định màng nhưng như một dẫn chất của methan-sulfonanilid, sotalol biểu thị những tác dụng điện sinh lý đặc trưng của thuốc chống loạn nhịp nhóm III (thí dụ như kéo dài thời gian điện thế hoạt động và thời kỳ trơ của tim mà không ảnh hưởng đến dẫn truyền).

Điện sinh lý: Sotalol làm chậm tần số tim, tốc độ dẫn truyền nhĩ - thất (kéo dài khoảng PR) làm tăng thời kỳ trơ chỗ nối nhĩ - thất, kéo dài khoảng QT mà không làm thay đổi khử cực thất (không có thay đổi có ý nghĩa thời gian QRS). Sotalol kéo dài thời kỳ trơ của nhĩ, thất và các đường phụ (theo chiều tiến và lùi).

Huyết động: Do tính chất chẹn beta, sotalol làm giảm lực co bóp của tim. Ngược lại, đặc tính nhóm III của sotalol có tác dụng co sợi cơ. Tuy sotalol thường dung nạp tốt về phương diện huyết động, vẫn cần phải thận trọng trong trường hợp chức năng thất bị suy giảm. Cũng giống như tất cả các thuốc chẹn beta, sotalol làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương ở người tăng huyết áp.

Dược động học

Hấp thu: Ở người khỏe mạnh, khi uống sinh khả dụng của sotalol là 90 - 100% và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau 2,5 đến 4 giờ, đạt nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định trong vòng 2 - 3 ngày (nghĩa là, sau 5 - 6 liều, dùng 2 lần/ngày). Có một mối tương quan tốt giữa liều uống và nồng độ thuốc trong huyết tương. Sinh khả dụng giảm khoảng 20% khi uống thuốc vào bữa ăn.

Phân bố: Thể tích phân bố từ 1,2 - 2,4 lít/kg. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương không đáng kể, giúp sotalol dễ khuyếch tán vào các mô. Sotalol qua rất ít hàng rào máu - não (nồng độ thuốc trong dịch não tuỷ < 10% nồng độ trong huyết tương). Sotalol qua hàng rào nhau thai. Tỷ lệ nồng độ thuốc trong máu dây nhau/máu mẹ là 1,05/1. Sotalol vào sữa mẹ rất nhiều. Tỷ lệ nồng độ trong sữa mẹ/nồng độ huyết tương là 5/1.

Chuyển hoá: Sotalol không bị chuyển hoá. Nửa đời trong huyết tương là 10 - 20 giờ ở người có chức năng thận bình thường.

Đào thải: Sotalol đào thải qua thận. 80 - 90% lượng thuốc uống được đào thải qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Cần phải điều chỉnh liều khi có suy thận. Tuổi của người bệnh không làm thay đổi đáng kể dược động học của sotalol, nhưng suy giảm chức năng thận ở người cao tuổi, có thể làm tăng nửa đời thải trừ cuối cùng, dẫn đến tăng tích lũy thuốc. Vì sotalol không chuyển hóa qua gan lần đầu, nên không có thay đổi về độ thanh thải của sotalol ở người bệnh suy gan.

Chỉ định

Điều trị và dự phòng các đợt tái phát của:

Loạn nhịp nhanh thất nặng có đủ chứng cứ đe doạ tính mạng (thí dụ nhịp nhanh thất kéo dài mà thầy thuốc coi là rất nặng). Điều trị phải được tiến hành tại bệnh viện dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc chuyên khoa.

Loạn nhịp nhanh thất có triệu chứng và gây tàn phế nhưng không suy tim.

Loạn nhịp nhanh trên thất (rung nhĩ, flutter nhĩ) có đủ chứng cứ triệu chứng mà không có suy tim nhưng thấy cần thiết phải điều trị. Vì sotalol có tiềm năng gây loạn nhịp tim, nên nói chung không nên dùng sotalol cho người có loạn nhịp ít nghiêm trọng, kể cả khi mới có triệu chứng. Không cần dùng sotalol cho người có ngoại tâm thu không triệu chứng.

Khi bắt đầu điều trị với sotalol hoặc tăng liều, cũng như với những thuốc chống loạn nhịp khác dùng điều trị những chứng loạn nhịp tim đe dọa tính mạng, phải tiến hành tại bệnh viện. Sau đó phải đánh giá đáp ứng của người bệnh bằng một phương pháp thích hợp (ví dụ, kích thích điện theo chương trình hoặc theo dõi Holter) trước khi tiếp tục điều trị với liệu pháp kéo dài. Những thuốc chống loạn nhịp không thấy làm tăng được thời gian sống của người bệnh loạn nhịp thất.

Chống chỉ định

Bệnh hen phế quản, nhịp chậm xoang < 50 khi thức, hội chứng suy nút xoang (sick sinus syndrome) hoặc blốc nhĩ - thất độ II và độ III (trừ khi có máy tạo nhịp), hội chứng QT kéo dài bẩm sinh hoặc mắc phải, khoảng QT lúc khởi điểm điều trị > 450 miligiây (JT ³ 330 miligiây nếu QRS > 100 miligiây), sốc do tim, suy tim sung huyết không kiểm soát, và có tiền sử quá mẫn với sotalol. Giảm kali máu (< 4 mEq/lít) ở người bệnh bị loạn nhịp trên thất (rung nhĩ hoặc flutter nhĩ). Không dùng sotalol khi chưa điều trị được giảm kali huyết hoặc giảm magnesi huyết ở người bị loạn nhịp thất. Hệ số thanh thải creatinin < 40 ml/phút ở người bị loạn nhịp trên thất (rung nhĩ hoặc flutter nhĩ).

Thận trọng

Sotalol có cùng tác dụng độc tiềm tàng của những thuốc chẹn beta-adrenergic không chọn lọc khác, vì vậy phải tuân thủ những biện pháp thận trọng khi dùng những thuốc này.

Ngoài ra, khác với những thuốc chẹn beta thông thường, sotalol có thể thúc đẩy phát triển xoắn đỉnh.

Phải dùng sotalol một cách thận trọng và dò liều cẩn thận nếu dùng thuốc trong hai tuần đầu sau nhồi máu cơ tim cấp, đặc biệt ở những người bệnh có suy chức năng thất rõ rệt.

Không được dùng sotalol cho những người bệnh có giảm kali huyết, hoặc giảm magnesi huyết cho tới khi đã chữa trị được những mất cân bằng này, vì những bất thường về điện giải như vậy có thể làm tăng quá mức sự kéo dài khoảng QT và tăng nguy cơ gây xoắn đỉnh.

Cần đặc biệt chú ý đến cân bằng điện giải và kiềm - toan ở những người bệnh ỉa chảy nặng và kéo dài, hoặc ở những người bệnh dùng thuốc lợi tiểu đồng thời.

Phải thận trọng khi dùng sotalol đồng thời với những thuốc khác có tác dụng kéo dài khoảng QT (ví dụ, những thuốc chống loạn nhịp nhóm I, phenothiazin, thuốc chống trầm cảm ba vòng, terfenadin, astemisol).

Phải dùng sotalol hết sức thận trọng cho người bệnh có hội chứng suy nút xoang kết hợp với loạn nhịp có triệu chứng, vì thuốc có thể gây chậm xoang, nghỉ xoang hoặc ngừng xoang.

Phải dùng sotalol một cách thận trọng cho người bệnh có suy chức năng tim. Sự chẹn beta - bằng sotalol có thể có nguy cơ làm giảm lực co cơ tim và làm suy tim nặng hơn. Mặc dù phải tránh dùng những thuốc chẹn beta-adrenergic ở người có suy tim sung huyết rõ, có thể dùng sotalol một cách thận trọng, nếu cần, cho người suy tim được bù tốt (ví dụ, người được điều trị bằng glycosid trợ tim và/hoặc thuốc lợi tiểu). Tuy nhiên, cũng cần cân nhắc là cả sotalol và glycosid trợ tim đều làm chậm dẫn truyền nhĩ - thất. Cũng phải thận trọng khi bắt đầu liệu pháp sotalol ở người có bất cứ dấu hiệu nào về rối loạn chức năng thất trái, mặc dù thuốc thường được dung nạp tốt về mặt huyết động học. Vì thuốc chẹn beta-adrenergic có thể ức chế giãn phế quản gây nên bởi catecholamin nội sinh, không nên dùng những thuốc này cho người có co thắt phế quản

(hen). Cũng không nên dùng cho người bệnh có viêm phế quản mạn hoặc khí phế thũng (giãn phế nang).

Sotalol có thể che lấp những dấu hiệu cường giáp (ví dụ, nhịp tim nhanh) và phải theo dõi chặt chẽ những người bệnh đang có hoặc nghi ngờ nhiễm độc do tuyến giáp vì việc ngừng đột ngột chẹn beta - adrenergic có thể thúc đẩy phát triển cơn cường giáp.

Vì sotalol cũng có thể che lấp một số dấu hiệu và triệu chứng của giảm glucose huyết cấp, phải dùng thận trọng thuốc này cho người bệnh đái tháo đường, đặc biệt cho những người có bệnh không ổn định hoặc dễ bị hạ glucose huyết. Cũng phải dùng thận trọng sotalol cho người có tiền sử về những cơn hạ glucose huyết tự phát.

Sotalol phải được dùng thận trọng ở người bệnh đại phẫu thuật phải gây mê. Sự cần thiết phải ngừng điều trị thuốc chẹn beta trước khi phẫu thuật lớn còn đang bàn cãi. Đã có trường hợp hạ huyết áp nghiêm trọng kéo dài và khó làm cho tim đập trở lại hoặc duy trì tim đập ở một số người bệnh dùng thuốc chẹn beta. Nếu người bệnh tiếp tục dùng sotalol trước khi phẫu thuật, cần đặc biệt thận trọng, nếu dùng những thuốc mê gây suy giảm cơ tim (ví dụ, cyclopropan, ether, triclorethylen), và nên dùng liều sotalol thấp nhất có thể được.

Trong khi dùng những thuốc chẹn beta như sotalol, những người bệnh có tiền sử phản vệ đối với những dị nguyên khác nhau có thể có một phản ứng nặng hơn khi cho dùng lặp lại thuốc chẹn beta với mục đích chẩn đoán, điều trị, hoặc do rủi ro, và như vậy có thể không đáp ứng với những liều epinephrin thường dùng để điều trị phản ứng này. Ngừng đột ngột sotalol có thể làm trầm trọng thêm những triệu chứng đau thắt ngực và/hoặc thúc đẩy phát triển nhồi máu cơ tim và loạn nhịp thất ở người bệnh có bệnh động mạch vành, hoặc có thể thúc đẩy cơn cường giáp ở người bệnh có nhiễm độc giáp.

Trong những thử nghiệm lâm sàng về sotalol, nguy cơ toàn bộ về tử vong do tim tăng theo tuổi.

Nhịp chậm xoang nhẹ xảy ra ở phần lớn trẻ nhỏ và sự mệt mỏi, đòi hỏi phải ngừng thuốc ở một số ít người bệnh, đặc biệt đã xảy ra ở nhiều trẻ em dùng sotalol.

Thời kỳ mang thai

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ về việc sử dụng sotalol ở người mang thai, nhưng đã chứng minh thuốc đi vào nhau thai và có trong nước ối. Sotalol có thể gây nhịp tim chậm ở thai và trẻ sơ sinh. Theo nguyên tắc, tránh không dùng sotalol ở ba tháng cuối cùng và khi đẻ, trừ khi có những lý do đặc biệt cần phải sử dụng thuốc này.

Thời kỳ cho con bú

Sotalol được phân bố vào sữa mẹ, nồng độ thuốc trong sữa khoảng 2,5 - 5,5 lần nồng độ thuốc trong huyết thanh của mẹ cùng thời gian. Vì sotalol có tiềm năng gây tác dụng không mong muốn ở trẻ bú sữa mẹ, cần cân nhắc nên ngừng cho con bú hoặc mẹ ngừng uống thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những tác dụng không mong muốn quan trọng nhất là xoắn đỉnh và những loạn nhịp thất nghiêm trọng mới xuất hiện.

Thường gặp, ADR >1/100

TKTW: Mệt mỏi, chóng mặt, lú lẫn, bồn chồn, nhức đầu, rối loạn giấc ngủ, trầm cảm. Tim mạch: Nhịp tim chậm, đau ngực, đánh trống ngực, suy tim sung huyết, giảm tuần hoàn ngoại biên, phù, điện tâm đồ khác thường, giảm huyết áp, gây loạn nhịp tim, ngất.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn, nôn, khó chịu ở dạ dày.

Thần kinh - cơ và xương: Yếu cơ, dị cảm.

Hô hấp: Khó thở, những vấn đề về đường hô hấp trên, hen.

Da: Ngứa, ban.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm khả năng tình dục.

Huyết học: Chảy máu.

Mắt: Rối loạn thị giác.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hiện tượng Raynaud.

Da: Da đỏ, da bong vẩy, hoại tử da nếu thuốc thoát mạch.

Huyết học: Giảm bạch cầu.

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch.

Khác: Toát mồ hôi, lạnh chi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Sotalol có thể làm cho người bệnh đang điều trị loạn nhịp tim có biểu hiện xấu đi, hoặc gây loạn nhịp mới ở một số người bệnh, vì vậy cần đánh giá lâm sàng và làm điện tâm đồ trước và trong khi điều trị với sotalol để theo dõi sự xuất hiện của loạn nhịp và xác định sự cần thiết tiếp tục điều trị hoặc điều chỉnh liều.

Tránh để tích lũy quá mức thuốc ở người bệnh suy thận bằng cách điều chỉnh liều cho phù hợp, và như vậy có thể làm giảm nguy cơ gây loạn nhịp. Vì thuốc có tiềm năng gây loạn nhịp và vì tính chất đe dọa tính mạng của người bệnh loạn nhịp tim, thuốc chỉ được dùng để điều trị tại bệnh viện. Cũng như với những thuốc chẹn beta-adrenergic khác, có thể làm mất những tác dụng của sotalol bằng cách dùng những thuốc chủ vận beta (ví dụ, dobutamin, isoproterenol).

Cần báo cho người bệnh đang dùng sotalol (đặc biệt những người có bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim) là không nên dùng gián đoạn hoặc ngừng việc điều trị một cách đột ngột mà không hỏi ý kiến thầy thuốc.

Trong quá trình điều trị, khi cần giảm liều dùng sotalol, nên giảm dần liều trong 1 - 2 tuần. Nếu cơn đau thắt ngực tăng lên hoặc thiểu năng mạch vành cấp tính tiến triển sau khi dùng gián đoạn hoặc ngừng điều trị bằng sotalol, phải nhanh chóng điều trị trở lại bằng thuốc này, ít nhất cũng trong thời gian ngắn.

Liều lượng và cách dùng

Cũng như đối với các thuốc chống loạn nhịp khác, phải bắt đầu điều trị sotalol từ liều thấp và tăng dần liều (tại bệnh viện có phương tiện theo dõi và đánh giá nhịp tim). Chỉ được dùng sotalol sau khi đã đánh giá lâm sàng đầy đủ và phải xác định liều lượng sotalol cho từng người bệnh trên cơ sở đáp ứng điều trị và dung nạp. Tác dụng gây loạn nhịp tim có thể xảy ra không những khi bắt đầu điều trị, mà cả mỗi khi tăng liều.

Phải điều chỉnh liều sotalol từng bước, tăng liều cách nhau 2 - 3 ngày để đạt nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định và để theo dõi QT. Điều chỉnh liều từng bước giúp ngăn ngừa sử dụng liều cao hơn mức cần thiết để kiểm soát loạn nhịp tim.

Loạn nhịp nhanh thất đe dọa tính mạng: Liều bắt đầu được khuyến cáo là 80 mg/lần, ngày 2 lần. Nếu cần thiết, có thể tăng dần liều tới 240 - 320 mg/ngày chia làm nhiều liều nhỏ (120 - 160 mg/lần, ngày 2 lần) sau khi đã đánh giá hiệu quả lâm sàng (thí dụ kích thích điện theo chương trình PES, Holter) và độ an toàn (thí dụ QT, tần số tim, điện giải đồ) trước khi tăng để tránh nguy cơ gây thêm loạn nhịp. Cách 3 ngày mới tăng liều để sotalol đạt được nồng độ ổn định. Liều duy trì thông thường ở người lớn: 160 - 320 mg/ngày chia làm 2 lần. Đối với bệnh nhân có loạn nhịp thất kháng trị đe dọa tính mạng, liều có thể tăng tới 480 - 640 mg/ngày chia làm 2 lần. Tuy nhiên, cần phải cân nhắc lợi hại vì với liều cao, dễ có nguy cơ nhiễm độc nặng.

Loạn nhịp nhanh trên thất: Phải điều chỉnh liều cẩn thận cho từng người bệnh tuỳ theo chức năng thận và khoảng QT. Điều trị cấp rung nhĩ hoặc flutter nhĩ kéo dài ở người lớn có chức năng thận bình thường (hệ số thanh thải creatinin trên 60 ml/phút) và QT gần

bình thường (450 miligiây hoặc dưới): 80 mg/lần ngày 2 lần. Nếu quên uống 1 liều, chỉ được uống liều sau, không được uống gấp đôi liều vì có nguy cơ gây loạn nhịp do sotalol. Không khuyến cáo điều trị cho người bệnh có QT kéo dài lúc khởi điểm điều trị (vượt quá 450 miligiây) vì có thể gây loạn nhịp mới (thí dụ xoắn đỉnh). QT phải được xác định 2 - 4 giờ sau khi uống mỗi liều. Đối với bệnh nhân nội trú có chức năng thận bình thường, phải ngừng hoặc giảm liều sotalol khi thấy QT bằng hoặc hơn 500 miligiây. QT kéo dài liên quan đến liều dùng.

Nếu người bệnh được kiểm soát tốt, (thí dụ rung nhĩ hoặc flutter nhĩ không tái phát) trong 3 ngày đầu có giám sát với liều 80 mg/lần, ngày 2 lần và QT dưới 500 miligiây thì có thể cho bệnh nhân ra ngoại trú với điều trị hiện tại. Nếu rung nhĩ hoặc flutter nhĩ tái phát trở lại trong thời gian bắt đầu điều trị, có thể tăng dần liều sau khi đánh giá thích hợp cho tới liều 120 mg/lần hoặc 160 mg/lần, ngày 2 lần (liều tối đa được khuyến cáo). Cách 3 ngày mới cho tăng liều. Không khuyến cáo liều trên 160 mg/lần/ngày.

2 lần vì tăng nguy cơ xoắn đỉnh.

Một trong những mục tiêu điều trị rung nhĩ hoặc flutter nhĩ kéo dài, dai dẳng là để phòng huyết khối tắc mạch. Cần phải cho liệu pháp chống đông máu bổ trợ.

Liều duy trì: Khi ra viện, phải định kỳ đo hệ số thanh thải creatinin và khoảng QT. Nếu QT bằng 520 miligiây hoặc dài hơn hoặc nếu khoảng JT bằng 430 miligiây hoặc dài hơn ở người bệnh có khoảng QRS vượt quá 100 miligiây, phải giảm liều sotalol và phải giám sát người bệnh cho tới khi QT < 500 miligiây hoặc JT < 430 miligiây. Nếu QT bằng 520 miligiây hoặc dài hơn ở liều duy trì thấp nhất 80 mg ngày 2 lần, phải ngừng thuốc.

Liều dùng trong suy thận

Vì sotalol được bài xuất chủ yếu qua nước tiểu và vì nửa đời thải trừ cuối cùng của thuốc kéo dài trong suy thận, cần phải thay đổi khoảng cách thời gian dùng thuốc (thời gian giữa hai liều chia nhỏ) khi độ thanh thải creatinin thấp hơn 60 ml/phút, như sau:

Nếu độ thanh thải creatinin lớn hơn 60 ml/phút thì khoảng cách là 12 giờ.

Nếu độ thanh thải creatinin là 30 - 59 ml/phút thì khoảng cách là 24 giờ.

Nếu độ thanh thải creatinin là 10 - 29 ml/phút thì khoảng cách là 36 - 48 giờ.

Nếu độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 10 ml/phút thì tùy thuộc từng người bệnh.

Ở người bệnh suy thận, nửa đời thải trừ cuối cùng của sotalol tăng, nên chỉ thực hiện mỗi lần tăng liều mới sau khi đã dùng nhắc lại liều cũ ít nhất 5 hoặc 6 lần ở khoảng cách thời gian thích hợp đối với mức độ suy thận. Cần thận trọng khi dùng sotalol cho bệnh nhân lọc máu thận nhân tạo vì nửa đời đào thải ở người vô niệu có thể kéo dài (tới 69 giờ). Tuy nhiên, vì thuốc một phần được loại bỏ do lọc máu thận nhân tạo, nên sau khi lọc máu xong, nồng độ sotalol trong huyết tương thường trở lại. Các bệnh nhân này cần phải được giám sát chặt về hiệu quả điều trị loạn nhịp (thay đổi về tần số tim, và/hoặc khoảng QT.)

Thay thuốc đã dùng bằng sotalol

Trước khi bắt đầu dùng sotalol (thuốc mới), thường phải ngừng liệu pháp chống loạn nhịp trước đó (với sự theo dõi cẩn thận) trong thời gian dài ít nhất bằng 2 - 3 lần nửa đời của thuốc cũ trong huyết tương, nếu điều kiện lâm sàng của người bệnh cho phép.

Tương tác thuốc

Thuốc chống loạn nhịp tim: Không dùng đồng thời sotalol với những thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia, như disopyramid, quinidin và procainamid và những thuốc chống loạn nhịp nhóm III khác (ví dụ, amiodaron), vì những thuốc này có khả năng kéo dài thời kỳ trơ.

Digoxin: Thường gây loạn nhịp tim nhiều hơn ở những người bệnh dùng đồng thời digoxin và sotalol; không rõ đó là một tương tác thuốc hoặc là do liên quan đến suy tim sung huyết, một yếu tố về nguy cơ dễ gây loạn nhịp tim, ở những người bệnh dùng digoxin.

Thuốc chẹn calci: Phải thận trọng khi dùng kết hợp sotalol với thuốc chẹn calci vì có thể có những tác dụng hiệp đồng trên dẫn truyền nhĩ - thất hoặc trên chức năng tâm thất. Hơn nữa, việc sử dụng đồng thời những thuốc này có thể có tác dụng hiệp đồng trên huyết áp, có thể dẫn đến hạ huyết áp.

Thuốc làm mất catecholamin: Sử dụng đồng thời những thuốc làm mất catecholamin, như reserpin và guanethidin, với một thuốc chẹn beta có thể gây giảm quá mức trương lực thần kinh giao cảm lúc nghỉ. Do đó phải theo dõi chặt chẽ người bệnh được điều trị bằng sotalol đồng thời với một thuốc làm mất catecholamin về biểu hiện hạ huyết áp và/hoặc về nhịp tim chậm mạnh có thể gây ngất.

Insulin và những thuốc uống chống đái tháo đường: Có thể xảy ra tăng glucose huyết, và cần phải điều chỉnh liều lượng insulin hoặc thuốc uống chống đái tháo đường. Triệu chứng hạ glucose huyết có thể bị che lấp.

Thuốc kích thích thụ thể beta$_2$: Có khi phải tăng liều thuốc kích thích beta như: Salbutamol, terbutalin và isoprenalin khi dùng đồng thời với sotalol.

Clonidin: Thuốc chẹn beta có thể làm tăng khả năng tăng huyết áp cao trở lại (đôi khi thấy sau khi ngừng clonidin), do đó, cần thận trọng khi ngừng clonidin ở người bệnh dùng đồng thời sotalol.

Thuốc kéo dài khoảng QT: Phải thận trọng khi dùng kết hợp sotalol với những thuốc khác được biết có tác dụng kéo dài khoảng QT như những thuốc chống loạn nhịp nhóm I, phenothiazin, thuốc chống trầm cảm ba vòng, terfenadin và astemizol.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén sotalol được bảo quản ở nhiệt độ phòng (từ 15 - 30 ^{o}C).

Quá liều và xử trí

Quá liều cố ý hoặc ngẫu nhiên với sotalol hiếm dẫn đến tử vong.

Dấu hiệu thường gặp nhất của quá liều là: Nhịp tim chậm, suy tim sung huyết, hạ huyết áp, co thắt phế quản và hạ glucose huyết. Trong những trường hợp quá liều cố ý, với liều rất lớn (2 - 16 g) sotalol, đã thấy những dấu hiệu lâm sàng sau: Hạ huyết áp, nhịp tim chậm, suy tâm thu, kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất, và ngoại tâm thu thất. Nếu xảy ra quá liều, phải ngừng điều trị bằng sotalol và theo dõi người bệnh chặt chẽ. Vì sotalol không liên kết với protein, có thể áp dụng thẩm tách máu để làm giảm nồng độ sotalol trong huyết tương. Phải theo dõi cẩn thận người bệnh cho đến khi khoảng QT trở về bình thường và tần số tim trở lại mức trên 50 nhịp đập trong một phút. Ngoài ra, nếu cần, có thể áp dụng những biện pháp điều trị sau đây:

Nhịp tim chậm hoặc suy tâm thu: Atropin, một thuốc kháng cholinergic khác, một thuốc kích thích beta-adrenergic hoặc tạo nhịp tim qua tĩnh mạch.

Blốc tim (độ hai và độ ba): Đặt máy tạo nhịp tim qua tĩnh mạch.

Hạ huyết áp (phụ thuộc vào những yếu tố kết hợp): Isoproterenol hoặc norepinephrin.

Co thắt phế quản: Aminophylin hoặc khí dung thuốc kích thích thụ thể beta$_2$.

Xoắn đỉnh: Tạo nhịp tim qua tĩnh mạch, magnesi sulfat, kali. Isoproterenol (trừ khi bị bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc hội chứng QT kéo dài bẩm sinh).

Thông tin qui chế

Sotalol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
SotaHexal.

SPECTINOMYCIN

Tên chung quốc tế: Spectinomycin.

Mã ACT: J01XX04.

Loại thuốc: Kháng sinh (aminocyclitol).

Dạng thuốc và hàm lượng
Lọ bột pha tiêm chứa spectinomycin hydroclorid tương đương 2 g spectinomycin và ống nước cất pha tiêm để hòa tan.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Spectinomycin là một kháng sinh aminocyclitol thu được từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces spectabilis*.
Cơ chế tác dụng: Thuốc gắn với tiểu phần 30S của ribosom vi khuẩn để ức chế tổng hợp protein ở vi khuẩn. Spectinomycin thường có tác dụng kìm khuẩn. Ở nồng độ cao, thuốc không diệt được *E. coli*. Tuy nhiên, đối với *Neisseria gonorrhoeae*, spectinomycin có tác dụng diệt khuẩn mạnh hơn penicilin, tetracyclin và kanamycin. Spectinomycin cũng làm thay đổi hình thái bề mặt lậu cầu, dẫn đến ly giải vi khuẩn do ức chế tổng hợp protein màng bào tương của vi khuẩn và thay đổi sự toàn vẹn của tế bào dưới ảnh hưởng của áp lực thẩm thấu.
Phổ tác dụng: Spectinomycin có tác dụng trung bình, đặc biệt, trên các vi khuẩn Gram dương. Thuốc có tác dụng trên nhiều vi khuẩn Gram âm gồm các trực khuẩn đường ruột (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Salmonella*) và *Haemophilus ducreyi* nhưng không có tác dụng đối với *Providencia* spp. và *Pseudomonas aeruginosa*. Spectinomycin đặc biệt có hiệu quả đối với *Neisseria gonorrhoeae*. *In vitro*, ở nồng độ từ 1 - 20 microgam/ml, spectinomycin ức chế phần lớn các chủng *Neisseria gonorrhoeae* tiết hoặc không tiết penicilinase. Khi thử độ nhạy cảm của *N. gonorrhoeae* với spectinomycin, chủng có nồng độ tối thiểu ức chế (MIC) ≤ 32 microgam/ml được coi là nhạy cảm; chủng có MIC từ 32 - 64 microgam/ml được coi là nhạy cảm trung gian và ≥ 128 microgam/ml trở lên được coi là chủng kháng thuốc. Spectinomycin không có tác dụng đối với phần lớn vi khuẩn kỵ khí. Trên vi khuẩn nội bào, spectinomycin có tác dụng trên *Ureaplasma urealyticum* nhưng không có tác dụng với *Chlamydia trachomatis*. Thuốc không có tác dụng trên *Treponema pallidum*.
Kháng thuốc: Các chủng *Neisseria gonorrhoeae* tiết hoặc không tiết penicilinase kháng spectinomycin đã được báo cáo. Tình trạng kháng spectinomycin không phổ biến, thuốc có tác dụng với đa số các chủng *Neisseria gonorrhoeae* kháng fluoroquinolon. Cơ chế chính xác kháng spectinomycin chưa được xác định rõ. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy có thể do một biến đổi trong ribosom.
Dược động học
Hấp thu: Spectinomycin hấp thu kém qua đường uống nhưng hấp thu rất nhanh và gần hoàn toàn sau khi tiêm bắp. Ở người lớn có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết thanh đạt được khi tiêm liều 2 g là 100 microgam/ml sau 1 giờ, khi tiêm liều 4 g là khoảng 160 microgam/ml sau 2 giờ. Nồng độ điều trị trong huyết tương được duy trì trong vòng 8 giờ.
Phân bố: Thuốc gắn ít với protein huyết tương, chủ yếu phân bố trong huyết tương và dịch ngoại bào. Thuốc phân bố kém vào nước bọt nên hạn chế tác dụng của spectinomycin khi điều trị lậu ở họng. Thể tích phân bố của spectinomycin khoảng 16,2 - 19,3 lít. Không rõ liệu thuốc có qua được nhau thai hoặc vào sữa mẹ không.
Thải trừ: Khoảng 70 - 80% liều thuốc đưa vào được đào thải vào nước tiểu trong vòng 48 giờ dưới dạng nguyên vẹn và dạng chuyển hóa còn hoạt tính sinh học. Nồng độ thuốc ở dạng có hoạt tính trong nước tiểu là 1 000 mg/lít. Nửa đời thải trừ của spectinomycin khoảng 1 - 3 giờ, kéo dài ở bệnh nhân có suy giảm chức năng thận. Spectinomycin được loại trừ một phần bằng thẩm tích máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

Chỉ định
Dùng một liều duy nhất (tiêm bắp 2 g) để điều trị bệnh lậu cấp không biến chứng (ở đường tiết niệu, cổ tử cung, hầu họng hoặc trực tràng) do *Neisseria gonorrhoeae* nhạy cảm ở những bệnh nhân mẫn cảm hoặc không dung nạp kháng sinh nhóm cephalosporin hoặc fluoroquinolon.
Điều trị nhiễm trùng lậu cầu lan tỏa.
Điều trị bệnh hạ cam do *Haemophilus ducreyi*.

Chống chỉ định
Quá mẫn với spectinomycin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng
Spectinomycin không có tác dụng đối với giang mai đang ủ bệnh hay đã phát bệnh. Tuy nhiên, khi dùng liều cao trong thời gian ngắn để điều trị lậu, spectinomycin làm che lấp hoặc làm chậm xuất hiện các triệu chứng của bệnh giang mai. Do đó, những bệnh nhân đang điều trị lậu cần được theo dõi lâm sàng chặt chẽ từ 4 - 6 tuần và nếu có nghi ngờ giang mai thì phải theo dõi huyết thanh đầy đủ ít nhất trong 4 tháng. Khi được chẩn đoán lậu, bệnh nhân nên được kiểm tra cả nhiễm giang mai bằng chẩn đoán huyết thanh và kiểm tra lại sau đó 3 tháng.
Việc sử dụng thuốc kéo dài có thể gây bội nhiễm nấm và vi khuẩn, bao gồm cả tiêu chảy và viêm ruột kết giả mạc liên quan đến vi khuẩn *Clostridium difficile*. Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* được ghi nhận xuất hiện muộn, 2 tháng sau khi điều trị kháng sinh.

Thời kỳ mang thai
Dữ liệu thực nghiệm trên động vật cho thấy spectinomycin không gây ADR trên thai hoặc khả năng sinh sản. Tuy nhiên, hiện chưa có dữ liệu về độ an toàn trên phụ nữ mang thai. Vì vậy, chỉ sử dụng spectinomycin cho phụ nữ mang thai trong trường hợp thật sự cần thiết (dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin).

Thời kỳ cho con bú
Nghiên cứu trên động vật cho thấy chỉ một lượng nhỏ spectinomycin thải trừ vào sữa, tuy nhiên, chưa ghi nhận được nguy cơ trên người. Dữ liệu này chưa đủ để khuyến cáo việc dùng spectinomycin cho phụ nữ đang cho con bú. Vì vậy, cần thận trọng cân nhắc nguy cơ/lợi ích khi sử dụng spectinomycin cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR >1/100
Toàn thân: Đau tại chỗ tiêm.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Toàn thân: Sốt, rét run, đau đầu, chóng mặt.
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, co thắt bụng.
Da: Ngứa, mày đay.
(Khi dùng liều lặp lại có thể giảm hemoglobin, hematocrit, giảm Cl_{cr} và tăng phosphatase kiềm, SGPT và urê huyết. Các ADR này không được ghi nhận khi dùng liều duy nhất).
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Sốc phản vệ, độc với thận và thiếu máu.
Spectinomycin không dị ứng chéo với các kháng sinh penicilin.

Liều lượng và cách dùng
Spectinomycin được dùng theo đường tiêm bắp sâu, liều dùng được tính theo dạng base.

Người lớn:
Điều trị bệnh lậu (ở đường tiết niệu, cổ tử cung, hầu họng hoặc trực tràng) không biến chứng cho bệnh nhân nhiễm lậu cầu kháng penicilin và bệnh nhân dị ứng với penicilin G: Tiêm 1 liều duy nhất 2 g. Có thể dùng tới 4 g ở những trường hợp khó điều trị và bệnh nhân ở những vùng có tỷ lệ vi khuẩn kháng kháng sinh cao. Tiêm bắp sâu vào vùng 1/4 trên ngoài mông. Có thể chia đôi liều 4 g để tiêm vào hai vị trí khác nhau.
Điều trị nhiễm trùng lậu cầu lan tỏa: Tiêm bắp 2 g cách 12 giờ/lần. Liều dùng này nên được duy trì trong vòng 24 - 48 giờ sau khi bắt đầu có cải thiện lâm sàng, sau đó, chuyển sang uống cefpodoxim hoặc cefixim ít nhất 1 tuần.
Người cao tuổi: Dùng liều của người lớn bình thường.
Trẻ em:
Trẻ ≤ 45 kg: 40 mg/kg cân nặng (tối đa 2 g) 1 liều duy nhất.
Trẻ > 45 kg: Như liều cho người lớn.
Spectinomycin không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ sơ sinh do sự có mặt của alcol benzylic trong thành phần của thuốc. Chất bảo quản này có liên quan đến một số ca tử vong ở trẻ sơ sinh do hội chứng thở gấp. Tuy nhiên, trong trường hợp dự phòng cho trẻ sơ sinh có mẹ mắc bệnh lậu, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) cho phép tiêm spectinomycin 25 mg/kg cân nặng (tối đa 75 mg) 1 liều duy nhất khi không thể sử dụng ceftriaxon.
Bệnh nhân suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều.
Hướng dẫn pha thuốc: Khi pha thuốc để tiêm, dùng 3,2 ml nước cất vô khuẩn cho vào lọ 2 g spectinomycin, hoặc 6,2 ml cho vào lọ 4 g để có nồng độ 400 mg/ml. Lắc mạnh sau khi cho dung môi và trước khi hút mỗi liều.

Tương tác thuốc
Spectinomycin làm tăng tác dụng và độc tính của lithi do giảm độ thanh thải lithi. Thận trọng theo dõi đáp ứng lâm sàng và nồng độ của lithi trong huyết thanh nếu dùng đồng thời hai thuốc này.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản lọ bột pha tiêm chứa spectinomycin hydroclorid ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C.
Hỗn dịch pha ngay trước khi dùng. Loại bỏ phần hỗn dịch không dùng đến.
Hỗn dịch tiêm sau khi pha chưa sử dụng có thể được bảo quản ở 25 ^{o}C trong 24 giờ.

Thông tin qui chế
Spectinomycin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại
Kuktrim; Sipimycin; Speclif; Spectimed.

SPIRAMYCIN

Tên chung quốc tế: Spiramycin.

Mã ATC: J01FA02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm macrolid.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén bao phim: 750 000 đvqt (250 mg), 1 500 000 đvqt (500 mg), 3 000 000 đvqt (1 g).
Dung dịch uống: Sirô 75 000 đvqt/ml (25 mg/ml).
Bột đông khô để pha tiêm: Lọ 1 500 000 đvqt.
Dạng kết hợp: Viên bao phim chứa 750 000 đvqt spiramycin và 125 mg metronidazol.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Spiramycin là kháng sinh nhóm macrolid có phổ kháng khuẩn tương tự phổ kháng khuẩn của erythromycin, mặc dù *in vitro* tác dụng kém hơn erythromycin trên một số chủng vi khuẩn nhạy cảm. Spiramycin có tác dụng chống lại *Toxoplasma gondii*.
Thuốc có tác dụng kìm khuẩn trên vi khuẩn đang phân chia tế bào. Cơ chế tác dụng của thuốc là tác dụng trên các tiểu đơn vị 50S của ribosom vi khuẩn và ngăn cản vi khuẩn tổng hợp protein. Ở các nồng độ trong huyết thanh, thuốc có tác dụng chủ yếu kìm khuẩn, nhưng khi đạt nồng độ cao, thuốc có thể diệt khuẩn chậm đối với vi khuẩn nhạy cảm nhiều.
Ở những nơi có mức kháng thuốc rất thấp, spiramycin có tác dụng kháng các chủng Gram dương, các chủng *Coccus* như *Staphylococcus, Pneumococcus, Meningococcus,* phần lớn chủng *Gonococcus,* 75% chủng *Streptococcus* và *Enterococcus*. Các chủng *Bordetella pertussis, Corynebacteria, Chlamydia, Actinomyces,* một số chủng *Mycoplasma* và *Toxoplasma* cũng nhạy cảm với spiramycin. Tuy nhiên tác dụng ban đầu này đã bị suy giảm do sử dụng lan tràn erythromycin ở Việt Nam.
Spiramycin không có tác dụng với các vi khuẩn đường ruột Gram âm. Cũng đã có thông báo về sự đề kháng của vi khuẩn đối với spiramycin, trong đó có cả sự kháng chéo giữa spiramycin, erythromycin và oleandomycin. Tuy nhiên, các chủng kháng erythromycin đôi lúc vẫn còn nhạy cảm với spiramycin.
Dược động học
Spiramycin hấp thu không hoàn toàn từ đường tiêu hóa và bị giảm khi dùng cùng thức ăn. Liều uống được hấp thu khoảng 20 - 50%. Thức ăn làm giảm khoảng 70% nồng độ tối đa của thuốc trong huyết thanh và làm cho thời gian đạt đỉnh chậm 2 giờ so với uống lúc đói.
Phân bố: Sau khi uống 6 triệu đvqt spiramycin, nồng độ đỉnh huyết tương là 3,3 microgam/ml sau 1,5 - 3 giờ. Sau khi truyền 1,5 triệu đvqt trong 1 giờ, nồng độ đỉnh huyết tương khoảng 2,3 microgam/ml. Thuốc gắn vào protein huyết tương dao động từ 10 - 28%. Nửa đời thải trừ khoảng 5 - 8 giờ. Nếu cách 8 giờ cho 1 liều 1,5 triệu đvqt, trạng thái ổn định đạt được vào cuối ngày thứ hai. Nồng độ đỉnh (C_{peak}): 3 microgam/ml; C_{trough} (nồng độ đáy): Khoảng 0,50 microgam/ml. Thuốc phân bố rộng rãi vào các mô (phổi: 20 - 60 microgam/g; amidan: 20 - 80 microgam/g; viêm xoang: 75 - 110 microgam/g; xương: 5 - 100 microgam/g). Thuốc đạt nồng độ cao trong phổi, amidan, phế quản và các xoang. Thuốc không qua hàng rào máu - não, nhưng qua nhau thai và vào sữa mẹ. 10 ngày sau khi ngừng điều trị còn thấy trong lách, gan và thận khoảng 5 - 7 microgam/g thuốc còn hoạt tính. Kháng sinh macrolid xâm nhập và tích lũy trong các thực bào (bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào màng bụng, phổi).
Nồng độ trong thực bào cao ở người. Tính chất này giải thích được tác dụng của các macrolid đối với các vi khuẩn nội bào.
Chuyển hóa: Sipramycin chuyển hóa ở gan thành các chất chuyển hóa có hoạt tính, phần lớn thải trừ qua mật và khoảng 10% vào nước tiểu. Spiramycin cũng thải trừ 1 phần vào phân.

Chỉ định
Spiramycin được coi là thuốc lựa chọn thứ hai để điều trị những trường hợp nhiễm khuẩn ở đường hô hấp, da và sinh dục do các vi khuẩn nhạy cảm đã nêu trên (trong trường hợp không dùng được betalactam).
Điều trị dự phòng viêm màng não do *Meningococcus,* khi có chống chỉ định với rifampicin.
Dự phòng chứng nhiễm *Toxoplasma* bẩm sinh trong thời kỳ mang thai.
Dự phòng tái phát thấp khớp cấp ở người bệnh dị ứng với penicilin.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với spiramycin hoặc với các kháng sinh khác nhóm macrolid hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Sử dụng thận trọng khi dùng spiramycin cho người có rối loạn chức năng gan, vì thuốc có thể gây độc với gan.

Thận trọng cho người bị bệnh tim, loạn nhịp (bao gồm cả người có khuynh hướng kéo dài khoảng QT). Khi bắt đầu điều trị nếu thấy phát hồng ban toàn thân có sốt, phải ngừng thuốc vì nghi bị bệnh mụn mủ ngoại ban cấp. Trường hợp này phải chống chỉ định dùng lại spiramycin**.**

Thời kỳ mang thai

Spiramycin đi qua nhau thai, nhưng nồng độ thuốc trong máu thai nhi thấp hơn trong máu người mẹ. Mặc dù không có các bằng chứng về ngộ độc thai và quái thai, do chưa có các nghiên cứu thỏa đáng và được kiểm tra chặt chẽ về dùng spiramycin cho người mang thai hoặc khi sinh đẻ, nên không dùng spiramycin cho người mang thai, trừ khi không còn liệu pháp nào thay thế và phải theo dõi thật cẩn thận.

Thời kỳ cho con bú

Spiramycin bài tiết qua sữa mẹ với nồng độ cao. Thuốc cần dùng thận trọng cho phụ nữ cho con bú. Nên ngừng cho con bú khi đang dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Spiramycin hiếm khi gây ADR nghiêm trọng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, khó tiêu (khi dùng đường uống).

Tại chỗ: Kích ứng tại chỗ tiêm.

Thần kinh: Chóng mặt, đau đầu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, chảy máu cam, đổ mồ hôi, cảm giác đè ép ngực.

Dị cảm tạm thời, loạn cảm, lảo đảo, đau, cứng cơ và khớp nối, cảm giác nóng rát, nóng đỏ bừng (khi tiêm tĩnh mạch).

Tiêu hóa: Viêm kết tràng cấp.

Da: Ban da, ngoại ban, mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, bội nhiễm do dùng dài ngày thuốc uống spiramycin.

Tim: Kéo dài khoảng QT.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Liều lượng và hoạt lực của spiramycin được biểu thị bằng đơn vị quốc tế (đvqt) hoặc mg.

1 mg spiramycin tương đương với khoảng 3 000 đvqt.

Spiramycin dùng đường uống dạng base hoặc đường tiêm tĩnh mạch dạng muối adipat, cũng có thể cho dùng dạng adipat đường trực tràng.

Thức ăn trong dạ dày làm giảm sinh khả dụng của spiramycin, nên cần cho uống thuốc trước bữa ăn ít nhất 2 giờ hoặc sau bữa ăn 3 giờ.

Người bệnh dùng spiramycin phải theo hết đợt điều trị.

Spiramycin cũng được phối hợp trong cùng chế phẩm với metronidazol.

Liều lượng:

Dùng đường uống:

Người lớn: 6,0 - 9,0 triệu đvqt/ngày, chia 2 - 3 lần. Liều có thể lên tới 15,0 triệu đvqt/ngày, chia làm nhiều lần, đối với nhiễm khuẩn nặng.

Trẻ em: 150 000 đvqt/kg thể trọng/24 giờ, chia làm 3 lần.

Dự phòng viêm màng não do não mô cầu:

Người lớn: 3,0 triệu đvqt/12 giờ, trong 5 ngày.

Trẻ em (viên 1,5 triệu đvqt): 75 000 đvqt/12 giờ, trong 5 ngày.

Dự phòng nhiễm Toxoplasma bẩm sinh trong thời kỳ mang thai:

Nếu nhiễm Toxoplasma trong khi mang thai, sự lây nhiễm qua nhau thai có thể dẫn tới bệnh nguy hiểm cho bào thai. Phải hỏi ý kiến chuyên gia về cách xử trí. Spiramycin có thể làm giảm nguy cơ lây truyền từ mẹ sang con. Khi có bằng chứng nhiễm ở nhau thai hoặc bào thai, dùng pyrimethamin với sulfadiazin và acid folinic ở giai đoạn sau ba tháng đầu của thai kỳ.

Trẻ sơ sinh không có dấu hiệu nhiễm nhưng sinh ra từ người mẹ đã nhiễm Toxoplasma thì spiramycin được cho trẻ dùng trong khi chờ kết quả xét nghiệm. Nếu trẻ được xác định là nhiễm Toxoplasma cho dùng pyrimethamin và sulfadiazin trong 12 tháng kết hợp với acid folinic.

Dùng đường tĩnh mạch *(Dạng thuốc dùng cho người lớn).*

Liều thông thường khuyên dùng để truyền tĩnh mạch chậm là 1,5 triệu đvqt, cứ 8 giờ một lần. Nếu nhiễm khuẩn nặng liều có thể tăng lên gấp đôi. Nên chuyển từ truyền tĩnh mạch sang đường uống ngay khi tình trạng lâm sàng cho phép.

Nên pha thuốc trong lọ (1,5 triệu đvqt) với 4 ml nước tiêm vô khuẩn. Lắc kỹ cho đến tan. Pha loãng dung dịch này với dung dịch glucose 5% để có thể tích tối thiểu là 100 ml. Truyền chậm trong 1 giờ.

Tương tác thuốc

Dùng spiramycin đồng thời với thuốc uống ngừa thai sẽ làm mất tác dụng phòng ngừa thụ thai.

Spiramycin làm giảm nồng độ của levodopa trong máu nếu dùng đồng thời.

Spiramycin ít hoặc không ảnh hưởng đến hệ enzym Cytochrom P_{450} ở gan; vì vậy so với erythromycin, spiramycin ít có tương tác hơn với các thuốc được chuyển hóa bởi hệ enzym này.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc viên ở nhiệt độ dưới 30 ^{o}C, tránh ánh sáng và giữ trong lọ kín.

Bảo quản lọ thuốc bột pha tiêm ở 15 - 30 ^{o}C. Chỉ dùng dung dịch đã pha trong vòng 12 giờ. Không dùng dung dịch đã biến màu hoặc có vẩn đục.

Tương kỵ

Không trộn spiramycin với các thuốc khác trong cùng lọ.

Quá liều và xử trí

Chưa biết liều spiramycin gây độc. Khi dùng liều cao, có thể gây rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy. Có thể gặp khoảng QT kéo dài, hết dần khi ngừng điều trị (đã gặp ở trẻ sơ sinh dùng liều cao hoặc ở người lớn tiêm tĩnh mạch có nguy cơ kéo dài khoảng QT).

Trong trường hợp quá liều, nên làm điện tâm đồ để đo khoảng QT, nhất là khi có kèm theo các nguy cơ khác (giảm kali huyết, khoảng QT_c kéo dài bẩm sinh, kết hợp dùng các thuốc kéo dài khoảng QT và/hoặc gây xoắn đỉnh). Không có thuốc giải độc. Điều trị triệu chứng**.**

Thông tin qui chế

Spiramycin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Amtexvalcin; Antirova; Apharova; Becaspira; Becovacine; Doropycin; Eporapycine; Franrova; Glonacin; Glopixin; Grovababy; Grovatab 3; Infecin; Movapycin ; Neumomicid; Novomycine; Opespira; Pimicin; Pirovacin; Pirovacin; Robspilid; Rocine; Rocinva; Rosnacin; Rospycin; Rovabiotic; Rovacent; Rovagi; Rovahadin; Rovalid; Rovamycin; Rova-NIC; Rovas; Roxantin; Spibiotic; SpiraDHG; Spirastad; Spobavas; Spramycin.

SPIRONOLACTON

Tên chung quốc tế: Spironolactone.

Mã ATC: C03DA01.

Loại thuốc: Thuốc lợi tiểu kháng aldosteron.

Dạng thuốc và hàm lượng:
Viên nén 25 mg; 50 mg; 100 mg.
Hỗn dịch uống: 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg và 100 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Spironolacton là một steroid có cấu trúc giống aldosteron (hormon tuyến thượng thận). Thuốc là chất đối kháng thụ thể mineralocorticoid không chọn lọc (aldosteron) và cũng là một chất đối kháng thụ thể androgen và progesteron. Spironolacton có tác dụng giữ magnesi và kali, natri-niệu, lợi tiểu và làm hạ huyết áp do ức chế cạnh tranh tác dụng sinh lý của aldosteron trên ống lượn xa, cơ tim và hệ mạch.
Tác dụng tại thận: Spironolacton ức chế cạnh tranh tác dụng sinh lý của aldosteron trên ống lượn xa, do đó làm tăng bài tiết natri clorid và nước, làm giảm bài tiết các ion kali, phosphat, magnesi, amoni (NH_4^+) và H^+. Spironolacton là một thuốc lợi tiểu giữ kali chỉ có tác dụng lợi tiểu khi có aldosteron, tác dụng lợi tiểu mạnh nhất ở người bệnh có tăng aldosteron. Điều trị spironolacton kéo dài có thể làm tăng tiết aldosteron, nhưng các báo cáo vẫn còn trái ngược nhau. Spironolacton bắt đầu tác dụng tương đối chậm, cần phải 2 hoặc 3 ngày mới đạt tác dụng tối đa và thuốc giảm tác dụng chậm trong 2 - 3 ngày sau khi ngừng thuốc. Vì vậy không dùng spironolacton khi cần gây bài niệu nhanh. Vì đa số natri được tái hấp thu ở ống lượn gần, spironolacton tương đối không có tác dụng khi dùng đơn độc và để có tác dụng tối đa, cần phối hợp với một thuốc lợi tiểu chẹn tái hấp thu ở ống lượn gần như thiazid hoặc lợi tiểu quai. Sự tăng bài tiết magnesi và kali của các thuốc lợi tiểu thiazid và lợi tiểu quai (furosemid) sẽ bị giảm khi dùng đồng thời với spironolacton. Tác dụng lợi tiểu được tăng cường khi dùng phối hợp với các thuốc lợi tiểu thông thường, spironolacton không gây tăng cholesterol và glucose huyết, như đã xảy ra khi dùng thuốc lợi tiểu thiazid. Spironolacton là chất phụ trợ có ích trong điều trị thiazid khi lợi tiểu không đủ hoặc cần thiết phải giảm bài tiết kali. Khi dùng phối hợp với một thuốc lợi tiểu thiazid trong điều trị phù do xơ gan nên dùng spironolacton trong 2 - 3 ngày trước khi điều trị lợi tiểu thiazid nhằm ngăn chặn mất kali và gây hôn mê gan.
Spironolacton và các chất chuyển hóa chính của nó (7 alpha-thiomethyl-spironolacton và canrenon) đều có tác dụng kháng mineralocorticoid.
Tác dụng trên tim mạch: Spironolacton làm giảm cả huyết áp tâm thu và tâm trương, tác dụng hạ huyết áp tối đa đạt được sau 2 tuần điều trị. Cơ chế tác dụng hạ huyết áp chưa biết chính xác nhưng có thể thuốc ngăn cản tác dụng của aldosteron trên cơ trơn các tiểu động mạch hoặc làm thay đổi chênh áp natri trong và ngoài tế bào. Spironolacton có tác dụng bảo vệ tim khi dùng cho người bị suy tim mạn tính (CHF), cơ chế chính xác chưa rõ, có thể do thuốc ức chế cạnh tranh các tác dụng dược lý của aldosteron lên cơ tim hơn là tác dụng lợi tiểu. Spironolacton giúp người bệnh bị CHF làm cơ tim tăng hấp thu norepinephrin và ngăn cản xơ hóa cơ tim, giữ natri và bài tiết magnesi, kali, có thể còn khôi phục lại tính nhạy cảm của thụ thể cảm áp.
Thuốc ức chế chuyển đổi angiotensin ức chế sự tạo thành aldosteron bằng loại bỏ hệ thống renin-angiotensin-aldosteron nhưng có thể nồng độ aldosteron huyết tương không giảm trong khi điều trị với liều thông thường và có thể trở lại như trước khi điều trị. Cho thêm spironolacton vào liệu pháp thuốc ức chế chuyển đổi angiotensin làm tăng tác dụng loại bỏ aldosteron nhưng có chống chỉ định vì có tiềm năng gây tăng kali huyết nghiêm trọng. Theo khuyến cáo của Hội tim mạch Mỹ và Châu Âu, hiện nay chống chỉ định phối hợp kháng aldosteron với thuốc ức chế men chuyển và ức chế thụ thể angiotensin vì gây tăng tỷ lệ bệnh thận và rối loạn điện giải trong điều trị suy tim mạn tính.
Vì spironolacton là chất đối kháng cạnh tranh với aldosteron, liều dùng cần thiết được điều chỉnh theo đáp ứng điều trị. Spironolacton được dùng trong trường hợp tăng aldosteron tiên phát hiếm gặp; tăng aldosteron thứ phát xảy ra trong phù thứ phát do xơ gan, hội chứng thận hư và suy tim sung huyết kéo dài và sau khi điều trị với thuốc lợi tiểu thông thường. Spironolacton có thể có ích đối với những bệnh nhân tăng huyết áp kèm bệnh gút hoặc đái tháo đường vì các bệnh này có thể bị nặng lên nếu điều trị bằng thiazid.
Tác dụng kháng androgen: Spironolacton có tác dụng kháng androgen ở cả nam và nữ theo cơ chế phức tạp và liên quan tới nhiều tác dụng của thuốc. Spironolacton làm giảm sinh tổng hợp testosteron bằng cách ức chế hoạt tính của steroid 17α - mono oxydase (17α-hydroxylase), ức chế cạnh tranh với dihydrotestosteron gắn vào protein thụ thể bào chất, như vậy làm giảm tác dụng androgen ở các mô đích. Thuốc cũng gây tăng nồng độ estradiol huyết tương nên góp phần vào tác dụng kháng androgen của thuốc, tuy không thường xuyên. Vì thế, spironolacton còn được sử dụng để điều trị bệnh rậm lông ở những phụ nữ bị hội chứng buồng trứng đa nang hay rậm lông vô căn. Trong điều trị bệnh rậm lông, spironolacton thể hiện tác dụng bằng cách ngăn cản buồng trứng tiết androgen và ngăn cản hoạt động androgen ngoại vi.
Dược động học
Spironolacton được hấp thu qua đường tiêu hóa tùy theo chế phẩm, đạt nồng độ tối đa trong máu sau khi uống 1 giờ, nhưng vẫn còn với nồng độ có thể đo được ít nhất 8 giờ sau khi uống 1 liều. Thức ăn làm tăng hấp thu thuốc nhưng không có ý nghĩa lâm sàng. Sinh khả dụng tương đối trên 90% so với sinh khả dụng của dung dịch spironolacton trong polyetylen glycol 400, dạng hấp thu tốt nhất. Trên 90% spironolacton liên kết với protein huyết tương. Spironolacton chuyển hóa mạnh và nhanh thành vài chất chuyển hóa bao gồm canrenon và 7α-thiomethylspironolacton, cả hai đều có hoạt tính dược lý nhưng kém nhiều so với thuốc mẹ. Trước đây, canrenon được coi là chất chuyển hóa chính nhưng các nghiên cứu gần đây cho thấy 7α-thiomethylspironolacton mới là chất chuyển hóa chính, ít nhất sau khi dùng liều đơn của thuốc. Sau khi uống một liều đơn ở người khỏe mạnh, nửa đời của spironolacton trung bình 1,3 - 2 giờ, nửa đời của 7α-thiomethylspironolacton trung bình 2,8 giờ, của canrenon 13 - 24 giờ. Spironolacton và các chất chuyển hóa đào thải chủ yếu qua nước tiểu, một phần qua mật và thải theo phân. Spironolacton hoặc chất chuyển hóa của nó có thể qua hàng rào nhau thai, canrenon phân bố vào sữa nhưng với lượng rất nhỏ.

Chỉ định
Phù do tăng quá mức aldosteron (như phù vô căn, phù do xơ gan, hội chứng thận hư, suy tim sung huyết). Thường phối hợp với các thuốc lợi tiểu khác.
Tăng huyết áp: Thường phối hợp với các thuốc lợi tiểu khác hoặc thuốc chống tăng huyết áp. Tác dụng kém nếu dùng đơn độc.
Suy tim sung huyết: Dùng liều thấp, phối hợp với một thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin.
Tăng aldosteron tiên phát: Điều trị ngắn trước phẫu thuật tăng aldosteron tiên phát hoặc điều trị duy trì lâu dài người bị adenoma tuyến thượng thận tiết aldosteron ít nhưng không phẫu thuật hoặc tăng aldosteron vô căn (tăng sản tuyến thượng thận).
Dậy thì sớm: Phối hợp với testolacton trong điều trị một số thể dậy thì sớm không phụ thuộc GnRH (dậy thì sớm có tính gia đình ở nam).

Chỉ định khác: Chứng rậm lông ở phụ nữ bị hội chứng đa u nang hoặc rậm lông vô căn.

Chống chỉ định

Suy thận cấp, suy thận nặng, vô niệu, tăng kali huyết, giảm natri huyết, bệnh Addison's, mẫn cảm với spironolacton.

Thận trọng

Tình trạng có nguy cơ tăng kali huyết như khi suy giảm chức năng thận, chức năng gan, người cao tuổi, người đái tháo đường và khi phối hợp với các thuốc lợi tiểu thông thường khác. Toan chuyển hóa do tăng clor máu có thể hồi phục (thường đi kèm với tăng kali huyết) có thể xảy ra trong xơ gan mất bù dù chức năng thận bình thường. Nên định kỳ kiểm tra chất điện giải và nitrogen của urê huyết. Kiểm soát chặt nồng độ kali huyết đối với những bệnh nhân điều trị suy tim, tránh dùng các chế phẩm có kali hoặc các thuốc có thể làm tăng kali huyết.

Các thuốc lợi tiểu nói chung chống chỉ định ở người mang thai, trừ khi bị bệnh tim, vì thuốc không phòng được và cũng không chữa được phù do nhiễm độc thai nghén và thuốc còn làm giảm tưới máu cho nhau thai.

Spironolacton được xem là không an toàn cho những bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Một số nhà lâm sàng coi là chống chỉ định dùng spironolacton khi nồng độ creatinin huyết thanh hoặc nitơ urê huyết cao hơn gấp hai lần bình thường.

Thời kỳ mang thai

Spironolacton có thể dùng cho người mang thai khi bị bệnh tim.

Thời kỳ cho con bú

Spironolacton có thể sử dụng cho người mẹ trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng không liên quan đến liều dùng trong ngày và thời gian điều trị. Nguy cơ phản ứng có hại thấp khi dùng liều thấp hơn 100 mg. Thông thường nhất là to vú đàn ông do tăng nồng độ prolactin nhưng thường hồi phục sau điều trị. Tăng kali huyết luôn phải được xem xét ở những người giảm chức năng thận. Nguy cơ này thấp khi dùng liều dưới 100 mg/ngày ở người có chức năng thận bình thường, với điều kiện không dùng thêm kali và phải kiểm soát việc nhận kali qua ăn uống không theo chế độ.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, nhức đầu, ngủ gà, lú lẫn.

Nội tiết: Tăng prolactin, to vú đàn ông, chảy sữa nhiều, rối loạn kinh nguyệt, mất kinh, chảy máu sau mãn kinh, liệt dương, rậm lông.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn, chán ăn, đau quặn bụng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Ban đỏ, ngoại ban, mày đay, hội chứng Stevens-Johnson.

Chuyển hóa: Tăng kali huyết, giảm natri huyết, tăng acid uric huyết.

Thần kinh: Chuột rút/co thắt cơ, dị cảm, mất điều hòa vận động.

Sinh dục tiết niệu: Tăng creatinin huyết thanh, suy thận cấp, tăng nitơ urê huyết (BUN), đặc biệt ở bệnh nhân có suy thận từ trước.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm natri huyết thường biểu hiện: Khô miệng, khát nước, mệt mỏi, buồn ngủ. Điều này phải được xem xét thận trọng, đặc biệt khi dùng phối hợp với các loại thuốc lợi tiểu khác. Hạ natri huyết xảy ra thường xuyên nhất ở những bệnh nhân xơ gan tiến triển và có thể ngăn ngừa bằng cách hạn chế uống nước. Cần phải điều chỉnh liều lượng và kiểm tra định kỳ điện giải đồ. Khi phối hợp với một thuốc lợi tiểu thiazid để điều trị phù do xơ gan, cần cho spironolacton 2 - 3 ngày trước khi dùng thiazid để ngăn thiếu hụt kali và gây hôn mê gan.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nên uống thuốc với thức ăn để giảm kích ứng dạ dày và tăng hấp thu. Đối với trẻ em, có thể nghiền nhỏ viên thuốc, pha với siro hoa quả để uống. Tránh dùng các chế phẩm chứa nhiều kali (như muối thay thế, thực phẩm ít muối, chuối, các loại hạt). Thuốc thường được khuyến cáo dùng làm 3 - 4 lần/ngày nhưng gần đây có thể cho dùng 1 hoặc 2 lần/ngày.

Liều lượng:

Người lớn:

Phù: Liều ban đầu thông thường: 100 mg/ngày uống 1 lần hoặc chia thành liều nhỏ. Liều dao động từ 25 - 200 mg/ngày. Nếu dùng đơn độc, cho liều ban đầu ít nhất 5 ngày. Nếu đáp ứng tốt, liều có thể được điều chỉnh để đạt được liều tối ưu hoặc liều duy trì. Nếu sau 5 ngày điều trị đáp ứng không tốt, thêm một lợi niệu thiazid hoặc lợi niệu quai. Liều spironolacton không được điều chỉnh khi phối hợp với lợi tiểu khác.

Suy tim sung huyết: Cho bệnh nhân đang dùng một thuốc ức chế ACE và một thuốc lợi tiểu quai kèm hoặc không kèm glycosid tim, liều ban đầu của spironolacton là 12,5 - 25 mg/ngày. Liều có thể tăng tới 50 mg/ngày sau 8 tuần điều trị ở những bệnh nhân có biểu hiện suy tim tiến triển và không có tăng kali huyết (nồng độ kali huyết 5,0 mEq/lit). Khi xảy ra tăng kali huyết, liều spironolacton giảm xuống 25 mg, cho cách nhật, thậm chí có thể ngừng thuốc.

Tăng huyết áp:

Đơn trị liệu: Liều ban đầu uống 25 - 50 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia 2 lần, dùng ít nhất 2 tuần; liều duy trì điều chỉnh theo từng người bệnh. Nhưng hiện nay ít được dùng để điều trị tăng huyết áp.

Liệu pháp phối hợp: Khi phối hợp spironolacton với hydroclorothiazid, cần điều chỉnh liều của mỗi thuốc riêng biệt, không nên dùng ngay các dạng chế phẩm kết hợp có sẵn.

Tăng aldosteron tiên phát:

Chẩn đoán: 400 mg spironolacton/ngày, dùng trong 4 ngày. Nếu nồng độ kali huyết tăng trong thời gian spironolacton nhưng giảm khi ngừng thuốc, có thể coi là có tăng aldosteron tiên phát.

Sau khi đã được chẩn đoán: Spironolacton 100 - 400 mg/ngày, chia 2 - 4 lần, điều trị ngắn ngày trước khi phẫu thuật.

Nếu người bệnh không phẫu thuật: Liều ban đầu 400 mg/ngày, liều duy trì 100 - 300 mg/ngày. Dùng liều thấp nhất có hiệu quả nếu điều trị duy trì trong thời gian dài.

Giảm kali huyết (do điều trị thuốc lợi tiểu hoặc khi bổ sung kali không đủ): Dùng liều 25 - 100 mg/ngày.

Chỉ định khác: Rậm lông ở phụ nữ mắc hội chứng buồng trứng đa nang: 50 - 200 mg/ngày. Bệnh thường đỡ sau 2 tháng, tối đa 6 tháng và được duy trì tới ít nhất 16 tháng nếu tiếp tục điều trị.

Trẻ em:

Lợi tiểu khi phù trong suy tim, cổ trướng do xơ gan hoặc chống tăng huyết áp:

Trẻ sơ sinh: Uống 1 - 2 mg/kg/ngày, dùng 1 lần hoặc chia 2 lần.

Từ 1 tháng đến 12 tuổi: Uống 1 - 3 mg/kg/ngày, dùng 1 lần hoặc chia 2 lần;

Từ 12 - 18 tuổi: 50 - 100 mg, ngày 50 - 100 mg/ngày dùng 1 lần hoặc chia 2 lần.

Liều được điều chỉnh sau 5 ngày.

Người cao tuổi: Liều ban đầu 12,5 - 50 mg/ngày uống 1 - 2 lần; khi cần, có thể tăng dần lên đến 25 - 50 mg mỗi 5 ngày; điều chỉnh liều trong suy thận.

Tương tác thuốc

Sử dụng đồng thời spironolacton với các chất ức chế enzym chuyển (ACE - 1) hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II có thể dẫn tới "tăng kali huyết" nặng, đe dọa tính mạng, đặc biệt ở người bị suy thận.

Tác dụng chống đông của coumarin, hay dẫn chất indandion hay heparin bị giảm khi dùng cùng với spironolacton.

Các thuốc chống viêm không steroid, đặc biệt là indomethacin làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của spironolacton. Dùng đồng thời spironolacton với các thuốc chống viêm không steroid hoặc ciclosporin, làm tăng nguy cơ nhiễm độc thận.

Sử dụng đồng thời lithi và spironolacton có thể dẫn đến ngộ độc lithi, do giảm độ thanh thải.

Sử dụng đồng thời các thuốc có chứa kali hoặc thuốc lợi tiểu giữ kali khác với spironolacton làm tăng kali huyết.

Nửa đời sinh học của digoxin và các glycosid tim có thể tăng, dẫn đến tăng nồng độ và tăng độc tính của glycosid tim khi dùng đồng thời với spironolacton, vì vậy, nếu phải dùng đồng thời, cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận và việc duy trì, liều lượng glycosid tim cần được điều chỉnh cho phù hợp.

Cũng như các thuốc lợi tiểu khác, spironolacton có thể làm giảm khả năng chống loét của carbenoxolon.

Spironolacton có thể làm giảm tác dụng của các chất chủ vận alpha/beta, quinidin.

Tránh dùng đồng thời spironolacton với tacrolimus vì làm tăng tác dụng của tacrolimus.

Ethanol tương tác với spironolacton làm tăng nguy cơ giảm huyết áp thế đứng.

Tránh dùng với cam thảo tự nhiên (do hoạt tính mineralocorticoid).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Hỗn dịch uống được điều chế bằng cách nghiền nhỏ viên nén rồi thêm siro hoa quả có thể ổn định trong vòng 1 tháng ở nhiệt độ 2 - 8 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Lo lắng, lẫn lộn, yếu cơ, khó thở.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Xử trí: Rửa dạ dày, gây nôn, dùng than hoạt.

Kiểm tra cân bằng điện giải và chức năng thận.

Điều trị triêu chứng và hỗ trợ. Nếu tăng kali huyết có thay đổi điện tâm đồ: Tiêm tĩnh mạch natri bicarbonat, calci clorid và/hoặc uống hay truyền glucose với một chế phẩm insulin tác dụng nhanh để giảm nồng độ kali huyết; cho uống nhựa trao đổi ion (natri polystyren sulfonat - biệt dược Kayexalate....) để thu giữ các ion kali, làm giảm nồng độ kali máu. Bệnh nhân bị tăng kali huyết liên tục, có thể cần thẩm tách.

Thông tin qui chế

Spironolacton có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Aldactone; Diulactone; Domever; Mezathion; Spifuca; Spinolac; Spirem 25; Verospiron.

STAVUDIN

Tên chung quốc tế: Stavudine.

Mã ATC: J05AF04.

Loại thuốc: Nucleosid ức chế enzym sao chép ngược, kháng retrovirus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc bột để pha dung dịch uống: 1 mg/ml (200 ml).

Viên nang: 15 mg; 20 mg; 30 mg; 40 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Stavudin (d4T) là một nucleosid tương tự thymidin, ức chế enzym sao chép ngược nên có tác dụng kháng các retrovirus kể cả HIV (bao gồm HIV-1 và HIV-2). Thuốc thường được sử dụng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác (trừ zidovudin) để điều trị cho người nhiễm HIV. Sau khi thấm vào tế bào, stavudin được phosphoryl hóa nhờ có enzym thymidin kinase của tế bào, qua nhiều bước thành chất chuyển hóa 5'-triphosphat có hoạt tính. Stavudin 5'- triphosphat ức chế cạnh tranh sự sử dụng adenosin triphosphat (ATP) bởi enzym sao chép ngược của HIV, ức chế sự tổng hợp ADN bằng cách kết thúc sớm sự kéo dài ADN của tiền virus (provirus). Sự phosphoryl hóa của stavudin phụ thuộc vào tế bào hơn là phụ thuộc vào enzym của virus, do vậy quá trình chuyển đổi thuốc thành chất chuyển hóa triphosphat có hoạt tính xảy ra ở cả trong tế bào nhiễm virus và tế bào không nhiễm virus.

Sự kháng thuốc: Đã thấy có những chủng HIV kháng stavudin và hiện tượng kháng chéo với các thuốc nucleosid ức chế enzym sao chép ngược khác có thể xảy ra. Khi điều trị bằng stavudin đơn độc, kéo dài, sẽ xuất hiện các chủng đột biến kháng thuốc của HIV. Các chủng đột biến kháng thuốc có sự thay đổi acid amin ở các đơn vị mã (codon) như các chủng M41L, D67N, V75T, L210W, T215V, K219Q.

Dược động học

Stavudin được hấp thu nhanh sau khi uống, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 1 giờ và sinh khả dụng khoảng 86% ở người lớn và 77% ở trẻ từ 5 tuần tới 15 tuổi. Một giờ sau khi uống liều duy nhất 0,67 mg/kg, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt 1,2 mg/lít. Uống lúc no làm giảm nồng độ đỉnh và thời gian đạt nồng độ đỉnh của thuốc trong máu nhưng không ảnh hưởng đáng kể đến diện tích dưới đường cong của thuốc. Nồng độ đỉnh và diện tích dưới đường cong của thuốc tăng tỉ lệ thuận với liều trong khoảng 0,03 - 4 mg/kg. Tỷ lệ thuốc gắn vào protein huyết tương không đáng kể. Thể tích phân bố ở trạng thái cân bằng là 46 lít ở người lớn và 0,73 lít/kg ở trẻ từ 5 tuần tới 15 tuổi. Stavudin qua hàng rào máu - não, sau 4 giờ tỷ lệ nồng độ thuốc trong dịch não tủy so với huyết tương là 30 - 40%. Ít có sự dao động về dược động học của thuốc giữa các cá thể và ở từng người. Trong tế bào, stavudin chuyển hóa thành chất chuyển hóa triphosphat có hoạt tính. Nửa đời thải trừ sau khi uống liều đơn hoặc uống nhiều liều khoảng 1 - 1,5 giờ. *In vitro*, nửa đời thải trừ của stavudin triphosphat trong tế bào vào khoảng 3,5 giờ. Khoảng 40% liều thuốc được đào thải dưới dạng không đổi qua nước tiểu nhờ lọc ở cầu thận và bài tiết bởi ống thận trong 12 - 24 giờ.

Có thể thải loại stavudin qua thẩm phân máu; nhưng chưa rõ thẩm phân màng bụng có thải loại được stavudin không. Hệ số thanh thải stavudin tương quan với hệ số thanh thải creatinin; bởi vậy cần điều chỉnh liều stavudin ở người bệnh suy thận. Suy giảm chức năng gan không làm ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến dược động học của stavudin.

Chỉ định

Điều trị nhiễm HIV/AIDS, dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Không nên dùng stavudin đơn độc vì thuốc sẽ nhanh chóng bị đề kháng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với stavudin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Ung thư đang điều trị bằng hóa chất.

Phối hợp với zidovudin (AZT) do tăng độc tính của thuốc.

Thận trọng

Thuốc chỉ có tác dụng ngăn sự phát triển của virus chứ không có tác dụng ngăn sự lây lan của virus; bởi vậy người bệnh cần phải dùng bao cao su hoặc các dụng cụ thích hợp để tránh lây nhiễm qua đường tình dục.

Nhiễm toan lactic và chứng gan to nghiêm trọng kèm theo thoái hóa mỡ, có thể gây tử vong đã được báo cáo ở người bệnh sử dụng nucleosid đơn độc hoặc phối hợp. Yếu tố nguy cơ bao gồm giới nữ, béo phì, sử dụng nucleosid kéo dài. Cần ngừng thuốc nếu nghi ngờ có nhiễm độc gan hoặc nhiễm toan lactic.

Viêm tụy dẫn tới tử vong và độc tính trên gan xảy ra nhiều hơn ở bệnh nhân điều trị bằng stavudin khi dùng phối hợp thêm với didanosin có hoặc không kèm thêm hydroxyurê. Nếu nghi ngờ bệnh nhân bị viêm tụy, cần ngừng dùng thuốc và không tiếp tục dùng phối hợp với didanosin nữa. Tránh dùng đồng thời stavudin, hydroxyurê và didanosin.

Khi dùng stavudin phối hợp với didanosin hoặc các thuốc kháng retrovirus khác ở phụ nữ mang thai, đã xảy ra nhiễm toan lactic gây tử vong, vì vậy không sử dụng phối hợp stavudin và didanosin cho phụ nữ mang thai trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ đối với thai nhi. Không dùng đồng thời với zidovudin.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời với interferon, có hoặc không kèm theo ribavirin. Theo dõi độc tính của thuốc, đặc biệt là bệnh gan mất bù, điều chỉnh liều hoặc ngừng dùng thuốc nếu cần.

Nhiễm trùng cơ hội, đáp ứng viêm (hội chứng tái tạo miễn dịch) có thể xảy ra.

Teo hoặc loạn dưỡng mô mỡ đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng các phác đồ có stavudin, tần xuất và mức độ nghiêm trọng tích lũy theo thời gian. Cần đánh giá lợi ích nguy cơ và cân nhắc liệu trình điều trị kháng retrovirus thay thế khác.

Người có bệnh gan từ trước sẽ tăng nguy cơ bị nhiễm độc gan nặng, có thể tử vong, cân nhắc dùng thuốc gián đoạn hoặc ngừng thuốc nếu chức năng gan bị suy giảm.

Yếu vận động hiếm khi được báo cáo, chủ yếu xảy ra khi nhiễm toan lactic, cần ngừng sử dụng thuốc nếu gặp hiện tượng này.

Bệnh lý thần kinh ngoại biên: Tăng nguy cơ ở bệnh nhân bị HIV tiến triển, có tiền sử bệnh lý thần kinh hoặc dùng đồng thời stavudin với các thuốc độc thần kinh khác (didanosin, zalcitabin, ethambutol, cisplatin, INH, vincristin…). Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ và ngừng thuốc vĩnh viễn nếu có dấu hiệu của bệnh lý thần kinh ngoại biên.

Cần giảm liều ở người bệnh bị suy thận ($Cl_{cr} \leq 50$ ml/phút).

Người bệnh đang chạy thận nhân tạo phải dùng thuốc sau khi đã lọc máu, cùng vào một giờ uống thuốc ở những ngày không phải chạy thận nhân tạo.

Thời kỳ mang thai

Hiện chưa có nghiên cứu đầy đủ, có kiểm soát về sử dụng stavudin ở phụ nữ mang thai. Chỉ sử dụng thuốc trong trường hợp thực sự cần thiết và đã cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ. Đã có những báo cáo về dị tật bẩm sinh và sảy thai khi dùng stavudin.

Nhiễm toan lactic gây tử vong đã được báo cáo ở phụ nữ mang thai điều trị bằng stavudin và didanosin.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ stavudin có vào sữa mẹ hay không.

Do nguy cơ lây nhiễm HIV cho trẻ lành qua bú sữa mẹ và nguy cơ gặp các tác dụng có hại nghiêm trọng của thuốc ở trẻ bú mẹ, không được cho trẻ bú khi đang điều trị bằng stavudin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR được ghi nhận khi sử dụng stavudin phối hợp với các thuốc nucleosid hoặc ức chế protease khác.

Rất hay gặp, ADR >1/10

TKTW: Đau đầu.

Da: Ban.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Gan: Tăng bilirubin máu, tăng AST/ALT, tăng GGT.

Thần kinh cơ và xương: Bệnh thần kinh ngoại biên.

Khác: Tăng amylase, tăng lipase.

Các ADR báo cáo hậu mãi/ca lâm sàng cụ thể: Đau bụng, phản ứng dị ứng, thiếu máu, chán ăn, ớn lạnh, đái tháo đường, suy gan, viêm gan, chứng gan to (kém thoái hóa mỡ, có thể gây tử vong), tăng đường huyết, tăng lactat máu có triệu chứng, tăng lipid máu, phản ứng tái tạo miễn dịch, mất ngủ, kháng insulin, nhiễm toan lactic (một số trường hợp tử vong), giảm bạch cầu, chứng hồng cầu to, đau cơ, yếu thần kinh cơ (nặng, tương tự Guillain-Barré), giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, viêm tụy (một số trường hợp tử vong), teo hoặc loạn dưỡng mô mỡ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi chặt chẽ sự xuất hiện các triệu chứng bất thường khi dùng stavudin. Phải thận trọng khi dùng stavudin cũng như các thuốc tương tự nucleosid ở phụ nữ béo phì, người bệnh có gan to, bị viêm gan hoặc có nguy cơ mắc bệnh gan, nhiễm mỡ gan. Cần ngừng thuốc nếu nghi ngờ có nhiễm độc gan hoặc nhiễm toan lactic.

Nếu bị viêm dây thần kinh ngoại biên (có cảm giác tê cóng, kiến bò hoặc đau ở bàn chân, bàn tay): Cần ngừng dùng stavudin vĩnh viễn.

Khi nồng độ aminotransferase tăng, gan to dần hoặc gan nhiễm mỡ tăng dần: Cần ngừng dùng stavudin.

Khi bị acid lactic huyết cao, nhiễm acid chuyển hóa hoặc nhiễm acid lactic, transaminase tăng nhanh: Phải ngừng thuốc. Nhiễm acid lactic thường xảy ra sau nhiều tháng dùng thuốc.

Nếu có các triệu chứng của viêm tụy (đau chói vùng thượng vị, nôn và buồn nôn): Phải ngừng ngay thuốc và theo dõi chặt chẽ.

Theo dõi các triệu chứng tổn thương gan: Mệt mỏi, đau bụng, nôn hoặc buồn nôn. Phải ngừng thuốc nếu thấy xuất hiện các triệu chứng này.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc được dùng theo đường uống.

Điều trị HIV:

Người lớn: Liều thông thường là 40 mg mỗi lần, cách 12 giờ một lần (người nặng từ 60 kg trở lên) hoặc 30 mg mỗi lần, cách 12 giờ một lần (người nặng dưới 60 kg).

Trẻ em:

Trẻ sơ sinh đến 13 ngày tuổi: 0,5 mg/kg mỗi lần, cách 12 giờ một lần. Trẻ từ 14 ngày tuổi trở lên và cân nặng dưới 30 kg: 1 mg/kg mỗi lần, cách 12 giờ một lần. Trẻ nặng từ 30 kg trở lên: 30 mg mỗi lần, cách 12 giờ một lần.

Phòng ngừa sau khi phơi nhiễm với HIV: Cần bắt đầu dùng thuốc sớm nhất có thể (tốt nhất là trong 72 giờ) và kéo dài 4 tuần.

Liều thông thường là 40 mg, hai lần mỗi ngày (người nặng từ 60 kg trở lên) hoặc 30 mg/lần, hai lần mỗi ngày (người nặng dưới 60 kg). Nếu xuất hiện độc tính, có thể dùng liều 20 - 30 mg, hai lần mỗi ngày ở người có cân nặng từ 60 kg trở lên. Stavudin thường phối hợp với lamivudin hoặc emtricitabin trong phác đồ cơ bản 2 thuốc. Nếu cần mở rộng phác đồ, thường phối hợp thêm thuốc ức chế protease hoặc ức chế sao chép ngược không phải nucleosid.

Người suy thận: Cần giảm liều stavudin ở người bệnh nhân có $Cl_{cr} \leq 50$ ml/phút hoặc phải chạy thận nhân tạo.

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Cân nặng < 60 kg	Cân nặng ≥ 60 kg
26 - 50	15 mg/lần, 12 giờ/lần	20 mg/lần, 12 giờ/lần
10 - 25	15 mg/lần, 24 giờ/lần	20 mg/lần, 24 giờ/lần
Người bệnh chạy thận	15 mg/lần, 24 giờ/lần Uống stavudin sau khi chạy thận nhân tạo và vào cùng giờ uống thuốc như ngày không phải chạy thận nhân tạo.	20 mg/lần, 24 giờ/lần Uống stavudin sau khi chạy thận nhân tạo và vào cùng giờ uống thuốc như ngày không phải chạy thận nhân tạo.

Cách dùng:

Để hấp thu thuốc được tốt nhất, nên uống thuốc vào lúc đói (khoảng 1 giờ trước khi ăn). Tuy nhiên nếu không thể uống thuốc lúc đói, có thể uống cùng bữa ăn.

Dạng thuốc bột để pha dung dịch uống cần được pha vào nước tinh khiết (202 ml), lắc kỹ lọ thuốc cho tan hết để tạo dung dịch 1 mg/ml. Cần lắc kỹ lọ thuốc trước mỗi lần dùng. Dung dịch uống sau khi pha phải bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8°C và chỉ sử dụng trong 30 ngày, sau đó phải vứt bỏ phần còn lại.

Bệnh nhân cần tuân thủ sử dụng thuốc theo đúng đơn kê của bác sĩ. Duy trì đúng liều dùng được kê rất quan trọng để thu được tác dụng kháng virus đầy đủ.

Tương tác thuốc

Zidovudin ức chế cạnh tranh sự phosphoryl hóa thông qua thymidin kinase của stavudin trong tế bào nên làm giảm tác dụng kháng virus của stavudin. Không dùng phối hợp stavudin và zidovudin.

Doxorubicin ức chế sự phosphoryl hóa trong tế bào của stavudin *in vitro*, tuy nhiên ý nghĩa trên lâm sàng của tương tác chưa được biết rõ. Cần thận trọng khi dùng phối hợp.

Ribavirin ức chế sự phosphoryl hóa trong tế bào của stavudin *in vitro*, tuy nhiên không thấy có sự thay đổi về dược động học hay tác dụng kháng virus khi phối hợp 2 thuốc trong điều trị cho bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV và viêm gan virus C. Phối hợp ribavirin với các thuốc nucleosid ức chế sao chép ngược làm tăng nguy cơ bị viêm tụy hoặc nhiễm toan lactic. Chỉ phối hợp hai thuốc khi lợi ích vượt trội nguy cơ.

Phối hợp với didanosin có hoặc không kèm thêm hydroxyurê làm tăng nguy cơ viêm tụy, bệnh lý thần kinh ngoại biên và chức năng gan bất thường. Chỉ phối hợp stavudin và didanosin khi không có lựa chọn khác. Tránh dùng đồng thời stavudin, hydroxyurê và didanosin.

Stavudin có tác dụng cộng hoặc hiệp đồng kháng virus với các thuốc ức chế HIV integrase (raltegravir), ức chế HIV protease (amprenavir, nelfinavir, saquinavir), nucleosid ức chế enzym sao chép ngược (abacavir, emtricitabin, lamivudin, tefonovir) *in vitro*.

Cloramphenicol, cisplatin, dapson, didanosin, ethambutol, ethionamid, hydralazin, lithi, metronidazol, nitrofurantoin, phenytoin, vincristin, zalcitabin, zidovudin dùng đồng thời với stavudin làm viêm dây thần kinh ngoại biên nặng thêm.

Do stavudin được thải trừ tích cực qua ống thận nên thuốc có thể có tương tác với các thuốc khác cũng đào thải tích cực qua thận (ví dụ trimethoprim). Hiện chưa thấy tương tác có ý nghĩa lâm sàng giữa stavudin và lamivudin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nang và bột pha dung dịch uống trong lọ kín, ở nhiệt độ phòng không quá 30 °C, tránh ánh sáng trực tiếp và nơi ẩm thấp. Dung dịch uống sau khi pha, phải bảo quản dung dịch trong lọ kín, để trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8 °C; ổn định được trong vòng 30 ngày. Phải lắc kỹ trước khi dùng.

Quá liều và xử trí

Chưa thấy có độc tính cấp ở một vài người dùng liều gấp từ 12 đến 24 lần liều khuyến cáo. Biến chứng khi xảy ra quá liều sẽ là bệnh lý thần kinh ngoại biên và suy giảm chức năng gan.

Xử trí: Gây nôn ngay nếu vừa uống xong.

Hệ số thanh thải stavudin bằng thẩm tách máu là 120 ml/phút tuy nhiên chưa rõ phương pháp này có hiệu quả khi quá liều stavudin hay không. Chưa rõ thẩm phân màng bụng có làm đào thải stavudin không.

Thông tin quy chế

Stavudin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Dostavu 30; Stag-40; Stavudin 30 ICA; Stavudine.

STREPTOKINASE

Tên chung quốc tế: Streptokinase.

Mã ATC: B01AD01.

Loại thuốc: Thuốc tiêu huyết khối.

Dạng thuốc và hàm lượng

Tác dụng của streptokinase được biểu thị bằng đơn vị quốc tế (đvqt). Đơn vị Christensen là lượng streptokinase có tác dụng làm tan hoàn toàn cục huyết khối chuẩn trong 10 phút và tương đương với một đơn vị quốc tế.

Lọ thuốc tiêm truyền 50 ml, chứa 1 500 000 đvqt streptokinase dưới dạng bột đông khô trắng (nhãn đỏ).

Những lọ 6,5 ml có nhãn màu tương ứng với lượng streptokinase tinh khiết như sau:

Xanh lá cây: 250 000 đvqt.

Xanh lam: 750 000 đvqt.

Đỏ: 1 500 000 đvqt.

Trong mỗi lọ 50 ml hoặc lọ nhỏ còn chứa thêm 25 mg polypeptid gelatin liên kết chéo, 25 mg natri-L-glutamat, natri hydroxyd để chỉnh pH và 100 mg albumin làm chất ổn định. Chế phẩm không có chất bảo quản và được dùng theo đường tĩnh mạch hoặc đường động mạch vành.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Streptokinase là một protein có khối lượng phân tử 47-kDa, do liên cầu khuẩn tan huyết beta nhóm C sinh ra. Nó tác động theo một cơ chế phức tạp với cả plasminogen liên kết và không liên kết với fibrin trong tuần hoàn để tạo thành một phức hợp hoạt hóa. Phức hợp này biến đổi plasminogen còn dư thành plasmin là enzym thủy phân protein, có tác dụng tiêu fibrin và có thể làm tan các cục máu đông trong lòng mạch. Plasmin giáng hóa fibrin, fibrinogen và các protein gây đông máu trong huyết tương. Mặc dù plasmin bị bất hoạt bởi các chất ức chế trong máu như: alpha$_2$-antiplasmin và alpha$_2$-macroglobulin, các chất ức chế này bị giảm đi (rất nhanh với liều cao) trong quá trình điều trị bằng streptokinase.

Liệu pháp tiêu huyết khối phải bắt đầu càng sớm càng tốt, sau khi bắt đầu có triệu chứng lâm sàng, vì tác dụng tiêu huyết khối giảm khi tuổi của cục huyết khối tăng lên. Đối với huyết khối động mạch vành hoặc tắc trong nhồi máu cơ tim qua thành đang phát triển, bắt đầu điều trị sớm là tối quan trọng. Tuy vậy, các người bệnh được điều trị bằng liệu pháp này trong vòng 6 - 12 giờ sau khởi đầu của triệu chứng cũng thu được kết quả.

Thuốc có tính kháng nguyên mạnh và do đó phải sẵn sàng để cấp cứu dị ứng. Có thể xảy ra kháng với liệu pháp streptokinase do có hiệu giá kháng thể kháng streptokinase cao sau một đợt điều trị streptokinase trước đó. Nói chung, hiệu giá kháng thể đáng kể xuất

hiện 5 - 7 ngày sau điều trị và có thể kéo dài trong 1 năm (ở một số người bệnh có thể tới 4 năm). Trong trường hợp này, nếu cần điều trị tiêu huyết khối tiếp có thể cho dùng alteplase hoặc urokinase để thay thế. Một số trường hợp nhiễm liên cầu khuẩn mới cũng có thể gây tăng nồng độ kháng thể kháng streptokinase. Vì vậy khi tiêm tĩnh mạch streptokinase, nên tiêm một liều nạp streptokinase 250 000 đvqt, để tránh kháng thuốc nhẹ do tiếp xúc (mà không bị nhiễm khuẩn) với liên cầu khuẩn. Nếu xét nghiệm thời gian thrombin hay xét nghiệm tiêu fibrin khác, tiến hành sau 4 giờ điều trị, chứng tỏ hoạt tính tiêu fibrin không có hoặc quá ít và không có sự cải thiện rõ rệt trên lâm sàng thì có thể coi đó là sự kháng streptokinase quá mức. Phải ngừng dùng streptokinase và thay bằng một thuốc tiêu huyết khối khác (alteplase hoặc urokinase, nhưng không dùng anistreplase).

Dược động học

Sau khi truyền tĩnh mạch, streptokinase bị thanh thải nhanh chóng ra khỏi tuần hoàn bởi các kháng thể và hệ thống lưới nội mạc. Kết quả nghiên cứu, dùng streptokinase ghi dấu phóng xạ I^{131}, đã chứng minh nồng độ giảm trong huyết tương theo hai pha với nửa đời khởi đầu là 18 phút (do tác dụng của kháng thể kháng streptokinase) và nửa đời tiếp theo là 83 phút (không có kháng thể kháng streptokinase). Vì nồng độ có tác dụng trong máu và tốc độ biến mất của thuốc phụ thuộc vào nồng độ cơ chất và kháng thể, cho nên chúng chỉ là những chỉ số tương đối về tác dụng của thuốc mà thôi. Streptokinase không qua nhau thai nhưng kháng thể kháng thuốc thì có thể qua.

Chỉ định

Huyết khối động mạch vành và nhồi máu cơ tim: Streptokinase được dùng theo đường tĩnh mạch hoặc đường động mạch vành để điều trị nhồi máu cơ tim cấp (NMCTC) ở người lớn, để tiêu cục huyết khối trong động mạch vành, cải thiện chức năng tâm thất và giảm tỷ lệ tử vong do NMCTC; và cả để làm giảm kích thước nhồi máu và suy tim sung huyết trong NMCTC khi dùng theo đường tĩnh mạch. Điều trị bằng streptokinase càng sớm thì lợi ích lâm sàng thu được càng lớn.

Nghẽn động mạch phổi: Chỉ định streptokinase nhằm làm tan cục máu nghẽn ở phổi đã được chẩn đoán xác định (bằng chụp mạch hay chụp cắt lớp CT phổi), có thể là cục máu nghẽn làm tắc dòng máu chảy vào một thùy hay nhiều phân thùy có hay không có huyết động học không ổn định. Liệu pháp streptokinase nên bắt đầu càng sớm nếu có thể, không chậm hơn 7 ngày, kể từ khi bắt đầu có triệu chứng tắc nghẽn.

Chứng huyết khối tĩnh mạch sâu: Chỉ định streptokinase để làm tan cục huyết khối cấp, rộng, đã được chẩn đoán xác định (bằng chụp tĩnh mạch đi lên). Huyết khối này nằm ở các tĩnh mạch sâu như tĩnh mạch khoeo và các tĩnh mạch ở gần gốc chi hơn.

Huyết khối và nghẽn động mạch: Chỉ định dùng thuốc để làm tan huyết khối và nghẽn động mạch cấp. Không dùng streptokinase trong trường hợp nghẽn động mạch bắt nguồn từ tim trái có nguy cơ nghẽn mới như tắc động mạch não.

Nghẽn cầu nối động tĩnh mạch: Thuốc được chỉ định thay cho phẫu thuật lại cầu nối động tĩnh mạch đã bị tắc hoàn toàn hoặc một phần.

Chống chỉ định

Vì điều trị làm tan huyết khối có nguy cơ gây xuất huyết nên streptokinase không được dùng cho những người bệnh: Chảy máu trong, u não hoặc u trong ổ bụng, tăng huyết áp nặng không kiểm soát được, vừa mới bị tai biến mạch não (trong vòng 2 tháng), phẫu thuật sọ não hay tủy.

Không dùng cho người đã từng bị dị ứng nặng với thuốc hay có nguy cơ bị dị ứng.

Thận trọng

Streptokinase làm tan fibrin cầm máu tại nơi tiêm, nhất là khi phải truyền thuốc lâu vài giờ, có thể dẫn đến xuất huyết. Để giảm thiểu nguy cơ xuất huyết, cần phải rất thận trọng trong khi tiêm tĩnh mạch cũng như phải theo dõi người bệnh thường xuyên. Tuyệt đối không được tiêm bắp.

Trong quá trình điều trị nếu cần tiêm động mạch, nên chọn các động mạch chi trên. Sau khi tiêm, nên ép ít nhất 30 phút, đặt một băng ép và kiểm tra thường xuyên vị trí chọc kim để phát hiện chảy máu.

Nguy cơ gây tai biến do điều trị có thể tăng lên trong những trường hợp sau đây và nên cân nhắc với lợi ích của thuốc đã nói ở trên:

Vừa mới trải qua một cuộc phẫu thuật lớn (trong vòng 10 ngày), sinh con, sinh thiết cơ quan, chọc vào những nơi không thể đặt garo được;

Vừa mới bị chảy máu nặng đường tiêu hóa (trong vòng 10 ngày);

Vừa mới bị chấn thương kể cả hồi sức tim phổi (trong vòng 10 ngày);

Tăng huyết áp: Huyết áp tâm thu trên 180 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương trên 110 mmHg;

Khả năng dễ bị huyết khối tim trái như hẹp van 2 lá có rung nhĩ;

Viêm nội tâm mạc bán cấp nhiễm khuẩn;

Rối loạn cầm máu bao gồm cả những rối loạn thứ phát do bệnh gan, bệnh thận nặng;

Phụ nữ mang thai;

Người trên 75 tuổi;

Bệnh mạch máu não;

Bệnh võng mạc xuất huyết do đái tháo đường;

Viêm tắc tĩnh mạch do nhiễm khuẩn hay tắc cầu nối động - tĩnh mạch tại nơi nhiễm khuẩn nặng.

Trường hợp có chảy máu ngẫu nhiên hay ở vị trí khó can thiệp.

Loạn nhịp tim trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp do hội chứng tái tưới máu.

Điều trị bằng streptokinase trong thời gian từ 5 ngày đến 12 tháng sau đợt điều trị trước bằng streptokinase hoặc anistreplase, hoặc sau nhiễm liên cầu khuẩn (viêm họng do liên cầu khuẩn, thấp khớp cấp hoặc viêm cầu thận cấp thứ phát sau khi nhiễm liên cầu khuẩn) sẽ không đem lại hiệu quả do hiện tượng kháng streptokinase.

Tiêm tĩnh mạch streptokinase sẽ gây giảm đáng kể plasminogen và fibrinogen, đồng thời làm tăng thời gian thrombin (TT), thời gian cephalin-kaolin (TTTP) và thời gian prothrombin (TP). Những chỉ số này thường trở về bình thường trong vòng 12 - 24 giờ. Sự thay đổi nói trên cũng có thể xảy ra ở một số người bệnh tiêm streptokinase vào động mạch vành.

Trước khi bắt đầu điều trị làm tan huyết khối, nên có trước các kết quả về thời gian cephalin-kaolin hoặc nồng độ fibrinogen, hematocrit và số lượng tiểu cầu. Nếu đang điều trị bằng heparin, nên cho ngưng lại; và tới khi TT hay thời gian cephalin - kaolin có giá trị nhỏ hơn giá trị chứng bình thường 2 lần, thì mới tiến hành điều trị làm tan huyết khối. Trong khi truyền thuốc, sự giảm nồng độ plasminogen và fibrinogen cũng như sự tăng nồng độ sản phẩm giáng hóa của fibrin/fibrinogen (2 yếu tố kéo dài thời gian đông máu), chứng tỏ có hiện tượng làm tan huyết khối. Vì vậy, hiệu quả điều trị bằng phương pháp này có thể được chứng minh bằng cách đo TT, thời gian cephalin - kaolin, TP hay nồng độ fibrinogen khoảng 4 giờ sau khi dùng thuốc. Nếu dùng heparin sau khi truyền streptokinase thì TT và thời gian cephalin - kaolin phải ít hơn giá trị chứng bình thường 2 lần.

Thời kỳ mang thai

Chưa có những công trình nghiên cứu về streptokinase trên quá trình sinh sản của súc vật. Chưa thấy có nguy cơ trực tiếp hay gián

tiếp quan trọng nào của thuốc trên bào thai. Về lý thuyết có thể xảy ra những tổn hại cho thai do điều trị, song không thấy báo cáo về thai bị xuất huyết hoặc quái thai do streptokinase vì thuốc truyền qua nhau thai rất ít. Mẫn cảm của trẻ sơ sinh đối với streptokinase do kháng thể có ở tử cung chỉ có nguy cơ khi bản thân đứa trẻ bắt buộc phải điều trị. Tác dụng điều trị làm tan huyết khối trên sự bám nhau thai ở thời kỳ đầu của thai kỳ chưa được chứng minh, nhưng trên thực tế không thấy tăng nguy cơ vỡ màng ối sớm, đẻ non hay xuất huyết nhau thai. Tuy nhiên, để đề phòng bong nhau thai sớm, không nên dùng streptokinase trong 18 tuần đầu của thai kỳ và trong thời gian có thai chỉ nên điều trị bằng streptokinase khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu về vấn đề này. Do bản chất của các chỉ định dùng thuốc và do nửa đời rất ngắn (khoảng 23 phút đối với phức hợp streptokinase - plasminogen) cho nên có cơ hội dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú và tiềm năng tiếp xúc với thuốc của trẻ đang bú là rất ít.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Huyết học: Chảy máu hay rỉ máu từ những vết mổ hay kim chọc. Xuất huyết nhỏ có thể xảy ra, chủ yếu ở những vị trí bị tổn thương. Xuất huyết nội tạng nặng ở đường tiêu hóa (kể cả xuất huyết gan), sinh dục, tiết niệu, sau màng bụng hoặc các vị trí trong não và đã dẫn đến tử vong.

Sốt: Có thể tăng nhiệt độ cơ thể lên 0,8°C hoặc cao hơn. Rét run, có thể kèm theo tình trạng sốt.

Tim mạch: Hạ huyết áp, đôi khi nặng, xảy ra trong khi truyền tĩnh mạch, không phải thứ phát sau xuất huyết hay sau phản ứng phản vệ. Hạ huyết áp thường chỉ tạm thời và có thể do tốc độ truyền streptokinase gây ra.

Loạn nhịp tim: Loạn nhịp nhĩ và/hoặc thất liên quan đến tưới máu trở lại. Loạn nhịp có liên quan nhất đến tưới máu trở lại bao gồm nhịp riêng tâm thất tăng, phức bộ thất sớm; ít gặp hơn là rung thất, phức bộ nhĩ sớm, rung nhĩ, nhịp bộ nối nhịp nhanh thất và nhịp chậm xoang.

Tắc mạch do cholesterol: Mảng tím xanh hình lưới dưới da, tím đầu ngón chân, suy thận cấp…

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Dị ứng bao gồm: Đỏ mặt hay đỏ da, đau đầu, đau cơ, buồn nôn, phát ban ở da, mày đay hoặc ngứa, khó thở hoặc thở khò khè.

Máu: Xuất huyết dưới da (thâm tím da), nghẽn mạch do cholesterol.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Dị ứng nặng hay phản ứng phản vệ (sắc mặt thay đổi, thở gấp hay không đều, phù kiểu dị ứng ở mí mắt, mặt, miệng, môi hay lưỡi, sưng húp ở mí mắt hoặc sưng quanh mắt, thở ngắn hơi, thở không đều, tức thở, phát ban ở da, mày đay, và/hoặc ngứa) cũng có thể bị sốc phản vệ, tụt huyết áp.

Hô hấp: Suy hô hấp.

Các hiện tượng khác: Viêm tĩnh mạch gần chỗ tiêm truyền, phù phổi không do tim, bệnh đa rễ thần kinh, tăng transaminase huyết thanh tạm thời.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể điều trị ADR bằng các thuốc kháng histamin và corticoid; đôi khi các thuốc này được dùng kèm với streptokinase để làm giảm nguy cơ của những phản ứng đó. Khi có hiện tượng phản vệ có thể dùng adrenalin.

Khi bị nhịp tim chậm, nếu cần có thể dùng atropin.

Loạn nhịp do tưới máu trở lại: Có thể dùng 1 thuốc chống loạn nhịp thích hợp như lidocain hoặc procainamid. Đối với nhịp nhanh thất hoặc rung thất: Đánh sốc tim nếu cần.

Hạ huyết áp đột ngột khi truyền nhanh: Giảm tốc độ truyền; dùng dung dịch tăng thể tích máu (trừ dextran), atropin và/hoặc dopamin nếu lâm sàng cho phép.

Sốt cao: Dùng paracetamol nếu cần; không dùng aspirin.

Khi bị xuất huyết nặng không kiểm soát được, cần phải ngừng truyền streptokinase ngay. Dùng acid tranexamic, acid aminocaproic hay aprotinin có thể có lợi trong trường hợp này. Điều trị thay thế bằng khối hồng cầu có thể thích hợp hơn máu toàn phần; cũng có thể dùng các chế phẩm của yếu tố VIII. Tăng thể tích máu có thể cần thiết, nhưng không nên dùng dextran do có tác dụng ức chế tiểu cầu.

Liều lượng và cách dùng

Pha thuốc: Nên thêm từ từ dung môi vào lọ chứa streptokinase, để nghiêng và quay tròn nhẹ nhàng, tránh lắc vì có thể tạo bọt. Dung dịch này có thể pha loãng thêm sau.

Đối với huyết khối động mạch vành và nhồi máu cơ tim: Sau khi khởi đầu triệu chứng của bệnh, cho dùng streptokinase càng sớm càng tốt, tốt nhất trong vòng 3 - 6 giờ. Có thể truyền tĩnh mạch hay truyền động mạch vành.

Theo đường tĩnh mạch: Truyền 1 500 000 đvqt trong vòng 60 phút.

Theo đường động mạch vành: Khởi đầu dùng một liều lớn 15 000 - 20 000 đvqt (trong giới hạn 10 000 - 30 000 đvqt) pha loãng vào một thể tích nhỏ dịch pha loãng thích hợp, rồi đưa vào đúng động mạch vành bị huyết khối trong thời gian từ 15 giây đến 2 phút, sau đó duy trì liều 2 000 - 4 000 đvqt/phút trong 60 phút.

Đối với tắc nghẽn mạch phổi, huyết khối tĩnh mạch sâu, huyết khối và tắc động mạch: Sau khi khởi đầu tình trạng huyết khối, cho dùng streptokinase càng sớm càng tốt, tốt nhất trong vòng 7 ngày. Liều 250 000 đvqt cần được đưa vào trong 30 phút nhằm trung hòa các kháng thể kháng liên cầu khuẩn. Sau đó truyền liều duy trì 100 000 đvqt/giờ, trong 24 - 72 giờ để điều trị nghẽn mạch phổi (thường là 24 giờ) hay huyết khối hoặc nghẽn động mạch, hoặc trong 72 giờ để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu. Nếu sau 4 giờ điều trị không có sự thay đổi đáng kể của chỉ số TT, hay bất kỳ chỉ số tan huyết nào khác so với mức chứng bình thường là có hiện tượng kháng streptokinase và nên ngừng thuốc ngay.

Trường hợp tắc ống nối động tĩnh mạch ở người bệnh lọc máu thận nhân tạo: Trước khi dùng streptokinase nên cố gắng làm sạch ống nối bằng cách cẩn thận bơm dung dịch muối có heparin. Nếu không thành công có thể sử dụng streptokinase sau khi các thuốc chống đông điều trị trước đã hết tác dụng. Thủ thuật thông thường là truyền 250 000 đvqt streptokinase trong 2 ml dung dịch vào mỗi nhánh của ống nối bị tắc trong 25 - 35 phút qua một dụng cụ truyền định lượng. Kẹp các nhánh ống thông trong 2 giờ và theo dõi chặt chẽ người bệnh để phát hiện những ADR. Sau 2 giờ, hút các chất trong các nhánh ống thông vừa được tiêm truyền ra và bơm rửa bằng dung dịch muối sinh lý, rồi nối ống thông lại.

Tương tác thuốc

Tương tác của streptokinase với các thuốc khác chưa được nghiên cứu kỹ.

Các thuốc chống đông và kháng tiểu cầu: Dùng streptokinase kết hợp với các thuốc chống đông và/hoặc các chất ức chế tiểu cầu được chỉ định để phòng ngừa hiện tượng tắc nghẽn sau khi làm tan huyết khối ở động mạch vành. Tuy nhiên do phương pháp điều trị này chưa được chứng minh có ích lợi rõ rệt và có thể gây tăng nguy cơ biến chứng do xuất huyết, cho nên vẫn cần phải theo dõi cẩn thận.

Các thuốc có ảnh hưởng tới chức năng tiểu cầu: Trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp, người ta đã chứng minh aspirin có tác dụng

làm giảm tỷ lệ nhồi máu lại và giảm cơn đột quỵ. Dùng kết hợp streptokinase với aspirin làm tăng chút ít nguy cơ bị xuất huyết nhỏ nhưng không tỏ ra làm tăng tỷ lệ xuất huyết lớn. Vì vậy nếu kết hợp điều trị streptokinase với aspirin hoặc các thuốc có ảnh hưởng tới chức năng của tiểu cầu (như dipyridamol) thì người bệnh phải được theo dõi cẩn thận để phát hiện xuất huyết.

Các thuốc chống tiêu sợi huyết: Tác dụng hoạt hóa plasminogen của streptokinase bị ức chế bởi các chất chống tiêu sợi huyết như acid aminocaproic. Các thuốc này được dùng để chống lại tác dụng làm tiêu fibrin của streptokinase.

Độ ổn định và bảo quản

Bột streptokinase dùng để tiêm phải được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C. Dung dịch streptokinase ổn định nhất ở pH 6 - 8. Nên pha chế ngay trước khi dùng bằng dung dịch dextrose tiêm 5% hoặc tốt nhất bằng dung dịch natri clorid 0,9%. Nếu không dùng ngay sau khi pha chế phải để dung dịch ở nhiệt độ 2 - 4 ^{o}C trong tủ lạnh. Tuy ở nhiệt độ này dung dịch ổn định được ít nhất 24 giờ, song vẫn nên tiêm tĩnh mạch ngay. Nếu không dùng trong vòng 8 giờ sau khi pha nên bỏ dung dịch đi. Hiện tượng lên bông nhẹ (được miêu tả là những sợi mảnh, mờ trong) có thể xảy ra sau khi pha. Tránh lắc dung dịch sau khi pha vì có thể tăng tủa bông hoặc tạo bọt. Có thể dùng dung dịch thuốc lên bông nhẹ, nhưng nếu lên bông nhiều phải vứt bỏ.

Tương kỵ

Streptokinase tương kỵ với dextran. Không cho thêm bất kỳ chất nào khác vào vật đựng dung dịch streptokinase hay cùng tiêm truyền vào một tĩnh mạch.

Quá liều và xử trí

Quá liều làm tăng nguy cơ gây ADR và tác dụng phụ.

Điều trị quá liều: Xem phần Hướng dẫn cách xử trí ADR.

Thông tin qui chế

Streptokinase có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

ST-Pase; Streptase; Streptoken.

STREPTOMYCIN

Tên chung quốc tế: Streptomycine.

Mã ATC: A07AA04, J01GA01.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ thuốc bột dạng muối sulfat để pha tiêm: 1 g (tính theo streptomycin base).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Streptomycin là một kháng sinh nhóm aminoglycosid, dẫn xuất từ *Streptomyces griseus* có tác dụng diệt khuẩn, bằng cách ngăn cản quá trình tổng hợp bình thường protein của vi khuẩn.

Phổ kháng khuẩn của streptomycin bao gồm vi khuẩn Gram âm hiếu khí và một số vi khuẩn Gram dương; streptomycin không có tác dụng với vi khuẩn yếm khí. Streptomycin có hoạt tính đặc biệt chống *M. tuberculosis* và *M. bovis*. Streptomycin cũng có hoạt tính chống một số vi khuẩn Gram dương và Gram âm hiếu khí như: *Brucella, Francisella tularensis, Yersinia pestis, Calymmatobacterium granulomatis, Escherichia coli, Proteus* spp., *Aerobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Enterococci faecalis, Streptococus viridans, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenza.*

Các chủng trực khuẩn Gram âm và cầu khuẩn Gram dương kháng streptomycin đã xuất hiện, làm hạn chế áp dụng điều trị của streptomycin. Nhiều chủng thường nhạy cảm với streptomycin nhưng sau vài ngày hoặc vài tuần điều trị đã trở nên kháng. Hầu hết các chủng *Pseudomonas aeruginosa* kháng streptomycin. Vi khuẩn kháng framycetin, kanamycin, neomycin và paromomycin thường xuất hiện kháng chéo với streptomycin, mặc dù các chủng kháng streptomycin đôi khi đáp ứng với một trong các thuốc trên. Do kháng thuốc rộng nên thường không dùng streptomycin trong các bệnh nhiễm khuẩn do Gram âm hiếu khí thông thường nữa. Hiện nay streptomycin được dùng phối hợp cùng các thuốc chống lao khác để điều trị bệnh lao; phối hợp với các thuốc kháng khuẩn khác để điều trị các bệnh do *Mycobacteria* khác hoặc một số bệnh nhiễm khuẩn khác.

Dược động học

Một giờ sau khi tiêm bắp 1 g streptomycin (dạng muối sulfat), nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt khoảng 25 - 50 microgam/ml và giảm dần khoảng 50% sau 5 - 6 giờ. Nửa đời của streptomycin khoảng 2,5 giờ. Streptomycin phân bố vào hầu hết các mô và dịch cơ thể, trừ não. Nồng độ đáng kể trong dịch màng phổi và hang lao, nồng độ thấp trong dịch não tủy ngay cả khi màng não bị viêm. Streptomycin thấm qua màng nhau thai, nồng độ ở dây rốn tương đương trong máu mẹ. Một lượng nhỏ streptomycin phân bố vào sữa. Khoảng 34% streptomycin liên kết với protein huyết tương. Streptomycin thải trừ nhanh qua lọc cầu thận; ở người bệnh có chức năng thận bình thường khi dùng liều 600 mg streptomycin có khoảng 29 - 89% thải trừ nguyên dạng ra nước tiểu trong 24 giờ. Nửa đời thải trừ từ 4 - 10 giờ ở trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non; 2 - 4,7 giờ ở người lớn, kéo dài hơn ở người bị suy thận (50 - 111 giờ với người suy thận nặng), có thể dài hơn nữa nếu suy giảm cả chức năng thận và gan. Bất kỳ một sự suy giảm chức năng lọc cầu thận nào đều dẫn đến giảm thải trừ thuốc và làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương và trong các tổ chức. Khoảng 1% thuốc thải trừ qua mật. Một lượng nhỏ (< 1%) streptomycin thải trừ qua nước bọt, mồ hôi, nước mắt.

Streptomycin được loại bỏ bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Lao: Streptomycin được dùng kết hợp với isoniazid, rifampicin, ethambutol để điều trị lao.

Lao phổi cấy đờm có vi khuẩn lao tái phát, điều trị thất bại hoặc *M. tuberculosis* kháng isoniazid và/hoặc rifampicin hoặc khi không dung nạp được các thuốc hàng đầu: Streptomycin được coi là thuốc hàng thứ 2 được sử dụng trong phác đồ nhiều thuốc kéo dài tối thiểu 6 tháng (26 tuần). Streptomycin không còn được khuyến cáo dùng thay thế ethambutol trong các phác đồ điều trị ban đầu, trừ khi chủng lao được biết nhạy cảm với thuốc.

Nhiễm *Mycobacteria* khác: Streptomycin cũng được dùng kết hợp với các thuốc kháng khuẩn khác trong điều trị bệnh do *Mycobacteria* khác gây ra.

Bệnh tularemia (do *Francisella tularensis)*, dịch hạch (do *Yersinia pestis)*: Hầu hết các nhà lâm sàng cho rằng streptomycin là thuốc được lựa chọn để điều trị cả hai bệnh này.

Bệnh Brucella: Streptomycin phối hợp với tetracyclin hoặc doxycyclin.

Bệnh Melioidosis (do nhiễm khuẩn *Burkholderia mallei*): Streptomycin phối hợp với tetracyclin hoặc cloramphenicol.

Bệnh u hạch bẹn và hạ cam (granuloma inguinale và chancroid): Streptomycin dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống nhiễm khuẩn khác.

Viêm màng trong tim: Streptomycin phối hợp với ampicilin, penicilin G, vancomycin thường có hiệu quả trong điều trị viêm màng trong tim do *Enterococcus.*Viêm màng trong tim do

Viridans Streptococci hoặc *S. bovis,* dùng streptomycin phối hợp với penicilin G nhưng hiện nay streptomycin được thay thế bằng gentamicin kết hợp với penicilin G.

Streptomycin cũng được dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống nhiễm khuẩn khác trong điều trị viêm đường tiết niệu, hô hấp và nhiễm khuẩn khác. Tuy nhiên, streptomycin chỉ được dùng khi vi khuẩn nhạy cảm với streptomycin và khi những thuốc chống nhiễm khuẩn khác không hiệu quả hoặc chống chỉ định.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với streptomycin hoặc với các aminoglycosid khác (mẫn cảm chéo) hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhược cơ.

Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Dùng streptomycin liều cao kéo dài gây tai biến độc với tiền đình - ốc tai gây ù tai hoặc gây điếc vĩnh viễn không hồi phục. Khởi đầu và định kỳ làm test kích thích nóng lạnh ở tai và kiểm tra thính lực khi điều trị bằng streptomycin dài ngày. Khi có biểu hiện ù tai, đánh trống tai hoặc cảm giác điếc ở tai cần thiết phải kiểm tra thính lực hoặc kết thúc đợt điều trị hoặc cả hai.

Cẩn thận với người dùng streptomycin để tránh phản ứng mẫn cảm ở da thường xuất hiện vào tuần thứ 2 và 3. Cũng như mọi chế phẩm tiêm bắp, chỉ tiêm streptomycin vào những cơ lớn và cẩn thận để giảm thiểu khả năng gây thương tổn thần kinh ngoại biên.

Hết sức thận trọng để chọn liều thích hợp với người bệnh suy thận.

Với người tăng urê huyết trầm trọng, một liều đơn có thể tạo nồng độ thuốc cao trong máu vài ngày và có thể tích lũy gây độc trên tai.

Khi điều trị dài ngày bằng streptomycin, kiềm hóa nước tiểu có thể giảm thiểu hoặc ngăn ngừa kích ứng thận.

Nồng độ đỉnh của streptomycin trong huyết thanh cao hơn 40 - 50 microgam/ml có thể gây nhiễm độc. Tránh dùng nồng độ kéo dài cao hơn 20 microgam/ml.

Trẻ em không được dùng streptomycin vượt quá liều đã khuyến cáo, vì đã gặp hội chứng ức chế TKTW ở trẻ dùng quá liều.

Trong điều trị bệnh hoa liễu như bệnh u hạch bẹn hoặc hạ cam, nếu nghi ngờ có kèm theo giang mai, phải thực hiện một số xét nghiệm thích hợp như thử nghiệm soi xoắn khuẩn trên kính hiển vi nền đen trước khi bắt đầu điều trị và thực hiện kiểm tra huyết thanh hàng tháng, trong ít nhất 4 tháng.

Cũng như các kháng sinh khác, dùng thuốc này có thể gây phát triển các vi sinh vật không nhạy cảm, kể cả nấm. Nếu có bội nhiễm, phải thực hiện liệu pháp thích hợp.

Streptomycin có thể gây phản ứng viêm da nặng ở người nhạy cảm nên những người thường xuyên tiếp xúc với thuốc (dược sỹ, y tá,..) nên sử dụng phương tiện bảo hộ (mặt nạ, găng tay cao su). Tránh sử dụng streptomycin tại chỗ và dạng hít.

Thời kỳ mang thai

Streptomycin gây thương tổn bào thai ở người mang thai, vì streptomycin qua nhau thai rất nhanh, vào tuần hoàn thai nhi và dịch nước ối; nồng độ thuốc ở các mô này thường ít hơn 50% nồng độ trong huyết thanh mẹ.

Vài trường hợp được thông báo về độc tính trên tai của streptomycin ở trẻ em do mẹ đã điều trị lao bằng streptomycin; trẻ sơ sinh bị điếc với phản xạ ốc tai - mi mắt âm tính. Ngoài thương tổn đối với dây thần kinh số 8, không có những dị tật bẩm sinh khác do dùng streptomycin gây nên. Dùng streptomycin ở 3 tháng đầu thai kỳ có thể gây điếc ở trẻ.

Thời kỳ cho con bú

Streptomycin thải qua sữa mẹ với lượng nhỏ. Tuy nhiên, streptomycin được hấp thu kém qua đường tiêu hóa, nên không thấy thông báo có vấn đề ở trẻ đang bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Cũng như các aminoglycosid khác, ADR quan trọng nhất là độc với tai, do tổn thương dây thần kinh ốc tai và tổn thương dây tiền đình gây chóng mặt, chẹn dẫn truyền thần kinh - cơ, phản ứng quá mẫn và ít gây độc cho thận hơn so với các aminoglycosid khác.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tai: Khả năng độc đối với tiền đình ở trẻ em cao hơn người lớn. Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, yếu tố chủ yếu liên quan đến độc tính là liều dùng hàng ngày và tổng liều điều trị trong một thời gian nhất định. Khoảng 30% tai biến trên tiền đình xảy ra khi dùng liều 1 g/ngày trong 4 tháng, 5 - 15% trường hợp suy giảm khả năng nghe. Không nên dùng streptomycin quá 60 g tức 60 liều trong 2 tháng điều trị.

Chẹn dẫn truyền thần kinh - cơ: Rối loạn thị lực (gặp ở 50% trường hợp), viêm dây thần kinh thị giác, dị cảm (thường xảy ra quanh mồm và cũng có ở các vùng khác trên mặt và tay), viêm dây thần kinh ngoại biên.

Phản ứng dị ứng: Ngoại ban da (xảy ra ở 5% người bệnh 7 - 9 ngày sau mũi tiêm đầu tiên), ban đỏ, sốt, mày đay, phù Quincke, tăng bạch cầu ưa eosin, hoại tử thượng bì nhiễm độc, viêm da tróc da.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh và giác quan: Mất khứu giác một phần hoặc toàn bộ (sau điều trị một thời gian dài), viêm rễ thần kinh, viêm tủy và những biến chứng thần kinh khác. Ở bệnh nhân suy thận, nguy cơ phản ứng độc thần kinh cao hơn.

Chẹn dẫn truyền thần kinh - cơ: Ức chế hô hấp, đau khớp, yếu cơ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh và giác quan: Mất tập trung tinh thần nhất thời.

Dị ứng: Hội chứng Stevens - Johnson, thiếu máu tan máu, suy thận, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm toàn bộ huyết cầu, thiếu máu không tái tạo, mất bạch cầu hạt ...

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Tim mạch: Giảm huyết áp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Độc tính của streptomycin liên quan chủ yếu đến liều dùng hàng ngày và tổng liều điều trị trong một thời gian nhất định. Thông thường, nồng độ đỉnh trong huyết tương nên duy trì ở mức giữa 15 và 40 microgam/ml và nồng độ đáy phải dưới 3 - 5 microgam/ml; ở Vương quốc Anh, nồng độ đáy trong huyết tương được khuyến cáo không được vượt quá 1 microgam/ml ở người bệnh trên 50 tuổi hoặc người có tổn thương thận. Tổng liều tích lũy vượt quá 100 g có thể gây tỷ lệ ADR cao hơn và chỉ được vượt trong một số trường hợp đặc biệt.

Khi thấy xuất hiện ADR, thì ngừng ngay điều trị bằng streptomycin.

Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu, nên xử trí quá liều và phản ứng độc của streptomycin là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Các biện pháp gồm:

Thẩm tách thận nhân tạo hoặc thẩm tách màng bụng để loại streptomycin ở người suy thận.

Dùng thuốc kháng cholinesterase, muối calci, hoặc dùng liệu pháp hỗ trợ hô hấp bằng máy, điều trị chẹn dẫn truyền thần kinh - cơ, gây yếu cơ hô hấp và ức chế hoặc liệt hô hấp (ngừng thở).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Streptomycin không được hấp thu qua đường ruột nên phải dùng đường tiêm bắp.

Streptomycin dùng tiêm bắp dưới dạng muối sulfat (streptomycin sulfat). Liều lượng tính theo streptomycin base.

Bột streptomycin hòa tan vào dung môi thích hợp (nước cất pha tiêm, natri clorid đẳng trương) trước khi dùng.

Streptomycin sulfat chỉ được dùng tiêm bắp sâu vào vùng cơ lớn. Ở người lớn, vị trí tiêm thích hợp nhất là phần tư mông trên - ngoài hoặc mặt giữa - bên cơ đùi hoặc cơ delta. Ở trẻ em, tốt nhất là tiêm vào mặt giữa bên cơ bắp đùi.

Chỉ tiêm vào cơ delta khi cơ này phát triển tốt như ở một số người lớn và trẻ lớn và phải thận trọng khi tiêm để tránh tổn hại dây thần kinh quay. Không được tiêm bắp vào vùng dưới và 1/3 giữa cánh tay. Cũng như tất cả những khi tiêm bắp, phải hút để tránh tiêm vô ý vào một mạch máu. Phải thay đổi vùng tiêm.

Nếu không dung nạp được tiêm bắp, có thể truyền tĩnh mạch qua một ống thông (catheter) luồn qua một tĩnh mạch ngoại biên hay trung tâm, dung dịch streptomycin chứa 12 - 15 mg/kg trong 100 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, truyền trong 30 - 60 phút.

Liều dùng:

Điều trị lao và các bệnh do Mycobacteria khác:

Không được dùng đơn độc streptomycin. Khi dùng hàng ngày trong một phác đồ điều trị lao, chỉ tiêm streptomycin trong vài tháng đầu, còn những thuốc khác vẫn phải tiếp tục cho hết liệu trình. Liều thường dùng ở người lớn là 15 mg/kg/ngày (tối đa 1 g). Liều giới hạn tới 10 mg/kg/ngày, liều tối đa nên giảm tới 500 - 750 mg/ngày cho người lớn trên 40 tuổi hoặc người có cân nặng dưới 50 kg. Với trẻ em, liều 15 mg/kg (tối đa 1 g), 1 lần/ngày. Theo giới thiệu của Tổ chức Y tế thế giới, liều cho trẻ em là 12 - 18 mg/kg, 1 lần/ngày. Ở người cao tuổi, dùng liều thấp hơn tùy theo tuổi, chức năng thận và chức năng dây thần kinh số 8. Khi dùng liệu pháp gián cách, liều thường dùng ở người lớn và trẻ em là 25 - 30 mg/kg (tối đa là 1,5 g), 2 - 3 lần/tuần. Theo Tổ chức Y tế thế giới, liều cho trẻ em là 12 - 18 mg/kg, 3 lần/tuần.

Streptomycin thường được tiêm bắp mỗi ngày một lần.

Bệnh tularemia:

Liều thường dùng ở người lớn là 10 - 15 mg/kg mỗi 12 giờ (tối đa 2 g/ngày), tiêm trong 7 - 14 ngày hoặc cho đến khi người bệnh hết sốt trong 5 - 7 ngày.

Người cao tuổi: 10 mg/kg/ngày, không quá 750 mg/ngày; khoảng cách chia liều nên điều chỉnh đối với người suy thận; một số thầy thuốc gợi ý không dùng quá 5 ngày/tuần hoặc nên dùng 20 - 25 mg/kg/liều, 2 lần/tuần.

Liều cho trẻ em là 30 mg/kg/ngày, chia 2 - 3 lần; dùng trong 10 ngày.

Bệnh Brucella:

Phối hợp với tetracyclin hoặc doxycyclin. Liều thường dùng ở người lớn là 1 g/ngày trong 14 - 21 ngày.

Liều cho trẻ em (từ 1 tháng đến 18 tuổi): 5 - 10 mg/kg, cách 6 giờ hoặc tổng liều hàng ngày có thể chia làm 2 - 3 lần.

Viêm màng trong tim do Streptococcus nhạy cảm với penicilin (nhóm viridans).

Khi phối hợp với penicilin, liều streptomycin thường dùng ở người lớn là 1 g, mỗi ngày 2 lần trong 1 tuần, sau đó là 500 mg, mỗi ngày 2 lần cho tuần tiếp theo. Người bệnh trên 60 tuổi dùng liều 500 mg, mỗi ngày 2 lần, trong 2 tuần.

Viêm màng trong tim do Enterococcus:

Phối hợp với penicilin, liều streptomycin thường dùng ở người lớn là 1 g, mỗi ngày 2 lần, trong 2 tuần, sau đó dùng liều 500 mg, mỗi ngày 2 lần trong 4 tuần. Nếu nhiễm độc tai, có thể phải ngừng streptomycin trước khi hoàn thành liệu trình 6 tuần.

Nhiễm khuẩn vừa và nặng do các vi khuẩn nhạy cảm: Liều streptomycin thường dùng ở người lớn là 1 - 2 g/ngày, phân liều cách nhau 6 - 12 giờ/lần, tổng liều không quá 2 g/ngày. Trẻ em có thể dùng 20 - 40 mg/kg/ngày, phân liều cách nhau 6 - 12 giờ/lần trong 3 - 7 ngày. Với trẻ sơ sinh dùng liều 7,5 mg/kg, cứ 12 giờ/lần.

Khi có thể, phải giám sát thường xuyên nồng độ đỉnh và đáy của streptomycin trong huyết thanh và điều chỉnh liều để duy trì nồng độ mong muốn trong huyết thanh, đặc biệt khi có các yếu tố như tuổi cao, suy thận, thời gian điều trị dài có thể bị nhiễm độc. Nồng độ đỉnh và đáy trong huyết thanh không được vượt quá 20 - 30 microgam/ml và 5 microgam/ml (dưới 1 microgam/ml ở người suy thận hoặc người trên 50 tuổi). Nồng độ đỉnh trong huyết thanh của streptomycin lớn hơn 40 - 50 microgam/ml có thể liên quan đến độc tính.

Với người suy thận:

Giám sát chặt nồng độ đỉnh trong huyết thanh. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh không được quá 20 - 25 microgam/ml. Nếu không xác định được nồng độ thuốc trong huyết thanh, thì có thể điều chỉnh liều dựa trên hệ số thanh thải creatinin. Liều nạp ban đầu được khuyến cáo là 1 g, các liều sau được gợi ý như sau:

Cl_{cr} (ml/phút)	Liều lượng
50 - 80	7,5 mg/kg cho 24 giờ.
10 - 50	7,5 mg/kg cho 24 - 72 giờ.
<10	7,5 mg/kg cho 72 - 96 giờ.

Với những bệnh nhân phải lọc máu ngoài thận và thẩm phân màng bụng: Điều chỉnh liều sau thẩm phân.

Tương tác thuốc

Độc tính với thính giác tăng lên nếu dùng streptomycin cùng với acid ethacrynic, furosemid, manitol và có thể các thuốc lợi tiểu khác.

Streptomycin có thể làm tăng tác dụng và độc tính của carboplatin, colistimethat, cyclosporin, gali nitrat, thuốc chẹn thần kinh cơ.

Một số thuốc như amphotericin B, capreomycin, cephalosphorin (thế hệ 2, 3 và 4), cisplatin, thuốc chống viêm phi steroid, vancomycin có thể làm tăng tác dụng/độc tính của streptomycin.

Một số vắc xin: BCG, thương hàn bị giảm tác dụng khi dùng với streptomycin.

Các penicilin có thể làm giảm tác dụng/ độc tính của streptomycin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản lọ bột pha tiêm ở nhiệt độ dưới 40 ^{o}C, tốt nhất là 15 - 30 ^{o}C, tránh ánh sáng. Sau khi pha, dung dịch ổn định ít nhất 2 ngày ở nhiệt độ phòng hoặc 14 ngày nếu để ở 2 - 8 ^{o}C (tùy theo nhà sản xuất).

Tương kỵ

Streptomycin tương kỵ với acid và kiềm.

Quá liều và xử trí

Quá liều làm tăng độc tính với thính giác. Điều trị quá liều, xem phần "Hướng dẫn cách xử trí ADR".

Thông tin qui chế

Streptomycin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Mystrep; Strepto-Fatol; Trepmycin; Tsar Streptomycin.

SUCRALFAT

Tên chung quốc tế: Sucralfate.

Mã ATC: A02BX02.

Loại thuốc: Thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày; điều trị loét dạ dày, tá tràng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1 g/viên.

Hỗn dịch: 0,5 g và 1 g/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sucralfat là một muối nhôm của sulfat disacarid, dùng điều trị ngắn ngày loét hành tá tràng, dạ dày. Thuốc có tác dụng tại chỗ (ổ loét) hơn là tác dụng toàn thân. Khi có acid dịch vị, thuốc tạo thành một phức hợp giống như bột hồ dính vào vùng niêm mạc bị tổn thương. Sucralfat không trung hòa nhiều độ acid dạ dày. Liều điều trị của sucralfat không có tác dụng kháng acid, tuy vậy khi bám dính vào niêm mạc dạ dày - tá tràng, tác dụng trung hòa acid của sucralfat có thể trở thành quan trọng để bảo vệ tại chỗ loét. Thuốc có ái lực mạnh (gấp 6 - 7 lần so với niêm mạc dạ dày bình thường) đối với vùng loét và ái lực đối với loét tá tràng lớn hơn loét dạ dày. Sucralfat đã tạo ra một hàng rào bảo vệ ổ loét. Hàng rào này đã ức chế tác dụng tiêu protein của pepsin bằng cách ngăn chặn pepsin gắn vào albumin, fibrinogen… có trên bề mặt loét. Hàng rào này cũng ngăn cản khuyếch tán trở lại của các ion H^+ bằng cách tương tác trực tiếp với acid ở trên bề mặt ổ loét. Sucralfat cũng hấp thụ các acid mật, ức chế khuyếch tán trở lại acid glycocholic và bảo vệ niêm mạc dạ dày không bị tổn hại do acid taurocholic. Tuy nhiên tác dụng của sucralfat đối với acid mật trong điều trị loét dạ dày tá tràng chưa rõ ràng. Sucralfat được coi là thuốc bảo vệ tế bào niêm mạc đường tiêu hóa với ý nghĩa là đã tạo một hàng rào ở ổ loét để bảo vệ ổ loét không bị pepsin, acid và mật gây loét và do đó ổ loét có thể liền được. Thuốc được coi là thuốc bảo vệ tế bào niêm mạc đường tiêu hóa.

Thuốc xuất hiện tác dụng sau 1 - 2 giờ và thời gian tác dụng tới 6 giờ.

Dược động học:

Hấp thu: Thuốc hấp thu rất ít (< 5%) qua đường tiêu hóa. Hấp thu kém có thể do tính phân cực cao và độ hòa tan thấp của thuốc trong dạ dày.

Phân bố: Chưa xác định được.

Chuyển hóa: Thuốc không chuyển hóa.

Thải trừ: 90% bài tiết vào phân, một lượng rất nhỏ được hấp thu và bài tiết vào nước tiểu dưới dạng hợp chất không đổi.

Chỉ định

Điều trị ngắn ngày (tới 8 tuần) loét tá tràng, loét dạ dày lành tính, viêm dạ dày mạn tính.

Phòng chảy máu dạ dày ruột khi loét do stress.

Viêm loét miệng do hóa trị liệu ung thư hoặc nguyên nhân khác do thực quản, dạ dày.

Viêm thực quản.

Dự phòng loét dạ dày tá tràng tái phát.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng

Dùng thận trọng ở người suy thận do nguy cơ tăng tích lũy nhôm trong huyết thanh; nhất là khi dùng dài ngày. Trường hợp suy thận nặng, nên tránh dùng.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được tác dụng có hại đến thai. Thuốc hấp thu rất ít qua đường tiêu hóa. Tuy nhiên, khi mang thai chỉ nên dùng thuốc trong trường hợp thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết sucralfat có bài tiết vào sữa hay không. Nếu có bài tiết vào sữa mẹ, lượng sucralfat cũng sẽ rất ít, vì thuốc được hấp thu vào cơ thể rất ít.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Táo bón.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn, nôn, đầy bụng, khó tiêu, đầy hơi, khô miệng.

Ngoài da: Ngứa, ban đỏ.

Thần kinh: Hoa mắt, chóng mặt, mất ngủ, buồn ngủ.

Các tác dụng phụ khác: Đau lưng, đau đầu.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Phản ứng quá mẫn: Ngứa, mày đay, phù Quincke, khó thở, viêm mũi, co thắt thanh quản, mặt phù to.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn của sucralfat ít gặp và cũng hiếm trường hợp phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Sucralfat nên uống vào lúc đói, uống trước bữa ăn hoặc trước khi đi ngủ.

Người lớn và trẻ em trên 15 tuổi:

Loét tá tràng, viêm dạ dày:

Uống 2 g/lần, mỗi ngày 2 lần (vào buổi sáng và trước khi đi ngủ) hoặc 1 g/lần, 4 lần/ngày (uống 1 giờ trước bữa ăn và trước khi đi ngủ), trong 4 đến 8 tuần, nếu cần có thể dùng tới 12 tuần. Liều tối đa 8 g/ngày.

Loét dạ dày lành tính:

Người lớn: 1 g/lần; ngày uống 4 lần.

Điều trị tiếp tục đến khi vết loét lành hẳn (kiểm tra bằng nội soi). Thường cần phải điều trị 6 - 8 tuần.

Nếu người bệnh có chứng cứ rõ ràng bị nhiễm *Helicobacter pylori*, cũng cần được điều trị để loại trừ vi khuẩn *H. pylori* tối thiểu bằng metronidazol và amoxicilin, phối hợp với sucralfat và với một thuốc chống tiết acid như thuốc ức chế H_2 histamin hay ức chế bơm proton.

Phòng tái phát loét tá tràng:

1 g/lần, ngày uống 2 lần. Điều trị không được kéo dài quá 6 tháng. Loét tá tràng tái phát là do vi khuẩn *Helicobacter pylori*; để loại trừ *Helicobacter pylori,* cần cho một đợt điều trị mới bằng sucralfat phối hợp với kháng sinh.

Phòng loét do stress:

Uống 1 g/lần, 4 lần/ngày. Liều tối đa 8 g/ngày.

Phòng chảy máu dạ dày ruột khi loét do stress.

Uống 1 g/lần, 6 lần/ngày. Liều tối đa 8 g/ngày.

Viêm loét miệng:

Hỗn dịch 1 g/10 ml, súc miệng và nhổ hoặc súc miệng và nuốt 4 lần/ngày.

Trẻ em < 15 tuổi:

Dự phòng loét do stress ở trẻ em đang điều trị tăng cường, điều trị loét tá tràng dạ dày lành tính ở trẻ em:

1 tháng - dưới 2 tuổi: 250 mg/lần, 4 - 6 lần/ngày.

2 - dưới 12 tuổi: 500 mg/lần, 4 - 6 lần/ngày.

12 - 15 tuổi: 1 g/lần, 4 - 6 lần/ngày.

Người suy thận: Muối nhôm được hấp thu rất ít (< 5%), tuy nhiên, thuốc có thể tích lũy ở người suy thận. Phải thận trọng khi dùng.

Tương kỵ

Có thể dùng các antacid cùng với sucralfat trong điều trị loét tá tràng để giảm nhẹ chứng đau. Nhưng không được uống cùng một lúc vì antacid có thể ảnh hưởng đến sự gắn của sucralfat trên niêm mạc. Nên dặn người bệnh uống antacid trước hoặc sau khi uống sucralfat 30 phút.

Các thuốc cimetidin, ranitidin, ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, digoxin, warfarin, phenytoin, theophylin, tetracyclin khi uống cùng với sucralfat sẽ bị giảm hấp thu. Vì vậy phải uống những thuốc này 2 giờ trước hoặc sau khi uống sucralfat.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 25 °C. Dạng hỗn dịch không để đóng băng.

Thông tin qui chế

Sucralfat có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Eftisucral; Fudophos; Gellux; Ikofate; Meyersucral; Miratex susp; Opesuma; Sarufone; Scratsuspension "Standard"; Sucrafar; Sucrahasan; Sucralfate; Sucramed; Sucrate gel; Sumatic; Sutra; Ul-Fate; Ulrika; Ventinat.

SULFACETAMID NATRI

Tên chung quốc tế: Sulfacetamide sodium.

Mã ATC: S01AB04.

Loại thuốc: Sulfonamid kháng khuẩn.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc nhỏ mắt 10% (5 ml, 15 ml), 15%, 30% (chứa một số thành phần khác như paraben, benzalkonium clorid).
Mỡ tra mắt 10% (3,5 g).
Dung dịch dùng ngoài, hỗn dịch dùng ngoài, gel dùng ngoài, xà phòng: 10% (170 ml, 340 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Sulfacetamid natri là một dẫn chất sulfonamid dễ tan trong nước, cho dung dịch trung tính nên ít kích ứng kết mạc hơn các sulfonamid khác và thường được dùng làm thuốc nhỏ mắt. Sulfacetamid natri thường có tác dụng kìm khuẩn, nhưng ở nồng độ rất cao có thể diệt khuẩn. Sulfonamid cản trở vi khuẩn sử dụng acid para-aminobenzoic (PABA) hoặc acid para-aminobenzoic glutamic trong quá trình sinh tổng hợp acid folic, cần thiết cho sự phát triển của các vi khuẩn nhạy cảm. Chỉ những vi khuẩn tự tổng hợp acid folic mới bị ức chế bởi sulfonamid; những vi khuẩn có khả năng sử dụng tiền chất của acid folic hoặc acid folic có sẵn thì không bị tác động bởi các sulfamid. Tác dụng chống vi khuẩn của sulfonamid bị giảm khi có máu hoặc mủ vì chúng có chứa acid para - aminobenzoic.
In vitro, sulfonamid có phổ tác dụng kháng khuẩn rộng chống vi khuẩn Gram dương (*Streptococcus, Pneumococcus*), vi khuẩn Gram âm (*Meningococcus, Gonococcus*, *E. coli, Shigella*)... và một số vi khuẩn khác bao gồm *Chlamydia trachomatis*. Tuy nhiên, những vi khuẩn trước đây nhạy cảm với sulfonamid, nay có tỷ lệ kháng ngày càng tăng, nên làm giảm khả năng sử dụng trong lâm sàng của thuốc này. Những vi khuẩn kháng với một sulfonamid thường kháng chéo với tất cả các sulfonamid. Những vi khuẩn kháng cao với sulfonamid thường kháng vĩnh viễn, nhưng trường hợp kháng nhẹ và trung bình thì có thể trở lại nhạy cảm.
Dược động học
Sulfonamid hấp thu không đáng kể qua niêm mạc, nhưng sau khi nhỏ dung dịch sulfacetamid 30% vào mắt thì một lượng nhỏ có thể được hấp thu vào giác mạc.

Chỉ định
Mắt: Điều trị và phòng viêm kết mạc, loét giác mạc và các nhiễm khuẩn nông ở mắt (viêm bờ mi) do những vi khuẩn nhạy cảm; đau mắt hột và các nhiễm khuẩn *Chlamydia* khác (phụ thêm cho liệu pháp sulfonamid uống hoặc tetracyclin uống).
Phòng nhiễm khuẩn sau khi lấy dị vật hoặc khi có tổn thương ở mắt.
Trên da: Viêm da nhờn có vảy, nhiễm khuẩn da, mụn trứng cá thông thường.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với sulfacetamid. Trẻ em dưới 2 tháng tuổi.

Thận trọng
Thuốc có thể bị mất tác dụng do mủ có chứa acid para-aminobenzoic. Thuốc mỡ có thể làm chậm lành biểu mô giác mạc. Thận trọng với những chế phẩm có chứa sulfid vì nó có thể gây phản ứng quá mẫn. Mẫn cảm chéo có thể xảy ra khi trước đó có dùng sulfonamid bằng các đường khác. Có thể làm các vi khuẩn không nhạy cảm kể cả nấm, phát triển quá mức.

Thời kỳ mang thai
Có thể dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Có thể dùng cho phụ nữ đang thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Khi dùng sulfacetamid tại chỗ trên mắt, có thể kích ứng tại chỗ, gây nóng rát hoặc xót, nhưng ít khi nặng đến nỗi phải ngừng thuốc. Sung huyết kết mạc hiếm xảy ra.

Liều lượng và cách dùng
Dùng cho mắt: Trẻ em trên 2 tháng tuổi và người lớn.
Thuốc mỡ 10% có thể bôi vào túi kết mạc dưới, 1- 4 lần/ngày và lúc đi ngủ. Một cách khác, thuốc mỡ được bôi vào buổi tối phối hợp với nhỏ thuốc ban ngày.
Dung dịch 10%: Nhỏ 1 - 2 giọt vào túi kết mạc dưới, có thể cách 2 - 3 giờ/lần, nhỏ suốt ngày, đêm ít hơn, khoảng cách liều kéo dài ra khi có đáp ứng điều trị, thời gian điều trị thường 7 - 10 ngày. Nếu dùng dung dịch 15%: Nhỏ 1 - 2 giọt vào túi kết mạc dưới, ban đầu cách nhau 1 - 2 giờ, về sau, khoảng cách dài ra, tùy theo đáp ứng của người bệnh. Với nhiễm khuẩn nặng, nhỏ 1 giọt dung dịch 30% vào túi kết mạc dưới, cách 2 giờ/1 lần, hoặc lâu hơn, phụ thuộc vào mức độ nhiễm khuẩn.
Bệnh mắt hột: Nhỏ 2 giọt dung dịch 10%, cách 2 giờ/1 lần, phối hợp với uống sulfonamid hoặc tetracyclin. Một cách khác: Bôi thuốc mỡ vào mỗi mắt, 2 lần mỗi ngày, trong 2 tháng, hoặc 2 lần mỗi ngày, trong 5 ngày đầu mỗi tháng, trong 6 tháng.
Trên da: Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:
Mụn trứng cá: Bôi một lớp mỏng lên vùng da bị bệnh, 2 lần/ngày.
Viêm da nhờn: Thường bôi thuốc lúc đi ngủ và để qua đêm. Nếu nặng, có thể bôi 2 lần/ngày. Thời gian điều trị 8 - 10 lần bôi; khoảng cách liều có thể tăng khi thấy giảm nổi ban. Bôi 1 hoặc 2 lần/tuần, hoặc cách tuần 1 lần để phòng nổi ban.
Nhiễm khuẩn da: Bôi 2 - 4 lần/ngày đến khi hết nhiễm khuẩn.

Tương tác thuốc
Không nên dùng đồng thời với gentamicin sulfat, vì có đối kháng *in vitro*. Không dùng đồng thời với các dẫn xuất của acid para-aminobenzoic.
Không dùng với chế phẩm có chứa bạc.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C, trong lọ, ống kín, tránh ánh sáng. Không được dùng các dung dịch sulfacetamid natri đã biến màu.

Tương kỵ
Sulfacetamid natri tương kỵ với các chế phẩm có chứa bạc. Có thể tạo tủa với kẽm sulfat, tùy thuộc vào nồng độ của thuốc.

Quá liều và xử trí
Không có thông tin về trường hợp quá liều.

Thông tin qui chế
Sulfacetamid natri có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.
Sulfacetamid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Sulfa - Minh Hải.

SULFASALAZIN

Tên chung quốc tế: Sulfasalazine.

Mã ATC: A07EC01.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 500 mg, viên bao tan trong ruột 500 mg.
Đạn trực tràng 500 mg.
Hỗn dịch uống 250 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sulfasalazin là hợp chất của sulfapyridin và acid 5-aminosalicylic. Sulfasalazin được coi là một tiền dược, do sau khi uống, liên kết diazo bị phân cắt bởi hệ vi khuẩn đường ruột tạo thành sulfapyridin và acid 5-aminosalicylic (mesalamin) là các chất có tác dụng kháng khuẩn và chống viêm tại chỗ. Hiệu quả điều trị ở ruột của sulfasalazin là do các chất chuyển hóa tạo ra ở đại tràng. ADR của sulfasalazin bao gồm cả ADR gây ra bởi sulfapyridin và mesalamin. Ngoài ra, tác dụng của thuốc có thể còn do tác động của sulfasalazin: Làm thay đổi kiểu vi khuẩn chí đường ruột, làm giảm *Clostridium* và *E. coli* trong phân, ức chế tổng hợp prostaglandin là chất gây ỉa chảy và tác động đến vận chuyển chất nhầy, làm thay đổi bài tiết và hấp thu dịch và chất điện giải ở đại tràng và/hoặc ức chế miễn dịch. Sulfasalazin góp phần làm giảm các hoạt tính viêm ở bệnh viêm khớp dạng thấp nhưng vai trò của thuốc và các chất chuyển hóa trong tác dụng này còn chưa được biết rõ; sulfasalazin thường được dùng đơn độc hoặc phối hợp với corticosteroid để điều trị viêm loét đại tràng đang hoạt động, bệnh Crohn đang hoạt động, đặc biệt ở đại tràng. Sulfasalazin cũng được dùng làm thuốc làm thay đổi bệnh (DMARD) để điều trị viêm khớp dạng thấp nặng hoặc tiến triển. Sulfasalazin không khuyến cáo dùng điều trị viêm khớp dạng thấp ở thiếu niên vì có thể gây ADR nghiêm trọng.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, khoảng 10 - 15% liều sufasalazin được hấp thu dưới dạng thuốc không chuyển hóa từ ruột non. Một tỷ lệ nhỏ sulfasalazin hấp thu được bài tiết qua mật vào ruột (tuần hoàn ruột - gan). Phần còn lại của liều uống sulfasalazin chuyển nguyên vẹn vào đại tràng, ở đây, liên kết diazo bị vi khuẩn chí ở đại tràng phân cắt thành sulfapyridin và mesalamin. Sulfapyridin được hấp thu nhanh ở đại tràng. Chỉ một lượng nhỏ mesalamin bị hấp thu ở đại tràng. Ở người cắt đại tràng cho thấy 60 - 90% tổng liều được chuyển hóa theo cách này, nhưng mức độ chuyển hóa phụ thuộc vào cả hai hoạt tính của hệ vi khuẩn chí ở ruột và tốc độ chuyển vận của thuốc. Sự chuyển hóa thuốc ở đại tràng bị giảm ở người bị tiêu chảy (như trong bệnh viêm ruột hoạt động).

Sau khi uống 1 liều đơn 2 g sulfasalazin ở người khoẻ mạnh, nồng độ đỉnh sulfasalazin huyết tương đạt 14 microgam/ml trong vòng 1,5 - 6 giờ. Nồng độ đỉnh sulfapyridin huyết tương đạt 21 microgam/ml trong vòng 6 - 24 giờ.

Sau khi uống 1 liều đơn 2 g sulfasalazin giải phóng chậm, nồng độ đỉnh sulfasalazin huyết tương đạt 6 microgam/ml trong vòng 3 - 12 giờ. Nồng độ đỉnh sulfapyridin huyết tương đạt 13 microgam/ml trong vòng 12 - 24 giờ.

Phân bố: Một lượng nhỏ sulfasalazin được hấp thu gắn mạnh vào protein huyết tương và cuối cùng thải trừ không chuyển hóa vào nước tiểu. Thuốc qua nhau thai và tìm thấy trong sữa mẹ.

Thải trừ: Nửa đời trung bình sulfasalazin huyết thanh là 5,7 giờ sau 1 liều đơn và 7,6 giờ sau nhiều liều. Nửa đời sulfapyridin 8,4 giờ sau 1 liều đơn và 10,4 giờ sau nhiều liều.

Sau khi phân tử sulfasalazin bị bẻ gẫy ở đại tràng, 60 - 80% sulfapyridin được hấp thu và chuyển hóa mạnh ở gan nhờ acetyl hoá, hydroxyl hóa và liên hợp với acid glucuronic. Nồng độ đỉnh ở giai đoạn ổn định của sulfapyridin cao hơn ở người acetyl hóa chậm so với người acetyl hóa nhanh khi uống 1 liều tương tự. Người chuyển hóa chậm có ADR gấp 2 - 3 lần. Khoảng 60% liều gốc sulfasalazin bài tiết vào nước tiểu dưới dạng sulfapyridin và các chất chuyển hoá. Cũng như sulfasalazin, sulfapyridin hấp thu qua nhau thai và vào sữa.

Mesalamin được hấp thu ít hơn nhiều, khoảng 1/3 mesalamin giải phóng được hấp thu và hầu hết được acetyl hóa và bài tiết vào nước tiểu.

Chỉ định

Viêm loét đại tràng, trực tràng chảy máu.
Bệnh Crohn thể hoạt động.
Viêm khớp dạng thấp ở người bệnh không đáp ứng với các thuốc giảm đau và thuốc chống viêm không steroid.

Chống chỉ định

Trường hợp quá mẫn với sulfasalazin, sulfonamid hoặc salicylat.
Loạn chuyển hóa porphyrin.
Suy gan hoặc thận nặng; tắc ruột hoặc tắc tiết niệu; trẻ em dưới 2 tuổi (vì thuốc có thể gây bệnh vàng da nhân).

Thận trọng

Người bệnh có tiền sử loạn tạo máu như mất bạch cầu hạt, thiếu máu không tái tạo.
Người bệnh thiếu hụt glucose-6 phosphat dehydrogenase.
Người bệnh dị ứng nặng.
Phụ nữ mang thai và cho con bú.
Phải thận trọng khi dùng để điều trị viêm khớp dạng thấp thiếu niên vì có thể gây phản ứng giống bệnh huyết thanh.
Thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc khác: Thuốc chống đông cumarin hoặc dẫn chất indandion, các thuốc gây tan máu, các thuốc độc với gan và methotrexat.
Phải kiểm tra công thức hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu, chức năng gan, thận khi bắt đầu điều trị, mỗi tháng kiểm tra một lần trong 3 tháng đầu điều trị.

Thời kỳ mang thai

Sulfasalazin và sulfapyridin đi qua nhau thai. Chưa có đầy đủ các nghiên cứu đối với phụ nữ mang thai. Một vài nghiên cứu cho thấy sulfasalazin có thể gây dị dạng cho bào thai, nên cần phải thận trọng khi dùng sulfasalazin cho phụ nữ mang thai và phải bổ sung acid folic (xem thêm phần tương tác thuốc).

Thời kỳ cho con bú

Sulfasalazin bài tiết vào sữa mẹ với lượng nhỏ, nồng độ bằng khoảng 30 - 60% trong huyết thanh mẹ. Tuy nhiên, sulfonamid ở liều thấp cũng gây thiếu máu tan máu nặng ở trẻ sơ sinh bị thiếu hụt glucose-6 phosphat dehydrogenase. Do vậy, phải cực kỳ thận trọng khi dùng thuốc đối với bà mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung, ít gặp những ADR nặng gây ra bởi sulfasalazin, nhưng những phản ứng nhẹ thì xảy ra thường xuyên. Khoảng 75% các phản ứng có hại xảy ra trong vòng 3 tháng đầu điều trị, đặc biệt khi liều dùng vượt quá 4 g/ngày, hoặc khi nồng độ sulfapyridin trong huyết thanh cao hơn 50 microgam/ml. Những phản ứng như chán ăn, buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa và đau đầu xảy ra ở 1/3 số người bệnh và liên quan đến liều sulfapyridin trong huyết thanh.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Đau đầu, sốt, chán ăn.
Máu: Giảm bạch cầu, thiếu máu tan máu, chứng đại hồng cầu.
Tiêu hóa: Đau bụng, buồn nôn, đau thượng vị.
Da: Ngoại ban, nổi mày đay, ngứa, ban đỏ.
Gan: Tăng nhất thời transaminase.
Phản ứng khác: Giảm tinh trùng có hồi phục.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi.

Máu: Mất bạch cầu hạt.
Tâm thần: Trầm cảm.
Tai: Ù tai.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Miễn dịch: Bệnh huyết thanh, phù mạch.
Máu: Giảm toàn thể huyết cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu nguyên đại hồng cầu.
Tiêu hóa: Viêm tụy.
Da: Luput ban đỏ hệ thống, hoại tử biểu bì (hội chứng Lyell), hội chứng Stevens - Johnson, viêm da tróc vảy, nhạy cảm ánh sáng.
Gan: Viêm gan.
Hô hấp: Viêm phế nang xơ hóa, suy hô hấp, ho.
Cơ xương: Đau khớp.
Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại vi, viêm màng não vô khuẩn.
Tiết niệu: Hội chứng thận hư, protein niệu, hồng cầu niệu, tinh thể niệu.
Phản ứng khác: Nhận thức về mùi, vị bị thay đổi.
Nhận xét
Người bệnh có tiền sử luput ban đỏ hệ thống, tiền sử nhiễm độc ở gan hoặc máu có liên quan tới sulfonamid thường có nguy cơ cao xảy ra các ADR nặng khi điều trị lại với sulfonamid. Những trường hợp viêm màng não vô khuẩn chỉ thấy thông báo ở những người bệnh đã có bệnh khớp dạng thấp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Cần ngừng thuốc ngay khi có phản ứng mẫn cảm, và cho dùng các thuốc kháng histamin hoặc corticoid.

Liều lượng và cách dùng
Nên uống thuốc sau bữa ăn hoặc cùng thức ăn. Uống thuốc với một cốc nước đầy và uống thêm nhiều nước trong ngày. Tổng liều trong ngày nên chia thành nhiều liều nhỏ. Viên giải phóng chậm phải nuốt không nhai.
Trẻ em:
Điều trị đợt cấp viêm loét đại tràng nặng và vừa, bệnh Crohn hoạt động:
Trẻ từ 2 - 12 tuổi: Uống 10 - 15 mg/kg (tối đa 1 g), 4 - 6 lần/ngày, uống đến khi thuyên giảm; nếu cần, tăng tối đa 60 mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần uống.
Từ 12 - 18 tuổi: Uống 1 - 2 g, 4 lần/ngày, uống đến khi thuyên giảm.
Điều trị duy trì viêm loét đại tràng nhẹ, vừa và nặng:
Trẻ từ 2 - 12 tuổi: Uống 5 - 7,5 mg/kg (tối đa 500 mg), 4 lần/ngày.
Từ 12 - 18 tuổi: Uống 500 mg, 4 lần/ngày.
Điều trị viêm loét đại tràng và duy trì, bệnh Crohn hoạt động:
Đặt trực tràng: Trẻ từ 5 - 8 tuổi, 500 mg, 2 lần/ngày; từ 8 - 12 tuổi: 500 mg vào buổi sáng và 1 g vào buổi tối; từ 12 - 18 tuổi: 0,5 - 1 g, 2 lần/ngày.
Viêm đa khớp dạng thấp thiếu niên (viêm khớp vô căn thiếu niên): Bệnh không đáp ứng với các salicylat hoặc NSAID.
Hoa Kỳ: Trẻ em ≥ 6 tuổi: Uống 30 - 50 mg/kg/ngày chia làm 2 lần, cho tới tối đa 2 g/ngày. Để giảm ADR về tiêu hoá, dùng viên bao tan trong ruột và liều đầu tiên phải bằng 1/4 - 1/3 liều duy trì dự kiến, sau đó hàng tuần tăng cho tới liều duy trì sau 1 tháng.
Vương quốc Anh: Không khuyến cáo.
Người lớn:
Viêm khớp dạng thấp:
Bắt đầu uống dạng viên bao tan trong ruột, liều 500 mg/ngày, uống trong tuần thứ nhất, sau đó tăng mỗi tuần thêm 500 mg, đến liều tối đa 2 - 3 g/ngày, chia làm 2 - 4 lần uống, tuỳ theo dung nạp thuốc và đáp ứng.
Viêm loét đại tràng, bệnh Crohn:
Uống: Điều trị đợt cấp, uống 1 - 2 g, 4 lần/ngày cho đến khi thuyên giảm (kết hợp dùng corticoid nếu cần thiết), tiếp theo dùng liều duy trì 500 mg, 4 lần/ngày.
Đặt trực tràng: Dùng riêng hoặc kết hợp với đường uống, 0,5 - 1 g vào buổi sáng và tối sau khi đi đại tiện.

Tương tác thuốc
Sinh khả dụng của digoxin bị giảm khi dùng đồng thời với sulfasalazin. Sulfasalazin ức chế sự hấp thu, ngăn cản chuyển hóa của acid folic nên có thể dẫn đến giảm nồng độ acid folic trong huyết thanh. Khi điều trị với sulfasalazin, cần bổ sung acid folic.
Các thuốc chống đông, các thuốc chống co giật hoặc các thuốc uống chống đái tháo đường có thể bị đẩy ra khỏi vị trí gắn protein và/hoặc chuyển hóa của các thuốc này có thể bị ức chế bởi các sulfonamid dẫn đến tăng hoặc kéo dài tác dụng hoặc độc tính. Cần phải điều chỉnh liều trong và sau khi điều trị bằng sulfasalazin.
Dùng đồng thời với các thuốc gây tan máu có thể làm tăng khả năng gây độc của thuốc.
Hiệu lực của methotrexat, phenylbutazon, sulfinpyrazon có thể tăng lên khi dùng đồng thời với sulfonamid vì thuốc có thể bị đẩy ra khỏi vị trí liên kết với protein.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở 15 - 30 ^{o}C, thuốc viên phải được bảo quản trong lọ nút kín, đạn trực tràng phải bảo quản nơi mát.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Buồn ngủ, chóng mặt, chán ăn, đau bụng, buồn nôn, nôn, sốt, thiếu máu tan máu.
Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Ngừng dùng thuốc ngay khi có phản ứng quá mẫn xảy ra. Có thể cho dùng thuốc kháng histamin hoặc corticoid để hạn chế dị ứng.
Rửa dạ dày, gây nôn, hoặc cho dùng thuốc tẩy khi cần. Kiềm hóa nước tiểu. Thúc đẩy lợi niệu nếu chức năng thận bình thường.

Thông tin qui chế
Sulfasalazin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Sibutra.

SULPIRID

Tên chung quốc tế: Sulpiride.

Mã ATC: N05AL01.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn thần.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 50 mg, 200 mg, 400 mg.
Viên nang: 50 mg.
Dung dịch uống: 200 mg/5 ml.
Ống tiêm: 100 mg/2 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Sulpirid thuộc nhóm benzamid, có tác dụng chống rối loạn tâm thần và chống trầm cảm thông qua phong bế chọn lọc các thụ thể dopamin D_2 ở não. Có thể coi sulpirid như một thuốc trung gian giữa các thuốc an thần kinh (neuroleptic) và thuốc chống trầm cảm, vì sulpirid có cả hai tác dụng đó. Trái với đa số các thuốc an thần kinh khác đã phong bế cả hai loại thụ thể dopamin D_1 và D_2, sulpirid có tác dụng chọn lọc hơn và chủ yếu là một chất đối kháng dopamin D_2. Sulpirid tỏ ra không có tác dụng đến các thụ thể norepinephrin, acetylcholin, serotonin, histamin, hoặc

acid gamma aminobutyric (GABA). Tác dụng phụ ngoại tháp có tỷ lệ tương đối thấp và có thể một số tác dụng phụ khác của sulpirid được cho là do tính đặc hiệu của tác dụng phong bế thụ thể dopamin D_2 của sulpirid. Tính chất chọn lọc này đã dẫn đến nghiên cứu thuốc này để điều trị người bệnh bị chứng loạn động muộn. Có một số chứng cứ cho thấy sulpirid liều thấp (50 tới 150 mg/ngày) có tác dụng chống trầm cảm, còn liều cao hơn (800 mg/ngày tới 1000 mg/ngày) có tác dụng đối với các triệu chứng dương tính của bệnh tâm thần phân liệt. Tác dụng chống trầm cảm của sulpirid liều thấp được cho là do chủ yếu phong bế các thụ thể dopamin (autoreceptors), với hoạt hóa dẫn truyền của dopamin. Sulpirid cũng kích thích tiết prolactin, thuốc đã được nghiên cứu trong điều trị khi thiếu sữa mẹ và để cải thiện thuốc ngừa thai khi dùng progestin. Do sulpirid đã được chứng tỏ cải thiện lưu lượng máu và tiết niêm dịch ở niêm mạc dạ dày tá tràng nên thuốc cũng đã được nghiên cứu điều trị loét hành tá tràng. Thuốc cũng có tác dụng chống nôn và thuốc cũng đã từng được dùng điều trị chóng mặt, chứng đau nửa đầu.

Cho tới nay, các dữ liệu chưa đủ để đánh giá vị trí của sulpirid trong điều trị các bệnh thần kinh khác, trầm cảm, bệnh tâm căn, thiếu sữa mẹ hoặc bệnh loét dạ dày tá tràng. Tất cả các nghiên cứu về sulpirid đều trên một số lượng nhỏ người bệnh chưa đủ để đánh giá tính hiệu quả và tính an toàn của thuốc. Tác dụng phong tỏa chọn lọc thụ thể dopamin D_2 của sulpirid chưa tỏ ra làm giảm nhiều tác dụng phụ ngoại tháp và các tác dụng phụ khác. Loạn động muộn cũng đã được thông báo. Cho tới nay, các nghiên cứu về điều trị bệnh tâm thần phân liệt chưa cho thấy dùng sulpirid có lợi ích lâm sàng hơn các thuốc an thần kinh khác.

Dược động học

Hấp thu: Sulpirid được hấp thu chậm từ đường tiêu hóa. Sau khi uống 1 viên nén 200 mg, hoặc 1 viên nang 50 mg, nồng độ đỉnh của sulpirid trong huyết tương đạt được theo thứ tự 0,73 mg/lít và 0,25 mg/lít trong vòng từ 3 - 6 giờ. Sau khi uống 50 mg dung dịch, nồng độ đỉnh của sulpirid trong huyết tương đạt được 0,28 mg/lít trong vòng 4,5 giờ.

Sinh khả dụng dạng uống từ 25% đến 35%, thay đổi nhiều giữa các người bệnh.

Sau khi uống các liều từ 50 mg đến 300 mg, dược động học của sulpirid biến đổi theo tuyến tính.

Sau khi tiêm bắp liều 100 mg, nồng độ đỉnh của sulpirid trong huyết tương đạt được 2,2 mg/lít trong 30 phút.

Phân bố: Sulpirid phân bố nhanh vào các mô nhưng thấm ít qua hàng rào máu não. Thể tích phân bố: 0,94 lít/kg. Tỷ lệ liên kết với protein khoảng 40%. Sulpirid phân bố vào trong sữa mẹ và qua nhau thai.

Sulpirid chuyển hóa ít ở người. 92% liều sulpirid tiêm bắp thấy trong nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa. Thải trừ sulpirid chủ yếu qua lọc cầu thận vào nước tiểu.

Thanh thải toàn bộ: 126 ml/phút. Nửa đời trong huyết tương của thuốc khoảng 8 - 9 giờ.

Chỉ định

Tâm thần phân liệt cấp và mạn tính (do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định).

Trạng thái loạn thần cấp tính.

Điều trị triệu chứng ngắn ngày chứng lo âu ở người lớn trong trường hợp thất bại với các điều trị thông thường.

Rối loạn hành vi nặng ở trẻ em (vật vã, tự cắt một bộ phận cơ thể, động tác định hình), đặc biệt trong hội chứng tự kỷ.

Điều trị ngắn các trạng thái kích động, hung hăng gây gổ trong trạng thái loạn thần cấp và mãn tính.

Chống chỉ định

Quá mẫn với sulpirid hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

U tủy thượng thận.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Trạng thái thần kinh trung ương bị ức chế, hôn mê, ngộ độc rượu và thuốc ức chế thần kinh.

Các u phụ thuộc prolactin (như adenom tuyến yên prolactin và ung thư vú).

Thận trọng

Phải thận trọng khi dùng sulpirid vì thuốc có thể gây ra hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh. Trong khi điều trị, nếu thấy sốt cao không rõ nguyên nhân, phải ngừng thuốc ngay vì sốt cao có thể là một biểu hiện của hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh.

Sulpirid kéo dài khoảng QT, phụ thuộc theo liều dùng. Tác dụng này làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim nặng đặc biệt là xoắn đỉnh, nhất là khi có nhịp tim chậm < 55 nhịp/phút, giảm kali huyết, khoảng QT dài bẩm sinh hay mắc phải (do phối hợp với một thuốc khác làm tăng khoảng QT). Trước khi dùng sulpirid, nếu có thể, phải loại trừ các yếu tố kể trên, nên làm thêm điện tâm đồ.

Phải thận trọng khi dùng sulpirid cho người cao tuổi, đặc biệt khi bị sa sút trí tuệ, khi có các yếu tố nguy cơ tai biến mạch máu não vì dễ bị hạ huyết áp thế đứng, dễ ngã, buồn ngủ và tác dụng ngoại tháp. Nguy cơ tử vong thường tăng lên khi dùng các thuốc chống loạn thần ở lứa tuổi này.

Phải theo dõi glucose huyết cho người đái tháo đường hoặc có nguy cơ đái tháo đường khi bắt đầu điều trị sulpirid.

Trong các trường hợp suy thận, cần giảm liều sulpirid và tăng cường theo dõi. Nếu suy thận nặng, nên cho điều trị từng đợt gián đoạn.

Cần tăng cường theo dõi các đối tượng sau:

Người bị động kinh vì có khả năng ngưỡng co giật bị hạ thấp.

Người uống rượu hoặc đang dùng các loại thuốc chứa rượu vì làm tăng buồn ngủ.

Người bị hưng cảm nhẹ, sulpirid liều thấp có thể làm các triệu chứng nặng thêm.

Thời kỳ mang thai

Duy trì một cân bằng về tâm lý cho bà mẹ suốt thời kỳ mang thai là điều mong muốn. Nếu cần phải dùng thuốc để duy trì cân bằng đó, phải cho thuốc hoặc tiếp tục dùng thuốc với liều hiệu quả suốt thời kỳ mang thai. Theo dõi các bà mẹ mang thai dùng thuốc chưa thấy tác dụng dị dạng đặc biệt nào do sulpirid. Các thuốc an thần kinh tiêm dùng trong trường hợp cấp cứu có thể gây hạ huyết áp cho mẹ. Mặc dù chưa có trường hợp nào được mô tả ở trẻ sơ sinh, nhưng về lý thuyết nếu tiếp tục dùng vào giai đoạn cuối mang thai, nhất là dùng liều cao sulpirid có thể gây: Tim nhanh, tăng kích thích, trướng bụng, chậm ra phân xu, tăng trương lực cơ, run, ngủ. Do đó, sulpirid có thể dùng bất cứ giai đoạn nào trong thời kỳ mang thai. Phải theo dõi trẻ sơ sinh để phát hiện các triệu chứng kể trên.

Thời kỳ cho con bú

Sulpirid phân bố vào sữa mẹ với lượng tương đối lớn và có thể gây ADR đối với trẻ bú mẹ. Vì vậy phụ nữ đang cho con bú không nên dùng hoặc ngừng cho con bú nếu dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn(ADR)

Sulpirid dung nạp tốt. Khi dùng liều điều trị, ADR thường nhẹ hơn các thuốc chống loạn thần khác.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Mất ngủ hoặc buồn ngủ.

Nội tiết: Tăng prolactin máu, tăng tiết sữa, rối loạn kinh nguyệt hoặc vô kinh.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Kích thích quá mức, hội chứng ngoại tháp (ngồi không yên, vẹo cổ, cơn quay mắt), hội chứng Parkinson.

Tim mạch: Khoảng QT kéo dài (gây loạn nhịp, xoắn đỉnh).
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Nội tiết: Chứng vú to ở đàn ông.
Thần kinh: Loạn vận động muộn, hội chứng sốt cao ác tính do thuốc an thần kinh.
Huyết áp: Hạ huyết áp thế đứng, chậm nhịp tim hoặc loạn nhịp.
Khác: Hạ thân nhiệt, nhạy cảm với ánh sáng, vàng da do ứ mật.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Các ADR thường nhẹ và ít xảy ra. Nếu có hội chứng ngoại tháp có thể giảm liều hoặc dùng thuốc chống Parkinson kháng cholinergic. Nếu có biểu hiện của hội chứng sốt cao ác tính, phải ngừng ngay thuốc. Đề phòng bị xoắn đỉnh cần tránh phối hợp với các thuốc làm giảm kali, hoặc kéo dài khoảng QT.

Liều lượng và cách dùng
Người lớn:
Tâm thần phân liệt:
Triệu chứng âm tính của tâm thần phân liệt: Khởi đầu uống 200 - 400 mg/lần, ngày 2 lần, tối đa 800 mg/ngày, nếu cần.
Triệu chứng dương tính của tâm thần phân liệt: 400 mg/lần, ngày 2 lần. Tăng dần liều đến tối đa 1 200 mg/lần, ngày uống 2 lần.
Triệu chứng âm và dương tính kết hợp: 400 - 600 mg/lần, ngày uống 2 lần.
Dùng theo đường tiêm bắp: 200 - 800 mg/ngày.
Trẻ em:
Trẻ em trên 14 tuổi: Uống 3 - 5 mg/kg/ngày.
Trẻ em dưới 14 tuổi: Không có chỉ định.
Người cao tuổi:
Liều dùng cho người cao tuổi cũng giống như với người lớn, nhưng liều khởi đầu bao giờ cũng thấp rồi tăng dần.
Khởi đầu 50 - 100 mg/lần, ngày 2 lần, sau tăng dần đến liều hiệu quả.
Người suy thận:
Phải giảm liều dùng hoặc tăng khoảng cách giữa các lần dùng thuốc tùy thuộc độ Cl_{cr}.
Cl_{cr}: 30 - 60 ml/phút: Dùng liều bằng 2/3 liều người bình thường.
Cl_{cr}: 10 - 30 ml/phút: Dùng liều bằng 1/2 liều bình thường.
Cl_{cr} < 10 ml/phút: Dùng liều bằng 1/3 liều bình thường.
Hoặc có thể tăng khoảng cách giữa các liều bằng 1,5; 2 và 3 lần so với người bình thường.
Tuy nhiên, trường hợp suy thận vừa và nặng không nên dùng sulpirid, nếu có thể.
Điều trị triệu chứng ngắn chứng lo âu ở người lớn đã thất bại với các điều trị thông thường: Liều hàng ngày: Uống 50 - 150 mg trong tối đa 4 tuần.
Trẻ em (nang dùng cho trẻ trên 6 tuổi): Rối loạn hành vi nặng: liều hàng ngày: Uống 5 - 10 mg/kg.

Tương tác thuốc
Thuốc chủ vận dopamin không kháng Parkinson (Carbergolin, quinagolid) chống chỉ định phối hợp với sulpirid vì đối kháng lẫn nhau.
Thuốc chủ vận dopamin kháng Parkinson: Amantadin, apomorphin, bromocriptin, entacapon, lisurid, pergolid, piribedil, pramipexol, ropinirol, selegilin: Đối kháng lẫn nhau giữa dopamin và thuốc an thần kinh. Thuốc dopamin có thể gây hoặc làm nặng thêm các rối loạn tâm thần. Trong trường hợp cần thiết phải điều trị thuốc an thần kinh cho người bị bệnh Parkinson đang điều trị thuốc chủ vận dopamin, phải giảm dần liều thuốc dopamin cho tới khi ngừng hẳn (nếu ngừng thuốc này đột ngột, có nguy cơ bị hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh).
Thuốc an thần: Các dẫn chất của morphin (giảm đau, chống ho, thay thế), thuốc an thần kinh, barbiturat, benzodiazepin, thuốc giải lo âu ngoài benzodiazepin như meprobamat, thuốc gây ngủ, thuốc chống trầm cảm an thần (amitriptylin, doxepin, mianserin, mirtazapin, trimipramin), kháng histamin H_1 gây ngủ, thuốc huyết áp trung tâm, baclofen, thalidomid khi phối hợp làm tăng tác dụng ức chế hệ TKTƯ và làm giảm tính tỉnh táo, hạ huyết áp.
Thuốc có khả năng gây xoắn đỉnh chủ yếu các thuốc chống loạn nhịp loại 1_a (quinin, hydroquinidin, disopyramid) và III (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) và các thuốc khác như bepridil, cisaprid, diphenamil, erythromycin tiêm tĩnh mạch, mizolastin, vincamin tiêm tĩnh mạch, moxifloxacin, spiramycin tiêm tĩnh mạch: Có nguy cơ làm tăng rối loạn nhịp tim, đặc biệt xoắn đỉnh.
Thuốc an thần kinh khác có thể gây xoắn đỉnh: Amisulprid, clorpromazin, cyamemazin, droperidol, haloperidol, levomepromazin, pimozid, pipotiazin, sertindol, tiaprid, veraliprid: Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt xoắn đỉnh.
Sucralfat hoặc các thuốc kháng acid có chứa nhôm hoặc magnesi hydroxyd làm giảm hấp thu sulpirid. Vì vậy, nên dùng sulpirid sau khi uống các thuốc kháng acid khoảng 2 giờ để tránh tương tác.
Lithi: Làm tăng khả năng gây rối loạn ngoại tháp của sulpirid có thể do lithi làm tăng khả năng gắn sulpirid vào thụ thể dopaminergic D_2 ở não.
Levodopa: Đối kháng cạnh tranh với sulpirid và các thuốc an thần kinh, vì vậy chống chỉ định phối hợp sulpirid với levodopa. Có thể dùng liều thấp nhất có hiệu quả hai thuốc đó cho người bị bệnh Parkinson.
Rượu: Làm tăng tác dụng gây ngủ của thuốc, vì vậy tránh uống rượu và các thức uống có cồn trong khi dùng sulpirid. Mất tỉnh táo khi lái xe, vận hành máy móc.
Thuốc chẹn beta trong suy tim (bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol): Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt xoắn đỉnh. Cần theo dõi lâm sàng, điện tâm đồ.
Thuốc làm giảm kali huyết: Thuốc lợi tiểu giảm kali huyết, thuốc nhuận tràng kích thích, glucocorticoid, tetracosactid, amphotericin tiêm tĩnh mạch: Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt xoắn đỉnh. Cần điều trị giảm kali huyết trước khi cho dùng sulpirid và theo dõi lâm sàng, điện tâm đồ và điện giải đồ.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trong lọ nút kín tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Kinh nghiệm quá liều sulpirid còn ít. Khi quá liều có thể có loạn động với loạn trương lực cơ ở lưỡi và cứng hàm. Một số người bệnh có hội chứng giống Parkinson nặng hơn, hội chứng an thần kinh. Sulpirid thải trừ một phần qua thẩm phân máu.
Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng. Hồi sức hô hấp tim mạch, theo dõi liên tục cho tới khi hồi phục (nguy cơ QT kéo dài và loạn nhịp thất). Nếu xuất hiện một hội chứng ngoại tháp nặng, có thể cho một thuốc kháng cholinergic.

Thông tin qui chế
Sulpirid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Ancicon; Anxita; Biosride; Cadipiride; Devodil 50; Docnotine; Dogatina; Dogmatil; Dognefin; Dogorilin; Dogracil; Dogtapine; Dogweisu Supide; Dolpirid; Dormatix; Grasulp; Huteladin; Kanpo; Lesulpin; Maxdotyl; Meyerdogtil; Neostoguard; Numed; Pirasul; Pisul; Spirilix; Stoguard; Sulpide; Sulpirid 50; Sulpragi; Suncip; Synedilerempharma; YoungIlSulris.

SUMATRIPTAN

Tên chung quốc tế: Sumatriptan
Mã ATC: N02CC01

Loại thuốc: Thuốc chủ vận thụ thể serotonin 5-$HT_{1B, 1D}$, thuốc chống đau nửa đầu.

Dạng thuốc và hàm lượng:

Viên nén (dưới dạng Sumatriptan succinat): 50 - 100 mg.

Dung dịch tiêm(dưới Sumatriptan dạng Sumatriptan succinat): 12 mg/ml.

Thuốc phun (xịt) mũi: 10 - 20 mg/ống. Mỗi ống tương đương 1 xịt duy nhất 10 mg hay 20 mg sumatriptan.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sumatriptan là một chất chủ vận chọn lọc của các thụ thể mạch máu 5-hydroxytryptamin-1 (5HT1d) không có tác dụng trên các typ phụ khác của thụ thể 5-HT (5HT2 cho đến 5HT7). Cơ chế bệnh sinh của cơn đau nửa đầu và đau nửa đầu kịch phát mạn tính (cluster headache) chưa biết rõ; do đó, cơ chế tác dụng chính xác của sumatriptan trong điều trị các chứng đau đầu đó cũng chưa được xác định. Các thụ thể mạch máu 5HT1d khu trú chủ yếu trên các mạch máu sọ não và gây co thắt. Ở động vật, sumatriptan gây co thắt chọn lọc tuần hoàn động mạch cảnh. Tuần hoàn động mạch cảnh tưới máu các mô ngoài sọ não và trong sọ não như màng não. Người ta cho rằng giãn mạch và/hoặc phù ở các mạch máu đó có thể tương ứng với cơ chế cơn đau nửa đầu ở người. Hơn nữa, kết quả nghiên cứu trên động vật cho thấy sumatriptan ức chế hoạt tính của dây thần kinh tam thoa. Hai tác dụng này (co mạch sọ não và ức chế hoạt tính của dây thần kinh tam thoa) có thể góp phần vào tác dụng chống cơn đau nửa đầu của sumatriptan ở người.

Dược động học:

Viên nén: Thuốc bắt đầu tác dụng 30 phút sau khi uống.

Dung dịch để phun mũi: Liều 10 mg/0,1 ml bắt đầu đỡ đau đầu sau khoảng 30 phút. Liều 20 mg/0,1 ml: Khoảng 15 phút sau.

Dung dịch tiêm dưới da: Bắt đầu tác dụng sau 10 -15 phút.

Hấp thu:

Viên: Sau khi uống, sumatriptan hấp thu nhanh, 70% nồng độ tối đa đạt được trong 45 phút. Sau khi uống một liều 50 mg, nồng độ huyết tương trung bình tối đa khoảng 30 nanogam/ml (16 - 60 nanogam/ml).

Sinh khả dụng tuyệt đối khi uống: Trung bình 14%.

Sau khi uống, chuyển hóa bước đầu giảm ở người suy gan, làm tăng nồng độ sumatriptan trong huyết tương. Tăng tương tự cũng có thể xảy ra khi phun mũi. Một nghiên cứu về dược động học ở thiếu niên (12 - 17 tuổi) cho thấy nồng độ huyết tương tối đa trung bình là 13,9 nanogam/ml và nửa đời thải trừ trung bình là 2 giờ sau khi phun mũi liều 20 mg. Độ thanh thải và thể tích phân bố tăng theo tầm vóc của thiếu niên, nên thiếu niên nào nhẹ cân sẽ có nồng độ thuốc cao hơn.

Dung dịch phun mũi: Sau khi phun mũi, sumatriptan hấp thu nhanh, nồng độ huyết tương tối đa đạt được trong khoảng 1 - 1,5 giờ. Sau khi dùng một liều 20 mg, nồng độ huyết tương tối đa trung bình 13 nanogam/ml. Sinh khả dụng trung bình khoảng 16% sinh khả dụng sau khi tiêm dưới da, một phần do chuyển hóa bước đầu.

Dung dịch tiêm: Sau khi tiêm dưới da, sinh khả dụng trung bình 96% và nồng độ đỉnh đạt được trong 25 phút. Sau khi tiêm một liều 6 mg, nồng độ đỉnh huyết tương trung bình đạt 72 nanogam/ml.

Phân bố: Sau khi tiêm dưới da, sumatriptan phân bố nhanh và rộng khắp các mô trong cơ thể. Thể tích phân bố: 2,4 lít/kg. Sumatriptan gắn khoảng 14 - 21% vào protein ở nồng độ dao động từ 10 - 1 000 nanogam/ml.

Sumatriptan, giống như khi dùng serotonin ngoại sinh, không qua hàng rào máu não một lượng đáng kể ở động vật; tuy vậy, khi điều trị sumatriptan ở người, có một số tác dụng phụ như chóng mặt, ngủ gà buồn ngủ cho thấy thuốc phần nào vào não. Nghiên cứu trên nhau thai người cho thấy một lượng nhỏ sumatriptan qua nhau thai bằng vận chuyển thụ động. Sumatriptan phân bố vào sữa ở người và động vật; ở động vật, nồng độ sumatriptan trong sữa cao gấp 8 lần hơn nồng độ đồng thời trong huyết tương mẹ. Trong một số ít bà mẹ khoẻ mạnh cho con bú, tổng lượng sumatriptan tìm thấy trong sữa mẹ trung bình bằng 0,24% một liều duy nhất 6 mg tiêm dưới da, tương ứng với liều trung bình cho trẻ nhỏ 3,5% liều cho bà mẹ trên cơ sở điều chỉnh theo cân nặng.

Thải trừ: Sau khi tiêm dưới da một liều duy nhất (6 mg) hoặc cho uống (50 - 100 mg) ở người khoẻ mạnh, nửa đời thải trừ cuối cùng của thuốc là 1,5 - 2,6 giờ. Nửa đời thải trừ kéo dài khi dùng nhiều liều hoặc dùng liều cao duy nhất (300 - 400 mg) có thể chứng tỏ có tuần hoàn ruột - gan hoặc hấp thu qua đường uống kéo dài và không tác động nhiều đến dược lực học của thuốc. Phần lớn một liều sumatriptan bài tiết trong vòng 10 - 24 giờ. Sau khi phun sumatriptan vào mũi, nửa đời thải trừ khoảng 2 giờ.

Sumatriptan chuyển hóa ở gan và có thể cả ở đường tiêu hóa và đào thải vào nước tiểu và phân. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy sumatriptan được chuyển hóa bởi mono-oxidase (MAO), chủ yếu là isozym A (MAO-A); các chất ức chế enzym này có thể làm tăng nồng độ toàn thân của sumatriptan.

Chất chuyển hóa chính của sumatriptan là chất tương tự indol acid acetic không có hoạt tính. Một số chất chuyển hóa thứ yếu (một este glucuronid của dẫn chất indol acid acetic và một dẫn chất indol ethyl alcohol) đã được xác định.

Sumatriptan được bài xuất qua lọc cầu thận và bài tiết qua ống thận, tuy nhiên thanh thải huyết tương qua thận chỉ chiếm 22% thanh thải toàn thân 1176 - 1200 ml/phút. Do đường thải trừ chủ yếu là chuyển hóa ở gan, giảm thải trừ sumatriptan qua thận ít có khả năng có tác dụng lâm sàng quan trọng. Sau khi tiêm dưới da một liều duy nhất 6 mg, khoảng 22 và 38 - 53% liều được thải trừ vào nước tiểu dưới dạng thuốc không đổi và dưới dạng chất chuyển hóa indol acid acetic, theo thứ tự. Sau khi tiêm dưới da, khoảng 0,6 và 3,3% liều sumatriptan bài tiết vào phân dưới dạng sumatriptan không đổi và dưới dạng chất chuyển hóa indo acid acetic, theo thứ tự.

Chỉ định

Điều trị cơn đau nửa đầu có hoặc không có triệu chứng báo trước: Dung dịch phun mũi đặc biệt thích hợp với người bệnh buồn nôn và nôn trong cơn.

Điều trị cơn đau nửa đầu nặng, khi các điều trị khác không tác dụng trong các cơn trước. Điều trị cơn đau do mạch máu ở mặt (cơn đau nửa đầu kịch phát mạn tính, cluster headache): Dùng dung dịch tiêm.

Chống chỉ định

Quá mẫn với một trong các thành phần của thuốc.

Tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc bệnh lý thiếu máu cục bộ cơ tim, co thắt động mạch vành (đau thắt cơ tim kiểu Prinzmetal), bệnh lý mạch ngoại biên.

Tiền sử tai biến mạch máu não hoặc tai biến thiếu máu cục bộ não nhất thời.

Suy gan nặng.

Tăng huyết áp vừa hoặc nặng và tăng huyết áp nhẹ nhưng chưa kiểm soát được.

Không dùng để dự phòng đau nửa đầu hoặc điều trị đau nửa đầu liệt nửa người hoặc nền sọ.

Không dùng phối hợp ergotamin hoặc các dẫn chất của ergotamin (kể cả methysergid), IMAO (xem tương tác).

Sumatriptan không được tiêm tĩnh mạch vì có nguy cơ gây co thắt động mạch vành.

Thận trọng

Trước khi điều trị chứng đau đầu ở người chưa được chẩn đoán cơn đau nửa đầu hoặc đã được chẩn đoán nhưng có triệu chứng không điển hình, cần thiết phải thăm khám kỹ để loại trừ các bệnh lý thần kinh khác có tiềm năng nặng.

Cần chú ý người bệnh đau nửa đầu vì có nhiều nguy cơ bị tai biến mạch máu não hoặc thiếu máu não cục bộ nhất thời.

Sau khi uống sumatriptan, có thể có những triệu chứng nhất thời như đau ngực, cảm giác chèn ép ngực lan lên họng, làm nghĩ đến cơn đau thắt ngực. Không được uống thêm liều bổ sung và phải thăm khám ngay.

Không nên dùng sumatriptan cho người nghi có bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, kể cả những người nghiện hút thuốc lá hoặc dùng thuốc thay thế có nicotin mà không được thăm khám tim mạch trước. Phải đặc biệt chú ý đến các phụ nữ mãn kinh và nam giới trên 40 tuổi có các yếu tố nguy cơ đó.

Đã có báo cáo một số ca hiếm hội chứng serotonin (thay đổi trạng thái tâm thần, biểu hiện thần kinh thực vật và rối loạn thần kinh cơ) sau khi dùng phối hợp với một thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin và sumatriptan. Phải theo dõi sát người bệnh. Không nên phối hợp một triptan/thuốc chủ vận 5-HT1 với sumatriptan.

Người có tiền sử co giật vì có thể có nguy cơ hạ thấp ngưỡng gây động kinh.

Người suy gan hoặc suy thận.

Người mẫn cảm với sulfamid.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu thỏa đáng và kiểm soát tốt đánh giá dùng sumatriptan khi mang thai. Tuy nguyên nhân do thuốc chưa được xác định, đã có báo cáo một trường hợp không phát triển thể chai (corpus callosum) ở một trẻ nhỏ có mẹ dùng sumatriptan vào tuần 4 và tuần 6 thai kỳ. Chỉ dùng sumatriptan cho phụ nữ mang thai sau khi cân nhắc kỹ lợi ích và nguy cơ đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Sumatriptan phân bố vào sữa mẹ. Nhà sản xuất khuyến cáo phải tránh cho con bú trong 12 giờ sau khi mẹ uống, tiêm dưới da, hoặc phun mũi sumatriptan.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thực nghiệm lâm sàng:

Thường gặp ADR > 1/100

Hệ thần kinh: Chóng mặt, buồn ngủ, rối loạn cảm giác (dị cảm, giảm cảm giác).

Mạch máu: Huyết áp tăng nhất thời, xảy ra ngay sau điều trị, nóng bừng.

Hô hấp: Khó thở.

Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn (không xác định được do bệnh hay do thuốc).

Cơ xương và toàn thân: Cảm giác nặng nề (thường nhất thời, nhưng có thể nặng và xảy ra ở bất cứ bộ phận nào của cơ thể, kể cả lồng ngực và bụng).

Toàn thân và ở vị trí dùng thuốc: Đau, cảm giác nóng lạnh, cảm giác đè nén. Cảm giác yếu cơ, mệt mỏi (hai ADR này thường nhẹ và nhất thời).

Nghiên cứu:

Rất hiếm gặp: ADR < 1/10 000

Test gan bị rối loạn ít.

Sau khi đưa ra thị trường

Rất hiếm gặp: ADR < 1/10 000

Hệ miễn dịch (rất hiếm): Dị ứng ở da cho tới phản ứng phản vệ.

Thần kinh: Co giật, động kinh có tiền sử hoặc không. Run, loạn trương lực, rung giật nhãn cầu, ám điểm.

Mắt: Rối loạn thị lực, nhìn đôi, giảm thị lực, mất thị lực (đôi khi vĩnh viễn). Nhưng nhiều khi rối loạn thị lực cũng xảy ra trong cơn đau nửa đầu.

Tim mạch: Tim đập chậm, đập nhanh, đánh trống ngực, loạn nhịp tim, thiếu máu cục bộ cơ tim nhất thời trên ĐTĐ.

Mạch máu: Hội chứng Raynaud, giảm huyết áp.

Tiêu hoá: Viêm đại tràng thiếu máu cục bộ.

Cơ xương: Cứng gáy.

ADR liên quan đến đường dùng:

Phun mũi: Phổ biến nhất: Rối loạn vị giác, kích ứng nhẹ tạm thời, cảm giác bỏng ở mũi, họng. Có thể chảy máu cam.

Tiêm: Đau do phản ứng ở chỗ tiêm. Nóng bừng, cảm giác nóng, nặng nề hay gặp hơn so với uống.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Sumatriptan thường dung nạp tốt khi dùng với liều khuyến cáo. Đa số các ADR do sumatriptan có tính chất tạm thời, nhẹ hoặc trung bình, tuy các ADR nặng về tim mạch (như co thắt động mạch vành, thiếu máu cục bộ cơ tim tạm thời, nhồi máu cơ tim, nhịp nhanh thất, rung thất) đã có báo cáo tuy hiếm ở người bệnh tiêm dưới da hoặc uống. Các ADR do thuốc thường xảy ra trong vòng 1 giờ sau khi tiêm hoặc uống sumatriptan và thường hết trong vòng 10 - 30 phút (tiêm dưới da) hoặc 1 giờ (uống). Tỷ lệ ADR do thuốc thường không thay đổi hoặc giảm khi dùng thuốc lặp lại nhưng nếu dùng liều cao hơn liều khuyến cáo, tỷ lệ ADR tăng lên. Cần tránh các ADR nặng về tim mạch bằng cách tránh dùng thuốc cho người có tiền sử tim mạch (xem chống chỉ định và thận trọng).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Sumatriptan có thể uống (không nhai, uống với một cốc nước đầy) hoặc tiêm nhưng chỉ được tiêm dưới da và nên dùng dạng sumatriptan succinat tiêm vào mặt bên của đùi hoặc cơ delta. Thuốc cũng có thể phun vào mũi. *Sumatriptan không được tiêm tĩnh mạch vì có nguy cơ gây co thắt động mạch vành.*

Đối với tất cả các dạng thuốc:

Sumatriptan không được dùng để dự phòng.

Nên dùng sumatriptan đơn độc để điều trị cơn đau nửa đầu.

Không khuyến cáo dùng cho người cao tuổi (trên 65 tuổi) vì chưa có nghiên cứu đầy đủ.

Liều lượng

Viên: Người lớn: Liều khuyến cáo uống 1 viên 50 mg, nên uống càng sớm càng tốt ngay sau khi cơn đau bắt đầu, mặc dù hiệu quả của thuốc có tác dụng ở bất cứ giai đoạn nào của cơn đau. Nếu không đỡ, không nên uống thêm liều thứ 2 trong cùng một cơn. Có thể dùng paracetamol, aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác. Sumatriptan có thể dùng cho những cơn sau tiếp theo. Nếu sau khi uống viên đầu tiên đã đỡ nhưng các triệu chứng lại tái lại, có thể dùng một viên thứ hai trong 24 giờ sau, với điều kiện phải bảo đảm một khoảng cách ít nhất 2 giờ giữa 2 lần uống. Liều 100 mg có thể cần cho một số người bệnh khi liều 50 mg không hiệu quả. Không được vượt quá 300 mg/24 giờ, giữ một khoảng cách tối thiểu 2 giờ giữa 2 lần uống.

Trẻ em dưới 18 tuổi: Không khuyến cáo dùng vì chưa nghiên cứu đầy đủ về tính an toàn và hiệu quả.

Dung dịch phun mũi: Người lớn và thiếu niên trên 12 tuổi: Liều khuyến cáo: 1 xịt vào 1 lỗ mũi. Liều 10 mg đã có hiệu quả và nên dùng đầu tiên. Liều 20 mg có hiệu quả nhất. Nếu không đỡ với liều 10 mg, cơn sau có thể dùng liều 20 mg. Không khuyến cáo dùng liều thứ hai trong cùng một cơn. Tuy vậy, cơn này có thể điều trị bằng paracetamol, aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác. Nếu đã đỡ với liều đầu tiên nhưng các triệu chứng lại xuất hiện lại, có thể dùng một liều thứ hai trong 24 giờ sau, với điều

kiện phải bảo đảm một khoảng cách tối thiểu 2 giờ giữa 2 lần dùng thuốc. Không dùng quá 2 lần xịt trong 24 giờ.

Dung dịch tiêm: Dành cho người lớn trên 18 tuổi và dưới 65 tuổi: Cơn đau nửa đầu: 6 mg tiêm dưới da càng sớm càng tốt. Nếu không đỡ sau mũi tiêm đầu, không khuyến cáo tiêm mũi thứ hai trong cùng một cơn. Tuy vậy, cơn này có thể điều trị bằng paracetamol, aspirin, hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác. Sumatriptan có thể dùng cho cơn sau. Nếu đã đỡ sau mũi tiêm đầu, nhưng triệu chứng trở lại, có thể tiêm mũi thứ hai trong 24 giờ sau, với điều kiện bảo đảm một khoảng cách tối thiểu 2 giờ giữa 2 lần tiêm.

Cơn đau nửa đầu ác tính mãn tính (cơn đau mạch máu ở mặt, cluster headache): Tiêm dưới da 6 mg/lần cho mỗi cơn.

Tương tác thuốc

Tránh dùng phối hợp sumatriptan với bất cứ thuốc nào sau đây: Dẫn chất ergot (cựa lúa mạch), chất ức chế MAO, sibutramin.

Làm tăng tác dụng/độc tính: Sumatriptan có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của dẫn chất cựa lúa mạch; thuốc điều hòa serotonin.

Nồng độ/tác dụng của sumatriptan có thể tăng do dẫn chất của cựa lúa mạch, thuốc ức chế MAO, sibutramin.

Làm giảm tác dụng: Chưa biết có tương tác quan trọng nào làm giảm hiệu lực của sumatriptan.

Độ ổn định và bảo quản

Tất cả các dạng thuốc: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30 ^{o}C trong bao bì kín.

Dung dịch tiêm và dung dịch phun mũi: Bảo quản tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Liều duy nhất tới 200 mg (đường trực tràng), 40 mg (đường mũi), trên 16 mg tiêm dưới da và uống 400 mg không gây ADR nào ngoài các ADR thông báo. Trong trường hợp quá liều, phải theo dõi người bệnh ít nhất 10 giờ và điều trị triệu chứng, nếu cần. Chưa biết tác dụng của thẩm phân máu và màng bụng đối với nồng độ sumatriptan trong huyết tương.

Đối với quá liều mãn tính, các dữ liệu hiện có từ theo dõi sau khi đưa ra thị trường và điều trị lâu dài cho thấy sumatriptan tiêm dưới da hoặc uống không phải tăng dần liều hoặc có hội chứng cai thuốc. Phải tránh dùng sumatriptan để dự phòng.

Thông tin quy chế

Sumatriptan có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Inta-TS 100; Migranol; Sumamigren 50; Sumig.

SUXAMETHONIUM CLORID
(Sucinylcholin clorid)

Tên chung quốc tế: Suxamethonium chloride.

Mã ATC: M03AB01.

Loại thuốc: Thuốc chẹn thần kinh - cơ khử cực.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: 20 mg; 50 mg; 100 mg/ml.

Lọ thuốc bột pha tiêm: 50 mg; 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Suxamethonium là thuốc chẹn thần kinh - cơ khử cực được sử dụng để làm giãn cơ. Các thuốc chẹn thần kinh - cơ khử cực cạnh tranh với acetylcholin ở thụ thể cholinergic tại bản vận động và cũng như acetylcholin, chúng gắn vào các thụ thể đó gây nên khử cực. Tuy nhiên, do ái lực cao với thụ thể cholinergic và tính kháng acetylcholinesterase, thuốc gây khử cực kéo dài hơn acetylcholin. Tác dụng này lúc đầu gây ra co cơ thoảng qua, thường thấy như giật bó cơ, sau đó ức chế dẫn truyền thần kinh - cơ. Kiểu chẹn thần kinh - cơ này không bị đối kháng, thậm chí có thể được tăng cường, bởi các thuốc kháng cholinesterase.

Dùng kéo dài hoặc nhắc lại các thuốc chẹn thần kinh - cơ khử cực có thể gây ra chẹn thần kinh - cơ giống như chẹn thần kinh - cơ không khử cực, dẫn đến suy hô hấp kéo dài hoặc ngừng thở.

Suxamethonium được dùng chủ yếu để gây giãn cơ trong các thủ thuật ngắn như đặt nội khí quản, nội soi, tiểu phẫu, liệu pháp gây sốc bằng điện hoặc bằng thuốc sau khi đã gây mê toàn thân. Suxamethonium là thuốc được chọn để giãn cơ xương trong thủ thuật chỉnh hình. Do thời gian tác dụng ngắn, suxamethonium thường là thuốc chẹn thần kinh - cơ khử cực được chọn cho thủ thuật kéo dài dưới 3 phút. Ngoài ra do thuốc bắt đầu tác dụng nhanh nên thích hợp cho tình trạng cấp cứu khi cần đặt nội khí quản nhanh. Thời gian tác dụng của suxamethonium có thể kéo dài bằng cách truyền tĩnh mạch liên tục hoặc chia thành liều nhỏ để tiêm.

Dược động học

Suxamethonium có khởi đầu tác dụng nhanh và thời gian tác dụng ngắn. Sau khi tiêm tĩnh mạch 10 - 30 mg suxamethonium clorid, ở người lớn khoẻ mạnh, tác dụng giãn cơ xuất hiện trong vòng 0,5 - 1 phút, kéo dài 2 - 6 phút và mất đi từ từ trong vòng 10 phút.

Thời gian tác dụng sau khi tiêm tĩnh mạch một liều đơn được xác định bởi sự khuếch tán thuốc ra khỏi bản vận động hơn là sự đào thải của thuốc do bị enzym thủy phân. Tuy nhiên, sau khi đạt được nồng độ tương đối ổn định trong máu, nếu tiếp tục truyền tĩnh mạch hoặc tiêm nhiều liều, thời gian tác dụng ngắn của thuốc là do bị thủy phân nhanh. Sau tiêm bắp, tác dụng xuất hiện trong 2 - 3 phút và kéo dài 10 - 30 phút. Thời gian tác dụng kéo dài ở những người bệnh có nồng độ cholinesterase giả trong huyết tương thấp.

Sau khi tiêm suxamethonium nhanh chóng bị thủy phân bởi cholinesterase trong huyết tương thành succinylmonocholin. Succinylmonocholin chỉ có hoạt tính bằng 1/20 hoạt tính của suxamethonium và gây ra chẹn thần kinh - cơ không khử cực hơn là khử cực. Succinylcholin sau đó bị thủy phân chậm thành cholin và acid succinic. Khoảng 10% suxamethonium đào thải ở dạng không đổi qua nước tiểu. Một lượng nhỏ thuốc qua hàng rào nhau thai. Gen quyết định sự biểu hiện của cholinesterase rất đa dạng và hoạt tính enzym thay đổi giữa các cá thể.

Chỉ định

Hỗ trợ gây mê toàn thân, tạo thuận lợi cho đặt nội khí quản, giãn cơ trong phẫu thuật hoặc thông khí cơ học (thở máy), giúp mềm cơ trong nắn xương gẫy.

Chống chỉ định

Bản thân hoặc gia đình có tiền sử sốt cao ác tính, bệnh cơ kèm tăng creatinkinase huyết thanh (CK hoặc CPK), glôcôm góc đóng, chấn thương xuyên thấu mắt, người bị rối loạn di truyền cholinesterase huyết tương, người mẫn cảm với thuốc. Người bệnh mới bị bỏng nặng, đa chấn thương, cắt nhiều dây thần kinh cơ xương hoặc chấn thương nơron vận động ở vỏ não (nơron vỏ não), tăng kali huyết, suy gan.

Thận trọng

Phải rất thận trọng và giảm liều hoặc không dùng nếu người bệnh có nồng độ cholinesterase thấp bất thường, kể cả những người bệnh di truyền đồng hợp tử sản sinh cholinesterase không điển hình. Nếu nghi ngờ hoạt tính cholinesterase thấp, có thể dùng một liều nhỏ (5 - 10 mg) để thử hoặc có thể truyền tĩnh mạch thận trọng dung dịch 0,1% để gây giãn cơ. Ngừng thở hoặc liệt cơ kéo dài được điều trị bằng hô hấp chỉ huy. Dùng máu tươi toàn phần hoặc huyết tương có tác dụng phục hồi nồng độ cholinesterase.

Cũng cần thận trọng với những người bệnh mất cân bằng điện giải, người bệnh dùng quinidin hoặc glycosid tim hoặc nghi bị ngộ độc glycosid tim vì suxamethonium có thể gây loạn nhịp tim nặng hoặc ngừng tim ở các người bệnh này. Cần hết sức thận trọng hoặc không dùng đối với những người bệnh phẫu thuật mắt hoặc bị glôcôm. Thận trọng với những người bệnh vốn có tăng kali huyết hoặc liệt 2 chi dưới, người bị nhiễm khuẩn vùng bụng mạn tính, xuất huyết dưới màng nhện, thoái hóa hoặc loạn dưỡng thần kinh - cơ hoặc tình trạng gây ra thoái hóa hệ TKTW và ngoại vi, vì có thể xảy ra tăng kali huyết nặng. Phải thận trọng đối với người bệnh gẫy xương hoặc co cơ, vì giật bó cơ ban đầu có thể làm chấn thương nặng thêm.

Suxamethonium chỉ được sử dụng bởi người có kinh nghiệm trong xử trí hô hấp nhân tạo và khi có sẵn đầy đủ phương tiện hồi sức ngừng thở.

Thời kỳ mang thai

Nồng độ cholinesterase giảm trong khi mang thai và một vài ngày sau đẻ và phần lớn người mang thai nhạy cảm với suxamethonium. Suxamethonium có thể dùng để giãn cơ trong mổ đẻ. Mặc dù thuốc thường qua nhau thai với số lượng nhỏ nhưng tác dụng chẹn thần kinh cơ còn sót lại (ngừng thở, nhão cơ) có thể xảy ra cho trẻ sơ sinh khi người mẹ dùng thuốc nhiều lần với liều cao hoặc khi người mẹ có hoạt tính enzym cholinesterase không điển hình. Vì vậy, suxamethonium chỉ dùng cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có tiết vào sữa mẹ hay không. Cần thận trọng khi sử dụng cho phụ nữ trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR chủ yếu là tác dụng dược lý quá mức của thuốc. Tác dụng chẹn thần kinh - cơ kết thúc do hoạt tính của cholinesterase và ngừng thở kéo dài có thể xảy ra ở những người bệnh có enzym này không điển hình hoặc có hoạt tính enzym thấp. Ngừng thở cũng có thể xảy ra do phát sinh giai đoạn chẹn II sau khi dùng liều cao hoặc nhắc lại. Suxamethonium có thể gây chậm nhịp tim thoáng qua kèm theo hạ huyết áp, loạn nhịp tim và có thể bị ngừng tim thời gian ngắn do tăng kích thích dây thần kinh phế vị, đặc biệt khi dùng thuốc nhắc lại và ở trẻ em. Các tác dụng tiếp theo như nhịp nhanh, tăng huyết áp có thể xảy ra do kích thích nhẹ hạch giao cảm.

Thường gặp, ADR > 1/100

Cơ xương: Đau và cứng cơ hậu phẫu, có thể do giật bó cơ xảy ra ngay lập tức sau khi tiêm.

Mắt: Tăng nhãn áp.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Loạn nhịp tim, nhịp chậm, nhịp nhanh.

Tiêu hóa: Phì đại tuyến nước bọt, tăng tiết nước bọt, tăng áp lực dạ dày.

Hiếm gặp, ADR<1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, giống phản vệ, quá mẫn, phù, ban đỏ, cơn sốt cao ác tính.

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Da: Ban đỏ, ngứa, phát ban.

Tuần hoàn: Suy tuần hoàn, tăng hoặc giảm huyết áp, myoglobin huyết.

Sinh dục - tiết niệu: Myoglobin niệu

Chuyển hóa: Tăng kali huyết.

Thần kinh: Tăng áp lực nội sọ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nói chung, ở người lớn, tiêm một lần ≤ 30 mg suxamethonium clorid hoặc truyền tĩnh mạch 2,5 mg/phút gây ngừng thở thoáng qua, nhưng không gây liệt hô hấp hoàn toàn hoặc kéo dài. Hô hấp thường tự hồi phục sau vài giây hoặc tối đa sau 4 phút. Nếu hô hấp không tự hồi phục nhanh, cần hô hấp hỗ trợ có kiểm soát bằng oxygen. Truyền máu tươi toàn phần, hoặc huyết tương đông lạnh hoặc các nguồn cholinesterase khác, giúp phân hủy suxamethonium. Cần tránh tăng thông khí phổi vì sẽ gây ngừng thở kéo dài.

Tác dụng kiểu muscarin của suxamethonium như làm chậm nhịp tim, tăng tiết nước bọt, có thể ngăn chặn bằng cách dùng chất đối kháng muscarin như atropin trước khi dùng suxamethonium. Một liều nhỏ của một chất giãn cơ có cạnh tranh (với acetylcholin) đã được dùng trước khi tiêm suxamethonium để giảm một vài tác dụng có hại của suxamethonium nhưng kết quả hạn chế. Phản ứng quá mẫn nặng cần được điều trị nhanh chóng bằng các biện pháp hỗ trợ và điều trị triệu chứng.

Nếu có sốt cao ác tính thì cần ngừng dùng tất cả các thuốc gây mê và tiến hành hạ nhiệt nhanh. Hô hấp bằng máy và các biện pháp hỗ trợ khác là cần thiết. Toan chuyển hóa cần phải được điều trị bằng cách tiêm tĩnh mạch nhanh dantrolen natri.

Liều lượng và cách dùng

Suxamethonium thường tiêm tĩnh mạch. Đối với trẻ em hoặc người bệnh khó tiêm tĩnh mạch, thuốc có thể tiêm bắp sâu. Liều lượng phải được điều chỉnh cẩn thận, tuỳ theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bệnh. Liều thử (test) đầu tiên tiêm tĩnh mạch 100 microgam/kg cân nặng hoặc 5 - 10 mg.

Người lớn:

Với phẫu thuật ngắn: Tiêm tĩnh mạch 0,6 mg (khoảng 0,3 - 1,1 mg)/kg, tiêm trong vòng 10 - 30 giây. Có thể tiêm nhắc lại, liều tùy thuộc đáp ứng của liều đầu tiên.

Hoặc tiêm bắp 3 - 4 mg/kg, không quá tổng liều 150 mg.

Với phẫu thuật kéo dài: Tiêm tĩnh mạch 0,6 - 1,1 mg/kg. Liều tiếp theo tùy thuộc từng người bệnh, nhằm duy trì mức độ giãn cơ cần thiết. Không nên chia nhỏ liều và tiêm làm nhiều lần, vì có thể gây giảm nhanh tác dụng thuốc và ngừng thở kéo dài. Truyền tĩnh mạch liên tục được ưa dùng trong phẫu thuật kéo dài.

Truyền tĩnh mạch dung dịch 0,1 - 0,2% trong dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% hoặc các dung dịch tiêm truyền thích hợp khác, với tốc độ 500 microgam (0,5 mg) - 10 mg/phút; tùy theo đáp ứng của người bệnh và mức độ giãn cơ cần thiết, thời gian truyền có thể tới 1 giờ. Khi truyền tĩnh mạch, cần theo dõi mức giãn cơ bằng máy kích thích thần kinh ngoại vi để tránh quá liều và để phát hiện tác dụng chẹn thần kinh - cơ không khử cực.

Trẻ em:

Để đặt nội khí quản: Liều tiêm bắp lên tới 2,5 mg/kg, nhưng không vượt quá tổng liều 150 mg. Tiêm tĩnh mạch 1 - 2 mg/kg.

Có thể tiêm nhắc lại nếu cần thiết, liều nhắc lại dựa trên đáp ứng của người bệnh với liều tiêm đầu tiên. Truyền tĩnh mạch liên tục không an toàn cho trẻ sơ sinh và trẻ em vì nguy cơ sốt cao ác tính.

Nhận xét:

Để đánh giá khả năng chuyển hóa suxamethonium của người bệnh, có thể dùng liều thử 0,1 mg/kg với người bệnh thở tự nhiên sau khởi mê. Những người có chuyển hóa suxamethonium bình thường, hiếm khi xảy ra ức chế hô hấp và nếu có xảy ra thì thường ngắn và hết sau ít hơn 5 phút. Người bệnh không có khả năng chuyển hóa thuốc sẽ bị liệt, đủ để tiến hành đặt nội khí quản và thường hồi phục sau 30 - 60 phút.

Tương tác thuốc

Các chất ức chế cholinesterase, đặc biệt loại ức chế không hồi phục, phosphor hữu cơ, có thể làm giảm mạnh hoạt tính cholinesterase huyết tương.

Ngừng thở kéo dài và tử vong đã xảy ra khi dùng suxamethonium cho những người bệnh điều trị kéo dài bằng thuốc nhỏ mắt echothiophat iodid.

Khi có nồng độ cao trong máu, procain sẽ cạnh tranh với suxamethonium trong quá trình thủy phân bởi cholinesterase và không được dùng procain đồng thời với suxamethonium vì có thể gây ngừng thở kéo dài. Promazin, oxytocin, aprotinin, một số thuốc kháng khuẩn (loại trừ penicilin), cloroquin, quinin, terbutalin, thuốc chẹn beta, lidocain, procainamid, quinidin, trimethaphan, lithi carbonat, muối magnesi, metoclopramid và các thuốc gây mê đường hô hấp (như desfluran, ether, isofluran) làm tăng tác dụng chẹn thần kinh - cơ của suxamethonium.

Các thuốc như cyclophosphamid, thuốc tránh thai uống, corticosteroid, một số chất ức chế monoaminoxidase (thí dụ phenelzin), pancuronium, neostigmin, các phenothiazin làm giảm nồng độ cholinesterase và có thể tăng cường tác dụng của suxamethonium. Phải thận trọng khi dùng các thuốc đó đồng thời với suxamethonium.

Sử dụng đồng thời các thuốc giảm đau gây nghiện với suxamethonium có thể làm tăng tác dụng ức chế trung tâm hô hấp.

Suxamethonium làm tăng chứng loạn nhịp tim khi dùng cùng với glycosid tim, làm tăng độc tính của thuốc gây mê, gây tê của halothan.

Độ ổn định và bảo quản

Suxamethonium bị phân hủy trong dung dịch có pH > 4,5. Suxamethonium clorid bị thủy phân trong dung dịch nước. Cần bảo quản thuốc tiêm ở nhiệt độ 2 - 8 °C để hạn chế mất tác dụng, và khi để lạnh, hạn dùng là 12 - 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Sau khi hòa tan bột pha tiêm và pha loãng trong dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%, để có dung dịch 1 - 2 mg/ml, dung dịch này sẽ giữ ổn định được 4 tuần ở nhiệt độ 5 °C và 1 tuần ở 25 °C. Tuy nhiên vì thuốc không chứa chất bảo quản nên nhà sản xuất khuyên chỉ dùng trong vòng 24 giờ sau khi pha và bỏ phần thuốc thừa không dùng đến.

Tương kỵ

Suxamethonium nhanh chóng bị thủy phân, mất tác dụng nhanh và có thể kết tủa khi trộn với các dung dịch kiềm hoặc các thuốc khác. Vì vậy, suxamethonium không được trộn trong cùng bơm tiêm hoặc dùng cùng kim tiêm với các barbiturat tác dụng ngắn như thiopental natri hoặc các thuốc khác có tính kiềm.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Kéo dài tác dụng chẹn thần kinh - cơ, yếu cơ xương, giảm dự trữ hô hấp, giảm thể tích thông khí, ngừng thở quá thời gian phẫu thuật hoặc gây mê.

Xử trí: Duy trì hô hấp đầy đủ và làm hô hấp nhân tạo hoặc cho thở máy cho đến khi bảo đảm hồi phục hô hấp bình thường. Tác dụng chẹn thần kinh - cơ không khử cực do suxamethonium không bị các thuốc kháng cholinesterase đối kháng. Tuy nhiên nếu chẹn thần kinh - cơ không khử cực chuyển dần sang chẹn thần kinh - cơ khử cực, thì có thể trung hòa bằng các liều nhỏ thuốc kháng cholinesterase. Atropin được dùng trước hoặc đồng thời với chất đối kháng để làm mất tác dụng phụ cholinergic của nó. Người bệnh cần được theo dõi sát ít nhất 1 giờ sau khi tác dụng chẹn thần kinh - cơ không khử cực đã hết để tránh giãn cơ thứ phát.

Thông tin qui chế

Suxamethonium clorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Succalox; Suxal.

TACROLIMUS

Tên chung quốc tế: Tacrolimus.

Mã ATC: D11AH01, L04AD02.

Loại thuốc: Thuốc ức chế miễn dịch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 0,5 mg; 1 mg; 5 mg.

Thuốc tiêm: 5 mg/5 ml.

Thuốc mỡ: 0,03%; 0,1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tacrolimus là một macrolid (macrolactam) chiết xuất từ *Streptomyces tsukubaensis*, có tác dụng ức chế mạnh miễn dịch giống như cyclosporin về mặt dược lý nhưng không liên quan đến cấu trúc; thuốc cũng có hoạt tính kháng khuẩn nhưng rất hạn chế.

Cơ chế chính xác tác dụng ức chế miễn dịch của tacrolimus chưa được biết rõ.

Tacrolimus có tác dụng ức chế tế bào lympho T thông qua ức chế sự sản sinh interleukin-2. Tacrolimus ức chế miễn dịch mạnh gấp 100 lần so với cyclosporin cùng liều lượng. Đã chứng minh rằng tacrolimus ức chế sự hoạt hóa các tế bào lympho T bằng cách gắn kết với một protein nội bào là FKBP-12. Phức hợp tacrolimus-FKBP-12, ion calci, calmodulin và calcineurin được tạo thành và ức chế hoạt tính phosphatase của calcineurin và do đó có khả năng ngăn chặn sự khử phosphoryl hóa và chuyển đoạn yếu tố nhân tế bào của tế bào T (NF-AT) được hoạt hóa, một thành phần của nhân tế bào thông qua sự khởi động quá trình phiên mã để tạo thành các lymphokin (ví dụ, interleukin -2, gama interferon). Tacrolimus cũng ức chế quá trình phiên mã các gen có ký hiệu IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF và TNF-α, tất cả các gen này đều tham gia vào quá trình hoạt hóa ở giai đoạn ban đầu các tế bào T. Thêm nữa, người ta cũng đã chứng minh rằng tacrolimus có khả năng ức chế sự giải phóng các chất trung gian đã được tạo thành trước từ các dưỡng bào của da, các bạch cầu ái kiềm và làm giảm biểu hiện của các thụ thể có ái lực cao đối với IgE (FcεRI) trên các tế bào Langerhans. Tuy tacrolimus không gây độc cho gen và không tương tác trực tiếp với DNA, thuốc có thể gây tổn hại đến giám sát miễn dịch tại chỗ.

Tacrolimus được sử dụng để phòng ngừa thải tổ chức ghép trong ghép thận, tim, gan khác gen cùng loài. Cần sử dụng phối hợp với corticosteroid.

Tacrolimus cũng được sử dụng để điều trị bệnh Crohn có lỗ dò và điều trị tại chỗ eczema dị ứng.

Dược động học

Hấp thu:

Hấp thu không hoàn toàn và rất dao động khi uống; thức ăn trong vòng 15 phút sau khi uống thuốc làm giảm hấp thu (27%), đặc biệt sau bữa ăn nhiều mỡ.

Sinh khả dụng sau khi uống: Người lớn: 7 - 28%. Trẻ em: 10 - 52%.

Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong máu: 0,5 - 4 giờ.

Dùng ngoài: Nồng độ trong huyết tương dao động từ mức không phát hiện được đến dưới 20 nanogam/ml (ở người lớn, đa số dưới 5 nanogam/ml). Nhưng ở trẻ nhỏ bôi tại chỗ thuốc mỡ 0,1% một lần duy nhất để điều trị eczema mạn tính, nồng độ thuốc trong huyết thanh tăng cao (24 nanogam/ml). Sinh khả dụng dưới 0,5%.

Phân bố: Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố rộng khắp các mô. Thuốc gắn mạnh vào hồng cầu trong máu, điều này giải thích sự khác nhau của thể tích phân bố khi đo ở máu toàn phần và huyết tương. Khoảng 99% tacrolimus liên kết với protein trong huyết tương. Tacrolimus liên kết chủ yếu với albumin và alpha-1-glycoprotein acid.

Chuyển hóa: Tacrolimus chuyển hóa rất mạnh ở gan và đường tiêu hóa qua hệ thống enzym oxidase, trước hết là hệ thống cytochrom

P-450 (CYP3A4) tạo thành 8 chất chuyển hóa (chất chuyển hóa chủ yếu là 31-demethyl tacrolimus, có tác dụng giống tacrolimus *in vitro*).

Thải trừ: Độ thanh thải trung bình sau khi tiêm truyền tĩnh mạch tacrolimus lần lượt là 0,040, 0,083 và 0,053 lít/giờ/kg đối với người tình nguyện khỏe mạnh, người lớn ghép thận và người lớn ghép gan. Dưới 1% liều dùng được thải trừ nguyên vẹn qua nước tiểu. Đường thải trừ chủ yếu là vào mật dưới dạng hydroxy hóa.

Nửa đời thải trừ từ 21 - 61giờ trên người tình nguyện khỏe mạnh.

Chỉ định

Thuốc tiêm và thuốc uống: Phòng ngừa thải loại tổ chức ghép trong ghép tạng cùng loài khác gen (gan, thận, tim).

Ghép gan

Nhà sản xuất thuốc khuyên sử dụng tacrolimus phối hợp với liệu pháp corticoid. Người bệnh được sử dụng liệu trình ức chế miễn dịch gồm corticoid và tacrolimus hoặc cyclosporin. Tacrolimus và cyclosporin có tác dụng tương tự nhau ở những bệnh nhân sống được 1 năm sau khi ghép.

Ghép thận

Nhà sản xuất thuốc khuyên sử dụng tacrolimus phối hợp với liệu pháp corticoid. Tacrolimus còn được dùng làm thuốc dự phòng hàng thứ hai trong trường hợp có sự đào thải tổ chức ghép cấp tính hoặc mạn tính khi ghép thận hoặc do độc tính của cyclosporin. Tỷ lệ sống sót của người bệnh theo liệu pháp này lên đến 59 - 86%.

Một số nghiên cứu đã chứng minh độ an toàn và hiệu quả của tacrolimus như là một thuốc lựa chọn hàng đầu trong việc kéo dài thời gian sống của người bệnh ghép thận; liệu pháp tacrolimus được kết hợp với corticoid và/hoặc azathioprin.

Ghép tim

Nhà sản xuất thuốc khuyên sử dụng tacrolimus phối hợp với liệu pháp corticoid và hoặc với azathioprin hoặc với mycophenolat mofetil. Không khuyến cáo dùng tacrolimus phối hợp với sirolimus vì tăng nguy cơ biến chứng lâu liền vết thương, tổn thương thận, đái tháo đường sau ghép phụ thuộc insulin.

Bệnh Crohn

Điều trị bệnh Crohn có lỗ dò. Sử dụng tacrolimus bằng đường uống có tác dụng cải thiện lỗ dò một cách có hiệu quả nhưng không có tác dụng với bệnh nhân Crohn có lỗ dò trực tràng. Tuy nhiên bệnh nhân Crohn bạo phát không đáp ứng với liệu pháp corticoid, có thể đáp ứng với tacrolimus tiêm tĩnh mạch.

Eczema dị ứng

Thuốc lựa chọn hàng hai để điều trị ngắn hạn hoặc điều trị cách quãng eczema dị ứng thể vừa hoặc thể nặng ở những người bệnh không có nguy cơ tiềm tàng về miễn dịch không đáp ứng với các điều trị thông thường, hoặc khi các phương pháp điều trị này không thích hợp (thuốc mỡ 0,03%: để điều trị trẻ em từ 2 - 15 tuổi, thuốc mỡ 0,1% để điều trị trẻ em từ 16 tuổi trở lên và người lớn).

Chống chỉ định

Nhạy cảm với tacrolimus và bất cứ thành phần nào có trong công thức thuốc.

Chống chỉ định dùng thuốc tiêm đậm đặc tacrolimus cho người bệnh mẫn cảm với dầu thầu dầu polyoxyl 60 hydrogen hóa (HCO60).

Phụ nữ đang cho con bú.

Thận trọng

Tacrolimus chỉ nên dùng dưới sự giám sát của thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm trong điều trị ức chế miễn dịch cho người ghép cơ quan. Cơ sở phải có phương tiện xét nghiệm điều trị hỗ trợ. Người bệnh cần được thông báo về sự cần thiết phải làm các xét nghiệm thường quy (như urê huyết, creatinin huyết thanh, bilirubin, enzym gan) để đánh giá chức năng thận, gan.

Tacrolimus ức chế miễn dịch nên dễ gây nhiễm khuẩn và có khả năng phát triển lymphoma và các u khác. Do đó, phải cẩn thận khi phối hợp các thuốc gây ức chế miễn dịch.

Tacrolimus làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn cơ hội, bao gồm cả tái hoạt hóa nhiễm vi khuẩn tiềm tàng, như gây bệnh thận do virus BK. Phải giám sát người bệnh để phát hiện các dấu hiệu của bệnh thận do virus BK (BKVN), gồm có suy giảm chức năng thận khi điều trị bằng tacrolimus; một số nhà lâm sàng khuyến cáo nên làm thử nghiệm sàng lọc sao chép polyoma virus. Điều tối quan trọng là phải can thiệp sớm; giảm liệu pháp ức chế miễn dịch. Ngoài ra cần nghiên cứu thêm liệu pháp kháng virus như cidofovir, leflunomid, immunoglobulin tĩnh mạch, kháng sinh fluoroquinolon.

Sau khi thuốc được đưa ra thị trường, đã có báo cáo về bệnh não trắng tiến triển nhiều ổ (PML), một nhiễm virus cơ hội ở não quan sát được khi điều trị bằng tacrolimus. PML do virus JC gây ra và xảy ra điển hình ở những người suy giảm miễn dịch. Phải nghĩ đến bệnh này khi thấy xuất hiện tuần tiến các dấu hiệu thần kinh ở người suy giảm miễn dịch hoặc dùng nhiều thuốc ức chế miễn dịch.

Tacrolimus có thể gây độc cho thận, đặc biệt khi dùng liều cao. Phải giám sát creatinin huyết thanh đều đặn ở người dùng tacrolimus. Trong thời gian ngay sau ghép gan, nhiễm độc thận thường rõ hơn, có đặc điểm tăng creatinin huyết thanh và giảm lưu lượng nước tiểu. Đối với người có urê huyết và nồng độ creatinin huyết cao dai dẳng không đáp ứng với điều chỉnh liều tacrolimus thì chuyển sang liệu pháp ức chế miễn dịch khác (như cyclosporin và corticoid).

Phải rất thận trọng khi dùng phối hợp tacrolimus với các thuốc độc cho thận như aminoglycosid, amphotericin B, cisplatin. Để tránh nhiễm độc thận nặng, không nên dùng tacrolimus cùng với cyclosporin. Nếu đang dùng cyclosporin hoặc tacrolimus mà ngừng lại, phải ít nhất 24 giờ sau mới dùng thuốc kia. Ở người ghép tim khác gen cùng loài, cũng không nên phối hợp tacrolimus với sirolimus vì tăng nguy cơ độc.

Do có nguy cơ phì đại cơ tim khi dùng tacrolimus ở người bị suy thận hoặc có biểu hiện lâm sàng rối loạn chức năng thất, phải siêu âm tim. Nếu có phì đại cơ tim, phải giảm liều hoặc ngừng tacrolimus.

Người bệnh ghép gan dùng tacrolimus có thể phát triển tổn thương gan sau ghép và có nguy cơ cao bị suy thận kèm theo nồng độ thuốc cao trong máu toàn phần. Phải giám sát kỹ các bệnh nhân này và phải điều chỉnh liều. Có một vài chứng cứ cho thấy phải dùng liều thấp nhất có thể đối với người bệnh này.

Do nguy cơ phản ứng phản vệ, chỉ tiêm tĩnh mạch cho người không thể dùng đường uống được.

Đối với trẻ em tới 16 tuổi, theo nhà sản xuất, tacrolimus đã được sử dụng thành công trong ghép gan, nhưng kinh nghiệm sử dụng trong ghép thận, tim còn hạn chế. Với người cao tuổi, cho đến nay chưa được nghiên cứu.

Tránh để thuốc mỡ tacrolimus tiếp xúc với mắt và niêm mạc. Nếu thuốc dính vào mắt và niêm mạc, cần lau và rửa sạch với nước. Không sử dụng thuốc mỡ tacrolimus trên những bệnh nhân mà hàng rào bảo vệ da đã bị tổn thương: hội chứng Netherton, bệnh vẩy nến tróc vẩy, ban đỏ toàn thân hoặc bệnh tổ chức ghép - người nhận. Trong những bệnh này, các thương tổn ở da làm tăng sự hấp thu tacrolimus vào cơ thể. Không cho uống tacrolimus để điều trị bệnh về da.

Thời kỳ mang thai

Tacrolimus có thể đi vào nhau thai và đạt nồng độ trong nhau thai cao gấp 4 lần nồng độ trong huyết tương. Đã có báo cáo về kali huyết cao và suy thận ở trẻ sơ sinh. Thầy thuốc cần cân nhắc khi chỉ định thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Tacrolimus có thể vào sữa mẹ. Chống chỉ định cho con bú khi sử dụng tacrolimus.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tacrolimus dùng toàn thân:

Các ADR phổ biến nhất thường được báo cáo với trên 10% người bệnh là run, bất thường chức năng thận, tăng glucose huyết, tăng kali huyết, nhiễm khuẩn, tăng huyết áp và mất ngủ.

Rất thường gặp, ADR >10%

Tim: Bệnh mạch vành thiếu máu cục bộ, tim đập nhanh

Huyết học, bạch huyết: Thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm/tăng bạch cầu, hồng cầu bất thường.

Thần kinh: Nhức đầu, run, co giật, rối loạn ý thức, viêm dây thần kinh, chóng mặt, dị cảm và loạn cảm, thay đổi cách viết.

Mắt: Rối loạn thị giác, sợ ánh sáng.

Tai: Ù tai.

Hô hấp: Tổn thương nhu mô phổi, khó thở, tràn dịch màng phổi, ho, viêm họng, viêm và sung huyết mũi.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn; rối loạn tiêu hóa, đau bụng, viêm đường tiêu hóa, chảy máu đường tiêu hóa, loét và thủng đường tiêu hóa, viêm miệng, táo bón, đầy bụng, trướng bụng, phân nát.

Thận, tiết niệu: Chức năng thận bất thường, suy thận cấp, nhiễm độc; hoại tử ống thận, đái ít, triệu chứng bàng quang và niệu đạo.

Da và mô dưới da: Phát ban, ngứa, rụng tóc, trứng cá, tăng ra mồ hôi.

Cơ - Xương: Đau khớp, đau lưng, chuột rút, đau ở các chi.

Chuyển hóa: Đái tháo đường, tăng glucose huyết, tăng kali huyết. Chán ăn, nhiễm toan chuyển hóa, rối loạn điện giải, giảm natri huyết, ứ nước, tăng acid uric huyết, giảm phospho huyết.

Nhiễm khuẩn và virus: Dễ nhiễm khuẩn, virus, nấm, ký sinh trùng. Bệnh thận do virus BK, bệnh não trắng tiến triển nhiều ổ (PML) do virus JC.

Tổn thương, nhiễm độc và biến chứng liên quan đến cách dùng: Nhầm lẫn trong dùng thuốc, thay thuốc không chú ý đến thuốc giải phóng nhanh hay chậm, một số trường hợp đào thải cơ quan ghép đã xảy ra (không thống kê được). Rối loạn chức năng tiên phát cơ quan ghép.

U lành tính, ác tính: Tăng nguy cơ phát triển u ác tính và lành tính, bao gồm cả hội chứng tăng sinh lympho do EBV và ung thư da.

Thành mạch: Tăng huyết áp, tai biến huyết khối tắc mạch, thiếu máu cục bộ, hạ huyết áp, xuất huyết, bệnh mạch máu ngoại biên.

Toàn thân: Sốt, khó chịu, mệt mỏi, phù, thay đổi nhận thức và thân nhiệt, lên cân, tăng photphatase kiềm huyết.

Gan, mật: Test chức năng gan bất thường, rối loạn ống dẫn mật, viêm gan, ứ mật.

Tâm thần: mất ngủ, lú lẫn, trầm cảm, lo âu, ảo giác, rối loạn tâm thần, ác mộng.

Thường gặp, 10/100 >ADR >1/100

Tim: Suy tim, loạn nhịp thất, ngừng tim, bệnh cơ tim, điện tâm đồ bất thường, phì đại thất trái, đánh trống ngực, tần số tim mạch thay đổi.

Huyết học: Rối loạn đông máu; giảm toàn bộ huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính, bất thường đông máu, thời gian chảy máu.

Thần kinh: Bệnh não, xuất huyết não, hôn mê, rối loạn nói, liệt, quên.

Mắt: Đục thủy tinh thể.

Tai: Giảm thính giác.

Hô hấp: Suy thở, bệnh đường hô hấp.

Tiêu hóa: Viêm tụy cấp, mạn, viêm màng bụng, tăng amylase huyết, liệt ruột, trào ngược dạ dày - thực quản, thời gian thức ăn trong dạ dày thay đổi.

Thận: Hội chứng huyết tán tăng urê huyết, vô niệu.

Da: Viêm da, mẫn cảm ánh sáng.

Cơ - Xương: Rối loạn về khớp.

Chuyển hóa: Mất nước, giảm glucose huyết, giảm protein huyết, tăng phosphat huyết.

Mạch máu: Huyết khối tĩnh mạch sâu ở chi, tăng lactat dehydrogenase huyết, cảm giác nóng tính.

Sinh dục: Thống kinh, rong kinh.

Tâm thần: Rối loạn tâm thần.

Ít gặp: 1/1 000 < ADR <1/100

Tim: Tràn dịch màng tim, bất thường về điện tâm đồ.

Huyết học: Tử ban giảm tiểu cầu vô căn, giảm prothrombin huyết.

Thần kinh: Tăng trương lực cơ, nhược cơ.

Mắt: Mù.

Tai: Điếc, rối loạn thính giác.

Hô hấp: Hội chứng suy hô hấp cấp.

Tiêu hóa: Giả u nang tụy, vàng da nhẹ.

Da: Hội chứng Lyel, hội chứng Stevens-Johnson.

Nội tiết: Rậm lông.

Hệ thống miễn dịch: Phản ứng dị ứng, phản vệ.

Gan mật: Bệnh tắc tĩnh mạch gan, huyết khối động mạch gan, suy gan.

Tacrolimus dùng tại chỗ:

Kích ứng tại chỗ, ngứa, cảm giác rát bỏng.

Trứng cá, hay bị *Herpes simplex* và *Zona*, viêm nang lông.

Viêm hạch bạch mạch.

Nhức đầu, bừng đỏ mặt, cần tránh ra nắng nhiều.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải giám sát nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần, có thể có ích để đánh giá đào thải cơ quan ghép và nhiễm độc nhằm điều chỉnh liều. Giám sát chức năng thận và gan, sinh thiết mô. Tuy không có mối tương quan trực tiếp giữa nồng độ tacrolimus máu và hiệu quả, nguy cơ nhiễm độc thuốc (nhiễm độc thận, đái tháo đường sau ghép) tỏ ra tăng lên khi nồng độ đáy thuốc cao hơn. Do đó, giám sát nồng độ đáy máu toàn phần được khuyến cáo để đánh giá lâm sàng về nhiễm độc. Khi tiêm tĩnh mạch tacrolimus cần phải chuẩn bị sẵn sàng phương tiện cấp cứu vì có thể xảy ra sốc phản vệ. Ở đa số người ghép gan, tình trạng ổn định khi nồng độ đáy tacrolimus trong máu toàn phần được duy trì ở mức giữa 5 - 20 nanogam/ml. Nếu điều trị lâu dài, nên duy trì ở mức thấp nhất. Khi ghép thận, nồng độ đáy máu toàn phần dao động nhiều trong tuần điều chỉnh liều. Trong 3 tháng đầu, 80% người bệnh duy trì nồng độ đáy trong khoảng 7 - 20 nanogam/ml và trong khoảng 5 - 15 nanogam/ml trong suốt một năm. Khi ghép tim, nồng độ đáy tacrolimus trong máu toàn phần thay đổi nhiều nhất trong tuần đầu điều trị. Trong 3 tháng đầu, khoảng 80% người bệnh duy trì nồng độ đáy trong khoảng 8 - 20 nanogam/ml và trong khoảng 6 - 18 nanogam/ml trong suốt 18 tháng.

Hai phương pháp đã dùng để định lượng tacrolimus: Phương pháp định lượng miễn dịch vi hạt enzym (MEIA: microparticle enzyme immunoassay) và phương pháp ELISA.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Tacrolimus được uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Do nguy cơ sốc phản vệ, tiêm truyền tĩnh mạch chỉ dành cho những người bệnh không thể uống thuốc. Thức ăn có thể làm giảm mạnh tốc độ và mức độ hấp thu tacrolimus qua đường tiêu hóa. Nên uống tacrolimus khi đói hoặc ít nhất 1 giờ trước khi ăn hoặc 2 - 3 giờ sau khi ăn để hấp thu thuốc tối đa.

Do nước ép bưởi (grapefruit) ảnh hưởng lên quá trình chuyển hóa qua trung gian của CYP3A, làm tăng nồng độ đáy của tacrolimus

trong máu của người bệnh ghép gan, vì vậy không uống thuốc cùng với nước ép bưởi.

Nhìn chung, liệu pháp tacrolimus cần được bắt đầu 6 giờ sau khi ghép gan hoặc ghép tim và 24 giờ sau khi ghép thận. Tuy nhiên, việc khởi động liệu trình tacrolimus ở bệnh nhân ghép thận phải trì hoãn cho đến khi chức năng thận được phục hồi (nghĩa là nồng độ creatinin trong huyết tương ≤ 4 mg/dl). Nên cho người bệnh bắt đầu uống thuốc dưới dạng viên nang, nếu có thể.

Dung dịch tiêm truyền đậm đặc tacrolimus cần được pha loãng với dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5% để thu được dung dịch có nồng độ 4 - 20 microgam/ml trước khi truyền. Sau khi pha loãng, dung dịch có thể bảo quản trong chai polyethylen hoặc chai thủy tinh trong 24 giờ. Sau đó, dung dịch không dùng phải hủy bỏ. Do tính không ổn định đối với môi trường kiềm, không trộn dung dịch tiêm truyền tacrolimus với các dung dịch khác có pH ≥ 9 (ví dụ ganciclovir hoặc acyclovir).

Dung dịch tiêm truyền tacrolimus cần được quan sát bằng mắt thường để phát hiện các tiểu phân hoặc sự thay đổi màu sắc trước khi truyền cho bệnh nhân.

Liều dùng:

Đối với bệnh nhân ghép tạng:

Liều uống người lớn khởi đầu hàng ngày được chia thành 2 lần, sử dụng dạng bào chế giải phóng hoạt chất tức thời:

Ghép gan: 100 - 200 microgam/kg, bắt đầu uống 12 giờ sau khi hoàn thành phẫu thuật ghép gan;

Ghép thận: 200 - 300 microgam/kg bắt đầu 24 giờ sau khi hoàn thành phẫu thuật ghép thận;

Ghép tim: 75 microgam/kg, sau khi dùng liệu pháp kháng thể để cảm ứng và trong vòng 5 ngày sau khi hoàn thành phẫu thuật và khi người bệnh ổn định. Một lựa chọn khác là sử dụng tacrolimus 12 giờ sau phẫu thuật ở những người bệnh không bị suy giảm chức năng các tạng, với liều khởi đầu từ 2 - 4 mg/ngày kèm với mycophenolat mofetil và corticosteroid hoặc sirolimus và corticosteroid, nhưng hiện nay không khuyến cáo phối hợp với sirolimus vì thấy nhiều tai biến.

Nếu người bệnh không thể uống, cho truyền tĩnh mạch bằng cách truyền liên tục trong 24 giờ, liều hàng ngày được khuyến cáo như sau đối với người lớn:

Ghép gan: 10 - 15 microgam/kg;

Ghép thận: 50 - 100 microgam/kg;

Ghép tim: 10 - 20 microgam/kg.

Điều trị thải loại tổ chức ghép:

Cần tăng liều tacrolimus, bổ sung corticosteroid và sử dụng kháng thể đơn dòng hoặc đa dòng trong một thời gian ngắn. Để chuyển sang sử dụng tacrolimus thay cho các thuốc ức chế miễn dịch khác trong ghép gan và ghép thận, cần phải bắt đầu sử dụng tacrolimus theo đường uống với liều khởi đầu được khuyến cáo cho lần ức chế miễn dịch đầu tiên. Đối với các người bệnh ghép tim chuyển sang dùng tacrolimus liều uống khởi đầu hàng ngày là 150 microgam/kg, chia làm 2 lần.

Ở Cộng đồng Châu Âu, liều khuyến cáo sử dụng hàng ngày theo đường uống để điều trị thải loại tổ chức ghép khác cùng loài khác gen dựa trên dữ liệu hạn chế như sau:

Ghép phổi: 100 - 150 microgam/kg;

Ghép tụy: 200 microgam/kg;

Ghép ruột: 300 microgam/kg.

Ở Hoa Kỳ, liều ban đầu khuyến cáo hàng ngày, theo đường uống và được chia thành 2 lần như sau đối với người lớn:

Ghép gan: 100 - 150 microgam/kg bắt đầu không sớm hơn 6 giờ sau phẫu thuật ghép;

Ghép thận: 200 microgam/kg khi sử dụng cùng với azathioprin, hoặc 100 microgam/kg khi sử dụng cùng với mycophenolat mofetil và một thuốc đối kháng thụ thể interleukin-2, bắt đầu trong vòng 24 giờ sau phẫu thuật ghép thận, nhưng phải trì hoãn khi cần thiết cho đến lúc chức năng thận được phục hồi;

Ghép tim: 75 microgam/kg bắt đầu không sớm hơn 6 giờ sau khi ghép.

Nếu cần thiết phải điều trị bằng đường tiêm truyền, liều khởi đầu hàng ngày bằng cách tiêm truyền liên tục và không sớm hơn 6 giờ sau phẫu thuật ghép, như sau:

Ghép gan: 30 - 50 microgam/kg;

Ghép thận: 30 - 50 microgam/kg;

Ghép tim: 10 microgam/kg.

Thường giảm liều tacrolimus trong giai đoạn hậu phẫu; trong một số trường hợp có thể ngừng sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch (phối hợp) khác, để điều trị duy nhất với tacrolimus hoặc tacrolimus kết hợp với chỉ một thuốc khác. Liều điều trị duy trì được xác định dựa trên nồng độ đáy trong máu toàn phần ở từng bệnh nhân: Người ta cho rằng đa số bệnh nhân cần phải đáp ứng được nồng độ đáy tacrolimus trong máu toàn phần dưới 20 nanogam/ml.

Điều trị eczema dị ứng khi điều trị thông thường không hiệu quả hoặc không thích hợp:

Dùng thuốc mỡ tacrolimus 0,03% (cho trẻ em từ 2 - 15 tuổi) hoặc 0,1% (cho trẻ em ≥ 16 tuổi và người lớn), bôi 2 lần/ngày. Nếu có thể, cố gắng sử dụng thuốc mỡ có hàm lượng thấp hơn hoặc giảm tần suất sử dụng. Cần tiếp tục điều trị cho đến khi hết các dấu hiệu hoặc triệu chứng bệnh.

Nếu không thấy triệu chứng cải thiện sau 2 tuần điều trị (ở Mỹ cho phép sau 6 tuần điều trị), cần phải khám lại để xác định chẩn đoán.

Thuốc mỡ 0,03%, bôi 2 - 3 lần/tuần có hiệu quả ngăn chặn eczema nặng ở trẻ em đến 12 tháng tuổi.

Nói chung, không nên kéo dài thời gian điều trị tacrolimus tại chỗ do nguy cơ gây ung thư.

Ở Anh, tacrolimus được dùng điều trị duy trì. Người bệnh đã đáp ứng tới 6 tuần điều trị bôi 2 lần/ngày, có thể bôi thuốc mỡ 0,1%, 2 lần/tuần, mỗi lần bôi cách nhau 2 - 3 ngày cho tới 12 tháng. Khi bệnh chớm phát có thể bắt đầu lại bôi ngày 2 lần.

Sử dụng tacrolimus cho trẻ em:

Ở Anh, đối với trẻ em ghép tạng, liều uống khởi đầu hàng ngày, chia làm 2 lần, như sau:

Ghép gan: 300 microgam/kg, bắt đầu khoảng 12 giờ sau khi hoàn thành phẫu thuật;

Ghép thận: 300 microgam/kg, bắt đầu trong vòng 24 giờ sau khi hoàn thành phẫu thuật, dùng liều thấp hơn ở thiếu niên để đề phòng hàm lượng tối thiểu của tacrolimus rất cao trong máu;

Ghép tim: Sau khi sử dụng liệu pháp kháng thể cảm ứng*:* 100 - 300 microgam/kg.

Nếu bệnh nhân không thể uống thuốc, có thể truyền tĩnh mạch bằng cách truyền liên tục trong 24 giờ; tiêm truyền tĩnh mạch có thể đến 7 ngày nhưng cần chuyển sang dùng thuốc bằng đường uống sớm nhất có thể. Liều khuyến cáo hàng ngày như sau:

Ghép gan: 50 microgam/kg;

Ghép thận: 75 - 100 microgam/kg.

Trường hợp ghép tim không sử dụng liệu pháp kháng thể cảm ứng, có thể bắt đầu tiêm truyền liên tục trong 24 giờ với liều hàng ngày 30 - 50 microgam/kg. Trong vòng 8 - 12 giờ sau khi ngừng tiêm truyền, cần cho uống thuốc với liều 300 microgam/kg/ngày, chia 2 lần.

Để điều trị thải loại tổ chức ghép ở trẻ em ghép gan và ghép thận, sử dụng tacrolimus như ở người lớn. Đối với trẻ em ghép tim, chuyển sang sử dụng tacrolimus, liều uống khởi đầu là 200 -300 microgam/ngày, chia 2 lần.

Ở Hoa Kỳ, liều hàng ngày chia làm 2 lần, được khuyến cáo dùng cho trẻ em như sau:

Ghép gan: 150 - 200 microgam/kg, bắt đầu khoảng 6 giờ sau phẫu thuật.

Liều tiêm truyền tĩnh mạch giống như liều dùng ở người lớn. Liều sử dụng cần được điều chỉnh theo nồng độ đáy của tacrolimus trong máu; ở trẻ em đòi hỏi liều tính theo kg thể trọng phải cao gấp 1,5 - 2 lần liều cho người lớn mới đạt được nồng độ đáy trong máu tương đương.

Tương tác thuốc

Các thuốc ảnh hưởng đến các enzym tiểu thể của gan

Do tacrolimus chủ yếu được chuyển hóa bằng isoenzym CYP3A4 của cytochrom P_{450}, nên sử dụng đồng thời tacrolimus với các thuốc nêu trên đòi hỏi phải giám sát nồng độ của tacrolimus trong máu toàn phần nhằm điều chỉnh liều dùng tacrolimus cho phù hợp. Các thuốc sau đây đã được báo cáo là có thể tăng hoặc giảm nồng độ tacrolimus trong máu.

Các thuốc có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu:

Nhôm hydroxyd - magnesi hydroxyd: bromocriptin; cloramphenicol; cimetidin; Cisaprid; clarithromycin; lotrimazol; itraconazol; cyclosporin; danazol; erythromycin; ethinyl oestradiol; fluconazol; ketoconazol; lanzoprazol; methylprednisolon; metoclopramid; nefazodon; nicardipin; nifedipin; omeprazol; troleandomycin; verapamil; voriconazol; các chất ức chế enzym protease của HIV.

Các thuốc có thể làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu:

Carbamazepin; caspofungin; phenobarbital; phenytoin; rifabutin; rifampin; sirolimus; cây Nữ lang (cỏ St. John's: *Hypericum perforatum*).

Cần sử dụng tacrolimus một cách thận trọng trên những người bệnh có dùng các thuốc kháng retrovirus có thể chuyển hóa bởi enzym CYP3A (ví dụ nelfinavir, ritonavir).

Các thuốc được chuyển hóa bởi các enzym tiểu thể của gan: Sử dụng đồng thời tacrolimus với phenytoin có thể làm tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương.

Các thuốc ức chế miễn dịch: Rất thận trọng khi sử dụng liệu pháp ức chế miễn dịch kết hợp. Nhà sản xuất khuyến cáo không được kết hợp sử dụng tacrolimus và sirolimus.

Các thuốc độc với thận (như kháng sinh aminoglycosid, amphotericin B, cisplastin, ganciclovir, cyclosporin): Do khả năng cộng lực làm suy yếu chức năng thận, cần thận trọng khi phối hợp.

Các thuốc lợi tiểu giữ kali: Có thể làm tăng kali huyết nghiêm trọng, vì vậy cần phải tránh phối hợp.

Các vắc xin: Cần lưu ý đến khả năng hệ thống miễn dịch của cơ thể người bệnh sử dụng tacrolimus giảm đáp ứng với tiêm chủng vắc xin. Nhà sản xuất khuyến cáo cần tránh tiêm chủng các vắc xin sống như vắc xin sởi, quai bị, rubella, vắc xin polio uống, BCG, sốt vàng, thương hàn TY 21a.

Ibuprofen khi phối hợp với tacrolimus đã gây suy thận ở 2 người ghép gan.

Metronidazol có thể tăng gấp 2 lần nồng độ trong máu của cyclosporin và tacrolimus nên làm tăng nồng độ creatinin huyết trong cả 2 trường hợp.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nang, thuốc mỡ: Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 25 °C, nơi khô.

Dung dịch tiêm tacrolimus trước khi pha loãng phải bảo quản ở nhiệt độ từ 5 - 25 °C.

Không được sử dụng chai, túi chất dẻo polyvinyl clorid (PVC) để đựng dịch truyền tacrolimus vì độ ổn định của dung dịch bị suy giảm do chất HCO-60 (polyoxyl 60 hydrogenat của dầu thầu dầu) chứa trong công thức thuốc tiêm có thể chiết các hợp chất phthalat từ chai PVC vào dịch truyền.

Tương kỵ

Tacrolimus không ổn định trong môi trường kiềm, không được trộn dung dịch tiêm truyền tacrolimus với các dung dịch khác có pH ≥ 9 (ví dụ ganciclovir hoặc acyclovir).

Quá liều và xử trí

Quá liều cấp tính tacrolimus thường chỉ gây độc vừa phải hoặc không độc. Từ dữ liệu thu thập được trên 16 người bệnh sử dụng liều gấp 30 lần liều dự kiến không gây ra triệu chứng ở 7 bệnh nhân và ở 8 người bệnh khác có sự tăng lên thuận nghịch nồng độ creatinin trong máu hoặc hoạt tính transaminase, buồn nôn, run nhẹ. Những người bệnh này được khử độc thông qua đường dạ dày và điều trị duy trì. Một bệnh nhân tiếp tục điều trị có triệu chứng suy thận, bệnh nấm *Histoplasma (Histoplasmosis)* và nhiễm khuẩn trong hai ngày sử dụng thuốc quá liều. Lọc máu tích cực liên tục làm tăng tốc độ thải trừ tacrolimus ở hai bệnh nhân khác suy thận và suy gan cấp do có nồng độ cao tacrolimus trong huyết tương.

Đã dùng do vô ý liều cao gấp 25 lần liều dự kiến cho một trẻ nhỏ 22 tháng tuổi, nhưng chỉ gây triệu chứng tối thiểu, làm tăng gấp 5 lần hoạt tính amylase huyết thanh nhưng sau đó hồi phục.

Thông tin quy chế

Tacrolimus có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Imutac; Prograf; Protopic; Rocimus; Tacroz Forte; Tagraf 0.5; Talimus.

TAMOXIFEN

Tên chung quốc tế: Tamoxifen.

Mã ATC: L02BA01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 10 mg, 20 mg tamoxifen (dưới dạng muối citrat).

Thuốc nước để uống: tamoxifen (dưới dạng muối citrat) 10 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tamoxifen là chất kháng estrogen không steroid.

Ở người, tamoxifen tác dụng chủ yếu như thuốc kháng estrogen, ức chế tác dụng của estrogen nội sinh, có lẽ bằng cách gắn với thụ thể estrogen. Tuy nhiên, kết quả lâm sàng cho thấy thuốc này có hiệu quả ở những khối u không có liên quan với thụ thể estrogen, điều đó cho thấy còn có một số cơ chế tác dụng khác. Người ta thừa nhận rằng, tamoxifen cũng có một số tác dụng giống oestrogen trên một số bộ phận cơ thể, bao gồm màng trong tử cung, xương và lipid máu.

Tamoxifen được hấp thu nhanh sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết thanh khi dùng liều duy nhất đạt được sau 4 - 7 giờ. Nồng độ tamoxifen trong huyết thanh ở trạng thái ổn định đạt được sau 4 - 6 tuần dùng thuốc liên tục (40 mg hàng ngày). Có sự thay đổi rất nhiều giữa những người dùng thuốc về nồng độ tamoxifen trong huyết thanh sau khi dùng liều duy nhất và về trạng thái ổn định sau khi dùng liên tục. Thuốc liên kết nhiều với albumin huyết thanh (> 99%).

Tamoxifen được chuyển hóa bởi các isoenzym CYP34A, CYP2C9 và CYP2D6 của cytochrom P_{450}. Thuốc chuyển hóa chủ yếu thành N-desmethyltamoxifen và thành chất chuyển hóa ít hơn, 4-hydroxytamoxifen. Cả hai chất chuyển hóa này có thể chuyển hóa tiếp thành 4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen, vẫn giữ được ái lực cao với thụ thể estrogen. Thuốc mẹ có nửa đời cuối cùng là 7 ngày, trong khi nửa đời của N-desmethyl-tamoxifen là 14 ngày.

Sau chu trình gan - ruột, glucuronid và những chất chuyển hóa khác bài tiết qua phân; thuốc bài tiết qua nước tiểu rất ít.

Chỉ định

Điều trị nội tiết ung thư vú phụ thuộc estrogen ở phụ nữ.

Điều trị hỗ trợ ung thư vú phụ thuộc estrogen ở phụ nữ và được bổ sung thêm hóa trị liệu ở một số trường hợp chọn lọc. Thuốc đã được dùng để điều trị hỗ trợ cho phụ nữ có nguy cơ cao tái phát sau khi đã được điều trị ung thư vú tiên phát. Tamoxifen còn được dùng để kích thích phóng noãn ở phụ nữ vô sinh do không phóng noãn.

Chống chỉ định

Đang mang thai.

Quá mẫn với tamoxifen. Loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng

Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Tăng lipoprotein huyết đã có từ trước. Bệnh gan.

Bệnh nhi (do tính an toàn và hiệu quả của tamoxifen chưa được xác định ở lứa tuổi này).

Khi dùng cho phụ nữ tiền mãn kinh cần theo dõi thận trọng vì thuốc gây phóng noãn.

Tamoxifen gây tăng biến đổi ở nội mạc tử cung (quá sản, polyp, ung thư) và sarcoma tử cung. Cần theo dõi và khám nếu có chảy máu ở âm đạo, kinh nguyệt bất thường, đau căng vùng bụng dưới ở người dùng tamoxifen.

Thời kỳ mang thai

Đã có thông báo về hiện tượng sảy thai tự phát, khuyết tật khi sinh, bào thai bị chết và chảy máu âm đạo khi sử dụng tamoxifen trong thời gian mang thai, vì vậy không được sử dụng tamoxifen cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết tamoxifen có tiết vào sữa người hay không, vì vậy không được sử dụng cho người cho con bú. Cần quyết định hoặc ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, có cân nhắc đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung tamoxifen được dung nạp tốt, tác dụng không mong muốn ít hơn nhiều so với estrogen và androgen. Thường gặp nhất là nóng đỏ bừng, buồn nôn và nôn, có thể chiếm tỉ lệ tới 25% người dùng thuốc và hiếm khi nặng đến mức phải ngừng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tăng cân, cơn bốc hỏa. Kinh nguyệt không đều, chảy máu âm đạo, phù hoặc tiết dịch âm đạo, ngứa âm hộ, mẩn đỏ và khô da. Đau tăng và tái phát đau ở khối u hay xương có thể là dấu hiệu của đáp ứng thuốc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tăng calci huyết, đôi khi nặng, ở người bệnh có di căn xương, chóng mặt, nhức đầu, trầm cảm, lú lẫn, mệt và co cơ. Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, chán ăn, rụng tóc, viêm da, tắc mạch huyết khối, tắc mạch phổi, ứ dịch.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Nhìn mờ và mất thị lực, viêm giác mạc, bệnh lý võng mạc và đục giác mạc. Thay đổi lipid huyết, thay đổi nồng độ enzym gan, ứ mật, viêm gan, hoại tử gan, lạc chỗ nội mạc tử cung, u xơ tử cung. Ở đàn ông dùng tamoxifen: Nhức đầu, buồn nôn, nôn, nổi mẩn da, khô da, đau nhức xương, giảm ham muốn tình dục, rụng tóc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi điều trị bằng tamoxifen cho người bệnh, cần định kỳ:

Đếm công thức máu. Thử chức năng gan.

Theo dõi triglycerid và cholesterol huyết thanh ở người bệnh có tăng lipoprotein huyết từ trước.

Khi dùng tamoxifen, phụ nữ cần báo cáo cho thầy thuốc biết bất kỳ biểu hiện nào như kinh nguyệt không đều, chảy máu âm đạo không bình thường hoặc đau/tức khung chậu. Cần kiểm tra ngay nguyên nhân của những tác dụng này.

Nếu người bệnh phàn nàn về thị lực không bình thường trong khi điều trị bằng tamoxifen thì cần kiểm tra kỹ về độc tính có thể có đối với mắt.

Liều lượng và cách dùng

Tamoxifen được uống ở dạng citrat. Liều lượng thuốc sau đây được tính theo tamoxifen base.

Điều trị ung thư vú:

Thông thường là 20 mg mỗi ngày, uống làm 1 hoặc 2 lần. Có thể dùng tới 40 mg mỗi ngày, nhưng không thấy có thêm lợi ích.

Điều trị vô sinh do không phóng noãn:

Ở phụ nữ có kinh nguyệt đều nhưng không phóng noãn: đợt điều trị đầu tiên là 20 mg/ngày, uống vào các ngày thứ 2, 3, 4 và 5 của vòng kinh. Nếu không kết quả (dựa vào theo dõi nhiệt độ cơ bản hoặc ít chất nhày cổ tử cung trước khi phóng noãn) có thể sử dụng tới 40 mg rồi 80 mg/ngày trong các đợt điều trị sau đó.

Ở phụ nữ có kinh không đều, đợt điều trị đầu tiên có thể bắt đầu vào bất kỳ ngày nào. Nếu không có dấu hiệu phóng noãn thì tiếp tục điều trị đợt thứ hai, bắt đầu 45 ngày sau đó, với liều tăng lên như trên. Nếu có đáp ứng, đợt điều trị tiếp theo bắt đầu vào ngày thứ 2 của vòng kinh.

Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời tamoxifen với chất chống đông loại coumarin vì gây tăng tác dụng chống đông đáng kể.

Bromocriptin làm tăng nồng độ tamoxifen trong huyết thanh.

Thuốc loại estrogen có thể làm giảm tác dụng điều trị của tamoxifen.

Alopurinol làm tăng độc tính lên gan của tamoxifen.

Rifampicin, aminoglutethimid làm giảm nồng độ tamoxifen trong huyết thanh.

Tamoxifen làm giảm nồng độ letrozol trong huyết thanh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong bao bì kín, ở nơi mát (20 - 25 °C), khô và tránh ánh sáng mạnh.

Quá liều và xử trí

Những triệu chứng quá liều là độc tính thần kinh cấp với các biểu hiện như run, tăng phản xạ, loạng choạng, mệt, chóng mặt. Những triệu chứng này xảy ra trong vòng 3 - 5 ngày khi bắt đầu dùng thuốc và hết trong vòng 2 - 5 ngày sau khi ngừng thuốc. Điều đó xảy ra ở người bệnh dùng liều tấn công lớn hơn 400 mg/m^2 và sau đó dùng liều duy trì 150 mg/m^2 mỗi lần, uống 2 lần/ngày.

Chưa có điều trị đặc hiệu khi quá liều, chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Tamoxifen citrat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Nolvadex; Novofen; Tamifine; Tazet 10; Temorax; Zitazonium.

TEICOPLANIN

Tên chung quốc tế: Teicoplanin.

Mã ATC: J01XA02.

Loại thuốc: Kháng sinh glycopeptid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: Lọ chứa 200 mg hoặc 400 mg teicoplanin đông khô và không chứa chất bảo quản. Mỗi lọ kèm theo một ống dung môi (nước cất pha tiêm).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Teicoplanin là một kháng sinh glycopeptid, có thể thay thế vancomycin trong điều trị hoặc/và phòng các nhiễm khuẩn Gram dương hiếu khí và kỵ khí nặng, khi các thuốc khác không còn tác dụng. Thuốc là hỗn hợp của 5 thành phần có cấu trúc tương tự nhau do *Actinoplanes teicomyceticus* sản sinh ra. Teicoplanin có cấu trúc hóa học, cơ chế tác dụng, phổ tác dụng và đường thải trừ (thải trừ chủ yếu qua thận) tương tự vancomycin.

Teicoplanin ức chế tổng hợp thành tế bào và chỉ có tác dụng chống vi khuẩn Gram dương; teicoplanin là một kháng sinh dự trữ nên phải được dùng hạn chế. Thuốc chỉ được dùng để chữa những bệnh nhiễm khuẩn nặng và tại bệnh viện chuyên khoa. Teicoplanin là thuốc diệt khuẩn mạnh đối với các chủng nhạy cảm, trừ cầu khuẩn đường ruột. Thuốc có tác dụng đối với tụ cầu nhạy cảm và kháng methicilin với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) < 4 microgam/ml. MIC đối với *Listeria monocytogenes, Corynebacterium* spp., *Clostridium* spp. và cầu khuẩn kỵ khí Gram dương từ 0,25 - 2 microgam/ml. *Streptococcus non- viridans* và *viridans*, *S. pneumoniae*, cầu khuẩn đường ruột bị ức chế bởi teicoplanin ở khoảng nồng độ từ 0,01 - 1 microgam/ml. Chỉ dùng teicoplanin để điều trị nhiễm khuẩn do các vi khuẩn đó gây ra trong những trường hợp vi khuẩn đó đã kháng nhiều thuốc và gây bệnh toàn thân trầm trọng.

Tuy nhiên, một số *Staphylococci* coagulase - âm tính kém nhạy cảm với teicoplanin hơn vancomycin. Cầu khuẩn đường ruột và một số vi khuẩn khác tự thân đã kháng vancomycin (ví dụ: *Lactobacillus* spp. và *Leuconostoc* spp.) thì cũng hoàn toàn kháng với teicoplanin.

Cơ chế kháng teicoplanin của các chủng *Staphylococcus* chưa rõ. Quá trình kháng của *Staphylococci* với teicoplanin đã phát triển trong quá trình điều trị. Sự kháng chéo với vancomycin đã xảy ra với *Staphylococci* và *Enterococci.* Cầu khuẩn đường ruột (*Enterococcus*) kháng vancomycin (Van) theo 6 kiểu (bao gồm van A, B, C, D, E, F), trong đó van A cũng kháng cả teicoplanin, van B kháng vancomycin nhưng nhạy cảm với teicoplanin, còn van C chỉ kháng một phần vancomycin và nhạy cảm với teicoplanin.

Hiệu lực của teicoplanin chống lại *S. aureus* được tăng cường khi phối hợp với một aminoglycosid có tác dụng hiệp đồng (ví dụ: gentamicin 1 mg/kg, cách 8 giờ, dùng 1 lần với những người bệnh có chức năng thận bình thường).

Dược động học

Teicoplanin được hấp thu kém qua đường tiêu hóa. Sau khi tiêm tĩnh mạch 400 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương sau 1 giờ khoảng 20 - 50 microgam/ml. Teicoplanin được hấp thu tốt qua tiêm bắp với sinh khả dụng đạt 90%; tiêm bắp một liều 3 mg/kg, nồng độ đỉnh trong máu đạt được khoảng 5 - 7 microgam/ml sau 2 - 4 giờ.

Teicoplanin vào trong dịch não tủy chậm và ít, nhưng vào hoạt dịch, dịch phổi và mô mềm tương đối nhanh và hiệu quả. Thuốc vào được bạch cầu và vào khoảng 90 - 95% thuốc liên kết với protein huyết tương.

Dược động học của teicoplanin trải qua 3 pha, 2 pha phân bố và 1 pha thải trừ kéo dài.

Phần lớn thuốc được thải trừ ở dạng không đổi qua lọc cầu thận vào nước tiểu. Nửa đời cuối cùng kéo dài khoảng 30 - 190 giờ hoặc dài hơn phụ thuộc vào thời gian lấy mẫu, nửa đời có hiệu quả lâm sàng khoảng 60 giờ. Nửa đời tăng lên theo mức độ tăng của suy thận.

Teicoplanin không loại được bằng thẩm tích máu.

Chỉ định

Teicoplanin phải được dùng hạn chế, như một kháng sinh dự trữ, chỉ dành cho những trường hợp bị nhiễm khuẩn nặng đã bị kháng nhiều thuốc.

Teicoplanin có thể được dùng thay thế vancomycin trong điều trị và phòng nhiễm khuẩn Gram dương nặng khi các thuốc khác không thể sử dụng. Teicoplanin được chỉ định trong các trường hợp nhiễm khuẩn Gram dương trầm trọng bao gồm viêm tủy xương; viêm màng trong tim do *Staphylococcus aureus* nhạy cảm và kháng methicilin, nhiễm *Streptococcus*, cầu khuẩn đường ruột (*Enterococcus*); viêm màng bụng liên quan đến thẩm tách phúc mạc và nhiễm khuẩn nặng do *S. aureus*; trong dự phòng viêm màng trong tim và phẫu thuật chỉnh hình có nguy cơ nhiễm các vi khuẩn Gram dương; trong trường hợp nghi ngờ nhiễm khuẩn ở những người bệnh có giảm bạch cầu trung tính hoặc bị bệnh suy giảm miễn dịch.

Chống chỉ định

Quá mẫn với teicoplanin hoặc với bất cứ thành phần nào trong chế phẩm.

Thận trọng

Nên dùng thận trọng teicoplanin với người bệnh quá mẫn với vancomycin vì quá mẫn chéo có thể xảy ra. Đã gặp giảm tiểu cầu khi dùng teicoplanin, đặc biệt với liều cao hơn liều thường dùng. Nên định kỳ kiểm tra huyết học, gan, thận trong quá trình điều trị. Cần kiểm tra chức năng tai, thận khi điều trị lâu dài cho người bệnh suy thận và chỉnh liều nếu cần.

Thời kỳ mang thai

Kinh nghiệm lâm sàng trong điều trị cho người mang thai còn ít. Nghiên cứu trên động vật không thấy những biểu hiện về quái thai. Tuy nhiên, do kinh nghiệm lâm sàng hạn chế, teicoplanin chỉ được dùng cho người mang thai trong những trường hợp thật cần thiết theo chỉ định của bác sĩ. Do tính chất độc đối với thính giác của teicoplanin, cần đánh giá chức năng nghe của trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có tài liệu về nồng độ teicoplanin trong sữa mẹ. Do đó trong khi điều trị, người mẹ nên ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR chủ yếu đã được biết khi sử dụng teicoplanin là ban da, gặp nhiều hơn khi dùng liều cao. Phản ứng quá mẫn, sốt do thuốc và giảm bạch cầu trung tính cũng đã được ghi nhận; cũng có khi gây điếc nhưng hiếm.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Sốt.

Da: Ban da, ngứa

Khác: Đau ở nơi tiêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ưa acid, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng tiểu cầu.

Tuần hoàn: Viêm tĩnh mạch huyết khối.

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

TKTW: Đau đầu, chóng mặt.

Da: Ngứa, mày đay.

Gan: Tăng transaminase và phosphatase kiềm.

Niệu - sinh dục: Tăng creatinin huyết thanh.

Cơ quan khác: Mất khả năng nghe.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính.

Da: Hội chứng Lyell, tróc vảy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ở những trường hợp vừa và nặng, cần bổ sung dịch, chất điện giải và protein.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Teicoplanin dùng đường tiêm tĩnh mạch nhanh, cả liều trong một phút hoặc truyền tĩnh mạch chậm trong 30 phút hoặc tiêm bắp.

Teicoplanin có thể uống, dùng thay thế vancomycin hoặc metronidazol trong viêm đại tràng do kháng sinh.

Cách pha: Đổ từ từ dung dịch pha vào lọ bột, xoay nhẹ lọ để bột tan hoàn toàn. Nếu có bọt phải để bọt tan. Dung dịch pha như vậy giữ được hoạt tính trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng và 7 ngày ở 4 ^{o}C. Dung dịch này có thể tiêm thẳng hoặc pha loãng với: Dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch Ringer (phải bỏ nếu để ở nhiệt độ phòng trên 24 giờ); dung dịch glucose 5%, dung dịch natri clorid 0,18% và dextran 4% (phải dùng trong 24 giờ); dung dịch glucose 1,36% hoặc 3,86% để thẩm phân màng bụng (dung dịch ổn định tới 28 ngày ở 4 ^{o}C).

Liều lượng:

Người lớn:

Nhiễm khuẩn *Clostridium difficile*: Uống 200 mg, ngày 2 lần, trong 10 ngày.

Tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch: Người lớn: Cân nặng dưới 70 kg, bắt đầu 400 mg cách 12 giờ/lần, cho 3 liều, sau đó 400 mg/lần, ngày 1 lần (các liều sau có thể tiêm bắp); cân nặng cơ thể trên 70 kg, bắt đầu 6 mg/kg cách 12 giờ/lần, cho 3 liều, sau đó 6 mg/kg, ngày 1 lần; có thể cần dùng liều cao hơn nếu nhiễm khuẩn nặng (bỏng, nhiễm khuẩn huyết, viêm khớp nhiễm khuẩn, cốt tủy viêm).

Viêm màng trong tim do *Streptococcus* hoặc *Enterococcus* (phối hợp với kháng sinh khác): Ban đầu 10 mg/kg cách nhau 12 giờ/lần, cho 3 liều; sau đó 10 mg/kg, ngày 1 lần.

Dự phòng ngoại khoa: Tiêm tĩnh mạch 400 mg, 30 phút trước phẫu thuật. Nếu gãy xương hở: Truyền tĩnh mạch 800 mg cho tới 30 phút trước khi cố định xương và khâu xong mô mềm.

Trẻ em:

Nhiễm khuẩn Gram dương nặng bao gồm viêm màng trong tim và nhiễm khuẩn nặng do *S. aureus*. Tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch trong 30 phút.

Sơ sinh: Ban đầu 16 mg/kg, cho 1 liều; 24 giờ sau: 8 mg/kg, 1 lần mỗi ngày (chỉ truyền tĩnh mạch).

Trẻ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: Ban đầu 10 mg/kg (tối đa 400 mg) cách 12 giờ/lần, cho 3 liều; sau đó 6 mg/kg (tối đa 400 mg), 1 lần mỗi ngày (sau 3 lần đầu tiên, các liều sau có thể tiêm bắp, nếu cần, tuy nhiên nên tiêm tĩnh mạch). Nhiễm khuẩn nặng (bỏng, nhiễm khuẩn huyết, viêm khớp nhiễm khuẩn và cốt tủy xương) ban đầu 10 mg/kg, cách nhau 12 giờ, cho 3 liều đầu, sau đó 10 mg/kg, ngày 1 lần.

Ghi chú: Không cần định lượng thường xuyên nồng độ huyết tương teicoplanin vì chưa xác định được mối liên quan giữa nồng độ huyết tương và độc tính của thuốc, nhưng định lượng có thể có ích để điều trị tối ưu một số bệnh. Nồng độ đáy phải lớn hơn 10 mg/lít (lớn hơn 20 mg/lít trong viêm màng trong tim hoặc nhiễm khuẩn sâu như xương và khớp) nhưng dưới 60 mg/lít.

Người bệnh suy thận: Liều dùng cần được điều chỉnh trong người suy thận. Tuy nhiên, việc điều chỉnh bắt đầu từ ngày thứ 4. Chế độ điều trị như bình thường trong 3 ngày đầu, sau đó điều chỉnh liều theo độ thanh thải creatinin, khuyến cáo như sau:

Cl_{cr} từ 40 - 60 ml/phút: Dùng 1/2 liều bình thường/ngày hoặc dùng liều bình thường, cách 2 ngày/lần.

Cl_{cr} < 40 ml/phút: 1/3 liều bình thường/ngày hoặc dùng liều bình thường, cách 3 ngày/lần.

Tương tác thuốc

Khi phối hợp teicoplanin với các kháng sinh nhóm aminoglycosid, không làm tăng độc với thính giác hoặc thận. Vì vậy, teicoplanin phối hợp với gentamicin được dùng thay thế vancomycin và gentamicin trong dự phòng bệnh viêm màng trong tim.

Độ ổn định và bảo quản

Cần bảo quản những lọ teicoplanin đông khô ở nhiệt độ dưới 25 ^{o}C, tránh nóng và ánh sáng. Thuốc đã pha nên dùng ngay và loại bỏ phần còn thừa.

Tương kỵ

Các dung dịch teicoplanin và aminoglycosid tương kỵ khi trộn trực tiếp, vì vậy không được trộn lẫn trước khi tiêm.

Quá liều và xử trí

Teicoplanin không loại được bằng lọc máu. Điều trị triệu chứng khi quá liều. Không thấy có các triệu chứng hay xét nghiệm bất thường nào, mặc dù nồng độ cao của teicoplanin trong huyết tương lên tới 300 mg/lít.

Thông tin qui chế

Teicoplanin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Fyranco; Lycoplan; Tagocin; Targocid; Teconin; Teicon; Teikilin; Telanin; Tilatep; Tocopin; Tronasel.

TELMISARTAN

Tên chung quốc tế: Telmisartan.

Mã ATC: C09CA07.

Loại thuốc: Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. Thuốc tim mạch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 20 mg, 40 mg, 80 mg.

Viên nén phối hợp 40 mg telmisartan và 12,5 mg hydroclorothiazid; hoặc 80 mg telmisartan và 12,5 mg hydroclorothiazid; hoặc 80 mg telmisartan và 25 mg hydroclorothiazid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cấu trúc hóa học của telmisartan thuộc dẫn chất benzimidazol, không peptid. Telmisartan là một chất đối kháng đặc hiệu của thụ thể angiotensin II (typ AT_1) ở cơ trơn thành mạch và tuyến thượng thận.

Trong hệ thống renin-angiotensin, angiotensin II được tạo thành từ angiotensin I nhờ xúc tác của enzym chuyển angiotensin (ACE). Angiotensin II là chất gây co mạch, kích thích vỏ thượng thận tổng hợp và giải phóng aldosteron, kích thích tim. Aldosteron làm giảm bài tiết natri và tăng bài tiết kali ở thận.

Telmisartan chủ yếu ngăn cản gắn angiotensin II vào thụ thể AT_1 ở cơ trơn mạch máu và tuyến thượng thận, gây giãn mạch và giảm tác dụng của aldosteron.

Thụ thể AT_2 cũng tìm thấy ở nhiều mô, nhưng không rõ thụ thể này có liên quan gì đến sự ổn định tim mạch hay không. Telmisartan có ái lực mạnh với thụ thể AT_1, gấp 3 000 lần so với thụ thể AT_2.

Không giống như các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin - nhóm thuốc được dùng rộng rãi để điều trị tăng huyết áp, các chất đối kháng thụ thể angiotensin II không ức chế giáng hóa bradykinin, do đó không gây ho khan dai dẳng - một tác dụng không mong muốn thường gặp khi điều trị bằng các thuốc ức chế ACE. Vì vậy các chất đối kháng thụ thể angiotensin II được dùng cho những người phải ngừng sử dụng thuốc ức chế ACE vì ho dai dẳng.

Ở người, liều 80 mg telmisartan ức chế hầu như hoàn toàn tác dụng gây tăng huyết áp của angiotensin II. Liều telmisartan trên 80 mg/ngày (đến 160 mg/ngày) không làm tăng hiệu quả điều trị của telmisartan. Tác dụng ức chế (hạ huyết áp) được duy trì trong 24 giờ và vẫn còn đo được 48 giờ sau khi uống. Sau khi uống liều đầu tiên, tác dụng giảm huyết áp biểu hiện từ từ trong vòng 3 giờ đầu. Thông thường, huyết áp động mạch giảm tối đa đạt được 4 - 8 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Tác dụng kéo dài khi điều trị lâu dài. Ở người tăng huyết áp, telmisartan làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương mà không thay đổi tần số tim. Tác dụng chống tăng huyết áp của telmisartan cũng tương đương với các thuốc chống tăng huyết áp loại khác.

Cũng như các thuốc chẹn thụ thể angiotensin, telmisartan cho thấy có hiệu quả làm giảm tỉ lệ tiến triển của bệnh thận hoặc microalbumin niệu trên bệnh nhân đái tháo đường và được khuyến cáo sử dụng trên nhóm bệnh nhân này.

Telmisartan cũng được sử dụng trong điều trị suy tim sung huyết. Tuy nhiên cũng như các thuốc chẹn thụ thể angiotensin II, telmisartan chỉ nên dùng cho các bệnh nhân được chỉ định thuốc ức chế men chuyển nhưng không thể dung nạp với thuốc (ví dụ như trên bệnh nhân bị ho hoặc phù mạch).

Dược động học:

Telmisartan được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống phụ thuộc liều dùng: Khoảng 42% sau khi uống liều 40 mg và 58% sau khi uống liều 160 mg. Sự có mặt của thức ăn làm giảm nhẹ sinh khả dụng của telmisartan (giảm khoảng 6% khi dùng liều 40 mg). Sau khi uống, nồng độ thuốc cao nhất trong huyết tương đạt được sau 0,5 - 1 giờ.

Hơn 99% telmisartan gắn vào protein huyết tương, chủ yếu vào albumin và a_1-acid glycoprotein. Sự gắn vào protein là hằng định, không bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi liều. V_d khoảng 500 lít.

Sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc uống telmisartan được chuyển hóa thành dạng liên hợp acylglucuronid không hoạt tính. Hầu hết liều đã cho (hơn 97%) được thải trừ dưới dạng không đổi theo đường mật vào phân, chỉ lượng rất ít (dưới 1%) thải qua nước tiểu. Thời gian bán thải của telmisartan khoảng 24 giờ, tỷ lệ đáy đỉnh của telmisartan vào khoảng 15 - 20%.

Dược động học của telmisartan ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được nghiên cứu. Không có sự khác nhau về dược động học ở người cao tuổi và người dưới 65 tuổi.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp: Có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

Được dùng để thay thế với các thuốc ức chế ACE trong điều trị suy tim hoặc bệnh thận do đái tháo đường.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc.

Phụ nữ mang thai. Người cho con bú.

Suy thận nặng. Suy thận có nồng độ creatinin huyết ≥ 250 micromol/lít hoặc kali huyết ≥ 5 mmol/lít hoặc Cl_{cr} ≤ 30 ml/phút.

Suy gan nặng. Tắc mật.

Thận trọng

Theo dõi nồng độ kali huyết, đặc biệt ở người cao tuổi và người suy thận. Giảm liều khởi đầu ở những người bệnh này.

Người hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá.

Bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Suy tim sung huyết nặng (có thể nhạy cảm đặc biệt với thay đổi trong hệ renin - angiotensin - aldosteron, đi kèm với giảm tiểu, tăng urê huyết, suy thận cấp có thể gây chết).

Mất nước (giảm thể tích và natri huyết do nôn, ỉa lỏng, dùng thuốc lợi niệu kéo dài, thẩm tách, chế độ ăn hạn chế muối) làm tăng nguy cơ hạ huyết áp quá mức. Phải điều chỉnh rối loạn này trước khi dùng telmisartan hoặc giảm liều thuốc và theo dõi chặt chẽ khi bắt đầu điều trị. Không chống chỉ định tăng liều telmisartan khi có hạ huyết áp thoáng qua, nhưng phải theo dõi chặt chẽ liệu pháp điều trị sau khi huyết áp đã ổn định (như tăng thể tích dịch).

Loét dạ dày - tá tràng tiến triển hoặc bệnh dạ dày - ruột khác (tăng nguy cơ chảy máu dạ dày - ruột).

Suy gan mức độ nhẹ và trung bình. Thận trọng ở bệnh nhân bị tắc mật do thuốc được bài tiết qua mật và giảm độ thanh thải qua gan.

Hẹp động mạch thận.

Suy chức năng thận nhẹ và trung bình.

Theo dõi nồng độ kali huyết đặc biệt ở người già, bệnh nhân suy thận, nên dùng liều khởi đầu thấp hơn các bệnh nhân khác.

Thận trọng khi sử dụng cho các bệnh nhân có tiền sử phù mạch có hoặc không liên quan đến thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể angiotensin II.

Telmisartan có thể gây rối loạn chuyển hóa porphyrin nên chỉ dùng khi không có các thuốc khác an toàn hơn để thay thế và thận trọng ở bệnh nhân nặng.

Thận trọng khi lái xe, sử dụng máy móc hoặc làm các việc tập trung khác: Có thể gây nguy hiểm vì chóng mặt, choáng váng do hạ huyết áp.

Thời kỳ mang thai

Thận trọng, không nên dùng telmisartan trong 3 tháng đầu mang thai. Nếu có ý định mang thai, nên thay thế thuốc khác trước khi có thai. Chống chỉ định dùng telmisartan từ sau tháng thứ 3 của thai kỳ vì thuốc tác dụng trực tiếp lên hệ thống renin - angiotensin, có thể gây tổn hại cho thai: Hạ huyết áp, suy thận có hồi phục hoặc không hồi phục, vô niệu, giảm sản xương sọ ở trẻ sơ sinh, gây chết thai hoặc trẻ sơ sinh. Ít nước ối ở người mẹ (có thể do giảm chức năng thận của thai) kết hợp với co cứng chi, biến dạng sọ mặt và phổi giảm sản đã được thông báo. Khi phát hiện có thai, phải ngừng telmisartan càng sớm càng tốt.

Thời kỳ cho con bú

Chống chỉ định dùng telmisartan trong thời kỳ cho con bú vì không biết telmisartan có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Để đảm bảo an toàn cho trẻ bú mẹ, phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường nhẹ và thoáng qua, hiếm khi phải ngừng thuốc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100.

Toàn thân: Mệt mỏi, đau đầu, hạ huyết áp quá mức, chóng mặt đặc biệt trên các bệnh nhân mất dịch (như bệnh nhân dùng liều cao thuốc lợi tiểu), phù chân tay, phù mạch, tiết nhiều mồ hôi, nhìn mờ.

Thần kinh trung ương: Tình trạng kích động, lo lắng, chóng mặt.

Tiêu hóa: Khô miệng, buồn nôn, đau bụng, trào ngược acid, khó tiêu, đầy hơi, chán ăn, ỉa chảy.

Tiết niệu: Giảm chức năng thận, tăng creatinin và urê huyết, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Hô hấp: Viêm họng, viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, có các triệu chứng giống cúm (ho, sung huyết hoặc đau tai, sốt, sung huyết mũi, chảy nước mũi, hắt hơi, đau họng).

Xương - khớp: Đau lưng, đau và co thắt cơ. Có các triệu chứng giống viêm gân.

Chuyển hóa: Tăng kali huyết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phù mạch.

Mắt: Rối loạn thị giác.

Tim mạch: Nhịp tim nhanh, giảm huyết áp quá mức hoặc ngất (thường gặp ở người bị giảm thể tích máu hoặc giảm muối, điều trị bằng thuốc lợi tiểu, đặc biệt trong tư thế đứng).

Tiêu hóa: Chảy máu dạ dày - ruột.
Da: Ban da, mày đay, ngứa.
Gan: Tăng enzym gan.
Máu: Giảm hemoglobin, giảm bạch cầu trung tính.
Chuyển hóa: Tăng acid uric huyết, tăng cholesterol huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Điều trị hạ huyết áp quá mức: Đặt người bệnh nằm ngửa, nếu hạ huyết áp nặng cần thiết phải truyền tĩnh mạch dung dịch nước muối sinh lý để làm tăng thể tích dịch.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Uống ngày 1 lần. Uống thuốc không phụ thuộc bữa ăn vì thức ăn chỉ làm giảm nhẹ sinh khả dụng của thuốc.
Liều dùng:
Điều trị tăng huyết áp: Khi bắt đầu điều trị bằng một thuốc, thường chỉnh liều sau 1 tháng (hoặc ngắn hơn ở các bệnh nhân có nguy cơ cao như tăng huyết áp độ 2). Khi không kiểm soát được huyết áp ở liều ban đầu cần đến nhiều tháng để có thể kiểm soát được huyết áp đồng thời tránh tác dụng phụ của thuốc.
Đơn trị liệu: Người lớn: 40 mg/lần/ngày. Đối với 1 số người bệnh, chỉ cần liều 20 mg/lần/ngày. Nếu cần, sau mỗi 4 tuần có thể tăng tới tối đa 80 mg/lần/ngày. Khoảng liều là từ 20 - 80 mg/ngày.
Phối hợp: Ở các bệnh nhân không đáp ứng với đơn trị liệu, telmisartan, có thể kết hợp với thuốc lợi tiểu loại thiazid. Dạng kết hợp hàm lượng 80 mg telmisartan và 12,5 mg hydroclorothiazid có thể được khởi đầu ở bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp khi đã điều trị đơn trị liệu bằng 80 mg telmisartan hoặc 25 mg hydroclorothiazid hoặc ở các bệnh nhân huyết áp ổn định với liều 25 mg hydroclorothiazid nhưng có hạ kali máu ở liều này. Nếu cần có thể tăng liều dạng phối hợp lên đến 160 mg telmisartan và 25 mg hydroclorothiazid. Trước khi tăng liều, cần chú ý là tác dụng điều trị tăng huyết áp tối đa đạt được giữa tuần thứ 4 và thứ 8 kể từ khi bắt đầu điều trị.
Suy thận: Liều khởi đầu 20 mg ở bệnh nhân suy thận nặng. Chống chỉ định dạng phối hợp với thuốc lợi tiểu thiazid khi mức lọc cầu thận < 30 ml/phút.
Suy gan: Nếu suy gan nhẹ hoặc vừa hoặc bệnh nhân tắc mật, liều hàng ngày không được vượt quá 40 mg/lần/ngày đơn trị liệu và cả dạng phối hợp với hydroclorothiazid. Chống chỉ định dạng phối hợp với thuốc lợi tiểu thiazid ở bệnh nhân suy gan nặng.
Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều.
Trẻ em dưới 18 tuổi: Độ an toàn và hiệu quả chưa xác định được.

Tương tác thuốc
Chưa đủ số liệu đánh giá độ an toàn và hiệu lực khi dùng đồng thời telmisartan với các thuốc ức chế ACE hoặc các thuốc chẹn beta-adrenergic. Telmisartan có thể làm tăng tác dụng giảm huyết áp của các thuốc này. Không được dùng phối hợp aliskiren với telmisartan ở bệnh nhân đái tháo đường (Cl_{cr} < 60 ml/phút).
Sử dụng telmisartan cùng với các thuốc NSAID, nhất là COX-2 có thể gây rối loạn hoặc suy chức năng thận, nếu cần theo dõi chức năng thận ở những bệnh nhân này.
Các thuốc ức chế hoặc cảm ứng cytochrom P_{450} (CYP), gần như không có tương tác về dược động học. Telmisartan không chuyển hóa qua cytochrom P_{450}. Telmisartan không gây ức chế các iso enzym CYP ngoại trừ CYP2C19.
Digoxin: Dùng đồng thời với telmisartan làm tăng nồng độ của digoxin trong huyết thanh, do đó phải theo dõi nồng độ digoxin trong máu khi bắt đầu điều trị, điều chỉnh và ngừng telmisartan để tránh khả năng quá liều digoxin.
Warfarin: Dùng đồng thời với telmisartan trong 10 ngày làm giảm nhẹ nồng độ warfarin trong máu nhưng không làm thay đổi INR.
Các thuốc lợi tiểu: Làm tăng tác dụng hạ huyết áp của telmisartan.
Các thuốc lợi tiểu giữ kali: Chế độ bổ sung nhiều kali hoặc dùng cùng các thuốc gây tăng kali huyết khác có thể làm tăng thêm tác dụng tăng kali huyết của telmisartan.
Acetaminophen, amlodipin, glyburid, ibuprofen, simvastatin: Gần như không có tương tác về dược động học.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C, tránh ẩm. Viên nén telmisartan phải uống ngay lập tức sau khi lấy ra khỏi vỉ thuốc.

Quá liều và xử trí
Số liệu liên quan đến quá liều ở người còn hạn chế.
Triệu chứng: Nhịp tim chậm (do kích thích phó giao cảm) hoặc nhịp tim nhanh, chóng mặt, choáng váng, hạ huyết áp quá mức.
Xử trí: Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế
Telmisartan có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Angitel 20; Bio-Car 80; Cilzec 20; Lowlip-40; Micardis; Miratel 40; Safetelmi 80; Telart; Telcardis 80; Telfar 40; Telma-40; Telmilife 40; Telmimarksans 80; Telmisartan 40; Telroto 40; Telsar; Telvasil 40; Tesartan 80; Timizet 40; Tisartan.

TEMOZOLOMID

Tên chung quốc tế: Temozolomide.

Mã ATC: L01AX03.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nang: 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg.
Lọ thuốc tiêm: 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Temozolomid là thuốc chống ung thư, dẫn xuất từ imidazotetrazin. Temozolomid là một tiền thuốc không có tác dụng dược lý cho tới khi bị thủy phân *in vivo* thành chất chuyển hóa có hoạt tính của temozolomid là 5-(3-methyltriazen-1-yl) imidazol-4-carboxamid (MTIC) tác dụng lên nhiều pha của chu kì tế bào. MTIC gây độc tế bào theo cơ chế của tác nhân alkyl hóa, tại vị trí O^6 và N^7 của guanin trong ADN.
Dược động học
Hấp thu: Temozolomid hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng theo đường uống xấp xỉ 100%. Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 1 giờ sau khi uống. Thức ăn làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu.
Phân bố: Thể tích phân bố của thuốc mẹ là 0,4 lít/kg, tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương khoảng 15%. Thuốc xâm nhập tốt qua hàng rào máu não nhưng chưa rõ có phân bố vào sữa mẹ hay không.
Chuyển hóa: Temozolomid là tiền thuốc, được biến đổi nhanh nhờ quá trình thủy phân không thông qua enzym tại pH sinh lý thành MTIC. Sau đó, MTIC được thủy phân tiếp thành 5-amino-imidazol-4-carboxamid (AIC) và chuyển thành methyl hydrazin. Cytocrom P_{450} có vai trò không đáng kể trong quá trình chuyển hóa của temozolomid và MTIC.
Thải trừ: Sau 7 ngày, khoảng 38% liều dùng được thải trừ, chủ yếu qua nước tiểu và khoảng dưới 1% qua phân. Nửa đời của temozolomid khoảng 1,8 giờ; nửa đời biểu kiến của các chất chuyển hóa MTIC và AIC lần lượt là 2,1 và 2,6 giờ.
Dược động học của thuốc trên người suy gan mức độ nhẹ và vừa tương tự như người có chức năng gan bình thường. Độ thanh thải

của temozolomid không bị thay đổi trên những người có Cl_{cr} trong khoảng 36 - 130 ml/phút/m^2. Chưa có nghiên cứu dược động học của temozolomid trên người suy thận nặng (Cl_{cr} < 36 ml/phút/m^2) và trên bệnh nhân thẩm tách.

Chỉ định

U nguyên bào thần kinh đệm đa hình (glioblastoma multiforme):
Temozolomid được dùng kết hợp với xạ trị để điều trị cho người lớn mới được chẩn đoán u nguyên bào đệm đa hình. Thuốc cũng được dùng để điều trị duy trì.

U tế bào hình sao mất biệt hóa (anaplastic astrocytoma):
Temozolomid được dùng để điều trị u tế bào hình sao mất biệt hóa kháng thuốc ở người lớn, giai đoạn bệnh tiến triển sau điều trị khởi đầu bằng nitrosoure và procarbazin.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với temozolomid và bất kì thành phần nào của thuốc.
Mẫn cảm với dacarbazin (vì cả hai thuốc đều bị chuyển hóa thành MTIC).

Thận trọng

Do độc tính của thuốc nên phải thận trọng khi tiếp xúc với thuốc và chất thải từ thuốc (bơm kim tiêm, lọ đựng...). Sử dụng găng tay, mặt nạ hoặc kính bảo hộ khi tiếp xúc với thuốc.
Để giảm thiểu nguy cơ dùng thuốc không đúng liều, bệnh nhân cần được dùng dạng bào chế phù hợp với mức liều hàng ngày và được hướng dẫn chi tiết về chế độ liều dùng.
Trên tất cả bệnh nhân sử dụng temozolomid, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính là các độc tính phụ thuộc liều. Giảm toàn thể huyết cầu kéo dài có thể gây ra thiếu máu bất sản, đã có báo cáo về một số trường hợp độc tính ở mức độ nguy hiểm đến tính mạng. Trên những bệnh nhân dùng temozolomid để điều trị u nguyên bào đệm thần kinh đa hình mới được chẩn đoán, bất thường về tiểu cầu ở cấp độ 3 hoặc 4, kể cả giảm tiểu cầu xảy ra ở 14% bệnh nhân và bất thường về bạch cầu trung tính ở cấp độ 3 hoặc 4, kể cả giảm bạch cầu trung tính xảy ra ở 8% bệnh nhân. Trên những bệnh nhân dùng temozolomid để điều trị u tế bào hình sao mất biệt hóa, nguy cơ giảm tiểu cầu và/hoặc giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4 xảy ra cao hơn đối với người cao tuổi và phụ nữ. Độc tính thường xảy ra vào cuối chu trình, bất thường số lượng tiểu cầu thường xuất hiện sau 26 ngày và bất thường bạch cầu trung tính sau 28 ngày của chu trình điều trị. Các độc tính này thường xuất hiện ở những chu trình đầu tiên, phục hồi trong vòng 14 ngày và không tích lũy. Có thể phải nhập viện, truyền máu hoặc ngừng thuốc để giải quyết nguy cơ suy tủy. Cần định kì kiểm tra công thức máu, điều chỉnh liều, tạm ngừng hoặc ngừng trị liệu để giảm độc tính của thuốc.
Đã có báo cáo về một số trường hợp hiếm gặp hội chứng loạn sản tủy và u ác tính thứ phát, bao gồm cả bạch cầu cấp dòng tủy.
Có thể gặp viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis carinii*), nguy cơ gia tăng khi chế độ điều trị có chứa corticoid hoặc khi dùng thuốc dài ngày. Giám sát chặt chẽ khả năng viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis carinii*) trên tất cả bệnh nhân. Cần phải điều trị dự phòng viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* ở những bệnh nhân xạ trị kết hợp với phác đồ dùng temozolomid 42 ngày; tiếp tục dự phòng trên những bệnh nhân bị giảm lympho bào cho đến khi cải thiện (cấp độ 1 hoặc hơn).
Đã có báo cáo về khả năng tái hoạt động của viêm gan virus B gây tử vong trên người dùng temozolomid để điều trị u nguyên bào thần kinh đệm. Cần sàng lọc viêm gan và dùng thuốc kháng virus điều trị dự phòng cho bệnh nhân dùng temozolomid.
Sử dụng thận trọng trên những người suy gan và suy thận nặng.
Hiệu lực và tính an toàn của temozolomid đối với trẻ em chưa được thiết lập.

Thời kỳ mang thai

Thuốc có thể gây độc cho bào thai. Trên động vật thí nghiệm, thuốc gây dị tật thai và độc phôi ở mức liều thấp hơn liều dùng trên người. Không nên mang thai trong thời gian điều trị. Nếu dùng thuốc trong thời kì mang thai, phải cảnh báo nguy cơ tổn hại đến thai nhi.
Đối với nam giới, tránh có con ít nhất 6 tháng sau khi điều trị bằng temozolomid.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ temozolomid có phân bố vào sữa mẹ hay không. Nên ngừng nuôi con bằng sữa mẹ trong thời gian dùng thuốc vì khả năng nguy cơ trên nhũ nhi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trên bệnh nhân u não, rất khó phân biệt ADR của thuốc trên TKTW với triệu chứng của bệnh tiến triển.
Trên những người dùng temozolomid để điều trị u nguyên bào đệm đa hình mới được chẩn đoán, các ADR thường gặp nhất bao gồm rụng tóc, mệt mỏi, buồn nôn, nôn, chán ăn, đau đầu, táo bón. Khoảng một nửa (49%) số người dùng thuốc trải qua ít nhất một tác dụng không mong muốn nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng, phổ biến nhất là mệt mỏi (13%), co giật (6%), đau đầu (5%), giảm tiểu cầu (5%).
Trên những người dùng temozolomid để điều trị u tế bào hình sao mất biệt hóa, các ADR thường gặp nhất bao gồm buồn nôn, nôn, đau đầu, mệt mỏi. ADR thường ở mức độ nhẹ và vừa. Triệu chứng buồn nôn và nôn mức độ nặng gặp với tỷ lệ tương ứng là 10% và 6% số người dùng thuốc.
Những người dùng temozolomid theo đường tiêm truyền có thể gặp một số ADR không có ở người dùng thuốc theo đường uống như đau, kích ứng, ngứa, nóng rát, sưng, ban da tại chỗ tiêm, xuất huyết và tụ máu.
Tỷ lệ gặp ADR đã được báo cáo như sau:
Tim mạch: Phù ngoại vi (11%).
TKTW: Mệt mỏi (34 - 61%), đau đầu (23 - 41%), động kinh (6 - 23%), liệt nửa người (18%), sốt (13%), chóng mặt (5 - 12%), mất điều vận (11%), mất trí nhớ (10%), mất ngủ (4 - 10%), ngủ gà (9%), mất điều hòa (8%), liệt nhẹ (8%), lo âu (7%), suy giảm trí nhớ (7%), trầm cảm (6%), lẫn (5%).
Da liễu: Rụng tóc (55%), đỏ da (8 - 13%), ngứa (5 - 8%), khô da (5%), ban đỏ (1%).
Tiêu hóa: Buồn nôn (49 - 53%, cấp độ 3/4: 1 - 10%), nôn (29 - 42%, cấp độ 3/4: 2 - 6%), táo bón (22 - 33%), chán ăn (9 - 27%), tiêu chảy (10 - 16%), viêm miệng (9%), đau bụng (5 - 9%), khó nuốt (7%), rối loạn vị giác (5%), tăng cân (5%).
Hệ tạo máu: Giảm lympho bào (cấp độ 3/4: 55%), giảm tiểu cầu (cấp độ 3/4: Người lớn: 4 - 19%; trẻ em: 25%), giảm bạch cầu trung tính (cấp độ 3/4: Người lớn: 8 - 14%; trẻ em: 20%), giảm bạch cầu (cấp độ 3/4: 11%), thiếu máu (cấp độ 3/4: 4%).
Thần kinh cơ và xương: Yếu cơ (7 - 13%), dị cảm (9%), đau lưng (8%), đi khập khiễng (6%), đau khớp (6%), đau cơ (5%).
Nội tiết và chuyển hóa: Tăng năng vỏ tuyến thượng thận (8%), đau ngực (ở phụ nữ: 6%).
Tiết niệu: Mất chủ động (8%), nhiễm khuẩn tiết niệu (8%), tiểu rắt (6%).
Mắt: Nhìn mờ (5 - 8%), song thị (5%), giảm thị lực (5%).
Hô hấp: Viêm họng (8%), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (8%), ho (5 - 8%), viêm xoang (6%), khó thở (5%).
Khác: Nhiễm virus (11%), phản ứng dị ứng (đến 3%).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có khả năng gặp nhiễm khuẩn cơ hội như viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis carnii*) trên bệnh nhân điều

trị bằng temozolomid. Nguy cơ càng cao khi thời gian điều trị càng kéo dài. Cần điều trị dự phòng (ví dụ dùng pentamidin dạng hít hoặc co-trimoxazol theo đường uống) cho tất cả bệnh nhân dùng phác đồ temozolomid 42 ngày kết hợp với xạ trị. Trên những bệnh nhân có hiện tượng giảm lympho bào trong giai đoạn điều trị phối hợp, cần phải điều trị dự phòng cho đến khi phục hồi. Phải giám sát chặt chẽ nguy cơ viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis carnii*) đối với tất cả bệnh nhân dùng temozolomid, đặc biệt là những người có dùng kết hợp corticoid.

Có thể dùng thuốc chống nôn để giảm bớt triệu chứng buồn nôn, nôn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Temozolomid được dùng theo đường uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch.

Liều tiêm truyền tĩnh mạch trong vòng 90 phút bằng với liều dùng theo đường uống. Đã thiết lập được tương đương sinh học của chế phẩm dùng theo đường uống và đường tiêm truyền tĩnh mạch trong vòng 90 phút. Thời gian tiêm truyền ngắn hơn hoặc dài hơn có thể không tối ưu hoặc làm gia tăng tác dụng không mong muốn.

Khi dùng theo đường uống, temozolomid được dùng ngày một lần, nuốt nguyên viên với một cốc nước đầy. Nếu nang thuốc vô tình bị mở, cần hết sức thận trọng để không hít phải thuốc hoặc tiếp xúc trực tiếp với da và niêm mạc. Trong trường hợp nang thuốc bị vỡ, dùng găng tay và kính bảo hộ để tránh tiếp xúc với thuốc. Nên uống vào lúc đói để hạn chế buồn nôn và nôn. Thời điểm phù hợp để uống thuốc là trước khi đi ngủ. Có thể uống thuốc chống nôn trước hoặc ngay sau khi uống temozolomid.

Bác sĩ nên xác định ngay số lượng viên nang theo từng loại hàm lượng mà bệnh nhân sẽ phải dùng dựa trên liều thuốc đã được kê đơn (ví dụ liều 275 mg/ngày, dùng 5 ngày sẽ được chia thành năm viên 250 mg, năm viên 20 mg và năm viên 5 mg). Mỗi loại viên được chia vào từng hộp riêng và dán nhãn phù hợp. Bệnh nhân được chỉ dẫn chi tiết về số lượng và loại viên phải uống trong từng hộp để có liều dùng đúng cho một ngày.

Temozolomid dùng theo đường tiêm phải được pha ngay trước khi dùng. Nếu lọ thuốc không may bị mở, cần hết sức thận trọng để không hít phải thuốc hoặc tiếp xúc trực tiếp với da và niêm mạc. Trong trường hợp lọ thuốc bị vỡ, dùng găng tay và kính bảo hộ để tránh tiếp xúc với thuốc.

Trước khi pha, phải đưa lọ thuốc về nhiệt độ phòng. Cho 41 ml nước cất pha tiêm vào lọ thuốc chứa 100 mg temozolomid để được dung dịch thuốc có nồng độ 2,5 mg/ml, xoay nhẹ lọ thuốc cho tan hết, không lắc. Dung dịch đã pha có thể bảo quản ở nhiệt độ phòng (25 ^{o}C) tới 14 giờ (bao gồm cả thời gian truyền). Dung dịch đã pha phải được kiểm tra cảm quan trước khi tiêm, nếu thấy lọ thuốc có vẩn phải bỏ. Không nên pha loãng tiếp dung dịch đã pha trước khi dùng. Sử dụng kĩ thuật vô khuẩn để lấy một lần một thể tích thuốc đã được tính toán liều dùng trong số 40 ml dung dịch thuốc đã pha trong lọ chuyển vào túi truyền rỗng bằng chất liệu polyvinylchlorid (PVC), dung tích 250 ml. Chưa có nghiên cứu về tương hợp giữa dung dịch thuốc với túi truyền không phải PVC. Temozolomid được dùng theo đường tiêm truyền tĩnh mạch trong vòng 90 phút bằng bơm truyền. Dây truyền tĩnh mạch cần được làm sạch trước và sau mỗi lần truyền temozolomid. Không đưa các thuốc khác vào cùng dây truyền tĩnh mạch với temozolomid.

Liều lượng:

U nguyên bào thần kinh đệm đa hình:

Giai đoạn phối hợp: Để phối hợp với xạ trị, liều điều trị khởi đầu theo đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch của temozolomid là 75 mg/m^2 bề mặt da/ngày, trong 42 ngày, phối hợp với xạ trị tại chỗ (60 Gy cho làm 30 phân đoạn). Không khuyến cáo giảm liều trong giai đoạn phối hợp nhưng có thể phải tạm ngừng hoặc ngừng hẳn việc dùng thuốc nếu xuất hiện độc tính.

Nên làm xét nghiệm công thức máu trước và trong quá trình điều trị (hàng tuần) bằng temozolomid. Tiêu chí quyết định tiếp tục dùng thuốc bao gồm: Bạch cầu đa nhân trung tính tuyệt đối (ANC) ≥ 1 500/mm^3, số lượng tiểu cầu ≥ 100 000/mm^3 và xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu cấp độ 1 hoặc không nặng (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn). Nếu đạt, nên thực hiện trị liệu bằng temozolomid liên tục hàng ngày trong 42 ngày (có thể lên tới 49 ngày).

Nên tạm ngừng điều trị bằng temozolomid nếu ANC trong khoảng 500 - 1 499/mm^3, hoặc số lượng tiểu cầu trong khoảng 10 000 - 99 000/mm^3, hoặc xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu ở cấp độ 2 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn). Có thể dùng thuốc trở lại khi tất cả các tiêu chí trên đều đạt yêu cầu.

Ngừng hẳn việc dùng thuốc khi ANC < 500/mm^3, số lượng tiểu cầu < 10 000/mm^3, hoặc xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu ở cấp độ 3 và 4 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn). Những bệnh nhân có bất kỳ biểu hiện độc tính nào mô tả ở trên sẽ không được dùng các chế độ trị liệu phối hợp có chứa temozolomid và không được phép áp dụng trị liệu duy trì.

Giai đoạn duy trì: 4 tuần sau khi bệnh nhân hoàn thành trị liệu phối hợp, bắt đầu tiến hành điều trị duy trì, gồm tới 6 chu trình nếu dung nạp được. Trong thời kỳ điều trị duy trì, liều temozolomid cho ngày 1 lần trong 5 ngày, tiếp theo là thời gian nghỉ thuốc 23 ngày trong 1 chu trình 28 ngày.

Chu trình 1 dùng liều khởi đầu uống hoặc tiêm tĩnh mạch 150 mg/m^2 bề mặt da/ngày một lần, 5 ngày liên tục, tiếp theo là thời gian nghỉ thuốc 23 ngày.

Liều của chu trình tiếp theo được xác định dựa trên độc tính của thuốc. Xét nghiệm công thức máu trước khi điều trị vào ngày 1 và vào ngày 22 (21 ngày sau khi dùng liều temozolomid đầu tiên) và sau đó theo dõi hàng tuần. Không dùng thuốc tiếp nếu không đạt tiêu chí: ANC ≥ 1 500/mm^3, số lượng tiểu cầu ≥ 100 000/mm^3 và xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu cấp độ 1 hoặc không nặng (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn).

Đối với người đạt được các tiêu chí sau chu trình 1, có thể tăng liều lên 200 mg/m^2 bề mặt da/ngày một lần, dùng 5 ngày liên tục cho chu trình 2 và duy trì mức liều này cho các chu trình tiếp theo nếu đạt tiêu chí dùng thuốc.

Đối với những bệnh nhân xuất hiện độc tính của thuốc trong chu trình 1, không nên tăng liều ở chu trình 2 cũng như các chu trình tiếp theo. Nếu có bất kì độc tính nào sau đây, nên giảm 50 mg/m^2 cho mức liều temozolomid hàng ngày (ví dụ từ 150 mg/m^2 xuống 100 mg/m^2, hoặc từ 200 mg/m^2 xuống 150 mg/m^2) đối với chu trình tiếp theo: ANC < 1 000/mm^3, số lượng tiểu cầu < 50 000/mm^3, hoặc hoặc xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu ở cấp độ 3 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn). Cần phải dựa trên mức thấp nhất của công thức máu và độc tính nặng nhất không phải trên hệ tạo máu của chu trình trước để giảm liều cho chu trình tiếp theo.

Nên ngừng hẳn điều trị bằng temozolomid khi có bất kì tiêu chí nào sau đây: Liều giảm xuống dưới 100 mg/m^2 do độc tính của thuốc ở chu trình trước, sau khi giảm liều tái xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu ở cấp độ 3 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn) hoặc xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu ở cấp độ 4 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn).

U tế bào hình sao mất biệt hóa:

Liều khởi đầu: 150 mg/m^2/ngày trong 5 ngày, lặp lại liều cách nhau 28 ngày.

Các liều tiếp theo: 100 - 200 mg/m^2/ngày trong 5 ngày cho mỗi chu trình điều trị, dựa dung nạp huyết học.

ANC < 1 000/mm^3 hoặc tiểu cầu < 50 000/mm^3 vào ngày 22 hoặc ngày 29 (ngày 1 của chu trình sau): Hoãn điều trị cho tới khi

ANC > 1 500/mm^3 và tiểu cầu > 100 000/mm^3; giảm liều khoảng 50 mg/m^2/ngày cho chu trình sau.
ANC từ 1 000 - 1 500/mm^3 hoặc tiểu cầu 50 000 - 100 000/mm^3 vào ngày 22 hoặc ngày 29 (ngày 1 của chu trình sau): Hoãn điều trị cho tới khi ANC > 1 500/mm^3 và tiểu cầu > 100 000; duy trì liều khởi đầu.
ANC > 1 500/mm^3 và tiểu cầu > 100 000/mm^3 vào ngày 22 hoặc ngày 29 (ngày 1 của chu trình sau): Tăng liều tới hoặc duy trì liều 200 mg/m^2/ngày cho chu trình sau.
Có thể tiếp tục điều trị bằng temozolomid đến khi bệnh tiến triển. Đã thiết lập được chế độ điều trị bằng temozolomid lên tới 2 năm.
Người suy gan và suy thận:
Sử dụng thận trọng đối với người suy gan và suy thận nặng. Đối với người suy gan nhẹ và vừa, dược động học của thuốc tương tự như người bình thường. Độ thanh thải của thuốc cũng không thay đổi trên những người có Cl_{cr} trong khoảng 36 - 130 ml/phút/m^2.
Người cao tuổi và phụ nữ:
Đối với những bệnh nhân dùng temozolomid để điều trị u tế bào hình sao mất biệt hóa, người cao tuổi và phụ nữ có nguy cơ xảy ra suy tủy cao hơn. Tuy nhiên, chưa có hướng dẫn điều chỉnh liều nào khác ngoài việc điều chỉnh liều dựa trên ANC và số lượng tiểu cầu.

Tương tác thuốc
Temozolomid có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của natalizumab, vắc xin sống. Tránh phối hợp temozolomid với natalizumab, vắc xin sống. Tránh phối hợp các thuốc gây độc tế bào (trong đó có temozolomid) với clozapin do gia tăng nguy cơ mất bạch cầu hạt.
Valproat làm tăng nồng độ huyết tương của temozolomid. Trastuzumab cũng có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của temozolomid.
Temozolomid có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của vắc xin bất hoạt. Echinacea làm giảm nồng độ/tác dụng của temozolomid.
Temozolomid và chất chuyển hóa MTIC chỉ chuyển hóa tối thiểu qua isoenzym gan. Chưa rõ khả năng tương tác dược động học của các thuốc có tác động đến enzym chuyển hóa ở gan với temozolomid. Chưa rõ ảnh hưởng của carbamazepin và co-trimoxazol đến độ thanh thải của temozolomid, tuy nhiên nên lưu ý khả năng tăng độc tính huyết học (ví dụ thiếu máu bất sản).

Độ ổn định và bảo quản
Viên nang được bảo quản ở nhiệt độ phòng (15 - 30 °C).
Lọ thuốc tiêm được bảo quản ở 2 - 8 °C. Dung dịch đã pha có thể bảo quản ở nhiệt độ phòng (25 °C) tới 14 giờ (bao gồm cả thời gian truyền).

Thông tin qui chế
Temozolomid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Temobela; Temodal; Temoside 100; Venutel.

TENIPOSID

Tên chung quốc tế: Teniposide.

Mã ATC: L01CB02.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng
Ống tiêm 50 mg/5 ml (để truyền tĩnh mạch sau khi đã pha loãng).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Teniposid là thuốc chống ung thư dẫn chất của podophylotoxin bán tổng hợp, có cấu trúc và tác dụng dược lý giống etoposid.
Teniposid là thuốc độc tế bào, đặc hiệu theo giai đoạn, tác động ở cuối giai đoạn S hoặc đầu giai đoạn G_2 của chu trình tế bào, do vậy ngăn tế bào đi vào gián phân. Teniposid, tùy theo liều dùng, phá vỡ sợi kép và đơn trong DNA và trong liên kết chéo DNA-protein. Cơ chế tác dụng chính xác của teniposid vẫn chưa được biết, có thể do ức chế hoạt tính của topoisomerase II vì teniposid không xen vào giữa DNA hoặc không liên kết mạnh với DNA. Tác dụng độc tế bào của teniposid liên quan đến số lượng tương đối của sợi đôi DNA bị phá vỡ trong tế bào. Điều đó phản ánh sự ổn định của chất trung gian topoisomerase II-DNA.
Teniposid có phổ tác dụng rộng kháng u *in vivo* bao gồm bệnh bạch cầu và các u đặc khác nhau. Đáng chú ý là teniposid có tác dụng đối với dòng phụ của một vài bệnh bạch cầu kháng cisplatin, doxorubicin, amsacrin, daunorubicin, mitoxantron hoặc vincristin. Khi sử dụng teniposid, nồng độ phosphatase kiềm hoặc gamma - glutamyl transpeptidase trong huyết thanh tăng và độ thanh thải teniposid trong huyết tương giảm. Do đó, nên thận trọng khi dùng teniposid cho người suy giảm chức năng gan.
Teniposid dùng tiêm truyền tĩnh mạch. Thuốc liên kết mạnh với protein huyết tương, khoảng trên 99%. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình là khoảng 8 - 44 lít/m^2 đối với người lớn và 3 - 11 lít/m^2 đối với trẻ em. Độc tính tăng lên ở người bệnh giảm albumin huyết thanh, do tỷ lệ thuốc gắn vào protein bị giảm. Teniposid phân bố vào não rất ít do bị giới hạn bởi hàng rào máu - não (ít hơn 1%) mặc dù nồng độ của teniposid trong dịch não tủy ở người bệnh có u não cao hơn so với ở người không có u não. Ở người lớn, với liều 100 - 300 mg/m^2/ngày, nồng độ thuốc trong huyết tương tăng tuyến tính với liều. Ở người lớn, thuốc không tích tụ sau khi điều trị hàng ngày trong 3 ngày. Ở bệnh nhi, nồng độ tối đa trong huyết tương của teniposid, sau khi tiêm truyền 137 - 203 mg/m^2 trong 1 - 2 giờ lớn hơn 40 microgam/ml; khoảng 20 - 24 giờ sau khi tiêm truyền, nồng độ trong huyết tương, nói chung, nhỏ hơn 2 microgam/ml.
Gần 45% thuốc bài tiết qua nước tiểu, trong đó 80% ở dạng chuyển hóa, nhỏ hơn 10% thải trừ qua đường hô hấp.

Chỉ định
Teniposid dùng đơn trị hoặc dùng kết hợp với các thuốc chống ung thư khác trong điều trị bệnh u lympho và bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, kể cả trường hợp kháng thuốc ở trẻ em, các trường hợp kháng hoặc tái phát với các trị liệu khác.

Chống chỉ định
Quá mẫn với teniposid hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc, người mang thai.

Thận trọng
Nên sử dụng thuốc thận trọng và cần giảm liều ở người suy chức năng thận hoặc gan; người có giảm albumin huyết; người có hội chứng Down.
Phải kiểm tra chức năng gan thường xuyên trong và sau điều trị teniposid. Nên kiểm tra chức năng thận trước, trong và sau điều trị teniposid.

Thời kỳ mang thai
Teniposid có thể gây hại cho bào thai khi điều trị cho người mang thai; thuốc gây quái thai và độc tính với phôi thai ở động vật thí nghiệm, bởi vậy không được dùng teniposid cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Vẫn chưa biết teniposid có tiết vào sữa người hay không; vì có khả năng xảy ra tác dụng có hại nghiêm trọng của thuốc đối với trẻ em, cho nên phải quyết định hoặc ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, có xét đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Teniposid là thuốc độc, có chỉ số điều trị thấp. Đáp ứng điều trị thường đi kèm với độc tính. Thầy thuốc phải biết có khả năng xảy ra phản ứng quá mẫn với nhiều biểu hiện khác nhau, đặc biệt là thay đổi huyết áp (tăng hoặc giảm huyết áp). Phản ứng này có thể xảy ra ở 5% số bệnh nhi và có thể đe dọa tính mạng nếu không được điều trị nhanh chóng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Huyết học: Suy tủy nặng biểu hiện bằng: Giảm bạch cầu (< 3 000/mm^3), giảm bạch cầu trung tính (< 2 000/mm^3), giảm tiểu cầu (< 100 000/mm^3), thiếu máu, chảy máu.

Tiêu hóa: Viêm niêm mạc, ỉa chảy, buồn nôn, nôn.

Tim mạch: Giảm huyết áp (sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh).

Quá mẫn: Dấu hiệu dạng phản vệ (rét run, sốt, nhịp tim nhanh, mặt đỏ, co thắt phế quản, khó thở, huyết áp thay đổi), phát ban, sốt.

Da: Rụng tóc tới hói đầu toàn bộ, phát ban.

Khác: Nhiễm khuẩn, chảy máu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Buồn ngủ và ngủ li bì kết hợp với hạ huyết áp, toan máu chuyển hóa.

Loạn chức năng gan, thận, bất thường về chuyển hóa.

Khác: Suy thận cấp kèm hoại tử ống thận.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Bệnh nhân dùng teniposid phải được theo dõi chặt chẽ ít nhất 60 phút sau khi bắt đầu tiêm truyền và sau đó đều đặn theo dõi để phát hiện phản ứng quá mẫn hoặc giảm huyết áp có thể xảy ra. Mỗi khi tiêm teniposid, phải luôn sẵn có trang thiết bị thích hợp để duy trì đường thở và thuốc hỗ trợ. Nếu trong khi truyền, huyết áp giảm nặng, phải ngừng truyền thuốc và cho truyền dịch tĩnh mạch và liệu pháp hỗ trợ khi cần. Chỉ bắt đầu truyền lại sau khi xử lý thích hợp các phản ứng, khi đó nên truyền chậm hơn và giám sát chặt bệnh nhân. Có thể tránh giảm huyết áp bằng cách truyền teniposid tĩnh mạch chậm, ít nhất trong 30 - 60 phút.

Chức năng huyết học (làm huyết đồ, đếm số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu, hemoglobin) phải được theo dõi thường xuyên và cẩn thận trước, trong và sau liệu pháp teniposid. Điều trị nhiễm độc máu nặng có thể bao gồm liệu pháp hỗ trợ, dùng kháng sinh chống biến chứng nhiễm khuẩn, và truyền các sản phẩm máu.

Phải dùng teniposid thận trọng cho người bệnh trước đó đã dùng thuốc chống nôn và teniposid liều cao, để tránh ức chế cấp tính hệ TKTW.

Buồn nôn và nôn do teniposid thường nhẹ tới vừa, nhưng khoảng 5% bệnh nhi đã phải ngừng thuốc.

Rụng tóc do teniposid thường có hồi phục.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Trước khi tiêm truyền tĩnh mạch, phải pha loãng thuốc tiêm teniposid đậm đặc bằng dung dịch tiêm dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để có nồng độ teniposid cuối cùng là 0,1; 0,2; 0,4 hoặc 1 mg/ml.

Phải đặt ống thông tĩnh mạch hoặc kim tiêm truyền tĩnh mạch cẩn thận để tránh thuốc thoát ra ngoài thành mạch, có thể gây hoại tử mô tại chỗ và/hoặc viêm tĩnh mạch huyết khối. Người bệnh phải được theo dõi cẩn thận, vì có thể tắc ở chỗ tiêm truyền tĩnh mạch, kể cả tắc ống thông tĩnh mạch, đặc biệt khi truyền lâu (thí dụ 24 giờ) với nồng độ 0,1 hoặc 0,2 mg/ml. Dung dịch teniposid nồng độ 1,0 mg/ml phải dùng trong vòng 4 giờ để giảm khả năng kết tủa.

Liều lượng:

Đơn hóa trị liệu:

Liều thay đổi nhiều: Có thể 30 mg/m^2/ngày trong 10 ngày, hoặc 30 mg/m^2 cứ 5 ngày 1 lần, hoặc 50 - 100 mg/m^2 tuần 1 lần. Thời gian điều trị tùy theo kết quả xét nghiệm huyết học.

Đa hóa trị liệu:

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho đã kháng các thuốc khác, dùng teniposid 165 mg/m^2 và cytarabin 300 mg/m^2 (tiêm truyền tĩnh mạch) 2 lần/tuần, cho 8 hoặc 9 liều như vậy.

Cách phối hợp khác: Teniposid 250 mg/m^2 và vincristin 1,5 mg/m^2 (tiêm truyền tĩnh mạch) tuần 1 lần, trong 4 - 8 tuần và uống prednison 40 mg/m^2/ngày trong 28 ngày.

Người bệnh bạch cầu có hội chứng Down phải giảm liều.

Người bệnh rối loạn chức năng thận hoặc gan: Có thể cần phải điều chỉnh liều.

Liều cho trẻ em:

Một nghiên cứu cho thấy hiệu quả của teniposid kết hợp với cytarabin ở những bệnh nhân bạch cầu cấp kháng với các phác đồ có cytarabin khác: Teniposid 165 mg/m^2 và cytarabin 300 mg/m^2 tiêm truyền tĩnh mạch 2 lần/tuần trong 8 - 9 tuần.

Nghiên cứu khác chứng minh hiệu quả của teniposid kết hợp với vincristin và prednisolon khi đã kháng với phác đồ có vincristin/prednisolon khác: Teniposid 250 mg/m^2 và vincristin 1,5 mg/m^2 tĩnh mạch hàng tuần trong 4 - 8 tuần; prednisolon 40 mg/m^2 uống trong 28 ngày.

Tương tác thuốc

Nên thận trọng khi dùng teniposid đồng thời với những thuốc đẩy teniposid ra khỏi liên kết protein như tolbutamid, natri salicylat và sulfamethizol: Vì teniposid liên kết rất nhiều với protein huyết tương, nên giảm nhẹ tỷ lệ liên kết đó cũng có thể làm tăng nồng độ thuốc tự do trong huyết tương, dẫn đến tăng độc tính của teniposid.

Không có sự thay đổi về dược động học trong huyết tương của teniposid khi dùng đồng thời với methotrexat. Tuy nhiên, độ thanh thải huyết tương của methotrexat tăng nhẹ và có sự tăng nồng độ của methotrexat trong tế bào.

Thuốc chống nôn cùng với teniposid liều cao có thể gây ức chế cấp TKTW và hạ huyết áp.

Thuốc chống co giật như phenytoin, carbamazepin và phenobarbital làm tăng chuyển hóa teniposid ở gan và làm giảm nồng độ thuốc trong cơ thể.

Ciclosporin làm giảm độ thanh thải của teniposid, kéo dài nửa đời thải trừ, tăng nồng độ huyết tương và độc tính của teniposid.

Độ ổn định và bảo quản

Teniposid, ở nồng độ cuối cùng là 0,1; 0,2; 0,4 mg/ml, ổn định ở nhiệt độ phòng trong vòng 24 giờ. Dung dịch nồng độ 1,0 mg/ml phải dùng trong vòng 4 giờ sau khi pha chế để giảm khả năng kết tủa thuốc. Tuy nhiên, đã thấy trường hợp tủa xuất hiện khi pha dung dịch tiêm truyền chứa 0,2 mg/ml teniposid trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Pha dung dịch tiêm truyền teniposid nồng độ thấp hơn 0,1 mg/ml làm giảm hiện tượng này. Heparin natri có thể gây tủa teniposid. Do vậy, cần tráng kỹ bộ dịch truyền với dextrose 5% hoặc natri clorid 0,9% trước và sau khi truyền teniposid.

Teniposid đựng trong ống tiêm hàn kín (chế phẩm của nhà sản xuất trong bao gói ban đầu) ổn định cho đến ngày hết hạn ghi trên bao gói khi thuốc được bảo quản lạnh (2 - 8 ^{o}C) trong bao gói và tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Để tránh chất hóa dẻo DEHP [di (2-ethylhexyl) phthalat] từ đồ đựng bằng chất dẻo có thể tan vào trong thuốc, phải dùng đồ đựng bằng chất liệu không chứa DEHP như thủy tinh hoặc những đồ đựng, bao gói bằng chất dẻo tráng polyolefin khi pha loãng dung

dịch tiêm đậm đặc và những bộ dây tiêm truyền tĩnh mạch không có DEHP, khi tiêm truyền.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Biến chứng quá liều là hậu quả của sự ức chế tủy xương.

Xử trí: Điều trị hỗ trợ với các sản phẩm máu và thuốc kháng sinh.

TENOFOVIR

Tên chung quốc tế: Tenofovir.

Mã ATC: J05AF07.

Loại thuốc: Thuốc kháng retrovirus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 300 mg tenofovir disoproxil fumarat.

Viên nén kết hợp 2 loại thuốc kháng retrovirus: Mỗi viên chứa 300 mg tenofovir disoproxil fumarat và 200 mg emtricitabin.

Viên nén kết hợp 3 loại thuốc kháng retrovirus: Mỗi viên chứa 300 mg tenofovir disoproxil fumarat, 200 mg emtricitabin và 600 mg efavirenz.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tenofovir là một nucleotid ức chế enzym phiên mã ngược, được dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác (ít nhất là 1 thuốc khác) trong điều trị nhiễm HIV typ I ở người trưởng thành. Thuốc được dùng theo đường uống dưới dạng disoproxil fumarat ester.

300 mg tenofovir disoproxil fumarat tương đương với khoảng 245 mg tenofovir disoproxil hay khoảng 136 mg tenofovir.

Tenofovir disoproxil fumarat là một muối của tiền dược tenofovir disoproxil được hấp thu nhanh và chuyển thành tenofovir rồi thành tenofovir diphosphat do được phosphoryl hóa trong tế bào. Chất này ức chế enzym phiên mã ngược của virus HIV-1 và ức chế enzym polymerase của ADN virus viêm gan B, do tranh chấp với cơ chất tự nhiên là deoxyadenosin 5'-triphosphat và sau khi gắn vào ADN sẽ chấm dứt kéo dài thêm chuỗi ADN.

Đối với HIV *in vitro*, nồng độ tenofovir cần thiết để ức chế 50% (CE50) các chủng hoang dã trong phòng thí nghiệm HIV-1 là từ 1 - 6 micromol/lít trong dòng tế bào lympho. Tenofovir cũng có tác dụng đối với HIV-2 *in vitro*, với nồng độ ức chế 50% là 4,9 micromol/lít trong các tế bào MT4. Các chủng HIV-1 nhạy cảm giảm đối với tenofovir disoproxil fumarat có thể tạo ra in vitro, và cũng đã tìm thấy trong lâm sàng khi điều trị bằng thuốc này. Các chủng này đều có một đột biến K65R. Có thể có kháng chéo tenofovir với các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược khác.

Đối với virus viêm gan B, hoạt tính kháng virus *in vitro* của tenofovir đã được đánh giá trong dòng tế bào HepG 222.15. Nồng độ tenofovir cần thiết để ức chế 50% là 0,14 - 1,5 micromol/lít, nồng độ gây độc tế bào 50% là > 100 microgam/lít.

Chưa thấy có virus viêm gan B nào kháng thuốc tenofovir disoproxil fumarat.

Ở động vật tenofovir diphosphat là chất ức chế yếu ADN polymerase alpha, beta và ADN gamma của ty thể.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi cho người bị HIV uống tenofovir disoproxil fumarat, thuốc được hấp thu nhanh chóng và chuyển thành tenofovir. Nồng độ đỉnh tenofovir trong huyết tương là 296 ± 90 nanogam/ml sau khi uống 300 mg được 1 - 2 giờ. Sinh khả dụng ở người đói là khoảng 25%, nhưng tăng cao nếu uống tenofovir disoproxil fumarat cùng với bữa ăn nhiều mỡ. Tenofovir được phân bố ở khắp các mô, nhất là ở gan và ở thận. Tỷ lệ thuốc gắn vào protein huyết tương là dưới 1%, gắn với protein huyết thanh là khoảng 7%. Nửa đời thải trừ là 12 - 18 giờ. Tenofovir được đào thải chủ yếu qua nước tiểu nhờ quá trình lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Thẩm phân máu loại bỏ thuốc ra khỏi máu được.

Chỉ định

Nhiễm HIV-1 ở người lớn trên 18 tuổi: Phải phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Dự phòng cho các cán bộ y tế phải tiếp xúc với các bệnh phẩm (máu, dịch cơ thể...) có nguy cơ lây nhiễm HIV: Phải phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Viêm gan B mạn tính ở người lớn trên 18 tuổi có chức năng gan còn bù, có chứng cứ virus tích cực nhân lên, tăng ALT kéo dài, viêm gan hoạt động và/hoặc có mô xơ gan được chứng minh bằng tổ chức học.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với tenofovir disoproxil fumarat hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Phải ngừng tenofovir disoproxil fumarat khi thấy nồng độ aminotransferase tăng nhanh, gan to dần hoặc gan nhiễm mỡ, hoặc bị nhiễm toan chuyển hoá hoặc do acid lactic không rõ nguyên nhân. Phải rất thận trọng khi dùng tenofovir cho người có bệnh gan to, hoặc có các nguy cơ khác về bệnh gan. Đặc biệt phải hết sức thận trọng đối với người bệnh có kèm thêm viêm gan C đang dùng interferon alpha và ribavirin. Nếu người bệnh có thêm viêm gan B, khi ngừng tenofovir, có thể có nguy cơ bệnh viêm gan nặng lên. Phải theo dõi sát chức năng gan ít nhất vài tháng ở người bệnh này.

Phải dùng tenofovir thận trọng ở người có tổn thương thận và phải giảm liều. Chức năng thận và phosphat huyết thanh phải được giám sát trước khi bắt đầu điều trị, cách 4 tuần 1 lần làm xét nghiệm trong năm đầu điều trị, và sau đó cứ 3 tháng 1 lần đối với người có bệnh sỏi có tổn thương thận. Nếu nồng độ phosphat huyết thanh giảm nhiều hoặc thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút, chức năng thận phải đánh giá trong vòng 1 tuần, và phải điều chỉnh khoảng cách cho các liều, hoặc phải ngừng thuốc.

Phải theo dõi các bất thường về xương, vì tenofovir có thể làm giảm mật độ xương, phải theo dõi xương ở người có bệnh sỏi bị gãy xương, hoặc có nguy cơ loãng xương (giảm khối xương).

Khi dùng chế phẩm có chứa tenofovir và emtricitabin phải chú ý đến các tác dụng phụ của từng thành phần riêng rẽ.

Khi dùng chế phẩm có chứa tenofovir, emtricitabin và efavirenz phải chú ý đến các tác dụng phụ của từng thành phần riêng rẽ.

Thời kỳ mang thai

Không dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ tenofovir có vào sữa không. Tuy nhiên, người mẹ dùng tenofovir để điều trị HIV không được cho con bú để phòng lây nhiễm sang con.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mỏi cơ, nhức đầu.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, chướng hơi, mất cảm giác thèm ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng, khó tiêu.

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính, giảm phosphat huyết.

Hóa sinh: Làm tăng kết quả xét nghiệm ALT, AST, glucose niệu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Đau bụng, gan bị nhiễm độc, thận bị nhiễm độc
(nhất là khi dùng liều cao).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Gan bị nhiễm độc, nhiễm toan lactic (đau bụng, chán ăn, ỉa chảy, thở nhanh yếu, khó chịu toàn thân, đau cơ hoặc chuột rút, buồn nôn, buồn ngủ). Suy thận cấp, protein niệu, hội chứng Fanconi, hoại tử ống thận.
Viêm tụy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Phải ngừng thuốc nếu có các biểu hiện của tổn thương gan, thận, nhiễm toan.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Viên tenofovir disoproxil fumarat hoặc viên kết hợp tenofovir và emtricitabin được uống ngày một lần. Cả hai loại viên nén đều có thể uống vào lúc no hay lúc đói.
Viên nén kết hợp ba loại thuốc tenofovir, emtricitabin, efavirenz được uống xa bữa ăn, tốt nhất vào lúc tối trước khi đi ngủ để đỡ chịu tác dụng phụ của efavirenz lên hệ thần kinh trung ương. Nếu dùng viên tenofovir đơn thuần thì không được dùng các loại viên kết hợp có chứa tenofovir.
Nếu dùng đồng thời tenofovir với viên nang didanosin giải phóng chậm thì phải uống các thuốc vào lúc đói hoặc sau bữa ăn nhẹ (không quá 400 kcal, không quá 20% mỡ); ngoài ra phải giảm liều didanosin.
Thuốc phải được uống đúng giờ, các lần uống thuốc cách đều nhau. Nếu quên uống thì phải uống ngay. Nhưng nếu đã đến gần lúc phải uống thuốc thì thôi, không uống gộp 2 liều một lúc hoặc uống thêm liều.
Liều lượng:
Điều trị nhiễm HIV: Liều tenofovir disoproxil fumarat dùng cho người lớn là 300 mg, ngày 1 lần. Phải dùng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.
Phòng nhiễm HIV cho người lớn bị phơi nhiễm với HIV-1: Phải dùng tenofovir kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Phải dùng thật sớm, trong vòng vài giờ sau khi bị phơi nhiễm. Liều tenofovir disoproxil fumarat là 300 mg/ngày và trong 4 tuần nếu được dung nạp tốt.
Ghi chú: Xem các phác đồ điều trị nhiễm HIV. Chưa có số liệu về liều, độ an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em dưới 18 tuổi và ở người cao tuổi trên 65 tuổi.
Viêm gan B mạn tính: Liều khuyến cáo: Uống tenofovir disoproxil fumarat viên 300 mg, ngày uống 1 viên. Thời gian ngừng thuốc tối ưu hiện nay chưa rõ. Có thể ngừng:
Ở người bệnh có AgHBe (+), không xơ gan: Điều trị ít nhất 6 - 12 tháng sau khi xác định có huyết thanh chuyển đổi HBe [AgHBe (-), không phát hiện được ADN của virus viêm gan B và có kháng - HBe] hoặc tới khi có huyết thanh chuyển đổi HBs hoặc khi thấy thuốc mất tác dụng. Tỷ lệ ALT huyết thanh và ADN của virus viêm gan B phải được kiểm tra đều đặn sau khi ngừng điều trị để phát hiện bất cứ một tái phát nào muộn.
Ở người bệnh có AgHBe (-), không xơ gan: Điều trị phải kéo dài cho tới khi huyết thanh chuyển đổi HBs hoặc cho tới khi thấy thuốc không còn tác dụng. Trong trường hợp điều trị kéo dài trên 2 năm nên được đánh giá lại đều đặn để xác định xem theo đuổi điều trị như vậy có phù hợp với người bệnh không.
Nếu ngừng tenofovir disoproxil fumarat ở người bệnh bị viêm gan B mạn tính đồng thời có nhiễm HIV, phải theo dõi người bệnh chặt chẽ để phát hiện tất cả những dấu hiệu nặng lên của viêm gan. Điều trị phải do thầy thuốc có kinh nghiệm. Nên làm một test phát hiện kháng thể kháng HIV cho các người bệnh bị nhiễm virus viêm gan B trước khi bắt đầu điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat. Thuốc chưa được nghiên cứu cho trẻ em dưới 18 tuổi và người cao tuổi trên 65 tuổi.

Tương tác thuốc
Tenofovir không được dùng cùng với adefovir dipivoxil.
Tenofovir làm giảm nồng độ atazanavir sulfat trong huyết tương.
Tenofovir làm tăng nồng độ didanosin trong huyết tương. Nếu dùng đồng thời với didanosin thì phải uống tenofovir trước khi uống didanosin 2 giờ hoặc sau khi uống didanosin 1 giờ.
Tenofovir làm giảm nồng độ lamivudin trong huyết tương.
Indinavir dùng đồng thời với tenofovir: Làm tăng nồng độ tenofovir và làm giảm nồng độ indinavir trong huyết tương.
Tenofovir dùng đồng thời với lopinavir và ritonavir: Tăng nồng độ tenofovir trong huyết tương, giảm nồng độ lopinavir và nồng độ đỉnh ritonavir trong huyết tương.
Tenofovir dùng đồng thời với thuốc được thải chủ yếu qua thận (aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valacyclovir, valganciclovir): Có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của tenofovir hoặc của thuốc kia do tranh chấp đường đào thải.
Các thuốc làm giảm chức năng thận có thể làm tăng nồng độ tenofovir trong huyết thanh.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong lọ kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí
Chưa có số liệu đầy đủ về quá liều. Nếu nghi ngờ quá liều cần đến trung tâm chống độc. Xét theo tính chất dược động học của thuốc thì thẩm phân màng bụng hoặc thẩm phân máu có thể làm tăng tốc độ đào thải tenofovir. Chưa rõ phương pháp này có làm thay đổi bệnh cảnh lâm sàng của quá liều thuốc hay không.
Điều trị ngộ độc, quá liều tenofovir là điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Chú ý trợ giúp về tâm lý cho bệnh nhân toan tự sát bằng thuốc.

Thông tin qui chế
Tenofovir disoproxil fumarat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.
Tenofovir có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Agifovir; Batigan; Dark; Divara; Edar; Fovirpoxil; Fudteno; Getino-B; Hepatymo; Hepazol; Lazifovir 300; Madotevir 300; Mibeproxil; Minovir; Orihepa; Phudstad; Planovir; Protevir; Ricovir; Synfovir; Tanavir; Tefostad 300; Tefovex; Tenfovix; Tenifo; Tesrax; Tevir 300; Truefovir; Unicavir; Viread; Virkil; Visteno.

TENOXICAM

Tên chung quốc tế: Tenoxicam.

Mã ATC: M01AC02.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 20 mg.
Thuốc bột pha tiêm, lọ 20 mg.
Thuốc đạn đặt trực tràng 20 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Tenoxicam là thuốc chống viêm không steroid có tác dụng chống viêm và giảm đau đáng kể và phần nào có tác dụng hạ nhiệt. Cũng như các thuốc chống viêm không steroid khác, hiện nay chưa biết chính xác cơ chế tác dụng của tenoxicam, mặc dù có nhiều giả thiết cho rằng thuốc ức chế cyclooxygenase đóng vai trò quan trọng

trong sinh tổng hợp prostaglandin, giảm tập trung bạch cầu ở chỗ viêm. Tenoxicam dùng để điều trị triệu chứng trong bệnh thoái hóa khớp và viêm khớp dạng thấp, tổn thương mô mềm (dùng trong thời gian ngắn). Tenoxicam không tác động đến quá trình tiến triển bệnh viêm khớp dạng thấp.

Giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, tenoxicam gây hại đường tiêu hóa do giảm tổng hợp prostaglandin dẫn đến ức chế tạo mucin (chất có tác dụng bảo vệ đường tiêu hóa). Prostaglandin có vai trò duy trì tưới máu thận. Các thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp prostaglandin, nên có thể gây viêm thận kẽ, viêm cầu thận, hoại tử nhú và hội chứng thận hư đặc biệt ở những người bị bệnh thận hoặc suy tim mạn tính. Với những người bệnh này, các thuốc chống viêm không steroid có thể làm tăng suy thận cấp và suy tim cấp.

Thuốc được dùng theo đường uống, tiêm hoặc đặt trực tràng.

Tác dụng và tính dung nạp của tenoxicam tương tự như naproxen và piroxicam. Tác dụng kéo dài cho phép dùng ngày 1 lần.

Dược động học

Tenoxicam được hấp thu tốt sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống khoảng 2 giờ khi đói và có thể chậm tới 6 giờ khi no. Thức ăn chỉ làm chậm hấp thu chứ không làm giảm sinh khả dụng. Nồng độ trong huyết tương có tương quan tuyến tính với liều dùng. Thuốc liên kết cao với protein (99%) và thấm một lượng đáng kể vào hoạt dịch. Nửa đời thải trừ huyết tương từ 42 đến 81 giờ. Nếu dùng thuốc hàng ngày, nồng độ ổn định đạt được trong vòng 10 - 15 ngày. Tenoxicam chuyển hóa hoàn toàn thành dạng không hoạt tính và bài tiết chủ yếu qua nước tiểu, một lượng nhỏ bài tiết qua mật ở dạng liên hợp glucuronic.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng viêm khớp dạng thấp và thoái hóa xương khớp.

Điều trị ngắn ngày trong rối loạn cơ xương cấp như căng cơ quá mức, bong gân và các vết thương phần mềm khác.

Chống chỉ định

Viêm loét tiêu hóa tiến triển hoặc tiền sử có viêm loét tiêu hóa, chảy máu đường tiêu hóa (đại tiện ra máu, nôn ra máu).

Hen, trường hợp dễ có nguy cơ chảy máu như xơ gan, suy tim, suy thận (Cl_{cr} < 30 ml/phút).

Quá mẫn với tenoxicam hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Người bệnh có tiền sử quá mẫn (hen, viêm mũi, phù mạch hoặc nổi mày đay) với aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác.

Thận trọng

Cần theo dõi cẩn thận người bệnh dùng tenoxicam khi có bệnh đường tiêu hóa.

Cần theo dõi cẩn thận chức năng tim, gan, thận ở người bệnh trước đây đã bị bệnh thận (kể cả người đái tháo đường có giảm chức năng thận), hội chứng thận hư, mất dịch, bệnh gan, suy tim sung huyết và khi những người bệnh ấy đang điều trị đồng thời với các thuốc lợi tiểu hoặc thuốc có khả năng độc với thận.

Với các người bệnh cao tuổi cần theo dõi thường xuyên để phát hiện các tương tác khi điều trị đồng thời với thuốc khác và theo dõi chức năng thận, gan và tim mạch vì có thể bị ảnh hưởng đáng kể bởi các thuốc chống viêm không steroid. Nguy cơ tăng kali huyết có thể tăng ở người cao tuổi.

Thận trọng với người bệnh có phẫu thuật lớn (như thay khớp) vì tenoxicam làm giảm ngưng kết tiểu cầu, do vậy có thể kéo dài thời gian chảy máu.

Thời kỳ mang thai

Độ an toàn của tenoxicam với phụ nữ mang thai vẫn chưa được xác định. Đã biết các thuốc chống viêm không steroid gây đóng động mạch ở trẻ sơ sinh. Do vậy, không nên dùng thuốc này cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có tiết vào sữa mẹ không, do vậy không nên dùng thuốc này cho phụ nữ đang cho con bú, hoặc cần cân nhắc giữa việc dùng thuốc hay ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỷ lệ mắc ADR đối với hệ tiêu hóa là 11,4%, hệ thần kinh là 2,8 % và trên da là 2,5%. Các triệu chứng bao gồm nôn, buồn nôn (14,7%), khó tiêu (2,3%), chảy máu tại vị trí phẫu thuật (4,3%), nhiễm khuẩn vết thương (92,7%), chóng mặt (5,7%), đau đầu (10,7%).

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: Đau thượng vị, buồn nôn, khó tiêu.

Da: Ngoại ban, mày đay, ngứa.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR< 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, phù, chán ăn, khô miệng.

Tuần hoàn: Đánh trống ngực.

Tiêu hóa: Nôn, táo bón dai dẳng, ỉa chảy, viêm miệng, chảy máu đường tiêu hóa, loét tá tràng và dạ dày, viêm dạ dày, đại tiện máu đen.

Tâm thần: Rối loạn giấc ngủ

Tiết niệu - sinh dục: Phù.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng quá mẫn (hen, phản vệ, phù mạch).

Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, chảy máu do ức chế ngưng kết tiểu cầu.

Tuần hoàn: Tăng huyết áp.

Thần kinh: Nhìn mờ.

Da: Nhạy cảm với ánh sáng, hội chứng Stevens - Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell).

Tiết niệu - sinh dục: Khó tiểu tiện.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu có loét đường tiêu hóa hoặc chảy máu đường tiêu hóa, phải ngừng thuốc ngay.

Dùng các thuốc kháng acid hoặc kháng thụ thể H_2 có thể có hiệu quả.

Nếu các xét nghiệm chức năng gan không bình thường hoặc xấu đi, nếu thấy các dấu hiệu lâm sàng và các triệu chứng của bệnh gan hoặc nếu có phản ứng toàn thân khác xảy ra (như tăng bạch cầu ái toan, nổi ban), cần phải dừng thuốc ngay.

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ nếu cần. Một số ADR của NSAID như hội chứng thận hư, viêm thận, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu, phản ứng da nặng hoặc các phản ứng quá mẫn khác, có thể có đáp ứng với các glucocorticoid.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Không nên dùng liều cao vì thường không đạt được tác dụng cao hơn đáng kể nhưng lại tăng nguy cơ xảy ra ADR.

Trong điều trị triệu chứng các bệnh lý cơ xương khớp cấp, thường không cần phải dùng thuốc quá 7 ngày, nhưng trường hợp nặng có thể dùng tối đa tới 14 ngày.

Uống thuốc lúc no với một cốc nước đầy 150 ml. Tránh các đồ uống có rượu.

Liều lượng:

Uống: Liều người lớn trên 18 tuổi (bao gồm cả người cao tuổi), liều đơn 20 mg, uống vào cùng thời điểm mỗi ngày. Đối với một số người bệnh chỉ cần uống 10 mg, một lần trong ngày là đủ. Phải dùng liều thấp nhất có hiệu quả. Liều kê đơn thường giới hạn 20 mg/ngày.

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch: Liều người lớn trên 18 tuổi: Đầu tiên dùng liều đơn 20 mg/ngày, trong 1 hoặc 2 ngày (nếu không thể dùng đường uống), sau đó dùng tiếp dạng thuốc uống. Thuốc tiêm pha xong phải dùng ngay.

Tenoxicam cũng được dùng theo đường đặt trực tràng.

Liều trong suy thận:

Cl_{cr} > 25 ml/phút: Dùng liều thông thường nhưng phải theo dõi cẩn thận.

Cl_{cr} < 25 ml/phút: Chưa có số liệu đủ để khuyến cáo liều dùng.

Tương tác thuốc

Các thuốc kháng acid có thể làm giảm tốc độ hấp thu nhưng không ảnh hưởng tới mức độ hấp thu của tenoxicam.

Các salicylat có thể đẩy tenoxicam khỏi liên kết với protein, do làm tăng độ thanh thải và thể tích phân bố của tenoxicam. Cần tránh điều trị đồng thời với các salicylat, aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác hoặc glucocorticoid vì tăng nguy cơ các phản ứng phụ (đặc biệt ở đường tiêu hóa).

Đã có thông báo các thuốc chống viêm không steroid gây giữ lithi, nếu dùng tenoxicam cho người bệnh đang dùng liệu pháp lithi, cần phải tăng cường theo dõi nồng độ lithi và báo cho người bệnh biết cần duy trì lượng nước đưa vào cơ thể và các triệu chứng ngộ độc để phát hiện kịp thời ngộ độc lithi.

Các thuốc chống viêm không steroid có thể gây giữ nước, natri, kali và có thể ảnh hưởng tới tác dụng bài xuất natri của các thuốc lợi tiểu nên cần điều chỉnh liều. Cần lưu ý các tính chất này khi điều trị cho người bệnh giảm chức năng tim hoặc tăng huyết áp do có thể làm bệnh nặng thêm.

Cholestyramin dùng phối hợp với tenoxicam tiêm tĩnh mạch làm giảm nửa đời của tenoxicam và tăng thanh thải tenoxicam.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, để nơi khô, tránh ánh sáng, nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Chưa thấy thông báo kinh nghiệm xử lý các trường hợp nặng quá liều tenoxicam. Cần cho rửa dạ dày càng sớm càng tốt sau khi uống quá liều và theo dõi chặt chẽ người bệnh, điều trị hỗ trợ nếu cần. Có thể cho gây nôn để loại bỏ thuốc nhưng không nên dùng sirô ipeca vì có thể gây các triệu chứng tương tự như ngộ độc thuốc chống viêm không steroid, gây phức tạp thêm cho chẩn đoán.

Có thể cho dùng than hoạt, nhưng tác dụng của than hoạt làm giảm hấp thu các thuốc chống viêm không steroid chưa được xác định rõ nếu cho uống sau hai giờ.

Thông tin qui chế

Tenoxicam có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh được quỹ bảo hiểm y tế thanh toán, ban hành năm 2011.

Tên thương mại

Aginxicam; Cotixil; Dotenox; Katecid; Prosake-F; Pycityl; Tenotil; Tilcotil; Tincocam; Tobitil; Vinocam.

TERAZOSIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Terazosin hydrochloride.

Mã ATC: G04CA03.

Loại thuốc: Thuốc chẹn thụ thể $alpha_1$-adrenergic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 1mg, 2mg, 5mg, 10mg.

Viên nén: 2mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Terazosin hydroclorid là một dẫn xuất của quinazolin có tác dụng chẹn thụ thể $alpha_1$-adrenergic sau synap. Terazosin làm giảm sức kháng của mạch máu ngoại biên và huyết áp do tác dụng giãn mạch; thuốc gây giãn cả động mạch và tĩnh mạch. Terazosin làm giảm huyết áp của bệnh nhân cả ở tư thế nằm ngửa và tư thế đứng; tác dụng rõ rệt nhất trên huyết áp ở tư thế đứng và hạ huyết áp tư thế có thể xảy ra. Terazosin thường không làm thay đổi tần số tim hoặc hiệu suất của tim ở tư thế nằm ngửa. Các tác dụng của terazosin trên hệ tim mạch là do hoạt tính của thuốc trên các thụ thể $alpha_1$ ở cơ trơn mạch máu.

Các thụ thể $alpha_1$-adrenergic cũng có ở cơ trơn không phải của mạch máu (như cơ tam giác và cơ thắt bàng quang, u tuyến tiền liệt, bao tuyến tiền liệt, niệu quản), terazosin làm giãn cơ trơn cổ bàng quang, do đó làm giảm sự tắc cổ bàng quang.

Dược động học

Terazosin được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa sau khi uống. Thuốc bắt đầu có tác dụng sau 1 - 2 giờ, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 1 giờ. Sinh khả dụng khoảng 90%. Terazosin gắn với protein 90 - 94%. Thuốc được chuyển hóa ở gan, sự chuyển hóa bước đầu rất ít, một trong các chất chuyển hóa có tác dụng chống tăng huyết áp. Nửa đời trong huyết tương khoảng 12 giờ. Khoảng 60% terazosin được bài tiết qua phân (khoảng 20% ở dạng không biến đổi) và khoảng 40% qua nước tiểu (khoảng 10% ở dạng không biến đổi).

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp từ nhẹ đến vừa, dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc khác như thuốc lợi tiểu hoặc thuốc chẹn beta.

Điều trị làm giảm triệu chứng bí tiểu tiện ở bệnh nhân có u phì đại lành tính tuyến tiền liệt.

Chống chỉ định

Quá mẫn với terazosin hoặc với bất cứ dẫn xuất của quinazolin nào khác (như doxazosin, prazosin) hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Terazosin có thể gây hạ huyết áp tư thế và gây cảm giác choáng váng ở tư thế đứng. Trong trường hợp đó, cần hướng dẫn bệnh nhân cẩn thận trong sinh hoạt, đặc biệt tránh thay đổi tư thế đột ngột. Khi thấy choáng váng, bệnh nhân hãy ngồi hoặc nằm xuống.

Terazosin có thể gây hạ huyết áp thế đứng đáng kể và ngất, đặc biệt trong vòng 30 - 90 phút sau liều đầu tiên. Tác dụng tương tự xảy ra nếu ngừng điều trị trong vài ngày và sau đó tiếp tục điều trị lại, nếu tăng liều nhanh, hoặc nếu dùng terazosin phối hợp với một thuốc chống tăng huyết áp khác (đặc biệt thuốc giãn mạch). Một số trường hợp có thể thấy xuất hiện hoặc diễn biến nặng hơn của cơn đau thắt ngực.

Bệnh nhân cần tránh tăng liều trong vòng 12 giờ sau khi dùng liều đầu tiên và tránh làm công việc nguy hiểm. Cần phải loại trừ ung thư tuyến tiền liệt trước khi bắt đầu điều trị bệnh tăng sản lành tính tuyến tiền liệt. Đã quan sát thấy hội chứng mống mắt mềm trong khi phẫu thuật ở bệnh nhân phẫu thuật đục thủy tinh thể được điều trị hoặc đã được điều trị trước đây với terazosin. Đã không xác định được nguyên nhân gây bệnh là do terazosin nên có thể không cần phải ngừng điều trị với terazosin trước khi phẫu thuật.

Đã xảy ra cương đau dương vật ở bệnh nhân dùng terazosin.

Phải đặc biệt thận trọng khi dùng đồng thời terazosin và verapamil vì có thể có tác dụng cộng hợp về dược động học (verapamil gây tăng nồng độ terazosin trong huyết tương).

Tác dụng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc: Terazosin có thể gây buồn ngủ hoặc chóng mặt, bệnh nhân dùng terazosin phải thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu và được kiểm chứng đầy đủ ở phụ nữ mang thai và sự an toàn của terazosin trong thời kỳ mang thai chưa được xác định. Chỉ dùng thuốc này trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích thu được vượt trội so với nguy cơ có thể xảy ra cho mẹ và thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Vì không biết terazosin có được phân bố trong sữa người hay không nên phải sử dụng thuốc một cách thận trọng cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tần suất của ADR trong thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân dùng terazosin để điều trị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính thường thấp hơn so với bệnh nhân dùng thuốc này để điều trị tăng huyết áp; tuy nhiên, liều lượng thuốc dùng để điều trị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính cũng thường thấp hơn liều dùng để điều trị tăng huyết áp. Phần lớn các ADR đều từ nhẹ đến vừa và chỉ phải ngừng thuốc do các tác dụng này ở 9% bệnh nhân tăng sản tuyến tiền liệt lành tính và ở 13 - 21% bệnh nhân tăng huyết áp trong các thử nghiệm lâm sàng.

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Choáng váng, chóng mặt, ngủ gà, nhức đầu, suy nhược, yếu ớt, mệt mỏi, tình trạng kích động.

Tim mạch: Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp thế đứng, phù ngoại biên.

Hô hấp: Sung huyết mũi, viêm mũi, khó thở, viêm xoang.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Cơ - xương: Đau lưng, đau các chi, hội chứng giống cúm, dị cảm.

Sinh dục - tiết niệu: Liệt dương.

Mắt: Nhìn mờ, giảm thị lực.

ADR khác: Tăng cân, giảm tình dục.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Trầm cảm.

Tim mạch: Ngất, hạ huyết áp.

Tiêu hóa: Đau bụng.

Sinh dục - tiết niệu: Giảm tình dục.

ADR khác: Tăng cân.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Rung nhĩ.

Da: Phản ứng dị ứng, phản vệ.

Sinh dục - tiết niệu: Cương đau dương vật kéo dài.

Tần suất không xác định

Sinh dục - tiết niệu: Đái dầm.

Huyết học: Giảm nhẹ nồng độ hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, giảm lượng tiểu cầu.

ADR khác: Giảm nồng độ protein toàn phần và albumin, đau ngực.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu bệnh nhân bị ngất, hãy đặt bệnh nhân ở tư thế đặt nằm và tiến hành điều trị hỗ trợ. Cương đau dương vật là một trường hợp bệnh cấp cứu có thể dẫn đến tổn hại mô dương vật và mất vĩnh viễn khả năng giao cấu nếu không điều trị ngay, do đó, khuyên người bệnh phải nhanh chóng báo cáo cho bác sĩ nếu xảy ra cương dương vật kéo dài hơn vài giờ (4 - 6 giờ) hoặc nếu xảy ra cương đau dương vật. Hãy ngừng điều trị nếu các triệu chứng đau thắt ngực xảy ra hoặc xấu đi.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Terazosin hydroclorid được dùng uống. Thức ăn ít ảnh hưởng đến mức độ hấp thu terazosin, nhưng có thể làm chậm thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 1 giờ.

Liều lượng:

Liều lượng terazosin hydroclorid được biểu thị dưới dạng terazosin. 1,2 mg terazosin hydroclorid tương đương với khoảng 1 mg terazosin. Liều lượng thuốc được xác định theo đáp ứng và sự dung nạp của từng bệnh nhân. Để tránh nguy cơ bị ngất có thể xảy ra ở một số bệnh nhân, không bắt đầu điều trị với liều cao.

Hạ huyết áp: Sau khi uống terazosin, tác dụng hạ huyết áp xuất hiện trong vòng 15 phút và có thể kéo dài tới 24 giờ, điều này cho phép uống thuốc ngày một lần.

Người lớn: Liều thường dùng ban đầu là 1 mg, ngày một lần vào giờ đi ngủ. Nếu huyết áp không được kiểm soát đầy đủ với liều này, có thể tăng dần liều lên 5 mg, ngày một lần, cách 7 ngày tăng 1 lần, tùy theo đáp ứng của bệnh nhân, nhưng chỉ tăng khi huyết áp đã ổn định sau liều uống trước. Một số bệnh nhân có thể có tác dụng tốt khi tăng dần liều tới 20 mg mỗi ngày. Liều terazosin thường dùng cho người lớn để điều trị tăng huyết áp là 1 - 20 mg mỗi ngày, uống một lần hoặc chia 2 lần. Có thể dùng các liều duy trì vào buổi sáng thay vì vào giờ đi ngủ. Nếu ngừng dùng thuốc quá vài ngày hoặc lâu hơn thì khi tiếp tục điều trị lại, dùng liều ban đầu 1 mg mỗi ngày vào giờ đi ngủ và tăng dần liều như thường lệ. Cần cân nhắc phối hợp với các thuốc điều trị hạ huyết áp để đạt được huyết áp mục tiêu.

Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt: Để điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, liều terazosin thường dùng ban đầu cho người lớn là 1 mg, ngày một lần vào giờ đi ngủ. Để đạt sự cải thiện các triệu chứng và/hoặc tốc độ dòng nước tiểu, có thể tăng dần các liều tiếp sau tới 2, 5 và 10 mg mỗi ngày nếu cần. Sự tăng dần liều tới 10 mg, ngày một lần, nói chung là cần thiết để có đáp ứng lâm sàng đầy đủ. Có thể cần tối thiểu 4 - 6 tuần để đánh giá đầy đủ đáp ứng với liều lượng này.

Liều lượng ở bệnh nhân suy thận và suy gan: Không có thay đổi đáng kể về dược động học của terazosin ở bệnh nhân suy thận và nói chung không cần phải thay đổi liều lượng ở các bệnh nhân này. Không biết rõ ảnh hưởng của suy gan trên dược động học của terazosin, nên không có khuyến cáo riêng về thay đổi liều lượng của terazosin ở bệnh nhân suy gan.

Liều lượng ở bệnh nhân cao tuổi: Bệnh nhân cao tuổi thường dung nạp kém nên cần phải thận trọng. Sự tăng dần liều ở người cao tuổi thường phải chậm hơn so với ở người trẻ tuổi. Thêm vào đó, nửa đời thải trừ có thể dài hơn và sự thanh thải của thuốc trong huyết tương có thể giảm ở bệnh nhân 70 tuổi trở lên.

Tương tác thuốc

Tránh dùng đồng thời

Không dùng đồng thời terazosin với bất cứ thuốc chẹn thụ thể $alpha_1$-adrenergic nào khác.

Tăng tác dụng/độc tính

Terazosin có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của thuốc chẹn $alpha_1$, amifostin, các thuốc chống tăng huyết áp, thuốc chẹn kênh calci, thuốc hạ huyết áp.

Nồng độ/tác dụng của terazosin có thể tăng lên khi dùng đồng thời với thuốc chẹn thụ thể beta, diazoxid, dược thảo có tác dụng hạ huyết áp, thuốc ức chế monoamin oxydase, pentoxifylin, thuốc ức chế phosphodiesterase-5, thuốc tương tự prostacyclin.

Giảm tác dụng

Nồng độ/tác dụng của terazosin có thể giảm khi dùng đồng thời với các dược thảo có tác dụng tăng huyết áp, methylphenidat, yohimbin.

Dinh dưỡng/dược thảo: Tránh dùng đồng thời với *Ephedra* (ma hoàng), với nhân sâm (có thể làm tăng huyết áp) và với tỏi (có thể làm tăng tác dụng chống tăng huyết áp).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nơi khô, mát, nhiệt độ dưới 30 °C. Tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Có một báo cáo về nhịp tim chậm xoang và hạ huyết áp xảy ra ở một bệnh nhân uống 300 mg terazosin với ý định tự sát. Bệnh nhân hồi phục không có di chứng sau khi được điều trị hỗ trợ với atropin và truyền dịch tĩnh mạch.

Tên thương mại

Teranex.

TERBINAFIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Terbinafine hydrochloride.

Mã ATC: D01AE15; D01BA02.

Loại thuốc: Thuốc chống nấm, dẫn chất allylamin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc cốm: Gói 125 mg, gói 187,5 mg.

Viên nén: 250 mg.

Kem, gel, dung dịch (thuốc xịt) dùng tại chỗ: 1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Terbinafin là một dẫn xuất tổng hợp của allylamin có hoạt tính chống nấm phổ rộng. Thuốc ngăn cản sinh tổng hợp ergosterol (thành phần chủ yếu của màng tế bào nấm) do ức chế enzym squalen monooxygenase (squalen 2,3-epoxydase). Điều này dẫn đến sự tích lũy squalen (là cơ chất của enzym) trong tế bào nấm và sự thiếu hụt sterol, đặc biệt ergosterol trong màng tế bào nấm, là những yếu tố gây chết tế bào nấm.

Terbinafin có tác dụng diệt nấm hoặc kìm nấm tùy theo nồng độ thuốc và chủng nấm thực nghiệm. Thuốc có hoạt tính diệt nấm đối với nhiều loại nấm, gồm các nấm da như *Trichophyton mentagophytes, T. rubrum, T.verrucosum, Microsporum gypseum, M. nanum, Epidermophyton floccosum;* nấm sợi như *Aspergillus;* nấm lưỡng hình như *Blastomyces;* mốc và men như *Candida albicans, C. parapsilosis* và *Scopulariopsis brevicaulis.*

Dược động học

Terbinafin hydroclorid hấp thu tốt qua đường tiêu hóa (> 70%). Sinh khả dụng đường uống khoảng 40% ở người lớn, 36 - 64% ở trẻ em do sự chuyển hóa ban đầu ở gan. Sinh khả dụng dạng dùng ngoài khoảng 5%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình khoảng 1 microgam/ml đạt được trong vòng 2 giờ sau khi uống một liều đơn 250 mg. Nồng độ ở trạng thái ổn định cao hơn khoảng 25% so với nồng độ sau khi uống một liều đơn và đạt được sau 10 - 14 ngày dùng thuốc.

Terbinafin gắn tỷ lệ cao vào protein huyết tương (> 99%). Thể tích phân bố là 1 000 lít. Thuốc được phân bố chủ yếu vào lớp sừng của da, lớp bã nhờn, móng chân, móng tay, tóc, ở đó thuốc đạt nồng độ cao hơn đáng kể so với nồng độ trong huyết tương. Thuốc được bài tiết vào sữa mẹ. Terbinafin chuyển hóa ở gan thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính rồi được thải trừ chủ yếu trong nước tiểu (70 - 75%).

Nửa đời thải trừ trong huyết tương là 17 - 36 giờ ở người lớn, 27 - 31 giờ ở trẻ em. Nửa đời thải trừ tận cùng tối đa là 400 giờ ở người bệnh điều trị kéo dài, có thể là do sự thải trừ từ da và mô mỡ. Nồng độ diệt nấm trong móng chân, móng tay được duy trì trong vài tuần sau khi ngừng điều trị. Tốc độ thải trừ có thể thay đổi ở người có bệnh gan hoặc thận. Dưới 5% liều terbinafin hydroclorid dùng tại chỗ được hấp thu.

Chỉ định

Terbinafin hydroclorid được dùng uống để điều trị bệnh nhiễm nấm da ở da và móng tay, móng chân.

Terbinafin hydroclorid cũng được dùng ngoài da để điều trị bệnh nấm da, lang ben và bệnh nấm *Candida* da.

Chống chỉ định

Quá mẫn với terbinafin hoặc với bất cứ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng

Nhiễm độc gan và viêm gan ứ mật nặng đã xảy ra ở người bệnh uống terbinafin. Suy gan, đôi khi dẫn đến tử vong hoặc ghép gan, đã xảy ra tuy rất hiếm ở người bệnh đã có hoặc không có bệnh gan uống terbinafin để điều trị nấm móng tay chân. Không dùng terbinafin cho người bệnh có bệnh gan hoạt động hoặc mạn tính và cần làm xét nghiệm chức năng gan cho tất cả người bệnh trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc uống. Phải ngừng terbinafin nếu các dấu hiệu và/hoặc triệu chứng lâm sàng hoặc các kết quả xét nghiệm hóa sinh chứng tỏ sự nhiễm độc gan gồm loạn năng gan mật và viêm gan ứ mật phát triển.

Cũng phải ngừng terbinafin nếu ban da tiến triển xảy ra. Sử dụng thuốc thận trọng đối với người bệnh có bệnh vảy nến và người bệnh nhạy cảm với thuốc chống nấm allylamin.

Không dùng terbinafin cho người bệnh suy thận ($Cl_{cr} \leq 50$ ml/phút). Phải theo dõi huyết học. Có thể giảm số lượng tuyệt đối tế bào lymphô, giảm năng bạch cầu đa nhân trung tính, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, giảm huyết cầu, thiếu máu. Ở người suy giảm miễn dịch, phải theo dõi huyết đồ, nếu uống terbinafin trên 6 tháng. Phải theo dõi các biểu hiện ở da khi dùng terbinafin. Phải ngừng thuốc khi thấy biểu hiện của hội chứng Stevens-Johnson hoặc hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN).

Các dạng thuốc chứa terbinafin dùng tại chỗ chỉ được dùng ngoài da. Không được để thuốc tiếp xúc với mắt cũng như không dùng trong âm đạo hoặc uống. Ngoài ra, nên tránh tiếp xúc với mũi, miệng và các màng nhầy khác. Nên khuyên người bệnh tránh mặc quần áo chật hoặc băng bít kín. Nếu thuốc bất thường tiếp xúc với mắt thì cần lau mắt sạch và rửa mắt cẩn thận bằng nước chảy. Đối với nhiễm nấm *Candida*: Không nên dùng xà phòng có pH acid (pH acid tạo thuận lợi cho nấm *Candida* phát triển ở da).

Thời kỳ mang thai

Không dùng terbinafin uống trong thời kỳ mang thai, nên hoãn việc điều trị bệnh nấm da và nấm móng đến sau khi sinh con.

Thời kỳ cho con bú

Terbinafin được phân bố trong sữa mẹ nên không dùng trong thời kỳ cho con bú (kể cả dạng bôi ngoài).

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Terbinafin dùng uống:

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Đau đầu, sốt.

Da: Ban, ngứa, mày đay.

Hô hấp: Viêm mũi họng, ho, sung huyết mũi, đau họng, sổ mũi.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, nôn, đau bụng, mất hoặc rối loạn vị giác (đôi khi nặng dẫn đến chán ăn và sút cân), đau răng.

Gan: Bất thường về enzym gan.

Cơ - xương: Đau cơ, đau khớp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

TKTW: Dị cảm, giảm cảm giác, chóng mặt, khó chịu, mệt nhọc, trầm cảm, lo âu.

Da: Phản ứng da nặng gồm phù mạch, nhạy cảm ánh sáng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử tiêu biểu bì nhiễm độc, lupus ban đỏ da và toàn thân.

Gan: Ứ mật, viêm gan, vàng da, suy gan.

Khác: Rụng tóc, lông.

Tần suất không xác định:

Da: Ban dạng vẩy nến, bệnh vẩy nến, bệnh mụn mủ ngoại ban.

Cơ - xương: Tiêu cơ vân.

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính, giảm lượng tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu.

Miễn dịch: Phản ứng dị ứng, phản vệ.
Mắt: Thay đổi ở thủy tinh thể và võng mạc, giảm thị trường.
Mũi: Mất khứu giác.
Tuyến tụy: Viêm tụy.
Tim mạch: Viêm mạch.
Terbinafin dùng tại chỗ:
Thuốc có thể gây mẩn đỏ, ngứa, đau nhói chỗ bôi. Trong một số trường hợp hiếm, có thể gây dị ứng, phát ban da, sưng đau.

Hướng dẫn cách sử trí ADR
Đối với terbinafin uống, phải ngừng việc dùng thuốc khi có các dấu hiệu và/hoặc triệu chứng của ADR sau đây: Các thay đổi ở thủy tinh thể và võng mạc, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng hoại tử biểu bì nhiễm độc, lupus ban đỏ da hoặc toàn thân.
Đối với terbinafin dùng ngoài da, phải ngừng dùng thuốc khi xảy ra các phản ứng dị ứng.

Liều lượng và cách dùng
Terbinafin uống
Cách dùng
Viên nén được dùng uống, không cần chú ý đến bữa ăn. Thuốc cốm được rắc trên một thìa thức ăn không chua và nuốt mà không nhai. Liều lượng được tính theo terbinafin. 1,13 g terbinafin hydroclorid tương đương với khoảng 1g terbinafin.
Liều lượng
Người lớn:
Điều trị bệnh nấm bẹn: Uống 250 mg/lần, 1 lần/ngày, trong 2 - 4 tuần. Dùng liều hàng ngày như trên trong 4 tuần để điều trị bệnh nấm da thân và trong tối đa 6 tuần để điều trị bệnh nấm da chân và nấm da đầu.
Điều trị bệnh nấm móng (móng tay, móng chân): Uống 250 mg/lần, 1 lần/ngày, trong 6 - 12 tuần, nhưng có thể điều trị trong thời gian dài hơn đối với bệnh nấm móng chân.
Trẻ em*:* Không khuyến cáo dùng cho trẻ em.
Nếu dùng: Trẻ em trên 1 năm tuổi, cân nặng 10 - 20 kg: 62,5 mg, ngày uống một lần. Trẻ em nặng 20 - 40 kg: 125 mg, ngày uống một lần. Trẻ em nặng trên 40 kg: 250 mg, ngày uống một lần.
Ghi chú: Điều trị thường kéo dài 4 tuần cho nấm da đầu; 2 - 6 tuần cho nấm bàn chân; 2 - 4 tuần cho nấm bẹn; 4 tuần cho nấm thân; 6 tuần - 3 tháng cho nấm móng (đôi khi lâu hơn cho nấm móng chân).
Điều chỉnh liều trong suy thận: Không dùng terbinafin uống cho người bệnh có Cl_{cr} < 50 ml/phút.
Điều chỉnh liều trong suy gan: Không dùng terbinafin khi người bệnh đã bị bệnh gan (như xơ gan).
Terbinafin dùng tại chỗ
Kem, gel, dung dịch (thuốc xịt) chứa 1% terbinafin hydroclorid:
Người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi:
Bệnh nấm da chân: Bôi thuốc hoặc xịt dung dịch vào vùng bị bệnh, ngày 1 lần, trong ít nhất 1 tuần, không được quá 4 tuần.
Bệnh nấm candida da: Bôi thuốc hoặc xịt dung dịch vào vùng bị bệnh, ngày 1 - 2 lần, trong 7 - 14 ngày.
Bệnh nấm da thân và nấm da đùi: Bôi kem vào vùng bị bệnh, ngày 1 lần, trong ít nhất 1 tuần, không được quá 4 tuần; bôi gel hoặc xịt dung dịch vào vùng bị bệnh, ngày 1 lần, trong 7 ngày.
Lang ben (người lớn): Bôi kem hoặc xịt dung dịch vào vùng bị bệnh, ngày 1 - 2 lần, trong 2 tuần.

Tương tác thuốc
Các thuốc ức chế chuyển hóa terbinafin qua enzym cytochrom P_{450}, như cimetidin, có thể làm tăng nồng độ huyết tương của terbinafin và các thuốc gây cảm ứng enzym cytochrom P_{450}, như rifampicin, có thể làm làm giảm nồng độ huyết tương của terbinafin. Các rối loạn kinh nguyệt, kể cả xuất huyết, đã xảy ra ở người bệnh dùng thuốc tránh thai uống và terbinafin.
Terbinafin ức chế chuyển hóa thông qua isoenzym CYP2D6 của cytochrom P_{450}. Do đó, thuốc này có thể ảnh hưởng đến nồng độ huyết tương của các thuốc bị chuyển hóa chủ yếu bởi enzym này như các thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống loạn nhịp (như flecainid và propafenon), thuốc chẹn beta, các thuốc ức chế sự hấp thu lại serotonin chọn lọc (SSRI), các thuốc ức chế monoamin oxydase loại B. Khi terbinafin uống được dùng đồng thời với các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6, phải theo dõi người bệnh cẩn thận và cần phải giảm liều lượng các thuốc này.
Terbinafin làm giảm sự thanh thải của cafein 19%.
Việc sử dụng đồng thời terbinafin uống và cyclosporin làm tăng sự thanh thải của cyclosporin 15%.
Dùng đồng thời terbinafin uống và rifampin làm tăng sự thanh thải của terbinafin 100%.
Dùng đồng thời terbinafin uống và warfarin làm tăng hoặc giảm thời gian prothrombin.
Tránh dùng đồng thời terbinafin uống với bất cứ thuốc nào trong các thuốc sau đây: Pimozid, tamoxifen, thioridazin.

Độ ổn định và bảo quản
Thuốc cốm: Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, ở nơi khô ráo. Tránh ánh sáng.
Viên nén: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 25 °C, nơi khô ráo. Tránh ánh sáng.
Kem, gel, dung dịch dùng tại chỗ: Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Quá liều và xử trí
Kinh nghiệm lâm sàng về quá liều terbinafin còn hạn chế, có trường hợp sử dụng liều trên 5 g (gấp 20 lần liều điều trị hàng ngày) đã gây các tác dụng có hại, gồm buồn nôn, nôn, đau bụng, chóng mặt, phát ban, tiểu tiện nhiều, đau đầu.
Xử trí: Điều trị triệu chứng.

Thông tin quy chế
Terbinafin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Binter; Difung; Exifine; Fitneal; Infud; Kuptrisone; Lamisil; Letspo; Lomifin; Mudis; Nafisil; Onchofin 250; Philtenafin; Terbinazol; Terbisil; Tri-Genol.

TERBUTALIN SULFAT

Tên chung quốc tế: Terbutaline sulfate.

Mã ATC: R03AC03, R03CC03.

Loại thuốc: Thuốc giãn phế quản, giảm cơn co tử cung, chủ vận chọn lọc $beta_2$.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 2,5 mg và 5 mg.
Sirô: 1,5 mg/5 ml.
Ống tiêm: 0,5 mg/ml; 1 mg/ml.
Bơm xịt đơn liều: 5 mg.
Bơm xịt định liều: 0,25 mg/liều.
Khí dung đơn liều: 5 mg/2 ml.
Khí dung đa liều: 10 mg/ml (50 ml).
Lọ bột hít chia liều: 0,5 mg (turbuhaler).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Terbutalin sulfat là một amin tổng hợp giống thần kinh giao cảm, một chất chủ vận $beta_2$-adrenergic, có tác dụng kích thích thụ thể beta của hệ thần kinh giao cảm, không có tác dụng trên thụ thể

alpha. Tác dụng chính của terbutalin là làm giãn cơ trơn phế quản, tử cung và mạch ngoại vi. Thuốc làm giảm sức cản đường hô hấp, nên làm tăng thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây (FEV_1: Forced expiratory volume in one second). Terbutalin không trực tiếp làm thay đổi phân áp oxygen động mạch. Thuốc kích thích sản xuất adenosin-3',5'-monophosphat vòng (AMPc) do hoạt hóa enzym adenyl cyclase.

Giống metaproterenol và albuterol, terbutalin có tác dụng kích thích mạnh trên thụ thể $beta_2$ của phế quản, cơ trơn tử cung, mạch máu và tác dụng rất ít trên thụ thể $beta_1$ của tim. Tuy nhiên, ở liều cao, terbutalin có thể gây kích thích tim và hệ thần kinh trung ương. Terbutalin đôi khi làm tăng nhịp tim, nhưng còn chưa rõ, đó là do terbutalin kích thích thụ thể $beta_1$, hoặc do đáp ứng phản xạ với thay đổi huyết áp do giãn mạch ngoại vi.

Dược động học

Hấp thu: Khoảng 30 - 50% liều uống terbutalin sulfat được hấp thu qua đường tiêu hóa. Sau khi uống (viên nén, sirô), tác dụng dễ thở xuất hiện trong vòng 30 phút, chức năng phổi được cải thiện thực chất trên lâm sàng sau 1 - 2 giờ, đạt mức tối đa trong vòng 2 - 3 giờ và thời gian tác dụng kéo dài được 4 - 8 giờ. Loại viên tác dụng kéo dài, tác dụng xuất hiện chậm hơn, thuốc đạt tới nồng độ tối đa trong huyết tương sau 4 - 6 giờ và tác dụng giãn phế quản kéo dài đến 12 giờ. Nửa đời của thuốc khoảng 3 - 4 giờ.

Terbutalin hấp thu tốt khi tiêm dưới da. Sau khi tiêm, tác dụng xuất hiện trong vòng 5 - 15 phút, đạt tới tác dụng đỉnh sau 30 - 60 phút và tác dụng kéo dài từ 1,5 - 4 giờ.

Terbutalin dạng hít hoặc khí dung, dưới 10% liều hít được hấp thu qua đường thở, còn lại thuốc được nuốt vào và hấp thu qua đường tiêu hóa, tác dụng xuất hiện nhanh chỉ sau vài phút, đạt mức tối đa trong vòng 1 giờ và kéo dài được 4 - 6 giờ.

Phân bố: Terbutalin phân bố vào sữa mẹ với nồng độ ít nhất bằng nồng độ trong huyết tương ở cùng thời điểm. Tuy nhiên, lượng thuốc vào sữa không bằng 1% liều uống của người mẹ.

Chuyển hóa và thải trừ: Terbutalin bị chuyển hóa một phần ở gan, chủ yếu thành các chất liên hợp với acid sulfuric không còn hoạt tính. Sau khi tiêm, 90% liều dùng được thải trừ trong nước tiểu, trong đó 30% dưới dạng các chất chuyển hóa và 60% dưới dạng thuốc không bị biến đổi; tới 3% liều dùng qua mật và được thải trừ qua phân.

Tuy nhiên, khi uống, phần lớn liều dùng được thải trừ dưới dạng chất liên hợp. Điều này chỉ ra rằng, thuốc có thể bị chuyển hóa ở đường tiêu hóa, hoặc bị chuyển hóa bước đầu qua gan.

Sự thải trừ thuốc và các chất chuyển hóa hoàn tất trong vòng 72 - 96 giờ sau khi dùng một liều tiêm hoặc uống.

Sau khi tiêm dưới da, nửa đời cuối cùng trung bình là 5,7 giờ. Sau khi uống liều đơn ở người bệnh hen, nửa đời thải trừ khoảng 3,4 giờ.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng cơn hen phế quản và đợt kịch phát của viêm phế quản mạn tính, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, khí phế thũng khi co thắt phế quản còn hồi phục được.

Xử trí dọa đẻ non trong một số trường hợp được chọn lọc (giữa 24 và 33 tuần tuổi thai).

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với terbutalin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc và các amin giống thần kinh giao cảm khác.

Dạng tiêm: Liên quan đến tác dụng tim mạch của terbutalin: Suy tim nặng; nhiễm độc giáp trạng; tăng huyết áp nặng hoặc chưa kiểm soát được (kể cả tăng huyết áp do nhiễm độc thai nghén); sản giật, tiền sản giật.

Dạng xịt: Không dung nạp thuốc, khi bơm xịt thuốc xuất hiện cơn co thắt phế quản hoặc ho nhiều.

Trong xử trí dọa đẻ non: Nhiễm khuẩn nước ối, chảy máu tử cung, kéo dài giữ thai nếu có nguy hiểm cho mẹ hoặc con (đặc biệt khi đã vỡ ối, cổ tử cung giãn trên 4 cm...).

Terbutalin sulfat dạng tiêm không dùng kéo dài (quá 48 - 72 giờ) để ức chế cơn co tử cung trong chuyển dạ đẻ non.

Terbutalin sulfat uống không dùng trong phòng và xử trí chuyển dạ đẻ non, đặc biệt khi dùng ngoài bệnh viện hoặc ở nhà.

Thận trọng

Bệnh đường hô hấp:

Liệu pháp hít qua miệng các thuốc chủ vận $beta_2$ tác dụng nhanh dùng để điều trị cơn co thắt phế quản còn hồi phục trong hen, bệnh tắc đường thở mạn tính và không được dùng để điều trị thường xuyên (nghĩa là 4 lần/ngày) trong hen để điều trị duy trì.

Nếu cơn hen không hết hoàn toàn sau khi tiêm dưới da terbutalin, hoặc nếu các triệu chứng lại xuất hiện lại vài giờ sau, nguy cơ tiến triển thành hen nặng, cần phải chuyển bệnh viện.

Terbutalin sulfat tiêm phải dùng thận trọng cho người bệnh bị đái tháo đường, tăng huyết áp, cường giáp, tiền sử co giật hoặc bệnh tim (bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, suy động mạch vành hoặc kết hợp loạn nhịp tim). Các ADR về tim mạch đòi hỏi phải ngừng thuốc. Liều cao tĩnh mạch đã làm bệnh đái tháo đường nặng lên và gây nhiễm toan ceton.

Các thuốc chủ vận $beta_2$ liều cao, chủ yếu dùng đường tiêm, có thể gây giảm kali huyết. Phải theo dõi kali huyết, đặc biệt khi dùng phối hợp với các thuốc làm giảm kali huyết, trong trường hợp giảm oxy huyết, hoặc có nguy cơ xoắn đỉnh (QT kéo dài).

Các thuốc chẹn beta (kể cả thuốc nhỏ mắt) có thể ức chế một phần hoặc toàn bộ tác dụng của thuốc kích thích $beta_2$.

Sản khoa:

Dùng các thuốc chủ vận $beta_2$ theo đường toàn thân không bao giờ là vô hại và có thể làm lộ một bệnh lý tim mạch có từ trước mà chưa biết.

Nhiều tai biến nghiêm trọng, bao gồm cả tử vong sau khi dùng terbutalin sulfat cho người mang thai đã được báo cáo: Tim nhanh, tăng glucose huyết nhất thời, giảm kali huyết, loạn nhịp tim, phù phổi, thiếu máu cục bộ cơ tim. Ngoài ra, thai nhi có tim đập nhanh, giảm glucose huyết.

Nguy cơ tai biến nghiêm trọng vượt bất cứ lợi ích tiềm năng nào khi dùng terbutalin để ức chế cơn co tử cung kéo dài (quá 48 - 72 giờ) hoặc cấp tính bằng tiêm hay uống. Nhà sản xuất cũng cảnh báo terbutalin sulfat uống không được dùng để ức chế cơn co tử cung cấp hoặc duy trì và chống chỉ định dùng như vậy.

Nhà sản xuất cho rằng terbutalin phải dùng thận trọng cho người mang thai khi cần điều trị cơn co thắt phế quản trong khi chuyển dạ và chỉ khi lợi ích vượt rõ tác hại.

Thể thao: Cần lưu ý thuốc này có thể làm phản ứng dương tính khi làm test chống doping.

Thời kỳ mang thai

Các ADR nặng, thậm chí tử vong, khi người mẹ dùng thuốc trong thời kỳ mang thai đã được ghi nhận. Các ADR cho người mẹ bao gồm tăng nhịp tim, tăng glucose huyết thoáng qua, hạ kali huyết, loạn nhịp tim, phù phổi, thiếu máu cơ tim. Nhịp tim thai tăng và hạ glucose huyết trẻ sơ sinh có thể thấy. Nên dùng thuốc thận trọng cho phụ nữ mang thai khi chuyển dạ để làm giảm cơn co thắt phế quản và chỉ khi lợi ích vượt hẳn nguy cơ. Nhà sản xuất cũng khuyên dùng thuốc thận trọng cho phụ nữ mang thai và cân nhắc lợi ích vượt hẳn nguy cơ có hại cho thai.

Để làm giảm cơn co tử cung trong xử trí dọa đẻ non, phải chỉ định đúng cho một số sản phụ vì có nhiều tai biến nguy hiểm và chú ý là nhà sản xuất khuyến cáo không dùng.

Thời kỳ cho con bú

Terbutalin tiết vào được sữa mẹ, nhưng thường với lượng ít, không đủ gây hại cho trẻ bú mẹ. Tuy nhiên, vẫn cần dùng thận trọng và cân nhắc giữa lợi ích cho mẹ và tác hại cho con. Muốn dùng thuốc mà không ảnh hưởng đến con, thì nên ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi tiêm tĩnh mạch, terbutalin có thể gây ra nhiều tai biến. Cần theo dõi thường xuyên và ngừng thuốc ngay khi có tai biến nặng. Sau đây là tai biến khi uống, hít hoặc tiêm dưới da.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Tăng nhịp tim, thay đổi huyết áp, đánh trống ngực.

Thần kinh: Kích động thần kinh, run cơ, chóng mặt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Nhức đầu, bồn chồn, khó ngủ, hoặc ngủ lịm, ngủ gà; người yếu; nóng bừng mặt, ra mồ hôi, tức ngực, co cơ, ù tai.

Da: Đau ở chỗ tiêm dưới da, nổi mày đay, ban da.

Phổi: Phù phổi.

Chuyển hóa: Không dung nạp glucose, tăng glucose huyết, giảm kali huyết.

Tiêu hóa: Khô mồm, nôn, buồn nôn, vị khó chịu trong miệng.

Cơ xương: Chuột rút, yếu cơ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Cơn co giật, quá mẫn.

Tim mạch: Viêm mạch, nhồi máu cơ tim.

Gan: Tăng enzym gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tai biến khi dùng terbutalin uống, hít hoặc tiêm dưới da thường thoáng qua và không cần điều trị. Tuy nhiên, nhịp tim tăng thường kéo dài tương đối lâu.

Cần định lượng glucose huyết (terbutalin làm tăng glucose huyết), kali huyết (terbutalin làm hạ kali huyết), ghi điện tim, trước và trong quá trình điều trị. Nếu có thay đổi nhiều, phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Terbutalin là một thuốc chủ vận beta$_2$ tác dụng nhanh và ngắn, nên chỉ dùng dạng hít khi có yêu cầu (để cắt cơn hen), không dùng thường xuyên. Nếu cần phải hít thuốc thường xuyên (mỗi ngày từ 2 lần trở lên) thì phải dùng thêm thuốc chống viêm (corticoid dạng hít).

Xem thêm trong phác đồ điều trị hen phế quản trong chuyên luận "Sử dụng hợp lý các thuốc điều trị bệnh hen phế quản".

Liều lượng

Điều trị co thắt phế quản:

Dạng hít:

Hít bột (turbohaler): Người lớn và trẻ em trên 5 tuổi: 500 microgam (1 lần hít), nếu triệu chứng dai dẳng có thể cho hít tới 4 lần/ngày.

Khí dung: Người lớn 5 - 10 mg, 2 - 4 lần/ngày, có thể dùng thêm nếu hen cấp nặng. Trẻ em: Dưới 3 tuổi: 2 mg, 2 - 4 lần/ngày; 3 - 5 tuổi, cân nặng trung bình 15 kg: 3 mg, 2 - 4 lần/ngày; 6 - 7 tuổi, cân nặng trung bình 20 kg: 4 mg, 2 - 4 lần/ngày; trên 8 tuổi, cân nặng trung bình ≥ 25 kg: 5 mg, 2 - 4 lần/ngày.

Bình xịt định liều: Người lớn và trẻ em: 250 - 500 microgam (1 - 2 xịt). Đối với triệu chứng dai dẳng, tối đa 3 - 4 lần/ngày.

Uống (khi hít không hiệu quả):

Người lớn: 2,5 - 3 mg/lần, 3 lần/ngày; tăng lên 5 mg/lần, 3 lần/ngày nếu cần. Tổng liều không quá 15 mg/ngày.

Trẻ em: Mặc dù liều uống cho trẻ em dưới 12 tuổi không được khuyến cáo ở Mỹ, nhưng ở Anh (BNF) có hướng dẫn liều dùng như sau: 1 tháng - 7 tuổi: 75 microgam/kg, 3 lần/ngày; 7 - 15 tuổi: 2,5 mg, 2 - 3 lần/ngày. Tổng liều không quá 7,5 mg/ngày.

Dạng tiêm:

Để điều trị co thắt phế quản nặng, có thể tiêm dưới da, tiêm bắp, hoặc tiêm tĩnh mạch chậm với liều người lớn 250 - 500 microgam, tối đa 4 lần/ngày; trẻ em 2 - 15 tuổi (tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch) 10 microgam/kg (tối đa 300 microgam), tới 4 lần/ngày.

Tiêm truyền tĩnh mạch: Dùng dung dịch chứa 3 - 5 microgam/ml, truyền với tốc độ 0,5 - 1 ml/phút đối với người lớn (1,5 - 5 microgam/phút, trong 8 - 10 giờ). Trẻ em 1 tháng - 18 tuổi: Liều nạp đầu tiên 2 - 4 microgam/kg, sau đó 1 - 10 microgam/kg/giờ phụ thuộc vào đáp ứng của người bệnh và nhịp tim (tối đa 300 microgam/giờ).

Xử trí dọa đẻ non (mục đích để trì hoãn chuyển dạ ít nhất trong 48 giờ để áp dụng liệu pháp corticosteroid hoặc để chuyển sản phụ đến một đơn vị tăng cường):

Đường tĩnh mạch: Terbutalin được truyền nhỏ giọt tĩnh mạch trong dung dịch glucose 5%, nên dùng bơm tiêm tự động khi nồng độ là 100 microgam/ml. Nếu không có bơm tiêm tự động, phải dùng nồng độ 10 microgam/ml. Tốc độ ban đầu được khuyến cáo là 5 microgam/phút, cách 20 phút tăng lên thêm khoảng 2,5 microgam/phút, cho tới khi hết cơn co tử cung. Thông thường, tốc độ tới 10 microgam/phút là đủ; không được truyền với tốc độ vượt quá 20 microgam/phút. Nếu tốc độ tối đa này không làm trì hoãn chuyển dạ thì phải ngừng truyền. Trong suốt thời gian truyền, phải theo dõi mạch của mẹ để tránh tần số tim vượt quá 135 - 140 nhịp đập/phút. Phải theo dõi chặt tình trạng bồi phụ nước cho người mẹ, vì đưa dịch nhiều được coi là một nguy cơ chính gây phù phổi cấp. Một khi hết cơn co tử cung và truyền thuốc đã được 1 giờ, cách 20 phút lại giảm liều khoảng 2,5 microgam/phút cho tới khi đạt được liều duy trì thấp nhất mà không còn cơn co. Sau 12 giờ, có thể bắt đầu duy trì bằng đường uống, 5 mg/lần, 3 lần/ngày. Tuy nhiên, cách dùng này không được khuyến cáo, vì nguy cơ đối với mẹ tăng sau 48 giờ. Hơn nữa, không có lợi thêm khi điều trị thêm. Cũng có thể sau khi tiêm truyền, cho tiêm dưới da 250 microgam/lần, 4 lần/ngày trong một ít ngày trước khi bắt đầu cho uống.

Tiêm dưới da: Trường hợp giảm cơn co tử cung cấp, cứ 20 phút đến 3 giờ tiêm 0,25 mg. Nếu nhịp tim quá 120 nhịp/phút thì ngừng thuốc tạm thời.

Không được tiêm kéo dài terbutalin để ức chế cơn co tử cung quá 48 - 72 giờ.

Tương tác thuốc

Với thuốc kích thích giao cảm: Không được dùng đồng thời vì khả năng làm tăng tai biến trên hệ tim mạch. Tuy nhiên, khí dung thuốc kích thích giao cảm để làm giãn phế quản, có thể dùng ở người bệnh vẫn đang dùng terbutalin uống kéo dài.

Với dẫn chất của theophylin: Trên động vật, dùng đồng thời thuốc có tác dụng giống thần kinh giao cảm (kể cả terbutalin) và dẫn chất của theophylin như aminophylin, có thể làm tăng độc tính trên tim, như gây loạn nhịp tim.

Thuốc ức chế MAO hoặc thuốc chống trầm cảm 3 vòng: Làm tăng tác hại trên hệ tim mạch khi phối hợp với terbutalin. Do đó, khi cần phối hợp, phải hết sức thận trọng.

Halothan: Trong các can thiệp ngoại khoa, khi phối hợp, có thể gây đờ tử cung với nguy cơ xuất huyết; ngoài ra, có thể gây nguy cơ rối loạn nhịp thất nặng.

Thuốc lợi tiểu quai hoặc thiazid: Thay đổi điện tim đồ và/hoặc hạ kali huyết khi dùng phối hợp.

Thuốc chẹn beta-adrenergic (propranolol): Không nên phối hợp.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén terbutalin được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ºC, thuốc tiêm bảo quản ở 20 - 25 ºC, tránh ánh sáng. Thuốc viên hoặc sirô phải để trong đồ bao gói kín. Dung dịch thuốc tiêm không được dùng nếu thấy biến màu và không để đông lạnh.

Tương kỵ

Không được pha loãng dung dịch terbutalin sulfat trong các dung dịch kiềm. Thuốc ổn định trong các dung dịch có pH dưới 7.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Dùng quá liều terbutalin sẽ gây ra các biểu hiện của tai biến như phần tác dụng không mong muốn, nhưng mức độ nặng hơn.

Xử trí: Điều trị quá liều cấp tính bao gồm chữa triệu chứng, liệu pháp hỗ trợ tim và hô hấp. Cần gây nôn, sau đó rửa dạ dày, nếu mới được dùng thuốc và người bệnh còn tỉnh. Nếu người bệnh không nôn được (như người bệnh không còn nhận thức), thì rửa dạ dày sau khi đã đặt ống nội khí quản. Cho một ống nội khí quản, bơm phồng lên để ngăn hít phải các chất trong dạ dày. Dùng than hoạt có thể có ích. Phải theo dõi liên tục người bệnh cho đến khi hồi phục.

Thông tin quy chế

Terbutalin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Nairet; Brocamyst; Vinterlin; Bricanyl; Brinoce; Nairet; Novibutil; Relivan.

TESTOSTERON

Tên chung quốc tế: Testosterone.

Mã ATC: G03BA03.

Loại thuốc: Hormon sinh dục nam (androgen).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5; 10; 25; 50 mg;
Viên nang: 40, 200 mg;
Viên ngậm dưới lưỡi: 10 mg;
Ống tiêm: 10, 25, 50, 100, 250 mg/ml;
Gel: 1%,
Kem: 2,5%, 5%;
Miếng dán: 12,5 mg/37 cm² và 24,4 mg/44 cm²;
Miếng cấy dưới da: 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Testosteron là hormon sinh dục nam nội sinh chính do các tế bào kẽ của tinh hoàn sản xuất dưới sự điều hòa của các hormon hướng sinh dục của thùy trước tuyến yên và dưới tác động của hệ thống điều khiển ngược âm tính lên trục vùng dưới đồi - tuyến yên - tinh hoàn. Testosteron làm phát triển cơ quan sinh dục nam, làm xuất hiện và bảo tồn đặc tính sinh dục phụ ở nam giới. Vỏ thượng thận và buồng trứng cũng bài tiết một lượng hormon sinh dục nam kém mạnh hơn và sau khi chuyển hóa sẽ cho một lượng nhỏ testosteron lưu hành.

Các androgen như testosteron và các ester của nó, được dùng để điều trị thay thế cho nam giới bị giảm năng sinh dục do rối loạn chức năng của tuyến yên hoặc tinh hoàn, hoặc do cắt bỏ tinh hoàn (hoạn). Ở người bệnh bị giảm năng tuyến yên, các androgen có thể làm phát triển bình thường chức năng sinh dục, song không chữa được chứng vô sinh ở nam giới.

Testosteron còn được dùng cho thiếu niên nam chậm dậy thì hoặc chậm lớn, song phải thận trọng vì có thể làm xương không phát triển theo chiều dài được nữa (gây lùn) do làm cốt hóa sớm các đầu xương.

Testosteron cũng giống như các hormon sinh dục đồng hóa khác, làm tăng giữ lại nitơ, kali, natri và phospho, tăng đồng hóa protein, làm giảm dị hóa amino acid và nồng độ calci của nước tiểu. Cân bằng nitơ chỉ được cải thiện khi cơ thể được cung cấp đầy đủ calo và protein. Testosteron làm tăng giữ nước và tăng trưởng xương. Da được tưới máu nhiều hơn và ít mỡ, tăng tạo hồng cầu.

Nồng độ trong huyết thanh của testosteron nội sinh thay đổi từng giờ. Đôi khi testosteron ở người khỏe mạnh giảm theo chu kỳ dưới mức bình thường. Nồng độ trong huyết thanh của testosteron thay đổi ban ngày, có nồng độ cao nhất vào buổi sáng sớm. Để định lượng được kết quả tin cậy, dùng 3 mẫu testosteron huyết thanh buổi sáng có thể giảm thiểu sai số do thay đổi nồng độ testosteron. Testosteron lưu hành trong máu chủ yếu dưới dạng liên kết, chủ yếu với SHBG (sex hormon bindiny globulin); TEBG (Testosteron - Estradiol bindiny globulin) và albumin. Testosteron gắn mạnh vào SHBG nên không có hoạt tính sinh học, trong khi đó phần gắn vào albumin yếu và có thể phân ly trở thành hormon có hoạt tính. Chỉ có khoảng 2% testosteron nội sinh lưu hành không gắn, trong khi có 30 - 40% lưu hành gắn vào SHBG, còn lại gắn vào albumin và các protein khác.

Dược động học:

Sự hấp thu testosteron phụ thuộc vào đường dùng, nguồn gốc tự nhiên hay tổng hợp hoặc dạng đã ester hóa hay chưa bị ester hóa hoặc dạng bào chế. Sinh khả dụng đường uống của testosteron thấp vì bị chuyển hóa ở niêm mạc ruột và chuyển hóa lần đầu qua gan mạnh. Do vậy, testosteron thường được dùng dưới dạng tiêm bắp, dưới da hoặc qua da.Tuy nhiên, một vài dạng uống như testosteron undecanoat được hấp thu nhanh chóng ở ruột cùng với lipid và theo đường bạch huyết đổ vào hệ tuần hoàn, do đó không bị gan chuyển hóa nên sinh khả dụng cao hơn. Testosteron đã bị ester hóa sẽ tan mạnh trong lipid hơn dạng chưa bị ester hóa, khi vào cơ thể sẽ bị thủy phân giải phóng ra testosteron. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống từ 4 - 5 giờ, sau khi tiêm bắp 72 giờ. Khi dùng dạng gel hoặc kem hoặc miếng dán, testosteron cũng được hấp thu nhanh, sau 30 phút bôi, hoặc dán 10% testosteron đã được hấp thu và sau 4 giờ đã đạt được nồng độ sinh lý ở trong huyết tương. Trong máu, testosteron chỉ có 2% ở dạng tự do, 30 - 40% gắn vào globulin còn lại gắn vào albumin và các protein khác.

Testosteron và các steroid đồng hóa bị gan chuyển hóa. Chất chuyển hóa có hoạt tính của testosteron là estradiol và dihydrotestosteron. Ở nhiều tổ chức hoạt tính của testosteron phụ thuộc vào sự tạo thành dihydrotestosteron dưới sự xúc tác của 5 alpha-reductase. Testosteron và các chất chuyển hóa được đào thải qua nước tiểu và phân. Khoảng 90% liều tiêm bắp được thải qua nước tiểu dưới dạng liên hợp và 6% thải qua phân dưới dạng chưa liên hợp. Nửa đời thải trừ của testosteron dao động từ 10 - 100 phút. Tuy nhiên, nửa đời thải trừ của testosteron có thể thay đổi bởi dạng ester và đường dùng, ví dụ testosteron cypionat sau khi tiêm bắp có nửa đời thải trừ khoảng 8 ngày, dạng dùng tại chỗ Androderm có nửa đời thải trừ khoảng 70 phút.

Chỉ định

Giảm năng tuyến sinh dục ở nam giới do tuyến yên hay tinh hoàn hay do cắt bỏ 2 tinh hoàn.

Dậy thì muộn ở con trai.

Điều trị ung thư vú ở phụ nữ mãn kinh có di căn xương (carcinom vú rải rác).

Chống chỉ định

Phụ nữ đang mang thai hay đang cho con bú.

Nam giới bị ung thư biểu mô (carcinoma) vú hay ung thư tuyến tiền liệt.
Trẻ em dưới 15 tuổi (có thể dùng cho trẻ nam trên 12 tuổi để phát triển cơ quan sinh dục nam, làm xuất hiện và bảo tồn đặc tính sinh dục).
Một số rối loạn tâm thần, đặc biệt là hung hãn.
Ung thư gan nguyên phát.
Tình trạng hạ calci huyết.
Bệnh thận hư.
Mẫn cảm với thuốc hoặc với các thành phần khác của thuốc.

Thận trọng

Người bị bệnh tim mạch, suy thận hay suy gan, động kinh, đau nửa đầu, đái tháo đường, hay các bệnh có thể bị nặng lên do ứ nước hoặc do phù.
Người bị tăng calci huyết hay tăng calci niệu.
Người bị rối loạn chuyển hóa porphyrin.
Tránh dùng cùng các dẫn chất 17 alpha-alkyl cho người có tổn thương gan.
Hết sức thận trọng khi dùng steroid đồng hóa cho trẻ em vì tác dụng nam hóa và đóng sớm các sụn nối đầu xương.

Thời kỳ mang thai

Không được dùng các steroid gây nam hóa và tăng đồng hóa cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai do có nguy cơ bào thai bị nam tính hóa.

Thời kỳ cho con bú

Tránh dùng các steroid gây nam tính hóa và tăng đồng hóa trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các thuốc nam tính hóa tự nhiên và tổng hợp (các androgen) có thể gây ra ADR có liên quan đến tác dụng nam tính hóa hay đồng hóa của thuốc.
Thường gặp, ADR >1/100
Rối loạn nước, điện giải: Giữ nitrogen, giữ natri và nước, gây phù.
Nội tiết: Cương dương vật, tính dục thay đổi.
Cơ - xương: Phát triển xương nhanh và đóng sớm các sụn nối đầu xương (ở thiếu niên).
Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn.
Da: Ngứa, mụn nước, phát ban, bỏng rộng.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Da: Trứng cá, rậm lông, hói đầu.
Nội tiết: Ít tinh trùng, phì đại và ung thư tuyến tiền liệt, vú to ở nam giới, mất kinh nguyệt ở nữ.
Tim: Tim to, suy tim.
Tăng calci huyết, đặc biệt là ở người bệnh phải nằm một chỗ.
Dung nạp glucose kém.
Tăng lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL), giảm lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) nên làm tăng nguy cơ mắc bệnh mạch vành.
Tăng hematocrit, tăng hoạt tính phân giải fibrin.
Thay đổi giọng nói ở phụ nữ và trẻ em.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Gan: Vàng da, ứ mật, ung thư biểu mô.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xuất hiện các triệu chứng và dấu hiệu của ADR thì phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Testosteron có thể tiêm bắp, qua da (bôi tại chỗ), qua niêm mạc miệng. Phải đọc kỹ hướng dẫn sử dụng các phương pháp dùng thuốc do nhà sản xuất cung cấp.

Liều lượng:

Liều testosteron thay đổi, tùy theo từng người bệnh, phụ thuộc vào bệnh, mức độ nặng của bệnh, tuổi, giới tính và bệnh sử liệu pháp androgen dùng trước, chế phẩm đặc hiệu của testosteron.
Nhiều phác đồ điều trị đã được dùng để gây các thay đổi dậy thì ở nam giảm năng tuyến sinh dục. Có người khuyến cáo dùng liều thấp ban đầu, rồi tăng dần theo dậy thì phát triển, sau đó giảm dần cho tới liều duy trì. Một số nhà lâm sàng khác lại cho liều cao ban đầu để gây các thay đổi về dậy thì và dùng liều thấp để duy trì sau dậy thì. Phải xem xét tuổi xương theo thời gian để quyết định liều khởi đầu và điều chỉnh liều về sau.
Giảm năng tuyến sinh dục: Người lớn:
Tiêm bắp: (Testosteron enantat hoặc testosteron cypionat): 50 - 400 mg, cách 2 - 4 tuần; 75 - 100 mg/tuần hoặc 150 - 200 mg, cách nhau 2 tuần.
Viên (pellet) để cấy dưới da: 150 - 450 mg, cách nhau 3 - 6 tháng.
Giảm năng tuyến sinh dục hoặc giảm năng tuyến sinh dục do giảm năng gonadotropin tuyến yên (nam):
Nang uống (Andriol): Ban đầu: 120 - 160 mg/ngày, chia làm 2 liều trong 2 - 3 tuần; điều chỉnh theo đáp ứng của người bệnh; liều duy trì thông thường: 40 - 120 mg/ngày (chia thành liều nhỏ).
Tại chỗ: Miệng: 30 mg, ngày 2 lần (cách nhau 12 giờ) đặt vào vùng lợi phía trên răng cửa.
Phương pháp qua da (Androderm): Ban đầu: Dán 5 mg/ngày/1 lần vào buổi tối, vào vùng da khô, sạch ở lưng, bụng, cánh tay trên hoặc đùi (không dán vào bìu bộ phận sinh dục). Phạm vi liều lượng: 2,5 - 7,5 mg/ngày; ở nam chưa trưởng thành, liều có thể bắt đầu 2,5 mg/ngày.
Gel (Androgel, Testim): 5 g (cung cấp 50 mg testosteron cùng 5 mg hấp thu toàn thân) bôi ngày 1 lần (nên bôi vào buổi sáng) vào vùng da sạch, khô, lành lặn ở vai, cánh tay trên hoặc bụng. Liều có thể tăng tới tối đa 10 g (100 mg testosteron). Không bôi vào bộ phận sinh dục.
Dậy thì muộn:
Liều tiêm bắp thông thường (testosteron enantat): 50 - 200 mg, cách nhau 2 - 4 tuần trong 1 thời gian ngắn (như 4 - 6 tháng)
Ung thư vú di căn không thể phẫu thuật (Nữ):
Tiêm bắp (testosteron enantat): 200 - 400 mg cách nhau 2 - 4 tuần.
Điều chỉnh liều dựa theo nồng độ testosteron:
Dưới nồng độ bình thường: Tăng liều từ 5 g đến 7,5 g - 10 g.
Trên nồng độ bình thường: Giảm liều. Ngừng thuốc nếu nồng độ luôn trên mức bình thường với liều 5 g/ngày.
Tổn thương gan: Giảm liều.
Tổn thương thận: Chưa có thông tin.

Tương tác thuốc

Testosteron, steroid đồng hóa và các thuốc chống đông: Dùng đồng thời sẽ làm tăng nguy cơ chảy máu.
Testosteron, steroid đồng hóa và các thuốc hạ đường huyết: Cần phải giảm liều thuốc hạ đường huyết ở người bệnh đái tháo đường nếu dùng testosteron và các steroid đồng hóa.
Testosteron và các thuốc phong bế thần kinh - cơ: Dùng testosteron dài ngày có thể kháng lại tác dụng của suxamethonium và vecuronium.
Testosteron, steroid đồng hóa có thể làm sai lệch nhiều kết quả xét nghiệm (các xét nghiệm dung nạp glucose và thăm dò chức năng tuyến giáp).
Các thuốc gây cảm ứng hệ enzym chuyển hóa thuốc của gan có thể làm giảm tác dụng của testosteron và của các steroid đồng hóa.
Testosteron khi dùng cùng với ACTH, corticoid gây tăng giữ nước trong cơ thể.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C. Tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Tránh dùng thuốc với bơm tiêm nhựa vì gây tương kỵ hóa học.

Quá liều và xử trí
Khi xuất hiện triệu chứng của ADR thì phải ngừng dùng thuốc. Không có thuốc kháng đặc hiệu.

Thông tin qui chế
Testosteron enantat hoặc undecanoat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.
Testosteron có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Anbido; Andriol Testocaps; Androgel; Nebido; Pomenviol; Tesmon Injection "Tai Yu".

TETRACAIN

Tên chung quốc tế: Tetracaine.

Mã ATC: C05AD02, D04AB06, N01BA03, S01HA03.

Loại thuốc: Gây tê.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dung dịch dùng tại chỗ: 0,25%; 0,5%, 2%.
Dung dịch nhỏ mắt: 0,25%; 0,5%.
Kem: 1%.
Gel: 4%
Thuốc mỡ: 0,5% (đơn thành phần hoặc dạng phối hợp)
Dung dịch tiêm: 1% (có chứa aceton natri bisulfit).
Bột pha tiêm: 20 mg.
Viên ngậm: 0,2 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Tetracain là một ester của acid para-aminobenzoic có tác dụng gây tê rất mạnh, chậm, kéo dài và độc hơn procain. Thuốc ngăn chặn xung động thần kinh hình thành và dẫn truyền dọc theo các sợi thần kinh do làm giảm tính thấm ion natri qua màng tế bào thần kinh. Tác dụng này có tính chất hồi phục, làm ổn định màng và ức chế sự khử cực, làm giảm lan truyền điện thế hoạt động và sau đó thì ức chế dẫn truyền xung động thần kinh.
Khi một lượng lớn được hấp thu qua niêm mạc, thuốc gây kích thích hoặc ức chế hệ TKTW. Tác dụng trên hệ tim mạch có thể gây giảm tính dẫn truyền và tính kích thích cơ tim, gây giãn mạch ngoại vi hơn thuốc tê dòng amid.
Dược động học
Thuốc rất dễ hấp thu qua niêm mạc vào hệ tuần hoàn, không được dùng thuốc ở vùng da bị tổn thương hoặc có tổn thương mạch máu. Tốc độ hấp thu phụ thuộc vào hệ mạch và lưu lượng máu ở vị trí tiếp xúc, nồng độ thuốc và thời gian tiếp xúc. Hấp thu từ niêm mạc họng hoặc đường hô hấp đặc biệt nhanh, nên không được dùng tetracain gây tê để nội soi phế quản hoặc bàng quang, nên dùng lidocain vì an toàn hơn. Thêm một thuốc co mạch vào thuốc tê cũng không đủ để làm giảm hoặc làm chậm hấp thu thuốc tê để bảo vệ chống lại các tác dụng toàn thân.
Sinh khả dụng của tetracain sau khi bôi gel 4% lên da lành nguyên vẹn khoảng 15% và nửa đời trung bình hấp thu và thải trừ khoảng 75 phút.
Dùng dung dịch 0,5% ở mắt, tác dụng gây tê tại chỗ đạt được trong vòng 25 giây và kéo dài đến 15 phút hoặc hơn. Khi dùng tại chỗ trên bề mặt niêm mạc, tác dụng gây tê tại chỗ bắt đầu sau khoảng 5 - 10 phút và có thể kéo dài khoảng 30 phút. Khi gây tê tủy sống, thời gian bắt đầu tác dụng chậm, tới 15 phút, kéo dài khoảng 1,5 - 3 giờ. Tác dụng gây tê tủy sống kéo dài cho tới khi thuốc được hấp thu vào tuần hoàn máu, vì có ít esterase trong dịch não tủy. Tetracain bị thủy phân thành acid para aminobenzoic do pseudocholinesterase huyết tương. Các chất chuyển hóa chủ yếu bài tiết qua thận.

Chỉ định
Gây tê tại chỗ ở mắt khi đo nhãn áp, thực hiện các thủ thuật nhanh ở giác mạc hoặc kết mạc như cắt bỏ dị tật, cắt hoặc khâu giác mạc, kết mạc, trích tiền phòng, rửa vết thương.
Gây tê ở mũi, họng, thanh quản để làm một số thủ thuật chẩn đoán.
Bôi ngoài da để gây tê: Giảm đau trước khi tiêm tĩnh mạch hoặc đặt ống cathete tĩnh mạch, đau hậu môn, trực tràng.
Gây tê tủy sống.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với tetracain hoặc các thuốc gây tê loại ester khác, acid para aminobenzoic hoặc dẫn chất.
Không được gây tê ở mắt cho trẻ sơ sinh đẻ thiếu tháng do hệ enzym chuyển hóa chưa đầy đủ.

Thận trọng
Tetracain có độc tính rất cao đối với toàn thân. Tetracain hấp thu nhanh từ niêm mạc và các ADR có thể xảy ra đột ngột mà không có dấu hiệu báo trước hoặc co giật. Tử vong đã xảy ra khi dùng thuốc. Phải luôn luôn sẵn sàng phương tiện cấp cứu hồi sức.
Phải dùng thuốc rất thận trọng đối với người cao tuổi, người suy nhược, trẻ em, người bị động kinh, bệnh tim hoặc rối loạn chức năng hô hấp, sốc, bị nhược cơ.
Không gây tê tủy sống đối với người bị các bệnh ở màng não (tủy não), sốc do tim hoặc do giảm thể tích máu hoặc rối loạn đông máu.
Không được tiêm vào các vùng bị viêm, nhiễm khuẩn hoặc tránh tiêm do bất cẩn vào một mạch máu.
Do thuốc hấp thu nhanh qua niêm mạc nên không được bôi thuốc vào vùng bị viêm, chấn thương hoặc nơi có mạch máu lớn.
Khi gây tê ở miệng, họng, thuốc tê có thể làm nuốt khó và tăng nguy cơ hít phải thức ăn, chất nôn vào phổi, cho nên khi làm thủ thuật như soi thanh quản hoặc soi khí quản, người bệnh không được ăn hoặc uống ít nhất trong 3 - 4 giờ sau khi gây tê.
Không nên dùng tetracain để gây tê khi nội soi phế quản hoặc bàng quang (nên dùng lidocain an toàn hơn).
Giác mạc có thể bị tổn thương khi dùng thuốc tê kéo dài. Người bệnh không được dụi mắt hoặc đụng vào mắt khi vẫn còn tác dụng gây tê và mắt gây tê phải được bảo vệ tránh bụi và lây nhiễm khuẩn.
Không dùng thuốc trên vùng da rộng hoặc kéo dài.

Thời kỳ mang thai
Chưa có thông tin về ảnh hưởng khi dùng thuốc cho phụ nữ mang thai. Tuy nhiên cần sử dụng thận trọng dưới sự giám sát của thầy thuốc.

Thời kỳ cho con bú
Chưa có thông tin về thuốc có bài tiết qua sữa mẹ không. Tuy nhiên cần sử dụng thận trọng cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
ADR phần lớn là do dùng quá liều hoặc do thuốc hấp thu nhanh, làm nồng độ thuốc trong huyết tương tăng cao có thể gây ngừng tim và tử vong nếu không được điều trị kịp thời và thích hợp. Thuốc cũng có thể gây phản ứng quá mẫn. Tetracain độc hơn và có nhiều khả năng gây mẫn cảm do tiếp xúc hơn các loại thuốc gây tê khác. Gây tê tủy sống có nhiều ADR hơn gây tê bằng nhỏ thuốc hoặc bôi thuốc.
Thường gặp, ADR > 1/100
Gây tê tủy sống: Hạ huyết áp, nhức đầu sau gây tê, đau lưng.
Nhỏ mắt: Buốt, xót ở mắt.
Bôi thuốc: Da đỏ ở vùng bôi thuốc.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Phù nhẹ hoặc ngứa ở vùng bôi thuốc.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Da bị phồng rộp. Sốc phản vệ, ngừng tim (tuy rất hiếm nhưng đã xảy ra).

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Các ADR tuy ít xảy ra nhưng thường không có dấu hiệu báo trước, tử vong đã xảy ra, nên các phương tiện cấp cứu phải luôn luôn sẵn sàng. Ngay cả khi làm test da cũng có thể gây phản ứng phản vệ rất nặng.
Khi có dấu hiệu đầu tiên nhiễm độc thuốc gây tê dùng đường tiêm, phải ngừng thuốc ngay. Trong một số trường hợp, nếu có thể, tìm cách ấn mạch hoặc buộc dây thắt để ngăn thuốc hấp thu thêm vào cơ thể. Dù tiêm hay bôi thuốc tại chỗ, phải điều trị hỗ trợ. Phải duy trì được tuần hoàn và hô hấp và phải khống chế được co giật (hô hấp hỗ trợ, oxygen, truyền dịch tĩnh mạch, diazepam, phenobarbital...). Nên dùng ephedrin khi có hạ huyết áp do gây tê tủy sống, đặc biệt khi người bệnh mang thai.

Liều lượng và cách dùng
Người lớn:
Gây tê ở mắt:
Thời gian ngắn (không phẫu thuật): Nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch nhỏ mắt 0,5%.
Phẫu thuật: Nhỏ 1- 2 giọt dung dịch nhỏ mắt 0,5%, cứ 5 - 10 phút một lần, dùng tới 3 - 5 lần phụ thuộc vào thời gian phẫu thuật.
Để gây tê ở mũi và họng hoặc làm mất phản xạ ho và nôn trước khi thăm khám: Bôi trực tiếp dung dịch 0,25% hoặc 0,5% hoặc hít qua miệng thuốc phun mù 0,5%. Dùng dạng khí dung tốt hơn để tránh hấp thu toàn thân.
Gây tê thực quản, khí quản, thanh quản: Tổng liều thường không được quá 20 mg (8 ml dung dịch 0,25% hoặc 4 ml dung dịch 0,5%). Nhà sản xuất khuyến cáo nên thêm 0,06 ml dung dịch epinephrin (adrenalin) 0,1% vào mỗi ml dung dịch thuốc gây tê để làm thuốc gây tê chậm hấp thu.
Gây tê tủy sống: Liều lượng thay đổi tùy theo cách gây tê, mức độ cần tê và đáp ứng của mỗi người bệnh. Người cao tuổi, suy nhược, bị bệnh nặng, sản phụ và người có tăng áp lực trong ổ bụng, thường phải dùng liều thấp nhất mà có hiệu quả mong muốn và phải theo dõi huyết áp trong khi gây tê tủy sống. Phải sẵn sàng các phương tiện cấp cứu.
Gây tê tủy sống (gây tê dưới màng nhện): Pha loãng dung dịch 1% tetracain hydroclorid vào dịch não tủy ngay trước khi tiêm với một thể tích bằng nhau. Một cách khác, cứ 5 mg bột tetracain hydroclorid pha vào 1 ml dịch não tủy. Sau đó, dung dịch này được tiêm chậm với tốc độ khoảng 1 ml/5 giây. Khi thêm dịch não tủy vào bột hoặc dung dịch 1%, có thể có vẩn đục, phụ thuộc vào pH của dịch não tủy, số lượng thuốc, chất hòa tan, và nhiệt độ của dung dịch. Sự vẩn đục này là do giải phóng base tự do và quá trình này (được hoàn tất trong dịch não tủy) là cần thiết cho hoạt tính của thuốc gây tê.
Gây tê vùng đáy chậu: Liều thông thường tetracain hydroclorid cho người lớn là 5 mg. Để gây tê vùng đáy chậu và các chi dưới, liều thông thường cho người lớn là 10 mg. Đối với gây tê tủy sống vùng tê lan tới bờ sườn, liều thông thường người lớn là 15 - 20 mg. Đối với gây tê tủy sống thấp (gây tê khoang cùng, phong bế hình yên) trong đẻ qua âm đạo, dùng dung dịch đậm đặc 2 - 5 mg tetracain hydroclorid. Các liều cao hơn 15 mg rất ít khi phải cần đến và chỉ được dùng trong những trường hợp đặc biệt.
Gây tê vùng trước tiêm tĩnh mạch hoặc đặt ống tĩnh mạch: Bôi gel 4% lên vùng cần gây tê, băng vải kín; người lớn và trẻ ≥ 5 tuổi dùng tối đa một lần 5 tuýp (khoảng 5 g) (bôi 1 hoặc nhiều vị trí); trẻ em < 5 tuổi và > 1 tháng tuổi dùng tối đa một lần 1 tuýp. Loại bỏ gel và vải băng sau 30 phút với gây tê vùng tiêm tĩnh mạch và 45 phút với gây tê vùng đặt ống tĩnh mạch. Mỗi lần bôi tác dụng gây tê kéo dài khoảng 4 - 6 giờ.
Gây tê trực tràng: Bôi kem hoặc thuốc mỡ vào trực tràng khi cần, ngày bôi tối đa 6 lần, với tổng liều không quá 20 g kem 1% hoặc thuốc mỡ 0,5%.
Gây tê khu trú, giảm đau, ngứa trên da: Bôi kem hoặc thuốc mỡ vào vùng da cần điều trị, ngày có thể dùng 3 - 4 lần.
Đau họng: Người lớn, trẻ trên 6 tuổi: Dùng viên ngậm 0,2 mg, ngày 6 - 8 viên, cách nhau ít nhất 1 giờ. Không nhai, không nuốt viên.
Liều dùng cho trẻ em chưa có thông báo. Riêng loại kem và thuốc mỡ bôi ngoài da có thể dùng cho trẻ em trên 2 tuổi nhưng cần thận trọng.

Tương tác thuốc
Chất chuyển hóa của tetracain là acid aminobenzoic có thể đối kháng tác dụng với acid aminosalicylic và các sulfonamid, do vậy, không nên dùng tetracain cho những người bệnh đang dùng những thuốc nói trên.
Các chất ức chế cholinesterase có thể ức chế chuyển hóa của tetracain, dẫn đến tăng nguy cơ gây ngộ độc toàn thân.

Quá liều và xử trí (xem thêm mục Hướng dẫn cách xử trí ADR)
Triệu chứng: Tetracain có độc tính toàn thân khá cao. Khi dùng liều cao gây tê tại chỗ, thuốc có thể hấp thu, gây tác dụng toàn thân và ngộ độc do quá liều.
Các triệu chứng chủ yếu là suy giảm tuần hoàn: Ra mồ hôi, hạ huyết áp, tái nhợt, nhịp tim chậm hoặc loạn nhịp, có thể gây ngừng tim dẫn đến tử vong. Đối với TKTW biểu hiện các triệu chứng như: Nhìn mờ, nhìn đôi, lú lẫn, co giật, chóng mặt, ngủ gật, cảm giác nóng lạnh, tê cóng, ù tai, rét run, bất tỉnh hoặc hưng phấn, sợ hãi. Đầu tiên thường gây phản ứng kích thích sau đó suy giảm, nhưng các biểu hiện kích thích có thể thoáng qua hoặc không thấy nên chỉ có biểu hiện suy giảm là bất tỉnh sau đó ngừng thở.
Methemoglobin huyết: Khó thở, chóng mặt, đau đầu, mệt mỏi.
Xử trí: Tiêm tĩnh mạch các thuốc tăng tuần hoàn.
Điều trị co giật: Có thể dùng benzodiazepin, nhưng lưu ý rằng thuốc này có thể làm giảm hô hấp, giảm tuần hoàn đặc biệt khi dùng nhanh. Do vậy, phải sẵn có các thiết bị hồi sức cấp cứu kịp thời.
Điều trị methemoglobin huyết: Tiêm tĩnh mạch xanh methylen 1 - 2 mg/kg và/hoặc cho uống vitamin C 100 - 200 mg.
Bổ trợ: Duy trì hô hấp, cho thở 100% oxygen, nếu cần đặt nội khí quản.

Độ ổn định và bảo quản
Tránh ánh sáng, bảo quản ở 2 - 8 ^{o}C, không để đông lạnh.
Dung dịch tetracain hydroclorid thủy phân chậm tạo thành acid parabutylaminobenzoic kết tinh. Do vậy, cần kiểm tra các dung dịch thuốc trước khi dùng. Không sử dụng nếu thấy vẩn đục hoặc có tinh thể không tan.

Tương kỵ
Dung dịch tetracain hydroclorid với các hydroxyd kiềm hoặc muối carbonat sẽ gây kết tủa tetracain base.

Thông tin qui chế
Tetracain hydroclorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.
Tetracain có trong Danh mục thuốc có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

TETRACOSACTID

Tên chung quốc tế: Tetracosactide.

Mã ATC: H01AA02.

Loại thuốc: Thuốc chẩn đoán suy vỏ tuyến thượng thận.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc bột đông khô, lọ 0,25 mg, kèm ống 1 ml dung môi, thường là dung dịch tiêm natri clorid 0,9% để pha tiêm.

0,25 mg tetracosactid tương ứng với 25 đơn vị corticotropin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tetracosactid là một polypeptid tổng hợp gồm có 24 acid amin đầu tiên trong số 39 acid amin của corticotropin. Tetracosactid có tác dụng dược lý tương tự như corticotropin, nhưng tính kháng nguyên (gây dị ứng) ít hơn, vì hoạt tính kháng nguyên của corticotropin là do các acid amin 25 - 39, không có trong tetracosactid. Ở người có chức năng tuyến vỏ thượng thận bình thường, tetracosactid kết hợp với một thụ thể đặc hiệu trên màng bào tương của tế bào tuyến vỏ thượng thận, kích thích tổng hợp các steroid tuyến vỏ thượng thận (như cortisol, cortison, các androgen, và một lượng nhỏ aldosteron) từ cholesterol, do làm tăng hàm lượng cholesterol trong ty thể. Tăng liều tetracosactid khi tiêm bắp hoặc tĩnh mạch sẽ làm tăng thời gian tiết cortisol. Tiêm truyền tĩnh mạch trong thời gian dài (4 - 8 giờ) vào những ngày sau khi đã tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, sẽ làm tăng đáp ứng của tuyến vỏ thượng thận với tetracosactid. Tetracosactid không làm tăng có ý nghĩa nồng độ cortisol trong huyết tương ở người bị suy tuyến vỏ thượng thận tiên phát hoặc thứ phát.

Dược động học

Khi uống, tetracosactid bị các enzym thủy phân protein ở đường tiêu hóa làm mất hoạt tính. Tetracosactid hấp thu nhanh khi tiêm bắp. Sau khi tiêm bắp hoặc tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch (thời gian tiêm khoảng 2 phút), nồng độ cortisol trong huyết tương bắt đầu tăng lên sau 5 phút và tăng lên gấp đôi sau 15 - 30 phút. Nồng độ đỉnh cortisol trong huyết tương đạt được sau 1 giờ và bắt đầu giảm sau 2 - 4 giờ.

Tetracosactid phân bố rất nhanh vào tuyến thượng thận và thận. Sự chuyển hóa của tetracosactid xảy ra trong huyết tương bởi endopeptidase tạo thành oligopeptid không có hoạt tính và thành các acid amin dưới sự xúc tác của aminopeptidase. Tetracosactid không qua được hàng rào nhau thai. Thuốc được thải trừ gần như hoàn toàn qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 3 giờ.

Chỉ định

Tetracosactid được dùng để chẩn đoán suy vỏ tuyến thượng thận. Thuốc dùng tốt hơn ACTH, vì ít gây dị ứng hơn và dung nạp tốt hơn. Nhiều người bệnh dị ứng với ACTH, hoặc đã có tiền sử dị ứng với ACTH, lại có thể dung nạp được tetracosactid.

Tetracosactid dạng tác dụng chậm có thể được tiêm bắp nhằm hỗ trợ chức năng tuyến thượng thận ở những bệnh nhân dùng glucocorticoid kéo dài.Tuy nhiên, chỉ định này hiện nay ít dùng.

Chống chỉ định

Không dùng tetracosactid để điều trị theo kiểu corticosteroid.

Người dị ứng với tetracosactid hoặc các thành phần khác có trong thuốc.

Các trạng thái nhiễm khuẩn, nhiễm virus, tiêm chủng vắc xin sống.

Trạng thái tâm thần chưa kiểm soát được bằng điều trị.

Người có rối loạn đông máu không dùng đường tiêm bắp.

Người đang dùng các thuốc có thể gây xoắn đỉnh.

Tiền sử dị ứng dạng hen.

Thận trọng

Hầu hết người bệnh dị ứng với corticotropin lại không dị ứng với tetracosactid. Tuy nhiên, đã thấy có phản ứng chéo giữa corticotropin và tetracosactid. Vì vậy, những trường hợp đã dị ứng với corticotropin, khi dùng tetracosactid phải rất thận trọng.

Chưa có đủ số liệu về những tai biến đặc biệt khi dùng cho trẻ em. Khi điều trị lâu dài đối với trẻ, cần phải theo dõi siêu âm tim đều đặn vì có thể xảy ra (tuy ít) phì đại cơ tim có khả năng hồi phục, cần phải theo dõi phát triển thể lực của trẻ. Trong khi điều trị cần tránh tiếp xúc với người bị thủy đậu, sởi và những bệnh khác do virus.

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ số liệu nghiên cứu tetracosactid ở người mang thai; vì vậy không nên sử dụng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa xác định được thuốc có tiết vào sữa hay không, nên không dùng cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nếu dùng tetracosactid để điều trị, thuốc có thể gây ra ADR giống như trong liệu pháp corticosteroid, cùng một số phản ứng dị ứng đặc thù. Nếu dùng để chẩn đoán, các ADR có thể như sau:

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Dị ứng: Mẩn đỏ và đau ở chỗ tiêm, sốt nhẹ, ngứa.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản ứng phản vệ: Hoa mắt, chóng mặt, bứt rứt, trằn trọc, cơn co giật, mạch đập yếu, thở khò khè, rối loạn hô hấp, sốc phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải chuẩn bị sẵn các thuốc và các trang thiết bị hồi sức cấp cứu, hô hấp nhân tạo như epinephrin, corticosteroid, dịch truyền, oxygen... để xử trí kịp thời khi xảy ra phản ứng quá mẫn.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng: Người lớn và trẻ em trên 2 tuổi dùng 0,25 mg. Trẻ em dưới 2 tuổi dùng 0,125 mg. Trong một nghiên cứu ở trẻ sơ sinh đã dùng đến liều 0,015 mg/kg, tiêm bắp.

Cách dùng:

Cách pha chế: Để tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch trực tiếp, lấy 1 ml nước muối sinh lý 0,9% cho vào lọ có 0,25 mg thuốc bột, lắc nhẹ cho đến tan hoàn toàn, rồi tiêm. Để tiêm truyền tĩnh mạch, sau khi pha thành dung dịch 0,25 mg thuốc trong 1 ml dung môi, cho thuốc vào dung dịch tiêm glucose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9%.

Đường dùng: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch trực tiếp. Nếu tiêm tĩnh mạch, phải tiêm chậm trong thời gian 2 phút.

Truyền tĩnh mạch trong thời gian 4 - 8 giờ. Cách làm thông thường là truyền 0,04 mg trong 1 giờ, và khoảng 6 giờ thì truyền xong.

Các thông số về nồng độ cortisol trong huyết tương người bình thường:

Nồng độ cortisol vào buổi sáng là trên 5 microgam/100 ml.

Nồng độ cortisol sau khi tiêm tetracosactid 30 phút tăng ít nhất 7 microgam/100 ml so với trước khi tiêm.

Nồng độ cortisol sau khi tiêm tetracosactid 30 phút là trên 18 microgam/100 ml.

Nồng độ cortisol sau khi tiêm tetracosactid 60 phút phải lớn hơn 2 lần và thường tăng 11 microgam/100 ml cao hơn trị số cortisol trước khi tiêm.

Đánh giá kết quả:

Để chẩn đoán nhanh suy vỏ tuyến thượng thận, định lượng nồng độ cortisol trong huyết tương trước và sau khi tiêm bắp hoặc tĩnh mạch tetracosactid 30 - 60 phút. Nếu nồng độ cortisol trong huyết tương sau khi tiêm tetracosactid tăng không có ý nghĩa so với trước khi tiêm, thì có thể kết luận người bệnh bị suy vỏ tuyến thượng thận (ví dụ, bệnh Addison).

Nếu còn nghi ngờ, nên tiến hành thêm cách chẩn đoán chậm suy vỏ tuyến thượng thận như sau: Định lượng cortisol trong huyết tương trước và sau khi truyền tĩnh mạch tetracosactid xong. Nếu nồng độ cortisol dưới mức bình thường, thì có thể kết luận là bị suy vỏ tuyến thượng thận.

Đánh giá bệnh căn của suy vỏ tuyến thượng thận (đánh giá suy vỏ tuyến thượng thận tiên phát hoặc thứ phát): Sau khi đã tiêm tetracosactid lần thứ nhất, thấy người bệnh bị suy vỏ tuyến thượng thận, tiến hành tiếp một trong 2 cách như sau:

Tiêm bắp 40 đv corticotropin cho người bệnh, ngày 2 lần, trong 4 ngày; hoặc 60 đv, ngày 2 lần, trong 3 ngày; sau đó, xác định lại nồng độ cortisol. Nếu nồng độ cortisol sau lần tiêm thứ 2 không tăng hoặc tăng ít, thì người bệnh bị suy vỏ tuyến thượng thận tiên phát; nếu nồng độ cortisol tăng cao hơn có ý nghĩa hoặc thậm chí trở về sinh lý bình thường, thì người bệnh bị suy vỏ tuyến thượng thận thứ phát.

Cách thứ hai là truyền tĩnh mạch liều corticotropin của một ngày trong 8 giờ, liền trong 4 - 5 ngày; sau đó, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch một liều tetracosactid thứ 2. Định lượng cortisol và đánh giá như trên.

Tương tác thuốc

Với corticosteroid, glucocorticoid (trừ dexamethason, betamethason, prednison) đặc biệt là cortison, hydrocortison thuốc sẽ gây tăng nồng độ cortisol làm sai kết quả xét nghiệm; vì vậy, không được dùng trong những ngày thử nghiệm.

Estrogen có thể làm tăng nồng độ cortisol trong huyết tương; do đó, không được dùng trong ngày thử nghiệm.

Chất chuyển hóa của spironolacton cũng có huỳnh quang. Vì vậy, nếu định lượng cortisol bằng phép đo huỳnh quang thì không được dùng spironolacton. Còn nếu định lượng cortisol bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ hoặc phương pháp gắn cạnh tranh trên protein thì dùng được.

Nếu nồng độ bilirubin trong huyết tương tăng hoặc có hemoglobin tự do, sẽ cho kết quả sai khi định lượng cortisol bằng phương pháp huỳnh quang.

Độ ổn định và bảo quản

Lọ thuốc bột chưa dùng được bảo quản ở 15 - 30 ^{o}C (có tài liệu ghi ở 2 - 8 ^{o}C), tránh ánh sáng, trừ khi có hướng dẫn thêm của nhà sản xuất.

Sau khi pha 0,25 mg với 1 ml dung môi kèm theo, dung dịch thuốc ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng hoặc trong 21 ngày ở tủ lạnh 2 - 8 ^{o}C, nếu pH 5,5 - 7,5. Trường hợp pha loãng hơn, dung dịch thuốc ổn định trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng, nếu pH 5,5 - 7,5.

Tương kỵ

Sự tương kỵ gây mất hoạt tính của thuốc phụ thuộc vào nồng độ dung dịch, dung môi, pH của dung dịch cũng như nhiệt độ và các enzym. Do đó người sử dụng thuốc cần hết sức lưu ý và xem hướng dẫn chi tiết trong các tờ hướng dẫn sử dụng. Vì trong máu và huyết tương có nhiều enzym làm mất hoạt tính nên không được cho thuốc vào dịch có thành phần trên để tiêm hoặc truyền.

Quá liều và xử trí

Khi quá liều, có thể có hiện tượng giữ nước và muối, kèm theo tăng natri huyết và giảm kali huyết.

Ngộ độc cấp không mấy khi xảy ra vì thuốc ở dạng tiêm. Nhưng nếu xảy ra, phải cho nhập viện ngay. Không có thuốc điều trị đặc hiệu. Điều trị theo triệu chứng.

TETRACYCLIN

Tên chung quốc tế: Tetracycline.

Mã ATC: A01AB13, D06AA04, J01AA07, S01AA09, S02AA08, S03AA02.

Loại thuốc: Kháng sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Liều của tetracyclin base và tetracyclin hydroclorid được tính theo tetracyclin hydroclorid.

Viên nén và nang 250 mg, 500 mg.

Bột pha tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch: Lọ 250 mg, 500 mg.

Thuốc mỡ: 1%, 3%.

Siro: 125 mg/5 ml.

Sợi tetracyclin dùng trong nha khoa: 12,7 mg/sợi.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng

Tetracyclin là một kháng sinh phổ rộng có tác dụng kìm khuẩn do ức chế quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn. Cơ chế tác dụng của tetracyclin là do khả năng gắn vào và ức chế chức năng ribosom của vi khuẩn. Khi vào trong tế bào vi khuẩn, tetracyclin gắn vào tiểu đơn vị 30S của ribosom, ngăn cản sự gắn kết aminoacyl t-RNA làm ức chế quá trình tổng hợp protein. Khi vi khuẩn kháng tetracyclin, vị trí gắn tetracyclin trên ribosom bị thay đổi. Do vậy, tetracyclin không gắn được vào ribosom của vi khuẩn và mất tác dụng.

Phổ tác dụng

Tetracyclin cơ bản có tác dụng trên nhiều vi khuẩn gây bệnh cả Gram âm và Gram dương, cả hiếu khí và kỵ khí; thuốc cũng có tác dụng trên *Chlamydia, Mycoplasma, Rickettsia, Spirochaete*. Các loại nấm, nấm men, virus không nhạy cảm với tetracyclin.

In vitro, đã phát hiện một số vi khuẩn có trong các hốc răng của bệnh nha chu nhạy cảm với tetracyclin ở nồng độ tương đương nồng độ thuốc trong hốc răng khi đặt sợi tetracyclin. Một số vi khuẩn xác định trong bệnh này là *Fusobacterium nucleatum, Porphyromonas gingivatis, Prevotella intermedia, Campylobacter rectus, Actinobacillus actinomycetemcomitans.*

Thực tế lâm sàng đã xác định tetracyclin làm giảm tỷ lệ viêm và phù nề, giảm chảy máu, độ sâu của các hốc quanh chân răng. Tác dụng này đạt được có thể do nồng độ tetracyclin tại chỗ khá cao nên đã có tác dụng diệt vi khuẩn và ngăn cản xâm nhập của vi khuẩn. Tetracyclin còn hấp phụ vào xương răng và được xem như một nơi tích lũy thuốc để phóng thích dần sau khi đã lấy sợi thuốc ra khỏi hốc.

Do vậy, sợi tetracyclin đã được dùng điều trị phụ trợ trong các bệnh nha chu ở người lớn để làm giảm làm sâu các hốc, chảy máu ở quanh răng. Sợi tetracyclin thông thường có khả năng phóng thích thuốc kéo dài trong 10 ngày.

Gần đây, sử dụng tetracyclin trong điều trị phụ trợ cho các trường hợp trứng cá viêm (trứng cá bọc, trứng cá đỏ) có hiệu quả khả quan. Quá trình điều trị cần được thầy thuốc theo dõi chuyển biến lâm sàng và điều chỉnh kịp thời. Thời gian điều trị thường phải bắt đầu một vài tuần, sau đó điều chỉnh hoặc duy trì cho đến khi các tình trạng bệnh được cải thiện rõ ràng.

Kháng thuốc: Cho đến nay, rất nhiều chủng vi khuẩn đã kháng tetracyclin do việc lạm dụng thuốc và sử dụng thuốc không hợp lý, đặc biệt ở Việt Nam.

Đối với cầu khuẩn: Ước tính có trên 50% số chủng *Staphylococcus*, trên 50% số chủng *Streptococcus* (trên 60% với chủng *Streptococcus pneumoniae*) đã kháng tetracyclin.

Đối với trực khuẩn Gram âm: Ước tính có trên 40% chủng *Haemophilus influenzae*, trên 80% các chủng *Klebsiella, E.aerogenes, Shigella flexneri, E.coli* đều đã kháng tetracyclin. Tất cả các chủng *Pseudomonas, Proteus, Serratia* cũng đều đã kháng thuốc.

Theo số liệu của ASTS năm 1997: ở Việt Nam, 92,9 % *Salmonella typhi* kháng lại tetracyclin. 41,4 % *H. influenzae*; 87,9 % *K. pneumoniae*; 82,9 % *E. aerogenes*; 86,7 % *Shigella flexneri*; 57,1% *Staphylococcus aureus*; 82,3% *E. coli*; 50% *Streptococcus pyogenes*; 79,2 % *Streptococcus* nhóm D đã kháng doxycyclin,

có nghĩa là cũng đã kháng tetracyclin. Chính vì vậy mà hiện nay tetracyclin ít được sử dụng hoặc sử dụng nhưng kém hiệu quả.

Dược động học

Tetracyclin được hấp thu qua đường tiêu hóa. Khoảng 80% tetracyclin được hấp thu khi uống thuốc lúc đói. Hấp thu tetracyclin giảm khi có mặt ion kim loại hóa trị 2 và 3 do tạo phức không tan bền vững. Ngoài ra, sự hấp thu tetracyclin khi uống còn bị ảnh hưởng bởi sữa và thức ăn.

Thuốc đạt nồng độ điều trị trong huyết tương (trên 1 microgam/ml) khoảng 1 giờ sau khi uống liều đơn 250 mg, duy trì trong khoảng 6 giờ và đạt nồng độ tối đa khoảng 2 - 3 microgam/ml sau 2 - 3 giờ. Tetracyclin phân bố rộng khắp trong các mô và dịch cơ thể. Nồng độ trong dịch não tủy tương đối thấp, nhưng có thể tăng trong trường hợp viêm màng não. Một lượng nhỏ xuất hiện trong nước bọt, nước mắt và dịch phổi. Tetracyclin còn tìm thấy trong sữa mẹ với nồng độ có thể đạt 60% hay hơn so với nồng độ thuốc trong máu người mẹ. Tetracyclin qua nhau thai và xuất hiện trong tuần hoàn của thai nhi với nồng độ khoảng 25 - 75% so với nồng độ thuốc trong máu người mẹ. Tetracyclin gắn vào xương trong quá trình tạo xương mới, quá trình calci hóa và ảnh hưởng đến quá trình hình thành xương và răng của trẻ.

Nửa đời thải trừ của tetracyclin khoảng 8 giờ; khoảng 60% liều tiêm tĩnh mạch hoặc 55% liều uống được thải qua nước tiểu ở dạng chưa biến đổi. Ngoài ra, thuốc còn được bài tiết qua mật vào ruột và một phần được tái hấp thu trở lại qua vòng tuần hoàn gan - ruột.

Chỉ định

Do mức độ kháng thuốc của vi khuẩn nghiêm trọng và hiện nay có nhiều loại thuốc kháng khuẩn khác nên hạn chế việc sử dụng tetracyclin trong điều trị. Tuy nhiên, thuốc vẫn còn được chỉ định trong một số nhiễm khuẩn khi xác định vi khuẩn còn nhạy cảm như sau:

Nhiễm khuẩn do *Chlamydia:* Bệnh Nicolas Favre; viêm phổi, viêm phế quản hoặc viêm xoang do *Chlamydia pneumoniae*; sốt vẹt (*Psittacosis*); bệnh mắt hột; viêm niệu đạo không đặc hiệu do *Chlamydia trachomatis*...

Trứng cá bọc, trứng cá đỏ.

Bệnh giang mai; bệnh Lyme.

Nhiễm khuẩn do *Rickettsia*.

Nhiễm khuẩn do *Mycoplasma*, đặc biệt các nhiễm khuẩn do *Mycoplasma pneumoniae*.

Nhiễm khuẩn do *Brucella* và *Francisella tularensis.*

Bệnh dịch hạch (do *Yersinia pestis*), bệnh dịch tả (do *Vibrio cholerae*).

Bệnh than do *Bacillus anthracis.*

Bệnh Leptospirose do *Leptospira*.

Bệnh do amip *Dientamoeba fragilis.*

Phối hợp trong một số phác đồ điều trị *H. pylori* trong bệnh loét dạ dày tá tràng.

Phối hợp với thuốc chống sốt rét như quinin để điều trị sốt rét do *Plasmodium falciparum* kháng thuốc.

Sợi tetracyclin được dùng trong điều trị phụ trợ bệnh nha chu để giảm chảy máu và làm sâu thêm các hốc quanh chân răng khi lấy cao răng và làm sạch chân răng.

Chỉ nên dùng tetracyclin khi đã chứng minh được vi khuẩn gây bệnh còn nhạy cảm.

Chống chỉ định

Người mẫn cảm với bất kỳ một tetracyclin nào.

Không dùng tetracyclin cho phụ nữ mang thai và trẻ em dưới 8 tuổi, do việc sử dụng các thuốc nhóm tetracyclin trong quá trình phát triển của răng (nửa cuối thai kỳ và trẻ dưới 8 tuổi) có thể gây biến màu răng vĩnh viễn (vàng, xám, nâu) và thuốc có thể gắn vào và ảnh hưởng tới sự phát triển của xương.

Thận trọng

Như các kháng sinh khác, tetracyclin có thể gây phát triển quá mức các vi sinh vật không nhạy cảm, kể cả nấm. Nếu xảy ra bội nhiễm, cần ngừng thuốc và thay thế bằng một phác đồ khác thích hợp.

Khi điều trị kéo dài, cần thực hiện các xét nghiệm định kỳ đánh giá chức năng gan, thận và tạo huyết.

Một vài trường hợp dùng tetracyclin thấy có phản ứng nhạy cảm với ánh sáng biểu hiện bằng bỏng nắng khi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. Những người bệnh dùng tetracyclin nếu phải tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng mặt trời hay tia tử ngoại cần được cảnh báo về nguy cơ này và cần ngừng thuốc ngay khi có những triệu chứng đầu tiên của ban đỏ.

Thời kỳ mang thai

Không dùng các kháng sinh nhóm tetracyclin cho phụ nữ mang thai, việc dùng tetracyclin trong và gần thai kỳ sẽ gây các hậu quả sau:

Tác hại đến răng và xương thai nhi (xem chống chỉ định).

Viêm gan do tetracyclin ở phụ nữ có thai.

Gây dị tật bẩm sinh.

Thời kỳ cho con bú

Tetracyclin phân bố trong sữa mẹ. Mặc dù tetracyclin có thể tạo phức không tan với calci trong sữa mẹ nên không hấp thu được, nhưng vẫn không nên dùng tetracyclin trong thời kỳ cho con bú vì khả năng biến mầu răng vĩnh viễn, giảm sản men răng, ức chế sự phát triển xương, phản ứng nhạy cảm ánh sáng, nấm *Candida* ở miệng và âm đạo trẻ nhỏ. Bà mẹ cân nhắc không nên dùng tetracyclin hoặc không cho con bú khi dùng thuốc này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỷ lệ ADR được ghi nhận là 7 - 20%, phụ thuộc vào liều và thời gian điều trị. ADR thường gặp nhất là về tiêu hóa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Chuyển hóa: Răng trẻ kém phát triển và biến màu khi sử dụng tetracyclin cho phụ nữ mang thai và trẻ dưới 8 tuổi.

ADR khác: Tăng phát triển vi khuẩn kháng kháng sinh và nguy cơ phát triển vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh. Gây loạn khuẩn đường ruột.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Loét và co hẹp thực quản.

Da: Phản ứng dị ứng da, mày đay, phù Quincke, tăng nhạy cảm với ánh sáng khi tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng mặt trời.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Các phản ứng quá mẫn phản vệ, ban xuất huyết phản vệ, viêm ngoại tâm mạc, lupus ban đỏ toàn thân trầm trọng thêm.

Máu: Thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính và tăng bạch cầu ưa eosin.

Tiêu hóa: Viêm ruột kết màng giả, viêm lưỡi, viêm miệng, viêm tụy.

Phụ khoa: Viêm cổ tử cung, viêm âm đạo, nhiễm nấm do rối loạn hệ vi khuẩn thường trú.

Gan: Độc với gan cùng với suy giảm chức năng thận.

Thần kinh: Tăng áp lực nội sọ lành tính.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng sử dụng tetracyclin. Với các ADR nhẹ, thường chỉ cần ngừng thuốc. Trường hợp mẫn cảm nặng hoặc phản ứng dị ứng, cần tiến hành điều trị hỗ trợ (giữ thoáng khí và dùng thuốc epinephrin, thở oxygen, dùng kháng histamin, corticoid...).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Tetracyclin thường được uống khi điều trị nhiễm khuẩn toàn thân. Trường hợp nhiễm khuẩn cấp tính nặng, có thể chỉ định tiêm truyền tĩnh mạch chậm hoặc tiêm bắp nhưng rất hiếm. Vì tiêm bắp tetracyclin gây đau, dung dịch tiêm thường có thêm procain

hydroclorid. Nên chuyển sang uống thay cho tiêm ngay khi có thể. Do thức ăn và sữa ảnh hưởng đến hấp thu tetracyclin qua đường tiêu hóa, nên uống thuốc ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn hoặc khi uống sữa.

Để tránh kích ứng thực quản, nên uống tetracyclin với đủ lượng nước (một cốc to) ở tư thế thẳng, người bệnh không nên nằm ngay sau khi uống thuốc, không nên uống thuốc trước khi đi ngủ; không nên dùng cho bệnh nhân bị tắc nghẽn thực quản.

Liều lượng:

Liều tetracyclin base và tetracyclin hydroclorid đều được tính theo muối hydroclorid.

Người lớn: Liều thường dùng: 250 - 500 mg/lần, 2 - 4 lần/ngày, tùy theo mức độ nhiễm khuẩn.

Trường hợp nhiễm khuẩn nặng: Uống 500 mg/lần, 4 lần/ngày hoặc tiêm truyền tĩnh mạch chậm 0,5 - 1 g/lần (dung dịch chứa không quá 0,5% tetracyclin hydroclorid), 2 lần/ngày (tuy nhiên, hiện nay rất hiếm có dạng thuốc tiêm).

Trẻ em trên 8 tuổi: Uống 25 - 50 mg/kg thể trọng/ngày, chia 2 - 4 lần.

Thuốc mỡ tra mắt 1%: Tra mắt 2 - 3 lần/ngày, tránh tiếp xúc với bụi sau khi tra thuốc.

Thuốc bôi ngoài da: Bôi trên da 2 - 3 lần/ngày dạng dung dịch hoặc thuốc mỡ dùng ngoài (1% và 3%). Tránh để vùng da bôi thuốc tiếp xúc với ánh sáng mặt trời.

Trứng cá bọc, trứng cá đỏ (điều trị phụ trợ): 500 mg - 1 g/ngày, chia làm 2 - 4 lần, dùng trong 1 - 2 tuần hoặc đến khi có dấu hiệu cải thiện triệu chứng lâm sàng. Sau đó giảm liều xuống 125 mg - 500 mg/ngày hoặc liều thấp nhất có thể làm giảm các tổn thương trên da. Điều trị nên tiếp tục cho đến khi triệu chứng lâm sàng hoàn toàn được cải thiện (điều trị duy trì kéo dài có thể cần thiết).

Nhiễm H. pylori trong viêm loét dạ dày - tá tràng (kết hợp): Tetracyclin được dùng phối hợp trong một số phác đồ điều trị nhiễm *H. pylori*, mức liều 500 mg, 4 lần/ngày, đợt bắt đầu điều trị là 14 ngày, sau đó điều chỉnh tùy theo tiến triển lâm sàng. Thuốc phối hợp thường là ít nhất 2 thuốc khác có tác dụng chống *H. pylori*, ví dụ phác đồ phối hợp metronidazol (250 mg), bismuth subsalicylat (525 mg).

Sợi tetracyclin dùng trong nha chu: Cho đủ số lượng sợi vào hốc nha chu, cố định với chất dính như cyanoacrylat và để lưu trong 10 ngày. Để tránh sợi thuốc bị bật ra khỏi hốc bệnh, trong thời gian đặt sợi thuốc, người bệnh không nên nhai mạnh, không nhai các chất dính như kẹo cao su; khi vệ sinh răng không chải hoặc cọ sát vào gần vùng răng lợi đặt thuốc. Khi thấy sợi thuốc bị lỏng hoặc có thể rơi, cần báo ngay cho thầy thuốc.

Vì cơ chế tác dụng của tetracyclin là kìm khuẩn, nên thời gian điều trị với tetracyclin thường phải đủ dài để đảm bảo vi khuẩn sau thời gian không sản sinh được sẽ chết, tức là nhiễm khuẩn không tái phát. Với các trường hợp nhiễm khuẩn cấp thông thường, thời gian điều trị thường là 10 ngày, hoặc ít nhất 3 ngày sau khi hết các triệu chứng lâm sàng, 7 - 14 ngày sau khi hết sốt (sốt vẹt). Với các trường hợp mạn tính như trứng cá, thời gian điều trị có thể kéo dài 2 - 3 tháng, điều trị mắt hột từ 20 ngày - 2 tháng.

Cần thận trọng khi dùng tetracyclin cho người cao tuổi. Tránh dùng cho những trường hợp suy thận, nếu bắt buộc phải dùng thì phải giảm liều cho thích hợp.

Tương tác thuốc

Tetracyclin + penicilin: Tetracyclin làm giảm hoạt lực của penicilin trong điều trị viêm màng não do phế cầu khuẩn. Tương tác này không chắc chắn có xảy ra đối với các nhiễm khuẩn khác hay không. Có thể sự giảm hoạt lực này chỉ quan trọng đối với các trường hợp cần diệt khuẩn nhanh chóng.

Tetracyclin + thuốc chống acid: Nồng độ tetracyclin huyết tương giảm dẫn đến hoạt tính điều trị của kháng sinh giảm đi rõ rệt hay mất hẳn nếu dùng cùng với các thuốc chống acid chứa nhôm, bismuth, calci hay magnesi. Các antacid khác như natri bicarbonat làm tăng pH dịch vị cũng có thể làm giảm sinh khả dụng của một số chế phẩm có tetracyclin.

Tetracyclin + thuốc lợi tiểu: Đã có khuyến cáo không nên phối hợp các tetracyclin với các thuốc lợi tiểu vì tương tác này dẫn đến tăng urê huyết.

Tetracyclin + các chế phẩm chứa sắt: Phối hợp tetracyclin với các muối sắt làm giảm rõ rệt hấp thu cả hai loại thuốc này ở ruột, dẫn đến giảm nồng độ thuốc trong huyết thanh, hiệu lực điều trị giảm hay mất hẳn. Nếu bắt buộc phải dùng cả hai loại thuốc này, thời gian uống chúng phải cách xa càng lâu càng tốt để tránh sự trộn lẫn hai thuốc này ở ruột.

Tetracyclin + sữa và các sản phẩm từ sữa: Hấp thu các tetracyclin giảm đáng kể (đến 70 - 80%) nếu dùng cùng sữa và các sản phẩm từ sữa, dẫn đến giảm hay mất hẳn khả năng điều trị.

Độ ổn định và bảo quản

Nói chung, tetracyclin hydroclorid ở dạng rắn tương đối ổn định khi bảo quản ở điều kiện độ ẩm và nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng. Hoạt lực giảm ở nhiệt độ cao, giảm khoảng 10% hoạt lực sau 2 tháng khi để ở 37 ^{o}C và độ ẩm 66%.

Trong dung dịch, tetracyclin dễ bị epime hóa thành 4-epitetracyclin tác dụng kém hơn. Mức độ epime hóa phụ thuộc pH dung dịch và mạnh nhất ở pH khoảng 3 với khoảng 55% ở dạng epime hóa khi đạt trạng thái cân bằng. Dung dịch tiêm tĩnh mạch tetracyclin hydroclorid ở pH 3 - 5 có thể giữ ổn định trong 6 giờ, nhưng mất 8 - 12% hoạt lực sau 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Ngược lại với dạng dung dịch, dạng hỗn dịch tetracyclin hydroclorid ổn định ít nhất 3 tháng ở pH 4 - 7.

Tương kỵ

Dung dịch tiêm tetracyclin có pH acid và tương kỵ có thể xảy ra với các chế phẩm có tính base hay các thuốc không ổn định ở pH thấp. Tương kỵ được khuyến cáo với nhiều thuốc như: Các penicilin, cloramphenicol natri succinat, các muối erythromycin, oxacilin natri, polymyxin B sulfat, sulfadiazin natri, sulphafurazol diethanolamin, amikacin sulfat, aminophylin, các barbiturat, máu, clorothiazid natri, clorpromazin, cyanocobalamin, dimenhydrinat, heparin natri, hydrocortison natri succinat, methyldopa, nitrofurantoin, các thuốc giảm đau opioid như morphin và pethidin, phenytoin natri, một số dung dịch nuôi dưỡng nhân tạo, các vitamin nhóm B và warfarin natri. Tetracyclin tạo tủa với sữa và tạo phức không tan với các ion kim loại, do vậy không nên dùng đồng thời với các dung dịch có chứa calci, magnesi, mangan, nhôm, sắt.

Thông tin qui chế

Tetracyclin hydroclorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Codu-Tetra Cap; Nicsun; Tetracycline.

TETRAZEPAM

Tên chung quốc tế: Tetrazepam.

Mã ATC: M03BX07.

Loại thuốc: Thuốc giãn cơ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 50 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tetrazepam thuộc nhóm 1,4-benzodiazepin có tác dụng tương tự diazepam. Thuốc được dùng chủ yếu để điều trị co cứng cơ gây đau do chấn thương tại chỗ hoặc các bệnh về xương - khớp hoặc thần kinh - cơ.

Các benzodiazepin làm tăng tác dụng ức chế của chất dẫn truyền GABA (gama-aminobutyric acid), một chất dẫn truyền thần kinh ức chế ở hệ TKTW, tủy sống và cả nhiều vùng trong não. Thuốc có tác dụng này là do tương tác với một phức hợp màng phân tử lớn (thụ thể benzodiazepin), như vậy nối hoạt động với thụ thể GABA và một kênh ion clorid. Hiện tượng hợp lực xảy ra giữa GABA và benzodiazepin, dẫn đến tăng ái lực của thụ thể đối với thuốc, rất có thể là do sự gắn kết của GABA vào thụ thể của nó được tăng lên. Tương tác này kích thích mở kênh clorid và làm cho màng tế bào phân cực. Màng tăng phân cực do tích điện âm không còn có thể bị khử cực/kích thích bởi các dẫn truyền thần kinh kích thích. Đây là cơ chế làm trung gian tạo tính chất an thần, gây ngủ, chống co giật và giãn cơ.

Tetrazepam làm giảm tăng trương lực cơ có liên quan đến ức chế tiền synap trên cung phản xạ đơn hoặc đa synap và có liên quan đến tác dụng ức chế phần trên tủy sống. Tetrazepam làm giãn cơ không giống với các thuốc làm giãn cơ khác do chẹn thần kinh - cơ, được dùng trong gây mê. Ngoài tác dụng giãn cơ, an thần, gây ngủ, chống co giật, tetrazepam còn có tác dụng giải lo âu và làm giảm trí nhớ.

Dược động học

Tetrazepam hấp thu nhanh và hoàn toàn (90 - 100%) qua đường tiêu hóa, xuất hiện trong máu sau 14 phút. Sinh khả dụng cao. Tác dụng dược lý chủ yếu là do tetrazepam tồn tại trong máu dưới dạng không chuyển hóa.

Tetrazepam gắn mạnh với protein huyết thanh (70%), nhưng *in-vitro* không bị đẩy ra khỏi mối liên kết bởi các thuốc giảm đau hoặc kháng viêm. Nửa đời phân bố là 0,6 - 2,24 giờ và thể tích phân bố là 225 lít.

Chuyển hóa của tetrazepam chủ yếu ở gan. Thuốc được chuyển hóa bằng cách N-demethyl hóa ở vị trí 1 và hydroxyl hóa ở vị trí 3, sau đó được glucuronid hóa.

Thuốc bài tiết ở thận 57%. Thải trừ chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa glucuronid, thải trừ phần lớn qua nước tiểu (70%), phần còn lại qua đường phân (30%). Chất chuyển hóa chính là một dẫn chất liên hợp glucuronic, chất hydroxy-3-tetrazepam. Nửa đời thải trừ của thuốc là 13 - 45 giờ, nửa đời thải trừ của chất chuyển hóa nortetrazepam là 25 - 51 giờ. Các chất chuyển hóa có thể tích tụ do có nửa đời thải trừ kéo dài, đặc biệt ở người cao tuổi.

Sau sử dụng liều nhắc lại hàng ngày, các thông số dược động học không thay đổi.

Thực phẩm hầu như không làm thay đổi dược động học của tetrazepam.

Ở người cao tuổi, người suy thận, người suy gan, nửa đời thải trừ kéo dài, do vậy cần giảm liều khi sử dụng.

Các dẫn chất benzodiazepin đã được chứng minh là có đi qua nhau thai và sữa mẹ.

Chỉ định

Điều trị đau do cơ co cứng trong các bệnh thấp khớp (cơ xương khớp).

Chống chỉ định

Quá mẫn với benzodiazepin hoặc các thành phần khác của thuốc.

Bệnh nhược cơ, suy hô hấp nặng, hội chứng ngừng thở trong khi ngủ.

Suy gan nặng, cấp hoặc mạn tính (có nguy cơ bị bệnh não bất ngờ), rối loạn chức năng gan nặng (ví dụ, vàng da ứ mật).

Mất điều hòa não và tủy sống. Glôcôm góc hẹp.

Ngộ độc cấp barbiturat, opiat hoặc rượu. Ngộ độc cấp thuốc hướng thần (thuốc an thần kinh, thuốc chống trầm cảm, lithi, thuốc an thần). Có vấn đề nghiện thuốc hoặc rượu.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin. Tăng galactose huyết bẩm sinh. Hội chứng kém hấp thu glucose và galactose. Thiếu hụt lactase.

Trẻ em dưới 15 tuổi (do chưa được nghiên cứu).

Thận trọng

Phải dùng thuốc rất thận trọng vì nguy cơ nhờn thuốc hoặc nghiện thuốc khi dùng thuốc dài ngày, chỉ nên dùng thuốc ngắn ngày, càng ngắn càng tốt và liều thấp nhất có hiệu quả.

Dùng thuốc dài ngày trong khi mang thai có thể gây triệu chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh.

Cần thận trọng dùng thuốc cho người nghiện rượu hoặc có tiền sử nghiện một thuốc nào đó vì dễ gây nghiện.

Cần tránh ngừng thuốc đột ngột mà phải ngừng từ từ để tránh hội chứng cai thuốc hoặc bệnh quay trở lại (thường là nhất thời dưới dạng tăng lo âu).

Phải rất thận trọng khi dùng thuốc cho người bị trầm cảm hoặc có kết hợp lo âu, vì có thể làm người bệnh dễ đi đến tự sát.

Phải rất thận trọng khi dùng thuốc cho người nhược cơ và người suy hô hấp vì thuốc có thể làm bệnh nặng lên.

Phải cảnh báo cho người lái xe, vận hành máy, làm việc trên cao, nơi nguy hiểm vì thuốc có thể gây buồn ngủ và mất tỉnh táo.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR thường có liên quan đến liều dùng và mức độ nhạy cảm với thuốc của từng người bệnh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Buồn ngủ, ngủ gà, cảm giác say rượu, mệt mỏi, mất tỉnh táo (đặc biệt ở người cao tuổi).

Ban toàn thân, ngoại ban cục bộ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, nhức đầu.

Thần kinh: Khó tập trung tư tưởng. Mất trí nhớ (sau).

Cơ - xương: Mất điều hoà, yếu cơ, giảm trương lực cơ.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy và táo bón, các triệu chứng chống tiết cholin (như khô miệng).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Đỏ bừng mặt (nhất thời).

Phản ứng nghịch lý (đặc biệt ở người cao tuổi): Cáu gắt, hung hãn, căng thẳng thần kinh, lo âu, vật vã, rối loạn hành vi, thay đổi ý thức, ý định tự sát, rối loạn giấc ngủ, ảo giác, co cứng cơ.

Phản ứng dị ứng (hồng ban, hồng ban đa dạng, ngứa, mày đay, phù Quincke), nặng nhất là hội chứng Stevens-Johnson và Lyell.

Da: Nhạy cảm với ánh sáng dưới dạng ban. Hoại tử bong biểu bì nhiễm độc.

Tiết niệu - sinh dục: Tiểu tiện và kinh nguyệt thất thường.

Nghiện thuốc hoặc nhờn thuốc: Hiện tượng bệnh quay trở lại nặng hơn thường nhất thời.

Rối loạn giới tính: Giảm ham muốn tình dục.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chóng mặt, buồn ngủ, khó tập trung tư tưởng thường ít khi đòi hỏi phải ngừng thuốc và thường chỉ cần giảm liều.

Phải ngừng thuốc ngay khi có các triệu chứng đầu tiên nghi là do hội chứng Stevens-Johnson và Lyell. Tránh phối hợp tetrazepam với các thuốc đã biết là gây ra hội chứng này.

Để tránh nghiện thuốc hoặc nhờn thuốc, phải dùng liều thấp nhất, ngắn ngày nhất và hạn chế chỉ định dùng thuốc. Cần giải thích rõ

cho người bệnh về hiện tượng bệnh nặng lại (tăng lo âu) để người bệnh được an tâm.

Thời kỳ mang thai

Trên thực nghiệm súc vật cũng như trên người: Trong 3 tháng đầu, thuốc có thể gây quái thai; trong 3 tháng cuối thuốc có thể qua nhau thai và ảnh hưởng trên trẻ sơ sinh, vì thế không nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Đã có bằng chứng cho thấy thuốc qua được sữa mẹ cho nên không dùng cho phụ nữ đang nuôi con bú, hoặc khi sử dụng thuốc này phải ngừng cho con bú.

Liều lượng và cách dùng

Nuốt viên thuốc với nước, không được nhai. Thuốc chỉ dành cho người lớn (trên 15 tuổi).

Người lớn:

Người bệnh ngoại trú: Khởi đầu, uống 50 mg trước khi đi ngủ. Sau đó có thể tăng dần liều bằng cách thêm 1/2 viên vào liều đang dùng cho đến khi đạt 100 mg/ngày, chia làm 2 lần, dùng phần liều cao hơn vào buổi tối hoặc cả 100 mg vào buổi tối trước khi đi ngủ.

Người bệnh nội trú: Khởi đầu, uống 50 mg trước khi đi ngủ. Sau đó có thể tăng dần liều bằng cách thêm 1/2 viên vào liều đang dùng cho đến khi đạt 150 mg/ngày, chia làm 2 lần, dùng phần liều cao hơn (2 viên) vào buổi tối hoặc chia 3 lần.

Người cao tuổi hoặc người suy gan, suy thận: Liều dùng bằng nửa liều bình thường của người lớn.

Tương tác thuốc

Không nên dùng tetrazepam cùng với alcol. Tương tác với alcol có trong các loại rượu gây tăng tác dụng lên TKTW, làm cho người bệnh mất tỉnh táo, gây nguy hiểm cho việc lái xe và vận hành máy móc. Tương tác này có thể còn tiếp tục sau khi đã ngừng thuốc vài ngày, cho đến khi các sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của thuốc trong huyết thanh giảm đi.

Dùng kết hợp với các benzodiazepin khác gây tăng nguy cơ phụ thuộc thuốc.

Tương tác với các thuốc an thần như các dẫn xuất morphin (thuốc giảm đau, thuốc trị ho và các điều trị thay thế khác ngoài buprenorphin), thuốc an thần kinh, barbiturat, benzodiazepin, thuốc giải lo âu khác ngoài benzodiazepin (ví dụ meprobamat), thuốc ngủ, thuốc chống trầm cảm giảm đau (amitriptylin, doxepin, mianserin, mirtazapin, trimipramin), thuốc giảm đau kháng histamin H_1, thuốc chống tăng huyết áp tác động thần kinh trung ương, baclofen, thalidomid, pizotifen. Tương tác này làm tăng ức chế TKTW. Mất tỉnh táo có thể gây nguy hiểm cho việc lái xe và vận hành máy. Hơn nữa, đối với các dẫn xuất morphin (thuốc giảm đau, thuốc trị ho và các điều trị thay thế) và các barbiturat thì nguy cơ tăng suy giảm hô hấp có thể gây tử vong trong trường hợp dùng quá liều.

Tương tác với buprenorphin có nguy cơ tăng suy giảm hô hấp có thể gây tử vong. Cần cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ khi dùng kết hợp với các thuốc này. Báo cho người bệnh biết về sự cần thiết phải tuân thủ các liều đã kê đơn.

Tương tác với clozapin có nguy cơ tăng xẹp phổi có ngừng hô hấp và/hoặc trụy tim mạch.

Độ ổn định và bảo quản

Dạng viên nén bao phim đóng gói trong bao bì kín, bảo quản nhiệt độ từ 15 - 30 ^oC ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Tiên lượng có thể có nguy cơ sống còn, nhất là những trường hợp đa nhiễm độc bao gồm những chất ức chế TKTW khác (gồm cả rượu).

Triệu chứng: Có thể bao gồm yếu cơ và biến đổi trạng thái ý thức như ngủ li bì, hôn mê, tụt huyết áp, suy hô hấp.

Khi dùng liều rất lớn, các triệu chứng chủ yếu là do ức chế TKTW bao gồm từ ngủ gà đến hôn mê tùy theo lượng thuốc sử dụng. Nếu nhẹ, có các biểu hiện như lú lẫn tâm thần, ngủ lịm. Trong trường hợp nặng hơn, có các biểu hiện mất điều hòa, giảm trương lực, hạ huyết áp, suy hô hấp, ngoại lệ có tử vong.

Xử trí: Nếu mới uống thuốc trong vòng một giờ, cho nôn nếu người bệnh còn tỉnh táo, hoặc nếu không được thì cho rửa dạ dày và bảo đảm thông khí tốt. Quá giai đoạn này, có thể dùng than hoạt để làm giảm hấp thu của thuốc.

Người bệnh cần được chăm sóc đặc biệt về các chức năng tim hô hấp ở môi trường chuyên khoa.

Có thể dùng flumazenil để chẩn đoán và/hoặc điều trị quá liều benzodiazepin do chủ ý hoặc vô ý.

Flumazenil đối kháng với tác dụng của benzodiazepin nên có thể dễ xuất hiện các rối loạn thần kinh (cơn co giật), nhất là ở người bệnh động kinh.

Thẩm phân ít có giá trị.

Thông tin qui chế

Thuốc hướng tâm thần.

THALIDOMID

Tên chung quốc tế: Thalidomide.

Mã ATC: L04AX02.

Loại thuốc: Thuốc điều hòa miễn dịch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vào cuối những năm 50 của thế kỷ 20, thalidomid được coi là một thuốc an thần hữu hiệu, được nhà sản xuất công bố là thuốc không có độc tính, an toàn cho phụ nữ có thai, đã được cấp phép lưu hành trên thị trường ở một số nước như Anh, Canada, Đức sử dụng như một thuốc giảm đau an thần và kết hợp với một số thuốc khác để điều trị một số bệnh như hen phế quản, tăng huyết áp, đau nửa đầu, một số triệu chứng nghén thông thường ở giai đoạn đầu thai kỳ. Riêng FDA Hoa Kỳ không cho phép lưu hành chính thức thalidomid mặc dù đã được sử dụng trong thử nghiệm lâm sàng tại Hoa Kỳ, do báo cáo từ các nước châu Âu cho thấy thalidomid gây ADR không hồi phục cho thần kinh ngoại biên và quan trọng là không có thông tin trả lời xác đáng về tính an toàn cho thai nhi. Sau đó, thalidomid được phát hiện gây sảy thai hoặc dị dạng thai nhi. Năm 1961, thalidomid bị rút khỏi thị trường trên toàn thế giới. Vài năm sau đó, thalidomid được phát hiện có tác dụng làm giảm tổn thương viêm ở những bệnh nhân phong thể nốt ban đỏ. Ngay sau đó, có một số nghiên cứu phát hiện về tác dụng chống viêm và điều hòa miễn dịch của thalidomid, tác dụng chống tăng sinh mạch cũng như tác dụng trên một số bệnh lý ác tính. Tuy nhiên, đến thời điểm hiện nay, các nghiên cứu lâm sàng về tác dụng điều trị ở những bệnh lý này vẫn còn hạn chế.

Thalidomid là một thuốc có tác dụng điều hòa miễn dịch, chống viêm, chống tăng sinh mạch, ngoài ra còn có tác dụng giảm đau và gây ngủ. Cơ chế tác dụng điều hòa miễn dịch và chống viêm của thalidomid rất phức tạp và chưa được biết đầy đủ. Cơ chế được biết hiện nay là tác dụng điều hòa yếu tố hoại tử u alpha (tumor necrosis factor alpha: TNF-α), hiệu chỉnh tác dụng trên tế bào T làm tăng sinh tế bào T, tăng sản xuất interleukin 2 và interferon - γ và/hoặc điều hòa di tản và hóa ứng động bạch cầu. Tác dụng chống viêm và

điều hòa miễn dịch khác của thalidomid có thể là ức chế đại thực bào tham gia vào tổng hợp prostaglandin và điều hòa các bạch cầu đơn nhân máu ngoại biên sản xuất interleukin-10 và interleukin-12. Tác dụng chống viêm và điều hòa miễn dịch của thalidomid khác với các thuốc ức chế miễn dịch khác (như corticosteroid, cyclosporin), hoặc thuốc ức chế miễn dịch nhóm macrolid (tacrolimus), pentoxifylin, chất ức chế miễn dịch nhân purin (azathioprin), chất ức chế chuyển hóa purin (acid mycophenolic). Tác dụng chống viêm của thalidomid cũng khác so với các thuốc chống viêm không steroid. Thalidomid không làm giảm cơ chế kháng khuẩn của cơ thể, không gây ra tác dụng ức chế sinh bạch cầu, không làm rối loạn phản ứng quá mẫn muộn và sự hình thành u hạt.

Thalidomid không có tác dụng kháng khuẩn trực tiếp lên *M. leprae*. Nghiên cứu *in vitro* còn cho thấy thalidomid không có tác dụng trên các vi khuẩn.

Tác dụng chống ung thư của thalidomid thông qua ức chế tăng sinh mạch hoặc tác dụng trực tiếp lên khối tế bào khối u như kích thích tế bào chết theo chương trình (apoptosis), ức chế sản xuất yếu tố tăng trưởng, điều hòa tương tác giữa tế bào u và tế bào đệm, điều hòa miễn dịch khối u, điều hòa kết dính phân tử và ức chế cyclooxygenase typ II.

Tác dụng trên các bệnh lý da là do tác dụng điều hòa miễn dịch như ức chế hóa ứng động bạch cầu, giảm khả năng thực bào của bạch cầu đơn nhân và bạch cầu đa nhân, mất tín hiệu gây độc tế bào, giảm sản xuất TNF- α

Tác dụng ức chế tăng sinh mạch có thể là nguyên nhân gây quái thai.

Ngoài ra, thalidomid còn có tác dụng giảm triệu chứng suy nhược ở những bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn (mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn).

Dược động học

Dược động học của thalidomid đã được nghiên cứu ở các đối tượng: Người lớn khỏe mạnh, người lớn bị phong, nam giới cao tuổi bị ung thư tiền liệt tuyến, người lớn bị nhiễm HIV. Sinh khả dụng của thalidomid khi uống (nồng độ đỉnh trong huyết tương, AUC) ở người lớn bị bệnh phong cao hơn so với người khỏe mạnh, ở người nhiễm HIV tương tự như người khỏe mạnh. Chưa thấy sự khác biệt về dược động học liên quan đến tuổi ở người khỏe mạnh, bệnh nhân phong 20 - 69 tuổi, bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến 55 - 80 tuổi. Cho đến nay, chưa có nghiên cứu nào về dược động học của thalidomid ở những người ít hơn 18 tuổi; bệnh nhân rối loạn chức năng thận và rối loạn chức năng gan; cũng như nghiên cứu so sánh xác định sự khác biệt về dược động học của thalidomid liên quan đến giới tính và chủng tộc, trong khi có một số dữ liệu hạn chế cho thấy dược động học của thalidomid tương tự nhau giữa nam và nữ.

Trên cơ sở nghiên cứu ở người khỏe mạnh và người nhiễm HIV, dược động học của thalidomid có thể được mô tả tốt nhất bằng mô hình động học một ngăn, hấp thu và thải trừ bậc 1.

Hấp thu: Thalidomid được hấp thu chậm qua đường tiêu hóa khi dùng đường uống và có sự giao động về hấp thu giữa các cá thể. Sinh khả dụng tương đối của thalidomid là 90% khi uống dạng viên nang. Ở người khỏe mạnh khi uống tăng liều thalidomid, chỉ số AUC tăng theo tỷ lệ thuận với liều uống, nhưng nồng độ đỉnh trong huyết tương tăng với tỷ lệ thấp hơn và thời gian đạt được nồng độ đỉnh huyết tương chậm hơn. Điều này cho thấy tính hòa tan kém của thalidomid ảnh hưởng đến tốc độ hấp thu qua đường uống.

Nồng độ cao nhất của thalidomid trong huyết tương đạt được sau khi uống khoảng 2,5 - 6 giờ. Ở nam giới khỏe mạnh 21 - 43 tuổi, uống liều đơn 200 mg thalidomid dạng viên nén, nồng độ cao nhất trong huyết tương là 1,15 microgam/ml ở thời điểm 4,4 giờ sau khi uống. Ở những phụ nữ khỏe mạnh 21 - 45 tuổi, uống liều đơn 200 mg thalidomid dạng viên nang hàm lượng 50 mg, 100 mg nồng độ đỉnh trong huyết tương là 2,3 - 3,2 microgam/ml sau khi uống 6 giờ. Ở người lớn khỏe mạnh uống liều đơn 50 mg, 200 mg, 400 mg thalidomid dạng viên nang hàm lượng 50 mg, nồng độ cao nhất lần lượt là 0,62 microgam/ml, 1,76 microgam/ml, 2,82 microgam/ml ở các thời điểm sau khi uống lần lượt là 2,9 giờ, 3,5 giờ và 4,3 giờ. Bệnh nhân phong người lớn uống liều đơn 400 mg thalidomid viên nang hàm lượng 50 mg, nồng độ cao nhất là 3,44 microgam/ml ở 5,7 giờ sau khi uống. Người lớn nhiễm HIV uống liều đơn 100 mg hoặc 300 mg thalidomid, nồng độ đỉnh là 1,2 hoặc 3,5 microgam/ml sau khi uống 3,4 giờ.

Ở những bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến 55 - 80 tuổi, uống liều đơn 200 mg hoặc 800 mg thalidomid, nồng độ đỉnh trung vị lần lượt là 1,97 hoặc 4,42 microgam/ml sau khi uống lần lượt 3,32 hoặc 4,42 giờ. Những bệnh nhân này khi uống đa liều, nồng độ đỉnh trung bình ở trạng thái cân bằng là 1,8 microgam/ml với liều 200 mg/ngày, 7,57 microgam/ml với liều 800 mg/ngày.

Thức ăn có thể làm chậm hấp thu nhưng không làm giảm mức độ hấp thu thalidomid. Khi uống thalidomid cùng với bữa ăn nhiều mỡ, thời gian đạt nồng độ đỉnh có thể tăng lên đến khoảng 6 giờ, nhưng chỉ giảm 10% nồng độ đỉnh và AUC.

Phân bố: Chưa có thông tin về phân bố thalidomid ở người. Mặc dù tác dụng dược lý và tác dụng không mong muốn biểu hiện ở một số cơ quan cụ thể. Nhưng những tác dụng đó không phù hợp với dữ liệu về phân bố dược động học trên động vật. Một số nghiên cứu trên động vật cho thấy nồng độ thalidomid cao ở đường tiêu hóa, gan, thận; nồng độ ở cơ, não, mô mỡ có nồng độ thấp hơn, trong khi đó các nghiên cứu khác không cho thấy thuốc được tích lũy ở cơ quan nào đặc biệt. Thực nghiệm trên động vật bằng thalidomid gắn phóng xạ cho thấy có tăng nhẹ hoạt tính phóng xạ ở thận, gan, đường mật, chất trắng thần kinh trung ương, dây thần kinh ngoại biên. Trên thỏ, nồng độ thalidomid ở dịch não tủy bằng 50% nồng độ trong huyết tương ở cùng thời điểm.

Thalidomid qua được nhau thai ở người và động vật.

Thể tích phân bố của thalidomid ở bệnh nhân nhiễm HIV là 69,9 - 82,7 lít. Kết quả nghiên cứu *in vitro* cho thấy thalidomid có tỷ lệ gắn với protein huyết tương là 55% với đồng phân tả tuyền và 66% với đồng phân hữu tuyền.

Chuyển hóa: Chuyển hóa thalidomid ở người chưa được biết chính xác, nhiều chất chuyển hóa được hình thành do kết quả của chuyển đổi quang, hydroxy hóa và thủy phân thalidomid. Thalidomid không làm tăng hoặc ức chế chất chuyển hóa chính nó. Ở những phụ nữ khỏe mạnh uống liều 200 mg/ngày trong 18 ngày, dược động học ở ngày đầu tiên và ngày cuối cùng tương tự nhau. Chuyển hóa thalidomid qua gan rất ít. Chuyển hóa chính của thalidomid qua con đường thủy phân không enzym thalidomid trong huyết tương thành 10 chất chuyển hóa khác nhau. Các chất chuyển hóa của thalidomid hình thành qua con đường hydroxy hóa có thể gây tác dụng quái thai ở những cơ thể nhạy cảm.

Thải trừ: Con đường thải trừ của thalidomid ở người vẫn chưa được biết chính xác. Thalidomid bài tiết rất ít (<1%) qua thận, một phần được bài tiết qua mật. Tổng thanh thải thalidomid của cơ thể là 170 - 207 ml/phút, thalidomid đào thải qua thận ở dạng không chuyển hóa là 1,15 - 1,38 ml/phút, chỉ có < 0,7% được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng thalidomid không chuyển hóa.

Nửa đời thải trừ trung bình của thalidomid sau khi uống liều đơn 200 mg khoảng 3 - 6,7 giờ và tương tự như khi uống đa liều. Ở người lớn khỏe mạnh sau khi uống liều đơn 50 mg, 200 mg, 400 mg nửa đời thải trừ trung bình lần lượt là 5,5; 5,5; và 7,3 giờ. Bệnh nhân

phong uống liều 400 mg nửa đời thải trừ trung bình là 6,9 giờ; người nhiễm HIV nửa đời thải trừ trung bình là 4,6 - 6,5 giờ sau khi uống liều đơn 100 - 300 mg.

Sự thanh thải thalidomid không bị ảnh hưởng bởi tình trạng suy chức năng gan hoặc thận, nhưng ở bệnh nhân lọc máu ngoài thận, tốc độ thanh thải tăng lên gấp đôi.

Chỉ định

Điều trị bệnh phong thể nốt ban đỏ: Điều trị các biểu hiện ngoài da cấp tính mức độ trung bình và nặng ở bệnh nhân phong thể cục nốt ban đỏ, ngoài da còn dùng điều trị duy trì để dự phòng và ức chế biểu hiện ngoài da của thể phong này tái phát.

Điều trị bệnh đa u tủy (phối hợp với dexamethason).

Điều trị một số bệnh lý viêm và bệnh lý da không đáp ứng với điều trị thông thường: Bệnh Behcet's, lupus ban đỏ hệ thống, sarcoidosis, lichen phẳng, hồng ban đa dạng nhiễm sắc,...

Điều trị một số tình trạng bệnh lý phối hợp ở bệnh nhân nhiễm HIV: Loét áp-tơ, ỉa chảy, Kaposi's sarcoma.

Điều trị Kaposi's sarcoma. Ngoài ra đối với một số bệnh ung thư: Ung thư vú giai đoạn muộn và có di căn, ung thư buồng trứng, u tế bào hắc tố, ung thư tụy, u não nguyên phát, ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc androgen, ung thư thận... cũng có bằng chứng cho thấy thalidomid có tác dụng điều trị. Tuy nhiên, những chỉ định này cần được nghiên cứu đầy đủ về tác dụng bất lợi và hiệu quả điều trị cũng như liều điều trị tối ưu.

Điều trị bệnh mảnh ghép chống vật chủ mạn tính: Thalidomid là thuốc điều trị bước 2.

Điều trị bệnh loét áp - tơ tái phát liên quan AIDS.

Điều trị một số bệnh lý tiêu hóa: Bệnh Crohn, loét đại tràng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc, phụ nữ đang mang thai, phụ nữ có khả năng có thai (trừ khi các trị liệu thay thế khác không phù hợp và có biện pháp ngừa thai hữu hiệu trong quá trình điều trị).

Thận trọng

Thalidomid được biết là chất sinh quái thai, ngay cả khi chỉ uống liều đơn; thuốc độc với thai nhi gây khuyết tật ở chi (ngắn chi), nếu thai nhi tiếp xúc với thuốc trong khoảng thời gian ngày thứ 27 - 40 của thai kỳ. Ngoài ra, thai nhi có thể bị khuyết tật nặng về tim, dạ dày - ruột, xương, tai ngoài, đường tiết niệu, tử vong khi sinh hoặc sau sinh. Áp dụng biện pháp ngừa thai hữu hiệu 4 tuần trước điều trị, trong suốt quá trình điều trị và sau khi ngừng điều trị thalidomid 4 tuần ở những phụ nữ có thể mang thai, làm test thử thai cho kết quả âm tính trong vòng 24 giờ trước khi bắt đầu điều trị, mỗi tuần 1 lần trong 4 tuần điều trị đầu tiên, sau đó mỗi 4 tuần 1 lần (2 tuần 1 lần đối với phụ nữ có vòng kinh không đều). Nam giới (ngay cả những người đã thắt ống dẫn tinh) phải sử dụng bao cao su khi có quan hệ với phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Nếu phát hiện có thai trong quá trình điều trị, phải ngừng sử dụng thalidomid và chuyển bệnh nhân đến thầy thuốc chuyên khoa về độc tính thai nhi.

Điều trị đa u tủy bằng thalidomid có thể làm tăng nguy cơ biến cố nhồi máu như nhồi máu tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi. Nguy cơ nhồi máu tăng lên nếu điều trị phối hợp với phác đồ hóa trị liệu chuẩn, có cả dexamethason. Cần theo dõi các triệu chứng nhồi máu tắc mạch như khó thở đột ngột, đau ngực, phù một chân. Dự phòng nhồi máu (bằng thuốc chống đông máu hoặc trị liệu aspirin) đối với những trường hợp điều trị được ít nhất 5 tháng bằng thalidomid, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ nhồi máu.

Thường có tình trạng buồn ngủ, mơ màng khi điều trị bằng thalidomid. Do đó, bệnh nhân phải thật cẩn trọng trong khi thực hiện những công việc cần tập trung tinh thần cao (như vận hành máy móc hoặc lái xe).

Bệnh lý thần kinh ngoại biên không hồi phục có thể hay gặp ở những người điều trị lâu dài, tuy nhiên có thể gặp ở những người điều trị ngắn hạn, không liên quan tới tình trạng tích lũy liều điều trị ở người lớn. Ở trẻ em, tình trạng này có liên quan đến tích lũy liều (> 20 gam) và thời gian điều trị (> 10 tháng). Cần theo dõi các triệu chứng cơ năng và thực thể của bệnh lý thần kinh ngoại biên, nếu có biểu hiện lâm sàng của bệnh lý thần kinh ngoại biên phải ngừng thuốc ngay.

Có thể gặp tình trạng chóng mặt và hạ huyết áp khi đứng khi điều trị bằng thalidomid. Có thể gây ra giảm bạch cầu trung tính, phải ngừng điều trị nếu số lượng bạch cầu trung tính < 750/mm^3. Tải lượng HIV trong máu có thể tăng lên (chưa rõ ý nghĩa lâm sàng) trong quá trình điều trị bằng thalidomid.

Phản ứng quá mẫn, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử da nhiễm độc nếu xuất hiện cần ngừng thuốc ngay và đánh giá tình trạng các nốt ban; ngừng hẳn thuốc nếu có tróc da, ban xuất huyết, phồng rộp da hoặc nghi ngờ có hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử da nhiễm độc.

Cần thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân có bệnh tim mạch, có thể bị chậm nhịp tim, có trường hợp phải can thiệp bằng thuốc.

Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử co giật, điều trị đồng thời bằng các thuốc gây giảm ngưỡng co giật, hoặc những tình trạng có thể dẫn tới co giật.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định sử dụng thalidomid trong thời kỳ mang thai, do đã biết thalidomid dùng trong thời kỳ mang thai (ngay cả với liều đơn) có thể gây quái thai hoặc khuyết tật nghiêm trọng ở thai nhi, tử vong khi sinh. Phải cân nhắc thật kỹ giữa nguy cơ và lợi ích khi điều trị ở những phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ (xem phần Thận trọng và Chống chỉ định).

Thời kỳ cho con bú

Cho đến nay chưa biết thalidomid có phân bố vào sữa mẹ hay không. Do có rất nhiều thuốc phân bố vào trong sữa mẹ và do tiềm ẩn các phản ứng bất lợi nghiêm trọng liên quan đến thalidomid đối với trẻ bú mẹ, do đó cần cân nhắc giữa việc ngừng cho trẻ bú mẹ hoặc ngừng uống thuốc dựa trên mức độ quan trọng của việc dùng thalidomid đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp ADR > 10/100

Tim mạch: Phù (57%), nhồi máu/tắc mạch (23%), giảm huyết áp (16%).

TKTW: Mệt mỏi (79%), ngủ gà (38%), buồn ngủ (4 - 20%), rối loạn thần kinh cảm giác (54%), lẫn lộn (28%), lo âu/hồi hộp (9 - 26%), sốt (19 - 23%), rối loạn thần kinh vận động (22%), đau đầu (13 - 19%).

Da: Ban đỏ/tróc da (21 - 30%), khô da (21%), trứng cá (3 - 11%).

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm calci huyết (72%).

Tiêu hóa: Táo bón (3 - 55%), buồn nôn (4 - 28%), chán ăn (3 - 38%), sút cân (23%), tăng cân (22%), ỉa chảy (4 - 19%).

Huyết học: Giảm bạch cầu (17 - 35%), giảm bạch cầu trung tính (31%), thiếu máu (6 - 13%), sưng hạch bạch huyết (6 - 13%).

Gan: Tăng AST (3 - 25%), tăng bilirubin (14%).

Thần kinh - cơ: Yếu cơ (40%), run tay (4 - 26%), đau cơ (17%), tê đau (6 - 16%), đau khớp (13%).

Thận: Đái máu (11%).

Hô hấp: Khó thở (42%).

Khác: vã mồ hôi (13%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100
Tim mạch: Phù ngoại biên (3 - 8%).
TKTW: Mất ngủ (9%), lo lắng (3 - 9%), mệt mỏi (8%), chóng mặt (8%), đau (3 - 8%).
Da: Viêm da (nấm da 4 - 9%), ngứa (3 - 8%), bệnh lý móng (3 - 4%).
Nội tiết và chuyển hóa: Giảm lipid máu (6 - 9%).
Tiêu hóa: Đầy hơi (8%), đau răng (4%).
Tiết niệu - sinh dục: Bất lực/liệt dương (3 - 8%).
Gan: Chức năng gan bất thường (9%).
Thần kinh - cơ: Đau dây thần kinh (8%), đau lưng (4 - 6%), đau cổ (4%), cứng cổ (4%).
Thận: Albumin niệu (3 - 8%).
Hô hấp: Viêm thanh quản (4 - 8%), viêm mũi (4%), viêm xoang (4 - 8%).
Khác: Nhiễm trùng (6 - 8%).
Các báo cáo về ADR sau khi thalidomid được lưu hành trên thị trường:
Suy thận cấp, tăng phosphatase kiềm, tăng ALT, mất kinh, viêm loét áp - tơ, nhịp tim nhanh, rung nhĩ, tắc đường mật, nhịp tim chậm, tăng nitơ phi protein huyết, giảm thanh thải creatinin, trầm cảm; rối loạn calci, natri, kali huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Bạch cầu giảm < 750/mm^3: Ngừng điều trị.
Khi điều trị bệnh đa u tủy, nếu có táo bón, ngủ nhiều quá mức, cần giảm liều hoặc tạm ngừng thuốc cho đến khi hết triệu chứng.
Số lượng bạch cầu < 1 500/mm^3: Ngừng melphalan và prednisolon 1 tuần, dùng lại khi bạch cầu > 1 500/mm^3 được 1 tuần.
Rối loạn thần kinh ngoại biên nếu ở mức độ nhẹ, chưa ảnh hưởng đến chức năng hoạt động hàng ngày thì cần theo dõi cẩn thận các triệu chứng, nếu từ mức độ 2 trở lên (rối loạn chức năng, liệt thần kinh ngoại biên) phải ngừng điều trị thalidomid.
Các biến cố nhồi máu tắc mạch: Ngừng thalidomid và điều trị ban đầu thuốc chống đông máu. Sau khi đã giải quyết được biến cố nhồi máu và bệnh nhân ổn định có thể dùng lại liều thalidomid ban đầu, đồng thời duy trì điều trị thuốc chống đông trong thời gian dùng thalidomid.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Uống với nước 1 lần trong ngày vào buổi tối trước khi đi ngủ, sau bữa ăn tối ít nhất 1 giờ. Nếu liều chỉ định trên 400 mg/ngày nên chia thành 2 - 3 lần/ngày, sau bữa ăn ít nhất 1 giờ. Uống bổ sung nếu quên thuốc trong vòng 12 giờ, nếu quên quá 12 giờ, bỏ qua liều đã quên để uống liều tiếp theo.
Liều lượng ở người lớn:
Điều trị bệnh phong thể nốt cục ban đỏ: Liều ban đầu 100 - 300 mg/lần/ngày trước khi đi ngủ (400 mg/ngày cho những bệnh nhân mức độ nặng). Bệnh nhân có thể trọng < 50 kg liều ban đầu 100 mg/ngày. Dùng tiếp tục liều ban đầu đến khi các triệu chứng giảm rõ rệt (thường ít nhất 2 tuần giảm liều dần, mức giảm 50 mg cho mỗi 2 - 4 tuần một lần cho đến khi ngừng thuốc. Bệnh nhân mức độ nặng hoặc có tiền sử điều trị liều cao, điều trị liều ban đầu 400 mg/ngày, chia làm 2 - 3 lần, uống sau bữa ăn 1 giờ. Bệnh nhân có triệu chứng trở lại trong giai đoạn giảm liều dần hoặc bệnh nhân có tiền sử phải điều trị duy trì dài ngày nên duy trì liều tối thiểu có thể kiểm soát được các triệu chứng. Cần 3 - 6 tháng mới giảm liều 1 lần.
Điều trị đa u tủy: Liều thalidomid hàng ngày 200 mg uống 1 lần. Phối hợp với dexamethason 40 mg/ngày vào các ngày 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20 của chu kỳ 28 ngày.
Điều trị bệnh Behcet's: 100 - 400 mg/ngày.
Bệnh Crohn: 50 - 100 mg/ngày, uống buổi tối trước khi đi ngủ
Bệnh lý mảnh ghép chống vật chủ: 100 - 1 600 mg/ngày, liều thông thường 200 mg/lần, 4 lần/ngày, có thể dùng kéo dài đến 700 ngày.
Bệnh loét áp - tơ liên quan AIDS: 200 mg/lần, 2 lần/ngày trong 5 ngày, sau đó 200 mg/ngày trong 8 tuần.
Lupus ban đỏ hệ thống: 100 - 400 mg/ngày, liều duy trì 25 - 50 mg/ngày.
Liều ở trẻ em:
Trẻ em ≥ 12 tuổi: Giống như người lớn.
Trẻ em ≥ 3 tuổi:
Bệnh mảnh ghép chống vật chủ: 3 mg/kg, 4 lần/ngày (liều cần hiệu chỉnh để đạt nồng độ thalidomid huyết tương ≥ 5 microgam/ml ở 2 giờ sau khi uống). Hoặc 3 - 6 mg/kg/ngày chia làm 2 - 4 lần, liều tăng dần đến 12 mg/kg/ngày, liều tối đa 800 mg/ngày.
Bệnh Crohn/viêm đại tràng loét: Trẻ em ≥ 2 tuổi liều thalidomid 1,5 - 2 mg/kg/ngày.
Bệnh viêm khớp tự phát khởi phát hệ thống ở thiếu niên: Liều ban đầu 2 mg/kg/ngày, nếu cần thiết có thể tăng liều dần lên đến 3 - 5 mg/kg/ngày trong khoảng 2 tuần.

Tương tác thuốc
Tránh sử dụng thalidomid với bất kỳ thuốc nào sau đây: Abatacept, anakinra, BCG, canakinumab, certolizumab pegol, clozapin, natalizumab, pimecrolimus, rilonacept, tacrolimus (bôi da), vắc xin sống.
Tăng tác dụng/độc tính: Thalidomid có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc sau: abatacept, ethyl alcohol, anakinra, canakinumab, certolizumab pegol, clozapin, các thuốc ức chế TKTW, leflunomid, methotrimeprazin, natalizumab, pamidronat, rilonacept, các thuốc ức chế serotonin chọn lọc, vắc xin sống, acid zoledronic.
Các thuốc sau có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của thalidomid: Denosumab, dexamethason, droperidol, hydroxyzin, methotrimeprazin, pimecrolimus, roflumilast, tacrolimus (bôi da), trastuzumab.
Cộng hợp độc tính của thalidomid với các thuốc khác liên quan rối loạn thần kinh ngoại biên, ví dụ như thuốc kháng virus (didanosin), thuốc chống ung thư loại paclitaxel, thuốc có chứa platinum (cisplatin), thuốc chứa alcaloid dừa cạn (vincristin).
Giảm tác dụng: Thalidomid có thể làm giảm tác dụng của BCG, test da coccodioidin, sipuleucel-T, vắc xin bất hoạt, vắc xin sống. Thalidomid có thể bị giảm tác dụng bởi thảo dược *echinacea*.
Tương tác rượu/thức ăn/thảo dược:
Rượu có thể làm tăng tác dụng ức chế TKTW, do đó cần theo dõi tác dụng này khi uống rượu trong thời gian dùng thuốc.
Tránh sử dụng thalidomid cùng với loại thảo dược vuốt mèo (cat's claw) và *echinacea* vì các loại thảo dược này có tác dụng kích thích miễn dịch nên làm thay đổi tác dụng của thalidomid.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C và tránh ánh sáng.
Do đến nay chưa có thông tin về việc phơi nhiễm với thalidomid qua da hoặc hít phải qua đường hô hấp ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản có ảnh hưởng đến thai nhi hay không, vì vậy cần hướng dẫn bệnh nhân bảo quản thuốc cẩn thận, không để bừa bãi, không mở viên nang chứa thalidomid; để viên nang ở trong vỉ cho đến khi uống.
Do tác dụng gây dị dạng thai nhi nếu uống thalidomid trong thời gian mang thai, vì vậy cần quy định việc bảo quản thuốc chặt chẽ để đảm bảo rằng thai nhi không bị phơi nhiễm với thalidomid.

Quá liều và xử trí
Quá liều thalidomid có thể gây giấc ngủ kéo dài do tác dụng an thần và gây ngủ của thuốc.

Xử trí: Chưa có thông tin.

Thông tin qui chế

Thalidomid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Thalidomde; Thalix-50.

THAN HOẠT

Tên chung quốc tế: Activated charcoal.

Mã ATC: A07BA01.

Loại thuốc: Thuốc giải độc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 250 mg; viên nén 250 mg, 500 mg.

Dạng lỏng: 12,5 g (60 ml); 25 g (120 ml) với dung môi là nước hoặc sorbitol hoặc propylen glycol.

Bột để pha hỗn dịch: 15 g, 30 g, 40 g, 120 g, 240 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Than hoạt có thể hấp phụ được nhiều hợp chất vô cơ và hữu cơ. Khi dùng đường uống, than hoạt làm giảm sự hấp thu của những chất này, do đó được dùng trong nhiều trường hợp ngộ độc cấp từ đường uống. Để có hiệu quả cao nhất, sau khi đã uống phải chất độc, cần uống than hoạt càng sớm càng tốt. Tuy nhiên, than hoạt vẫn có thể có hiệu lực vài giờ sau khi uống phải một số thuốc chậm hấp thu do nhu động của dạ dày giảm hoặc có chu kỳ gan - ruột hoặc ruột - ruột. Khi được uống làm nhiều liều, than hoạt tạo ra và duy trì chênh lệch nồng độ ở thành ống tiêu hóa, do đó tạo điều kiện thuận lợi cho các chất độc khuếch tán thụ động từ máu vào lòng ruột và được than hấp phụ. Bằng cách này, than hoạt ngăn chu kỳ ruột - gan, ruột - ruột và làm tăng tốc độ đào thải chất độc khỏi cơ thể (thẩm phân dạ dày - ruột). Dùng than hoạt nhắc lại nhiều lần làm tăng thải qua phân những thuốc như glycosid trợ tim, barbiturat, salicylat, theophylin. Than hoạt không có giá trị trong điều trị ngộ độc acid và kiềm mạnh. Than hoạt cũng không dùng để giải độc muối sắt, cyanid, malathion, dicophan, lithi, một số dung môi hữu cơ như ethanol, methanol hoặc ethylen glycol, vì khả năng hấp phụ quá thấp.

Nghiên cứu lâm sàng cho thấy than hoạt không chống ỉa chảy, không làm thay đổi số lần đi ngoài, không làm thay đổi lượng phân hoặc rút ngắn thời gian ỉa chảy, do vậy không nên dùng than hoạt trong điều trị ỉa chảy cấp cho trẻ em.

Than hoạt không được hấp thu qua đường tiêu hóa và được thải nguyên dạng theo phân.

Chỉ định

Điều trị cấp cứu ngộ độc do thuốc hoặc hóa chất, như paracetamol, aspirin, atropin, các barbiturat, dextropropoxyphen, digoxin, nấm độc, acid oxalic, phenol, phenylpropanolamin, phenytoin, strychnin và thuốc chống trầm cảm nhân 3 vòng.

Hấp phụ các chất độc do vi khuẩn bài tiết ra ở đường tiêu hóa trong bệnh nhiễm khuẩn.

Than hoạt còn được dùng trong chẩn đoán rò đại tràng, tử cung.

Phối hợp với một số thuốc khác chữa đầy hơi, khó tiêu, trướng bụng.

Chống chỉ định

Khi đã dùng thuốc chống độc đặc hiệu, ví dụ như methionin.

Khi bị ngộ độc muối kim loại (sắt, lithi…), chất gây loét, rượu, clofenotan (DDT, dicophan), malathion, các chế phẩm từ dầu mỏ.

Người chuẩn bị được nội soi, người bị tắc ruột, người hay bị sặc.

Thận trọng

Than hoạt có thể hấp phụ và giữ lại các thuốc được dùng thêm cho những trường hợp trầm trọng.

Thức ăn có thể hạn chế khả năng hấp phụ của than.

Không dùng than hoạt phối hợp với sorbitol cho người bệnh không dung nạp fructose và cho trẻ em dưới 1 tuổi.

Tránh dùng khi có giảm nhu động ruột, có nguy cơ bị tắc, chảy máu, thủng ở đường tiêu hóa, bệnh nhân mới bị mổ.

Thận trọng với người có rối loạn điện giải hay mất nước, huyết áp thấp.

Thời kỳ mang thai

Thuốc an toàn khi dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Than hoạt không bài tiết qua sữa mẹ, có thể dùng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Than hoạt nói chung ít độc.

Thường gặp: Nôn, táo bón, phân đen.

Hiếm gặp: Hít hoặc trào ngược than hoạt vào phổi ở người nửa tỉnh nửa mê, đặc biệt khi rút ống thông hoặc khi dùng chất gây nôn, hoặc đặt nhầm ống thông. Trường hợp này gây biến chứng phổi nặng, có thể dẫn đến tử vong.

Tắc ruột chỉ xảy ra khi dùng nhiều liều.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hướng dẫn người bệnh uống thuốc chậm vì uống nhanh sẽ tăng gây nôn.

Khi có nôn, có thể cho dùng than hoạt bằng truyền nhỏ giọt liên tục vào ruột với liều 15 - 25 g/giờ.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị ngộ độc cấp: Phải dùng sau khi ngộ độc càng sớm càng tốt.

Người lớn, trẻ trên 13 tuổi: Liều một lần trung bình khoảng 50 g (25 - 100 g), khuấy trong 250 ml nước, lắc kỹ trước khi uống. Có thể dùng ống thông vào dạ dày. Nếu nhiễm độc nặng (hoặc biết chậm), thì nhắc lại nhiều lần từ 25 - 50 g, cách nhau từ 4 - 6 giờ. Có thể phải kéo dài tới 48 giờ.

Trẻ em: Liều lượng căn cứ vào khả năng chứa của dạ dày. Trên thực tế, thường là 0,5 - 1 g/kg. Liều không được quá 3 g/kg. Trường hợp nặng hoặc biết chậm có thể lặp lại 4 - 6 giờ sau. Để dễ uống, có thể pha thêm saccarin, đường hoặc sorbitol. Trẻ nhỏ dùng than hoạt cần được bác sĩ theo dõi cân bằng nước và điện giải.

Tương tác thuốc

Than hoạt làm giảm hấp thu của nhiều thuốc từ đường tiêu hóa và do vậy tránh dùng đồng thời thuốc điều trị đường uống. Trong xử lý ngộ độc cấp, nên dùng các thuốc phối hợp theo đường tiêm. Than hoạt làm giảm tác dụng của các thuốc gây nôn. Nếu có chỉ định, phải gây nôn trước khi dùng than hoạt.

Độ ổn định và bảo quản

Than hoạt có thể hấp phụ không khí nên cần bảo quản trong bao bì thật kín.

Thông tin qui chế

Than hoạt có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Carbomint; Charcoal; Acticarbine

THEOPHYLIN

Tên chung quốc tế: Theophylline.

Mã ATC: R03DA04.

Loại thuốc: Thuốc giãn phế quản.

Dạng thuốc và hàm lượng
Nang: 100 mg, 200 mg.
Nang giải phóng kéo dài: 50 mg, 60 mg, 65 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 130 mg, 200 mg, 250 mg, 260 mg, 300 mg, 400 mg.
Viên nén: 100 mg, 125 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg.
Viên nén giải phóng kéo dài: 100 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 600 mg.
Sirô: 50 mg/5 ml.
Dung dịch: 27 mg/5 ml, 50 mg/5 ml.
Theophylin (khan), đường trực tràng: Viên đạn đặt trực tràng 350 mg.
Thuốc truyền tĩnh mạch: 0,4 mg/ml (400 mg); 0,8 mg/ml (400 và 800 mg); 1,6 mg/ml (400 và 800 mg); 2 mg/ml (200 mg); 3,2 mg/ml (800 mg); 4 mg/ml (200 và 400 mg) (theophylin khan trong dextrose 5%).
Theophylin cũng được dùng để uống và tiêm, dưới dạng aminophylin, là hỗn hợp theophylin với ethylenediamin tan trong nước gấp 20 lần so với theophylin đơn độc.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Theophylin là một xanthin có tác dụng trực tiếp làm giãn cơ trơn phế quản, làm giảm co thắt phế quản và kích thích hô hấp, thuốc được dùng trong hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính còn hồi phục. Tác dụng giãn phế quản rất ít nếu co thắt phế quản không phải là nguyên nhân chính của suy hô hấp. Thuốc kích thích cơ tim và hệ TKTW, làm giảm sức cản ngoại vi và áp lực tĩnh mạch, gây lợi tiểu. Tác dụng lợi tiểu của theophylin mạnh hơn theobromin nhưng ngắn hơn.
Các cơ chế tác dụng dược lý của theophylin được đề xuất bao gồm (1) ức chế phosphodiesterase, do đó làm tăng AMP vòng nội bào, (2) tác dụng trực tiếp trên nồng độ calci nội bào, (3) tác dụng gián tiếp trên nồng độ calci nội bào thông qua tăng phân cực màng tế bào, (4) đối kháng thụ thể adenosin, đối kháng prostaglandin.
Theophylin được dùng như là một thuốc giãn phế quản trong xử trí tắc nghẽn đường thở hồi phục được, như hen phế quản. Nhìn chung thuốc chủ vận beta$_2$ như salbutamol là thuốc lựa chọn hàng đầu trong giãn phế quản, theophylin thường được dùng hỗ trợ cùng thuốc chủ vận beta$_2$ và corticosteroid ở người bệnh cần thêm tác dụng giãn phế quản. Sự kết hợp này có thể làm tăng một số tác dụng không mong muốn như hạ kali huyết. Một vài bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính cũng đáp ứng tốt với theophylin.
Thuốc trước đây cũng được dùng hỗ trợ thêm trong điều trị suy tim khi bị tắc nghẽn đường thở. Theophylin cũng được dùng để điều trị cơn ngừng thở ở trẻ sơ sinh.
Theophylin là thuốc giãn phế quản có hiệu lực trong hen và trước đây đã được coi là liệu pháp hàng đầu. Nhưng nay thuốc này đã bị đẩy xuống vị trí kém hơn nhiều, chủ yếu do lợi ích khiêm tốn mà thuốc đem lại, phạm vi điều trị hẹp và phải theo dõi nồng độ thuốc. Hen ban đêm có thể được cải thiện bằng các chế phẩm theophylin giải phóng chậm, nhưng các cách can thiệp khác như glucocorticoid hoặc salmeterol hít có lẽ hiệu lực hơn.

Dược động học
Hấp thu: Theophylin hấp thu nhanh và hoàn toàn dưới dạng chế phẩm lỏng, viên nang, viên nén không bao; tốc độ hấp thu (không bao gồm mức độ hấp thu) giảm bởi thức ăn và thức ăn cũng ảnh hưởng đến độ thanh thải của theophylin.
Sau khi uống dạng lỏng, nang hoặc viên nén không bao, thường đạt nồng độ đỉnh huyết thanh trong 1 - 2 giờ. Sự hấp thu các chế phẩm giải phóng chậm khác nhau đáng kể. Khi thay đổi dạng chế phẩm thì liều dùng cũng cần xem lại, không thể hoán đổi lẫn nhau được. Hấp thu qua đường trực tràng nhanh khi thụt, nhưng có thể chậm và thay đổi khi dùng dạng viên đạn. Hấp thu qua tiêm bắp chậm và không hoàn toàn.
Phân bố: Theophylin phân bố nhanh vào các dịch ngoài tế bào và các mô cơ thể và đạt cân bằng phân bố 1 giờ sau một liều tiêm tĩnh mạch. Thuốc thâm nhập một phần vào hồng cầu. Vd là 0,45 lít/kg (0,3 - 0,7 lít/kg), phụ thuộc vào cân nặng lý tưởng, Vd giảm ở người béo, tăng ở trẻ đẻ non, người xơ gan, người già. Thuốc qua được nhau thai và phân bố được vào sữa mẹ.
Thuốc liên kết protein huyết tương khoảng 40 - 60%, nhưng giảm ở trẻ sơ sinh hoặc người lớn bị bệnh gan. Nồng độ theophylin trong huyết thanh tốt nhất điều trị giãn phế quản khoảng 10 - 20 microgam/ml (55 - 110 micromol/lít), từ 7 - 14 microgam/ml cho điều trị chứng ngừng thở ở trẻ đẻ thiếu tháng, khoảng 10 microgam/ml cho đáp ứng lợi tiểu tạm thời, nồng độ trên 20 microgam/ml thường gây ADR.
Chuyển hóa: Theophylin chuyển hóa ở gan thành acid 1,3-dimethyluric, acid 1-methyluric và 3-methylxanthin. Khử methyl thành 3-methylxanthin (có thể thành 1-methylxanthin) được xúc tác bởi cytochrom P_{450} isoenzym CYP1A2; hydroxyl hóa thành acid 1,3-dimethyluric được xúc tác bởi CYP2E1 và CYP3A3. Tốc độ chuyển hóa qua gan khác nhau sẽ dẫn đến sự khác nhau lớn về độ thanh thải, nồng độ trong huyết tương và nửa đời thải trừ. Chuyển hóa qua gan bị ảnh hưởng bởi các yếu tố tuổi, tình trạng hút thuốc, bệnh tật, chế độ ăn kiêng, tương tác thuốc. Nửa đời trong huyết thanh của theophylin ở người lớn bị hen nhưng mạnh khỏe, không hút thuốc là 7 - 9 giờ, ở trẻ em là 3 - 5 giờ, ở người hút thuốc lá là 4 - 5 giờ, ở trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non là 20 - 30 giờ và ở người già không hút thuốc là 10 giờ. Nửa đời trong huyết thanh của thuốc tăng ở người suy tim hoặc mắc bệnh gan. Trạng thái ổn định thường đạt được trong vòng 48 giờ khi dùng phác đồ điều trị thích hợp.
Thải trừ: Theophylin và các chất chuyển hóa thải trừ chủ yếu qua thận. Người lớn, khoảng 10% liều thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu, nhưng ở trẻ sơ sinh, khoảng 50% liều thải trừ dưới dạng không đổi. Lượng nhỏ theophylin không chuyển hóa được bài tiết trong phân.

Chỉ định
Điều trị triệu chứng và tắc nghẽn đường thở còn hồi phục do hen mãn tính hoặc do các bệnh phổi mạn tính khác:
Theo Hướng dẫn điều trị hen toàn cầu (The Global initiative for Asthma Guidelines, 2009), không khuyến cáo dùng theophylin uống làm thuốc điều trị lâu dài bệnh hen phế quản ở trẻ em ≤ 5 tuổi; đã được sử dụng có hiệu quả khi thêm vào (nhưng không được ưa chuộng) cho trẻ lớn hơn hoặc người lớn khi điều trị hen phế quản nặng cùng với thuốc hít hoặc uống glucocorticoid. Không khuyến cáo dùng theophylin điều trị hen tiến triển (đợt hen nặng).
Có ít chứng cứ cho thấy theophylin (aminophylin) tiêm tĩnh mạch có thể có tác dụng khi dùng thêm ở trẻ em nằm điều trị trong phòng điều trị tăng cường vì đợt hen nặng không kiểm soát được bằng các thuốc chủ vận beta$_2$ hít và tiêm tĩnh mạch, ipratropium bromid và

corticosteroid tiêm tĩnh mạch; tuy vậy, hiệu quả này chưa được xác định ở người lớn. Điều trị này không được khuyến cáo.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD):

Theophylin (chế phẩm uống tác dụng kéo dài) có thể thêm hoặc thay thế liệu pháp các thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài (như tiotropium, hoặc chất chủ vận chọn lọc $beta_2$ hít) ở người bệnh bị COPD nặng cần điều trị thêm vì đáp ứng không thỏa đáng hoặc do có tác dụng phụ.

Vai trò của theophylin ở người bệnh bị các đợt nặng lên của COPD còn tranh cãi. Một số nhà lâm sàng cho là không có lợi, có khi còn có tác dụng xấu.

Liều cao chế phẩm theophylin giải phóng chậm tuy đã được chứng minh có tác dụng trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, nhưng không phải là thuốc được ưa dùng vì có tiềm năng độc tính.

Cơn ngừng thở ở trẻ thiếu tháng:

Aminophylin (tiêm tĩnh mạch hoặc uống) cũng được chỉ định để xử trí cơn ngừng thở tái diễn ở trẻ thiếu tháng (cơn ngừng thở lâu trên 15 giây, kèm theo tim đập chậm và xanh tím). Vì tính chất độc tiềm tàng, phải cân nhắc cẩn thận khi dùng thuốc cho trẻ dưới 1 tuổi. Cafein thường được ưa dùng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với các xanthin hoặc các thành phần của thuốc.

Bệnh loét dạ dày tá tràng đang hoạt động, co giật, động kinh không kiểm soát được.

Thận trọng

Không tiêm tĩnh mạch theophylin cho người bệnh đã dùng theophylin uống vì có thể xảy ra loạn nhịp tim gây tử vong. Bao giờ cũng phải bắt đầu điều trị hen với thuốc kích thích $beta_2$ và corticosteroid. Không dùng đồng thời theophylin với những thuốc xanthin khác.

Những người hút thuốc có thể cần liều lớn hơn hoặc nhiều lần hơn, vì độ thanh thải theophylin có thể tăng và nửa đời giảm ở người nghiện thuốc lá so với người không hút thuốc. Nửa đời cũng giảm ở người nghiện rượu. Nửa đời của theophylin tăng trong suy tim, xơ gan, nhiễm virus, suy gan và ở người cao tuổi. Nói chung phải giảm liều và theo dõi cẩn thận nồng độ theophylin huyết thanh ở những người bệnh này.

Dùng thận trọng theophylin ở người có loét dạ dày, tăng năng tuyến giáp, tăng nhãn áp, đái tháo đường, giảm oxygen máu nặng, tăng huyết áp, động kinh.

Dùng thận trọng theophylin cho người có đau thắt ngực hoặc thương tổn cơ tim vì khi cơ tim bị kích thích có thể có hại. Vì theophylin có thể gây loạn nhịp và/hoặc làm xấu thêm loạn nhịp có sẵn, bất cứ một thay đổi đáng kể nào về tần số và/hoặc nhịp tim đều cần theo dõi điện tâm đồ và các thăm khám khác.

Do hấp thu và tích lũy thất thường và không thể tiên đoán, nên thuốc đạn trực tràng theophylin có khuynh hướng gây độc nhiều hơn những dạng thuốc khác và do đó thường không được sử dụng.

Thời kỳ mang thai

Theophylin dễ dàng vào nhau thai. Tuy chưa thấy có bằng chứng độc hại đối với thai khi mẹ dùng theophylin nhưng phải dùng theophylin thận trọng ở người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Theophylin phân bố trong sữa với nồng độ bằng 70% nồng độ trong huyết thanh và đôi khi có thể gây kích thích hoặc những dấu hiệu độc hại ở trẻ nhỏ bú sữa mẹ. Vì theophylin có thể gây ADR nghiêm trọng ở trẻ nhỏ bú sữa, phải cân nhắc xem nên ngừng cho con bú hay ngừng dùng thuốc, căn cứ tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Theophylin gây kích ứng dạ dày - ruột và kích thích hệ TKTW với bất kỳ đường dùng thuốc nào. ADR về TKTW thường nghiêm trọng hơn ở trẻ em so với người lớn. Tiêm tĩnh mạch aminophylin cho người bệnh đã dùng theophylin uống có thể gây loạn nhịp tim dẫn đến tử vong.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Nhịp tim nhanh.

TKTW: Tình trạng kích động, bồn chồn.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Mất ngủ, kích thích, động kinh.

Da: Ban da.

Tiêu hóa: Kích ứng dạ dày.

Thần kinh - cơ và xương: Run.

Khác: Phản ứng dị ứng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều lượng theophylin thường làm giảm tỷ lệ xảy ra và mức độ nghiêm trọng của các về dạ dày và TKTW, tuy vậy, nếu ADR này vẫn còn, hãy ngừng thuốc. Các ADR về tim mạch thường nhẹ và tự hết. Tiêm tĩnh mạch nhanh aminophylin có thể gây chóng mặt, ngất, ngừng tim. Phải tiêm rất chậm.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Uống: Thuốc có thể uống trước hoặc sau bữa ăn, với một cốc nước đầy, hoặc uống cùng thuốc kháng acid để giảm thiểu kích ứng tại chỗ. Thuốc giải phóng chậm không được nhai hoặc nghiền thuốc.

Tĩnh mạch: Thuốc có thể tiêm tĩnh mạch rất chậm (trong vòng 20 - 30 phút, liều nạp trên 30 phút) dạng không pha loãng, hoặc tiêm truyền tĩnh mạch chậm sau khi đã pha thuốc vào một lượng lớn dịch truyền (tốc độ truyền không quá 25 mg/phút). Nếu trong quá trình truyền liều nạp có xảy ra các phản ứng phụ cấp tính, ngừng truyền 5 - 10 phút hoặc truyền với tốc độ chậm hơn.

Thuốc đạn theophylin bình thường không nên dùng vì hấp thu và tích lũy thất thường không dự đoán được.

Đối với người béo phì, liều lượng được tính theo cân nặng lý tưởng của người bình thường tương ứng.

Theophylin được dùng dưới dạng khan hoặc hydrat. Liều dùng của thuốc thường được tính theo dạng khan. 1,1 mg theophylin hydrat tương đương với 1 mg theophylin.

Liều lượng:

Liều theophylin phải tính theo từng người bệnh, dựa trên nồng độ thuốc ổn định trong huyết thanh và cân nặng lý tưởng.

Triệu chứng cấp:

Liều tấn công (liều nạp):

Trẻ em và người lớn:

Đợt cấp của hen phế quản: Tuy theophylin có thể dùng để làm đỡ các triệu chứng của hen, nhưng hiện nay không được dùng để điều trị đợt cấp của hen.

Điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính: Theophylin được coi là liệu pháp tiêm tĩnh mạch hàng hai trong khoa cấp cứu hoặc trong bệnh viện khi điều trị bằng các thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn ít kết quả.

Nếu người bệnh không dùng theophylin trong vòng 24 giờ trước đó: Liều nạp là 4,6 mg/kg (tương đương 5,8 mg aminophylin) tiêm tĩnh mạch hoặc 5 mg/kg uống. Liều nạp sao cho đạt nồng độ thuốc trong huyết thanh xấp xỉ 10 microgam/ml. Liều nạp phải cho trên tĩnh mạch (ưa dùng) hoặc uống viên hấp thu nhanh (không dùng viên tác dụng kéo dài). Chú ý: Trung bình cứ mỗi liều 1 mg/kg làm nồng độ theophylin huyết tăng 2 microgam/ml.

Nếu người bệnh đã dùng theophylin trong vòng 24 giờ trước đó: Không khuyến cáo liều nạp nếu chưa xác định nồng độ theophylin huyết thanh. Liều nạp được tính theo công thức sau:

Liều = (Nồng độ theophylin huyết thanh mong muốn - Nồng độ theophylin huyết thanh đo được) × Vd.

Liều duy trì: Trẻ em và người lớn:

Sau khi dùng liều nạp, liều duy trì bằng cách truyền tĩnh mạch liên tục với tốc độ sau:

(Ghi chú: Truyền cho đến khi nồng độ đích theophylin huyết thanh cần có là 10 microgam/ml, trừ khi có chỉ dẫn khác. Liều đầu tiên giảm ở người có thanh thải theophylin giảm. Liều dùng được điều chỉnh theo nồng độ theophylin đo được trong huyết thanh trong khoảng 12 giờ đến 24 giờ đầu).

Trẻ nhỏ 6 - 52 tuần tuổi: Liều (mg/kg/giờ) = 0,008 × tuổi (tính theo tuần) + 0,21.

Trẻ 1 - 9 tuổi: 0,8 mg/kg/giờ.

Trẻ 9 - 12 tuổi: 0,7 mg/kg/giờ.

Trẻ 12 - 16 tuổi (hút thuốc hoặc hút cần sa): 0,7 mg/kg/giờ

Trẻ 12 - 16 tuổi (không hút thuốc): 0,5 mg/kg/giờ, tối đa 900 mg/ngày, trừ khi nồng độ thuốc trong huyết thanh thấp cần dùng liều lớn hơn.

Người lớn 16 - 60 tuổi (khỏe mạnh, không hút thuốc): 0,4 mg/kg/giờ, tối đa 900 mg/ngày, trừ khi nồng độ thuốc trong huyết thanh thấp cần dùng liều lớn hơn.

Người lớn trên 60 tuổi: 0,3 mg/kg/giờ, tối đa 400 mg/ngày trừ khi nồng độ thuốc trong huyết thanh thấp cần dùng liều lớn hơn.

Bệnh mạn tính:

Hướng dẫn mới nhất cho rằng nên dùng liều theophylin thấp hơn, không dùng liều > 10 mg/kg/ngày cho trẻ ≥ 1 tuổi hoặc người lớn.

Dung dịch uống:

Trẻ < 1 tuổi: Liều được điều chỉnh theo nồng độ đỉnh ổn định theophylin huyết thanh. Thời gian đạt trạng thái ổn định phụ thuộc nhiều vào tuổi và các yếu tố ảnh hưởng đến thanh thải của thuốc:

Trẻ đẻ đủ tháng và < 26 tuần tuổi: Tổng liều hàng ngày (mg) = [(0,2 × số tuần tuổi) + 5] × thể trọng (kg); chia thành 3 liều, dùng cách nhau 8 giờ.

Trẻ đẻ đủ tháng và ≥ 26 tuần tuổi và < 52 tuần tuổi: Tổng liều hàng ngày (mg) = [(0,2 × số tuần tuổi) + 5] × thể trọng (kg); chia thành 4 liều, dùng cách nhau 6 giờ.

Trẻ ≥ 1 tuổi và < 45 kg: Liều đầu tiên: 10 - 14 mg/kg/ngày (tối đa 300 mg/ngày), chia thành nhiều liều, dùng cách nhau 4 - 6 giờ. Liều duy trì: Tới 20 mg/kg/ngày (tối đa 600 mg/ngày).

Trẻ > 45 kg và người lớn: Liều đầu tiên 300 mg/ngày, chia thành nhiều liều, dùng cách nhau 6 - 8 giờ. Liều duy trì: 400 - 600 mg/ngày (tối đa 600 mg/ngày).

Uống viên giải phóng kéo dài:

Trẻ ≥ 1 tuổi và < 45 kg: Đầu tiên: 10 - 14 mg/kg, 1 lần/ngày (tối đa 300 mg/ngày); liều duy trì tới 20 mg/kg/ngày (tối đa 600 mg/ngày).

Trẻ em > 45 kg và người lớn: Liều đầu tiên: 300 - 400 mg, 1 lần/ngày; liều duy trì là 400 - 600 mg, 1 lần/ngày (tối đa 600 mg/ngày).

Điều chỉnh liều sau khi đo nồng độ theophylin huyết thanh:

Hen: Giới hạn bình thường: Trẻ em: 5 - 10 microgam/ml, người lớn: 5 - 15 microgam/ml; duy trì liều nếu đáp ứng tốt. Kiểm tra lại nồng độ theophylin huyết thanh cách 24 giờ (đối với liều tĩnh mạch cấp) hoặc 6 tới 12 tháng (liều uống). Nếu nồng độ theophylin huyết thanh ≥ 15 microgam/ml, điều chỉnh giảm khoảng 10% liều dùng.

Chú ý: Kiểm tra lại nồng độ theophylin huyết thanh sau uống thuốc 3 ngày hoặc sau tiêm tĩnh mạch 12 giờ (trẻ em), 24 giờ (người lớn). Bệnh nhân duy trì liều uống có thể phải đánh giá lại cứ sau khoảng 6 - 10 tháng dùng thuốc.

Điều chỉnh liều ở người suy gan:

Độ thanh thải của thuốc có thể giảm 50% hoặc nhiều hơn ở những bệnh nhân xơ gan, viêm gan cấp, ứ mật. Phải chú ý theo dõi nồng độ thuốc trong huyết thanh để giảm liều thích hợp.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp theophylin với conivaptan, deferasirox, lobenguan I 123.

Theophylin làm tăng thải trừ lithi và có thể làm giảm hiệu lực điều trị của lithi. Khi dùng đồng thời với theophylin có thể phải dùng liều lithi cao hơn.

Theophylin có thể biểu lộ độc tính hiệp đồng với ephedrin và những thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm khác và khi dùng đồng thời, những thuốc này có thể làm cho người bệnh càng dễ có loạn nhịp tim.

Cimetidin, liều cao alopurinol, thuốc tránh thai uống, propranolol, ciprofloxacin, erythromycin, fluvoxamin và troleandomycin, disulfiram có thể làm tăng nồng độ theophylin huyết thanh do làm giảm độ thanh thải theophylin.

Rifampicin có thể làm giảm nồng độ theophylin huyết thanh do làm tăng độ thanh thải theophylin ở gan.

Việc dùng đồng thời theophylin với phenytoin, carbamazepin hoặc barbiturat có thể dẫn đến giảm nồng độ trong huyết thanh của một hoặc của cả hai thuốc do làm tăng chuyển hóa ở gan.

Methotrexat có thể làm giảm độ thanh thải theophylin, cần theo dõi nồng độ theophylin huyết tương ở người bệnh dùng theophylin đồng thời với methotrexat.

Độ thanh thải của theophylin có thể giảm do tương tác với các thuốc như alopurinol, một vài thuốc chống loạn nhịp, cimetidin, disulfiram, fluvoxamin, interferon alpha, thuốc kháng khuẩn nhóm macrolid và quinolon, thuốc tránh thai uống, tiabendazol và viloxazin. Liều của theophylin có thể phải giảm.

Phenytoin và một vài thuốc chống động kinh khác, ritonavir, rifampicin và sulfinpyrazon có thể làm tăng thanh thải theophylin, đòi hỏi điều chỉnh liều theophylin cho thích hợp.

Các xanthin có thể gây hạ kali huyết trầm trọng do hạ oxi huyết hoặc hết hợp với thuốc chủ vận beta$_2$, corticosteroid, thuốc lợi tiểu.

Độc tính hiệp đồng khi dùng theophylin cùng halothan hoặc ketamin, và theophylin có thể đối kháng tác dụng với adenosin và cạnh tranh thuốc chẹn thần kinh cơ.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén theophylin khan được bảo quản trong đồ dựng kín, nơi khô ráo, ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C.

Thuốc tiêm theophylin được bảo quản ở nhiệt độ 25 ^{o}C và tránh đông băng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngộ độc theophylin có nhiều khả năng xảy ra nhất khi nồng độ theophylin huyết thanh vượt quá 20 microgam/ml. Chán ăn, buồn nôn và thỉnh thoảng nôn, tiêu chảy, mất ngủ, kích thích, bồn chồn và đau đầu thường xảy ra. Những triệu chứng phân biệt về ngộ độc theophylin có thể gồm hành vi hưng cảm kích động, nôn thường xuyên, khát cực độ, sốt nhẹ, ù tai, đánh trống ngực và loạn nhịp. Co giật có thể xảy ra mà không có những triệu chứng báo trước khác về ngộ độc và thường dẫn đến tử vong. Việc tiêm tĩnh mạch aminophylin cho người bệnh đã dùng theophylin uống có thể gây loạn nhịp chết người.

Xử trí: Nếu co giật không xảy ra khi bị quá liều cấp tính, phải loại thuốc khỏi dạ dày ngay bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày, sau đó cho uống than hoạt và thuốc tẩy. Khi người bệnh hôn mê, co giật, hoặc không có phản xạ hầu, có thể rửa dạ dày nếu người bệnh được đặt một ống nội khí quản để tránh hít sặc dịch dạ dày vào đường

hô hấp. Khi người bệnh đang trong cơn co giật, trước hết phải làm thông thoáng đường thở và cho thở oxygen, có thể điều trị cơn co giật bằng cách tiêm tĩnh mạch diazepam 0,1 - 0,3 mg/kg, tối đa đến 10 mg.

Cần phục hồi cân bằng nước và điện giải. Trong những tình huống đe dọa sự sống, có thể dùng phenothiazin đối với sốt cao khó chữa và propranolol đối với chứng tim đập quá nhanh. Nói chung, theophylin được chuyển hóa nhanh và không cần thẩm tách máu. Ở người có suy tim sung huyết hoặc bệnh gan, thẩm tách máu có thể làm tăng thanh thải theophylin gấp 2 lần.

Thông tin qui chế

Theophylin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Theophylin 200.

THIAMAZOL

Tên chung quốc tế: Thiamazole.

Mã ATC: H03BB02.

Loại thuốc: Thuốc kháng giáp, dẫn chất thioimidazol.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg, 10 mg và 20 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Thiamazol là một thuốc kháng giáp tổng hợp, dẫn chất thioimidazol có tác dụng ức chế quá trình tổng hợp hormon tuyến giáp bằng cách làm thay đổi phản ứng kết hợp iodid đã được oxy hóa vào gốc tyrosin của phân tử thyroglobulin và phản ứng cặp đôi phân tử iodotyrosin thành iodothyronin. Ngoài ra, thiamazol còn ức chế enzym peroxydase của tuyến giáp dẫn đến ngăn cản sự oxy hóa iodid và iodtyrosin thành dạng có hoạt tính. Thiamazol không ức chế tác dụng của hormon tuyến giáp đã hình thành trong tuyến giáp hoặc có trong tuần hoàn, không ức chế giải phóng hormon tuyến giáp, cũng không ảnh hưởng đến hiệu quả của hormon tuyến giáp đưa từ ngoài vào. Do đó, thiamazol không có tác dụng trong điều trị nhiễm độc giáp do dùng quá liều hormon tuyến giáp.

Trong trường hợp tuyến giáp đã có một nồng độ iod tương đối cao (do dùng iod từ trước hoặc do dùng iod phóng xạ trong chẩn đoán) cơ thể sẽ đáp ứng chậm với thiamazol.

Thiamazol không chữa được nguyên nhân gây ra cường giáp và thường không được dùng kéo dài để điều trị cường giáp.

Nếu dùng thiamazol liều quá cao và thời gian dùng quá dài dễ gây thiểu năng giáp. Nồng độ hormon tuyến giáp giảm làm cho tuyến yên tăng tiết TSH (thyreo-stimulating hormone). TSH kích thích lại sự phát triển tuyến giáp, có thể gây ra bướu giáp. Để tránh hiện tượng này, khi chức năng tuyến giáp đã trở về bình thường, phải dùng liều thấp vừa phải, để chỉ ức chế sự sản xuất hormon tuyến giáp ở một mức độ nhất định, hoặc kết hợp dùng hormon tuyến giáp tổng hợp như levothyroxin, để tuyến yên không tăng tiết TSH.

Khác với thuốc kháng giáp thuộc dẫn chất thiouracil (benzylthiouracil, propylthiouracil, methylthiouracil), thiamazol không ức chế sự khử iod ở ngoại vi của thyroxin thành triiodothyronin (tác dụng của triiodothyronin mạnh hơn nhiều so với thyroxin). Do đó, trong điều trị cơn nhiễm độc giáp, propylthiouracil thường được ưa dùng hơn.

Tính theo trọng lượng, thiamazol mạnh hơn benzylthiouracil và propylthiouracil (gấp 10 lần). Trong một nghiên cứu, nồng độ thyroxin và triiodothyronin trong máu giảm có ý nghĩa sau 5 ngày dùng thiamazol 40 mg mỗi ngày. Tác dụng tối đa đạt được sau 4 - 7 tuần.

Dược động học

Thiamazol hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa sau khi uống. Nếu uống cùng với thức ăn, không tiên đoán được hấp thu. Sinh khả dụng đạt 93%. Đặt trực tràng, thuốc hấp thu như khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ sau khi uống. Cho người khỏe mạnh uống 60 mg thiamazol, nồng độ đỉnh đạt được là 1,18 microgam/ml.

Thiamazol tập trung nhiều vào tuyến giáp. Thể tích phân bố 0,6 lít/kg. Thuốc liên kết với protein trong huyết tương không đáng kể. Thiamazol qua được hàng rào nhau thai và tiết được vào sữa mẹ với nồng độ gần bằng nồng độ trong huyết tương của mẹ. Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan. Chưa phát hiện được các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Nửa đời thải trừ của thiamazol khoảng 3 - 6 giờ. Khi suy gan, nửa đời thải trừ có thể kéo dài. Thuốc được thải trừ trong nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hoá, chỉ có dưới 10% ở dạng thuốc không biến đổi.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng nhiễm độc giáp (kể cả bệnh Graves-Basedow).

Điều trị trước khi phẫu thuật tuyến giáp do cường giáp để đề phòng cơn nhiễm độc giáp có thể xảy ra.

Điều trị bổ trợ trước và trong khi điều trị iod phóng xạ (^{131}I).

Điều trị cơn nhiễm độc giáp (nhưng propylthiouracil thường được chỉ định hơn) trước khi dùng muối iod. Thường dùng đồng thời với một thuốc chẹn beta giao cảm như propranolol, đặc biệt khi có các triệu chứng tim mạch (ví dụ nhịp tim nhanh).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Suy gan nặng.

Người đang có các bệnh nặng về máu (suy tủy, mất bạch cầu hạt).

Phụ nữ đang cho con bú.

Thận trọng

Phải có bác sĩ chuyên khoa chỉ định điều trị. Trong quá trình điều trị, đặc biệt trong những tháng đầu, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận. Nếu người bệnh xuất hiện triệu chứng: Viêm họng, phát ban trên da, sốt, rét run, đau đầu hoặc mệt mỏi toàn thân cần theo dõi số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu vì có thể xảy ra thoái hóa bạch cầu hạt, suy tủy, nhất là người bệnh cao tuổi hoặc dùng liều từ 40 mg/ngày trở lên. Xét nghiệm này cần được thực hiện trước khi điều trị và hàng tuần trong 6 tháng đầu điều trị. Khi xuất hiện thoái hóa bạch cầu hạt, suy tủy, sốt, viêm da tróc vảy, suy giảm chức năng gan, cần phải ngừng thuốc và sử dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng cho bệnh nhân.

Theo dõi thời gian prothrombin trước và trong quá trình điều trị nếu thấy xuất huyết, đặc biệt là trước phẫu thuật.

Thời kỳ mang thai

Thiamazol đi qua nhau thai, nên có thể gây hại cho thai nhi (bướu cổ, giảm năng giáp, một số dị tật bẩm sinh), nhưng nguy cơ thực sự thường thấp, đặc biệt khi dùng liều thấp.

Cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ giữa điều trị và không điều trị. Trong trường hợp phải điều trị, propylthiouracil thường được chọn dùng hơn, vì thuốc qua nhau thai ít hơn thiamazol. Khi dùng thiamazol, phải dùng liều thấp nhất có hiệu lực để duy trì chức năng giáp của người mẹ ở mức cao trong giới hạn bình thường của người mang thai bình thường, đặc biệt trong 3 tháng cuối thai kỳ.

Giảm năng giáp và bướu cổ ở thai nhi thường xảy ra khi dùng thuốc kháng giáp tới gần ngày sinh, vì tuyến giáp thai nhi chưa sản xuất hormon giáp cho tới tuần thứ 11 hoặc 12 thai kỳ. Tăng năng

giáp có thể giảm ở người mẹ khi thai tiến triển, nên ở một số người có thể giảm liều thiamazol, có khi ngừng điều trị trong 2 - 3 tuần trước khi đẻ.

Hormon giáp qua nhau thai rất ít, nên ít có khả năng bảo vệ cho thai nhi. Không nên dùng các hormon giáp trong khi mang thai, vì thuốc có thể che lấp các dấu hiệu thoái lui của cường giáp, và tránh được tăng liều thiamazol một cách vô ích, gây thêm tác hại cho mẹ và thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Thiamazol vào được sữa mẹ, gây tai biến cho trẻ. Nồng độ thuốc trong huyết tương và sữa mẹ gần bằng nhau; vì vậy, không cho con bú khi mẹ dùng thiamazol.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tai biến xảy ra phụ thuộc vào liều dùng, đa số các trường hợp là mất bạch cầu hạt, thường xảy ra trong 4 - 8 tuần đầu tiên và hiếm xảy ra sau 4 tháng điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Giảm bạch cầu thường nhẹ ở 12% người lớn và 25% trẻ em. Nhưng khoảng 10% người bệnh cường giáp không điều trị, bạch cầu thường cũng giảm còn dưới 4 000/mm^3.

Da: Ban da, ngứa, rụng tóc (3 - 5%).

Toàn thân: Nhức đầu, sốt vừa và thoáng qua.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Mất bạch cầu hạt (0,4%) biểu hiện là sốt nặng, ớn lạnh, viêm họng hoặc nhiễm khuẩn khác, ho, đau miệng, giọng khàn. Thường xảy ra nhiều hơn nếu là người bệnh cao tuổi hoặc dùng liều từ 40 mg/ngày trở lên.

Tim mạch: Viêm mạch, nhịp tim nhanh.

Cơ khớp: Đau khớp, viêm khớp, đau cơ.

Thần kinh ngoại vi: Viêm dây thần kinh ngoại biên.

Tiêu hóa: Mất vị giác, buồn nôn, nôn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Suy tủy, mất bạch cầu hạt; giảm tiểu cầu, giảm prothrombin huyết, biểu hiện bằng xuất huyết, bầm tím da, phân đen, có máu trong nước tiểu hoặc phân, các chấm đỏ trên da.

Gan: Vàng da ứ mật, viêm gan, hoại tử gan.

Thận: Viêm thận.

Phổi: Viêm phổi kẽ.

Chuyển hóa: Dùng lâu có thể sinh ra giảm năng giáp, tăng thể tích bướu giáp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phát ban, ngứa, thường ở dạng dát sần, thường mất đi trong quá trình điều trị, hoặc ngừng thuốc nếu thấy phát ban nặng.

Khi người bệnh thấy đau họng, nhiễm khuẩn, ban da, sốt, ớn lạnh, phải đến thầy thuốc kiểm tra huyết học. Nếu thấy mất bạch cầu hạt, suy tủy, phải ngừng điều trị, chăm sóc, điều trị triệu chứng và có thể phải truyền máu.

Nếu thấy các dấu hiệu độc với gan như vàng da ứ mật, hoại tử gan, phải ngừng thuốc. Tuy rất hiếm, nhưng đã thấy có trường hợp tử vong. Vàng da có thể kéo dài trên 10 tuần sau khi ngừng thiamazol.

Trong trường hợp các triệu chứng về tim mạch của nhiễm độc giáp nổi trội, đặc biệt là nhịp tim nhanh, cần phối hợp dùng thuốc chẹn beta như propranolol, atenolol.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc không chữa khỏi nguyên nhân gây cường giáp. Tùy theo mức độ nặng của bệnh cường giáp mà chọn liều dùng thích hợp. Đối với người lớn, liều uống hàng ngày 15 - 60 mg, được chia đều làm 3 lần, mỗi lần cách nhau 8 giờ. Thuốc có thể uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần, hiệu quả có thể kém, nhưng ở một số người, tác dụng phụ ít hơn và người bệnh dễ chấp nhận hơn.

Phải ngừng thiamazol 2 - 4 ngày trước khi dùng liệu pháp iod phóng xạ để tránh ảnh hưởng đến liệu pháp này. Nếu cần có thể tiếp tục cho lại thiamazol 3 - 7 ngày sau, cho tới khi liệu pháp iod phóng xạ phát huy tác dụng.

Thời gian dùng thuốc để đạt được bệnh thoái lui phải lâu dài, thường dao động từ 6 tháng đến 1 - 2 năm.

Liều lượng:

Người lớn và thiếu niên:

Cường giáp:

Liều ban đầu: Cường giáp nhẹ: Uống ngày 15 mg, chia đều làm 3 lần, cách nhau 8 giờ.

Cường giáp vừa: Uống ngày 30 - 40 mg, chia đều làm 3 lần, cách nhau 8 giờ.

Cường giáp nặng: Uống ngày 60 mg, chia đều làm 3 lần, cách nhau 8 giờ.

Liều duy trì: Uống ngày 5 - 15 mg, chia làm 3 lần, cách nhau 8 giờ.

Triệu chứng cường giáp thường đỡ trong vòng 1 - 3 tuần và hết trong vòng 1 - 2 tháng khi dùng liều ban đầu. Khi đã đạt được tình trạng bình giáp, giảm liều dần tới liều duy trì (ngày 5 - 15 mg).

Do nguy cơ cao bị mất bạch cầu hạt với liều lớn 40 mg mỗi ngày, nên dùng liều thấp hơn 30 mg/ngày mỗi khi có thể.

Cơn nhiễm độc giáp: Uống 15 - 20 mg, cứ 4 giờ một lần trong ngày đầu, kèm theo các biện pháp điều trị khác. Liều được điều chỉnh tùy theo đáp ứng của người bệnh.

Trẻ em:

Cường giáp: Liều ban đầu: Uống ngày 0,4 mg/kg (400 microgam/kg), chia đều làm 3 lần.

Liều duy trì: Uống ngày 0,2 mg/kg (200 microgam/kg) chia đều làm 3 lần, cách nhau 8 giờ.

Tương tác thuốc

Với aminophylin, oxtriphylin hoặc theophylin: Khi cường giáp, sự chuyển hóa các thuốc này tăng. Dùng thiamazol, nếu tuyến giáp trở về bình thường, cần giảm liều các thuốc này.

Với amiodaron, iodoglycerol, iod hoặc kali iodid: Các thuốc có iod làm giảm đáp ứng của cơ thể với thiamazol, vì vậy, phải dùng liều thiamazol tăng (amiodaron có 37% iod).

Với thuốc chống đông dẫn chất coumarin hoặc indandion: Thiamazol có thể làm giảm prothrombin huyết, nên tác dụng của các thuốc chống đông uống tăng lên. Do đó, cần điều chỉnh liều thuốc chống đông dựa vào thời gian prothrombin.

Với thuốc chẹn beta, glycosid tim: Cường giáp làm tăng chuyển hóa và thải trừ thuốc chẹn beta hoặc glycosid tim, cần giảm liều các thuốc này khi tuyến giáp người bệnh trở về bình thường do dùng thiamazol.

Với muối iod phóng xạ ^{131}I: Thiamazol làm giảm thu nạp ^{131}I vào tuyến giáp. Nếu ngừng thiamazol đột ngột, thì sau khoảng 5 ngày, sự thu nạp ^{131}I sẽ tăng trở lại.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén thiamazol được để trong đồ bao gói kín, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 ^oC, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Dùng quá liều thiamazol sẽ gây ra rất nhiều tai biến như phần tác dụng không mong muốn đã nêu, nhưng mức độ nặng hơn. Biểu hiện thường thấy là buồn nôn, nôn, đau thượng vị, nhức đầu, sốt, đau khớp, ngứa, phù, giảm các huyết cầu. Nhưng nghiêm trọng nhất là suy tủy, mất bạch cầu hạt. Trong một số trường hợp quá liều thiamizol có thể gặp: Viêm da tróc vảy, viêm gan, kích thích thần kinh hoặc trầm cảm.

Nếu vừa mới uống thuốc quá liều, phải gây nôn hoặc rửa dạ dày. Nếu người bệnh hôn mê, lên cơn co giật hoặc không có phản xạ

nôn, có thể rửa dạ dày sau khi đã đặt ống nội khí quản có bóng căng để tránh hít phải các chất chứa trong dạ dày. Cần chăm sóc y tế, điều trị triệu chứng, có thể phải dùng kháng sinh hoặc corticoid, truyền máu nếu suy tủy và giảm bạch cầu nặng.

Thông tin quy chế

Thiamazol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Metizol; Onandis; Thyrozol.

THIAMIN
(Vitamin B_1)

Tên chung quốc tế: Thiamine.

Mã ATC: A11DA01.

Loại thuốc: Vitamin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 300 mg.

Ống tiêm chứa thiamin dạng muối hydroclorid: 50 mg/1 ml, 100 mg/2 ml. Mỗi ống còn có natri clorid và nước cất tiêm, pH 3,5 - 4,2.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Thiamin là một vitamin tan trong nước, thuộc nhóm B.

Thiamin kết hợp với adenosin triphosphat (ATP) trong gan, thận và bạch cầu tạo thành dạng thiamin diphosphat (thiamin pyrophosphat) có hoạt tính sinh lý. Thiamin diphosphat là coenzym chuyển hóa carbohydrat làm nhiệm vụ khử carboxyl của các alpha-cetoacid như pyruvat và alpha-cetoglutarat và trong việc sử dụng pentose trong chu trình hexose monophosphat.

Thiamin thường được dùng dưới dạng muối hydroclorid hoặc nitrat, ngoài ra còn dùng dạng muối decamsylat, disulfid, monophosphat hoặc pyrophosphat (cocarboxylase). Những dạng kết hợp khác được coi như vitamin B_1 có hoạt tính cũng có thể được dùng thay thế thiamin như benfotiamin, cycotiamin, octotiamin…

Lượng thiamin ăn vào hàng ngày cần 0,9 - 1,5 mg cho nam và 0,8 - 1,1 mg cho nữ khoẻ mạnh. Nhu cầu thiamin có liên quan trực tiếp với lượng dùng carbohydrat và tốc độ chuyển hóa. Điều này có ý nghĩa thực tiễn trong nuôi dưỡng người bệnh bằng đường tĩnh mạch và ở người bệnh có nguồn năng lượng calo lấy chủ yếu từ dextrose (glucose).

Khi thiếu hụt thiamin cũng như thiamin diphosphat, sự oxy hóa các alpha-cetoacid bị ảnh hưởng, do acid pyruvic không thể chuyển thành acetyl-CoA để tiếp tục vào con đường oxy hóa hiếu khí thông thường (chu trình Kreb), làm cho nồng độ acid pyruvic trong máu tăng lên và tiếp tục biến đổi thành acid lactic. Thêm vào đó, do giảm sự tạo thành NADH trong chu kỳ Kreb kích thích sự phân giải glucose kỵ khí và sinh ra acid lactic nhiều hơn. Vì vậy nhiễm độc acid lactic có thể xảy ra khi thiếu thiamin.

Thiếu hụt thiamin sẽ gây ra beriberi (bệnh tê phù). Thiếu hụt nhẹ biểu hiện trên hệ thần kinh (beriberi khô) như viêm dây thần kinh ngoại biên, rối loạn cảm giác các chi, có thể tăng hoặc mất cảm giác. Trương lực cơ giảm dần và có thể gây ra chứng bại chi hoặc liệt một chi nào đó. Thiếu hụt trầm trọng gây rối loạn nhân cách, trầm cảm, thiếu sáng kiến và trí nhớ kém như trong bệnh não Wernicke và nếu điều trị muộn gây loạn tâm thần Korsakoff.

Các triệu chứng tim mạch do thiếu hụt thiamin bao gồm khó thở khi gắng sức, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh và các rối loạn khác trên tim được biểu hiện bằng những thay đổi điện tâm đồ (chủ yếu sóng R thấp, sóng T đảo ngược và kéo dài đoạn Q - T) và bằng suy tim có cung lượng tim cao. Sự suy tim như vậy được gọi là "beriberi ướt"; phù tăng mạnh là do hậu quả của giảm protein huyết nếu dùng không đủ protein, hoặc của bệnh gan kết hợp với suy chức năng tâm thất.

Thiếu hụt thiamin có thể xảy ra do nhiều nguyên nhân như sau:

Tuy có sẵn trong thực phẩm nhưng do kém bền với nhiệt độ và ánh sáng nên quá trình bảo quản, chế biến không đúng sẽ làm giảm nhanh hàm lượng vitamin này.

Do nhu cầu tăng, nhưng cung cấp không đủ: Tuổi dậy thì, mang thai, cho con bú, ốm nặng, nghiện rượu, nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch.

Do giảm hấp thu: Ỉa chảy kéo dài, người cao tuổi.

Do mất nhiều vitamin này khi thẩm phân phúc mạc, thẩm phân thận nhân tạo.

Dược động học

Sự hấp thu thiamin trong ăn uống hàng ngày qua đường tiêu hóa là do sự vận chuyển tích cực phụ thuộc Na^+. Sau khi uống liều thấp, thiamin hydroclorid được hấp thu nhanh. Tuy nhiên khi nồng độ thiamin trong đường tiêu hóa cao thì sự khuếch tán thụ động cũng quan trọng, và tổng lượng hấp thu thuốc khi uống liều cao được giới hạn là 4 - 8 mg. Hấp thu qua đường tiêu hóa giảm khi người bệnh bị bệnh gan mạn tính, giảm hấp thu. Tốc độ hấp thu qua đường tiêu hóa sẽ giảm khi uống thuốc trong bữa ăn. Sau khi tiêm bắp, thiamin cũng được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Phân bố vào đa số các mô và sữa.

Ở người lớn, kho chứa thiamin ước tính 30 mg và khoảng 1 mg thiamin bị giáng hóa hoàn toàn mỗi ngày trong các mô, đây chính là lượng tối thiểu cần hàng ngày. Khi hấp thu ở mức thấp này, có rất ít hoặc không thấy thiamin thải trừ qua nước tiểu. Khi hấp thu vượt quá nhu cầu tối thiểu, các kho chứa thiamin ở các mô được bão hòa, lượng thải trừ qua nước tiểu cả dưới dạng phân tử thiamin nguyên vẹn và dạng đã chuyển hóa. Khi hấp thu thiamin tăng lên hơn nữa, thải trừ dưới dạng thiamin chưa biến đổi sẽ tăng hơn.

Chỉ định

Điều trị và phòng bệnh thiếu thiamin. Hội chứng Wernicke và hội chứng Korsakoff, viêm đa dây thần kinh do rượu, beriberi, bệnh tim mạch có nguồn gốc do dinh dưỡng ở người nghiện rượu mạn tính, phụ nữ mang thai, người có rối loạn đường tiêu hóa và những người nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch, thẩm phân màng bụng và thận nhân tạo.

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với thiamin và các thành phần khác của chế phẩm.

Thời kỳ mang thai

Không có nguy cơ nào được biết.

Khẩu phần ăn uống cần cho người mang thai là 1,5 mg thiamin. Thiamin được vận chuyển tích cực vào thai. Cũng như các vitamin nhóm B khác, nồng độ thiamin trong thai và trẻ sơ sinh cao hơn ở mẹ. Một nghiên cứu cho thấy thai có hội chứng nhiễm rượu (do mẹ nghiện rượu) phát triển rất chậm trong tử cung là do thiếu thiamin do rượu gây ra.

Thời kỳ cho con bú

Mẹ dùng thiamin vẫn tiếp tục cho con bú được.

Khẩu phần thiamin hàng ngày trong thời gian cho con bú là 1,6 mg. Nếu chế độ ăn của người cho con bú được cung cấp đầy đủ, thì không cần phải bổ sung thêm thiamin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của thiamin rất hiếm và thường theo kiểu dị ứng. Các phản ứng quá mẫn xảy ra chủ yếu khi tiêm.

Sốc quá mẫn chỉ xảy ra khi tiêm, và chỉ khi tiêm thiamin đơn độc; nếu dùng phối hợp với các vitamin B khác thì phản ứng không xảy

ra. Bình thường do thiamin tăng cường tác dụng của acetylcholin nên một số phản ứng da có thể coi như phản ứng dị ứng.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Toàn thân: Ra nhiều mồ hôi, sốc quá mẫn.
Tuần hoàn: Tăng huyết áp cấp.
Da: Ban da, ngứa, mày đay.
Hô hấp: Khó thở.
Phản ứng khác: Kích thích tại chỗ tiêm.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Thiamin thường được dùng theo đường uống. Nếu liều cao, nên chia thành các liều nhỏ dùng cùng với thức ăn để tăng hấp thu.
Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch khi rối loạn tiêu hóa (nôn nhiều) hoặc thiếu hụt thiamin nặng (suy tim do beriberi, hội chứng Wernicke). Nên hạn chế dùng đường tĩnh mạch vì có thể gặp sốc phản vệ; nếu dùng phải tiêm tĩnh mạch chậm trong 30 phút.
Liều dùng:
Người lớn:
Beriberi:
Nhẹ: liều có thể tới 30 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia làm 2 - 3 lần, uống hàng ngày
Nặng: liều có thể tới 100 mg/ngày, chia làm 3 lần, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.
Hội chứng Wernicke: Nên tiêm tĩnh mạch, liều đầu tiên: 100 mg. Thường các triệu chứng thần kinh đỡ trong vòng từ 1 - 6 giờ. Sau đó, hàng ngày tiêm 50 - 100 mg/ngày, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch cho đến khi bệnh nhân trở lại bình thường, được cân bằng bởi chế độ ăn. Đợt điều trị: 15 - 20 lần tiêm.
Nghiện rượu mạn kèm viêm đa dây thần kinh: Uống 40 mg/ngày.
Viêm đa dây thần kinh do thiếu thiamin ở người mang thai: 5 - 10 mg, uống hàng ngày, tiêm bắp nếu nôn nhiều.
Rối loạn chuyển hóa do thiếu enzym có tính di truyền có đáp ứng với thiamin: Uống 10 mg - 20 mg/ngày. Có thể tới 4 g/ngày chia thành nhiều lần.
Beriberi trẻ em:
Nhẹ: Liều có thể tới 50 mg, uống 1 lần hoặc chia làm 2 - 3 lần, uống hàng ngày trong 1 tháng.
Suy tim cấp hoặc trụy mạch cấp: 25 mg, tiêm bắp.
Thường các triệu chứng như viêm dây thần kinh, nhìn mờ, rối loạn vận động, phù nề, giảm nhịp tim sẽ đỡ nhanh trong vài giờ sau khi tiêm và mất hẳn sau vài ngày. Lú lẫn và rối loạn tâm thần sẽ đỡ chậm hơn hoặc không hồi phục nếu dây thần kinh bị tổn thương nặng.
Liệu pháp vitamin liều cao để điều trị các triệu chứng không do thiếu vitamin: Không có cơ sở khoa học.

Tương tác thuốc
Thiamin có thể tăng tác dụng của thuốc chẹn thần kinh cơ.

Độ ổn định và bảo quản
Tránh nóng và ánh sáng trực tiếp. Bảo quản ở nhiệt độ trong phòng, nơi khô mát.

Tương kỵ
Vitamin B_1 có thể trộn trong dung dịch tiêm cùng với vitamin B_6, và vitamin B_{12}, hoặc phối hợp trong viên nén, viên bao đường với các vitamin khác và các muối khoáng.

Thông tin qui chế
Thiamin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Agivitamin B1; Bvit 1; Codu-Vitamin B1 250; Cophavita B1; Franvit B1; NeuroBPlus-B1; pms-Bvit1; TabvitaminB1; Thiamin B1; Vinberi; Vitabon B1; Vitamin B1; Thiajects 100.

THIOGUANIN

Tên chung quốc tế: Thioguanine.

Mã ATC: L01BB03.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư loại chống chuyển hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 40 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Thioguanin là thuốc chống ung thư loại chống chuyển hóa có tác dụng và chỉ định tương tự mercaptopurin. Thioguanin được sử dụng như là một thành phần chính của phác đồ đa hóa trị liệu bệnh bạch cầu cấp dòng tủy ở người lớn và trẻ em.
Thioguanin trong tế bào nhanh chóng chuyển hóa thành ribonucleotid nội bào, dẫn tới ngăn chặn việc tổng hợp và sử dụng nucleotid nhân purin. Ribonucleotid được biến đổi từ thioguanin kết hợp chặt chẽ với DNA và RNA, gây độc tế bào. Có sự kháng chéo giữa thioguanin với mercaptopurin. Thioguanin còn có một số tác dụng ức chế miễn dịch.
Dược động học
Thioguanin được hấp thu không hoàn toàn qua đường tiêu hóa và thay đổi giữa các cá thể, lượng hấp thu khoảng 14 - 16%, trung bình khoảng 30% liều uống. Sau khi uống một liều đơn thioguanin ^{35}S gắn phóng xạ, tổng lượng hoạt tính phóng xạ trong huyết tương cao nhất đạt được 8 giờ sau khi uống và giảm đi chậm. Thioguanin ở dạng không đổi chỉ chiếm một phần nhỏ tổng lượng thuốc trong huyết tương. Do các chất đối vận purin tham gia nhanh vào con đường đồng hóa và dị hóa, nồng độ thuốc đo được trong máu thực tế gồm nhiều hợp chất và tầm quan trọng của nồng độ đo được trong máu vẫn còn là câu hỏi.
Thioguanin vào trong tế bào kết hợp chặt chẽ với DNA và RNA của tế bào tủy xương. Sau khi tiêm tĩnh mạch thioguanin gắn phóng xạ liều đơn cho thấy lượng thioguanin kết hợp với DNA rất nhỏ, nhưng sau 5 ngày dùng liều hàng ngày, thioguanin thay thế guanin trong DNA khoảng 50 - 100%. Các nghiên cứu về phân bố thioguanin trong mô ở động vật và tính thấm vào hệ TKTW của mercaptopurin thấp có thể dự đoán rằng nồng độ thioguanin trong dịch não tủy không đạt nồng độ điều trị. Thuốc qua được hàng rào nhau thai. Cho đến nay chưa được biết thioguanin và chất chuyển hóa có phân bố vào trong sữa hay không.
Thioguanin được chuyển hóa nhanh qua gan và các mô khác, phần lớn bị chuyển hóa thành dẫn chất methyl hóa 2-amino-6-methylthiopurin, là chất có tính kháng khối u và độc tính yếu hơn thioguanin. Có rất ít thioguanin ở dạng không đổi trong máu nhưng nửa đời thải trừ của nucleotid trong mô kéo dài. Thioguanin bị bất hoạt bởi phản ứng methyl hóa thành aminomethylthiopurin, một lượng nhỏ bị khử amin thành thioxanthin và oxy hóa bởi xanthin oxydase thành acid thiouric, nhưng sự oxy hóa không phụ thuộc vào tác dụng của xanthin oxydase. Sulfat vô cơ cũng được tạo thành do chuyển hóa của các dẫn chất methyl hóa.
Thioguanin được bài tiết vào trong nước tiểu gần như hoàn toàn dưới dạng chất chuyển hóa. Chỉ có một lượng không đáng kể được bài tiết vào nước tiểu ở dạng không đổi. Do thioguanin vào trong tế bào được biến đổi nhanh chóng thành ribonucleotid nội bào có hoạt tính độc tế bào với nửa đời thải trừ kéo dài nên không thể giảm độc tính của thuốc bằng lọc máu ngoài thận.

Chỉ định

Điều trị bệnh bạch cầu cấp tính dòng tủy: Thioguanin thường được phối hợp với daunorubicin và cytarabin trong phác đồ đa hóa trị liệu. Ngoài ra còn dùng điều trị một số bệnh ác tính khác như bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, bệnh bạch cầu mạn tính dòng lympho, bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy, u lympho Hodgkin, đa u tủy.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử kháng thioguanin hoặc kháng mercaptopurin, quá mẫn với thioguanin và bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Thioguanin là chất độc, có khả năng sinh ung thư và dị tật thai nhi, do đó thận trọng trong sử dụng và bảo quản thuốc.

Không sử dụng điều trị duy trì hoặc dài hạn do nguy cơ cao có độc tính với gan phối hợp với tổn thương nội mạch, tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Nguy cơ cao ở trẻ em, đặc biệt là trẻ trai điều trị kéo dài. Nguy cơ ức chế gây giảm sản tủy thường liên quan đến liều.

Thời kỳ mang thai

Do thioguanin có khả năng gây đột biến gen và quái thai, thuốc có thể gây độc cho thai nhi nếu người mẹ uống trong thời kỳ mang thai. Không dùng thioguanin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Cho đến nay, chưa rõ thông tin thioguanin có phân bố vào sữa mẹ hay không. Do khả năng sinh ung thư của thioguanin, do đó cần cân nhắc việc ngừng cho con bú hay ngừng thuốc, tùy thuộc vào mức quan trọng của việc dùng thuốc cho người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chưa có thông tin về tỷ lệ ADR do thioguanin. ADR hay gặp nhất là ức chế tủy xương. Phác đồ điều trị tấn công bệnh bạch cầu cấp dòng tủy thường cần phải phối hợp hóa trị liệu với liều đủ làm giảm sản tủy. Do đó đến giai đoạn duy trì vẫn còn ảnh hưởng bởi phác đồ đa trị liệu và gây ra ức chế tủy, giảm các dòng tế bào máu thấy ở hầu hết các bệnh nhân.

Tăng acid uric máu cũng thường gặp khi điều trị thioguanin do hậu quả của ly giải tế bào nhanh thường đi kèm với tác dụng chống ung thư. Có thể hạn chế ADR này bằng cách tăng bù nước, kiềm hóa nước tiểu và dự phòng bằng thuốc ức chế xanthin oxydase như alopurinol. Khác với mercaptopurin và azathioprin, thioguanin có thể tiếp tục điều trị liều thông thường khi có dùng alopurinol phối hợp để ức chế hình thành acid uric.

Các ADR ít gặp hơn là nôn, buồn nôn, chán ăn, viêm miệng, tiêu chảy, đau đầu. Có trường hợp bị hoại tử ruột và loét thủng ruột khi dùng đa hóa trị liệu có thioguanin.

Độc tính với gan liên quan tới tổn thương nội mạch khi dùng thioguanin để điều trị duy trì hoặc điều trị kéo dài, có thể gặp trong điều trị ngắn hạn. Biểu hiện bằng nghẽn tĩnh mạch gan (tăng bilirubin máu, gan to đàn hồi, tăng cân do ứ dịch và cổ trướng) hoặc tăng áp lực tĩnh mạch cửa (lách to, giảm tiểu cầu, giãn tĩnh mạch thực quản). Có thể có tăng transaminase, phosphatase kiềm, gama glutamyl transferase, vàng da. Hình ảnh tổn thương mô học là xơ khoảng cửa, nốt phì đại do tái tạo tế bào gan, xơ hóa ngoài khoảng cửa.

Một số ít trường hợp có hoại tử trung tâm thùy gan khi điều trị thioguanin liều cao, phối hợp với các hóa chất khác, nghiện rượu hoặc uống thuốc tránh thai.

Biểu hiện ADR ở da: Đỏ da, nhạy cảm ánh sáng, vàng da hoặc mắt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Liều và khoảng cách các liều phải hiệu chỉnh nếu có biểu hiện giảm sản tủy.

Thioguanin có thể có tác dụng huyết học chậm và biểu hiện giảm các thành phần máu ngoại biên biểu hiện sau khi ngừng thuốc vài ngày, cần ngừng thuốc tạm thời nếu có biểu hiện giảm nhanh và nhiều về số lượng bạch cầu, tiểu cầu và hemoglobin máu hoặc biểu hiện ức chế tủy xương ở mức bất thường, trừ khi giảm sản tủy là mục đích điều trị lựa chọn. Khi bạch cầu hoặc tiểu cầu duy trì ở mức chấp nhận được trong 2 - 3 ngày hoặc tăng lên, có thể tiếp tục dùng thioguanin.

Nếu có biểu hiện độc tính với gan phải ngừng thuốc tạm thời hoặc hoàn toàn.

Cần theo dõi các chỉ số về chức năng gan hàng tuần trong thời gian đầu điều trị và hàng tháng trong thời kỳ sau. Tần xuất xét nghiệm chức năng gan cao hơn ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh gan hoặc những bệnh nhân điều trị thioguanin có phối hợp với các thuốc độc tính với gan khác.

Cần khuyên bệnh nhân ngừng thuốc ngay nếu thấy vàng da.

Liều lượng và cách dùng

Thioguanin được dùng đường uống, nên uống vào lúc đói, khoảng thời gian giữa hai bữa ăn.

Để thu được hiệu quả điều trị tối ưu và ADR ít nhất, liều lượng thioguanin cần dựa trên đáp ứng lâm sàng và huyết học cũng như sự dung nạp của bệnh nhân. Kiểm tra sự thiếu hụt thiopurin methyltransferase của bệnh nhân cần được làm trước khi bắt đầu điều trị bằng thioguanin, do những bệnh nhân thiếu hụt enzym này nhạy cảm với tác dụng ức chế tủy xương của thioguanin. Giảm liều nếu bệnh nhân có thiếu hụt thiopurin methyltransferase để tránh những độc tính trầm trọng về huyết học.

Không dùng liều thấp duy trì hoặc điều trị dài hạn, thay vào đó là dùng liều cao hơn và thời gian trị liệu ngắn. Nếu dùng dài ngày có nguy cơ cao độc với gan phối hợp tổn thương nội mạch.

Khuyến cáo chỉ những thầy thuốc có kiến thức về nguy cơ gây độc của thioguanin và hiểu biết về bệnh bạch cầu cấp dòng tủy mới chỉ định điều trị thioguanin cho bệnh nhân.

Trẻ nhỏ < 3 tuổi: Phối hợp với các thuốc khác điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, liều thioguanin 3,3 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần uống, thời gian điều trị 4 ngày.

Trẻ em và người lớn: Đơn trị liệu bệnh bạch cầu cấp dòng tủy 2 - 3 mg/kg/ngày, uống 1 lần/ngày, gần mức 20 mg nhất.

Điều trị tấn công ở bệnh nhân bệnh bạch cầu cấp: 75 - 200 mg/m^2/ngày, chia làm 1 - 2 lần uống trong 5 - 7 ngày hoặc đến khi triệu chứng thuyên giảm.

Liều ở bệnh nhân suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều.

Ở bệnh nhân suy chức năng gan nên ngừng điều trị nếu có các biểu hiện sau: Tăng cao hơn transaminase, phosphatase kiềm, bilirubin; viêm gan nhiễm độc; ứ mật; vàng da; hội chứng nghẽn tĩnh mạch gan; biểu hiện tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp: Tránh sử dụng phối hợp thioguanin với BCG, clozapin, leuflunomid, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus dạng bôi da, vắc xin sống.

Thực nghiệm cho thấy các dẫn chất aminosalicylic (olsalazin, mesalazin, sulfasalazin) có thể ức chế thiopurin methyltransferase. Sự thiếu hụt hoặc ức chế thiopurin methyltransferase có thể làm tăng độc tính với gan do thioguanin. Khi uống đồng thời thioguanin và dẫn chất aminosalicylic có thể dẫn tới đợt kịch phát ức chế tủy xương.

Điều trị đồng thời thioguanin và busulfan kéo dài có thể làm tăng độc tính với gan (tăng nồng độ các enzym gan và phì đại dạng nốt tái tạo tế bào gan), giãn tĩnh mạch thực quản, giãn tĩnh mạch cửa.

Tăng tác dụng/độc tính: Thioguanin có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của clozapin, leuflunomid natalizumab, vắc xin sống. Nồng

độ/tác dụng của thioguanin có thể bị tăng lên nếu dùng phối hợp với các dẫn chất 5-ASA, denosumab, pimecrolimus, roflumilast, tacrolimus dạng bôi da, trastuzumab.
Giảm tác dụng: Thioguanin có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của vắc xin bất hoạt, BCG, Test da với coccidioidin, sipuleucel-T. Nồng độ/tác dụng của thioguanin có thể bị giảm đi nếu dùng phối hợp với *echinacea.*
Tương tác với thức ăn/rượu: Hấp thu thioguanin sẽ tăng lên nếu uống thuốc trong khoảng thời gian giữa các bữa ăn. Tránh uống rượu trong thời gian dùng thuốc vì có thể làm tăng độc tính với gan.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ 15 - 25 ^{o}C.

Quá liều và xử trí
Biểu hiện quá liều thioguanin có thể ngay lập tức (buồn nôn, nôn, mệt mỏi, hạ huyết áp, vã mồ hôi) hoặc muộn hơn (ức chế tủy xương, tăng nitơ máu). Ngộ độc cấp có thể xảy ra trong trường hợp uống liều đơn thioguanin 2 - 3 mg/kg (liều điều trị).
Chưa có phương pháp giải độc đặc hiệu quá liều thioguanin. Nếu có biểu hiện độc tính trong quá trình điều trị bằng thioguanin cần ngừng thuốc ngay. Các điều trị triệu chứng hỗ trợ trường hợp độc tính với hệ tạo máu bao gồm truyền tiểu cầu nếu có xuất huyết, truyền bạch cầu hạt và chống nhiễm trùng nếu nhiễm trùng máu. Nếu quá liều thioguanin cấp có thể gây nôn. Do thioguanin nhanh chóng kết hợp trong tế bào thành chất chuyển hóa có hoạt tính và nửa đời thải trừ kéo dài, nên lọc máu ngoài thận có rất ít hiệu quả.

THIOPENTAL

Tên chung quốc tế: Thiopental.

Mã ATC: N01AF03, N05CA19.

Loại thuốc: Thuốc mê đường tĩnh mạch.

Dạng thuốc và hàm lượng
Lọ hoặc chai chứa bột đông khô 0,5 g; 1 g; 2,5 g; 5 g kèm một ống hoặc chai nước cất vô khuẩn (20 ml, 40 ml, 100 ml hoặc 200 ml) để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Thiopental là một thiobarbiturat tiêm tĩnh mạch có tác dụng gây mê rất ngắn. Thuốc gây mê nhưng không có tác dụng giảm đau. Mê xảy ra sau khoảng 30 - 40 giây. Nếu dùng liều thấp một lần thì tỉnh lại sau 30 phút. Tiêm nhiều lần, thời gian mê dài hơn do thuốc tích lũy. Thuốc có tác dụng ức chế hô hấp và tuần hoàn, nên dễ gây thở kém và tụt huyết áp.
Dược động học
Mặc dù gắn nhiều với protein (85%), nhưng thiopental nhanh chóng qua được hàng rào máu - não. Sau một liều gây mê tĩnh mạch duy nhất, mê xảy ra sau 10 - 20 giây (đó là thời gian để thuốc đi từ cánh tay lên đến não). Mức độ mê có thể còn tăng cho đến 40 giây, sau đó giảm dần và sau 20 - 30 phút thì tỉnh lại. Khi dùng liều quá lớn hoặc tiêm nhắc lại thì cần phải sau nhiều giờ mới tỉnh lại. Thể tích phân bố là 2,3 lít/kg.
Thiopental chuyển hóa chậm thành hydroxythiopental ở gan rồi sau đó xảy ra các phản ứng liên hợp. Chỉ 0,3% thải trừ dưới dạng không bị biến đổi qua nước tiểu. Mỗi giờ có khoảng 11 - 15% liều dùng bị chuyển hóa. Nửa đời trong huyết tương khoảng 9 giờ. Độ thanh thải là 3,9 ml/phút/kg.

Chỉ định
Để khởi mê hoặc gây mê thời gian ngắn có hoặc không dùng thêm thuốc giãn cơ.
Để làm giảm áp lực nội sọ trong phẫu thuật thần kinh (với điều kiện đảm bảo thông khí hô hấp tốt).
Để khống chế trạng thái co giật, có thể thụt vào hậu môn để khởi mê ở trẻ em.
Phụ trợ cho thôi miên (bệnh tâm thần).

Chống chỉ định
Có tiền sử rối loạn chuyển hóa porphyrin tiềm tàng hoặc rõ rệt, là chống chỉ định tuyệt đối với bất kỳ barbiturat nào.
Chống chỉ định tương đối: Không dùng thiopental cho các trường hợp như khó thở rõ rệt, hen, hạ huyết áp rõ rệt, suy tim, bệnh cơ tim, bệnh đường hô hấp, đau thắt ngực hoặc nhiễm khuẩn.
Quá mẫn cảm với các barbiturat.

Thận trọng
Cần hết sức chú ý đối với các người bệnh có các bệnh chứng sau:
Giảm lưu lượng máu, mất nước, xuất huyết nặng, bỏng, thiếu máu nặng.
Các bệnh tim mạch, cơn hen, bệnh gan nặng.
Nhược cơ nặng, loạn dưỡng cơ.
Suy tuyến vỏ thượng thận, suy mòn.
Nhiễm độc huyết, tăng áp lực nội sọ, tăng urê huyết, tăng kali huyết.
Các rối loạn chuyển hóa (nhiễm độc giáp, đái tháo đường, béo phì, phù niêm).
Thương tổn viêm nhiễm ở miệng họng.
Người cao tuổi, trẻ em dưới 1 tuổi.

Thời kỳ mang thai
Đã có những bằng chứng dịch tễ và lâm sàng về tính an toàn của các barbiturat ở phụ nữ mang thai kể cả thiopental, mặc dù thuốc qua nhau thai dễ dàng. Liều dùng cho phụ nữ mang thai không nên quá 250 mg.

Thời kỳ cho con bú
Thiopental xâm nhập được vào sữa mẹ, nhưng chưa thấy rõ nguy cơ tác hại cho trẻ bú khi dùng ở liều điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Viêm tĩnh mạch huyết khối có thể gặp khi dùng dung dịch 5%.
Chú ý: Thuốc ra ngoài mạch thì có thể gây nhiều phản ứng tại chỗ, từ đau, cứng tới co thắt tĩnh mạch, lở loét, hoại tử ở mô bị ngấm thuốc. Nếu thuốc vào động mạch (do vô tình) sẽ gây co thắt động mạch, đau dữ dội dọc theo động mạch có thuốc dẫn đến hoại tử, hoại thư.
Thường gặp, ADR > 1/100
Tại chỗ: Đau ở chỗ tiêm.
Tim mạch: Loạn nhịp tim, suy tim, hạ huyết áp.
TKTW: An thần và kéo dài thời gian phục hồi sau khi mê.
Hô hấp: Suy hô hấp, co thắt phế quản, co thắt thanh quản, ho.
Tác dụng khác: Hắt hơi, run rẩy.
Hiếm gặp, ADR <1/1 000
Toàn thân: Phản vệ, sốt, yếu mệt.
Da: Ban da.
Tim mạch: Phù, phù mạch, trụy tim, sốc.
Khớp: Đau khớp.
Nôn sau khi mổ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Khi dùng mới pha bằng nước cất tiêm thành dung dịch. Dung dịch nước của thiopental natri có tính kiềm mạnh; dung dịch 2,5% có pH khoảng 10,5. Dung dịch pha ra phải dùng trong vòng 24 giờ, nếu quá phải bỏ đi.
Đánh giá độ mê tốt nhất là qua mức độ thở sâu. Thuốc này không nên dùng để duy trì mê khi phải gây mê thời gian dài. Khi cần, phải phối hợp bằng cách chọn một thuốc mê đường hô hấp hay một thuốc khác.

Cần dùng liều thấp hơn ở người cao tuổi hoặc những người bệnh được tiền mê bằng thuốc giảm đau liều cao hoặc bằng thuốc ức chế thần kinh. Phải để người bệnh luôn luôn ở tư thế nằm để tránh thiếu máu não.

Khi dùng thuốc tiêm thiopental, phải luôn có sẵn các phương tiện để đặt ống nội khí quản và sử dụng oxygen.

Tiêm vào động mạch sẽ gây co thắt mạnh động mạch kèm theo đau và nóng bừng ở tay và ngón tay. Đôi khi người bệnh còn kịp báo cho người gây mê biết trước khi mất hết nhận thức. Để tránh tai biến tiêm vào động mạch, cần bắt mạch chọn vị trí tiêm cẩn thận và sau khi luồn kim hoặc đặt cathete vào mạch xong, cần rút một ít máu vào bơm tiêm để quan sát màu của máu. Nếu tai biến này xảy ra, cần đắp khăn thấm nước nóng và tiêm procain hydroclorid 1% hoặc xylocain trực tiếp vào động mạch đó và tiến hành phong bế hạch sao. Nên có liệu pháp chống đông sớm.

Liều lượng và cách dùng

Để khởi mê và duy trì mê: Hòa tan lọ thuốc bột bằng cách thêm nước cất hoặc dung dịch nước muối sinh lý cho đến nồng độ 2,5 - 5%. Bản hướng dẫn chi tiết cách hòa tan và chuẩn bị tiêm thường có ở hộp đựng thuốc. Nên dùng dung dịch từ 1 - 2,5% cho tất cả các người bệnh cao tuổi và người bệnh có nguy cơ, nhưng đôi khi cũng dùng dung dịch 5%. Có thể tiêm vào bất kỳ tĩnh mạch nào ở nông.

Không thể qui định liều nhất định cho mọi trường hợp. Phải quan sát đáp ứng của mỗi người bệnh và điều chỉnh liều dựa vào lúc bắt đầu mê.

Sau khi tiêm được 2 - 3 ml dung dịch 2,5% với tốc độ không quá 1 ml/10 giây, cần phải quan sát trước khi tiêm nốt số thuốc còn lại. Trong khoảng 30 giây đến 1 phút, cần quan sát phản ứng của người bệnh. Nếu người bệnh còn phản ứng, nên tiếp tục tiêm thuốc với tốc độ bình thường, cho đến khi đạt được mức độ mê mong muốn thì ngừng thuốc.

Hầu hết người bệnh cần không quá 0,5 g. Nếu dùng liều cao hơn, thời gian thoát mê sẽ kéo dài và có thể gặp tai biến. Đa số các thầy thuốc có kinh nghiệm cho rằng bình thường liều không quá 1 g và liều tối đa là 2 g. Tuy nhiên trong những trường hợp rất hãn hữu có thể cần liều cao hơn mức bình thường. Người có thể tích máu tăng hoặc thể tích máu bình thường có khả năng chịu đựng liều cao hơn. Những trường hợp kháng thuốc thường là người nghiện rượu, người trước đây đã dùng hoặc đang dùng barbiturat hoặc người nghiện barbiturat. Thuốc tiêm thiopental dùng cho trẻ em cũng tương tự như người lớn. Liều thường dùng là 2 - 7 mg/kg, tiêm tĩnh mạch.

Trong mọi trường hợp, người bệnh nên được tiền mê bằng atropin và nếu cần bằng một thuốc giảm đau hoặc an thần, mặc dù dùng thuốc giảm đau hoặc an thần sẽ làm thời gian hồi phục kéo dài. Nếu tiền mê bằng clorpromazin hoặc promethazin, lượng thiopental cần gây mê sẽ giảm.

Nếu dùng thiopental cho nha khoa cần đặt dụng cụ mở miệng vào trước khi tiêm thuốc. Họng phải được nhét gạc vào để tránh đờm dãi, máu trào vào thanh quản, và liều dùng không nên quá 0,25 g.

Liều khuyên dùng trong điều trị cơn động kinh: Liều người lớn là 75 - 125 mg tiêm tĩnh mạch trong 10 phút; tiêm sớm ngay khi cơn động kinh vừa xuất hiện; chú ý hỗ trợ hô hấp. Với động kinh có co giật, cứng cơ, kháng các thuốc chống co giật thông thường: Dùng thiopenthal kết hợp với hỗ trợ hô hấp. Liều khuyên dùng: Liều nạp là 5 mg/kg; sau đó 30 phút truyền tĩnh mạch 1 - 3 mg/kg mỗi giờ trong ít nhất là 12 giờ sau khi cơn động kinh đã giảm. Liều khuyên dùng ở trẻ em: liều nạp là 1 mg/kg; sau đó truyền tĩnh mạch 10 - 120 microgam/kg/phút.

Để làm giảm áp lực nội sọ trong phẫu thuật thần kinh có đặt nội khí quản và thở máy: Liều khuyên dùng ở người lớn là 1,5 - 3,5 mg/kg truyền tĩnh mạch ngắt quãng. Nếu bệnh nhân có áp lực nội sọ cao kèm theo thương tổn nặng ở đầu: Truyền tĩnh mạch thiopental liều thấp (0,3 - 3 mg/kg/giờ) kèm theo các thuốc điều trị khác (dihydroergotamin, metoprolol, clonidin).

Để làm giảm áp lực nội sọ do chấn thương ở trẻ từ 3 tháng tuổi đến 15 tuổi: Liều ban đầu là 5 - 10 mg/kg tiêm tĩnh mạch; sau đó truyền tĩnh mạch 1 - 4 mg/kg/giờ. Có thể truyền tĩnh mạch nhanh liều 7 - 12 mg/kg/giờ trong 8 - 10 ngày.

Dùng trong điều trị rối loạn tâm thần: Phải cho bệnh nhân dùng một thuốc kháng cholinergic trước. Thiopental được tiêm tĩnh mạch với liều 100 mg/phút (4 ml dung dịch thiopental 2,5%/phút) trong lúc bệnh nhân đếm ngược từ 100. Ngừng tiêm ngay sau khi bệnh nhân bắt đầu đếm nhầm, trước khi ngủ.

Tương tác thuốc

Thiopental cũng giống như các barbiturat khác là một chất gây cảm ứng cho sự chuyển hóa của nhiều thuốc như clorpromazin, doxorubicin, estradiol và phenytonin.

Các barbiturat kể cả thiopental cũng như hút thuốc lá có thể làm tăng chuyển hóa ở gan của các thuốc chống trầm cảm vì thuốc gây cảm ứng hệ enzym ở microsom gan.

Các sulfonamid làm tăng tác dụng của thiopental vì làm giảm mức gắn thiopental với protein huyết tương.

Sufentanil làm giảm liều barbiturat cần để gây mê. Liều sufentanil càng cao thì liều barbiturat cần càng giảm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở dưới 30 ºC. Tránh ánh sáng và chống ẩm.

Tương kỵ

Dung dịch thiopental tương kỵ với các acid, các muối acid và các chất oxy hóa.

Các dung dịch thiopental bị phân hủy khi để lâu, trở thành đục, có kết tủa hoặc kết tinh. Không được dùng các dung dịch như vậy.

Quá liều và xử trí

Suy hô hấp trong khi gây mê bằng thiopental phải được điều trị bằng hô hấp nhân tạo có oxygen, vì thiếu oxygen mô hoặc tăng carbon dioxyd huyết sẽ gây ra loạn nhịp tim.

Ngừng thở hoặc suy hô hấp nặng phải được điều trị bằng hô hấp có điều khiển với oxygen.

Hạ huyết áp thường xảy ra lúc ban đầu, còn khi quá liều sẽ dẫn đến suy tuần hoàn.

Trụy tim mạch cần phải ngay lập tức để nằm đầu thấp. Nếu huyết áp tiếp tục giảm, phải dùng thuốc tăng huyết áp như dopamin, mephentermin, hoặc truyền dịch thay thế huyết tương (dextran, polyvidon...). Nếu ngừng tim, cần tiến hành ép tim ngoài lồng ngực ngay lập tức.

Thông tin qui chế

Thiopental natri có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Fipencolin.

THIORIDAZIN

Tên chung quốc tế: Thioridazine.

Mã ATC: N05AC02.

Loại thuốc: Thuốc an thần kinh/thuốc chống loạn thần điển hình.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg và 200 mg.

Dung dịch uống chứa 30 mg/ml và 100 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Thioridazin là một thuốc chống loạn thần điển hình thuộc thế hệ thứ nhất và là một dẫn chất của piperidin phenothiazin. Thioridazin có khả năng gây loạn nhịp tin nặng (xoắn đỉnh), có thể gây tử vong đột ngột, do đó thioridazin chỉ được sử dụng cho các bệnh nhân tâm thần phân liệt không đáp ứng hoặc không dung nạp với các thuốc an thần kinh khác. Các tác dụng dược lý chính của thioridazin tương tự như clorpromazin.

Thuốc ức chế thụ thể D_2 sau synap của dopamin ở não, đặc biệt ở vùng viền và vùng thể vân với hiệu lực tương đương với clorpromazin. Thuốc có tác dụng an thần gây ngủ trung bình và kháng cholinergic mạnh, nhưng tác dụng ngoại tháp yếu và ít có tác dụng chống nôn.

Thioridazin còn có tác dụng đối kháng hoạt tính của ion calci. Điều này có thể liên quan đến một số ADR của thuốc trên tim và trên hoạt động tình dục.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, thioridazin hấp thu nhanh và hoàn toàn. Thời gian đạt nồng độ cực đại trong huyết tương khoảng 1 giờ sau khi dùng thuốc. Dùng cùng thuốc antacid làm giảm hấp thu của thioridazin.

Phân bố: Thioridazin phân bố nhiều vào các mô trong đó có thần kinh trung ương. Thể tích phân bố của thuốc khoảng 17,8 lít/kg. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của thioridazin và dẫn chất chuyển hóa có hoạt tính khoảng 95%. Thioridazin qua được nhau thai và được bài xuất vào sữa mẹ.

Chuyển hóa: Thioridazin được chuyển hóa ở gan trước khi thải trừ chủ yếu thông qua CYP2D6. Hai dẫn chất chuyển hóa chính là mesoridazin còn giữ được hoạt tính và sulforidazin còn giữ được một phần hoạt tính của thioridazin. Chuyển hóa của thioridazin bị ảnh hưởng bởi hiện tượng đa hình di truyền của CYP2D6. Nhóm bệnh nhân hydroxyl - hóa chậm có tốc độ tạo thành dẫn chất chuyển hóa mesoridazin chậm hơn, nồng độ chất mẹ thioridazin trong huyết tương cao hơn và để bù lại tốc độ tạo thành sulforidazin nhanh hơn so với nhóm bệnh nhân hydroxyl - hóa nhanh.

Thải trừ: Sau khi uống, nửa đời thải trừ trong huyết tương của thioridazin khoảng 21 - 24 giờ. Thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận dưới dạng các dẫn chất chuyển hóa.

Chỉ định

Điều trị tâm thần phân liệt cho bệnh nhân đã kháng lại hoặc không dung nạp với các thuốc chống loạn thần khác.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thioridazin (cần chú ý quá mẫn chéo với các dẫn chất phenothiazin khác có thể xảy ra).

Hệ TKTW bị ức chế nặng, hôn mê hoặc đang dùng các thuốc ức chế TKTW khác.

Suy hô hấp.

Hạ huyết áp nặng. Trụy mạch.

Suy tủy và loạn sản tế bào máu.

Nồng độ kali huyết bất thường hoặc các rối loạn thăng bằng điện giải khác không được kiểm soát.

Dùng đồng thời với các thuốc gây kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ, các bệnh nhân có tiền sử loạn nhịp tim hoặc có hội chứng bẩm sinh kéo dài khoảng QT, tiền sử loạn nhịp, bệnh nhân có khoảng QT lớn hơn 450 mili giây.

Dùng đồng thời với các thuốc ức chế chuyển hóa của thioridazin (fluoxetin, paroxetin, fluvoxamin, propranolol, pindolol).

Bệnh nhân có khiếm khuyết di truyền làm giảm hoạt tính của CYP2D6.

Thận trọng

Do ADR nghiêm trọng trên tim mạch (gây loạn nhịp tim) nên thioridazin chỉ nên được giới hạn chỉ định cho các bệnh nhân tâm thần phân liệt đã kháng lại hoặc không dung nạp với các thuốc chống loạn thần khác. Việc mở rộng chỉ định cho các rối loạn tâm thần khác đã bị cấm. Ở một số nước trong đó có Anh, các chế phẩm có chứa thioridazin đã bị rút số đăng ký lưu hành.

Bệnh nhân trước khi được điều trị bằng thioridazin phải được đánh giá điện tâm đồ và làm điện giải đồ trong máu. Cần theo dõi chặt điện tâm đồ trước mỗi lần tăng liều, 1 tháng sau khi đạt hiệu quả điều trị tối đa và cứ 6 tháng một lần trong quá trình điều trị duy trì. Cần theo dõi điện giải đồ định kỳ trong quá trình điều trị để kịp thời điều chỉnh nếu có bất thường.

Không nên sử dụng thioridazin cho bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng khi sử dụng thioridazin cho người cao tuổi, đặc biệt ở phụ nữ. Khả năng nhạy cảm hơn với các thuốc điều chỉnh rối loạn tâm thần (tăng tần suất xuất hiện rối loạn vận động chậm, hội chứng an thần kinh ác tính, hạ huyết áp) cần được theo dõi. Liều dùng cần được hiệu chỉnh chặt chẽ với liều thấp nhất có thể khi bắt đầu điều trị. Cũng cần thận trọng cho các bệnh nhân có tiền sử nhược cơ nặng, tiền sử có hội chứng an thần kinh ác tính và loạn động muộn.

Thận trọng với bệnh nhân có tiền sử ung thư vú do thioridazin làm tăng nồng độ prolactin máu.

Thận trọng với nguy cơ giảm bạch cầu và mất bạch cầu hạt, nguy cơ xuất hiện cơn động kinh có thể xuất hiện trong quá trình điều trị, tuy với tỷ lệ rất nhỏ.

Thận trọng với các bệnh nhân cần sự tập trung như lái xe, vận hành máy móc do tác dụng an thần của thioridazin.

Thời kỳ mang thai

Tuy các dữ liệu trên động vật và các dữ liệu còn hạn chế trên người không cho thấy ảnh hưởng của thioridazin trên thai, nhưng cần thận trọng khi sử dụng cho phụ nữ mang thai và cân nhắc nguy cơ/lợi ích trước khi bắt đầu điều trị cho đối tượng này.

Thời kỳ cho con bú

Cần tránh không sử dụng thioridazin cho phụ nữ đang cho con bú hoặc không cho con bú khi bắt buộc phải điều trị cho người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR của thioridazin sau đã được ghi nhận nhưng chưa xác định được tỷ lệ mắc.

Tim mạch: Hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế.

Da: Toát mồ hôi, viêm da, ban da, tăng nhạy cảm với ánh sáng (hiếm gặp).

Tiêu hóa: Khô miệng, táo bón, buồn nôn, nôn.

Thần kinh: Chóng mặt, co cứng cơ, run, loạn động muộn, hội chứng ngoại tháp, ngủ gà, giả dạng Parkinson.

Mắt: Nhìn mờ, bệnh sừng hóa biểu mô giác mạc, bệnh sắc tố võng mạc.

Hô hấp: Ngạt mũi.

Nội tiết: Tăng tiết sữa, vú to, vô kinh, ức chế phóng tinh, phù ngoại vi.

Các ADR (hiếm gặp):

Tim mạch: Kéo dài khoảng QT, đột tử do ngừng tim, xoắn đỉnh.

Tiêu hóa: Liệt ruột.

Huyết học: Tiêu bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Gan: Vàng da tắc mật.

Miễn dịch: Lupus ban đỏ hệ thống do thuốc.

Thần kinh: Mất điều hòa thân nhiệt, hội chứng an thần kinh ác tính, cơn động kinh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Với liều khuyến cáo, ADR của thioridazin thường nhẹ và thoáng qua. Độc tính với tim liên quan đến liều dùng. Tuy nhiên kéo dài

khoảng QT và tử vong đột ngột đôi khi xảy ra ở liều thường dùng. Ngừng thuốc ngay trong trường hợp xuất hiện bất thường trên điện tâm đồ (kéo dài khoảng QT, loạn nhịp, xoắn đỉnh) và điều trị tích cực các rối loạn nhịp tim này.

Ngừng thuốc trong trường hợp xuất hiện các biểu hiện của hội chứng an thần kinh ác tính. Điều trị hỗ trợ tích cực và theo dõi chặt bệnh nhân. Cần thận trọng khi sử dụng lại thioridazin cho bệnh nhân sau khi xuất hiện hội chứng an thần kinh ác tính: Nên lựa chọn các thuốc ít gây hội chứng này hơn và cần tăng liều từ từ cho bệnh nhân.

Ngừng thuốc hoặc giảm liều thioridazin nếu xuất hiện loạn động muộn trong quá trình sử dụng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thioridazin được dùng đường uống, liều dùng được tính theo dạng base. 25 mg thioridazin hydroclorid tương đương với 22,8 mg dạng thioridazin base.

Liều dùng của thioridazin phải được hiệu chỉnh thận trọng trên từng người bệnh và sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả. Ở người cao tuổi và trẻ em, cần bắt đầu với liều thấp hơn và tăng liều dùng từ từ hơn. Cân nhắc giảm liều thioridazin cho người bệnh suy giảm chức năng gan.

Liều lượng

Người lớn trên 18 tuổi:

Điều trị tâm thần phân liệt ở người bệnh kháng lại hoặc không dung nạp với các thuốc chống loạn thần khác.

Khởi đầu, uống 50 - 100 mg, 3 lần/ngày. Tăng từ từ liều đến liều tối đa 800 mg/ngày chia làm 2 - 4 lần. Liều tăng không quá 100 mg/tuần.

Khi đã kiểm soát được các triệu chứng, giảm liều từ từ để xác định liều tối thiểu duy trì (dao động từ 200 - 800 mg/ngày, chia làm 2 - 4 lần).

Trẻ em từ 2 đến 18 tuổi: Độ an toàn và hiệu quả của thioridazin chưa được xác lập ở bệnh nhân dưới 2 tuổi. Tuy nhiên, thioridazin đã được sử dụng cho điều trị tâm thần phân liệt ở bệnh nhi kháng lại hoặc không dung nạp với các thuốc an thần kinh khác.

Khởi đầu, uống 0,5 mg/kg/ngày chia làm nhiều lần trong ngày.

Tăng từ từ liều đến liều tối đa 3 mg/kg/ngày.

Có thể dùng để điều trị duy trì khi đã kiểm soát được các triệu chứng, giảm liều từ từ để xác định liều tối thiểu duy trì.

Khi cần dừng thioridazin, cần giảm liều từ từ trong vòng 1 - 2 tuần để tránh xuất hiện ADR như rối loạn tiêu hóa, chóng mặt, lo âu và mất ngủ nếu dừng đột ngột thioridazin sau khi dùng liều cao và kéo dài.

Tương tác thuốc

Tránh không nên phối hợp: Không phối hợp thioridazin với các thuốc có nguy cơ kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ (cisaprid, gemifloxacin, fluvoxamin, grepafloxacin, iopamidol, dolasetron, moxifloxacin, procainamid, sunitinib, các thuốc chống loạn nhịp nhóm III, halofantrin, terfenadin, droperidol, moricizin, cloroquin, các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, enfluoran, astemisol, bepridil, halothan, zolmitriptan, quinidin, probucol, gatifloxacin, mefloquin, levofloxacin, ondansetron, foscanet, isofluran, sparfloxacin) do tăng nguy cơ độc tính trên tim (kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, ngừng tim); với metoclopramid do tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng ngoại tháp, với các thuốc ức chế chuyển hóa của thioridazin (roxithromycin, fluoxetin, paroxetin, pindolol, propranolol, methadon, saquinavir, ritonavir).

Làm tăng tác dụng và độc tính của thioridazin: Dùng đồng thời với rượu, các thuốc ức chế acetyl cholinesterase làm tăng tác dụng ức chế TKTW của thioridazin.

Làm giảm tác dụng của thioridazin: Antacid (giảm hấp thu), các chế phẩm có chứa lithi.

Làm tăng tác dụng và độc tính của một số thuốc khác: Thioridazin làm tăng tác dụng (táo bón, khô miệng, bí tiểu, an thần, rối loạn thị giác) của các thuốc kháng cholinergic, làm tăng tác dụng hạ áp của các thuốc chống tăng huyết áp, tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương của rượu, các thuốc giảm đau opioid và các thuốc ức chế TKTW khác. Thioridazin còn có thể làm tăng tác dụng của các thuốc khác là cơ chất của CYP2D6 như tamoxifen, ziprasidon do cạnh tranh chuyển hóa với các thuốc này qua trung gian CYP2D6.

Làm giảm tác dụng và độc tính của một số thuốc khác: Thioridazin có thể làm giảm tác dụng của các thuốc điều trị Parkinson.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C. Tránh không để đông băng dung dịch uống.

Tương kỵ

Dung dịch uống chứa thioridazin có tương kỵ làm giảm sinh khả dụng khi trộn lẫn với dung dịch chứa carbamazepin do vậy không nên dùng đồng thời hai dung dịch này.

Quá liều và xử trí

Tuy liều tối thiểu và nồng độ thioridazin trong máu gây độc hoặc gây tử vong cần phải xác định thêm, nồng độ thioridazin máu ≥ 1 mg/lít là có thể gây độc và nồng độ 2 - 8 mg/lít có khả năng gây tử vong.

Triệu chứng:

Nhịp tim nhanh, ngủ gà, kéo dài khoảng QT và phức hợp QRS trên điện tâm đồ, blốc nhĩ thất, kháng cholinergic, giãn đồng tử, các triệu chứng ngoại tháp, co cứng cơ, tăng tiết nước bọt, suy giảm ý thức từ mức độ an thần cho đến hôn mê đã được ghi nhận. Đôi khi có xuất hiện ngừng tim phổi, loạn nhịp thất (bao gồm cả xoắn đỉnh), hội chứng an thần kinh ác tính, ức chế hô hấp, phù phổi, động kinh, hạ huyết áp.

Xử trí:

Chủ yếu là điều trị triệu chứng, chăm sóc hỗ trợ, duy trì đường truyền tĩnh mạch kèm theo dõi chặt chức năng tim mạch, điện giải đồ và các dấu hiệu sinh tồn. Rửa dạ dày cùng với uống than hoạt tính kèm theo sorbitol để loại bỏ và ngăn cản hấp thu phần thuốc còn lưu lại trong đường tiêu hóa. Duy trì thông khí hỗ trợ và liệu pháp oxygen.

Theo dõi chặt điện tâm đồ và loạn nhịp. Cân nhắc dùng máy tạo nhịp, khử rung, truyền tĩnh mạch magnesi sulfat, lidocain, phenytoin hoặc isoproterenol, đồng thời điều chỉnh cân bằng điện giải và toan - kiềm (truyền dung dịch bicarbonat) khi có xuất hiện loạn nhịp. Tránh sử dụng các thuốc chống loạn nhịp nhóm III (disopyramid, procainamid và quinidin) vì làm trầm trọng thêm loạn nhịp gây bởi thioridazin.

Điều chỉnh hạ huyết áp bằng truyền dung dịch muối đẳng trương, nếu cần bổ sung thêm các thuốc kích thích thụ thể alpha đơn thuần như phenylephrin, metaraminol hoặc levarterenol.

Cơn động kinh có thể được kiểm soát bằng các dẫn chất benzodiazepin, barbiturat hoặc propofol.

Thông tin qui chế

Thioridazin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Thiorizil.

THUỐC CHỐNG ACID CHỨA MAGNESI
(Magnesi antacid)

Tên chung quốc tế: Magnesium antacids.

Mã ATC:

Magnesi carbonat: A02AA01, A06AD01,

Magnesi hydroxyd: A02AA04, G04BX01,
Magnesi oxyd: A02AA02, A06AD02,
Magnesi silicat: A02AA05.

Loại thuốc: Kháng acid (cả 4 chất); nhuận tràng (trừ magnesi trisilicat).

Dạng thuốc và hàm lượng

Magnesi hydroxyd: Hỗn dịch 40 mg/ml, 800 mg/ml, 1,2 g/ml; viên nén 300 mg, 600 mg.
Magnesi oxyd: Nang 140 mg; viên nén 400 mg, 420 mg.
Magnesi trisilicat: Bột.
Magnesi carbonat: Bột.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Các muối magnesi (magnesi carbonat, magnesi hydroxyd, magnesi oxyd, magnesi trisilicat) được dùng làm thuốc chống acid (antacid) dịch vị, thuốc nhuận tràng và thuốc cung cấp magnesi cho cơ thể khi cơ thể thiếu (magnesi là cation nhiều thứ hai trong nội tế bào, có một vai trò quan trọng trong nhiều chức năng của cơ thể). Tác dụng chống acid dịch vị của thuốc phụ thuộc vào tốc độ hoà tan của dạng bào chế, tính phản ứng với acid, tác dụng sinh lý của cation, mức độ hoà tan trong nước, có hoặc không có thức ăn trong dạ dày. Magnesi hydroxyd không hoà tan trong nước nhiều. Vì tính hoà tan của magnesi hydroxyd thấp, nên tất cả lượng magnesi hydroxyd đã hoà tan trong nước sẽ phân ly. Do sự phân ly này hoàn toàn nên magnesi hydroxyd được coi là một chất kiềm (base) mạnh. Magnesi hydroxyd được hấp thụ chậm nên tác dụng trung hoà acid dịch vị kéo dài. Riêng sự hiện diện thức ăn trong dạ dày cũng đã nâng pH dịch vị lên khoảng 5 trong khoảng 1 giờ và kéo dài tác dụng trung hoà acid của thuốc trong khoảng 2 giờ. pH > 4 ức chế hoạt tính trên protein của pepsin. Sự kiềm hoá các chất chứa trong dạ dày làm tăng nhu động dạ dày thông qua tác dụng của gastrin. Muối magnesi còn làm tăng áp lực thẩm thấu trong ruột, kích thích giải phóng cholecystokin nên ngăn ruột hấp thu để giữ nước và điện giải, kích thích nhu động ruột. Chính vì tác dụng này nên muối magnesi thường được kết hợp với muối nhôm trong thuốc chống acid dịch vị để điều chỉnh nhu động ruột, làm giảm bớt táo bón gây ra do cation nhôm.

Dược động học

Thuốc bắt đầu tác dụng ngay khi đói, thuốc tác dụng kéo dài trong khoảng 30 ± 10 phút. Nếu uống vào bữa ăn, hoặc trong vòng 1 giờ sau khi ăn, tác dụng kéo dài trong khoảng 1 - 3 giờ. Khoảng 30% magnesi được hấp thu. Magnesi ít hòa tan trong nước, hấp thu kém so với natri bicarbonat nên không sợ gây ra nhiễm kiềm. Ở người có chức năng thận bình thường, tích lũy một lượng khiêm tốn magnesi không thành vấn đề, nhưng ở người có suy thận, cần phải thận trọng (làm tăng magnesi huyết).

Do làm thay đổi pH dịch vị và nước tiểu, thuốc chống acid có thể làm thay đổi tốc độ hoà tan và hấp thu, sinh khả dụng và đào thải qua thận của một số thuốc; muối Mg cũng còn có khuynh hướng hấp phụ thuốc và tạo ra một phức hợp không hoà tan nên không được hấp thu vào cơ thể. Magnesi đào thải qua thận khi chức năng thận bình thường. Phần không được hấp thu thải qua phân.

Chỉ định

Các thuốc chống acid chứa magnesi được dùng bổ trợ cho các biện pháp khác để giảm đau do loét dạ dày - tá tràng và để thúc đẩy liền loét. Thuốc cũng được dùng để giảm đầy bụng do tăng acid, ợ nóng, khó tiêu và ợ chua (trào ngược dạ dày - thực quản).

Chống chỉ định

Suy thận nặng (nguy cơ tăng magnesi huyết).
Các trường hợp mẫn cảm với các thuốc chống acid chứa magnesi.
Trẻ nhỏ (nguy cơ tăng magnesi huyết, đặc biệt ở trẻ mất nước hoặc trẻ bị suy thận).

Thận trọng

Các antacid chứa magnesi thường gây nhuận tràng nên hầu như không dùng một mình; khi dùng liều nhắc lại sẽ gây ỉa chảy nên thường gây mất thăng bằng thể dịch và điện giải.

Ở người bệnh suy thận nặng, đã gặp chứng tăng magnesi huyết (gây hạ huyết áp, suy giảm tâm thần, hôn mê), vì vậy không được dùng các magnesi antacid cho người suy thận. Khi dùng các chế phẩm antacid có chứa hơn 50 mEq magnesi mỗi ngày, cần được theo dõi rất cẩn thận về cân bằng điện giải, chức năng thận. Dùng magnesi trisilicat lâu dài có thể gây sỏi thận silic.

Không nên dùng thuốc kéo dài liên tục trên 2 tuần nếu không có chỉ định của thầy thuốc.

Thời kỳ mang thai

Nhìn chung các thuốc magnesi antacid được coi là an toàn, miễn là không dùng lâu dài và liều cao. Đã có thông báo ADR như tăng hoặc giảm magnesi huyết, tăng phản xạ gân ở bào thai và trẻ sơ sinh, khi người mẹ dùng thuốc magnesi antacid lâu dài và đặc biệt với liều cao.

Thời kỳ cho con bú

Chưa tài liệu nào ghi nhận ADR của thuốc, tuy thuốc có thải trừ qua sữa nhưng chưa đủ để gây ADR cho trẻ em bú sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Miệng đắng chát. Ỉa chảy (khi dùng quá liều).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Nôn hoặc buồn nôn. Cứng bụng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc chống acid được dùng theo đường uống, viên thuốc phải nhai kỹ trước khi nuốt.

Đối với bệnh loét dạ dày tá tràng, liều thuốc thường cho theo kinh nghiệm và nhiều liều khác nhau đã được dùng. Ở người loét dạ dày hoặc tá tràng không có biến chứng, cho uống thuốc 1 - 3 giờ sau khi ăn và lúc đi ngủ. Một đợt dùng thuốc trong khoảng từ 4 - 6 tuần hoặc tới khi vết loét liền. Ở người bệnh bị trào ngược dạ dày thực quản, ở người bệnh có chảy máu dạ dày hoặc loét do stress, thuốc được dùng mỗi giờ một lần. Với người bệnh chảy máu dạ dày, phải điều chỉnh liều antacid để duy trì được pH dạ dày bằng 3,5.

Để giảm nguy cơ hít phải acid dạ dày trong quá trình gây mê, thuốc antacid được dùng trước khi gây mê 30 phút.

Chế phẩm kháng acid phối hợp nhôm và/hoặc calci với magnesi có thể có lợi về cân bằng tác dụng gây táo bón của nhôm và/hoặc calci và tác dụng nhuận tràng của magnesi.

Ở liều chống acid, thuốc chỉ có tác dụng tẩy nhẹ. Với magnesi carbonat khi trung hòa sẽ tạo ra carbon dioxyd, gây hiện tượng đầy hơi.

Liều lượng:

Magnesi hydroxyd: Để chống acid: Từ 300 - 600 mg/ngày; tác dụng tẩy nhẹ: 2 - 4 g.

Magnesi trisilicat: Từ 1 - 6 g/ngày, thông thường 1 g/lần x 4 lần/ngày.

Magnesi oxyd: Tác dụng chống acid: Từ 250 mg - 4 g/ngày, liều thường dùng là 250 mg x 4 lần/ngày.

Magnesi carbonat: Từ 500 mg - 2 g/liều, dùng 4 lần/ngày.

Tương tác thuốc

Tất cả các thuốc kháng acid đều làm tăng hoặc giảm tốc độ và mức độ hấp thu các thuốc khác, khi dùng phối hợp, hoặc do làm thay đổi thời gian thuốc ở trong ống tiêu hóa, hoặc do có sự gắn kết với chúng. Magnesi hydroxyd hoặc magnesi trisilicat có khả năng gắn vào thuốc mạnh nhất.

Giảm tác dụng của các tetracyclin, digoxin, indomethacin, hoặc các muối sắt vì sự hấp thu của những thuốc này bị giảm.
Dùng magnesi oxyd với naproxen làm giảm tốc độ hấp thu của naproxen.
Các thuốc bị tăng tác dụng: Amphetamin, quinidin (do chúng bị giảm thải trừ).

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ 20 - 35 °C.

Tương kỵ
Sữa magnesi (Milk of magnesi, một biệt dược có magnesi hydroxyd) có tính kiềm nên có những tương kỵ của phản ứng kiềm.

Quá liều và xử trí
Gây ỉa chảy do tác dụng của muối magnesi hòa tan trên đường ruột.

Thông tin qui chế
Magnesi hydroxyd và magnesi oxyd có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.
Magnesi hydroxyd và magnesi carbonat có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Magnesi carbonat: Activline Magnesium.

THUỐC PHIỆN - OPIAT - OPIOID

Tên chung quốc tế: Opium, Opioid analgesics.

Mã ATC
Thuốc phiện: A07DA02; N02A A02.
Thuốc giảm đau Opioid: N02A; R05DA04; N01AH01; N02AB03.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau Opioid. Thuốc giảm đau gây nghiện.

Dạng thuốc và hàm lượng
Chế phẩm dạng tự nhiên: Bột thuốc phiện màu nâu nhạt hoặc vàng nâu chứa 10 - 10,5 % morphin khan; bột Pantopon: Hỗn hợp các muối hydroclorid của các alcaloid toàn phần của thuốc phiện, chứa 50 % morphin; cao thuốc phiện: 20 % morphin khan; cồn thuốc phiện (Laudanum), cồn Paregoric; viên nén Opizoic (5 mg cao thuốc phiện).
Dạng bán tổng hợp và tổng hợp: Xem chuyên luận riêng: Morphin, Codein, Fentanyl, Naloxon, Pethidin, Tramadol…

Dược lý và cơ chế tác dụng
Thuốc phiện là dịch rỉ giống như sữa để khô ngoài không khí, thu được bằng cách rạch quả nang chưa chín của cây Thuốc phiện (anh túc) (*Papaver somniferum* Liune hoặc *album* De Candelle). Thuốc phiện chứa morphin, codein, thebain và một số hỗn hợp các alcaloid khác bao gồm noscapin và papaverin. Nhựa thuốc phiện được làm khô, chuyển thành bột mịn thuốc phiện, chứa một số alcaloid. Chỉ một số ít alcaloid như morphin, codein và papaverin có lợi ích trong lâm sàng. Các alcaloid trong thuốc phiện có thể chia thành 2 nhóm khác nhau: Phenanthren và benzylisoquinolin. Các phenantren chính gồm có: Morphin, codein và thebain. Các benzylisoquinolin chính gồm có papaverin (chất này làm giãn cơ trơn) và noscapin.
Ngoài morphin, codein và các dẫn chất bán tổng hợp của alcaloid thuốc phiện tự nhiên (gọi là các opiat) còn có một số thuốc có cấu trúc hoá học khác hẳn nhưng lại có tác dụng dược lý tương tự morphin (gọi chung là opioid).
Các *opiat* là các chất thành phần hoặc dẫn xuất của chúng có trong thuốc phiện (*opium*). Các opiat chính có hoạt tính trong thuốc phiện là morphin, codein, thebain. Từ các chất này, người ta bán tổng hợp được các opioid như heroin, oxycodon, hydrocodon. Như vậy, thuật ngữ *opiat* - theo nghĩa chính thống - dùng để chỉ các alkaloid tự nhiên có trong nhựa cây Thuốc phiện (*Papaver somniferum).*
Các opioid được phân thành:
Các opiat tự nhiên: Các alkaloid có trong nhựa thuốc phiện, chủ yếu là morphin, codein, thebain. Chú ý là papaverin và noscapin là những alkaloid của thuốc phiện không được xếp vào đây vì chúng có cơ chế tác dụng khác.
Các opioid bán tổng hợp: Là những chất được tạo ra từ các opiat tự nhiên như hydromorphon, hydrocodon, oxycodon, oxymorphon, desomorphin, diacetylmorphin (heroin), nicomorphin, dipropanoylmorphin, benzylmorphin, ethylmorphin, buprenorphin.
Các opioid hoàn toàn do tổng hợp: Fentanyl, pethidin, methadon, tramadol, dextropropoxyphen, các anilidopiperidin, phenylpiperidin, các dẫn chất diphenylpropylamin, các dẫn chất benzomorphan, dẫn chất oripavin, dẫn chất morpinan.
Các opioid nội sinh do cơ thể sinh ra: Các endorphin, enkephalin, dynorphin, endomorphin.
Tác dụng giảm đau và gây nghiện của các chế phẩm thuốc phiện chủ yếu là do lượng morphin chứa trong thuốc phiện. Thuốc phiện tác dụng chậm hơn morphin vì hấp thu chậm hơn, tác dụng giãn cơ trơn đối với cơ ruột của papaverin và noscapin chứa trong thuốc phiện làm táo bón nhiều hơn morphin.
Dùng opioid kéo dài dẫn đến nghiện thuốc và nếu bị cắt thuốc đột ngột sẽ gây ra hội chứng thiếu thuốc. Các opioid còn có thể gây ra trạng thái hưng cảm khiến cho một số người dùng chúng vào mục đích gây cảm giác hưng phấn và bị nghiện.
Về mặt dược lý, nói chung các thuốc giảm đau opioid tương tự nhau. Các khác biệt về chất và lượng có thể do phụ thuộc vào tương tác của thuốc với các thụ thể opioid. Có một số typ thụ thể opioid được phân bố suốt hệ thần kinh trung ương và ngoại biên. Có 3 typ chính thụ thể opioid ở hệ thần kinh trung ương lúc đầu gọi là μ, k và δ, gần đây được phân loại thành OP_3, OP_2 và OP_1 theo thứ tự.
Khi các thụ thể này được kích thích, sẽ cho các tác dụng sau:
μ (OP_3): Giảm đau (chủ yếu ở vị trí trên tuỷ sống), ức chế hô hấp, co đồng tử, giảm nhu động ruột - dạ dày, gây sảng khoái, nghiện (μ_1 nằm ở phần trên tuỷ sống: Giảm đau và μ_2 ức chế hô hấp và giảm nhu động ruột).
k (OP_2): Giảm đau (chủ yếu ở tủy sống), ít co đồng tử, ít ức chế hô hấp hơn, bồn chồn khó chịu và gây tác dụng giống bệnh tâm thần.
δ (OP_1): Ít rõ ràng ở người, nhưng có thể giảm đau, có tính chọn lọc đối với enkephalin.
Các thụ thể khác bao gồm σ (sigma) và ε (epsilon). Các opioid tác động lên một hoặc nhiều thụ thể kể trên như một thuốc chủ vận hoàn toàn, hoặc như một thuốc hỗn hợp, vừa chủ vận, vừa đối kháng hoặc như một thuốc đối kháng hoàn toàn. Morphin và các thuốc opioid chủ vận tương tự (đôi khi được gọi là thuốc chủ vận μ) được coi là tác động chủ yếu lên thụ thể μ và có thể cả thụ thể k và δ. Các thuốc opioid chủ vận đối kháng (hỗn hợp) như pentazocin tỏ ra tác động như các thuốc chủ vận k và thuốc đối kháng μ, trong khi đó bupremorphin là thuốc chủ vận một phần ở thụ thể μ và đối kháng ở thụ thể k. Thuốc opioid đối kháng naloxon tác động ở cả 3 thụ thể μ, k và δ.
Ngoài ái lực đối với các thụ thể khác nhau, mức độ hoạt hoá của thuốc khi gắn vào thụ thể cũng khác nhau. Morphin là thuốc chủ vận cho tác dụng tối đa ở thụ thể μ và tác dụng này tăng lên khi tăng liều, trong khi đó, các thuốc chủ vận một phần và hỗn hợp chủ vận - đối kháng có thể có "tác dụng trần" (ceiling effect) nghĩa là tác dụng chỉ tăng đến một mức nào đó mặc dù tăng liều.
Sự khác nhau giữa các thuốc giảm đau opioid còn liên quan đến mức độ hoà tan trong mỡ và dược động học. Thuốc tác dụng nhanh hay chậm và thời gian tác dụng cũng ảnh hưởng đến sự lựa chọn thuốc (xem các chuyên luận riêng).

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, morphin được hấp thu khác nhau từ đường tiêu hoá. Thuốc được chuyển hoá nhanh chóng sau khi uống, tuy nhiên, nồng độ morphin không liên hợp trong huyết tương thấp hơn so với khi tiêm. Sau khi tiêm alcaloid thuốc phiện đậm đặc (hiện nay không dùng) tác dụng tương tự như tiêm morphin, giảm đau tối đa vào khoảng 50 - 90 phút sau khi tiêm dưới da và 30 - 60 phút sau khi tiêm bắp. Giảm đau duy trì tới 7 giờ. Sau khi đặt hậu môn thuốc đạn thuốc phiện, thuốc bắt đầu tác dụng trong vòng 15 - 30 phút và duy trì trong 3 - 5 giờ.

Các thuốc giảm đau opioid (xem thông tin chi tiết trong chuyên luận thuốc cụ thể).

Chỉ định

Dạng thiên nhiên đã bào chế: Hầu như không còn dùng để giảm đau. Codein còn được dùng để giảm đau hoặc giảm ho cho người lớn. Cồn paregoric, cồn thuốc phiện, viên nén opizoic: Hầu như không còn được dùng để điều trị tiêu chảy.

Thuốc giảm đau opioid: Chủ yếu giảm đau vừa và nặng, đặc biệt là các đau do ung thư giai đoạn cuối (xem thông tin chi tiết trong chuyên luận thuốc cụ thể).

Tác dụng không mong muốn của opioid

Các ADR thường gặp là buồn nôn, nôn, ngủ gà, ngứa, khô miệng, co đồng tử và táo bón. Các ADR ít gặp hơn ở người dùng opioid để giảm đau là: Hô hấp bị ức chế (phụ thuộc liều dùng), lú lẫn, hoang tưởng, sảng, nổi mày đay, giảm thân nhiệt, nhịp tim nhanh hoặc chậm, giảm huyết áp thế đứng, ù tai, nhức đầu, ứ nước tiểu, cơn co thắt niệu quản hoặc ống mật, cứng cơ, rung cơ (khi dùng liều cao), cơn bốc hỏa (do làm giải phóng histamin; trừ các thuốc fentanyl, remifentanil). Dùng opioid để điều trị hay dùng dài ngày có thể làm giảm khả năng miễn dịch của cơ thể do làm giảm các tế bào gốc tạo ra đại thực bào và tế bào lympho, ảnh hưởng đến sự biệt hóa lympho, ngăn cản bạch cầu di chuyển. Ở một số bệnh nhân bị mắc ung thư giai đoạn cuối dùng opioid để giảm đau lại có hiện tượng tăng đau. Hiện tượng này thường do tăng liều quá nhanh. Cơ chế còn chưa rõ. Nếu xảy ra, cần thay đổi, luân chuyển sử dụng các opioid khác nhau để không làm tăng hiện tượng này. Nam giới dùng dài ngày các liều opioid vừa và cao có nồng độ testosteron thấp, có thể dẫn đến loãng xương, nhược cơ nếu không được điều trị. Tùy theo ADR mà có thuốc đặc hiệu và cách xử lý riêng. Nói chung, các tác dụng (tốt cũng như xấu) của opioid đều có thể đảo ngược được nhờ các thuốc đối kháng với opioid như naloxon, naltrexon, nalmefene.

Các thông tin về chống chỉ định; thận trọng; thời kỳ mang thai; thời kỳ cho con bú; liều lượng và cách dùng...

Xin xem thông tin chi tiết trong mỗi chuyên luận thuốc của dạng bán tổng hợp và tổng hợp (mục Dạng thuốc và hàm lượng).

Thông tin qui chế

Thuốc gây nghiện.

THUỐC TƯƠNG TỰ HORMON GIẢI PHÓNG GONADOTROPIN

Tên chung quốc tế và mã ATC

Buserelin: L02AE01

Leuprorelin: L02AE02.

Goserelin: L02AE03

Triptorelin: L02A E04.

Nafarelin: H01C A02

Histrelin: H01C A03.

Gonadorelin: H01C A01, V04C M01 (xem chuyên luận Gonadorelin).

Loại thuốc: Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Buserelin (Suprefact): Thuốc tiêm 1 mg (dạng acetat)/ml và phun mũi (dạng acetat): 150 microgam/liều xịt đã định trước.

Leuprorelin acetat (Prostap SR, Lucrin, Enantone LP.): Bột pha tiêm: 3,75 mg + dung môi (1 hoặc 2 ml) hoặc bột pha tiêm 5 mg/ml.

Goserelin (Zoladex): 3,6 mg (base); 10,8 mg (base), chứa trong 1 bơm tiêm chuyên dụng cấy dưới da 1 lần.

Triptorelin (Decapeptyl SR): 0,1 mg/ml; 3,75 mg+ dung môi (2 ml).

Nafarelin (Synarel): Thuốc xịt mũi: 1 xịt = 200 microgam.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) là một hormon decapeptid của hạ đồi, có tác dụng điều hòa tổng hợp và tiết hormon kích thích nang trứng (FSH) và hormon tạo hoàng thể (LH). Gonadorelin là một dạng tổng hợp của GnRH tự nhiên. Những thuốc tổng hợp tương tự GnRH có tốc độ thải trừ chậm hơn, độ thanh thải thấp hơn, nửa đời dài hơn, và hiệu lực mạnh hơn so với GnRH tự nhiên.

Bảng so sánh hiệu lực tương đối và dạng thuốc:

Thuốc	Hiệu lực	Dạng thuốc
GnRH (gonadorelin)	1	Tiêm tĩnh mạch
Leuprolid	15	Tiêm dưới da, tiêm bắp
Buserelin	20	Tiêm dưới da, xịt mũi
Nafarelin	150	Tiêm dưới da, xịt mũi
Histrelin	150	Tiêm dưới da
Goserelin	100	Cấy dưới da
Deslorelin	150	Tiêm dưới da, tiêm bắp

Khi dùng thuốc tương tự GnRH theo kiểu bơm ngắt quãng theo nhịp, thuốc sẽ kích thích tiết gonadotropin, trái lại, khi dùng theo kiểu bơm liên tục, thuốc sẽ ức chế tiết gonadotropin.

Khi bắt đầu dùng ở nam giới, thuốc tương tự GnRH (thí dụ goserelin) gây tăng nồng độ testosteron trong huyết thanh. Khi điều trị ung thư tuyến tiền liệt, cần ngăn chặn sự tăng testosteron ban đầu nhất thời này bằng các thuốc kháng androgen,thí dụ cyproteron, nếu không, sẽ có nguy cơ tăng phát triển ung thư khi bắt đầu điều trị. Dùng dài hạn và liên tục, thuốc tương tự GnRH có tác dụng ngăn chặn lâu dài việc tiết gonadotropin tuyến yên, và do đó sau 2 đến 4 tuần điều trị nồng độ testosteron trong huyết thanh giảm tới mức như ở nam giới bị hoạn (nghĩa là dưới 50 nanogam/dl). Hậu quả là, các chức năng sinh lý và các mô phụ thuộc testosteron để duy trì trở thành không hoạt động. Các tác dụng này thường phục hồi sau khi ngừng điều trị. Ở đa số phụ nữ trước tuổi mãn kinh dùng thuốc tương tự GnRH kéo dài liên tục, gây thoái triển khối u đáp ứng với estrogen. Nồng độ estradiol trong huyết thanh giảm tới mức tương tự như ở người sau mãn kinh trong vòng 3 tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Hậu quả là, các chức năng sinh lý và các mô phụ thuộc steroid tuyến sinh dục (estrogen) để duy trì hoạt động, trở thành không hoạt động. Sau khi ngừng điều trị, nồng độ estradiol, FSH và LH trong huyết thanh thường trở lại mức trước khi điều trị. Trong thực nghiệm lâm sàng với goserelin, khoảng 10% phụ nữ tăng riêng biệt estradiol. Ngoài ra, một số phụ nữ dùng goserelin không thấy giảm kéo dài LH và FSH.

Ở trẻ em dậy thì sớm do nguyên nhân trung tâm dùng liên tục thuốc tương tự GnRH (nafarelin), nồng độ LH, testosteron và estradiol trong huyết thanh trở lại mức tiền dậy thì, làm mất các đặc tính sinh dục phụ và làm giảm tốc độ phát triển chiều cao và trưởng thành của xương. Sau khi ngừng thuốc, các tác dụng này thường phục hồi.

Thuốc tương tự GnRH được dùng trong điều trị bệnh lạc nội mạc tử cung, chứng vô sinh, thiếu máu do u xơ tử cung (kèm theo bổ

sung sắt), ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, dậy thì sớm. Một số được dùng trong vô sinh.

Dược động học

Buserelin: Hoàn toàn hấp thu sau khi tiêm dưới da, nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 1 giờ sau 1 liều dùng. Thuốc tích lũy ở gan và thận cũng như thùy trước tuyến yên. Thuốc chuyển hóa do peptidase mô và bài tiết vào nước tiểu và mật dưới dạng thuốc không biến đổi và chất chuyển hóa. Nửa đời sau tiêm: Khoảng 80 phút.

Goserelin: Khi cấy dưới da mảnh cấy chứa 3,6 mg goserelin (tính theo base), goserelin được giải phóng khỏi mảnh cấy với tốc độ chậm trong 8 ngày đầu, sau đó giải phóng liên tục nhanh hơn trong thời gian còn lại của 28 ngày dùng thuốc. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 12 - 15 ngày. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh: 2,5 nanogam/ml. Thể tích phân bố là 13,7 lít. Nửa đời là 4,2 giờ; tăng nhẹ trong suy thận. Hơn 90% liều tiêm dưới da dung dịch thuốc tương tự GnRH được bài tiết trong nước tiểu. Khoảng 20% liều trong nước tiểu là thuốc tương tự GnRH không biến đổi. Ở người suy thận và suy gan, không cần phải điều chỉnh liều khi dùng dạng viên cấy.

Leuprorelin: Không tác dụng khi uống. Tiêm dưới da, tiêm bắp: Hấp thu tốt. Nửa đời thải trừ khoảng 3 giờ.

Chỉ định

Dậy thì sớm phụ thuộc gonadotropin. Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn. Ung thư vú giai đoạn muộn ở phụ nữ tiền mãn kinh và quanh mãn kinh. Bệnh lạc nội mạc tử cung, u cơ trơn tử cung.

Các chỉ định của các thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin (GnRH)

Tất cả những thuốc này đều là decapeptid tổng hợp tương tự GnRH.

Tên thuốc	Chỉ định
Goserelin	Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn Ung thư tử cung giai đoạn muộn Lạc nội mạc tử cung Ung thư vú giai đoạn muộn
Triptorelin	Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn
Nafarelin	Lạc nội mạc tử cung Dậy thì sớm ở trẻ em (nữ trước 8 tuổi, nam trước 9 tuổi)
Buserelin	Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn Lạc nội mạc tử cung Thuốc phối hợp trong điều trị vô sinh ở nữ
Gonadorelin	Chẩn đoán rối loạn chức năng trục dưới đồi tuyến yên – tuyến sinh dục Gây rụng trứng để điều trị vô kinh và vô sinh do nguyên nhân dưới đồi
Leuprorelin	Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn Lạc nội mạc tử cung Dậy thì sớm ở trẻ em
Histrelin	Dậy thì sớm ở trẻ em Ung thư tuyến tiền liệt

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc chủ vận GnRH hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Đang mang thai hoặc có thể mang thai.

Đang cho con bú.

Chảy máu âm đạo chưa rõ nguyên nhân.

Thận trọng

Trước khi dùng thuốc tương tự GnRH cho phụ nữ đang tuổi mang thai, phải loại trừ mang thai, vì thuốc có thể gây độc cho bào thai. Phải tránh mang thai trong khi dùng thuốc và dùng biện pháp tránh thai không dùng nội tiết tố. Phải tránh mang thai cho tới khi kinh nguyệt trở lại hoặc ít nhất 12 tuần sau khi cấy dưới da lần cuối liều 3,6 mg goserelin. Trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt hoặc ung thư vú, lúc đầu các thuốc tương tự GnRH làm tăng nhất thời testosteron hoặc estrogen huyết thanh, là nguy cơ kích thích phát triển ung thư. Điều trị đồng thời với 1 thuốc kháng androgen (như bicalutamid, flutamid, nilutamid) 1 tuần trước và trong 1 vài tuần đầu của liệu pháp thuốc tương tự GnRH để giảm thiểu các triệu chứng của bệnh.

Bệnh nhân có nguy cơ cao bị chèn ép cột tủy sống hoặc làm tắc niệu quản do ung thư tuyến tiền liệt phải được điều trị thích hợp trước khi bắt đầu liệu pháp thuốc tương tự GnRH.

Phải theo dõi calci huyết khi bắt đầu liệu pháp thuốc tương tự GnRH ở người bị ung thư tuyến tiền liệt hoặc ung thư vú.

Khi điều trị dạy thì sớm, phải theo dõi tuổi xương và tốc độ phát triển của trẻ trong vòng 3 - 6 tháng từ khi bắt đầu liệu pháp, sau đó định kỳ kiểm tra lại.

Thời kỳ mang thai

Không dùng thuốc tương tự GnRH trong thời kỳ mang thai vì có nguy cơ sẩy thai hoặc gây dị dạng cho thai. Phụ nữ có khả năng mang thai nên dùng biện pháp tránh thai không hormon trong khi điều trị với thuốc chủ vận GnRH.

Thời kỳ cho con bú

Vì thuốc tương tự GnRH có thể gây độc hại nghiêm trọng cho trẻ bú sữa mẹ, người mẹ phải ngừng cho con bú trước khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Một ADR thường gặp trong điều trị dài hạn với thuốc tương tự GnRH ở người lớn là giảm năng tuyến sinh dục triệu chứng. ADR thường gặp khác gồm bốc hỏa (cũng như khô và teo âm đạo ở phụ nữ), cân bằng Ca^{2+} âm tính với nguy cơ mất chất xương, loãng xương và thay đổi trong chuyển hóa dịch. Do đó, phần lớn liệu pháp dùng thuốc tương tự GnRH để ngăn cản tiết gonadotropin thường giới hạn trong 6 tháng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Nội tiết và chuyển hóa: To vú đàn ông, triệu chứng sau mãn kinh, loạn năng sinh dục, mất tình dục, bốc hỏa.

Sinh dục - tiết niệu: Liệt dương, giảm cương, khí hư, chảy máu.

Tại chỗ: Đau ở chỗ tiêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Tim mạch: Phù.

TKTW: Đau đầu, chèn ép tủy sống, ngủ lịm, chóng mặt, mất ngủ.

Da: Nổi ban.

Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn, chán ăn, ỉa chảy, tăng cân.

Sinh dục - tiết niệu: Căng/to vú.

Thần kinh - cơ và xương: Mất chất xương, đau xương tăng lên.

Khác: Toát mồ hôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể điều trị triệu chứng đau xương kèm theo vùng da đỏ nhất thời với thuốc giảm đau. Nếu có chèn ép tủy sống hoặc suy giảm chức năng thận do xuất hiện tắc niệu quản, cần điều trị những biến chứng này theo liệu pháp quy định. Trong trường hợp có ADR nặng ở người mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt, cần tiến hành ngay cắt bỏ tinh hoàn. Nếu xảy ra tăng calci huyết, thực hiện những biện pháp điều trị thích hợp.

Liều lượng và cách dùng

Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn:

Goserelin: Cấy dưới da 3,6 mg cách nhau 4 tuần hoặc cấy dưới da 10,8 mg cách nhau 12 tuần. Đối với chỉ định này, goserelin được chủ tâm dùng lâu dài trừ khi lâm sàng không thích hợp.

Nếu phối hợp với xạ trị ở giai đoạn III (c), thường bắt đầu cho goserelin vào ngày đầu xạ trị hoặc trong tuần cuối của xạ trị. Liều cấy dưới da 3,6 mg, 4 tuần/lần.

Nếu phối hợp với flutamid ở giai đoạn T2b - T4 (B2 - C), điều trị các thuốc phải bắt đầu 8 tuần trước và tiếp tục trong thời gian xạ trị. Liều cấy dưới da goserelin: 3,6 mg, 8 tuần trước liệu pháp xạ trị và tiếp theo cấy dưới da 10,8 mg goserelin vào ngày 28 (4 tuần sau liều đầu tiên 3,6 mg). Một cách khác, goserelin cấy dưới da 3,6 mg cách nhau 4 tuần (bắt đầu 8 tuần trước liệu pháp xạ trị), cho tổng liều là 4 liều.

Triptorelin pamoat được biểu thị dưới dạng base: Người lớn: Liều thông thường tiêm bắp 3,75 mg cách nhau 28 ngày (công thức 1 tháng); hoặc tiêm bắp 11,25 mg cách nhau 84 ngày (12 tuần) (công thức 3 tháng).

Buserelin acetat được biểu thị dưới dạng base: 105 microgam buserelin acetat tương đương khoảng 100 microgam buserelin.

Liều tiêm dưới da 500 microgam cách nhau 8 giờ, dùng trong 7 ngày. Vào ngày thứ 8, chuyển sang dùng đường mũi: Xịt 100 microgam vào mỗi lỗ mũi, 6 lần/ngày (thường trước và sau khi ăn).

Leuprorelin acetat:

Liều tiêm dưới da thông thường: 1 liều duy nhất 1 mg mỗi ngày.

Ngoài ra, thuốc có thể cấy dưới da hoặc trong bắp: Liều lượng và đường dùng thuốc thay đổi tùy theo mỗi nước.

Histrelin acetat: Liều 50 mg cấy dưới da (để giải phóng histrelin acetat 50 - 60 microgam/ngày trong 12 tháng).

Ung thư vú giai đoạn muộn (ở phụ nữ trước mãn kinh và chu mãn kinh)

Goserelin: Liều thông thường cấy dưới da 3,6 mg cách nhau 4 tuần. Trong thử nghiệm lâm sàng ở phụ nữ không có nồng độ estradiol trong huyết thanh giảm tới mức mãn kinh sau 8 tuần điều trị goserelin, liều goserelin đã tăng lên 7,2 mg (cấy 3,6 mg ở 2 vị trí khác nhau) cách nhau 4 tuần.

Bệnh lạc nội mạc tử cung (nữ từ 18 tuổi trở lên):

Goserelin: Liều cấy dưới da 3,6 mg cách nhau 4 tuần trong 6 tháng liên tiếp. Không khuyến cáo điều trị thêm vì nguy cơ tiềm tàng đối với mật độ xương.

Buserelin acetat: Liều 150 microgam xịt vào mỗi lỗ mũi ngày 3 lần, trong 6 tháng, không được vượt quá liều trên.

Nafarelin acetat: Liều dùng: 1 xịt (200 microgam) vào 1 lỗ mũi mỗi buổi sáng và 1 xịt (200 microgam) vào lỗ mũi bên kia mỗi buổi chiều (tổng liều 1 ngày 400 microgam) trong 6 tháng liên tiếp. Điều trị có thể bắt đầu vào giữa ngày 2 - 4 của chu kỳ kinh nguyệt. Nếu sau 2 tháng điều trị mà kinh nguyệt vẫn đều, liều nafarelin có thể tăng: Xịt 1 xịt vào mỗi lỗ mũi (2 xịt = 400 mg) vào buổi sáng và 1 xịt vào mỗi lỗ mũi (2 xịt = 400 microgam) vào buổi chiều (tổng liều mỗi ngày 4 xịt = 800 microgam).

Leuprorelin acetat: Liều 3,75 mg/1 tháng cấy dưới da hoặc trong bắp. Một cách khác, 11,25 mg cấy trong bắp cách nhau 3 tháng. Điều trị bắt đầu trong vòng 5 ngày đầu chu kỳ kinh nguyệt, và có thể tiếp tục tới 6 tháng. Để chuẩn bị phẫu thuật tử cung (cắt bỏ nội mạc): cấy 1 liều 3,75 mg 5 - 6 tuần trước khi làm thủ thuật, hoặc hàng tháng trong 3 - 4 tháng trước khi phẫu thuật u xơ tử cung.

Dậy thì sớm trung tâm

Leuprorelin acetat: Liều 300 microgam/kg cách nhau 4 tuần, cấy trong bắp. Liều điều chỉnh tùy theo đáp ứng.

Nafarelin acetat: Liều thông thường: 2 xịt vào mỗi lỗ mũi (4 xịt = 800 microgam) vào buổi sáng và 2 xịt vào mỗi lỗ mũi (4 xịt = 800 microgam) vào buổi chiều (tổng liều hàng ngày 8 xịt = 1 600 microgam). Nếu đáp ứng chưa thỏa đáng, có thể tăng liều tới 1 800 microgam mỗi ngày; cho luân phiên mỗi lỗ mũi 3 xịt (600 microgam) 3 lần mỗi ngày (9 xịt mỗi ngày). Nếu dung nạp được thuốc, tiếp tục điều trị cho tới khi kết quả mong muốn.

Histrelin acetat:

Liều thông thường: 10 microgam/kg/ngày tiêm dưới da. Một cách khác, cấy dưới da histrelin liều 50 mg để giải phóng histrelin acetat 65 microgam/ngày trong 12 tháng. Không khuyến cáo cấy cho trẻ em dưới 2 tuổi.

Trong vô sinh, giải mẫn cảm tuyến yên trước khi kích thích phóng noãn bằng gonadotropin:

Buserelin acetat: Liều 150 microgam (1 xịt vào 1 lỗ mũi), 4 lần mỗi ngày, bắt đầu vào ngày 1 hoặc ngày 21 của chu kỳ kinh. Hoặc tiêm dưới da 200 - 500 microgam/ngày. Tiếp tục điều trị cho tới khi tuyến yên điều hòa âm (khoảng 2 - 3 tuần). Nếu cần, có thể cho 300 microgam vào mũi ngày 4 lần hoặc tiêm dưới da 500 microgam 2 lần mỗi ngày. Sau đó, điều trị gonadotropin được thêm vào liệu pháp buserelin cho tới giai đoạn thích hợp của phát triển nang trứng, lúc đó ngừng 2 thuốc và cho gonadotropin nhau thai để kích thích phóng noãn.

Tương tác thuốc

Chưa thấy có tương tác thuốc giữa thuốc tương tự GnRH và các thuốc khác.

Độ ổn định và bảo quản

Mảnh cấy thuốc tương tự GnRH được bảo quản dưới 25 °C.

Quá liều và xử trí

Không có kinh nghiệm về quá liều trong thử nghiệm lâm sàng. Nếu xảy ra quá liều, cần điều trị triệu chứng.

Thông tin qui chế

Goserelin acetat, leuprorelin acetat có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Leuprorelin: Lorelina Depot, Luphere, Triptorelin: Diphereline, Gonapeptyl, Goserelin, Zoladex.

THUỐC UỐNG BÙ NƯỚC VÀ ĐIỆN GIẢI

Tên chung quốc tế: Oral rehydration salts (ORS).

Mã ATC: Chưa có.

Loại thuốc: Bù nước và điện giải.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc bột uống; viên nén sủi bọt.

Thành phần gồm có muối natri, kali và glucose hoặc carbonhydrat khác (như bột gạo hoặc sacarose).

Công thức chi tiết và hàm lượng thay đổi tùy theo nhà sản xuất.

Dưới đây là một số khuyến cáo về thành phần công thức điều chế ORS:

Thành phần	Công thức số:					
	1	2	3 (Không dùng cho trẻ dưới 3 tháng tuổi)	4	5	6 (Công thức của Tổ chức Y tế thế giới và UNICEF)
Natri clorid	236 mg	440 mg	350 mg	470 mg	0,35 g	2,6 g

Kali clorid	300 mg	380 mg	300 mg	300 mg	0,15 g	1,5 g
Natri citrat	-	440 mg (acid citric)	580 mg	530 mg (dinatri citrat)	-	2,9 g (trinatri citrat)
Natri bicarbonat	500 mg	420 mg	-	336 mg	0,25 g	-
Glucose	4000 mg	4090 mg	-	3560 mg	2 g	13,5 g
Sacarose	-	8070 mg	-	-	-	-
Fructose	-	70 mg	-	-	-	-
Bột gạo	-	-	6 g	-	-	-
Nước dùng cho 1 đơn vị liều	200 ml	250 ml	200 ml	200 ml	100 ml	1 lít

Dược lý và cơ chế tác dụng

ORS là hỗn hợp cân bằng glucose và các chất điện giải dùng đường uống, được WHO và UNICEF khuyên dùng để điều trị triệu chứng mất nước và chất điện giải do tiêu chảy cấp ở người lớn và trẻ em. Các dung dịch bù nước và điện giải phải đảm bảo: Kích thích hấp thu nước và các chất điện giải. Thay thế đầy đủ và an toàn các chất điện giải thiếu hụt; chứa một chất có tính kiềm để khắc phục sự nhiễm toan huyết do mất nước; áp suất thẩm thấu hơi thấp (khoảng 250 mmol/lít) để tránh khả năng tăng tiêu chảy do thẩm thấu; dễ sử dụng ở bệnh viện và gia đình; có vị dễ uống, đặc biệt với trẻ em; luôn có sẵn để sử dụng khi cần thiết.

Trong trường hợp tiêu chảy cấp, nhiều tác nhân làm thay đổi hoạt động ở niêm mạc ruột, ức chế hấp thu hoặc kích thích xuất tiết dẫn tới các chất điện giải và nước bị mất đi theo phân và chất nôn. Hấp thu nước và các chất điện giải theo cơ chế thụ động (khuếch tán) bị rối loạn. Tuy nhiên, hấp thu theo cơ chế chủ động thứ phát ít bị ảnh hưởng: Glucose được hấp thu tích cực ở ruột bình thường kéo theo natri được hấp thu theo tỷ lệ cân bằng phân tử. Do vậy, duy trì hệ thống đồng vận chuyển glucose - natri trong niêm mạc ruột non là cơ sở của điều trị bù nước và điện giải dạng uống. Tuy vậy, dùng quá nhiều glucose hoặc sacarose để dễ uống và tăng giá trị dinh dưỡng cho trẻ nhỏ có thể làm tăng tiêu chảy, do tác dụng thẩm thấu của glucose chưa hấp thu còn trong ruột.

Dung dịch uống bù nước - điện giải có tinh bột gạo tốt hơn có glucose. Tinh bột khi vào cơ thể sẽ thủy phân dần thành glucose và duy trì hệ thống vận chuyển glucose - natri. Công thức dùng tinh bột gạo còn có ưu điểm hơn do ít gây tác dụng thẩm thấu và cung cấp nhiều năng lượng hơn một chút so với dung dịch điện giải có glucose.

Bù kali trong tiêu chảy cấp đặc biệt quan trọng ở trẻ em, vì trẻ mất kali trong phân cao hơn người lớn. Bicarbonat hoặc citrat được thêm vào dung dịch uống bù nước - điện giải và có tác dụng ngang nhau trong việc khắc phục nhiễm toan chuyển hóa do mất nước. Nếu điều trị được bắt đầu sớm, trước khi chức năng thận bị tổn hại, thận có khả năng bù được toan chuyển hóa và thiếu hụt kali. Nếu bồi phụ nước và điện giải ngay từ dấu hiệu tiêu chảy đầu tiên, các tổn hại sau này sẽ bị ngăn chặn và sẽ hạn chế được việc sử dụng các biện pháp điều trị mạnh như truyền dịch tĩnh mạch.

Các loại dung dịch uống bù nước điện giải của một số hãng có hàm lượng natri thấp hơn (50 - 60 mmol/lít) và có hàm lượng glucose cao hơn (khoảng 200 mmol/lít) so với công thức của Tổ chức Y tế thế giới.

Dược động học

Thuốc uống bù nước - điện giải được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa.

Chỉ định

Phòng và điều trị mất điện giải và nước trong tiêu chảy cấp từ nhẹ đến vừa.

Chống chỉ định

Vô niệu hoặc giảm niệu (vì cần có chức năng thận bình thường để đào thải bất kỳ lượng nước tiểu hoặc điện giải thừa nào). Người bệnh vô niệu hoặc giảm niệu kéo dài cần bù nước và điện giải qua đường tiêm để đảm bảo chính xác; tuy vậy giảm niệu nhất thời là một nét đặc trưng của mất nước do tiêu chảy, nên khi đó không chống chỉ định liệu pháp bù nước đường uống.

Mất nước nặng kèm triệu chứng sốc (do bù nước bằng đường uống sẽ quá chậm, cần phải điều trị nhanh chóng bằng đường tiêm tĩnh mạch).

Tiêu chảy nặng (khi ỉa chảy vượt quá 30 ml/kg thể trọng mỗi giờ, người bệnh có thể không uống được đủ nước để bù lượng nước bị mất liên tục).

Nôn nhiều và kéo dài.

Tắc ruột, liệt ruột, thủng ruột.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng cho người bệnh bị suy tim sung huyết, phù hoặc tình trạng giữ natri, vì dễ có nguy cơ gây tăng natri huyết, tăng kali huyết, suy tim hoặc phù.

Người bệnh suy thận nặng hoặc xơ gan.

Trong quá trình điều trị, cần theo dõi cẩn thận nồng độ các chất điện giải và cân bằng acid base.

Cần cho trẻ bú mẹ hoặc cho uống nước giữa các lần uống dung dịch bù nước và điện giải để tránh tăng natri - huyết.

Thời kỳ mang thai

Không thấy có ảnh hưởng gì cho người mang thai. Thuốc dùng an toàn cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc dùng được cho những người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chưa có nhiều thông báo về ADR xảy ra khi dùng thuốc uống bù nước và điện giải.

Thường gặp, ADR > 1/100

Nôn nhẹ.

It gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tăng natri huyết; bù nước quá mức (mi mắt nặng).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Suy tim do bù nước quá mức.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể nôn nhẹ khi bắt đầu điều trị, khi đó tiếp tục điều trị bằng cách cho uống chậm, nhiều lần với lượng ít. Nếu thấy mi mắt húp nặng, có thể tạm thời ngừng điều trị. Cho trẻ bú mẹ hoặc cho uống thêm nước giữa các lần uống ORS để tránh tăng natri huyết.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Cần bù nước nhanh trong vòng 3 - 4 giờ (trừ trường hợp mất nước tăng natri máu. Trường hợp này bù nước chậm hơn, trong vòng 12 giờ). Sau khi bù lần đầu cần đánh giá lại tình trạng người bệnh. Nếu vẫn còn thiếu nước cần tiếp tục bù nhanh.

Cần tiếp tục cho uống bình thường, càng sớm càng tốt khi đã bù lại dịch thiếu, đặc biệt trẻ bú mẹ cần phải được bú giữa các lần uống dịch. Cho người bệnh ăn kèm các thức ăn mềm, như cháo gạo, chuối, đậu, khoai tây, hoặc các thức ăn nhiều bột nhưng không có lactose.

Hòa tan các gói hoặc viên thuốc trong nước theo hướng dẫn ghi trên nhãn của từng loại chế phẩm sau đó cho uống dịch pha với lượng tùy theo mức độ mất nước.

Liều lượng

Người lớn:

Thông thường cho dùng 200 - 400 ml dung dịch sau mỗi lần mất nước (nôn hoặc tiêu chảy).

Trẻ em:

Trẻ từ 1 tháng - 1 năm tuổi: 1 - 1,5 thể tích 1 lần bú bình thường

Trẻ từ 1 - 12 tuổi: 200 ml sau mỗi lần mất nước (nôn hoặc tiêu chảy)

Trẻ từ 12 - 18 tuổi: 200 - 400 ml sau mỗi lần mất nước (nôn hoặc tiêu chảy).

Tương tác thuốc

Tránh dùng thức ăn hoặc dịch khác chứa các chất điện giải như nước quả hoặc thức ăn có muối cho tới khi ngừng điều trị, để tránh dùng quá nhiều chất điện giải hoặc tránh ỉa chảy do thẩm thấu.

Không được pha loãng với nước vì pha loãng làm giảm tính hấp thu của hệ thống đồng vận chuyển glucose - natri.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc chưa pha ở nơi mát, nhiệt độ dưới 30 ^{o}C. Thuốc đã pha được bảo quản trong tủ lạnh tối đa 24 giờ, sau đó vứt bỏ phần chưa dùng đến.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều bao gồm tăng natri huyết (hoa mắt chóng mặt, tim đập nhanh, tăng huyết áp, cáu gắt, sốt cao...) khi uống ORS pha đậm đặc và triệu chứng thừa nước (mi mắt húp nặng, phù toàn thân, suy tim).

Điều trị tăng natri huyết: Truyền tĩnh mạch chậm dịch nhược trương và cho uống nước.

Điều trị thừa nước: Ngừng uống dung dịch bù nước và điện giải và dùng thuốc lợi tiểu nếu cần.

Thông tin qui chế

Dung dịch uống bù nước và điện giải có có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Oresol; Oresol hương cam; Oresol new.

TICARCILIN

Tên chung quốc tế: Ticarcillin.

Mã ATC: J01CA13.

Loại thuốc: Thuốc kháng sinh; penicilin bán tổng hợp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột vô khuẩn ticarcilin natri để pha tiêm: 1 g, 3 g, 6 g, 20 g, 30 g ticarcilin base.

Bột vô khuẩn ticarcilin natri để pha tiêm (1,5 g; 3 g, 3 g và 30 g ticarcilin base) phối hợp với acid clavulanic (dạng muối kali) (0,1 g; 0,1 g, 0,2 g và 1 g tương ứng).

1,1 g ticarcilin natri tương ứng với khoảng 1 g ticarcilin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Các thuốc kháng sinh beta-lactam gồm các penicilin và cephalosporin cùng có cơ chế tác dụng chung là ức chế sự tổng hợp peptidoglycan của thành tế bào vi khuẩn. Các carboxypenicilin, gồm carbenicilin và ticarcilin, có tác dụng với một số chủng *Pseudomonas* và một số loài *Proteus* indol dương tính kháng ampicilin và thuốc cùng loại. Chúng không có tác dụng với phần lớn các chủng *Staphylococcus aureus*. Ở nồng độ cao thuốc này có tác dụng với *Bacteroides fragilis* nhưng tác dụng kém hơn penicilin G. Ticarcilin rất giống carbenicilin, nhưng tác dụng mạnh hơn 2 - 4 lần trên *P. aeruginosa*; liều dùng vì vậy thấp hơn và tỷ lệ gây độc giảm. Ticarcilin là carboxypenicilin được ưa dùng để điều trị những nhiễm khuẩn nặng do *Pseudomonas*, ví dụ trên những vết bỏng nặng có thể phát triển nhiễm khuẩn *Pseudomonas*.

Kháng thuốc: Vi khuẩn kháng thuốc kháng sinh beta-lactam tăng lên rất nhanh. Cơ chế kháng thuốc không chỉ do vi khuẩn sản sinh beta-lactamase, mà còn do biến đổi protein gắn với penicilin và giảm sự thâm nhập của kháng sinh.

Acid clavulanic là một chất ức chế beta-lactamase. Khi kết hợp với ticarcilin, phổ diệt khuẩn của ticarcilin được mở rộng hơn, đối với cả các chủng vi khuẩn tiết beta-lactamase như *Staphylococci*, nhiều loài *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae* và *Bacteroides* spp., tuy nhiên đối với *P. aeruginosa* hoạt tính diệt khuẩn không tăng lên khi kết hợp với acid clavulanic. Đã có báo cáo về sự kháng thuốc ticarcilin kết hợp với acid clavulanic và có sự kháng chéo giữa carbenicilin và ticarcilin.

Dược động học

Hấp thu: Ticarcilin natri được hấp thu không đáng kể qua đường tiêu hóa, nên phải dùng đường tiêm. Thuốc dễ được hấp thu khi tiêm bắp. Nồng độ đỉnh huyết tương khoảng 22 - 35 microgam/ml, đạt được sau khi tiêm bắp 0,5 - 1 giờ. Sau khi tiêm chậm tĩnh mạch, thuốc đạt ngay nồng độ đỉnh. Khoảng 50% ticarcilin gắn với protein huyết tương. Nửa đời trong huyết tương khoảng 70 phút, ngắn hơn (50 phút) ở người bệnh bị xơ nang tuyến tụy, được cho là do tăng thải trừ qua thận và không do thận. Nửa đời kéo dài ở trẻ sơ sinh và người bị bệnh thận, đặc biệt là khi chức năng gan cũng bị suy giảm. Nửa đời kéo dài tới 15 giờ ở người bị bệnh thận nặng đã được báo cáo.

Phân bố: Ticarcilin phân bố trong cơ thể giống carbenicilin. Ticarcilin phân bố vào dịch màng phổi, dịch kẽ, da, thận, xương, mật và đờm. Thể tích phân bố trung bình 0,21 ± 0,04 lít/kg ở người lớn. Giống như các penicilin khác, ticarcilin chỉ đạt nồng độ thấp trong dịch não - tủy; nồng độ trong dịch não - tủy thường cao hơn khi màng não bị viêm so với trường hợp màng não bình thường. Nồng độ cao trong mật đã được báo cáo, nhưng ticarcilin thải trừ chính qua cầu thận và ống thận. Nồng độ 2 - 4 mg/ml xuất hiện trong nước tiểu sau khi tiêm bắp 1 - 2 g. Ticarcilin qua được nhau thai và một phần nhỏ vào sữa mẹ.

Thải trừ: 90% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu ở dạng không biến đổi trong vòng 6 giờ sau khi tiêm. Có thể loại bỏ ticarcilin khỏi cơ thể bằng thẩm tách máu, trong 1 số trường hợp có thể thẩm phân màng bụng.

Kết hợp ticarcilin và acid clavulanic: Dược động học không bị ảnh hưởng lẫn nhau.

Chỉ định

Điều trị nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm, đặc biệt là nhiễm khuẩn do *Pseudomonas aeruginosa* gồm:

Điều trị bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới do xơ hóa nang.
Người bệnh sốt có giảm bạch cầu hạt ở người suy giảm miễn dịch (điều trị theo kinh nghiệm).
Viêm màng bụng.
Nhiễm khuẩn máu.
Nhiễm khuẩn xương và khớp.
Viêm màng não.
Viêm tai giữa (mãn tính).
Nhiễm khuẩn da: Bỏng, chốc loét gây hoại tử, ung nhọt.
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với ticarcilin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc, hoặc bất cứ penicilin nào.

Thận trọng
Ticarcilin có khả năng gây độc và gây dị ứng của các penicilin, kể cả nguy cơ gây phản ứng quá mẫn, do đó phải tuân thủ những thận trọng thông thường của liệu pháp penicilin. Trước khi bắt đầu điều trị bằng ticarcilin, cần điều tra cẩn thận về những phản ứng quá mẫn với penicilin, cephalosporin, hoặc các thuốc khác dùng trước đây. Có biểu hiện dị ứng chéo giữa các penicilin và các kháng sinh beta-lactam khác gồm các cephalosporin, các cephamycin, và các 1-oxa-beta-lactam.
Phải định kỳ đánh giá chức năng thận, gan và máu trong khi điều trị dài ngày bằng ticarcilin. Phải theo dõi các chất điện giải trong huyết thanh và tình trạng tim trong khi điều trị bằng ticarcilin. Đã có một số trường hợp rối loạn kết tụ tiểu cầu và thời gian prothrombin hoặc thời gian chảy máu kéo dài (hiếm gặp) trong khi điều trị với ticarcilin, do đó cần phải cân nhắc về khả năng có biến chứng chảy máu trong khi điều trị, đặc biệt khi dùng thuốc cho người suy thận hoặc có tiền sử rối loạn chảy máu.
Không dùng cho trẻ sơ sinh dung dịch ticarcilin đã pha để tiêm bắp bằng dung môi có chứa chất bảo quản benzyl alcol; việc dùng thuốc tiêm bảo quản bằng benzyl alcol gây độc hại nghiêm trọng trên hệ thần kinh trung ương ở trẻ sơ sinh.
Với người suy tim sung huyết, hoặc tăng huyết áp, hoặc suy thận cần hạn chế muối, phải lưu ý đến lượng natri chứa trong liều cao ticarcilin.

Thời kỳ mang thai
Ticarcilin qua hàng rào nhau - thai.
Cho tới nay chưa có những nghiên cứu đầy đủ hoặc có kiểm chứng về việc dùng ticarcilin ở người mang thai, vì vậy chỉ dùng ticarcilin cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Penicilin được phân bố trong sữa mẹ; phải dùng thận trọng ticarcilin ở người mẹ cho con bú, vì có thể gây quá mẫn, ỉa chảy, bệnh nấm *Candida* và ban da ở trẻ nhỏ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
ADR của ticarcilin tương tự như ADR đã xảy ra với những penicilin phổ rộng khác. Tần suất ADR chưa xác định được.
TKTW: Co giật, lú lẫn, ngủ lơ mơ, sốt.
Da: Ban da.
Nội tiết và chuyển hóa: Mất cân bằng điện giải.
Máu: Thiếu máu tan máu, phản ứng Coombs dương tính.
Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch huyết khối.
Thần kinh cơ và xương: Giật rung cơ.
Thận: Viêm thận kẽ cấp tính.
Khác: Phản ứng quá mẫn, phản vệ, phản ứng Jarish - Herxheimer. Phản ứng quá mẫn, đặc biệt phát ban, nổi mẩn trên da.
Tiêu hóa: Viêm đại tràng do *Clostridium difficile*, ỉa chảy, buồn nôn, nôn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Khi có phản ứng phản vệ nghiêm trọng, phải điều trị cấp cứu ngay, gồm: Tiêm dưới da adrenalin (epinephrin), thở oxygen, tiêm tĩnh mạch corticosteroid, hô hấp hỗ trợ (gồm cả đặt ống khí quản). Nếu có biểu hiện chảy máu, phải ngừng ticarcilin và thực hiện việc điều trị thích hợp.

Liều lượng và cách dùng
Cách pha thuốc và cách dùng: Ticarcilin natri được tiêm tĩnh mạch chậm, truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp sâu. Để điều trị nhiễm khuẩn nặng, tiêm thuốc tĩnh mạch tốt hơn là tiêm bắp. Thường chỉ tiêm bắp để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng.
Để pha dung dịch ban đầu dùng tiêm bắp, cho thêm 2 ml nước vô khuẩn để tiêm, hoặc thuốc tiêm 1% lidocain hydroclorid (không có epinephrin), hoặc thuốc tiêm 0,9% natri clorid vào lọ 1 g để có nồng độ 1 g trong 2,6 ml.
Để pha dung dịch ban đầu dùng tiêm tĩnh mạch trực tiếp, cho thêm ít nhất 4 ml thuốc tiêm dextrose 5%, hoặc natri clorid 0,9%, hoặc Ringer lactat vào lọ 1 g. Mỗi gam ticarcilin có thể được pha loãng thêm nếu muốn. Để tránh kích ứng tĩnh mạch, tiêm thuốc càng chậm càng tốt và dùng các dung dịch chứa 5 mg/ml hoặc ít hơn. Có thể tiêm truyền cách quãng trong thời gian 30 phút đến 2 giờ ở người lớn. Ở trẻ sơ sinh, có thể tiêm truyền cách quãng trong thời gian 10 - 20 phút.
Liều lượng
Liều ticarcilin natri được biểu thị bằng ticarcilin base.
Người lớn:
Để chống nhiễm khuẩn: Tiêm truyền tĩnh mạch, 200 - 300 mg/kg/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ, cứ 4 - 6 giờ/lần.
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng: Tiêm truyền tĩnh mạch, 150 - 200 mg/kg/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ, cứ 4 - 6 giờ/lần.
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không có biến chứng: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chậm, 1 g, cứ 6 giờ/lần.
Ticarcilin thường kết hợp với acid clavulanic với tỉ lệ 15 : 1 hoặc 30 : 1. Liều dùng của dạng kết hợp cho người lớn: Truyền tĩnh mạch 3,2 g, cách 6 - 8 giờ/1 lần, đối với nhiễm khuẩn nặng có thể truyền 4 giờ/1 lần.
Liều thường dùng cho trẻ em
Có thể sử dụng cả 2 dạng ticarcilin hoặc ticarcilin kết hợp với acid clavulanic cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ để điều trị các nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn Gram âm nhạy cảm. Tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch:
Trẻ sơ sinh cân nặng lúc sinh < 1,2 kg và trẻ dưới 1 tuần tuổi có cân nặng lúc sinh từ 1,2 - 2 kg: 75 mg/kg, cách 12 giờ /1 lần.
Trẻ sơ sinh < 1 tuần tuổi có cân nặng lúc sinh > 2 kg và trẻ ≥ 1 tuần tuổi có cân nặng lúc sinh từ 1,2 - 2 kg: 75 mg/kg, cách 8 giờ/ 1 lần.
Trẻ sơ sinh ≥ 1 tuần tuổi có cân nặng lúc sinh > 2 kg: 100 mg/kg, cách 8 giờ /1 lần.
Trẻ ≥ 1 tháng tuổi: 100 - 200 mg/kg/ngày, chia làm 4 liều nhỏ, đối với nhiễm khuẩn nặng có thể dùng tới 300 mg/kg/ngày.
Trẻ em từ 1 tháng tuổi - 18 tuổi, dưới 40 kg thể trọng: Tiêm truyền tĩnh mạch, 80 mg/kg, cách 8 giờ/1 lần, đối với nhiễm khuẩn nặng có thể truyền 6 giờ/1 lần.
Trẻ em ≤ 18 tuổi và cân nặng ≥ 40 kg: 3,2 g, cách 6 - 8 giờ/lần, trong trường hợp nặng có thể tăng tới 4 giờ/lần.
Liều lượng trong suy thận và suy gan:
Sau liều tiêm tĩnh mạch ban đầu 3 g (tính theo dạng base), người lớn có suy thận cần giảm liều như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều (ticarcilin base)
> 60	3 g, cứ 4 giờ /1 lần
30 - 60	2 g, cứ 4 giờ /1 lần
10 - 30	2 g, cứ 8 giờ /1 lần
< 10	2 g, cứ 12 giờ /1 lần (hoặc tiêm bắp 1 g, cứ 6 giờ /1 lần)
< 10 có kèm rối loạn chức năng gan	2 g, cứ 24 giờ /1 lần (hoặc tiêm bắp 1 g, cứ 12 giờ /1 lần)
Thẩm tách máu	2 g, cứ 12 giờ 1 lần, cộng thêm 3 g, sau mỗi lần thẩm tách máu.
Thẩm tách màng bụng	3 g, cứ 12 giờ /1 lần

Tương tác thuốc

Các tetracyclin có thể làm giảm hiệu lực của các penicilin.

Ticarcilin thường được sử dụng cùng với aminoglycosid nhưng phải tiêm riêng vì có thể xảy ra tương kỵ.

Các thuốc tránh thụ thai uống bị giảm hiệu lực khi dùng đồng thời với các penicilin. Probenecid có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh, kéo dài nửa đời và làm tăng nguy cơ gây độc của ticarcilin.

Việc sử dụng đồng thời liều lớn tiêm tĩnh mạch ticarcilin với thuốc chống đông, hoặc thuốc ức chế kết tụ tiểu cầu, hoặc thuốc tan huyết khối có thể làm tăng nguy cơ chảy máu.

Độ ổn định và bảo quản

Bột ticarcilin natri để tiêm được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Sau khi pha để tiêm bắp, các dung dịch còn hiệu lực trong vòng 12 giờ ở nhiệt độ phòng, hoặc trong 24 giờ nếu để tủ lạnh. Sau khi pha để tiêm hoặc truyền tĩnh mạch, các dung dịch chứa 10 - 50 mg/ml còn ít nhất 90% hiệu lực trong vòng 48 - 72 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc trong vòng 14 ngày nếu để tủ lạnh trong những dung môi thích hợp.

Nếu làm đông lạnh sau khi đã pha với nước vô khuẩn để tiêm, hoặc với thuốc tiêm natri clorid 0,9%, hoặc thuốc tiêm dextrose 5%, hoặc thuốc tiêm Ringer, hoặc thuốc tiêm Ringer lactat, dung dịch với nồng độ tới 100 mg/ml còn hiệu lực trong vòng 30 ngày ở -18 °C. Một khi đã tan băng, phải dùng dung dịch trong vòng 24 giờ.

Tương kỵ

Trộn lẫn ngay khi dùng các penicilin với các aminoglycosid có thể dẫn đến sự bất hoạt của chúng. Tuy nhiên, *in vitro,* thấy có sự hợp đồng tác dụng trên *P. aeruginosa* và *Enterobacteriaceae*, khi kết hợp ticarcilin và aminoglycosid. Nếu dùng đồng thời những thuốc này, phải tiêm vào những chỗ khác nhau và cách nhau ít nhất 1 giờ. Không trộn lẫn chúng trong cùng một túi, lọ, hoặc ống.

Quá liều và xử trí

Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu, nên khi quá liều, chỉ điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Thẩm tách máu có thể giúp loại bỏ ticarcilin ra khỏi máu.

Thông tin qui chế

Ticarcilin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Vicitarcin.

TICLOPIDIN

Tên chung quốc tế: Ticlopidine.

Mã ATC: B01AC05.

Loại thuốc: Thuốc kháng tiểu cầu (ức chế ngưng tập tiểu cầu).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao phim 250 mg (ticlopidin hydroclorid).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ticlopidin, dẫn chất thienopyridin, là thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu, làm suy giảm chức năng tiểu cầu bằng cách gây trạng thái giống như nhược tiểu cầu. Ticlopidin cần qua sinh chuyển hóa *in vivo* để thành chất chuyển hóa tuy chưa xác định nhưng có hoạt tính (thuốc có tác dụng như một tiền dược). Chất chuyển hóa có tác dụng phong bế vĩnh viễn thành phần $P2Y_{12}$ của thụ thể ADP, như vậy ngăn chặn hoạt hóa phức hợp thụ thể, do đó làm giảm ngưng tập tiểu cầu. Tiểu cầu bị ticlopidin phong bế suốt đời tiểu cầu (khoảng 1 tuần). Khi uống, ticlopidin ức chế ngưng tập tiểu cầu và kéo dài thời gian chảy máu, phụ thuộc vào liều và thời gian điều trị.

Ticlopidin kéo dài thời gian chảy máu, có tác dụng tối đa sau một số ngày điều trị; chức năng bất thường của tiểu cầu còn kéo dài trong một số ngày sau khi ngừng điều trị.

Ở người khỏe mạnh trên 50 tuổi, đã phát hiện có ức chế ngưng tập tiểu cầu đáng kể (trên 50%) do adenosin diphosphat trong vòng 4 ngày sau khi dùng ticlopidin hydroclorid 250 mg, ngày 2 lần và đạt tối đa (60 - 70%) sau 8 - 11 ngày. Liều thấp hơn gây ức chế ngưng tập tiểu cầu ít hơn và chậm hơn, còn những liều trên 250 mg, ngày 2 lần làm tăng tác dụng thêm chút ít, nhưng lại tăng tỷ lệ ADR.

Sau khi ngừng ticlopidin, thời gian chảy máu và những thử nghiệm khác về chức năng tiểu cầu trở về bình thường trong vòng 2 tuần ở phần lớn người bệnh.

Trong thử nghiệm lâm sàng ở những người có các dấu hiệu báo trước của đột quỵ, ticlopidin làm giảm nguy cơ đột quỵ gây hoặc không gây tử vong trong thời gian nghiên cứu ít nhất 2 - 5 năm.

Trong thử nghiệm lâm sàng ở những người đã có đột quỵ trước do vữa động mạch - huyết khối, ticlopidin làm giảm có ý nghĩa nguy cơ toàn thể của đột quỵ trong thời gian nghiên cứu 3 năm. Hiện nay, ticlopidin được dùng để dự phòng huyết khối trong những bệnh về mạch máu não và động mạch vành.

Ticlopidin có nhiều độc tính về huyết học, nên phải do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định. Phải đánh giá đầy đủ tình trạng máu gồm cả đếm tiểu cầu và công thức bạch cầu, trước khi bắt đầu điều trị, rồi sau đó cứ 2 tuần một lần trong 3 tháng đầu, từ khi bắt đầu điều trị với ticlopidin.

Dược động học

Thuốc bắt đầu có tác dụng trong vòng 6 giờ, đạt tác dụng tối đa sau 3 - 5 ngày điều trị. Vì thời gian ức chế chức năng tiểu cầu tương ứng với thời gian tồn tại của tiểu cầu, nên những tác dụng này thường trở lại bình thường trong 1 - 2 tuần sau khi ngừng thuốc.

Sau khi uống một liều duy nhất 250 mg, ticlopidin được hấp thu nhanh và có nồng độ ổn định trong huyết tương đạt đỉnh trung bình 0,9 mg/ml, khoảng 2 giờ sau khi uống và được chuyển hóa mạnh. Hấp thu ở đường tiêu hóa từ 80 - 90%. Uống thuốc cùng với thức ăn làm tăng 20% diện tích dưới đường cong của ticlopidin.

Nửa đời của ticlopidin là 12 - 36 giờ, tăng lên tới 4 - 5 ngày sau khi cho liều liên tục. Ở người cao tuổi, nửa đời của ticlopidin, sau liều duy nhất 250 mg, khoảng 12,6 giờ; dùng thuốc lặp lại ở liều 250 mg, ngày 2 lần, thì nửa đời thải trừ cuối cùng tăng lên tới 4 - 5 ngày và nồng độ ticlopidin trong huyết tương đạt trạng thái ổn định sau khoảng 14 - 21 ngày.

Liên kết với protein: 98% ticlopidin liên kết thuận nghịch với protein huyết tương, chủ yếu với albumin và lipoprotein huyết thanh. Sự liên kết với albumin và các lipoprotein không bão hòa xảy ra trên một phạm vi nồng độ rộng. Ticlopidin còn liên kết với acid $alpha_1$ glycoprotein. Ở nồng độ đạt được với liều khuyên

dùng, chỉ có 15%, hoặc ít hơn, ticlopidin trong huyết tương liên kết với protein này.

Ticlopidin chuyển hóa mạnh ở gan, chủ yếu bằng N-dealkyl hóa và oxy hóa vòng thiophen, chỉ phát hiện số lượng rất nhỏ (dưới 1%) thuốc dưới dạng không biến đổi trong nước tiểu. Sau khi uống ticlopidin, 60% liều thuốc thải trừ trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa và 25% trong phân. Khoảng 40 - 50% chất chuyển hóa lưu thông trong huyết tương liên kết đồng hóa trị với protein huyết tương, có thể do acyl-hóa; đã xác định có 4 chất chuyển hóa ở người

Độ thanh thải của ticlopidin giảm theo tuổi. Nồng độ đáy đạt trạng thái ổn định ở người cao tuổi (tuổi trung bình 70) bằng khoảng gấp đôi so với người trẻ tuổi. Chưa biết những sự khác biệt này có phải là do tăng hấp thu, giảm thanh thải, hay do thay đổi về liên kết protein trong huyết tương.

Chỉ định

Làm giảm nguy cơ đột quỵ huyết khối ở người bệnh đã có đột quỵ huyết khối xảy ra trước đó và ở người có những dấu hiệu báo trước (ví dụ, cơn thiếu máu cục bộ nhất thời, thoáng mù một mắt hoặc mù thoáng qua (amaurosis fugax), rối loạn thần kinh do thiếu máu cục bộ thần kinh có thể phục hồi, đột quỵ nhỏ).

Vì ticlopidin có thể gây giảm bạch cầu trung tính và/hoặc mất bạch cầu hạt, ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, thiếu máu bất sản có thể đe dọa tính mạng, nên chỉ dùng ticlopidin để điều trị cho những người không thể dung nạp hoặc thất bại khi dùng liệu pháp aspirin trong trường hợp chỉ định để dự phòng đột quỵ.

Điều trị chứng khập khiễng cách hồi và bệnh tim thiếu máu cục bộ.

Điều trị bổ trợ cùng aspirin sau khi đặt stent thành công trong mạch vành để giảm tỉ lệ huyết khối bán cấp tính do stent.

Cũng có thể dùng ticlopidin để phòng ngừa tắc nghẽn và mất tiểu cầu trong những thủ thuật tuần hoàn ngoài cơ thể (extracorporeal circulatory procedures).

Chống chỉ định

Tạng chảy máu, loét dạ dày tá tràng, chảy máu trong sọ, bệnh về máu, rối loạn tạo máu (giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, có bệnh sử ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối hoặc thiếu máu bất sản).

Quá mẫn với ticlopidin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Tổn thương gan nặng.

Thận trọng

Vì ticlopidin có thể gây những ADR đe dọa tính mạng, nên phải cân nhắc lợi ích điều trị có trội hơn nguy cơ có thể xảy ra và phải báo cho người bệnh biết về những nguy cơ đó. Phải dành ticlopidin cho người không dung nạp hoặc không đáp ứng thích đáng với liệu pháp aspirin trong chỉ định dự phòng đột quỵ.

Vì ticlopidin có thể gây giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng và/hoặc mất bạch cầu hạt và cả những sự bất thường về huyết học khác có thể đe dọa tính mạng, cần phải đánh giá đầy đủ tình trạng máu gồm cả đếm tiểu cầu và công thức bạch cầu, trước khi bắt đầu điều trị, rồi sau đó cứ 2 tuần một lần cho tới cuối tháng thứ ba của đợt điều trị. Nếu số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối luôn luôn giảm hoặc thấp hơn 30% so với ban đầu, cần phải theo dõi thường xuyên hơn.

Phải ngừng ticlopidin ngay trong trường hợp có giảm bạch cầu trung tính (dưới 1 500/mm^3) hoặc giảm tiểu cầu (dưới 100 000/mm^3). Cũng phải làm xét nghiệm máu trong vòng 2 tuần sau khi ngừng điều trị.

Phải ngừng ticlopidin ngay trong trường hợp viêm họng, loét miệng, xu hướng chảy máu bất thường, chảy máu da nhẹ hoặc phân đen. Phải ngừng điều trị khi có vàng da. Không được tiếp tục điều trị cho tới khi loại trừ được chứng giảm bạch cầu hoặc giảm tiểu cầu.

Khi có ban xuất huyết do giảm tiểu cầu huyết khối thì không nên điều trị cho người bệnh bằng truyền tiểu cầu. Không được dùng đồng thời ticlopidin với những thuốc khác có tác động đến đông máu (heparin, thuốc chống đông máu uống hoặc thuốc chống viêm không steroid).

Đã có báo cáo chảy máu gây tử vong là biến chứng của liệu pháp phối hợp. Phải ngừng điều trị ticlopidin ít nhất một tuần trước khi phẫu thuật. Nếu cần phải mổ khẩn cấp, có thể hạn chế nguy cơ chảy máu bằng methylprednisolon 0,5 - 1 mg/kg, tiêm tĩnh mạch (có thể tiêm lặp lại), desmopressin 0,2 - 0,4 microgam/kg tiêm tĩnh mạch hoặc bằng truyền tiểu cầu.

Sau ba tháng đầu điều trị, chỉ xét nghiệm tế bào máu ở những người có dấu hiệu hoặc triệu chứng gợi ý có nhiễm khuẩn hoặc chắc chắn là nhiễm khuẩn. Vì có một số trường hợp giảm tiểu cầu miễn dịch và ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối ở những người dùng ticlopidin đã gây tử vong, nên cần chú ý cẩn thận đến chẩn đoán để hướng dẫn điều trị. Vì ticlopidin có nửa đời huyết tương dài, nên phải xét nghiệm tế bào máu (gồm cả đếm tiểu cầu) và làm công thức bạch cầu trong ít nhất hai tuần sau khi ngừng ticlopidin ở bất cứ người bệnh nào ngừng thuốc do bất cứ lý do gì trong vòng 3 tháng đầu điều trị.

Vì ticlopidin làm tăng nồng độ cholesterol toàn phần và triglycerid huyết thanh, nên phải thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh mà những tác dụng này có thể có tầm quan trọng về lâm sàng.

Chưa xác định được khả năng dung nạp và sự an toàn của liệu pháp dùng ticlopidin đồng thời với heparin, những thuốc chống đông máu uống, hoặc những thuốc tiêu fibrin. Nếu người nào đang dùng bất cứ thuốc nào trong số đó mà chuyển sang điều trị với ticlopidin thì phải ngừng những thuốc này trước khi dùng ticlopidin.

Phải dùng ticlopidin thận trọng ở người có nguy cơ tăng chảy máu do chấn thương, phẫu thuật hoặc những bệnh khác. Nếu dự kiến tiến hành phẫu thuật cho người bệnh đang dùng ticlopidin mà muốn tránh tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu của thuốc, thì phải ngừng ticlopidin 10 - 14 ngày trước khi phẫu thuật để giảm thiểu sự chảy máu quá mức do phẫu thuật.

Vì ticlopidin làm kéo dài thời gian chảy máu, phải dùng thận trọng thuốc này ở người có những thương tổn dễ chảy máu. Ngoài ra, phải dùng cẩn thận những thuốc có thể gây những thương tổn như vậy ở những người đang điều trị với ticlopidin. Có báo cáo aspirin không tác động đến sự ức chế do ticlopidin đối với ngưng tập tiểu cầu do adenosin diphosphat gây ra, mặc dù ticlopidin có thể làm tăng tác dụng ức chế do aspirin đối với ngưng tập tiểu cầu do collagen gây ra. Trong khi một nhà sản xuất khuyến cáo không nên dùng đồng thời dài ngày aspirin và ticlopidin, thì một dẫn chất của thienopyridin (tức là clopidogrel, ticlopidin) đã được dùng làm chất bổ trợ cho liệu pháp aspirin trong thời gian ít nhất là 12 tháng sau thủ thuật can thiệp động mạch vành qua da và sau đặt stent trong mạch vành.

Vì điều trị với ticlopidin có thể làm tăng kết quả xét nghiệm chức năng gan, bao gồm phosphatase kiềm và transaminase trong huyết thanh và hiếm khi tăng bilirubin huyết thanh, cần theo dõi chức năng gan bằng xét nghiệm ALT (SGPT) và nồng độ gama glutamyltransferase khi nghi ngờ có rối loạn chức năng gan, đặc biệt trong 4 tháng đầu điều trị.

Phải dùng thận trọng ticlopidin ở người có suy thận vừa hoặc nặng, vì có thể giảm độ thanh thải huyết tương, tăng trị số diện tích dưới đường cong và kéo dài thời gian chảy máu.

Thời kỳ mang thai

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và được kiểm tra tốt về sử dụng ticlopidin ở người mang thai, do đó chỉ nên dùng ticlopidin cho người mang thai khi thật cần.

Thời kỳ cho con bú

Ticlopidin được phân bố trong sữa chuột cống. Chưa rõ ticlopidin có được phân bố trong sữa người hay không. Vì ticlopidin có thể có những ADR nghiêm trọng ở trẻ nhỏ bú sữa mẹ, cần cân nhắc xem nên ngừng cho bú hoặc ngừng dùng thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Như tất cả các thuốc có tác động đến cầm máu, dùng ticlopidin sẽ gây chảy máu. Có thể xảy ra chảy máu hầu như ở bất cứ vị trí nào. Nguy cơ tùy thuộc vào nhiều biến số, bao gồm việc sử dụng nhiều tác nhân làm thay đổi sự cầm máu và tính dễ cảm thụ của người bệnh.

ADR xảy ra tương đối thường xuyên. Phần lớn có liên quan đến đường tiêu hóa. ADR thường nhẹ, nhưng trên 20% người bệnh đã ngừng thuốc vì ADR, chủ yếu là tiêu chảy, ban, buồn nôn, nôn, đau dạ dày - ruột và giảm bạch cầu trung tính. Các ADR thường xảy ra trong thời kỳ điều trị, nhưng có thể lại xảy ra sau nhiều tháng. ADR nghiêm trọng nhất có liên quan đến hệ máu, chủ yếu là giảm bạch cầu trung tính, có thể đe dọa tính mạng.

Thường gặp, ADR >10/100

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng cholesterol toàn phần, tăng glycerid.

Tiêu hóa: Tiêu chảy.

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính (3%), ban xuất huyết.

Tiêu hóa: Buồn nôn, khó tiêu, đau dạ dày - ruột, nôn, đầy hơi, chán ăn.

Da: Ban, ngứa.

TKTW: Chóng mặt.

Gan: Xét nghiệm chức năng gan bất thường, tăng phosphatase kiềm.

Chuyển hóa: Tăng cholesterol huyết thanh.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng (dưới 450/mm^3) và giảm tiểu cầu (miễn dịch), chảy máu kết mạc.

Tiêu hóa: Đầy bụng, loét dạ dày - tá tràng.

Da: Mày đay, ban dát sần, ban đỏ đa dạng, ban đỏ nốt, lupus ban đỏ hệ thống.

Tai: Ù tai.

Toàn thân: Suy nhược, đau.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Máu: Suy tủy, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, giảm toàn thể huyết cầu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, tăng bạch cầu ưa eosin, tăng tiểu cầu, chảy máu nội sọ, giảm natri huyết, thiếu máu tan huyết, huyết niệu, đa kinh, bệnh huyết thanh.

Gan: Viêm gan, hoại tử gan, chứng vàng da.

Khác: Viêm cơ, viêm phổi dị ứng, viêm mạch, nhiễm khuẩn, suy thận, hội chứng thận hư, bệnh thần kinh ngoại biên.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu lâm sàng và xét nghiệm xác nhận có giảm bạch cầu trung tính (< 1 500 tế bào/mm^3) hoặc giảm tiểu cầu (< 100 000 tiểu cầu/mm^3), thì phải ngừng dùng ticlopidin. Ngừng ngay ticlopidin sau khi phát hiện giảm bạch cầu trung tính, thì lượng bạch cầu trung tính thường trở về bình thường trong vòng 1 - 3 tuần, nhưng cũng thấy có một số rất ít trường hợp tử vong.

Ở người bệnh có thời gian chảy máu kéo dài do điều trị ticlopidin, trước khi phẫu thuật, tiêm tĩnh mạch methylprednisolon (20 mg) có thể làm thời gian chảy máu trở lại bình thường trong vòng 2 giờ sau khi tiêm để dự phòng chảy máu. Cũng có thể truyền tiểu cầu để hủy tác dụng của ticlopidin đối với chảy máu, nhưng thường không chỉ định truyền tiểu cầu cho người ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối thứ phát do điều trị ticlopidin.

Có thể giảm liều lượng ticlopidin hoặc ngừng thuốc ở người có suy thận, nếu xảy ra biến chứng chảy máu hoặc biến chứng về tạo máu, dặn người bệnh phải báo cáo với thầy thuốc về bất cứ sự chảy máu không bình thường nào.

Dặn người bệnh phải lưu ý đến những biểu hiện nhiễm khuẩn và phải đến gặp thầy thuốc nếu thấy bất cứ dấu hiệu nào của nhiễm khuẩn xuất hiện hoặc xấu đi trong khi điều trị ticlopidin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Ticlopidin được dùng uống. Nên uống thuốc cùng với thức ăn để tăng mức tối đa hấp thu ở dạ dày - ruột và dung nạp thuốc.

Liều lượng:

Liều chung cho các chỉ định: 250 mg/lần, ngày uống 2 lần vào bữa ăn.

Trường hợp đặt stent trong động mạch vành: Điều trị bắt đầu ngay trước hoặc vào ngày đặt stent trong động mạch vành và tiếp tục trong 4 - 6 tuần, với liều 250 mg/lần, ngày 2 lần (500 mg) kết hợp với aspirin (100 - 325 mg/ngày). Điều trị sau đó thay bằng aspirin duy nhất (75 - 100 mg), tối đa: 300 - 325 mg.

Suy thận: Giảm liều hoặc ngừng thuốc nếu có biến chứng xuất huyết hoặc tạo máu.

Suy gan nặng: Chống chỉ định.

Tương tác thuốc

Tránh dùng đồng thời ticlopidin với: Clopidogrel, thioridazin.

Antipyrin: Ticlopidin ức chế cytochrom P_{450} 2C19. Liều điều trị của ticlopidin gây tăng 30% nửa đời huyết tương của antipyrin và có thể gây tác dụng tương tự trên những thuốc chuyển hóa tương tự. Do đó, liều lượng những thuốc được chuyển hóa bởi enzym ở microsom gan có những tỷ số điều trị thấp hoặc đang dùng cho người suy gan có thể cần phải điều chỉnh để duy trì nồng độ điều trị tối ưu trong máu khi bắt đầu hoặc ngừng liệu pháp đồng thời với ticlopidin.

Aspirin và thuốc chống viêm không steroid khác: Ticlopidin làm tăng tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu của aspirin và những thuốc NSAID khác. Chưa xác định được tính an toàn khi dùng đồng thời ticlopidin với aspirin hoặc những thuốc NSAID khác. Aspirin không làm thay đổi sự ức chế do ticlopidin đối với ngưng tập tiểu cầu với chất kích tập là adenosin diphosphat, nhưng ticlopidin làm tăng tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu với colagen của aspirin.

Thuốc kháng acid: Nồng độ ticlopidin trong huyết tương sau khi dùng thuốc kháng acid giảm 18%.

Cimetidin: Cimetidin dùng dài ngày làm giảm 50% độ thanh thải của một liều duy nhất ticlopidin.

Digoxin: Dùng đồng thời ticlopidin với digoxin làm giảm nhẹ (khoảng 15%) nồng độ digoxin trong huyết tương. Tác dụng điều trị của digoxin ít hoặc không thay đổi.

Theophylin: Dùng đồng thời với ticlopidin làm tăng có ý nghĩa nửa đời của theophylin từ 8,6 - 12,2 giờ và làm giảm độ thanh thải huyết tương toàn phần của theophylin.

Phenobarbital: Dùng phenobarbital dài ngày không làm thay đổi tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu của ticlopidin.

Phenytoin: Có một số trường hợp tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương kết hợp với ngủ gà và ngủ lịm sau khi dùng kết hợp với ticlopidin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén ticlopidin trong đồ đựng kín ở nhiệt độ từ 15 - 30 ^oC.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Mất điều hòa, co giật, nôn, đau bụng, bất thường về huyết học.

Xử trí: Không có biện pháp điều trị đặc hiệu. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Tên thương mại
Bluti; Ticpidtab.

TÍM GENTIAN
(Methylrosanilin clorid)

Tên chung quốc tế: Methylrosaniline chloride (Gentian violet).

Mã ATC: D01AE02; G01AX09.

Loại thuốc: Thuốc dùng ngoài chống vi khuẩn, chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dung dịch dùng ngoài: 1%; 2%.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Tím gentian là một thuốc nhuộm nhóm triphenylmethan, có tác dụng chống nấm và một số loài vi khuẩn, dùng bôi lên da hoặc niêm mạc.
Cơ chế tác dụng chống nấm chưa được biết rõ. Tác dụng của thuốc trên vi khuẩn Gram dương có liên quan với những đặc tính của tế bào vi khuẩn. Đó là cơ sở cho việc nhuộm Gram phân biệt vi khuẩn (ví dụ, tính thấm và độ dày của thành tế bào).
Phổ tác dụng: Tím gentian ức chế sinh trưởng của nhiều loài nấm, kể cả nấm men và nấm da. Thuốc có hiệu quả với nấm *Candida, Epidermophyton, Cryptococcus, Trichophyton* và *Geotrichum candidum*. Tím gentian có tác dụng trên một số vi khuẩn Gram dương, đặc biệt những loài *Staphylococcus*.
Kháng thuốc: Đã có báo cáo là thuốc ức chế sự sinh trưởng của tác nhân gây viêm lợi hoại tử loét (nhiễm khuẩn Vincent), nhưng hiện nay người ta cho là vi khuẩn Gram âm (thường kháng với tím gentian) đã gây nên bệnh này. Thuốc không có tác dụng chống những vi khuẩn kháng acid và bào tử của vi khuẩn.
Tím gentian đã từng được dùng dưới dạng thuốc bôi trong điều trị nhiễm vi sinh vật ở da và niêm mạc da do *Candida albicans*, như bệnh nấm *Candida* ở miệng, ở âm đạo, hăm kẽ và viêm quanh móng. Nhưng hiện có những thuốc hiệu quả hơn và không nhuộm màu như nystatin và amphotericin B, nên không khuyên dùng tím gentian để điều trị các bệnh nhiễm nấm da, vì thuốc này gây kích ứng cục bộ và nhuộm màu.
Tím gentian cũng đã từng được bôi để điều trị bệnh nấm *Geotrichum* cục bộ, chốc lở, viêm lợi hoại tử loét, nhiễm vi sinh vật bề mặt và nhiều bệnh viêm da khác nhau, tuy nhiên hiệu lực của thuốc trong những bệnh này chưa được xác định chắc chắn.
Khi điều trị kéo dài hoặc thường xuyên nấm *Candida* ở miệng đã gây viêm thực quản, viêm thanh quản, viêm khí quản, hoặc buồn nôn, nôn, ỉa chảy và đau bụng. Ở một số nước, tím gentian được khuyến cáo không dùng để bôi lên niêm mạc hoặc vết thương hở.
Dược động học
Không có thông tin về sự hấp thu toàn thân của tím gentian sau khi bôi ngoài da và niêm mạc.

Chỉ định
Bôi tại chỗ để điều trị nhiễm nấm *Candida albicans* trên da hoặc niêm mạc da và các nhiễm khuẩn khác trên bề mặt da. Chàm chốc hóa.

Chống chỉ định
Mẫn cảm với thuốc hoặc với bất cứ thành phần nào của chế phẩm.
Trầy da hoặc loét rộng, tổn thương loét ở mặt, vết thương hở.
Người bệnh bị rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng
Khi bôi, tím gentian có thể gây kích ứng và loét niêm mạc.
Không được nuốt và tránh tiếp xúc với mắt.
Thuốc xăm vào da có thể xảy ra khi bôi tím gentian trên mô hạt; do đó không bôi thuốc vào tổn thương loét ở mặt.
Khi sử dụng tím gentian điều trị bệnh nấm *Candida* miệng, chỉ bôi lên từng thương tổn, vì đã có ADR nghiêm trọng xảy ra sau khi dùng thuốc thường xuyên và kéo dài, hoặc khi nuốt một lượng dung dịch thuốc. Phải để trẻ nhỏ úp mặt xuống sau khi bôi thuốc để giảm thiểu lượng thuốc nuốt vào.
Vì tím gentian là một thuốc nhuộm, nên thuốc sẽ nhuộm màu vào da và quần áo.
Tím gentian cũng được dùng để điều trị nhiễm nấm *Candida* âm đạo, người bệnh nên tránh giao hợp trong khi điều trị.
In vitro, tím gentian có thể gây ảnh hưởng đến DNA tế bào sống và liên quan đến gây ung thư ở chuột. Ở Anh hiện nay việc sử dụng thuốc trên da lành bị hạn chế do lo ngại liên quan đến gây ung thư ở động vật.

Thời kỳ mang thai
Chưa thực hiện những nghiên cứu về sinh sản với tím gentian nên không biết tím gentian có gây nguy hại cho thai khi dùng cho phụ nữ mang thai hoặc có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản không. Không nên dùng tím gentian cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Vì không biết tím gentian có tiết vào sữa không, nên phải sử dụng thận trọng thuốc này đối với phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Mặc dù tím gentian thường được dung nạp tốt, thuốc có thể gây kích ứng hoặc gây những phản ứng mẫn cảm và loét niêm mạc. Viêm thực quản, viêm thanh quản hoặc viêm khí quản có thể xảy ra do nuốt dung dịch tím gentian, do sử dụng thuốc thường xuyên và kéo dài trong điều trị bệnh nấm *Candida* ở miệng. Sự xăm thuốc vào da có thể xảy ra khi bôi tím gentian trên mô hạt. Khả năng hoại tử da ở nồng độ cao hoặc khi băng bịt.
Thường gặp, ADR > 1/100
Tiêu hóa: Viêm thực quản.
Tại chỗ: Bỏng, kích ứng, mụn nước, phản ứng mẫn cảm, loét niêm mạc.
Hô hấp: Viêm thanh quản, viêm khí quản.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Nếu xảy ra kích ứng hoặc phản ứng mẫn cảm, phải ngừng dùng thuốc.
Tránh dùng tím gentian kéo dài.

Liều lượng và cách dùng
Tím gentian được dùng để bôi dưới dạng dung dịch có nồng độ từ 0,25 - 2%. Dung dịch pha loãng 0,25% hoặc 0,5% được ghi nhận có hiệu lực tương tự và ít gây kích ứng hơn dung dịch 1 - 2%. Dung dịch pha loãng 0,01% được khuyến cáo dùng trong các khoang kín.
Dùng bông bôi dung dịch tím gentian trên những thương tổn, 2 - 3 lần/ngày, trong 3 ngày; không nuốt và tránh tiếp xúc với mắt. Tránh dùng băng kín trong điều trị nhiễm *Candida* vì bệnh dễ gây phát triển nấm mốc và giải phóng nội độc tố gây kích thích.
Trong quá trình điều trị chú ý kết hợp với vệ sinh và chăm sóc da thích hợp tránh nhiễm khuẩn lan rộng và nhiễm lại. Ngoài ra, nên giữ khô và tránh ánh sáng vùng da ảnh hưởng.

Độ ổn định và bảo quản
Dung dịch tím gentian cần để trong bình kín, ở nhiệt độ 15 - 30 ºC. Tránh để thuốc đông băng.

Quá liều và xử trí
Bôi quá nhiều vào niêm mạc nhất là niêm mạc miệng có thể gây kích ứng tại chỗ, hoặc viêm thực quản, viêm thanh quản.

Ngừng bôi. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin quy chế

Tím gentian có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

TIMOLOL
(Thuốc nhỏ mắt)

Tên chung quốc tế: Timolol (eye drops).

Mã ATC: S01ED01.

Loại thuốc: Thuốc chống glôcôm, chống tăng nhãn áp, chẹn beta không chọn lọc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Gel nhỏ mắt timolol maleat tác dụng kéo dài, tương ứng với các nồng độ 0,25% (5 ml) và 0,50% (5 ml) (tính theo timolol base).

Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat tương ứng với các nồng độ 0,25% (5 ml, 10 ml, 15 ml) và 0,50% (5 ml, 10 ml, 15 ml).

Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat tác dụng kéo dài, tương ứng với các nồng độ 0,25% (5 ml, 10 ml, 15 ml) và 0,50% (5 ml, 10 ml, 15 ml), chứa benzalkonium clorid.

Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat tác dụng kéo dài, tương ứng với các nồng độ 0,25% (0,2 ml) và 0,50% (0,2 ml), không chứa chất bảo quản.

Dung dịch nhỏ mắt timolol hemihydrat tác dụng kéo dài, tương ứng với các nồng độ 0,25% (5 ml) và 0,50% (5 ml, 10 ml, 15 ml), chứa benzalkonium clorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Timolol là chất chẹn thụ thể adrenergic $beta_1$ và $beta_2$ (không chọn lọc). Cơ chế tác dụng hạ nhãn áp của các thuốc chẹn beta còn chưa rõ, nhưng bằng phương pháp đo huỳnh quang và ghi nhãn áp, người ta thấy rằng những thuốc này làm giảm sản xuất thủy dịch. Ngoài ra, còn có sự tăng nhẹ lưu lượng ra của thủy dịch. Timolol không có tác dụng kích thích beta, không có tác dụng ổn định màng (không gây tê). Khác với các thuốc co đồng tử, timolol ít hoặc không có tác dụng điều tiết co giãn đồng tử. Tác dụng hạ nhãn áp của timolol thường nhanh, xuất hiện khoảng 20 phút sau khi tra thuốc vào mắt và đạt tối đa trong vòng 1 - 2 giờ. Tra một lần dung dịch timolol 0,25% hoặc 0,5% thì tác dụng còn duy trì được khoảng 24 giờ. Sau khi nhỏ mắt, có thể định lượng được timolol trong huyết tương. Timolol vào sữa mẹ. Sau khi nhỏ dung dịch timolol 0,5% vào mắt ngày 2 lần, nồng độ timolol trong sữa mẹ gấp 6 lần trong huyết tương, theo thứ tự 5,6 và 0,93 nanogam/ml.

Chỉ định

Làm giảm nhãn áp ở người bệnh tăng nhãn áp hoặc glôcôm góc mở.

Chống chỉ định

Như với nhiều thuốc tra mắt khác, timolol được hấp thu vào cơ thể. Những ADR của các thuốc chẹn beta dùng đường toàn thân cũng có thể xảy ra với các dạng tra mắt. Thí dụ các phản ứng rất nặng về hô hấp và tim, bao gồm cả tử vong do co thắt phế quản ở người bệnh hen, tử vong do suy tim (hiếm gặp) đã được thông báo sau khi dùng timolol maleat đường toàn thân hoặc tra mắt. Chống chỉ định dùng timolol maleat tra mắt trong trường hợp:

Hen phế quản hoặc có tiền sử hen phế quản.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng.

Nhịp chậm xoang, blốc nhĩ thất độ hai hoặc độ ba.

Suy tim rõ, sốc do tim.

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Không dùng đồng thời với các thuốc sau: Thuốc tác động lên thụ thể $beta_2$, floctafenin, methacholin.

Thận trọng

Người đái tháo đường phải rất thận trọng vì thuốc chẹn thụ thể beta có thể che mất các triệu chứng hạ đường huyết.

Người suy tim cần kiểm tra kỹ trước khi bắt đầu điều trị.

Người bệnh không được dùng đồng thời hai thuốc chẹn beta vào mắt.

Người bệnh đang uống thuốc chẹn beta cần theo dõi chặt chẽ cả nhãn áp lẫn tác dụng toàn thân.

Dùng cho người bệnh đang được hít thuốc mê có thể làm giảm co bóp cơ tim.

Cần hướng dẫn người bệnh tránh để đầu lọ thuốc tiếp xúc với mắt hoặc các vùng quanh mắt. Cũng cần hướng dẫn người bệnh là dung dịch tra mắt, nếu thao tác không đúng có thể bị nhiễm các loại vi khuẩn thường gây nhiễm khuẩn mắt. Mắt có thể bị tổn hại nặng, thậm chí không nhìn được do dùng dung dịch nhiễm khuẩn.

Người bệnh đang được điều trị với digoxin, verapamil, diltiazem, reserpin, có thể xảy ra hạ huyết áp, nhịp tim chậm, rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất, suy tim.

Thời kỳ mang thai

Chưa nghiên cứu đầy đủ và có kiểm tra tốt ở người mang thai, nhưng timolol có thể có hại cho thai, nguy cơ làm chậm nhịp tim thai và giảm tưới máu của nhau thai khi mẹ bị giảm huyết áp. Nếu cần thiết phải dùng timolol để điều trị glôcom cho phụ nữ mang thai thì nên sử dụng liều thấp nhất có tác dụng và kết hợp với ấn tay vào túi lệ để làm giảm hấp thu toàn thân. Chỉ nên dùng timolol khi mang thai nếu xét lợi ích cho mẹ hơn nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Timolol tiết vào sữa mẹ với nồng độ cao tới mức gây nguy cơ cho trẻ. Do thuốc gây ADR nghiêm trọng cho trẻ bú, nên cần phải quyết định xem nên ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phản ứng thường gặp nhất là rối loạn thị giác (2%) như nhìn mờ và kích ứng mắt (1%).

Thường gặp, ADR > 1/100

Mắt: Kích ứng, mờ mắt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, nhức đầu, chóng mặt.

Tuần hoàn: Nhịp tim chậm, ngất.

TKTW: Trầm cảm.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Hô hấp: Khó thở.

Mắt: Viêm kết mạc, viêm giác mạc, rối loạn thị giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, loạn nhịp tim, suy tim, blốc tim, thiếu máu cục bộ não, đánh trống ngực.

Da: Ngoại ban, mày đay, rụng tóc.

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Mắt: Viêm mi mắt, sa mi mắt, song thị, khô mắt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra các bệnh gian phát về mắt (như chấn thương mắt, phẫu thuật mắt, nhiễm khuẩn mắt), cần xin ý kiến của thầy thuốc ngay xem có nên tiếp tục dùng thuốc nữa không.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: (gồm các bước như sau)

1. Nếu dùng cả thuốc tra mắt khác, phải dùng thuốc này ít nhất 10 phút trước khi dùng timolol.
2. Rửa tay sạch trước mỗi lần dùng.

3. Lộn ngược và lắc lọ thuốc còn đậy kín một lần trước mỗi lần dùng, không cần lắc nhiều lần.
4. Thận trọng tháo nắp lọ thuốc để đầu nhỏ thuốc không chạm vào bất cứ thứ gì. Để nắp vào chỗ khô sạch.
5. Giữ lọ thuốc giữa ngón tay cái và ngón tay trỏ. Dùng ngón trỏ của tay kia kéo mi mắt dưới xuống để tạo thành một túi cho giọt thuốc. Ngửa đầu ra phía sau.
6. Đưa đầu nhỏ thuốc vào gần mắt và nhẹ nhàng bóp lọ thuốc chảy ra một giọt vào mắt. Nếu phải dùng cho cả mắt kia, cần lặp lại các bước 5 - 6.
7. Đậy nắp lại. Để lọ thuốc ở nhiệt độ trong phòng theo vị trí thẳng đứng vào chỗ sạch.
8. Đầu lọ thuốc đã được chế tạo để mỗi lần rơi ra một giọt đủ lượng; do đó, không làm rộng thêm đầu lỗ. Không dùng thuốc quá lượng quy định.
9. Không rửa đầu lọ bằng nước xà phòng hoặc bất cứ chất giặt tẩy nào khác.

Liều lượng:

Tăng nhãn áp hoặc glôcôm góc mở

Liều thường dùng lúc đầu là 1 giọt dung dịch timolol maleat 0,25% vào mắt bị bệnh, 2 lần/ngày. Nếu không đủ đáp ứng lâm sàng, liều có thể chuyển sang 1 giọt dung dịch 0,5% vào mắt bị bệnh, 2 lần/ngày (đối với một số ít người, 1 giọt timolol 0,1% vào mắt bị bệnh, 2 lần/ngày có thể đạt yêu cầu). Nếu dùng dạng gel: Nhỏ 1 giọt 0,25% hoặc 0,5%, ngày 1 lần.

Nếu cần, có thể phối hợp timolol tra mắt với thuốc co đồng tử, epinephrin và các chất ức chế carbonic anhydrase.

Vì ở một số người bệnh, đáp ứng giảm nhãn áp của timolol có thể cần vài tuần mới ổn định, nên để đánh giá, cần đo nhãn áp sau khoảng 4 tuần dùng timolol. Nếu nhãn áp giữ được ở mức thỏa đáng, nhiều người bệnh có thể chuyển sang phác đồ ngày dùng 1 lần.

Cách chuyển người bệnh đang dùng thuốc khác sang timolol

Khi một người bệnh đang dùng thuốc nhỏ mắt loại chẹn beta khác muốn chuyển sang timolol, cần ngừng dùng thuốc đó vào ngày hôm trước, đến ngày hôm sau bắt đầu bằng nhỏ 1 giọt timolol 0,25% vào mắt bị bệnh, 2 lần/ngày. Nếu đáp ứng lâm sàng không đủ, liều có thể tăng, dùng 1 giọt timolol 0,5%, 2 lần/ngày.

Khi một người bệnh đang dùng đơn độc 1 thuốc chống glôcôm không phải loại thuốc chẹn beta, tiếp tục dùng thuốc này và thêm 1 giọt timolol 0,25% vào mắt bị bệnh, ngày 2 lần. Vào ngày hôm sau ngừng dùng thuốc chống glôcôm đã dùng trước đây và tiếp tục dùng timolol. Nếu cần liều cao hơn, thay bằng 1 giọt timolol 0,5% vào mỗi mắt bị bệnh, 2 lần/ngày.

Trẻ em: Liều dùng như người lớn, nhưng không nên dùng cho trẻ đẻ non và sơ sinh.

Dạng timolol tra mắt đóng từng liều không có chất bảo quản được dùng cho người bệnh mẫn cảm với chất bảo quản benzalkonium clorid: Dạng thuốc này được dùng ngay sau khi mở ống thuốc để dùng cho một hoặc cả hai mắt. Do không giữ được vô khuẩn sau khi mở, thuốc còn lại phải vứt bỏ ngay sau khi dùng.

Tương tác thuốc

Timolol làm tăng tác dụng của các thuốc: Thuốc tác dụng lên thụ thể alpha, beta, thuốc chẹn $alpha_1$, $alpha_2$, amifostin, thuốc chống tăng huyết áp, phenothiazin, bupivacain, glycosid tim, fingolimod, insulin, lidocain, mepivacain, methacholin, midodrin, rituximab, sulfonylurê.

Tác dụng của timolol có thể tăng bởi các các thuốc sau: Abirateron acetat, thuốc ức chế acetylcholinesterase, aminoquinolin (thuốc chống sốt rét), amiodaron, anilidopiperidin opioid, phenothiazin, thuốc chẹn kênh calci (dihydropyridin và non dihydropyridin), thuốc ức chế CYP2D6 mạnh và vừa, darunavir, diazoxid, dipyridamol, disopyramid, dronedaron, floctafenin, thuốc ức chế MAO, pentoxifylin, thuốc ức chế 5-phosphodiesterase propafenon, propafenon, thuốc tương tự prostacyclin, quinidin, reserpin, thuốc ức chế chọn lọc setoronin.

Timolol có thể làm giảm tác dụng của thuốc tác dụng lên thụ thể $beta_2$, theophylin.

Tác dụng của timolol có thể giảm bởi các thuốc: Barbiturat, thuốc hạ huyết áp, methylphenidat, thuốc chống viêm không steroid, rifamicin, yohimbin.

Mặc dù dung dịch tra mắt timolol dùng đơn độc ít có hoặc không có tác dụng trên đồng tử, nhưng nếu dùng phối hợp timolol với epinephrin đôi khi gây giãn đồng tử.

Độ ổn định và bảo quản

Để ở nhiệt độ 15 - 25 ^oC. Đậy nút kín. Tránh ánh sáng và tránh đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông tin về quá liều do dùng thuốc nhỏ mắt timolol. Triệu chứng có thể như quá liều một thuốc chẹn thụ thể beta như là co thắt phế quản, hạ huyết áp, nhịp tim chậm và suy tim cấp.

Xử trí:

Ngừng thuốc và điều trị hỗ trợ. Khi xảy ra rối loạn thị giác nặng, cần xin ý kiến của bác sĩ về ngừng thuốc hoặc thay thế thuốc khác.

Thông tin qui chế

Timolol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Betalol; Lofrinex; Nyolol; Occumol; Oftan Timolol; Timoeye; Timolol Chauvin; Timolol Maleate; Timolol-E.

TINIDAZOL

Tên chung quốc tế: Tinidazole.

Mã ATC: J01XD02; P01AB02.

Loại thuốc: Thuốc kháng khuẩn; kháng động vật nguyên sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 250 mg; 500 mg.

Dung dịch truyền tĩnh mạch: 400 mg/100 ml; 800 mg/200 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tinidazol là dẫn chất nitroimidazol tương tự metronidazol, có tính kháng khuẩn và kháng động vật nguyên sinh. Thuốc có tác dụng diệt amip, diệt *Trichomonas* và diệt vi khuẩn. Với amip, tinidazol có tác dụng đối với cả thể hoạt động và thể kín. Tinidazol có tác dụng *in vitro* và trong điều trị các nhiễm khuẩn chống *Trichomonas vaginalis, G. duodenalis* (cũng là *Giardia lamblia* hoặc *Giardia intestinalis*) và *Entamoeba histolytica.* Các dịch chiết tế bào *Trichomonas* có thể khử nhóm nitroimidazol của tinidazol và tạo gốc nitro tự do, do vậy gây ra hoạt tính kháng khuẩn của thuốc. Cơ chế tác dụng của tinidazol kháng *Giardia* và *E. histolytica* chưa biết rõ.

Tinidazol có tác dụng *in vitro* trên nhiều vi khuẩn kỵ khí bao gồm một số *Bacteroide* (ví dụ, *B. fragilis, B. melaninogenicus*), một số *Clostridium* (ví dụ, *C. difficile, C. perfringens*), *Prevotella, Fusobacterium, Peptococcus,* và *Peptostreptococcus.* Thuốc cũng có tác dụng chống *Helicobacter pylori* và *Gardnerella vaginalis.* Tinidazol không có hoạt tính với phần lớn *Lactobacillus* thường cư trú ở âm đạo và đại tràng.

Chưa đánh giá được khả năng phát triển kháng tinidazol ở các vi khuẩn *Giardia, E. histolytica,* hoặc các vi khuẩn có liên quan tới

viêm âm đạo do vi khuẩn. Tuy ý nghĩa quan trọng về lâm sàng chưa rõ ràng, nhưng các nghiên cứu *in vitro* cho thấy trong khi một số phân lập *T. vaginalis* bị giảm nhạy cảm với metronidazol cũng bị giảm nhay cảm với tinidazol, thì nồng độ tối thiểu gây chết của tinidazol đối với những chủng này lại có thể thấp hơn nồng độ tối thiểu gây chết của metronidazol.

Tinidazol có tác dụng phòng và điều trị các nhiễm khuẩn đường mật hoặc đường tiêu hóa, điều trị áp xe và điều trị các nhiễm khuẩn kỵ khí như viêm cân mạc hoại tử và hoại thư sinh hơi. Trên thực tế thường gặp các nhiễm khuẩn hỗn hợp, do vậy cần phải phối hợp tinidazol với các kháng sinh khác một cách hợp lý để có thể loại trừ được cả các vi khuẩn hiếu khí nghi ngờ. Để phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật, có thể phối hợp tinidazol với doxycyclin, tinidazol với gentamicin hoặc tinidazol với cephalosporin, dùng trước và trong khi phẫu thuật. Phối hợp với amoxicilin, clarithromycin và thuốc ức chế bơm proton trong các phác đồ điều trị nhiễm *H. pylori.* Tinidazol đã được sử dụng thử nghiệm các bệnh như sốt rét *P. vivax*, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm nha chu, rửa ruột và phòng nhiễm khuẩn vết thương sau cắt bỏ ruột thừa bằng cách dùng tại chỗ dung dịch tinidazol. Nếu nghi ngờ có nhiễm hỗn hợp vi khuẩn kỵ khí và *Enterococcus*, nên phối hợp tinidazol với cả gentamicin và ampicilin/cephalosporin, hoặc tinidazol với vancomycin. Trường hợp nghi ngờ nhiễm các vi khuẩn Gram âm *Enterobacteriaceae* như *Klebsiella, Proteus* hoặc *Escherichia* cùng với các vi khuẩn kỵ khí, nên phối hợp tinidazol với các cephalosporin thế hệ 1 hoặc 2. Nếu nghi ngờ có các vi khuẩn *Enterobacteriaceae* khác như *Enterobacter, Morganella, Providencia, Serratia* trong các nhiễm khuẩn hỗn hợp kỵ khí và hiếu khí, cần phối hợp tinidazol với cephalosporin thế hệ 3, penicilin và thuốc ức chế beta-lactamase, monobactam và/hoặc gentamicin. Nếu nghi ngờ các vi khuẩn kỵ khí kháng metronidazol/tinidazol, có thể dùng các thuốc khác thay thế như clindamycin hoặc cloramphenicol, imipenem hoặc phối hợp penicilin và thuốc ức chế beta-lactamase.

Kháng thuốc:

Đã có báo cáo về các chủng kháng tinidazol. Khoảng 6 - 27% các chủng *Helicobacter pylori* kháng tiên phát với các dẫn chất 5-nitroimidazol.

Dùng đồng thời với subcitrat bismuth dạng keo, thấy giảm tác dụng của nitroimidazol trong điều trị và trong các nghiên cứu *in vivo.*

Mặc dù thường thấy có kháng chéo với các dẫn chất 5-nitroimidazol, nhưng có đến 65 - 70% các chủng *Trichomonas vaginalis* kháng cao với metronidazol lại cho thấy tăng nhạy cảm với tinidazol.

Dược động học

Tinidazol được hấp thu nhanh và hầu hết sau khi tiêm truyền tĩnh mạch hoặc uống. Nồng độ ức chế tối thiểu của tinidazol với phần lớn các vi khuẩn kỵ khí là 2 microgam/ml.

Nồng độ đỉnh trong máu đạt 15,3 microgam/ml trong thời gian chưa đến 10 phút sau khi truyền tĩnh mạch 800 mg tinidazol, đạt 12,59 microgam/ml trong thời gian 10 phút và 35,2 microgam/ml trong thời gian 1 giờ sau các liều tiêm tĩnh mạch duy nhất tương ứng 500 mg và 1 500 mg tinidazol. Nồng độ đỉnh trong máu đạt 42 - 60 microgam/ml trong thời gian chưa đến 2 giờ và đạt 40 - 51 microgam/ml sau 2 giờ uống liều duy nhất 2 g tinidazol. Nồng độ đỉnh đạt 7,9 microgam/ml sau 3,4 giờ dùng liều trực tràng duy nhất 1 g tinidazol, đạt 1,0 microgam/ml sau 8,7 giờ dùng liều âm đạo duy nhất 500 mg tinidazol.

Nồng độ kháng khuẩn trong máu trên mức nồng độ ức chế tối thiểu kéo dài trong ít nhất 24 giờ sau khi truyền tĩnh mạch 1 600 mg tinidazol hoặc sau khi uống liều duy nhất 2 g tinidazol.

Thuốc có sinh khả dụng 100% khi dùng đường uống, 39% khi dùng cho trực tràng và 10% khi dùng cho âm đạo. Nửa đời thải trừ trong huyết tương là 11,1 - 14,7 giờ.

Tinidazol được phân bố rộng rãi và nồng độ đạt được ở mật, sữa, dịch não tủy, nước bọt và các mô khác trong cơ thể tương tự với nồng độ trong huyết tương; thuốc dễ dàng qua nhau thai và hàng rào máu não. Chỉ có 12% gắn vào protein huyết tương. Thuốc chuyển hóa mạnh ở gan. Thuốc chưa chuyển hóa và các chất chuyển hóa của thuốc được bài tiết trong phân khoảng 12% và qua thận khoảng 18 - 25% dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Tinidazol thường phối hợp với các kháng sinh khác trong các trường hợp nhiễm khuẩn hỗn hợp.

Dự phòng:

Phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật do các vi khuẩn kỵ khí, đặc biệt các nhiễm khuẩn liên quan tới phẫu thuật đại tràng, dạ dày và phụ khoa.

Điều trị:

Các nhiễm khuẩn do vi khuẩn kỵ khí như:

Nhiễm khuẩn trong ổ bụng như viêm màng bụng, áp xe; nhiễm khuẩn phụ khoa như viêm nội mạc tử cung, viêm cơ nội mạc tử cung, áp xe vòi buồng trứng; nhiễm khuẩn huyết; nhiễm khuẩn vết thương sau phẫu thuật; nhiễm khuẩn da và các mô mềm; nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới như viêm phổi, viêm màng phổi mủ, áp xe phổi.

Bệnh âm đạo do vi khuẩn.

Viêm niệu đạo không thuộc lậu cầu.

Viêm loét lợi cấp.

Nhiễm *Trichomonas* sinh dục tiết niệu cả nam và nữ.

Nhiễm *Giardia.*

Nhiễm amip ruột.

Áp xe do amip ở các tạng: Gan, lách, phổi …

Loét dạ dày, tá tràng và viêm dạ dày do nhiễm khuẩn *Helicobacter pylori.*

Chống chỉ định

Quá mẫn với tinidazol hoặc các dẫn chất nitroimidazol khác hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Loạn tạo máu hoặc có tiền sử loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Ba tháng đầu của thai kỳ; người mẹ đang cho con bú.

Người bệnh có các rối loạn thần kinh thực thể.

Thận trọng

Trong thời gian điều trị với tinidazol không nên dùng bia rượu hoặc các chế phẩm có alcol khác vì có thể có phản ứng giống như của disulfiram (đỏ bừng, co cứng bụng, nôn, tim đập nhanh). Khi người bệnh có các dấu hiệu thần kinh không bình thường, cho thấy có thể có các phản ứng phụ nghiêm trọng của thần kinh như động kinh co giật và/hoặc bệnh thần kinh ngoại vi, nếu xảy ra phải ngừng điều trị.

Người bệnh có tiền sử hoặc có biểu hiện loạn tạo máu, có thể bị giảm bạch cầu tạm thời và giảm bạch cầu trung tính.

Thời kỳ mang thai

Tinidazol qua hàng rào nhau thai và vào tuần hoàn thai nhi, do đó chống chỉ định dùng thuốc này cho phụ nữ mang thai trong 3 tháng đầu. Chưa có bằng chứng tinidazol ảnh hưởng có hại trong giai đoạn sau của thai kỳ, nhưng cần phải cân nhắc giữa lợi ích của dùng thuốc với những khả năng gây hại cho bào thai và người mẹ ở ba tháng thứ hai và thứ ba của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Tinidazol bài tiết qua sữa mẹ. Sau khi uống thuốc 72 giờ có thể vẫn tìm thấy tinidazol trong sữa. Không nên dùng cho người mẹ đang cho con bú, hoặc chỉ cho con bú ít nhất sau 3 ngày ngừng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Có khoảng 3% người bệnh được điều trị gặp ADR.

Thường gặp, ADR> 1/100

Tuần hoàn: Viêm tĩnh mạch huyết khối, đánh trống ngực, đau nơi tiêm.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ăn không ngon, đau bụng, khó chịu thượng vị, đầy hơi, khó tiêu, táo bón, thay đổi vị giác nhất thời.

Hô hấp: Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.

Toàn thân: Chóng mặt, nhức đầu, khó ở, suy nhược.

Tiết niệu-sinh dục: Khó tiểu tiện, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, viêm âm đạo nhiễm *Candida*, đa kinh, đau âm đạo, âm đạo có mùi, đau chậu hông.

Da: Ban da.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Ngủ gà, động kinh co giật.

Toàn thân: Dị ứng, sốt, phản ứng thuốc (bất tỉnh, buồn nôn, hạ huyết áp, mệt).

Máu: Giảm bạch cầu có hồi phục.

Tiêu hóa: Viêm miệng.

Da: Ngứa, phát ban da.

Cơ xương: Đau khớp.

Thần kinh: Bệnh lý thần kinh ngoại biên (tê và dị cảm ở chi), lú lẫn.

Tiết niệu: Nước tiểu sẫm.

Gan: Viêm gan.

Chú ý: Có nguy cơ xảy ra các phản ứng giống disulfiram nếu người bệnh uống rượu khi điều trị. Thỉnh thoảng cũng có phản ứng dị ứng hỗn hợp như nổi ban, mày đay kèm theo sốt và đau các khớp. Một số ít trường hợp bị mất điều hòa và co giật cũng đã được thông báo.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị nếu thấy các dấu hiệu thần kinh bất thường.

Điều trị các phản ứng giống như của disulfiram chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Mặc dù hầu hết các phản ứng này thường tự hết và không có nguy cơ đe dọa tính mạng, nhưng nên điều trị tại nơi có sẵn các phương tiện và thuốc cấp cứu; vì loạn nhịp và hạ huyết áp nặng đôi khi xảy ra. Có thể dùng oxygen hoặc hỗn hợp 95% oxygen và 5% carbon dioxyd để hỗ trợ hô hấp. Có thể xử lý các phản ứng nặng giống như trường hợp sốc. Có thể dùng các dung dịch điện giải hoặc huyết tương để duy trì tuần hoàn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Tinidazol thường dùng uống với liều duy nhất trong hoặc sau khi ăn; trong điều trị *H. pylori* thường chia đôi liều uống vào sáng và chiều trong hoặc sau khi ăn; cũng có thể truyền tĩnh mạch.

Liều lượng:

Phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật cắt bỏ ruột thừa: Truyền tĩnh mạch liều duy nhất 500 mg tinidazol trong khi gây mê để cắt bỏ ruột thừa.

Phòng nhiễm khuẩn kỵ khí sau phẫu thuật ổ bụng hoặc hậu môn: Uống liều duy nhất 2 g trước phẫu thuật 12 giờ. Có thể điều trị có hiệu quả hơn nhiều khi kết hợp với doxycyclin uống 200 mg và tinidazol uống liều duy nhất 2 g trước phẫu thuật 12 giờ, hoặc điều trị kết hợp doxycyclin với truyền tĩnh mạch liều duy nhất tinidazol 1,6 g trước 1 - 2 giờ phẫu thuật dạ dày - ruột.

Phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật cắt bỏ tử cung: Uống liều duy nhất 2 g tinidazol để phòng các biến chứng nhiễm khuẩn sau cắt bỏ tử cung.

Điều trị nhiễm khuẩn kỵ khí: Người lớn ngày đầu uống 2 g, sau đó uống 1 g, 1 lần hàng ngày hoặc 500 mg, 2 lần/ngày. Thường điều trị trong 5 - 6 ngày là đủ, nhưng thời gian điều trị còn tùy thuộc vào kết quả lâm sàng; đặc biệt, khi điều trị triệt để nhiễm khuẩn ở một vài vị trí có khó khăn, cần thiết phải kéo dài điều trị trên 7 ngày.

Nếu người bệnh không uống được thuốc, có thể truyền tĩnh mạch 400 ml dung dịch 2 mg/ml (800 mg tinidazol) với tốc độ 10 ml/phút. Tiếp tục truyền hàng ngày 800 mg/1 lần hoặc 400 mg/2 lần/ngày, cho đến khi người bệnh uống được thuốc.

Bệnh âm đạo do vi khuẩn: Phụ nữ (không mang thai) dùng liều 2 g, uống mỗi ngày một lần vào bữa ăn, trong 2 ngày; hoặc liều 1 g, uống mỗi ngày một lần vào bữa ăn, trong 5 ngày.

Viêm loét lợi cấp: Người lớn uống liều duy nhất 2 g, một lần.

Nhiễm Trichomonas sinh dục tiết niệu:

Người lớn: Liều duy nhất 2 g, uống một lần. Đồng thời cần điều trị tương tự cho cả người bạn tình (vợ hay chồng).

Trẻ em: Có thể cho liều duy nhất 50 mg/kg thể trọng (không được quá 2 g), uống làm một lần. An toàn và hiệu quả điều trị nhiễm *Trichomonas* ở trẻ em chưa được xác lập.

Nhiễm Giardia (do *Giardia duodenalis*):

Người lớn: Liều duy nhất 2 g, uống một lần.

Trẻ em (≥ 3 tuổi): Liều duy nhất 50 mg/kg (không quá 2 g) uống một lần.

Nhiễm amip ở ruột (do *Entamoeba histolytica*): Người lớn, dùng liều 2 g, uống mỗi ngày một lần, trong 3 ngày. Trẻ em (≥ 3 tuổi), dùng một liều duy nhất 50 mg/kg thể trọng/ngày (không quá 2 g/ngày), uống 3 ngày liên tiếp.

Áp xe gan amip (nhiễm Entamoeba histolytica): Người lớn, uống liều 2 g/lần/ngày trong 3 - 5 ngày, tùy thuộc vào độc lực của *Entamoeba histolytica.* Với amip ở gan, có thể phải kết hợp rút mủ với điều trị bằng tinidazol. Ban đầu cho uống 1,5 - 2 g/lần/ngày, trong 3 ngày. Đôi khi đợt điều trị 3 ngày không có hiệu quả, cần tiếp tục tới 6 ngày. Trẻ em (≥ 3 tuổi), dùng liều 50 mg/kg/ngày (không quá 2 g/ngày), uống một lần, trong 3 - 5 ngày liên tiếp.

Viêm niệu đạo không lậu cầu (tái phát hoặc dai dẳng): Người lớn uống liều duy nhất 2 g, uống thêm azithromycin liều duy nhất 1 g (nếu đã không dùng ở giai đoạn khởi đầu).

Nhiễm khuẩn Helicobacter pylori đường tiêu hóa:

Một chế độ liều khác để điều trị nhiễm *Helicobacter pylori* đường tiêu hóa là điều trị nhiều thành phần theo trình tự. Chế độ liều được giới thiệu bao gồm một thuốc ức chế bơm proton liều chuẩn và amoxicillin uống 1 g/lần, 2 lần/ngày trong 5 hoặc 7 ngày; tiếp theo là một thuốc ức chế bơm proton liều chuẩn, clarithromycin uống 500 mg/lần, 2 lần/ngày và tinidazol uống 500 mg/lần, ngày 2 lần trong 5 hoặc 7 ngày. Các thuốc ức chế bơm proton liều chuẩn gồm lansoprazol 30 mg/lần, 2 lần/ngày, omeprazol 20 mg/lần, 2 lần/ngày, pantoprazol 40 mg/lần, 2 lần/ngày, rabeprazol 20 mg/lần ngày 2 lần, hoặc esomeprazol 40 mg, 1 - 2 lần/ngày.

Tinidazol cũng được dùng để điều trị loét dạ dày, loét tá tràng và viêm dạ dày do nhiễm khuẩn *Helicobacter pylori*. Liệu pháp dùng ba thành phần trong một tuần gồm omeprazol 20 mg/lần 2 lần/ngày, clarithromycin 250 mg/lần, 2 lần/ngày và tinidazol 500 mg/lần, 2 lần/ngày đã cho thấy có hiệu quả trong viêc tiêu diệt *Helicobacter pylori* trong nhiều nghiên cứu lâm sàng.

Điều chỉnh liều trong quá trình thẩm tách: Nếu dùng tinidazol trong quá trình thẩm tách vào một ngày người bệnh đang thẩm tách, thì phải dùng thêm một liều tương đương với 1/2 liều khuyến cáo sau khi kết thúc thẩm tách.

Lưu ý các trường hợp phải dùng phối hợp với các kháng sinh khác để điều trị nhiễm khuẩn hỗn hợp. Người cao tuổi: Không có khuyến cáo liều đặc biệt.

Tương tác thuốc

Tinidazol làm tăng nồng độ và tăng độc tính của các thuốc fluorouracil (giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu,viêm miệng), lithi hydroxyd (yếu, run, khát nhiều, lú lẫn).

Tinidazol bị giảm nồng độ trong huyết tương và làm tăng độc tính của các thuốc phenytoin natri, fosphenytoin natri.
Tinidazol làm tăng nồng độ của các thuốc cyclosporin, tacrolimus.
Tinidazol bị tăng nồng độ bởi các thuốc cimetidin, ketoconazol.
Tinidazol và ethanol có thể gây tăng độc tính (đỏ bừng, nhức đầu, co cứng cơ bụng, buồn nôn, hoặc nôn).
Tinidazol và disulfiram có thể làm tăng độc tính hệ thần kinh trung ương (các triệu chứng tâm thần, lú lẫn).
Tinidazol bị giảm nồng độ trong huyết tương bởi các thuốc phenobarbital, rifampin.
Tinidazol bị giảm tác dụng bởi cholestyramin.
Thời gian prothrombin bị kéo dài khi dùng đồng thời tinidazol với các thuốc acenocoumarol, anisindion, dicumarol, phenindion, phenprocoumon, warfarin.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản dưới 25 °C, ở nơi khô, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Cho đến nay chưa có thông báo về quá liều cấp với thuốc này.
Triệu chứng: Ngộ độc nặng: Các triệu chứng ức chế hệ TKTW và động kinh hiếm xảy ra. Triệu chứng quá liều do dùng kinh niên thường là chóng mặt, song thị, mất định hướng, mất điều hòa và bệnh thần kinh cảm giác.
Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu để điều trị quá liều tinidazol. Chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ.
Ngộ độc nhẹ và vừa: Chỉ cần theo dõi lâm sàng.
Ngộ độc nặng: Có thể rửa dạ dày nếu người bệnh có mặt ngay sau khi uống lượng thuốc lớn quá liều, không bị nôn và không bị ức chế TKTW hoặc các cơn động kinh.
Ngộ độc nặng: Phải đặt ống khí quản qua miệng sớm để bảo vệ đường thông khí trong các trường hợp bị ức chế TKTW hoặc tái diễn động kinh.
Buồn nôn: Cho thuốc chống nôn để kiềm chế.
Nhịp tim nhanh: Tiêm truyền dịch nếu người bệnh không thể dung nạp các chất dịch. Nếu có biểu hiện bồn chồn do phản ứng giống disulfiram, có thể cho benzodiazepin.
Phản ứng giống disulfiram: Giải quyết hạ huyết áp với dịch truyền tĩnh mạch, dùng thuốc tăng huyết áp tác dụng trực tiếp như epinephrin hoặc norepinephrin. Có thể dùng benzodiazepin cho các triệu chứng kích thích hoặc bồn chồn lo lắng. Fomepizol ức chế alcol dehydrogenase, ngăn chặn tạo acetaldehyde và về lý thuyết có thể có lợi cho việc điều trị các phản ứng giống disulfiram nặng, mặc dầu kinh nghiệm về cách điều trị này vẫn còn hạn chế.
Theo dõi người bệnh: Theo dõi dấu hiệu sống và trạng thái tâm thần. Theo dõi các chất điện giải, glucose trong huyết thanh và các men gan ở người bệnh có triệu chứng.
Có thể loại tinidazol bằng thẩm tách.

Thông tin quy chế
Tinidazol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Axotini-500; Enidazol 500; Medbactin; Nakonol; Negatidazol; Poltini; Sindazol; Tanarazol; Tiniba 500; Tinibulk; Tinisyn; Tirazin; Zokazol.

TIOCONAZOL

Tên chung quốc tế: Tioconazole.

Mã ATC: D01AC07, G01AF08.

Loại thuốc: Thuốc chống nấm (tại chỗ).

Dạng thuốc và hàm lượng
Dạng bôi ngoài: Kem, thuốc bôi, bột 1%, dung dịch 28%.
Dạng dùng đường âm đạo: Mỡ bôi âm đạo 6,5%; viên đạn đặt âm đạo 300 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Tioconazol là thuốc chống nấm tổng hợp phổ rộng thuộc nhóm imidazol, được dùng tại chỗ. Thuốc có tác dụng kìm hãm nấm, nhưng cũng có thể diệt nấm ở nồng độ cao. Giống các azol chống nấm khác, tioconazol ức chế tổng hợp ergosterol, là sterol chính của màng tế bào nấm, làm thay đổi chức năng và tính thấm của màng, hậu quả là làm thất thoát các thành phần nội bào thiết yếu.
Tính chọn lọc của thuốc chống nấm azol đối với sinh vật gây bệnh so sánh với tế bào túc chủ phụ thuộc vào áp lực tương đối của thuốc đối với cytochrom P_{450} sterol demethylase động vật (túc chủ) và nấm.
Thuốc có tác dụng diệt nấm ở nồng độ cao là nhờ tác dụng lý hóa trực tiếp đến màng tế bào nấm, cuối cùng là tiêu nấm. Tioconazol có hoạt tính diệt nấm cả ở giai đoạn nấm ngừng phát triển, nhưng mạnh nhất vào giai đoạn nấm phát triển nhanh nhất. Tác dụng diệt nấm của tioconazol phụ thuộc vào pH, có thể chỉ tác dụng ở pH trung tính. Tuy vậy, pH của chất bài tiết âm đạo ở phụ nữ bị nhiễm nấm *Candida* âm hộ - âm đạo thường dưới 4,5. Môi trường acid này không có bất kỳ ảnh hưởng nào quan trọng về điều trị, vì hoạt tính của thuốc không bị pH ảnh hưởng.
Tioconazol cũng có một số tác dụng kháng khuẩn, nhưng không thể giải thích bằng ức chế tổng hợp ergosterol vì vi khuẩn thường không chứa sterol ở màng. Tác dụng kháng khuẩn có thể tương tự tác dụng trực tiếp lý hóa của thuốc đối với nấm và có thể liên quan đến tương tác với acid béo không no có ở màng tế bào vi khuẩn.
Phổ tác dụng:
Nấm: *In vitro*, tioconazol chống phần lớn các chủng *Candida*, nấm ngoài da và các nấm khác, bao gồm *Aspergillus* và *Cryptococcus neoformans*. Ở nồng độ 0,06 - 12,5 microgam/ml thuốc ức chế phần lớn các chủng nhạy cảm như *Candida albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. pseudotropicalis* và *C. tropicalis*.
In vitro: Tioconazol có tác dụng với phần lớn nấm ngoài da gây bệnh như *Epidermophyton floccosum, E. stockdaleae, Microsporum canis, Microsporum gypseum, Trichophyton mentagrophytes, T. rubrum,* và *T. tonsurans.* Những vi khuẩn này nhìn chung bị ức chế *in vitro* bởi tioconazol ở nồng độ 0,1 - 6,25 microgam/ml.
Các vi khuẩn, vi sinh vật khác:
Tioconazol có tác dụng trên một vài vi khuẩn Gram dương ưa khí và Gram âm ưa khí, *Trichomonas vaginalis, Lymphogranuloma venereum* và *Chlamydia trachomatis. In vitro*, ở nồng độ 0,4 - 16 microgam/ml thuốc ức chế *Gardnerella vaginalis*, nồng độ 1 - 8 microgam/ml ức chế *Corynebacterium minutissimum, Enterococcus faecalis, S. Aureus, S. Epidermidis* và một vài streptococci. Thuốc chống một vài vi khuẩn Gram âm (ở nồng độ 2 - 16 microgam/ml *in vitro*) như *Helicobacter pylori, H. Ducreyi, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae* và *N. Meningitidis*.
Kháng thuốc:
Một số chủng *Candida albicans, C. glabrata, C. Krusei, C. Tropicalis và C. Parapsilosis* đã kháng với tioconazol hoặc giảm độ nhạy đã được xác định. Nấm kháng tioconazol có thể kháng chéo với thuốc chống nấm nhóm azol khác, như clotrimazol, econazol, ketoconazol, miconazol, itraconazol.
Dược động học
Một lượng nhỏ tioconazol được hấp thu vào tuần hoàn sau khi đặt thuốc tại âm đạo trong vòng 2 - 8 giờ và không thấy trong huyết tương sau 24 giờ dùng thuốc. Thuốc tồn tại trong dịch âm đạo 24 - 72 giờ sau khi đặt âm đạo liều đơn. Nồng độ có tác dụng ức

chế *Candida albicans* được duy trì trong 2 - 3 ngày sau liều đơn 300 mg. Thuốc được đào thải qua nước tiểu và phân. Không thấy tioconazol phân bố vào sữa mẹ.

Chỉ định

Điều trị tại chỗ bệnh nấm âm hộ - âm đạo gây ra bởi *Candida albicans* và các loại *Candida* khác.

Dùng ngoài da để điều trị nấm da lông, lang ben, nấm *Candida*.

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với thuốc, với các dẫn chất imidazol chống nấm hoặc với các thành phần khác của thuốc.

Thận trọng

Thuốc chỉ dùng tại chỗ. Không được bôi lên mắt hoặc uống.

Khi dùng đường âm đạo, chỉ nên mở hộp thuốc ngay trước khi dùng để tránh ô nhiễm. Nếu các triệu chứng lâm sàng vẫn tồn tại, nên tiến hành các xét nghiệm vi sinh thích hợp để loại trừ các nguồn gây bệnh khác và để khẳng định việc chẩn đoán.

Vì thuốc có thể làm hư hại bao cao su và màng ngăn âm đạo, do đó có thể làm mất tác dụng của chúng nên phải tránh sử dụng các biện pháp tránh thai này trong 3 ngày sau khi điều trị.

Khi đặt thuốc âm đạo, không dùng nút bông trong khi sử dụng thuốc, sử dụng băng vệ sinh để thay thế.

Phụ nữ bị đái tháo đường, nhiễm HIV không nên tự điều trị tioconazol, trừ khi có chỉ dẫn của thầy thuốc. Phụ nữ khỏe mạnh có thể tự điều trị nhiễm *Candida* âm hộ - âm đạo nhưng cần phải hỏi ý kiến thầy thuốc nếu không đỡ trong vòng 3 ngày, kéo dài trên 7 ngày hoặc tái lại trong vòng 2 tháng.

Nếu có biểu hiện mẫn cảm hoặc kích ứng, nên ngừng điều trị bằng các azol đặt âm đạo.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu kiểm chứng và thỏa đáng đánh giá điều trị tioconazol trong âm đạo ở người mang thai. Chỉ dùng khi lợi ích cao hơn nguy hại. Khi mang thai, khuyến cáo dùng thuốc chống nấm azol trong âm đạo trong 7 ngày.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có qua sữa mẹ không. Tạm thời ngừng cho bú khi đang dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Bỏng rát âm hộ - âm đạo (6%), ngứa (5%), viêm âm đạo (5%), nhức đầu (5%), đau bụng (2%) khi dùng thuốc mỡ bôi âm đạo 6,5%; các ADR này không ảnh hưởng đến quá trình điều trị.

Đôi khi có ADR (< 2%) như viêm họng, viêm mũi, khó chịu ở âm hộ - âm đạo, phát ban, tiểu tiện khó và rát.

Tăng nhẹ nhất thời (dưới 2 lần giới hạn trên ở người bình thường) nồng độ trong huyết thanh của LDH, AST, ALT được ghi nhận ở dưới 2% bệnh nhân dùng liều đơn thuốc dùng trong âm đạo trong các nghiên cứu lâm sàng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Xuất tiết âm đạo, đỏ da và các kích ứng khác, sưng âm hộ, đau âm đạo.

Quá mẫn (đỏ da hoặc phát ban), đa niệu, chứng đái đêm, giao hợp đau, khô dịch tiết âm đạo, tróc niêm mạc và bỏng rát.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Đau bụng dưới hoặc dạ dày, bỏng rát hoặc kích ứng dương vật của người bạn tình, viêm nhiễm.

Ở một số người bệnh nữ, có cảm giác tiểu tiện bỏng rát. Những người bệnh nữ này đều có biểu hiện teo biểu mô âm đạo.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu có biểu hiện mẫn cảm hoặc kích ứng, nên ngừng điều trị bằng đặt âm đạo.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Tioconazol được dùng trong âm đạo dưới dạng thuốc mỡ bôi âm đạo 6,5%, viên đạn đặt âm đạo 100 mg, 300 mg, viên nén đặt âm đạo 100 mg, thuốc mỡ bôi âm đạo 6% hoặc kem bôi âm đạo 2%. Bôi ngoài da dùng kem 1% hoặc 2%, dung dịch 1%. Bôi móng dung dịch 28%. Bôi da chân bột 1%.

Thuốc mỡ bôi âm đạo 6,5% chỉ được tự điều trị nấm *Candida* âm đạo tái phát cho người khỏe mạnh, phụ nữ đã được chẩn đoán trước là không mang thai bởi các bác sĩ lâm sàng.

Liều lượng:

Nhiễm Candida âm đạo - âm hộ không biến chứng:

Người lớn không mang thai, trẻ em ≥ 12 tuổi:

Đặt sâu vào âm đạo thuốc mỡ 6,5% (chứa 300 mg tioconazol) một liều duy nhất, lúc đi ngủ. Nếu không đỡ trong vòng 3 ngày, kéo dài trên 7 ngày hoặc tái lại trong vòng 2 tháng, phải đi khám lại.

Nếu bị HIV: Điều trị như trên. Một số nhà chuyên môn khuyến cáo thời gian điều trị từ 3 - 7 ngày.

Nhiễm Candida âm đạo - âm hộ biến chứng (≥ 4 đợt nhiễm nấm Candida trong một năm):

Khuyến cáo lúc đầu điều trị mạnh: 7 - 14 ngày dùng 1 thuốc chống nấm azol hoặc phác đồ fluconazol uống 3 liều (100 mg, 150 mg, hoặc 200 mg), cho cách nhau 3 ngày, tổng số 3 liều. Sau đó, liều duy trì, fluconazol uống (100 mg, 150 mg, hoặc 200 mg mỗi tuần 1 lần) trong 6 tháng. Hoặc một cách khác: Dùng 1 thuốc azol đặt âm đạo gián đoạn.

Nhiễm nấm móng tay:

Dùng dung dịch 28%. Bôi lên móng tay và các vùng xung quanh, 2 lần/ngày trong vòng 6 tháng (có thể kéo dài tới 12 tháng).

Nhiễm nấm da lông, lang ben và nhiễm nấm Candida do các chủng nấm nhạy cảm (nấm da và nấm men) và trong tình huống có biến chứng bội nhiễm vi khuẩn Gram dương nhạy cảm (dùng dạng kem, thuốc bôi hoặc bột 1%):

Thoa nhẹ thuốc lên vùng tổn thương và các vùng da xung quanh 1 hoặc 2 lần/ngày, vào buổi sáng và/hoặc buổi tối. Thời gian điều trị thay đổi với từng người bệnh, phụ thuộc vào loại nấm gây bệnh và vị trí viêm nhiễm. Điều trị kéo dài 7 ngày thường đem lại kết quả trên phần lớn các người bệnh lang ben nhưng cũng có thể lâu đến 6 tuần nếu gặp nấm da chân nặng, đặc biệt thể sừng hóa mạn tính. Thời gian điều trị thường kéo dài 2 - 4 tuần đối với các nhiễm nấm trên da ở các vị trí khác, nhiễm nấm *Candida* và *Corynebacterium minutissimum*.

Tương tác thuốc

Vì chỉ một lượng nhỏ tioconazol được hấp thu vào toàn thân sau khi đặt thuốc vào âm đạo, nên tương tác thuốc rất ít có khả năng xảy ra ở người bệnh dùng duy nhất một lần thuốc đặt âm đạo. Nghiên cứu trên động vật cho thấy tioconazol có thể gây cảm ứng chuyển hóa của các thuốc do các enzym này chuyển hóa. Tương tác thuốc như vậy rất ít khả năng xảy ra với tioconazol trong âm đạo.

Nghiên cứu lâm sàng cho thấy hiệu quả của tioconazol đặt âm đạo không bị tác động do dùng phối hợp với thuốc tránh thai uống.

Quá liều và xử trí

Có rất ít thông tin về quá liều tioconazol ở người. Nghiên cứu trên một số động vật, không thấy biểu hiện nhiễm độc. Tioconazol có thể gây cảm ứng cytochrom P_{450} isoenzym gan. Nếu uống nhầm phải thuốc mỡ tioconazol đặt âm đạo, cần phải thăm khám, điều trị triệu chứng nếu có.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản các dạng thuốc tioconazol ở nhiệt độ từ 15 - 30 ºC nếu không có chỉ dẫn khác của nhà sản xuất.

Tên thương mại

Micotrin; Opeconazol; Tiotrazole.

TIOTROPIUM BROMID

Tên chung quốc tế: Tiotropium bromide.

Mã ATC: R03BB04.

Loại thuốc: Thuốc kháng muscarinic, làm giãn phế quản tác dụng kéo dài.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang cứng chứa 18 microgam bột thuốc để hít bằng dụng cụ chuyên dụng (HandiHaler).

Bình đựng dung dịch hít định liều: 2,5 microgam/xịt bình chứa 60 xịt (30 liều thuốc).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tiotropium bromid là một thuốc kháng muscarinic, có cấu trúc amoni bậc 4 tổng hợp, có tác dụng giãn phế quản kéo dài.

Tiotropium bromid là chất đối kháng cạnh tranh không chọn lọc tại thụ thể muscarinic (M1- M5). Tiotropium ức chế cạnh tranh và thuận nghịch với tác dụng của acetylcholin và các chất kích thích cholinergic khác tại thụ thể M3 của hệ thần kinh đối giao cảm ở cơ trơn của đường hô hấp nên làm giãn phế quản.

Tiotropium được dùng để điều trị triệu chứng lâu dài co thắt phế quản còn hồi phục trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) bao gồm bệnh viêm phế quản mạn tính và khí thũng. Ở bệnh nhân COPD trung bình tới nặng có các triệu chứng dai dẳng, không giảm khi dùng ipratropium và/hoặc một chất chủ vận $beta_2$ đường hít có tác dụng ngắn, chọn lọc khi cần thiết, thì có thể đơn trị liệu duy trì với một thuốc giãn phế quản tác dụng dài (ví dụ hít qua miệng salmeterol, formoterol hoặc tiotropium) hoặc hít corticosteroid cùng một thuốc chủ vận $beta_2$ đường hít tác dụng ngắn, chọn lọc khi cần tác dụng ngay. Trị liệu duy trì với các thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài ở bệnh nhân COPD trung bình tới nặng có hiệu quả hơn và thuận tiện hơn trị liệu thông thường với các thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn. Tiotropium cải thiện chức năng phổi ở bệnh nhân COPD tốt hơn so với ipratropium hoặc placebo. Sự cải thiện này duy trì trong suốt khoảng cách liều 24 giờ và trong giai đoạn điều trị tới 1 năm mà không có biểu hiện nhờn thuốc.

Dược động học

Hầu hết liều tiotropium hít qua miệng được nuốt vào đường tiêu hóa. Hấp thu thuốc từ đường tiêu hóa vào hệ tuần hoàn rất ít, vì tiotropium có cấu trúc ammonium bậc 4. Phần tới phổi (khoảng 20%) được hấp thu dễ dàng vào cơ thể. Sau khi hít, nồng độ cao nhất của thuốc trong huyết tương đạt được sau 5 phút. Thể tích phân bố V_d= 32 lít/kg. Gắn với protein huyết tương 72%. Một lượng nhỏ tiotropium bị chuyển hóa qua hệ thống enzym cytochrom P_{450} ở gan, chủ yếu qua CYP2D6 và CYP3A4. Nửa đời thải trừ 5 - 6 ngày.

Ở người trẻ khỏe mạnh, sau khi hít qua miệng, khoảng 14% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng không đổi. Phần còn lại của liều dùng (chủ yếu là lượng thuốc không được hấp thu) được bài tiết qua phân.

Chỉ định

Điều trị duy trì làm giãn phế quản trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (viêm phế quản mạn tính, khí thũng).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với tiotropium hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm. Mẫn cảm với atropin hoặc các dẫn xuất của atropin (như ipratropium).

Thận trọng

Co thắt phế quản nghịch thường có thể xảy ra (rất hiếm), phải phân biệt với đáp ứng không đầy đủ với thuốc. Nếu phản ứng này xảy ra, phải ngừng thuốc ngay lập tức và xem xét thay thuốc khác.

Không được chỉ định hít tiotropium trong điều trị khởi đầu giai đoạn cấp của co thắt phế quản hoặc giai đoạn cấp nặng của COPD. Dùng thuốc có tác dụng khởi đầu nhanh hơn (như chất chủ vận beta adrenergic tác dụng ngắn) phù hợp hơn trong trường hợp này.

Dùng thận trọng ở bệnh nhân nhược cơ, glôcôm góc hẹp, phì đại tuyến tiền liệt hoặc tắc nghẽn cổ bàng quang, rối loạn nhịp tim.

Thầy thuốc và người bệnh phải cảnh giác với các dấu hiệu và triệu chứng của glocom góc hẹp cấp (đau mắt hoặc khó chịu ở mắt, nhìn mờ, nhìn quầng hoặc màu sắc kèm với đỏ mắt do sung huyết kết mạc và phù giác mạc) hoặc tình trạng ứ đọng nước tiểu (khó đi tiểu, đau khi đi tiểu). Hướng dẫn người bệnh phải đi khám ngay nếu có biểu hiện bất thường kể trên.

Dùng thận trọng và theo dõi chặt ở bệnh nhân suy thận trung bình tới nặng ($Cl_{cr} \leq$ 50 ml/phút).

Phản ứng mẫn cảm tức thì, kể cả phù mạch có thể xảy ra. Phải ngừng thuốc ngay lập tức và xem xét thay thuốc khác.

Thận trọng ở bệnh nhân quá mẫn nặng với các protein sữa.

Tránh sơ xuất để bột thuốc rơi vào mắt, vì tiotropium làm mờ mắt và gây giãn đồng tử.

Ở người cao tuổi, tần suất của một số ADR như khô miệng, táo bón và nhiễm khuẩn đường tiết niệu tăng lên theo tuổi, nhưng hiệu quả của thuốc không có sự khác biệt so với người trẻ.

Chưa có đủ số liệu về độ an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Ở một số nghiên cứu trên động vật, đã thấy các biểu hiện độc với thai, giảm trọng lượng khi sinh, chậm trưởng thành về giới tính. Không có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ mang thai. Vì vậy, chỉ dùng thuốc khi lợi ích mong đợi đối với người mẹ vượt quá tiềm năng nguy cơ đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Tiotropium phân phối vào sữa ở loài gặm nhấm. Không rõ thuốc có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Thận trọng khi sử dụng tiotropium ở phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Tiêu hóa: Khô miệng (16%).

Hô hấp: Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (41% so với 37% của placebo), viêm xoang (11% so với 9% của placebo).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Đau ngực (1 - 7%), phù (5%).

TKTW: Trầm cảm (1 - 3%), khó phát âm (1 - 3%).

Da: Nổi ban (4%).

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng cholesterol huyết (1 - 3%), tăng glucose huyết (1 - 3%).

Tiêu hóa: Khó tiêu (6%), đau bụng (5%), táo bón (4%), nôn (4%), trào ngược dạ dày - thực quản (1 - 3%), viêm loét miệng (1 - 3%).

Tiết niệu - sinh dục: Nhiễm khuẩn đường tiết niệu (7%).

Thần kinh cơ và xương: Đau cơ (4%), viêm khớp (≥ 3%), đau chân (1 - 3%), dị cảm (1 - 3%), đau xương (1 - 3%).

Mắt: Đục thủy tinh thể (1 - 3%).

Hô hấp: Viêm họng (9%), viêm mũi (6%), chảy máu cam (4%), ho (≥ 3%), viêm thanh quản (1 - 3%).

Khác: Nhiễm khuẩn (4%), bệnh do *Monilia* (4%), hội chứng giống cúm (≥ 3%), phản ứng dị ứng (1 - 3%), nhiễm *Herpes zoster* (1 - 3%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

ADR sau khi lưu hành trên thị trường và/hoặc các báo cáo (giới hạn trong các báo cáo quan trọng hoặc đe dọa tính mạng):

Phản ứng mẫn cảm, mày đay, ngứa, phù mạch, kích ứng vị trí dùng thuốc (viêm lưỡi, loét miệng, đau họng - thanh quản), kích ứng họng, hoa mắt, hồi hộp, mất ngủ, loét da, mất nước, da khô.

Rung nhĩ, đột quỵ, nhịp nhanh trên thất, nhịp tim nhanh.

Nhìn mờ, glôcôm, tăng nhãn áp.

Nhiễm nấm *Candida* ở miệng, khó nuốt, khàn giọng, liệt ruột, tắc ruột, rối loạn vị giác.

Khó tiểu tiện, ứ đọng nước tiểu.

Co thắt phế quản nghịch thường.

Giãn đồng tử (nếu bột thuốc tiếp xúc với mắt).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu co thắt phế quản nghịch thường hoặc phản ứng mẫn cảm tức thì, kể cả phù mạch xảy ra, phải ngừng thuốc ngay lập tức và xem xét thay thuốc khác.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn:

Dạng nang: Lượng bột thuốc trong 1 nang (18 microgam) hít qua đường miệng mỗi ngày một lần, bằng dụng cụ hít chuyên dụng (HandiHaler).

(Lấy nang thuốc ra khỏi vỉ ngay trước khi dùng. Không được nuốt nang thuốc. Chỉ dùng thuốc bằng dụng cụ hít HandiHaler).

Dạng dung dịch hít định liều: Mỗi ngày hít một lần 5 microgam (2 xịt).

(Dạng này chỉ dùng giới hạn ở những bệnh nhân khó sử dụng dụng cụ hít HandiHaler đúng cách).

Người suy thận: Nồng độ thuốc trong huyết tương tăng lên ở người suy thận. Dùng thận trọng ở người suy thận trung bình đến nặng. Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều.

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi, bệnh nhân suy gan.

Lưu ý: Dùng thuốc mỗi ngày một lần vào cùng một thời điểm trong ngày. Phải dùng thuốc đúng cách theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng/độc tính: Tiotropium có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc kháng cholinergic, các canabinoid, kali clorid. Pramlintid có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của tiotropium.

Giảm tác dụng: Tiotropium có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của các chất ức chế acetylcholinesterase, secretin.

Các chất ức chế acetylcholinesterase, peginterferon alpha-2b có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của tiotropium.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ từ 15 - 30 ^{o}C. Tránh nhiệt độ và độ ẩm quá cao. Không dự trữ nang thuốc trong dụng cụ HandiHaler. Nang phải bảo quản trong vỉ kim loại và chỉ lấy ra ngay trước khi dùng. Nếu nang không dùng ngay lập tức thì phải vứt bỏ.

Quá liều và xử trí

Liều cao của tiotropium có thể gây ra các dấu hiệu và triệu chứng kháng cholinergic. Tuy nhiên, không có ADR kháng cholinergic toàn thân nào sau khi hít một liều cao tới 282 microgam tiotropium ở 6 người tình nguyện khỏe mạnh. Trong một nghiên cứu trên 12 người tình nguyện khỏe mạnh, đã thấy viêm kết mạc hai bên và khô miệng sau khi hít nhắc lại mỗi ngày một lần 141 microgam tiotropium.

Thông tin qui chế

Tiotropium có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Spiriva; Spiriva Respimat.

TIXOCORTOL PIVALAT

Tên chung quốc tế: Tixocortol pivalate.

Mã ATC: A07EA05, R01AD07.

Loại thuốc: Corticoid dùng tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng hỗn dịch để phun (xịt) 1% (lọ 10 ml) hoặc bình xịt 100 - 200 liều, 1 mg/liều.

Dạng hỗn dịch để bơm vào trực tràng 0,25%: Bình chứa 250 mg tixocortol/10 ml.

Dạng kết hợp với kháng sinh như bacitracin, neomycin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tixocortol là một glucocorticoid tổng hợp có tác dụng tại chỗ để làm giảm hoặc ức chế đáp ứng của tế bào với quá trình viêm, do đó làm giảm các triệu chứng của quá trình viêm mà không điều trị nguyên nhân gây viêm. Thuốc có tác dụng tại chỗ, không có tác dụng toàn thân (do thuốc chuyển hóa rất nhanh). Thuốc có tác dụng tại chỗ giống các glucocorticoid khác, nghĩa là chống viêm và chống dị ứng. Corticoid ức chế sự tập trung các tế bào tham gia vào quá trình viêm bao gồm các đại thực bào, bạch cầu mono, tế bào nội mô, nguyên bào sợi và các tế bào lympho tại ổ viêm, một phần do gây cảm ứng làm tăng tổng hợp lipocortin, một protein ức chế phospholipase A_2. Kết quả làm giảm tổng hợp và giải phóng cytokin, ức chế quá trình giáng hóa acid arachidonic tạo các sản phẩm của quá trình viêm (các leukotrien và prostaglandin) và làm giảm quá trình thoát mạch của các bạch cầu tới vị trí bị tổn thương. Ngoài ra, tác dụng chống viêm của corticoid còn có thể do tác dụng ức chế miễn dịch của thuốc, ức chế các chức năng đặc biệt của bạch cầu.

Dược động học

Tixocortol dễ hấp thu qua da, niêm mạc. Tixocortol hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn khi sử dụng qua đường trực tràng. Thời gian đạt đến nồng độ cực đại trong huyết tương khoảng 20 phút sau khi sử dụng thuốc. Tixocortol chuyển hóa rất nhanh và chủ yếu ở gan thành dạng không còn tác dụng do đó hầu như không có tác dụng toàn thân. Tixocortol thải trừ hoàn toàn qua nước tiểu và phân trong khoảng thời gian từ 72 - 96 giờ sau khi dùng thuốc.

Chỉ định

Điều trị tại chỗ viêm mũi dị ứng, viêm mũi theo mùa, viêm mũi sung huyết cấp và mạn tính, viêm mũi vận mạch, viêm xoang mạn. Nếu có nhiễm khuẩn thường dùng dạng phối hợp với neomycin, kèm theo kháng sinh toàn thân nếu có biểu hiện lâm sàng toàn thân nhiễm khuẩn.

Điều trị tại chỗ viêm và dị ứng vùng răng miệng - họng - thanh quản. Nếu có nhiễm khuẩn thường dùng dạng phối hợp với clorhexidin hoặc bacitracin, kèm theo kháng sinh toàn thân nếu có biểu hiện lâm sàng toàn thân nhiễm khuẩn.

Điều trị tại chỗ viêm đại - trực tràng.

Sử dụng kết hợp trong điều trị tại chỗ bệnh Crohn.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với các thành phần của thuốc.

Chảy máu cam.

Trong khi điều trị có nhiễm khuẩn hoặc nấm, bội nhiễm nặng tại chỗ.

Đang bị zona, thủy đậu, *Herpes*.

Thận trọng

Tixocortol gây tác dụng toàn thân rất ít, kể cả ức chế trục hạ đồi - tuyến yên - thượng thận (trục HPA); tuy vậy, vẫn cần thận trọng khi dùng tixocortol liều cao và kéo dài, nhất là trong thụt lưu giữ thuốc tại đại tràng.

Nếu có triệu chứng nhiễm khuẩn toàn thân, cần phải cho kháng sinh toàn thân khi dùng tixocortol.
Cần thận trọng khi dùng tixocortol cho người bị viêm loét đại - trực tràng vì có nguy cơ bị thủng ruột.
Thuốc có thể cho phản ứng dương tính khi kiểm tra doping trong thể thao.

Thời kỳ mang thai
Chưa có nghiên cứu đầy đủ về sử dụng tixocortol ở phụ nữ mang thai. Không nên sử dụng các corticoid một cách phổ biến, với một lượng lớn hoặc trong một thời gian kéo dài ở phụ nữ mang thai hoặc dự định mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Chưa xác định được khi dùng tixocortol qua đường trực tràng, thuốc có phân bố vào sữa mẹ hay không. Tuy nhiên các corticoid sử dụng qua đường toàn thân có phân bố vào sữa mẹ và gây ra ADR như ức chế sự phát triển ở trẻ. Vì vậy không nên sử dụng các chế phẩm tixocortol dùng qua đường trực tràng ở phụ nữ nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
Cảm giác đau nhói như kim châm tại chỗ. Viêm da dị ứng do tiếp xúc (nóng rát, ngứa).
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Cảm giác khô niêm mạc mũi họng. Viêm nang lông; nhiễm khuẩn thứ phát; kích ứng trực tràng (chảy máu, nóng rát, khô hoặc ngứa niêm mạc) khi thụt trực tràng.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Chuyển hóa: Phù da niêm mạc, có thể phù Quincke.
Thần kinh: Chán ăn, mệt mỏi, giảm cân.
Tại chỗ: Thủng ruột tại vị trí vết loét khi thụt trực tràng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Giảm liều hoặc ngừng sử dụng thuốc. Hạn chế sử dụng thuốc liều cao, dài ngày.
Điều trị các triệu chứng ADR bằng các liệu pháp phù hợp. Các ADR thường hết khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng
Hỗn dịch, xịt mũi: 1 - 2 liều/lần, 2 - 4 lần/ngày. Thường không dùng quá 8 - 13 ngày.
Viên ngậm (dạng kết hợp với bacitracin): Ngậm 4 - 10 viên/ngày, chia 2 - 4 lần.
Chế phẩm dùng qua đường trực tràng: Bơm hỗn dịch tương ứng với 250 mg thuốc qua hậu môn vào trực tràng, buổi tối trước khi đi ngủ. Đợt điều trị không nên kéo dài quá 21 ngày. Nếu sau 21 ngày bệnh không tiến triển nên cân nhắc biện pháp điều trị thay thế khác.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản trong đồ bao gói kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ 15 - 30 ºC trừ khi có chỉ dẫn khác của nhà sản xuất. Không để đông băng.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Rất ít khi xảy ra quá liều cấp do tixocortol. Đã uống 1 liều rất cao (2 g), chỉ thấy các chất chuyển hóa không còn tác dụng của glucocorticoid trong tuần hoàn do tixocortol bị chuyển hóa rất nhanh chủ yếu ở gan.
Xử trí: Hiện nay vẫn chưa có liệu pháp giải độc đặc hiệu, biện pháp điều trị bao gồm: Ngừng sử dụng thuốc, điều trị các triệu chứng và hỗ trợ. Trong trường hợp ngộ độc corticoid mạn tính cần phải giảm liều corticoid dần dần, trước khi ngừng sử dụng thuốc.

Thông tin qui chế
Tixocortol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Pivalone.

TIZANIDIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Tizanidine hydrochloride.

Mã ATC: M03BX02.

Loại thuốc: Giãn cơ xương, tác động hệ TKTW.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén: 2 mg, 4 mg (tizanidin).
Viên nang: 2 mg, 4 mg, 6 mg (tizanidin).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Tizanidin là chất chủ vận alpha$_2$-adrenergic, tác động vào TKTW vùng tủy sống và trên tủy sống. Thuốc làm tăng ức chế tiền synap của các nơron vận động tại thụ thể alpha$_2$-adrenergic, có thể bằng cách làm giảm giải phóng các amino acid kích thích và ức chế quá trình kích thích caeruleospinal, dẫn đến làm giảm co cứng. Có giả thuyết từ một số công trình nghiên cứu cho rằng tizanidin có thể có tác động sau synap tại các thụ thể aminoacid kích thích. Ngoài ra, tizanidin còn có thể có tác dụng tại các thụ thể imidazol. Tizanidin tác dụng chủ yếu trên nơron có nhiều synap, do đó làm giảm quá trình kích thích các nơron vận động trên tủy sống nên làm giảm co cơ và không làm yếu cơ quá mức. Trên động vật thực nghiệm, tizanidin không tác dụng trực tiếp trên các sợi cơ - xương hay bản vận động thần kinh - cơ. Tizanidin cũng có tác dụng nhẹ trên phản xạ đơn synap, do vậy có tác dụng kích thích caeruleospinal. Chưa biết rõ cơ chế tác dụng chính xác của tizanidin.
Tizanidin có tác dụng làm giảm huyết áp có thể do thuốc gắn vào thụ thể imidazolin. Trên động vật thực nghiệm, tizanidin có hoạt lực làm giảm huyết áp bằng 1/15 đến 1/10 của clonidin, một chất chủ vận alpha$_2$-adrenergic. Tác dụng làm giảm huyết áp này nhẹ và nhất thời, có liên quan đến hoạt tính giãn cơ của thuốc.
Tinazidin cũng có tác dụng chống nhận cảm. Tuy nhiên, tác dụng được tạo ra thông qua cơ chế thụ thể alpha$_2$-adrenergic chứ không phải cơ chế gây ngủ hoặc morphin nội sinh. Liều chống nhận cảm được xác lập thấp hơn liều tạo giãn cơ.
Nhiều công trình nghiên cứu khác nhau cho thấy tinazidin còn chống co giật, hạ nhiệt, tác dụng ở dạ dày - ruột và ức chế giao cảm.
Dược động học
Tizanidin hấp thu tốt qua đường uống. Ở điều kiện dạ dày không có thức ăn, viên nén và nang thuốc có tương đương sinh học; nhưng nếu có thức ăn thì mức độ và tốc độ hấp thu, nồng độ đỉnh đều thay đổi. Sau khi dùng viên nén hoặc nang ở điều kiện dạ dày không có thức ăn khoảng 1 giờ, thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương và có tác dụng tối đa, sẽ hết tác dụng vào khoảng 3 - 6 giờ; khi dạ dày có thức ăn, thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống viên nén 1,5 giờ và sau khi uống nang là 3 - 4 giờ. Với viên nén khi dạ dày có thức ăn, nồng độ đỉnh trong huyết tương tăng khoảng 30%, thời gian đạt đỉnh tăng khoảng 25 phút và mức độ hấp thu tăng khoảng 30%. Với nang khi dạ dày có thức ăn, nồng độ đỉnh trong huyết tương giảm khoảng 20%, thời gian đạt đỉnh tăng khoảng 2 - 3 giờ và mức độ hấp thu tăng khoảng 10%. Uống nang thuốc đã mở và rắc vào nước xốt táo sẽ không tương đương sinh học với uống nang nguyên vẹn ở điều kiện không có thức ăn; nồng độ đỉnh trong huyết tương và diện tích dưới đường cong tăng khoảng 15 - 20%. Do có chuyển hóa bước đầu qua gan lớn nên sinh khả dụng qua đường uống đạt khoảng 40%. Tizanidin liên kết với protein huyết tương thấp, khoảng 30%. Thuốc phân bố khắp cơ thể, thể tích phân bố trung bình là 2,4 lít/kg. Khoảng 95%

liều dùng được chuyển hóa qua gan. Nửa đời thải trừ của tizanidin là 2,5 giờ, của chất chuyển hóa không còn hoạt tính khoảng 20 - 40 giờ. Tizanidin thải trừ qua thận 60%, qua phân 20%. Ở người cao tuổi đào thải giảm 4 lần so với người trẻ. Nếu kèm theo suy thận (Cl_{cr} < 25 ml/phút) hệ số thanh thải tizanidin giảm trên 50% so với người cao tuổi không suy thận. Nếu suy gan, nồng độ tizanidin trong huyết tương tăng.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng co cứng cơ do bệnh xơ cứng rải rác hoặc bệnh hoặc tổn thương tủy sống.
Co cơ hoặc giật rung.
Đau do co cơ.

Chống chỉ định

Quá mẫn với tizanidin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.
Dùng đồng thời với ciprofloxacin hoặc fluvoxamin.
Suy gan nặng.

Thận trọng

Trên hệ tim mạch và huyết áp: Thuốc làm kéo dài khoảng QT, gây chậm nhịp tim. Cũng như các thuốc chủ vận alpha$_2$-adrenergic, tizanidin có thể gây hạ huyết áp. Tác dụng hạ huyết áp phụ thuộc vào liều và xuất hiện sau khi dùng đơn liều ≥ 2 mg. Người bệnh có thể bị giảm huyết áp tâm trương hoặc tâm thu. Khi thay đổi tư thế đột ngột có thể tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.

Thận trọng khi dùng cho người bệnh có bệnh tim hoặc ở người có nguy cơ hạ huyết áp nặng hoặc tác dụng an thần; có thể giảm thiểu nguy cơ bằng cách dò liều cẩn thận, theo dõi người bệnh về các biểu hiện hạ huyết áp trước khi điều chỉnh liều. Thận trọng khi dùng tizanidin cho người bệnh đang đồng thời dùng các thuốc hạ huyết áp. Không nên dùng đồng thời tizanidin với các chất chủ vận alpha$_2$-adrenergic khác (ví dụ, clonidin). Tránh dùng đồng thời với các chất ức chế CYP1A2, vì có thể làm tăng nồng độ tizanidin trong huyết thanh (gây an thần và hạ huyết áp nặng). Cần thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế TKTW và/hoặc các thuốc hạ huyết áp khác, vì cũng có thể làm tăng tác dụng an thần và hạ huyết áp.

Tizanidin có thể gây tổn thương gan nên cần hết sức thận trọng đối với người suy gan. Cần theo dõi aminotransferase huyết thanh trong 6 tháng đầu dùng thuốc (vào thời điểm tháng thứ 1, 3 và 6) và sau đó theo dõi định kỳ phụ thuộc vào tình trạng lâm sàng. Phải tránh dùng tizanidin hoặc chỉ được sử dụng hết sức thận trọng cho người suy giảm chức năng gan.

Tizanidin có tác dụng an thần, có thể gây buồn ngủ, cần thận trọng đối với người cần sự tỉnh táo như lái xe, vận hành máy móc…

Tizanidin có thể gây ảo giác hoặc hoang tưởng, thường xảy ra trong 6 tuần lễ đầu điều trị. Cần thận trọng khi dùng cho người bệnh bị rối loạn tâm thần.

Không được ngừng thuốc đột ngột, vì có nguy cơ tái phát tăng huyết áp, nhịp tim nhanh và tăng trương lực; phải giảm dần liều, đặc biệt ở người bệnh dùng liều cao trong thời gian kéo dài.

Trên mắt: Đối với súc vật thực nghiệm, thuốc gây thoái hóa võng mạc và đục giác mạc. Tuy nhiên, chưa có báo cáo về các tác dụng này trong các nghiên cứu lâm sàng.

Trên người suy thận: Sử dụng thuốc thận trọng đối với người suy thận có Cl_{cr} < 25 ml/phút do độ thanh thải của thuốc giảm hơn 50% trên các đối tượng này.

Người cao tuổi: Chỉ sử dụng tizanidin khi đã cân nhắc kỹ lợi ích cao hơn nguy cơ do ở người cao tuổi độ thanh thải thận có thể giảm bốn lần.

Trẻ em: Kinh nghiệm sử dụng tizanidin đối với trẻ em dưới 18 tuổi còn rất hạn chế. Vì vậy không nên dùng thuốc cho trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Tizanidin chưa được nghiên cứu trên người mang thai. Chỉ nên dùng thuốc cho người mang thai khi thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa xác định được tizanidin có qua sữa mẹ hay không. Tizanidin tan được trong lipid vì vậy có khả năng thuốc qua được sữa mẹ. Chỉ dùng thuốc cho người nuôi con bú khi đã cân nhắc kỹ lợi ích cao hơn nguy cơ rủi ro.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 10/100

Tim mạch: Hạ huyết áp (nghiên cứu liều đơn ≥ 8 mg; 16% - 33%).
TKTW: Ngủ gà (48%), chóng mặt (16%), suy nhược (41%).
Tiêu hóa: Khô miệng (49%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Nhịp tim chậm (nghiên cứu liều đơn ≥ 8 mg).
TKTW: Buồn ngủ, mệt mỏi, trầm cảm, lo lắng, ảo giác/hoang tưởng, kích động, rối loạn lời nói, sốt.
Tiêu hóa: Đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, táo bón, nôn.
Cơ - xương: Nhược cơ, đau lưng, loạn vận động, dị cảm.
Da: Phát ban, loét da.
Sinh dục - tiết niệu: Nhiễm khuẩn đường tiết niệu, tần số niệu.
Gan: Tăng enzym gan.
Mắt: Nhìn mờ.
Hô hấp: Viêm hầu, viêm mũi.
Khác: Nhiễm khuẩn, hội chứng giống cúm, đổ mồ hôi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Giãn mạch, hạ huyết áp thế đứng, ngất, đau nửa đầu, loạn nhịp tim.
Tiêu hóa: Khó nuốt, sỏi mật, đầy hơi, chảy máu tiêu hóa, viêm gan, đi ngoài phân đen.
Máu: Tụ máu, tăng cholesterol máu, thiếu máu, tăng lipid máu, giảm hoặc tăng bạch cầu.
Chuyển hóa: Phù, giảm hoạt động của tuyến giáp, sụt cân.
Cơ - xương: Gãy xương bệnh lý, viêm khớp.
TKTW: Run, dễ xúc động, co giật, liệt, rối loạn tư duy, hoa mắt, mộng mị, rối loạn nhân cách, đau nửa đầu, choáng váng, viêm dây thần kinh ngoại vi.
Hô hấp: Viêm xoang, viêm phế quản.
Da: Ngứa, khô da, nổi mụn, rụng tóc, mày đay.
Giác quan: Đau tai, ù tai, điếc, tăng nhãn áp, viêm kết mạc, đau mắt, viêm dây thần kinh thị giác, viêm tai giữa.
Tiết niệu: Viêm cấp đường tiết niệu, viêm bàng quang, rong kinh.
Khác: Phản ứng dị ứng, khó ở, áp xe, đau cổ, nhiễm khuẩn, viêm mô tế bào.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Đau thắt ngực, rối loạn mạch vành, suy tim, nhồi máu cơ tim, viêm tĩnh mạch, tắc mạch phổi, ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất.
Tiêu hóa: Viêm dạ dày - ruột, nôn ra máu, u gan, tắc ruột, tổn thương gan.
Máu: Ban xuất huyết, tăng tiểu cầu, giảm tiểu cầu.
Chuyển hóa: Suy vỏ thượng thận, tăng glucose huyết, giảm kali huyết, giảm natri huyết, giảm protein huyết, nhiễm acid hô hấp.
TKTW: Mất trí nhớ, liệt nửa người, bệnh thần kinh.
Hô hấp: Hen.
Da: Tróc da, *Herpes simplex, Herpes zoster*, ung thư da.
Giác quan: Viêm mống mắt, viêm giác mạc.
Tiết niệu: Albumin niệu, glucose niệu, đái ra máu.
Khác: Ung thư, dị tật bẩm sinh, có ý định tự vẫn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để hạn chế tối đa ADR của thuốc như buồn ngủ, mệt mỏi, chóng mặt, khô miệng, buồn nôn, rối loạn tiêu hóa và hạ huyết áp, cần khởi đầu với liều thấp sau đó tăng dần đến liều hiệu quả mà người dùng còn dung nạp thuốc. Ít khi phải ngừng thuốc. Ảo giác tự hết, không có biểu hiện của bệnh tâm thần và thường xảy ra khi dùng đồng thời với các thuốc chống trầm cảm. Aminotransferase tăng nhất thời, khi ngừng thuốc sẽ trở lại bình thường. Yếu cơ đôi khi được thông báo nhưng thường thuốc không gây giảm trương lực cơ.

Cần theo dõi chặt chẽ biểu hiện trên huyết áp trước khi tăng liều để tránh nguy cơ hạ huyết áp. Thận trọng khi thay đổi tư thế đột ngột từ nằm hoặc ngồi sang tư thế đứng thẳng.

Đối với người suy thận, cần theo dõi chặt chẽ ADR để tránh nguy cơ quá liều và cần theo dõi chức năng thận của người dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Có thể uống trong bữa ăn hoặc ngoài bữa ăn, nhưng không được thay đổi cách uống, chuyển từ uống trong bữa ăn sang ngoài bữa ăn có thể thúc đẩy sớm hoặc làm chậm thời gian bắt đầu tác dụng và làm xuất hiện các ADR.

Thuốc uống, có tác dụng tương đối ngắn nên phải uống nhiều lần trong ngày (3 - 4 lần/ngày) phụ thuộc vào nhu cầu của người bệnh. Cần phải điều chỉnh liều tùy theo đáp ứng của người bệnh. Không vượt quá liều cho tác dụng điều trị mong muốn.

Liều dùng được tính theo tizanidin base. 1,14 mg tizanidin hydroclorid tương đương với 1 mg tizanidin base.

Liều lượng:

Người lớn:

Điều trị co cứng cơ:

Liều khởi đầu thông thường: 2 mg một liều đơn. Sau đó, tùy theo đáp ứng của từng người bệnh, liều có thể tăng dần mỗi lần 2 mg, cách nhau ít nhất 3 - 4 ngày/1 lần tăng, thường tới 24 mg/ngày chia làm 3 - 4 lần. Liều tối đa khuyến cáo là 36 mg/ngày.

Điều trị đau do co cơ: Uống 2 - 4 mg/lần, 3 lần/ngày.

Đối với người suy thận có Cl_{cr} < 25 ml/phút: Liều khởi đầu 2 mg/lần, 1 lần/ngày, sau đó tăng dần cho tới tác dụng mong muốn. Mỗi lần tăng không được quá 2 mg. Nên tăng chậm liều 1 lần/ngày trước khi tăng số lần dùng trong ngày. Phải giám sát chức năng thận.

Người cao tuổi: Liều thông thường như người trẻ tuổi. Có thể phải điều chỉnh liều vì độ thanh thải thận có thể giảm bốn lần so với người trẻ.

Trẻ em: Chưa xác định được mức độ an toàn và hiệu quả của thuốc.

Suy gan nặng: Chống chỉ định. Suy gan: Nên tránh dùng; nếu dùng, phải dùng liều khởi đầu thấp nhất có thể và phải theo dõi chặt chẽ các ADR (ví dụ, hạ huyết áp).

Tương tác thuốc

Các thuốc có tác động hoặc bị chuyển hóa bởi các enzym microsom ở gan: Làm giảm độ thanh thải của tizanidin trong huyết tương khi dùng đồng thời với các chất ức chế CYP1A2, bao gồm acyclovir, thuốc chống loạn nhịp (ví dụ, amiodaron, mexiletin, propafenon, verapamil), cimetidin, famotidin, fluvoxamin, các thuốc fluoroquinolon (ví dụ, ciprofloxacin, ofloxacin, nofloxacin), thuốc uống tránh thai, ticlopidin và zileuton. Nói chung, nên tránh dùng đồng thời; nếu cân nhắc thấy cần thiết phải điều trị, phải thận trọng khi dùng thuốc.

Tizanidin và các chất chuyển hóa chủ yếu của thuốc không chắc có tác động đến chuyển hóa của các thuốc khác bị chuyển hóa bởi các isoenzym CYP.

Các thuốc gây hạ huyết áp: Tizanidin cũng làm hạ huyết áp vì vậy cần thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc gây hạ huyết áp, kể cả thuốc lợi tiểu. Không nên dùng đồng thời với với các chất chủ vận $alpha_2$-adrenergic (ví dụ, clonidin). Cũng phải thận trọng khi dùng tizanidin cùng với thuốc ức chế beta-adrenergic và digoxin vì có nguy cơ hạ huyết áp và chậm nhịp tim.

Thuốc tránh thai dạng uống làm giảm độ thanh thải của tizanidin khoảng 50%, do vậy làm tăng ADR của tizanidin.

Rượu và các chất ức chế TKTW khác: Rượu làm tăng AUC của tizanidin khoảng 20%, tăng nồng độ đỉnh khoảng 15% do đó làm tăng ADR của tizanidin. Tizanidin và rượu hoặc các chất ức chế TKTW khác (ví dụ, baclofen, dantrolen, diazepam) hiệp đồng tác dụng ức chế TKTW.

Ciprofloxacin: Ciprofloxacin làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết thanh và AUC của tizanidin khi dùng đồng thời, do đó làm tăng nguy cơ tác dụng có hại cho tim mạch (bao gồm hạ huyết áp mạnh) và TKTW (ví dụ, buồn ngủ, suy giảm tâm thần vận động). Chống chỉ định dùng tizanidin đồng thời với ciprofloxacin.

Fluvoxamin: Fluvoxamin làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết thanh, nửa đời thải trừ và AUC của tizanidin khi dùng đồng thời, do đó làm tăng nguy cơ tác dụng có hại cho tim mạch (bao gồm hạ huyết áp) và TKTW (ví dụ, buồn ngủ, suy giảm tâm thần vận động). Chống chỉ định dùng tizanidin đồng thời với fluvoxamin.

Phenytoin: Tizanidin làm tăng nồng độ phenytoin huyết thanh. Khi dùng đồng thời hai thuốc này, nên theo dõi nồng độ phenytoin để hiệu chỉnh liều nếu cần.

Acetaminophen: Tizanidin kéo dài thời gian đạt nồng độ đỉnh của acetaminophen 16 phút.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 ^oC.

Quá liều và xử trí

Quá liều tizanidin có thể gây thay đổi trạng thái tâm thần, ngủ lịm, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, kích động, lú lẫn, buồn ngủ, buồn nôn, nôn, hoa mắt, co đồng tử, hôn mê và đặc biệt là biểu hiện suy hô hấp. Sử dụng các biện pháp điều trị ngộ độc chung để thải trừ thuốc như rửa dạ dày, dùng than hoạt và thuốc lợi tiểu như furosemid, manitol. Đồng thời điều trị triệu chứng và sử dụng các biện pháp hỗ trợ. Điều trị hạ huyết áp: Tiêm tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9% liều 10 - 20 ml/kg, dopamin, norephedrin. Nhịp tim chậm: Chỉ định dùng atropin; theo dõi nhịp tim. Naloxon, thường không có tác dụng hồi chuyển. Theo dõi người bệnh: Thường xuyên theo dõi các dấu hiệu về sự sống, theo dõi điện tâm đồ và tim liên tục; theo dõi hô hấp (hỗ trợ thông thoáng khí) và chức năng hệ TKTW; theo dõi cân bằng dịch và chất điện giải.

Thẩm phân không có tác dụng loại trừ tizanidin trong hệ tuần hoàn vì thuốc có thể tích phân bố lớn (2,4 lít/kg).

Thông tin qui chế

Tizanidin hydroclorid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Ikotiz 2; Musidin; Novalud; Sirdalud; Sirvasc; Synadine; Tizalon 2; Tizanad; Tizarex; Zanastad.

TOBRAMYCIN

Tên chung quốc tế: Tobramycin.

Mã ATC: J01GB01, S01AA12.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: 20 mg/2 ml, 25 mg/2,5 ml, 40 mg/1 ml, 60 mg/6 ml, 75 mg/1,5 ml, 80 mg/8 ml, 80 mg/2 ml, 100 mg/2 ml, 240 mg/6 ml, 1,2 g/30 ml, 2 g/50 ml.

Dịch truyền: 60 mg/50 ml, 80 mg/100 ml.
Bột vô khuẩn để pha tiêm: Lọ 1,2 g.
Dung dịch phun sương: 300 mg/5 ml, 300 mg/4 ml.
Bột hít: 28 mg/nang.
Dung dịch nhỏ mắt: 0,3% (lọ 5 ml) (chứa benzakonium clorid);
Mỡ tra mắt: 0,3% (tuýp 3,5 g) (chứa clorobutanol).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tobramycin là một kháng sinh nhóm aminoglycosid thu được từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces tenebrarius*. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn được dùng phổ biến nhất dưới dạng thuốc tiêm để điều trị các nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm hiếu khí và cũng được dùng tại chỗ để điều trị hoặc phòng nhiễm khuẩn ở da hoặc ở mắt**.** Mặc dù cơ chế tác dụng chính xác chưa biết đầy đủ, nhưng có thể thuốc ức chế tổng hợp protein ở các vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn không thuận nghịch với các tiểu đơn vị 30S và 50S của ribosom vi khuẩn. Tobramycin có phổ kháng khuẩn rất giống phổ của gentamycin, nhưng được coi là có tác dụng mạnh hơn đối với *Ps. aeruginosa.*

Phổ tác dụng:

Nhìn chung, tobramycin có tác dụng với nhiều vi khuẩn Gram âm hiếu khí và một số vi khuẩn Gram dương ưa khí. Thuốc không có tác dụng với *Chlamydia*, nấm, virus và đa số các vi khuẩn kỵ khí. *In vitro,* tobramycin ức chế phần lớn các chủng nhạy cảm của *Acinetobacter calcoaceticus, Escherichia coli, Enterobacter aerogenes, Haemophilus influenzae, H. aegyptius, Klebsiella pneumoniae, Moraxella lacunata, Morganella morganii,* một số loài *Neisseria, Proteus mirabilis,* phần lớn các chủng *P. vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, S. epidermidis* và các liên cầu khuẩn (bao gồm một số *Streptococcus pneumoniae*). Tuy nhiên, các loài khác nhau và các chủng khác nhau của cùng một loài có thể có những thay đổi lớn về tính nhạy cảm *in vivo. In vitro,* tobramycin thường tác dụng kém hơn gentamicin đối với một số vi khuẩn Gram âm bao gồm *E. coli* và *Serratia*. Nhưng *in vitro* tobramycin lại mạnh hơn gentamicin đối với vi khuẩn nhạy cảm *Ps. aeruginosa* và có thể có tác dụng với một số chủng của vi khuẩn kháng gentamicin. Tuy vậy, những sự khác biệt đó không nhất thiết chuyển thành sự khác biệt về tính hiệu quả lâm sàng. Có sự kháng chéo giữa tobramycin và gentamicin nhưng có khoảng 10% các chủng kháng gentamicin còn nhạy cảm với tobramycin. Vì có tiềm năng độc tính với tai và thận, nên phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận, thính giác và tiền đình. Cũng như gentamicin, cần phải tránh các nồng độ đỉnh huyết tương (đo 15 - 90 phút sau khi tiêm thuốc) không vượt quá 10 - 12 microgam/ml và nồng độ đáy (nồng độ thấp nhất) (đo ngay trước khi tiêm liều mới) không vượt quá 2 microgam/ml khi dùng phác đồ tiêm nhiều lần trong ngày. Nồng độ đáy tăng có thể chứng tỏ có sự tích lũy trong mô.

Dược động học

Thuốc hấp thu rất ít qua đường tiêu hóa, hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêm bắp. Đạt đỉnh trong huyết thanh sau tiêm bắp từ 30 - 90 phút, sau khi truyền tĩnh mạch 30 phút nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 30 phút. Sau khi tiêm bắp 1 mg/kg, một liều duy nhất cho người có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh tobramycin trong huyết thanh khoảng 4 microgam/ml, đạt được trong vòng 30 - 90 phút. Nồng độ thuốc trong huyết tương bằng hoặc dưới 1 microgam/ml, 8 giờ sau khi tiêm bắp. Nồng độ điều trị trong huyết thanh thường nằm trong khoảng 4 - 6 microgam/ml. Sau khi tiêm tĩnh mạch chậm liều thường dùng, có thể đạt trong một thời gian ngắn nồng độ trong huyết tương quá 12 microgam/ml. Sau khi dùng một liều dung dịch phun sương 300 mg, có thể đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh 1 microgam/ml. Sau khi dùng một liều bột hít 112 mg, có thể đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh 1 microgam/ml (trong khoảng 0,49 - 1,55 microgam/ml). Sinh khả dụng của thuốc hít trong khoảng 1 - 16,6%.

Thuốc có thể tích phân bố 0,2 - 0,3 lít/kg; thể tích phân bố ở trẻ em là 0,2 - 0,7 lít/kg. Thuốc phân bố vào dịch ngoài tế bào, bao gồm các dịch huyết thanh, áp xe, cổ trướng, ngoài màng tim, màng phổi, hoạt dịch, bạch huyết, và màng bụng. Thuốc thâm nhập rất ít vào dịch não tủy, mắt, xương, tuyến tiền liệt. Thuốc sau khi hít vẫn còn đọng ở khí đạo.

Tobramycin gắn kết dưới 30% với protein.

Nửa đời thải trừ của thuốc ở trẻ sơ sinh cân nặng bằng hoặc nhỏ hơn 1200 g là 11 giờ và nặng trên 1200 g là 2 - 9 giờ. Nửa đời của thuốc trong huyết thanh ở người bị suy giảm chức năng thận là 5 - 70 giờ và ở người có chức năng thận bình thường là 2 - 3 giờ, phụ thuộc trực tiếp vào tốc độ lọc cầu thận, có tới khoảng 90 - 95% liều được đào thải ra nước tiểu trong vòng 24 giờ dưới dạng không biến đổi.

Tobramycin thường được dùng dưới dạng sulfat, đặc biệt để điều trị nhiễm khuẩn do *Pseudomonas*. Thuốc không hấp thu qua đường uống và thường được tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Không nên tiêm dưới da vì có thể gây đau.

Chỉ định

Được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn nặng đã xác định hoặc nghi ngờ do các vi khuẩn Gram âm và một số vi khuẩn khác nhạy cảm, đặc biệt ở bộ phận tiết niệu.

Tobramycin phối hợp với một kháng sinh khác được chỉ định trong một số nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm (dựa vào nuôi cấy vi khuẩn) bao gồm :

Nhiễm khuẩn sinh dục - tiết niệu.
Nhiễm khuẩn huyết và viêm nội tâm mạc.
Viêm màng não (kèm theo điều trị tại chỗ).
Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới.
Nhiễm khuẩn da nặng (nhiễm tụ cầu ác tính ở mặt: đinh râu).
Nhiễm khuẩn khớp.
Liệu pháp hít : Dùng riêng cho người bị xơ nang tuyến tụy nhiễm *Ps. aeruginosa* ở người lớn và trẻ ≥ 6 tuổi.

Tobramycin có thể dùng dưới dạng thuốc nước hay mỡ tra mắt 0,3% cho những bệnh nhiễm khuẩn ở mắt và dạng dung dịch phun sương và bột hít để xông cho người bệnh xơ nang - nhiễm khuẩn do *Pseudomonas aeruginosa*.

Chống chỉ định

Quá mẫn với tobramycin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
Với người có tiền sử dị ứng với các kháng sinh loại aminoglycosid, người bị nhược cơ, người nghe kém và có bệnh thận.

Thận trọng

Tác dụng phụ của aminoglycosid (bao gồm tobramycin) liên quan đến liều, phải thận trọng dùng đúng liều, điều trị tiêm không được vượt quá 7 ngày.

Phải đánh giá chức năng thận trước và trong khi điều trị. Nếu có thể, phải điều trị tình trạng mất nước trước khi bắt đầu điều trị tobramycin.

Để tối ưu hóa liều dùng và tránh nhiễm độc, phải giám sát nồng độ tobramycin huyết thanh.

Phải dùng thận trọng aminoglycosid ở người cao tuổi vì nhiễm độc tai và thận thường xảy ra nhất. Cần giảm liều.

Phải dùng thận trọng ở người bị bệnh nhược cơ.

Nếu có thể, không dùng aminoglycosid cùng với một thuốc có tiềm năng gây độc cho tai (như cisplatin) hoặc thuốc lợi tiểu mạnh độc cho tai (furosemid). Dùng 2 thuốc càng xa nhau càng tốt.

Trong quá trình điều trị, cần định kỳ đo nồng độ đỉnh và đáy của thuốc trong huyết thanh. Cần theo dõi thính giác, tiền đình và chức

năng thận ở người bệnh đã biết hoặc nghi ngờ bị suy giảm chức năng thận. Đã thấy có dị ứng chéo với các aminoglycosid khác. Tobramycin làm tăng khả năng độc về thính giác trong trường hợp phối hợp với cephalosporin. Người ta đã chứng minh không phải nồng độ đỉnh cao gây ra độc tính với cơ quan thính giác và với thận. Độc tính có lẽ liên quan đến diện tích dưới đường cong chứ không phải đỉnh đường cong. Vì vậy dùng 1 liều duy nhất/ngày tiêm tĩnh mạch có thể tốt hơn là dùng liều chia nhỏ.

Trẻ sơ sinh chỉ được dùng tobramycin khi mắc bệnh nặng đe dọa tính mạng. Tobramycin phải dùng thận trọng đối với phụ nữ mang thai, người bệnh bị suy thận, bị rối loạn tiền đình, bị thiểu năng ở ốc tai, giảm calci huyết, nhược cơ năng và các điều kiện khác làm giảm dẫn truyền thần kinh cơ. Thuốc có thể gây phong bế thần kinh cơ và liệt hô hấp; tăng nguy cơ khi dùng đồng thời với gây mê hoặc các thuốc giãn cơ; cần thay đổi liều ở người bệnh suy giảm chức năng thận và ở trẻ sơ sinh đang có oxy hóa màng ngoài thân thể.

Thời kỳ mang thai

Tobramycin tập trung ở thận thai nhi và đã được chứng minh gây điếc bẩm sinh cả hai bên tai không hồi phục. Vì vậy phải cân nhắc lợi hại thật cẩn thận khi phải dùng thuốc này trong những tình trạng đe dọa tính mạng hoặc trong những bệnh nặng mà các thuốc khác không dùng được hoặc không có hiệu lực.

Thời kỳ cho con bú

Tobramycin có tiết vào sữa mẹ, nhà sản xuất khuyến cáo không nên dùng khi đang cho con bú, hoặc không cho con bú khi đang dùng thuốc. Tuy nhiên thuốc rất ít được hấp thu qua đường uống và chưa có thông báo về tác dụng có hại đối với trẻ đang bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của tobramycin thường phụ thuộc theo liều, quan trọng nhất là độc tính ở thận và ở cơ quan thính giác. Người có chức năng thận suy yếu có nguy cơ cao và cần phải giảm liều tương ứng với chức năng thận.

Thuốc tiêm (không xác định tỉ lệ)

TKTW: Lú lẫn, mất định hướng, choáng váng, sốt, nhức đầu, ngủ lịm, chóng mặt.

Da: Viêm da tróc, ngứa, ban da, mày đay.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm calci, magnesi, kali và/hoặc natri huyết thanh.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn, nôn.

Huyết học: Thiếu máu, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu hạt, tăng bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Gan: Tăng ALT, tăng AST, tăng bilirubin, tăng LDH.

Tại chỗ: Đau tại chỗ tiêm.

Tai: Tổn thất thính giác, nặng tai, độc tính với cơ quan thính giác, độc tính với tai (tiền đình), tiếng lung bùng trong tai, ù tai.

Thận: Trụ - niệu, tăng BUN, tăng creatinin huyết thanh, giảm niệu, protein - niệu.

Thuốc dùng ở dạng hít hoặc phun sương:

Các tỉ lệ ghi kèm theo ADR là số liệu của dung dịch phun sương, đối với bột hít nếu có ADR sẽ ghi thêm [bột hít] sau tỉ lệ.

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Dạ dày - tá tràng: Đờm bị biến màu (21%).

Hô hấp: Ho (22% [bột hít]), thay đổi giọng (13%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Khó chịu ở ngực (3% [bột hít]).

TKTW: Khó ở (6%), sốt (1% [bột hít]).

Tiêu hóa: Vị giác bất thường (5% [bột hít]), khô miệng (2% [bột hít]).

Tai: Ù tai (3%).

Hô hấp: Khó thở (4% [bột hít]), đau mồm - họng (4% [bột hít]), kích thích họng (3% [bột hít]), giảm FEV (thể tích thở ra bắt buộc) (2% [bột hít]), giảm chức năng hô hấp (2% [bột hít]), co thắt phế quản (1% [bột hít]), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (2% [bột hít]).

Ít gặp, ADR < 1/100

(Ghi nhận các ADR quan trọng hoặc đe dọa tính mạng)

Toàn thân: Quá mẫn (các phản ứng dị ứng), mày đay, ngứa, giảm khả năng luyện tập, giảm sinh khí.

Hô hấp: Mất tiếng, tăng chất tiết phế quản, rối loạn khí đạo do tắc nghẽn, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, viêm phổi, xung huyết phổi, tiếng ran, tiếng thở bất thường, xung huyết mũi.

Tiêu hóa: Giảm cảm giác (miệng), bệnh nấm *Candida* ở miệng.

Tai: Điếc, tổn thất thính giác.

Cơ xương: Đau cơ xương ngực.

Huyết học: Tăng glucose huyết thanh.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Calci, magnesi, natri và kali huyết giảm.

Phản ứng độc hại ở cơ quan thính giác có thể vẫn phát triển sau khi đã ngừng dùng tobramycin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Toàn thân, dưới dạng tobramycin sulfat. Có thể tiêm bắp, hoặc truyền tĩnh mạch trong 20 - 60 phút, (pha loãng mỗi liều trong 50 - 100 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để có nồng độ không vượt quá 1 mg dạng base cho một ml; đối với trẻ em, cần pha loãng với thể tích nhỏ hơn theo tỷ lệ tương ứng); hoặc tiêm trực tiếp tĩnh mạch chậm. Với dung dịch thu được, tiêm chậm trong vòng 20 - 60 phút để tránh chẹn thần kinh - cơ.

Liều lượng được biểu thị dưới dạng tobramycin: 1,5 g tobramycin sulfat tương đương khoảng 1 g tobramycin. Thời gian điều trị không nên vượt quá 7 ngày. Tránh để nồng độ đỉnh tobramycin huyết tương vượt quá 10 - 12 microgam/ml hoặc nồng độ đáy lớn hơn 2 microgam/ml.

Hiện nay có 2 cách dùng aminoglycosid nói chung và tobramycin nói riêng:

Cách cổ điển: Liều hàng ngày chia làm 2 - 3 lần/ngày. Hiện nay cách này chỉ còn dùng cho trường hợp bị viêm nội tâm mạc do vi khuẩn Gram âm, viêm nội tâm mạc HACEK, bỏng trên 20% diện tích da hoặc suy thận có Cl_{cr} < 20 ml/phút.

Cách thứ 2: Liều hàng ngày cho 1 lần/ngày: Cách dùng này thuận tiện hơn, cho nồng độ huyết thanh thỏa đáng và trong nhiều trường hợp đã thay thế cách cho nhiều lần trong ngày, trừ một số trường hợp kể trên. Riêng đối với phụ nữ mang thai, còn ít kinh nghiệm dùng liều cao một lần trong ngày nên chưa được khuyến cáo. Chế độ dùng liều cách xa nhau ở trẻ sơ sinh đã phản ánh những thay đổi về chức năng thận ở thời kỳ này.

Nồng độ thuốc trong huyết thanh: Giám sát nồng độ thuốc trong huyết thanh tránh được cả hai nồng độ quá mức và dưới mức điều trị, như vậy ngăn được nhiễm độc, đồng thời bảo đảm được hiệu quả tác dụng. Tất cả người bệnh tiêm aminoglycosid, nhất là người cao tuổi phải định lượng nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Nếu chức năng thận bình thường, đo nồng độ thuốc sau 3 hoặc 4 liều chế độ nhiều liều trong ngày và sau một thay đổi liều. Nếu suy thận, phải đo nồng độ thuốc sớm hơn và thường xuyên hơn.

Chế độ nhiều liều trong ngày: Lấy máu định lượng khoảng 1 giờ sau khi tiêm bắp hoặc tĩnh mạch (nồng độ đỉnh) và ngay sau liều tiếp theo (nồng độ đáy). Nếu nồng độ đỉnh cao, giảm liều; nếu nồng độ đáy cao, phải tăng khoảng cách giữa 2 liều.

Chế độ 1 liều trong ngày: Phải tham khảo hướng dẫn của Bộ Y tế về giám sát nồng độ huyết thanh. Không thể dùng nồng độ đáy

trong trường hợp này vì nồng độ thường thấp hơn nồng độ trong phòng thí nghiệm có thể phát hiện được nhưng vẫn khá cao để tăng nguy cơ nhiễm độc.

Nếu dùng liệu pháp theo kinh nghiệm: Không cần định lượng thuốc trong huyết thanh; không được dùng thuốc quá 48 giờ.

Liều lượng

Để tránh dùng liều quá cao đối với người béo phì, dùng cân nặng lý tưởng.

Người lớn:

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch liều 3 mg/kg/ngày, chia làm 3 liều nhỏ cách nhau 8 giờ/lần hoặc cho 1 lần/ngày. Nếu nhiễm khuẩn nặng: 5 mg/kg/ngày, chia thành liều nhỏ cho cách nhau 6 - 8 giờ/lần, hoặc cho 1 lần/ngày (giảm xuống 3 mg/kg càng sớm càng tốt khi điều kiện lâm sàng cho phép).

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: Tiêm bắp 2 - 3 mg/kg/ngày, 1 liều duy nhất.

Viêm phổi mạn do Pseudomonas aeruginosa ở người bị xơ nang tuyến tụy:

Hít dung dịch phun sương: Dùng liều 300 mg, cách nhau 12 giờ (không cho liều < 6 giờ), trong 28 ngày. Liệu trình sau lặp lại cách nhau 28 ngày (nghỉ 28 ngày, rồi lại tiếp tục).

Hít bột hít: Dùng liều 112 mg (4 x 28 mg/nang), cách nhau 12 giờ (không cho liều < 6 giờ), trong 28 ngày. Liệu trình sau lặp lại cách nhau 28 ngày (nghỉ 28 ngày, rồi lại tiếp tục).

Trẻ em:

Nhiễm khuẩn huyết trẻ sơ sinh:

Dùng liều cho cách nhau xa (≥ 24 giờ/lần) tiêm tĩnh mạch trong 3 - 5 phút hoặc truyền tĩnh mạch:

Trẻ sơ sinh < 32 tuần tuổi sau tắt kinh: 4 - 5 mg/kg, cách 36 giờ/lần.

Trẻ sơ sinh ≥ 32 tuần tuổi sau tắt kinh: 4 - 5 mg/kg, cách 24 giờ/lần.

Dùng nhiều liều/ngày, tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch:

Trẻ sơ sinh < 7 ngày tuổi: 2 mg/kg, cách 12 giờ/lần.

Trẻ sơ sinh 7 - 28 ngày tuổi: 2 - 2,5 mg/kg, cách 8 giờ/lần.

Nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não và các nhiễm khuẩn TKTW khác, nhiễm khuẩn đường mật, viêm thận bể thận cấp, viêm phổi mắc tại bệnh viện:

Phác đồ nhiều liều/ngày, tiêm tĩnh mạch chậm 3 - 5 phút:

Trẻ nhỏ 1 tháng tuổi - 12 tuổi: 2 - 2,5 mg/kg, cách 8 giờ/lần.

Trẻ em 12 - 18 tuổi: 1 mg/kg, cách 8 giờ/lần; nhiễm khuẩn nặng: Tối đa 5 mg/kg/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ, cách nhau 6 - 8 giờ/lần (giảm xuống 3 mg/kg/ngày ngay khi có thể).

Phác đồ 1 liều/ngày, tiêm truyền tĩnh mạch:

Trẻ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: Ban đầu 7 mg/kg, sau đó điều chỉnh tùy theo nồng độ tobramycin huyết thanh.

Nhiễm Ps. aeruginosa ở phổi ở trẻ em bị xơ nang tuyến tụy:

Phác đồ nhiều liều/ngày tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 - 5 phút:

Trẻ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: 8 - 10 mg/kg/ngày, chia làm 3 liều nhỏ.

Phác đồ 1 liều/ngày tiêm truyền tĩnh mạch trong 30 phút:

Trẻ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: Ban đầu 10 mg/kg (tối đa 660 mg), sau đó điều chỉnh tùy theo nồng độ tobramycin huyết thanh.

Viêm phổi mạn tính do Ps. aeruginosa ở người bị xơ nang tuyến tụy:

Trẻ 6 - 18 tuổi, xem ở trên.

Suy thận: Aminoglycosid thải trừ chủ yếu qua thận, tích lũy xảy ra khi suy thận, thường gây nhiễm độc tai và thận. Nếu có suy thận, khoảng cách giữa các liều phải tăng lên; nếu suy thận nặng, bản thân liều cũng phải giảm. Phải đo nồng độ tobramycin huyết thanh khi suy thận. Tránh dùng phác đồ 1 lần/ngày (phác đồ liều cao) cho người suy thận có Cl_{cr} < 20 ml/phút.

Nếu dùng phác đồ thông thường (nhiều liều/ngày):

Cl_{cr} ≥ 60 ml/phút: cho cách 8 giờ/lần.

Cl_{cr} 40 - 60 ml/phút: cho cách 12 giờ/lần.

Cl_{cr} 20 - 40 ml/phút: cho cách 24 giờ/lần.

Cl_{cr} 10 - 20 ml/phút: cho cách 48 giờ/lần.

Cl_{cr} < 10 ml/phút: cho cách 72 giờ/lần.

Phác đồ liều cao (1 liều/ngày hoặc trên 1 ngày): Cách 48 giờ/lần cho người suy thận có Cl_{cr} 30 - 59 ml/phút và điều chỉnh liều theo nồng độ thuốc huyết thanh.

Suy gan: Không cần phải điều chỉnh liều. Giảm sát nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Cần tham khảo hướng dẫn sử dụng kháng sinh của địa phương nếu có.

Thuốc tra mắt

Tobramycin tra mắt được chỉ định trong điều trị các nhiễm khuẩn mắt do các chủng nhạy cảm: Viêm mi mắt, viêm kết mạc, viêm túi lệ, viêm giác mạc...

Thuốc mỡ tobramycin tra mắt: Tra vào kết mạc một dải thuốc mỡ (khoảng 1,25 cm), mỗi ngày 2 - 3 lần khi bị nhiễm khuẩn nhẹ và vừa hoặc cách 3 - 4 giờ tra một lần cho đến khi bệnh có chuyển biến, (sau đó giảm số lần tra trước khi ngừng thuốc) khi bị nhiễm khuẩn nặng.

Trẻ em ≥ 2 tháng tuổi: Giống như liều người lớn.

Dung dịch tobramycin tra mắt: Tra 1 giọt vào kết mạc, 4 giờ một lần khi bị nhiễm khuẩn nhẹ và vừa. Với nhiễm khuẩn nặng, tra vào kết mạc 1 giọt, cứ 1 giờ một lần. Tiếp tục điều trị cho tới khi đỡ, sau đó giảm số lần tra.

Trẻ em ≥ 2 tháng tuổi: Giống như liều người lớn.

Tương tác thuốc

Giống như gentamicin, nếu sử dụng đồng thời hoặc tiếp theo với các chất khác gây độc cơ quan thính giác và thận, có thể làm tăng tính độc của các aminoglycosid. Sử dụng đồng thời tobramycin với các chất chẹn thần kinh - cơ sẽ phong bế thần kinh - cơ và gây liệt hô hấp.

Tránh dùng đồng thời: Thuốc tiêm và thuốc phun sương tobramycin với vắc xin BCG, gali nitrat.

Tăng tác dụng/độc tính:

Tăng nồng độ tobramycin trong huyết tương và mô, tăng độc tính ở tai và/hoặc ở thận khi dùng đồng thời với acid ethacrynic, furosemid.

Tăng nồng độ phospho trong huyết tương khi dùng đồng thời với cefotaxim.

Gây độc ở tai và độc ở thận/rối loạn chức năng thận khi dùng đồng thời với indomethacin.

Gây rối loạn chức năng thận hoặc tăng nguy cơ gây độc ở thận khi dùng đồng thời với cidofovir, cisplatin, cyclosporin, lysin.

Gây độc ở tai khi dùng đồng thời với bumetanid, carboplatin, piretanid.

Hợp lực và tăng thêm suy chức năng thận khi dùng đồng thời với tacrolimus.

Tăng thêm độc tính ở tai, gây độc ở tai, và/hoặc gây độc ở thận khi dùng đồng thời với capreomycin, vancomycin.

Tăng độc tính của các chất tương tác:

Gây ức chế hô hấp, ngạt, liệt hô hấp khi dùng đồng thời với các chất phong bế thần kinh cơ không khử cực, natri colistimethat, succinylcholin.

Gây yếu thần kinh cơ khi dùng đồng thời với magnesi clorid.

Giảm tác dụng của chất tương tác:

Giảm đáp ứng miễn dịch khi dùng đồng thời với vắc xin thương hàn sống.

Giảm tác dụng điều trị trong bàng quang hoặc tiêm chủng khi dùng đồng thời với BCG.

Giảm hiệu lực của các aminoglycosid khi dùng đồng thời với các penicilin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc tiêm: Bảo quản dạng dung dịch tiêm trong suốt, không màu và dạng bột khô ở nhiệt độ phòng từ 20 - 25 ^{o}C. Dung dịch đã hoàn nguyên ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và 96 giờ nếu để trong tủ lạnh. Tránh để đông băng.

Bột hít: Bảo quản trong đồ bao gói ban đầu ở 15 - 30 ^{o}C, tránh ẩm.

Dung dịch phun sương: Bảo quản trong tủ lạnh ở 2 - 8^{o}C. Có thể bảo quản trong túi bằng kim loại dát mỏng ở nhiệt độ phòng 25 ^{o}C trong vòng 28 ngày. Tránh ánh sáng mạnh. Dung dịch có thể bị sẫm màu qua thời gian; tuy nhiên, không được dùng khi dung dịch vẩn đục hoặc có các hạt lơ lửng.

Tương kỵ

Trộn đồng thời các kháng sinh beta-lactam (penicilin và cephalosporin) với tobramycin có thể gây mất hoạt tính lẫn nhau một cách đáng kể. Nếu dùng đồng thời các thuốc này, phải tiêm ở các vị trí khác nhau và cách nhau. Không trộn những thuốc này trong cùng một bình hoặc túi để tiêm tĩnh mạch.

Quá liều và xử trí

Độc tính liên kết chặt chẽ với nồng độ đáy nhiều hơn là với nồng độ đỉnh. Độc tính thường gặp nhất là tổn hại thận (hoại tử tiểu quản cấp tính, thường có thể hồi phục), độc tính ở tai (không hồi phục) và độc tính ở tiền đình (không hồi phục). Tổn thương ở thận thường có thể không được chú ý cho đến khi xảy ra tổn thương đáng kể, gây ra thời gian chậm trễ giữa thời điểm xảy ra tổn thương thận và thời điểm tăng creatinin rõ rệt.

Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu, việc điều trị quá liều hoặc phản ứng độc của tobramycin nhằm chữa triệu chứng và hỗ trợ.

Cách điều trị như sau:

Truyền dịch tĩnh mạch để duy trì hiệu xuất tiết niệu thích hợp (3 - 6 ml/kg/giờ).

Điều trị các phản ứng dị ứng nhẹ bằng thuốc kháng histamin; trường hợp nặng phải cho thông khí (đặt ống nội khí quản và thông khí cơ học), dùng epinephrin, truyền dịch tĩnh mạch, theo dõi điện tâm đồ.

Không chỉ định làm giảm hấp thu ở đường tiêu hóa vì các aminoglycosid uống có khả năng hấp thu rất kém.

Mắt: Rửa với nước muối đẳng trương.

Lọc máu hoặc thẩm tách phúc mạc để loại aminoglycosid ra khỏi máu của người bệnh suy thận.

Dùng các thuốc kháng cholinesterase, muối calci, hoặc hô hấp nhân tạo cơ học để điều trị chẹn thần kinh - cơ gây yếu cơ kéo dài và suy hoặc liệt hô hấp (ngừng thở) có thể xảy ra khi dùng đồng thời hai aminoglycosid.

Theo dõi: Sau khi bị quá liều cần theo dõi chức năng thận và các chất điện phân trong huyết thanh, theo dõi khả năng mất thính lực.

Thông tin qui chế

Tobramycin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Accutob; Antifen; Beekipocin; Bejetocin; Binexbi-Tocin; Binextomaxin; Biracin-E; Bralcib; Bratorex; Brulamycin; Clesspra; Cypomic; Danatobra; Etobs; Eyedin; Eyetobra; Eyracin; Goldbracin; Gramtob; Huotob; Inbionettora; Intolacin; Jetronacin inj; Kukjetrona; Lyrasil; Medphatobra 80; Metobra; Mytob; Nebra; Newtobi; Ocutop; Oftabra; Oxannak; Philocle; Philtobax; Philtoberan; Puritan; Samchundangtoracin; Tamdrop; Tarocol; Thetocin; Tobacin; Tobaso; Tobcimax; Tobcol; Tobrabac; Tobracol; Tobradico; Tobrafar; Tobralcin; Tobralyr; Tobramicina IBI; Tobramin; Tobraneg; Tobrex; Tobrin; Tobroxine; Todencine; Toeyecin; Top - Pirex; Topamtex; Tornex; Tovix; Tronanmycin; Tuflu; Uniontopracin; Unitoba; Vinbrex; Vitobra; Vitorex OPH.

TOLAZOLIN HYDROCLORID
(Benzazolin hydroclorid)

Tên chung quốc tế: Tolazoline hydrochloride (benzazoline hydrochloride).

Mã ATC: C04AB02, M02AX02.

Loại thuốc: Thuốc giãn mạch ngoại vi, đối kháng thụ thể α -adrenergic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm 25 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tolazolin là một dẫn chất của imidazolin, có cấu trúc liên quan đến phentolamin. Tolazolin trực tiếp gây giãn cơ trơn thành mạch, nên làm giãn mạch ngoại vi và làm giảm sức cản ngoại vi. Thuốc phong bế các thụ thể của hệ alpha adrenergic gây ức chế đáp ứng với các chất thuộc hệ adrenergic nhưng tác dụng này chỉ là tạm thời. Khi dùng liều thông thường, tác dụng phong bế hệ alpha adrenergic của tolazolin không đầy đủ và yếu hơn phentolamin. Tolazolin làm tăng lưu lượng máu ở da, tăng tần số tim và tăng hiệu suất của tim. Ảnh hưởng của tolazolin tới huyết áp phụ thuộc vào tác dụng gây giãn mạch và kích thích tim của thuốc, thông thường thì huyết áp tăng lên khi sử dụng thuốc. Áp lực động mạch phổi giảm (đặc biệt ở những người bệnh tăng áp lực động mạch phổi) và sức cản của mạch phổi thông thường cũng sẽ giảm khi sử dụng thuốc. Tác dụng của tolazolin tới các mạch máu ở phổi có thể phụ thuộc vào pH; nhiễm acid có thể làm giảm tác dụng của thuốc.

Tolazolin kích thích tăng tiết nước bọt, nước mắt, dịch đường hô hấp, dịch tụy. Thuốc kích thích cơ trơn đường tiêu hoá, kích thích dạ dày bài tiết acid và pepsin. Các nghiên cứu cho thấy tolazolin có tác dụng ức chế aldehyd dehydrogenase.

Tolazolin có thể gây giãn đồng tử. Tiêm thuốc dưới kết mạc gây tăng nhẹ nhãn áp đặc biệt ở các người bệnh bị glôcôm nhưng khi tiêm hoặc uống thuốc thì không gây ảnh hưởng đến nhãn áp.

Dược động học

Hấp thu: Tolazolin hydroclorid hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn sau khi tiêm bắp. Tác dụng giãn mạch phổi đạt được trong khoảng 30 - 60 phút sau khi tiêm bắp.

Phân bố: Thuốc tập trung chủ yếu ở gan và thận. Chưa biết thuốc có bài tiết vào sữa hay không.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ trung bình ở trẻ sơ sinh là 4,4 giờ (dao động từ 1,5 - 41 giờ). Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, phần lớn dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Tolazolin đã bị rút ra khỏi thị trường Mỹ từ năm 2002 bởi hãng dược phẩm Novartis.

Tolazolin đã từng được chỉ định hỗ trợ điều trị tăng áp lực động mạch phổi kéo dài ở trẻ sơ sinh (do còn tuần hoàn bào thai), tuy nhiên đáp ứng rất khác nhau giữa các cá thể và thường không thành công do tác dụng hạ huyết áp và không duy trì được sự giãn mạch phổi lâu dài cũng như ADR của thuốc.

Tolazolin cũng có thể được tiêm trong động mạch để cải thiện hình ảnh hệ mạch trong chụp X quang động mạch.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với tolazolin.

Các bệnh về thận.

Bệnh mạch vành đã biết hoặc nghi ngờ.

Sau tai biến mạch máu não.

Hạ huyết áp nặng.

Loét dạ dày.

Thận trọng

Tolazolin có thể gây tăng sức kháng của động mạch thận theo liều, dẫn đến giảm tưới máu thận. Do đó, phải giám sát chặt chẽ chức năng thận khi dùng tolazolin cho trẻ sơ sinh (xem thêm phần Liều lượng và cách dùng).

Tolazolin kích thích bài tiết dịch vị và có thể gây loét do stress vì vậy trước khi điều trị nên cho trẻ nhỏ sử dụng các kháng acid để đề phòng xuất huyết đường tiêu hoá. Thận trọng khi sử dụng thuốc ở người bệnh viêm loét dạ dày, người bệnh có tiền sử hoặc nghi ngờ bị loét dạ dày.

Người bệnh sử dụng tolazolin cần được theo dõi chặt chẽ dấu hiệu tụt huyết áp toàn thân và phải có các liệu pháp xử lý tại các cơ sở y tế nếu cần thiết. Cần thận trọng dùng tolazolin cho người hạ huyết áp.

Đối với người bệnh bị hẹp van hai lá, khi tiêm tolazolin có thể gây tăng hoặc giảm áp lực động mạch phổi và tổng sức cản của phổi vì vậy cần sử dụng thuốc thận trọng ở các người bệnh này.

Khi tiêm động mạch tolazolin, cần phải tiến hành tại bệnh viện do thầy thuốc chuyên khoa và phải theo dõi chặt chẽ tình trạng người bệnh. Khi tiêm động mạch, có thể gây ra cảm giác nóng hoặc rát bỏng ở chi đã tiêm; yếu cơ thoáng qua; chóng mặt tư thế; tim đập nhanh; cảm giác kiến bò; lo âu, rất hiếm khi gây hoại tử chi do chi đã bị suy giảm tưới máu nặng. Các triệu chứng này thông thường sẽ mất khi tiếp tục điều trị hoặc có thể đề phòng bằng cách cho người bệnh sử dụng histamin trước khi điều trị.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu ảnh hưởng của tolazolin tới sinh sản trên động vật thí nghiệm chưa được tiến hành đầy đủ. Hiện vẫn chưa biết về ảnh hưởng của thuốc tới thai nhi, vì vậy cần cân nhắc khi sử dụng tolazolin cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Do vẫn chưa biết tolazolin có bài tiết vào sữa mẹ hay không, vì vậy phải thận trọng khi cho phụ nữ đang nuôi con bú dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Sởn gai ốc, dựng lông tóc; kiến cắn, ớn lạnh, đỏ bừng mặt, vã mồ hôi, đau đầu, hoa mắt.

Tiêu hoá: Buồn nôn, tiêu chảy, đau thượng vị.

Tim mạch: Hạ huyết áp hoặc tăng nhẹ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Hạ huyết áp thế đứng (xảy ra khi dùng liều cao)

Máu: Giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm huyết cầu toàn bộ.

Chuyển hoá: Nhiễm kiềm chuyển hóa giảm clor huyết.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Tiết niệu: Thiểu niệu, đái ra máu, phù, viêm gan.

Tâm thần: Lú lẫn hoặc ảo giác.

Tim mạch: Tăng huyết áp mạnh, tim nhanh, loạn nhịp, cơn đau thắt ngực, chảy máu phổi, nhồi máu cơ tim. Giảm huyết áp cũng có thể xảy ra, nhất là khi dùng liều rất cao tolazolin, hoặc tiêm động mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra tình trạng tụt huyết áp do sử dụng quá liều thì cách xử trí tốt nhất là giữ cho người bệnh nằm ngửa, đầu thấp. Nếu cần thiết, duy trì tuần hoàn bằng cách tiêm truyền dung dịch điện giải phù hợp. Điều trị tụt huyết áp bằng ephedrin. Không sử dụng adrenalin hoặc noradrenalin để nâng huyết áp vì các thụ thể alpha adrenergic đang bị tolazolin phong bế, nên adrenalin sẽ kích thích các thụ thể beta adrenergic làm trầm trọng thêm tình trạng tụt huyết áp.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Tolazolin hydroclorid được sử dụng chủ yếu đường tiêm tĩnh mạch.

Liều lượng:

Điều trị tăng áp lực động mạch phổi kéo dài ở trẻ sơ sinh: Khởi đầu, tiêm chậm (trong vòng 10 phút) vào tĩnh mạch vùng da đầu 1 - 2 mg tolazolin hydroclorid/kg. Sau đó truyền tĩnh mạch 1 - 2 mg/kg/giờ. Nếu người bệnh đi tiểu ít nên sử dụng mức liều duy trì thấp hơn để tránh tình trạng tích lũy thuốc. Đáp ứng, nếu có, phải rõ ràng trong vòng 30 phút sau khi tiêm liều đầu tiên. Hiện nay vẫn chưa có nhiều kinh nghiệm trong các trường hợp tiêm truyền kéo dài hơn 36 - 48 giờ.

Dược thư Anh dùng cho trẻ em (BNFC) đưa ra liều 1 mg/kg tiêm chậm tĩnh mạch, sau đó truyền 200 microgam/kg/giờ nếu cần thiết. Liều quá 300 microgam/kg/giờ được khuyến cáo là gây độc tính với tim và suy thận.

Do tỷ lệ các ADR cao, nên có một số nghiên cứu dùng liều thấp hơn. Một nghiên cứu gợi ý liều nạp 500 microgram/kg tiêm tĩnh mạch, tiếp theo là truyền liên tục 500 microgam/kg/giờ, như vậy thích hợp và an toàn hơn so với dùng liều chuẩn.

Đáp ứng với điều trị bằng tolazolin thay đổi và thường không thành công do đồng thời kèm hạ huyết áp, không đạt hoặc duy trì được làm giãn mạch phổi và do ADR. Do đó, một số liệu pháp khác như thông khí tần số cao giao động, cung cấp oxygen qua màng ngoài cơ thể và hít nitric oxyd hiện nay được dùng rộng rãi hơn.

Tolazolin có thể gây tăng sức kháng của động mạch thận theo liều, dẫn đến giảm tưới máu thận. Suy thận có thể xảy ra khi dùng tolazolin. Không có hướng dẫn liều cụ thể cho trẻ sơ sinh khi suy thận, tuy nhiên phải giám sát chặt chẽ chức năng thận khi dùng tolazolin cho trẻ sơ sinh

Chụp X quang động mạch

Với các mạch nhỏ: 25 - 100 mg tolazolin hòa trong 30 ml nước muối sinh lý, có thể cải thiện được hình ảnh của các mạch nhỏ trong hầu hết các bệnh nhân.

Với các động mạch lớn hơn, liều 25 mg hòa tan trong 10 ml nước muối sinh lý, tiêm tĩnh mạch trong 30 giây có thể gây ra tác dụng giãn mạch tối đa trong vòng 6 phút và duy trì trong ít nhất 10 phút.

Tương tác thuốc

Với rượu: Tolazolin có thể gây tích lũy acetaldehyd khi uống rượu vì vậy về lý thuyết có thể gây ra phản ứng giống như disulfiram (sợ rượu).

Sử dụng liều cao tolazolin cùng với epinephrin hoặc norepinephrin có thể gây ra tình trạng tụt huyết áp nghịch lý trầm trọng, tiếp theo là tăng huyết áp mạnh trở lại.

Với dopamin: Gây tụt huyết áp trầm trọng khi phối hợp.

Với các thuốc kháng histamin H_2: Cimetidin, famotidin, ranitidin, làm giảm hiệu quả của tolazolin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Thuốc tiêm tolazolin hydroclorid không có tương kỵ với nhiều dung dịch tiêm truyền.

Tolazolin không tương thích với acid ethacrynic, indomethacin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Biểu hiện chủ yếu là tụt huyết áp.

Xử trí: Giữ người bệnh nằm ngửa, đầu thấp, duy trì mạch bằng cách tiêm truyền dung dịch điện giải phù hợp. Điều trị tụt huyết áp bằng ephedrin.

Thông tin qui chế

Tolazolin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Divascol; Vinphacol.

TOLBUTAMID

Tên chung quốc tế: Tolbutamide.

Mã ATC: A10BB03, V04CA01.

Loại thuốc: Thuốc uống chống đái tháo đường loại sulfonylurê, ức chế kênh kali.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 250 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tolbutamid là một sulfonylurê hạ glucose huyết thế hệ 1, dùng đường uống trong điều trị bệnh đái tháo đường typ II. Thuốc làm hạ nồng độ glucose huyết ở người đái tháo đường, tác dụng chủ yếu bằng cách tác động trên tế bào beta đảo Langerhans tuyến tụy, làm tăng giải phóng insulin. Vì vậy, thuốc chỉ có hiệu lực ở những người bệnh mà tế bào beta còn có khả năng hoạt động một phần. Cơ chế tác dụng còn chưa biết đầy đủ. Trước tiên thuốc gắn trên thụ thể ở bề mặt tế bào beta làm đóng kênh K^+, gây mở kênh Ca^{++}. Kết quả làm tăng nồng độ Ca^{++} nội bào, gây tăng tiết insulin. Tuy tác dụng hạ glucose huyết của các sulfonylurê thường tương tự nhau nhưng thuốc có thể khác nhau về mức độ tác dụng và tác dụng có thể thay đổi theo thời gian điều trị. Đáp ứng hạ glucose huyết sau khi cho một liều đơn 50 mg tolbutamid/kg cho một người không bị đái tháo đường gần giống như đáp ứng đạt được sau khi tiêm tĩnh mạch một liều đơn insulin 0,1 đơn vị/kg. Trong khi điều trị sulfonylurê kéo dài, xuất hiện tác dụng ngoài tụy (hiệu ứng ngoài tụy) góp phần vào tác dụng hạ glucose huyết của thuốc. Tác dụng đã làm tăng tính nhạy cảm ngoại vi của insulin và làm giảm sản xuất cơ bản glucose ở gan.

Tolbutamid được dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống đái tháo đường khác nhóm để điều trị bệnh đái tháo đường typ II ở những người bệnh không đạt được sự kiểm soát đầy đủ glucose huyết bằng chế độ ăn đơn thuần. Tuy nhiên, metformin thường được khuyến cáo như là lựa chọn ban đầu. Tolbutamid đôi khi có thể có ích trong một số người bệnh đái tháo đường typ II không đáp ứng với các thuốc chống đái tháo đường sulfonylurê khác.

Tolbutamid không có hiệu quả như một giải pháp duy nhất đối với người bệnh đái tháo đường nhiễm toan ceton hoặc hôn mê, mà cần điều trị bằng insulin.

Sulfonylurê có thể được dùng phối hợp với thuốc uống chống đái tháo đường khác (metformin, dẫn chất thiazolidinedion, thuốc ức chế alpha-glucosidase) hoặc insulin trong điều trị bệnh đái tháo đường typ II ở những người bệnh không đạt được sự kiểm soát đầy đủ glucose huyết bằng chế độ ăn uống, luyện tập và phác đồ đơn trị liệu thuốc chống đái tháo đường.

Dược động học

Tolbutamid được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Thuốc có mặt trong huyết tương trong vòng 30 - 60 phút và đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 3 - 5 giờ. Thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương (90 - 99%), đặc biệt với albumin. Thời gian tác dụng kéo dài 6 - 12 giờ. Trong số các sulfonylurê hiện có, tolbutamid có thời gian tác dụng ngắn nhất. Sự phân bố của tolbutamid vào các mô và dịch cơ thể chưa đặc trưng, nhưng sulfonylurê được phân bố vào các dịch ngoại bào, một lượng nhỏ tolbutamid có thể cũng được phân bố vào mật. Thuốc được tìm thấy trong sữa mẹ. Nửa đời của thuốc trong huyết tương khoảng 4 - 7 giờ, nhưng có thể lâu hơn nhiều (đến 25 giờ). Dùng trước bữa ăn 30 phút, tolbutamid có nửa đời thải trừ ngắn, có thể có tác dụng hơn.

Thuốc được chuyển hóa chủ yếu ở gan thông qua quá trình oxy hóa nhóm *p*-methyl thành một chất chuyển hóa carboxyl (1-butyl-3-p-carboxyphenylsulfonylurê). Tolbutamid cũng có thể được chuyển hóa thành hydroxytolbutamid. Không giống các sulfonamid kháng khuẩn, tolbutamid không bị acetyl hóa trong cơ thể do không có nhóm p-amino. Tolbutamid và các chất chuyển hóa thải trừ trong nước tiểu và phân. Khoảng 75 - 85% liều uống duy nhất tolbutamid thải trừ trong nước tiểu trong vòng 24 giờ chủ yếu ở dạng chuyển hóa ít hoạt tính hạ glucose huyết.

Chỉ định

Tolbutamid được dùng để điều trị đái tháo đường typ II, thể nhẹ và vừa khi sử dụng chế độ ăn đơn thuần và luyện tập không kiểm soát được glucose huyết. Thuốc có thể dùng cho người cao tuổi và người dễ bị hạ glucose huyết.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với sulfonamid.

Người bệnh đái tháo đường typ I, hôn mê và tiền hôn mê đái tháo đường, đái tháo đường nhiễm toan ceton, những người bị suy thận, gan, vỏ thượng thận hoặc tuyến giáp.

Phụ nữ đang mang thai vì đái tháo đường trong khi mang thai phải điều trị bằng insulin.

Người bệnh có các biến chứng cấp như chấn thương, nhiễm khuẩn nặng, phẫu thuật lớn...., điều trị đái tháo đường ở những người này không nên dùng thuốc dạng uống mà phải chuyển sang dùng insulin. Trong các tình trạng hoại thư hoặc suy dinh dưỡng.

Thận trọng

Các thuốc sulfonylurê có chiều hướng gây tăng cân và chỉ được kê đơn khi không kiểm soát được glucose huyết bằng chế độ ăn kiêng. Với người bệnh béo phì nên xem xét dùng metformin.

Cần thận trọng nói chung với sulfonylurê khi dùng cho người cao tuổi và người suy gan, suy thận do nguy cơ hạ glucose huyết. Có thể dùng tolbutamid có thời gian tác dụng ngắn trong trường hợp suy gan, suy thận nhưng phải theo dõi glucose huyết chặt chẽ, và dùng với liều thấp nhất có khả năng kiểm soát được glucose huyết.

Thận trọng đối với phụ nữ ở lứa tuổi sinh đẻ.

Thận trọng với người bệnh có tiền sử rối loạn chuyển hóa porphyrin gan vì thuốc có thể làm bệnh nặng thêm giống như các sulfonamid và barbiturat.

Thận trọng khi dùng tolbutamid kết hợp với một số thuốc khác như rifampicin, corticosteroid, cimetidin, rượu, cafein (xem mục Tương tác thuốc).

Vẫn phải duy trì chế độ ăn kiêng phù hợp trong thời gian dùng thuốc.

Thời kỳ mang thai

Tolbutamid không dùng cho người mang thai bị đái tháo đường, bởi vì đái tháo đường trong khi mang thai thì điều trị và kiểm soát bằng insulin là tốt hơn.

Thời kỳ cho con bú

Tolbutamid thải trừ qua sữa, nhưng thuốc được coi là có thể dùng cho người cho con bú. Dùng tolbutamid cho người đang cho con bú có thể làm trẻ bị vàng da.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Người cao tuổi, người suy yếu hoặc kém dinh dưỡng, suy gan, suy thận, suy thượng thận, suy tuyến yên là những đối tượng đặc biệt dễ bị hạ glucose huyết khi dùng thuốc chống đái tháo đường nói chung.

Hạ glucose huyết cũng dễ xảy ra khi người bệnh bỏ hoặc chậm bữa ăn, không ăn được do buồn nôn và nôn hoặc uống nhiều rượu, luyện tập thể dục quá mức bình thường.

ADR xảy ra ở khoảng 4% người bệnh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, táo bón, đau thượng vị, vị giác suy kém.

Da: Phát ban, mày đay.

Chuyển hóa: Hạ glucose huyết, đặc biệt người bệnh cao tuổi.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Máu: Giảm glucose huyết nặng.
TKTW: Đau đầu, chóng mặt, buồn ngủ, ù tai.
Da: Phát ban, đỏ da, ngứa, tăng nhạy cảm da với ánh sáng mặt trời.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu không tái tạo, thiếu máu tan huyết, giảm natri huyết.
Da: Phát ban, nhạy cảm ánh sáng.
Gan: Enzym gan tăng cao, vàng da, rối loạn chuyển hóa porphyrin gan.
Hô hấp: Thở nông.
Khác: Hội chứng bài tiết không phù hợp các hormon chống bài niệu. Tolbutamid có thể gây tăng cân. Chưa xác định được cơ chế chính xác. Có thể do tăng tiết insulin (làm tăng thèm ăn), kích thích sinh lipid ở mô mỡ hoặc tăng nồng độ leptin huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Buồn nôn, đầy bụng, ợ nóng, đau đầu thường xảy ra ở người dùng tolbutamid. Các ADR này thường liên quan đến liều và thường hết sau khi giảm liều tới liều duy trì hoặc chia tổng liều hàng ngày thành nhiều liều nhỏ uống sau bữa ăn.
Cũng có thể có phản ứng dị ứng ngoài da như ngứa, hồng ban, mày đay, phát ban dạng sởi. Các phản ứng này thường nhất thời và thường hết khi tiếp tục dùng thuốc. Tuy nhiên, nếu các phản ứng đó không khỏi hoặc nặng lên thì phải ngừng thuốc.
Nếu thấy vàng da, ngừng thuốc, vàng da thường hết. Nếu vàng da vẫn tồn tại, phải tìm nguyên nhân khác không do thuốc.
Hạ glucose huyết có thể xảy ra do dùng quá liều tolbutamid hoặc do sai lầm trong chế độ ăn, biểu hiện có thể giống như huyết khối não. Phải dùng glucose ngay. Nếu hạ glucose huyết xảy ra trong khi điều trị, phải đánh giá lại ngay và điều chỉnh liều tolbutamid.

Liều lượng và cách dùng

Tolbutamid được dùng theo đường uống. Có thể sử dụng liều duy nhất trong ngày vào buổi sáng, trong hoặc ngay sau bữa ăn sáng nhưng tốt hơn vẫn là sử dụng theo chia liều sau bữa ăn vì chia liều làm giảm rối loạn tiêu hóa, đặc biệt khi người bệnh uống liều lớn.
Liều sử dụng thay đổi và cần được điều chỉnh trên từng người bệnh tùy theo mức độ bệnh và đáp ứng điều trị của người bệnh. Liều thường dùng: 0,5 - 2 g/ngày, chia làm 2 - 3 lần, trong hoặc ngay sau bữa ăn. Liều duy trì : 0,25 - 2 g/ngày. Đối với người bệnh mới được chẩn đoán, người bệnh có thể trọng dưới mức bình thường hoặc người bệnh sức khỏe kém, nên bắt đầu với liều thấp (1/2 viên 250 mg hoặc 500 mg) rồi căn cứ vào mức glucose huyết để điều chỉnh dần dần, mỗi tuần một lần, cho tới khi đạt yêu cầu kiểm soát glucose huyết.
Người bệnh nào không đáp ứng với liều 2 g/ngày thường không đáp ứng với liều cao hơn. Tuy vậy, một số rất ít cần liều duy trì lớn hơn 2 g/ngày.
Thông thường, người bệnh trước đây được duy trì bằng insulin 20 đv/ngày hoặc ít hơn, có thể chuyển trực tiếp sang tolbutamid và có thể ngừng ngay insulin. Ở người bệnh phải điều trị insulin 20 - 40 đv/ngày hoặc hơn, liều insulin lúc đầu phải giảm khoảng 30 - 50% hoặc 20%, theo thứ tự; về sau, liều insulin phải giảm tùy theo đáp ứng điều trị của người bệnh đối với tolbutamid. Trong giai đoạn chuyển đổi, khi sử dụng cả tolbutamid và insulin có thể gây ra hạ glucose huyết. Trong giai đoạn ngừng insulin, người bệnh cần phải làm xét nghiệm glucose và aceton niệu ít nhất 3 lần mỗi ngày và thông báo cho thầy thuốc. Nếu xuất hiện glucose và aceton niệu chắc chắn người bệnh mắc đái tháo đường typ I và phải điều trị bằng insulin.
Đôi khi, lúc đầu đáp ứng tốt với tolbutamid nhưng sau không tốt, có thể do chế độ ăn, stress xúc cảm, thất bại thứ phát hoặc nguyên nhân khác. Tạm thời tăng nhẹ liều có thể phục hồi đáp ứng. Thất bại thứ phát đối với sulphonylurê có đặc điểm là mất kiểm soát dần bệnh đái tháo đường sau 1 tháng tới vài năm kiểm soát tốt. Khoảng 25 - 60% người bệnh bị thất bại thứ phát đối với một thuốc sulfonylurê có thể đáp ứng với một thuốc sulfonylurê khác.
Kinh nghiệm dùng sulfonylurê cho trẻ em đái tháo đường typ II rất hạn chế và biguanid, metformin thường được ưa chọn. Ở Vương quốc Anh, thuốc chỉ được dùng dưới sự giám sát của thầy thuốc chuyên khoa và nên dùng các thuốc tác dụng ngắn như tolbutamid để tránh nguy cơ hạ glucose huyết. Tuy không được cấp phép sử dụng cho trẻ em, nhưng có thể dùng cho thiếu niên từ 12 - 18 tuổi với liều 0,5 - 1,5 g/ngày (tối đa 2 g/ngày), chia làm nhiều lần uống trong hoặc ngay sau bữa ăn hoặc uống 1 lần vào bữa sáng.

Tương tác thuốc

Miconazol, ketoconazol làm giảm chuyển hóa của tolbutamid, làm tăng nguy cơ hạ glucose huyết nặng, thậm chí dẫn tới hôn mê. Cách phối hợp thuốc này là chống chỉ định.
Các thuốc ức chế MAO (monoamin oxidase) có thể kéo dài tác dụng của các thuốc chống đái tháo đường, vì thế tránh dùng cho người đái tháo đường.
Rifampicin kích thích sự chuyển hóa của tolbutamid, vì vậy phải tăng liều sulfonylurê.
Hormon tuyến giáp có thể làm tăng nhu cầu thuốc chống đái tháo đường.
Các steroid đồng hóa làm tăng tác dụng hạ glucose huyết, điều đó đòi hỏi giảm liều thuốc chống đái tháo đường.
Các thuốc chẹn beta kéo dài thời gian tác dụng hạ glucose huyết của tolbutamid, và làm che lấp những dấu hiệu của giảm glucose huyết (vã mồ hôi, nhịp tinh nhanh, run rẩy…). Tăng huyết áp có thể xảy ra trong khi glucose huyết giảm.
Cloramphenicol kéo dài nửa đời thải trừ đối với tolbutamid, có lẽ do ức chế sự chuyển hóa, nên giảm liều tolbutamid là cần thiết khi sử dụng cloramphenicol kéo dài.
Liều dùng cimetidin 1 g/ngày hoặc nhiều hơn có thể làm tăng tác dụng của tolbutamid.
Clofibrat và các chất ức chế enzym chuyển angiotensin làm tăng tác dụng của tolbutamid, đòi hỏi giảm liều tolbutamid.
Các corticosteroid có thể làm tăng nồng độ glucose huyết tương, đòi hỏi tăng liều thuốc chống đái tháo đường.
Thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm nặng thêm bệnh đái tháo đường, đòi hỏi tăng liều thuốc chống đái tháo đường.
Fluconazol có thể làm tăng nồng độ của tolbutamid trong huyết tương.
Methyldopa làm giảm chuyển hóa tolbutamid, có thể làm tăng tác dụng giảm glucose huyết của tolbutamid.
Tolbutamid tương tác với rượu, kết quả là gây phản ứng giống như disulfiram (ví dụ như: Đỏ bừng, đau đầu, nôn và buồn nôn) và làm tăng nguy cơ hạ glucose huyết.
Các thuốc chống viêm không steroid làm tăng nguy cơ hạ glucose huyết. Cần thiết phải điều chỉnh liều tolbutamid.
Các thuốc khác như thuốc uống tránh thai, thuốc kích thích thần kinh giao cảm, chế phẩm tuyến giáp, estrogen, phenyltoin, phenothiazin, thuốc chẹn kênh calci và isoniazid gây tăng glucose huyết.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hạ glucose huyết (bồn chồn, ớn lạnh liên tục, vã mồ hôi lạnh, hôn mê, lú lẫn, giảm thân nhiệt, da tái nhợt, khó khăn

trong tập trung suy nghĩ, ngủ gà, đói cồn cào, đau đầu liên tục, đau bụng nhẹ, buồn nôn liên tục, bứt rứt, nhịp tim nhanh, co giật, run, đi không vững, mệt mỏi khác thường, yếu ớt, thị giác thay đổi).

Điều trị: Glucose hoặc 3 - 4 miếng đường uống với nước. Nếu người bệnh hôn mê, dùng 50 ml dung dịch glucose 50% tiêm tĩnh mạch nhanh. Có thể tiếp tục truyền dung dịch glucose loãng hơn (dung dịch 10%) với tốc độ để duy trì glucose máu ở mức khoảng 5,6 mmol/lít. Người bệnh cần được theo dõi chặt chẽ trong 24 đến 48 giờ, đề phòng tái phát hạ glucose huyết. Có thể dùng glucagon với liều 1 mg tiêm dưới da hoặc tiêm bắp tới khi phục hồi ý thức.

TRAMADOL HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Tramadol hydrochloride.

Mã ATC: N02AX02.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau tổng hợp nhóm opioid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 50 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 100 mg, 200 mg, 300 mg.

Thuốc đạn: 100 mg.

Dung dịch tiêm: 50 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tramadol hydroclorid là một thuốc giảm đau tổng hợp có tác động trung tâm. Thuốc (và chất chuyển hóa có hoạt tính M1) có tác dụng giống thuốc phiện, do có hoạt tính chọn lọc trên các thụ thể μ. Ngoài hoạt tính giống thuốc phiện, tramadol còn ức chế sự tái hấp thu một số monoamin (norepinephrin, serotonin), điều này góp phần vào tác dụng giảm đau của thuốc. Trong thực nghiệm trên động vật, chất chuyển hóa M1 có tác dụng giảm đau mạnh gấp 6 lần và gắn với thụ thể μ mạnh gấp 200 lần so với thuốc gốc. Tác dụng giảm đau của tramadol chỉ bị đối kháng một phần bởi naloxon ở người khỏe mạnh.

Tramadol cũng có thể gây nghiện, nhưng khả năng gây nghiện thấp. Tramadol cũng có nhiều tác dụng dược lý và ADR giống thuốc phiện. Tác dụng gây suy giảm hô hấp của thuốc yếu hơn so với morphin và thường không quan trọng về mặt lâm sàng với các liều thường dùng.

Với liều tương đối cao (như các liều dùng ngoài đường tiêu hóa), tramadol có thể gây suy giảm hô hấp, do đó phải dùng thận trọng, ngay cả các liều uống thông thường, đối với bệnh nhân có nguy cơ suy giảm hô hấp. Với liều uống thông thường, thuốc có ít tác dụng về tim mạch, mặc dù đôi khi có thể xảy ra hạ huyết áp, ngất, và nhịp tim nhanh.

Dược động học

Tramadol được hấp thu dễ dàng sau khi uống nhưng một phần nhỏ bị chuyển hóa qua vòng tuần hoàn. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình là khoảng 70 - 75% sau khi uống và 100% sau khi tiêm bắp. Thuốc gắn với protein huyết tương khoảng 20%. Tramadol được chuyển hóa do khử N-methyl và O-methyl qua các isoenzym CYP3A4 và CYP2D6 và do glucuronid hóa hoặc sulfat hóa trong gan. Chất chuyển hóa O-desmethyltramadol (M1) có hoạt tính dược lý.

Tramadol được phân bố rộng rãi, đi qua nhau thai nhưng rất ít (chỉ khoảng 0,1% liều dùng ở người mẹ) vào sữa. Tramadol được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa. Nửa đời thải trừ khoảng 6 giờ. Các thông số dược động học ở bệnh nhân cao tuổi cũng giống như ở bệnh nhân trẻ tuổi.

Chỉ định

Tramadol được dùng để điều trị đau vừa và đau nặng.

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với tramadol, bất cứ thành phần nào khác của chế phẩm hoặc thuốc có tính chất giống thuốc phiện khác.

Ngộ độc cấp tính với các chất ức chế hệ TKTW khác (như rượu, thuốc an thần, thuốc ngủ, thuốc giảm đau trung ương khác, thuốc có tác dụng giống thuốc phiện khác, thuốc hướng thần).

Suy giảm hô hấp nặng.

Bệnh động kinh không được kiểm soát bằng điều trị.

Điều trị đồng thời hoặc sau khi ngừng điều trị với thuốc ức chế monoamin oxydase trong vòng 15 ngày.

Suy thận hoặc suy gan nặng.

Trẻ em dưới 15 tuổi.

Thận trọng

Người cao tuổi (đặc biệt trên 75 tuổi), bệnh nhân suy nhược và bệnh nhân có rối loạn hô hấp mạn tính có nguy cơ cao gặp ADR. Phải sử dụng tramadol thận trọng ở bệnh nhân có tăng áp lực nội sọ, chấn thương sọ, rối loạn trung tâm hoặc chức năng hô hấp. Tránh dùng ở bệnh nhân có ý định tự sát hoặc dễ bị nghiện; sử dụng thận trọng ở bệnh nhân đang dùng thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm và ở người nghiện rượu.

Nhân viên y tế phải cảnh giác đối với sự lạm dụng và sử dụng sai thuốc. Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử bệnh động kinh hoặc ở người dễ bị cơn động kinh, và trong điều trị các bệnh cấp tính ở bụng vì thuốc có thể che lấp đau. Sử dụng thận trọng và giảm liều ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Việc dùng thuốc kéo dài có thể gây quen thuốc và nghiện thuốc; phải tránh ngừng thuốc đột ngột. Việc giảm dần liều dùng trong thời gian ngừng thuốc làm giảm nguy cơ xảy ra các triệu chứng cai thuốc. Sự an toàn và hiệu lực của tramadol hydroclorid chưa được xác định ở trẻ em dưới 16 tuổi đối với viên nén thường hoặc dưới 18 tuổi đối với viên nén giải phóng kéo dài.

Tramadol có thể có tác dụng ức chế hệ TKTW, làm suy giảm khả năng hoạt động về tinh thần và thể chất, nên báo trước cho bệnh nhân phải thận trọng khi thực hiện các công việc cần sự tỉnh táo về tinh thần (như lái xe hoặc vận hành máy móc).

Thời kỳ mang thai

Tramadol đi qua nhau thai. Việc dùng tramadol trong thời kỳ mang thai đã gây một số trường hợp cơn động kinh, hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh, thai nhi chết và đứa trẻ chết khi sinh ra. Chỉ dùng tramadol trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích lớn hơn nguy cơ đối với thai. Không dùng tramadol trước và trong khi đẻ.

Thời kỳ cho con bú

Tramadol chỉ tiết khoảng 0,1% vào sữa mẹ. Tuy nhiên, do trẻ rất nhạy cảm với thuốc này nên không được cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tramadol có thể gây các tác dụng điển hình của thuốc có tính chất giống thuốc phiện như suy giảm hô hấp và táo bón.

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Đau đầu, ngủ gà, mất ngủ, tình trạng kích động, lo lắng, lãnh đạm, rét run, lú lẫn, suy giảm phối hợp, mất nhân cách, trầm cảm, khoan khoái, sốt, giảm cảm giác, ngủ lịm, đau, bồn chồn, khó chịu, mệt mỏi, chóng mặt.

Tim mạch: Đỏ bừng, hạ huyết áp tư thế, đau ngực, tăng huyết áp, phù ngoại biên, giãn mạch.

Da: Ngứa, viêm da, ban.

Hô hấp: Viêm phế quản, sung huyết (mũi, xoang), ho, khó thở, viêm mũi họng, viêm họng, viêm mũi, sổ mũi, viêm xoang, hắt hơi, đau họng, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.

Tiêu hóa: Táo bón, buồn nôn, nôn, khó tiêu, tiêu chảy, khô miệng, chán ăn, tăng ngon miệng, giảm cân, đầy hơi.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng glucose huyết, triệu chứng mãn kinh.
Sinh dục - niệu: Đau chậu hông, rối loạn tuyến tiền liệt, bất thường về nước tiểu, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, đi tiểu luôn, bí tiểu tiện.
Thần kinh - cơ và xương: Yếu ớt, đau khớp, đau lưng, tăng creatin phosphokinase, đau cơ, tăng trương lực, dị cảm, run.
Mắt: Nhìn mờ, co đồng tử.
Khác: Toát mồ hôi, hội chứng giống cúm, hội chứng cai thuốc, rét run.
Ít gặp, ADR < 1/100
Hệ thần kinh: Dễ bị kích thích, mất trí nhớ, loạn chức năng nhận thức, khó tập trung, mất định hướng, giấc mộng bất thường, ảo giác, nhức nửa đầu, an thần, cơn động kinh, rối loạn giấc ngủ, khuynh hướng tự sát.
Tim mạch: Phù mạch, nhịp tim chậm, điện tâm đồ bất thường, phù, giảm huyết áp, thiếu máu cục bộ cơ tim, hạ huyết áp thế đứng, đánh trống ngực, thiếu máu cục bộ ngoại biên, nghẽn mạch phổi, ngất, nhịp tim nhanh.
Da: Hoại tử biểu bì, mày đay, mụn nước.
Hô hấp: Co thắt phế quản, viêm phổi, phù phổi.
Tiêu hóa: Viêm ruột thừa, khó nuốt, viêm dạ dày ruột, chảy máu dạ dày ruột, viêm miệng, rối loạn vị giác.
Sinh dục - niệu: Tăng nitơ urê máu, tăng creatinin, khó tiểu tiện, tiểu tiện ra máu, giảm tình dục, rối loạn kinh nguyệt, protein - niệu.
Thần kinh cơ và xương: Bệnh gút, cứng đờ, co cứng cơ, co giật cơ.
Miễn dịch: Phản ứng dị ứng, phản ứng phản vệ, quá mẫn.
Huyết học: Thiếu máu, giảm hemoglobin, giảm lượng tiểu cầu.
Gan, mật: Tăng/giảm ALT, AST, viêm túi mật, bệnh sỏi mật, viêm gan, tăng enzym gan, suy gan.
Tai, mắt: Đục thủy tinh thể, rối loạn thị giác, nhiễm khuẩn tai, ù tai, điếc.
Khác: Toát mồ hôi đêm, hội chứng serotonin, rối loạn lời nói, hội chứng Stevens - Johnson, dáng đi bất thường, viêm mô tế bào, viêm túi thừa, viêm tụy.
Hội chứng cai thuốc có thể gồm lo lắng, tiêu chảy, ảo giác, buồn nôn, đau, dựng lông, rét run, toát mồ hôi, và run. Các triệu chứng ngừng thuốc ít gặp có thể gồm lo lắng nghiêm trọng, cơn hoảng sợ, hoặc dị cảm.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Tramadol hydroclorid được dùng uống, tiêm tĩnh mạch hoặc đặt vào trực tràng dưới dạng thuốc đạn. Thuốc này cũng có thể dùng tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch. Khi uống phải nuốt nguyên vẹn cả viên thuốc giải phóng kéo dài. Sự giải phóng và hấp thu nhanh tramadol từ các viên thuốc giải phóng chậm bị vỡ hoặc nhai dẫn đến quá liều có thể gây tử vong.

Liều lượng:

Uống: Viên nén: Bệnh nhân 17 tuổi trở lên có đau mạn tính vừa và nặng vừa không cần tác dụng giảm đau nhanh có thể lúc đầu dùng viên nén thường tramadol hydroclorid với một chế độ chuẩn độ liều. Dùng liều ban đầu 25 mg mỗi ngày vào buổi sáng, tăng liều với mức tăng 25 mg (liều uống riêng rẽ), cách 3 ngày tăng một lần, tới liều mỗi lần 25 mg, ngày 4 lần. Sau đó, có thể tăng liều hàng ngày, nếu dung nạp được, với mức tăng 50 mg, cách 3 ngày tăng một lần, tới liều mỗi lần 50 mg, ngày 4 lần. Sau khi chuẩn độ, có thể dùng liều 50 - 100 mg, cách 4 - 6 giờ một lần. Liều uống mỗi ngày không vượt quá 400 mg.
Bệnh nhân 17 tuổi trở lên cần tác dụng giảm đau nhanh, và lợi ích của tác dụng giảm đau nhanh lớn hơn nguy cơ phải ngừng thuốc do ADR xảy ra khi dùng liều ban đầu cao, có thể dùng liều mỗi lần 50 - 100 mg, cách 4 - 6 giờ một lần. Liều uống không vượt quá 400 mg mỗi ngày.
Viên nén giải phóng kéo dài: Khi dùng viên nén tramadol hydroclorid giải phóng kéo dài để điều trị đau mạn tính cho bệnh nhân 18 tuổi trở lên, liều ban đầu là 100 mg, ngày một lần. Liều hàng ngày có thể tăng lên với mức tăng 100 mg (liều uống riêng rẽ), cách 5 ngày tăng một lần, nếu dung nạp được. Liều uống không vượt quá 300 mg mỗi ngày.
Dùng ngoài đường tiêu hóa: Có thể dùng liều mỗi lần 50 - 100 mg, cách 4 - 6 giờ một lần, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm trong 2 - 3 phút, hoặc truyền tĩnh mạch. Để điều trị đau sau phẫu thuật, liều ban đầu là 100 mg, tiếp sau đó là 50 mg, cách 10 - 20 phút một lần nếu cần tới một tổng liều tối đa (bao gồm cả liều ban đầu) là 250 mg trong giờ đầu tiên. Sau đó, dùng liều mỗi lần 50 - 100 mg, cách 4 - 6 giờ một lần, tới một tổng liều tối đa mỗi ngày là 600 mg. Liều thường dùng đường trực tràng dưới dạng thuốc đạn là mỗi lần 100 mg, tối đa 4 lần mỗi ngày.
Bệnh nhân cao tuổi (trên 75 tuổi): Dùng liều tramadol hydroclorid ban đầu ở mức thấp của liều thường dùng, và tăng khoảng cách giữa các liều, liều mỗi ngày không vượt quá 300 mg.
Bệnh nhân suy thận và suy gan: Bệnh nhân suy thận 17 tuổi trở lên có thể dùng viên nén tramadol hydroclorid với liều mỗi lần 50 - 100 mg, cách 12 giờ một lần, không quá 200 mg mỗi ngày.
Bệnh nhân suy gan 17 tuổi trở lên có thể dùng viên nén tramadol hydroclorid với liều mỗi lần 50 mg, cách 12 giờ một lần.
Không dùng viên nén giải phóng kéo dài cho bệnh nhân suy thận nặng hoặc suy gan nặng.

Tương tác thuốc

Các thuốc chủ vận/đối kháng với morphin (buprenorphin, nalbuphin, pentazocin) làm giảm tác dụng giảm đau của tramadol do phong bế cạnh tranh các thụ thể, với nguy cơ xảy ra hội chứng cai thuốc. Rượu làm tăng tác dụng an thần của tramadol. Benzodiazepin, barbiturat làm tăng nguy cơ suy giảm hô hấp có thể gây tử vong trong trường hợp quá liều. Carbamazepin làm giảm hoạt tính giảm đau của tramadol do làm giảm nồng độ trong huyết thanh.
Nguy cơ cơn động kinh tăng lên nếu dùng tramadol với các thuốc khác có khả năng làm giảm ngưỡng gây cơn động kinh. Tramadol ức chế sự tái hấp thu noradrenalin và serotonin và làm tăng giải phóng serotonin, và có thể tương tác với các thuốc khác có tác dụng làm tăng dẫn truyền thần kinh monoaminergic gồm lithi, thuốc chống trầm cảm ba vòng, triptan, và thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin, do đó làm tăng nguy cơ hội chứng serotonin. Không dùng tramadol cho bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế monoamin oxydase hoặc trong vòng 15 ngày sau khi ngừng thuốc này để tránh nguy cơ hội chứng serotonin.
Sự chuyển hóa của tramadol được trung gian bởi các isoenzym CYP2D6 và CYP3A4. Việc dùng các thuốc ức chế đặc hiệu các enzym này có thể làm tăng nồng độ tramadol và làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính, và nguy cơ cơn động kinh hoặc hội chứng serotonin có thể tăng lên. Việc dùng ondansetron trước phẫu thuật làm giảm hiệu lực giảm đau của tramadol.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén bảo quản ở nhiệt độ không quá 25 °C. Thuốc tiêm được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 25 °C, không để đông băng. Tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Thuốc tiêm tramadol hydroclorid tương kỵ với các thuốc tiêm diazepam, diclofenac natri, flunitrazepam, glyceryl trinitrat, indomethacin, midazolam, piroxicam, phenylbutazon, acyclovir, clindamycin nếu trộn lẫn với nhau.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các biểu hiện quá liều tương tự như biểu hiện của các thuốc có tính chất giống thuốc phiện khác, với các hậu quả

nghiêm trọng nhất là suy giảm hô hấp, ngủ lịm, nhược cơ vân, hôn mê, cơn động kinh, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, ngừng tim và chết. Các biểu hiện khác gồm co đồng tử, nôn, da lạnh và nhớp nháp, trụy tim.

Xử trí: Khi điều trị quá liều tramadol, sự quan tâm đầu tiên là duy trì thông khí đầy đủ cùng với điều trị hỗ trợ chung (gồm cho thở oxygen và cho thuốc tăng huyết áp theo chỉ định ở lâm sàng). Mặc dù một thuốc đối kháng với chế phẩm có thuốc phiện như naloxon có thể đảo ngược một số biểu hiện của quá liều tramadol (nhưng không phải tất cả), nguy cơ cơn động kinh cũng tăng lên với việc dùng naloxon.

Thẩm tách máu ít có hiệu quả đối với quá liều tramadol vì phương pháp này chỉ loại bỏ được 7% liều tramadol đã dùng trong thời gian thẩm tách 4 giờ.

Thông tin quy chế

Tramadol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Thuốc gây nghiện.

Tên thương mại

Hutrapain; Osmadol C50; Poltram 50; Privagin; Sefmal; Toravell; Tramacap; Tramafast; Tramain-100; Tramazac.

TRASTUZUMAB

Tên chung quốc tế: Trastuzumab.

Mã ATC: L01XC03

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột dùng để pha dịch truyền: 150 mg trong lọ 15 ml; 440 mg trong lọ 20 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Trastuzumab là kháng thể đơn dòng tái tổ hợp, có tác dụng liên kết đặc hiệu với phần bên ngoài của thụ thể HER2, tham gia vào tương tác thụ thể - thụ thể nên có vai trò điều hòa sự biệt hóa, sự tăng trưởng, sự tăng sinh. Tác dụng độc của trastuzumab xảy ra ở tế bào có HER biểu hiện quá mức mà ít ảnh hưởng đến tế bào bình thường

Trastuzumab là một thuốc chống ung thư vú, ức chế sự tăng sinh các tế bào u có HER2 biểu hiện quá mức. HER2 là một tiền gen ung thư (pro-oncogene), còn gọi là thụ thể tyrosin kinase qua màng 185-kd (185-kd transmembrane tyrosine kinase receptor) hoặc thụ thể 2 của yếu tố tăng trưởng biểu mô người (human epidermal growth factor receptor 2) có bản chất là protein, còn có ký hiệu là HER2/neu. HER2 biểu hiện quá mức sẽ góp vào quá trình tạo thành ung thư. Khi gen ung thư HER2 bị khuếch đại (cũng là khi protein của HER2 có biểu hiện quá mức) sẽ xảy ra ung thư vú sơ phát có hạch hoặc không có hạch.

Việc xác định biểu hiện của HER2/neu (bắt buộc phải làm trước khi điều trị bằng trastuzumab) được tiến hành ở các phòng thí nghiệm chuyên khoa bằng phương pháp hóa miễn dịch mô (immunohistochemistry) đo trực tiếp biểu hiện quá mức của protein HER2/neu, phương pháp lai huỳnh quang tại chỗ (fluorescent in situ hybridization) đo mức độ khuếch đại của gen ung thư HER2/neu và một số kỹ thuật khác.

Trị liệu bằng trastuzumab là một trị liệu tốn kém.

Dược động học:

Nửa đời của trastuzumab rất thay đổi. Tăng liều liên quan chặt chẽ với tăng thời gian nửa đời: là 1,7 ngày sau liều 10 mg, là 12 ngày sau liều 500 mg và là 5,8 ngày, thậm chí là 28,5 ngày sau liều được khuyến cáo (4 mg/kg sau đó là 2 mg/kg/tuần). Nửa đời của liều theo phác đồ hàng tuần là 6 ngày (từ 4 - 32 ngày), nửa đời của liều theo phác đồ 3 tuần là 16 ngày (từ 11 - 23 ngày). Thể tích phân bố vào khoảng 2,95 lít. Trastuzumab rất ít qua hàng rào máu não.

Chưa rõ chuyển hóa của thuốc. Có thể ở hệ thống võng nội mô.

Nửa đời: 2 - 12 ngày.

Chỉ định

Ung thư vú.

Ung thư biểu mô tuyến dạ dày di căn có HER2 biểu hiện quá mức.

Chống chỉ định

Dị ứng với trastuzumab.

Người bị khó thở ngay cả khi nghỉ ngơi. Người phải thở oxygen.

Người mắc bệnh tim: Đau thắt ngực cần điều trị, loạn nhịp, rối loạn nặng dẫn truyền trong tim, bệnh van tim có biểu hiện lâm sàng, tim to trên phim quang, phì đại thất trái trên siêu âm, huyết áp cao, tràn dịch màng ngoài tim; đã bị nhồi huyết cơ tim, suy tim ứ máu hoặc bệnh cơ tim.

Thận trọng

Phải thực hiện test HER2 ở một phòng thí nghiệm chuyên khoa đáp ứng được các yêu cầu kỹ thuật.

Thận trọng ở bệnh nhân đã hóa trị liệu có anthracyclin (doxorubicin hoặc epirubicin). Mọi bệnh nhân bị bệnh tim, nhất là đã dùng anthracyclin hoặc cyclophosphamid phải được khám kỹ tim mạch trước khi dùng trastuzumab: Hỏi tiền sử, khám lâm sàng, điện tâm đồ, siêu âm tim, chụp hình phóng xạ, cộng hưởng từ. Cần đánh giá lợi ích/nguy cơ trước khi dùng trastuzumab. Chỉ dùng trastuzumab cho người có phân số tống máu của thất trái nằm trong giới hạn bình thường (ít nhất là ≥ 50%) và giảm từ đường cơ sở ít hơn 15 điểm sau khi đã hoàn thành hóa trị liệu bổ sung bằng doxorubicin và cyclophosphamid.

Người cao tuổi có nguy cơ bị tác dụng phụ cao hơn người trẻ.

Bệnh nhân bị phản ứng do truyền thuốc không nên lái xe, vận hành máy cho đến khi hết hoàn toàn các triệu chứng.

Thời kỳ mang thai

Gây thiểu ối. Do thụ thể HER2 có vai trò quan trọng đối với sự phát triển hệ tim mạch và hệ TKTW của thai mà nồng độ HER2 receptor lại cao ở nhiều mô của thai, trong đó có các mô tim và thần kinh nên phải thận trọng. Chỉ dùng trastuzumab cho phụ nữ mang thai khi lợi ích do thuốc lớn hơn nguy cơ đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ trastuzumab có được bài tiết qua sữa hay không. Nhưng vì IgG có trong sữa mẹ và vì trastuzumab có thể được hấp thu và gây ADR ở trẻ bú mẹ nên người mẹ phải thôi cho con bú trong thời gian điều trị và 6 tháng sau liều cuối cùng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của trastuzumab có nhiều. Tần xuất xuất hiện ADR tăng khi trastuzumab được dùng kết hợp với các thuốc khác trong điều trị ung thư.

Rất thường gặp ADR > 10/100

Phản ứng do truyền thuốc (21 - 40%).

Tim mạch: Giảm phân số tống máu (4 - 22%).

Da: Nổi mẩn (4 - 18%).

Nội tiết - chuyển hóa: Sút cân.

Tiêu hóa: Đau bụng (12 - 22%), ỉa chảy, chán ăn, buồn nôn (6 - 33%), nôn, viêm miệng.

Huyết học: Thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, sốt do giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, huyết khối.

Miễn dịch: Nhiễm khuẩn (20%).

Cơ - xương: Nhược cơ (4 - 42%), đau lưng (5 - 22%), đau nhức cơ.

Thần kinh: Mỏi mệt, chóng mặt, nhức đầu, mất ngủ.
Hô hấp: Ho (5 - 26%), khó thở (2 - 22%), viêm mũi nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm phổi kẽ, viêm phổi, suy hô hấp.
Hội chứng giống cúm (2 - 10%).
Thường gặp 10/100 > ADR > 1/100
Tim mạch: Phù ngoại vi (5 - 10%), tăng huyết áp (4%), nhịp nhanh (5%), rối loạn nhịp tim (3%), trống ngực (3%).
TKTW: Trầm cảm (6%).
Da: Trứng cá (2%), rối loạn móng (2%), ngứa (2%).
Hô hấp: Viêm xoang (2 - 9%), viêm mũi họng (8%), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (3%), chảy máu cam (3%), đau mũi họng (2%).
Huyết học: Thiếu máu (4%), giảm bạch cầu (3%).
Tiêu hóa: Táo bón (2%), khó tiêu (2%).
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Thận: Hội chứng thận hư, suy thận.
Hô hấp: Suy hô hấp cấp.
Miễn dịch: Phản vệ, phù mạch, co thắt phế quản, tụt huyết áp.
Da: Loét.
Nhiễm khuẩn huyết.
Tim: Suy tim cấp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tạm ngừng hoặc ngừng hẳn trastuzumab nếu bệnh nhân bị ADR nặng hoặc ADR nguy hiểm tới tính mạng.
Xử trí ADR chủ yếu là điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ và can thiệp tùy theo từng trường hợp mắc.
Đặt ống nội khí quản nếu bị tác dụng các phản ứng lên đường hô hấp do truyền thuốc (suy hô hấp cấp, ức chế trung tâm thần kinh).
Phản ứng phản vệ: Dùng kháng histamin nếu nặng vừa; mở thông đường thở, noradrenalin, theo dõi tim, truyền dịch.

Liều lượng và cách dùng

Trastuzumab phải do thầy thuốc có kinh nghiệm sử dụng thuốc độc tế bào chỉ định và theo dõi.
Trước khi bắt đầu điều trị bằng trastuzumab bắt buộc phải làm test HER2. Nếu khối ung thư vú không có thụ thể HER2 hoạt động quá mức thì trastuzumab không những không có tác dụng mà còn có thể gây hại.
Pha thuốc:
Pha thuốc trong điều kiện vô khuẩn. Trước hết dùng bơm tiêm vô khuẩn bơm nước cất vô khuẩn (hoặc dung môi được nhà sản xuất cấp kèm với thuốc) vào lọ chứa thuốc bột. Thể tích nước/dịch để hòa tan theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Bơm sao cho tia nước bắn vào chỗ bột thuốc đông khô. Để hòa tan, lộn lên lộn xuống thật nhẹ nhàng ống thuốc. Không được lắc, làm sủi bọt; nếu có ít bọt thì để lọ đứng yên trong khoảng 5 phút. Dung dịch này phải có màu vàng nhạt, trong suốt, không có cặn. Không được đông lạnh dung dịch này. Dung dịch thuốc đã hòa tan này có nồng độ trastuzumab là 21 mg/ml, pH xấp xỉ 6,0 (440 mg trong lọ 20 ml). Phải ghi ngay nhãn: Ngày pha, người pha, ngày sẽ sử dụng (trong vòng 28 ngày kể từ ngày pha). Sau 28 ngày, lọ thuốc này phải bị loại bỏ và hủy theo quy định.
Từ dung dịch này sẽ pha thành dịch truyền. Thể tích thuốc đã hòa tan cần để pha loãng được tính như sau:
- Cho liều tấn công 4 mg/kg hoặc liều 2 mg/kg mỗi tuần tiếp theo:

$$\text{Thể tích (ml)} = \frac{\text{Cân nặng (kg) x liều*}}{\text{21 mg/ml}}$$

* mg/kg với liều tấn công, 2 mg/kg cho liều tiếp theo.

- Cho liều tấn công 8 mg/kg hoặc liều 6 mg/kg 3 tuần một lần:

$$\text{Thể tích (ml)} = \frac{\text{Cân nặng (kg) x liều**}}{\text{21 mg/ml}}$$

** 8 mg/kg với liều tấn công, 6 mg/kg cho liều tiếp theo.

Bơm thể tích thuốc lấy từ lọ ra và đưa vào túi truyền có chứa 250 ml dung dịch natri clorid 0,9% (chỉ dùng dung dịch này). Lộn ngược nhẹ nhàng túi để trộn; không được để có bọt. Phải ghi ngay nhãn: nồng độ, ngày pha, người pha, ngày sẽ dùng đến v.v... Dung dịch pha loãng này phải được dùng ngay.
Chế phẩm thuốc không chứa chất bảo quản. Tất cả thuốc thừa, lọ đựng, dây truyền, găng tay v.v... phải vứt bỏ và hủy theo các quy định.
Điều trị ung thư vú giai đoạn sớm: Để điều trị ung thư vú, có HER2 biểu hiện quá mức (overexpressing): Trastuzumab được dùng đồng thời với paclitaxel hoặc docetacel và/hoặc carboplatin sau hóa trị liệu bằng doxorubicin và cyclophosphamid. Liều ban đầu của trastuzumab là 4 mg/kg (dùng cùng với liều paclitaxel đầu tiên); sau đó mỗi tuần dùng trastuzumab liều 2 mg/kg trong 11 tuần; tiếp theo là trastuzumab liều tấn công 8 mg/kg và 6 mg/kg chu kỳ 3 tuần, trị liệu kéo dài đủ 1 năm.
Điều trị ung thư vú giai đoạn muộn có di căn, có HER2 biểu hiện quá mức: Trastuzumab có thể được dùng đơn độc trong trường hợp bệnh tái phát sau hóa trị liệu trước đó hoặc được dùng kết hợp với paclitaxel hoặc một số thuốc khác trong điều trị khởi đầu. Nhà sản xuất khuyến cáo dùng liều 4 mg/kg truyền tĩnh mạch chậm trong 90 phút; sau đó mỗi tuần dùng liều 2 mg/kg truyền tĩnh mạch. Trong lúc truyền, cần theo dõi bệnh nhân có bị các dấu hiệu phản ứng do truyền thuốc, sốt, rét run không. Nếu những lần truyền trước được dung nạp tốt thì những lần truyền sau (liều 2 mg/kg) có thể truyền trong 30 phút. Trị liệu bằng trastuzumab kéo dài cho đến khi bệnh có biểu hiện tiến triển.
Liều thường dùng là 4 mg/kg truyền tĩnh mạch chậm trong 90 phút; sau đó mỗi tuần truyền 2 mg/kg trong 30 phút. Liều một lần tối đa < 8 mg/kg.
Điều trị ung thư dạ dày di căn có HER2 biểu hiện quá mức: Liều tấn công được khuyên dùng là 8 mg/kg truyền tĩnh mạch. Liều duy trì được khuyên dùng là 6 mg/kg; 3 tuần một lần. Trị liệu duy trì bắt đầu 3 tuần sau đợt tấn công.
Nếu quên truyền thuốc:
Nếu quên liều duy trì dưới 7 ngày thì liều duy trì vẫn dùng phải được truyền ngay, không chờ đến chu kỳ sau. Các liều duy trì tiếp theo vẫn theo lịch đã có trước đấy.
Nếu quên liều duy trì hơn 7 ngày: Phải truyền tĩnh mạch liều tấn công trong 90 phút. Chu kỳ điều trị duy trì tiếp theo được tính từ liều tấn công này.

Tương tác thuốc

Các tương tác thuốc còn chưa được nghiên cứu đầy đủ.
Dùng đồng thời trastuzumab và các thuốc chống ung thư anthracyclin làm tăng độc tính lên tim của trastuzumab. Không nên kết hợp 2 thuốc này để điều trị ung thư vú.
Trong nghiên cứu lâm sàng, khi được dùng phối hợp paclitaxel làm tăng nồng độ trung bình của trastuzumab lên 1,5 lần.
Trastuzumab làm tăng tác dụng của thuốc chống đông warfarin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc bột ổn định 4 năm nếu được để trong tủ lạnh, ở nhiệt độ 2 - 8 °C.
Thuốc đã hòa tan ổn định trong vòng 48 giờ ở nhiệt độ 2 - 8 °C.
Dung dịch đã pha loãng trong điều kiện vô trùng ổn định trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ < 30 °C.

Tương kỵ

Không pha trastuzumab vào dung dịch glucose vì làm tủa protein.
Không pha lẫn bất kỳ thuốc nào vào dung dịch trastuzumab để truyền.
Thuốc không tương kỵ với các túi đựng dịch truyền và ống dây truyền bằng polyvinyl clorid, polyethylen, polypropylen nên có thể dùng các túi và dây truyền này để đựng dịch truyền trastuzumab.

Quá liều và xử trí
Chưa có dữ liệu về quá liều và ngộ độc cấp trastuzumab, ngay cả ở bệnh nhân đã dùng tới liều 500 mg/m^2 trong các thực nghiệm lâm sàng. Không có thuốc giải độc đặc hiệu với trastuzumab.

Tên thương mại
Herceptin.

TRETINOIN (THUỐC BÔI)

Tên chung quốc tế: Tretinoin (topical).

Mã ATC: D10AD01.

Loại thuốc: Retinoid dùng bôi trị trứng cá.

Dạng thuốc và hàm lượng
Kem để bôi: 0,025%; 0,05%; 0,1%
Gel: 0,01%; 0,025%; 0,04%; 0,05%
Dung dịch: 0,05%.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Tretinoin (acid trans retinoic; acid retinoic; acid vitamin A) là dẫn xuất của vitamin A (retinol). Thuốc được sử dụng dưới dạng bôi để trị trứng cá và lão hóa da do ánh sáng hoặc dạng uống để trị bệnh bạch cầu cấp thể tiền tủy bào.
Tác dụng tại chỗ của tretinoin không liên quan đến tác dụng sinh lý của vitamin A. Khi bôi trên da, tretinoin có nhiều tác dụng khác nhau lên tế bào. Thuốc kích thích phân bào và thúc đẩy đổi mới tế bào biểu bì, kìm hãm tạo thành keratin, kích thích tái tạo mô liên kết. Tretinoin có khả năng ngăn ngừa và thậm chí làm nhỏ các khối u da do một số tác nhân gây ung thư tạo ra. Trong da liễu, các tác dụng đó được sử dụng để điều trị trứng cá, vẩy nến, vẩy cá, dày sừng quang hóa. Với trứng cá, tretinoin tác dụng trực tiếp lên lyzosom tế bào và giải phóng các enzym phân giải protein và thủy phân. Tác dụng này gắn liền với phản ứng viêm làm bong các tế bào vẩy là những tế bào gây tổn thương cơ bản của trứng cá do chúng bịt tắc các nang. Do làm tiêu tan cái "nút" này, nhân trứng cá được thoát ra, các vi nang (nơi có nhiều vi khuẩn *Staphylococcus epidermis* và *Propionibacterium acnes* sinh sôi) trở thành các nang mở và tránh được ứ đọng chất bã. Tác dụng của thuốc xuất hiện sau 2 - 3 tuần bôi thuốc; thuốc có tác dụng tối đa sau 6 tuần hoặc lâu hơn.
Dược động học
Khi bôi, tretinoin được hấp thu rất ít. Phần lớn thuốc nằm lại trên mặt da, một lượng nhỏ ngấm vào lớp thượng bì và trung bì; nồng độ thuốc trong huyết tương thấp không thể phát hiện được nhưng có một lượng rất nhỏ được thải theo nước tiểu trong vòng 24 giờ. Tretinoin trong dung dịch cồn và dung dịch propylenglycol được hấp thu qua da nhiều hơn ba lần so với tretinoin dạng mỡ; điều này giải thích tác dụng lên trứng cá của tretinoin. Thuốc được chuyển hóa ở gan và được đào thải qua mật và nước tiểu.

Chỉ định
Da liễu (bôi): Trứng cá các loại; lão hóa da do ánh sáng; các rối loạn sừng da.

Chống chỉ định
Quá mẫn với tretinoin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
Bị cháy nắng.

Thận trọng
Cần hướng dẫn cẩn thận cho người bệnh về cách dùng thuốc và những điều thận trọng có liên quan. Phải thử tính nhạy cảm của người bệnh trước khi điều trị, bằng cách bôi thuốc vài lần lên một vùng nhỏ nơi có tổn thương.
Ngay cả trên da bình thường, tretinoin cũng gây phản ứng viêm nhẹ, dẫn đến làm dày lớp gai và á sừng.
Bôi quá nhiều tretinoin không làm tăng tác dụng điều trị mà lại có thể làm cho phản ứng viêm mạnh lên, gây bong da và khó chịu. Chế phẩm có nồng độ tretinoin cao có thể gây tổn thương nặng ở thượng bì và sinh mụn phỏng.
Người bệnh điều trị bằng tretinoin ở mặt không được rửa mặt quá 2 - 3 lần mỗi ngày, phải dùng xà phòng dịu và trung tính. Không bôi lên mắt và vùng quanh mắt, miệng, góc mũi, màng nhầy hoặc vết thương hở.
Tránh ăn nhiều thức ăn có chứa nhiều vitamin A.
Tránh ra nắng càng nhiều càng tốt. Không chiếu tia cực tím.
Thận trọng khi dùng ở bệnh nhân bị chàm (eczema).

Thời kỳ mang thai
Trên thực nghiệm người ta thấy bôi tretinoin không làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nhưng phải cân nhắc lợi hại cẩn thận khi cho phụ nữ mang thai dùng tretinoin vì nguy cơ cho thai nhi. Không dùng cho phụ nữ mang thai để xóa vết nhăn, vết nhám, vết sần trên mặt.

Thời kỳ cho con bú
Vitamin A và có lẽ cả tretinoin là thành phần tự nhiên có trong sữa người. Hiện không có dữ liệu chắc chắn là tretinoin có được bài tiết theo sữa hay không, khi dùng liều điều trị bệnh bạch cầu tiền tủy bào và khi dùng điều trị tại chỗ. Phải thận trọng khi dùng tretinoin cho người mẹ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Các ADR chủ yếu của tretinoin bôi là các phản ứng viêm tại chỗ giống như khi bị phỏng nắng, sẽ phục hồi khi ngừng điều trị.
Thường gặp, ADR >1/100
Da: Khô da, ban đỏ, vảy da, ngứa, tăng hoặc giảm sắc tố, nhạy cảm ánh sáng, bộc phát trứng cá ban đầu, bong da.
Tại chỗ: Nhói đau, cảm giác châm chích, bỏng rát, mụn nước.
Tim mạch: Phù.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Cần thông báo cho bệnh nhân tác dụng làm tăng nhạy cảm của da với ánh sáng (nắng và cả ánh sáng nhân tạo). Bệnh nhân cần tránh ra nắng; nếu phải ra ngoài nắng thì cần đội mũ rộng vành, tránh để hở da, đeo kính mát, bôi sáp môi chống nắng (SPI ≥ 15), bôi kem chống nắng có phổ tác dụng rộng.
Tránh rửa mặt quá nhiều lần trong ngày (không quá 2 - 3 lần/ngày).
Tránh dùng các thuốc bôi chứa nhiều cồn trong khi dùng tretinoin.
Không bôi mỹ phẩm lên tóc vì sáp khi gội đầu, chất sáp sẽ mang theo lớp thượng bì của da đầu, làm da đầu tấy đỏ.
Phần lớn các tác dụng phụ và có hại của các retinoid (viêm môi, khô da, khô miệng, viêm màng tiếp hợp) có liên quan với liều dùng và hồi phục được (trừ tác dụng gây quái thai).
Khi có tác dụng phụ thì giảm liều, giảm số lần bôi thuốc hay tạm ngừng hoặc ngừng hẳn trị liệu.

Liều lượng và cách dùng
Trong các dạng chế phẩm, dạng dung dịch bôi là dạng kích ứng da mạnh nhất. Sau khi rửa, phải đợi 15 - 30 phút để da khô hẳn mới bôi thuốc. Không để thuốc dây vào mắt, miệng, vết thương hở.
Trứng cá: Nên bôi tretinoin trước khi đi ngủ; chỗ da cần bôi phải khô, sạch. Lúc đầu, bôi ngày một lần trong 2 - 3 ngày và nên dùng kem hoặc gel có nồng độ thuốc thấp (kem bôi 0,025% hoặc gel 0,01%). Nếu dung nạp thuốc tốt thì sau đó có thể dùng chế phẩm nồng độ cao hơn. Đáp ứng điển hình là trong vòng 7 - 10 ngày da đỏ lên và bong vảy. Tác dụng điều trị thường xuất hiện sau 2 - 3 tuần. Có thể phải hơn 6 tuần mới thấy hiệu quả điều trị tối ưu của

thuốc. Ở những người bệnh mà trước đó đã phải tạm ngừng hoặc giảm số lần bôi thuốc, trị liệu có thể được lặp lại khi người bệnh có thể dung nạp thuốc. Cần theo dõi cẩn thận sự đáp ứng và dung nạp thuốc ở người bệnh mỗi khi thay đổi dạng thuốc, nồng độ thuốc hay số lần bôi. Khi đã đạt kết quả mong muốn, có thể điều trị duy trì bằng cách giảm số lần bôi thuốc hoặc dùng dạng thuốc có nồng độ thấp hơn.

Lão hóa da do ánh sáng: Tretinoin là thuốc có tác dụng làm giảm nhẹ các biến đổi của da do tác dụng của ánh sáng. Liều dùng tùy theo từng trường hợp, phụ thuộc vào đáp ứng, dung nạp thuốc, loại da, mức độ nặng nhẹ, chủng tộc và tuổi tác của người bệnh. Bôi tretinoin ngày một lần trước khi đi ngủ (bôi thuốc buổi tối có ưu điểm là giảm được hoạt năng của ánh sáng). Tăng liều dùng không làm thuốc tác dụng nhanh hơn mà lại có thể gây quá liều. Kem tretinoin 0,1% hay được dùng. Có thể giảm số lần bôi thuốc ở những người bệnh không dung nạp thuốc khi bôi thuốc hằng ngày. Có thể lặp lại trị liệu ở những người bệnh mà vì lý do nào đó đã phải tạm ngừng hoặc giảm số lần bôi thuốc; được điều trị lại với liều giảm, khi người bệnh có thể dung nạp thuốc. Đáp ứng điều trị tăng dần sau 6 tháng điều trị; phải sau hơn 8 tuần mới thấy các vết nhăn nhỏ giảm đi rõ rệt. Sau khi đạt được kết quả tối đa có thể điều trị duy trì bằng cách bôi thuốc 2 - 4 lần/tuần.

Tương tác thuốc

Cần thận trọng khi bôi tretinoin cùng với các thuốc bôi khác (đặc biệt là các thuốc có chất làm tróc lớp sừng da như lưu huỳnh, resorcinol, benzoyl peroxyd, acid salicylic) vì có khả năng tương tác. Cần chờ một thời gian đủ để các thuốc trên hết tác dụng, trước khi điều trị bằng tretinoin.

Tretinoin bôi có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của porfimer.

Tretionin có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của thuốc tránh thai progestin.

Không được dùng các loại xà phòng có thuốc, xà phòng làm khô da, ăn mòn da, và các thuốc tẩy rửa.

Tránh dùng các sản phẩm có nồng độ cồn cao, menthol, các phụ gia, chanh, nước cạo râu, dung dịch làm săn da, nước hoa (vì làm vùng da được bôi thuốc bị đau, nhất là lúc bắt đầu trị liệu).

Tránh dùng các mỹ phẩm gây kích ứng và mỹ phẩm có chứa thuốc chữa bệnh, các thuốc gây rụng lông, tóc, điện phân trong khi đang điều trị bằng tretinoin bôi.

Có thể dùng các mỹ phẩm không chứa thuốc nhưng trước khi bôi tretinoin thì vùng da cần bôi phải được lau thật sạch.

Tương kỵ

Tinh thể tretinoin không tan trong nước và ít tan trong ethanol.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C.

Thông tin quy chế

Tretinoin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Azaretin; Bio-Ane; DAB; Dermaderm; Locacid; T3 Actin; Tretinex; Tretinoin.

TRETINOIN (UỐNG)

Tên chung quốc tế: Tretinoin (oral).

Mã ATC: L01XX14

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tretinoin là một retinoid, dạng acid của vitamin A (acid all-*trans* retinoic), dùng uống để điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tiền tủy bào. Thuốc làm cho các tiền nguyên tủy bào biệt hóa thành bạch cầu hạt trưởng thành, do đó làm giảm tăng sinh bạch cầu dòng tủy và làm thuyên giảm hoàn toàn tới 90% số người bệnh. Thuốc không có tác dụng phân rã tế bào.

Tuy có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn lúc đầu cao, tác dụng duy trì của tretinoin khi được dùng đơn độc không lâu (trung bình là 3,5 tháng). Sự kháng thuốc ở bệnh nhân sử dụng dài ngày tretinoin là do sự tăng chuyển hóa và tăng thanh thải thuốc ở bệnh nhân mắc bạch cầu cấp dòng tiền tủy bào.

Dược động học:

Sau khi uống, thuốc được hấp thu ở ống tiêu hóa. Thức ăn làm tăng hấp thu thuốc. Nồng độ đỉnh huyết thanh đạt 1 - 2 giờ sau khi uống. Khả dụng sinh học vào khoảng 50% và có sự khác biệt theo cá thể bệnh nhân. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương (chủ yếu là albumin) là > 95% và nồng độ huyết tương ổn định từ 10 - 500 nanogam/ml. Chuyển hóa của tretinoin còn chưa được biết rõ nhưng rất có dòng chính thuốc kích thích sự chuyển hóa của mình. Thuốc bị chuyển hóa tại gan, thông qua enzym cytochrom P_{450}. Sau khi bị oxy hóa bởi các isoenzym của cytochrom P_{450}, tretionin được đồng phân hóa lập thể (stereoisomerization) thành các chất liên hợp glucuronid như acid 13-cis retinoic, acid 4-oxo trans retinoic, acid 4-oxo cis retinoic glucuronid. Nửa đời trong huyết thanh là 0,8 giờ. Nửa đời thải trừ cuối cùng là 0,5 - 2 giờ sau khi uống liều ban đầu.

Hơn 90% liều uống được đào thải qua nước tiểu (63%) và phân (30%). Chưa rõ ảnh hưởng của suy thận và suy gan lên sự đào thải thuốc.

Chỉ định

Chỉ dùng để điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tiền tủy bào.

Chống chỉ định

Dị ứng với tretinoin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Dị ứng với vitamin A hoặc các retinoid khác hoặc với các paraben (chất bảo quản có trong các viên nang tretinoin).

Các bệnh bạch cầu cấp dòng tủy không phải là bạch cầu cấp dòng tiền tủy bào.

Thận trọng

Trước khi chỉ định dùng tretinoin phải chẩn đoán chắc chắn là bị bệnh bạch cầu cấp dòng tiền tủy bào (bằng xét nghiệm gen và phân tử).

Dùng thuốc dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm điều trị bệnh bạch cầu cấp và có đầy đủ phương tiện để theo dõi sự dung nạp thuốc cũng như để xử trí ngộ độc thuốc.

Bệnh nhân dùng tretinoin không lái xe, vận hành máy nếu bị đau đầu.

Phải làm tủy đồ để đánh giá hiệu quả của thuốc. Không phải ngừng thuốc trong khi chờ đợi kết quả xét nghiệm.

Trong thời gian dùng thuốc phải thường xuyên xét nghiệm máu toàn phần: Công thức máu, các xét nghiệm về đông máu, chức năng gan, nồng độ triglycerid và cholesterol; theo dõi cân bằng dịch, chức năng phổi, thở, thân nhiệt.

Phải theo dõi chặt chẽ tình trạng tăng bạch cầu hoặc có vấn đề về hô hấp.

Phải phòng ngừa và sẵn sàng can thiệp nếu bệnh nhân bị chảy máu, nhiễm khuẩn trong suốt quá trình trị liệu.

Ngừng điều trị khi người bệnh đau bụng, ỉa chảy, xuất huyết trực tràng, mờ mắt.

Tránh dùng đồng thời các chế phẩm khác có vitamin A.

Thận trọng khi dùng ở bệnh nhân dùng thuốc chống tan sợi fibrin (acid tranexamic, acid aminocaproic, aprotinin).

Thời kỳ mang thai

Thuốc qua nhau thai. Giống các retinoid khác, tretinoin uống là một thuốc có tiềm năng gây quái thai nếu uống vào đầu thai kỳ. Phụ nữ trong tuổi sinh đẻ (và cả phụ nữ có tiền sử vô sinh và tiền mãn kinh) bắt buộc phải dùng biện pháp tránh thai có hiệu quả trong thời gian trị liệu và 1 tháng sau khi đã chấm dứt trị liệu. Nên dùng đồng thời 2 biện pháp tránh thai. Chú ý là thuốc tránh thai chỉ có progestin (viên thuốc nhỏ) kém tác dụng ở người dùng tretinoin.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ tretinoin (uống) có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Do có thể xảy ra ADR ở trẻ bú mẹ, phải ngừng cho con bú khi bắt đầu dùng liệu pháp tretinoin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu như tất cả các người bệnh khi dùng thuốc đều có ADR liên quan đến tretinoin, đặc biệt như mệt mỏi, sốt, đau đầu và yếu cơ. Các ADR này hiếm khi kéo dài và không phục hồi; bởi vậy thường không đòi hỏi phải ngừng dùng thuốc.

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Tim - mạch: Phù ngoại biên, đau tức ngực, phù, loạn nhịp tim, cơn bốc hỏa, huyết áp hạ hoặc huyết áp tăng.

TKTW: Nhức đầu, sốt, mệt mỏi, đau, chóng mặt, lo âu, trầm cảm, mất ngủ, lú lẫn.

Da: Khô da, khô niêm mạc, nổi mẩn, ngứa, rụng tóc, thay đổi ở da.

Nội tiết - chuyển hóa: Cholesterol huyết tăng, triglycerid huyết tăng.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, xuất huyết đường tiêu hóa, đau bụng, viêm niêm mạc, ỉa chảy, tăng cân/sút cân, chán ăn, táo bón, khó tiêu, chướng bụng.

Huyết học: Chảy máu, tăng bạch cầu, xuất huyết nội mạch rải rác.

Gan: Tăng men gan.

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch.

Thần kinh - cơ - xương: Đau nhức xương, loạn cảm, đau cơ

Mắt: Rối loạn thị giác.

Tai: Cảm giác ù tai, viêm tai.

Thận: Suy thận.

Hô hấp: Rối loạn đường hô hấp trên, khó thở, suy hô hấp, tràn dịch màng phổi, thở khò khè, viêm phổi, có tiếng ran.

Khác: Rét run, nhiễm khuẩn, hội chứng tăng bạch cầu cấp do biệt hóa tiền tủy bào bởi acid retinoic (RA-APL: Retinoic acid-acute promyelocytic leukemia differenciation syndrome) gồm đau xương, đau ngực, sốt, thở ngắn, rối loạn thở, cảm giác bó ngực hoặc thở còi cử, tăng cân. Đổ tháo mồ hôi.

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Xuất huyết não, suy tim, phù mặt, nhợt nhạt, ngừng tim, bệnh cơ tim, tim giãn, tiếng thổi tim, thiếu máu tim, viêm cơ tim, nhồi máu cơ tim, đột quỵ.

TKTW: Bồn chồn, tăng áp lực nội sọ, hoang tưởng, khó phát âm, thân nhiệt hạ, mất phản xạ ánh sáng, co giật, nói chậm, rối loạn chức năng tủy sống, mất ý thức.

Da: Viêm mô da.

Nội tiết - chuyển hóa: Rối loạn cân bằng nước, nhiễm toan.

Tiêu hóa: Gan lách to, loét.

Niệu - dục: Tiểu tiện đau, đi tiểu nhiều lần, tuyến tiền liệt to.

Gan: Cổ trướng, viêm gan.

Thần kinh cơ - xương: Đau mạng sườn, bước đi bất thường, múa vờn, viêm xương, đau khớp, liệt nửa người, phản xạ giảm, yếu cơ, run đầu chi.

Mắt: Giảm thị lực, mất nhận thức thị giác, rối loạn trường nhìn.

Tai: Điếc.

Thận: Suy thận cấp, hoại tử ống thận.

Hô hấp: Rối loạn đường hô hấp dưới, thâm nhiễm phổi, hen phế quản, phù thanh quản, tăng áp lực phổi.

Khác: Rối loạn bạch huyết.

Ít gặp, ADR <1/100

Tắc động mạch. Tắc tĩnh mạch. Tăng bạch cầu ưa base. Tăng tiểu cầu.

Ban đỏ nút.

Calci huyết tăng. Histamin huyết tăng.

Điếc không phục hồi.

Viêm cơ. Viêm mạch (da). Viêm tụy.

Loét đường sinh dục. Các tạng to lên.

Hội chứng u não giả (đau đầu dữ dội, buồn nôn, nôn, phù gai mắt).

Nhồi huyết thận.

Hội chứng Sweet (bệnh da có sốt đột ngột, có nhiều bạch cầu trung tính tập trung ở vùng da bị tổn thương bị tấy đỏ, có mụn nước, có mảng ranh giới rõ).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thầy thuốc phải thăm khám thường xuyên người bệnh và có can thiệp ngay từ khi triệu chứng ADR của thuốc xuất hiện.

ADR trong khi điều trị như mệt mỏi, sốt, nhức đầu và yếu cơ thường không cần phải ngừng thuốc.

Người bệnh phải báo ngay cho thầy thuốc nếu có sốt hoặc các triệu chứng của hội chứng RA-APL, hen phế quản, suy tim, co giật, phù thanh quản, nhồi máu cơ tim, giả u não hoặc đột quỵ.

Nếu bị hội chứng tăng bạch cầu cấp do biệt hóa tiền tủy bào bởi acid retinoic (RA-APL): phải bắt đầu ngay khi có dấu hiệu đầu tiên gợi ý mắc hội chứng này. Tiêm tĩnh mạch 10 mg dexamethason; 12 giờ một lần trong 3 - 5 ngày; tạm ngừng dùng tretinoin cho đến khi hết tình trạng thiếu oxygen.

Nếu bị các tác dụng phụ lên hệ thần kinh, cần điều trị thích hợp các triệu chứng của u não giả. Trong một số trường hợp có thể phải dùng thuốc giảm đau, thuốc ngủ, corticosterid và chọc dò tủy sống.

Nếu da bị khô: Dùng kem bôi dưỡng da.

Nếu bị đau cơ, khớp, xương: Uống thuốc giảm đau opiat.

Nếu các enzym gan cao hơn giới hạn tối đa bình thường hơn 5 lần thì cần xem xét tạm thời ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Tretinoin chỉ được dùng dưới sự giám sát thường xuyên, chặt chẽ của thầy thuốc có kinh nghiệm trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tiền tủy bào. Thuốc được dùng theo đường uống, nuốt cùng bữa ăn. Không nhai, nghiền hoặc hòa tan thuốc. Uống đủ nước, trừ khi có chỉ định phải hạn chế uống nước.

Để làm giảm bệnh: Liều ở trẻ em và người lớn là 45 mg/m^2/ngày, chia làm 2 lần bằng nhau cho đến khi bệnh thuyên giảm hoàn toàn. Ngừng điều trị sau khi đã thuyên giảm hoàn toàn được 30 ngày hoặc ngừng sau 90 ngày điều trị (nếu ngày thứ 90 này đến trước ngày thứ 30 nói trên). Trừ trường hợp có chống chỉ định, sau trị liệu ban đầu, mọi bệnh nhân đều cần phải được hóa trị liệu củng cố và/hoặc duy trì.

Để làm giảm bệnh trong trị liệu phối hợp với anthracyclin: Trẻ em dùng 25 mg/m^2/ngày, chia 2 lần bằng nhau cho đến khi thuyên giảm hoàn toàn hoặc trong 90 ngày. Người lớn: 45 mg/m^2/ngày, chia 2 lần bằng nhau cho đến khi thuyên giảm hoàn toàn hoặc trong 90 ngày.

Điều trị củng cố tức thời và cho bệnh nhân có nguy cơ cao: Trẻ em dùng 25 mg/m^2/ngày, chia làm 2 lần bằng nhau, mỗi tháng uống trong 15 ngày, trong 3 tháng. Người lớn: 45 mg/m^2/ngày, chia 2 lần bằng nhau, mỗi tháng uống trong 15 ngày, trong 3 tháng.

Điều trị duy trì trung gian và cho người có nguy cơ cao: Trẻ em dùng 25 mg/m^2/ngày, chia 2 lần bằng nhau, mỗi tháng uống trong

15 ngày, 3 tháng một lần, trong 2 năm. Người lớn: 45 mg/m^2/ngày, chia 2 lần bằng nhau, mỗi tháng uống trong 15 ngày, 3 tháng một lần, trong 2 năm.
Cần giảm liều ở người bị suy gan hoặc bị suy thận.

Tương tác thuốc
Các thuốc gây cảm ứng các isoenzym CYP3A4, CYP2C8 và CYP2E của cytochrom P_{450} (ví dụ: rifampin, corticosteroid, phenobarbital, pentobarbital) làm giảm nồng độ tretinoin.
Các thuốc ức chế isoenzym trên (ví dụ; ketoconazol, cimetidin, erythromycin, verapamil, diltiazem, cyclosporin, deferasirox, denosumab, pimecrolimus, roflumilast, tacrolimus (tại chỗ), dẫn xuất tetracyclin, trastuzumab) làm tăng nồng độ tretinoin.
Không dùng tretinoin đồng thời với BCG, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus (tại chỗ), dẫn xuất tetracyclin, vitamin A, các vắc xin sống.
Hydroxyurê dùng đồng thời với tretinoin có thể gây hoại tử tủy xương dẫn tới tử vong.
Tretinoin làm tăng nồng độ/tác dụng của các chất chống tan sợi fibrin (acid tranexamic, acid aminocaproic, aprotinin), leflunomid, natalizumab, porfimer, vitamin A, các vắc xin sống.
Tretinoin làm giảm nồng độ/tác dụng của BCG, test da coccidioidin, các thuốc tránh thai (estrogen), các thuốc tránh thai (progestin), sipuleucel-T, các vắc xin bất hoạt, các vắc xin sống.
Echinacea làm tăng độc tính của tretinoin uống nếu dùng đồng thời.

Tương kỵ
Chưa có dữ liệu đầy đủ về tương kỵ thuốc.
Không dùng thuốc mới khác, trừ khi có chỉ định.
Không uống rượu và ăn thức ăn có chứa nhiều vitamin A, thức ăn nhiều dầu mỡ.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản viên nang trong bình kín, tránh ánh sáng, ở 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí
Chưa có nhiều dữ liệu về ngộ độc cấp tretinoin. Liều tối đa được dung nạp ở người bị khối u rắn hoặc loạn sản tủy là 195 mg/m^2/ngày. Liều tối đa được dung nạp ở trẻ em là 60 mg/m^2/ngày. Triệu chứng quá liều bao gồm đau đầu thoảng qua, đỏ bừng mặt, đau bụng, hoa mắt chóng mặt, và mất điều hoà. Điều trị chủ yếu là điều trị hỗ trợ. Cần chăm sóc bệnh nhân ở khoa huyết học. Tất cả các triệu chứng nói trên đều thoảng qua và tự thuyên giảm và không để lại di chứng.

Thông tin quy chế
Tretinoin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Versanoid; YSPTretinon.

TRIAMCINOLON

Tên chung quốc tế: Triamcinolone.

Mã ATC: A01A C01, D07A B09, D07X B02, H02A B08, R01A D11, R03B A06, S01B A05.

Loại thuốc: Glucocorticoid.

Dạng thuốc và hàm lượng
Kem bôi, mỡ, bột nhão: 0,1%.
Thuốc lọ tiêm: 5 mg/ml, 25 mg/ml, 40 mg/ml; nhũ dịch: 10 mg/ml.
Ống tiêm: 3 mg/ml (5 ml), 10 mg/ml (5 ml), 40 mg/ml (1,5 và 10 ml).
Sirô: 2 mg/5 ml, 4 mg/ml (120 ml).
Viên nén: 1, 2, 4, 8 mg.
Bình xịt mũi định lượng 55 microgam triamcinolon acetat/1 xịt.
Bình xịt qua miệng có định lượng liều: 100 microgam triamcinolon acetat/1 xịt và 200 microgam triamcinolon acetat/1 xịt.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Triamcinolon là glucocorticoid tổng hợp có fluor. Được dùng dưới dạng alcol hoặc este, để uống, tiêm bắp hoặc tiêm tại chỗ, hít hoặc bôi ngoài để điều trị các rối loạn cần dùng corticoid: Chống viêm, ức chế miễn dịch, chống dị ứng. Vì thuốc gần như không có tác dụng của các corticoid điều hòa chất khoáng nên thuốc không dùng đơn độc để điều trị suy thượng thận.
Tác dụng giữ muối và nước yếu nhưng tác dụng khác của glucocorticoid mạnh và kéo dài hơn prednisolon. Số liệu dưới đây so sánh tác dụng chống viêm và tác dụng giữ Na^+ của vài loại corticosteroid. Nếu của cortisol là 1 và 1 thì của prednisolon là 4 và 0,8 và của triamcinolon là 5 và 0. Khoảng thời gian tác dụng tính theo giờ và liều tương đương (mg) của cortisol là 12 giờ và 20 mg, của prednisolon là 24 - 36 giờ và 5 mg, của triamcinolon là 24 - 36 giờ và 4 mg.
Với liều cao, dùng toàn thân, triamcinolon có tác dụng ức chế tuyến yên bài tiết hormon hướng vỏ thượng thận (ACTH), vỏ thượng thận ngừng tiết corticosteroid gây suy vỏ tuyến thượng thận thứ phát. Thời gian tác dụng chống viêm tương đương thời gian ức chế trục HPA (dưới đồi - tuyến yên - thượng thận). Sau một liều uống 40 mg, thời gian đó là 2,25 ngày. Sau khi tiêm bắp 1 liều 40 mg, thời gian đó là 2 - 4 tuần.
Dược động học
Triamcinolon được hấp thụ tốt qua đường tiêu hóa. Cũng được hấp thu tốt khi tiêm tại chỗ hoặc dùng ngoài, đặc biệt khi băng kín hay da bị tổn thương, hoặc xông, phun sương qua mũi miệng, thuốc có thể được hấp thu tốt, gây tác dụng toàn thân. Dạng triamcinolon tan trong nước để tiêm tĩnh mạch có tác dụng nhanh, dạng tan trong dầu để tiêm bắp có tác dụng kéo dài hơn.
Triamcinolon được phân bố vào tất cả các mô trong cơ thể (cơ, gan, da, ruột, thận...). Thuốc qua được hàng rào nhau thai và tiết vào sữa một lượng nhỏ.
Triamcinolon chuyển hóa chủ yếu ở gan, một phần ở thận, và bài xuất qua nước tiểu, nửa đời huyết tương là 2 - 5 giờ. Liên kết được với albumin huyết tương.
Khi cần dùng triamcinolon kéo dài, nên dùng liều nhỏ nhất có thể, và thường chỉ dùng như là thuốc phối hợp thêm. Người bệnh nên được kiểm tra thường xuyên các dấu hiệu để điều chỉnh liều như là bệnh thuyên giảm hay nặng lên, các stress (phẫu thuật, nhiễm trùng, chấn thương).
Ngừng thuốc ở liều điều trị phải dần dần cho đến khi chức năng trục HAP phục hồi.

Chỉ định
Dạng hít: Dùng trong hen phế quản và các tình trạng co thắt phế quản.
Toàn thân: Dạng uống và tiêm dùng trong bệnh suy thượng thận cùng với một mineralocorticoid khác, nhưng thường ưa dùng hydrocortison cùng với fludrocortison hơn, thấp khớp (viêm đa khớp mạn tính tiến triển), dị ứng, các bệnh về đường hô hấp có yêu cầu dùng corticosteroid (hen). Tiêm tại chỗ (trong khớp, sẹo lồi).
Dùng ngoài: Các bệnh ngoài da đáp ứng với steroid.

Chống chỉ định
Quá mẫn với thuốc; nhiễm nấm toàn thân; nhiễm khuẩn nặng cấp tính chưa khống chế được bằng kháng sinh thích hợp; điều trị ngay từ đầu trạng thái hen, bệnh zona, thuỷ đậu, loét dạ dày tá tràng.

Thận trọng

Đã có những người bệnh hen khi chuyển dùng thuốc toàn thân sang dạng hít đã bị suy thượng thận và bị tử vong. Phải cần vài tháng mới hết hội chứng suy thượng thận. Trong thời kỳ này, corticoid dùng dạng hít không cung cấp đủ nhu cầu toàn thân để điều trị cho người bệnh bị chấn thương, nhiễm trùng, phẫu thuật. Tránh dùng liều cao hơn liều qui định. Phải tuyệt đối vô trùng vì dễ có tai biến nhiễm khuẩn.

Phải dùng thuốc thận trọng ở người bệnh thiểu năng tuyến giáp, xơ gan, viêm loét đại tràng không đặc hiệu, người có nguy cơ loét dạ dày. Không băng kín vết thương chảy dịch đang dùng thuốc. Ngừng thuốc nếu có kích ứng da hoặc viêm da tiếp xúc. Không dùng cho những người bệnh có tuần hoàn da suy giảm. Tránh dùng trên mặt.

Cần thận trọng dùng thuốc dạng toàn thân cho người cao tuổi: Vì nguy cơ xảy ra ADR cao, nên dùng liều thấp nhất với thời gian ngắn nhất có thể. Triamcinolon dạng hít có liều định lượng, kèm theo một buồng hít có thể phù hợp hơn với người cao tuổi.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Triamcinolon bài tiết qua sữa, cần theo dõi các dấu hiệu suy thượng thận của trẻ nhỏ. Người mẹ dùng triamcinolon cần được ghi chép lại để giúp cho chỉ định thuốc của trẻ sau này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết ADR là do tác dụng ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận, bao gồm tăng huyết áp, phù, tim to, suy tim sung huyết, thiếu hụt K^+, nhiễm kiềm, giảm kali huyết.

Khi dùng ngoài trên diện rộng, nhất là khi da tổn thương, có thể gây tác dụng toàn thân.

Thường gặp, ADR > 1/100

Chuyển hóa: Giảm K^+ huyết, giữ Na^+, phù, tăng huyết áp.

Cơ, xương: Yếu cơ, teo cơ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Huyết khối.

Thần kinh: Rối loạn tâm thần kèm theo các triệu chứng cảm xúc.

Nội tiết: Suy vỏ thượng thận, triệu chứng giả Cushing, cân bằng protein giảm, trẻ chậm lớn, đái tháo đường, khả năng đề kháng giảm, bộc phát các bệnh tiềm tàng như bệnh lao, đái tháo đường.

Cơ, xương: Loãng xương, teo da và cơ, khó liền vết thương.

Mắt: Glôcôm, đục nhân mắt dưới bao phía sau.

(nếu dùng kéo dài).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Tăng áp lực nội sọ.

Các ADR khác: Viêm mạch hoại tử, viêm tắc tĩnh mạch, tình trạng nhiễm trùng nặng thêm, mất ngủ, ngất, choáng phản vệ.

Dùng thuốc ở liều điều trị gây ức chế bài tiết hormon hướng vỏ thượng thận ở tuyến yên gây teo tuyến thượng thận. Ngừng hoặc giảm liều đột ngột, hoặc tăng nhu cầu corticosteroid do stress, nhiễm trùng, chấn thương, phẫu thuật có thể thúc đẩy suy thượng thận cấp. Triệu chứng suy thượng thận là: Khó chịu, yếu cơ, thay đổi tâm thần, đau cơ, khớp, tróc da, khó thở, chán ăn, buồn nôn, nôn, sốt, hạ đường huyết, hạ huyết áp, mất nước, dẫn đến chết nếu ngừng thuốc đột ngột.

Một số trường hợp, ngừng thuốc lại kích thích bệnh cũ tái phát. Một số tác dụng khác như: Tăng áp lực nội sọ lành tính kèm theo nôn, đau đầu, phù gai thị do phù não. Viêm mũi hoặc eczema tiềm tàng có thể bộc phát.

Thời gian và liều dùng thuốc là các yếu tố quan trọng trong ức chế đáp ứng tuyến yên - thượng thận đối với stress do ngừng thuốc. Cơ địa của từng cá thể cũng rất quan trọng. Do vậy luôn phải ngừng thuốc từ từ tùy thuộc vào đáp ứng của từng cá thể.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Sốt, đau cơ, đau khớp, viêm mũi, viêm kết mạc, đau ngứa ngoài da, sút cân. Ngừng hoặc giảm liều quá nhanh sau điều trị dài ngày có thể gây suy thượng thận cấp, hạ huyết áp và chết.

Nếu có các dấu hiệu này cần dùng ngay 1 liều corticosteroid tác dụng nhanh (đưa vào đường tĩnh mạch), sau đó giảm liều dần.

Liều lượng và cách dùng

Đường dùng thuốc và liều dùng tùy thuộc vào tình trạng bệnh và đáp ứng của người bệnh. Tiêm bắp dành cho người bệnh không uống được. Với trẻ em, liều không phụ thuộc vào tuổi, trọng lượng cơ thể mà vào mức độ bệnh và đáp ứng với thuốc. Sau khi kết quả mong muốn đạt được, nên giảm liều dần dần đến mức thấp nhất và ngừng thuốc càng sớm càng tốt. Người bệnh cần được kiểm tra thường xuyên các dấu hiệu để điều chỉnh liều khi cần thiết như bệnh tăng lên hoặc nhẹ đi, các stress như chấn thương, phẫu thuật nhiễm trùng. Nếu liệu pháp triamcinolon dài ngày là cần thiết, có thể dùng thuốc cách 1 ngày. Sau khi dùng thời gian dài nên ngừng thuốc từ từ.

Nhìn chung, liều tiêm bắp 1 lần gấp 4 - 7 lần liều uống sẽ khống chế được bệnh từ 4 - 7 ngày lên tới 3 - 4 tuần.

Liều uống:

Người lớn: Liều từ 4 - 48 mg/ngày, tùy theo từng loại bệnh, nhưng liều trên 32 mg/ngày rất ít khi được chỉ định. Thí dụ:

Do dị ứng: 8 - 16 mg/ngày có thể kiểm soát được bệnh trong vòng 24 - 48 giờ.

Viêm khớp dạng thấp: Liều ban đầu: 8 - 16 mg/ngày trong 2 - 7 ngày. Liều duy trì: 2 - 16 mg/ngày.

Viêm mũi dị ứng nặng theo mùa: Liều ban đầu: 8 - 12 mg/ngày. Liều duy trì: 2 - 6 mg/ngày.

Lupus ban đỏ rải rác: Liều ban đầu: 20 - 30 mg/ngày. Liều duy trì: 3 - 30 mg/ngày.

Trẻ em: Liều uống: 0,12 mg/kg (hoặc 3,3 mg/ m^2 diện tích da) uống 1 lần hoặc chia thành liều nhỏ. Trong ung thư (thí dụ như trong bệnh bạch cầu cấp) liều uống ban đầu: 1 - 2 mg/kg/ngày; sau đó dựa vào đáp ứng của người bệnh để điều chỉnh liều.

Liều tiêm:

Tiêm bắp:

Người lớn: Triamcinolon acetonid hoặc diacetat được dùng dưới dạng hỗn dịch để cho tác dụng toàn thân kéo dài.

Triamcinolon acetonid: 40 mg tiêm bắp sâu, vào cơ mông. Có thể lặp lại nếu triệu chứng trở lại. Liều tối đa 1 lần 100 mg.

Triamcinolon diacetat: 40 mg tiêm cách nhau 1 tuần.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: Tiêm bắp (triamcinolon acetonid hoặc hexacetonid): 0,03 - 0,2 mg/kg cách 1 ngày hoặc 7 ngày/1 lần.

Tiêm trong khớp: Tùy theo khớp to hay nhỏ, liều sẽ thay đổi:

Người lớn: Triamcinolon acetonid: 2,5 - 40 mg.

Triamcinolon diacetat: 3 - 48 mg.

Triamcinolon hexacetonid: 2 - 30 mg.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: 2,5 - 15 mg.

Tiêm trong vùng tổn thương, trong da (sẹo lồi): Dạng diacetat hoặc acetonid nồng độ 10 mg/ml. Tiêm từ 1 - 3 mg cho mỗi vị trí, không được vượt quá 5 mg cho mỗi vị trí. Nếu tiêm nhiều vị trí, các vị trí tiêm phải cách nhau trên 1 cm. Tổng liều tối đa không được vượt quá 30 mg.

Thuốc dùng tại chỗ: Bôi 1 lớp mỏng, ngày 2 - 3 lần (dùng kem, lotio, thuốc mỡ 0,1%, nồng độ thuốc có thể từ 0,025 - 0,5%).

Thuốc dùng để hít:

Hít qua miệng (trong hen): Liều thông thường 200 microgam đã định trước: 1 - 2 lần xịt, ngày 3 - 4 lần; liều không được vượt quá 1 600 microgam/ngày.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: 100 - 200 microgam (1 hoặc 2 xịt đã định lượng) 3 - 4 lần/ngày hoặc 200 - 400 microgam (2 - 4 lần xịt) 2 lần/ngày, không quá 12 lần xịt/ngày.
Hít qua mũi (trong viêm mũi dị ứng): Liều thông thường 2 xịt (110 microgam) vào mỗi bên lỗ mũi, ngày 1 lần (triamcinolon acetonid). Trẻ em 6 - 12 tuổi: 55 microgam (1 xịt) vào mỗi bên lỗ mũi, ngày 1 lần.

Tương tác thuốc

Barbiturat, phenytoin, rifampicin, rifabutin, carbamazepin, primidon và aminoglutethimid làm tăng chuyển hóa, thanh thải corticoid, gây giảm tác dụng điều trị.
Corticoid đối kháng tác dụng của các thuốc hạ đường huyết (gồm cả insulin), thuốc hạ huyết áp và lợi tiểu. Tác dụng giảm kali huyết của các thuốc sau đây tăng lên: Acetazolamid, lợi tiểu thiazid, carbenoxolon.
Dùng đồng thời với các thuốc chống đông máu cumarin làm tăng tác dụng của thuốc chống đông máu. Cần kiểm tra thời gian đông máu hoặc thời gian prothrombin để tránh chảy máu tự phát.
Corticoid làm tăng sự thanh thải salicylat, ngừng corticoid có thể gây nhiễm độc salicylat.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 ^{o}C.

Thông tin qui chế

Triamcinolon có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

A-Cort; Amcinol-Paste; Amtanolon; Bito-cort; Danizax; Dongkwang Triamcinolone; Fortancefe; Fuyuan Triamcinolon; HoeTramsone; Kafencort; K-Cort; Kilcort; Kra.cock; Lisanolona; Meditriam; Mileat; Mouthpaste; Ogecort; Oracortia; Oramedi; Orlat; Orrepaste; Panbicort; Pharmacort; Rabeolone; Sivkort Retard; Tamceton; Triambul; Triamcinod; Triamgol; Triamlife; Triamvirgri; Tulextam; Ulcemo.

TRIAMTEREN

Tên chung quốc tế: Triamterene.

Mã ATC: C03DB02.

Loại thuốc: Thuốc lợi tiểu giữ kali.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 50 mg, 100 mg.
Viên nén: 50 mg và 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Triamteren là thuốc lợi tiểu yếu giữ kali, tác dụng trực tiếp lên ống lượn xa của nephron, để ức chế tái hấp thu ion Na^+ và ức chế bài tiết ion K^+, H^+. Triamteren không ức chế cạnh tranh aldosteron và có hoạt tính không phụ thuộc nồng độ aldosteron. Triamteren không ức chế carbonic anhydrase. Triamteren làm tăng thải trừ ion Na^+, Ca^{+2}, Mg^{+2}, HCO_3^-. Trong huyết thanh, nồng độ ion K^+, Cl^- thường tăng và nồng độ ion HCO_3^- thường xuyên giảm trong quá trình điều trị bằng triamteren.
Triamteren có thể làm giảm dự trữ kiềm, nên có thể gây nhiễm toan chuyển hóa, pH nước tiểu tăng nhẹ.
Tốc độ lọc ở cầu thận giảm khi dùng thuốc hàng ngày, nhưng không giảm khi dùng thuốc ngắt quãng, gợi ý một tác dụng phục hồi đối với lưu lượng máu ở thận. Lưu lượng tim giảm. Khác với các thuốc lợi tiểu khác, triamteren không ức chế sự thải trừ acid uric, tuy nhiên, nồng độ acid uric trong huyết thanh có thể tăng ở một số người bệnh, đặc biệt người dễ mắc bệnh gút. Triamteren dùng đơn độc ít hoặc không có tác dụng hạ huyết áp. Thuốc không gây đái tháo đường hoặc không làm thay đổi chuyển hóa glucid. *In vitro,* thuốc ức chế dehydrofolat reductase nhưng *in vivo*, không ngăn cản sử dụng acid folic. Triamteren làm tăng natri niệu và giảm kali niệu của các thuốc lợi tiểu khác. Thuốc được dùng chủ yếu như một thuốc bổ trợ cho thuốc lợi tiểu thiazid hoặc lợi tiểu quai để giữ lại kali cho người bệnh có nguy cơ bị giảm kali huyết do điều trị phù kháng thuốc do xơ gan, suy tim và hội chứng thận hư. Phải ngừng triamteren dần dần vì theo lý thuyết, nếu ngừng đột ngột, kali niệu tăng trở lại.

Dược động học

Triamteren được hấp thu nhanh qua đường dạ dày - ruột, nhưng không hoàn toàn (30% - 70%). Tác dụng lợi tiểu xuất hiện trong vòng 2 - 4 giờ và giảm trong vòng 7 - 9 giờ sau khi uống thuốc tuy tổng thời gian tác dụng có thể là 24 giờ hoặc lâu hơn. Tác dụng điều trị tối đa có thể phải sau vài ngày dùng thuốc mới đạt. Nồng độ đỉnh trong huyết tương 0,05 - 0,28 microgam/ml đạt được trong vòng 2 - 4 giờ sau khi cho uống một liều duy nhất 100 - 200 mg. Thuốc liên kết 67% với protein huyết tương. Chưa biết thuốc có vào sữa mẹ hay không, tuy ở động vật, có một lượng rất nhỏ thuốc vào sữa mẹ.
Nửa đời thải trừ của thuốc trong huyết tương là 100 - 150 phút.
Chuyển hóa và thải trừ thuốc chưa được xác định rõ. Thuốc đã được thông báo chuyển hóa thành 6-p-hydroxytriamteren và chất liên hợp sulfat của nó.
Triamteren thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi và dạng chuyển hóa của thuốc có thể làm nước tiểu có màu xanh nhạt. Triamteren qua nhau thai và có thể phân bố vào sữa.
Độ thanh thải ở thận của triamteren và hydroxytriamteren sulfat giảm ở người cao tuổi khi điều trị kết hợp triamteren với hydroclothiazid, chủ yếu là do chức năng thận giảm vì tuổi cao.

Chỉ định

Triamteren được chỉ định như một thuốc hỗ trợ trong điều trị trạng thái phù khi suy tim sung huyết, xơ gan, hội chứng thận hư, thường liên quan đến tăng aldosteron thứ phát và trong điều trị phù do dùng steroid và phù không rõ nguyên nhân và tăng huyết áp.
Triamteren không được dùng đơn độc như một liệu pháp ban đầu để điều trị suy tim sung huyết nặng, vì tác dụng điều trị tối đa có thể chậm. Tuy vậy, thuốc có thể dùng phối hợp ngay từ đầu với các thuốc lợi tiểu mạnh hơn và tác dụng nhanh hơn, ví dụ các thiazid, clorthalidon, furosemid hoặc acid ethacrynic. Sự phối hợp này rất tốt vì điều hòa cân bằng được việc thải và giữ kali trong huyết tương.
Triamteren đơn độc có ít hoặc không có tác dụng giảm huyết áp; tuy vậy, có thể dùng thuốc phối hợp với một thuốc lợi tiểu khác hoặc với một thuốc chống tăng huyết áp để điều trị tăng huyết áp nhẹ hoặc vừa.

Chống chỉ định

Người bệnh bị suy thận nặng (Cl_{cr} < 10 ml/phút) hoặc suy thận đang tiến triển, bệnh gan nặng, chứng kali huyết cao mắc sẵn hoặc do thuốc.
Mẫn cảm với thuốc hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.
Chứng tăng acid uric huyết hoặc bệnh gút. Có tiền sử sỏi thận.
Tránh dùng triamteren cho người bệnh nặng khi có thể xảy ra nhiễm toan hô hấp hoặc nhiễm toan chuyển hóa; nhiễm toan làm kali huyết tăng nhanh.

Thận trọng

Khi dùng thuốc trong một thời gian dài, phải giám sát dấu hiệu mất cân bằng điện giải, đặc biệt với người bệnh bị suy tim, bệnh thận, xơ gan. Phải kiểm tra định kỳ nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt ở người

bệnh cao tuổi, xơ gan, đái tháo đường, suy giảm chức năng thận, hoặc khi thay đổi liều. Nếu kali huyết tăng, cần ngừng thuốc ngay.
Đối với những người bệnh có suy giảm dự trữ acid folic như người bệnh xơ gan, nghiện rượu cần thận trọng vì có thể tăng nguy cơ thiếu máu hồng cầu khổng lồ.

Thời kỳ mang thai
Chưa có nghiên cứu đầy đủ về dùng triamteren cho người mang thai nên chỉ dùng thuốc trong thời kỳ mang thai khi lợi ích do thuốc đem lại hơn hẳn rủi ro cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú
Thuốc đào thải qua sữa mẹ, nên không dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú. Nếu cần thiết dùng, không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR > 1/100
Tim mạch: Hạ huyết áp, phù, suy tim sung huyết, nhịp tim chậm.
Thần kinh: Chóng mặt, đau đầu, mệt.
Da: Phát ban, nhạy cảm ánh sáng.
Tiêu hóa: Buồn nôn, táo bón.
Hô hấp: Khó thở.
Tiết niệu: Nước tiểu màu xanh nhạt, sỏi thận ở những người bệnh nhạy cảm.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Toàn thân: Mất nước, đỏ mặt, chuột rút, ỉa chảy.
Nội tiết: Chứng vú to ở đàn ông, phụ nữ chảy máu sau thời kỳ mãn kinh.
Chuyển hóa: Giảm natri huyết, tăng kali huyết, nhiễm acid chuyển hóa tăng clor, tăng acid uric huyết.
Máu: Giảm bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ưa eosin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Thông thường ADR của triamteren nhẹ và hết khi ngừng thuốc. Người bệnh điều trị lâu phải được giám sát dấu hiệu mất cân bằng điện giải; nếu tăng kali huyết, phải ngừng thuốc ngay. Có thể giảm thiểu buồn nôn bằng cách cho uống thuốc sau bữa ăn.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng:
Hiếm khi dùng triamteren đơn độc.
Dùng triamteren theo đường uống.
Liều lượng triamteren tùy thuộc tình trạng bệnh và đáp ứng của từng người bệnh. Về mặt lý thuyết ngừng thuốc đột ngột có thể gây tăng kali niệu, do đó phải ngừng thuốc dần dần. Thuốc phải chia thành 2 liều nhỏ, uống sau bữa ăn sáng và trưa.
Liều lượng:
Người lớn:
Liều khởi đầu: 100 mg, ngày uống 2 lần, sau bữa ăn. Một khi đã kiểm soát được phù, liều duy trì sau đó là 100 mg/ngày hoặc cách một ngày một lần. Không được dùng quá 300 mg/ngày.
Nếu dùng kết hợp triamteren với các thuốc lợi tiểu khác, thì cần phải giảm liều đầu tiên của mỗi thuốc và sau đó điều chỉnh liều cho thích hợp.
Điều trị tăng huyết áp (thường kết hợp triamteren với một thuốc lợi tiểu thải kali), liều khởi đầu là 25 mg/ngày một lần, sau đó có thể tăng liều nhưng không quá 100 mg/ngày.
Trẻ em:
Liều khởi đầu: Uống 2 - 4 mg/kg thể trọng/ngày hoặc cách một ngày, uống 1 lần hoặc chia làm 2 liều.
Liều duy trì: Uống tăng dần tới 6 mg/kg thể trọng/ngày, không dùng quá 300 mg/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ.
Với người suy thận: Không được dùng thuốc khi Cl_{cr} < 10 ml/phút.
Người bị bệnh gan: Cần giảm liều khi xơ gan.

Tương tác thuốc
Dùng triamteren cùng với amilorid, spironolacton, thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin (như enalapril, captopril) sẽ có nguy cơ cao tăng kali huyết.
Dùng đồng thời triamteren với thuốc chống viêm không steroid, đặc biệt là indomethacin, có thể có hại tới chức năng thận.
Dùng kết hợp triamteren với thuốc bổ sung kali hay các thuốc có chứa kali (như benzylpenicilin kali), các chế phẩm khác có chứa kali (như muối thay thế, sữa ít muối) có nhiều nguy cơ tăng kali huyết hơn. Nên tránh dùng kết hợp với các chất trên.
Không dùng kết hợp lithi với triamteren do triamteren làm giảm độ thanh thải lithi ở thận và tăng độc tính của lithi.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trong lọ đựng kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí
Triệu chứng: Dùng triamteren quá liều gây mất cân bằng điện giải, đặc biệt là kali huyết cao. Buồn nôn, nôn hay các rối loạn về tiêu hóa khác, có thể yếu cơ. Đôi khi xuất hiện triệu chứng hạ huyết áp, đặc biệt khi dùng kết hợp với hydroclothiazid, hoặc thuốc lợi tiểu khác, hoặc thuốc hạ huyết áp.
Điều trị: Cần rửa dạ dày ngay, điều trị triệu chứng và kiểm tra chức năng thận và nồng độ chất điện giải trong huyết tương. Kali huyết cao rất nguy hại cho tim, vì vậy phải dùng chất đối kháng của kali khi kali huyết cao: Calci gluconat; đẩy K^+ vào trong tế bào bằng insulin + glucose 30%; điều trị tình trạng toan máu.

TRIFLURIDIN

Tên chung quốc tế: Trifluridine.

Mã ATC: S01AD02.

Loại thuốc: Thuốc kháng virus, nhỏ mắt.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dung dịch nhỏ mắt 1% (7,5 ml).
Bột đông khô lọ 50 mg, lọ 5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Trifluridin là một nucleosid pyrimidin có cấu trúc tương tự thymidin. Thuốc có tác dụng chống virus *Herpes simplex* typ 1 và 2 (HSV). *In vitro*, thuốc có tác dụng đối với một vài chủng *Adenovirus, Vaccinia virus*. Thuốc không có tác dụng chống vi khuẩn, nấm và *Chlamydia*. Trifluridin thường dùng tại chỗ để nhỏ mắt.
Cơ chế tác dụng của thuốc chưa biết đầy đủ: Trifluridin ức chế sự sao chép của virus. Thuốc cũng ức chế tổng hợp thymidylat synthetase, là enzym cần thiết cho sự tổng hợp DNA của virus.
So với idoxuridin, trifluridin dễ tan hơn 10 lần. Dung dịch trifluridin 1% có tác dụng mạnh hơn dung dịch idoxuridin hai lần. Trong nghiên cứu lâm sàng, 95% người bệnh bị loét giác mạc có nhánh hoặc hình bản đồ do HSV đều tái biểu mô hóa hoàn toàn giác mạc trong thời gian nghiên cứu 14 ngày. Trifluridin dùng tại chỗ cũng cho thấy có hiệu quả trong điều trị viêm giác mạc HSV ở người bệnh không dung nạp hoặc kháng idoxuridin và/hoặc vidarubin dùng tại chỗ.
Do bản chất của nhiễm HSV ở mắt, sau khi khỏi bệnh thường bị tái phát. Thuốc không ngăn chặn được mất dần thị lực nếu bị tái phát. Kháng thuốc: Tuy chưa có chứng cứ virus kháng trifluridin sau khi tiếp xúc nhiều lần với thuốc, có thể có kháng thuốc.
Dược động học:
Sau khi được nhỏ lên mắt, thuốc ngấm vào mô đệm của giác mạc và thủy dịch. Biểu mô giác mạc càng bị tổn thương nặng thì thuốc

ngấm càng nhiều. Với liều điều trị, không thấy thuốc và chất chuyển hóa của thuốc trong huyết thanh.

Chỉ định

Dùng tại chỗ điều trị các tổn thương mắt do virus *Herpes simplex*: Viêm giác mạc nông, viêm loét giác mạc hình cành cây, viêm giác mạc hình bản đồ.

Điều trị nhiễm *Vaccinia virus* ở mắt do biến chứng chủng đậu mùa hoặc trong phòng nghiên cứu.

Dùng đơn thuần hoặc phối hợp với corticoid tại chỗ điều trị viêm giác mạc hình đĩa và viêm giác mạc - viêm mống mắt, thể mi.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với trifluridin hoặc với bất kỳ một thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Thuốc chỉ được dùng dưới sự giám sát của thầy thuốc nhãn khoa. Ngoài ra không được vượt quá liều khuyến cáo và số lần nhỏ thuốc.

Nếu dùng trong thời gian hơn 21 ngày phải kiểm tra nhãn khoa, nhất là người có tuổi.

Trong khi dùng thuốc không được đeo kính áp tròng vì một số thành phần của thuốc có thể bị thấu kính hấp phụ. Nếu phải dùng kính áp tròng thì phải đợi ít nhất 15 phút sau khi nhỏ thuốc mới lắp kính.

Hiệu quả và độ an toàn của thuốc dùng cho trẻ em dưới 6 tuổi còn chưa được thiết lập.

Mắt khô làm giảm tác dụng của thuốc.

Không lái xe, vận hành máy hoặc làm việc nguy hiểm vì mắt có thể nhìn mờ sau khi nhỏ thuốc.

Nên tránh dùng đồng thời với một thuốc nhỏ mắt khác nếu có thể.

Thời kỳ mang thai

Chưa có số liệu nghiên cứu đầy đủ về dùng thuốc cho người mang thai. Cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ khi chỉ định cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có được bài tiết qua sữa không. Cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ khi chỉ định cho phụ nữ mang thai.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR của trifluridin lên mắt cũng giống như của idoxuridin nhưng ít xảy ra hơn.

Thường gặp, ADR > 1/100

Cảm giác nóng rát, chói cộm, đỏ mắt, nhìn mờ khi nhỏ thuốc, phù mi mắt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Viêm giác mạc đốm khi dùng thuốc dài ngày.

Tăng nhãn áp.

Phản ứng dị ứng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Người bệnh cần đến gặp thầy thuốc ngay nếu sau vài ngày dùng thuốc thấy tình trạng bệnh ở mắt không tiến bộ hoặc xấu đi.

Ngừng dùng thuốc nếu các triệu chứng nặng và kéo dài.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Phải rửa tay thật kỹ trước khi nhỏ thuốc. Không được để mắt và tay chạm vào ống nhỏ giọt vì ống nhỏ giọt là vô khuẩn.

Phải nhỏ thuốc đúng cách. Sau khi nhỏ thuốc, ấn nhẹ khoảng 1 phút vào góc trong của mắt chỗ gần mũi để tránh thuốc chảy vào ống lệ. Nếu phải nhỏ thêm một loại thuốc khác thì phải nhỏ hai loại thuốc cách nhau 10 phút.

Liều dùng:

Điều trị giác mạc, viêm giác - kết mạc do Herpes simplex:

Người lớn và trẻ em: Trong giai đoạn cấp, cách 2 giờ nhỏ một lần vào mỗi mắt một giọt thuốc nhỏ mắt nồng độ 1% (tối đa 9 lần/ngày) cho đến khi lớp biểu mô giác mạc được phục hồi hoàn toàn. Để phòng tái nhiễm, sau đấy cách 4 giờ nhỏ một lần, tối đa nhỏ 5 lần/ngày trong 7 ngày. Đợt điều trị thường không kéo dài quá 21 ngày.

Điều trị nhiễm Vaccinia virus ở mắt (giác mạc và màng kết hợp): Nhỏ 1 giọt thuốc nhỏ mắt trifluridin 1% vào mắt có tổn thương, cách 2 giờ một lần, khi thức (khoảng 9 lần/ngày) trong thời gian tới 14 ngày, hoặc cho đến khi tất cả tổn thương lành lại.

Viêm bờ mi mắt hoặc tổn thương do Vaccinia virus ở trên hoặc bên cạnh mi mắt (để phòng chống sự lan rộng nhiễm Vaccinia virus kết mạc và giác mạc): Nhỏ 1 giọt dung dịch nhỏ mắt 1%, cách 4 giờ một lần, khi thức (khoảng 5 lần/ngày) trong thời gian tới 14 ngày hoặc cho đến khi các thương tổn quanh mắt và/hoặc mi mắt lành lặn và vảy bong hết. Nếu các dấu hiệu lâm sàng không cải thiện hoặc xấu đi sau 24 - 48 giờ điều trị trifluridin, tăng liều bằng cách nhỏ 1 giọt dung dịch thuốc (1%) vào mắt tổn thương, cách 2 giờ một lần, (khoảng 9 lần/ngày) có thể được cân nhắc.

Tương tác thuốc

Có thể kết hợp dùng trifluridin với corticoid tại chỗ trong trường hợp bị viêm giác mạc do *Herpes simplex*.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ phòng, tránh ẩm mốc, tránh ánh sáng. Bảo quản dung dịch nhỏ mắt ở 2 - 8 °C. Đậy chặt lọ thuốc sau mỗi lần dùng. Không dùng ống nhỏ giọt bị mất màu hoặc có các hạt bám bên trong. Thuốc đã pha được dùng trong vòng 15 ngày.

Quá liều và xử trí

Chưa có dữ liệu. Thuốc nhỏ mắt 1% không gây hấp thu toàn thân.

TRIHEXYPHENIDYL

Tên chung quốc tế: Trihexyphenidyl hydrochloride.

Mã ATC: N04AA01.

Loại thuốc: Thuốc kháng muscarin, thuốc chống loạn động, điều trị Parkinson.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 2 mg, 5 mg;

Viên nang 5 mg;

Cồn ngọt 2 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Trihexyphenidyl là một amin bậc 3 tổng hợp, kháng muscarin, điều trị hội chứng Parkinson. Như các thuốc kháng muscarin khác, trihexyphenidyl có tác dụng ức chế hệ thần kinh đối giao cảm ngoại vi kiểu atropin, kể cả cơ trơn. Trihexyphenidyl có tác dụng trực tiếp chống co thắt cơ trơn, giãn đồng tử nhẹ, giảm tiết nước bọt và ức chế thần kinh phế vị của tim. Cơ chế chính xác của trihexyphenidyl trong hội chứng Parkinson chưa được rõ, có thể do phong bế các xung ly tâm và ức chế trung tâm vận động ở não. Với liều thấp, thuốc ức chế TKTW nhưng với liều cao lại kích thích giống như dấu hiệu của ngộ độc atropin. So với levodopa, trihexyphenidyl kém hiệu quả và lại độc hơn. Hiện nay thuốc này ít được dùng để điều trị bệnh Parkinson, mà chỉ dùng để phụ trợ cho levodopa, tuy thuốc có thể dùng làm giảm chứng run và giảm tiết nước bọt. Dùng dài ngày, trihexyphenidyl không ảnh hưởng đáng kể đến huyết áp, hô hấp, gan, thận và tủy xương.

Trihexyphenidyl được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Tác dụng bắt đầu sau 1 giờ, cao nhất trong 2 - 3 giờ và kéo dài 6 - 12 giờ. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi. Nửa đời

thải trừ của trihexyphenidyl thay đổi tuỳ theo phương pháp xét nghiệm. Với phương pháp xét nghiệm miễn dịch phóng xạ, nửa đời thải trừ pha đầu là 5,33 giờ, pha cuối là 32,7 giờ.

Chỉ định

Điều trị hỗ trợ hội chứng Parkinson (các thể do xơ cứng mạch, sau viêm não hoặc không rõ nguyên nhân).

Làm giảm hội chứng ngoại tháp do thuốc như thioxanthen, phenothiazin, butyrophenon nhưng không hiệu quả với các loạn động muộn.

Chống chỉ định

Trihexylphenidyl có thể có những chống chỉ định giống các thuốc kháng muscarin, trong các trường hợp sau: Loạn động muộn, nhược cơ, glôcôm góc đóng hay góc hẹp (tăng nhãn áp và thúc đẩy cơn cấp), trẻ em trong môi trường nhiệt độ cao.

Thận trọng

Người cao tuổi và trẻ em dễ nhạy cảm với các ADR của thuốc.

Thận trọng khi trời nóng và khi vận động.

Thận trọng với người bệnh tim đập nhanh, phì đại tuyến tiền liệt, glôcôm góc mở, bí đái.

Kiểm tra thường xuyên nhãn áp và đánh giá soi góc tiền phòng định kỳ.

Thời kỳ mang thai

Còn ít kinh nghiệm lâm sàng dùng thuốc cho phụ nữ có thai, chưa ghi nhận được tác dụng có hại. Sử dụng thận trọng cho người mang thai, chỉ nên dùng khi lợi ích lớn hơn nguy cơ có hại.

Thời kỳ cho con bú

Tránh dùng trihexyphenidyl khi cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR chủ yếu là tác dụng kháng acetylcholin quá mức.

Thường gặp, ADR > 1/100

Mắt: Nhìn mờ do tác dụng kháng acetylcholin.

Miệng: Khô.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi.

Tuần hoàn: Nhịp tim nhanh.

Tiêu hóa: Buồn nôn, táo bón, nôn, tắc ruột.

TKTW: Lú lẫn, lo âu, ảo giác, hoa mắt, chóng mặt, buồn ngủ, nhức đầu (đặc biệt ở người cao tuổi, bệnh nhân tổn thương não và người sa sút trí tuệ).

Tiết niệu: Bí tiểu.

Mắt: Giảm tiết nước mắt, tăng nhãn áp, nhìn mờ, giãn đồng tử.

Miệng: Khô họng.

Da: Phát ban.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nguy cơ phản ứng tâm thần dưới dạng lú lẫn rất phổ biến ở người bệnh cao tuổi khi bắt đầu hoặc đã rõ ràng có sa sút trí tuệ. Do đó phải hết sức thận trọng điều trị nhóm người bệnh này. Khô mắt là một biến chứng có thể gây nhiều vấn đề quan trọng đối với người bệnh dùng kính tiếp xúc trực tiếp. Khô miệng có thể gây sâu răng.

Liều lượng và cách dùng

Trihexyphenidyl thường dùng uống, ngày 3 lần vào bữa ăn, nếu cần thêm một liều thứ 4 vào lúc đi ngủ. Nếu gây khô miệng quá, nên dùng trước bữa ăn hoặc ngậm kẹo bạc hà, kẹo cao su không đường hoặc nước. Cũng có thể dùng kèm thêm loại thuốc thay thế nước bọt. Liều dùng trihexyphenidyl phải được điều chỉnh cẩn thận theo đáp ứng của từng người bệnh, đặc biệt người trên 60 tuổi.

Hội chứng Parkinson:

Ngày đầu uống 1 mg, sau đó cách 3 - 5 ngày tăng 2 mg cho tới khi đạt 6 - 10 mg mỗi ngày. Người bệnh có hội chứng Parkinson sau viêm não có thể dùng tới 12 - 15 mg/ngày (có thể tới 20 mg/ngày).

Người cao tuổi:

Chỉ nên sử dụng trihexyphenidyl kết hợp với carbidopa để điều trị Parkinson cho người cao tuổi, liều duy trì 2 - 6 mg/ngày, chia làm các liều nhỏ.

Trẻ em: Từ 3 tháng - 18 tuổi, khởi đầu uống 1 - 2 mg/ngày, chia làm các liều nhỏ để uống, sau đó cách 3 - 7 ngày tăng 1 mg tuỳ theo đáp ứng và biểu hiện của ADR; liều tối đa 2 mg/kg/ngày.

Rối loạn ngoại tháp do thuốc chống loạn thần:

Uống 5 - 15 mg/ngày. Liều đầu tiên 1 mg đã có thể kiểm chế được một số phản ứng, song nếu biểu hiện ngoại tháp không kiểm soát được trong vòng vài giờ thì cần tăng liều để đạt yêu cầu. Cũng có thể điều chỉnh bằng cách giảm liều của thuốc đã gây ra các phản ứng này, sau đó điều chỉnh liều của cả 2 thuốc. Khi đã kiểm soát được các rối loạn này trong nhiều ngày, có thể ngừng dùng hoặc giảm liều trihexyphenidyl.

Nếu dùng phối hợp với levodopa, liều của 2 thuốc phải giảm và điều chỉnh cho phù hợp với đáp ứng và dung nạp thuốc của từng người bệnh. Thông thường với liều 3 - 6 mg trihexyphenydyl/ngày là đủ tác dụng.

Khi trihexyphenidyl được dùng thay thế toàn bộ hoặc một phần thuốc kháng muscarin khác, liều trihexyphenidyl cần tăng dần, trong khi đó thuốc kia cần giảm dần.

Tương tác thuốc

Trihexyphenidyl làm giảm tác dụng của phenothiazin.

Dùng với amantadin có thể làm tăng tác dụng kháng acetylcholin lên TKTW.

Trihexyphenidyl làm giảm hấp thu digoxin khi uống viên digoxin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở 15 - 30 °C, tránh làm đông băng. Dạng cồn ngọt bảo quản ở 20 - 25 °C.

Tương kỵ

Trihexyphenidyl tương kỵ với các tác nhân oxy hóa.

Quá liều và xử trí

Nếu uống quá liều phải gây nôn, rửa dạ dày và có thể dùng diazepam để kiểm soát các kích động quá mức và co giật.

Thông tin qui chế

Trihexyphenidyl hydroclorid có trong Danh mục các thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Apo-Trihex; Danapha-Trihex 2; Fudsolu.

TRIMETAZIDIN

Tên chung quốc tế: Trimetazidine.

Mã ATC: C01EB15.

Loại thuốc: Thuốc chống đau thắt ngực/Chống thiếu máu cơ tim cục bộ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao phim 20 mg.

Dung dịch uống đếm giọt 20 mg/ml, chai 60 ml.

Viên nén bao phim giải phóng kéo dài (MR) 35 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Trimetazidin ức chế quá trình beta oxy hóa các acid béo bằng cách ức chế các enzym 3-ketoacyl-CoA thiolase chuỗi dài ở tế bào thiếu máu cục bộ, năng lượng thu được trong quá trình oxy hóa glucose cần tiêu thụ oxy ít hơn so với quá trình beta oxy hóa. Việc thúc đẩy oxy hóa glucose sẽ giúp tối ưu các quá trình năng lượng tế bào, do

đó duy trì được chuyển hóa năng lượng thích hợp trong thời gian thiếu máu.

Ở những bệnh nhân thiếu máu cơ tim cục bộ, trimetazidin hoạt động như một chất chuyển hóa, giúp bảo tồn mức năng lượng phosphat cao nội bào trong tế bào cơ tim. Trimetazidin có tác dụng chống thiếu máu cơ tim cục bộ nhưng không ảnh hưởng đến huyết động.

Dược động học:

Trimetazidin khi uống được hấp thu rất nhanh và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương 2 giờ sau khi uống. Nồng độ tối đa của thuốc trong huyết tương, sau khi dùng một liều duy nhất trimetazidin 20 mg, đạt khoảng 55 nanogam/ml. Trạng thái cân bằng của thuốc trong máu đạt được vào khoảng từ 24 - 36 giờ sau khi nhắc lại một liều và rất ổn định trong thời gian điều trị. Với thể tích phân bố 4,8 lít/kg cho thấy mức độ khuếch tán tốt của thuốc đến các mô. Tỉ lệ gắn protein thấp, giá trị đo được *in vitro* là 16%. Nửa đời thải trừ của trimetazidin là 6 giờ. Thuốc được đào thải chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng chưa chuyển hóa.

Chỉ định

Dùng cho người lớn trong liệu pháp bổ sung/hỗ trợ vào biện pháp trị liệu hiện có để điều trị triệu chứng ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định không được kiểm soát đầy đủ hoặc bệnh nhân không dung nạp với các biện pháp điều trị đau thắt ngực khác.

Chống chỉ định

Quá mẫn đối với trimetazidin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân Parkinson, có triệu chứng Parkinson, run, hội chứng chân không nghỉ và các rối loạn vận động có liên quan khác.

Suy thận nặng (Cl_{cr} < 30 ml/phút).

Thận trọng

Trimetazidin có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm triệu chứng của bệnh Parkinson (run, vận động chậm và khó khăn, tăng trương lực cơ). Do đó bệnh nhân, nhất là bệnh nhân cao tuổi, cần được kiểm tra và theo dõi thường xuyên. Trong các trường hợp nghi ngờ, bệnh nhân cần được đưa đến các bác sĩ chuyên khoa thần kinh để được kiểm tra thích hợp.

Khi gặp phải các rối loạn vận động như triệu chứng Parkinson, hội chứng chân bứt rứt, dáng đi không vững cần ngay lập tức ngừng sử dụng trimetazidin.

Các trường hợp này ít xảy ra và thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Phần lớn bệnh nhân hồi phục sau khi ngừng thuốc khoảng 4 tháng. Nếu các triệu chứng Parkinson tiếp tục xảy ra quá 4 tháng sau khi dừng thuốc, cần tham vấn các bác sĩ chuyên khoa thần kinh.

Có thể gặp biểu hiện ngã, dáng đi không vững hoặc tụt huyết áp, đặc biệt ở các bệnh nhân đang dùng các thuốc điều trị tăng huyết áp (xem thêm phần Tác dụng không mong muốn).

Trimetazidin có thể gây các triệu chứng như chóng mặt, lơ mơ, do vậy có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy. Do đó, không nên dùng cho những đối tượng này.

Cần thận trọng khi kê đơn trimetazidin cho đối tượng bệnh nhân có mức độ nhạy cảm cao như bệnh nhân suy thận mức độ trung bình, bệnh nhân trên 75 tuổi (xem thêm phần Liều lượng và cách dùng).

Trimetazidin không được khuyến khích dùng cho phụ nữ mang thai hay cho con bú (xem phần Thời kỳ mang thai và cho con bú).

Thời kỳ mang thai

Những kết quả nghiên cứu trên động vật chưa khẳng định chắc chắn có hay không tác dụng gây quái thai của trimetazidin.

Chưa có đủ bằng chứng lâm sàng để loại trừ nguy cơ gây dị tật thai nhi.

Tốt nhất không dùng trimetazidin trong khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có bằng chứng về sự có mặt của trimetazidin trong sữa mẹ, do đó lựa chọn tốt nhất là không nên cho con bú trong suốt thời gian điều trị bằng trimetazidin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Chóng mặt, đau đầu

Tiêu hóa: Đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, nôn.

Toàn thân: Suy nhược.

Ngoài da: Mẩn ngứa, mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Các rối loạn trên hệ tim mạch: Đánh trống ngực, ngoại tâm thu, hồi hộp, tim đập nhanh. Hạ huyết áp động mạch, tụt huyết áp tư thế có thể dẫn đến khó chịu, chóng mặt hoặc ngã, đặc biệt ở các bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc chống tăng huyết áp, đỏ bừng mặt.

Không rõ tần suất ADR:

Triệu chứng Parkinson (run, vận động chậm và khó khăn, tăng trương lực cơ), dáng đi không vững, hội chứng chân không nghỉ, các rối loạn vận động có liên quan khác, thường có thể hồi phục sau khi dừng thuốc.

Rối loạn giấc ngủ (mất ngủ, lơ mơ).

Táo bón.

Ngoại ban mưng mủ toàn thân cấp tính, phù mạch.

Mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu.

Viêm gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Uống thuốc vào bữa ăn.

Liều lượng và cách dùng

Dạng viên bao phim 20 mg: Uống 1 viên/lần x 3 lần/ngày, uống cùng bữa ăn.

Dạng dung dịch uống đếm giọt 20 mg/ml: Uống 20 giọt/lần (1 ml/lần) × 3 lần/ngày, uống cùng bữa ăn.

Dạng viên nén bao phim giải phóng kéo dài 35 mg, uống 1 viên/lần vào buổi sáng và buổi tối, uống cùng bữa ăn.

Bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (Cl_{cr} từ 30 - 60 ml/phút):

Dạng viên 20 mg hoặc dung dịch uống đếm giọt: Liều dùng khuyến cáo là 1 viên 20 mg/lần hoặc 1 ml (20 giọt) dung dịch uống đếm giọt/lần × 2 lần/ngày, sáng và tối, dùng cùng bữa ăn.

Với dạng viên 35 mg: Liều dùng khuyến cáo là 1 viên 35 mg dùng buổi sáng, cùng bữa ăn.

Bệnh nhân cao tuổi: Bệnh nhân cao tuổi có thể có mức độ nhạy cảm trimetazidin cao hơn bình thường do sự suy giảm chức năng thận theo tuổi tác. Cần thận trọng khi tính toán liều dùng đối với bệnh nhân cao tuổi (xem thêm phần Chống chỉ định và phần Thận trọng).

Trẻ em: Mức độ an toàn và hiệu quả của trimetazidin đối với bệnh nhân dưới 18 tuổi chưa được đánh giá. Hiện không có dữ liệu trên đối tượng bệnh nhân này.

Tương tác thuốc

Hiện nay chưa thấy có tương tác với thuốc nào. Trimetazidin không phải là một thuốc gây cảm ứng cũng như không phải là một thuốc gây ức chế enzym chuyển hóa thuốc ở gan và như vậy có nhiều khả năng trimetazidin không tương tác với nhiều thuốc chuyển hóa ở gan.

Dù sao vẫn cần thận trọng theo dõi khi phối hợp với một thuốc khác.

Độ ổn định và bảo quản

Dạng viên bao đóng trong lọ kín, bảo quản dưới 30 °C ở nơi khô ráo.

Dạng sirô: Sau khi đã mở nắp, bảo quản tối đa được 30 ngày.

Thông tin qui chế

Trimetazidin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Anpectrivas tab.; Antavas; Antricar; Bostarel 20; Bustidin 20; Cadivastal; Cardimax-20; Carvisan-MR; Chorsamine-20; Cophatazel; Deltagard 20; Eftifarene; Feelnor; Glotaren 20; Hanatrizidine; Hataszel; Hismedan; Lusazym; Medirel; Meditazen; Metazecdine; Metazrel; Metazydyna; Miazidin; Neotazin; Neotazin MR; Neotazin MR; Opecartrim; Predu XL; Pukas; Quidonan; Ramogard 20; Tipharel; Triamed; Triptazidin; Trisova; Tritasdine; Trizad; Vacolaren; Valmarrine; Vamtrel; Vartel; Vashasan 20; Vaslasell; Vasogard 20; Vasomet-20; Vaspycar MR; Vasranta; Vastarel; Vastazidin; Vastec; Vastrim; Vatalizel; Vatzatel; Vikasfaren 20; Vosfarel - Domesco; Zidimet; Bustidin MR; Becotarel; Raterel; Vaspycar.

TRIMETHOPRIM

Tên chung quốc tế: Trimethoprim.

Mã ATC: J01EA01.

Loại thuốc: Kháng khuẩn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 100 mg; 200 mg.

Dung dịch uống: 50 mg/ml.

Thuốc tiêm: 20 mg/ml (dưới dạng lactat).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Trimethoprim là một diaminopyrimidin kháng khuẩn. Trimethoprim có tác dụng kìm khuẩn hoặc diệt khuẩn tùy thuộc vào điều kiện phát triển của vi khuẩn, thí dụ, mủ có thể làm giảm hoạt tính của trimethoprim vì sự có mặt của thymin và thymidin.

Trimethoprim là chất ức chế enzym dihydrofolat-reductase. Ái lực của thuốc đối với enzym này của vi khuẩn mạnh hơn nhiều của người. Vì vậy, thuốc ức chế sự biến đổi acid dihydrofolic của vi khuẩn thành acid tetrahydrofolic, là chất cần thiết cho quá trình sinh tổng hợp của acid amino, purin, thymidin, DNA thiết yếu.

Phổ tác dụng: Trimethoprim có tác dụng với nhiều loại vi khuẩn Gram âm và Gram dương hiếu khí và một số loài động vật nguyên sinh.

Gram dương: Các chủng Gram dương nhạy cảm gồm: Cầu khuẩn *Staphylococcus aureus,* liên cầu khuẩn *Streptococcus pyogenes, Str. pneumoniae* và *viridans streptococci.* Đối với cầu khuẩn ruột, độ nhạy cảm của thuốc bị giảm khi có mặt của folat. Một số loài nhạy cảm khác như *Listeria, Corynebacterium diphtheria* và Gram dương *bacilli*.

Gram âm: Trong số các vi khuẩn Gram âm, phần lớn vi khuẩn đường ruột nhạy cảm với thuốc. Một số chủng nhạy cảm vừa gồm: *Citrobacter, Enterobacter, Escherichia coli, Hafnia, Klebsiella, Proteus mirabilis, Providencia, Salmonella,* ít nhạy cảm với *Serratia, Shigella* và *Yersinia.* Một số chủng nhạy cảm khác gồm *Legionella, Vibrio, Haemophilus influenzae* và *H. ducreyi.*

Kháng thuốc: Vi khuẩn kháng trimethoprim có thể do nhiều cơ chế. Trong lâm sàng, kháng thuốc thường do các dihydrofolat reductase kháng trimethoprim thông qua plasmid: Các gen như vậy có thể sát nhập vào thể nhiễm sắc thông qua transposon. Kháng thuốc cũng có thể do sản xuất quá mức dihydrofolat reductase, thay đổi tính thấm của tế bào vi khuẩn, hoặc do các chủng đột biến bản chất kháng trimethoprim vì chúng phụ thuộc vào thymin và thymidin ngoại sinh để phát triển. Mặc dù lo ngại vi khuẩn kháng thuốc nhanh khi dùng trimethoprim đơn độc, nhưng chưa được chứng minh rõ ràng. Các chủng vi khuẩn kỵ khí thường kháng thuốc ở các mức độ khác nhau như *Brucella, Neisseria* và *Norcadia*. *Mycobacterium tuberculosis* kháng thuốc nhưng *M. marinum* không kháng. *Pseudomonas aeruginosae, Chlamydiaceae, Mycoplasma* spp., *Rickettsia* spp. và xoắn khuẩn cũng kháng.

Trimethoprim cũng có một số tác dụng với *Pneumocystis jirovecii* và một số động vật nguyên sinh như *Naegleria, Plasmodium* và *Toxoplasma.*

Trimethoprim có thể dùng đơn độc để điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp, viêm tiền liệt tuyến, lỵ *Shigella,* nhiễm *Salmonella* đặc biệt là đối với phòng và điều trị nhiễm khuẩn đường niệu.

Trimethoprim có tác dụng hiệp đồng mạnh với các sufonamid vì cơ chế tác dụng có tính chất bổ xung lẫn nhau, tác động đến các giai đoạn khác nhau trong chuyển hóa folat, vì vậy thuốc có thể dùng phối hợp với các sulfonamide (xem Co-trimoxazol hay trimethoprim - sulfamethoxazol). Trong một vài trường hợp, dùng riêng tốt hơn phối hợp, thí dụ như đợt cấp của viêm phế quản mạn tính, trimethoprim khuyếch tán tốt vào trong màng nhày phế quản bị viêm, nhưng vẫn có tác dụng tốt, trong khi sulfamethoxazol chỉ ở trong máu, không tới được nơi nhiễm khuẩn. Điều đó dẫn đến kết luận là, điều trị viêm phế quản mạn đợt cấp, chỉ cần dùng riêng trimethoprim. Một mặt vẫn có tác dụng, mặt khác làm giảm đáng kể tác dụng có hại của sulfamethoxazol.

Dược động học

Trimethoprim được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh trong máu đạt được sau 1 - 4 giờ là 1 microgam/ml sau khi uống liều 100 mg. Thuốc gắn với protein huyết tương khoảng 45%. Trimethoprim phân bố trong nhiều mô và các dịch gồm thận, gan, phổi, dịch phế quản, nước bọt, thủy dịch ở mắt, tuyến tiền liệt và dịch âm đạo. Thuốc đi qua hàng rào nhau thai và có trong sữa mẹ. Nửa đời của thuốc là 8 - 10 giờ ở người lớn và ít hơn ở trẻ em, kéo dài hơn trong suy thận và ở trẻ sơ sinh. Trimethoprim đào thải chủ yếu qua thận thông qua lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận, chủ yếu dưới dạng không đổi. Khoảng 40 - 60% liều được đào thải qua thận trong 24 giờ. Trimethoprim có thể bị loại khỏi máu qua lọc máu.

Chỉ định

Đợt cấp của viêm phế quản mạn.

Dự phòng lâu dài nhiễm khuẩn tiết niệu tái phát.

Nhiễm khuẩn tiết niệu dưới cấp tính do vi khuẩn nhạy cảm với trimethoprim.

Viêm tai giữa cấp do các chủng nhạy cảm với thuốc. Không chỉ định điều trị kéo dài hoặc uống dự phòng.

Viêm phổi do *Pneumocystis carinii* (phối hợp với sulfamethoxazol hoặc với dapson).

Chống chỉ định

Suy gan nặng, suy thận nặng, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ do thiếu acid folic. Quá mẫn với trimethoprim hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Một số nhà sản xuất khuyến cáo không được dùng cho người có độ thanh thải creatinin dưới 15 ml/phút.

Thận trọng

Không nên dùng cho bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với thuốc, nên dừng thuốc ngay nếu thấy các vết mẩn ngứa ở da.

Theo dõi cẩn thận đối với người bị bệnh thận, để đề phòng tích lũy và ngộ độc.

Không nên dùng cho người bị bệnh thận nặng trừ khi nồng độ thuốc trong máu được kiểm soát.

Nên thận trọng khi sử dụng cho người bị bệnh gan nặng vì sự hấp thu và chuyển hóa thuốc bị thay đổi.

Nên kiểm tra định kỳ công thức máu trong đợt điều trị trimethoprim dài ngày. Phải đến ngay cơ sở y tế nếu có các dấu hiệu như sốt, ho, nổi mẩn, loét miệng, phát ban xuất huyết, bầm tím hoặc chảy máu.
Không nên dùng cho người bị rối loạn huyết học nặng.
Suy thận, người cao tuổi, nên chú ý giảm liều.
Cần chú ý đối với người bị thiếu hụt hoặc có thể bị thiếu hụt folat đặc biệt là điều trị kéo dài với liều cao.
Trimethoprim có thể gây trở ngại các phép thử chẩn đoán như định lượng methotrexat trong huyết thanh, phản ứng Jaffe' đối với creatinin.
Chưa có bằng chứng về sự an toàn đối với trẻ sơ sinh dưới 2 tháng tuổi.
Chưa có bằng chứng về hiệu quả điều trị viêm tai giữa ở trẻ sơ sinh dưới 6 tháng tuổi.

Thời kỳ mang thai

Thí nghiệm trên động vật với liều cao, trimethoprim có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa acid folic và gây quái thai trong giai đoạn hình thành các cơ quan. Bởi vậy, trimethoprim chỉ dùng trong những chỉ định rất nghiêm ngặt cho người mang thai và điều quan trọng là kiểm tra tình trạng acid folic và bổ sung acid folic cho người mẹ. Tốt nhất là tránh dùng.

Thời kỳ cho con bú

Trimethoprim phân bố vào trong sữa. Trimethoprim gây cản trở chuyển hóa acid folic vì vậy phải thận trọng khi dùng cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phản ứng có hại xảy ra chủ yếu trên da, đường tiêu hóa và thường gặp khi dùng liều cao, kéo dài.
Thường gặp, ADR > 1/100
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, viêm lưỡi.
Da: Ngứa, phát ban, viêm lưỡi.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Toàn thân: Đau đầu, mờ mắt, chóng mặt.
Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu.
Tiêu hóa: Chán ăn, ỉa chảy.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Gan: Tăng men gan, tăng transaminase, vàng da, ứ mật, suy gan hoại tử.
Toàn thân: Sốt, phản ứng phản vệ, phù mạch và bệnh huyết thanh.
Tiết niệu - sinh dục: Tăng BUN, tăng creatinin và urê huyết thanh.
Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả, viêm miệng.
Thận: Tăng BUN và creatinin huyết thanh.
Máu: Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết, mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu.
TKTW: Viêm màng não vô khuẩn, trầm cảm, sốt.
Da: Bong tróc da, Hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, nhạy cảm ánh sáng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc nếu có biểu hiện ngoại ban, vì có thể dẫn đến hội chứng Stevens-Johnson.
Dừng ngay thuốc nếu có dấu hiệu thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ và suy tủy. Nên dùng acid folinic hoặc calci folinat 5 - 15 mg/ngày để phục hồi công thức máu bình thường.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc uống:
Trẻ nhỏ > 6 tháng tuổi và trẻ em: Viêm tai giữa cấp: 10 mg/kg/ngày, chia 2 lần, dùng 10 ngày.
Trẻ nhỏ và trẻ em < 12 tuổi: Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: 4 - 6 mg/kg/ngày, chia 2 lần, dùng 10 ngày.
Trẻ em ≥ 12 tuổi và người lớn: Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: Uống 100 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 10 ngày hoặc 200 mg/lần/ngày, trong 10 ngày.
Dự phòng nhiễm khuẩn đường tiết niệu: 100 mg/ngày, ngày 1 lần.
Viêm phổi do *Pneumocystis carinii*: 20 mg/kg/ngày, chia 4 lần. Phối hợp với dapson 100 mg/lần/ngày trong 21 ngày.
Viêm phế quản mạn tính đợt cấp ở người lớn: Uống 100 mg/lần, cách nhau 12 giờ hoặc 200 mg/lần, cách nhau 24 giờ. Uống trong 10 ngày. Điều trị có thể phải kéo dài hơn (4 - 16 tuần) đối với viêm tuyến tiền liệt.
Thuốc tiêm: Tiêm tĩnh mạch hoặc truyền nhỏ giọt dưới dạng lactat, liều được tính theo dạng base.
Người lớn: 150 - 250 mg/lần, 2 lần/ngày (cách nhau 12 giờ).
Trẻ em: Liều bằng liều thuốc uống (8 mg/kg/ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần).
Người lớn suy thận liều dùng như sau:
Cl_{cr} > 30 ml/phút, xem liều thường dùng cho người lớn;
Cl_{cr}: 15 - 30 ml/phút, 50% liều thường dùng;
Cl_{cr} < 15 ml/phút, không khuyến cáo dùng.

Tương tác thuốc

Sử dụng đồng thời trimethoprim và phenytoin làm tăng nửa đời sinh học của phenytoin lên 50% và giảm 30% độ thanh thải của phenytoin do trimethoprim ức chế chuyển hóa phenytoin ở gan. Khi dùng trimethoprim đồng thời với phenytoin phải theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu nhiễm độc phenytoin và giảm liều phenytoin nếu cần.
Nguy cơ ngộ độc thận tăng khi sử dụng đồng thời trimethoprim và ciclosporin.
Các chất đối kháng folat như methotrexat, pyrimethamin khi sử dụng đồng thời với trimethoprim có thể làm tăng tỷ lệ bị thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.
Tránh dùng đồng thời trimethoprim với BCG, dofetilid.
Trimethoprim có thể làm tăng tác dụng của: Chất ức chế ACE, amantadin, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II, thuốc chống đái tháo đường, azathioprin, carvedilol, dapson, dofetilid, eplerenon, fosphenytoin, lamivudin, memantin, mercaptopurin, methotrexat, phenytoin, pralatrexat, procainamid, repaglinid, spironolacton, vareniclin.
Tác dụng của trimethoprim có thể tăng bởi: Amantadin, conivaptan, dapson, memantin.
Trimethoprim có thể làm giảm tác dụng của BCG, vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén và dung dịch ở 15 - 25 °C. Tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Trimethoprim tiêm (có chứa lactat) không được trộn lẫn với các dung dịch kháng khuẩn khác bao gồm cả sulfonamid do tương kỵ. Dung dịch tiêm trimethoprim không được pha loãng trong dung dịch có chứa clorid do nguy cơ kết tủa trimethoprim hydroclorid, nhưng có thể pha loãng với dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch natri lactat.

Quá liều và xử trí

Ngộ độc cấp: Các dấu hiệu quá liều cấp với trimethoprim có thể xuất hiện sau khi uống từ 1 g trở lên. Có biểu hiện buồn nôn, nôn, đau đầu, chóng mặt, lú lẫn, trầm cảm, suy giảm tủy xương.
Xử trí: Rửa dạ dày. Acid hóa nước tiểu để tăng đào thải trimethoprim. Thẩm phân máu có hiệu quả khá (thẩm phân màng bụng không hiệu quả).
Ngộ độc mạn: Thường xảy ra khi điều trị liều cao, hoặc kéo dài với dấu hiệu: Suy tủy (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ).
Xử trí: Ngừng dùng trimethoprim. Tiêm tĩnh mạch leucovorin 3 - 6 mg mỗi ngày, trong 5 - 7 ngày, để hồi phục lại chức năng tạo máu bình thường.

Thông tin qui chế

Trimethoprim có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

TRIPROLIDIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Triprolidine hydrochloride.

Mã ATC: R06AX07.

Loại thuốc: Kháng histamin thế hệ 1, chất đối kháng thụ thể H_1.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén triprolidin 2,5 mg hoặc viên triprolidin 2,5 mg + pseudoephedrin 60 mg.

Sirô triprolidin 0,25 mg/ml hoặc dạng sirô triprolidin 1,25 mg + pseudoephedrin 30 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Triprolidin hydroclorid, một dẫn chất của propylamin (alkylamin), là một thuốc kháng histamin thế hệ 1. Triprolidin ức chế tác dụng của histamin do ức chế thụ thể H_1, cũng có tác dụng gây buồn ngủ nhẹ và kháng muscarin. Thuốc được coi là tương đối ít gây an thần (ngủ) hơn các kháng histamin truyền thống dẫn xuất từ ethanolamin, phenothiazin và ethylendiamin. Triprolidin có nửa đời thải trừ và thời gian tác dụng ngắn hơn so với đa số các kháng histamin alkylamin khác.

Triprolidin được dùng theo đường uống để điều trị triệu chứng một số bệnh dị ứng và thường được phối hợp với một số thuốc khác để điều trị ho, cảm lạnh.

Ngoài ra triprolidin hydroclorid cũng được dùng bôi ngoài da, tuy nhiên có nguy cơ gây mẫn cảm.

Dược động học

Sau khi uống, thuốc được hấp thu tốt ở ống tiêu hóa. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu của thuốc. Thuốc được chuyển hóa ở gan. Tác dụng xuất hiện 15 - 60 phút sau khi uống thuốc và kéo dài từ 4 - 6 giờ. Một nửa liều uống được carboxyl hóa và được đào thải theo nước tiểu. Nửa đời của thuốc là 3 - 5 giờ hoặc hơn. Thuốc phân bố được vào sữa mẹ.

Chỉ định

Điều trị các triệu chứng của dị ứng như mày đay, viêm mũi dị ứng, ngứa. Triprolidin và pseudoephedrin hydroclorid thường được kết hợp để điều trị viêm mũi. Triprolidin cũng có mặt trong nhiều chế phẩm chữa triệu chứng ho và cảm lạnh.

Chống chỉ định

Dị ứng với triprolidin hoặc với bất cứ thành phần nào của chế phẩm.

Cơn hen cấp.

Glôcôm góc đóng.

Đang được điều trị bằng thuốc ức chế monoaminoxydase hoặc mới ngừng dùng thuốc này chưa được hai tuần (nếu dùng triprolidin phối hợp với pseudoephedrin).

Trẻ em dưới 4 tháng tuổi.

Thận trọng

Tình trạng buồn ngủ là vấn đề chủ yếu khi dùng thuốc. Cần thận trọng khi dùng cho người người điều khiển xe, vận hành máy…

Người bị suy gan nặng hoặc uống rượu khi dùng thuốc sẽ làm tăng nguy cơ gây buồn ngủ.

Cần thận trọng khi dùng triprolidin cho người bị suy thận và phải giảm liều.

Do có tác dụng kháng muscarin nên cần phải thận trọng khi dùng cho người bị phì đại tuyến tiền liệt, bí tiểu tiện, hẹp môn vị tá tràng.

Cần thận trọng khi dùng thuốc cho người bị động kinh do đôi khi gây co giật.

Trẻ nhỏ và người trên 60 tuổi dễ bị các tác dụng phụ của thuốc (ức chế TKTW và hạ huyết áp) và các triệu chứng thường nặng hơn nên khi dùng phải thận trọng.

Cần thận trọng khi dùng dạng phối hợp triprolidin với pseudoephedrin cho người tăng huyết áp, có bệnh tim, cường giáp, đái tháo đường, gây mê bằng thuốc gây mê halogen bay hơi.

Phải ngừng uống triprolidin 4 ngày trước khi làm phản ứng dị ứng bì.

Thời kỳ mang thai

Không thấy có dị dạng thai hoặc độc lên thai ở một số phụ nữ mang thai dùng triprolidin. Tuy nhiên dữ liệu về tác dụng của thuốc trên phụ nữ mang thai còn ít, chưa đủ để kết luận.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc được bài tiết qua sữa mẹ. Chưa có số liệu ghi nhận có ADR đến trẻ bú mẹ khi người mẹ đang cho con bú dùng triprolidin hydroclorid. Có thể dùng thuốc cho mẹ trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Buồn ngủ, chóng mặt, mệt mỏi, phối hợp kém.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Mắt: Nhìn mờ.

Tiết niệu: Bí tiểu tiện, tiểu tiện ít.

Tiêu hóa: Khô miệng, mũi, họng.

Toàn thân: Cảm giác tức ngực, đau đầu.

Các tác dụng này là do tác dụng kháng muscarinic của thuốc.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết.

Huyết áp: Tụt huyết áp tư thế.

Thính giác: Ù tai.

Toàn thân: Phản ứng dị ứng và miễn dịch chéo với các thuốc khác.

Hệ TKTW: Hưng cảm, bị kích thích, nhất là ở trẻ nhỏ gây mất ngủ, quấy khóc, tim nhanh, run đầu chi, co giật. Làm xuất hiện cơn động kinh ở người có tổn thương khu trú trên vỏ não.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Uống nhiều nước hoặc ngậm đá, ngậm kẹo, để làm giảm khô miệng. Cà phê hoặc chè làm giảm chứng buồn ngủ.

Ngừng thuốc hoặc thay bằng các thuốc kháng histamin thế hệ 2 nếu các triệu chứng nặng và kéo dài.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Phải uống thuốc lúc no để giảm kích thích lên ống tiêu hóa.

Liều dùng:

Liều dùng tùy thuộc vào đáp ứng và dung nạp của người bệnh và nên hỏi ý kiến thầy thuốc khi dùng cho trẻ từ 4 tháng tuổi - 6 tuổi.

Liều dùng thông thường như sau:

Người lớn và trẻ trên 12 tuổi (dùng dạng viên nén): 2,5 mg, 4 - 6 giờ một lần; tối đa 10 mg/ngày.

Trẻ em 6 - 12 tuổi (dùng dạng sirô): 1,25 mg (1 thìa cà phê), 4 - 6 giờ một lần; tối đa 5 mg/ngày.

Trẻ em 4 - 6 tuổi (dùng dạng sirô): 0,938 mg (3/4 thìa cà phê), 4 - 6 giờ một lần; tối đa là 3,744 mg/ngày.

Trẻ em 2 - 4 tuổi (dùng dạng sirô): 0,625 mg (1/2 thìa cà phê), 4 - 6 giờ một lần; tối đa là 2,5 mg/ngày.

Trẻ em 4 tháng - 2 tuổi (dùng dạng sirô): 0,313 mg (1/4 thìa cà phê), 4 - 6 giờ một lần; tối đa là 1,25 mg/ngày (5 ml).

Khi dùng chế phẩm phối hợp triprolidin hydroclorid với thuốc khác (ví dụ với pseudoephedrin hydroclorid) liều dùng được tính như khi dùng triprolidin hydroclorid đơn độc.

Tương tác thuốc

Triprolidin cũng như các thuốc kháng histamin khác, đều làm tăng tác dụng của các thuốc ức chế hệ TKTW như rượu, các barbituric, thuốc ngủ, các opioid, các thuốc an thần và thuốc liệt thần kinh. Không dùng đồng thời các thuốc này với triprolidin.

Các thuốc ức chế monoaminoxydase (IMAO) có thể làm tăng tác dụng kháng muscarin của triprodilin và của thuốc kháng histamin khác.

Thuốc kháng histamin như triprolidin có tác dụng hiệp đồng với các thuốc kháng muscarin như atropin, thuốc chống trầm cảm ba vòng và các hợp chất tương tự.

5-HTP, GABA, lá Cỏ ban, melatonin, cây Nữ lang làm tăng tác dụng gây ngủ của triprolidin. Cần thận trọng khi dùng đồng thời các thuốc này.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ bao gói kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng trực tiếp. Không được để đông băng dạng sirô hoặc dung dịch.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Là các triệu chứng hệ TKTW bị ức chế hoặc bị kích thích, huyết áp hạ rất thấp, khó thở, co giật, mất ý thức, rất khô ở miệng, mũi, họng, sốt cao, co giật.

Xử trí: Ngừng dùng thuốc ngay. Nếu có thể: Gây nôn, uống than hoạt. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Triprolidin hydroclorid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

TROPICAMID

Tên chung quốc tế: Tropicamide.

Mã ATC: S01FA06.

Loại thuốc: Thuốc giãn đồng tử, kháng muscarin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch nhỏ mắt 0,5% (15 ml) và 1% (2 ml, 3 ml, 15 ml).

(Một số biệt dược có chứa chất bảo quản benzalkonium clorid 0,01%).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tropicamid là một amin bậc ba kháng muscarin tổng hợp có tác dụng tương tự atropin, cả ở trung tâm và ở ngoại biên, nhưng làm giãn đồng tử và liệt cơ mi nhanh hơn và ngắn hơn. Sau khi nhỏ thuốc vào mắt, tropicamid ức chế tác dụng của acetylcholin làm cơ co thắt đồng tử giãn ra, và cơ giãn đồng tử không bị đối kháng, nên đồng tử giãn rộng. Kích thích cholinergic (do acetylcholin) đối với cơ mi điều tiết của thủy tinh thể cũng bị chặn lại. Tác dụng kháng acetylcholin của tropicamid làm giãn đồng tử và liệt thể mi (liệt điều tiết). Nhưng khi có giãn đồng tử không nhất thiết là có đủ liệt thể mi. Giãn đồng tử tối đa xuất hiện 20 - 40 phút sau khi nhỏ thuốc và kéo dài 6 giờ; tác dụng liệt cơ mi xuất hiện tối đa sau 30 phút và thời gian tác dụng ngắn hơn. Khả năng điều tiết mắt hồi phục hoàn toàn trong vòng 6 giờ. Cả hai nồng độ 0,5% và 1% tropicamid đều làm giãn đồng tử, nhưng nồng độ 0,5% làm giãn đồng tử và chỉ làm liệt nhẹ thể mi.

Chỉ định

Làm giãn đồng tử tại chỗ trong một thời gian ngắn trước khi khám đáy mắt.

Làm liệt cơ mi trong một thời gian ngắn để thăm khám mắt (soi đáy mắt, đo khúc xạ).

Đối với trẻ em, không dùng để làm liệt cơ mi mà phải dùng một tác nhân mạnh hơn ví dụ như atropin.

Chống chỉ định

Glôcôm góc đóng hoặc góc tiền phòng hẹp.

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Không được dùng chế phẩm có chất bảo quản benzalkonium clorid khi người bệnh mang kính tiếp xúc mềm.

Thận trọng

Khi dùng cho người cao tuổi vì hay có glôcôm góc đóng (làm tăng nhãn áp) hoặc có phì đại tuyến tiền liệt (gây bí đái).

Khi dùng cho trẻ em hoặc người dễ nhạy cảm với các alcaloid của beladon do nguy cơ tăng độc tính toàn thân.

Khi dùng cho mắt bị viêm vì sung huyết làm tăng hấp thụ thuốc ở kết mạc.

Phải chờ khi mắt nhìn rõ mới được lái xe hoặc điều khiển máy móc.

Cần ấn vào ống dẫn lệ ít nhất 1 phút trong và sau khi tra thuốc để hạn chế sự hấp thu thuốc, gây độc.

Tropicamid có thể gây tăng nhãn áp.

Sử dụng thận trọng ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ vì thuốc có thể gây nên một số phản ứng rối loạn TKTW.

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ bằng chứng về tác dụng có hại của thuốc nhưng cũng chưa đủ tài liệu về an toàn, nên chỉ dùng khi thật cần.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết rõ thuốc có tiết vào sữa mẹ hay không. Nên sử dụng thận trọng ở người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tại chỗ: Tăng nhãn áp, chói, nhức mắt (do đồng tử giãn rộng).

Nếu tra thuốc kéo dài gây kích ứng tại chỗ, gây sung huyết, phù, viêm kết mạc.

Toàn thân: Khô miệng, đỏ bừng mặt, da khô.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Phát ban và trướng bụng ở trẻ em.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

(Thuộc vào loại dùng quá liều hoặc rất nhạy cảm với thuốc).

Nhịp tim chậm sau đó nhịp nhanh, kèm theo đánh trống ngực và loạn nhịp; rối loạn tâm thần, hành vi; trụy tim mạch.

Liều lượng và cách dùng

Giãn đồng tử để khám đáy mắt: 1 - 2 giọt dung dịch 0,5%, nhỏ 15 - 20 phút trước khi khám. Nhắc lại 30 phút 1 lần nếu cần thiết. Đối với người bệnh bị viêm mống mắt nặng, có thể dùng các dung dịch thuốc có nồng độ cao hơn.

Liệt thể mi để đo độ khúc xạ mắt: Để làm liệt thể mi hoàn toàn trong đo khúc xạ, nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch 1%, 5 phút sau nhắc lại. Khám trong vòng 30 phút kể từ lần nhỏ thuốc thứ 2. Nếu trong vòng 20 - 30 phút sau khi tra thuốc mà người bệnh chưa được thăm khám thì cần tra thêm 1 giọt thuốc để kéo dài tác dụng.

Tương tác thuốc

Tropicamid phối hợp với các thuốc kháng acetylcholin khác làm tăng tác dụng kháng cholinergic và tác dụng lên TKTW và ngoại biên. Hậu quả có thể rất nguy hiểm.

Tropicamid và các thuốc có tác dụng kháng muscarin khác như amantadin, một số thuốc kháng histamin, phenothiazin, thuốc ức chế MAO và thuốc chống trầm cảm ba vòng: Làm tăng tác dụng của tropicamid.

Tropicamid làm ảnh hưởng đến hấp thu của một số thuốc do làm giảm nhu động dạ dày.

Tropicamid có thể đối kháng với các tác dụng trong đường tiêu hóa của cisaprid, domperidon, metoclopramid.

Tropicamid và các thuốc giống giao cảm có thể làm giảm tác dụng của nhau.

Tropicamid có thể làm cản trở tác dụng giảm nhãn áp của các thuốc carbachol, pilocarpin hoặc thuốc nhỏ mắt ức chế cholinesterase.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở chỗ mát, tránh ánh sáng, tránh đông lạnh, trong lọ nút kín, nhiệt độ thích hợp từ 8 - 27 ^{o}C. Chỉ dùng trong vòng 1 tháng sau khi đã mở nắp.

Quá liều và xử trí

Ngộ độc toàn thân có thể xảy ra khi nhỏ mắt, nhất là ở trẻ em.

Triệu chứng: Đau đầu, tim đập nhanh, nóng hoặc đỏ bừng mặt, khô mồm, khô da (phát ban ở trẻ em), nhìn mờ, mạch nhanh và không đều, sốt, trướng bụng ở trẻ em, co giật, ảo giác, buồn ngủ bất thường, mất phối hợp thần kinh - cơ.

Xử trí: Nếu nhỏ mắt: Rửa mắt bằng nước. Nếu do uống nhầm, phải gây nôn hoặc rửa dạ dày. Điều trị triệu chứng, hỗ trợ. Ở trẻ em nên đắp khăn ẩm.

Thông tin qui chế

Tropicamid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Mydriacyl, Suntropicamet.

URÊ

Tên chung quốc tế: Carbamide (urea).

Mã ATC: B05BC02, D02AE01.

Loại thuốc: Thuốc da liễu, lợi tiểu thẩm thấu. Thuốc kích thích tử cung.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem bôi tại chỗ 10%, 20%, 39%, 40%, 50%.

Nước súc, rửa 10%, 40%, 50%.

Thuốc mỡ 10%, 20%.

Bột đông khô 40 g urê để pha dung dịch tiêm truyền.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Urê (carbamid) được dùng chủ yếu dưới dạng kem hay mỡ ở nồng độ thích hợp để làm mềm da và giúp cho da luôn giữ được độ ẩm nhất định. Cơ chế tác dụng của urê là làm gẫy các liên kết hydro bình thường của protein sừng, thông qua tác dụng hydrat hóa và tiêu keratin, thúc đẩy sự tróc vảy ở lớp sừng trong những trường hợp da bị sừng hóa và khô da (bệnh vẩy cá - ichthyosis, bệnh vẩy nến - psoriasis...). Urê cũng có tác dụng làm cho một số thuốc thấm qua da nhanh hơn (ví dụ, thuốc có thể làm tăng tốc độ hấp thu của hydrocortison lên gấp 2 lần so với bình thường). Chính vì vậy, người ta thường đưa thêm hydrocortison 1% vào trong thành phần của thuốc để làm tác nhân chống viêm da.

Urê (carbamid) đã từng được dùng dưới dạng dung dịch tiêm để làm thuốc lợi niệu theo cơ chế thẩm thấu, đầu tiên được sử dụng qua đường tĩnh mạch để làm giảm áp lực sọ não do phù não và giảm nhãn áp trong thiên đầu thống (glôcôm) cấp, song vì có nhiều tác dụng phụ nên cho tới nay không được dùng nữa mà thay thế bằng manitol.

Dung dịch urê 40 - 50% được dùng để tiêm vào buồng ối để kết thúc mang thai trong 3 tháng thứ 2 của thai kỳ, tác dụng này có thể do sự giải phóng prostaglandin từ tế bào màng rụng (decidual cells) bị phá hủy bởi dung dịch urê ưu trương. Dung dịch urê ưu trương cùng với dung dịch oxytocin truyền tĩnh mạch liên tục đủ để có cơn co tử cung đẩy thai ra và bong nhau thai, tuy nhiên có thể khoảng 30 - 40% bệnh nhân sảy thai không hoàn toàn với cách này.

Urê đánh dấu bằng carbon-13 (^{13}C) được dùng để chẩn đoán *in vivo* nhiễm khuẩn *Helicobacter pylori* dựa vào lượng ^{13}C-carbon dioxyd đo được trong hơi thở trước và sau khi uống một liều duy nhất ^{13}C-urê, bởi vì *H. pylori* sinh ra urease thủy phân urê thành amonia và carbon dioxyd, vì vậy tạo ra một lượng ^{13}C-carbon dioxyd thừa so với trước khi uống ^{13}C-urê. Thử nghiệm này không được thực hiện trong vòng 4 tuần đã điều trị bằng kháng sinh và trong vòng 2 tuần điều trị cùng các chất ức chế tiết dịch vị.

Dược động học

Urê được hấp thu rất nhanh qua ống tiêu hóa, nhưng đồng thời cũng gây kích ứng dạ dày - ruột. Urê bị thủy phân tạo amoniac và carbon dioxyd rồi lại được tái tổng hợp thành urê. Urê được phân bố vào các dịch ngoài và trong tế bào, bao gồm bạch huyết (lympho), mật, dịch não tủy và máu; urê qua được hàng rào nhau thai và thấm vào mắt.

Sau khi đưa vào buồng ối dung dịch urê 40 - 50%, khoảng 10% thuốc được khuếch tán nhanh vào máu người mẹ. Thuốc phân bố vào dịch nội và ngoại bào của tế bào bạch huyết, vào mật, dịch não tủy tương đương nồng độ thuốc trong máu, nồng độ BUN tối đa là 33 - 38 mg/ml đạt được trong vòng 4 giờ, nhưng nồng độ BUN trở lại bình thường sau 24 giờ.

Urê được bài xuất nguyên dạng qua nước tiểu, nửa đời thải trừ 1,17 giờ.

Chỉ định

Dùng tại chỗ: Điều trị bệnh vảy cá, bệnh vảy nến, tăng dày sừng.

Tiêm tĩnh mạch: Điều trị tăng áp lực sọ não do phù não và tăng nhãn áp trong thiên đầu thống (glôcôm) cấp, nhưng vì nhiều tác dụng phụ nên manitol thường được ưa dùng hơn.

Tiêm vào buồng ối dung dịch urê 40 - 50% để kết thúc mang thai.

Uống liều đơn ^{13}C-urê: Chẩn đoán *in vivo* nhiễm khuẩn *Helicobacter pylori.*

Chống chỉ định

Những trường hợp quá mẫn với urê.

Người bệnh bị vô niệu do suy thận nặng hay không đáp ứng với liều thử thuốc qua đường tiêm tĩnh mạch; suy gan vì nếu tiêm thuốc thì có nguy cơ tăng amoniac huyết; xuất huyết nội sọ đang tiến triển. Người bệnh bị mất nước; có các bệnh rối loạn toàn thân như đái tháo nhạt, bệnh về máu.

Không dung nạp fructose có tính di truyền (thiếu hụt aldolase).

Thận trọng

Urê kích ứng hơn manitol, khi tiêm tĩnh mạch có thể gây huyết khối tĩnh mạch, viêm tĩnh mạch tại chỗ tiêm. Do đó không được tiêm truyền vào tĩnh mạch chi dưới của người cao tuổi. Tiêm tĩnh mạch nhanh có thể gây tan máu. Nguy cơ này có thể giảm khi dùng dung dịch glucose hoặc đường đảo (invert sugar).

Không nên dùng urê ở những vùng gần mắt.

Thận trọng khi dùng thuốc ở mặt và những vùng da bị nứt nẻ hay bị viêm.

Thận trọng khi dùng thuốc đối với những người bệnh suy gan và suy thận nhẹ.

Khi dùng dung dịch urê ưu trương để kết thúc mang thai, người bệnh cần được theo dõi các triệu chứng như yếu cơ, ngủ lịm để biết nguy cơ mất điện giải, truyền tĩnh mạch dung dịch điện giải khi cần thiết. Cần kiểm tra cẩn thận để không bỏ sót biểu hiện rách cổ tử cung khi sử dụng urê cùng với oxytocin.

Đã có thông báo là nồng độ urê huyết tăng cao khi trẻ sơ sinh được điều trị bằng kem bôi da có chứa urê, vì vậy, không nên dùng tại chỗ bất kỳ thuốc urê nào cho trẻ sơ sinh.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu chứng minh về sự an toàn cho phụ nữ mang thai khi dùng urê. Nên dùng thận trọng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Không dùng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Những tác dụng phụ phổ biến khi tiêm tĩnh mạch urê là: Đau đầu, buồn nôn và nôn, gây kích ứng mô, gây đau tại chỗ tiêm và có thể bị hoại tử nếu tiêm ra ngoài tĩnh mạch. Tiêm truyền tĩnh mạch chi dưới có thể gây huyết khối nông hay sâu.
Chế phẩm urê thường được pha trong dung dịch đường đảo có chứa fructose. Fructose này có thể gây ra những phản ứng nghiêm trọng (hạ đường huyết, buồn nôn, nôn, run chân tay, ngất, mất phương hướng và thiểu niệu) ở những người bệnh không dung nạp fructose di truyền (thiếu hụt aldolase).
Dùng dung dịch urê ưu trương đồng thời với dung dịch oxytocin ở người mang thai lần đầu để kết thúc mang thai có thể gây rách hoặc thủng cổ tử cung, hoặc có thể gây sót nhau dẫn đến các biểu hiện như chảy máu, sốt, nhiễm khuẩn, viêm màng dạ con. Hiếm khi xảy ra ỉa chảy, đông máu nội mạch lan tỏa không đầy đủ khi truyền nhỏ giọt dung dịch ưu trương urê.
Thuốc bôi có thể gây kích ứng da mẫn cảm.

Liều lượng và cách dùng
Dùng tại chỗ: Điều trị bệnh vảy cá, bệnh vảy nến, tăng dày sừng: Bôi kem hoặc thuốc xức (lotion) có chứa 5 - 25% urê lên chỗ bị bệnh. Chế phẩm có nồng độ urê cao hơn từ 30 - 40% được dùng trong trường hợp nặng, loại có nồng độ 40% được dùng trong trường hợp bị bệnh ở móng. Bôi 2 lần/ngày.
Tiêm tĩnh mạch để điều trị tăng áp lực sọ não do phù não và tăng nhãn áp trong thiên đầu thống (glôcôm) cấp: Người lớn, tiêm truyền dung dịch urê 30% trong dung dịch glucose 5 - 10% hay đường đảo 10% với tốc độ không quá 4 ml/phút với liều 0,5 - 1,5 g/kg thể trọng, tối đa 120 g/ngày. Trẻ em trên 2 tuổi: Tương tự liều người lớn. Trẻ em dưới 2 tuổi, liều 100 mg/kg thể trọng. Áp lực nội sọ hoặc nhãn áp có thể tăng trở lại trong khoảng 12 giờ sau khi tiêm.
Truyền nhỏ giọt vào buồng ối để kết thúc mang thai (gây chuyển dạ đẻ trong trường hợp cần kết thúc mang thai trong 3 tháng thứ hai của thai kỳ, thai khoảng 16 tuần tuổi). Truyền nhỏ giọt vào buồng ối dung dịch urê 40 - 50%. Phải đảm bảo dung dịch urê ưu trương được đưa vào buồng ối. Kỹ thuật này phải được nhân viên y tế có đào tạo chuyên khoa thực hiện và phải làm ở bệnh viện nơi có đầy đủ trang thiết bị phẫu thuật và thiết bị để chăm sóc và hỗ trợ bệnh nhân trong trường hợp có tai biến. Các bước tiến hành như sau:
Chuẩn bị dung dịch urê ưu trương để truyền vào buồng ối: Thêm vừa đủ một thể tích dung dịch tiêm dextrose 5% vào 80 g urê đông khô để tạo thành 150 - 200 ml dung dịch hồi chỉnh có nồng độ urê khoảng 500 mg/ml (50%) hoặc 400 mg/ml (40%) tương ứng, pH của dung dịch khoảng 7 - 7,5.
Sau khi đưa kim tiêm truyền vào túi ối, lấy 1 ml dịch ối để xem xét, nếu dịch ối có máu thì phải điều chỉnh vị trí của kim tiêm truyền. Tiến hành rút hết dịch ối (khoảng 200 - 250 ml) để đảm bảo không tăng áp lực buồng ối và đảm bảo nồng độ dung dịch urê ưu trương trong buồng ối, sau đó đưa từ từ một thể tích tương đương dung dịch urê ưu trương vào buồng ối trong khoảng 20 - 30 phút, đồng thời theo dõi bệnh nhân. Nếu bất kỳ ADR nào xảy ra trong quá trình thực hiện thì phải dừng thuốc, xem xét bệnh nhân và quá trình thực hiện. Truyền đồng thời dung dịch oxytoxin loãng bắt đầu trong vòng 1 - 2 giờ truyền nhỏ giọt dung dịch urê ưu trương, tốc độ truyền dung dịch oxytocin khoảng 10 - 100 mili đơn vị/phút. Có thể đưa thêm 80 mg urê đông khô (pha như trên) truyền nhỏ giọt trong 48 giờ nếu chưa có đủ dấu hiệu chuyển dạ. Nếu bệnh nhân không đáp ứng với liều thứ hai của urê ưu trương thì tiếp tục truyền dung dịch oxytoxin loãng hoặc dùng thêm các biện pháp phù hợp.
Chẩn đoán in vivo nhiễm khuẩn Helicobacter pylori : Uống liều đơn ^{13}C-urê từ 50 mg, 75 mg hoặc 100 mg tuỳ theo yêu cầu của bộ sinh phẩm chẩn đoán sẽ sử dụng.

Tương tác thuốc
Urê có thể làm tăng bài tiết lithi qua thận. Có thể có tác dụng hiệp đồng với các thuốc lợi niệu khác kể cả các chất ức chế anhydrase carbonic. Arginin có thể làm tăng nitơ của urê trong máu và gây tăng kali huyết nặng ở những người bệnh bị suy thận.

Độ ổn định và bảo quản
Bột vô khuẩn urê dùng để tiêm ở dạng đông khô có chứa đệm acid citric, vì vậy natri hydroxyd có thể được thêm vào để điều chỉnh pH. Nên pha chế urê ngay trước khi dùng, nếu dùng không hết thì phải loại bỏ, dung dịch hồi chỉnh được sử dụng vài giờ sau khi pha và trong 48 giờ nếu bảo quản ở 2 - 8 ^{o}C.
Phản ứng thu nhiệt sẽ kéo dài thời gian hòa tan dung dịch hồi chỉnh, vì vậy để rút ngắn thời gian hòa tan thì cần làm ấm dung dịch hòa tan ở 60 ^{o}C ngay trước khi trộn với urê, dịch truyền cần đưa về nhiệt độ cơ thể khi sử dụng.
Không được tiệt trùng chế phẩm bằng nhiệt do tính không bền của urê.
Nên bảo quản các chế phẩm kem ở dưới 25^{o}C. Không được đựng trong các bình hợp kim.

Tương kỵ
Không nên truyền urê cùng một lúc với máu toàn phần vì có thể gây tan huyết.

Quá liều và xử trí
Trong trường hợp bị đau rát tại chỗ bôi thuốc, cần phải rửa sạch kem thuốc và hỏi ý kiến thầy thuốc.

Thông tin qui chế
Urê có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Axcel Urea; Eusoftyl; Softerin.

UROKINASE

Tên chung quốc tế: Urokinase.

Mã ATC: B01AD04.

Loại thuốc: Thuốc tan huyết khối.

Dạng thuốc và hàm lượng
Bột pha tiêm: 25 000 đvqt, 100 000 đvqt, 300 000 đvqt, 600 000 đvqt.
Bột để pha dịch truyền động mạch vành hoặc truyền tĩnh mạch: 250 000 đvqt (với albumin người 250 mg, manitol 25 mg, và natri clorid 50 mg) (Abbokinase).
Bột để pha dung dịch, làm thông cathete: 5 000 đvqt, 9 000 đvqt (với gelatin, manitol, natri clorid, và natri dihydro phosphat khan) (Abbokinase open - Cath).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Urokinase là một protease có hai chuỗi polypeptid được phân lập từ nuôi cấy tế bào thận người, chứa cả 2 dạng urokinase trọng lượng phân tử cao và thấp. Urokinase trọng lượng phân tử cao là chất hoạt hóa plasminogen mạnh nhất. Ngược lại với các thuốc chống đông ngăn cản lan truyền cục huyết khối, urokinase gây tan huyết khối. Urokinase tác động trực tiếp trên hệ tiêu fibrin nội sinh để chuyển plasminogen thành plasmin là enzym thủy phân

protein. Plasmin phân giải fibrin, fibrinogen và những protein trợ đông khác trong huyết tương. Plasminogen có trong cục huyết khối và cục nghẽn mạch, do đó hoạt hóa do urokinase diễn ra bên trong và cả trên bề mặt cục huyết khối và cục nghẽn mạch. Tác dụng tiêu fibrin của urokinase thường mất đi trong vòng vài giờ nhưng thời gian thrombin tăng, nồng độ fibrinogen và plasminogen giảm trong huyết tương và tăng nồng độ các sản phẩm phân hủy của fibrinogen, còn fibrin có thể vẫn tồn tại tới 12 - 24 giờ sau khi ngừng truyền tĩnh mạch. Mặc dù theo dõi phòng thí nghiệm là quan trọng để biết chắc chắn có sự hoạt hóa thỏa đáng hệ tiêu fibrin (ví dụ, thời gian thrombin lớn hơn hai lần trị số kiểm chứng bình thường, 3 - 4 giờ sau khi bắt đầu liệu pháp), nhưng chưa thấy có sự tương quan giữa mức độ tiêu huyết khối hoặc nguy cơ biến chứng chảy máu với những kết quả xét nghiệm đánh giá tác dụng của urokinase trên đông máu hoặc trên hệ tiêu fibrin.

Urokinase cũng gây tác dụng chống đông do nồng độ cao của những sản phẩm thoái giáng fibrinogen và fibrin. Trong nghẽn mạch phổi mới bị, kết quả chụp X quang mạch và đo huyết động chứng minh liệu pháp tan huyết khối tác dụng nhanh hơn so với liệu pháp heparin nhưng lợi ích này ngắn và chưa xác định được có làm giảm tử vong hoặc ngăn được tái phát. Trong huyết khối động mạch vành, phần lớn người bệnh được truyền động mạch vành urokinase, trong vòng 6 giờ sau khi xảy ra triệu chứng, có lưu thông máu trở lại ở mạch bị huyết khối.

Hiện nay sự quan tâm đến urokinase giảm đi vì thuốc này có những bất lợi của cả hai thuốc tan huyết khối khác hiện có. Giống như streptokinase, urokinase thiếu tính đặc hiệu đối với fibrin và do đó dễ gây tiêu fibrin mạch ở toàn cơ thể nhưng urokinase có lợi điểm là không có tính kháng nguyên. Prourokinase, là urokinase có một chuỗi polypeptid, có tính chọn lọc đối với cục đông máu do gắn với fibrin trước khi hoạt hóa.

Dược động học

Urokinase không hấp thu qua đường tiêu hóa. Sau khi truyền tĩnh mạch, thuốc thanh thải nhanh khỏi tuần hoàn. Khi nghiên cứu với urokinase có gắn phóng xạ, dưới 25% hoạt tính phóng xạ tiêm vào ở lại trong máu và phần lớn hoạt tính phóng xạ xuất hiện trong gan và bàng quang trong vòng 15 phút. Sau khi tiêm tĩnh mạch, urokinase có nửa đời huyết tương 10 - 20 phút và được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Ở người suy giảm chức năng gan, nửa đời huyết tương có thể tăng. Một lượng nhỏ urokinase bài tiết qua nước tiểu và qua mật.

Chỉ định

Nghẽn mạch phổi:

Urokinase được chỉ định cho người lớn để: Làm tiêu cục nghẽn mạch phổi rất lớn, cấp tính, gây tắc dòng máu tới một thùy hoặc nhiều phân thùy; làm tiêu cục nghẽn mạch phổi kèm theo huyết động không ổn định, nghĩa là không duy trì được huyết áp khi không có biện pháp hỗ trợ. Cần khẳng định chẩn đoán bằng những biện pháp khách quan như chụp mạch phổi qua một tĩnh mạch ở chi trên, hoặc những phương pháp không xâm nhập như chụp cắt lớp phổi. Điều trị urokinase phải càng sớm càng tốt sau khi có triệu trứng của nghẽn mạch phổi, nên trước 7 ngày sau khi có triệu chứng.

Huyết khối động mạch vành:

Urokinase được chỉ định để làm tiêu cục huyết khối cấp tính làm tắc động mạch vành trong nhồi máu cơ tim xuyên thành tiến triển. Tiêm tĩnh mạch hoặc vào trong động mạch vành trong vòng 6 giờ sau khi có triệu chứng.

Thông (cathete) tĩnh mạch bị tắc:

Urokinase được chỉ định để làm thông ống thông tĩnh mạch, kể cả ống thông tĩnh mạch trung tâm, bị tắc do máu đông hoặc fibrin (sợi huyết). Cũng có loại thuốc riêng để dùng trước cathete: Abbokinase Open-Cath.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với thuốc hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân mới phẫu thuật trong vòng 10 ngày, kể cả sinh thiết cơ quan, chọc mạch máu không ép được, chấn thương nặng, hồi sức tim phổi.

Chảy máu đường tiêu hóa nặng trong vòng 3 tháng.

Tiền sử bệnh tăng huyết áp (huyết áp tâm trương > 110 mmHg).

Rối loạn chảy máu hoặc đang chảy máu.

Tai biến mạch máu não trước đây hoặc khối u nội sọ hoạt động, đặc biệt chảy máu, phẫu thuật não hoặc cột sống trong vòng hai tháng.

Phình mạch tách.

Viêm màng ngoài tim cấp.

Thận trọng

Urokinase chỉ được dùng do bác sỹ có kinh nghiệm điều trị huyết khối tại bệnh viện có điều kiện chẩn đoán và theo dõi. Phải đánh giá cẩn thận toàn bộ tình trạng lâm sàng và tiền sử bệnh trước khi bắt đầu liệu pháp urokinase.

Nếu đã dùng heparin, phải ngừng heparin trong khi truyền tĩnh mạch urokinase để điều trị nghẽn mạch phổi, trừ khi heparin được dùng kết hợp với urokinase để tiêm truyền động mạch vành. Thời gian thrombin hoặc thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần phải nhỏ hơn hai lần trị số kiểm chứng bình thường trước khi bắt đầu liệu pháp tan huyết khối.

Trong khi truyền urokinase, có thể thực hiện những xét nghiệm về đông máu và/hoặc đo hoạt tính tiêu fibrin, nếu muốn. Tuy vậy, kết quả xét nghiệm không tiên đoán hiệu lực của thuốc hoặc nguy cơ chảy máu một cách đáng tin cậy. Phải thường xuyên quan sát đáp ứng lâm sàng, và phải kiểm tra những dấu hiệu quan trọng như mạch, nhiệt độ, tần số hô hấp và huyết áp, ít nhất cứ 4 giờ một lần. Không được đo huyết áp ở chi dưới để tránh bong cục huyết khối có thể có ở tĩnh mạch sâu.

Sau khi truyền tĩnh mạch urokinase để điều trị nghẽn mạch phổi, trước khi dùng lại heparin, thời gian thrombin và thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần phải nhỏ hơn hai lần giới hạn trên của trị số bình thường. Sau khi truyền động mạch vành urokinase, phải xác định những thông số đông máu, và tiếp tục liệu pháp heparin phù hợp.

Ở người có rung nhĩ hoặc những bệnh khác có nguy cơ nghẽn mạch não, liệu pháp urokinase có thể nguy hiểm do nguy cơ chảy máu ở vùng bị nhồi máu.

Nguy cơ do liệu pháp urokinase có thể tăng và phải được cân nhắc với lợi ích có thể có của liệu pháp này ở người mới được đại phẫu thuật (trong vòng 10 ngày), người có chảy máu đường tiêu hóa nặng, người có làm sinh thiết cơ quan, sinh đẻ, hoặc trước đây chọc mạch máu không ép được và người có nguy cơ cao huyết khối tim trái (ví dụ, hẹp van hai lá với rung nhĩ), viêm màng trong tim nhiễm khuẩn, mang thai, bệnh mạch não, bệnh võng mạc chảy máu, đái tháo đường, hoặc những khiếm khuyết về cầm máu, kể cả do bệnh gan hoặc thận nặng. Phải dùng urokinase rất thận trọng trong bất kỳ bệnh nào mà chảy máu là một nguy cơ đáng kể hoặc đặc biệt khó giải quyết do vị trí của nó.

Phải chú ý các vị trí tiêm, rạch da, đặt ống cathete vì nguy cơ chảy máu cao. Phải ép trực tiếp nơi tiêm ít nhất 30 phút. Nếu chảy máu tự phát nặng (không ép trực tiếp được), phải ngừng urokinase ngay.

Thời kỳ mang thai

Cho tới nay chưa có công trình nghiên cứu đầy đủ hoặc có kiểm chứng về việc dùng urokinase ở người mang thai, do đó chỉ nên dùng urokinase trong thời kỳ mang thai khi thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Vì không biết urokinase có phân bố trong sữa mẹ hay không, nên phải dùng thận trọng thuốc này ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR chủ yếu của tất cả các thuốc tan huyết khối là chảy máu. Tùy mục đích dùng urokinase để tạo một lượng plasmin đủ để tiêu lắng đọng fibrin trong mạch máu, nhưng các lắng đọng fibrin khác (như ở vị trí tiêm) để cầm máu cũng bị tiêu, nên có thể bị chảy máu ở vị trí đó. Các bệnh nhân có khiếm khuyết cầm máu từ trước có nguy cơ cao chảy máu tự phát.

Tình trạng cầm máu của người bệnh thay đổi với liệu pháp urokinase nhiều hơn so với liệu pháp heparin hoặc các thuốc chống đông thuộc dẫn chất coumarin.

Thường gặp, ADR >1/100

Tim mạch: Giảm huyết áp, loạn nhịp.

Da: Phù thần kinh mạch.

Huyết học: Chảy máu ở nơi chấn thương xuyên da.

Mắt: Sưng quanh hố mắt.

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Khác: Phản vệ.

Ít gặp, ADR <1/1 000

TKTW: Nhức đầu, rét run.

Da: Ban.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Huyết học: Thiếu máu.

Mắt: Chảy máu mắt.

Hô hấp: Chảy máu cam.

Khác: Vã mồ hôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu chảy máu ở vị trí xâm nhập không nặng, có thể tiếp tục liệu pháp urokinase và theo dõi chặt chẽ người bệnh; những biện pháp cục bộ như băng ép phải được thực hiện ngay.

Nếu xảy ra chảy máu tự phát nặng, phải ngừng truyền urokinase ngay. Có thể dùng dịch truyền tăng thể tích huyết tương, trừ dextran, để bồi phụ thiếu hụt thể tích máu; nếu mất máu nhiều, truyền khối hồng cầu được dùng hơn là máu toàn bộ. Nếu cần đảo ngược nhanh tình trạng tiêu fibrin, có thể dùng thuốc chống tiêu fibrin như acid aminocaproic, mặc dù chưa có tư liệu chứng minh giá trị lâm sàng của acid aminocaproic trong kiểm soát chảy máu sau liệu pháp urokinase.

Điều trị triệu chứng thường đủ để giảm nhẹ trạng thái khó chịu do sốt gây bởi urokinase; tuy vậy không được dùng aspirin.

Sự tiêu nhanh cục huyết khối động mạch vành đôi khi có thể gây loạn nhịp nhĩ hoặc thất do tưới máu trở lại, cần phải điều trị ngay.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Để điều trị nghẽn mạch phổi, truyền tĩnh mạch urokinase qua một máy bơm truyền có khả năng chứa 195 ml. Để điều trị huyết khối động mạch vành, truyền urokinase vào tĩnh mạch hoặc vào trong động mạch vành. Để thông ống thông tĩnh mạch bị tắc, cho urokinase vào trong ống thông.

Bột urokinase để pha chỉ được pha bằng nước vô trùng, không có các chất bảo quản để tiêm, ngay trước khi dùng nếu thấy các sợi trong vẫn không làm giảm hiệu lực của dung dịch tiêm. Xoay nhẹ lọ tiêm, không lắc. Nếu dung dịch để tiêm tĩnh mạch bị sẫm màu không được dùng nữa. Dung dịch urokinase có thể phải lọc qua một màng lọc celulose 0,45 micromet hoặc nhỏ hơn trước khi truyền.

Liều lượng:

Nghẽn mạch phổi:

Để điều trị nghẽn mạch phổi, người lớn liều urokinase thường dùng là 4 400 đvqt/kg pha với 15 ml dung dịch natri clorid 0,9%, tiêm tĩnh mạch trong thời gian 10 phút (nghĩa là tốc độ bơm truyền đặt ở mức 90 ml/giờ), tiếp theo sau là truyền tĩnh mạch liên tục 4 400 đvqt/kg/giờ (nghĩa là tốc độ bơm truyền đặt ở mức 15 ml/giờ), trong 12 giờ. Để đảm bảo đưa đủ liều urokinase vào cơ thể, lượng thuốc còn lại trong ống thông phải làm sạch bằng một lượng dung dịch tiêm tĩnh mạch phải đặt xấp xỉ bằng lượng thuốc trong ống thông. Nói chung phải xác định thời gian thrombin 3 - 4 giờ sau khi bắt đầu liệu pháp để đảm bảo có sự hoạt hóa đầy đủ (nghĩa là thời gian thrombin lớn hơn hai lần trị số kiểm chứng bình thường) của hệ tiêu fibrin.

Vào lúc cuối của liệu pháp urokinase, cần thực hiện liệu pháp chống đông bằng truyền tĩnh mạch liên tục heparin, tiếp theo dùng một thuốc chống đông uống. Tuy vậy, không được bắt đầu liệu pháp heparin cho tới khi thời gian thrombin đã giảm tới mức nhỏ hơn hai lần trị số kiểm chứng bình thường (thường khoảng 3 - 4 giờ sau khi ngừng truyền urokinase).

Huyết khối động mạch vành và nhồi máu cơ tim:

Liệu pháp tan huyết khối truyền động mạch vành urokinase nói chung đã được thay thế bởi liệu pháp truyền tĩnh mạch thí dụ với alteplase hoặc streptokinase. Nếu dùng truyền động mạch vành urokinase để điều trị huyết khối gây tắc động mạch vành cấp, trong nhồi máu cơ tim xuyên thành tiến triển, phải bắt đầu liệu pháp trong vòng 6 giờ từ khi xuất hiện các triệu chứng. Thêm vào việc theo dõi huyết học, phải theo dõi cẩn thận về loạn nhịp đối với người được truyền động mạch vành urokinase để làm tiêu cục huyết khối động mạch vành.

Trước khi truyền động mạch vành urokinase, phải tiêm tĩnh mạch nhanh một liều heparin 2 500 đến 10 000 đơn vị; nếu trước đó đã dùng heparin phải xem xét để lựa chọn liều. Sau khi đã tiêm heparin, truyền dung dịch urokinase đã pha vào động mạch vành bị huyết khối với tốc độ 6 000 đvqt/phút, trong thời gian 2 giờ cho tới liều tối đa 720 000 đvqt. Để xác định đáp ứng với liệu pháp urokinase, cần chụp mạch nhiều lần, cách nhau 15 phút. Phải tiếp tục liệu pháp urokinase cho tới khi động mạch được mở thông tối đa, thường 15 - 30 phút sau khi bắt đầu mở, hoặc cho tới khi đã truyền thuốc được 2 giờ. Sau khi có được tình trạng tưới máu trở lại, nên tiếp tục liệu pháp heparin.

Ống thông (cathete) tĩnh mạch bị tắc:

Để thông ống thông tĩnh mạch bị tắc, tháo ống truyền tĩnh mạch nối với trục ống thông một cách vô khuẩn và thay bằng một bơm tiêm tuberculin chứa đầy dung dịch urokinase 5 000 đvqt/ml. Tiêm chậm và nhẹ nhàng vào ống thông một lượng dung dịch urokinase bằng thể tích bên trong của ống thông; sau đó, bỏ bơm tiêm tuberculin ra một cách vô khuẩn và thay bằng bơm tiêm 5 ml. Sau ít nhất 5 phút, thử hút dung dịch urokinase và cục đông máu còn lại với bơm tiêm 5 ml. Thử hút nhiều lần, cứ 5 phút một lần. Nếu ống thông không thông trong vòng 30 phút, có thể đậy nắp ống thông và để urokinase ở lại trong ống thông trong 30 - 60 phút trước khi thử hút lại; trong trường hợp khó thông có thể cần phải tiêm urokinase lần thứ hai. Khi ống thông đã thông, hút 4 - 5 ml máu để đảm bảo đã lấy đi hết thuốc và cục đông máu còn lại. Sau đó tưới nhẹ nhàng ống thông với dung dịch natri clorid 0,9% bằng bơm tiêm 10 ml. Tiếp theo, bỏ bơm tiêm 10 ml ra, và nối lại ống truyền tĩnh mạch vào trục ống thông một cách vô khuẩn. Để ngăn ngừa không khí vào ống thông để mở, người bệnh được hướng dẫn thở ra và nhịn thở mỗi khi ống thông không được nối với ống truyền tĩnh mạch hoặc bơm tiêm. Phải tránh áp lực quá mức khi tiêm urokinase vào ống thông vì áp lực như vậy có thể gây vỡ ống thông hoặc đẩy cục đông máu vào tuần hoàn.

Tương tác thuốc

Thuốc chống đông: Không sử dụng đồng thời urokinase truyền tĩnh mạch và thuốc chống đông uống hoặc heparin vì có thể làm tăng

nguy cơ chảy máu. Tuy vậy, có thể cần sử dụng đồng thời heparin trong khi truyền động mạch vành urokinase: Cần theo dõi cẩn thận sự chảy máu quá mức.

Thuốc ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu: Không dùng đồng thời urokinase và thuốc ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu (ví dụ, aspirin, dipyridamol, indomethacin, phenylbutazon, sulfinpyrazon), để tránh tăng nguy cơ chảy máu.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản bột urokinase để tiêm ở 2 - 8 ^{o}C, và bột để pha dung dịch ở dưới 25 ^{o}C. Tránh không để bột để pha dung dịch bị đông băng. Sau khi pha với nước vô khuẩn để tiêm, dung dịch urokinase phải dùng ngay và phần dung dịch không dùng phải loại bỏ.

Quá liều và xử trí

Những triệu chứng quá liều gồm chảy máu cam, chảy máu lợi, khối tụ máu, bầm máu tự phát, rỉ máu ở nơi đặt ống thông.

Trong trường hợp quá liều, phải ngừng truyền urokinase và điều trị chảy máu với những chế phẩm máu, chúng chứa các yếu tố đông máu.

Thông tin qui chế

Urokinase có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Nakinase; Urokinase-Green Cross.

VẮC XIN BẠCH HẦU HẤP PHỤ

Tên chung quốc tế: Vaccinum diphtheriae adsorbatum.

Mã ATC: J07AF01 (Diphtheria toxoid, Diphtheria vaccine).

Loại thuốc: Vắc xin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ hoặc bơm tiêm chứa 0,5 ml hỗn dịch tiêm: Hàm lượng thay đổi theo độ tuổi đối tượng sử dụng. Thành phần vắc xin bạch hầu trong các vắc xin khác nhau là khác nhau thay đổi từ 2 - 25 Lf (đơn vị lên bông) và liều sử dụng theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Các thành phần khác: Nhôm hydroxyd hoặc nhôm phosphat; methiolat (thimerosal) (chất bảo quản); dung dịch nước muối sinh lý.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin bạch hầu được điều chế từ độc tố vi khuẩn bạch hầu thu được từ môi trường nuôi cấy chủng vi khuẩn *Corynebacterium diphtheriae* đã được xử lý bằng formaldehyd. Chế phẩm được hấp phụ bằng nhôm hydroxyd hoặc nhôm phosphat dưới dạng hỗn dịch, vì thế cần lắc kỹ trước khi tiêm. Vắc xin bạch hầu thường tồn tại ở dạng phối hợp như: Vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván hoặc vắc xin bạch hầu - uốn ván và một số vắc xin khác. Lượng kháng nguyên của vắc xin được biểu hiện bằng đơn vị lên bông (Lf) hoặc đơn vị quốc tế (IU).

Vắc xin bạch hầu hấp phụ kích thích miễn dịch chống độc tố của *Corynebacterium diphtheriae* bằng cách sản sinh ra kháng thể đặc hiệu. Lượng độc tố bạch hầu (hàm lượng Lf) có thể thay đổi giữa các sản phẩm khác nhau. Bởi vì các phản ứng bất lợi khi dùng vắc xin bạch hầu thường liên quan đến nồng độ kháng nguyên và độ tuổi người tiêm vắc xin, những sản phẩm sử dụng cho người lớn thường có nồng độ độc tố bạch hầu thấp hơn. Miễn dịch cơ bản phòng bạch hầu làm giảm nguy cơ phát triển bệnh bạch hầu và mức độ nặng của bệnh nhưng không ngăn ngừa hoặc loại bỏ được vi khuẩn bạch hầu *C. diphtheriae* cư trú ở họng, mũi, da người.

Để gây miễn dịch phòng bệnh bạch hầu cần phải tiêm 3 liều vắc xin. Hoàn thành các mũi miễn dịch cơ bản với các vắc xin bạch hầu phù hợp với lứa tuổi là cần thiết để tạo nồng độ kháng thể tối ưu có tác dụng bảo vệ. Nồng độ có tác dụng bảo vệ của kháng độc tố bạch hầu (từ 0,1 IU/ml trở lên) có được ở hơn 95% số người đã tiêm đầy đủ các mũi tiêm chủng cơ bản. Sau miễn dịch cơ bản, nồng độ kháng độc tố có tác dụng bảo vệ có thể duy trì trong vòng 10 năm. Tuy nhiên nồng độ này giảm dần theo thời gian và xuống dưới nồng độ tối ưu 10 năm sau mũi tiêm cuối cùng.

Để có được miễn dịch trong cộng đồng, phải có 80 - 90% trẻ em được tiêm phòng.

Chỉ định

Gây miễn dịch chủ động phòng bệnh bạch hầu.

Chống chỉ định

Những người có tiền sử phản ứng thần kinh và phản vệ; rối loạn đông máu do giảm tiểu cầu hoặc các nguyên nhân khác; các phản ứng dị ứng tại chỗ hoặc toàn thân; mẫn cảm với vắc xin bạch hầu hoặc bất cứ một thành phần nào của chế phẩm (thiomersal); khi bệnh bại liệt đang bùng phát; người bệnh đang dùng các thuốc ức chế miễn dịch.

Thận trọng

Thận trọng với những người có tiền sử dị ứng với mủ cao su tự nhiên do bao bì đóng gói có thể chứa cao su khô tự nhiên.

Liều sử dụng vắc xin ở những người suy giảm miễn dịch do bệnh hoặc do điều trị ức chế miễn dịch được khuyến cáo giống như liều ở người bình thường. Tuy nhiên, đáp ứng miễn dịch với vắc xin và tính hiệu quả khi sử dụng vắc xin có thể giảm.

Nên hoãn tiêm vắc xin ở những người đang mắc các bệnh cấp tính để tránh các phản ứng không mong muốn xảy ra đồng thời. Quyết định này phụ thuộc vào mức độ nặng và nguyên nhân của bệnh, các bệnh cấp tính nhẹ như nhiễm trùng hô hấp hoặc tiêu chảy nhẹ không ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch.

Phải hết sức thận trọng khi tiêm bắp vắc xin cho bệnh nhân giảm tiểu cầu hoặc mắc các rối loạn chảy máu (bệnh hemophili) hoặc đang dùng liệu pháp chống đông máu vì có nguy cơ chảy máu. Nếu nhất định phải tiêm bắp có thể sử dụng kim tiêm cỡ nhỏ (số 23) và ấn mạnh vào vị trí tiêm trong ít nhất 2 phút, không day. Với những bệnh nhân đang điều trị rối loạn đông máu, vắc xin nên được tiêm ngay sau liều điều trị theo phác đồ điều trị rối loạn đông máu.

Thời kỳ mang thai

Vắc xin bạch hầu có thể được tiêm cho người đang mang thai. Khuyến cáo nên đợi đến ba tháng thứ hai của thai kỳ (và trước 36 tuần) khi tiêm vắc xin bạch hầu cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Vắc xin bạch hầu có thể tiêm cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Toàn thân: Sốt, đau đầu.

Da: Nổi ban đỏ, phản ứng tại chỗ (tại nơi tiêm có thể sưng tấy đỏ).

Liều lượng và cách dùng

Lắc kỹ trước khi dùng.

Tiêm sâu vào bắp vùng cơ delta ở cánh tay hoặc phần trước bên của đùi.

Với người lớn và trẻ em trên 6 tuổi:

Nên tạo miễn dịch cơ bản chống bạch hầu bằng vắc xin bạch hầu - uốn ván hấp phụ dành cho người lớn (Td). Các mũi cơ bản gồm 2 liều 0,5 ml Td tiêm cách nhau 1 - 2 tháng và 1 liều tiêm 6 - 12 tháng sau đó. Sau khi hoàn thành miễn dịch cơ bản, mũi tiêm nhắc lại nên được tiêm mỗi 10 năm.

Với trẻ em từ 6 tuần tuổi - 6 tháng tuổi:

Sử dụng vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván cho trẻ em (DTaP) hoặc các chế phẩm phối hợp vắc xin bạch hầu với các vắc xin khác để

tạo miễn dịch cơ bản và nâng cao phòng bệnh bạch hầu cho trẻ em từ 6 tuần tuổi đến 6 tuổi. Miễn dịch cơ bản bao gồm 4 liều vắc xin: 3 liều đầu cách nhau 4 - 8 tuần (thường tiêm vào lúc 2, 4 và 6 tháng tuổi), liều thứ 4 tiêm sau liều thứ 3 là 6 - 12 tháng. Mũi nhắc lại được tiêm lúc 4 - 6 tuổi trước khi đi học (không cần tiêm nếu liều miễn dịch cơ bản thứ 4 tiêm sau 4 tuổi). Sau đấy vắc xin Td dùng cho người lớn nên được tiêm mỗi 10 năm kể từ mũi cuối cùng. Cũng có thể tiêm 3 mũi liền cách nhau một tháng như chương trình tiêm chủng quốc gia.

Tương tác thuốc

Kháng độc tố bạch hầu có thể dùng đồng thời với vắc xin bạch hầu (tiêm ở vị trí tiêm khác nhau, không sử dụng bơm, kim tiêm chung), không làm giảm đáp ứng miễn dịch với vắc xin bạch hầu.

Vắc xin bạch hầu có thể dùng đồng thời hoặc tại bất cứ thời điểm nào trước hoặc sau khi sử dụng globulin miễn dịch (sử dụng bơm tiêm và vị trí tiêm khác nhau).

Những người đang sử dụng thuốc ức chế miễn dịch (các thuốc alkyl hóa, kháng chuyển hóa, corticosteroid, xạ trị) có thể làm giảm đáp ứng miễn dịch với vắc xin. Điều trị bằng corticoid liều thấp đến trung bình trong thời gian ngắn (dưới 14 ngày); hoặc corticoid có thời gian tác dụng ngắn, liệu pháp cách ngày, trong thời gian dài ở liều thấp đến trung bình; corticoid bôi ngoài; hoặc tiêm corticoid vào ổ khớp, túi cơ, gân không gây ức chế đáp ứng sinh kháng thể khi tiêm vắc xin. Có bằng chứng cho thấy ở trẻ em được điều trị bằng các liệu pháp ức chế miễn dịch vẫn có đáp ứng sinh kháng thể đầy đủ với vắc xin bạch hầu - uốn ván, các trẻ này có thể sử dụng vắc xin với liều thường dùng và khoảng cách dùng như khuyến cáo. Nếu sử dụng vắc xin tạo miễn dịch cơ bản ở những người đang điều trị ức chế miễn dịch, các xét nghiệm huyết thanh cần được thực hiện để đảm bảo đáp ứng kháng thể đầy đủ và có thể cần dùng thêm các liều bổ sung. Nếu có thể, các thuốc ức chế miễn dịch nên được tạm hoãn nếu mũi tiêm khẩn cấp vắc xin cần dùng.

Vắc xin chứa vắc xin bạch hầu có thể dùng đồng thời hoặc bất cứ thời điểm nào trước hoặc sau vắc xin virus sống bao gồm vắc xin sởi, quai bị, rubella; vắc xin bất hoạt như vắc xin viêm gan B, vắc xin viêm màng não và vắc xin bại liệt (sử dụng bơm kim tiêm khác nhau và vị trí tiêm khác nhau).

Độ ổn định và bảo quản

Vắc xin phải được bảo quản ở nơi lạnh có nhiệt độ từ 2 - 8 ^{o}C.

VẮC XIN BẠCH HẦU - HO GÀ - UỐN VÁN HẤP PHỤ (VẮC XIN DPT)

Tên chung quốc tế: Vaccinum diphtheriae, pertussis et tetani adsorbatum (Diphtheria, pertussis and tetani vaccine, adsorbed; DPT vaccine)

Loại thuốc: Vắc xin tạo miễn dịch (chủ động).

Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng kháng giải độc tố trong vắc xin DPT được thể hiện bằng đơn vị lên bông Lf (flocculation units).

Vắc xin DTP (Bạch hầu - Uốn ván - Ho gà toàn tế bào hấp phụ).

Vắc xin DTaP (Bạch hầu - Uốn ván - Ho gà vô bào hấp phụ) gồm có một số biệt dược sau:

Tripedia®: Liều 0,5 ml vắc xin chứa 6,7 Lf giải độc tố bạch hầu hấp phụ, 5 Lf giải độc tố uốn ván hấp phụ và kháng nguyên ho gà gồm 23,4 microgam giải độc tố ho gà và 23,5 microgam kháng nguyên ngưng kết hồng cầu dạng sợi (FHA-Filamentous hemagglutinin).

Daptacel®*:* Liều 0,5 ml vắc xin chứa 15 Lf giải độc tố bạch hầu, 5 Lf giải độc tố uốn ván và kháng nguyên ho gà gồm 10 microgam giải độc tố ho gà; 5 microgam FHA; 3 microgam pertactin (protein màng ngoài); 5 microgam fimbriae typ 2 và 3 và tá dược khác gồm 1,5 mg nhôm phosphat (0,33 mg nhôm) là chất hấp phụ; formaldehyd tồn dư ≤ 5 microgam; glutaraldehyd tồn dư < 50 nanogam và 3,3 mg (0,6% v/v) 2-phenoxyethanol (không phải là chất bảo quản).

Infanrix®*:* Liều 0,5 ml vắc xin chứa 25 Lf giải độc tố bạch hầu, 10 Lf giải độc tố uốn ván và kháng nguyên ho gà gồm 25 microgam giải độc tố ho gà; 25 microgam FHA; 8 microgam pertacin và tá dược gồm chất hấp phụ hydroxyd nhôm (không quá 0,625 mg nhôm); 4,5 mg natri clorid; formaldehyd tồn dư ≤ 100 microgam và Tween 80 ≤ 100 microgam.

Tdap (Uốn ván - Bạch hầu và Ho gà vô bào giảm liều hấp phụ) gồm có biệt dược sau:

Adacel®: Liều 0,5 ml vắc xin chứa 5 Lf giải độc tố uốn ván, 2 Lf giải độc tố bạch hầu và kháng nguyên ho gà gồm 2,5 microgam giải độc tố ho gà; 5 microgam FHA; 3 microgam pertacin; 5 microgam fimbriae typ 2 và 3; và tá dược khác gồm 1,5 mg nhôm phosphat (0,33 mg nhôm) là chất hấp phụ; formaldehyd tồn dư ≤ 5 microgam; glutaraldehyd tồn dư < 50 nanogam và 3,3 mg (0,6% v/v) 2-phenoxyethanol (không phải là chất bảo quản).

Boostrix®*:* Liều 0,5 ml vắc xin chứa 5 Lf giải độc tố uốn ván, 2,5 Lf giải độc tố bạch hầu và kháng nguyên ho gà gồm 8 microgam giải độc tố ho gà; 2,5 microgam FHA; 2,5 microgam pertacin và tá dược khác gồm hydroxyd nhôm (không quá 0,39 mg); 4,5 mg natri clorid; formaldehyd tồn dư ≤ 100 microgam và Tween 80 ≤ 100 microgam.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin Bạch hầu - Uốn ván - Ho gà hấp phụ (DTP, DtaP, Tdap) kích thích cơ thể tạo miễn dịch chủ động sản sinh ra các kháng thể đặc hiệu kháng các độc tố phòng ngừa các bệnh bạch hầu, uốn ván và ho gà.

Thành phần giải độc tố bạch hầu hấp phụ bảo vệ cơ thể chống lại ngoại độc tố do *Corynebacterium diphtheria* tiết ra. Gây miễn dịch cơ bản phòng bệnh bạch hầu có thể làm giảm nguy cơ mắc bệnh và làm bệnh nhẹ đi nhưng không ngăn chặn được hoặc không khống chế được sự phát triển hoặc mang mầm bệnh *C. diphtherium* ở họng, mũi hoặc trên da người được tiêm phòng. Mức độ bảo vệ của kháng độc tố bạch hầu (được xác định ít nhất bằng 0,1 đơn vị quốc tế (đvqt)/ml) đạt được trên 95% ở người sau khi tiêm phòng đủ theo lịch tiêm cơ bản. Sau một liệu trình gây miễn dịch cơ bản, nồng độ bảo vệ của kháng độc tố bạch hầu có thể kéo dài khoảng 10 năm. Tuy nhiên mức độ bảo vệ sẽ giảm dần theo thời gian và dưới mức tối ưu 10 năm sau mũi tiêm phòng cuối cùng ở nhiều người.

Giải độc tố uốn ván hấp phụ tạo kháng thể kháng độc tố đặc hiệu để trung hoà ngoại độc tố do *Clostridium tetani* sinh ra. Khi tiêm phòng đủ lịch tiêm cơ bản chế phẩm có chứa giải độc tố bạch hầu hấp phụ sẽ tạo được kháng độc tố uốn ván ở mức độ bảo vệ có thể kéo dài khoảng 10 năm. Hai liều cho cách nhau ít nhất 4 tuần có thể phòng được bệnh uốn ván, còn 1 liều duy nhất ít tác dụng. Trước đây mức bảo vệ của kháng độc tố uốn ván được xác định ít nhất là 0,01 đvqt/ml bằng thử nghiệm trung hoà độc tố *in vivo*, nhưng hiện nay được xác định ít nhất bằng 0,1 đvqt/ml bằng thử nghiệm ELISA hoặc bằng phương pháp khác. Mặc dù có một số người được bảo vệ suốt đời sau khi hoàn thành tiêm phòng uốn ván với lịch tiêm cơ bản, nồng độ kháng độc tố giảm dần theo thời gian và thấp hơn nồng độ tối ưu 10 năm sau liều vắc xin cuối cùng ở đa số người đã tiêm phòng.

Vắc xin DTP toàn tế bào chứa vi khuẩn ho gà nguyên vẹn trong khi vắc xin DTaP vô bào chỉ chứa độc tố ho gà đã được giải độc và một số thành phần kháng nguyên ho gà khác vì vậy ít gây phản ứng hơn, tuy nhiên sinh miễn dịch thấp hơn nhưng vẫn ở mức độ bảo

vệ. Hiện nay nhiều nước không dùng loại vắc xin DTP toàn tế bào nữa vì có nhiều phản ứng phụ.

Thành phần ho gà trong vắc xin vô bào gồm 1 số kháng nguyên ho gà (số lượng kháng nguyên khác nhau tuỳ theo biệt dược) đã tạo ra kháng thể đặc hiệu kháng vi khuẩn ho gà; tuy nhiên, cơ chế bảo vệ chống lại bệnh chưa được xác định đầy đủ. Thời gian miễn dịch sau khi hoàn thành tiêm phòng đầu tiên ước khoảng từ 5 đến 10 năm hoặc lâu hơn. Nhưng khả năng bảo vệ giảm dần theo thời gian và người đã tiêm phòng có thể lại bị mắc ho gà tuy bệnh có thể diễn biến nhẹ hơn.

Do các chế phẩm vắc xin DTaP khác nhau về thành phần, nên cố gắng dùng cùng 1 chế phẩm để hoàn thành tiêm miễn dịch cơ bản và nhắc lại, vì dữ liệu về độ an toàn, hiệu quả hoặc tính sinh miễn dịch của 3 chế phẩm khác nhau đó còn hạn chế khi dùng thay đổi lẫn nhau.

Vắc xin Tdap: Đáp ứng miễn dịch đã được đánh giá khi tiêm 1 liều Tdap (Adacel) nhắc lại cho lứa tuổi từ 11 - 64 chưa tiêm phòng vắc xin có chứa giải độc tố uốn ván và bạch hầu trong vòng 5 năm qua. Một tháng sau liều nhắc lại, đáp ứng kháng thể kháng độc tố uốn ván và bạch hầu ở người tiêm Tdap tương tự như ở người tiêm Td (giải độc tố uốn ván và giảm giải độc tố bạch hầu) liều người lớn. Ngoài ra, đáp ứng kháng thể kháng kháng nguyên ho gà ở người tiêm Tdap cũng tương tự như ở trẻ nhỏ tiêm phòng lần đầu 3 liều bằng vắc xin DTaP (Daptacel).

Chỉ định

Vắc xin DTaP hấp phụ (ít dùng DTP hấp phụ vì nhiều tác dụng phụ) chỉ được dùng để tạo miễn dịch cơ bản và tăng cường miễn dịch phòng bệnh bạch hầu, uốn ván, và ho gà cho tất cả các trẻ em từ 6 tuần tuổi đến 6 tuổi, trừ khi có chống chỉ định đối với một thành phần nào của vắc xin. Trẻ đẻ non (ngay cả khi còn nằm trong bệnh viện), nếu không có chống chỉ định, cũng phải tiêm phòng cơ bản với liều thông thường và vào đúng lịch tiêm chủng thông thường.

Người suy giảm miễn dịch, nếu có chỉ định, có thể tiêm phòng DTaP (suy giảm miễn dịch bẩm sinh, bệnh bạch cầu, lymphoma, thiếu máu giảm sản, ung thư, hoặc điều trị bằng các thuốc alkyl hoá, kháng chất chuyển hoá, xạ trị, corticosteroid, bệnh nhân không lách, suy thận hoặc đái tháo đường). Vắc xin Tdap chỉ được dùng cho thiếu niên và người lớn từ 11 - 64 tuổi để tạo miễn dịch nhắc lại (1 liều duy nhất) vào lúc 11 - 12 tuổi cho tất cả những người từ 11 đến 18 tuổi đã hoàn thành tiêm phòng cơ bản bằng DTaP, DTP, DT dùng cho trẻ em, hoặc Td dùng cho người lớn, trừ khi có chống chỉ định với thành phần ho gà. Nếu có chống chỉ định, dùng Td người lớn thay thế.

Vắc xin Tdap cũng được dùng để tạo miễn dịch cơ bản cho thiếu niên và người lớn từ 11 - 64 tuổi tuy độ an toàn và tính hiệu quả chưa được xác định (1 liều duy nhất Tdap).

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với bất cứ một thành phần nào của vắc xin, đã từng có những phản ứng dị ứng nặng (thí dụ phản vệ) sau 1 liều trước đây của DTaP hoặc của bất cứ vắc xin nào có kháng nguyên uốn ván, bạch hầu, ho gà.

Người đã từng bị các biểu hiện về não (hôn mê, bất tỉnh, co giật kéo dài) xảy ra trong vòng 7 ngày do trước đó đã dùng 1 vắc xin chứa kháng nguyên ho gà, ngoài ra không tìm được nguyên nhân nào khác. Vắc xin DTaP và Tdap cũng có chống chỉ định đối với người mắc các chứng thần kinh tiến triển (chứng co thắt trẻ em, động kinh không kiểm soát được hoặc bệnh não tiến triển).

Những người bị giảm tiểu cầu hoặc bất cứ rối loạn đông máu nào không cho phép tiêm bắp. Cần cân nhắc lợi hại khi chỉ định.

Sốt vừa hoặc cao (trên 40,5 ^{o}C): Hoãn lại cho tới khi hết sốt.

Thận trọng

Vắc xin ho gà toàn tế bào hay gây ADR hơn các thuốc tiêm chủng khác nên DTaP, ít gây ADR, thường được ưa dùng cho trẻ em 6 tuần đến 6 tuổi.

Trước khi tiêm DTaP hoặc DTP liều tiếp sau, cần phải phỏng vấn bố mẹ đứa trẻ xem có ADR nào sau khi tiêm liều trước không. Nếu bệnh não (tổn thương nặng tri giác hoặc co giật toàn thân hoặc khu trú kéo dài vài giờ mà không hồi phục trong vòng 24 giờ) xảy ra trong vòng 7 ngày sau khi tiêm chủng, phải dùng giải độc tố bạch hầu - uốn ván (DT) để hoàn tất tiêm chủng cho trẻ, nhưng tốt nhất là phải hoãn tiêm DT trong vài tháng để có thể làm rõ tình trạng thần kinh của trẻ. Để giảm nguy cơ co giật do sốt cao, có thể dùng paracetamol (15 mg/kg) vào lúc tiêm và 4 giờ sau khi tiêm DTP.

Cần thận trọng khi tiêm liều nhắc lại thứ 4 và 5 vì có thể có phản ứng tăng so với 3 lần tiêm trước (toàn bộ đùi vùng tiêm sưng to nhưng thường tự hết), cần phải phân biệt với các bệnh khác như viêm mô tế bào.

Cần hết sức thận trọng khi xảy ra hội chứng Guillain Barré trong vòng 6 tuần sau khi tiêm phòng vắc xin chứa giải độc tố uốn ván. Quyết định cho liều tiếp theo DTaP, Tdap hoặc bất cứ 1 vắc xin nào chứa giải độc tố uốn ván cũng phải được cân nhắc kỹ lợi hại.

Thời kỳ mang thai

Không dùng vắc xin DPT cho người đang mang thai. Nhà sản xuất cho rằng chỉ dùng Tdap trong khi mang thai khi thật cần thiết. Mang thai thường không coi là một chống chỉ định đối với Tdap khi cần để phòng ho gà. Khi dùng, nên tiêm vào 3 tháng thứ 2 hoặc thứ 3.

Thời kỳ cho con bú

Không biết vắc xin Tdap có phân bố vào sữa mẹ hay không, nhà sản xuất cho rằng phải thận trọng khi dùng cho bà mẹ đang cho con bú. Hội đồng tư vấn về thực hành tiêm phòng (ACIP) cho rằng mẹ cho con bú không phải chống chỉ định dùng Tdap và các phụ nữ, bao gồm cả người cho con bú, phải tiêm 1 liều duy nhất Tdap ngay trong thời kỳ hậu sản nếu trước đây họ chưa tiêm phòng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Áp xe hoặc phản ứng tại chỗ: Sờ nắn đau, ban đỏ, rắn tại chỗ tiêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Sốt 39 - 40 ºC, thường kéo dài tới 48 giờ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Hạch cổ, phản ứng phản vệ; co giật có sốt hoặc không, thường xảy ra trong vòng 3 ngày sau khi tiêm phòng; kêu khóc kéo dài, không dỗ được thường xảy ra trong vòng 48 giờ và lâu khoảng 3 giờ hoặc hơn; bệnh não xảy ra trong vòng 7 ngày; sốt 40,5 ºC hoặc cao hơn xảy ra trong vòng 48 giờ. Triệu chứng bệnh não cấp (kích thích, ngủ quá mức hoặc nôn nặng liên tục).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vắc xin DTaP và Tdap chỉ tiêm bắp sâu, không được tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch. Ở trẻ lớn và người lớn, thường tiêm vào cơ delta, còn trẻ nhỏ thường vào mặt trước - bên đùi. Tránh tiêm vào cơ mông vì ở đó có giây thần kinh lớn.

Lắc kỹ trước khi dùng. Không trộn với bất cứ một vắc xin hoặc dung dịch nào khác.

Ngất có thể xảy ra khi tiêm, nên cần phải theo dõi người tiêm khoảng 15 phút sau khi tiêm.

DTaP hoặc Tdap có thể tiêm đồng thời với globulin miễn dịch uốn ván (TIG) nhưng phải dùng bơm tiêm riêng và tiêm ở vị trí khác.

Liều lượng:

Vắc xin DTaP chỉ được dùng cho trẻ em từ 6 tuần tuổi đến 6 năm tuổi.

Vắc xin Tdap chỉ được dùng cho thiếu niên và người lớn từ 11 - 64 tuổi.

Tiêm chủng bị gián đoạn không ảnh hưởng đến miễn dịch cuối

cùng, bất luận khoảng cách giữa các liều. Không cần phải tiêm thêm liều hoặc phải tiêm lại từ đầu.

Đối với trẻ từ 6 tuần tuổi đến 6 tuổi, khoảng cách tối thiểu giữa liều DTaP thứ nhất, thứ hai và thứ ba là 4 tuần; khoảng cách tối thiểu giữa liều thứ 3, thứ 4, thứ 5 là 6 tháng.

Đối với thiếu niên và người lớn, thường khuyến cáo một khoảng cách ít nhất là 5 năm giữa Tdap và liều cuối cùng của bất cứ vắc xin nào chứa kháng nguyên bạch hầu, uốn ván, hoặc ho gà.

Liều lượng vắc xin DTaP: 0,5 mg/1 liều tiêm bắp sâu.

Tạo miễn dịch cơ bản cho trẻ em từ 6 tuần tuổi đến 6 tuổi: 3 liều cơ bản và 1 hoặc 2 liều tăng cường. Ba liều đầu DTaP cho cách nhau từ 4 - 8 tuần (thường vào 2, 4 và 6 tháng tuổi) và liều thứ 4 thường cho vào quãng 6 - 12 tháng sau liều thứ 3. Một số nhà sản xuất khuyến cáo liều thứ 4 nên cho vào lúc 15 - 18 tháng tuổi, một số khác lại cho là nên cho vào lúc 15 - 20 tháng tuổi. Liều thứ 4 có thể cho sớm vào lúc 12 tháng tuổi, miễn là ít nhất phải qua 6 tháng kể từ liều thứ 3.

Lúc 4 - 6 tuổi (thường ngay trước khi đi học), nếu trẻ đã tiêm liều thứ 4 DTaP trước 4 tuổi, phải cho liều thứ 5. Liều thứ 5 không cần thiết nếu liều thứ 4 đã cho lúc 4 hoặc hơn 4 tuổi.

Trường hợp trẻ em 4 tháng đến 6 tuổi chưa được tiêm phòng DTaP theo lịch: Liều thứ nhất DTaP cho vào lúc khám đầu tiên, liều thứ 2 và 3 cho cách nhau 4 tuần sau liều thứ nhất. Liều thứ 4 và thứ 5 DTaP phải cho cách nhau 6 tháng sau liều thứ 3. Liều thứ 5 không cần thiết nếu liều thứ 4 cho vào lúc 4 tuổi hoặc hơn.

Chương trình tiêm chủng mở rộng của Việt Nam đã triển khai lịch tiêm DPT cho trẻ em từ 2 - 4 tháng tuổi để gây miễn dịch cơ bản như sau:

Từ 2 tháng tuổi 1 liều; 3 tháng tuổi 1 liều; 4 tháng tuổi 1 liều.

Liều lượng vắc xin Tdap: 0,5 ml/1 liều tiêm bắp sâu.

Khi Tdap dùng để tăng cường miễn dịch, phải cách ít nhất 5 năm sau liều cuối cùng vắc xin chứa kháng nguyên bạch hầu, uốn ván, ho gà, như vậy để giảm bớt phản ứng tại chỗ và toàn thân.

Tăng cường miễn dịch ở lứa tuổi 11 - 18 tuổi: Tất cả những người đã được miễn dịch cơ bản bằng DTaP, DTP, DT dùng cho trẻ em, hoặc Td dùng cho người lớn, lúc 11 - 12 tuổi, được tiêm 1 liều tăng cường chế phẩm chứa giải độc tố bạch hầu, uốn ván và cứ 10 năm lại tiêm tăng cường thường quy Td dùng cho người lớn để duy trì miễn dịch thoả đáng phòng bạch hầu và ho gà. Hiện nay, Uỷ ban tư vấn thực hành tiêm phòng Mỹ (ACIP), Viện hàn lâm nhi khoa Mỹ (AAP), viện hàn lâm thầy thuốc gia đình Mỹ (AAFP) khuyến cáo dùng 1 liều duy nhất Tdap thay thế Td dùng cho người lớn để tăng cường miễn dịch cho lứa tuổi 11 - 18 tuổi, trừ khi thành phần ho gà có chống chỉ định.

Tăng cường miễn dịch ở lứa tuổi 19 - 64: ACIP cũng khuyến cáo dùng 1 liều duy nhất Tdap thay thế Td dùng cho người lớn khi cần 1 liều tăng cường cho lứa tuổi 19 - 64, trừ khi có chống chỉ định dùng thành phần ho gà. Liều tăng cường Tdap này chỉ được dùng cho người lớn 19 - 64 tuổi trước đây chưa tiêm Tdap.

Tạo miễn dịch cơ bản cho lứa tuổi 11 - 64 trước đây chưa tiêm phòng: Tính an toàn và hiệu quả chưa được xác định. Tuy nhiên, ACIP khuyến cáo dùng 1 liều duy nhất Tdap, trừ khi có chống chỉ định với thành phần ho gà. Sau đó, cho 1 liều Td dùng cho người lớn cách ít nhất 4 tuần sau liều Tdap. Liều thứ nhì Td cho 6 - 12 tháng sau liều Td thứ nhất.

Tương tác thuốc

Các thuốc ức chế miễn dịch và liệu pháp phóng xạ, tùy theo liều lượng, có thể tương tác với DPT. Vì cơ chế phòng vệ bình thường bị ức chế, dùng các chất ức chế miễn dịch hoặc liệu pháp phóng xạ đồng thời với DPT có thể làm giảm sự đáp ứng tạo kháng thể của người bệnh đối với DPT hoặc có thể dẫn đến những đáp ứng sai lệch đối với quy trình tiêm chủng. Sự thận trọng này không áp dụng cho trường hợp dùng liệu pháp corticosteroid ngắn hạn (dưới 2 tuần) đường toàn thân hoặc các đường sử dụng khác mà không gây ức chế miễn dịch. Nếu ngừng ngắn hạn liệu pháp ức chế miễn dịch, thì việc tiêm chủng DPT phải hoãn lại 1 tháng sau khi ngừng liệu pháp ức chế miễn dịch. Nếu liệu pháp ức chế miễn dịch vẫn tiếp tục, thì vẫn phải tiêm chủng theo thường quy.

DPT có thể dùng đồng thời với các vắc xin cộng hợp *Haemophilus B*, vắc xin bại liệt bất hoạt, vắc xin bại liệt sống dùng đường uống, vắc xin viêm gan B, vắc xin virus sởi sống, vắc xin quai bị sống, và vắc xin rubella sống.

Trước đây khuyến cáo không dùng đồng thời vắc xin cúm trong vòng 3 ngày sau khi tiêm chủng DPT vì lo ngại các phản ứng sốt đối với các vắc xin này có thể cộng hợp. Nhưng vì phản ứng sốt không phải là vấn đề lớn trong sử dụng vắc xin cúm hiện nay ở phần lớn trẻ em, nên để đơn giản hóa các Chương trình tiêm chủng cho trẻ em, có thể tiêm vắc xin cúm đồng thời với DPT (nhưng ở vị trí khác).

Độ ổn định và bảo quản

Vắc xin cần được bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8 ^{o}C. Không để đông băng vắc xin.

Thông tin qui chế

Vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván hấp phụ có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

Adacel.

VẮC XIN BẠI LIỆT BẤT HOẠT

Tên chung quốc tế: Vaccinum poliomyelitidis inactivatum.

Mã ATC: J07BF03 (Poliomyelitis, trivalent, inactivited, whole virus).

Loại thuốc: Vắc xin bất hoạt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm dạng hỗn dịch 0,5 ml hoặc 5 ml, mỗi 0,5 ml chứa 40 đơn vị kháng nguyên D của virus bại liệt typ 1, 8 đơn vị kháng nguyên D của virus typ 2 và 32 đơn vị kháng nguyên typ 3.

Thành phần khác: Streptomycin < 200 mg, neomycin < 5 mg, polymyxin B < 25 mg, phenoxymethanol tối đa 0,5%, formaldehyd tối đa 0,02%, môi trường 199.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin bại liệt bất hoạt (IPV), trước đây còn gọi là vắc xin Salk, là loại vắc xin bất hoạt bằng formaldehyd chứa kháng nguyên của 3 typ vắc xin bại liệt (typ 1, typ 2 và typ 3). Hiện nay, ngoài IPV, trên thị trường còn có loại vắc xin hiệu lực tăng cường (e IPV).

Vắc xin bại liệt bất hoạt thúc đẩy miễn dịch chủ động bằng cách tạo ra kháng thể trong huyết thanh kháng lại virus bại liệt. Các kháng thể trong huyết thanh ngăn chặn virus bại liệt xâm nhập hệ thần kinh trung ương, bảo vệ 85 - 90% người được tiêm chủng. Ngoài ra, IPV còn tạo miễn dịch tại chỗ bằng kháng thể IgA, chủ yếu ở họng. Đáp ứng miễn dịch tại chỗ tạo bởi IPV không mạnh như khi dùng vắc xin bại liệt sống. IPV có thể chỉ đủ làm hạn chế sự lây truyền virus hoang dại từ họng, ít có tác dụng đối với virus lây truyền qua đường phân. Do đó, khi có dịch bùng nổ, IPV không ngăn chặn được virus bại liệt hoang dại phát triển ở ruột và lây truyền qua phân. Nhưng IPV có ưu điểm là không gây bại liệt do tiêm vắc xin.

Khi tiêm 2 liều (vào lúc 2 và 4 tháng tuổi), hoặc 3 liều (vào lúc 2, 4, 12 hoặc 18 tháng tuổi), tỷ lệ kháng thể đặc hiệu kháng virus bại liệt typ 1, 2, 3 đạt tới 98 - 100% ở trẻ nhỏ khỏe mạnh. Nếu tiêm liều duy nhất, tỷ lệ tạo kháng thể phụ thuộc vào tuổi của trẻ và vào việc có kháng thể từ mẹ hay không. Ở trẻ dưới 6 tháng tuổi, nếu chỉ tiêm 1 liều IPV duy nhất, tỷ lệ tạo kháng thể biến đổi rất nhiều (27 - 90%) và khó đánh giá vì còn có kháng thể nhận từ mẹ. Nếu tiêm liều duy nhất cho trẻ 6 tháng tuổi hoặc lớn hơn, tỷ lệ kháng thể là trên 90%.

Thời gian miễn dịch: Sau khi tiêm vắc xin bại liệt bất hoạt IPV, thời gian miễn dịch kéo dài có thể suốt đời. Một nghiên cứu đánh giá trước đây cho thấy nồng độ kháng thể huyết thanh có khuynh hướng giảm trong năm đầu sau khi tiêm phòng nhưng sau đó lại duy trì ở mức thấp trong ít nhất 6 - 12 năm. Khi bổ sung thêm 1 liều IPV hoặc OPV (vắc xin bại liệt uống) cho người đã được tiêm phòng bằng IPV hoặc OPV trước đây, thường có tác dụng tăng cường nhanh nồng độ kháng thể huyết thanh.

Chỉ định

Phòng bệnh bại liệt cho trẻ nhỏ (6 tuần tuổi trở lên) và cho tất cả các trẻ em và thiếu niên độ tuổi 18 chưa được tiêm chủng, cho khách du lịch đến vùng có virus bại liệt hoang dại thành dịch hay lưu hành, cho một số cán bộ y tế và cho những cá nhân suy giảm miễn dịch.

Độ an toàn của vắc xin đối với trẻ dưới 6 tuần tuổi chưa được xác định.

Chống chỉ định

Có tiền sử mẫn cảm với các thành phần có trong vắc xin như neomycin, streptomycin và polymyxin B.

Bị nhiễm khuẩn cấp có sốt, nên hoãn tiêm vắc xin.

Thận trọng

Nếu xảy ra sốc phản vệ trong vòng 24 giờ sau khi tiêm 1 liều IPV, nên ngưng dùng tiếp.

Chưa có đủ dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả khi dùng IPV cho trẻ dưới 6 tuần tuổi.

Vì IPV là vắc xin bất hoạt nên có thể dùng cho những người bị suy giảm miễn dịch nhưng có khả năng những người này sẽ không sản xuất đủ lượng kháng thể cần thiết để có được miễn dịch đủ bảo vệ. Nên tiêm vắc xin này trước khi bắt đầu đợt trị liệu ức chế miễn dịch hoặc ngưng dùng vắc xin cho đến khi kết thúc đợt trị liệu ức chế miễn dịch.

Thận trọng khi tiêm bắp cho người bị rối loạn chảy máu hoặc đang dùng thuốc chống đông máu vì có nguy cơ gây huyết khối. Nếu có thể, nên tiêm dưới da. Đối với người bị hemophilia, khi tiêm bắp phải dùng kim nhỏ, ấn chặt tại chỗ tiêm trong 2 phút hoặc hơn, không day, và tiêm ngay sau liều điều trị hemophilia theo phác đồ thông thường.

Đối với trẻ sơ sinh thiếu tháng, cho dù cân nặng lúc sinh là bao nhiêu, cần tiêm phòng bại liệt vào đúng thời điểm và đúng liều thông thường được khuyến cáo.

Thời kỳ mang thai

Chỉ nên dùng vắc xin cho người đang mang thai nếu thực sự có nguy cơ tiếp xúc với nguồn lây.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù chưa có dẫn liệu về vấn đề này nhưng cho con bú không phải là chống chỉ định của việc dùng vắc xin bại liệt bất hoạt vì các vi sinh vật đã bất hoạt trong những vắc xin này không nhân lên trong cơ thể và vắc xin này không làm nảy sinh những vấn đề đặc biệt đối với người mẹ hoặc trẻ đang bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

IPV thường được dung nạp tốt. Không có tài liệu nào đề cập đến tác dụng phụ nghiêm trọng sau khi dùng vắc xin phòng bại liệt bất hoạt. Không như vắc xin bại liệt uống (OPV), chưa có trường hợp nào bị bệnh bại liệt do tiêm IPV, kể cả ở người bị suy giảm miễn dịch. Vì vắc xin có chứa kháng sinh như streptomycin, neomycin và polymyxin B nên có thể xảy ra các phản ứng quá mẫn đối với các kháng sinh này.

Thường gặp (ADR > 10/100)

Trên hệ TKTW: Khó chịu, mệt mỏi, sốt trên 39 ^{o}C.

Trên hệ tiêu hóa: Chán ăn.

Tại chỗ tiêm: Cứng, đau, sưng tấy.

Ít gặp (1/100 < ADR < 10/100)

Trên hệ tiêu hóa: Nôn.

Tại chỗ tiêm: Ban đỏ xuất hiện trong vòng 6 giờ - 48 giờ sau khi tiêm. Tuy nhiên, tần suất và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng này tương tự như thuốc vờ.

Các ADR khác: Khóc ngặt nghẽo trong vòng 72 giờ sau khi tiêm.

Hội chứng Guillain Barré, tử vong có liên quan đến công thức IPV trước đây, khác với công thức IPV hiện nay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Luôn chuẩn bị sẵn một số thuốc như adrenalin, corticoid và kháng histamin, những trang bị cần thiết cho điều trị sốc phản vệ nếu xảy ra (oxygen, máy trợ hô hấp).

Nếu sốt cao có thể dùng paracetamol.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Không dùng tiêm tĩnh mạch.

Lịch tiêm phụ thuộc vào tuổi và tình trạng hệ miễn dịch của bệnh nhân:

Người lớn:

Đối với người chưa từng dùng vắc xin bại liệt: Cần tiêm 3 mũi, mỗi mũi 0,5 ml (đối với Ipol), hai mũi đầu cách nhau 1 - 2 tháng, mũi thứ ba cách mũi thứ hai 6 - 12 tháng (thông thường là 12 tháng).

Nếu không có điều kiện theo lịch trên, có thể thực hiện như sau:

Nếu thời gian < 3 tháng nhưng > 2 tháng: Tiêm 3 mũi cách nhau ít nhất 1 tháng.

Nếu thời gian < 2 tháng nhưng > 1 tháng: Tiêm 2 mũi cách nhau ít nhất 1 tháng.

Nếu thời gian < 1 tháng: 1 mũi tiêm duy nhất.

Những người chưa dùng vắc xin bại liệt sẽ có nguy cơ bị bại liệt khi dùng vắc xin bại liệt uống. Vì vậy, những người này nên dùng vắc xin bại liệt bất hoạt.

Những người chưa được tiêm chủng đầy đủ lộ trình tiêm phòng bại liệt và có nguy cơ tiếp xúc với virus bại liệt cần tiêm bổ sung những mũi tiêm còn thiếu, không kể khoảng cách với lần tiêm trước là bao lâu.

Những người đã tiêm phòng bại liệt đầy đủ nhưng có gia tăng nguy cơ tiếp xúc với virus bại liệt có thể dùng thêm 1 liều vắc xin bại liệt bổ sung (loại bất hoạt hay loại vắc xin bại liệt uống).

Trẻ em:

Lịch tiêm phòng bại liệt ở trẻ em là 4 mũi (0,5 ml/mũi) để tạo miễn dịch cơ bản: 1 mũi lúc 2 tháng, 1 mũi lúc 4 tháng, 1 mũi lúc 8 - 18 tháng và 1 mũi lúc 4 - 6 tuổi. Liều cuối cùng trong lịch tiêm nên vào lúc 4 tuổi trở lên. Khoảng cách tối thiểu giữa mũi 1 và mũi 2 cũng như giữa mũi 2 và mũi 3 là 4 tuần; giữa mũi 3 và mũi 4 là 6 tháng. Nếu mũi thứ ba được tiêm vào lúc tròn 4 tuổi hoặc sớm hơn, đồng thời cách mũi thứ hai ít nhất 6 tháng thì không cần tiêm tiếp mũi thứ 4. Tuy nhiên nếu cả 4 mũi tiêm đều được thực hiện trước khi tròn 4 tuổi, cần tiêm thêm 1 mũi vào lúc 4 - 6 tuổi. Chỉ áp dụng tuổi tối thiểu và khoảng cách liều tối thiểu trên đây trong vòng 6 tháng đầu đời khi trẻ em có nguy cơ phơi nhiễm với virus bại liệt (như đi du lịch, ở nơi đang có dịch).

Tương tác thuốc

Có thể dùng đồng thời IPV với vắc xin bạch hầu - uốn ván và ho gà hấp phụ (vắc xin DTP). Vắc xin phối hợp cố định bạch hầu - uốn ván - ho gà - IPV đã được dùng rộng rãi ở một số nước.

Có thể dùng đồng thời IPV với vắc xin cộng hợp polysacarid *Haemophilus b* (Hib). Nói chung, IPV có thể tiêm đồng thời nhưng khác vị trí với các vắc xin bất hoạt khác. Tiêm đồng thời với đa số các vắc xin sống và bất hoạt không ảnh hưởng đến đáp ứng tạo kháng thể hoặc tăng tỷ lệ ADR.

Những người đang dùng liệu pháp ức chế miễn dịch (thí dụ corticotropin, corticoid, tác nhân alkyl hóa, chất kháng chuyển hóa, liệu pháp phóng xạ) có thể giảm đáp ứng miễn dịch với IPV. Thường phải hoãn tiêm vắc xin cho tới khi ngừng liệu pháp ức chế miễn dịch.

Vắc xin bại liệt IPV có thể dùng đồng thời với các chế phẩm globulin miễn dịch nhưng lưu ý dùng bơm tiêm riêng và tiêm tại các vị trí khác nhau.

Độ ổn định và bảo quản

Vắc xin IPV cần được lưu giữ ở nhiệt độ lạnh trong khoảng từ 2 - 8 °C và không để đông lạnh. Nếu đã để đông lạnh, không được dùng, vì hoạt lực của IPV đã bị mất.

Nếu bảo quản đúng theo hướng dẫn, IPV ổn định trong vòng 1 năm.

VẮC XIN BẠI LIỆT (UỐNG)

Tên chung quốc tế: Vaccinum poliomyelitidis per orale.

Mã ATC: J07BF01 (Poliomyelitis, oral, monovalent, live attenuated); J07BF02 (Poliomyelitis, oral, trivalent, live attenuated); J07BF04 (Poliomyelitis, oral, bivalent, live attenuated).

Loại thuốc: Vắc xin sống giảm độc lực.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hỗn dịch dùng để uống.

Vắc xin bại liệt uống là chế phẩm có chứa virus bại liệt sống giảm độc lực, gồm 3 typ 1, 2 và 3 được nuôi cấy trên các dòng tế bào thích hợp. Vắc xin bao gồm một trong 3 typ hoặc phối hợp cả 3 typ virus bại liệt nói trên và được pha chế thích hợp cho đường uống.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin phòng bệnh bại liệt uống (OPV), còn gọi là vắc xin Sabin là một hỗn dịch gồm một trong 3 typ hoặc cả 3 typ 1, 2, 3 virus bại liệt sống, giảm độc lực để tạo ra miễn dịch chủ động bằng cách tạo ra tình trạng nhiễm miễn virus tự nhiên mà không gây các triệu chứng của bệnh bại liệt.

Muốn vậy, virus phải nhân lên trong đường tiêu hóa để tạo ra miễn dịch tại ruột nhưng không còn khả năng lan truyền sang hệ thống thần kinh trung ương. Cần uống 3 liều OPV cách nhau mới tạo ra nồng độ kháng thể đặc hiệu đủ bảo vệ.

Ưu điểm nổi bật của OPV là không những tạo ra miễn dịch tại chỗ mà còn tạo được miễn dịch toàn thân (miễn dịch dịch thể). Miễn dịch dịch thể chính là kháng thể đặc hiệu chống lại 3 typ virus bại liệt và khi xảy ra nhiễm virus lần sau, miễn dịch này giúp bảo vệ người đã được miễn dịch bằng cách ngăn không cho virus xâm nhập hệ thần kinh trung ương. Các chủng OPV cũng tạo ra đáp ứng miễn dịch tại chỗ ở niêm mạc ruột (IgA tiết). Các kháng thể này ức chế sự nhân lên của các virus bại liệt hoang dại. Đáp ứng miễn dịch tại ruột này của OPV là lí do tại sao chiến dịch uống vắc xin OPV trong cộng đồng đã giúp ngăn chặn sự lan truyền bệnh từ người này sang người khác. Rất hiếm khi xảy ra trường hợp bị bại liệt vì uống vắc xin OPV do các chủng virus vắc xin phục hồi độc tính thần kinh. Tại các nước có virus bại liệt hoang dại đang lưu hành mà điều kiện vệ sinh thấp thì OPV là biện pháp phòng bệnh tốt nhất (do con đường lây nhiễm chủ yếu là đường phân miệng). Hiệu quả ngăn ngừa bại liệt của OPV ở các nước đang phát triển đạt từ 72 đến 98% và là vắc xin được lựa chọn để thanh toán bệnh bại liệt.

Chỉ định

Tạo miễn dịch chủ động cho trẻ nhỏ từ 6 - 12 tuần tuổi, tất cả trẻ em chưa được miễn dịch cho tới 18 tuổi và người lớn có nguy cơ cao. Tuy nhiên, người lớn nên dùng vắc xin bại liệt bất hoạt IPV.

Chống chỉ định

Bệnh bạch cầu, u lympho, và các bệnh ác tính toàn thân khác; các bệnh suy giảm hoặc không có miễn dịch tế bào (giảm hoặc không có gamaglobulin huyết); dùng các thuốc ức chế miễn dịch hoặc tiếp xúc với những người bị suy giảm miễn dịch.

Các trường hợp nhiễm virus nặng (nôn; ỉa chảy).

Những người có tiền sử dị ứng với bất kỳ thành phần nào có trong vắc xin.

Đối với các bệnh cấp tính sốt cao, bệnh mạn tính nặng, nhiễm khuẩn cấp tính kèm sốt, nên hoãn dùng vắc xin.

Thận trọng

Trước khi cho uống vắc xin, cần kiểm tra tình trạng sức khoẻ bằng cách hỏi, quan sát cũng như các phương pháp cần thiết khác để thực hiện chống chỉ định.

Cẩn thận khi dùng cho người dị ứng với các thành phần kháng sinh có thể có trong vắc xin.

Thận trọng khi dùng đồng thời với vắc xin tả, thương hàn, dịch hạch.

4 - 6 tuần sau khi uống vắc xin bại liệt, cần tránh tiếp xúc gần với những người bị suy giảm miễn dịch.

Không uống OPV cùng với thức ăn có chất bảo quản.

Chú ý rửa tay sạch sau khi thay tã lót hoặc tiếp xúc với trẻ mới uống vắc xin OPV.

Cần thận trọng khi dùng cho người cao tuổi vì tạo miễn dịch kém.

Sau khi uống OPV, cần tránh tiêm bắp 30 - 60 ngày, nhất là tiêm kháng sinh, để tránh nguy cơ bị bại liệt.

Người bị suy giảm miễn dịch cần tránh tiếp xúc gần với người vừa uống OPV trong vòng 4 - 6 tuần.

Thời kỳ mang thai

Không nên dùng vắc xin khi mang thai, mặc dù dùng vắc xin khi mang thai cũng không gây tác hại cho thai nhi và nhau thai (không tăng chết thai và sảy thai tự nhiên, không có dị tật bẩm sinh cao hơn so với chứng). Trong trường hợp thật cần thiết, có thể dùng OPV cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Sữa mẹ có kháng thể chống virus bại liệt có liên quan gián tiếp đến hiệu giá có trong huyết thanh người mẹ.

Khi cho trẻ đang ở thời kỳ bú mẹ uống vắc xin bại liệt ngay sau khi mới sinh, những kháng thể bại liệt, đạt nồng độ cao nhất trong sữa non của mẹ, có thể ngăn cản sự hình thành đáp ứng miễn dịch với vắc xin bại liệt. Do đó, để ngăn vắc xin mất tác dụng, cần ngừng cho bú trước và sau khi uống vắc xin 6 giờ. Một vài tác giả đề nghị thời gian này có thể rút ngắn hơn.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi uống vắc xin bại liệt, virus có thể di chuyển đến hệ thần kinh trung ương và gây liệt, tuy rất hiếm. Ở những người trên 30 tuổi, tai biến này dễ xảy ra hơn so với những người trẻ tuổi. Ngoài ra, virus có thể bị đột biến trong quá trình nhân lên, và trở lại dạng có độc lực cao đối với thần kinh. Đặc biệt, các virus typ 3 rồi đến typ 2, do tính giảm độc lực không ổn định nên có thể gây tai biến bại liệt do virus của vắc xin. Tai biến gây ra liệt xảy ra sau khi uống liều vắc xin bại liệt tam liên đầu tiên với tỷ lệ rất thấp (một trong hơn một triệu trường hợp).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vắc xin chỉ được dùng đường uống. Liều mỗi lần được ghi trên nhãn 0,1 - 0,5 ml. Ở Việt Nam, mỗi liều thường dùng 2 giọt (0,1 ml). Dùng ống nhỏ giọt nhỏ trực tiếp 2 giọt vắc xin vào miệng. Trẻ phải uống ít nhất 3 liều vắc xin, mỗi liều cách nhau ít nhất 4 tuần.

Liều 1: 2 tháng tuổi
Liều 2: 3 tháng tuổi
Liều 3: 4 tháng tuổi.

Miễn dịch bổ sung được tiến hành cho trẻ dưới 5 tuổi: Uống 2 lần, mỗi lần 2 giọt, cách nhau khoảng 1 tháng trong các chiến dịch tiêm chủng mở rộng quốc gia.

Theo Tổ chức y tế thế giới:

Miễn dịch cơ bản ở trẻ em: Uống 3 giọt lúc mới sinh và vào lúc 6, 10 và 14 tuần tuổi.

Miễn dịch nhắc lại ở trẻ em: Uống 3 giọt ít nhất 3 năm sau khi hoàn thành miễn dịch cơ bản lần đầu và uống thêm 3 giọt nữa vào lúc 15 - 19 tuổi.

Miễn dịch cơ bản ở người lớn chưa được miễn dịch từ trước: Uống 3 liều, mỗi liều 3 giọt, các liều cách nhau ít nhất 4 tuần.

Miễn dịch nhắc lại ở người lớn: Uống 3 giọt sau 10 năm kể từ khi uống OPV lần đầu.

Đối với người lớn, một số nước cho rằng nhắc lại miễn dịch là không cần thiết.

Một số nước chỉ dùng vắc xin uống khi có dịch bùng phát.

Tương tác thuốc

Vắc xin bại liệt có thể dùng phối hợp với các loại vắc xin khác như vắc xin bạch hầu - uốn ván, vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván, vắc xin BCG, vắc xin sởi, vắc xin rubella, vắc xin quai bị và vắc xin sốt vàng. Không được dùng kết hợp với các vắc xin thương hàn và vắc xin tả.

Đối với những người đã dùng các loại thuốc có tác động đến hệ thống miễn dịch như các loại steroid, các thuốc chống ung thư, chiếu tia xạ hoặc phải trải qua phẫu thuật nặng hoặc quá mệt nhọc, đều không nên dùng vắc xin bại liệt uống.

Việc dùng vắc xin bại liệt uống có thể làm giảm phản ứng với test thử lao (tuberculin test), do đó nên làm test sau khi chủng ngừa bại liệt từ 4 - 6 tuần.

Độ ổn định và bảo quản

Vắc xin phải được bảo quản ở nhiệt độ - 20 ^{o}C trong suốt thời gian còn hạn dùng ghi trên nhãn hộp. Sau khi làm tan băng, vắc xin cần để tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8 ^{o}C trong thời gian không quá 6 tháng. Tránh ánh sáng.

Thông tin qui chế

Vắc xin bại liệt OPV (uống) có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

Imovax Polio.

VẮC XIN BCG

Tên chung quốc tế: Vaccinum BCG cryodesiccatum

Mã ATC: J07AN01 (Tubeculosis, live attenuated);
L03AX03 (BCG vaccine).

Loại thuốc: Vắc xin BCG sống giảm độc lực; thuốc điều hòa đáp ứng miễn dịch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng tiêm trong da: Vắc xin BCG do Việt Nam sản xuất chứa 1 mg BCG đông khô trong 1 ống; dung dịch để pha tiêm là dung dịch natri clorid 0,9%, mỗi ống chứa 2 ml.

Vắc xin BCG Viện Pasteur: Lọ 10 liều bột đông khô BCG kèm theo 1 ống 1 ml dung dịch để pha tiêm và 1 bơm tiêm với kim tiêm.

Dạng châm qua da, nhiều mũi: Biệt dược TICE BCG (Organon) chứa 1 - 8 x 10^{8} CFU BCG.

Dạng để nhỏ giọt vào bàng quang: Biệt dược TICE BCG chứa 1 - 8 x 10^{8} CFU BCG. Biệt dược TheraCys BCG Aventis chứa 10,5 ± 8,7 x 10^{8} CFU BCG chủng Connaugh.

Immucyst chứa 81 mg BCG giảm độc lực, chủng Connaugh.

Các tá dược có trong thuốc có thể có tác dụng lâm sàng quan trọng, cần tham khảo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin BCG (BCG: Bacillus Calmette Guerin) là một chế phẩm dạng bột đông khô của chủng trực khuẩn Calmette Guerin giảm độc lực, có nguồn gốc từ trực khuẩn *Mycobacterium bovis*. Vắc xin BCG dùng để tạo miễn dịch chủ động đối với bệnh lao. Vì chủng Calmette Guerin của vi khuẩn *M. bovis* trong vắc xin BCG có đặc tính miễn dịch học tương tự như chủng gây ra bệnh lao ở người là *M. tuberculosis,* nên tiêm vắc xin BCG kích thích nhiễm *M. tuberculosis* tự nhiên và thúc đẩy miễn dịch qua trung gian tế bào chống lại bệnh lao.

Tiêm vắc xin BCG nói chung gây được nhạy cảm với tuberculin, nhưng mức độ nhạy cảm này rất khác nhau và phụ thuộc một phần vào chủng BCG trong vắc xin. Khả năng gây được nhạy cảm với tuberculin của một loại vắc xin BCG thường liên quan đến khả năng tạo miễn dịch của vắc xin đó và test tuberculin (tuberculin test) chuyển thành dương tính sau khi tiêm phòng chứng tỏ đã có miễn dịch chống lại bệnh lao. Tuy nhiên, mối liên quan giữa nhạy cảm với tuberculin sau khi tiêm phòng vắc xin BCG và khả năng miễn dịch chống lao cho tới nay vẫn còn chưa được nghiên cứu thỏa đáng. Hiệu quả của các loại vắc xin BCG hiện có còn chưa được chứng minh một cách trực tiếp và chỉ có thể là suy đoán. Mặc dầu khả năng bảo vệ của vắc xin chống lại bệnh lao do *M. tuberculosis* có thể dao động nhiều, nhưng bằng chứng về chẩn đoán và lâm sàng đã chứng minh tỷ lệ mắc bệnh lao của những đối tượng được tiêm chủng đã giảm so với người chưa được tiêm phòng.

Thời hạn bảo vệ chống lại nhiễm lao sau tiêm vắc xin BCG vẫn chưa được xác định và phụ thuộc vào hoạt lực và liều lượng của loại vắc xin dùng. Trong một số công trình nghiên cứu, nhạy cảm tuberculin tồn tại 7 - 10 năm sau khi tiêm vắc xin BCG; tuy nhiên chưa xác định được mối liên quan rõ ràng giữa nhạy cảm tuberculin và miễn dịch.

Vắc xin BCG và chất tồn dư của BCG được chiết bằng methanol đã được chứng minh là những chất kích thích miễn dịch mạnh của các cơ chế phòng vệ của túc chủ. Ở động vật sau khi cấy các tế bào u, BCG làm giảm mạnh khối u tăng trưởng. Sau khi tiêm vắc xin BCG vào trong khối u cũng có chứng cứ u bị teo đi (như u melanin ác tính). Các vắc xin chứa kháng nguyên u có gắn BCG đã được thông báo có khả năng làm tăng đáp ứng miễn dịch đặc hiệu đối với u. Tác dụng kích thích miễn dịch của các chế phẩm BCG đặc hiệu thay đổi theo thông báo. Cơ chế tác dụng kích thích miễn dịch của BCG chưa được biết đầy đủ. Chưa biết các kháng thể hay các tế bào nhạy cảm đặc hiệu có liên quan đến tác dụng kháng u của BCG. Ở người bị u melanin đã được điều trị bằng liệu pháp BCG, hàm lượng kháng thể kháng u melanin tăng lên. Tuy BCG đã kích thích hoạt tính của các tế bào giết tự nhiên NK và của đại thực bào, nhưng mối liên quan của các tác dụng đó với hoạt tính kháng u của vắc xin chưa được xác định. Đối với BCG để có tác dụng kháng u, người có khối u phải là người có khả năng đáp ứng miễn dịch, phải dùng BCG đủ liều, khối u phải tương đối nhỏ, BCG phải kết hợp chặt chẽ với tế bào u, và khối u phải sinh miễn dịch.

Ở những nước đang phát triển có bệnh lao lưu hành và không có điều kiện thực hiện dự phòng ngắn ngày bằng thuốc (như isoniazid)

hoặc thực hiện test tuberculin trong da thì vắc xin BCG thường được sử dụng thường xuyên để kiểm soát lao. Ngoài phòng lao, hiện nay vắc xin BCG còn được dùng làm liệu pháp miễn dịch để điều trị ung thư bàng quang. Cơ chế tác dụng chưa được biết đầy đủ, tuy nhiên có thể liên quan đến cả hai tác dụng gây viêm và kích thích đáp ứng miễn dịch.

Dược động học: BCG được cho vào trong bàng quang đồng thời với dùng qua da. Đã phát hiện được các vi khuẩn kháng cồn kháng acid trong nước tiểu. Nuôi cấy và nhuộm để phát hiện các vi khuẩn kháng cồn kháng acid ở các vị trí khác thường cho kết quả âm tính, ngay cả trường hợp nghi ngờ có phản ứng toàn thân (nhiễm BCG lan tỏa). Tuy nhiên, thông bàng quang gây tổn thương hoặc điều trị sau cắt bỏ một khối u lớn hoặc sau khi bị thủng bàng quang có thể gây ra phản ứng toàn thân (nhiễm BCG lan tỏa).

Chỉ định

Phòng bệnh lao: Vắc xin BCG được chỉ định trong lịch tiêm chủng mở rộng của Việt Nam cho tất cả các trẻ em ngay sau khi sinh hoặc bất cứ thời gian nào sau đó, nhưng 3 tháng tuổi là tuổi tiêm phòng tốt nhất đối với trẻ đẻ thiếu tháng hoặc nhẹ cân.

Vắc xin BCG được khuyến cáo dùng cho các nhóm sau đây nếu trước đó chưa được dự phòng bằng vắc xin BCG:

Tất cả các trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ (0 - 12 tháng) sinh ra ở những vùng có tỷ lệ nhiễm lao cao hơn 40 /100 000.

Tất cả các trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và trẻ em dưới 16 tuổi có bố mẹ hoặc ông bà sinh ra ở các nước có tỷ lệ nhiễm lao lớn hơn 40 /100 000.

Tất cả các đối tượng dưới 36 tuổi tiếp xúc với người bị lao phổi đang hoạt động (không áp dụng tuổi đối với cán bộ y tế tiếp xúc với bệnh phẩm hoặc người bệnh).

Đối với người bị HIV, Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo tiêm phòng BCG cho các trẻ nhiễm HIV *không có triệu chứng* nhưng có nguy cơ bị nhiễm lao cao (như các trẻ em ở các nước có tỷ lệ mắc lao cao) nhưng không khuyến cáo tiêm phòng BCG cho các trẻ em bị nhiễm HIV *có triệu chứng* hoặc những người bị hoặc nghi bị nhiễm HIV nhưng ít nguy cơ mắc lao.

Liệu pháp miễn dịch: Điều trị và dự phòng carcinom *in situ* bàng quang. Dự phòng u nhú bề mặt bàng quang tiên phát hay tái phát sau khi cắt bỏ qua niệu đạo.

Dạng thuốc để nhỏ giọt vào bàng quang không được chỉ định để phòng lao.

Chống chỉ định

Dự phòng lao:

Không được dùng vắc xin BCG cho người quá mẫn với vắc xin. Chống chỉ định dùng vắc xin BCG cho người có test tuberculin dương tính cao, người vừa mới chủng vắc xin đậu mùa, người bị bỏng.

Không được dùng vắc xin BCG cho những người bị giảm gammaglobulin trong máu, suy giảm miễn dịch bẩm sinh, bệnh sarcoid, bệnh bạch cầu, u limpho, bệnh ác tính lan tỏa, nhiễm HIV hoặc bất cứ bệnh nào mà đáp ứng miễn dịch tự nhiên bị tổn thương.

Cũng chống chỉ định dùng vắc xin BCG đối với những người có đáp ứng miễn dịch bị ức chế do điều trị kéo dài bằng liệu pháp ức chế miễn dịch (corticosteroid, một vài thuốc chống ung thư, tia xạ).

Không dùng vắc xin BCG cho người đang dùng thuốc chống lao (như isoniazid) hoặc người có tiền sử lao. Trẻ sơ sinh ở trong gia đình có người nghi bị hoặc bị lao đang hoạt động.

Liệu pháp miễn dịch: Không nhỏ giọt BCG vào trong bàng quang:

Người bệnh đang điều trị ức chế miễn dịch (hóa trị liệu, xạ trị hoặc các điều trị ức chế khác) hoặc suy giảm miễn dịch, do nguy cơ BCG gây phản ứng toàn thân.

Người bị lao đang hoạt động, do nguy cơ bệnh lao nặng lên, hoặc phản ứng toàn thân do BCG.

Người bệnh có các triệu chứng hoặc có tiền sử phản ứng toàn thân do BCG (nhiễm BCG lan tỏa).

Người bệnh có sốt trừ khi biết nguyên nhân. Nếu nhiễm khuẩn đường tiết niệu, phải chờ hết nhiễm khuẩn.

Phải hoãn điều trị từ 7 - 10 ngày sau bất kỳ can thiệp nào đến đường tiết niệu bao gồm cắt bỏ u qua đường niệu đạo, sinh thiết hoặc thông bàng quang, tiền sử xạ trị vùng bàng quang.

Thận trọng

Vắc xin BCG có thể tiêm phòng cùng một thời gian với các vắc xin sống khác nhưng nếu không tiêm cùng thời gian thì phải cho cách nhau 4 tuần, tuy vậy thời gian này có thể rút xuống 10 ngày nếu thật cần thiết.

Không được tiêm các vắc xin khác vào cánh tay đã được tiêm vắc xin BCG trong ít nhất 3 tháng để tránh nguy cơ bị viêm hạch bạch mạch.

Phải thận trọng theo dõi những trẻ sơ sinh có mẹ bị nhiễm HIV dương tính, có thể tiêm phòng một khi loại được nhiễm HIV.

Phải thận trọng đối với trẻ mắc bệnh ngoài da, eczema, phải tiêm vắc xin BCG ở vùng da lành.

Test tuberculin, tốt nhất là phương pháp Mantoux, phải được thực hiện trong thời gian 6 tuần trước khi dùng vắc xin BCG (loại trừ trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 2 tháng tuổi); vắc xin BCG chỉ được tiêm cho người có test tuberculin âm tính hoặc phản ứng ở da không đáng kể.

Bảo vệ chống lao bằng vắc xin BCG chỉ là tương đối, không thường xuyên và hoàn toàn không tiên đoán được. Cần phải chẩn đoán phân biệt bệnh lao với bất cứ bệnh nào tương tự bệnh lao ở người đã tiêm vắc xin BCG, vì không thể bảo đảm chắc chắn khả năng bảo vệ kéo dài và đầy đủ của vắc xin BCG.

Phải chú ý tiệt trùng dụng cụ cẩn thận vì vắc xin chứa các vi khuẩn Mycobacterium sống giảm hoạt lực. Tránh gây tổn thương đường tiết niệu khi nhỏ giọt vào bàng quang.

Phải hoãn nhỏ giọt BCG vào bàng quang từ 7 - 14 ngày sau bất cứ can thiệp nào đến đường tiết niệu bao gồm cắt bỏ u qua niệu đạo, sinh thiết, và chấn thương do thông đái.

Phải hoãn điều trị khi người bệnh sốt, nhiễm khuẩn đường tiết niệu hoặc đái ra máu nhiều.

Trước khi điều trị nhỏ giọt BCG vào bàng quang, phải làm test tuberculin trong da vì BCG nhỏ giọt bàng quang cũng làm test tuberculin trong da dương tính.

Thời kỳ mang thai

Chưa rõ vắc xin có thể gây tổn hại đối với bào thai khi dùng cho người mang thai hoặc có tác động tới khả năng sinh sản hay không. Vắc xin BCG chỉ dùng cho người mang thai khi thật cần.

Thời kỳ cho con bú

Hiện chưa có các dữ liệu về vấn đề này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR xảy ra trong 1 - 10% người tiêm vắc xin BCG. Tần suất và mức độ nghiêm trọng của các ADR phụ thuộc vào các chủng BCG được dùng trong sản xuất vắc xin, liều lượng, cách thức và kỹ năng đưa vắc xin vào cơ thể cũng như tuổi đối tượng được tiêm vắc xin. Vắc xin BCG tiêm trong da hiện nay ở một số nước không còn dùng nữa và ADR do loại vắc xin này có thể không xảy ra với loại vắc xin BCG châm (nhiều mũi châm) qua da. ADR của BCG thường nhẹ và không thường xuyên, tuy nhiên ADR có thể nghiêm trọng và đôi khi có thể xảy ra một năm hoặc lâu hơn sau khi tiêm vắc xin.

Phản ứng thông thường tại chỗ sau khi tiêm đúng kỹ thuật trong da đối với vắc xin tiêm trong da là trong vòng 7 - 10 ngày sau khi

tiêm, xuất hiện một tổn thương da ban đầu có đặc điểm là một vết sần đỏ, nhỏ ở vết tiêm. Trong vòng 5 tuần sau khi tiêm, vết sần đó có đường kính tối đa 8 mm. Đỉnh của vết sần thành vảy, loét, và khô và toàn bộ tổn thương co dần lại thành một vảy nhẵn màu hồng hay xanh nhạt khoảng 3 tháng sau khi tiêm chủng; sau đó tổn thương trở thành một sẹo nhẵn hoặc trắng lõm. Sau khi chủng vắc xin BCG châm qua da, tổn thương da thường xuất hiện 10 - 14 ngày sau ở vùng châm dưới dạng các vết sần nhỏ có đường kính tối đa khoảng 3 mm sau 4 - 6 tuần. Các tổn thương có thể thành sẹo và rút dần. Thường sau 6 tháng không còn nhìn thấy dấu hiệu tiêm chủng; tuy vậy có thể lờ mờ nhìn thấy các vết mũi châm, nhất là ở những người có khuynh hướng lên sẹo dạng sẹo lồi (cheloid).

Thường gặp, ADR > 1/100

Niêm mạc, da: Loét nặng hoặc kéo dài ở vùng tiêm, áp xe da ở vùng tiêm.

Toàn thân: Viêm hạch bạch huyết, nổi hạch tại chỗ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Lỗ rò, sốc phản vệ.

Rất hiếm gặp (1 ca cho 1 triệu người tiêm chủng):

Toàn thân: Viêm cốt tủy xương, nhiễm BCG lan tỏa.

ADR do truyền nhỏ giọt vào trong bàng quang: Truyền nhỏ giọt BCG vào bàng quang qua ống thông cathete trong điều trị và dự phòng ung thư bàng quang thường gây ra một đáp ứng viêm, đái khó nhất thời, tiểu tiện luôn, đôi khi sốt hoặc có hội chứng giống cúm và đái ra máu đặc biệt khi điều trị lặp lại. Rất hiếm xảy ra co thắt bàng quang và viêm mào tinh hoàn. Đôi khi phản ứng mẫn cảm như phát ban, đau khớp, viêm màng bồ đào, viêm màng tiếp hợp, viêm mống mắt, viêm giác mạc. Cũng giống như tiêm phòng lao, rất hiếm xảy ra nhiễm BCG lan tỏa có khả năng gây tử vong.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các phản ứng tại chỗ và ở da do BCG có khuynh hướng nặng hơn nhiều ở người đã được tiêm phòng trước đó với vắc xin. Các tổn thương này có thể do kỹ thuật tiêm sai (thí dụ tiêm quá sâu) hoặc bội nhiễm hoặc chọn sai vị trí tiêm (thí dụ quá gần vai). Cần tiêm đúng kỹ thuật, vô khuẩn tốt và chọn đúng vị trí tiêm.

Nếu có lỗ rò, vị trí dẫn lưu phải được giữ sạch và để tổn thương tự liền không cần điều trị.

Phải có sẵn adrenalin để dùng ngay khi có sốc phản vệ.

Chống chỉ định tiêm BCG cho những người suy giảm miễn dịch.

Xử trí ADR do nhỏ giọt BCG vào bàng quang: Các ADR này phụ thuộc váo độc tính của chủng, phản ứng dị ứng hoặc nhiễm khuẩn trong bệnh viện. Nhỏ giọt BCG vào bàng quang gây một đáp ứng viêm trong bàng quang và thường có sốt, đái ra máu, đái nhiều lần hoặc đái khó. Các phản ứng này có thể chứng tỏ là BCG có đáp ứng mong muốn. Các triệu chứng này thường hết trong vòng 48 giờ, có thể dùng thuốc giảm đau, thuốc chống co thắt. Cần phải theo dõi chặt chẽ tình trạng bộ máy tiết niệu. Phải hoãn truyền BCG đến khi các triệu chứng hết, nếu không hết, phải thăm khám kiểm tra kỹ lại. Nếu các triệu chứng kích thích bàng quang kéo dài trong vòng 48 giờ: Điều trị triệu chứng. Nếu triệu chứng kích thích bàng quang kéo dài trên hoặc bằng 48 giờ, phải ngừng điều trị BCG và bắt đầu điều trị bằng quinolon. Nếu không khỏi hoàn toàn sau 10 ngày điều trị bằng quinolon, cho isoniazid (INH) trong 3 tháng. Trong trường hợp đã dùng thuốc chống lao, phải vĩnh viễn ngừng BCG.

Nếu bị viêm tuyến tiền liệt u hạt có triệu chứng, viêm tinh hoàn - mào tinh hoàn, tắc niệu quản hoặc apxe thận, phải ngừng điều trị bằng BCG. Điều trị INH và rifampicin từ 3 - 6 tháng tùy theo mức độ nặng. Trong trường hợp dùng thuốc chống lao, phải ngừng vĩnh viễn BCG.

Sốt dưới 38,5 ^{o}C trong thời gian dưới 48 giờ, điều trị triệu chứng bằng paracetamol.

Phát ban, đau khớp hoặc viêm khớp phản ứng hoặc hội chứng Reiter, cho thuốc kháng histamin hoặc thuốc chống viêm không steroid. Nếu không có đáp ứng, điều trị INH trong 3 tháng. Khi đã dùng thuốc chống lao, phải ngừng vĩnh viễn BCG.

Phản ứng toàn thân do BCG (nhiễm BCG lan tỏa) không có dấu hiệu của sốc nhiễm khuẩn, phải ngừng vĩnh viễn điều trị bằng BCG. Tham vấn bác sĩ chuyên khoa lây. Cho điều trị chống lao kết hợp 3 thuốc trong 6 tháng.

Phản ứng toàn thân do BCG (nhiễm BCG lan tỏa) kèm theo dấu hiệu của sốc nhiễm khuẩn, phải ngừng vĩnh viễn điều trị bằng BCG. Cho cấp cứu kết hợp 3 loại thuốc chống lao cùng liệu pháp corticoid liều cao và tác dụng ngắn. Tham vấn bác sĩ chuyên khoa lây.

Chú ý: Các chủng BCG (kể cả chủng Connaugh) đều nhạy cảm với tất cả các thuốc chống lao hiện nay trừ pyrazinamid. Trong trường hợp cần phải kết hợp 3 thuốc, kết hợp thường được khuyến cáo là INH, rifampicin và ethambutol.

Liều lượng và cách dùng

Vắc xin BCG tiêm trong da để phòng lao:

Tổ chức y tế thế giới hiện nay khuyến cáo rằng vắc xin BCG nên dùng loại tiêm trong da hơn là theo phương pháp châm nhiều điểm, nhằm cung cấp lượng thuốc đồng đều và đáng tin cậy; vắc xin BCG sản xuất tại Việt Nam được tiêm trong da. Vắc xin BCG để châm qua da, (châm nhiều điểm) không được dùng để tiêm trong da.

Vắc xin BCG tiêm trong da (Việt Nam): Vắc xin BCG tiêm trong da (Việt Nam) được pha bằng cách thêm 2 ml dung dịch natri clorid 0,9% ở nhiệt độ 0 - 8 ^{o}C vào mỗi ống 1 mg vắc xin đông khô. Lắc ống để bảo đảm trộn đều. *Trẻ nhỏ dưới 1 tuổi*: Tiêm trong da, vùng trên cánh tay trái (vùng cơ delta), với liều 0,1 ml (0,05 mg BCG). *Trẻ trên 1 tuổi:* Vắc xin BCG tiêm trong da (Việt Nam) được pha bằng cách thêm 1 ml dung dịch natri clorid 0,9% ở nhiệt độ 0 - 8 ^{o}C vào mỗi ống 1 mg vắc xin đông khô. Lắc ống để đảm bảo trộn đều. Tiêm liều 0,1 ml (0,1 mg BCG) vào trong da, vùng trên cánh tay trái (vùng cơ delta).

Vắc xin BCG châm qua da nhiều mũi để phòng lao:

Cách dùng:

Người lớn và trẻ nhỏ trên 1 tháng tuổi: Cho 1 ml nước vô khuẩn để tiêm và không có chất bảo quản vào ống chứa 2 ml vắc xin. Dùng bơm tiêm hút dung dịch ra và phụt dung dịch 3 lần trở lại ống tiêm để trộn đều. *Trẻ sơ sinh dưới 1 tháng tuổi:* Vắc xin phải được pha với 2 ml nước vô khuẩn để tiêm và không có chất bảo quản. Để châm vắc xin qua da, liều BCG phải cho nhỏ giọt trên vùng da đã làm sạch và dùng đĩa có nhiều kim châm đặt lên vắc xin. Vắc xin phải để chảy vào vết châm và để cho khô; không cần phải băng, nhưng phải giữ khô trong 24 giờ.

Liều lượng:

Người lớn và trẻ nhỏ từ 1 tháng tuổi trở lên: 0,2 - 0,3 ml dung dịch pha như hướng dẫn. Làm test tuberculin (5 đơn vị tuberculin) sau 2 - 3 tháng. Nếu test âm tính, châm phòng lại.

Trẻ nhỏ dưới 1 tháng tuổi, liều 0,2 - 0,3 ml vắc xin BCG pha loãng một nửa và không có chất bảo quản. Làm test tuberculin (5 đơn vị tuberculin) sau 2 - 3 tháng. Châm phòng lại sau 1 năm tuổi nếu test tuberculin âm tính và vẫn còn cần phải châm phòng.

Liệu pháp miễn dịch: Trước khi dùng, cần tham khảo kỹ hướng dẫn của Nhà sản xuất. Một số phác đồ điều trị đã được thử nghiệm. Phác đồ điển hình gồm có nhỏ giọt vào bàng quang mỗi tuần 1 lần hỗn dịch chứa từ 1 đến 16 x 10^{8} CFU BCG trong khoảng 50 ml dung dịch natri clorid 0,9% vô trùng và không có chất bảo quản, trong 6 tuần liên tiếp. Phác đồ điều trị duy trì cũng thay đổi nhiều từ liều đơn hoặc liệu trình ngắn (1 lần 1 tuần trong 3 tuần) trong khoảng thời gian từ 3 - 6 tháng cho tới nhỏ giọt 1 lần 1 tháng; thời gian gợi ý điều trị duy trì cũng thay đổi từ 6 tháng đến 3 năm. Dung

dịch nhỏ giọt phải giữ trong bàng quang trong 2 giờ nếu có thể và khi đi tiểu phải ngồi vì lý do an toàn.

Chế phẩm theracys điều trị ung thư bàng quang: Người lớn: 1 liều nhỏ giọt vào bàng quang (trong 2 giờ) mỗi tuần 1 lần trong 6 tuần, sau đó cho 1 liều vào lúc 3, 6, 12, 18 và 24 tháng sau điều trị ban đầu (1 liều 81 mg bột đông khô pha loãng thành 53 ml).

Chế phẩm TICE BCG: 1 liều nhỏ giọt vào bàng quang (trong 2 giờ) mỗi tuần 1 lần trong 6 tuần, sau đó mỗi tháng 1 lần trong 6 - 12 tháng.

Chế phẩm IMMUCYST: Người lớn: điều trị phải bắt đầu ít nhất 15 ngày, thậm chí 3 tuần sau khi làm sinh thiết hoặc cắt bỏ u qua niệu đạo và không có chảy máu nhìn thấy. Điều trị ban đầu gồm có nhỏ giọt 1 lần mỗi tuần trong 6 tuần. Sau khi nghỉ điều trị tạm thời 6 tuần, cho 1 liều mới vào bàng quang mỗi tuần 1 lần, trong 1 đến 3 tuần. Cần thiết phải cho đến 3 tuần đối với người bệnh vẫn còn dấu hiệu của ung thư bàng quang. Các nghiên cứu lâm sàng đã chứng tỏ là đợt thứ hai cho 3 lần nhỏ giọt trong 3 tháng làm tăng đáng kể tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn lúc 6 tháng. Cần thiết phải điều trị duy trì: Nhỏ giọt vào bàng quang mỗi tuần 1 lần, trong 1 đến 3 tuần. Cho nhỏ giọt 6 tháng sau khi bắt đầu điều trị, sau đó cứ 6 tháng 1 lần cho tới 36 tháng. Điều trị duy trì phòng được tái phát và làm tăng tuổi thọ nhưng phải chú ý đến dung nạp thuốc tại chỗ và toàn thân. 1 liều Immucyst: 81 mg bột đông khô BCG. Mỗi liều (1 lọ đã pha trong 3 ml) lại được pha loãng vào 50 ml dung dịch muối đẳng trương, vô trùng và không có chất bảo quản, như vậy tổng số là 53 ml để nhỏ giọt vào bàng quang.

Tương tác thuốc

Có thể dùng đồng thời vắc xin BCG với vắc xin bại liệt và vắc xin viêm gan B.

Người bệnh dùng đồng thời theophylin với tiêm vắc xin BCG bị ức chế tạm thời sự chuyển hóa ở gan (có thể do sản xuất interferon), làm tăng nửa đời và nồng độ theophylin trong huyết thanh, do đó có khả năng nhiễm độc theophylin.

Thuốc ức chế miễn dịch: Người đang điều trị thuốc ức chế miễn dịch (thí dụ corticotropin, corticosteroid, thuốc alkyl hóa, thuốc chống chuyển hóa, liệu pháp tia xạ) có thể bị giảm đáp ứng với vắc xin BCG và tăng sự nhân lên của BCG. Tiêm phòng BCG phải hoãn lại cho tới khi ngừng liệu pháp ức chế miễn dịch.

Thuốc chống lao: Một số thuốc chống lao (thí dụ isoniazid, rifampicin, streptomycin) ức chế sự nhân lên của BCG, do đó vắc xin BCG có thể không tác dụng nếu tiến hành tiêm chủng trong khi đang điều trị với các thuốc này.

BCG nhạy cảm với nhiều thuốc kháng sinh, liệu pháp kháng sinh có thể làm giảm hiệu quả của BCG.

Độ ổn định và bảo quản

Vắc xin BCG dạng đông khô dùng để tiêm cần tránh ánh sáng và bảo quản trong điều kiện lạnh dưới 5 ^{o}C, ở - 20 ^{o}C đối với vắc xin BCG sản xuất tại Việt Nam.

Nhà sản xuất thông báo rằng, vắc xin BCG tiêm chủng qua da sau khi pha cần phải giữ trong điều kiện lạnh, tránh ánh sáng và sử dụng trong vòng 2 giờ sau đó.

Vắc xin BCG sản xuất ở Việt Nam để tiêm trong da sau khi pha, phải được bảo quản lạnh và chỉ dùng trong vòng 4 giờ.

Bột đông khô BCG để nhỏ giọt vào bàng quang và các dung dịch pha do nhà sản xuất cung cấp phải được bảo quản ở điều kiện lạnh 2 - 8 ^{o}C. Bột đông khô phải tránh ánh nắng trực tiếp và gián tiếp; phải hạn chế chiếu ánh sáng nhân tạo.

Quá liều và xử trí

Nếu xảy ra quá liều cấp vắc xin BCG và nghi có thể phát triển nhiễm khuẩn BCG toàn thân, phải bắt đầu dùng isoniazid hoặc các thuốc chống lao thích hợp khác. Nếu điều trị ngay quá liều cấp BCG bằng liệu pháp chống lao, thì thường các biến chứng sẽ không xảy ra. Nếu không được điều trị ngay thì liệu pháp thuốc chống lao có thể vẫn có kết quả nhưng có thể xảy ra các biến chứng như viêm hạch tại chỗ, lupus thông thường, áp xe lạnh dưới da, và tổn thương mắt.

Thông tin qui chế

Vắc xin Lao (BCG) có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

VẮC XIN DẠI

Tên chung quốc tế: Vaccinum rabiei ex cellulis ad usum humanum

Mã ATC: J07BG01 (Rabies, inactivated, whole virus; rabies vaccine).

Loại thuốc: Vắc xin virus bất hoạt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Vắc xin dại tế bào lưỡng bội người (HDCV): Imovax rabies.

Dạng bột đông khô kèm dung môi để pha hỗn dịch tiêm.

Sau khi hoàn nguyên, một liều (1 ml) chứa: Virus dại (bất hoạt, chủng wistar rabies PM/WI 38-1503-3M) ≥ 2,5 đơn vị.

Tá dược: Albumin < 100 mg, neomycin sulfat < 150 microgam, đỏ phenol 20 microgam.

Imovax chỉ dùng tiêm bắp.

Vắc xin dại tế bào phôi gà tinh khiết (PCEV): Rabipur.

Dạng bột đông khô kèm dung môi pha tiêm.

Sau khi hoàn nguyên, một liều (1 ml) chứa:

Virus dại (bất hoạt, chủng Flury LEP) ≥ 2,5 đơn vị.

Tá dược: Trometamol (3,5mg), natri clorid (4,5 mg), dinatri edetat (0,25 mg), monokali glutamate (0,9 mg), polygelin (10,5 mg), sucrose (60 mg), có khả năng còn vết neomycin, clortetracyclin, amphotericin B.

Vắc xin dại tế bào vero tinh chế (PVRV): Verorab

Dạng bột đông khô kèm theo dung dịch pha loãng cho mỗi liều đơn 0,5 ml.

Mỗi liều đơn chứa:

Virus dại (chủng virus dại Wistar PM/WI 38-1503-3M) được nhân giống trên tế bào vero, được bất hoạt bằng β-propiolacton ≥ 2,5 đơn vị.

Tá dược: Maltose 52,5 mg, albumin người 2,5 mg.

Vắc xin dại trên tế bào nguyên bào sợi tiên phát gà: RabAvert.

Dạng bột đông khô kèm dung môi pha tiêm. Sau khi hoàn nguyên, một liều (1 ml) chứa: Polygelin < 12 mg, albumin người < 0,3 mg, ≥ 2,5 đơn vị kháng nguyên dại và các thành phần khác đáp ứng tiêu chuẩn đối với vắc xin dại.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Các vắc xin dại dùng để tạo miễn dịch chủ động phòng chống bệnh dại. Hiện nay có nhiều vắc xin dại dùng cho người. Một số được điều chế từ mô thần kinh động vật, một số từ mô gia cầm và một số từ nuôi cấy tế bào. Theo khuyến cáo của WHO, không nên dùng các vắc xin dại điều chế từ mô thần kinh của động vật vì có thể có các tai biến như liệt, viêm não. Hiện nay, đa số các nước dùng vắc xin dại HDCV (từ tế bào lưỡng bội người), PCEV (từ phôi gà), PVRV (từ tế bào vero). Ít có sự khác nhau về độ an toàn và tính sinh kháng thể giữa các loại vắc xin này.

Các vắc xin dại đều thuộc loại vắc xin virus bất hoạt. Sản xuất kháng thể đặc hiệu cần khoảng 7 - 10 ngày. Tác dụng tối đa: 30 - 60 ngày. Thời gian ≥ 1 năm.

Hiệu giá kháng thể cao đủ để huyết thanh pha loãng 1 : 5 có thể trung hòa hoàn toàn virus trong test ức chế nhanh điểm huỳnh

quang (RFFIT).

Theo khuyến cáo của WHO, nồng độ có hiệu lực chấp nhận được là ≥ 0,5 IU/ml.

Đối với người lớn, hiệu giá kháng thể cao đối với vắc xin dại HDCV đã được chứng minh trong thử nghiệm lâm sàng. Chuyển đổi huyết thanh được ghi nhận sau 1 liều. Ở người tiêm 2 liều cách nhau 1 tháng, tất cả đều có kháng thể đặc hiệu và hiệu giá trung bình nhân (GMT) khoảng 10 IU. Nếu tiêm bắp 3 liều trong vòng 1 tháng, GMT đạt 12,9 IU/ml và 5,1 IU/ml vào ngày thứ 49 và ngày thứ 90. Đáp ứng kháng thể dao động trong phạm vi 2,8 - 55 IU/ml vào ngày 49 và 1,8 - 12,4 IU/ml vào này 90.

Khi tiêm bắp 3 liều theo lịch khuyến cáo với vắc xin dại PCEV, hiệu giá kháng thể > 0,5 IU/ml đạt được vào ngày 28 ở tất cả những người tiêm trong thử nghiệm ở Mỹ, còn ở Thái lan và Croatia, hiệu giá kháng thể đạt > 0,5 IU/ml vào ngày thứ 14 ở tất cả những người tiêm. Vắc xin dại tiêm bắp tạo miễn dịch dài hơn tiêm trong da.

Đối với trẻ em, vắc xin dại PVRV dùng an toàn và có hiệu quả hơn khi tiêm trong da hoặc tiêm bắp. Trong một nghiên cứu trên học sinh Thái lan, 190 trẻ em đã được tiêm phòng lần đầu bằng PVRV với 3 liều vào ngày 0, 7, 28 bằng đường tiêm trong da (liều 0,1ml) hoặc tiêm bắp (liều 0,5 ml). Sau 1 năm, cho một liều nhắc lại theo đường tiêm như lần đầu, GMT thấp hơn ở nhóm tiêm trong da nhưng không có sự khác biệt giữa các đường tiêm về hiệu giá kháng thể đạt yêu cầu theo tiêu chuẩn quy định của WHO và CDC. Vào ngày thứ 56 sau khi bắt đầu tiêm phòng, tất cả trẻ em đều đạt hiệu giá kháng thể thỏa đáng. 1 năm sau liều tiêm đầu tiên, 53% nhóm tiêm trong da và 91% nhóm tiêm bắp có hiệu giá kháng thể đạt tiêu chuẩn của WHO. Khi bổ sung một liều nhắc lại làm tăng GMT lên tới mức thỏa đáng. Tiêm trong da làm giảm chi phí tiêm phòng (do nhiều liều trong 1 lọ) và thích hợp với các nước có bệnh dại lưu hành.Tuy nhiên, tiêm bắp vẫn là đường dùng được lựa chọn đối với những người có miễn dịch suy giảm và người đang dùng thuốc chống sốt rét, đặc biệt là cloroquin.

Đối với người có nguy cơ cao tiếp xúc với bệnh dại (người làm việc với virus dại sống, người bào chế vắc xin), phải làm test định lượng hiệu giá kháng thể 6 tháng một lần. Nếu hiệu giá kháng thể trong huyết thanh không đạt mức tối thiểu về khả năng trung hòa hoàn toàn virus với huyết thanh pha loãng 5 lần (test RFFIT), cần tiêm 1 liều nhắc lại.

Chỉ định

Tạo miễn dịch trước khi nhiễm: Tiêm vắc xin cho những người có nguy cơ cao vì lý do nghề nghiệp như nhân viên thú y, kiểm lâm, huấn luyện thú, nhân viên một số phòng thí nghiệm, và những người sống hoặc đi đến các nước có bệnh dại lưu hành và lưu lại đó trên 1 tháng. Trẻ em đặc biệt có nhiều nguy cơ tiếp xúc với bệnh dại.

Phòng bệnh sau khi phơi nhiễm: Trong trường hợp bị một con vật cắn nếu không bắt được nó để theo dõi, thì cần phải tiêm ngay globulin miễn dịch kháng dại và vắc xin dại. Đối với người đã tiêm phòng bệnh dại từ trước thì không tiêm globulin miễn dịch dại nữa vì có thể ức chế đáp ứng ký ức, mà chỉ tiêm phòng dại sau nhiễm.

Chỉ định theo phân loại của WHO:

Loại 1: Vuốt ve, cho con vật nghi bị dại ăn, hoặc con vật liếm trên da lành: Không cần xử trí.

Loại 2: Bị cắn ở vùng da trần, bị xước nhẹ không chảy máu hoặc con vật liếm lên vùng da bị xước: Tiêm vắc xin ngay lập tức. Ngừng tiêm nếu con vật vẫn khỏe mạnh trong vòng 10 ngày sau hoặc xét nghiệm âm tính với virus dại.

Loại 3: Bị một hay nhiều vết cắn, xước, con vật liếm lên vùng da bị xước: Globulin miễn dịch dại (RIg) kết hợp tiêm vắc xin và điều trị vết cắn.

Chống chỉ định

Trước phơi nhiễm: Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào trong chế phẩm vắc xin. Khi có sốt cao hoặc nhiễm khuẩn nặng, cần hoãn tiêm. Sau phơi nhiễm, không có chống chỉ định.

Thận trọng

Các phản ứng dị ứng toàn thân từ phát ban cho đến sốc phản vệ hiếm gặp sau khi tiêm HDCV hay PCEV. Nên dùng vắc xin thận trọng cho những người có tiền sử dị ứng hoặc những người đã biểu hiện phản ứng dị ứng toàn thân với HDCV, RVA hay bất kỳ một thành phần nào có trong vắc xin (ví dụ neomycin). Các phản ứng quá mẫn nếu nặng, có thể điều trị bằng kháng histamin hay adrenalin.

Các biến chứng thần kinh sau khi tiêm vắc xin dại thế hệ 3, nuôi cấy trong các mô không phải là thần kinh, được xem là rất hiếm. Các trường hợp viêm tủy và các biến chứng thần kinh khác đã được công bố là do tiêm vắc xin dại điều chế từ mô não.

Thận trọng khi tiêm bắp cho người có rối loạn chảy máu như bệnh Hemophili hoặc đang dùng thuốc chống đông máu.

Thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế miễn dịch như corticoid vì có thể gây cản trở quá trình tạo kháng thể.

Phải chú ý xử lý vết cắn rộng hoặc vết cắn ở đầu. Nếu cần, phải tiêm RIg xung quanh vết cắn.

Không nên dùng vắc xin dại cho những người đã được chẩn đoán bị bệnh dại vì có thể gây bất lợi cho người bệnh.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu nào được tiến hành trên người. Nhưng vì hậu quả nặng khi nhiễm virus dại và vì không có biểu hiện bất thường nào đối với bào thai liên quan đến việc dùng vắc xin dại ở người mang thai, nên việc tiêm phòng dại sau khi nhiễm không được coi là chống chỉ định đối với người mang thai. Hơn nữa, nếu có nguy cơ thực sự tiếp xúc dại thì việc tiêm phòng bệnh trước khi nhiễm cũng có thể được chỉ định trong khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Các vấn đề trên người chưa có tài liệu.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Đau bụng; ớn lạnh; chóng mặt, mệt mỏi; sốt; đau đầu, ngứa, đau; sưng đỏ tại chỗ tiêm; khó chịu; đau cơ hoặc khớp, buồn nôn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản ứng kiểu phức hợp miễn dịch (phát ban ngoài da); ít gặp hơn đối với các liều nhắc lại.

Tim mạch: Phù mạch, đánh trống ngực.

Thần kinh trung ương: Sốt, hội chứng Guillain-Barres, viêm màng não, đa xơ cứng, liệt thần kinh, viêm cột sống, viêm não.

Da: Đổi màu da, mề đay.

Thần kinh cơ, xương: Đau chi, viêm khớp, liệt nhẹ, dị cảm nhẹ.

Các giác quan: Rối loạn thị giác.

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Các phản ứng khác: Dị ứng, sốc phản vệ, quá mẫn, nóng bừng.

Vắc xin dại tế bào hiện nay ít gây tai biến, thường là các tác dụng phụ nhẹ tại chỗ tiêm (đau, ngứa) và toàn thân như sốt, chóng mặt, đau đầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Luôn chuẩn bị sẵn một số thuốc như adrenalin (1:1 000) và những trang bị cần thiết cho điều trị sốc phản vệ nếu xảy ra (oxygen, máy trợ hô hấp).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Theo khuyến cáo của WHO, nên dùng các vắc xin HDCV và PCEV để tiêm trong da trong phác đồ (8-0-4-0-1-1) và PVRV hoặc PCEV trong phác đồ (2-2-2-0-1-1).

Vắc xin đông khô cần được hoàn nguyên với dung dịch pha loãng kèm theo. Vắc xin hoàn nguyên cần sử dụng ngay, không để dùng sau.
Tiêm bắp: Tiêm vào vùng cơ delta (người lớn) hoặc mặt đùi trước - ngoài (trẻ em). Không tiêm vào mông.
Tiêm trong da: Cần người tiêm có kỹ thuật thành thạo, được huấn luyện tốt.
Liều lượng:
Một liều tiêm bắp nguyên lọ 1 ml hoặc 0,5 ml.
Một liều tiêm trong da: 0,1 ml.
Dự phòng trước phơi nhiễm:
Liều dự phòng cơ bản (đầu tiên) tiêm bắp 3 liều vào ngày 0, 7, 21 hoặc 28.
Những người có nguy cơ phơi nhiễm cần kiểm tra hiệu giá kháng thể 6 tháng một lần. Nếu hiệu giá kháng thể trong huyết thanh không đạt mức tối thiểu về khả năng trung hòa hoàn toàn virus với huyết thanh pha loãng 5 lần (test RFFIT), cần tiêm 1 liều nhắc lại.
Dự phòng sau phơi nhiễm:
Phác đồ tiêm bắp:
Với người chưa tiêm phòng:
Người có đáp ứng miễn dịch tốt thì sử dụng lịch tiêm 4 liều (vào ngày 0, 3, 7, 14). Trong trường hợp loại 3 theo phân loại của WHO: phải tiêm RIg kết hợp với vắc xin càng sớm càng tốt vào ngày 0. Nếu không có sẵn RIg, có thể tiêm trong vòng 7 ngày kể từ ngày bắt đầu tiêm vắc xin. Nếu không có RIg, có thể dùng huyết thanh kháng dại liều 40 IU/kg.
Vắc xin và RIg phải được tiêm bằng 2 bơm tiêm riêng và ở 2 vị trí khác nhau. Nếu đến muộn hoặc vết cắn nặng, có thể dùng phác đồ rút ngắn với nhiều vị trí tiêm (phác đồ 2-1-1): Tiêm 2 liều vào ngày 0, 1 liều vào ngày 7 và 1 liều vào ngày 21.
Với người có đáp ứng miễn dịch không tốt thì sử dụng lịch tiêm 5 liều (vào ngày 0, 3, 7, 14 và 28). Trong trường hợp loại 3 theo phân loại của WHO: Phải tiêm RIg kết hợp với vắc xin càng sớm càng tốt vào ngày 0. Nếu không có sẵn RIg, có thể tiêm trong vòng 7 ngày kể từ ngày bắt đầu tiêm vắc xin. Nếu không có RIg, có thể dùng huyết thanh kháng dại liều 40 IU/kg.
Vắc xin và RIg phải được tiêm bằng 2 bơm tiêm riêng và ở 2 vị trí khác nhau. Nếu đến muộn hoặc vết cắn nặng, có thể dùng phác đồ rút ngắn với nhiều vị trí tiêm (phác đồ 2-1-1): Tiêm 2 liều vào ngày 0, 1 liều vào ngày 7 và 1 liều vào ngày 21.
Với người đã tiêm phòng trước đây bằng vắc xin dại nuôi cấy tế bào: Tiêm 2 liều vào ngày 0 và ngày 3. Không được tiêm RIg cho người đã tiêm phòng dại trước đây.
Phác đồ tiêm trong da (với các vắc xin được WHO khuyến cáo)
Người chưa tiêm phòng trước đây: Có thể dùng 2 phác đồ (phác đồ 8 vị trí và phác đồ 2 vị trí):
Phác đồ 8 vị trí, còn gọi là phác đồ 8-0-4-0-1-1: Ngày 0, tiêm 0,1 ml vào 8 vị trí mỗi bên cánh tay, mỗi bên đùi, mỗi bên vùng trên bả vai, mỗi bên ở 1/4 dưới ổ bụng). Vào ngày thứ 7, tiêm 0,1 ml vào 4 vị trí (mỗi bên cánh tay, mỗi bên đùi). Vào ngày 30 và 90, tiêm 1 liều vào cánh tay trên. Liều đơn vào ngày 90 có thể thay bằng 2 liều tiêm trong da vào ngày 30.
Phác đồ 2 vị trí, còn gọi là phác đồ 2-2-2-0-1-1 hoặc 2-2-2-0-2: Tiêm 0,1 ml liều vắc xin dại trong da ở 2 vị trí vào ngày 0, 3, 7, 28.
Người đã tiêm phòng trước đây bằng vắc xin nuôi cấy tế bào: Khuyến cáo tiêm liều nhắc lại 0,1 ml vào ngày 0 và 3. Không tiêm RIg cho người đã tiêm phòng dại trước đây.
Cần chú ý xử lý vết cắn bằng cách rửa sạch với xà phòng, sau đó bôi cồn 70°, cồn iod.

Tương tác thuốc
Những tương tác thuốc dưới đây và những vấn đề có liên quan đã được chọn lọc trên cơ sở ý nghĩa lâm sàng của chúng:
Dùng đồng thời cloroquin với vắc xin dại, loại tế bào lưỡng bội người sẽ làm giảm đáp ứng sinh kháng thể.
Các loại corticosteroid và các thuốc ức chế miễn dịch có thể ảnh hưởng tới khả năng đáp ứng sinh kháng thể chủ động của vắc xin dại và dẫn đến bị dại; bởi vậy, nên tránh dùng những loại thuốc này trong khi tiêm phòng sau khi nhiễm, trừ phi chúng là thiết yếu để điều trị các trường hợp nghiêm trọng khác.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ giữa 2 - 8 °C. Không được để đông lạnh.

Thông tin qui chế
Vắc xin dại có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại
Abhayrab; Lyssavac N; Rabipur; Verorab.

VẮC XIN HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYP B CỘNG HỢP

Tên chung quốc tế: Vaccinum Haemophili stirpi b coniugatum

Mã ATC: J07AG01 (Haemophilus influenzae type b, purified antigen conjugated).

Loại thuốc: Vắc xin polysaccarid bất hoạt cộng hợp.

Dạng thuốc và hàm lượng
Vắc xin *Haemophilus* b cộng hợp (cộng hợp với protein não mô cầu) (PRP-OMP, Pedvax HIB): Mỗi liều tiêm bắp 0,5 ml chứa 7,5 microgam polyribosylribitol phosphate (PRP) vỏ *Haemophilus* b tinh khiết, 125 microgam phức hợp protein màng ngoài (OMP) của *N. meningitidis* và 225 microgam nhôm dưới dạng nhôm hydroxyphosphat sulfat vô định hình (trước đây dùng nhôm hydroxyd).
Vắc xin *Haemophilus* b cộng hợp (liên kết với giải độc tố uốn ván) (PRP-T, Act HIB): Mỗi liều tiêm bắp 0,5 ml chứa 10 microgam Polysaccarid vỏ *Haemophilus* b tinh khiết; 24 microgam giải độc tố uốn ván và 8,5% sucrose.
Vắc xin *Haemophilus* b cộng hợp (liên kết với giải độc tố uốn ván) (PRP-T, Hiberix): Mỗi liều tiêm bắp 0,5 ml chứa 10 microgam Polysaccarid vỏ *Haemophilus* b tinh khiết; 25 microgam giải độc tố uốn ván; 126 mg lactose và $\leq$ 0,5 microgam formaldehyd tồn dư.
Vắc xin *Haemophilus* b liên kết (cộng hợp với giải độc tố bạch hầu) (PRP-D, ProHIBIT).
Các loại vắc xin trên được gọi chung là vắc xin Hib.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Tất cả các vắc xin *Haemophilus influenzae* typ b (vắc xin Hib) được sử dụng để gây miễn dịch chủ động đối với nhiễm khuẩn *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) bằng cách tạo kháng thể đặc hiệu kháng polyribosylribitol phosphate (PRP) - một thành phần của vỏ vi khuẩn *Haemophilus influenzae* typ b. Bản thân PRP chỉ tạo ra một đáp ứng miễn dịch yếu, đặc biệt đối với trẻ nhỏ. Đáp ứng sinh kháng thể kháng PRP không phụ thuộc tế bào T mà phụ thuộc nhiều vào tế bào B. Hệ thống tế bào B chưa phát triển đầy đủ ở trẻ nhỏ và không tạo đáp ứng ký ức mạnh. Do PRP đơn độc gây miễn dịch kém nên PRP được cộng hợp với một protein mang, nhằm tăng đáp ứng của tế bào T và tăng cường ký ức miễn dịch.
Các vắc xin Hib chứa PRP dùng cho trẻ nhỏ và trẻ em được cộng hợp với các protein như protein màng ngoài của *N. meningitides,* giải độc tố uốn ván.
Tác dụng bảo vệ
Nồng độ bảo vệ chính xác của kháng thể kháng *Haemophilus* typ b polysacarid chưa được xác định.

Ít nhất 95% trẻ nhỏ có nồng độ kháng thể bảo vệ sau đợt tiêm phòng cơ bản đầu tiên. Tuy nhiên, có thể chưa có bảo vệ chống nhiễm Hib cho tới 1 - 2 tuần sau đợt tiêm phòng cơ bản.

Hiệu quả và độ an toàn của 2 dạng vắc xin PRP-T và PRP-OMP là tương đương nhau và có thể dùng thay cho nhau trong cả đợt tiêm phòng cơ bản và đợt tiêm phòng nhắc lại. Tuy nhiên, một số chứng cứ cho thấy vắc xin PRP-OMP cho nồng độ kháng thể bảo vệ nhanh hơn trong 6 tháng đầu đời.

Thời gian kéo dài nồng độ kháng thể sau khi tiêm phòng vắc xin Hib phụ thuộc nhiều yếu tố như loại vắc xin, tuổi và tình trạng miễn dịch của người tiêm phòng, số liều vắc xin được tiêm, nồng độ IgG định lượng được sau 1 năm kể từ khi tiến hành liệu trình dự phòng.

Dược động học

Phân bố: Phân bố kháng nguyên vỏ Hib sau khi tiêm vắc xin Hib vào các mô và dịch cơ thể chưa được biết rõ. Cũng chưa rõ các kháng nguyên vỏ Hib có qua nhau thai hay không. Tuy vậy, nồng độ kháng thể kháng vỏ Hib trong máu cuống rốn trẻ sơ sinh khi mẹ đã tiêm phòng vắc xin Hib không cộng hợp trong thời kỳ mang thai lúc 34 - 36 tuần cao hơn 100 lần so với trẻ sơ sinh mà mẹ không tiêm phòng Hib.

Thải trừ: Sự thải trừ cuối cùng của kháng nguyên vỏ Hib chưa được biết đầy đủ. Trong một số ít trường hợp, đã tìm thấy kháng nguyên vỏ Hib trong nước tiểu tới 7 ngày sau khi tiêm vắc xin Hib không cộng hợp hoặc vắc xin PRP-OMP.

Chỉ định

Vắc xin được chỉ định tiêm chủng định kỳ cho tất cả trẻ em từ 2 tháng tuổi đến 5 tuổi để phòng các bệnh do vi khuẩn *Haemophilus influenzae* typ b gây ra. Vắc xin này không bảo vệ được với các bệnh do các typ khác của *H. influenzae* gây ra (thí dụ các chủng typ a, c, d, e không có vỏ, thường gây viêm tai giữa và viêm xoang).

Tạo miễn dịch cho các trẻ em trên 5 tuổi, mắc một bệnh mạn tính được biết có nguy cơ gia tăng nhiễm *Haemophilus influenzae* typ b. Đặc biệt những người thiếu lách thực thể hay do chức năng, thiếu máu hồng cầu hình liềm hay những người đã cắt bỏ lách thì cần tiêm vắc xin Hib.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của vắc xin.

Trẻ em dưới 6 tuần tuổi.

Trẻ em sốt vừa hay nặng hay đang có nhiễm khuẩn tiến triển; trẻ em dùng thuốc ức chế miễn dịch.

Thận trọng

Trước khi dùng vắc xin Hib, cần hỏi tiền sử bệnh nhân về các phản ứng dị ứng và phản ứng phụ từng xảy ra. Cần chuẩn bị sẵn sàng adrenalin và các phương tiện cấp cứu sốc phản vệ và dị ứng khác.

Người bệnh mẫn cảm với vắc xin polysacarid *Haemophilus influenzae* typ b cũng có thể nhạy cảm với các vắc xin loại cộng hợp này. Một số chế phẩm vắc xin có thể chứa nấm men, do đó không dùng cho người bị quá mẫn với nấm men.

Người bệnh nhạy cảm với giải độc tố bạch hầu, vắc xin viêm màng não hoặc protein của giải độc tố uốn ván cũng có thể nhạy cảm với các vắc xin loại cộng hợp này.

Không khuyến cáo tiêm chủng cho trẻ em dưới 2 tháng tuổi vì tính an toàn và hiệu quả của vắc xin cộng hợp chưa được xác định ở nhóm tuổi này.

Không khuyến cáo dùng cho trẻ trên 6 tuổi vì nguy cơ mắc *H. influenza* b rất thấp.

Vắc xin Hib có thể dùng cho người bị suy giảm miễn dịch. Tuy nhiên, có thể xảy ra nguy cơ giảm đáp ứng miễn dịch ở người suy giảm miễn dịch.

Hiệu lực bảo vệ của vắc xin Hib có thể chỉ xuất hiện sau 1 - 2 tuần sau khi hoàn thành liệu trình gây miễn dịch cơ bản (sau 2 - 3 mũi tiêm).

Việc phát hiện kháng nguyên trong nước tiểu trong vòng 1 - 2 tuần sau khi tiêm phòng không có giá trị chẩn đoán.

Thời kỳ mang thai

Chưa có các nghiên cứu tiến hành trên người hay trên động vật. Hiện nay không có tư liệu nào ủng hộ việc dùng các vắc xin Hib cho người mang thai. Không khuyến cáo dùng bất kỳ vắc xin nào thuộc những loại này trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có báo cáo nào về vấn đề này trên người.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR nhìn chung nhẹ và chỉ kéo dài trong vòng 48 giờ hoặc ít hơn. Hơn nữa, không có ADR toàn thân nghiêm trọng nào xảy ra.

Thường gặp, ADR > 1/100

Chán ăn, hồng ban tại nơi tiêm, sốt tới 39 ^{o}C, kích động, ngủ lịm, nhạy cảm đau tại chỗ tiêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Ỉa chảy, sốt trên 39 ^{o}C, nổi cứng, sưng hoặc có cảm giác nóng tại chỗ tiêm, phát ban trên da, nôn, mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản ứng phản vệ, co giật.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Luôn chuẩn bị sẵn một số thuốc như adrenalin, corticoid và kháng histamin, những trang bị cần thiết cho điều trị sốc phản vệ nếu xảy ra (oxygen, máy trợ hô hấp).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vắc xin Hib (loại PRP-OMP và PRP-T) đều dùng tiêm bắp (người lớn, trẻ lớn: Cơ delta, trẻ nhỏ: Mặt ngoài trước đùi). Vắc xin Hib đơn giá hoặc vắc xin phối hợp với các kháng nguyên khác không được tiêm tĩnh mạch, dưới da, trong da, không được tiêm mông.

Phải lắc thuốc tiêm trước khi dùng.

Có thể tiêm đồng thời với các vắc xin khác phù hợp với tuổi, nhưng phải dùng bơm tiêm khác và tiêm và vị trí khác nhau.

Liều lượng:

Lịch tiêm phòng khuyến cáo để tạo miễn dịch cơ bản phòng Hib thay đổi tùy theo vắc xin Hib đặc hiệu và tuổi bắt đầu tiêm phòng. Tuy nhiên, liều dùng khuyến cáo cho từng loại vắc xin khác nhau phải được tuân thủ.

Vắc xin Hib (ActHIB và PedvaxHIB) được chọn tiêm mũi đầu tiên trong đợt tiêm phòng cơ bản, lý tưởng nhất là các mũi sau cũng dùng các loại trên, nhưng có thể dùng hoán đổi lẫn nhau trong cả đợt tiêm phòng cơ bản và đợt tiêm phòng nhắc lại.

Trẻ sinh thiếu tháng hoặc trẻ sinh nhẹ cân ổn định về sức khỏe phải được tiêm phòng theo lịch tiêm phòng đúng tuổi với liều thông thường.

Khoảng cách liều kéo dài hơn khuyến cáo không cản trở đạt mức miễn dịch cuối cùng. Nếu khoảng cách giữa các liều dài hơn khuyến cáo, không cần thiết phải thêm liều hoặc bắt đầu tiêm lại.

PRP-OMP (PedvaxHIB): Dùng cho trẻ nhỏ và trẻ em từ 2 tháng tuổi đến hết 71 tháng tuổi. Mỗi liều: 0,5 ml.

Tiêm phòng cơ bản thường quy: 2 liều cơ bản và 1 liều nhắc lại. Tiêm vào lúc 2 tháng tuổi, 4 tháng tuổi, 12 tháng tuổi đến hết 15 tháng tuổi (liều tiêm có thể bắt đầu sớm vào lúc 6 tuần tuổi). Khoảng cách tối thiểu giữa 2 lần tiêm là 2 tháng.

Tiêm phòng cơ bản bắt đầu muộn ở trẻ 11 tháng đến hết 14 tháng tuổi: 2 liều cơ bản cách nhau 2 tháng; liều nhắc lại (liều thứ 3)

không được sớm hơn 2 tháng sau liều thứ 2 và chỉ cần thiết khi liều thứ 2 được tiến hành trước khi trẻ tròn 12 tháng tuổi.
Tiêm phòng cơ bản cho trẻ từ 7 tháng đến 11 tháng tuổi: 2 liều cơ bản phải tiến hành cách nhau ít nhất 4 tuần và liều thứ 3 tiến hành lúc 12 đến 15 tháng tuổi (ít nhất 8 tuần sau khi tiêm liều thứ 2).
Tiêm phòng cơ bản cho trẻ 15 đến 54 tháng tuổi: 1 liều duy nhất.
PRP-T (ActHIB): Dùng cho trẻ từ 2 đến hết 18 tháng tuổi. Mỗi liều 0,5 ml.
Tiêm phòng cơ bản cho trẻ nhỏ: 3 liều cơ bản và 1 liều nhắc lại vào lúc 2 tháng tuổi, 4 tháng tuổi, 6 tháng tuổi, 15 tháng tuổi đến hết 18 tháng tuổi (bắt đầu có thể vào lúc trước 6 tuần tuổi).
Tiêm phòng cơ bản cho trẻ từ 7 đến 11 tháng tuổi: 2 liều cơ bản và 1 liều nhắc lại. 2 liều đầu có thể cách nhau khoảng 2 tháng (tối thiểu 4 tuần) và liều thứ 3 tiêm lúc 12 đến hết 15 tháng tuổi (ít nhất 8 tuần sau khi tiêm liều thứ 2). Nhà sản xuất khuyến cáo 2 liều đầu cách nhau 8 tuần và liều thứ 3 tiêm vào lúc từ 15 đến hết 18 tháng tuổi.
Tiêm phòng cơ bản cho trẻ từ 12 đến hết 14 tháng tuổi: 2 liều. Liều thứ nhất tiêm ngay khi bắt đầu, liều thứ hai (nhắc lại) vào lúc 8 tuần sau khi tiêm liều thứ nhất.
Tiêm phòng cơ bản cho trẻ từ 15 đến hết 18 tháng tuổi chưa được tiêm phòng trước đấy: 1 liều duy nhất.
PTP-T (Hiberix): Không được dùng để gây miễn dịch cơ bản chống Hib. Hiberix được dùng làm liệu pháp tiêm phòng nhắc lại cho trẻ nhỏ và trẻ em 15 tháng tuổi đến hết 4 năm tuổi đã được tiêm phòng cơ bản bằng một vắc xin Hib thích hợp (gồm 2 hoặc 3 liều tùy theo nhà sản xuất).
Hiberix: Liều duy nhất 0,5 ml. Liều nhắc lại Hiberix có thể tiêm sớm lúc 12 tháng tuổi.
Nếu vô tình dùng Hiberix tạo miễn dịch cơ bản, liều đó được coi là có giá trị nếu tiêm vào thời điểm thích hợp trong lịch tiêm chủng cơ bản PRP-T đã được khuyến cáo.

Tương tác thuốc

Vắc xin có thể được dùng đồng thời với các loại vắc xin khác như vắc xin sởi, quai bị, rubella, DTP hoặc DTP Polio vắc xin, vắc xin viêm gan B nhưng phải tiêm ở vị trí khác.
Người đang dùng liệu pháp ức chế miễn dịch (corticotropin, corticosteroid, tác nhân alkyl hóa, chất kháng chuyển hóa, liệu pháp phóng xạ) có thể giảm đáp ứng miễn dịch tạo kháng thể khi tiêm chủng vắc xin Hib cộng hợp. Vì vậy, tốt nhất là phải tiêm vắc xin ít nhất là 10 - 14 ngày trước khi bắt đầu dùng liệu pháp ức chế miễn dịch. Nhưng nếu điều này không thể thực hiện được thì phải hoãn tiêm chủng 3 tháng hoặc lâu hơn sau khi đã ngừng liệu pháp ức chế miễn dịch.
Vắc xin này có thể dùng đồng thời với các chế phẩm globulin miễn dịch nhưng lưu ý dùng bơm tiêm riêng và tiêm tại các vị trí khác nhau.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong tủ lạnh (2 - 8 ^{o}C). Không được để đông băng.

Tên thương mại

ACT-HIB; Hiberix; Quimi-Hib.

VẮC XIN NÃO MÔ CẦU

Tên chung quốc tế: Vaccinum meningococcale polysaccharidicum

Mã ATC: J07AH04 **(**Meningococcus A, C, Y, W-135, tetravalent purified polysaccharides antigen).

Loại thuốc: Vắc xin polysaccarid bất hoạt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Vắc xin polysaccarid não mô cầu nhóm A, C, Y và W135 phối hợp (Menomune, vắc xin tứ liên không liên kết, MPSV4) để tiêm dưới da: 50 microgam kháng nguyên vỏ polysaccarid não mô cầu mỗi loại A, C, Y và W135/0,5 ml. Bột đông khô pha tiêm với dung môi (thể tích dung môi ghi trên nhãn kèm theo của nhà sản xuất), sau khi hoàn nguyên cung cấp 1 ml dung dịch trong, không màu.
Vắc xin liên kết polysaccarid não mô cầu (nhóm huyết thanh A, C, Y và W135) với protein giải độc tố bạch hầu (*Corynebacterium diphteria)* (Menactra, vắc xin tứ liên liên kết, MCV4) dùng để tiêm bắp: 4 microgam mỗi kháng nguyên polysaccarid vỏ não mô cầu nhóm A, C, Y và W135 liên kết riêng rẽ với 48 microgam chất mang là protein giải độc tố bạch hầu (*Corynebacterium diphteria)/*0,5ml.
Vắc xin não mô cầu BC (VA-MENGOC-BC) là một phức hợp màng ngoài tinh khiết nhóm huyết thanh B và polysaccarid vỏ nhóm huyết thanh C của não mô cầu được hấp phụ trên gel hydroxid nhôm. Vắc xin chứa 0,01% thiromersal làm chất bảo quản, phosphat và natri clorid. Dạng dùng là hỗn dịch để tiêm, tạo miễn dịch chủ động phòng bệnh do não mô cầu nhóm B, C. Vắc xin chứa 50 microgam protein màng ngoài não mô cầu nhóm B và 50 microgam polysaccarid vỏ não mô cầu nhóm C/0,5 ml.
Vắc xin não mô cầu C (Menjugate kit): Một liều (0,5 ml hỗn dịch tạo thành) chứa 10 microgam kháng nguyên oligosaccarid vỏ não mô cầu nhóm C liên kết với protein giải độc tố bạch hầu Corynebacterium diphteria (12,5 - 25 microgam) được hấp phụ trong 0,3 - 0,4 mg hydroxid nhôm. Tiêm bắp.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin não mô cầu có tác dụng kích thích miễn dịch chủ động đối với các nhómhuyết thanh não mô cầu (*Neisseria meningitidis)* có trong vắc xin. Hiện nay, đã biết ít nhất 13 nhóm huyết thanh khác nhau của não mô cầu. Các nhóm huyết thanh gây bệnh ở người gồm A, B, C, X, Y, W135 và L, trong đó, khoảng 90% các trường hợp bị bệnh là do nhóm huyết thanh A, B, C. Tỷ lệ các nhóm huyết thanh gây bệnh thay đổi theo thời gian và theo tuổi. Kháng thể diệt khuẩn tạo ra do nhiễm não mô cầu hoặc dùng vắc xin là các kháng thể IgG, IgM và IgA.
Đối với vắc xin não mô cầu không liên kết, các polysaccarid vỏ đặc hiệu nhóm có trong vắc xin là các kháng nguyên không phụ thuộc tế bào T. Các kháng nguyên này kích thích đáp ứng miễn dịch ban đầu sau khi tiêm và không thể gây được khả năng miễn dịch kéo dài hoặc ký ức miễn dịch giúp tạo kháng thể nhanh chóng sau khi tiếp xúc với kháng nguyên lần sau. Các kháng thể kháng vỏ tạo thành bởi vắc xin không liên kết thường xuất hiện trong vòng 7 ngày trong huyết thanh và đạt tới đỉnh trong vòng 14 ngày. Chưa xác định được nồng độ kháng thể kháng vỏ cần thiết trong huyết thanh để bảo vệ chống não mô cầu nhóm huyết thanh A, C, Y và W135, tuy nhiên, nồng độ kháng thể từ 2 microgam/ml trở lên được coi là có tác dụng bảo vệ. Nồng độ kháng thể có khả năng bảo vệ đạt được trong vòng 7 - 10 ngày sau khi tiêm. Đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên polysaccarid vỏ não mô cầu trong vắc xin không liên kết là như nhau, cho dù các kháng nguyên này ở dưới dạng vắc xin đơn giá hay nhị liên hoặc tứ liên. Đáp ứng miễn dịch với mỗi kháng nguyên là độc lập, không ảnh hưởng đến đáp ứng của các kháng nguyên khác. Mức độ đáp ứng của mỗi kháng nguyên đặc hiệu thường tỷ lệ nghịch với nồng độ kháng thể có sẵn trước khi tiêm phòng. Ngoài ra, mức độ và thời gian đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin không liên kết thay đổi theo tuổi của người tiêm vắc xin. Sự tạo kháng thể do vắc xin ở trẻ dưới 2 tuổi kém hơn so với trẻ lớn và người trưởng thành.
Khi tiêm một liều vắc xin tứ liên chứa 50 microgam mỗi kháng nguyên vỏ nhóm A, C, Y và W135 dạng không liên kết cho trẻ 6 - 23 tháng tuổi, đáp ứng đối với nhóm A là lớn nhất vì sự chuyển đổi huyết thanh (tăng gấp ≥ 4 lần nồng độ kháng thể) đối với nhóm A được ghi nhận ở 90 - 97% trẻ nhỏ, không kể lứa tuổi. Trong khi

đó, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh đối với nhóm C, Y và W135 lần lượt chỉ là 40, 45 và 50% ở trẻ 6 - 11 tháng tuổi, tỷ lệ huyết thanh chuyển đổi tăng tới 81, 70 và 81% ở trẻ 12 - 17 tháng tuổi và 90, 79, 85% ở trẻ 18 - 23 tháng tuổi.

Khi tiêm 1 liều đơn vắc xin tứ liên không liên kết cho trẻ 2 - 12 tuổi, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh đối với nhóm A, C, Y (tăng gấp ≥ 2 lần nồng độ kháng thể IgG) là 100%, trong khi đó tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh đối với nhóm W135 chỉ là 21%.

Đối với người lớn 18 - 54 tuổi, nếu tiêm một liều đơn vắc xin tứ liên không liên kết chứa 50 microgam cho mỗi kháng nguyên vỏ não mô cầu nhóm A, C, Y và W135, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh (tăng gấp ≥ 4 lần nồng độ kháng thể) đối với mỗi nhóm sau 4 tuần tiêm phòng đạt lần lượt là 92 - 100%, 93 - 100%, 87 - 100%, và 90 - 100%. Sự chuyển đổi huyết thanh thường xảy ra ở người có nồng độ thấp hoặc không có kháng thể kháng khuẩn trước khi tiêm phòng. Tỷ lệ huyết thanh chuyển đổi đối với nhóm huyết thanh A, C, Y và W135 trong vắc xin tứ liên tương tự như tỷ lệ huyết thanh chuyển đổi do vắc xin nhị liên hoặc đơn liên chứa các kháng nguyên đó.

Liên kết giữa các kháng nguyên polysaccarid vỏ não mô cầu với protein giải độc tố vi khuẩn bạch hầu làm thay đổi đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên polysaccarid: Từ kháng nguyên không phụ thuộc tế bào T trở thành kháng nguyên phụ thuộc tế bào T, làm tăng đáp ứng lần đầu với kháng nguyên và tăng đáp ứng ký ức khi phơi nhiễm với kháng nguyên lần sau. Các dữ liệu về đáp ứng miễn dịch của vắc xin cộng hợp còn hạn chế nhưng có chứng cứ cho thấy mức độ sinh miễn dịch của vắc xin liên kết ít nhất cũng bằng vắc xin không cộng hợp ở người 2 - 55 tuổi.

Thời gian duy trì miễn dịch sau khi tiêm liều đơn đầu tiên vắc xin tứ liên liên kết hoặc không liên kết còn chưa được xác định. Kháng thể kháng khuẩn sau khi tiêm vắc xin tứ liên không liên kết giảm rõ rệt trong 2 - 3 năm đầu sau tiêm. Mức độ giảm thay đổi giữa những đối tượng khác nhau: sự suy giảm lượng kháng thể xảy ra nhanh hơn ở trẻ nhỏ và trẻ em.

Đáp ứng nhắc lại do tiêm liều thứ hai vắc xin không liên kết thường kém và không tiên đoán được. Khi tiêm vắc xin không liên kết chứa kháng nguyên nhóm A và/hoặc C lần 2 thường cho đáp ứng miễn dịch tương tự hoặc kém hơn so với lần đầu. Theo kinh nghiệm ở Anh, vắc xin cộng hợp não mô cầu nhóm C có tác dụng bảo vệ lâu dài chống *N. meningitidis* nhóm C.

Chỉ định

Tạo miễn dịch cho trẻ em từ 2 tuổi trở lên và người lớn có nguy cơ cao bị bệnh não mô cầu (đang sống trong các vùng có bệnh lưu hành hay có dịch; người bị thiếu hụt bổ thể thành phần cuối, người bị cắt lách; những người sẽ đi vào vùng có dịch hoặc có người trong gia đình bị bệnh não mô cầu). Cần chú ý đến lứa tuổi 17 - 20 tuổi vì nguy cơ mắc bệnh gấp 2 lần so với các lứa tuổi khác. Nguy cơ mắc bệnh não mô cầu nhóm C thường giảm theo tuổi. Thường không khuyến cáo tiêm phòng miễn dịch sau 25 tuổi.

Tùy thuộc nhóm huyết thanh của chủng vi khuẩn gây bệnh đang lưu hành mà chọn vắc xin có kháng nguyên thuộc nhóm huyết thanh phù hợp.

Chống chỉ định

Nói chung không nên dùng cho trẻ em dưới 2 tuổi, do chưa xác định được độ an toàn và tính hiệu quả của vắc xin.

Người dị ứng với vắc xin, nhạy cảm với thimerosal hay bất cứ một thành phần nào khác có trong vắc xin; phụ nữ mang thai.

Tạm ngừng tiêm vắc xin khi đang bị nhiễm khuẩn cấp tính (trừ các bệnh nhẹ như nhiễm khuẩn nhẹ đường hô hấp trên (có hoặc không có sốt nhẹ) hoặc ỉa chảy nhẹ.

Thận trọng

Người bệnh bị cắt lách sau khi bị chấn thương hoặc bị các khối u không thuộc hệ lympho đáp ứng tốt với vắc xin; những người không còn lách, có các u lympho và đang dùng hóa trị liệu hoặc chiếu tia sẽ có đáp ứng miễn dịch kém.

Trong trường hợp quá mẫn hoặc sốc phản vệ xảy ra khi tiêm vắc xin, cần cấp cứu ngay bằng adrenalin 1:1 000 hoặc các liệu pháp tương đương.

Không dùng để phòng hoặc điều trị *N. meningiditis* nhóm B.

Cần thận trọng khi dùng vắc xin không cộng hợp cho trẻ nhỏ vì đáp ứng miễn dịch đối với nhóm huyết thanh C có thể dưới mức bảo vệ. Tiêm vắc xin không bảo vệ được 100%.

Thận trọng với người bị giảm tiểu cầu hoặc người có rối loạn về đông máu vì tiêm bắp có thể gây tụ máu.

Thời kỳ mang thai

Khi dùng cho phụ nữ mang thai, chưa rõ vắc xin có gây độc cho bào thai hay không. Trong khi còn chưa có số liệu về tính an toàn của vắc xin tứ liên hiện có đối với phụ nữ mang thai thì vắc xin nhị liên đã được tiêm cho phụ nữ mang thai và đã không gây ra bất cứ một tác dụng phụ nào rõ rệt cho thai nhi. Cũng không có bằng chứng nào về việc tiêm phòng vắc xin nhị liên có chứa 2 loại kháng nguyên polysacarid A và C cho phụ nữ mang thai đã gây ra bất cứ một tác dụng nào đối với đáp ứng kháng thể ở đứa trẻ sau này được tiêm phòng vắc xin polysacarid não mô cầu.

Nhà sản xuất khuyến cáo không được dùng vắc xin tứ liên gồm 4 nhóm huyết thanh A, C, Y và W135 cho phụ nữ mang thai, đặc biệt trong 3 tháng đầu, vì thiếu thông tin về tính an toàn và lợi ích của vắc xin đối với người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ các kháng nguyên polysacarid của vắc xin tứ liên A, C, Y và W135 hoặc các kháng thể kháng vỏ của chúng có vào trong sữa hay không. Vắc xin này có thể dùng một cách thận trọng ở người cho con bú.

Tác dụng khôngmong muốn (ADR)

ADR của vắc xin ít gặp và nhẹ, bao gồm các phản ứng xảy ra tại chỗ hoặc toàn thân.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tại chỗ: Đau, ban đỏ, rắn cục tại chỗ tiêm, thường chỉ kéo dài 1-2 ngày.

Toàn thân: Nhức đầu, mệt mỏi, sốt, khó ở, ngủ lịm, rét run, ngoại ban, sổ mũi và rối loạn tiêu hóa. Chúng thường kéo dài 1 - 3 ngày.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Vô cảm hoặc dị cảm, co giật.

Phản ứng mẫn cảm: Mày đay, ngoại ban, ngứa, co thắt phế quản, phù mặt. Thường xảy ra 1 giờ sau khi tiêm.

Phản ứng phản vệ rất hiếm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Luôn chuẩn bị sẵn một số thuốc như adrenalin, corticoid và kháng histamin, những trang bị cần thiết cho điều trị sốc phản vệ nếu xảy ra (oxygen, máy trợ hô hấp).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vắc xin cộng hợp polysaccarid vỏ não mô cầu (nhóm huyết thanh A, C, Y và W135) liên kết với giải độc tố bạch hầu (Menactra): Chỉ tiêm bắp vào cơ delta hoặc mặt ngoài đùi, tránh tiêm mông. Không pha loãng. Lắc đều trước khi tiêm.

Vắc xin tứ liên (A, C, Y và W135) (Menomune): Chỉ tiêm dưới da. Phải theo dõi 15 phút sau khi tiêm vì có thể bị ngất, nhất là thanh thiếu niên.

Vắc xin nhị liên (B, C) hoặc dạng VA-Mengoc-BC: Tiêm bắp sâu, tốt nhất là cơ delta hoặc mặt trước ngoài cơ đùi (trẻ em). Cần lắc nhẹ lọ vắc xin trước khi hút tiêm.

Vắc xin nhị liên (A, C): Sau khi pha loãng có thể tiêm dưới da hoặc tiêm bắp.
Vắc xin não mô cầu nhóm C: Hỗn dịch tiêm, phải tiêm bắp.
Liều lượng:
Tạo miễn dịch cơ bản:
Vắc xin liên kết tứ liên: Dùng cho trẻ từ 2 tuổi trở lên, một liều duy nhất 0,5 ml.
Vắc xin phối hợp tứ liên không liên kết: Dùng cho trẻ từ 2 tuổi trở lên, một liều duy nhất 0,5 ml.
Tiêm nhắc lại: Thời gian tạo miễn dịch sau liều đầu tiên của Menactra hoặc Menomune chưa được biết đầy đủ.
Nếu tiếp tục có nguy cơ mắc bệnh, có thể tiêm nhắc lại sau 3 năm bằng Menactra. Nếu tiêm phòng trước 7 tuổi, sau 5 năm có thể tiêm nhắc lại nếu vẫn còn nguy cơ mắc bệnh.
Vắc xin não mô cầu BC: Dùng cho trẻ từ 3 tháng tuổi trở lên. Tiêm bắp sâu. Dùng 2 liều, mỗi liều 0,5 ml, cách nhau 6 - 8 tuần. Bắt buộc phải tiêm liều thứ hai để đạt được mức bảo vệ.
Vắc xin não mô cầu AC: Dùng cho người lớn và trẻ em trên 18 tháng. Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp một liều duy nhất 0,5 ml. Thời gian miễn dịch sau tiêm phòng thường kéo dài 3 năm. Có thể tiêm phòng lại trong vòng 2 - 4 năm.
Vắc xin liên kết đơn giá nhóm C (Meningitec): Dùng cho trẻ từ 2 tháng tuổi trở lên. Người lớn và trẻ em trên 1 tuổi: Liều duy nhất 0,5 ml. Trẻ em trên 2 tháng tuổi đến 1 tuổi: 2 liều, mỗi liều 0,5 ml. Liều đầu tiên không tiêm trước 2 tháng tuổi, khoảng cách giữa 2 liều ít nhất 2 tháng. Trẻ em trên 12 tháng tuổi, thiếu niên, người lớn trước đây chưa tiêm phòng: Liều duy nhất 0,5 ml. Vắc xin cộng hợp đơn giá nhóm C được khuyến cáo với bất kỳ người nào dưới 25 tuổi trước kia chưa tiêm phòng, người trên 1 tuổi mới tiêm một liều duy nhất.

Tương tác thuốc
Với các vắc xin khác
Vắc xin não mô cầu có thể dùng đồng thời với các vắc xin khác nhưng phải tiêm ở các vị trí khác nhau. Có một vài chứng cứ phối hợp vắc xin virus sởi sống với vắc xin nhị liên não mô cầu trong cùng 1 bơm tiêm trước khi tiêm đã làm giảm đáp ứng vắc xin sởi ở một số người tiêm phòng.
Với các thuốc ức chế miễn dịch: Những người đang dùng các thuốc ức chế miễn dịch (chẳng hạn như corticotropin, corticosteroid, các thuốc alkyl hóa, thuốc kháng chuyển hóa, chiếu tia xạ) có thể không có đáp ứng miễn dịch đầy đủ đối với vắc xin tứ liên não mô cầu. Nên tiêm vắc xin 2 tuần trước khi bắt đầu liệu pháp ức chế miễn dịch hoặc phải hoãn lại ít nhất 3 tháng sau khi ngừng liệu pháp ức chế miễn dịch.
Vắc xin não mô cầu có thể dùng đồng thời với các chế phẩm globulin miễn dịch nhưng lưu ý dùng bơm tiêm riêng và tiêm tại các vị trí khác nhau.

Độ ổn định và bảo quản
Vắc xin cần được bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8 ^{o}C. Không được đông băng.Tránh ánh sáng. Nếu đã để đông băng, không được dùng, vì hoạt lực của vắc xin đã bị mất.
Vắc xin sau khi hoàn nguyên cần dùng trong vòng 30 phút.

Tên thương mại
Polysaccharide meningococcal A+C.

VẮC XIN RUBELLA

Tên chung quốc tế: Vaccinum rubellae vivum

Mã ATC: J07BJ01 (Rubella, live attenuated).

Loại thuốc: Vắc xin sống giảm độc lực.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc tiêm (mỗi lọ chứa một liều đơn dạng bột đông khô, hoàn nguyên thành 0,5 ml ngay trước khi sử dụng): Chế phẩm chứa chủng virus rubella phù hợp đã làm giảm độc lực được nuôi cấy trong tế bào lưỡng bội người (WI-38 cell hoặc MRC 5) hoặc tế bào phôi vịt hoặc theo lựa chọn của nhà sản xuất. Mỗi liều vắc xin chứa không ít hơn 1 000 $CCID_{50.}$

Dược lý và cơ chế tác dụng
Vắc xin rubella là loại vắc xin virus sống giảm độc lực, được dùng để tạo miễn dịch chủ động phòng bệnh rubella. Triệu chứng nhiễm rubella thường nhẹ, tuy nhiên ở giai đoạn đầu thai kỳ, bệnh có thể gây tổn thương bào thai ở đa số trường hợp. Đối với tiêm phòng cơ bản thường dùng vắc xin phối hợp sởi, quai bị, rubella.
Miễn dịch với rubella xuất hiện khoảng 15 ngày sau khi tiêm phòng và trên 97% người được tiêm phòng có kháng thể, phát hiện được bằng phản ứng ức chế ngưng kết hồng cầu, trong khoảng thời gian 4 - 6 tuần sau khi tiêm phòng. Trong một số trường hợp, đáp ứng miễn dịch có thể xuất hiện chậm hơn, trong khoảng thời gian 6 - 8 tuần sau khi tiêm phòng.
Tác dụng miễn dịch thu được của vắc xin duy trì ổn định trong thời gian dài (ít nhất 15 năm, thậm chí suốt đời).

Chỉ định
Vắc xin rubella được chỉ định để tạo miễn dịch chủ động phòng bệnh rubella. Mục đích chủ yếu tạo miễn dịch chủ động phòng bệnh rubella là để ngăn lây nhiễm thai nhi trong tử cung, có thể dẫn đến sẩy thai, đẻ non hoặc thai chết lưu, hoặc hội chứng rubella bẩm sinh ở trẻ sơ sinh.
Chính sách chọn lọc nhằm bảo vệ phụ nữ độ tuổi sinh đẻ tránh các nguy cơ do rubella khi mang thai đã được thay thế bằng chính sách loại trừ rubella ở trẻ em. Tiêm phòng thường được khuyến cáo thực hiện thường quy cho mọi người từ 12 tháng tuổi đến tuổi dậy thì.
Vắc xin phối hợp sởi, quai bị, rubella được ưa dùng đối với phần lớn trẻ em và nhiều người lớn.
Phụ nữ ở tuổi mang thai, nếu huyết thanh âm tính, phải tiêm phòng rubella. Phụ nữ có huyết thanh âm tính trong khi mang thai phải được tiêm phòng ngay rubella ở gia đoạn đầu sau khi sinh (thời kỳ hậu sản). Phụ nữ đã tiêm phòng rubella phải tránh mang thai ít nhất 01 tháng sau khi tiêm.
Để tránh nguy cơ lây truyền rubella sang người mang thai, tất cả cán bộ y tế có tiếp xúc với phụ nữ trong tuổi mang thai, phải được sàng lọc và tiêm phòng rubella cho những người có huyết thanh âm tính.

Chống chỉ định
Vắc xin rubella là vắc xin virus sống giảm độc lực do đó chống chỉ định trong những trường hợp sau:
Suy giảm miễn dịch bẩm sinh.
U ác tính đang được điều trị bằng liệu pháp hóa trị hoặc xạ trị hoặc kết thúc điều trị chưa quá 6 tháng.
Ghép nội tạng và đang trong quá trình dùng thuốc ức chế miễn dịch.
Sau khi ghép tuỷ và ngưng thuốc ức chế miễn dịch chưa quá 12 tháng.
Bệnh nhân dùng liều cao corticosteroid và ngưng thuốc chưa quá 3 tháng, bao gồm bệnh nhân nhi dùng đường uống hoặc đặt trực tràng với liều 2 mg/kg/ngày trong ít nhất 1 tuần hoặc 1 mg/kg/ngày trong 1 tháng hoặc người lớn dùng với liều ≥ 40 mg/ngày trong 1 tuần. Chống chỉ định này không áp dụng cho trường hợp bệnh nhân phải dùng corticosteroid làm liệu pháp thay thế như trong bệnh Addison hoặc hen.

Chỉ tiêm vắc xin sau khi đã sử dụng immunoglobulin ít nhất 3 tháng; chỉ dùng immunoglobulin cho người đã tiêm vắc xin ít nhất 3 tuần.
Nhiễm virus HIV và có suy giảm miễn dịch nặng.
Người bị bệnh lao tiến triển chưa được điều trị.
Ngoài ra chống chỉ định tiêm vắc xin cho:
Người đã có phản ứng quá mẫn với liều đầu tiên của vắc xin hoặc phản ứng quá mẫn với vắc xin đa liều chứa rubella.
Người mẫn cảm với neomycin và/hoặc polymycin.
Phụ nữ khi đang mang thai. Tốt nhất không nên có thai trong vòng 01 tháng sau khi tiêm vắc xin đơn độc rubella; với vắc xin kết hợp sởi, quai bị, rubella tốt nhất không nên có thai trong vòng 03 tháng sau khi tiêm phòng.

Thận trọng
Giảm tiểu cầu có thể trở lên nặng thêm khi tiêm vắc xin rubella. Cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ trước khi chỉ định vắc xin rubella cho những người bị giảm tiểu cầu.
Luôn có sẵn thuốc tiêm epinephrin (1 : 1 000) để có thể dùng ngay nếu xảy ra phản ứng phản vệ.
Thận trọng để không tiêm vắc xin vào mạch máu.

Thời kỳ mang thai
Không dùng vắc xin rubella cho người đang mang thai. Trước khi tiêm cho phụ nữ trưởng thành, cần phải loại trừ khả năng mang thai, và phải dùng thuốc tránh thai trong 3 tháng tiếp theo tiêm vắc xin.
Hội nghị lần thứ 2 của Tổ chức y tế thế giới về chính sách tiêm chủng đã đi đến kết luận rằng, có hơn 300 phụ nữ đã được tiêm vắc xin trước hoặc sau 3 tháng mang thai và đã mang thai đến khi sinh nở, không ai trong số họ sinh ra những đứa trẻ bị dị tật bẩm sinh có liên quan đến rubella, mặc dù ở một số trẻ, xét nghiệm huyết thanh học chứng tỏ đã nhiễm rubella trong tử cung mẹ.
Dẫn liệu này đã chỉ ra rằng tiêm vắc xin rubella ngẫu nhiên khi mang thai không nên coi là nguyên nhân tất yếu gây sẩy thai. Tuy nhiên, số liệu này còn chưa đủ lớn để tuyên bố rằng tiêm chủng phòng rubella là an toàn trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Virus trong vắc xin có thể truyền sang trẻ em qua sữa mẹ. Không có báo cáo nào đề cập đến tác dụng có hại đối với trẻ đang bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Đau khớp hiếm gặp và viêm khớp tạm thời có thể xuất hiện sau khi tiêm vắc xin rubella sống. Triệu chứng cứng khớp trong thời gian ngắn không gặp thường xuyên ở trẻ em nhưng xuất hiện ở 12 - 26% trường hợp phụ nữ sau tuổi dậy thì được tiêm vắc xin, triệu chứng này ở phụ nữ trưởng thành gặp với tỷ lệ cao hơn.
Đau khớp có thể bắt đầu vào ngày 3 - 25 sau khi tiêm vắc xin và kéo dài 1 - 11 ngày với tỷ lệ 13 - 25% ở phụ nữ trưởng thành tiêm vắc xin rubella, và với tỷ lệ thấp hơn nhiều ở trẻ em, ở tuổi vị thành niên và ở nam giới trưởng thành.
Thường gặp, ADR > 1/100
Toàn thân: Sốt, đau đầu, đau họng, khó ở.
Da: Phát ban trên da tương tự rubella xung quanh vị trí tiêm dưới da, mày đay.
Cơ, xương: Đau khớp.
Bộ phận khác: Nổi hạch từng vùng.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Rất hiếm gặp viêm não, giảm tiểu cầu, ban xuất huyết (1/30 000).
Chú ý: Sốt, phát ban và đau khớp, giống triệu chứng khi mắc rubella, có thể gặp sau khi tiêm vắc xin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Không nên coi các ADR hiếm và nhẹ là chứng cớ để chống dùng vắc xin. Lợi ích tiêm vắc xin rubella hơn hẳn so với nguy cơ rất thấp của ADR. Trường hợp người bệnh có cơ địa rất dễ bị dị ứng thì nên tiến hành kiểm tra nguy cơ dị ứng với vắc xin trước khi tiêm. Luôn chuẩn bị sẵn adrenalin tiêm, corticoid tiêm và kháng histamin tiêm (các chất đối kháng thụ thể H_1 và H_2) cùng với thiết bị cần thiết khác để điều trị trong trường hợp sốc phản vệ.

Liều lượng và cách dùng
Tiêm vắc xin dưới da, tốt nhất là vùng trước cánh tay. Trước khi tiêm, pha vắc xin với dịch kèm theo. Người lớn và trẻ em: Mỗi liều 0,5 ml. Trẻ em đã được tiêm phòng trước 12 tháng tuổi cần được tiêm nhắc lại.

Tương tác thuốc
Không phối hợp đồng thời vắc xin rubella với các vắc xin sốt vàng và BCG. Khoảng cách giữa tiêm vắc xin rubella và các vắc xin khác nói trên phải ít nhất 3 tháng.
Các chế phẩm tiêm khác như globulin miễn dịch, huyết tương hay truyền máu đều coi là không thích hợp để dùng phối hợp với vắc xin rubella. Lý do là các chế phẩm có nguồn gốc từ máu này có khả năng cung cấp các kháng thể có tác dụng chống lại và làm bất hoạt virus rubella. Điều đó có thể làm tổn hại tới sự sinh trưởng của các virus có trong vắc xin và làm giảm hiệu quả của vắc xin. Vì vậy, ít nhất là 3 tháng sau khi dùng các chế phẩm này mới được phép tiêm vắc xin rubella. Sau khi tiêm vắc xin rubella, cần phải chờ đợi ít nhất 2 tuần mới được tiêm globulin miễn dịch cho người bệnh.
Tuy vắc xin sởi, quai bị và rubella có trên thị trường dưới dạng phối hợp (vắc xin tam liên sởi - quai bị - rubella), và được tiêm một mũi đơn, nhưng với các loại vắc xin nói trên mà được cung cấp riêng rẽ trên thị trường thì không được trộn trong cùng một bơm tiêm hoặc tiêm vào cùng một chỗ trên cơ thể. Vắc xin sởi có chứa vết protein của nguyên bào sợi phôi gà trong đó tiến hành nhân giống virus nên phải hết sức thận trọng khi tiêm phòng cho người có phản ứng phản vệ với trứng gà. Phần lớn các loại vắc xin chết như vắc xin bại liệt, vắc xin uốn ván và bạch hầu có thể dùng cùng lúc với vắc xin rubella, nhưng phải tiêm ở những vị trí khác nhau.
Vắc xin rubella cũng không chống chỉ định cho những người trước đây đã mắc bệnh rubella hoặc cho những ai đã từng được tiêm loại vắc xin này từ trước.
Không được dùng đồng thời vắc xin rubella với thuốc ức chế miễn dịch hoặc chiếu tia. Khoảng cách ngừng giữa các loại thuốc biến thiên từ 3 tháng đến 1 năm, phụ thuộc vào liều và loại thuốc ức chế miễn dịch đã dùng, bệnh cơ bản và các yếu tố khác.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8 ^oC và tránh ánh sáng. Bảo quản vắc xin đã hoàn nguyên trong lọ đựng vắc xin, ở nhiệt độ từ 2 - 8 ^oC, tránh ánh sáng và phải loại bỏ nếu để quá 8 giờ.

Thông tin qui chế
Vắc xin rubella có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại
MMR -II; PRIORIX; Trimovax Merieux (R.O.R); Trivivac.

VẮC XIN SỞI

Tên chung quốc tế: Vaccinum morbillorum vivum.

Mã ATC: J07BD01 (Measles, live attenuated).

Loại thuốc: Vắc xin sống giảm độc lực.

Dạng thuốc và hàm lượng
Thuốc tiêm: Lọ hoặc ống tiêm chứa 1 liều, 5 liều, 10 liều vắc xin đông khô. Mỗi liều 0,5 ml vắc xin sau khi pha chứa không dưới một

lượng tương đương 1 000 CCID50 và thành phần khác: Khoảng 25 microgam neomycin. Vắc xin không chứa chất bảo quản, chất sát khuẩn và chất tẩy rửa.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin sởi là chế phẩm đông khô virus sởi giảm độc lực. Chế phẩm hiện có chứa dòng virus sởi Ender giảm độc lực hơn, tách từ chủng Edmonston giảm độc lực bằng cách cấy truyền nhiều lần trên nuôi cấy tế bào phôi gà ở nhiệt độ thấp. Vắc xin đơn giá virus sởi sống, giảm độc lực được dùng để kích thích tạo miễn dịch chủ động phòng bệnh sởi bằng cách kích thích cơ thể tạo ra các kháng thể đặc hiệu IgG và IgM (miễn dịch thể dịch). Nghiên cứu vắc xin đơn giá virus sởi cho thấy đáp ứng kháng thể đối với tiêm phòng lần đầu tiên giống như khi bị mắc bệnh sởi nguyên phát, tăng nhất thời đầu tiên IgM huyết thanh và sau đó tăng IgG huyết thanh, tuy nhiên hiệu giá đạt được do tiêm phòng thấp hơn. Tương tự khi bị nhiễm sởi tự nhiên, hiệu giá kháng thể IgG giảm chậm theo thời gian nhưng miễn dịch được duy trì nhiều năm, thậm chí có thể suốt đời ở đa số người được tiêm phòng. Người có kích thích kháng nguyên ban đầu do mắc bệnh sởi tự nhiên hoặc do tiêm phòng thường có đáp ứng ký ức khi tiêm phòng lại hoặc nhiễm sởi sau này. Đáp ứng ký ức có đặc điểm là tăng IgG nhanh nhưng nhất thời, còn IgM tăng ít hoặc không phát hiện được.

Thực tế hiện tại vắc xin virus sống giảm độc lực phối hợp cố định sởi, quai bị, rubella (MMR) được sử dụng rộng rãi hơn để gây miễn dịch phòng cả bệnh sởi, bệnh quai bị và bệnh rubella trong cùng một mũi tiêm hơn là sử dụng vắc xin đơn độc chứa từng thành phần virus sống giảm độc lực. Khi tiêm phòng MMR cho trẻ ≥ 9 tháng tuổi 1 liều đơn, khoảng 88% có hiệu quả. Nếu tiêm phòng cho trẻ ≥ 12 tháng tuổi, vắc xin có hiệu quả 98% sau 1 liều duy nhất và 99% sau 2 liều.

Thời gian miễn dịch sau tiêm phòng sởi chưa được xác định một cách chính xác, tuy nhiên có chứng cứ về huyết thanh và miễn dịch học cho thấy miễn dịch do tiêm phòng sởi kéo dài ít nhất 13 - 23 năm và có thể suốt đời ở đa số người được tiêm phòng. Hiệu giá kháng thể do tiêm phòng sởi (đo bằng phương pháp ức chế ngưng kết hồng cầu) giảm chậm và thấp hơn hiệu giá kháng thể do sởi mắc phải.

Chỉ định

Vắc xin virus sởi sống giảm độc lực được chỉ định để tạo miễn dịch chủ động chống lại sự lây nhiễm virus sởi.

Tiêm phòng cơ bản để phòng sởi cho trẻ em từ 12 tháng tuổi trở lên và tiêm nhắc lại liều thứ 2 vào lúc 4 - 6 tuổi. Hiện vắc xin kết hợp sởi, quai bị, rubella được sử dụng thay thế vắc xin sởi đơn độc để tiêm phòng cơ bản vào lúc trẻ 12 - 15 tháng tuổi.

Theo lịch tiêm chủng mở rộng tại Việt Nam: Vắc xin virus sởi sống giảm độc lực, tiêm lần đầu vào lúc 9 tháng tuổi, lần hai lúc 18 tháng tuổi.

Trường hợp bùng nổ dịch sởi: Y tế địa phương có thể khuyến cáo tiêm phòng cho trẻ em từ 6 - 12 tháng tuổi trong vùng dịch. Các trẻ em này có thể thất bại đáp ứng miễn dịch với bệnh sởi. Trẻ càng nhỏ tuổi huyết thanh chuyển đổi càng thấp nên cần tiêm thêm mũi thứ 2 vào lúc 12 - 15 tháng tuổi, tiêm thêm một mũi nữa vào lúc 4 - 6 tuổi.

Tất cả những người (cả trẻ nhỏ và người lớn) có nguy cơ nhiễm sởi cao đều phải tiêm phòng nếu không có chống chỉ định, bao gồm cả người có thể có miễn dịch với sởi nhưng thiếu chứng cứ thích đáng.

Người nhiễm HIV: Trẻ em và người lớn nhiễm HIV, có triệu chứng hoặc không có triệu chứng, mà không có chứng cứ bị suy giảm miễn dịch nặng đều phải tiêm phòng vắc xin sởi. Vì đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin có thể giảm khi bệnh AIDS tiến triển nên tiêm phòng sớm trong quá trình nhiễm HIV thì có nhiều khả năng gây được đáp ứng miễn dịch.

Tiêm phòng sau phơi nhiễm: Tiêm phòng 01 liều vắc xin sởi trong vòng 72 giờ sau phơi nhiễm vẫn có thể có tác dụng tạo miễn dịch chủ động. Tiêm phòng một vài ngày trước khi phải đối mặt với nguy cơ phơi nhiễm cũng có thể bảo vệ được phần nào.

Chống chỉ định

Vắc xin sởi đông khô là loại vắc xin sống giảm độc lực do đó được chống chỉ định trong những trường hợp sau:

Suy giảm miễn dịch bẩm sinh nặng.

U ác tính đang được điều trị bằng liệu pháp hóa trị hoặc xạ trị hoặc kết thúc điều trị chưa quá 6 tháng.

Ghép cơ quan đang trong quá trình dùng thuốc ức chế miễn dịch.

Sau khi ghép tuỷ và ngưng thuốc ức chế miễn dịch chưa quá 12 tháng.

Bệnh nhân dùng liều cao corticosteroid và ngưng thuốc chưa quá 3 tháng, bao gồm bệnh nhân nhi dùng đường uống hoặc đặt trực tràng với liều 2 mg/kg/ngày trong ít nhất 1 tuần hoặc 1 mg/kg/ngày trong 1 tháng, hoặc người lớn dùng với liều ≥ 40 mg/ngày trong 1 tuần.

Chỉ tiêm vắc xin sau khi đã sử dụng immunoglobulin ít nhất 3 tháng; chỉ dùng immunoglobulin cho người đã tiêm vắc xin ít nhất 3 tuần.

Nhiễm virus HIV và có suy giảm miễn dịch nặng.

Không chỉ định vắc xin cho người bị bệnh lao tiến triển chưa được điều trị.

Ngoài ra:

Không chỉ định vắc xin cho những người có tiền sử dị ứng với protein trứng.

Chống chỉ định với người mẫn cảm với neomycin.

Không chỉ định vắc xin cho phụ nữ mang thai.

Không chỉ định vắc xin cho người có nhiễm khuẩn cấp.

Thận trọng

Với những người đang ốm hoặc đang có vấn đề về tâm thần không nên tiêm vắc xin.

Alcohol hoặc chất hoạt động bề mặt dùng làm sạch da tại vị trí tiêm vắc xin cần chờ cho bay hơi hết mới tiến hành tiêm vắc xin.

Vắc xin sống giảm độc lực nên được tiêm đồng thời với các vắc xin khác ở nhiều vị trí khác nhau hoặc tiêm cách nhau ít nhất 3 tuần.

Triệu chứng nhiễm sởi không điển hình: Xuất hiện ở những người nhiễm sởi lần đầu từ môi trường tự nhiên hoặc sau khi tiêm vắc xin với biểu hiện: Sốt cao, ngứa không điển hình; đau bụng; viêm phổi.

Cho dù triệu chứng nhiễm sởi không điển hình thường xuất hiện ở những bệnh nhân được tiêm vắc xin sởi chứa virus bất hoạt nhưng cũng đã được ghi nhận khi tiêm vắc xin sởi sống chứa virus giảm hoạt lực, các triệu chứng này thường nhẹ hoặc thoáng qua không phát hiện được.

Co giật: Vắc xin sởi phải dùng thận trọng ở trẻ em có tiền sử sốt cao, co giật, tổn thương não hoặc bất cứ bệnh nào mà cần tránh stress gây ra do sốt. Trẻ em có tiền sử cá nhân hoặc gia đình (nghĩa là anh chị em ruột, bố mẹ) bị co giật có nguy cơ cao co giật sau khi tiêm phòng vắc xin sởi.

Giảm tiểu cầu: Cá nhân có tiền sử xuất huyết dưới da do giảm tiểu cầu hoặc giảm tiểu cầu, có triệu chứng lâm sàng sau khi tiêm phòng vắc xin sởi.

Bệnh có sốt: Quyết định tiêm phòng hay trì hoãn khi đang bị sốt hoặc mới khỏi sốt phụ thuộc nhiều vào mức độ nặng và nguyên nhân của bệnh. Bệnh nhẹ, như viêm đường hô hấp trên nhẹ (kèm sốt nhẹ hoặc không) không cản trở tiêm phòng.

Lao: Bệnh lao có thể nặng lên về lâm sàng khi bị mắc bệnh sởi

nhưng không có chứng cứ vắc xin có tác dụng như vậy đối với bệnh lao và không cần thiết phải làm test tuberculin trước khi tiêm phòng.

Thời kỳ mang thai

Với phụ nữ đang mang thai, chỉ nên tiêm vắc xin (nếu cần) sau khi đã kết thúc mang thai. Trong khi mang thai, nếu vô tình tiêm vắc xin thì việc kết thúc mang thai là không bắt buộc.

Không nên dùng vắc xin sởi sống cho phụ nữa đang mang thai; tránh thụ thai trong vòng 1 - 3 tháng sau khi tiêm vắc xin.

Chưa có nghiên cứu đầy đủ về tác dụng của vắc xin sởi đối với sự phát triển của bào thai, tuy nhiên về lý thuyết có nguy cơ ADR trong vòng 3 tháng sau khi tiêm vắc xin.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ virus sởi trong vắc xin có vào trong sữa hay không. Nhà sản xuất khuyến cáo vắc xin cần dùng thận trọng đối với người cho con bú. Vi sinh vật có trong vắc xin sẽ nhân lên trong cơ thể và một số có thể vào sữa sau khi dùng vắc xin cho mẹ. Tuy nhiên, không có bằng chứng là vắc xin có tác động xấu đối với trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Sốt 38,3 - 39,4 ^{o}C hoặc hơn gặp ở 5 - 15% trường hợp sau khi tiêm vắc xin khoảng 1 tuần và thường kéo dài vài ngày.

Phát ban (ban nhỏ, giống sởi) gặp ở khoảng 5% trường hợp sau khi tiêm vắc xin từ 5 - 12 ngày.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tác dụng toàn thân: Co giật, đa số co giật sau khi tiêm phòng giống sốt cao co giật (xảy ra 5 - 11 ngày sau khi tiêm phòng).

Phản ứng dị ứng: Mày đay tại chỗ tiêm.

Tại chỗ: Sưng to, rắn, ban đỏ, nốt phồng và phù ở chỗ tiêm, mày đay.

Cơ xương: Có thể đau khớp, viêm khớp.

Hiếm hoặc rất hiếm gặp

Trên da: Hội cứng Stevens-Johnson đã được ghi nhận trên 01 ca trẻ em 10 tháng tuổi sau khi tiêm vắc xin sởi.

Thần kinh: Viêm não, bệnh não trong vòng 30 ngày sau tiêm phòng, viêm toàn não xơ cứng bán cấp; liệt mắt (nhìn đôi): 3 - 24 ngày sau tiêm phòng, ghi nhận 1/1 triệu liều.

Huyết học: Giảm tiểu cầu, bệnh hạch bạch huyết nhẹ.

Toàn thân: Nhức đầu, ho, đau họng, sổ mũi, viêm mũi, đau mắt, mệt mỏi toàn thân, tiêu chảy. Có thể có triệu chứng sởi không điểm hình, rất nhẹ.

Phản ứng phản vệ (khó thở, hạ huyết áp...) có thể đe dọa tính mạng đã xảy ra ở một vài trẻ em có tiền sử phản ứng phản vệ với trứng, tỷ lệ ghi nhận 33 ca trên 70 triệu liều và chỉ có 11 ca trong 33 ca xảy ra ngay khi tiêm vắc xin.

Rất hiếm xảy ra các phản ứng nặng sau khi tiêm phòng vắc xin sởi. Một ít số liệu chứng tỏ phản ứng không phụ thuộc vào tuổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Sốt cao co giật: Trẻ em có nguy cơ có thể dùng thuốc hạ nhiệt trước khi sốt và tiếp tục dùng thuốc trong 5 - 7 ngày.

Phản ứng phản vệ: Có thể có phản ứng dị ứng với trứng, neomycin hoặc gelatin thủy phân có trong vắc xin virus sởi sống trên thị trường. Phải có sẵn adrenalin để dùng ngay khi tiêm phòng vắc xin sởi xảy ra phản ứng phản vệ.

Liều lượng và cách dùng

Vắc xin sởi loại virus sống chỉ được tiêm dưới da và tốt nhất ở mặt ngoài cánh tay. Vắc xin sau khi pha cần được tiêm ngay, càng sớm càng tốt, bơm tiêm và kim tiêm phải vô trùng và không có các chất bảo quản, sát trùng và tẩy rửa, vì các chất này có thể làm bất hoạt virus sống của vắc xin.

Liều 0,5 ml cho trẻ em và người lớn. Tạo miễn dịch cho trẻ 12 - 15 tháng tuổi (cho trẻ 12 tháng tuổi tại khu vực có sởi tái phát lan truyền).

Trong thời kỳ dịch bệnh, tạo miễn dịch cho trẻ em 6 - 12 tháng tuổi và tạo miễn dịch lần thứ hai lúc 12 - 15 tháng tuổi. Tiêm nhắc lại trước khi vào trường mẫu giáo hoặc trước khi vào trường cấp II.

Tương tác thuốc

Tiêm vắc xin sởi kết hợp với uống vitamin A cho trẻ em là một phần thuộc chương trình tiêm chủng mở rộng của WHO và chương trình này đã được áp dụng tại Việt Nam. Có 1 nghiên cứu báo cáo rằng đáp ứng miễn dịch giảm nếu tiêm vắc xin lúc 6 tháng tuổi (trước tuổi thường tiêm vắc xin sởi), trong khi các nghiên cứu khác nói chung không tìm thấy sự thay đổi nào đáng kể về việc biến đổi huyết thanh hoặc đáp ứng miễn dịch đối với trẻ em tiêm vắc xin lúc 9 tháng tuổi (lứa tuổi thường bắt đầu tiêm vắc xin).

Với các vắc xin khác

Vắc xin virus sởi sống có thể được tiêm đồng thời với một vắc xin bất hoạt khác như vắc xin bại liệt sống uống, vắc xin Rubella sống và/hoặc vắc xin virus quai bị sống. Ngoài 3 loại vắc xin trên, các vắc xin virus sống khác nên tiêm cách ít nhất 1 tháng khi dùng vắc xin sởi sống.

Có thể dùng đồng thời với các loại vắc xin như vắc xin liên hợp *Haemophilus* typ b, vắc xin viêm gan B hoặc các giải độc tố bạch hầu, uốn ván và vắc xin ho gà.

Với các thuốc ức chế miễn dịch

Tiêm vắc xin virus sởi sống cần hoãn lại ít nhất 3 tháng đối với người đang dùng thuốc corticosteroid toàn thân trong 2 tuần hoặc lâu hơn. Tiêm phòng cũng nên tránh khi xảy ra ức chế miễn dịch toàn thân do dùng corticosteroid tại chỗ lâu dài.

Tuberculin

Vắc xin sởi có khả năng ức chế tạm thời phản ứng tuberculin ở da. Do đó, khi cần làm test tuberculin, phải làm trước, đồng thời hoặc 4 - 6 tuần sau khi tiêm phòng.

Chế phẩm globulin miễn dịch và sản phẩm máu

Kháng thể chứa trong các chế phẩm globulin miễn dịch và sản phẩm máu có thể cản trở đáp ứng miễn dịch đối với một số vắc xin virus sống bao gồm cả vắc xin sởi. Vắc xin sống giảm động lực nên dùng ít nhất cách 3 tuần trước hoặc ít nhất sau 3 tháng khi sử dụng immunoglobulin.

Độ ổn định và bảo quản

Vắc xin dạng đông khô cần được bảo quản và vận chuyển trong điều kiện nhiệt độ từ 2 - 8 ^{o}C. Lọ dung dịch pha do nhà sản xuất cung cấp có thể giữ ở nhiệt độ trong phòng. Trong khi chuyên chở, vắc xin phải được bảo quản ở nhiệt độ ≤ 10 ^{o}C và đóng gói trong carbon dioxyd dạng rắn. Sau khi pha với dung dịch do nhà sản xuất cung cấp, vắc xin cần giữ ở nhiệt độ 2 - 8 ^{o}C và loại bỏ nếu không dùng sau 8 giờ. Dung dịch vẩn đục không được dùng. Vắc xin dạng đông khô và đã pha phải tránh ánh sáng.

Thông tin qui chế

Vắc xin sởi có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

MVVAC; ROUVAX.

VẮC XIN SỐT VÀNG

Tên chung quốc tế: Vaccinum febris flavae vivum.

Mã ATC: J07BL01 (Yellow fever, live attenuated; Yellow fever vaccine).

Loại thuốc: Vắc xin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Vắc xin dạng đông khô pha tiêm kèm theo dung môi hồi chỉnh là dung dịch natri clorid 0,9%: Đóng lọ 1 liều kèm hoặc 5 liều.

Sau khi hồi nguyên, mỗi 0,5 ml chứa không ít hơn 4,74 $\log_{10}$ PFU (plaque-forming unit - đơn vị tạo đám hoại tử).

Thuốc tiêm: Vắc xin phòng bệnh sốt vàng là chế phẩm đông khô virus sống, giảm độc lực của chủng 17D - 204 của virus sốt vàng. Vắc xin được điều chế bằng cách nuôi cấy virus sốt vàng (Flavivirus hominis) sống, chủng 17D - 204 trên trứng gà SFP (specific pathogen free) có phôi.

Vắc xin không chứa huyết thanh người, chất bảo quản hoặc chất kháng khuẩn; vắc xin không bị nhiễm virus bạch cầu chim. Sau khi được hồi nguyên bằng dung dịch natri clorid 0,9%, vắc xin có màu vàng cam nhạt và hơi đục.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin sốt vàng chứa virus sốt vàng chủng 17D sống giảm độc lực có tác dụng kích thích tạo miễn dịch chủ động đối với bệnh sốt vàng, được dùng cho những người ở khu vực, lãnh thổ có nguy cơ nhiễm virus sốt vàng cao. Sau khi tiêm vắc xin, virus nhân lên ở các tế bào hạ bì hoặc mô dưới da gần vị trí tiêm. Sau đó phát triển dần và kích thích hệ miễn dịch cơ thể sinh miễn dịch đặc hiệu trung hòa virus sốt vàng khi cơ thể bị virus xâm nhập. Quá trình này giống như nhiễm virus sốt vàng tự nhiên nhưng là chủng giảm độc lực nên chỉ có khả năng sinh miễn dịch mà không có khả năng gây bệnh. Đáp ứng miễn dịch thể dịch với protein cấu trúc của virus vắc xin có thể phát hiện do tạo các kháng thể đặc hiệu có thể phát hiện dưới dạng kháng thể có khả năng trung hòa. Miễn dịch, nhìn chung được hình thành trong vòng 10 ngày sau khi tiêm dưới da một liều đơn vắc xin sốt vàng và duy trì được ít nhất là 30 - 35 năm, có thể suốt đời. 90% người tiêm vắc xin xuất hiện kháng thể trong vòng 10 ngày, 100% xuất hiện kháng thể trong 14 ngày. 70% người lớn bị HIV có $CD4^+$ số lượng tế bào T > 200/mm^3 có kháng thể trung hòa sau khi tiêm vắc xin. Tỷ lệ huyết thanh chuyển đổi ở nữ mang thai cũng giảm (38,6%) so với nữ không mang thai (81,5%).

Chỉ định

Dự phòng chủ động chống lại bệnh sốt vàng cho người lớn và trẻ em trên 9 tháng tuổi cho:

Du khách hay những người sống trong những vùng có bệnh sốt vàng lưu hành như Nam Mỹ và châu Phi. Tổ chức y tế thế giới đòi hỏi cứ 10 năm phải tái chủng vắc xin sốt vàng để duy trì giấy chứng nhận tiêm chủng của du khách.

Những người làm việc trong phòng thí nghiệm có thể bị phơi nhiễm với virus sốt vàng.

Chống chỉ định

Vắc xin phòng bệnh sốt vàng chống chỉ định đối với người có mẫn cảm với protein của trứng gà, và các thành phần trong vắc xin. Với người đã có tiền sử mẫn cảm với protein này, cần thực hiện test trong da bằng cách tiêm trong da 0,02 ml vắc xin sốt vàng đã pha loãng 1 : 100 bằng dung dịch tiêm natri clorid 0,9%. Vắc xin này chống chỉ định đối với người có phản ứng test trong da dương tính.

Không dùng vắc xin khi ốm nặng có sốt để tránh lẫn lộn giữa biểu hiện của bệnh và ADR có thể xảy ra của vắc xin. Quyết định sử dụng hay hoãn sử dụng vắc xin phụ thuộc vào cá nhân đang bị bệnh. Tuy nhiên, đối với các cá nhân đang mắc bệnh cấp tính, nên đợi đến khi bình phục mới dùng vắc xin. Ốm nhẹ (không sốt hoặc sốt nhẹ) hoặc ỉa chảy, vẫn có thể tiêm phòng.

Chống chỉ định dùng vắc xin sốt vàng đối với người mắc các bệnh trầm trọng như bệnh bạch cầu, u lympho, u ác tính thể lan tỏa, thiếu hụt gamma globulin, suy giảm miễn dịch thứ phát do AIDS hay các biểu hiện khác của nhiễm HIV, hoặc những người đang dùng các loại thuốc giảm miễn dịch (corticosteroid, chiếu xạ, một vài thuốc chống ung thư). Do các cơ chế phòng vệ bị suy giảm hoặc ức chế, việc dùng các vắc xin sống bao gồm vắc xin sốt vàng có thể làm tăng cường sự sao chép của virus vắc xin và/hoặc làm giảm sự đáp ứng tạo kháng thể của người bệnh đối với bệnh sốt vàng.

Vắc xin sốt vàng chống chỉ định đối với trẻ em < 9 tháng tuổi do tăng nguy cơ xảy ra phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở trẻ em đặc biệt là nguy cơ mắc bệnh thần kinh liên quan đến vắc xin (viêm não). Trẻ em từ 4 - 6 tháng tuổi, chỉ tiêm phòng trong điều kiện rất đặc biệt (nguy cơ nhiễm bệnh cao). Trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi chỉ tiêm phòng khi đi vào vùng đang lưu hành dịch bệnh mà các biện pháp chống muỗi đốt không thể thực hiện được.

Chống chỉ định với người suy giảm chức năng tuyến ức, tiền sử u tuyến ức, cắt bỏ tuyến ức, nhược cơ do tăng nguy cơ mắc các bệnh liên quan đến nội tạng do sử dụng vắc xin.

Thận trọng

Sốc phản vệ có thể xảy ra ở người có tiền sử hoặc không có tiền sử dị ứng với protein trứng và các thành phần khác trong vắc xin, nên chuẩn bị sẵn adrenalin.

Trong trường hợp, quy định đối với du khách quốc tế là nguyên nhân duy nhất để tiêm vắc xin đối với những người chống chỉ định với vắc xin sốt vàng, giấy xác nhận của bác sỹ về chống chỉ định của du khách có thể được chấp nhận ở một số quốc gia. Phải làm test mẫn cảm da và nếu dương tính phải giải mẫn cảm trước khi tiêm phòng.

Nên hoãn hiến máu trong vòng 2 tuần sau tiêm vắc xin.

Người tiêm vắc xin trên 60 tuổi có thể tăng nguy cơ gặp tác dụng bất lợi toàn thân. Tỉ lệ gặp tác dụng bất lợi toàn ở người tiêm từ 65 - 74 tuổi cao hơn 2,5 lần so với người dùng ở độ tuổi 25 - 44 tuổi. Nếu việc sử dụng vắc xin là cần thiết ở những người trên 60 tuổi, cần đánh giá tình trạng sức khỏe trước khi tiêm vắc xin và theo dõi cẩn thận các tác dụng bất lợi trong vòng 10 ngày sau khi dùng vắc xin.

Những người nhiễm HIV, nhìn chung, nên tránh sử dụng vắc xin. Nếu họ không thể tránh khỏi nguy cơ phơi nhiễm với dịch sốt vàng, phải tiêm vắc xin, thì phải được theo dõi cẩn thận ADR có thể xảy ra khi tiêm vắc xin. Tỉ lệ kháng thể trong huyết thanh ở những người nhiễm HIV có thể thấp hơn, nên xem xét làm các xét nghiệm xác định kháng thể trung hòa để xác nhận rằng nồng độ kháng thể có tác dụng bảo vệ trước khi đi du lịch.

Các ADR nghiêm trọng như các bệnh thần kinh và nội tạng đã được ghi nhận sau khi dùng vắc xin sốt vàng nên *chỉ nên tiêm vắc xin cho những cá nhân thực sự có nguy cơ nhiễm virus sốt vàng*. Cần báo cáo ngay nếu phát hiện bất cứ bệnh nhân nào xuất hiện các triệu chứng bệnh thần kinh hay nội tạng hoặc sốt trên 38,5 ^oC trong vòng hơn 24 giờ hoặc bệnh khởi phát trong vòng 30 ngày sau tiêm vắc xin.

Thời kỳ mang thai

Chưa có công trình nghiên cứu nào về sự sinh sản ở động vật khi sử dụng vắc xin sốt vàng. Còn chưa rõ là vắc xin có gây tổn hại đối với bào thai khi dùng cho người mang thai hay không. Chỉ nên dùng vắc xin sốt vàng cho người mang thai khi thật cần. Người mang thai nên cố gắng trì hoãn các chuyến đi tới các vùng có nguy cơ thực sự đối với căn bệnh này cho tới khi sinh đẻ xong. Nếu như phải dùng vắc xin sốt vàng cho phụ nữ mang thai thì tiêm vắc xin vào 3 tháng giữa hoặc 3 tháng cuối của thai kỳ sẽ hạn chế tới mức tối thiểu sinh quái thai. Nếu người mẹ tiêm vắc xin, trẻ sơ sinh phải được theo dõi sát để phát hiện sự nhiễm bệnh và các phản ứng bất lợi có thể xảy ra. Có dữ liệu khẳng định rằng tỉ lệ kháng thể trong huyết thanh ở phụ nữ mang thai sau khi miễn dịch giảm đáng kể so với người lớn khỏe mạnh.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù chưa có thông báo về sự truyền virus sốt vàng từ mẹ cho con bú sang trẻ nhỏ nhưng có giả thuyết rằng virus có thể phân bố

vào sữa mẹ. Có thể sử dụng vắc xin cho phụ nữ cho con bú nhưng nếu có thể, nên tránh sử dụng vắc xin ở phụ nữ đang cho con bú, đặc biệt khi trẻ dưới 9 tháng tuổi. Cần cân nhắc kỹ giữa lợi ích dùng vắc xin và những nguy cơ xảy ra đối với trẻ bú mẹ khi người mẹ tiêm vắc xin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nhìn chung, ADR của vắc xin sốt vàng là nhẹ và ít gặp, nếu có thì thường xảy ra vào khoảng 5 - 14 ngày sau khi tiêm vắc xin.

Thường gặp

Hơi sốt, đau đầu nhẹ, đau cơ, khó chịu, hoặc các triệu chứng nhẹ khác, thường gặp ở dưới 5% số người được tiêm vắc xin. Tác dụng tại vị trí tiêm: nổi ban, quá mẫn, đau

Hiếm gặp

Bệnh viêm não hậu tiêm chủng rất hiếm gặp sau khi tiêm vắc xin sốt vàng và nếu có thì thường ở các trẻ em dưới 9 tháng tuổi. Mặc dầu nguy cơ gây viêm não sau khi tiêm vắc xin sốt vàng còn chưa được xác định rõ ràng, nhưng hình như là có liên quan đến lứa tuổi. Trong hầu hết các trường hợp đã được thông báo, thì tai biến viêm não thường không nặng và đều phục hồi mà không để lại di chứng. Tuy nhiên, đã có một trường hợp tử vong ở 1 trẻ 3 tuổi. Cho đến nay, trong hơn 34 triệu liều vắc xin sốt vàng đã được dùng tại Hoa kỳ thì mới chỉ xảy ra 2 ca viêm não, tạm thời là có liên quan đến tiêm vắc xin.

Tai biến nhiễm virus máu do virus có trong vắc xin có thể xảy ra sau khi tiêm vắc xin sốt vàng 3 - 9 ngày.

Sốc phản vệ, hoặc các phản ứng mẫn cảm tức thì như phát ban, nổi mày đay và/hoặc hen suyễn có thể xảy ra nhưng hiếm (tỷ lệ dưới 1 phần triệu) sau khi tiêm vắc xin sốt vàng và chủ yếu xảy ra ở những người có tiền sử dị ứng với trứng. Cần chuẩn bị sẵn adrenalin trước khi tiêm vắc xin sốt vàng để kịp thời xử trí nếu như có xảy ra sốc phản vệ. Chỉ dùng vắc xin sốt vàng cho người thực sự có nguy cơ phơi nhiễm bệnh sốt vàng do đã có các báo cáo gần đây về ADR nghiêm trọng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vắc xin được tiêm dưới da. Chỉ pha vắc xin sốt vàng với dung dịch pha loãng kèm theo do nhà sản xuất cung cấp (dung dịch natri clorid 0,9% không có chất bảo quản). Dung môi được bơm từ từ vào lọ bột đông khô, để yên trong 1 - 2 phút, xoay nhẹ (tránh lắc mạnh) đến khi thu được hỗn dịch đồng nhất. Vắc xin nên được dùng trong vòng 1 giờ sau khi hoàn nguyên, bao bì và hỗn dịch còn lại không được sử dụng, phải được tiệt trùng và loại bỏ.

Người lớn và trẻ em trên 3 tuổi: Tiêm dưới da ở vùng cơ delta, trẻ nhỏ dưới 3 tuổi tiêm tại cơ đùi. Cần đảm bảo kim tiêm không vào mạch máu. Nếu thấy máu hay bất cứ sự biến màu bất thường nào, rút ngay kim tiêm ra; phải tiệt trùng bơm tiêm có vắc xin trước khi loại bỏ. Tiêm lại liều khác ở vị trí khác với bơm và kim tiêm vô khuẩn mới.

Liều lượng:

Liều thông thường cho người lớn và trẻ em trên 9 tháng tuổi là liều đơn 0,5 ml. Mặc dầu khả năng miễn dịch của vắc xin có thể tồn tại lâu dài, nhưng theo quy định quốc tế về tiêm chủng vắc xin sốt vàng hiện nay, thì phải tiêm nhắc lại 0,5 ml, 10 năm một lần.

Test dị ứng da và giải mẫn cảm:

Với những người dị ứng hoặc nghi ngờ dị ứng với protein trứng và gà, xét nghiệm dị ứng da nên được làm trước khi tiêm vắc xin. Epinephrin nên có sẵn trong trường hợp phản ứng dị ứng xảy ra.

Với test lẩy (gãi) da, dùng dung dịch vắc xin sốt vàng pha loãng theo tỉ lệ 1:10 bằng dung dịch natri clorid 0,9%. Nhỏ 1 giọt dung dịch 1:10 lên chỗ gãi (lẩy) nông trên mặt trước trong cẳng tay và đối chứng với mẫu dương tính (histamin) và mẫu âm tính (dung dịch natri clorid 0,9%). Đọc kết quả sau 15 - 20 phút. Phản ứng dương tính khi đường kính ban sần lớn hơn 3 mm so với mẫu đối chứng âm tính (natri clorid), thường có hồng ban bao quanh. Đối chứng histamin phải dương tính mới có giá trị. Nếu test lẩy da âm tính, thực hiện test trong da.

Test trong da: Tiêm trong da 0,02 ml dung dịch vắc xin sốt vàng pha loãng 1:100 với dung dịch natri clorid 0,9% vào mặt trước trong cẳng tay, mẫu đối chứng âm tính và dương tính được đưa cùng lúc ở các vị trí khác nhau. Kết quả dương tính khi đường kính ban sần 5 mm hoặc lớn hơn so với mẫu âm tính, xung quanh có quầng đỏ.

Nếu việc sử dụng vắc xin là cần thiết bất chấp kết quả test dị ứng da dương tính, giải mẫn cảm có thể thực hiện. Tiêm dưới da lần lượt các liều sau với khoảng cách giữa các liều là 15 - 20 phút: 0,05 ml mẫu pha loãng 1:10; 0,05 ml vắc xin không pha loãng; 0,1 ml vắc xin không pha loãng; 0,15 ml vắc xin không pha loãng; 0,2 ml vắc xin không pha loãng.

Giải mẫn cảm phải được thực hiện dưới sự giám sát của thầy thuốc có kinh nghiệm xử trí sốc phản vệ cùng trang thiết bị cấp cứu sẵn sàng.

Tương tác thuốc

Với các vắc xin khác:

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin sốt vàng không bị ức chế khi dùng các vắc xin khác đồng thời hoặc dùng cách nhau từ một vài ngày tới một tháng. Các loại vắc xin như vắc xin sởi, vắc xin thủy đậu và vắc xin sốt vàng đã được dùng phối hợp với nhau mà vẫn đảm bảo hiệu quả của từng loại. Vắc xin BCG và vắc xin sốt vàng đã được dùng đồng thời mà không ảnh hưởng đến nhau.Vắc xin viêm gan virus B loại bất hoạt có thể được dùng một cách an toàn cùng với vắc xin sốt vàng. Hiện tại chưa có thông tin về khả năng tương tác của vắc xin sốt vàng với các loại vắc xin khác, như vắc xin thương hàn, vắc xin phó thương hàn, vắc xin dịch hạch, vắc xin dại hoặc vắc xin viêm não Nhật Bản. Dùng đồng thời vắc xin sốt vàng và vắc xin tả đã được thông báo là có ảnh hưởng tới khả năng đáp ứng miễn dịch của mỗi loại.

Với globulin miễn dịch:

Nhà sản xuất thông báo rằng nếu đã dùng globulin miễn dịch thì vắc xin sốt vàng nên tiêm 2 tháng sau đó; tuy nhiên, các dẫn liệu đã chỉ ra rằng globulin miễn dịch không ảnh hưởng gì tới khả năng đáp ứng miễn dịch của vắc xin, vì thế vắc xin có thể được dùng đồng thời và vào bất kỳ thời điểm nào, trước hoặc sau khi dùng globulin miễn dịch.

Với các thuốc ức chế miễn dịch:

Vì cơ chế phòng vệ bình thường bị ức chế, sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch đồng thời với vắc xin phòng bệnh sốt vàng có thể tăng cường sự sao chép của virus vắc xin, tăng tác dụng phụ của virus vắc xin và/hoặc làm giảm đáp ứng kháng thể của người bệnh đối với vắc xin phòng bệnh sốt vàng. Nên hoãn việc tiêm vắc xin cho đến khi nào ngừng điều trị các loại thuốc nói trên, khoảng 3 - 12 tháng.

Đối với truyền máu:

Với những người đang được truyền máu hay truyền huyết tương, việc tiêm vắc xin sốt vàng nên được hoãn lại 2 tháng sau truyền máu, nhưng thận trọng này không cần thiết vì ở Việt Nam ít có khả năng máu chứa nhiều kháng thể kháng virus sốt vàng.

Đối với cloroquin:

Mặc dầu cloroquin có tác dụng ức chế việc sao chép của virus *in vitro*, nhưng loại thuốc này không có ảnh hưởng xấu tới đáp ứng miễn dịch của vắc xin sốt vàng ở những người đang được uống cloroquin để phòng bệnh sốt rét.

Độ ổn định và bảo quản

Bột đông khô của vắc xin sốt vàng có khả năng chịu nhiệt rất kém nên nhất thiết phải bảo quản ở nhiệt độ thấp, từ -30 - 5 ^{o}C, tốt nhất là dưới 0 ^{o}C trong khi vận chuyển. Khi chuyên chở, bột vắc xin phải được đóng gói trong các hộp có chứa carbon dioxyd rắn (dưới dạng đá khô) hoặc trong tủ lạnh và các dụng cụ làm lạnh khác để luôn đảm bảo nhiệt độ dưới 0 ^{o}C. Khi nhận về, vắc xin sốt vàng đông khô phải bảo quản ở 0 - 5 ^{o}C và không được làm đông lạnh lại. Sau khi hoàn nguyên, dung dịch vắc xin sốt vàng cần được lưu giữ ở điều kiện nhiệt độ từ 5 - 10 ^{o}C và dùng trong vòng 1 giờ.

VẮC XIN TẢ

Tên chung quốc tế: Vaccinum cholerae inactivatum**.**

Mã ATC: J07AE01 (Cholera, invactivated, whole cell).

Loại thuốc: Thuốc tạo miễn dịch chủ động (vắc xin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng uống:

Vắc xin Tả uống với tên thương mại Dukoral là loại vắc xin đơn giá toàn tế bào phẩy khuẩn tả

V. cholerae typ O1 (cổ điển và El Tor; Inaba và Ogawa) được bất hoạt bằng formalin và nhiệt có bổ sung thêm thành phần tiểu đơn vị B tái tổ hợp (WC/rBS - Whole Cell/recombinant B Subunit). Vắc xin này do Công ty SBL của Thụy Điển nghiên cứu phát triển và được cấp phép lưu hành vào năm 1991.

Vắc xin tả uống với tên thương mại mORCVAX được sản xuất ở Việt Nam tại Công ty vắc xin và sinh phẩm số 1 (VABIOTECH) có cải biên: là vắc xin nhị liên toàn tế bào phẩy khuẩn tả *V. cholera* typ 01 và 0139 được bất hoạt bằng formalin và nhiệt, không chứa thành phần tiểu đơn vị B tái tổ hợp.

Dạng tiêm:

Thuốc tiêm dạng hỗn dịch.

Vắc xin phòng bệnh tả là một hỗn dịch chứa phẩy khuẩn tả *V. cholerae* typ 01 bất hoạt trong dung dịch đệm natri clorid, đường tiêm bao gồm các chủng Ogawa và Inaba với số lượng vi khuẩn bằng nhau tương đương 8 tỷ vi khuẩn trong 1 ml, được thu hoạch từ canh khuẩn và được pha trong dung dịch đệm natri clorid sau khi đã được làm bất hoạt bằng phenol. Các thành phần khác: Vắc xin có chứa một chất kháng khuẩn thích hợp và chất bảo quản là phenol.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin tả được dùng để thúc đẩy quá trình miễn dịch chủ động phòng với bệnh tả ở người có nguy cơ phơi nhiễm cao với bệnh này. Phẩy khuẩn tả *V. cholerae* bất hoạt có trong vắc xin thúc đẩy sản sinh kháng thể diệt khuẩn và nếu vắc xin có rBS thì sẽ tạo kháng thể chống độc tố vi khuẩn tả. Các kháng thể kháng khuẩn ở ruột ngăn vi khuẩn bám dính vào thành ruột, như vậy làm vi khuẩn *V. cholerae* O1 không tụ tập được. Các kháng thể kháng độc ở ruột ngăn chặn độc tố vi khuẩn bám vào niêm mạc ruột, như vậy tránh được ỉa chảy do độc tố vi khuẩn tả gây ra. Độc tố không chịu nhiệt (LT) của *E. coli* gây nhiễm độc ruột (ETC) tương tự với độc tố vi khuẩn tả về mặt cấu trúc, chức năng và miễn dịch học. Về miễn dịch học, có phản ứng chéo giữa 2 độc tố đó.

Hiệu quả phòng bệnh tả:

Dạng uống: Vắc xin Dukoral (WC/rBS). Theo hướng dẫn của nhà sản xuất một lịch gây miễn dịch cơ bản bao gồm 02 liều uống cách nhau ≥ 7 ngày (nhưng không được quá 6 tuần) cho người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên. Trẻ em từ 2 - 5 tuổi cần phải uống 03 liều cách nhau ≥ 7 ngày (nhưng không được quá 6 tuần). Cần tránh ăn và uống trong vòng 1 giờ trước và sau khi uống vắc xin. Nếu khoảng cách giữa các liều uống cơ bản quá 6 tuần, thì lịch gây miễn dịch cơ bản phải được thực hiện lại từ đầu. Hiệu quả bảo vệ có thể có được trong khoảng 1 tuần sau liều uống cuối cùng. Nhà sản xuất cũng khuyến cáo cần uống một liều nhắc lại sau 02 năm cho người lớn và trẻ em ≥ 6 tuổi trong những vùng có nguy cơ lưu hành dịch. Nếu khoảng cách giữa lịch gây miễn dịch cơ bản và liều uống nhắc lại quá 02 năm thì phải thực hiện lịch gây miễn dịch cơ bản lại từ đầu. Thuốc đã được thử nghiệm ở Bangladesh, Peru, đã cho hiệu quả bảo vệ là 85 % sau khi uống 4 - 6 tháng ở tất cả các đối tượng > 2 tuổi đã được uống vắc xin và giảm xuống 62% sau 1 năm. Thử nghiệm lâm sàng cho thấy thuốc dùng an toàn.

Vắc xin tả uống sản xuất tại Việt Nam chứa phẩy khuẩn tả *V. cholera* O1 và O139 toàn tế bào, bất hoạt, nhưng không tiểu đơn vị B tái tổ hợp của độc tố Tả (rBS). Vắc xin công thức gốc ORCVAX đã được cấp giấy phép lưu hành tại Việt Nam vào năm 1997. Từ năm 1997 đến năm 2009, hơn 20 triệu liều vắc xin này đã được sử dụng để gây miễn dịch cho trẻ em trong các vùng có nguy cơ cao ở Việt Nam và đây là vắc xin đầu tiên được sử dụng để tạo miễn dịch cơ bản cho cộng đồng trong vùng dịch. Năm 2004, VABIOTECH phối hợp với Viện vắc xin quốc tế tại Hàn Quốc (International Vaccine Institute - IVI), ORCVAX đã được nghiên cứu pha chế lại theo công thức mới dựa trên nồng độ kháng nguyên đặc hiệu (Lipopolysaccharide -LPS) nhằm đáp ứng các qui định của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) và Thực hành sản xuất tốt (GMP). Hiệu quả bảo vệ tương tư như vắc xin WC/rBS nhưng có ưu điểm dùng được cho trẻ nhỏ từ 2 năm tuổi và giá thành rẻ hơn nhiều so với các vắc xin khác.

Chỉ định

Vắc xin tả được dùng để thúc đẩy quá trình miễn dịch chủ động đối với bệnh tả cho những người sinh sống và làm việc trong vùng tả lưu hành có điều kiện vệ sinh kém, cho nhân viên y tế hoặc xét nghiệm viên thường xuyên tiếp xúc với người bệnh hoặc đang vận hành xử lý vi khuẩn *V. cholerae*.

Vắc xin tả còn được dùng để thúc đẩy quá trình miễn dịch chủ động đối với bệnh tả cho những người đi du lịch tới những vùng có bệnh tả đang lưu hành hay thành dịch và điều kiện để nhập cảnh đòi hỏi phải có chứng chỉ tiêm chủng quốc tế phòng tả.

Có thể chỉ định dùng vắc xin uống hiệu lực cao cho những trường hợp khẩn cấp như vùng xảy ra lũ lụt, thiên tai, ô nhiễm môi trường, nguồn nước. Uống 2 liều cách nhau 2 tuần, đến tuần thứ 3 mới bắt đầu sinh kháng thể (lịch uống có thể theo hướng dẫn của từng nhà sản xuất).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc với 1 thành phần nào của vắc xin. Đang mắc các bệnh nhiễm trùng đường ruột cấp tính. Đang mắc các bệnh nhiễm trùng cấp tính. Hoãn uống hoặc tiêm khi có ỉa chảy cấp hoặc sốt. Trong trường hợp bị dị ứng hoặc sốc phản vệ ở liều uống đầu.

Thận trọng

Đối với vắc xin WC/rBS (Dukoral), còn ít dữ liệu về tính dung nạp và tính sinh miễn dịch đối với trẻ nhỏ < 2 tuổi và hiệu quả bảo vệ ở lứa tuổi này chưa được nghiên cứu, vì vậy không khuyến cáo dùng vắc xin loại này cho trẻ < 2 tuổi. Thông tin về tác dụng phòng bệnh của vắc xin WC/rBS cũng còn ít đối với người 65 tuổi trở lên.

Chưa có số liệu lâm sàng về hiệu quả bảo vệ của Dukoral chống lại bệnh tả sau khi uống liều nhắc lại (liều tăng cường).

Dukoral bảo vệ đặc hiệu chống lại *V. cholerae* nhóm huyết thanh O1 nhưng không bảo vệ chống được *V. cholerae* nhóm huyết thanh O139 hoặc các chủng vibrion khác.

Các dữ liệu về tính dung nạp và tính sinh miễn dịch của vắc xin đối với người nhiễm HIV còn ít. Tất cả các loại vắc xin hiện có không thể thay thế được các biện pháp bảo vệ thông thường.

Thời kỳ mang thai

Hiện không có các dữ liệu riêng của vắc xin tả dùng cho người đang mang thai. Cũng như các loại vắc xin vi khuẩn bất hoạt khác, nói chung vắc xin tả không chống chỉ định trong khi mang thai, trừ khi cá nhân đó đã từng bị phản ứng toàn thân hoặc dị ứng sau liều tiêm vắc xin tả trước đây; tuy nhiên, vắc xin chỉ nên dùng cho người mang thai khi thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa rõ vắc xin tả có phân bố vào sữa mẹ hay không và vắc xin tả truyền sang trẻ đang bú mẹ có gây ra rủi ro bất thường nào không. Mặc dù chưa có dữ liệu chuyên biệt về vấn đề này nhưng nuôi con bằng sữa mẹ không được xem là chống chỉ định đối với các loại vắc xin bất hoạt, bởi vì các vi khuẩn bất hoạt có trong các vắc xin này không thể nhân lên được trong cơ thể và do đó không đặt ra bất cứ một vấn đề nào cho người mẹ và đứa con đang bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Gây miễn dịch cơ bản bằng vắc xin tả đường tiêm chỉ có tác dụng bảo vệ vừa phải và ngắn hạn. Các vắc xin tả uống cho kết quả hứa hẹn hơn cả. Các kết quả thể hiện có cải thiện rõ rệt so với các kết quả thu được trước đây đối với loại vắc xin tiêm. Vắc xin tả tiêm hiện vẫn còn được dùng trên thế giới, nhưng không được khuyến cáo. Vắc xin này là hỗn dịch gồm các chủng Inaba và Ogawa của phẩy khuẩn tả *Vibrio cholerae*, Serovar 01 đã bị bất hoạt bằng nhiệt và bảo quản bằng phenol.

Các số liệu thu thập được cho thấy tần suất của các tác dụng không mong muốn (đau tại nơi tiêm, buồn nôn, tiêu chảy) là thấp. Khoảng 1 % số người tiêm vắc xin bị tổn thương ngoài da nhẹ, như đau nhất thời tại nơi tiêm trong vòng 5 - 7 ngày sau khi tiêm, với các biểu hiện ban đỏ, sưng đau, cứng và rất ít khi gây loét. Các phản ứng thường hơn là các phản ứng dị ứng như sốt nhẹ, đau đầu và khó chịu. Các biến chứng nghiêm trọng liên quan đến tiêm phòng tả (hoặc phối hợp) rất hiếm gặp và mối quan hệ nhân quả luôn luôn đáng ngờ, song khi biến chứng xảy ra thì chống chỉ định cho các lần tiêm vắc xin tả sau đó.

Vắc xin uống WC/rBS:

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Ỉa chảy, đau bụng, co thắt cơ bụng, sôi bụng, đầy bụng và nhức đầu.

Hiếm gặp, 1/10 000 < ADR < 1/1 000

Sốt, khó chịu, buồn nôn, nôn, chán ăn, biểu hiện hô hấp như viêm mũi, ho và chóng mặt.

Rất hiếm gặp, ADR < 1/10 000

Mệt mỏi, buồn ngủ, đầy bụng, rét run, đau khớp, đau họng, mất vị giác, ra mồ hôi, cơ thể mất nước, bất tỉnh và phát ban ở da.

Liều lượng và cách dùng

Dạng uống:

Vắc xin WC/rBS (Dukoral), trước khi uống phải hòa vắc xin và đệm natri bicarbonat dưới dạng hạt sủi bọt kèm theo vào khoảng 150 ml nước mát cho đối tượng trên 5 tuổi và 75 ml cho trẻ em từ 2 - 5 tuổi và uống trong vòng 2 giờ sau khi pha. Phải tránh uống hoặc ăn hoặc uống thuốc 1 giờ trước và 1 giờ sau khi uống vắc xin.

Uống phòng lần đầu: Người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên, uống 2 liều cách nhau ít nhất 1 tuần, nếu quá 6 tuần phải uống lại từ đầu. Trẻ em từ 2 đến 6 tuổi: Uống 3 liều, cách nhau như trên. Uống phòng phải hoàn thành ít nhất 1 tuần trước khi phơi nhiễm với vi khuẩn tả.

Liều lặp lại (liều tăng cường): Người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên: Uống 1 liều sau 2 năm. Trẻ em từ 2 - 6 tuổi, uống 1 liều sau 6 tháng. Chưa có số liệu về hiệu quả lâm sàng khi uống liều tăng cường. Nếu thời gian uống phòng quá 2 năm kể từ lần uống cuối cùng, phải uống lại từ đầu.

Vắc xin mORCVAX : Liều sử dụng là 1,5 ml. Lịch gây miễn dịch cơ bản: 02 liều, cách nhau 14 ngày. Liều nhắc lại được áp dụng cho các vùng có nguy cơ cao xảy ra dịch: 02 liều cách nhau 14 ngày.

Dạng tiêm:

Hiện nay hầu như không dùng. Tổ chức Y tế thế giới cũng không khuyến cáo dùng.

Vắc xin tả tiêm thường tiêm bắp hoặc dưới da. Không được tiêm bắp cho những người bị giảm tiểu cầu hoặc có bất cứ một rối loạn đông máu nào có chống chỉ định tiêm bắp. Không được tiêm tĩnh mạch vắc xin tả.

Trước khi rút dung dịch vắc xin ra khỏi lọ phải lắc lọ thật kỹ. Nút cao su lọ vắc xin và vùng da tiêm cần sát khuẩn bằng các dung dịch sát khuẩn thích hợp.

Đối với người lớn và trẻ từ 3 tuổi trở lên, vị trí tiêm thích hợp nhất là tiêm bắp hoặc tiêm dưới da vào vùng cơ delta của cánh tay. Với trẻ dưới 3 tuổi nên tiêm bắp hoặc dưới da, nơi tiêm thích hợp nhất tương ứng với phần trên hoặc mặt ngoài đùi. Ở những trẻ từ 5 tuổi trở lên, tiêm vắc xin dưới da tốt hơn cả là ở mặt trong cẳng tay.

Không được tiêm vắc xin tả vào mạch máu hoặc vùng gần các mạch máu.

Để tạo miễn dịch cơ bản bằng vắc xin tả cần thực hiện 2 liều tiêm cách nhau từ 1 tuần đến 1 tháng hoặc hơn. Khi tiêm bắp hay dưới da vắc xin tả, liều thường dùng cho người lớn và trẻ trên 10 tuổi là 0,5 ml, cho trẻ từ 5 - 10 tuổi là 0,3 ml, và cho trẻ từ 6 tháng đến 4 tuổi là 0,2 ml.

Các liều củng cố nên tiêm 6 tháng một lần nếu tiếp tục có nguy cơ tiếp xúc bệnh tả. Tại những vùng bệnh tả xảy ra theo mùa kéo dài 2 - 3 tháng, sẽ có kết quả bảo vệ tối ưu nếu tiêm liều củng cố vào đầu mùa dịch bệnh.

Tương tác thuốc

Với vắc xin sốt vàng:

Dùng đồng thời 2 loại vắc xin tả dạng tiêm và vắc xin sốt vàng có ảnh hưởng tới việc đáp ứng miễn dịch của mỗi loại vắc xin. Mặc dù các hàm lượng kháng thể trong huyết thanh giảm vào thời gian đầu khi dùng đồng thời cả 2 loại vắc xin trong vòng 3 tuần, so với tiêm vắc xin cách nhau trên 3 tuần, nhưng các tỷ lệ chuyển đổi trong huyết thanh không bị ảnh hưởng và tầm quan trọng về lâm sàng của tác dụng này còn chưa rõ. Vắc xin dạng uống không ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch của vắc xin phòng bệnh sốt vàng

Với các loại vắc xin khác:

Nói chung có thể tiêm tại các vị trí khác nhau vắc xin tả và các loại vắc xin khác đồng thời (tức là trong cùng một ngày) hay vào bất cứ thời điểm nào trước hoặc sau một loại vắc xin bất hoạt khác mà không làm giảm đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin ấy.

Cần tránh uống thuốc, kể cả các loại vắc xin uống khác, 1 giờ trước và 1 giờ sau khi uống vắc xin tả.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Tránh ánh sáng. Không làm đông băng vắc xin.

Thông tin qui chế

Vắc xin tả có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

Morcvax.

VẮC XIN SỞI - QUAI BỊ - RUBELLA (Vắc xin MMR)

Tên chung quốc tế: Vaccinum morbillorum, parotiditis et rubella vivum.

Mã ATC: J07BD52 (Measles, combinations with mumps and rubella, live attenuated).

Loại thuốc: Vắc xin virus sống (giảm độc lực).

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm (bột đông khô và dung môi để hoàn nguyên thành 0,5 ml ngay trước khi sử dụng) chứa một liều đơn chủng virus sởi, quai bị và rubella thích hợp sống, giảm độc lực. Mỗi nhà sản xuất có quy định chi tiết về liều đơn từng chủng virus sống giảm độc lực.

Trimovax (Sanofi Pasteur): Một liều vắc xin chứa virus sống giảm độc lực trong đó chứa: Sởi (chủng Schevarz) nuôi cấy chủ yếu trên tế bào phôi gà, ít nhất 1 000 $CCID_{50}$ (liều gây nhiễm 50% tế bào nuôi cấy); quai bị (chủng Urabe-AM-9) nuôi cấy trên tế bào phôi gà, ít nhất 5 000 $CCID_{50}$; rubella (chủng Wistar RA 27/3M) nuôi cấy trên tế bào lưỡng bội người, ít nhất 1 000 $CCID_{50}$.

M-M-Rvax-Pro: Một liều vắc xin chứa virus sống giảm độc lực trong đó chứa: Sởi (chủng Edmonston Ender) nuôi cấy trên tế bào phôi gà, ít nhất 1 000 $CCID_{50}$; quai bị (chủng Jeryl Lym) nuôi cấy trên tế bào phôi gà, ít nhất 12 500 $CCID_{50}$; rubella (chủng Wistar RA 27/3) nuôi cấy trên tế bào lưỡng bội người, ít nhất 1 000 $CCID_{50}$.

M-M-RII: Một liều vắc xin chứa virus sống giảm độc lực trong đó chứa: Sởi ít nhất 1 000 $CCID_{50}$; quai bị ít nhất 12 500 $CCID_{50}$; rubella ít nhất 1 000 $CCID_{50}$.

Vắc xin có thể chứa một lượng rất nhỏ kháng sinh neomycin hoặc kanamycin, cũng như protein trứng là phụ phẩm tồn dư của quá trình nuôi cấy virus giảm hoạt lực. Cần lưu ý các thành phần này để dự phòng và xử trí các phản ứng ADR có thể gặp phải trong quá trình sử dụng vắc xin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin kết hợp virus sống giảm độc lực sởi, quai bị, rubella (vắc xin tam liên) dạng đông khô được sử dụng để tạo miễn dịch chủ động chống lại bệnh sởi, bệnh quai bị và bệnh rubella.

Nghiên cứu lâm sàng về đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin tam liên sống giảm độc lực sởi, quai bị và rubella trên đối tượng trẻ em (từ 11 tháng tuổi - 7 tuổi) có huyết thanh âm tính đối với cả 3 virus (284 trẻ) cho thấy 1 mũi tiêm vắc xin đã tạo ra kháng thể kháng sởi ở 95% người nhạy cảm; kháng thể kháng virus quai bị ở 96% số người nhạy cảm và kháng thể kháng virus rubella ở 99% số người nhạy cảm.

Nghiên cứu về đường tiêm sử dụng vắc xin M-M-Rvax Pro cho thấy: Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da đều cho khả năng gây miễn dịch tương tự nhau.

Nghiên cứu so sánh khả năng dung nạp của 02 chế phẩm vắc xin kết hợp sởi, quai bị, rubella là M-M-Rvax Pro và M-M-RII (trên 1 279 đối tượng tiêm) cho thấy khả năng dung nạp và gây miễn dịch tương đương nhau giữa 2 sản phẩm.

Với người phơi nhiễm chủng hoang dại virus sởi, tiêm vắc xin bảo vệ được nếu tiêm trong vòng 72 giờ kể từ khi phơi nhiễm; nếu tiêm vắc xin trong vòng 1 vài ngày trước khi phơi nhiễm cũng đạt hiệu quả bảo vệ. Chưa có chứng cứ rõ ràng tiêm vắc xin cho người mới phơi nhiễm với chủng hoang dại virus quai bị hoặc virus rubella có đạt hiệu quả bảo vệ hay không.

Hiệu quả trên thực địa: Trên 400 triệu liều vắc xin kết hợp sởi, quai bị, rubella (M-M-R II) đã được phân phối khắp thế giới (trong giai đoạn 1978 - 2003); tiêm phòng 2 mũi đã làm giảm trên 99% tỷ lệ mắc một trong 3 bệnh sởi, quai bị, rubella.

Chỉ định

Phòng đồng thời 3 bệnh sởi, quai bị, rubella cho trẻ em từ 12 tháng tuổi trở lên:

Mũi tiêm đầu tiên: Trong giai đoạn 12 - 15 tháng tuổi; mũi tiêm thứ 2: Trong thời gian 4 - 6 tuổi (trước khi đi học trường tiểu học);

Theo chương trình tiêm chủng mở rộng (Bộ Y tế): Vắc xin phòng sởi lần 1: 9 tháng tuổi, lần 2: 18 tháng tuổi. Trẻ em từ 1 - 5 tuổi (chưa tiêm phòng): Tiêm 01 lần trong chiến dịch bổ sung.

Trong thời gian bùng nổ dịch sởi: Hiện chưa có dữ liệu về tính hiệu quả và độ an toàn đối với vắc xin sởi dùng cho trẻ em dưới 12 tháng tuổi. Trẻ em từ 6 - 12 tháng tuổi tiêm phòng sởi khi có dịch sởi có thể không có đáp ứng với vắc xin vì còn có kháng thể lưu hành trong máu có nguồn gốc từ mẹ. Các trẻ này phải được tiêm phòng lại giữa 12 - 15 tháng tuổi và thêm 1 liều theo quy định (4 - 6 tuổi, trước khi đi học).

Dự phòng rubella cho phụ nữ không mang thai: Tránh có thai trong vòng 3 tháng sau khi tiêm vắc xin.

Tiêm phòng nguy cơ phơi nhiễm: Tiêm vắc xin trong vòng 72 giờ sau khi phơi nhiễm hoặc 1 vài ngày trước khi phải đối diện với nguy cơ phơi nhiễm.

Đối với trẻ em nhiễm HIV, vắc xin kết hợp sởi, quai bị, rubella được tiêm thường lệ vào lúc 15 tháng tuổi.

Chống chỉ định

Vắc xin kết hợp sởi, quai bị, rubella là vắc xin virus sống giảm độc lực do đó được chống chỉ định trong những trường hợp sau:

Suy giảm miễn dịch bẩm sinh;

U ác tính đang được điều trị bằng liệu pháp hóa trị hoặc xạ trị hoặc kết thúc điều trị chưa quá 6 tháng;

Ghép nội tạng và đang trong quá trình dùng thuốc ức chế miễn dịch;

Sau khi ghép tuỷ và ngừng thuốc ức chế miễn dịch chưa quá 12 tháng;

Người bệnh dùng liều cao corticosteroid và ngừng thuốc chưa quá 3 tháng, bao gồm bệnh nhi dùng đường uống hoặc đặt trực tràng với liều 2 mg/kg/ngày trong ít nhất 1 tuần hoặc 1 mg/kg/ngày trong 1 tháng, hoặc người lớn dùng với liều ≥ 40 mg/ngày trong 1 tuần. Chống chỉ định này không áp dụng cho trường hợp người bệnh phải dùng corticosteroid làm liệu pháp thay thế như trong bệnh Addison hoặc hen.

Chỉ tiêm vắc xin sau khi đã sử dụng immunoglobulin ít nhất 3 tháng; chỉ dùng immunoglobulin cho người đã tiêm vắc xin ít nhất 3 tuần.

Nhiễm virus HIV và có suy giảm miễn dịch nặng.

Ngoài ra chống chỉ định tiêm vắc xin cho:

Người đã có phản ứng quá mẫn với liều đầu tiên của vắc xin hoặc phản ứng quá mẫn với vắc xin đơn giá sởi, quai bị, rubella;

Người mẫn cảm với gelatin, neomycin và/hoặc kanamycin;

Người đã biết có phản ứng phản vệ với protein trứng (phản ứng phản vệ sau khi ăn trứng);

Người bị bệnh lao tiến triển chưa được điều trị;

Người sau khi truyền máu hoặc huyết tương trong vòng 3 tháng;

Không tiêm vắc xin cho người đang bị bệnh đường hô hấp có sốt hoặc bệnh có sốt cao, trừ trường hợp nhẹ như viêm đường hô hấp trên, tiêu chảy nhẹ.

Thận trọng

Khả năng sinh miễn dịch đối với bệnh sởi bị suy giảm nếu tiêm vắc xin trong vòng 6 tháng sau khi tiêm globulin miễn dịch.

Phải có sẵn adrenalin trong và sau khi tiêm vắc xin.

Nếu dùng cồn để sát trùng, phải chờ cồn bay hơi hết mới tiêm phòng vì cồn có thể làm bất hoạt vắc xin sống.

Thời kỳ mang thai

Phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ cần kiểm tra chắc chắn không mang thai vào thời điểm tiêm và tránh thụ thai trong vòng 3 tháng sau khi tiêm vắc xin.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ các vắc xin sởi và quai bị có phân bố vào trong sữa hay không.

Virus vắc xin rubella có thể truyền vào trẻ qua sữa mẹ.

Chưa có một báo cáo khoa học nào nêu tác dụng có hại của vắc xin đối với trẻ.

Nhà sản xuất khuyến cáo rằng vắc xin sởi - quai bị - rubella nên được dùng thận trọng cho các bà mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Vắc xin phối hợp được dung nạp tốt ở trẻ em. Phản ứng nhẹ có thể xảy ra 5 ngày sau khi tiêm: Sốt (có thể dự phòng bằng các loại thuốc hạ nhiệt), các triệu chứng hô hấp và mũi họng thoáng qua và ban nhẹ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Khó chịu, đau họng, phát ban, sốt, ban đỏ và đau chỗ tiêm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Viêm tuyến mang tai, viêm tinh hoàn, hạch bạch huyết to từng vùng, giảm tiểu cầu, ban xuất huyết, phản ứng dị ứng, viêm khớp, đau khớp, viêm đa dây thần kinh.

Rất hiếm gặp: Co giật, viêm não.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vắc xin có thể tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Sau khi hồi nguyên vắc xin có màu từ vàng nhạt đến đỏ tím. Vắc xin sau khi pha cần được tiêm ngay, tuy nhiên cũng có thể lưu giữ trong khoảng thời gian theo khuyến cáo của nhà sản xuất ở nhiệt độ từ 2 - 8 ^{o}C tránh ánh sáng.

Nên tiêm vào vùng trên của mặt trước bên đùi ở trẻ nhỏ và vùng cơ delta ở trẻ lớn (thiếu niên) và người lớn. Phải tiêm dưới da ở người giảm tiểu cầu hoặc có rối loạn đông máu, không được tiêm vào mạch máu.

Liều lượng:

Phụ thuộc theo chỉ định của nhà sản xuất. Tiêm liều thứ nhất vào lúc 12 tháng tuổi, liều thứ 2 vào lúc 4 - 6 tuổi.

Với trẻ em ≥ 12 tháng tuổi (không tuân thủ được hướng dẫn trên): Tiêm liều đầu tiên vào một thời điểm sau đó liều thứ 2 được tiêm sau liều thứ nhất ít nhất 4 tuần. Liều thứ 2 là để cho người không đáp ứng với liều thứ nhất.

Theo lịch tiêm chủng của Bộ Y tế: Dùng vắc xin đơn sởi, lần 1 tiêm vào lúc 9 tháng tuổi, lần 2: 18 tháng tuổi.

Trẻ em từ 6 tháng tuổi - 12 tháng tuổi: Hiện chưa có dữ liệu về tính hiệu quả và độ an toàn của vắc xin cho đối tượng này. Trẻ ở lứa tuổi này nếu được tiêm phòng trong vụ dịch sởi, phải tiêm phòng lại trong khoảng thời gian giữa 12 và 15 tháng tuổi và thêm 1 liều vắc xin đơn độc sởi.

Tương tác thuốc

Do nguy cơ bị bất hoạt nên không được tiêm vắc xin trong vòng 3 tháng sau khi tiêm globulin miễn dịch hoặc sản phẩm máu có chứa globulin miễn dịch (máu toàn phần, huyết tương, v.v...).

Cũng vì lý do này, không nên tiêm globulin miễn dịch trong vòng 3 tuần sau khi tiêm vắc xin.

Các kết quả dương tính của phản ứng ngoài da đối với tuberculin có thể trở thành âm tính tạm thời sau khi tiêm vắc xin.

Có thể dùng đồng thời vắc xin sởi, quai bị, rubella với các vắc xin khác như vắc xin *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) dạng liên kết, vắc xin viêm gan B, các giải độc tố bạch hầu, uốn ván và vắc xin ho gà vô bào hấp phụ, vắc xin bại liệt uống.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản vắc xin ở nhiệt độ 2 - 8 ^{o}C, tránh ánh sáng. Trong điều kiện này, hiệu lực của vắc xin sẽ được bảo đảm cho đến hạn dùng đã được ghi trên nhãn. Có thể làm đông băng cho riêng vắc xin mà không cho dịch pha. Sau khi hồi nguyên phải dùng ngay. Nếu chưa dùng, phải bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 ^{o}C, tránh ánh sáng và phải dùng trong vòng 8 giờ, quá thời gian trên phải loại bỏ.

Tên thương mại

MMR -II; PRIORIX; Trimovax Merieux (R.O.R); Trivivac.

VẮC XIN THƯƠNG HÀN

Tên chung quốc tế: Vaccinum Febris Typhoidi

Mã ATC: J07AP01(Typhoid, oral, live attenuated), J07AP02 (Typhoid, inactivated, whole cell), J07AP03 (Typhoid, purified polysaccharide antigen).

Loại thuốc: Vắc xin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Có 3 loại vắc xin phòng bệnh thương hàn khác nhau hiện dùng:

Vắc xin thương hàn vỏ polysacarid Vi: Thuốc tiêm bắp 25 microgram/0,5 ml. Thành phần khác: Phenol, polydimethylsiloxan. Ngoài ra vắc xin thương hàn polysacarid Vi còn có dạng cộng hợp với giải độc tố uốn ván.

Vắc xin thương hàn bất hoạt nhiệt/phenol: Bột đông khô pha tiêm. Sau khi hoàn nguyên, thuốc tiêm chứa ≤ 1 tỷ vi khuẩn *Salmonella typhi* Ty 2 trong 1 ml. Thành phần khác: Phenol.

Vắc xin thương hàn sống dùng uống: Nang tan trong ruột chứa 2 x 10^{9} đơn vị khuẩn lạc sống *Salmonella typhi* Ty 21a. Thành phần khác: Lactose, acid amin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin thương hàn dùng để kích thích tạo miễn dịch chủ động phòng chống bệnh thương hàn cho những người có nguy cơ phơi nhiễm cao. *Salmonella typhi* là vi khuẩn gây bệnh thương hàn có những nhóm kháng nguyên khác nhau (O, H, Vi). Nhiễm *S. typhi* tự nhiên gây tình trạng miễn dịch lâu dài; tuy nhiên, bản chất của loại miễn dịch này phức tạp, bao gồm cả miễn dịch thể dịch và miễn dịch trung gian tế bào.

Đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin polysacarid Vi

Vắc xin Typhim Vi là vắc xin bất hoạt chứa kháng nguyên polysacarid chiết xuất từ *S. typhi* có tác dụng kích thích miễn dịch chống lại *S. typhi* do hình thành các kháng thể kháng kháng nguyên Vi. Kháng nguyên Vi được coi như là một yếu tố độc tính của *S. typhi* giúp bảo vệ vi khuẩn chống lại tác dụng của bổ thể và các kháng thể của kháng nguyên Vi có tác dụng bảo vệ cơ thể chống lại bệnh thương hàn.

Hiệu quả của việc tiêm bắp một liều đơn 25 microgam vắc xin Typhim Vi để phòng bệnh thương hàn đã được chứng minh qua nhiều thử nghiệm thực địa tại những vùng có dịch, thử nghiệm cho thấy kháng thể huyết thanh kháng kháng nguyên Vi tăng hơn 4 lần trong vòng 2 - 4 tuần. Nghiên cứu, theo dõi các trẻ em Nam Phi được tiêm chủng đã chứng tỏ hiệu quả của vắc xin là 61, 52 hoặc 50% sau 1, 2 hoặc 3 năm; hiệu quả tổng thể đạt 55%. Đáp ứng miễn dịch đầy đủ sau 2 tuần kể từ khi tiêm vắc xin. Thời gian miễn dịch là 2 năm.

Với dạng vắc xin polysacarid Vi cộng hợp giải độc tố uốn ván được chỉ định để tiêm cho trẻ em từ 2 - 5 tuổi, trong khi các vắc xin hiện lưu hành không bảo vệ được ở lứa tuổi này. Lịch tiêm là vào các tháng tuổi 2 - 4 - 6 và nhắc lại vào tháng thứ 12. Tỉ lệ cho đáp ứng miễn dịch là 95% ở những trẻ được tiêm

Đáp ứng miễn dịch đối với loại vắc xin bất hoạt bằng nhiệt/phenol

Gây miễn dịch cơ bản bằng loại vắc xin bất hoạt có tác dụng kích thích sản sinh các kháng thể trong huyết thanh kháng một số nhóm kháng nguyên *S. typhi* và có lẽ các kháng thể trong tuần hoàn có tác dụng phòng bệnh chủ yếu. Bằng loại vắc xin này, cơ thể sẽ tạo các kháng thể kháng lại kháng nguyên H và có thể kháng cả kháng nguyên Vi để phòng chống bệnh thương hàn trong khi các kháng thể kháng kháng nguyên O thì không. Có thể là các loại kháng thể trong tuần hoàn có tác dụng hỗ trợ bảo vệ cơ thể trong quá trình nhiễm khuẩn ban đầu trước khi miễn dịch trung gian tế bào phát triển và cơ chế đại thực bào được phát động bằng hình thức làm

giảm đi số lượng các vi khuẩn có khả năng nhân lên trong tế bào. Cơ chế chính xác về tác dụng của các kháng thể chống lại kháng nguyên *S. typhi* còn chưa được hiểu rõ; kháng thể kháng kháng nguyên H có tác dụng ức chế sự vận động của vi khuẩn, nhưng tầm quan trọng của tác dụng này còn chưa chắc chắn. Có bằng chứng tuy còn hạn chế gợi ý rằng loại vắc xin bất hoạt này có thể có một ít tính gây miễn dịch đối với *S. paratyphi* A; vi khuẩn này có chung với *S. typhi* một loại kháng nguyên O, yếu tố 12, có thể tạo ra khả năng bảo vệ chéo nào đó.

Miễn dịch cơ bản bằng 2 liều vắc xin loại bất hoạt đã được thông báo là tạo được miễn dịch đối với bệnh thương hàn trong 70 - 90% trường hợp; tuy nhiên, mức độ bảo vệ do vắc xin tạo nên còn phụ thuộc một phần vào mức độ nhiễm tiếp sau đó hoặc vào vi khuẩn. Trong một số thử nghiệm trên thực địa gây miễn dịch cơ bản bằng 2 liều vắc xin bất hoạt dùng loại vắc xin đường tiêm hiện có, thì hiệu quả của vắc xin dao động trong khoảng 51 - 76%. Loại vắc xin tiêm phòng bệnh thương hàn bất hoạt bằng aceton hình như có tính miễn dịch cao hơn, với hiệu quả dao động từ 66 - 94%. Vắc xin tiêm phòng bệnh thương hàn bất hoạt bằng nhiệt/phenol thì khả năng miễn dịch có thể kéo dài ít nhất là 2 năm sau lần tiêm chủng cơ bản. Vắc xin này không hiệu quả hơn hai loại vắc xin thương hàn sống, đường uống và polysacarid Vi, thực tế gây ra nhiều tác dụng bất lợi hơn hai vắc xin còn lại. Hiện nay vắc xin này đã không còn được sản xuất và sử dụng ở nhiều nước trên thế giới.

Đáp ứng miễn dịch đối với loại vắc xin thương hàn sống, giảm độc lực, đường uống

Cơ chế chính xác của vắc xin sống giảm độc lực dùng đường uống trong việc tạo miễn dịch còn chưa rõ, tuy nhiên vắc xin sống đường uống kích thích hình thành kháng thể cả trong huyết thanh, cả trong ruột và đáp ứng qua trung gian tế bào. Sau khi gây miễn dịch cơ bản bằng vắc xin sống đường uống, hàm lượng kháng thể trong huyết thanh kháng kháng nguyên O của *Salmonella typhi* có tương quan với sự bảo vệ chống lại bệnh thương hàn.

Trong một loạt các thử nghiệm thực địa tiến hành tại Chi Lê, hiệu quả của vắc xin đường uống điều tra sau 33 tháng là 21% hoặc 54% tương ứng với chế độ uống 1 hoặc 2 liều ở trẻ em tuổi đến trường. Hiệu quả là 68% đối với miễn dịch ngắn (uống 3 liều, cách nhau 2 ngày/lần) sau 48 tháng.

Vắc xin uống có hiệu quả miễn dịch tốt hơn ở người lớn và trẻ lớn so với trẻ nhỏ (36% ở lứa tuổi 3 - 14 và 60% ở 15 - 44 tuổi), nhưng kinh nghiệm còn hạn chế ở trẻ dưới 5 tuổi.

Thời gian xuất hiện tác dụng bảo vệ: Một tuần sau khi dùng liều vắc xin thứ tư.

Thời gian duy trì hiệu quả bảo vệ: 5 năm.

Chỉ định

Tạo miễn dịch chủ động phòng sốt thương hàn ở người có nguy cơ phơi nhiễm với nguồn thương hàn đã biết, du khách đi đến những vùng có dịch, nhân viên phòng thí nghiệm thường xuyên tiếp xúc với *Salmonella typhi*.

Chống chỉ định

Vắc xin phòng bệnh thương hàn không được dùng cho những người quá mẫn cảm với bất cứ một thành phần nào có trong vắc xin hoặc trong môi trường nuôi cấy vi khuẩn hoặc có tiền sử mẫn cảm khi tiêm vắc xin thương hàn.

Các bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp tính hoặc các nhiễm khuẩn cấp tính khác, các bệnh có sốt cấp tính, bệnh đường tiêu hóa cấp tính, những người đang bị ỉa chảy hoặc nôn mửa kéo dài.

Không được dùng vắc xin cho những người đang bị mắc bệnh thương hàn hoặc những người mang vi khuẩn thương hàn mạn tính.

Đối với những trường hợp bị suy giảm miễn dịch: Bẩm sinh hoặc di truyền, tiên phát hay mắc phải (người bệnh nhiễm HIV có hoặc không có triệu chứng), hoặc đang điều trị các thuốc ức chế miễn dịch đều không được uống vắc xin thương hàn sống. Nếu cần nên tiêm vắc xin polysacarid Vi.

Thận trọng

Vắc xin Typhim Vi phòng bệnh thương hàn cần được dùng rất thận trọng đối với những người bị giảm tiểu cầu hoặc bị rối loạn quá trình đông máu có chống chỉ định tiêm bắp.

Độ an toàn và hiệu quả vắc xin thương hàn tiêm hoặc uống ở trẻ em còn chưa được xác định đầy đủ. Nhà sản xuất thông báo vắc xin Typhim Vi là an toàn và có hiệu quả ở trẻ em 2 tuổi và lớn hơn. Vắc xin còn chưa được nghiên cứu ở trẻ em dưới 1 tuổi, chưa biết được tính an toàn và hiệu quả ở trẻ dưới 2 tuổi. Nhà sản xuất thông báo vắc xin thương hàn bất hoạt có thể dùng cho trẻ em dưới 6 tháng tuổi hoặc lớn hơn. Nhà sản xuất thông báo không nên dùng vắc xin thương hàn sống uống cho trẻ em dưới 6 tuổi, vì chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả ở nhóm tuổi này.

Thận trọng khi sử dụng vắc xin tiêm với người mẫn cảm với nhựa mủ cây do bao gói vắc xin có thể chứa thành phần này.

Hoãn sử dụng vắc xin với ở những người đang mắc bệnh cấp tính vừa đến nặng cho đến khi người bệnh bình phục sau pha cấp tính để tránh phản ứng bất lợi xảy ra thêm vào các triệu chứng bệnh hoặc để tránh nhầm lẫn triệu chứng bệnh là do vắc xin.

Nên chuẩn bị sẵn epinephrin để điều trị tức thời khi xảy ra phản ứng phản vệ.

Thời kỳ mang thai

Chưa có số liệu đặc thù liên quan đến việc sử dụng vắc xin thương hàn tiêm hoặc uống đối với người mang thai. Về lý thuyết cần thận nhất là tránh dùng vắc xin cho người đang mang thai. Việc sử dụng các vắc xin thương hàn loại tiêm nhìn chung không chống chỉ định khi mang thai, trừ phi người đó đã có phản ứng rõ rệt toàn thân hay dị ứng đối với những liều vắc xin tiêm trước đây. Tuy nhiên, chỉ nên dùng vắc xin cho phụ nữ mang thai trong trường hợp thật cần thiết. Nhìn chung nên tránh dùng các vắc xin sống giảm hoạt lực cho người mang thai hoặc những ai sẽ mang thai trong vòng 3 tháng tiêm vắc xin. Các nhà sản xuất vắc xin sống uống và vắc xin tiêm Typhim Vi thông báo rằng các vắc xin này chưa được nghiên cứu về khả năng sinh sản ở động vật nên còn chưa biết liệu vắc xin có gây tổn hại đối với bào thai khi dùng cho phụ nữ mang thai hay không. Do đó, vắc xin chỉ nên dùng cho phụ nữ mang thai khi thực sự cần thiết. Trong trường hợp có thể được thì nên hoãn tiêm vắc xin cho đến 3 tháng giữa hoặc 3 tháng cuối nhằm hạn chế tối đa nguy cơ gây quái thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ các vắc xin thương hàn tiêm có phân bố vào sữa hay không hoặc việc truyền vắc xin thương hàn vào trẻ còn bú mẹ có biểu hiện nguy cơ bất thường nào không. Mặc dù chưa có các số liệu đặc thù, nhìn chung không phải là chống chỉ định các vắc xin bất hoạt cho trẻ bú mẹ bởi vì các vi khuẩn đã bị bất hoạt không còn khả năng nhân lên trong cơ thể. Cũng còn chưa rõ là liệu vắc xin uống chứa vi khuẩn đã được làm giảm độc lực có gây ra nguy cơ nào cho người mẹ hoặc trẻ còn bú và có được phân bố vào sữa hay không. Mặc dầu, vi khuẩn trong vắc xin sống có nhân lên trong cơ thể người mẹ nhưng hầu hết không phân bố vào sữa. Nhà sản xuất vắc xin sống uống và vắc xin vỏ Typhim Vi thông báo rằng hiện không có số liệu nào đảm bảo rằng dùng các vắc xin này cho phụ nữ cho con bú là để truyền kháng thể thụ động cho trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Vắc xin thương hàn vỏ polysacarid Vi

Các tác dụng không mong muốn sau khi tiêm vắc xin thương hàn Typhim Vi chỉ gây ra những phản ứng tại chỗ nhẹ và thoáng qua và hiếm khi kéo dài quá 48 giờ.

Các phản ứng tại chỗ bao gồm đau tại nơi tiêm, tăng cảm, hồng ban và căng cứng có thể xảy ra tại vị trí tiêm vắc xin Typhim Vi. Ngứa, phát ban và dị cảm cũng đã được thông báo có gặp ở những người được tiêm phòng vắc xin Typhim Vi.

Phản ứng sốt xảy ra dưới 2% ở những người được tiêm vắc xin thương hàn Typhim Vi. Các phản ứng toàn thân khác đã được báo cáo xảy ra trong vòng 48 giờ sau khi dùng vắc xin bao gồm khó chịu/đau toàn thân: 4 - 37%, đau đầu: 11 - 27%, đau cơ: 2 - 28%, buồn nôn: 2 - 11%, ỉa chảy: 2 - 3%, sốt 3 - 10% và giảm hoạt động/ngủ lịm: 2 - 4% hoặc nôn mửa: 2% các trường hợp. Các triệu chứng đường hô hấp cũng đã được báo cáo xảy ra ở một vài người sau khi tiêm vắc xin. Thể loại và mức độ nặng nhẹ của các tác dụng không mong muốn ở trẻ em tương tự như ở người lớn.

Vắc xin thương hàn bất hoạt bằng nhiệt/phenol

Hầu hết những người được tiêm phòng vắc xin bất hoạt nhiệt/phenol đều có các tác dụng không mong muốn tại chỗ và toàn thân ở các mức độ khác nhau, thường xảy ra 24 giờ sau khi tiêm và kéo dài trong 1 hoặc 2 ngày.

Tăng cảm, hồng ban và căng cứng thường gặp tại nơi tiêm, nhất là khi vắc xin bất hoạt được tiêm trong da. Đau nặng tại chỗ hoặc sưng tấy có thông báo gặp từ 6 - 60% trường hợp tiêm vắc xin thương hàn. Các phản ứng toàn thân bao gồm khó chịu, đau đầu, đau nhức cơ và sốt cũng có thể xảy ra khi tiêm vắc xin này. Các phản ứng nghiêm trọng hơn (hạ huyết áp, sốc) đôi khi cũng có xảy ra.

Vắc xin thương hàn sống uống

Các tác dụng không mong muốn đã được thông báo là hiếm gặp ở những người sử dụng vắc xin sống uống và thường thoáng qua không cần xử trí đặc biệt. Trên thử nghiệm thực địa, tần suất các tác dụng không mong muốn được giám sát một cách khách quan, bao gồm đau bụng, ỉa chảy, nôn mửa, sốt, đau đầu và phát ban, ở người lớn và trẻ em tuổi đến trường dùng vắc xin thương hàn uống là tương đương so với nhóm chứng. Hơn nữa, vắc xin uống dung nạp tốt hơn so với loại vắc xin bất hoạt nhiệt/phenol tiêm. Sự lây truyền thứ phát vi khuẩn sống có trong vắc xin không xảy ra bởi vì không thấy chủng *Salmonella typhi* Ty21a có khả năng sống trong phân của những người được tiêm chủng.

Liều lượng và cách dùng

Vắc xin thương hàn Typhim Vi để tiêm bắp, không tiêm tĩnh mạch. Ở người lớn, tốt nhất là tiêm vào vùng cơ delta. Ở trẻ em, nên tiêm vào vùng cơ delta hoặc cơ đùi. Tránh tiêm ở vùng cơ có dây thần kinh, không tiêm vào hoặc gần mạch máu. Liều vắc xin mới nên tiêm ở vị trí khác, sử dụng bơm và kim tiêm mới.

Để tạo miễn dịch cơ bản dùng vắc xin thương hàn Typhim Vi với liều đơn 25 microgam (0,5 ml). Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em 2 tuổi hoặc lớn hơn là 0,5 ml. Thời gian đáp ứng miễn dịch sau 10 ngày tiêm chủng và lịch tiêm nhắc lại tối ưu của vắc xin là sau 3 năm theo khuyến cáo của nhà sản xuất. Khuyến cáo cách 2 năm nên tiêm thêm 1 liều 0,5 ml nếu phải đi vào nơi có dịch lưu hành.

Vắc xin polysacarid Vi cộng hợp giải độc tố uốn ván được chỉ định để tiêm cho trẻ em từ 2 - 5 tuổi, vào các tháng tuổi 2 - 4 - 6 và nhắc lại vào tháng thứ 12.

Vắc xin loại bất hoạt nhiệt/phenol được tiêm dưới da hay tiêm trong da. Không được tiêm tĩnh mạch vắc xin này. Ở người lớn và trẻ lớn, nên tiêm sâu dưới da vùng cơ delta. Ở trẻ nhỏ nên tiêm bắp. Ở tất cả mọi người, tốt nhất là tiêm sâu trong da. Không được tiêm vắc xin vào gần mạch máu hoặc dây thần kinh. Tạo miễn dịch cơ bản bằng vắc xin bất hoạt bao gồm 2 liều cách nhau 4 tuần lễ hoặc hơn. Trong những tình huống do không đủ thời gian cho 2 liều cách nhau 4 tuần hoặc hơn thì dùng 3 liều với khoảng cách hàng tuần; tuy nhiên, phác đồ này có thể kém hiệu quả. Liều thông thường của người lớn và trẻ trên 10 tuổi là 0,5 ml, tiêm dưới da; liều thông thường của trẻ em dưới 10 tuổi là 0,25 ml tiêm dưới da. Các liều tiêm củng cố nên dùng ít nhất 3 năm một lần nếu có nguy cơ phơi nhiễm liên tục hoặc lặp lại đối với bệnh thương hàn. Ngay cả trong những tình huống khi thời gian gián cách đã vượt quá 3 năm kể từ lần tạo miễn dịch cơ bản hay từ lần tiêm nhắc lại cuối cùng thì chỉ cần tiêm 1 liều đơn là đủ; không cần nhắc lại liều tạo miễn dịch cơ bản. Liều tiêm củng cố thường dùng ở người lớn và trẻ em trên 10 tuổi là 0,5 ml tiêm dưới da hoặc 0,1 ml tiêm trong da; liều củng cố thường dùng cho trẻ dưới 10 tuổi là 0,25 ml tiêm dưới da hoặc 0,1 ml tiêm trong da.

Loại vắc xin thương hàn sống uống dùng dưới dạng nang bao tan trong ruột, phải nuốt cả nang với nước lạnh hoặc hơi ấm (nhiệt độ ≤ 37 °C) khoảng 1 giờ trước bữa ăn. Không được cắn vỡ nang và khi đặt nang vào mồm phải nuốt ngay, càng sớm càng tốt. Các nang vắc xin cũng cần để trong tủ lạnh (2 - 8 °C) trước khi đem uống, bởi có thể bị mất tác dụng khi để ở nhiệt độ ấm hơn; các viên chưa dùng đến nên đặt lại vào trong tủ lạnh.

Vắc xin chỉ định cho người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên. Tạo miễn dịch cơ bản bằng loại vắc xin này ở người lớn và trẻ em gồm tổng cộng 4 liều, cách một ngày một lần (chẳng hạn vào các ngày chủ nhật, thứ ba, thứ năm, và thứ bẩy). Đáp ứng miễn dịch ngay sau khi hoàn thành lần uống cuối cùng. Thời gian duy trì đáp ứng miễn dịch và phác đồ tối ưu uống củng cố còn chưa được thiết lập. Trong khi chờ các số liệu thu thập thêm, nên dùng các liều củng cố sau liệu trình tạo miễn dịch cơ bản ít nhất là 5 năm 1 lần nếu như liên tục có nguy cơ phơi nhiễm với bệnh thương hàn.

Tương tác thuốc

Vắc xin thương hàn tiêm loại bất hoạt bằng nhiệt/phenol nói chung có thể được tiêm vào một vị trí khác đồng thời (tức là cùng một ngày) hoặc trước hay sau các loại vắc xin bất hoạt khác, hoặc một loại vắc xin sống, mà không làm giảm đáp ứng miễn dịch đối với cả hai loại vắc xin.

Các nghiên cứu đặc thù về mối tương tác thuốc khi dùng vắc xin thương hàn Typhim Vi cùng với các vắc xin khác trước khi đi du lịch (chẳng hạn như vắc xin uốn ván, vắc xin bại liệt, vắc xin sốt vàng), cho đến nay chưa được tiến hành.

Vắc xin sống nhạy cảm với tác dụng của các kháng sinh. Nhiều loại thuốc uống có thể giết chết các vi khuẩn này. Bởi vậy, khi dùng vắc xin đường uống không nên dùng các loại thuốc uống khác.

Vắc xin thương hàn sống, đường uống và vắc xin thương hàn polysacarid Vi có thể dùng đồng thời hoặc tại bất cứ thời điểm nào trước hoặc sau khi tiêm vắc xin sống khác (như: vắc xin sởi, quai bị, rubella virus sống, vắc xin virus thủy đậu sống, vắc xin sốt vàng), globulin miễn dịch và các vắc xin bất hoạt. Có rất ít bằng chứng cho thấy vắc xin thương hàn đường uống gây ra đáp ứng interferon tại chỗ mạnh, tại đường tiêu hóa có thể ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch của vắc xin poliovirus đường uống (OPV). Nên để khoảng cách ít nhất 2 tuần kể từ liều cuối cùng vắc xin thương hàn đường uống đến khi sử dụng vắc xin OPV.

Các thuốc điều trị sốt rét có hoạt tính kháng khuẩn chống *Salmonella* có thể ảnh hưởng đến khả năng miễn dịch của vắc xin thương hàn đường uống. Tuy nhiên không có bằng chứng cho thấy mefloquine hay cloroquin ảnh hưởng đến đáp ứng của vắc xin đường uống. Có bằng chứng cho thấy sử dụng proguanil đồng thời với vắc xin thương hàn đường uống làm giảm miễn dịch vì vậy điều trị với proguanil nên hoãn 10 ngày sau liều cuối cùng sử dụng vắc xin.

Về mặt lý thuyết, các thuốc ức chế miễn dịch, hóa trị hoặc xạ trị trong điều trị ung thư có thể làm giảm đáp ứng miễn dịch của vắc xin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8 °C, tránh đông băng với vắc xin thương hàn polysacarid Vi.

Thông tin qui chế
Vắc xin thương hàn có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại
Typhim Vi.

VẮC XIN VIÊM GAN B TÁI TỔ HỢP

Tên chung quốc tế: Vaccinum hepatitidis B (ADNr)

Mã ATC: J07BC01 (Hepatidis B, purified antigen; Recombinant hepatitis B vaccine).

Loại thuốc: Vắc xin.

Dạng thuốc và hàm lượng
Hỗn dịch tiêm, đóng lọ hoặc bơm tiêm 0,5 ml hoặc 1 ml chứa 5 microgam, 10 microgam hoặc 20 microgam HBsAg (thay đổi tùy nhà sản xuất).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Có 2 loại vắc xin viêm gan B: Vắc xin viêm gan B chế xuất từ huyết tương và vắc xin viêm gan B tái tổ hợp ADN từ nấm men. Cả 2 loại vắc xin này đều là hỗn dịch kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B (HBsAg) hấp phụ vào gel hydroxyd nhôm hoặc chất hấp phụ tương tự. Hiện nay, vắc xin viêm gan B tái tổ hợp đang được sử dụng rộng rãi. Vắc xin viêm gan B tồn tại cả dưới dạng phối hợp và đơn giá. Loại vắc xin chế xuất từ huyết tương thường không được sử dụng nữa.
Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp kích thích miễn dịch chủ động chống bị nhiễm virus viêm gan B (HBV). Các kháng nguyên bề mặt (HbsAg) có trong vắc xin thúc đẩy sản xuất kháng thể kháng HBsAg (anti-HBs), kháng thể này trung hòa HBV nên ức chế đặc tính lây nhiễm và gây bệnh của virus HBV. Tác dụng bảo vệ chống nhiễm HBV gần như hoàn toàn ở những người có khả năng miễn dịch, tạo ra được lượng kháng thể đủ sau khi tiêm vắc xin. Nồng độ anti-HBs có tác dụng bảo vệ là từ 10 mIU/ml trở lên, được đo sau khi hoàn thành các mũi tiêm vắc xin viêm gan B 1 - 2 tháng. Ngoài ra, các xét nghiệm xác định SRU (sample ratio units) bằng phương pháp RIA (radioimmunoassay) hoặc EIA (enzyme immunoassay) cũng có giá trị dự đoán khả năng đáp ứng miễn dịch sau khi tiêm vắc xin. Nồng độ kháng thể 10 mIU/ml tương đương với 10 SRU. Tuy nhiên một số ít cá nhân được xét nghiệm và được báo cáo có đáp ứng miễn dịch đầy đủ chỉ dựa vào chỉ số SRU bằng RIA hoặc EIA thì có thể không thực sự có đáp ứng miễn dịch đầy đủ như định lượng miễn dịch dương tính giả do các xét nghiệm quá nhạy cảm. Bởi vậy những người bị phơi nhiễm với nguồn HBsAg dương tính chưa xác định được chính xác nồng độ anti-HBs nên cân nhắc khi quyết định có cần thiết tiêm dự phòng lây nhiễm viêm gan B hay không.
Đáp ứng miễn dịch với vắc xin viêm gan B phụ thuộc vào cả yếu tố chủ thể và các yếu tố liên quan đến miễn dịch. Các yếu tố thuộc về chủ thể có thể làm giảm đáp ứng miễn dịch bao gồm: Tuổi cao, tăng cân, hút thuốc, nam giới, HIV, suy thận, hemophilia; đặc biệt typ HLA cũng có thể liên quan đến việc giảm đáp ứng miễn dịch. Ngoài ra các thuốc thay đổi đáp ứng sinh học (thymopentin và interferon), vị trí tiêm (tiêm mông làm giảm đáp ứng miễn dịch) cũng ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch. Thất bại gây miễn dịch viêm gan B ở trẻ nhỏ có thể liên quan đến virus cao trong máu mẹ lúc chu sinh hơn là do kháng nội tại vắc xin.
Việc tiêm vắc xin viêm gan B trong giai đoạn ủ bệnh (sau khi phơi nhiễm nhưng trước khi khởi phát triệu chứng lâm sàng) chỉ có thể làm thay đổi hoặc cải thiện chứ không phòng chống được lây nhiễm HBV.
Đáp ứng miễn dịch chủ động do tiêm vắc xin viêm gan B hầu như không bị ức chế do globulin miễn dịch chống viêm gan B (HBIG) khi HBIG được đưa vào đồng thời nhưng ở vị trí tiêm khác nhau.
Thời gian miễn dịch chống nhiễm HBV sau khi tiêm vắc xin viêm gan B và sự cần thiết tiêm thêm mũi vắc xin nhắc lại chưa được xác định đầy đủ. Một vài bằng chứng cho thấy ký ức miễn dịch có thể duy trì ít nhất 10 - 20 năm ở những người có đáp ứng miễn dịch với vắc xin và nồng độ kháng thể phát hiện được có thể không cần thiết phải tiêm mũi nhắc lại. Bởi vậy, mũi miễn dịch nhắc lại có thể không cần thiết ở những người có đáp ứng miễn dịch đầy đủ dù nồng độ kháng thể có giảm sau khi miễn dịch. Hiện nay, ở Anh vẫn khuyến cáo những người thường xuyên tiếp xúc với nguy cơ lây nhiễm nên tiêm 1 liều duy nhất và nhắc lại mũi vắc xin khoảng 5 năm sau khi hoàn thành miễn dịch.
Phòng ngừa thành công lây nhiễm virus viêm gan B thường đi kèm với phòng ngừa cả virus viêm gan D, vì sự lây nhiễm viêm gan D chỉ xảy ra như sự đồng nhiễm ở người bệnh nhiễm viêm gan B.
Vắc xin viêm gan B không ngăn được viêm gan do lây nhiễm các virus viêm gan khác như viêm gan A (HAV), viêm gan C (HCV) và viêm gan E (HEV).

Chỉ định
Tạo miễn dịch chủ động chống nhiễm virus viêm gan B ở tất cả trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ, thiếu niên đến hết 18 tuổi trước đây chưa tiêm chủng vắc xin viêm gan B; người lớn có nguy cơ phơi nhiễm với HBV hoặc các nguồn dương tính với HBsAg (như máu, huyết thanh, huyết tương).
Dự phòng nhiễm HBV trong thời kỳ chu sinh cho trẻ sơ sinh có mẹ dương tính với HBsAg bằng cách kết hợp tạo miễn dịch chủ động với vắc xin viêm gan B và miễn dịch thụ động với HBIG.

Chống chỉ định
Người mẫn cảm bất cứ một thành phần nào của vắc xin, bao gồm cả nấm men.
Người có tiền sử mẫn cảm với vắc xin viêm gan B hoặc bất cứ thành phần nào của vắc xin (dạng phối hợp).
Vắc xin phối hợp có chứa kháng nguyên bạch hầu chống chỉ định với người viêm não trong vòng 7 ngày từ mũi tiêm trước.

Thận trọng
Sốc phản vệ và các triệu chứng mẫn cảm tức thời đã được báo cáo với vắc xin viêm gan B. Epinephrin và các thuốc cần thiết khác nên sẵn sàng để cấp cứu ngay khi sốc phản vệ xảy ra.
Vắc xin viêm gan B đơn giá và dạng phối hợp chứa tới 5% protein nấm men. Nhà sản xuất khuyến cáo không nên sử dụng vắc xin viêm gan B cho những người dị ứng với nấm men. Nhưng đến nay, không có bằng chứng cho thấy phản ứng dị ứng xảy ra ở những người này khi sử dụng vắc xin viêm gan B.
Dạng vắc xin phối hợp chứa kháng nguyên bạch hầu, ho gà, uốn ván, viêm gan B, bại liệt có chứa lượng nhỏ neomycin sulfat và/hoặc polymyxin. Dị ứng neomycin thường dẫn đến phản ứng quá mẫn muộn (qua trung gian tế bào) biểu hiện như viêm da tiếp xúc. Vắc xin chứa lượng nhỏ neomycin không nên sử dụng ở những người có tiền sử dị ứng với neomycin nhưng có thể sử dụng ở những người có tiền sử phản ứng quá mẫn muộn vì lợi ích của vắc xin.
Bao bì đóng gói vắc xin có thể có chứa mủ cao su tự nhiên, có thể gây mẫn cảm ở một số người. Do đó cần thận trọng khi sử dụng các sản phẩm này cho những người có tiền sử dị ứng với nhựa, mủ cây.
Vắc xin viêm gan B có thể được sử dụng ở những người có hệ miễn dịch thay đổi (như những người nhiễm HIV hoặc bị suy giảm miễn dịch bẩm sinh, u lympho, bệnh bạch cầu, hoặc do liệu pháp hóa

trị, xạ trị, sử dụng corticosteroid) giống những người có hệ miễn dịch đầy đủ. Đáp ứng miễn dịch với vắc xin ở những người này có thể giảm và kháng thể kháng HBs có thể giảm trong thời gian ngắn hơn.

Đáp ứng kháng thể kháng HBs thường thấp hơn và giảm trong thời gian ngắn hơn ở người bệnh thẩm tách máu so với người bình thường. Bởi vậy, liều vắc xin cao hơn (2 - 4 lần liều người lớn bình thường) được yêu cầu để tạo nồng độ kháng thể có tác dụng bảo vệ ở phần lớn người bệnh thẩm tách máu.

Quyết định dùng hoặc hoãn dùng vắc xin viêm gan B ở người đang mắc hoặc vừa mắc bệnh cấp tính phụ thuộc nhiều vào mức độ nặng của triệu chứng và dịch tễ của bệnh. Bệnh cấp tính nhẹ như tiêu chảy nhẹ và viêm đường hô hấp trên nhẹ thường không ảnh hưởng đến sự miễn dịch, nhưng nên hoãn ở những người mắc bệnh cấp tính vừa đến nặng. Nên thận trọng và chăm sóc cẩn thận khi dùng vắc xin cho những người có tổn thương tim phổi nặng hoặc có phản ứng toàn thân, sốt. Đã có báo cáo về việc tăng mức độ trầm trọng của bệnh đa xơ cứng sau khi sử dụng vắc xin. Cần cân nhắc nguy cơ và lợi ích khi sử dụng vắc xin ở những đối tượng này.

Thận trọng khi tiêm bắp vắc xin viêm gan B ở những người giảm tiểu cầu hoặc rối loạn chảy máu (bệnh hemophili) hoặc đang điều trị liệu pháp chống đông máu. Chỉ nên tiêm dưới da vắc xin ở những người có nguy cơ xuất huyết khi tiêm bắp. Trong trường hợp quyết định tiêm bắp vắc xin cho người rối loạn đông máu hoặc đang điều trị liệu pháp chống đông máu, sử dụng kim tiêm cỡ 23 và ấn chặt vào vị trí tiêm trong 2 phút hoặc lâu hơn. Với những người bệnh đang điều trị chống bệnh hemophili, liều tiêm bắp phải tiêm trong thời gian ngắn ngay sau liều theo phác đồ điều trị bệnh hemophili.

Thời kỳ mang thai

Mặc dầu chưa có dẫn liệu về độ an toàn của vắc xin tái tổ hợp đối với phát triển bào thai, nhưng vắc xin viêm gan B chỉ nên dùng khi thật sự cần thiết. Vắc xin viêm gan B không chống chỉ định với phụ nữ mang thai do nguy cơ nhiễm viêm gan B ở đối tượng này và nguy cơ nhiễm virus mạn tính ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa rõ vắc xin có phân bố vào sữa mẹ hay không. Phụ nữ cho con bú nên tiêm vắc xin như khuyến cáo với người lớn khác.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nhìn chung vắc xin có độ dung nạp tốt. Không thấy các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng do vắc xin trong suốt quá trình thử nghiệm trên lâm sàng.

Một số trường hợp gây ra hội chứng Guillain - Barré sau khi tiêm vắc xin viêm gan B loại tái tổ hợp đã được thông báo, nhưng mối quan hệ với vắc xin còn chưa rõ.

Thường gặp, ADR > 1/100

Đau ở vùng tiêm, ngứa, ban đỏ, xuất huyết dưới da, mệt mỏi, sốt nhẹ, nhức đầu, ban đỏ, rắn ở vùng tiêm.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Đổ mồ hôi, chán ăn, đau khớp hoặc đau cơ, mặt đỏ bừng, triệu chứng giống cúm, mất ngủ, buồn nôn hoặc nôn, táo bón, đau bụng, khó tiêu, chán ăn, hội chứng giống lupus, chấm xuất huyết, đau chi, đánh trống ngực, hạ huyết áp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản ứng phản vệ, bệnh thần kinh, đau nửa đầu, ngất xỉu, liệt, ù tai, viêm kết mạc, giác mạc, rối loạn thị giác, viêm thần kinh thị giác, giảm tiểu cầu, bất thường xét nghiệm chức năng gan, xuất huyết, tỉ lệ máu lắng tăng, sốc phản vệ và phản ứng quá mẫn tức thời.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đối với trường hợp quá mẫn nhẹ: Dùng các loại kháng histamin, và nếu cần, dùng corticoid.

Đối với trường hợp quá mẫn nặng và phản ứng phản vệ: Dùng adrenalin. Cũng có thể dùng các thuốc kháng histamin hoặc corticoid.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vắc xin viêm gan B thường được tiêm bắp, chỉ tiêm dưới da khi cần thiết ở những người có nguy cơ xuất huyết nếu tiêm bắp, không tiêm tĩnh mạch hay tiêm trong da. Dạng phối hợp chỉ được tiêm bắp. Kiểm tra bằng mắt thường phát hiện tiểu phân hoặc sự biến màu trước khi tiêm vắc xin. Lắc kỹ ngay trước khi tiêm. Không pha loãng hay trộn lẫn với vắc xin hay dung dịch khác. Tiêm bắp tại cơ delta hoặc cơ đùi trước: Người lớn và trẻ em trên 3 tuổi ưu tiên cơ delta, trẻ em dưới 3 tuổi ưu tiên cơ đùi trước. Không tiêm vắc xin ở gần mạch máu.

Hiện tượng tụt huyết áp có thể xảy ra khi tiêm vắc xin, thường gặp nhất ở thiếu niên và người trẻ trưởng thành. Người nhận vắc xin nên được theo dõi trong khoảng 15 phút sau tiêm. Nếu tụt huyết áp xảy ra, người bệnh nên được theo dõi cho đến khi hết triệu chứng.

Vắc xin viêm gan B và HBIG có thể tiêm cùng lúc, không sử dụng cùng một kim tiêm và tiêm tại vị trí khác nhau

Liều lượng:

Liều dùng khuyến cáo của vắc xin viêm gan B thay đổi phụ thuộc vào biệt dược cụ thể, độ tuổi, tình trạng HBsAg của mẹ (đối với trẻ sơ sinh) và sự hiện diện của các bệnh khác.

Các vắc xin viêm gan B đơn giá (Engerix-B, Recombivax HB) thường có thể dùng thay đổi lẫn nhau. Với mũi đầu tiên cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 6 tuần tuổi, chỉ được dùng vắc xin đơn giá.

Liều dùng được trình bày theo hướng dẫn và bảng dưới đây:

Đối tượng		Số liều (*)	Loại liều (*)	Thời điểm
Sơ sinh	Mẹ có HBsAg dương tính hoặc không biết	3 + 1 liều HBIG	Liều trẻ em (5 hoặc 10 microgam/ liều)	Ngay sau khi sinh (sớm nhất có thể); 1 - 2 tháng tuổi; 6 tháng tuổi. HBIG tiêm càng sớm càng tốt (trong vòng 12 giờ sau khi sinh).
	Thiếu tháng, mẹ có HBsAg (+), cân nặng dưới 2 kg	4		Ngay sau khi sinh (sớm nhất có thể); 1 tháng tuổi; 1 - 2 tháng sau mũi 2; 6 tháng sau mũi hai
	Mẹ có HBsAg âm tính	3		0; 1 - 2 tháng; 6 - 18 tháng tuổi
Dưới 10 tuổi		3	Liều trẻ em	0; 1; 6 tháng tính từ liều đầu
11 - 19 tuổi		3 hoặc 2	Liều trẻ em hoặc liều người lớn	0; 1; 6 tháng tính từ liều đầu (3 liều) 0; 4 - 6 tháng sau liều đầu (2 liều - liều người lớn)
Trên 20 tuổi		3	Liều người lớn (10 hoặc 20 microgam/ liều)	0; 1 - 2; 4 - 6 tháng sau liều đầu
Thẩm tách máu		3 hoặc 4	Gấp đôi liều người lớn	0, 1, 6 tháng tính từ liều đầu 0, 1, 2, 6 tháng tính từ liều đầu

(*) Tùy thuộc vào từng nhà sản xuất

Liều người lớn thường gấp đôi liều trẻ em với cùng nhà sản xuất.

Đối với vắc xin Việt Nam: Tiêm vào các thời điểm: 0, 2 và 4 tháng tính từ liều tiêm đầu tiên, sau đó nhắc lại vào lúc 12 tháng (trẻ em), 5 năm (người lớn).

Với các vắc xin phối hợp chứa kháng nguyên HBsAg, sử dụng theo hướng dẫn riêng của nhà sản xuất.

Chú ý: Cách dùng và liều dùng, theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Dự phòng viêm gan B sau phơi nhiễm (máu, dụng cụ, quan hệ tình dục...)

Tình trạng tiêm phòng và kháng thể ở người phơi nhiễm	Nguồn lây HBsAg dương tính	Nguồn lây HBsAg âm tính	Nguồn lây không rõ hoặc chưa có kết quả xét nghiệm
Chưa tiêm phòng	Tiêm bắp một liều HBIG duy nhất 0,06 ml/kg (trong vòng 24 giờ) và liều đầu tiên vắc xin viêm gan B (trong vòng 24 giờ)	Liều đầu tiên vắc xin viêm gan B	Liều đầu tiên vắc xin viêm gan B
Đã tiêm phòng			
Đáp ứng tốt (nồng độ kháng thể kháng HBsAg ≥ 10 đvqt/lít)	Không cần điều trị	Không cần điều trị	Không cần điều trị
Không đáp ứng	Tiêm bắp một liều duy nhất HBIG (0,06 ml/kg) và liều đầu tiên vắc xin viêm gan B lần 2 hoặc 2 liều HBIG (liều đầu tiên càng sớm càng tốt, liều 2 tiêm một tháng sau)	Không cần điều trị	Nguồn lây có nguy cơ cao điều trị như HBsAg dương tính
Chưa biết đáp ứng kháng thể	Làm test tìm kháng thể kháng HBsAg 1. Nếu đáp ứng không đủ (nồng độ kháng thể kháng HBsAg <10 đvqt/lít), tiêm một liều duy nhất HBIG và một liều tăng cường vắc xin viêm gan B 2. Nếu đáp ứng đủ, không điều trị.	Không cần điều trị	Làm test tìm kháng thể kháng HBsAg 1. Nếu đáp ứng không đủ (nồng độ kháng thể kháng HBsAg < 10 đvqt/lít), tiêm một liều tăng cường vắc xin viêm gan B và kiểm tra lại hiệu giá kháng thể trong 1 - 2 tháng. 2. Nếu đáp ứng đủ, không điều trị.

Tương tác thuốc

Có thể dùng phối hợp vắc xin viêm gan B với giải độc tố uốn ván - ho gà - bạch hầu, vắc xin BCG, vắc xin phòng bại liệt và globulin miễn dịch kháng virus viêm gan B, nhưng phải tiêm vào các vị trí khác.

Vắc xin viêm gan B có thể dùng đồng thời với các chất kháng khuẩn, các sản phẩm máu, globulin miễn dịch, HBIG nhưng phải sử dụng bơm tiêm và vị trí tiêm khác nhau.

Thuốc ức chế miễn dịch có thể làm giảm đáp ứng miễn dịch với vắc xin viêm gan B. Nên tiêm vắc xin 2 tuần trước khi bắt đầu liệu pháp ức chế miễn dịch hoặc hoãn lại ít nhất 3 tháng sau khi liệu pháp kết thúc. Có thể phải dùng liều cao hơn ở những người sử dụng liệu pháp ức chế miễn dịch để có được nồng độ kháng thể đầy đủ.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8 ^{o}C. Tránh làm đông băng.

Thông tin qui chế

Vắc xin viêm gan B có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

ENGERIX B; Gene-HBvax; Heberbiovac HB; Hepavax-Gene; r-HBvax; SCI-B-VAC.

VẮC XIN VIÊM NÃO NHẬT BẢN BẤT HOẠT

Tên chung quốc tế: Vaccinum Encephalitidis japonicae

Mã ATC: J07BA02 **(**Japanese Encephalitis , inactivated, whole virus).

Loại thuốc: Vắc xin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Vắc xin bất hoạt: Lọ bột đông khô kèm ống dung môi hoặc dạng dung dịch. Lọ 1 hoặc 10 liều kèm ống dung môi nước cất pha tiêm không chứa chất bảo quản 1,3 - 11 ml.

Vắc xin bất hoạt hấp phụ: Lọ hỗn dịch tiêm 0,5 ml.

Các thành phần khác: Kali phosphat, natri monobasic và dibasic phosphat (chất đệm); natri clorid (chất đẳng trương); gelatin tinh khiết hoặc tween 80 (chất ổn định); formaldehyd, thimerosal 0,01% (kl/tt) (chất bảo quản), protein huyết thanh chuột và nước cất để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Hai loại vắc xin viêm não Nhật Bản (VNNB) có chứa virus chủng Nakayama hoặc chủng Beijing -1 đã bất hoạt, được gây nhiễm trên mô não chuột khỏe mạnh dưới 5 tuần tuổi hoặc các dòng tế bào khác thường được dùng để tạo miễn dịch chủ động chống viêm não do virus VNNB gây ra.

Vắc xin chứa chủng Nakayama do Viện Nghiên cứu các bệnh do vi sinh vật gây ra thuộc trường đại học Osaka (Biken, Nhật Bản) nghiên cứu và phát triển. Chủng này được phân lập đầu tiên từ một người bệnh bị nhiễm virus vào năm 1935. Loại vắc xin này từng được sử dụng rộng rãi trên toàn cầu nhưng vào tháng 5/2005 chính phủ Nhật đã ngừng sử dụng vắc xin định kỳ có nguồn gốc từ não chuột do có báo cáo về viêm não tủy lan tỏa sau khi sử dụng vắc xin. Vắc xin VNNB bất hoạt nguồn gốc từ não chuột (JE-VAX) đã ngừng sản xuất từ năm 2006.

Một loại vắc xin VNNB bất hoạt khác được sản xuất tại Trung Quốc từ chủng Beijing-3 và được nuôi cấy trên tế bào thận của chuột Hamster. Chương trình tiêm chủng Trung Quốc đang thay thế vắc xin này bởi vắc xin virus sống giảm độc lực (chủng SA 14-14-2) cũng được sản xuất chủ yếu trên tế bào chuột. Gần đây nhất, vắc xin IC-51 nghiên cứu phát triển ở Áo (vắc xin VNNB bất hoạt hấp phụ sử dụng chủng SA 14-14-2, sản xuất trên tế bào Vero) đã được công nhận sử dụng ở một vài nước. Các vắc xin VNNB được dùng rộng rãi ở Trung Quốc, Nhật Bản và các nước châu Á có bệnh VNNB lưu hành và có thể là một phần trong chương trình tiêm chủng mở rộng của WHO.

Ở Anh có 2 loại vắc xin VNNB: Một loại chứa chủng Nakayama gây nhiễm trên não chuột, loại còn lại được sản xuất trên tế bào Vero nuôi cấy (loại bất hoạt hấp phụ). Ở Mỹ, vắc xin VNNB có

nguồn gốc từ não chuột đã không còn được dùng từ năm 2006. Ở Trung Quốc hiện đang sử dụng rộng rãi loại vắc xin sống giảm độc lực. Các vắc xin khác đang trong giai đoạn phát triển như vắc xin tái tổ hợp ADN.

Vắc xin VNNB bất hoạt có tác dụng kích thích cơ thể tạo miễn dịch dịch thể và miễn dịch trung gian tế bào kháng lại virus VNNB, đặc biệt là kháng thể trung hòa đặc hiệu. Nồng độ kháng thể trung hòa trong huyết thanh ở mức thấp nhất 1:10 được coi là có tác dụng bảo vệ khi nhiễm virus VNNB. Khi bị muỗi đốt và lượng virus truyền cho người đạt 10^4 hạt virus thì có thể gây nhiễm bệnh VNNB cho người nếu không có đủ kháng thể trung hòa đạt 1/10.

Mục đích tiêm phòng là tạo kháng thể trung hòa trong huyết thanh ở người được tiêm phòng trước mùa dịch VNNB và duy trì được kháng thể trong nhiều năm nếu tiêm đủ 3 liều vắc xin.

Kinh nghiệm của những người cư trú ở Mỹ và ở Anh cho thấy, vắc xin tạo miễn dịch ở quần thể người phương tây kém hơn so với người châu Á, rất có thể vì những quần thể người châu Á này đã tiếp xúc trước với virus VNNB hoặc các *flavivirus* khác như virus Tây sông Nile hay virus *dengue*. Trong khi hầu hết cư dân từ khi còn nhỏ tuổi ở các nước đang phát triển của châu Á đã tiếp xúc với *flavivirus* thì sự tiếp xúc tương tự lại hiếm gặp ở Bắc Mỹ và hầu khắp châu Âu.

Nếu gây miễn dịch cơ bản đủ 3 liều thì kháng thể sẽ lưu giữ được một thời gian khá lâu và sẽ gia tăng hiệu quả kháng thể sau khi tiêm bổ sung. Kết quả của một nghiên cứu giám sát cho thấy cứ 3 năm tiêm nhắc lại một lần đến 10 tuổi thì khả năng bảo vệ kéo dài từ 10 - 15 năm. Một du khách đã tiêm đủ 2 - 3 liều vắc xin VNNB để tạo miễn dịch cơ bản, khi đi tới một vùng có virus đang lưu hành, nếu tiêm chủng 1 liều bổ sung 1 - 2 tuần trước khi lên đường sẽ được coi có đủ khả năng bảo vệ chống nhiễm virus.

Hiệu giá kháng thể trung hòa có khả năng bảo vệ thường tồn lưu ít nhất 2 năm sau khi tiêm vắc xin VNNB loại bất hoạt đủ 3 mũi.

Chỉ định

Vắc xin được dùng để tạo miễn dịch chủ động chống VNNB cho người trên 1 tuổi cư trú hoặc đi du lịch qua các vùng Châu Á nằm trong vùng dịch tễ của bệnh VNNB (những người lưu trú ở vùng dịch tễ trong vòng hơn 1 tháng trong mùa truyền nhiễm virus VNNB).

Vắc xin VNNB bất hoạt còn được dùng để tạo miễn dịch chủ động cho nhân viên phòng thí nghiệm có nguy cơ tiếp xúc cao với virus.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với vắc xin hoặc bất cứ thành phần nào trong vắc xin, mẫn cảm với sản phẩm có nguồn gốc từ động vật, có phản ứng dị ứng nghiêm trọng khi dùng liều vắc xin trước.

Thận trọng

Vắc xin VNNB bất hoạt có thể gây ra các phản ứng không mong muốn, nhưng tỷ lệ phản ứng quá mẫn trầm trọng (như nổi mày đay toàn thể, phù mạch) thấp (0,1 - 1,0%) có thể xảy ra trong vòng từ vài phút đến 17 ngày sau khi dùng vắc xin, phần lớn xảy ra trong vòng 48 giờ. Các biện pháp cấp cứu khi bị sốc phản vệ phải sẵn sàng khi sử dụng vắc xin. Người bệnh nên được theo dõi trong vòng 30 phút sau khi tiêm vắc xin. Không nên khởi hành du lịch trong vòng 10 ngày sau khi tiêm vắc xin và nên ở gần các trung tâm y tế để có được sự trợ giúp khi có dấu hiệu khởi phát bất cứ phản ứng bất lợi nào.

Những người sẽ được tiêm vắc xin, mà có tiền sử nổi mày đay khi dùng thuốc, dùng kích thích vật lý hoặc kích thích khác hoặc bị sâu cánh màng đốt hoặc vì nguyên do đặc ứng, có thể tăng nguy cơ quá mẫn đối với vắc xin VNNB và cần được cảnh báo về nguy cơ này, đồng thời cần được theo dõi tích cực sau khi tiêm.

Các nhà sản xuất thông báo, không nên dùng cho những người có nghi vấn hoặc có bằng chứng mẫn cảm với protein của loài gậm nhấm hay protein mô thần kinh và tử vong đã xảy ra, tuy rất hiếm, do dùng vắc xin cho người viêm não tủy. Một phản ứng cần lưu ý là viêm não tủy rải rác cấp tính (ADEM) với tỉ lệ 1 - 2,3 phần triệu người tiêm phòng. Tỉ lệ các biến cố thần kinh sau khi tiêm vắc xin chưa được xác lập. Không được dùng vắc xin này cho người đã bị quá mẫn với thimerosal.

Không sử dụng rượu bia trong vòng 48 giờ sau khi tiêm vắc xin do có thể làm tăng nguy cơ xảy ra phản ứng bất lợi.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời cùng các vắc xin khác.

Thận trọng sử dụng vắc xin khi đang mắc hoặc vừa mắc bệnh cấp tính có sốt. Quyết định sử dụng hay hoãn vắc xin phụ thuộc vào mức độ nặng của triệu chứng và dịch tễ của bệnh.

Những người có hệ miễn dịch tổn thương có thể giảm đáp ứng với vắc xin, chưa có thông tin cụ thể về vắc xin VNNB trong trường hợp này.

Tính an toàn và hiệu quả chưa được công bố khi sử dụng vắc xin cho trẻ dưới 1 tuổi

Thời kỳ mang thai

Hiện không có số liệu về vấn đề này. Có tài liệu nói nên chống chỉ định.

Thời kỳ cho con bú

Hiện không có số liệu về vấn đề này. Nhìn chung vắc xin được coi là an toàn cho phụ nữ cho con bú

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỉ lệ phản ứng bất lợi xảy ra phụ thuộc vào thời điểm tiêm vắc xin. Nhìn chung phản ứng bất lợi thường xảy ra sau liều đầu tiên hoặc sau những liều được tiêm gần nhau.

Thường gặp, ADR > 1/100

Phản ứng tại vị trí tiêm: Đau, cứng, ban đỏ. Phản ứng toàn thân: Đau đầu, sốt, ớn lạnh, nôn, buồn nôn, choáng. Ngoài ra còn có: triệu chứng giống cúm, cứng cổ, đau cơ, đau bụng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Xuất huyết tiêu hóa, phù mạch.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Sốc phản vệ, bệnh về não, tai biến, viêm não tủy, hội chứng Guillain-Bare.

Người được tiêm vắc xin phải được theo dõi 30 phút sau khi tiêm. Phải luôn sẵn có thuốc để xử lý phản vệ nếu xảy ra. Đối với người có tiền sử dị ứng, cần cân nhắc giữa rủi ro và lợi ích khi tiêm vắc xin để quyết định có nên tiêm hay không. Cũng không nên dùng vắc xin VNNB cho những người mà trước đây đã có phản ứng không mong muốn với vắc xin này hoặc đã có phản ứng quá mẫn với một vắc xin khác có nguồn gốc từ mô thần kinh.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vắc xin VNNB loại bất hoạt được tiêm dưới da. Với loại vắc xin đông khô, sau khi đã thêm dung môi, lọ chứa vắc xin cần được lắc thật kỹ cho đến khi hòa tan hết các thành phần có trong đó; vắc xin sau khi hồi nguyên cần bảo quản trong tủ lạnh có nhiệt độ 2 - 8 ^oC và chỉ dùng trong vòng 8 giờ.

Vắc xin VNNB loại bất hoạt hấp phụ chỉ được tiêm bắp. Lắc kỹ bơm tiêm trước khi tiêm, không sử dụng nếu có hạt tiểu phân sau khi lắc hoặc có sự biến màu. Không trộn lẫn với vắc xin khác trong cùng bơm tiêm hoặc cùng lọ. Tiêm tại cơ delta. Không tiêm cùng vị trí với các vắc xin khác sử dụng đồng thời.

Liều lượng:

Vắc xin bất hoạt nguồn gốc từ não chuột (JE-VAX): Vắc xin này đã ngừng sử dụng tại Mỹ và Nhật Bản, tuy nhiên vẫn được sử dụng ở một số nước khác trên thế giới

Trẻ em từ 1 - 3 tháng tuổi miễn dịch cơ bản bằng 3 liều 0,5 ml tiêm dưới da vào ngày 0, 7, 30.
Người lớn và trẻ em trên 3 tuổi: Miễn dịch cơ bản bằng 3 liều 1 ml, tiêm dưới da vào ngày 0, 7, 30.
Lịch tiêm nên hoàn thành trước khi phơi nhiễm 10 ngày. Có thể áp dụng lịch tiêm thay thế trong trường hợp không đủ thời gian ưu tiên theo thứ tự: Lịch 1: 3 liều vào ngày 0, 7, 14; lịch 2: 2 liều cách nhau 7 ngày (chỉ dùng trong trường hợp đặc biệt). Ở Mỹ vắc xin VNNB có nguồn gốc từ não chuột chỉ được phép sử dụng cho trẻ em dưới 17 tuổi.
Mũi nhắc lại nên được tiêm 12 tháng sau khi hoàn thành miễn dịch cơ bản và mỗi 3 năm sau đó.
Vắc xin bất hoạt hấp phụ sản xuất trên tế bào Vero (IXIARO): Ở Mỹ, vắc xin sản xuất trên tế bào Vero không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em và thiếu niên và được cấp phép sử dụng cho người lớn (trên 17 tuổi) với liều dùng tiêm bắp 0,5 ml 2 liều cách nhau 28 ngày. Mũi nhắc lại nên được tiêm sau khi hoàn thành miễn dịch cơ bản 12 - 24 tháng, trước khi có nguy cơ phơi nhiễm với virus VNNB.
Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng vắc xin có nguồn gốc từ tế bào Vero cho trẻ em và thiếu niên (dưới 17 tuổi) chưa được xác định.

Tương tác thuốc
Các dữ liệu ít ỏi cho thấy khả năng sinh miễn dịch và độ an toàn của vắc xin không bị ảnh hưởng khi tiêm chủng đồng thời tại các vị trí khác nhau, với các loại vắc xin khác như giải độc tố bạch hầu, giải độc tố uốn ván và vắc xin ho gà.

Độ ổn định và bảo quản
Vắc xin cần được bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8 ^{o}C và không được để đông băng. Hỗn dịch sử dụng trong vòng 8 giờ sau khi hoàn nguyên.

Thông tin qui chế
Vắc xin viên não Nhật Bản B có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại
Japanese Encephalitis Vaccine- GCC; Jebevax; JEVAX; RS.JEV.

VALSARTAN

Tên chung quốc tế: Valsartan.

Mã ATC: C09CA03.

Loại thuốc: Đối kháng thụ thể angiotensin II.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén bao phim: 40 mg, 80 mg, 160 mg và 320 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng
Valsartan là thuốc đối kháng thụ thể typ 1 của angiotensin II (AT_1). Valsartan có tác dụng dược lý tương tự losartan; tuy nhiên, khác với losartan, valsartan không phải tiền thuốc nên tác dụng dược lý của thuốc không phụ thuộc vào phản ứng thủy phân ở gan.
Trong hệ renin-angiotensin-aldosteron, angiotensin I không có hoạt tính được chuyển thành angiotensin II có hoạt tính co mạch mạnh, gây tăng huyết áp, đồng thời, kích thích tuyến thượng thận bài tiết aldosteron. Ái lực gắn của angiotensin II trên thụ thể AT_1 và AT_2 tương tự nhau, trong khi đó, ái lực của valsartan đối với thụ thể AT_1 mạnh gấp khoảng 20 000 lần so với ái lực của thụ thể AT_2. Thụ thể AT_1 tham gia vào hầu hết hoặc tất cả các hoạt động trên tim mạch, thận và TKTW. Valsartan ức chế chọn lọc angiotensin II gắn vào thụ thể AT_1 ở nhiều mô khác nhau, trong đó có cơ trơn mạch máu và tuyến thượng thận, làm hạ huyết áp bằng cách đối kháng các tác dụng gây ra bởi angiotensin II (co mạch, tăng bài tiết aldosteron, tăng bài tiết catecholamin ở tuyến thượng thận và trước synap, giải phóng arginin vasopressin, tái hấp thu nước và gây phì đại cơ tim).
So sánh với các thuốc đối kháng thụ thể AT_1, các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin ức chế chuyển angiotensin I thành angiotensin II không hoàn toàn vì angiotensin II có thể được tạo thành thông qua các enzym khác không bị các thuốc ức chế ACE chẹn lại. Valsartan không ức chế giáng hóa bradykinin, do đó, không gây các phản ứng bất lợi như ho dai dẳng liên quan đến quá trình này thường xảy ra với các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.
Tác dụng hạ huyết áp xuất hiện khoảng 2 giờ sau khi uống valsartan, đạt cực đại sau 4 - 6 giờ và duy trì tác dụng trong 24 giờ. Khi dùng liều lặp lại, tác dụng chống tăng huyết áp thể hiện rõ rệt sau 2 tuần, đạt tối đa sau 4 tuần và được duy trì khi điều trị dài ngày. Tỷ lệ đáy/đỉnh của hiệu quả giảm huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương tương ứng là 78% và 74% cho thấy thuốc có thể sử dụng 1 lần/ngày trong kiểm soát huyết áp.
Dược động học
Hấp thu: Valsartan hấp thu nhanh sau khi uống. Sinh khả dụng đường uống đạt khoảng 25%. Thời gian đạt nồng độ cực đại trong huyết tương trong khoảng 2 đến 4 giờ sau khi dùng thuốc. Thức ăn có ảnh hưởng bất lợi đến hấp thu của valsartan, làm giảm AUC khoảng 40% và giảm nồng độ cực đại trong huyết tương khoảng 50%, nhưng nồng độ trong huyết tương sau khi uống 8 giờ tương tự nhau dù người bệnh đói hay không. Tuy vậy, AUC giảm không kèm theo giảm tác dụng lâm sàng có ý nghĩa, do đó có thể uống valsartan trong hoặc ngoài bữa ăn. AUC và nồng độ cực đại trong huyết tương của valsartan tăng tỷ lệ tuyến tính với liều trong khoảng liều được khuyến cáo trên lâm sàng.
Phân bố: Valsartan liên kết mạnh với protein huyết tương (khoảng 94 - 97%), chủ yếu liên kết với albumin. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định sau khi tiêm tĩnh mạch valsartan khoảng 17 lít, như vậy chứng tỏ không có sự phân bố quan trọng valsartan vào các mô.
Chuyển hóa: Valsartan không được chuyển hóa đáng kể, chỉ có 20% liều tìm thấy dưới dạng chất chuyển hóa. Chất chuyển hóa của valsartan là valeryl 4-hydroxy valsartan không có hoạt tính xác định được trong nước tiểu và phân. Hiện chưa xác định được chính xác các enzym tham gia chuyển hóa valsartan nhưng có thể valsartan không được chuyển hóa qua hệ enzym cytocrom P_{450}.
Thải trừ: Valsartan được thải trừ theo nhiều pha ($t_{1/2}$ alpha < 1 giờ, $t_{1/2}$ beta khoảng 9 giờ). Valsartan thải trừ chủ yếu qua đường mật vào phân (khoảng 83%) nhưng cũng qua thận vào nước tiểu (khoảng 13% liều), chủ yếu dưới dạng không đổi. Sau khi tiêm tĩnh mạch, độ thanh thải valsartan huyết tương khoảng 2 lít/giờ và độ thanh thải thận 0,62 lít/giờ (khoảng 30% độ thanh thải toàn bộ). Nửa đời của valsartan khoảng 6 giờ.
Ở bệnh nhân suy tim: Thời gian trung bình để đạt được nồng độ huyết tương đỉnh và nửa đời thải trừ của valsartan tương tự như người khỏe mạnh. Trị số AUC và C_{max} của valsartan tăng tuyến tính và hầu như tỷ lệ với liều trong phạm vi liều lâm sàng (40 - 160 mg, ngày 2 lần). Tỷ lệ tích lũy trung bình khoảng 1,7. Độ thanh thải biểu kiến của valsartan sau khi uống khoảng 4,5 lít/giờ. Tuổi không ảnh hưởng đến độ thanh thải biểu kiến ở người suy tim.
Người cao tuổi: Ở một số người, nồng độ valsartan máu hơi cao hơn người trẻ, nhưng không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.
Suy thận: Không có mối tương quan nào giữa chức năng thận và nồng độ valsartan huyết tương. Do đó không cần điều chỉnh liều đối với người bị tổn thương thận (Cl_{cr} > 10 ml/phút). Hiện nay chưa có kinh nghiệm với người bệnh có Cl_{cr} < 10 ml/phút.

Do gắn mạnh vào protein huyết tương, ít có khả năng loại bỏ valsartan bằng thẩm phân.
Suy gan: Khoảng 70% liều hấp thu được thải trừ qua mật, chủ yếu dưới dạng không đổi. Valsartan ít chuyển hóa. AUC gấp đôi đã thấy ở người bị suy gan nhẹ tới vừa so với người khỏe mạnh. Tuy vậy, không có mối tương quan nào giữa nồng độ huyết tương của valsartan và mức độ nặng của bệnh gan. Valsartan chưa được nghiên cứu ở suy gan nặng.

Chỉ định
Điều trị tăng huyết áp ở người lớn và trẻ em trên 6 tuổi, có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp loại khác.
Điều trị bệnh thận do đái tháo đường ở người tăng huyết áp.
Điều trị suy tim sung huyết, người tăng huyết áp suy tim (loạn năng tâm thu hoặc tâm trương) có triệu chứng.
Điều trị sau nhồi máu cơ tim trên bệnh nhân suy thất trái hoặc rối loạn chức năng tâm thu thất trái nhằm giảm tỉ lệ tử vong do tim mạch.

Chống chỉ định
Quá mẫn với valsartan hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
Suy gan nặng, xơ gan tắc mật, ứ mật.
Phụ nữ có thai (đặc biệt trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ).

Thận trọng
Nguy cơ hạ huyết áp: Hạ huyết áp nặng hiếm gặp ở người bệnh tăng huyết áp không biến chứng. Hạ huyết áp có biểu hiện triệu chứng thường xảy ra ở người bệnh có giảm khối lượng tuần hoàn do sử dụng thuốc lợi tiểu liều cao, có chế độ ăn hạn chế muối, đang thẩm tách máu, tiêu chảy hoặc nôn. Ở những người bệnh này, nên bù natri và/hoặc bù nước hoặc giảm liều thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu điều trị bằng valsartan. Cần giám sát chặt chẽ người bệnh trong giai đoạn bắt đầu điều trị. Nếu xảy ra hạ huyết áp có biểu hiện triệu chứng, nên đặt người bệnh ở tư thế nằm ngửa, đầu thấp. Trong trường hợp hạ huyết áp nặng, cần bù dịch bằng truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%. Hạ huyết áp thoáng qua không bắt buộc chống chỉ định sử dụng valsartan nhưng cần được hiệu chỉnh lại liều thuốc thận trọng sau khi huyết áp của người bệnh đã ổn định.
Thận trọng khi bắt đầu điều trị cho người bệnh suy tim hoặc có dấu hiệu lâm sàng rối loạn chức năng tâm thu thất trái sau nhồi máu cơ tim do thường xảy ra hạ huyết áp ở những người bệnh này. Tuy nhiên, không cần ngừng thuốc nếu liều của thuốc đang ở trong khoảng liều khuyến cáo. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận của người bệnh này trong thời gian điều trị.
Nguy cơ tăng kali máu, đặc biệt trên các bệnh nhân suy tim hoặc những người bệnh có suy thận kèm theo. Không nên sử dụng đồng thời các thuốc lợi tiểu giữ kali, các chế phẩm bổ sung kali hoặc các thuốc khác có khả năng tăng nồng độ kali huyết thanh (như heparin). Người bệnh cần theo dõi định kỳ nồng độ kali huyết thanh.
Thận trọng ở người bệnh còn một thận và hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận một bên do độ an toàn chưa được xác lập. Việc sử dụng các thuốc ức chế hệ renin-angiotension-aldosteron nói chung có thể làm tăng nồng độ creatinin huyết thanh hoặc tăng nitrogen urê máu (BUN) ở bệnh nhân hẹp động mạch thận. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận ở những người bệnh này khi điều trị bằng valsartan.
Người bệnh suy thận có Cl_{cr} < 10 ml/phút hoặc đang thẩm tách máu. Suy giảm chức năng thận liên quan đến việc sử dụng valsartan cũng như các thuốc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron nói chung chủ yếu xảy ra trên người bệnh suy tim nặng hoặc có các yếu tố nguy cơ như hẹp động mạch thận, tiền sử suy thận hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu.
Người bệnh suy gan nhẹ đến trung bình không mắc kèm ứ mật.
Người bệnh cường aldosteron nguyên phát do hệ renin-angiotensin-aldosteron không được hoạt hóa ở những bệnh nhân này.
Thận trọng với người bệnh hẹp van động mạch chủ hoặc hẹp van hai lá hoặc bệnh lý phì đại cơ tim.

Thời kỳ mang thai
Valsartan và các thuốc tác dụng trực tiếp trên hệ renin-angiotensin-aldosteron nói chung khi sử dụng ở phụ nữ có thai trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể gây tổn hại cho thai nhi (suy giảm chức năng thận, ít nước ối, chậm cốt hóa xương sọ) và trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết), thậm chí có thể gây chết thai. Vì vậy, chống chỉ định sử dụng valsartan cho phụ nữ có thai trong giai đoạn ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ. Không khuyến cáo sử dụng valsartan trong ba tháng đầu của thai kỳ. Mặc dù các nghiên cứu dịch tễ học hiện chưa chứng minh được nguy cơ gây quái thai khi sử dụng thuốc trong ba tháng đầu của thai kỳ nhưng không thể loại trừ được hoàn toàn nguy cơ này. Khi phát hiện có thai, người bệnh đang điều trị bằng valsartan cần ngừng ngay thuốc và điều trị thay thế bằng thuốc khác. Nếu đã sử dụng valsartan trong một thời gian dài từ ba tháng giữa thai kỳ, cần siêu âm kiểm tra chức năng thận và chụp sọ của thai nhi. Trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng valsartan trong thời kỳ mang thai cần được theo dõi chặt chẽ nguy cơ hạ huyết áp.

Thời kỳ cho con bú
Dữ liệu thực nghiệm trên chuột cho thấy valsartan được bài tiết vào sữa mẹ. Hiện chưa rõ liệu valsartan có được bài tiết vào sữa mẹ ở người hay không. Do nguy cơ bất lợi trên trẻ bú mẹ, nên ngừng cho con bú trong thời gian điều trị bằng valsartan hoặc ngừng thuốc và điều trị thay thế bằng thuốc khác.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Thường gặp, ADR >1/100
TKTW: Hoa mắt, chóng mặt, mệt, đau đầu.
Thận: Tăng urê máu.
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Tim mạch: Hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế, ngất.
Nội tiết và chuyển hóa: Tăng kali máu.
Tiêu hóa: Tiêu chảy, đau bụng, buồn nôn, đau bụng trên.
Máu: Giảm bạch cầu trung tính.
Cơ xương: Đau khớp, đau lưng.
Mắt: Nhìn mờ.
Thận: Tăng creatinin máu, rối loạn chức năng thận.
Hô hấp: Ho khan.
Khác: Nhiễm virus.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Miễn dịch: Phản ứng dị ứng, ngứa, phát ban trên da, phản ứng phản vệ, phù mạch, tăng nhạy cảm với ánh sáng, rụng tóc.
Máu: Thiếu máu, thiếu máu tế bào nhỏ, giảm hematocrit/hemoglobin, giảm tiểu cầu.
Thần kinh: Lo âu, lơ mơ, mất ngủ, dị cảm, bất lực.
Tiêu hóa: Chán ăn, khô miệng, rối loạn vị giác, táo bón, khó tiêu, đầy hơi, nôn.
Hô hấp: Khó thở
Gan mật: Viêm gan, các chỉ số xét nghiệm chức năng gan tăng.
Thần kinh - cơ xương: Co cơ, đau cơ, tiêu cơ vân cấp.
Tim mạch: Đánh trống ngực, đau ngực.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Trong quá trình nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát ở người tăng huyết áp, các ADR tương đương giữa nhóm điều trị bằng valsartan và nhóm dùng placebo. Tần suất ADR không phụ thuộc vào liều, thời gian điều trị, tuổi, giới tính hoặc dân tộc.

Liều lượng và cách dùng

Valsartan được dùng theo đường uống. Mặc dù sự có mặt của thức ăn làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu của thuốc, việc sử dụng valsartan có thể trong hoặc xa bữa ăn.

Liều dùng cho người lớn:

Tăng huyết áp: Liều khởi đầu là 80 mg, 1 lần/ngày. Thuốc bắt đầu có tác dụng: 2 tuần, tác dụng tối đa: 4 tuần. Trong trường hợp cần thiết, có thể dùng liều 160 mg, 1 lần/ngày. Khoảng cách để hiệu chỉnh liều thuốc tối thiểu là 4 tuần. Liều tối đa là 320 mg, 1 lần/ngày.

Suy tim: Liều khởi đầu là 40 mg, 2 lần/ngày. Nếu người bệnh dung nạp tốt với thuốc, có thể tăng tới 80 - 160 mg, 2 lần/ngày. Khoảng cách để hiệu chỉnh liều thuốc tối thiểu là 2 tuần. Liều tối đa hàng ngày là 320 mg, chia thành các liều nhỏ. Cân nhắc giảm liều valsartan cho người bệnh đang được điều trị bằng thuốc lợi tiểu. Không nên phối hợp 3 nhóm thuốc: Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc chẹn beta và valsartan.

Rối loạn chức năng thất trái sau nhồi máu cơ tim: Ở người bệnh ổn định về lâm sàng, điều trị có thể bắt đầu vào giờ thứ 12 sau nhồi máu cơ tim. Liều khởi đầu là 20 mg, 2 lần/ngày. Nếu người bệnh dung nạp tốt với thuốc, có thể tăng trong vòng 7 ngày tới 40 mg, 2 lần/ngày, sau đó tăng dần tới liều duy trì 160 mg, 2 lần/ngày nếu bệnh nhân có thể dung nạp được. Valsartan nên được bắt đầu sử dụng sớm trong vòng 12 giờ sau nhồi máu cơ tim. Trong trường hợp tụt huyết áp có triệu chứng hoặc loạn chức năng thận, có thể phải giảm liều. Valsartan có thể dùng với các điều trị khác của nhồi máu cơ tim như các thuốc tiêu cục máu, acid acetylsalicylic, thuốc chẹn beta, statin và thuốc lợi tiểu. Không khuyến cáo phối hợp với các thuốc ức chế ACE.

Trẻ em 6 - 16 tuổi:

Tăng huyết áp:

Nếu nuốt được viên, liều thông thường khuyến cáo ban đầu là 1,3 mg/kg/ngày, ngày uống 1 lần (tối đa 40 mg/ngày). Phải điều chỉnh liều theo đáp ứng của huyết áp. Liều cao hơn 2,7 mg/kg, ngày 1 lần (tối đa 160 mg), chưa được nghiên cứu ở trẻ em 6 - 16 tuổi.

Nếu không nuốt được viên hoặc liều lượng tính theo mg/kg không tương ứng với viên hiện có, nên dùng dịch treo uống (pha chế theo hướng dẫn của nhà sản xuất).

Người cao tuổi: Không cần hiệu chỉnh liều.

Bệnh nhân suy thận:

Trẻ em: Không khuyến cáo sử dụng valsartan ở bệnh nhi có Cl_{cr} < 30 ml/phút.

Người lớn: Không cần hiệu chỉnh liều ở người bệnh có $Cl_{cr} \geq 10$ ml/phút. Sử dụng thận trọng ở người bệnh có $Cl_{cr} < 10$ ml/phút.

Bệnh nhân suy gan:

Thận trọng khi sử dụng ở người bệnh mắc bệnh gan. Liều dùng của valsartan không vượt quá 80 mg ở người bệnh suy gan mức độ nhẹ đến trung bình không kèm theo ứ mật. Chống chỉ định dùng valsartan cho người bệnh suy gan nặng có kèm theo ứ mật.

Tương tác thuốc

Lithi: Dùng đồng thời với valsartan làm tăng nồng độ lithi trong máu, dẫn đến ngộ độc lithi. Theo dõi chặt chẽ người bệnh, giám sát biểu hiện độc tính của lithi và nồng độ lithi huyết tương.

Aliskiren: Không khuyến cáo dùng đồng thời với valsartan do nguy cơ tăng nồng độ kali huyết thanh và tụt huyết áp.

Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin: Không khuyến cáo dùng đồng thời với valsartan do nguy cơ tụt huyết áp, suy thận và tăng nồng độ kali huyết thanh.

Thuốc chống tăng huyết áp nhóm chẹn beta và chẹn kênh canxi: Dùng đồng thời với valsartan làm tăng tác dụng hạ huyết áp.

Thuốc lợi tiểu quai, thuốc lợi tiểu nhóm thiazid: Hạ huyết áp có biểu hiện triệu chứng có thể xảy ra khi bắt đầu sử dụng valsartan ở người bệnh đang dùng thuốc lợi tiểu liều cao. Nồng độ kali huyết thanh có thể tăng, giảm hoặc không thay đổi khi phối hợp tùy theo từng người bệnh.

Thuốc lợi tiểu giữ kali, các chế phẩm bổ sung kali: Không khuyến cáo dùng đồng thời với valsartan do nguy cơ tăng nồng độ kali huyết thanh và tăng nồng độ creatinin huyết thanh ở người bệnh suy tim.

Thuốc chống viêm không có cấu trúc steroid (NSAIDs): Thận trọng khi dùng đồng thời với valsartan do giảm tác dụng hạ huyết áp, tăng nguy cơ suy thận và tăng nồng độ kali huyết thanh. Vì vậy, cần theo dõi chức năng thận trong giai đoạn bắt đầu điều trị và bù nước đủ cho người bệnh có suy giảm khối lượng tuần hoàn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, tránh ẩm và nhiệt độ không quá 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều valsartan bao gồm hạ huyết áp nặng, nhịp tim nhanh, giảm ý thức, suy tuần hoàn có thể kèm theo sốc. Chậm nhịp tim cũng có thể xảy ra do kích thích thần kinh phó giao cảm. Nếu xảy ra hạ huyết áp triệu chứng, cần đặt người bệnh trong tư thế nằm ngửa, đầu thấp, truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%. Xử trí quá liều phụ thuộc vào thời gian dùng quá liều thuốc, biểu hiện và mức độ nặng của các triệu chứng, nhưng biện pháp quan trọng nhất là ổn định huyết động cho người bệnh.

Thẩm tách máu không loại bỏ được valsartan.

Thông tin qui chế

Valsartan có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Amfatim 80; Cardival; Diovan 80; Dizantan; Doraval; Euvantal 40; Opevalsart 80; Overval 40; Rusartin; Sagasartan-V 160; SaVi Valsartan 160; Tabarex; Valsarfast 80; Valsar-H; Valsartan Stada; Valsita; Valzaar-80; Varsarley; Vasartim 80; Veesar 80; V-Sartan 80.

VANCOMYCIN

Tên chung quốc tế: Vancomycin.

Mã ATC: A07AA09, J01XA01.

Loại thuốc: Kháng sinh glycopeptid nhân 3 vòng phổ hẹp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Vancomycin được dùng ở dạng muối hydroclorid. Hàm lượng và liều dùng được tính theo dạng base.

Viên nang 125 mg, 250 mg.

Lọ bột tinh khiết đông khô để pha tiêm 500 mg; 750 mg, 1 000 mg.

Dung dịch đẳng trương pha trong glucose 5% để truyền tĩnh mạch 500 mg/100 ml, 750 mg/150 ml, 1 000 mg/200 ml (đông lạnh).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vancomycin có tác dụng diệt khuẩn thông qua ức chế quá trình sinh tổng hợp vỏ tế bào vi khuẩn bằng cách gắn với nhóm carboxyl ở các tiểu đơn vị peptid chứa D-alanyl-D-alanin tự do, từ đó ức chế peptidoglycan polymerase và phản ứng transpeptid. Vancomycin còn tác động đến tính thấm màng tế bào và ức chế quá trình tổng hợp RNA của vi khuẩn. Do vị trí tác dụng khác nhau, không xảy ra kháng chéo của vi khuẩn giữa các kháng sinh beta-lactam và vancomycin.

Vancomycin có tác dụng diệt khuẩn với hầu hết các vi khuẩn Gram dương, tuy nhiên chỉ có tác dụng kìm khuẩn đối với *Streptococcus*

faecalis. Các vi khuẩn Gram âm đều kháng thuốc thông qua giảm tính thấm của lớp màng ngoài.

Vancomycin có tác dụng tốt trên các vi khuẩn Gram dương ưa khí và kỵ khí, bao gồm: Tụ cầu, đặc biệt là *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (kể cả các chủng kháng methicilin), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* và một số chủng *Streptococci nhóm B*.

Các viridans streptococci và enterococci như *Enterococcus faecalis* thường "dung nạp" vancomycin, tức là thuốc chỉ có tác dụng kìm khuẩn chứ không diệt khuẩn ở nồng độ thông thường trong máu.

Clostridium difficile và hầu hết các chủng clostridia khác đều nhạy cảm cao với vancomycin. Nhưng để tránh nguy cơ kháng thuốc, vancomycin chỉ được dùng điều trị nhiễm khuẩn *Clostridium difficile* khi các kháng sinh khác đã không còn tác dụng. Không dùng vancomycin cho các trường hợp mà *Clostridium difficile* đã phát triển quá mức sau khi dùng kháng sinh.

Actinomyces spp., *Bacillus anthracis, Corynebacterium* spp., một số *Lactobacilli* và *Listeria* thường nhạy cảm với vancomycin.

Các vi khuẩn Gram âm, *Mycobacteria* và nấm đều kháng lại vancomycin.

Vancomycin có tác dụng hiệp đồng với aminoglycosid đối với các enterococci, kể cả với các chủng "dung nạp" vancomycin. Tác dụng hiệp đồng với gentamicin mạnh hơn với streptomycin. Thuốc cũng có tác dụng hiệp đồng với aminoglycosid trên *Staphylococcus aureus*. Tuy nhiên phối hợp giữa vancomycin và rifampicin trên một số chủng *Staphycoccus aureus* lại cho các kết quả khác nhau kể cả đối kháng tác dụng diệt khuẩn, không hiệp đồng. Phối hợp với cephalosporin thế hệ 3 có tác dụng hiệp đồng đối với *S. aureus* và enterococci.

Cho tới hiện nay vẫn ít xảy ra kháng vancomycin ở các chủng vi khuẩn nhạy cảm với thuốc mặc dù có những vi khuẩn có tính kháng nội tại với vancomycin như một số chủng *Lactobacilus, Leuconostoc* và *Erysipelothrix*. Các chủng *S. aureus* hầu như chưa kháng vancomycin. Ngược lại, đã xuất hiện các chủng *Staphylococcus haemolyticus* tan máu kháng vancomycin. Trong những năm gần đây, đã có sự gia tăng các chủng *E. faecium* kháng vancomycin. Cơ chế kháng thuốc của các *Enterococcus* thông qua plasmid, nguy cơ là có thể lan truyền sang các vi khuẩn Gram dương khác, đặc biệt là *S. aureus*. Hiện nay, *Enterococcus* kháng khá nhiều thuốc là một mối đe dọa khắp thế giới.

Độ nhạy cảm

Nồng độ tối thiểu ức chế (MIC) của vancomycin đối với hầu hết các chủng nhạy cảm từ 0,1 đến 2,0 microgam/ml. Nồng độ diệt khuẩn của thuốc không cao hơn nhiều so với MIC. Các chủng vi khuẩn có MIC dưới 4,0 microgam/ml được coi là nhạy cảm với vancomycin, các chủng có MIC từ 4,0 microgam/ml đến 16,0 microgam/ml là nhạy cảm vừa phải. Các chủng vi khuẩn có MIC từ 16 microgam/ml trở lên được xếp loại là kháng thuốc.

Nồng độ ức chế tối thiểu của vancomycin với một số vi khuẩn như sau:

Chủng vi khuẩn	MIC (microgam/ml)	Tỉ lệ nhạy cảm
Staphylococcus aureus		
Nhạy cảm với oxacilin	1,0	100%
Kháng oxacilin	1,5	100%
Coagulase-âm tính *staphylococci*		
Nhạy cảm với oxacilin	2,0	100%
Kháng oxacilin	2,0	100%
Enterococcus (*Enterococcus casseliflavus, faecalis, faecium* và một số chủng chưa xác định)	256	>75,3%
Viridans nhóm *streptococci*	1,0	100%
Streptococcus pneumoniae	0,75	100%
Streptococci beta tan máu	1,0	100%
Các chủng *Corynebacterium*	0,75	100%
Các chủng *Bacillus*	4,0	90,5%

Dược động học

Vancomycin được hấp thu rất ít qua đường uống.

Với những người có chức năng thận bình thường, khi truyền tĩnh mạch 1 g vancomycin (15 mg/kg) trong 60 phút, nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương khoảng 63 microgam/ml, đạt được ngay sau khi truyền xong. Nồng độ thuốc trong huyết tương lần lượt là khoảng 23 microgam/ml và 8 microgam/ml tại thời điểm một giờ và 11 giờ sau khi truyền.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc được phân bố rộng rãi trong các tổ chức và các dịch của cơ thể. Thuốc đạt được nồng độ ức chế vi khuẩn trong dịch màng phổi, dịch màng ngoài tim, dịch cổ trướng, hoạt dịch. Một lượng nhỏ thuốc được phân bố vào mật. Vancomycin hầu như không thấm vào dịch não tủy nếu màng não không viêm. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy vào khoảng 21 - 22% nồng độ thuốc trong huyết tương khi nghiên cứu trên một số lượng nhỏ người bệnh bị viêm màng não.

Tỉ lệ liên kết protein huyết tương của thuốc khoảng 30 - 60%, có thể giảm xuống (19 - 29%) ở người bệnh bị giảm albumin máu (bị bỏng, suy thận giai đoạn cuối). Thuốc qua được nhau thai, phân bố vào máu cuống rốn. Vancomycin có thải trừ vào sữa.

Thể tích phân bố của thuốc dao động từ 0,2 đến 1,25 lít/kg. Nửa đời thải trừ của thuốc ở người bệnh có chức năng thận bình thường từ 4 đến 7 giờ, có thể kéo dài hơn ở người bị suy thận. Thuốc hầu như không chuyển hóa.

Vancomycin thải trừ chủ yếu qua thận. Ở người có chức năng thận bình thường, khoảng 75 - 90% liều dùng được thải trừ ở dạng không đổi qua nước tiểu nhờ lọc ở cầu thận, một lượng nhỏ được thải trừ qua mật. Chỉ loại bỏ được một lượng nhỏ vancomycin bằng phương pháp thẩm phân máu hay thẩm phân màng bụng. Thuốc được loại bỏ tốt hơn với lọc máu.

Chỉ định

Vancomycin là kháng sinh glycopeptid được chỉ định cho những trường hợp nhiễm khuẩn nặng đe dọa tính mạng gây bởi tụ cầu và các vi khuẩn Gram dương khác mà không thể sử dụng các kháng sinh thông thường như penicilin, cephalosporin (do bị kháng hoặc người bệnh không dung nạp được thuốc). Thuốc đặc biệt được sử dụng cho các trường hợp nhiễm khuẩn do tụ cầu kháng methicilin ở người bệnh bị áp xe não, viêm màng não, viêm phúc mạc do thẩm phân màng bụng lưu động liên tục và nhiễm khuẩn huyết.

Thuốc được sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với các kháng sinh khác như aminosid để điều trị và phòng ngừa viêm màng trong tim, dự phòng nhiễm khuẩn phẫu thuật và trong điều trị, chăm sóc tích cực cho người bệnh suy giảm miễn dịch.

Sử dụng phối hợp vancomycin với các thuốc khác trong phác đồ điều trị bệnh than hô hấp hoặc tiêu hóa. Vancomycin có thể được

phối hợp với các kháng sinh khác để mở rộng phổ hoặc tăng hiệu quả điều trị, chủ yếu với gentamicin và các aminoglycosid khác, hoặc với rifampicin.

Vancomycin dùng đường uống được sử dụng trong điều trị viêm đại tràng do *Clostridium difficile* cho những bệnh nhân bị bệnh rất nặng đe dọa tính mạng, bệnh nhân bị dị ứng hoặc không đáp ứng với metronidazol uống.

Chống chỉ định

Người có tiền sử dị ứng với thuốc.

Thận trọng

Thuốc độc với thận và thính giác, vì vậy cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận và tránh dùng cho bệnh nhân đã bị giảm thính lực từ trước. Cần giảm liều thuốc nếu nhất thiết cần dùng cho các bệnh nhân này.

Các bệnh nhân có chức năng thận ở mức giới hạn hoặc người trên 60 tuổi cần định kỳ kiểm tra chức năng thính giác và định kỳ theo dõi nồng độ vancomycin trong máu.

Tất cả các bệnh nhân dùng vancomycin đều cần được phân tích nước tiểu và kiểm tra chức năng thận thường xuyên.

Theo dõi số lượng bạch cầu của người bệnh dùng thuốc kéo dài hoặc dùng phối hợp các thuốc có gây giảm bạch cầu vì vancomycin có thể gây giảm bạch cầu trung tính có hồi phục.

Để giảm thiểu nguy cơ xảy ra các phản ứng do truyền tĩnh mạch, bao gồm hạ huyết áp và đau tim, cần pha loãng mỗi 500 mg vancomycin với ít nhất 100 ml dịch và dung dịch pha loãng phải truyền trong ít nhất 60 phút. Ngừng truyền nếu phản ứng xảy ra. Thường xuyên thay đổi vị trí truyền thuốc.

Dùng đồng thời với các thuốc gây mê làm tăng nguy cơ gặp các phản ứng do truyền tĩnh mạch (giảm huyết áp, nóng bừng, ban đỏ, mày đay hoặc ngứa).

Dùng vancomycin kéo dài có thể làm phát triển quá mức các vi khuẩn không nhạy cảm, vì vậy cần phải theo dõi cẩn thận và áp dụng biện pháp điều trị thích hợp nếu xảy ra bội nhiễm.

Viêm niêm mạc ruột làm tăng nguy cơ hấp thu thuốc dùng đường uống và tăng độc tính. Cần theo dõi những bệnh nhân có nguy cơ cao gặp độc tính, bao gồm bệnh nhân suy thận và/hoặc viêm ruột hoặc dùng đồng thời với aminoglycosid đường uống.

Vancomycin gây kích ứng mô, nên bắt buộc phải tiêm tĩnh mạch. Đau, ấn đau và hoại tử xảy ra nếu tiêm bắp hoặc tiêm ra ngoài mạch. Viêm tắc tĩnh mạch có thể xảy ra. Truyền tốc độ chậm dung dịch thuốc pha loãng (2,5 - 5 mg/ml) và thay đổi vị trí tiêm giúp hạn chế tần suất và mức độ nặng của tác dụng phụ này.

Thận trọng khi sử dụng vancomycin đường tĩnh mạch cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ do chức năng thận chưa hoàn chỉnh, có nguy cơ tăng nồng độ thuốc trong máu.

Độ an toàn và hiệu quả của vancomycin dùng đường uống chưa được xác định ở trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Kinh nghiệm lâm sàng và các dữ liệu về dùng thuốc cho người mang thai còn ít. Chưa rõ thuốc có ảnh hưởng tới khả năng sinh sản hay không.

Mới có duy nhất một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng (1991), theo dõi khả năng gây độc trên thận và thính giác cho trẻ sơ sinh của 10 bà mẹ dùng vancomycin tiêm tĩnh mạch trong lúc mang thai. Không có trường hợp nào bị mất khả năng nghe và độc với thận do vancomycin. Thuốc được tìm thấy trong máu cuống nhau. Tuy nhiên, số lượng người bệnh trong nghiên cứu này còn ít và thuốc chỉ được dùng trong 6 tháng cuối của thai kỳ nên chưa rõ vancomycin có gây hại cho thai nhi hay không. Chỉ dùng vancomycin cho phụ nữ mang thai trong trường hợp thật cần thiết, cho những người bệnh nhiễm khuẩn rất nặng.

Dược động học của vancomycin có thể bị thay đổi trong quá trình mang thai: Thể tích phân bố và độ thanh thải toàn bộ tăng lên, vì vậy có thể phải dùng liều cao hơn cho phụ nữ mang thai. Cần theo dõi nồng độ thuốc trong máu để có điều chỉnh phù hợp. Vancomycin được chỉ định dùng cho phụ nữ có thai để ngăn ngừa các bệnh do streptococcal nhóm B khởi phát sớm ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Vancomycin tiết qua sữa mẹ. Ảnh hưởng của vancomycin trên trẻ đang bú mẹ có dùng vancomycin chưa được biết rõ. Vancomycin được hấp thu rất ít qua đường uống khi ống tiêu hóa bình thường, nguyên vẹn. Do vậy, hấp thu thuốc vào hệ tuần hoàn của trẻ không đáng kể. Tuy vậy, có ba vấn đề với trẻ đang bú sữa mẹ: Gây biến đổi vi khuẩn chí đường ruột, tác dụng trực tiếp lên trẻ đang bú mẹ (ví dụ như phản ứng dị ứng hay mẫn cảm) và làm sai kết quả nuôi cấy vi khuẩn. Căn cứ vào tầm quan trọng của thuốc đối với bà mẹ để quyết định ngừng thuốc hay ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng đường uống:

Rất hay gặp, ADR >1/10

Tiêu hóa: Vị đắng trong miệng, buồn nôn, nôn, viêm miệng.

Hay gặp, 1/10 >ADR >1/100

TKTW: Ớn lạnh, sốt do thuốc.

Huyết học: Giảm bạch cầu ưa eosin.

Ít gặp, ADR <1/100 (giới hạn ở các phản ứng quan trọng hoặc đe dọa tính mạng)

Viêm thận kẽ, độc với thính giác, suy thận, ban da, giảm tiểu cầu, viêm mạch.

Dùng đường tiêm:

Rất hay gặp, ADR >1/10

Tim mạch: Hạ huyết áp đi kèm với nóng bừng.

Da: Ban đỏ ở mặt và phần trên cơ thể (hội chứng "cổ đỏ" hay "người đỏ"). Nguyên nhân một phần do giải phóng histamin và thường do truyền thuốc nhanh. Hội chứng được đặc trưng bởi tụt huyết áp đột ngột, có thể kèm theo nóng bừng và xuất hiện nhưng ban đỏ hoặc ban sần ở mặt, cổ, ngực và các chi trên. Thường tự hết sau khi ngừng truyền thuốc.

Hay gặp, 1/10 > ADR >1/100

TKTW: Ớn lạnh, sốt do thuốc

Huyết học: Giảm bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu trung tính có hồi phục

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch.

Ít gặp, ADR <1/100 (giới hạn ở các phản ứng quan trọng hoặc đe dọa tính mạng)

Ban đỏ đi kèm với giảm bạch cầu ưa eosin và các triệu chứng hệ thống (DRESS), độc với thính giác, suy thận, hội chứng Stevens-Johnson, giảm tiểu cầu, viêm mạch. Viêm đại tràng giả mạc do *C. difficile.*

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để giảm thiểu nguy cơ xảy ra hội chứng "người đỏ" cần truyền thuốc chậm trong khoảng 60 phút. Dùng thuốc kháng histamin trước khi truyền vancomycin làm giảm bớt nguy cơ của các phản ứng này. Nếu bị tụt huyết áp nặng, cần sử dụng thuốc kháng histamin, corticosteroid, truyền dịch.

Độc tính trên thính giác thường được bắt đầu bằng ù tai. Do vậy phải ngừng thuốc ngay nếu thấy dấu hiệu này.

Các trường hợp viêm đại tràng nhẹ sẽ tự hết khi ngừng thuốc. Tuy nhiên các trường hợp nặng cần truyền dịch, điện giải, bổ sung protein và có thể cần dùng kháng sinh thích hợp (ví dụ metronidazol).

Liều lượng và cách dùng

Truyền tĩnh mạch

Liều dùng được tính theo vancomycin base.

Thuốc thường được truyền tĩnh mạch gián đoạn: Thêm 10 ml nước vô khuẩn vào lọ chứa 500 mg hoặc 20 ml vào lọ chứa 1 g bột vancomycin vô khuẩn. Như vậy, sẽ được dung dịch chứa 50 mg/ml. Dung dịch chứa 500 mg (hoặc 1 g) vancomycin phải được pha loãng trong dung môi (dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%) để tạo ra dung dịch pha loãng có nồng độ thuốc không quá 5 mg/ml và được truyền tĩnh mạch chậm ít nhất trong 60 phút (liều 500 mg) hoặc 100 phút (liều 1 g).

Trường hợp cần giới hạn lượng dịch sử dụng cho người bệnh, có thể truyền dung dịch 10 mg/ml, tuy nhiên sẽ làm tăng nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn.

Có thể truyền tĩnh mạch liên tục: 1 - 2 g vancomycin được pha vào dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% vừa đủ để truyền nhỏ giọt trong 24 giờ.

Liều thông thường cho người lớn có chức năng thận bình thường: 500 mg, cứ 6 giờ một lần hoặc 1 g, cứ 12 giờ một lần. Đa số các trường hợp nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm có đáp ứng với điều trị trong vòng 48 - 72 giờ. Thời gian điều trị phụ thuộc vào loại và mức độ nhiễm khuẩn. Người bệnh viêm nội tâm mạc do tụ cầu cần phải điều trị ít nhất 3 tuần.

Trẻ em từ 1 tháng tuổi trở lên: 10 mg/kg, cứ 6 giờ một lần. Tối đa 2 g/ngày.

Trẻ sơ sinh: Liều đầu tiên 15 mg/kg, tiếp theo là 10 mg/kg, cứ 12 giờ một lần với trẻ dưới 1 tuần tuổi, hoặc tiếp theo là 10 mg/kg, cứ 8 giờ một lần cho trẻ từ 1 tuần tới 1 tháng tuổi.

Người suy giảm chức năng thận và người cao tuổi

Cần điều chỉnh liều ở người bệnh có chức năng thận suy giảm, trẻ đẻ non và người cao tuổi. Có thể áp dụng chế độ liều như sau: Dùng một liều khởi đầu 15 mg/kg, liều hàng ngày tiếp theo (tính bằng mg) gấp 15 lần tốc độ lọc cầu thận (tính bằng ml/phút), người bệnh vô niệu dùng liều 1 g mỗi 7 đến 10 ngày.

Có thể tính liều cho người bệnh dựa vào độ thanh thải creatinin theo bảng sau:

Bảng liều dùng của vancomycin cho người suy thận (theo Moellering và cộng sự)

Độ thanh thải creatinin Cl_{cr} (ml/phút)	Liều vancomycin (mg/24 giờ)
100	1545
90	1390
80	1235
70	1080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

Trong mọi trường hợp, điều chỉnh liều vancomycin căn cứ vào nồng độ thuốc trong máu là biện pháp an toàn, hiệu quả nhất. Nồng độ vancomycin trong máu 1 đến 2 giờ sau khi kết thúc truyền cần đạt 30 - 40 microgam/ml, nồng độ đáy (đo ngay trước khi dùng liều kế tiếp) cần dưới 10 microgam/ml. Để điều trị nhiễm *Staphylococcus aureus* kháng methicilin, duy trì nồng độ đáy 15 - 20 microgam/ml.

Các đường dùng khác:

Vancomycin được dùng đường uống để điều trị viêm ruột do tụ cầu và viêm đại tràng do dùng kháng sinh bao gồm cả viêm đại tràng giả mạc do phát triển quá mức *Clostridium difficile*. Liều dùng là 0,5 - 2 g mỗi ngày chia làm 3 - 4 lần, dùng 7 - 10 ngày. Liều cho trẻ em là 40 mg/kg mỗi ngày, chia làm 3 - 4 lần. Tối đa 2 g/ngày.

Trong viêm màng não hoặc các nhiễm khuẩn TKTW khác, vancomycin có thể được dùng tiêm trong vỏ hoặc trong não thất để đảm bảo đạt được nồng độ điều trị trong dịch não tủy.

Vancomycin cũng đã được dùng nhỏ mắt, tiêm dưới kết mạc hoặc vào thể thủy tinh, dùng đường hít. Thuốc có thể được thêm vào dung dịch thẩm phân để điều trị viêm phúc mạc do thẩm phân màng bụng lưu động liên tục.

Tương tác thuốc

Các thuốc gây mê dùng đồng thời với vancomycin có thể gây ban đỏ, nóng bừng giống phản ứng giải phóng histamin và phản ứng dạng phản vệ. Nếu người bệnh cần dùng cả hai loại thuốc, cần kết thúc truyền vancomycin trước khi bắt đầu khởi mê.

Các thuốc độc với thận và thính giác (dùng ngoài hoặc toàn thân) dùng đồng thời hoặc tiếp theo vancomycin, ví dụ amphotericin B, aminoglycosid, bacitracin, polymyxin B, colistin, thuốc lợi tiểu quai hay cisplatin làm tăng độc tính trên thận và thính giác, chỉ được sử dụng trong trường hợp cần thiết và phải theo dõi thật cẩn thận.

Vancomycin làm tăng tác dụng phong bế thần kinh cơ của các thuốc như suxamethonium hay vecuronium.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nang và lọ bột pha tiêm cần được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trong bao bì kín.

Dung dịch sau khi hoàn nguyên với nước cất pha tiêm có thể được giữ ổn định trong 14 ngày ở nhiệt độ phòng hoặc trong tủ lạnh.

Dung dịch vancomycin sau khi pha loãng với dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%, có thể bền vững 14 ngày nếu để ở 2 - 8 °C tủ lạnh hoặc 7 ngày nếu để ở nhiệt độ phòng.

Dung dịch vancomycin trong glucose 5% để tiêm truyền (đông lạnh) cần được bảo quản ở nhiệt độ dưới -20 °C và ổn định trong ít nhất 90 ngày. Dung dịch này cần được làm tan chảy ở nhiệt độ phòng (25 °C) hoặc trong tủ lạnh (5 °C). Sau khi tan chảy, không được làm đông lạnh trở lại. Dung dịch đã tan chảy ổn định trong 72 giờ ở nhiệt độ phòng (25 °C) và 30 ngày nếu để trong tủ lạnh (5 °C).

Tương kỵ

Dung dịch vancomycin hydroclorid có pH acid nên tương kỵ với các chế phẩm kiềm và các thuốc không bền vững ở pH thấp. Đã thấy có tương kỵ giữa vancomycin với aminophylin, aztreonam, barbiturat kể cả phenobarbiton, benzylpenicilin (đặc biệt là trong dung dịch dextrose), ceftazidim, ceftriaxon, cloramphenicol natri, dexamethason natri phosphat, dung dịch tăng thể tích huyết tương gelatin hoặc polygelin, heparin natri, idarubicin, methicilin natri, natri bicarbonat, ticarcilin và warfarin natri. Các báo cáo về tương kỵ nhiều khi không thống nhất. Nồng độ dung dịch và thành phần các dung dịch dùng pha loãng cũng ảnh hưởng đến tính tương kỵ.

Quá liều và xử trí

Dùng thuốc quá liều tăng nguy cơ gây độc của thuốc.

Xử lý khi dùng thuốc quá liều: Điều trị hỗ trợ, duy trì mức lọc cầu thận. Loại bỏ vancomycin bằng phương pháp thẩm phân ít có hiệu quả. Lọc máu qua màng và qua chất hấp phụ giúp tăng tốc độ thải trừ vancomycin.

Thông tin qui chế

Vancomycin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Arisvanco; Beevasmin; Celovan; Jekukvalco; Maxovan; Oscamicin; Tamiacin; Terena; Vagonxin; Vaklonal; Vammybivid's; Vancocef Inj; Vanco-Lyomark; Vancom; Vancorin; Vancostad; Vancotex; Vanmycos-CP; Vanzocis; Vecmid.

VASOPRESSIN (CÁC VASOPRESSIN)

Tên chung quốc tế: Vasopressins.

Mã ATC:

Vasopressin: H01BA01.

Desmopressin (Deamino-1-D-arginin-8-vasopressin): H01BA02 (xem Desmopressin).

Lypressin (Lysin-8-vasopressin): H01BA03.

Argipressin (D-arginin-8-vasopressin): H01BA06.

Loại thuốc: Hormon chống bài niệu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Vasopressin: 20 đvqt/1 ml (thuốc tiêm, nhỏ mũi).

Lypressin: Thuốc xịt mũi.

Desmopressin: Ống 4 microgam/1 ml (thuốc tiêm); dung dịch nhỏ mũi 100 microgam/ml; thuốc xịt mũi 10 microgam/xịt (60 liều xịt).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vasopressin là một hormon polypeptid do vùng các neuron của nhân trên bắt chéo thị giác và cận não thất của vùng dưới đồi tiết ra và lưu trữ ở thùy sau tuyến yên, có tác dụng trực tiếp chống lợi tiểu, nên được gọi là hormon chống bài niệu (ADH). Vai trò sinh lý chủ yếu của vasopressin là duy trì độ thẩm thấu của huyết thanh trong phạm vi bình thường. Vasopressin làm cho nước tiểu cô đặc tương đối bằng cách tăng tái hấp thu nước ở ống thận. Tại ống thận, vasopressin kích thích hoạt tính của adenylcyclase, dẫn đến tăng adenosin monophosphat (AMP) vòng. AMP vòng làm tăng tính thấm nước ở bề mặt lòng ống lượn xa và ống góp, kết quả là tăng độ thẩm thấu của nước tiểu và giảm lưu lượng nước tiểu. Tác dụng chống bài niệu của vasopressin có thể giữ lại tới 90% lượng nước lẽ ra được bài xuất qua nước tiểu. Vasopressin cũng tăng tái hấp thu urê ở ống góp, tăng tái hấp thu natri và giảm tái hấp thu kali, nhưng không gây phù.

Vasopressin có tác dụng co mạch tương đối ít ở người có huyết động bình thường, nhưng khi huyết động bị đe dọa (giảm mạnh thể tích máu, tụt huyết áp), vasopressin nội sinh trở thành một chất co mạch mạnh, được tăng tiết để ngăn chặn trụy tim mạch trong thời gian mất máu nặng và/hoặc giảm mạnh huyết áp. Vasopressin tỏ ra có hiệu quả tương tự như epinephrin ở người bị ngừng tim do rung thất hoặc do phân ly điện - cơ tim. Vasopressin đặc biệt giúp ích khi thời gian ngừng tim kéo dài vì tác dụng co mạch của vasopressin, không giống như epinephrin, không bị giảm do nhiễm toan nặng. Epinephrin tiêu thụ oxygen trong khi vasopressin làm tăng lưu lượng máu động mạch vành và cung cấp oxygen cho cơ tim. Do đó, vasopressin được dùng trong hồi sức tim mạch.

Vasopressin gây co mạch, đặc biệt ở các mao mạch và tiểu động mạch, nên làm giảm lưu lượng máu đến nội tạng, động mạch vành, đường tiêu hóa, tụy, da và cơ. Khi tiêm vào động mạch tạng hoặc động mạch mạc treo ruột trên, vasopressin làm co các động mạch dạ dày - tá tràng, dạ dày trái, mạc treo ruột trên và lách; tuy nhiên, các động mạch không co lại, mà lại tăng lưu lượng máu đến gan.

Ở đường ruột, vasopressin làm tăng nhu động ruột, đặc biệt đại tràng. Vasopressin cũng làm tăng áp lực ở cơ thắt ở đường tiêu hóa và làm giảm bài tiết dịch dạ dày nhưng không có tác dụng đến nồng độ acid dạ dày. Thuốc cũng gây co cơ trơn túi mật và bàng quang.

Khi dùng liều cao, vasopressin có thể kích thích tử cung co bóp.

Ngoài ra, vasopressin còn gây ra giải phóng corticotropin hormon tăng trưởng, hormon kích nang noãn và một số yếu tố đông máu.

Có nhiều loại vasopressin: Loại tác dụng qua trung gian thụ thể V_1 gây co cơ trơn đường tiêu hóa và mạch máu như argipressin hoặc lypressin và loại tác dụng qua trung gian V_2 như desmopressin gây giữ nước và giải phóng một số yếu tố đông máu.

Dược động học

Vasopressin bị trypsin phá hủy ở đường tiêu hóa, do đó phải tiêm hoặc nhỏ mũi. Hấp thu vasopressin qua niêm mạc mũi tương đối kém. Sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp dung dịch vasopressin trong nước, thời gian tác dụng chống bài niệu thay đổi, nhưng thường duy trì được 2 - 8 giờ. Tính đẳng trương của nước tiểu vẫn duy trì được khi nồng độ vasopressin trong huyết tương khoảng 1 phần triệu đvqt trong 1 ml, trái lại nồng độ vasopressin trong huyết tương từ 4,5 đến 6 phần triệu đvqt trong 1 ml sẽ làm cô đặc nước tiểu ở mức tối đa.

Vasopressin được phân bố khắp dịch ngoài tế bào, chưa có bằng chứng về sự liên kết với protein huyết tương. Phần lớn vasopressin bị phá hủy nhanh ở gan và thận. Vasopressin có nửa đời trong huyết tương khoảng 10 - 20 phút. Khoảng 5% liều vasopressin tiêm dưới da thải qua nước tiểu sau 4 giờ dưới dạng không biến đổi; sau khi tiêm tĩnh mạch, 5 - 15% tổng liều vasopressin thấy ở nước tiểu.

Chỉ định

Đái tháo nhạt do thùy sau tuyến yên hoặc do chấn thương sọ não, hoặc sau phẫu thuật thần kinh để phòng và kiểm soát đái nhiều, uống nhiều, tình trạng mất nước.

Hồi sức tim mạch trong ngừng tim do rung thất, nhịp nhanh thất không mạch, vô tâm thu hoặc phân ly điện - cơ tim.

Dùng để chẩn đoán (test kích thích tuyến yên để giải phóng hormon tăng trưởng và corticotropin). Xuất huyết đường tiêu hóa: Thuốc bổ trợ trong điều trị tạm thời xuất huyết ồ ạt, cấp tính do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản, loét dạ dày tá tràng, để làm giảm áp lực tĩnh mạch cửa và tăng đông máu và cầm máu, nhưng không loại bỏ được các biện pháp khác (như truyền máu, ép thực quản, liệu pháp làm xơ cứng, hoặc phẫu thuật cấp cứu).

Sốc do giãn mạch (trong sốc nhiễm khuẩn) khi các thuốc adrenergic thông thường không tác dụng. Bệnh hemophilia A, bệnh von Willebrand typ I thể nhẹ tới trung bình.

Chống chỉ định

Chứng uống nhiều do tâm thần hoặc do thói quen, suy tim mất bù và các trường hợp khác cần dùng thuốc lợi niệu. Nhồi máu cơ tim hoặc đau thắt ngực mới xảy ra. Viêm thận mạn kèm tăng urê - huyết.

Thận trọng

Phải dùng thận trọng desmopressin và lypressin khi điều trị cho trẻ nhỏ hoặc người cao tuổi (vì đặc biệt nhạy cảm với tác dụng của vasopressin), người bệnh rối loạn cân bằng nước và điện giải và người bệnh có nguy cơ tăng áp suất nội sọ hoặc tăng huyết áp. Nên tránh dùng vasopressin hoặc phải dùng rất thận trọng, với liều nhỏ, cho người bị bệnh về mạch máu, đặc biệt bệnh mạch vành.

Thời kỳ mang thai

Vasopressin làm giảm tưới máu tử cung. Vì số người mang thai dùng thuốc còn ít, do đó kinh nghiệm lâm sàng về mặt an toàn trong khi mang thai còn hạn chế. Những nghiên cứu thực nghiệm trên động vật không thấy xảy ra sinh quái thai. Do kinh nghiệm lâm sàng còn ít, thuốc chỉ được dùng cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Hiện còn chưa có tài liệu khoa học về mức độ tiết vasopressin vào sữa mẹ. Tuy nhiên không chắc thuốc có thể được hấp thu nguyên vẹn qua đường tiêu hóa của trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Đau bụng, buồn nôn, ợ hơi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, mệt mỏi, co cứng cơ. Tiêu hóa: Nôn, ỉa chảy. Ở phụ nữ có thể gây co cơ tử cung.

Điều trị thuốc mà không hạn chế uống nước có thể dẫn đến ứ nước trong cơ thể, gây quá tải cho hệ tim mạch.

Trong điều trị xuất huyết do giãn tĩnh mạch thực quản, tác dụng gây co mạch toàn thân có thể gây ra tác hại như nhồi máu cơ tim, loạn nhịp tim, thiếu máu cục bộ ở mạc treo ruột, ở chi và tai biến mạch máu não.

Khi dùng thuốc dạng xịt (niêm mạc mũi) có thể gây sung huyết, kích thích và loét niêm mạc mũi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể xử trí tác dụng chống bài niệu gây ra ứ nước và mất cân bằng natri bằng cách hạn chế uống nước và tạm thời ngừng dùng vasopressin. Ở những trường hợp nặng, có thể phải dùng thuốc lợi niệu thẩm thấu. Dùng liều cao, phải theo dõi các tai biến về tim mạch, theo dõi đái tháo đường khi truyền vasopressin. Ở người có bệnh động mạch vành, ngay cả với liều thấp, cũng có thể gây cơn đau ngực. Nếu xảy ra, dùng amyl nitrit hoặc nitroglycerin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vasopressin có thể tiêm bắp, tiêm dưới da, hoặc bôi tại chỗ (thuốc xịt mũi). Thuốc cũng có thể tiêm tĩnh mạch, vào trong tủy xương (trong hồi sức cấp cứu tim mạch), truyền tĩnh mạch hoặc động mạch (động mạch mạc treo ruột trên) trong xuất huyết đường tiêu hóa (giãn tĩnh mạch thực quản).

Liều lượng:

Điều trị đái tháo nhạt do thùy sau tuyến yên: Vasopressin: Liều thông thường ở người lớn, tiêm bắp hoặc dưới da: 5 - 10 đvqt/lần, 2 - 4 lần/ngày, nếu cần, liều dao động từ 5 - 60 đvqt/ngày. Trẻ em: Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da 2,5 - 10 đvqt/lần, 2 - 4 lần/ngày. Có thể dùng vasopressin qua đường mũi.

Liều giảm dần, cách nhau 24 giờ, để bài niệu nhẹ và tránh ngộ độc nước.

Desmopressin thường là thuốc được lựa chọn để điều trị đái tháo nhạt trung tâm (xem desmopressin). Cũng có thể dùng lypressin xịt mũi, nhưng thời gian tác dụng ngắn (4 - 6 giờ) nên không thuận lợi bằng desmopressin. 8-arginin vasopressin ít được dùng để điều trị lâu dài vì tác dụng ngắn và có nhiều tai biến phụ hơn.

Hồi sức tim mạch:

Người lớn liều khuyến cáo, vasopressin 1 liều duy nhất 40 đvqt tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm trong tủy xương.

Theo kinh nghiệm nhiều nước Châu Âu, thường cần thiết phải dùng 2 liều vasopressin, bổ sung thêm 1 liều adrenalin: Đầu tiên, cho vasopressin 1 liều 40 đvqt; 30 phút sau nếu tuần hoàn chưa tự phát trở lại, cho thêm liều thứ 2 vasopressin 40 đvqt. Nếu tuần hoàn tự phát vẫn chưa hồi phục sau liều vasopressin thứ 2, tiêm tĩnh mạch adrenalin (epinephrin) 1 mg.

Dùng để chẩn đoán:

Test kích thích giải phóng hormon tăng trưởng và corticotropin: Tiêm bắp 10 đvqt cho người lớn và 0,3 đvqt/kg cho trẻ em. Lấy máu để làm xét nghiệm 2 hormon đó;

Test thăm dò chức năng thận (chẩn đoán phân biệt đái tháo nhạt trung tâm hay do thận): Người bệnh đi tiểu hết lúc bắt đầu tiêm desmopressin và hạn chế uống tới 500 ml từ 1 giờ trước cho tới 8 giờ sau khi tiêm bắp hoặc tiêm dưới da desmopressin. Người lớn và trẻ em: 2 microgam; trẻ bú mẹ 400 nanogam (hạn chế 50% dịch đưa vào cơ thể ở 2 bữa ăn sau).

Sau 1 liều tiêm bắp 2 microgam hoặc xịt vào mũi 20 microgam; kèm theo hạn chế đưa dịch vào cơ thể, nếu thận phục hồi được khả năng cô đặc nước tiểu thì đái tháo nhạt là do thùy sau tuyến yên.

Xuất huyết đường tiêu hóa:

Để tiêm truyền tĩnh mạch hoặc trong động mạch, vasopressin thường pha loãng với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5% để có nồng độ 0,1 - 1 đvqt/ml. Liều lượng vasopessin cho theo kinh nghiệm và phụ thuộc từng người bệnh, phải dùng liều thấp nhất có hiệu quả vì nhiều tai biến phụ. Liều bắt đầu thường là truyền với tốc độ 0,2 - 0,4 đvqt/phút và tăng dần tới 0,9 đvqt/phút nếu cần. Tiêm truyền trong động mạch đòi hỏi chuyên khoa cao. Sau 24 giờ, tốc độ truyền phải giảm dần tùy theo đáp ứng của người bệnh. Vasopressin đã từng được dùng trong 3 ngày tới 2 tuần.

Sốc do giãn mạch (sốc nhiễm khuẩn):

Chưa xác định được liều tối ưu. Truyền tĩnh mạch liên tục 0,02 - 0,1 đvqt/phút.

Bệnh hemophilia, bệnh von Willebrand typ I thể nhẹ tới trung bình: Xem Desmopressin.

Tương tác thuốc

Các thuốc gây giải phóng hormon chống bài niệu như thuốc chống trầm cảm ba vòng, clorpromazin và carbamazepin, khi phối hợp với vasopressin, sẽ làm tăng tác dụng chống bài niệu, gây nguy cơ ứ nước trong cơ thể và làm tăng gánh nặng thêm cho hệ tim mạch, có thể gây ra tác dụng có hại cho người bệnh bị suy tim, đau thắt ngực và các bệnh tim mạch khác.

Độ ổn định và bảo quản

Không được để đông lạnh thuốc tiêm vasopressin; cần bảo quản ở 2 - 8 ºC, nhưng cũng có thể ở 15 - 30 ºC.

Quá liều và xử trí

Nếu xảy ra ngộ độc do ứ nước, không được dùng thêm các dịch. Trong trường hợp nặng, có thể dùng một lượng nhỏ dung dịch natri clorid ưu trương. Trường hợp phù não, truyền urê và manitol có thể có ích. Nếu người bệnh bị đau thắt ngực, cho ngửi amyl nitrit hoặc đặt dưới lưỡi glyceryl trinitrat.

Thông tin qui chế

Vasopressin, desmopresin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

VECURONIUM

Tên chung quốc tế: Vecuronium.

Mã ATC: M03AC03.

Loại thuốc: Thuốc giãn cơ; thuốc phong bế thần kinh - cơ không khử cực.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ống tiêm 4 mg bột dạng muối bromid kèm ống dung môi 1 ml để pha tiêm.

Lọ bột pha tiêm 10 mg, 20 mg dạng muối bromid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vecuronium bromid là thuốc phong bế thần kinh - cơ không khử cực, có cấu trúc aminosteroid, thời gian tác dụng trung bình. Thuốc gắn với thụ thể cholinergic ở màng sau sinap, do đó thuốc phong bế cạnh tranh tác dụng dẫn truyền của acetylcholin ở bản vận động của cơ vân. Các chất ức chế cholinesterase như neostigmin,

pyridostigmin, edrophonium làm tăng acetylcholin do đó khử tác dụng phong bế thần kinh - cơ của thuốc.

Tác dụng giãn cơ của vecuronium bromid mạnh hơn so với chất đồng đẳng pancuronium khoảng 1/3 lần, nhưng thời gian tác dụng của vecuronium bromid lại ngắn hơn khi dùng cùng liều tương đương. Sau khi tiêm tĩnh mạch với liều làm giãn cơ hoàn toàn (0,08 - 0,10 mg/kg) trong vòng 1,5 - 2 phút, hệ cơ vân nói chung đều giãn với mức độ hoàn hảo, tạo điều kiện thuận lợi cho việc đặt ống nội khí quản hoặc cho bất kỳ một loại phẫu thuật nào. Thời gian tác dụng của thuốc kéo dài 20 - 30 phút.

Vecuronium bromid không có tác dụng phong bế hạch, ngăn cản hiện tượng khử cực ở các bản vận động, thuốc không làm liệt đối giao cảm và không làm giải phóng histamin, nên thuốc không gây ADR đối với hệ tim mạch và hô hấp.

Vecuronium bromid không tích lũy trong cơ thể, do đó có thể cho nhiều liều duy trì nối tiếp nhau với những khoảng cách tương đối đều nhau.

Dược động học

Sau khi tiêm tĩnh mạch, vecuronium bromid bắt đầu có tác dụng trong vòng 1 - 3 phút và thời gian tác dụng của thuốc (phụ thuộc vào liều) trong khoảng 30 - 40 phút. Sau khi tiêm, vecuronium bromid phân bố nhanh trong cơ thể, thể tích phân bố khoảng 300 - 400 ml/kg. Nửa đời phân bố sau khi dùng một liều tiêm tĩnh mạch đơn độc khoảng 4 phút. Trong huyết tương, 60 - 80% thuốc liên kết với protein. Thuốc được chuyển hóa một phần ở gan, các chất chuyển hóa cũng có một ít hoạt tính phong bế thần kinh - cơ. Chất chuyển hóa hoạt tính của thuốc là 3-desacetyl vecuronium (1/2 hoạt tính của vecuronium bromid). 25 - 50% vecuronium bài tiết qua mật trong vòng 42 giờ dưới dạng nguyên thể và chất chuyển hóa. Thuốc thải trừ qua thận tương đối thấp, thuốc thải trừ chủ yếu qua phân (40 - 75%), sau 24 giờ lượng vecuronium bromid phát hiện được trong nước tiểu dao động từ 3 - 35%, 10% thải trừ dưới dạng chất chuyển hóa. Nửa đời thải trừ của thuốc vào khoảng 65 - 75 phút ở người bệnh phẫu thuật khỏe mạnh và người suy thận đang chịu phẫu thuật mảnh ghép, vào khoảng 35 - 40 phút ở người mang thai vào thời kỳ cuối.

Chỉ định

Vecuronium bromid chủ yếu dùng để gây giãn cơ trong phẫu thuật và để tăng độ giãn nở của lồng ngực trong hô hấp hỗ trợ hoặc hô hấp điều khiển sau khi đã tiến hành gây mê. Thuốc còn dùng để tạo thuận lợi cho việc đặt ống nội khí quản.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với thuốc hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Cần hỗ trợ thông khí trong thời gian phong bế thần kinh - cơ.

Vecuronium không có tác dụng giảm đau hoặc gây an thần nên khi dùng thuốc phải kèm theo gây tê thích hợp hoặc an thần.

Ở người bệnh nhược cơ nặng hoặc có hội chứng nhược cơ (Eaton-Lambert), dùng vecuronium bromid liều thấp đã có thể gây nên những hiệu ứng sâu sắc, do đó phải rất thận trọng khi dùng vecuronium bromid và phải dùng liều rất thấp với những người bệnh trên, dùng liều thử thấp (0,005 - 0,02 mg/kg) có thể giúp ích theo dõi đáp ứng khi dùng các thuốc giãn cơ trên những người bệnh này.

Khi có bệnh thần kinh - cơ, bệnh béo phì nặng hoặc sau khi bị bệnh bại liệt, thì dùng thuốc phải thận trọng. Người bệnh có bệnh gan mật khi dùng vecuronium phải giảm liều. Người bệnh suy giảm nhẹ chức năng thận vẫn dùng được vecuronium bromid. Tuy nhiên nếu suy thận nặng thì tốt nhất là dùng loại giãn cơ khác.

Khi phẫu thuật hạ thân nhiệt, tác dụng phong bế thần kinh - cơcủa vecuronium bromid thường kéo dài. Các trường hợp hạ natri huyết nặng, hạ kali huyết nặng, hạ calci huyết nặng, tăng magnesi huyết, giảm protein huyết, mất nước, toan huyết, hội chứng nhược cơ, tăng carbon dioxyd huyết, suy mòn cơ thể, bệnh thần kinh - cơ đều làm tăng tác dụng gây giãn cơ của vecuronium bromid.

Các trường hợp nhiễm kiềm, tăng calci huyết, thương tổn hủy myelin, các bệnh thần kinh ngoại vi, cắt dây thần kinh, bất động, nhiễm khuẩn và chấn thương cơ đều có tác dụng đối kháng phong bế thần kinh - cơ, nên khi dùng thuốc cần phải tăng liều.

Các trường hợp có liên quan đến thời gian tuần hoàn chậm trong bệnh tim mạch, tuổi già, tình trạng phù nề đều có thể trì hoãn thời gian bắt đầu tác dụng của thuốc.

Ở người bệnh cần sử dụng thuốc dài ngày, bắt buộc phải khuyến cáo dùng máy kích thích thần kinh ngoại vi để theo dõi tác dụng của thuốc.

Tránh dùng thêm liều vecuronium hoặc thêm bất cứ chất phong bế nào khác, trừ khi đáp ứng kích thích thần kinh cho thấy chưa đủ phong bế thần kinh cơ.

Sốt cao ác tính: Chưa biết vecuronium có khả năng gây sốt cao hay không, song hiện tượng sốt cao ác tính được ghi nhận là có thể xảy ra ngay cả khi không có yếu tố thúc đẩy, nên các thầy thuốc phải cảnh giác về khả năng này và chuẩn bị xử lý ở bất cứ người bệnh nào đang được gây mê.

Thời kỳ mang thai

Cho đến nay chưa biết rõ là dùng vecuronium bromid cho phụ nữ mang thai có thể gây tác hại cho thai nhi hoặc ảnh hưởng đến khả năng sinh đẻ của người mẹ hay không. Chỉ được sử dụng vecuronium bromid cho phụ nữ mang thai khi bác sĩ điều trị đã cân nhắc chắc chắn lợi ích lớn hơn nguy cơ.

Đối với phẫu thuật mổ lấy thai, kết quả nghiên cứu cho thấy dùng vecuronium bromid trong phẫu thuật này là an toàn.

Người bệnh đang dùng magnesi sulfat để điều trị nhiễm độc thai nghén, nếu sử dụng vecuronium bromid thì sự phục hồi chức năng cơ do phong bế thần kinh - cơ sẽ kém và chậm vì muối magnesi tăng cường phong bế thần kinh - cơ. Các trường hợp này phải giảm liều vecuronium bromid.

Thời kỳ cho con bú

Do chưa biết rõ vecuronium bromid có phân bố trong sữa hay không nên khi dùng cho phụ nữ đang thời kỳ cho con bú cần thận trọng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR do vecuronium bromid gây nên thường ít gặp và nhẹ, nói chung cũng chỉ là những biểu hiện tác dụng dược lý thông thường của các thuốc gây giãn cơ không khử cực, bao gồm yếu hoặc liệt cơ, suy hô hấp, hoặc ngừng thở. Các đơn vị hồi sức tăng cường khi dùng vecuronium bromid dài ngày để hỗ trợ thông khí cơ học đã báo cáo có xảy ra liệt cơ, yếu cơ kéo dài và cả teo cơ.

Các phản ứng phản vệ đối với các thuốc phong bế thần kinh cơ, nói chung đã được nói tới, nhưng đối với vecuronium bromid thì rất hiếm gặp.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Cơ xương: Hội chứng bệnh cơ liệt tứ chi (dùng dài ngày), viêm cơ cốt hóa, yếu cơ, kéo dài phong bế thần kinh - cơ.

Tim mạch: Nhịp tim chậm, sốc.

Phản ứng quá mẫn: Co thắt phế quản, phù nề, đỏ bừng, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, ban, ban đỏ, mày đay, ngứa.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Hô hấp: Suy hô hấp, ngừng thở.

Da: Phản ứng cục bộ ở vị trí tiêm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Vecuronium bromid có thể gây rối loạn nặng chức năng hô hấp và gây liệt hô hấp, cho nên dùng thuốc phải thận trọng, phải có các thầy thuốc lâm sàng, có kinh nghiệm trong việc sử dụng các thuốc phong bế thần kinh - cơ và trong việc duy trì thông khí và hô hấp hỗ trợ, điều chỉnh liều lượng chính xác. Khi sử dụng vecuronium bromid phải chuẩn bị sẵn sàng phương tiện và nhân lực cần thiết cho việc đặt ống nội khí quản, sử dụng oxygen và hô hấp hỗ trợ hoặc hô hấp điều khiển.

Trong khi dùng thuốc nên có một máy kích thích thần kinh ngoại vi để theo dõi giãn cơ.

Phải theo dõi và điều chỉnh ngay các rối loạn nặng về điện giải, pH máu, thể tích tuần hoàn, trong quá trình sử dụng thuốc, để tránh sự gia tăng tác dụng phong bế thần kinh - cơ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vecuronium bromid chỉ được tiêm tĩnh mạch, không được tiêm bắp. Liều lượng dùng tùy theo từng người bệnh.

Vecuronium bromid 4 mg: Trước khi sử dụng, cho thêm 1 ml nước cất tiêm, để pha thành dung dịch đẳng trương có pH 4 với hàm lượng 4 mg vecuronium bromid/ml.

Vecuronium bromid 10 mg: Trước khi sử dụng, cho thêm 5 ml nước cất tiêm vào lọ, để pha thành dung dịch đẳng trương có pH 4 với hàm lượng 2 mg vecuronium bromid/ml. Không được trộn vecuronium bromid với các thuốc khác trong cùng một bơm tiêm hoặc với các dịch tiêm truyền tĩnh mạch khác, trừ những dịch truyền đã được biết là tương hợp với vecuronium bromid (xem phần sau).

Liều lượng:

Liều vecuronium bromid dùng cho đặt ống nội khí quản và các phẫu thuật tiếp theo như sau:

Liều dùng cho đặt ống nội khí quản: Liều khởi đầu thường dùng là 0,08 - 0,10 mg/kg, tiêm tĩnh mạch. Sau liều khởi đầu khoảng 2,5 - 3 phút có thể thực hiện đặt ống nội khí quản trên phần lớn người bệnh và đạt mức phong bế thần kinh - cơ tối đa trong vòng 3 - 5 phút. Thời gian tác dụng của thuốc kéo dài 25 - 30 phút. Nếu dùng sucinylcholin để tiến hành đặt ống nội khí quản, phải giảm liều khởi đầu của vecuronium bromid xuống 0,04 - 0,06 mg/kg với gây mê hít hoặc 0,05 - 0,06 với gây mê phối hợp.

Liều duy trì: Trong những phẫu thuật kéo dài liều duy trì nên từ 0,01 - 0,015 mg/kg. Sau liều khởi đầu khoảng 25 - 40 phút tiêm liều duy trì thứ nhất và sau đó nếu cần thiết có thể tiêm tiếp các liều duy trì tiếp theo với các khoảng cách đều đặn từ 12 - 15 phút.

Liều tiêm truyền liên tục: Sau liều đặt ống nội khí quản (0,08 - 0,10 mg/kg) khoảng 20 - 40 phút, có thể tiến hành tiêm truyền liên tục với liều lượng 1 microgam/kg/phút. Chỉ bắt đầu tiêm truyền vecuronium bromid sau khi xuất hiện dấu hiệu ban đầu phục hồi co cơ sau liều đã tiêm. Sau đó cần điều chỉnh tốc độ tiêm truyền để duy trì 90% phong bế thần kinh - cơ; tốc độ tiêm truyền 0,8 - 1,2 microgam/kg/phút thường là đủ để duy trì phong bế thần kinh - cơ liên tục trên phần lớn người bệnh.

Liều dùng cho trẻ em

Trẻ em từ 10 - 17 tuổi: Liều dùng xấp xỉ như người lớn (theo mg/kg thể trọng) và cách xử trí cũng tương tự; có thể cần liều bổ sung mau thời gian hơn so với người lớn.

Trẻ em từ 1- 10 tuổi: Liều lượng dùng tùy theo từng trường hợp, có thể cần liều khởi đầu hơi cao hơn và liều bổ sung cũng hơi mau thời gian hơn so với người lớn (tính theo mg/kg thể trọng).

Trẻ nhỏ > 7 tuần tuổi đến dưới 1 tuổi: Hơi nhạy cảm với vecuronium (trên cơ sở mg/kg thể trọng) hơn so với người lớn và cần thời gian dài hơn khoảng 1,5 lần để hồi phục khỏi phong bế thần kinh - cơ. Mặc dù những trẻ này có thể cũng dùng những liều tương tự như của người lớn (tính theo mg/kg thể trọng), nhưng có thể chỉ cần những liều duy trì thưa thời gian hơn.

Chưa xác định được an toàn và hiệu lực của vecuronium bromid ở trẻ em dưới 7 tuần tuổi. Không nên dùng thuốc này cho trẻ sơ sinh.

Không có đủ tư liệu về tiêm truyền liên tục vecuronium ở trẻ em, vì vậy không thể khuyến cáo về liều dùng.

Điều chỉnh liều:

Gây mê ổn định đồng thời với thuốc gây mê hít: Với thuốc gây mê hít enfluran hoặc isofluran, giảm liều khởi đầu khoảng 15% (0,06 - 0,085 mg/kg), giảm 25 - 60% tốc độ liều tiêm truyền, sau liều khởi đầu 45 - 60 phút.

Sau đặt ống nội khí quản bằng succinylcholin: Giảm liều khởi đầu đến 0,04 - 0,06 mg/kg với thuốc gây mê hít, 0,05 - 0,06 mg/kg với thuốc gây mê phối hợp.

Người cao tuổi: Khuyến cáo giảm liều.

Nhược cơ nặng: Liều thấp có thể có tác dụng mạnh, khuyến cáo giảm liều và theo dõi chặt chẽ đáp ứng.

Bệnh béo phì: Cho liều trên cơ sở thể trọng lý tưởng.

Suy thận: Nếu người bệnh bị thiểu năng thận (anephric) không thể chuẩn bị cho phẫu thuật không chọn lọc, cần xem xét đến việc dùng liều khởi đầu thấp hơn.

Tương tác thuốc

Một số thuốc có thể tương tác với vecuronium bromid. Tác dụng phong bế thần kinh - cơ của vecuronium bromid được tăng cường nhẹ bởi các thuốc gây mê đường hô hấp. Nếu đã dùng các thuốc gây mê enfluran, isofluran hoặc halothan được hơn 5 phút rồi mới dùng vecuronium liều đầu thì có thể giảm liều dùng của vecuronium khoảng 15%.

Dùng liều cao một số kháng sinh (aminoglycosid, tetracyclin, bacitracin, polymyxin B, colistin, natri colistimethat) có thể làm tăng tác dụng phong bế thần kinh - cơ.

Dùng succinylcholin trước có thể làm tăng tác dụng phong bế thần kinh - cơ.

Dùng thuốc hít gây mê bay hơi (enfluran, isofluran, halothan) làm tăng phong bế thần kinh - cơ.

Dùng đồng thời với các chất phong bế thần kinh - cơ không khử cực khác có thể có tác dụng hiệp lực.

Dùng đồng thời với thuốc tiêm magnesi làm tăng tác dụng phong bế thần kinh - cơ, với thuốc tiêm quinidin có thể gây tái phát liệt trong thời gian hồi phục khỏi phong bế thần kinh - cơ.

Sử dụng sucinylcholin trước khi dùng vecuronium có thể làm tăng tác dụng phong bế thần kinh - cơ và thời gian tác dụng của vecuronium. Nếu dùng sucinylcholin trước khi dùng vecuronium thì phải đợi cho người bệnh ra khỏi tình trạng phong bế thần kinh - cơ do sucinylcholin gây nên mới được cho tiếp vecuronium.

Những thuốc sau đây đã được chứng minh là có ảnh hưởng đến mức độ và thời gian tác dụng của các thuốc phong bế thần kinh cơ không khử cực:

Thuốc tăng tác dụng/độc tính: Các thuốc gây mê như halothan, enfluran, isofluran, cyclopropan, thiopenton, fentanyl, methohexital, gama-hydroxybutyrat, etomidat, các thuốc giãn cơ không khử cực khác, suxamethonium đã được dùng trước vecuronium, các aminoglycosid và các kháng sinh loại polypeptid, thuốc lợi tiểu, các thuốc chẹn hệ adrenergic, thiamin, các chất ức chế MAO, quinidin, protamin, phenytoin, imidazol, metronidazol, clindamycin hydroclorid, furosemid, fosphenytoin, lincomycin, thuốc tiêm magnesi, nitrous oxid, nicardipin, piperacillin, procainamid, sevofluran, verapamil.

Thuốc giảm tác dụng: Azathioprin, calci clorid, kali clorid, natri clorid, corticosteroid, pyridostigmin, neostigmin, noradrenalin,

theophylin, carbamazepin, betamethason, furosemid, dexamethason, hydrocortison, methylprednisolon, prednisolon, prednison, fosphenytoin, phenytoin, triamcinolon acetonid.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Tránh ánh sáng.

Khi thuốc đã được pha với nước cất tiêm hoặc với các dung dịch tiêm tĩnh mạch tương hợp khác, bảo quản trong tủ lạnh (2 - 8 °C), ổn định trong vòng 24 giờ. Chỉ dùng thuốc một lần. Bỏ phần thuốc chưa dùng đến nếu còn.

Tương kỵ

Không được trộn chung các dung dịch kiềm như thuốc tiêm barbiturat trong cùng bơm tiêm hoặc tiêm đồng thời qua cùng kim tiêm tĩnh mạch với vecuronium.

Vecuronium bromid tương hợp với: Dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch glucose 5%, nước cất tiêm tiệt khuẩn, dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,9%, Ringer lactat.

Quá liều và xử trí

Dùng quá liều vecuronium bromid sẽ gây ra những triệu chứng chủ yếu là những biểu hiện thái quá của các tác dụng dược lý thông thường của thuốc. Dùng thuốc quá liều thì thời gian phong bế thần kinh - cơ kéo dài hơn so với khi sử dụng những liều thường dùng, ngoài ra có thể xuất hiện yếu cơ, giảm dự trữ hô hấp, ngừng thở trong quá trình phẫu thuật và gây mê.

Cần sử dụng một máy kích thích thần kinh ngoại vi để theo dõi sự hồi phục của cơ sau phong bế và để phân biệt sự phong bế thần kinh - cơ kéo dài với các nguyên nhân khác gây nên giảm dự trữ hô hấp.

Khi dùng thuốc quá liều, cần xử trí bằng điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Duy trì thông khí và thực hiện hô hấp hỗ trợ hoặc hô hấp điều khiển khi cần. Phải lưu ý rằng các thuốc khác sử dụng trong quá trình phẫu thuật cũng có thể chịu trách nhiệm hoàn toàn hoặc một phần vào việc gây nên ức chế hô hấp. Phải điều trị hỗ trợ về tim mạch, khi có chỉ định. Người bệnh cần được đặt theo tư thế thích hợp, tiến hành truyền dịch tĩnh mạch và dùng các thuốc tăng huyết áp khi cần thiết.

Có thể dùng các thuốc ức chế cholinesterase, như neostigmin, pyridostigmin hoặc edrophonium để khử tác dụng phong bế thần kinh - cơ do vecuronium bromid gây ra.

Thông tin qui chế

Vecuronium bromid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Norcuron; Survec.

VENLAFAXIN

Tên chung quốc tế: Venlafaxine.

Mã ATC: N06AX16.

Loại thuốc: Chống trầm cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25 mg, 37,5 mg; 50 mg; 75 mg và 100 mg.

Viên nang giải phóng kéo dài: 37,5 mg; 75 mg và 150 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Venlafaxin là một thuốc chống trầm cảm dẫn xuất từ phenylethylamin thuộc loại ức chế tái hấp thu serotonin và noradrenalin. Cơ chế tác dụng chính xác của thuốc chưa được đánh giá một cách đầy đủ nhưng venlafaxin và chất chuyển hóa có hoạt tính là O-desmethylvenlafaxin có khả năng ức chế tái hấp thu serotonin mạnh và yếu hơn một chút đối với noradrenalin, thuốc ít ức chế tái hấp thu dopamin. Venlafaxin ức chế tái hấp thu setoronin không mạnh bằng các thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu setoronin. Thuốc không có ái lực đặc hiệu trên thụ thể histamin, muscarin và adrenalin-alpha hoặc beta. Venlafaxin không ức chế MAO. Venlafaxin không có tác dụng gây ngủ và kháng muscarin của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Dược động học

Venlafaxin hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa, thức ăn làm chậm hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. Sau khi uống, thuốc bị chuyển hóa bước một ở gan qua trung gian CYP 2D6 và CYP 3A4 chủ yếu tạo thành O-desmethylvenlafaxin (ODV) còn hoạt tính. Các chất chuyển hóa khác bao gồm: N-desmethylvenlafaxin và N, O-didesmethylvenlafaxin. Nồng độ đỉnh của venlafaxin và chất chuyển hóa O-desmethylvenlafaxin trong huyết tương đạt được sau khi dùng thuốc theo thứ tự là 2 giờ và 4 giờ.

Venlafaxin giải phóng từ viên nang giải phóng kéo dài phụ thuộc vào màng bao, không phụ thuộc vào pH. Tuy tốc độ hấp thu chậm hơn và nồng độ tối đa venlafaxin thấp hơn, nhưng mức độ hấp thu tương tự như viên thông thường.

Venlafaxin và chất chuyển hóa O-desmethylvenlafaxin liên kết với protein huyết tương thấp (theo thứ tự là 27% và 30%). Nửa đời thải trừ tương ứng là 5 giờ và 11 giờ. Ở người xơ gan, venlafaxin thanh thải ở gan giảm khoảng 50% và của ODV giảm khoảng 30%. Venlafaxin thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng đã chuyển hóa, chỉ 2% thải trừ qua phân. Ở người xơ gan, nửa đời đào thải tăng khoảng 30% đối với venlafaxin và khoảng 60% đối với ODV. Ở người suy thận, nửa đời đào thải tăng khoảng 50% đối với venlafaxin, khoảng 40% đối với ODV. Ở người làm thẩm phân, nửa đời đào thải venlafaxin tăng gấp 1,5 lần so với người bệnh có chức năng thận bình thường. Venlafaxin phân bố vào sữa mẹ.

Chỉ định

Bệnh trầm cảm.

Bệnh lo âu toàn thể, bệnh lo sợ tiếp xúc xã hội.

Các bệnh lo âu khác: Bệnh ám ảnh - xung lực, chứng hoảng sợ, stress sau chấn thương.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Các trường hợp có nguy cơ cao về loạn nhịp tim, tăng huyết áp không kiểm soát được.

Dùng đồng thời với IMAO. Phụ nữ mang thai.

Trẻ em dưới 18 tuổi.

Thận trọng

Thận trọng khi sử dụng venlafaxin cho người bệnh suy gan, suy thận vừa và nặng. Cần phải giảm liều dùng.

Thận trọng với người bệnh bị bệnh tim như: Mới bị nhồi máu cơ tim hoặc bệnh tim không ổn định hoặc những trường hợp bệnh có thể nặng lên do tăng nhịp tim. Do nguy cơ tăng huyết áp phụ thuộc liều dùng nên cần phải theo dõi huyết áp trong quá trình điều trị khi dùng liều quá 200 mg/ngày. Định lượng nồng độ cholesterol huyết nếu bệnh nhân dùng thuốc trong thời gian dài.

Thận trọng với người bệnh có tiền sử động kinh, người bệnh tăng áp lực nội nhãn hoặc glôcôm góc đóng, người bệnh có hưng cảm hoặc bệnh nhân rối loạn xuất huyết.

Bệnh nhân bị phát ban, mày đay hoặc dị ứng phải đến thầy thuốc khám để có hướng xử trí.

Vì người bệnh trầm cảm có nguy cơ tự sát cao nên cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị, nhất là trong giai đoạn đầu điều trị cho tới khi trầm cảm đỡ.

Cũng như các thuốc chống trầm cảm khác, venlafaxin có thể gây chóng mặt, hạ huyết áp thế đứng nhất là ở người cao tuổi, vì vậy không nên lái tàu xe hoặc vận hành máy móc.

Khi đang điều trị bằng venlafaxin mà ngừng thuốc hoặc giảm liều đột ngột có thể gây các triệu chứng mệt mỏi, ngủ gà, nhức đầu, buồn nôn, chán ăn, khô miệng, tiêu chảy, kích động, lo âu, căng thẳng, lú lẫn, hưng cảm nhẹ, cảm giác bất thường, tăng tiết mồ hôi và chóng mặt. Do đó, venlafaxin được khuyến cáo trước khi ngừng thuốc phải giảm liều dần dần ít nhất trong một tuần sau đợt điều trị kéo dài trên một tuần. Đồng thời phải giám sát người bệnh để làm giảm phản ứng khi ngừng thuốc.

Thời kỳ mang thai

Các bà mẹ mang thai dùng venlafaxin gần ngày sinh có thể gặp các phản ứng ngừng thuốc ở trẻ sau khi sinh. Một nghiên cứu ở 150 người dùng venlafaxin vào 3 tháng đầu của thai kỳ thấy 25 người xảy thai và thai chết, 2 người có thai dị dạng. Mặc dù tỉ lệ này cao hơn không có ý nghĩa so với nhóm chứng nhưng các nhà sản xuất khuyến cáo không dùng venlafaxin cho phụ nữ mang thai trừ khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Venlafaxin và chất chuyển hóa O-desmethylvenlafaxin bài tiết vào sữa mẹ nên có thể gây tác dụng không mong muốn trên trẻ bú mẹ. Không dùng thuốc cho phụ nữ nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Nhức đầu, mất ngủ, buồn ngủ, chóng mặt, suy nhược, lo âu, căng thẳng, kích động, ác mộng, hoang mang.

Tim mạch: Run rẩy, giãn mạch, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp phụ thuộc liều.

Tiêu hóa: Khô miệng, táo bón. Ngoài ra còn gặp buồn nôn, nôn, chán ăn, ăn không tiêu, đau bụng, tiêu chảy.

Chuyển hóa và nội tiết: Tăng hoặc giảm cân, tăng cholesterol máu, rối loạn chức năng sinh dục.

Dị ứng: Ngứa, phát ban, khó thở.

Khác: Cảm giác lạnh và sốt, tăng tiết mồ hôi, đi tiểu nhiều, rối loạn thị lực, đau cơ, đau khớp, ù tai.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp thế đứng, ngất, loạn nhịp tim, tim đập nhanh.

Thần kinh trung ương và tâm thần: Mất điều phối, rối loạn vận ngôn, rối loạn ngoại tháp, hưng cảm nhẹ, ảo giác, co giật, ngất.

Trên gan: Viêm gan, tăng enzym gan có hồi phục.

Nội tiết: Chảy sữa.

Dị ứng: Quá mẫn, ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens - Johnson, phù mạch.

Khác: Vết bầm tím trên da, xuất huyết tiêu hóa, bí tiểu tiện, mẫn cảm với ánh sáng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Rối loạn tạo máu như giảm bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu.

Tim: Khoảng QT dài.

Khác: Giảm natri huyết, viêm tụy và tăng tế bào ưa eosin ở phổi. Ý nghĩ tự tử đặc biệt ở trẻ em.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đa số các tác dụng không mong muốn là do liên quan đến serotonin như buồn nôn, nôn, nhức đầu, mất ngủ hoặc buồn ngủ.

Do thức ăn không làm giảm hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa vì vậy để giảm tác dụng không mong muốn do không dung nạp thuốc như buồn nôn nên uống thuốc cùng với thức ăn.

Venlafaxin thường gây tăng huyết áp ở một số người bệnh khi dùng liều vượt quá 200 mg/ngày, nên nếu người bệnh đã có tăng huyết áp thì cần phải điều trị tăng huyết áp trước khi bắt đầu dùng venlafaxin và phải kiểm tra huyết áp thường xuyên trong suốt quá trình điều trị bằng venlafaxin. Với một số người bệnh nếu trong quá trình điều trị mà huyết áp tăng lên thì cần thiết phải giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Nếu trong khi điều trị thấy xuất hiện cơn co giật, phải ngừng thuốc ngay vì co giật thường xảy ra khi quá liều.

Giảm natri huyết thường xảy ra ở người cao tuổi và có thể do có hội chứng bài tiết hormon kháng niệu không thích hợp khi dùng các thuốc chống trầm cảm. Tuy nhiên, hội chứng này hay gặp ở loại thuốc ức chế tái hấp thu setoronin, trong đó có venlafaxin. Nếu thấy người bệnh nhất là người cao tuổi bị buồn ngủ, lú lẫn hoặc co giật khi dùng thuốc chống trầm cảm, phải chú ý ngay đến giảm natri huyết để điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Liều được tính theo venlafaxin. Venlafaxin hydroclorid 28,3 mg tương đương khoảng 25 mg venlafaxin.

Điều trị bệnh trầm cảm

Người lớn và trẻ trên 18 tuổi (dùng viên thông thường):

Liều khởi đầu: Uống 75 mg/ngày chia 2 - 3 lần trong bữa ăn (một số bệnh nhân có thể khởi đầu với liều thấp 37,5 mg/ngày trong 4 - 7 ngày đầu sau đó tăng đến 75 mg/ngày), nếu cần thiết liều có thể tăng tới 150 mg/ngày sau vài tuần để đạt yêu cầu điều trị. Liều tối đa 225 mg/ngày.

Trầm cảm nặng hoặc nằm viện: Liều khởi đầu có thể dùng tới 150 mg/ngày, cứ sau 2 - 3 ngày điều trị có thể tăng thêm 75 mg/ngày đến liều tối đa là 375 mg/ngày. Sau đó liều phải giảm dần.

Dạng thuốc viên giải phóng kéo dài dùng ngày 1 lần, khởi đầu dùng 75 mg/lần/ngày trong bữa ăn sáng hoặc chiều (một số bệnh nhân có thể khởi đầu với liều thấp 37,5 mg/lần/ngày trong 4 - 7 ngày đầu, sau đó tăng đến 75 mg/ngày tùy theo đáp ứng của bệnh nhân). Liều dùng có thể tăng dần lên mỗi lần 75 mg/ngày sau từng khoảng thời gian ít nhất 4 ngày đến khi đạt yêu cầu điều trị. Liều tối đa khuyến cáo là 225 mg/ngày (viên giải phóng kéo dài).

Không dùng thuốc cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Điều trị trạng thái lo âu

Người lớn, liều khởi đầu 75 mg/lần/ngày, dạng viên giải phóng kéo dài (một số bệnh nhân có thể phải khởi đầu với liều thấp hơn 37,5 mg/ngày trong 4 - 7 ngày đầu sau đó mới tăng đến 75 mg/ngày). Tăng dần liều cách 4 ngày một lần tới tối đa là 225 mg/ngày. Ngừng thuốc dần dần nếu không có đáp ứng tốt sau 8 tuần điều trị.

Điều trị trạng thái hoảng sợ

Dùng dạng viên giải phóng kéo dài. Người lớn, liều khởi đầu 37,5 mg/lần/ngày, trong 7 ngày, sau đó tăng lên 75 mg/lần/ngày. Liều có thể tăng thêm 75 mg/ngày, cách 7 ngày một lần tới khi đạt yêu cầu điều trị, cho đến liều tối đa là 225 mg/ngày.

Người bệnh suy gan, suy thận

Với người bệnh suy gan, suy thận nhẹ không cần điều chỉnh liều. Người bệnh suy gan, suy thận trung bình, liều giảm một nửa và dùng ngày 1 lần. Không dùng cho người bệnh suy gan, suy thận nặng.

Tương tác thuốc

Một số thuốc khi dùng đồng thời với venlafaxin có thể gây hội chứng serotonin: Thuốc cường serotonin, thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin và noradrenalin, serotonin, thuốc làm giảm chuyển hóa serotonin. Khi bắt buộc phải dùng đồng thời venlafaxin với một trong các thuốc

trên, phải giám sát chặt chẽ người bệnh, nhất là giai đoạn đầu điều trị. Đặc biệt không được dùng venlafaxin đồng thời với IMAO vì có thể gây tương tác nguy hiểm đến tính mạng. Phải ngừng dùng IMAO ít nhất 14 ngày mới được bắt đầu dùng venlafaxin và phải ngừng dùng venlafaxin ít nhất 7 ngày mới bắt đầu dùng thuốc chống trầm cảm khác.

Thuốc chống đông máu: Tác dụng chống đông máu của warfarin có thể tăng lên khi dùng cùng với venlafaxin.

Thuốc chống sốt rét: Nhà sản xuất artemether cùng với lumefantrin khuyến cáo tránh dùng phối hợp với venlafaxin.

Thuốc điều trị bệnh tâm thần: Nồng độ clozapin tăng trong huyết tương khi dùng cùng với venlafaxin.

Thuốc dopaminergic (entacapon): Nhà sản xuất entacapon khuyên cần thận trọng khi dùng phối hợp với venlafaxin.

Sibutramin: Tăng nguy cơ độc cho hệ thần kinh. Nhà sản xuất khuyến cáo tránh dùng đồng thời.

Moclobemid (một thuốc ức chế MAO - A hồi phục được): Tránh dùng phối hợp. Phải có một thời gian từ 3 - 7 ngày nghỉ thuốc khi muốn dùng thuốc kia.

Thuốc serotonergic: Tăng nguy cơ gây hội chứng serotonin khi phối hợp các thuốc serotonergic với nhau, khi phối hợp một thuốc serotonergic với venlafaxin. Hội chứng serotonin xảy ra trong vài giờ hoặc vài ngày gồm có: vật vã, vã mồ hôi, ỉa chảy, sốt, tăng phản xạ gân xương, mất điều phối, thay đổi trạng thái tâm thần (lú lẫn, hưng cảm nhẹ), rung giật cơ, rét run hoặc run, loạn nhịp tim, hôn mê, đông máu rải rác nội mạch, tăng hoặc giảm huyết áp, suy thận, suy thở, co giật và sốt cao.

Cimetidin: Gây ức chế enzym chuyển hóa venlafaxin ở gan nhưng nó không ảnh hưởng tới chất chuyển hóa có hoạt tính của venlafaxin là O-desmethyl venlafaxin, chất này có trong huyết tương với nồng độ cao. Do đó các nhà sản xuất khuyến cáo rằng khi sử dùng đồng thời venlafaxin với cimetidin chỉ cần theo dõi các triệu chứng lâm sàng đối với những bệnh nhân cao tuổi, suy chức năng gan hoặc trước đó đã từng bị tăng huyết áp.

Độ ổn định và bảo quản

Venlafaxin được bảo quản trong bao bì kín, ở nơi khô ráo, nhiệt độ 20 - 25 ^{o}C.

Quá liều và xử trí

Quá liều: Hôn mê, ngủ lịm, ngủ gà, thay đổi điện tâm đồ, loạn nhịp tim và xuất huyết nặng.

Xử trí: Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Dùng than hoạt, rửa dạ dày nếu phát hiện sớm. Biện pháp chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ hô hấp.

Do thể tích phân bố của venlafaxin lớn trong cơ thể, nên gây lợi niệu, thẩm phân, thận nhân tạo hoặc thay đổi máu có thể không có ích.

Thông tin qui chế

Venlafaxin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Efexor XR; Venlixor 75.

VERAPAMIL

Tên chung quốc tế: Verapamil.

Mã ATC: C08DA01.

Loại thuốc: Thuốc chẹn kênh calci nhóm non-dihydropyridin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao 40 mg, 80 mg, 120 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 120 mg, 180 mg, 240 mg.

Thuốc tiêm: Ống 5 mg/2 ml; 10 mg/4 ml và lọ 5 mg/2 ml; 20 mg/4 ml. Mỗi ml dung dịch chứa 2,5 mg verapamil hydroclorid và 8,5 mg natri clorid hòa tan trong nước cất pha tiêm, pH 4,1 - 6,0.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Verapamil là một thuốc chẹn kênh calci, thuộc dẫn xuất phenylalkylamin và là thuốc chống loạn nhịp nhóm IV. Thuốc làm giảm dẫn truyền qua nút nhĩ thất, do đó làm chậm tốc độ đáp ứng nhịp thất nhanh, thường xuất hiện trong rung nhĩ và cuồng động nhĩ. Tác dụng chống đau thắt ngực chủ yếu là do giãn mạch vành và mạch ngoại vi, mặc dù thuốc cũng ức chế sự co thắt động mạch vành. Sự giảm sức kháng động mạch ngoại vi làm giảm tiêu thụ oxy ở tế bào cơ tim và giảm huyết áp.

Dược động học

Trên 90% liều uống được hấp thu, nhưng sinh khả dụng chỉ khoảng 20% vì chuyển hóa bước đầu qua gan mạnh, tạo ra ít nhất 12 sản phẩm, trong đó norverapamil vẫn còn chút hoạt tính. Verapamil có động học thải trừ 2 hoặc 3 pha, có thời gian bán thải cuối cùng là 2 - 8 giờ sau khi uống 1 liều đơn hoặc sau khi tiêm tĩnh mạch. Với liều lặp lại đường uống, thời gian bán thải có thể tăng lên 4,5 đến 12 giờ. Verapamil có tác dụng trong vòng 5 phút sau khi tiêm tĩnh mạch và trong vòng 1 - 2 giờ sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 1 - 2 giờ. Có sự khác nhau đáng kể về nồng độ thuốc trong huyết tương giữa các cá thể dùng thuốc. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương của verapamil là 90%. Khoảng 70% liều dùng được thải qua thận dưới dạng chất chuyển hóa, nhưng khoảng 16% được đào thải qua mật và qua phân. Dưới 4% được bài tiết dưới dạng không đổi. Verapamil qua được nhau thai và sữa mẹ.

Verapamil được sử dụng dưới dạng hỗn hợp racemic. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng dạng *S*-verapamil có hiệu lực mạnh hơn dạng racemic 3,3 lần và hơn dạng *R*-verapamil 11 lần. Vì thế, tác dụng của verapamil trên tim không chỉ liên quan đến nồng độ verapamil trong huyết tương, trừ với dạng S-verapamil và việc điều chỉnh nồng độ huyết tương sẽ ít có giá trị trong việc thiết lập mối liên quan giữa nồng độ thuốc với chế độ dùng đường uống đa liều.

Chỉ định

Điều trị đau thắt ngực các dạng: Cơn đau thắt ngực ổn định hoặc không ổn định, cơn đau Prinzmetal.

Điều trị và phòng ngừa nhịp nhanh kịch phát trên thất.

Tăng huyết áp vô căn.

Phòng nhồi máu cơ tim thứ phát trong các trường hợp không dung nạp hoặc chống chỉ định với thuốc chẹn beta-adrenergic mà không có suy tim.

Chống chỉ định

Rối loạn dẫn truyền nặng: Blốc nhĩ thất độ 2 hoặc 3, blốc xoang nhĩ, hội chứng suy nút xoang (trừ khi người bệnh có đặt máy tạo nhịp).

Nhịp chậm, suy tim mất bù.

Nhịp nhanh thất.

Hạ huyết áp (huyết áp tâm thu < 90 mmHg).

Sốc tim.

Rung nhĩ, cuồng động nhĩ, hội chứng Wolf-Parkinson-White: Nguy cơ gây nhịp nhanh thất.

Nhồi máu cơ tim cấp có biến chứng: Tim chậm, hạ huyết áp nhiều, suy thất trái.

Bệnh cơ tim phì đại.

Dị ứng với verapamil.

Không dùng verapamil tiêm tĩnh mạch cùng với thuốc chẹn beta-adrenergic.

Thận trọng

Cần theo dõi và tùy theo đáp ứng của từng người bệnh. Độ an toàn và hiệu quả tương quan với liều. Vì hiệu lực và tính an toàn của liều cao (uống trên 480 mg/ngày) còn chưa được xác định, phải thận trọng, không nên vượt.

Vì verapamil chuyển hóa chủ yếu ở gan, nên nửa đời thải trừ kéo dài ở những người bệnh suy gan nặng. Cần giảm liều trên người bệnh suy gan. (X*em liều dùng cho bệnh nhân suy gan*)

Thận trọng khi dùng verapamil để điều trị loạn nhịp tim ở trẻ em vì trẻ em có thể nhạy cảm hơn với chứng loạn nhịp do verapamil gây ra. (X*em liều dùng ở trẻ nhỏ)*.

Không được ngừng verapamil đột ngột, có thể làm nặng hơn cơn đau thắt ngực.

Thời kỳ mang thai

Chưa có công trình nào được kiểm chứng đầy đủ về dùng thuốc trong thời kỳ mang thai, nên thuốc chỉ dùng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Verapamil được bài tiết vào sữa mẹ. Thuốc có tiềm năng gây phản ứng phụ cho trẻ nhỏ, khi mẹ dùng verapamil thì không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR ít xảy ra khi thuốc được dùng với liều điều trị. Một số phản ứng gặp khi tiêm tĩnh mạch nhiều hơn khi uống thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, nhịp tim chậm (< 50 lần/phút), blốc nhĩ thất hoàn toàn.

Toàn thân: Đau đầu, mệt mỏi.

Thần kinh: Chóng mặt.

Hô hấp: Khó thở.

Tiêu hóa: Táo bón, buồn nôn.

Da: Phát ban.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đỏ bừng.

Tuần hoàn: Bốc nhĩ thất độ 2 và độ 3, hạ huyết áp thế đứng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Nhịp tim nhanh, co giật (đường tiêm).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Xem mục Quá liều và xử trí.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị đau thắt ngực

Liều thường dùng là 80 - 120 mg x 3 lần/ngày, một số người bệnh đau thắt ngực ổn định có thể đáp ứng với liều 80 mg x 3 lần/ngày, tuy nhiên liều thấp này không có hiệu quả đối với các trường hợp đau thắt ngực khi nghỉ hoặc đau Prinzmetal. Dạng giải phóng kéo dài có thể dùng tới liều 480 mg/ngày.

Điều trị và phòng ngừa nhịp nhanh kịch phát trên thất

Để xử trí cắt cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất, thường dùng đường tiêm tĩnh mạch, tốt nhất là dùng dưới sự kiểm soát liên tục của huyết áp và ECG. Liều khởi đầu là 5 - 10 mg tiêm tĩnh mạch chậm trong 2 - 3 phút. Nếu cần thiết có thể tiêm tiếp một liều thứ hai 5 mg sau khi tiêm lần đầu 5 - 10 phút, hoặc 10 mg sau liều đầu 30 phút.

Liều uống để điều trị nhịp nhanh kịch phát trên thất là 120 - 480 mg/ngày, chia 3 - 4 lần, tùy theo mức độ nghiêm trọng và đáp ứng của người bệnh.

Tăng huyết áp vô căn

Liều khởi đầu đường uống là 240 mg/ngày, chia 2 - 3 lần tùy theo đáp ứng. Có thể tăng liều đến 480 mg/ngày.

Dạng giải phóng kéo dài cũng dùng liều tương tự.

Phòng ngừa nhồi máu cơ tim thứ phát

Để phòng nhồi máu cơ tim thứ phát, thường dùng verapamil dạng giải phóng kéo dài, bắt đầu 1 tuần sau khi có nhồi máu cơ tim cấp (ở những người bệnh không có suy tim) với liều 360 mg/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ.

Dùng thuốc cho trẻ em

Verapamil có thể dùng để kiểm soát nhịp nhanh trên thất và tăng huyết áp ở trẻ em, mặc dù phải theo dõi cẩn thận, đặc biệt đối với trẻ sơ sinh.

Liều tiêm tĩnh mạch trong trường hợp loạn nhịp trên thất:

Trẻ em dưới 1 tuổi: 100 - 200 microgam/kg.

Trẻ em từ 1 đến 15 tuổi: 100 - 300 microgam/kg (tới liều tối đa: 5 mg).

Liều này phải được dùng trong ít nhất 2 phút, có thể lặp lại sau 30 phút nếu thấy cần thiết. Nếu người bệnh đã có đáp ứng tốt, cần ngay lập tức ngừng dùng đường tiêm.

Đường uống cho trường hợp loạn nhịp trên thất hoặc tăng huyết áp ở trẻ em:

Trẻ em dưới 2 tuổi: 20 mg x 2 - 3 lần/ngày.

Trẻ em trên 2 tuổi: 40 - 120 mg x 2 - 3 lần/ngày, tùy theo tuổi và theo đáp ứng.

Dùng thuốc cho người cao tuổi

Chưa đủ cơ sở để giảm liều thuốc ở người cao tuổi, bởi mặc dù có nghiên cứu cho thấy có sự tăng thời gian bán thải ở người cao tuổi và tăng nồng độ thuốc trong huyết tương, tuy nhiên đáp ứng lâm sàng của thuốc không liên quan trực tiếp đến nồng độ thuốc trong huyết tương.

Dùng thuốc cho người suy gan, suy thận

Verapamil chuyển hóa mạnh qua gan và cần được dùng thận trọng ở những người bệnh suy gan. Giảm liều xuống còn 1/3 so với liều thông thường đối với những người bệnh suy gan nặng.

Đối với các trường hợp suy thận: Dược lực học và dược động học không bị thay đổi nhiều, do đó không cần thiết phải giảm liều, kể cả trong các trường hợp phải chạy thận nhân tạo hoặc thẩm phân phúc mạc.

Tương tác thuốc

Verapamil cần dùng thận trọng với những thuốc cũng có tác dụng chống loạn nhịp, hoặc thuốc chẹn beta-adrenergic, đặc biệt không phối hợp verapamil đường tiêm với thuốc chẹn beta. Verapamil chuyển hóa mạnh qua gan và có thể xuất hiện tương tác với các thuốc ức chế hoặc cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc ở gan. Nước ép nho có thể làm tăng nồng độ verapamil trong huyết tương. Bản thân verapamil cũng có thể ảnh hưởng đến dược động học của nhiều thuốc khác, do ức chế CYP3A4 và ảnh hưởng tới P-glycoprotein. Những thuốc bị ảnh hưởng bao gồm: Carbamazepin, ciclosporin, digoxin, midazolam, simvastatin và theophylin; nồng độ cồn trong máu cũng có thể tăng khi dùng cùng verapamil.

Chi tiết về tương tác của verapamil có thể kể đến như sau:

Với các thuốc chống loạn nhịp: Verapamil có tương tác dược lực học và dược động học với nhiều thuốc chống loạn nhịp khác. Sốc tim và vô tâm thu đã thấy xuất hiện khi người bệnh được dùng thêm flecainamid trong khi đang điều trị bằng verapamil. Verapamil đường tiêm tĩnh mạch có thể gây hạ huyết áp nghiêm trọng khi người bệnh uống đồng thời quinidin, cả 2 thuốc này đều phong bế alpha-adrenergic receptor và verapamil có thể làm tăng nồng độ quinidin trong huyết thanh.

Với các kháng sinh: Độc tính cấp của verapamil đã xảy ra khi dùng đồng thời với ceftriaxon và clindamycin, với biểu hiện là ức chế tim hoàn toàn. Cơ chế được cho là do verapamil bị đẩy ra khỏi vị trí gắn protein huyết tương. Rifampicin, một thuốc gây cảm ứng enzym cũng được báo cáo là làm giảm nồng độ verapamil trong huyết tương. Để kiểm soát nhịp nhanh trên thất ở một người bệnh đang dùng rifampicin, verapamil đã phải cho tới liều 1,92 g và khi

ngừng dùng rifampicin, nồng độ huyết tương của verapamil trên người bệnh này đã tăng lên tới 4 lần. Một người bệnh đang dùng propranolol và verapamil đã xuất hiện chậm nhịp tim sau khi dùng thêm clarithromycin và người bệnh khác cũng tương tự sau khi dùng thêm erythromycin. Nguyên nhân chính của các tương tác này được cho là do các kháng sinh ức chế chuyển hóa verapamil.

Với thuốc chẹn beta: Verapamil đường uống và thuốc chẹn beta có thể được dùng phối hợp để điều trị đau thắt ngực và tăng huyết áp, tuy nhiên cả 2 thuốc đều làm giảm hoạt động của tim, do đó nếu dùng phối hợp cần thận trọng. Chậm nhịp tim, blốc nhĩ thất, suy thất trái đã được báo cáo, kể cả với timolol đường nhỏ mắt. Những người bệnh có thiếu máu cơ tim hoặc suy tim nặng có nguy cơ cao hơn, cần đặc biệt lưu ý. Nguy cơ tăng lên khi phối hợp với verapamil đường tiêm tĩnh mạch, do đó cần ngừng điều trị bằng thuốc chẹn beta ít nhất 24 giờ trước khi bắt đầu với verapamil tiêm tĩnh mạch.

Verapamil làm tăng nồng độ huyết tương của propranolol và metoprolol.

Với digitalis: Nồng độ ổn định của digitoxin tăng lên khoảng 35% sau 2 - 3 tuần dùng verapamil 240 mg. Độ thanh thải digitoxin ngoài thận và độ thanh thải toàn bộ giảm 29% và 27% tương ứng khi dùng cùng với verapamil.

Thuốc chống động kinh: Phenobarbital và phenytoin làm tăng độ thanh thải đường uống và đường tiêm tĩnh mạch của verapamil, giảm sinh khả dụng đường uống ở những người khỏe mạnh, giảm sự gắn của verapamil vào protein huyết tương. Cần chỉnh liều verapamil ở những người bệnh đang dùng phenobarbital hoặc phenytoin.

Verapamil làm tăng độc tính thần kinh của carbamazepin, có thể do verapamil ức chế chuyển hóa carbamazepin, làm tăng nồng độ carbamazepin tự do trong huyết tương, dẫn đến những hậu quả nghiêm trọng trên lâm sàng.

Thuốc chống kết tập tiểu cầu: Các thuốc ức chế kênh calci có thể ức chế chức năng tiểu cầu. Sử dụng verapamil cùng với aspirin trên 1 bệnh nhân 85 tuổi đã được báo cáo gây bầm máu và chảy máu sau phúc mạc sau 3 tuần dùng liệu pháp phối hợp.

Thuốc an thần: Đã có báo cáo về sự tăng nồng độ buspiron trên những người khỏe mạnh trước đó dùng diltiazem hoặc verapamil.

Với benzodiazepin: Đã có báo cáo về sự tăng nồng độ đỉnh trong huyết tương của midazolam lên gấp đôi và kéo dài thời gian bán thải của thuốc này khi dùng đồng thời với diltiazem hoặc verapamil. Nên tránh cặp tương tác này, hoặc phải giảm liều midazolam khi dùng đồng thời với diltiazem hoặc verapamil.

Muối calci: Các muối calci có tính chất dược lý đối kháng với verapamil nên được dùng bằng đường tiêm tĩnh mạch để điều trị các phản ứng có hại của verapamil. Uống calci adipinat và calciferol đã gây rung nhĩ tái phát ở người đang dùng verapamil để điều trị duy trì rung nhĩ.

Thuốc ức chế thụ thể H_2: Chưa rõ tương tác dược động học giữa cimetidin và verapamil, cũng chưa có tương tác đáng kể về mặt lâm sàng khi phối hợp 2 thuốc này. Tuy nhiên vẫn cần thận trọng khi dùng cimetidin ở những người bệnh đang điều trị bằng verapamil.

Độ ổn định và bảo quản

Trước khi sử dụng thuốc tiêm phải kiểm tra độ trong; thuốc bị biến màu phải loại bỏ vì mất tác dụng.

Thuốc tiêm: Bảo quản ở 15 - 30 °C, tránh ánh sáng, tránh để đông băng. Thuốc viên: Bảo quản ở 15 - 25 °C, tránh ánh sáng. Trừ các trường hợp đặc biệt theo quy định của nhà sản xuất.

Tương kỵ

Verapamil kết tủa ở pH > 6. Thuốc tương kỵ với dung dịch aminophylin, natri bicarbonat, co-trimoxazol, albumin, amphotericin B, hydralazin hydroclorid, natri nafcilin.

Quá liều và xử trí

Phải coi tất cả các trường hợp quá liều là nặng và phải được theo dõi liên tục ít nhất 48 giờ ở bệnh viện. Các biểu hiện lâm sàng muộn có thể thấy khi dùng viên tác dụng kéo dài. Verapamil làm chậm chuyển động dạ dày, ruột.

Xử trí: Điều trị hỗ trợ tim: Kích thích beta giao cảm hoặc tiêm tĩnh mạch dung dịch calci (calci gluconat 10%).

Dùng than hoạt trong trường hợp uống quá liều verapamil trong vòng 1 giờ. Có thể kết hợp với rửa dạ dày cho người lớn. Xem xét đến các phương pháp hỗ trợ chức năng sống và điều trị triệu chứng cho người bệnh. Hạ huyết áp có thể khắc phục bằng cách đặt người bệnh nằm ở tư thế chân cao, có thể truyền huyết tương song cần lưu ý đến sự quá tải ở tim. Nếu tình trạng huyết áp thấp không được giải quyết, phải bổ sung calci bằng đường tĩnh mạch. Liều khởi đầu là 10 - 20 ml dung dịch calci gluconat 10% tiêm hoặc truyền tĩnh mạch chậm. Có thể dùng glucagon. Nếu huyết áp vẫn thấp, bổ sung các thuốc cường giao cảm đường tĩnh mạch như isoprenalin, dopamin, hoặc noradrenalin là cần thiết. Chậm nhịp tim có thể được điều trị bằng atropin, isoprenalin, hoặc đặt máy tạo nhịp.

Lọc máu ngoài thận không đào thải được verapamil.

Thông tin qui chế

Verapamil hydroclorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Verarem 40.

VINBLASTIN

Tên chung quốc tế: Vinblastine.

Mã ATC: L01CA01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ống tiêm vinblastin sulfat hàm lượng 1 mg/ml; 10 mg/ml dùng để tiêm tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vinblastin là một alcaloid chiết xuất từ cây Dừa cạn *(Catharanthus roseus)* có tác dụng chống ung thư. Cơ chế tác dụng của thuốc còn chưa thật sáng tỏ, nhưng có lẽ tác dụng độc tế bào của vinblastin là do vinblastin gắn vào tubulin và ức chế sự tạo thành các vi ống; do đó ức chế sự tạo thành các thoi gián phân và dẫn tới ngừng phân chia tế bào. Thuốc có tác dụng ở các pha M và S. Vinblastin còn có thể ngăn sự tổng hợp acid nucleic và protein do ức chế sử dụng acid glutamic.

Vinblastin không được hấp thu ở ống tiêu hóa. Sau khi tiêm tĩnh mạch, vinblastin sulfat từ máu được nhanh chóng phân bố vào các mô của cơ thể, tập trung nhiều ở tiểu cầu. Thuốc gắn nhiều vào protein (99%). Thể tích phân bố: 27,3 lít/kg. Vinblastin ít qua hàng rào máu - não và không đạt nồng độ điều trị trong dịch não tủy. Thuốc cũng ít vào mô mỡ. Vinblastin được chuyển hóa nhiều ở gan bởi các izoenzym thuộc CYP3A của cytochrom P_{450} để thành desacetyl vinblastin là chất có hoạt tính mạnh hơn vinblastin, tính trên cơ sở cùng khối lượng. Nửa đời đào thải: pha đầu là 4 phút; pha cuối là 25 giờ. Thuốc đào thải qua phân (95%) và nước tiểu (<1% dưới dạng thuốc không biến đổi).

Chỉ định

Sử dụng phối hợp với các thuốc khác (doxorubicin, bleomycin, dacarbazin) trong điều trị bệnh Hodgkin.

Sử dụng phối hợp với các thuốc khác (cisplatin, bleomycin, etoposid, ifosfamid) trong các phác đồ hóa trị liệu carcinoma không phải tế bào mầm của tinh hoàn.
Sử dụng một mình hoặc phối hợp với các thuốc khác (doxorubicin, daunorubicin) trong điều trị sarcom Kaposi ở người bệnh AIDS.
Sử dụng phối hợp với thuốc khác (cisplatin, methotrexat, doxorubicin) để điều trị ung thư bàng quang tiến triển.
Sử dụng phối hợp với thuốc khác (cisplatin, mitomycin) trong điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ.
Sử dụng phối hợp với thuốc khác (cisplatin, dacarbazin, interferon alpha, aldesleukin) trong điều trị u hắc tố di căn.
Chỉ định khác: Điều trị u lympho không Hodgkin giai đoạn cuối, u lympho mô bào, sarcom Kaposi, bệnh Letterer-Siwe, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng trứng.

Chống chỉ định

Người bệnh giảm bạch cầu hạt rõ rệt, trừ phi đó là kết quả của bệnh đang được điều trị.
Người bệnh bị nhiễm khuẩn. Nếu có nhiễm khuẩn phải được điều trị trước khi bắt đầu điều trị bằng vinblastin.
Không được tiêm vào ống tủy sống.

Thận trọng

Vinblastin sulfat gây kích ứng rất mạnh. Thuốc chỉ được tiêm tĩnh mạch bởi người có kinh nghiệm tiêm thuốc; thuốc không được tiêm bắp, dưới da hoặc trong màng não tủy. Tiêm trong màng não tủy đã gây tử vong.
Vinblastin sulfat là một thuốc có độc tính cao. Thuốc phải được sử dụng dưới sự giám sát thường xuyên của thầy thuốc có kinh nghiệm trong điều trị bằng các thuốc độc tế bào.
Người bệnh suy mòn hoặc có những vùng loét trên da có thể dễ bị ảnh hưởng bởi tác dụng hạ bạch cầu của vinblastin. Vì vậy, phải dùng thuốc hết sức thận trọng cho người bệnh (đặc biệt là người bệnh cao tuổi) có những tình trạng bệnh nói trên.
Phải làm các xét nghiệm máu (tế bào, nồng độ acid uric, chức năng gan) hàng tuần hoặc ít nhất là trước mỗi liều vinblastin. Nếu số lượng bạch cầu giảm xuống dưới 2000/mm^3, người bệnh phải được theo dõi cẩn thận về các dấu hiệu nhiễm khuẩn cho tới khi số lượng bạch cầu trở lại mức an toàn.
Phải cẩn thận, tránh để các dung dịch vinblastin sulfat tiếp xúc với mắt vì giác mạc có thể bị kích ứng nặng hoặc loét; nếu có tiếp xúc, phải rửa mắt ngay lập tức bằng nước.
Vì vinblastin chuyển hóa qua gan và đào thải ở mật, cần giảm liều cho người bệnh vàng da tắc mật hoặc có thương tổn tế bào gan.

Thời kỳ mang thai

Khi dùng cho người mang thai, vinblastin có thể gây độc cho thai. Thuốc chỉ được dùng ở thời kỳ mang thai khi tình trạng bệnh đe dọa tính mạng hoặc bệnh nặng mà các thuốc an toàn hơn không thể sử dụng được hoặc không có hiệu lực. Cần khuyên các phụ nữ có khả năng mang thai nên tránh có thai trong khi dùng vinblastin. Khi thuốc này được dùng trong thời kỳ mang thai hoặc người bệnh thụ thai trong khi dùng thuốc, thì cần thông báo cho người bệnh biết về tiềm năng nguy hại đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Trong thời gian điều trị vinblastin, nên ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nhiều tác dụng phụ của liệu pháp chống ung thư là không thể tránh khỏi. Một số tác dụng này (thí dụ giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu) hiện nay được sử dụng làm những thông số để giúp chỉnh liều cho từng cá nhân. Tần suất các tác dụng phụ thường liên quan đến liều.
Thường gặp, ADR > 1/100
Tim - mạch: Huyết áp tăng.
TKTW: Mệt mỏi.
Da: Rụng tóc.
Tiêu hóa: Táo bón.
Huyết học: Ức chế tủy, giảm bạch cầu/giảm bạch cầu hạt (mức thấp nhất: 5 - 10 ngày; hồi phục: 7 - 14 ngày; phụ thuộc liều dùng).
Cơ - xương: Đau xương, đau hàm dưới, đau khối u.
Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000
Tim - mạch: Đau ngực, tai biến mạch não, thiếu máu mạch vành, bất thường trên điện tâm đồ, thiếu máu cơ tim, hiện tượng Raynaud.
TKTW: Trầm cảm, chóng mặt, nhức đầu, độc thần kinh (kéo dài trên 24 giờ), co giật.
Da: Viêm da, nhạy cảm với ánh sáng, mẩn đỏ, nổi nốt phỏng.
Nội tiết - chuyển hóa: Vô tinh trùng, tăng acid uric, hội chứng không phù hợp hormon chống bài niệu (SIADH).
Tiêu hóa: Đau bụng, chán ăn, ỉa chảy, chảy máu đường tiêu hóa, viêm ruột xuất huyết, liệt ruột, rối loạn vị giác, buồn nôn, liệt ruột non, chảy máu trực tràng, viêm miệng, nôn.
Tiết niệu: Ứ nước tiểu.
Huyết học: Thiếu máu, giảm tiểu cầu (phục hồi sau vài ngày).
Tại chỗ: Viêm mô tế bào (nếu để thuốc thoát mạch), kích ứng, viêm tĩnh mạch (nếu để thuốc thoát mạch), phản ứng viêm do thuốc sau xạ trị (radiation recall).
Cơ - xương: Mất phản xạ của các gân sâu, đau cơ, loạn cảm, viêm thần kinh ngoại biên, mệt nhọc.
Mắt: Rung giật nhãn cầu.
Tai: Tổn thương thính giác, điếc, tổn thương tiền đình.
Hô hấp: Co thắt phế quản, khó thở, viêm hầu - họng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tác dụng phụ chủ yếu của vinblastin là độc tính huyết học, tác dụng này hay gặp hơn là khi dùng vincristin. Giảm bạch cầu (giảm bạch cầu hạt) xảy ra phổ biến nhất và thường là yếu tố giới hạn liều trong điều trị bằng vinblastin. Giảm bạch cầu có thể không thành vấn đề khi dùng liều thấp trong điều trị duy trì; tuy nhiên khả năng tích lũy tác dụng cần được quan tâm. Số lượng bạch cầu thường xuống thấp nhất 4 - 10 ngày sau ngày cuối cùng dùng vinblastin và phục hồi nhanh trong vòng 7 - 14 ngày tiếp sau. Cần phải theo dõi cẩn thận tình trạng huyết học của người bệnh. Giảm tiểu cầu thường nhẹ và thoáng qua nhưng có thể có giảm tiểu cầu nặng, nhất là ở người bệnh đã được xạ trị hoặc hóa trị trước đó. Ở người bệnh có tế bào ác tính xâm nhập vào tủy xương, vinblastin có thể gây giảm đột ngột bạch cầu và tiểu cầu. Trong trường hợp này có thể phải ngừng thuốc; tuy nhiên có tác giả khuyên vẫn tiếp tục dùng vinblastin nếu chắc chắn là vinblastin có tiêu diệt các tế bào ung thư trong tủy. Người bệnh cũng có thể bị thiếu máu.
Người bệnh giảm bạch cầu cần được theo dõi chặt chẽ về dấu hiệu nhiễm khuẩn. Có thể phải dùng kháng sinh để hỗ trợ. Ở người bệnh giảm bạch cầu trung tính bị sốt, khởi đầu nên dùng kháng sinh phổ rộng, trong khi chờ đợi nuôi cấy vi khuẩn và các xét nghiệm chẩn đoán thích hợp.
Tác dụng suy tủy xương của vinblastin có thể dẫn đến tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn, chậm lành bệnh và chảy máu lợi. Người bệnh phải được hướng dẫn giữ vệ sinh miệng trong thời gian điều trị.
Buồn nôn và nôn thường không quá 24 giờ và dễ dàng kiểm soát bằng thuốc chống nôn.
Vinblastin kích ứng mô và có thể gây viêm tĩnh mạch và hoại tử. Tiêm thuốc ra ngoài mạch máu có thể gây đau và viêm mô tế bào. Phản ứng tại chỗ có thể nặng và kéo dài nhiều tuần đến hàng tháng. Tiêm tại chỗ hyaluronidase và chườm nóng vừa phải có thể làm giảm được các phản ứng tại chỗ do tiêm thuốc ra ngoài mạch. Tuy vậy một số thầy thuốc ưa điều trị thoát mạch bằng đắp gạc lạnh, tiêm dung dịch natri clorid 0,9% để pha loãng và/hoặc tiêm hydrocortison tại chỗ.

Liều lượng và cách dùng

Vinblastin chỉ được dùng theo đường tĩnh mạch.

Sau liều ban đầu, liều tiếp sau phải căn cứ vào đáp ứng lâm sàng, huyết học và vào độ dung nạp của người bệnh để xác định, nhằm đạt kết quả điều trị tối ưu với tác dụng phụ tối thiểu. Sau khi dùng thuốc, có thể có giảm bạch cầu, vì vậy dùng thuốc phải cách nhau ít nhất 7 ngày. Tuy nhiên, dù đã quá 7 ngày, vẫn không dùng liều vinblastin tiếp sau cho tới khi nào số lượng bạch cầu trở lại ít nhất là 4 000/mm^3.

Thường cứ mỗi tuần tăng liều dùng thêm lên khoảng 1,8 mg/m^2 cho người lớn hoặc 1,25 mg/m^2 cho trẻ em, cho tới khi đạt đáp ứng điều trị mong muốn (thí dụ giảm kích thước khối u), khi số lượng bạch cầu giảm xuống còn khoảng 3 000/mm^3, hoặc khi đã dùng tới liều tối đa hàng tuần 18,5 mg/m^2 cho người lớn hoặc 12,5 mg/m^2 cho trẻ em. Với đa số người bệnh là người lớn, liều tối ưu hàng tuần thường là 5,5 - 7,4 mg/m^2; tuy nhiên giảm bạch cầu (số lượng bạch cầu khoảng 3 000/mm^3) có thể xảy ra ngay cả ở một số người bệnh dùng liều 3,7 mg/m^2 mỗi tuần, còn một số người bệnh khác thì có thể dung nạp tới 18,5 mg/m^2 mỗi tuần. Nên giảm liều cho người bệnh mới điều trị tia xạ hoặc hóa trị liệu; liều đơn của những người bệnh này thường không vượt quá 5,5 mg/m^2.

Một khi đã xác định được liều gây giảm bạch cầu xuống còn 3 000/mm^3, thì dùng liều duy trì mỗi tuần 1 lần cho người lớn thấp hơn khoảng 1,8 mg/m^2 so với liều nói trên và thấp hơn khoảng 1,25 mg/m^2 đối với trẻ em. Như vậy là người bệnh đã được dùng liều vinblastin tối đa không gây giảm bạch cầu. Điều trị vinblastin phải tiếp tục ít nhất 4 - 6 tuần, một số người bệnh, nhất là người mắc carcinom phải cần tới 12 tuần.

Liều dùng ở trẻ em:

Bệnh Hodgkin: Ban đầu là 6 mg/m^2. Các liều cách nhau 7 ngày trở lên.

Bệnh Letterer - Siwe: Ban đầu là 6,5 mg/m^2. Các liều cách nhau 7 ngày trở lên.

Ung thư tinh hoàn: Ban đầu là 3 mg/m^2. Các liều cách nhau trên 7 ngày trở lên.

Liều cho người lớn:

Liều bắt đầu điều trị thường là 3,7 mg/m^2 diện tích cơ thể, tiêm tĩnh mạch một lần. Cứ sau 7 ngày lại điều chỉnh liều dựa trên biểu hiện huyết học. Liều có thể tăng tới 5,5 mg/m^2 (liều thứ 2); tới 7,4 mg/m^2 (liều thứ 3); tới 9,25 mg/m^2 (liều thứ 4) và 11,1 mg/m^2 (liều thứ 5). Các liều cách nhau trên 7 ngày. Liều thường dùng là 5,5 - 7,4 mg/m^2/lần. Mục đích của điều chỉnh liều là làm giảm bạch cầu xuống khoảng xấp xỉ 3000/mm^3.

Bệnh Hodgkin (trị liệu phối hợp): Liều thường dùng là 6 mg/m^2; 2 tuần một lần.

Ung thư tinh hoàn (trị liệu phối hợp): Liều thường dùng là 0,11 mg/kg/ngày trong 2 ngày; lặp lại sau 3 tuần; hoặc 6 mg/m^2/ngày trong 2 ngày; lặp lại sau 3 - 4 tuần.

Ung thư bàng quang (trị liệu phối hợp): Liều thường dùng là 3 mg/m^2 vào các ngày thứ 2, 15, 22 và 28 trong chu kỳ điều trị 28 ngày. Lặp lại sau 3 - 4 tuần.

Ung thư tế bào hắc tố (trị liệu phối hợp): 2 mg/m^2 các ngày 1 - 4, và 22 - 25 của chu kỳ điều trị 6 tuần.

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (trị liệu phối hợp): 4 mg/m^2 vào ngày 1, 8, 15, 22 và 29; lặp lại sau 2 tuần.

Ung thư buồng trứng (trị liệu phối hợp): 0,11 mg/kg/ngày trong 2 ngày; lặp lại sau 3 tuần.

Ung thư tuyến tiền liệt (trị liệu phối hợp): 4 mg/m^2/tuần, dùng trong 6 tuần; nghỉ 2 tuần rồi lặp lại (chu kỳ 8 tuần).

Điều chỉnh liều:

Không cần điều chỉnh liều ở người suy thận.

Điều chỉnh liều ở người suy gan:

Theo FDA, nếu bilirubin huyết thanh >3 mg/100 ml thì dùng 50% liều. Có tác giả khuyên nếu bilirubin huyết thanh > 3,1 mg/100 ml hoặc các transaminase tăng cao hơn 3 lần mức bình thường thì không nên dùng thuốc.

Nếu biliribin huyết thanh 1,5 - 3 mg/100 ml hoặc AST tăng (60 - 180 đơn vị): Giảm 50% liều.

Nếu bilirubin huyết thanh là 3 - 5 mg/100 ml: Dùng 25% liều.

Nếu bilirubin huyết thanh > 5 mg/100 ml: Không dùng thuốc.

Tương tác thuốc

Khi dùng vinblastin cùng với phenytoin, nồng độ phenytoin trong huyết thanh bị giảm, có lẽ do giảm hấp thu và tăng chuyển hóa của phenytoin. Do đó cần phải theo dõi nồng độ phenytoin và điều chỉnh liều lượng phenytoin.

Vinblastin được chuyển hóa bởi isoenzym CYP3A của cytochrom P_{450}. Dùng vinblastin cùng với các thuốc ức chế mạnh isoenzym này (như các thuốc chống nấm itraconazol, voriconazol), chuyển hóa của vinblastin có thể bị ức chế, dẫn đến xuất hiện sớm hoặc tăng mức độ nặng của các tác dụng phụ của thuốc. Nếu dùng đồng thời thì phải giảm liều vinblastin.

Vinblastin làm tăng nồng độ huyết thanh của tolterodin; phải giảm 50% liều tolterodin nếu dùng đồng thời.

Thận trọng khi dùng vinblastin đồng thời với thuốc chống nôn apretitant là thuốc có thể ức chế hoặc kích hoạt CYP3A.

Độc tính lên tai của thuốc tăng khi dùng đồng thời với các thuốc khác độc lên tai như các thuốc chống ung thư có platin. Phải rất thận trọng khi dùng các thuốc này.

Độc tính của thuốc tăng khi dùng đồng thời với erythromycin.

Dasatinib, lopinavir, chất ức chế P-glycoprotein, trastuzumab làm tăng nồng độ và tác dụng của vinblastin do ức chế CYP3A4.

Deferasirox, Echinacea, chất kích hoạt P-glycoprotein (những chất kích hoạt CYP3A4) làm giảm nồng độ vinblastin.

Vinblastin làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của mitomycin, natalizumab, vắc xin (sống)

Vinblastin làm giảm nồng độ hoặc tác dụng của dabigatran etexilat, cơ chất của P-glycoprotein, vắc xin (khử hoạt).

Không dùng đồng thời vinblastin với natalizumab, vắc xin sống, cỏ St John.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 4 - 8 ^oC, tránh ánh sáng.

Đựng dung dịch thuốc đã pha trong túi PVC làm mất đi 42 - 44% thuốc. Đựng dung dịch thuốc đã pha trong túi polybutadien làm mất 6% thuốc trong vòng 48 giờ.

Tương kỵ

Nếu trộn vinblastin cùng với furosemid trong cùng dây truyền hoặc bơm tiêm sẽ gây kết tủa ngay lập tức.

Quá liều và xử trí

ADR của vinblastin phụ thuộc vào liều dùng. Vì vậy nếu tiêm liều cao hơn liều được khuyến cáo, người bệnh có thể bị những ADR nói trên một cách quá mức. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Vì vinblastin bài xuất chủ yếu qua gan - mật, nên độc tính của thuốc có thể tăng khi bị suy gan. Việc chăm sóc hỗ trợ khi quá liều bao gồm: Theo dõi tim mạch, dùng thuốc chống co giật, phòng ngừa tắc ruột, xét nghiệm máu hàng ngày để xác định yêu cầu truyền máu và để đánh giá nguy cơ nhiễm khuẩn. Tác dụng chủ yếu của quá liều vinblastin là suy tủy xương có thể đe dọa tính mạng. Không có thông tin về hiệu quả của thẩm phân hoặc của cholestyramin trong điều trị quá liều.

Thông tin qui chế

Vinblastin sulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

VINCRISTIN

Tên chung quốc tế: Vincristine.

Mã ATC: L01CA02.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ống tiêm hoặc lọ chứa vincristin sulfat 0,5 mg/1 ml; 1 mg/1 ml; 2 mg/2 ml; 5 mg/5 ml.

Lọ bột đông khô 1 mg, 2 mg, 5 mg, kèm một ống dung môi pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vincristin, một alcaloid chống ung thư chiết xuất từ cây Dừa cạn *(Catharanthus roseus)* có tác dụng kích ứng mạnh các mô.

Cơ chế tác dụng còn chưa biết thật chi tiết, nhưng vincristin là chất ức chế mạnh tế bào. Thuốc liên kết đặc hiệu với tubulin là protein ống vi thể, phong bế sự tạo thành các thoi phân bào cần thiết cho sự phân chia tế bào. Do đó vincristin có tính đặc hiệu cao trên chu kỳ tế bào và ức chế sự phân chia tế bào ở gian kỳ (metaphase). Ở nồng độ cao, thuốc diệt được tế bào, còn ở nồng độ thấp, làm ngừng phân chia tế bào. Do thuốc có tính đặc hiệu với kỳ giữa của sự phân chia tế bào, nên độc lực với tế bào thay đổi theo thời gian tiếp xúc với thuốc. Nhờ có nửa đời thải trừ dài và độ lưu giữ thuốc cao trong tế bào, nên không cần thiết phải truyền kéo dài.

Sự kháng vincristin có thể xuất hiện trong quá trình điều trị và sự kháng chéo cũng thường xảy ra giữa các thuốc vincristin, vindesin và vinblastin, nhưng sự kháng chéo này thường không hoàn toàn.

Dược động học

Vincristin được hấp thu kém ở ống tiêu hóa. Ở người bệnh có chức năng gan và chức năng thận bình thường, sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh 2 mg vincristin, nồng độ đỉnh huyết tương (khoảng 0,19 - 0,89 micromol) đạt hầu như tức thời và thuốc nhanh chóng phân bố vào các mô. Thuốc gắn nhiều vào protein (75%). Diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian của vincristin trong trường hợp truyền tĩnh mạch liên tục tăng so với tiêm tĩnh mạch nhanh cùng liều. Dược động học diễn ra theo một mô hình 2 ngăn mở, có pha phân bố ban đầu ngắn. Thể tích phân bố rất lớn (163 - 165 lít/m^2) vì phân bố nhiều vào các mô và mật. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc và các chất chuyển hóa của thuốc nhanh chóng được phân bố khắp cơ thể, ít vào dịch não tủy và các mô mỡ. Thuốc gắn chặt ở mô, nhưng cũng dễ tách ra.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, nồng độ trong huyết thanh giảm theo ba pha. Nửa đời thải trừ trung bình là 85 giờ, có thể thay đổi từ 19 đến 155 giờ. Pha cuối bị ảnh hưởng nhiều là do thể tích phân bố lớn và do giải phóng thuốc chậm ở các vị trí liên kết với các mô ở sâu. Nồng độ thuốc cao nhất ở gan, mật và lách. Dưới 10% liều dùng có thể thấy trong huyết tương sau khi tiêm được 15 - 30 phút. Vincristin bị chuyển hóa ở gan, bởi hệ thống enzym của cytochrom P_{450}, isoenzym CYP3A và CYP3A5. Vincristin và các chất chuyển hóa được đào thải chủ yếu qua mật và theo phân. Ở người lớn có chức năng gan và chức năng thận bình thường, sau khi tiêm tĩnh mạch, khoảng 70 - 80% liều được bài xuất qua phân; khoảng 10 - 20% được đào thải qua nước tiểu, trong đó <1% thuốc dưới dạng không thay đổi. Chuyển hóa thuốc giảm ở người bị suy gan. Do phân bố nhiều vào các mô, nên không thể loại bỏ được vincristin bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, bạch cầu cấp dòng tủy, bệnh Hodgkin, u lympho không Hodgkin, sarcom cơ vân, u nguyên bào thần kinh và u Wilm. Vincristin cũng tỏ ra có ích trong điều trị sarcom Ewing, u sùi dạng nấm, sarcom Kaposi, các sarcom mô mềm, sarcom xương, u melanin, đa u tủy, ung thư lá nuôi, ung thư trực tràng, não, vú, cổ tử cung, ung thư tuyến giáp và ung thư phổi tế bào nhỏ.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn cảm với alcaloid Dừa cạn hoặc tá dược.

Người bệnh có hội chứng Charcot-Marie-Tooth thể hủy myelin.

Người bệnh chiếu xạ tia X vùng tĩnh mạch cửa và gan.

Bệnh lý thần kinh ngoại biên nghiêm trọng.

Vắc xin chống lại sốt vàng.

Người mang thai và cho con bú.

Thận trọng

Người bệnh có bệnh thiếu máu cơ tim.

Người bệnh vốn có bệnh thần kinh, thần kinh - cơ hoặc đang dùng thuốc có tác dụng độc lên thần kinh. Phải theo dõi chặt chẽ và điều chỉnh liều.

Người bệnh có suy giảm chức năng gan: Nồng độ thuốc tăng và nửa đời kéo dài, tác dụng phụ nặng hơn. Cần điều chỉnh liều ở những người bệnh này.

Người bệnh có bệnh hô hấp mạn tính có nguy cơ cao bị tác dụng phụ lên hô hấp.

Chỉ dùng thuốc theo đường tĩnh mạch.

Phải xét nghiệm công thức máu trước mỗi lần dùng thuốc. Nếu có giảm bạch cầu hoặc bị nhiễm khuẩn thì phải cân nhắc việc tiếp tục dùng thuốc. Đặc biệt phải theo dõi chặt chẽ người bệnh có dấu hiệu bị ức chế tủy do trị liệu trước đấy hoặc do chính bệnh gây ra vì tăng nguy cơ bị giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu.

Vincristin có thể gây bệnh thận do acid uric là do làm khối u lympho cấp bị phân hủy. Cần kiềm hóa nước tiểu, kiểm tra acid uric máu và dùng thuốc ức chế tổng hợp uric.

Nên dùng thuốc chống táo bón cho người bệnh.

Thận trọng khi dùng đồng thời với mitomycin vì nguy cơ co thắt phế quản cấp hoặc suy hô hấp cấp. Các phản ứng này có thể phát triển nhanh trong khi tiêm hoặc sau đó vài giờ, hoặc thậm chí có thể xảy ra chậm 2 tuần sau liều mitomycin cuối cùng. Các triệu chứng thường hồi phục nhưng một số trường hợp có thể không hồi phục.

Dùng đồng thời với vắc xin sốt vàng có thể làm bệnh do vắc xin lan toàn thân và gây tử vong. Không nên dùng đồng thời.

Bệnh nhân bị mắc bệnh Charcot-Marie-Tooth.

Cần điều chỉnh liều ở người bệnh có suy giảm chức năng gan, bị vàng da tắc mật.

Người cao tuổi (nhạy cảm với các thuốc độc trên thần kinh).

Người bệnh đang dùng vincristin cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy do tác dụng phụ của thuốc lên hệ thần kinh.

Thời kỳ mang thai

Vincristin có thể gây tổn hại cho thai. Đối với phụ nữ còn khả năng sinh đẻ, cần dùng các biện pháp tránh thai thích hợp. Nếu người bệnh có thai trong thời gian dùng thuốc, cần cảnh báo với họ là thuốc gây tổn hại nặng cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa có thông báo về nồng độ vincristin trong sữa mẹ. Để thận trọng, phụ nữ phải dùng vincristin không được cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR >10/100

Da: Rụng tóc.

Thường gặp. 10/100 > ADR > 1/100

Tim mạch: Tăng hoặc hạ huyết áp thế đứng, tăng hoặc giảm huyết áp.

TKTW: Ức chế TKTW, lú lẫn, dị cảm, liệt dây thần kinh sọ, sốt, nhức đầu, mất ngủ, vận động khó khăn, co giật, hôn mê (trẻ em).

Da: Nổi mẩn.

Hô hấp: Khó thở, suy hô hấp cấp.
Nội tiết - chuyển hóa: Tăng acid uric máu.
Tiêu hóa: Đau bụng, chán ăn, chướng bụng, táo bón, liệt ruột (do độc tính thần kinh của thuốc), ỉa chảy, có vị kim loại, buồn nôn, loét miệng, nôn, sút cân.
Sinh dục - tiết niệu: Đờ bàng quang (do độc tính thần kinh), khó tiểu tiện, đái khó, đái nhiều, ứ nước tiểu.
Huyết học: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tủy bị ức chế (xuất hiện: 7 ngày, nặng nhất: 10 ngày; phục hồi: 21 ngày).
Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch, kích ứng mô và hoại tử mô nếu thuốc bị thoát.
Thần kinh - cơ - xương: Chuột rút, đau hàm, đau chi dưới, đau cơ, mỏi cơ, tê, mất phản xạ gân sâu.
Mắt: Thoái hóa dây thị, sợ ánh sáng.
Ít gặp, ADR <1/100
Hội chứng rối loạn bài tiết hormon chống bài niệu (ADH), viêm miệng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tác dụng có hại của vincristin phụ thuộc vào liều dùng ngay lúc đó và tổng liều tích lũy. Độc trên thần kinh là tai biến thường gặp nhất và là yếu tố làm hạn chế liều dùng. Bệnh thần kinh ngoại vi là chủ yếu. Nhưng nếu có dị cảm ở ngón chân ngón tay, thường rất hay xảy ra, thì cũng không nên ngừng thuốc mà nên giảm liều. Những triệu chứng nặng hơn như mất nhạy cảm, giảm cơ lực, mất phản xạ sâu và "bàn chân rũ" là các biểu hiện cần giảm liều. Một thử nghiệm thực tế là khuyên người bệnh đứng hoặc đi trên gót chân. Nếu người bệnh làm được thì có thể dùng liều tiếp theo.
Táo bón và liệt ruột thường gặp và thường kèm theo co cứng bụng. Nên dùng các chất làm mềm phân, thuốc nhuận tràng và thụt tháo.
Vincristin có thể gây bệnh thận do acid uric nếu u bị tiêu quá nhiều. Khi xảy ra, cần kiềm hóa nước tiểu, kiểm soát tình trạng tăng acid uric huyết và phải dùng thuốc ức chế tổng hợp acid uric như alopurinol.
Độc tính trên thần kinh có liên quan đến liều dùng. Cần hết sức chú ý tính liều vincristin, vì quá liều có thể có hậu quả rất nghiêm trọng thậm chí tử vong. Người bệnh phải được thông báo về tác dụng độc trên thần kinh nếu dùng vincristin cho người bệnh đã có bệnh thần kinh từ trước hoặc dùng phối hợp với các thuốc khác độc trên thần kinh. Hầu hết người bệnh vẫn tồn tại triệu chứng thần kinh nhẹ ở ngón tay, ngón chân vài tháng sau khi ngừng điều trị.
Trường hợp vincristin gây tiết hormon chống bài niệu, cần hạn chế dùng dịch.

Liều lượng và cách dùng

Vincristin là thuốc có độc tính cao và chỉ số điều trị thấp. Thuốc phải do thầy thuốc có kinh nghiệm dùng thuốc độc với tế bào chỉ định và theo dõi và chỉ được tiêm bởi người có kinh nghiệm tiêm các thuốc loại này. Chỉ nên dùng vincristin khi thấy lợi ích do thuốc hơn hẳn rủi ro có thể xảy ra.
Liều lượng
Vincristin thải trừ chậm nên có nguy cơ gây tích lũy nếu dùng lặp lại. Do đó ít nhất một tuần mới được dùng một lần.
Liều dùng cho người lớn:
Liều ban đầu khuyên dùng là 0,4 - 1,4 mg/m^2 tiêm tĩnh mạch (tối đa là 2 mg/m^2), mỗi tuần tiêm 1 lần. Hoặc cứ mỗi 4 tuần truyền tĩnh mạch 0,4 - 0,5 mg/ngày trong 4 ngày. Hoặc cứ mỗi 4 tuần truyền 0,25 - 0,5 mg/m^2/ngày trong 5 ngày. Giảm 50% liều dùng ở người bệnh có nồng độ bilirubin huyết thanh trên 3 mg/100 ml.
Liều dùng cho trẻ em:
Trẻ nặng ≤ 10 kg hoặc diện tích cơ thể < 1 m^2: Liều ban đầu là 0,05 mg/kg, tuần 1 lần; sau đó điều chỉnh liều.
Trẻ nặng > 10 kg hay diện tích cơ thể ≥ 1 m^2: 1 - 2 mg/m^2; tuần một lần, dùng trong 3 - 6 tuần. Liều tối đa 1 lần là 2 mg. Bị u nguyên bào thần kinh: Truyền tĩnh mạch liên tục cùng với doxorubicin 1 mg/m^2/ngày trong 72 giờ.
Điều chỉnh liều ở bệnh nhân bị suy gan:
Bilirubin huyết thanh 1,5 - 3 mg/100 ml hoặc AST 60 - 180 đơn vị: Dùng 50% liều.
Bilirubin huyết thanh 3 - 5 mg/100 ml: Dùng 25% liều.
Bilirubin huyết thanh > 5 mg/100 ml hoặc AST > 180 đơn vị: Không dùng thuốc.
Cách dùng
Hòa loãng bột vincristin trước khi tiêm trong natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% tới nồng độ từ 0,01 mg/ml đến 1 mg/ml. Không thêm các dịch khác vào lọ thuốc. Rút dung dịch vincristin vào bơm tiêm chính xác khô để đo liều lượng cẩn thận. Trước khi tiêm phải kiểm tra bằng mắt xem dung dịch thuốc có bị biến màu hoặc có cặn, tủa không.
Vincristin chỉ được tiêm tĩnh mạch. Không được tiêm bắp hoặc dưới da. Nếu tiêm trong màng cứng sẽ gây tử vong.
Dung dịch có thể tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch hoặc vào dây dẫn của bộ truyền tĩnh mạch đang truyền. Thời gian tiêm ít nhất là 1 phút.
Việc điều trị bằng vincristin cần được tiến hành dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc có kinh ngiệm lâu năm dùng hóa trị liệu chống ung thư. Cần phải có sẵn các phương tiện thích hợp để xử lý tai biến nếu xảy ra.
Khi thao tác với vincristin cần phải mặc áo choàng, đeo khẩu trang, đi găng và đeo kính bảo vệ mắt.
Vấn đề cực kỳ quan trọng là kim phải luồn đúng vào trong lòng tĩnh mạch trước khi tiêm thuốc. Nếu thuốc thâm nhập vào mô xung quanh sẽ gây kích ứng. Khi đó cần ngừng tiêm ngay, chỗ thuốc còn lại phải tiêm vào tĩnh mạch khác. Dùng hyaluronidase và chườm nóng ở vùng thuốc ra ngoài mạch sẽ làm vincristin khuếch tán dễ hơn, làm giảm khó chịu và nguy cơ viêm tế bào. Tránh thuốc nhiễm vào mắt, vì vincristin là chất kích thích mạnh có thể gây loét giác mạc. Nếu bị thuốc vào mắt, phải rửa mắt với nhiều nước.
Nếu không may dung dịch thuốc tiếp xúc với da hoặc niêm mạc, cần rửa kỹ ngay vùng tiếp xúc bằng xà phòng và nước. Phụ nữ mang thai không được thao tác với vincristin.
Phải dùng bơm tiêm có pit-tông vừa khít, ruột kim tiêm rộng để tránh tạo thành các bọt khí khi pha thuốc. Bọt khí cũng giảm nếu dùng thêm một kim thông khí khi pha thuốc.
Các vật liệu dùng để pha vincristin và các thứ khác có dính thuốc phải cho vào túi nilông dày rồi đốt.
Thuốc chỉ được dùng 1 lần. Phần thừa không dùng, phải vứt bỏ.

Tương tác thuốc

Đã gặp hội chứng suy hô hấp sau khi dùng vincristin phối hợp với mitomycin C. Khó thở có thể xuất hiện vài phút hoặc vài giờ sau khi dùng vincristin và có thể xảy ra 2 tuần sau khi dùng mitomycin C.
Độc tính trên thần kinh của vincristin tăng khi dùng cùng với các thuốc khác cũng độc trên thần kinh, chiếu tia X vùng tủy sống hoặc bị bệnh thần kinh.
Đã gặp nhồi máu cơ tim ở người bệnh dùng vincristin phối hợp với các hóa trị liệu chống ung thư khác sau khi chiếu tia X vùng trung thất.
Khi phối hợp với L-asparaginase, cần dùng vincristin 12 đến 14 giờ trước khi dùng enzym này để làm giảm độc tính. Dùng L-asparaginase trước vincristin sẽ làm giảm độ thanh thải của vincristin ở gan.
Dùng đồng thời phenytoin và vincristin sẽ làm nồng độ phenytoin trong máu giảm và làm tăng các cơn động kinh. Phải theo dõi sự

xuất hiện các cơn co giật do giảm hấp thu phenytoin ở ống tiêu hóa do vincristin. Tăng liều phenytoin phải dựa vào kết quả định lượng nồng độ phenytoin trong máu. Nếu có co giật có thể tạm dùng benzodiazepin chống co giật.

Ciclosporin làm tăng ức chế tủy và gây nguy cơ tăng lympho.

Tacrolimus làm tăng ức chế tủy và gây nguy cơ tăng lympho.

Tránh dùng đồng thời với vắc xin sống giảm độc lực vì có thể làm bệnh vắc xin lan toàn thân. Nên dùng vắc xin chết.

Dùng đồng thời vincristin và itraconazol (chất ức chế chuyển hóa thuốc) làm cho tác dụng có hại trên thần kinh của vincristin xảy ra sớm hơn và nặng hơn. Tương tác này là do ức chế chuyển hóa vincristin.

Vincristin làm tăng sự thâm nhập của methotrexat vào các tế bào ác tính và nguyên tắc này đã được áp dụng để điều trị methotrexat liều cao.

Alopurinol có thể làm tăng tỉ lệ suy tủy xương do thuốc độc với tế bào gây ra.

Vincristin làm tăng tác dụng của thuốc chống đông.

Acid glutamic ức chế tác dụng của vincristin.

Dùng vincristin có thể ức chế cơ chế bảo vệ bình thường, vì vậy nếu dùng phối hợp với vắc xin virus sống sẽ làm tăng phát triển virus trong vắc xin, tăng tác dụng có hại, đồng thời làm giảm đáp ứng kháng thể của người bệnh với vắc xin. Tiêm chủng gây miễn dịch cho các người bệnh này cần hết sức thận trọng sau khi xem xét kỹ tình trạng huyết học của người bệnh và thầy thuốc chỉ định dùng vincristin phải biết và đồng ý. Khoảng cách từ khi ngừng dùng vincristin đến khi dùng vắc xin phải từ 3 tháng đến 1 năm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản để trong tủ lạnh từ 2 - 8 ^{o}C. Tránh đông lạnh và tránh ánh sáng. Dung dịch vincristin ổn định ít nhất trong 30 ngày ở nhiệt độ thường (20 - 25 ^{o}C). Để đảm bảo ổn định, dung dịch phải có pH từ 3,5 đến 5,5.

Để tránh nguy cơ nhiễm khuẩn, dung dịch tiêm hoặc truyền đã pha ra chỉ để được 12 giờ.

Tương kỵ

Không bao giờ được pha lẫn vincristin với dung dịch nào khác ngoài dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dung dịch tiêm glucose 5% và không được pha loãng với các dung dịch làm tăng hoặc giảm pH ra ngoài khoảng 3,5 - 5,5.

Cần kiểm tra bằng mắt về các vật lạ và sự biến màu trước khi dùng thuốc tiêm bất kỳ lúc nào mà dung dịch và bình chứa cho phép.

Quá liều và xử trí

Tác dụng có hại do dùng vincristin tỉ lệ với liều dùng; trong trường hợp quá liều (từ 3 mg/m^2 trở lên), các tác dụng phụ biểu hiện nặng rõ ràng.

Xử trí:

Phòng ngừa tác hại do hội chứng bài tiết hormon chống bài niệu không phù hợp (như hạn chế dùng dịch và dùng một thuốc lợi niệu có tác dụng trên quai Henle và trên ống lượn xa).

Phòng ngừa co giật bằng phenobarbital với liều chống co giật.

Phòng ngừa và điều trị liệt ruột.

Theo dõi hàng ngày về tim mạch.

Hàng ngày xác định công thức máu. Truyền máu nếu cần.

Thông tin qui chế

Vincristin sulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

V.C.S; Vincran.

VINORELBIN TARTRAT

Tên chung quốc tế: Vinorelbine tartrate.

Mã ATC: L01CA04

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch để tiêm tĩnh mạch 10 mg/ml (lọ 1 ml, 10 ml), 50 mg/5 ml (lọ 5 ml, 10 ml)

Viên nang mềm: 20 mg, 30 mg

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vinorelbin là thuốc bán tổng hợp từ các alcaloid cây Dừa cạn (*Catharanthus roseus)*. Vinorelbin gắn vào tubulin là protein trong vi quản của suốt phân bào. Phức hợp tubulin-vinorelbin cản trở sự trùng hợp của các tiểu đơn vị tubulin nên các vi quản trong tế bào không được hình thành. Sự phân bào bị chặn lại ở các pha M và S. Thuốc cũng có thể ảnh hưởng lên hô hấp tế bào, lên hoạt tính ATPase, lên sự vận chuyển calci nhờ calmodulin, lên chuyển hóa của acid amin, AMP và glutation.

Vinorelbin được sử dụng dưới dạng muối tartrat nhưng liều được tính theo vinorelbin: 1,385 mg vinorelbin tartrat tương đương với khoảng 1 mg vinorelbin.

Dược động học:

Sau tiêm tĩnh mạch, dược động học của vinorelbin có 3 pha. Thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và nồng độ đỉnh huyết tương đạt sau 1,5 đến 3 giờ sau khi uống. Thức ăn không ảnh hưởng lên hấp thu vinorelbin. Nồng độ thuốc sau khi uống liều 60 và 80 mg/m^2 và nồng độ sau khi tiêm tĩnh mạch liều tương ứng là 25 và 30 mg/m^2 là tương đương nhau. Sinh khả dụng theo đường uống là 43 ± 14%. Thể tích phân bố là 25,4 - 40,1 lít/kg. Vinorelbin được phân bố rộng, đặc biệt là ở các mô phổi nhưng lại không thấy có ở hệ TKTW. Tỷ lệ gắn vào protein huyết tương là 13,5% nhưng chủ yếu là gắn vào các tế bào máu; trong đó khoảng 78% thuốc gắn vào tiểu cầu.

Vinorelbin được chuyển hóa bởi isoenzym CYP3A4 của cytochrom P_{450}. Chất chuyển hóa có tác dụng của thuốc là 4-O-deacetylvinorelbin (deacetylvinorelbin) được cho là do các carboxylesterase tạo ra. Nửa đời trung bình cuối cùng của vinorelbin vào khoảng 40 giờ. Vinorelbin và các chất chuyển hóa được đào thải chủ yếu ở phân (qua mật): 46%; một phần nhỏ (20% liều) được tìm thấy trong nước tiểu, chủ yếu dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ.

Ung thư vú tiến triển vùng hoặc di căn.

Chống chỉ định

Dị ứng với alcaloid dừa cạn và với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bạch cầu giảm (bạch cầu trung tính < 1 500/mm^3);

Tiểu cầu < 75 000/mm^3

Người bị nhiễm khuẩn nặng hoặc mới bị nhiễm khuẩn nặng.

Phụ nữ mang thai, cho con bú.

Suy gan nặng.

Tiêm chủng.

Người đang xạ trị vùng gan.

Thận trọng

Vinorelbin là thuốc có độc tính cao và chỉ số điều trị thấp; đáp ứng điều trị thường đi kèm với dấu hiệu bị độc. Thuốc phải được sử dụng dưới sự giám sát thường xuyên của thầy thuốc có kinh nghiệm điều trị bằng thuốc có tác dụng độc lên tế bào và chỉ dùng thuốc khi lợi ích do dùng thuốc lớn hơn các nguy cơ có thể xảy ra.

Thận trọng khi dùng cho người đã được chiếu xạ trước đó và người có tủy đang phục hồi sau xạ trị.
Thận trọng khi dùng cho người có tiền sử hoặc đang có bệnh thần kinh.
Thận trọng khi dùng cho người bị bệnh gan hoặc bị suy gan vì dễ bị độc hơn. Phải theo dõi các thông số huyết học. Có thể phải giảm liều.
Thận trọng khi dùng cho người mắc bệnh phổi.
Nữ nhân viên y tế mang thai cần tránh bị phơi nhiễm vinorelbin. Nhân viên y tế phải mang đồ bảo hiểm (khẩu trang, kính, găng tay và tạp dề dùng 1 lần) pha thuốc, tiêm thuốc. Bơm tiêm, dụng cụ truyền phải được lắp chặt để tránh rò rỉ thuốc.
Thuốc rớt ra ngoài phải được thấm và lau sạch. Tránh không để thuốc dây vào mắt; nếu bị thì phải rửa ngay mắt bằng dung dịch natri clorid 0,9%. Chất thải của người bệnh phải được xử lý cẩn thận.
Phải rất thận trọng khi dùng vinorelbin với thuốc gây độc lên tai như các thuốc chống ung thư có platin.

Thời kỳ mang thai và ở đàn ông
Không dùng cho phụ nữ mang thai. Trên động vật mang thai, vinorelbin gây chết phôi và thai và có tác dụng gây quái thai. Phụ nữ trong tuổi sinh đẻ phải tránh thai và nếu có thai phải báo cho thầy thuốc biết để dùng thuốc khác. Nếu bắt đầu có thai trong thời gian trị liệu bằng vinorelbin thì cần phải khám di truyền học để được tư vấn.
Trên nam giới: Vinorelbin có thể gây biến đổi gen, bởi vậy, đàn ông dùng vinorelbin phải được cảnh báo là không nên có con trong thời gian trị liệu cho đến 6 tháng sau khi chấm dứt trị liệu. Trước khi tiến hành trị liệu có thể tư vấn cho người bệnh bảo quản tinh trùng trong ngân hàng tinh trùng phòng trường hợp vô sinh không hồi phục do dùng vinorelbin.

Thời kỳ cho con bú
Chưa rõ thuốc có được bài tiết trong sữa hay không. Phải ngừng cho con bú khi bắt đầu dùng vinorelbin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Rất thường gặp, ADR > 10/100
Tại chỗ: Đau ở chỗ tiêm, kích ứng ở chỗ tiêm (đau, đỏ chỗ tiêm, tĩnh mạch mất màu, viêm tĩnh mạch).
Toàn thân: Mệt mỏi, sốt, đau.
Huyết học: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt (có phục hồi: Nặng nhất sau khi dùng thuốc 7 - 10 ngày, thường kéo dài 7 - 14 ngày), giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu.
Thần kinh - cơ: Nhược cơ, mất phản xạ gân xương, loạn cảm (tăng hoặc giảm cảm giác)
Da: Rụng tóc (độ 1 và 2 tới 35%, độ 3 và 4 từ 4 - 12%), da nhạt màu (mất sắc tố da).
Tiêu hóa: Ỉa chảy, táo bón, buồn nôn, nôn, viêm miệng, viêm thực quản, chán ăn, đau, sốt.
Gan: Tăng bilirubin huyết, tăng phosphatase kiềm, tăng ASAT, ALAT.
Thận: Tăng creatinin huyết.
Thường hay gặp, 1/100 < ADR < 10/100
Toàn thân: Nhiễm khuẩn.
Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính có sốt, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt, suy tủy (nặng, nhất là nếu kết hợp với cisplatin).
Da: Nổi mẩn da, ngứa, nổi mày đay, đỏ ở đầu chi, viêm da dị ứng.
Tiêu hóa: Liệt ruột.
Tim - mạch: Đau ngực, viêm tĩnh mạch.
Hô hấp: Phản ứng dị ứng ở phế quản, khó thở, co thắt phế quản.
Thần kinh: Mất phản xạ gân cơ sâu, bệnh thần kinh ngoại biên (tăng hoặc giảm cảm giác).
Cơ - xương - khớp: Đau cơ, đau khớp, đau hàm.
Hiếm gặp, ADR < 1/10 000
Tại chỗ: Hoại tử chỗ tiêm.
Toàn thân: Nhiễm khuẩn huyết.
Tiêu hóa: Viêm tụy, tắc ruột do liệt ruột, thủng ruột non, hoại tử ruột.
Tim - mạch: Nhồi máu cơ tim, rối loạn điện tâm đồ, cơn đau thắt ngực, thiếu máu cơ tim.
Hô hấp: Co thắt phế quản, bệnh phổi kẽ, hội chứng suy hô hấp cấp.
Thần kinh - cơ: Đau hàm - mặt, hội chứng Guillain-Barré.
Tai: Giảm thính lực, rối loạn tiền đình.
Nội tiết: Hội chứng rối loạn bài tiết ADH.
Hóa sinh: Hạ natri huyết.
Khác: Chảy máu bàng quang.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Đa số tác dụng phụ của vinorelbin có thể phục hồi được. Nếu có các tác dụng phụ nặng trong khi dùng vinorelbin thì phải ngừng dùng thuốc hoặc phải giảm liều và áp dụng các biện pháp phù hợp. Phải thận trọng nếu sử dụng lại và đề phòng khả năng bị độc trở lại (xem phần Điều chỉnh liều).
Dặn người bệnh không tiêm vắc xin trong quá trình dùng thuốc (do thuốc ức chế miễn dịch).
Nói rõ các tác dụng độc của thuốc, các triệu chứng của bị độc (nhất là các triệu chứng đòi hỏi cấp cứu như suy hô hấp, co thắt phế quản, thủng ruột...) cho người bệnh và dặn phải báo ngay cho thầy thuốc để có can thiệp kịp thời.
Nếu tiêm tĩnh mạch: Phải thật chắc chắn là kim tiêm hoặc ống catheter đã nằm trong lòng mạch thì mới bơm thuốc để tránh thuốc ra ngoài gây hoại tử mô và/hoặc viêm tắc tĩnh mạch. Ngừng truyền ngay nếu nghi ngờ thuốc ra ngoài mạch máu và hút dịch ra khỏi catheter càng nhiều càng tốt. Đánh giá tổn thương. Pha loãng hyaluronidase trong dung dịch natri clorid 0,9% để có nồng độ 15 đơn vị/ml rồi tiêm 150 đơn vị vào vùng bị thoát thuốc ra ngoài. Nếu cần thì chườm nóng. Nếu bị tổn thương nặng thì có thể cần can thiệp phẫu thuật để cắt bỏ chỗ dính.
Để tránh các phản ứng tại chỗ: Nên tiêm tĩnh mạch trong thời gian từ 6 đến 10 phút, không nên tiêm lâu tới 20 phút; nếu truyền tĩnh mạch thì nên truyền nhanh 100 ml dịch trước truyền thuốc và sau khi đã truyền xong thuốc thì truyền tiếp 400 ml dịch có thêm dexamethason.
Nếu bị hội chứng rối loạn bài tiết ADH: Điều trị hỗ trợ, hạn chế truyền dịch, kiểm soát chặt chẽ nước và điện giải.
Nếu bị suy tủy: Dùng yếu tố kích thích tạo máu để làm giảm hiện tượng giảm bạch cầu hạt: Filgrastim 5 microgam/kg/ngày tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch; Sargramostim: 250 microgam/m^2/ngày truyền tĩnh mạch trong 4 giờ. Theo dõi công thức máu toàn phần.
Nếu bị độc thần kinh: Điều trị triệu chứng. Các triệu chứng thường cục bộ và hồi phục hoàn toàn sau khi ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng
Thuốc phải do thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm chỉ định và giám sát trong khi dùng. Phải làm xét nghiệm huyết học, làm công thức máu toàn phần trước mỗi đợt dùng thuốc. Phải đánh giá chức năng tim (điện tâm đồ), cân bằng nước và điện giải trước mỗi đợt dùng thuốc.
Thuốc được dùng theo đường tĩnh mạch hoặc uống. Không tiêm bắp và tiêm dưới da vì gây rất đau. Tuyệt đối không được tiêm thuốc vào trong ống sống.
Dung dịch để pha loãng thuốc là dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch glucose 5%.
Khi dùng theo đường uống, phải nuốt cùng với nước; nên uống thuốc sau bữa ăn. Không nhai vỡ, không mút viên nang. Liều thường dùng là 60 mg/m^2 (tối đa: 120 mg), tuần 1 lần trong 3

tuần. Các liều tiếp theo có thể được tăng lên tới 80 mg/m^2 (tối đa 160 mg) căn cứ vào số lượng bạch cầu trung tính. Liều và phác đồ thay đổi tùy theo trị liệu kết hợp.

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ:

Điều trị bước 1 ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển, không cắt bỏ được (giai đoạn III/IV) kết hợp với cisplatin: Vinorelbin 25 mg/m^2, tuần 1 lần, tiêm tĩnh mạch trong 6 - 10 phút cùng cisplatin truyền tĩnh mạch 100 mg/m^2/lần; cứ 4 tuần dùng 1 lần. Có thể phải giảm liều của cả 2 thuốc nếu bị ADR. Hoặc theo phác đồ: 30 mg/m^2, tuần 1 lần tiêm tĩnh mạch trong 6 - 10 phút; cisplatin 120 mg/m^2 vào ngày 1 và ngày 29; sau đó 6 tuần dùng 1 lần.

Với người bệnh bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn III không cắt bỏ được: Dùng kết hợp hóa trị và xạ trị, Hội Lâm sàng Ung thư Hoa kỳ (ASCO) khuyên điều trị 2 - 4 chu kỳ, dựa vào khởi đầu bằng hóa trị có platin; không dùng quá 4 chu kỳ hóa trị. Với người bệnh bị giai đoạn IV, số chu kỳ hóa trị bước 1 tối đa là 4 chu kỳ nếu không có đáp ứng với thuốc và là 6 chu kỳ nếu có đáp ứng với thuốc.

Đơn trị liệu điều trị bước 1 ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tiến triển, không phẫu thuật được (giai đoạn IV): 30 mg/m^2, tuần 1 lần, tiêm tĩnh mạch trong 6 - 10 phút. Thời gian trị liệu tối đa được ASCO khuyên là 4 tuần nếu không có đáp ứng điều trị và là 6 tuần nếu có đáp ứng điều trị.

Ung thư vú:

Đơn trị liệu điều trị ung thư vú giai đoạn tiến triển: Liều khởi đầu là 20 - 30 mg/m^2/tuần; truyền tĩnh mạch trong 20 - 60 phút. Hoặc 30 mg/m^2/tuần, tiêm/truyền tĩnh mạch trong 6 - 10 phút.

Dùng phối hợp với trastuzumab để điều trị ung thư vú giai đoạn tiến triển: Vinorelbin: 30 mg/m^2 hoặc 35 mg/m^2 tiêm tĩnh mạch 1 lần vào ngày 1 và ngày 8; chu kỳ 3 tuần 1 lần. Trastuzumab: 8 mg/kg; truyền tĩnh mạch trong 90 phút ở đợt thứ 1; sau đó 6 mg/kg truyền tĩnh mạch trong 30 phút ở các đợt tiếp theo.

Điều chỉnh liều:

Với thuốc tiêm tĩnh mạch: Không dùng vinorelbin cho người ngay từ đầu đã có bạch cầu hạt < 1 500/mm^3 - 2 000/mm^3, hoặc tiểu cầu < 75 000/mm^3:

Nếu bạch cầu hạt ≥ 1 500/mm^3: 100% liều khởi đầu.

Nếu bạch cầu hạt 1 000 - 1 499/mm^3: 50% liều khởi đầu.

Nếu bạch cầu hạt < 1 000/mm^3: Ngừng dùng; đếm bạch cầu hạt hàng tuần; nếu sau 3 tuần liên tiếp vẫn không tăng thì phải chấm dứt trị liệu.

Trong quá trình điều trị, nếu người bệnh có sốt và/hoặc nhiễm khuẩn huyết có giảm bạch cầu hạt hoặc đã phải ngừng dùng thuốc 2 tuần do giảm bạch cầu hạt thì các liều tiếp theo sẽ là:

Nếu bạch cầu hạt ≥ 1 500/mm^3: 75% liều khởi đầu.

Nếu bạch cầu hạt 1 000 - 1 499/mm^3: 37,5% liều khởi đầu.

Nếu bạch cầu hạt < 1 000/mm^3: Ngừng dùng; đếm bạch cầu hạt hàng tuần; nếu sau 3 tuần liên tiếp vẫn không tăng thì phải chấm dứt trị liệu.

Với thuốc uống: Không dùng liều khởi đầu 60 mg/m^2 cho người ngay từ đầu đã có số lượng tiểu cầu < 75 000/mm^3 hoặc bạch cầu trung tính <1 500/mm^3.

Sau 3 tuần đầu, liều khuyên dùng cho tuần thứ 4 phải căn cứ vào số lượng bạch cầu trung tính trong 3 liều trước đấy:

Nếu bạch cầu trung tính >1 000/mm^3 (cả 3 lần): 80 mg/m^2.

Nếu bạch cầu trung tính ≥ 500 và < 1 000/mm^3 (1 lần): 80 mg/m^2.

Nếu bạch cầu trung tính ≥ 500 và < 1 000/mm^3 (2 lần): 60 mg/m^2.

Nếu bạch cầu trung tính < 500/mm^3: 60 mg/m^2.

Tương tự như vậy, với bất kỳ liều nào sau đó được dự tính là 80 mg/m^2, nếu số lượng bạch cầu trung tính <1 500/mm^3 và/hoặc số lượng tiểu cầu là 75 000 - 100 000/mm^3 thì phải hoãn trị liệu cho đến khi đã hồi phục. Nếu số lượng bạch cầu trung tính < 500/mm^3 hoặc có hơn một lần có kết quả là 500 - 1 000/mm^3 thì phải ngừng dùng thuốc cho đến khi hồi phục và giảm liều từ 80 mg/m^2 xuống còn 60 mg/m^2/tuần cho 3 liều tiếp theo. Có thể tăng liều từ 60 mg/m^2 lên 80 mg/m^2 nếu số lượng bạch cầu trung tính không xuống dưới 500/mm^3 hoặc có hơn 2 lần có kết quả là 500 - 1 000/mm^3 sau 3 liều 60 mg/m^2.

Giảm liều ở người suy gan: Không cần thiết phải giảm liều ở người khi thăm dò qua chuyển hóa lidocain không thấy chức năng gan giảm rõ rệt. Có thể phải giảm 50% liều ở người bị suy gan nặng do di căn lan tỏa ở gan, mặc dù bilirubin tăng không nhiều. Các chế phẩm của Anh khuyến cáo nên giảm 1/3 liều ở người bệnh bị suy gan nặng (bilirubin cao gấp 2 lần giới hạn trên của giá trị bình thường và/hoặc có transaminase cao hơn bình thường 5 lần), ở người bị khối u gan to (chiếm hơn 75% thể tích gan). Các nhà sản xuất Hoa Kỳ khuyên nên giảm 50% liều vinorelbin tiêm ở người bệnh có bilirubin toàn phần là 2,1 - 3 mg/100 ml và giảm 75% liều ở người có bilirubin toàn phần > 3 mg/100 ml.

Với thuốc uống, các nhà sản xuất Anh quốc khuyến cáo liều mỗi tuần cho người bị suy gan như sau:

Suy gan nhẹ (bilirubin dưới 1,5 lần giới hạn trên của giá trị bình thường và transaminase gấp 1,5 - 2,5 lần giới hạn trên của giá trị bình thường): 60 mg/m^2 (liều chuẩn).

Suy gan vừa (bilirubin 1,5 - 3 lần giới hạn trên của giá trị bình thường): 50 mg/m^2

Suy gan nặng: Chống chỉ định dùng.

Tương tác thuốc

Tránh dùng đồng thời vinorelbin với BCG, clozapin, conivaptan, natalizumab, pimecrolimus, pimozid, tacrolimus (dùng tại chỗ), vắc xin sống.

Vinorelbin làm tăng nồng độ/tác dụng của clozapin, leflunomid, mitomycin, natalizumab, pimozid.

Vinorelbin làm giảm nồng độ/tác dụng của BCG, coccidioidin (test bì), sipuleucel-T, các vắc xin bất hoạt, các vắc xin sống.

Vinorelbin có thể làm tăng hoặc làm giảm nồng độ/tác dụng của vắc xin sống

Các thuốc làm tăng nồng độ /tác dụng của vinorelbin: Cisplatin, conivaptan, các thuốc ức chế CYP3A4, dasatinib, denosumab, gefitinif, itraconazol, các kháng sinh nhóm macrolid, paclitaxel, pimecrolimus, posaconazol, roflumilast, tacrolimus (dùng tại chỗ), trastuzumab, voriconazol.

Các thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của vinorelbin: Các thuốc kích thích CYP3A4, deferasirox, echinacea, các thảo dược kích thích CYP3A4, peginterferon alfa-2b, tocilizumab, cỏ St. John.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản lọ thuốc trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8°C, không để đông lạnh. Tránh ánh sáng. Ở nhiệt độ phòng (25 °C), lọ thuốc nguyên vẹn ổn định tới 72 giờ. Dung dịch thuốc đã pha loãng bằng nước muối sinh lý hoặc glucose 5% để có nồng độ 1,5 - 3 mg/ml (để tiêm) hoặc nồng độ 0,5 - 2 mg/ml (để truyền tĩnh mạch) ổn định ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ.

Thuốc tương thích với chai lọ bằng thủy tinh không màu, các túi chất dẻo PVC hoặc acetat vinyl, dụng cụ truyền và ống dây truyền PVC.

Trong khi chờ đợi để tiêm hoặc truyền cho người bệnh, các dung dịch vinorelbin đã pha loãng phải để riêng biệt để tránh nhầm lẫn khi sử dụng, nhất là phải cách biệt với các thuốc tiêm vào ống sống.

Tương kỵ

Không pha thuốc bằng các dung dịch kiềm vì gây tủa.

Không pha lẫn vinorelbin với bất kỳ thuốc nào.

Quá liều và xử trí

Liều 240 - 300 mg/m^2 gây suy tủy nặng và tử vong.

Các biểu hiện của quá liều tương tự như các ADR. Liều cao hơn 10 lần liều khuyên dùng (30 mg/m^2) đã gây liệt ruột, viêm miệng, viêm thực quản, tủy vô sản, nhiễm khuẩn huyết, liệt và tử vong.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho vinorelbin. Điều trị triệu chứng, hỗ trợ.

Nếu uống quá liều: Gây nôn, rửa dạ dày, dùng than hoạt.

Với biểu hiện thần kinh: Điều trị triệu chứng.

Thông tin qui chế

Vinorelbin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Navelbine; Vinorelbine "Ebewe"; Vinorelsin.

VITAMIN D VÀ CÁC THUỐC TƯƠNG TỰ

Tên chung quốc tế: Vitamin D and analogues.

Mã ATC: A11C C01 (Ergocalciferol);
A11C C02 (Dihydrotachysterol);
A11C C03 (Alfacalcidol);
A11C C04; D05A X03 (Calcitriol);
A11C C05 (Colecalciferol);
A11C C06 (Calcifediol);
H05BX02 (Paricalcitol).

Loại thuốc: Vitamin hòa tan trong mỡ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Một đơn vị quốc tế vitamin D có 25 nanogam ergocalciferol hay colecalciferol, nghĩa là 1 mg colecalciferol hoặc ergocalciferol tương đương với 40 000 đơn vị quốc tế vitamin D.

Ergocalciferol:

Nang: 1,25 mg (Drisdol).

Dung dịch uống: 0,2 mg/ml (Calciferol, Drisdol).

0,01 mg/giọt (Sterogyl); 15 mg/1,5 ml (Sterogyl 15A và Sterogyl 15H).

Viên nén: 1,25 mg (Calciferol).

Dung dịch để tiêm bắp: 12,5 mg/ml (Calciferol).

15 mg/1,5 ml (Sterogyl 15H).

Colecalciferol

Dung dịch uống: 7,5 microgam/giọt (Adrigyl).

Dung dịch uống và tiêm bắp: 5 mg/ml (Vitamin D_3 BON).

Alfacalcidol:

Nang: 0,25 và 1 microgam (Un - alfa).

Dung dịch uống: 2 microgam/ml (Un - alfa).

Dung dịch tiêm tĩnh mạch: 2 microgam/ml (Un - alfa).

Calcifediol:

Nang: 0,02 và 0,05 mg (Calderol).

Dung dịch uống: 5 microgam/giọt (Dedrogyl).

Calcitriol:

Nang: 0,25 và 0,5 microgam (Rocaltrol).

Dung dịch tiêm tĩnh mạch: 1 microgam/ml và 2 microgam/ml (Calcijex).

Dihydrotachysterol:

Nang: 0,125 mg (Hytakerol).

Dung dịch uống đậm đặc: 0,2 mg/ml (DHT intensol).

Viên nén: 0,125; 0,2 và 0,4 mg (DHT).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Thuật ngữ vitamin D dùng để chỉ một nhóm các hợp chất sterol có cấu trúc hóa học tương tự nhau và có hoạt tính phòng ngừa hoặc điều trị còi xương. Các hợp chất đó bao gồm: Ergocalciferol (vitamin D_2), colecalciferol (vitamin D_3), alfacalcidol (1 alpha-hydroxycolecalciferol), calcifediol (25-hydroxycolecalciferol), calcitriol (1 alpha, 25-dihydroxycolecalciferol) và dihydrotachysterol. Các chất này ở các dạng hoạt động (1,25-dihydroxyergocalciferol, 1,25-dihydroxycolecalciferol (calcitriol) và 25- hydroxydihydrotachysterol), cùng với hormon tuyến cận giáp và calcitonin điều hòa nồng độ calci trong huyết thanh. Các thuốc tương tự vitamin D mới gồm có: Doxercalciferol, falecalcitriol, maxacalcitol và paricalcitol. Vitamin D có tác dụng duy trì nồng độ calci và phosphor bình thường trong huyết thanh bằng cách tăng hấp thu các chất khoáng này từ thức ăn ở ruột non. Calcitriol (vitamin D được hoạt hóa) làm tăng hấp thu calci ở ruột non, nhưng chủ yếu ở tá tràng và hỗng tràng. Calcitriol cũng làm tăng hấp thu phosphor chủ yếu ở hỗng tràng và hồi tràng. Các dạng hoạt hóa của ergocalciferol, doxercalciferol và cholecalciferol huy động calci từ xương vào máu và đẩy mạnh tái hấp thu phosphat ở ống thận và tác động trực tiếp lên các tế bào tạo xương để kích thích phát triển xương. Các dạng hoạt hóa của ergocalciferol và colecalciferol có tác dụng ức chế ngược đối với sự tạo thành hormon cận giáp (PTH). Paricalcitol đã được chứng minh làm giảm nồng độ PTH trong huyết thanh hoặc huyết tương.

Nhu cầu hàng ngày vitamin D ở người lớn ít và có thể đáp ứng chủ yếu bằng phơi nắng và/hoặc do thức ăn. Khẩu phần ăn hàng ngày khoảng 200 - 400 đơn vị vitamin D (5 - 10 microgam colecalciferol hoặc ergocalciferol) thường được coi là đủ đối với người lớn khỏe mạnh. Nhu cầu cũng có thể cao hơn ở người ít được tiếp xúc với ánh nắng như những người cao tuổi sống trong buồng kín.

Rất ít thức ăn trong thiên nhiên chứa vitamin D. Các nguồn chứa vitamin D gồm có cá nhiều mỡ, gan và mỡ của các động vật dưới nước (như hải cẩu, gấu bắc cực), dầu gan cá thu, cá tuyết, những nguồn khác có ít vitamin D hơn, gồm bơ, trứng và gan. Ở một số nước, sữa cho trẻ em được tăng cường vitamin D ở nồng độ 10 microgam/lít nhưng lượng vitamin D thay đổi rất nhiều trong các sản phẩm này. Quá trình nấu nướng không ảnh hưởng đến hoạt tính của vitamin D.

Thiếu vitamin D gây bệnh còi xương ở trẻ em và bệnh nhuyễn xương ở người lớn. Thiếu vitamin D làm giảm nồng độ ion calci trong máu, dẫn đến tăng PTH.

Nếu chưa xảy ra biến dạng vĩnh viễn ở xương, người lớn có khả năng hấp thu và hoạt hóa được ergocalciferol hoặc colecalciferol thì dùng các hợp chất này có thể hết hoàn toàn các dấu hiệu còi xương hoặc nhuyễn xương. *Calcitriol* hoặc *dihydrotachysterol* làm tăng hấp thu calci ở đường tiêu hoá, làm giảm nồng độ PTH tăng cao trong máu và phosphatase kiềm trong huyết thanh, điều chỉnh loạn dưỡng xương do thận, yếu cơ, và đau xương ở người suy thận mạn. *Calcifediol* làm tăng hấp thu calci ở đường tiêu hóa và tăng nồng độ calci trong huyết thanh, làm giảm nồng độ phosphatase kiềm trong huyết thanh và nồng độ PTH trong máu, làm giảm tiêu xương dưới màng xương, các dấu hiệu mô học của bệnh xương do cường cận giáp và các khiếm khuyết trong ngấm chất khoáng. *Calcifediol và calcitriol* cải thiện bệnh viêm xương xơ nang tốt hơn nhuyễn xương ở người lớn bị loạn dưỡng xương do thận. *Doxercalciferol*, không giống ergocalciferol, không đòi hỏi phải hydroxyl hóa ở thận để hoạt hóa, nên có thể làm giảm nồng độ PTH trong huyết thanh hay huyết tương người bị suy thận mạn. *Paricalcitol* cũng làm giảm nồng độ PTH trong huyết thanh hoặc huyết tương ở người suy thận mạn. Paricalcitol cũng hiệu quả như calcitriol để ức chế tiết PTH; tuy nhiên, paricalcitol ít tác dụng đến nồng độ calci và phosphor trong huyết thanh vì có thể paricalcitol chỉ tăng ít hấp thu calci và phospho ở ruột.

Chức năng sinh lý chính xác của vitamin D ở não, tim, tụy, tế bào đơn nhân, tế bào lympho hoạt hóa và da còn chưa biết mặc dù vitamin D có tác dụng chống tăng sinh và hỗ trợ biệt hóa mạnh. Hiện nay rất ít chứng cứ cho thấy thiếu hụt vitamin D dẫn đến các rối loạn lớn ở các cơ quan và hệ thống tế bào nêu trên. Khả năng thiếu hụt vitamin D có thể kết hợp với tăng nguy cơ bị ung thư đại tràng, vú và tuyến tiền liệt đã được đề xuất từ chứng cứ dịch tễ học từ người sống ở vùng cao, có nhưng chứng cứ hiện nay còn quá hạn chế để chỉ ra dứt khoát là thiếu vitamin D là một nguy cơ gây ung thư.

Hiện nay có nhiều dạng và thuốc tương tự vitamin D. Lựa chọn dùng thuốc nào phụ thuộc vào nguyên nhân của bệnh và đặc tính của thuốc. Colecalciferol và ergocalciferol thường được coi có hiệu lực bằng nhau, có khởi đầu tác dụng chậm, và thời gian tác dụng tương đối dài, thường được dùng để dự phòng thiếu vitamin D do dinh dưỡng. Khi thiếu vitamin D do kém hấp thu ở ruột hoặc do bệnh gan mạn tính, cần phải dùng vitamin D liều cao có tác dụng dược lý như calciferol phải dùng tới 1 mg/ngày (40 000 đv/ngày) nên dễ có nguy cơ nhiễm độc vitamin D. Các thuốc tương tự vitamin D mới thường thay thế ergocalciferol khi phải dùng liều dược lý.

Dược động học:

Hấp thu: Vitamin D và các thuốc tương tự được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa nếu hấp thu mỡ bình thường. Các vitamin D_2 và D_3 đều được hấp thu từ ruột non, vitamin D_3 có thể được hấp thu tốt hơn. Mật cần thiết cho hấp thu vitamin D ở ruột. Vì vitamin D tan trong lipid nên được tập trung trong vi thể dưỡng chấp, và được hấp thu theo hệ bạch huyết. Xấp xỉ 80% lượng vitamin D dùng theo đường uống được hấp thu theo cơ chế này. Hiện nay chưa rõ tuổi già có làm thay đổi hấp thu sinh lý vitamin D ở đường tiêu hóa không.

Nồng độ bình thường của 25-hydroxyvitamin D (các chất chuyển hóa của ergocalciferol và colecalciferol ở gan) trong huyết tương dao động từ 8 - 80 nanogam/ml. Nồng độ dưới 11 nanogam/ml được coi là thiếu hụt vitamin D ở trẻ sơ sinh, trẻ bú mẹ và trẻ em ít tuổi. Tuy nồng độ cần thiết để duy trì chuyển hóa bình thường calci và duy trì khối xương tốt nhất ở trẻ lớn và người trung niên còn chưa biết đầy đủ, nhưng đối với người cao tuổi có thể cần phải tăng lượng vitamin D đưa vào cơ thể để đạt được mục tiêu trên.

Sau khi uống calcifediol, nồng độ đỉnh của nó trong huyết thanh đạt được trong vòng 4 giờ.

Sau khi uống hoặc tiêm bắp ergocalciferol, tác dụng tăng calci huyết bắt đầu từ 10 - 24 giờ; tác dụng tăng calci huyết cao nhất vào khoảng 4 tuần sau khi cho hàng ngày một liều cố định và tác dụng của thuốc có thể kéo dài 2 tháng hoặc hơn.

Sau khi uống calcitriol, mất khoảng 2 giờ trước khi tăng hấp thu calci ở đường tiêu hóa. Tác dụng tăng calci huyết cao nhất khoảng 10 giờ và thời gian tác dụng của calcitriol là 3 - 5 ngày.

Sau khi uống dihydrotachysterol, calci tăng trong huyết thanh vài giờ sau và tăng cao nhất khoảng 2 tuần sau khi cho hàng ngày một liều cố định và khoảng một tuần sau khi cho một liều tấn công tiếp theo liều duy trì hàng ngày. Thời gian tác dụng của dihydrotachysterol khoảng 2 tuần.

Sau khi uống doxercalciferol hoặc sau khi tiêm tĩnh mạch doxercalciferol, chất này được CYP27 ở gan hoạt hóa thành 1,25-dihydroxyergocalciferol (1,25-dihydroxyvitamin D_2) là chất chuyển hóa chính thông qua cytochrom P_{450} (CYP) isozym 27 ở gan. Hoạt hóa doxercalciferol không cần thận tham gia. Ở người khỏe mạnh, nồng độ đỉnh 1,25-dihydroxyergocalciferol trong máu đạt được trong vòng 11 - 12 giờ sau khi uống nhiều liều lặp lại 5 - 15 microgam doxercalciferol. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều đơn 5 microgam doxercalciferol, nồng độ đỉnh 1,25-dihydroxyergocalciferol trong máu đạt được trong vòng 8 giờ.

Sau khi uống paricalcitol (0,24 microgam/kg ở người khỏe mạnh), nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 630 picogam/ml đạt được trong vòng 3 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối 72%. Thức ăn làm chậm nồng độ thuốc đạt đỉnh (khoảng 2 giờ), nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của paricalcitol uống. Khi tiêm tĩnh mạch trực tiếp paricalcitol (0,24 microgam/kg ở người suy thận mạn), sau 5 phút đạt nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (khoảng 1850 picogam/ml).

Thẩm phân máu không tác động đến nồng độ paricalcitol trong huyết tương.

Phân bố: Sau khi hấp thu, ergocalciferol và colecalciferol vào máu thông qua vi thể dưỡng chấp của bạch mạch và sau đó kết hợp chủ yếu với một alpha-globulin đặc biệt (protein gắn vitamin D). Các chất chuyển hóa (hydroxyl hóa) của ergocalciferol và colecalciferol cũng tuần hoàn trong máu kết hợp với cùng alpha-globulin. 25-hydroxylergocalciferol và 25-hydroxylcolecalciferol được dự trữ ở mỡ và cơ trong một thời gian dài. Khi vitamin D vào tuần hoàn toàn thân từ bạch mạch thông qua ống ngực hoặc từ da, vitamin D sẽ tích lũy ở gan trong vòng vài giờ. 25-hydroxyergocalciferol có thể được phân bố vào sữa sau khi dùng liều cao ergocalciferol; chưa biết calcifediol, calcitriol, hoặc paricalcitol có được phân bố vào sữa hay không.

Đào thải: Ở gan, ergocalciferol và colecalciferol được hydroxyl hóa ở ty lạp thể thành 25-hydroxyergocalciferol và 25-hydroxycolecalciferol (calcifediol) tương ứng. Các hợp chất này lại hydroxyl hóa ở thận nhờ enzym vitamin D 1-hydroxylase để tạo thành các chất chuyển hóa có hoạt tính 1,25-dihydroxyergocalciferol và 1,25-dihydroxycolecalciferol (calcitriol) tương ứng. Nửa đời của các chất chuyển hóa 25-hydroxy trong máu khoảng từ 10 ngày đến 3 tuần và nửa đời của các chất chuyển hóa 1,25-hydroxy khoảng 4 - 6 giờ. Tiếp tục chuyển hóa thêm ở thận để tạo thành các dẫn chất 1,24,25-trihydroxy. Trong số các thuốc tương tự tổng hợp, alphacalcidol, dihydrotachysterol và doxercalciferol được chuyển trực tiếp ở gan thành các chất chuyển hóa có hoạt tính (calcitriol, 25-hydroxydihydrotachysterol và 1,25-dihydroxyergocalciferol tương ứng). Sau khi uống paricalcitol, thuốc chuyển hóa mạnh. *In vitro* cho thấy paricalcitol được chuyển hóa nhờ các enzym ở gan và không ở gan, bao gồm cytochrom P_{450} (CYP) isozym 24.3A4. và uridin diphosphat-glucuronosyltransferase (UGT) 1A4. Sau khi uống paricalcitol ở người có bệnh thận mạn, nửa đời trung bình là 17 - 20 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch paricalcitol với liều dao động từ 0,04 - 0,24 microgam/kg, nồng độ thuốc giảm nhanh trong 2 giờ đầu, tiếp theo là đào thải theo log-tuyến tính với nửa đời trung bình khoảng 14 - 15 giờ. Paricalcitol đào thải chủ yếu qua mật và phân. Paricalcitol không loại bỏ được bằng thẩm phân máu.

Các hợp chất vitamin D và các chất chuyển hóa chủ yếu đào thải qua mật và phân, chỉ một lượng nhỏ qua nước tiểu. Một ít qua tuần hoàn ruột gan nhưng có vai trò không đáng kể vào cơ chế duy trì vitamin D.

Chỉ định

Bổ sung cho khẩu phần ăn.

Còi xương hoặc nhuyễn xương do dinh dưỡng.

Giảm phosphat huyết gia đình (còi xương kháng vitamin D).

Còi xương phụ thuộc vitamin D.

Loạn dưỡng xương hoặc giảm calci huyết thứ phát do bệnh thận mạn.

Còi xương và nhuyễn xương do dùng thuốc chống động kinh.

Loãng xương do corticosteroid.

Suy cận giáp hoặc giả suy cận giáp.

Loãng xương.
Các chỉ định khác như luput thông thường, viêm khớp dạng thấp, vẩy nến: Chưa được chứng minh đầy đủ.

Chống chỉ định
Tiền sử mẫn cảm với vitamin D.
Tăng calci máu do bất cứ nguyên nhân nào
Sỏi thận kèm tăng calci niệu
Cường cận giáp tiên phát.

Thận trọng
Phải hết sức thận trọng khi dùng vitamin D cho người suy thận hoặc sỏi thận, bệnh tim, hoặc xơ vữa động mạch vì nếu những người này có tăng calci huyết, nguy cơ bệnh sẽ nặng lên.
Phải thận trọng khi dùng vitamin D cho người đang dùng glycosid trợ tim vì tăng calci huyết gây loạn nhịp tim ở các người bệnh này
Phải giám sát nồng độ phosphat trong huyết tương trong khi điều trị vitamin D để giảm nguy cơ calci hóa lạc chỗ. Cũng phải giám sát đều đặn nồng độ calci huyết đặc biệt ban đầu và khi có triệu chứng nghi nhiễm độc.

Thời kỳ mang thai
Tăng calci-huyết trong thời kỳ mang thai có thể gây dị dạng (hẹp van động mạch chủ, bệnh võng mạc và chậm phát triển tinh thần và thể lực) và suy cận giáp cho thai nhi. Sử dụng an toàn calcifediol, calcitriol, dihydrotachysterol, paricalcitol, hoặc ergocalciferol trong thời kỳ mang thai chưa được xác định; tuy nhiên, nguy cơ đối với bà mẹ và thai nhi do không được điều trị suy cận giáp hoặc giảm phosphat huyết có thể còn lớn hơn nguy cơ do dùng các thuốc tương tự vitamin D. Khẩu phần dinh dưỡng khuyến cáo đối với vitamin D (RDA) hiện nay là 600 đvqt (15 microgam).
Nếu khẩu phần ăn không đủ vitamin D hoặc thiếu tiếp xúc với bức xạ tử ngoại, nên bổ sung vitamin D tới liều RDA trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú
Vitamin D tiết vào sữa và nồng độ vitamin D trong sữa tương quan với lượng vitamin D trong huyết thanh của trẻ bú mẹ hoàn toàn. Vì vậy, không nên dùng vitamin D với liều lớn hơn liều RDA (600 đvqt hoặc 15 microgam) cho người cho con bú. Nên dùng vitamin D phụ thêm, nếu khẩu phần ăn không đủ vitamin D hoặc thiếu tiếp xúc với bức xạ tử ngoại. Nếu bà mẹ dùng vitamin D liều dược lý, phải giám sát chặt chẽ tăng calci huyết và các dấu hiệu nhiễm độc vitamin D ở trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
Dùng vitamin D với liều không vượt quá nhu cầu sinh lý thường không độc. Tuy nhiên, có thể xảy ra quá liều vitamin D khi điều trị liều cao hoặc kéo dài hoặc khi tăng nhạy cảm với các thuốc tương tự vitamin D và sẽ dẫn đến những biểu hiện lâm sàng của tăng calci máu. Calcitriol (Biệt dược Rocaltrol) đã được dùng trong 15 năm với mọi chỉ định, tỷ lệ ADR rất hiếm (< 0,001%).
Nguy cơ tăng calci huyết và tăng phospho huyết :
Triệu chứng cấp: Chán ăn, nhức đầu, buồn nôn, nôn, đau bụng, táo bón.
Triệu chứng mạn: Calci hóa các mô mềm, loạn dưỡng calci-hóa, rối loạn thần kinh cảm giác.
Đối với Stegoryl 15H có chứa dầu lạc nên có thể gây sốc phản vệ, mày đay

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Nên tránh điều trị quá tích cực giảm calci huyết, vì chuyển thành tăng calci huyết còn nguy hiểm hơn. Thường xuyên xác định nồng độ calci huyết thanh, nên duy trì ở mức 9 - 10 mg/decilít (4,5 - 5 mEq/lít). Nồng độ calci huyết thanh thường không được vượt quá 11 mg/decilít.
Trong khi điều trị bằng vitamin D, cần định kỳ đo nồng độ calci, phosphat, magnesi huyết thanh, nitơ urê máu, phosphatase kiềm máu, calci và phosphat trong nước tiểu 24 giờ.
Giảm nồng độ phosphatase kiềm thường xuất hiện trước tăng calci huyết ở người nhuyễn xương hoặc loạn dưỡng xương do thận.
Nên cho uống nhiều nước hoặc truyền dịch để làm tăng thể tích nước tiểu, nhằm tránh tạo sỏi thận ở người tăng calci niệu.

Liều lượng và cách dùng
Cách dùng: Các thuốc tương tự vitamin D thường uống; tuy vậy, ergocalciferol có thể tiêm bắp và calcitriol, doxercalciferol và paricalcitol có thể tiêm tĩnh mạch.
Khi tính liều lượng cho các thuốc tương tự vitamin D, phải kể đến lượng ergocalciferol và colecalciferol từ thức ăn đưa vào cơ thể. Lượng này thay đổi tùy từng người. Phải dựa vào nguyên nhân và mức độ nặng của giảm calci-huyết để điều chỉnh liều và để duy trì nồng độ calci trong huyết thanh từ 9 - 10 mg/dl. Trong điều trị suy cận giáp, giả suy cận giáp và giảm phosphat huyết, khoảng cách giữa liều điều trị và liều nhiễm độc rất hẹp. Tăng calci huyết có thể xảy ra với bất cứ liều điều trị nào của thuốc tương tự vitamin D nên nhất thiết phải giám sát cẩn thận calci-huyết. Trong điều trị cường cận giáp, liều doxercalciferol và paricalcitol phải điều chỉnh theo từng người bệnh phụ thuộc vào nồng độ iPTH (PTH nguyên vẹn) trong huyết thanh hoặc huyết tương, nồng độ calci huyết thanh và tích của Ca huyết thanh (mg/dl) nhân với P huyết thanh (mg/dl) (Ca x P).
Trong khi điều trị bằng thuốc tương tự vitamin D, phải cho một lượng calci thỏa đáng thông qua chế độ ăn hoặc bổ sung thêm calci; tuy nhiên, cho calci quá nhiều có thể gây tăng calci huyết. Phải giảm liều thuốc tương tự vitamin D khi các triệu chứng tốt lên và trước khi các thông số sinh hóa và xương trở lại bình thường vì nhu cầu đối với thuốc tương tự vitamin D thường giảm khi xương lành. Đối với người bệnh liệt giường, đặc biệt trẻ em, đôi khi phải giảm liều để tránh tăng calci huyết.
Hiện nay có nhiều loại thuốc tương tự vitamin, chọn dùng thuốc nào phụ thuộc vào nguyên nhân của bệnh và đặc tính của thuốc. Để điều trị và dự phòng thiếu hụt vitamin D, ergocalciferol và colecalciferol thường được ưa dùng.
Liều lượng:
Bổ sung cho khẩu phần ăn và phòng còi xương:
Đối với trẻ bú mẹ hoàn toàn hay một phần, cho bổ sung 400 đvqt vitamin D bắt đầu vài ngày sau khi sinh; tiếp tục bổ sung suốt trong thời kỳ bú mẹ cho tới khi cai sữa và bắt đầu nuôi bằng sữa toàn phần hoặc sữa tăng cường vitamin D ngày ít nhất 1 lít. Tất cả các trẻ nào không bú mẹ mà tiêu thụ dưới 1 lít sữa hoặc sữa tăng cường vitamin D mỗi ngày, phải bổ sung thêm 400 đvqt vitamin D mỗi ngày. Trẻ em có nguy cơ cao thiếu hụt vitamin D (như kém hấp thu mỡ, dùng thuốc chống động kinh) cần phải bổ sung vitamin D liều cao hơn để đạt được tình trạng bình thường của vitamin D. Trẻ lớn hơn (thiếu niên), nếu hàng ngày không tiêu thụ 400 đvqt vitamin D từ sữa hoặc thức ăn tăng cường vitamin D cũng phải bổ sung thêm 400 đvqt vitamin D, nhưng hiện nay đã được khuyến cáo lại là 600 đvqt /ngày (tháng 11 năm 2010).
Hiện nay khẩu phần ăn được khuyến cáo (RDA) đối với vitamin D như sau: (theo Ban thực phẩm và dinh dưỡng Viện Y học thuộc các Viện hàn lâm quốc gia Mỹ 2010)
0 - 1 tuổi : 400 đvqt (10 microgam)
1 - 70 tuổi : 600 đvqt (15 microgam)
> 70 tuổi : 800 đvqt (20 microgam)
Phụ nữ mang thai : 600 đvqt (15 microgam)
Mẹ cho con bú : 600 đvqt (15 microgam)
Hoạt tính sinh học của 40 đvqt bằng 1 microgam

Ergocalciferol và colecalciferol

Còi xương hoặc nhuyễn xương do dinh dưỡng:

Dự phòng: Uống: Bổ sung cho chế độ ăn để dự phòng thiếu vitamin D ở người lớn và trẻ em: Uống 10 microgam (400 đvqt) hàng ngày. Liều có thể tăng lên 20 microgam (800 đvqt) đối với người ít phơi nắng, hoặc chế độ ăn thiếu vitamin D.

Điều trị bệnh còi xương và nhuyễn xương do dinh dưỡng: Trẻ em và người lớn (hấp thu bình thường): 25 - 125 microgam/ngày (1000 - 5000 đvqt) trong 6 - 12 tuần. Trẻ em kém hấp thu: 250 - 625 microgam/ngày (10 000 - 25 000 đvqt). Người lớn kém hấp thu: 250 - 7500 microgam/ngày (10 000 - 300 000 đvqt).

Giảm phosphat - huyết gia đình: (Còi xương kháng vitamin D)

Trẻ em: Ban đầu 1 000 - 2 000 microgam/ngày (40 000 - 80 000 đvqt) kèm bổ sung phosphat; liều hàng ngày tăng thêm 250 - 500 microgam (10 000 - 20 000 đvqt) cách nhau 3 - 4 tháng. Người lớn: 250 - 1 500 microgam/ngày (10 000 - 60 000 đvqt) kèm bổ sung phosphat.

Vì phải dùng ergocalciferol liều cao nên dễ gây nhiễm độc và tăng calci-huyết kéo dài, nên thường dùng dihydrotachysterol và calcitriol hơn.

Còi xương phụ thuộc vitamin D: Bổ sung thêm calci

Trẻ em: < 1 tháng tuổi: 25 microgam/ngày (1000 đvqt) trong 2 - 3 tháng; khi thấy trên X-quang xương đã lành, liều phải giảm xuống 10 microgam/ngày (400 đvqt/ngày)

Trẻ em 1 - 12 tháng tuổi: 25 - 125 microgam/ngày (1000 - 5 000 đvqt/ngày) trong 2 - 3 tháng. Khi thấy trên X-quang xương đã lành, liều phải giảm xuống 10 microgam/ngày (400 đvqt/ngày).

Trẻ > 12 tháng tuổi: 125 - 250 microgam/ngày (5 000 - 10 000 đvqt/ngày) trong 2 - 3 tháng). Khi trên X-quang xương đã lành, phải giảm liều xuống 10 microgam/ngày (400 đvqt/ngày).

Người lớn: 250 microgam - 1,5 mg (10 000 - 60 000đvqt/ngày); có thể cần đến liều cao tới 12,5 mg/ngày.

Suy cận giáp: Trẻ em: 1,25 - 5 mg/ngày (50 000 - 200 000 đvqt) kèm bổ sung calci. Người lớn: 625 microgam - 5 mg/ngày (25 000 - 200 000 đvqt) kèm bổ sung calci.

Thiếu vitamin D kết hợp với bệnh thận mạn (giai đoạn 3: GFR 30 - 59 ml/phút - giai đoạn 4: GFR 15 - 29 ml/phút), mức 25-hydroxyvitamin D huyết thanh [25-(OH)D] < 30 mg/ml.

Nồng độ 25(OH)D huyết thanh 16 - 30 mg/ml:

Trẻ em: 2 000 đvqt hàng ngày trong 3 tháng hoặc 50 000 đvqt cách nhau 1 tháng trong 3 tháng. Người lớn: 50 000 đvqt cách nhau 1 tháng trong 6 tháng.

Nồng độ 25-(OH)D huyết thanh 5 - 15 mg/ml:

Trẻ em: 4 000 đvqt mỗi ngày trong 12 tuần hoặc 50 000 đvqt cách nhau 2 tuần trong 12 tuần. Người lớn: 50 000 đvqt /tuần trong 4 tuần, tiếp theo mỗi tháng một lần, trong 2 tháng.

Nồng độ 25-(OH)D huyết thanh < 5 mg/ml:

Trẻ em: 8 000 đvqt/ngày trong 4 tuần, tiếp theo là 4 000 đvqt/ngày trong 2 tháng hoặc 50 000 đvqt/tuần, trong 4 tuần, tiếp theo là 50 000 đvqt, 2 lần/tháng trong 2 tháng. Người lớn: 50 000 đvqt/tuần trong 12 tuần, sau đó mỗi tháng một lần trong 3 tháng.

Điều chỉnh liều: Giám sát 25(OH)D, nồng độ Ca và P huyết thanh. Nếu calci huyết >10,2 mg/dl hoặc nồng độ 25-(OH)D bình thường, phải ngừng điều trị. Nếu P huyết thanh vượt quá giới hạn cao theo tuổi hoặc 4,6 mg/dl (người lớn), bắt đầu cho liệu pháp liên kết phosphat.

Loãng xương hay nhuyễn xương do dùng thuốc chống động kinh lâu dài: Uống 1 000 đvqt/ngày.

Loãng xương do dùng corticosteroid: Uống 50 000 đvqt 3 lần mỗi tuần.

Loãng xương: Uống 25 - 250 microgam/ngày, phối hợp với calci và fluorid.

Alfacalcidol

Cường cận giáp thứ phát:

Người bệnh chưa phải thẩm phân: Người lớn: Ban đầu: Uống 0,25 microgam/ngày uống 1 lần trong 2 tháng, liều có thể tăng thêm 0,25 microgam/ngày cách nhau 2 tháng khi cần. Liều duy trì: Uống 0,5 - 1 microgam/ngày.

Ghi chú: Phải giám sát hàng tháng nồng độ Ca và P trong huyết thanh. Calci bổ sung không được quá 500 mg calci nguyên tố mỗi ngày. Nếu tăng calci huyết, phải giảm 50% liều và phải ngừng bổ sung calci cho tới khi nồng độ calci trở về bình thường.

Người bệnh thẩm phân: Ban đầu, uống 1 microgam/ngày trong 4 tuần; tăng thêm 0,5 microgam/ngày cách nhau 2 đến 4 tuần khi cần, cho tới 1 - 2 microgam/ngày. Trong một số ít trường hợp, phải cần tới liều tối đa 3 microgam/ngày. Liều duy trì: Uống: 0,25 - 1 microgam/ngày.

Ghi chú: Phải giám sát nồng độ calci huyết thanh hàng tuần và ít nhất 2 lần một tuần trong thời gian điều chỉnh liều. Nếu thấy tăng calci huyết, phải ngừng thuốc cho tới khi nồng độ calci trở lại bình thường.

Dạng tiêm: Người lớn: Ban đầu, tiêm tĩnh mạch 1 microgam cho mỗi lần thẩm phân, 2 - 3 lần/tuần, liều có thể tăng thêm cách nhau 1 tuần 1 microgam cho mỗi lần thẩm phân khi cần, cho tới 12 microgam một tuần. Tổng thời gian điều chỉnh liều không được vượt quá 6 tuần. Liều duy trì: Tiêm tĩnh mạch 6 microgam/tuần. Liều có thể dao động từ 1,5 - 12 microgam/tuần.

Ghi chú: Giám sát nồng độ calci và P huyết thanh cách 2 tuần 1 lần. Nếu tăng calci huyết, phải ngừng thuốc.

Trẻ em từ 2 - 17 tuổi: Làm thẩm phân: 10 - 20 nanogam/kg, uống hàng ngày (hạn chế phosphat trong chế độ ăn, dùng calci carbonat để liên kết với phosphat). Người bệnh chưa làm thẩm phân: (1 tháng - 14 tuổi) liều đầu tiên 1 microgam, mỗi tuần uống 3 lần, các liều sau phải dựa vào nồng độ PTH huyết thanh (phạm vi dao động từ 0,5 - 3 microgam mỗi tuần uống 2 - 3 lần).

Còi xương phụ thuộc vitamin D: uống 0,75 - 1 microgam/ngày trong khoảng 2 năm.

Còi xương kháng vitamin D: 2 - 24 microgam/ngày. Liều thấp 1 microgam/ngày uống hàng ngày hoặc cách 1 ngày cũng hiệu quả. Các trường hợp này thường không đáp ứng với liều cao phosphat và vitamin D (ergocalciferol hoặc colecalciferol)

Suy gan: Nên dùng calcifediol hoặc calcitriol vì không cần phải hydroxyl hóa ở gan.

Calcifediol: Hiện nay không có trên thị trường.

Loạn dưỡng xương do thận:

Người lớn: Bắt đầu uống 300 - 350 microgam (0,3 - 0,35 mg) mỗi tuần, uống 1 lần hoặc chia ra cứ hai ngày 1 lần. Nếu cần, liều có thể tăng lên, cách nhau 4 tuần. Đa số người bệnh đáp ứng với liều 50 - 100 microgam (0,05 - 0,1 mg) mỗi ngày hoặc 100 - 200 microgam (0,1 - 0,2 mg) uống cách nhật; liều thấp 20 microgam (0,02 mg) có thể đủ cho người bệnh có nồng độ calci huyết thanh bình thường. Trẻ em: Cho tới 2 tuổi, uống 20 - 50 microgam/ngày (0,02 - 0,05 mg/ngày). Từ 2 - 10 tuổi, uống 50 microgam/ngày (0,05 mg/ngày). Nếu suy cận giáp: Trẻ em < 10 tuổi, có thể cần liều 3 - 6 microgam/kg/ngày. Trẻ em từ 10 tuổi hoặc hơn: Xem liều người lớn.

Còi xương hay nhuyễn xương do dùng thuốc chống động kinh lâu dài: Người lớn: Uống 5 - 25 microgam/ngày (200 - 1 000 đvqt). Trẻ em: 5 - 20 microgam/ngày (200 - 800 đvqt).

Loãng xương do dùng corticosteroid: 40 microgam/ngày. Trẻ em: bổ sung calci thỏa đáng (800 - 1500 mg mỗi ngày) và vitamin D (ít nhất 400 đvqt dưới dạng ergocalciferol thông qua chế độ ăn và bổ sung).

Calcitriol

Điều trị giảm calci huyết ở người bị bệnh thận mạn :

Bệnh thận mạn giai đoạn 3 (Tỷ lệ lọc cầu thận GFR 30 - 59 ml/phút): Người lớn: Uống 0,25 microgam/ngày. Điều trị chỉ được bắt đầu khi nồng độ 25(OH)D trong huyết thanh > 30 nanogam/ml, iPTH huyết thanh > 70 picogam/ml, calci huyết thanh < 9,5 mg/dl và P huyết thanh < 4,6 mg/dl.

Bệnh thận mạn giai đoạn 4 (GFR 15 - 29 ml/phút: nặng): Uống 0,25 microgam/ngày. Chỉ bắt đầu điều trị khi 25(OH)D huyết thanh > 30 nanogam/ml, iPTH huyết thanh > 110 picogam/ml, calci huyết thanh < 9,5 mg/dl, P huyết thanh < 4,6 mg/dl.

Bệnh thận mạn giai đoạn 5 (GFR < 15 ml/phút/1,73 m^2, suy thận): Thẩm phân màng bụng: Uống ban đầu 0,5 - 1 microgam, 2 - 3 lần mỗi tuần hoặc 0,25 microgam/ngày.

Thẩm phân máu: Ghi chú: Các liều khởi đầu sau đây dựa vào nồng độ PTH trong huyết tương và nồng độ Ca trong huyết thanh của người bệnh, cùng với phosphor huyết thanh < 5,5 mg/dl và tích của nồng độ Ca x P < 5,5. Điều chỉnh liều dựa trên phosphor, calci và PTH huyết thanh. Tiêm tĩnh mạch gián đoạn hiệu quả hơn uống hàng ngày.

PTH huyết tương 300 - 600 picogam/ml và calci huyết thanh < 9,5 mg/dl : Uống, tiêm tĩnh mạch: 0,5 - 1,5 microgam.

PTH huyết tương 600 - 1000 picogam/ml và calci huyết thanh < 9,5 mg/dl : Uống 1 - 4 microgam. Tiêm tĩnh mạch: 1 - 3 microgam.

PTH > 1000 picogam/ml và calci huyết thanh < 10 mg/dl; Uống 3 - 7 microgam, tiêm tĩnh mạch: 3 - 5 microgam.

Trẻ em bị bệnh thận mạn giai đoạn 2 - 4: Uống: Nếu < 10 kg: 0,05 microgam cách hai ngày uống 1 lần. Nếu từ 10 - 20 kg: 0,1 - 0,15 microgam uống hàng ngày. Nếu > 20 kg: 0,25 microgam uống hàng ngày. Phải điều chỉnh liều dựa theo iPTH, nồng độ calci-huyết và phosphor huyết.

Loãng xương do dùng corticosteroid:

Người lớn: Uống 0,5 microgam mỗi ngày.

Loãng xương sau mãn kinh: Uống 250 nanogam, ngày uống 2 lần (giám sát nồng độ calci huyết tương và creatinin).

Paricalcitol

Dự phòng và điều trị chống cường cận giáp thứ phát: Ban đầu, tiêm tĩnh mạch nhanh 0,04 microgam/kg - 0,1 microgam/kg (2,8 microgam tới 7 microgam) cách 2 ngày 1 lần, không nhiều lần hơn, vào bất cứ lúc nào trong khi làm thẩm phân. Liều duy trì: Tiêm tĩnh mạch nhanh. Nếu không thấy đáp ứng thỏa đáng, có thể tăng liều khoảng từ 2 microgam đến 4 microgam cách nhau từ 2 đến 4 tuần. Nếu nồng độ calci huyết cao, hoặc tích Ca x P lớn hơn 70, phải giảm ngay liều hoặc ngừng ngay thuốc cho tới khi các thông số trở lại bình thường và lúc đó cho thuốc trở lại với liều thấp hơn. Ghi chú: Paricalcitol phải giảm liều khi nồng độ PTH giảm đáp ứng với điều trị. Liều giảm phải tùy theo từng người bệnh như bảng sau:

Nồng độ PTH	Liều paricalcitol
Không thay đổi hoặc tăng	Tăng
Giảm khoảng < 30%	Tăng
Giảm khoảng > 30% , < 60%	Duy trì
Giảm khoảng > 60%	Giảm
Gấp 1,5 đến 3 lần mức độ cao của bình thường	Duy trì

Liều thông thường người lớn cao tới 0,24 microgam/kg (16,8 microgam) đã được dùng an toàn.

Liều trẻ em: Hiệu quả và độ an toàn chưa được xác định.

Dihydrotachysterol

Suy cận giáp hoặc giả suy cận giáp:

Dihydrotachysterol; liều có tính chất hướng dẫn. Người lớn: l liều ban đầu: 0,8 - 2,4 mg uống ngày 1 lần trong 4 ngày. Liều duy trì: 0,2 - 1 mg uống ngày 1 lần.

Trẻ sơ sinh: 0,05 - 0,1 mg, uống ngày 1 lần.

Trẻ em: Liều ban đầu: 1 - 5 mg, uống ngày 1 lần trong 4 ngày. Liều duy trì: 0,5 - 1,5 mg, uống ngày 1 lần.

Loạn dưỡng xương do thận:

Người lớn: 0,25 - 1 mg/ngày, uống hàng ngày. Dự phòng: 0,1 - 0,25 mg uống hàng ngày. Liều duy trì: 0,2 - 1 mg/ngày. Trẻ em: uống 0,1 - 0,5 mg/ngày.

Còi xương kháng vitamin D:

Người lớn: Uống, ban đầu 0,5 - 2 mg/ngày. Liều duy trì: 0,2 - 1,5 mg/ngày.

Trẻ em: Uống, ban đầu 0,5 - 2 mg/ngày. Liều duy trì: 0,2 - 1,5 mg/ngày

Tetani do giảm calci huyết: Phải duy trì nồng độ calci huyết thanh 9 - 10 mg/dl. Liều có tính chất hướng dẫn: Người lớn: 0,8 - 2,4 mg, uống hàng ngày trong vài ngày. Liều duy trì 0,2 - 1 mg.

Loãng xương: Uống 0,6 mg/ngày phối hợp với calci và natri fluorid.

Doxercalciferol

Cường cận giáp do suy thận mạn: Người lớn: Suy thận mạn giai đoạn 3 hoặc 4: Liều đầu tiên, uống 1 microgam ngày 1 lần, có thể tăng thêm 0,5 microgam cách 2 tuần nếu cần, để đạt được nồng độ đích của iPTH. Liều tối đa: 3,5 microgam uống 1 lần mỗi ngày.

Cường cận giáp do suy thận, thẩm phân thận: Liều đầu uống 10 microgam, mỗi tuần uống 3 lần lúc thẩm phân. Nếu cần, tăng thêm 2,5 microgam cách nhau 8 tuần nếu iPTH không xuống thấp khoảng 50% và không đạt được nồng độ đích.

Cường cận giáp do suy thận, thẩm phân thận: Tiêm tĩnh mạch, liều đầu tiên 4 microgam tiêm tĩnh mạch nhanh cả liều, mỗi tuần 3 lần vào cuối buổi thẩm phân. Nếu cần, có thể tăng thêm 1 - 2 microgam cách nhau 8 tuần nếu iPTH không giảm thấp khoảng 50% và không đạt được nồng độ đích. Liều tối đa 18 microgam/tuần.

Trẻ em: Chưa xác định được liều và độ an toàn.

Tương tác thuốc

Không nên điều trị đồng thời vitamin D với cholestyramin hoặc colestipol hydroclorid, vì có thể dẫn đến giảm hấp thu vitamin D ở ruột.

Sử dụng dầu khoáng quá mức có thể cản trở hấp thu vitamin D ở ruột.

Điều trị đồng thời vitamin D với thuốc lợi niệu thiazid cho những người suy cận giáp có thể dẫn đến tăng calci huyết. Trong trường hợp đó cần phải giảm liều vitamin D hoặc ngừng dùng vitamin D tạm thời. Dùng lợi tiểu thiazid ở những người suy cận giáp gây tăng calci huyết có lẽ là do tăng giải phóng calci từ xương.

Không nên dùng đồng thời vitamin D với phenobarbital và/hoặc phenytoin (và có thể với những thuốc khác gây cảm ứng enzym gan) vì những thuốc này có thể làm giảm nồng độ 25-hydroxyergocalciferol và 25-hydroxycolecalciferol trong huyết tương và tăng chuyển hóa vitamin D thành những chất không có hoạt tính.

Không nên dùng đồng thời vitamin D với corticosteroid vì corticosteroid cản trở tác dụng của vitamin D.

Không nên dùng đồng thời vitamin D với các glycosid trợ tim vì độc tính của glycosid trợ tim tăng do tăng calci huyết, dẫn đến loạn nhịp tim.

Uống nang paricalcitol cùng với một thuốc ức chế mạnh cytochrom P_{450} CYP3A isoenzym (như ketoconazol, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, voriconazol) có thể làm tăng nồng độ paricalcitol trong huyết tương.

Độ ổn định và bảo quản
Bảo quản vitamin D trong bao gói, kín, tránh ánh sáng và ẩm, ở nhiệt độ dưới 25°C.
Ở dạng dung dịch: Sử dụng thuốc ngay sau khi đã mở bao gói, tránh tiếp xúc với ánh sáng. Vitamin D có thể liên kết mạnh với chất dẻo, dẫn đến một lượng thuốc đáng kể bị lưu giữ tại bao gói và bộ tiêm truyền.

Quá liều và xử trí
Khoảng cách giữa liều điều trị và liều gây độc rất hẹp. Liều của một thuốc tương tự vitamin D để gây quá liều vitamin D thay đổi rất nhiều giữa các người bệnh. Uống hàng ngày 1,25 - 2,5 mg ergocalciferol kéo dài ở người lớn hoặc hàng ngày 25 microgam ở trẻ em có thể dẫn đến quá liều vitamin D. Calcitriol và dihydrotachysterol ít có nguy cơ gây tăng calci huyết và tích lũy thuốc ở các mô so với ergocalciferol.
Triệu chứng:
Cần thông báo cho người bệnh về những nguy hiểm và triệu chứng quá liều vitamin D. Triệu chứng sớm của tăng calci huyết gồm có: Yếu cơ, mệt mỏi, ngủ gà, đau đầu, chán ăn, khô mồm, có vị kim loại, buồn nôn, nôn, đau bụng, táo bón, chóng mặt, ù tai, mất phối hợp động tác, phát ban, giảm trương lực cơ, đau cơ, xương. Triệu chứng muộn do hậu quả của tăng calci huyết: Vôi hóa thận, sỏi thận, tổn thương thận (đái nhiều, đái đêm, uống nhiều, nước tiểu giảm cô đặc).
Xử trí:
Phải thường xuyên định lượng nồng độ calci huyết và phải duy trì calci huyết ở mức 9 -10 mg/dl (4,5 - 5 mEq/l), không được vượt quá 11 mg/dl. Phải cho uống nhiều nước để tăng lượng nước tiểu, như vậy để ngăn tạo thành sỏi thận ở người có tăng calci niệu. Trong khi điều trị bằng các thuốc tương tự vitamin D, phải định kỳ định lượng calci, P, Mg, nitơ urê máu (BUN) và phosphatase kiềm trong huyết thanh và nồng độ calci, phosphat trong nước tiểu 24 giờ. Nồng độ phosphatase trong huyết thanh giảm thường xảy ra trước khi tăng calci huyết ở người bị nhuyễn xương hoặc loạn dưỡng xương do thận. Phải ngừng ngay thuốc và calci bổ sung, duy trì chế độ ăn nghèo calci, cho uống hoặc truyền dịch tĩnh mạch. Nếu cần, dùng corticosteroid hoặc thuốc lợi tiểu thải calci như furosemid và ethacrynic acid để làm giảm nồng độ calci huyết thanh. Có thể cho thẩm phân máu hoặc màng bụng
Nếu mới uống, cho rửa dạ dày hoặc gây nôn. Nếu thuốc đã qua dạ dày, cho uống dầu khoáng để thúc đẩy đào thải qua phân.
Sau khi calci huyết trở lại bình thường, có thể cho điều trị lại nếu cần với liều thấp hơn. Liệu pháp calcitriol có thể cho lại với liều uống 0,25 microgam hoặc liều tiêm tĩnh mạch 0,5 microgam thấp hơn liều trước đã gây tăng calci huyết. Một số người bệnh suy cận giáp bị tăng calci huyết trong khi điều trị bằng ergocalciferol đáp ứng nhiều hơn với thuốc sau khi chữa khỏi tăng calci huyết. Kháng tác dụng tăng calci huyết của các thuốc tương tự vitamin D có thể xảy ra ở người bệnh giảm magnesi huyết.

Thông tin qui chế
Vitamin D có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Dithrecol; Nat-D.

VORICONAZOL

Tên chung quốc tế: Voriconazole

Mã ATC: J02AC03

Loại thuốc: Thuốc chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng
Dung dịch treo: 200 mg/5 ml (có chứa natri benzoat, sucrose).
Viên nén bao phim: 50 mg, 200 mg.
Thuốc bột để pha truyền tĩnh mạch: 200 mg (có chứa cyclodextrin).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Voriconazol là một triazol tổng hợp có tác dụng chống nấm. Ở các chủng nấm nhạy cảm với thuốc, voriconazol ức chế sterol 14-α-demethylase phụ thuộc cytochrom CYP_{450}, nên ức chế sự tổng hợp ergosterol ở màng tế bào nấm làm tăng tính thấm của màng, ức chế chuyển hóa và tăng trưởng tế bào. Voriconazol có phổ tác dụng rộng, có tác dụng lên tất cả các loài *Candida* (kể cả các chủng kháng fluconazol, *C. albicans, C. dubliniensis, C. fumata, C. glabata, C. guilliermondii, C. kefyr, C. krusei, C. lipolytica, C. lusitaniae, C. metapsilosis, C. orthopsilosis, C. parapsilosis, C. pelliculosa, C. rugosa, C. tropicalis*) cũng như *Aspergillus* (*A. fumigatus, A. flavus, A. niger, A. terreus*). *In vitro,* thuốc có tác dụng lên *Scedosporium apiospermum, Fusarium* (gồm cả *F. solani*), *Cryptococcus neoformans* và *C. gatty*. Một số nấm giảm nhạy cảm với các azol khác (như fluconazol, itraconazol) cũng có thể giảm nhạy cảm với voriconazol.
Dược động học: Dược động học của thuốc dùng theo đường tĩnh mạch tương tự như khi dùng theo đường uống. Dược động học của voriconazol không tuyến tính, phụ thuộc liều do chuyển hóa bước đầu của thuốc bão hòa hoặc do sự thải trừ thuốc. Thuốc được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn ở ống tiêu hóa; khả dụng sinh học ở người lớn theo đường uống là 96%, ở trẻ em là 80% khi uống thuốc vào lúc đói. Nồng độ đỉnh huyết tương xuất hiện khoảng 1 - 2 giờ sau khi uống. Thể tích phân bố là 4,6 lít/kg ở người lớn. Sau khi uống, tỷ lệ thuốc gắn vào protein huyết tương khoảng 58%. Voriconazol vào dịch não - tủy. Uống thuốc cùng bữa ăn giàu mỡ làm giảm mạnh nồng độ tối đa và diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC).
Voriconazol được chuyển hóa mạnh ở gan bởi isoenzym CYP2C19, CYP2C9 và CYP3A4 của cytochrom P_{450}. Chất chuyển hóa chính là N-oxid không có hoạt tính. Nửa đời đào thải phụ thuộc liều. Khoảng 80% thuốc được đào thải qua nước tiểu, trong đó dưới 2% ở dạng không thay đổi.

Chỉ định
Thâm nhiễm *Aspergillus*.
Nhiễm *Candida* thực quản.
Nhiễm *Candida* huyết (người bệnh không bị giảm bạch cầu trung tính).
Nhiễm *Candida* lan tỏa ở da và phủ tạng.
Nhiễm nặng *Scedoporium apiospermum* và Fusarium (kể cả *Fusarium solani*) ở người bệnh không dung nạp hoặc bị tái phát sau trị liệu khác.

Chống chỉ định
Dị ứng với voriconazol hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.
Porphyrin niệu cấp.

Thận trọng
Bệnh nhân đang dùng thuốc không được làm những việc cần có thị giác tốt như vận hành máy, lái xe vì thuốc gây nhiều ADR lên thị giác; không được lái xe, vận hành máy vào buổi tối, ngay cả khi không bị ADR đối với lên thị giác.
Phải theo dõi chức năng thị giác nếu dùng thuốc hơn 28 ngày.
Phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận trong quá trình điều trị.
Phải theo dõi chức năng gan trước và trong quá trình điều trị.
Phải thận trọng ở người bệnh có nguy cơ dễ bị rối loạn nhịp tim, vì thuốc có thể gây kéo dài khoảng QT.

Phải điều chỉnh điện giải trước khi điều trị bằng voriconazol.
Không được dùng voriconazol theo đường tĩnh mạch đồng thời với truyền nhỏ giọt dung dịch điện giải đậm đặc hoặc sản phẩm máu, ngay cả khi dùng dây truyền riêng rẽ.
Phải thận trọng ở người có nguy cơ bị viêm tụy.
Không dùng viên nén voriconazol cho người không dung nạp galactose, người kém hấp thu glucose-galactose vì trong chế phẩm có chứa lactose.
Người dùng voriconazol cần tránh ánh nắng.

Thời kỳ mang thai

Không rõ thuốc có qua nhau thai hay không. Trên động vật, thuốc gây quái thai, dị tật. Không dùng cho phụ nữ mang thai, nhất là trong 3 tháng đầu thai kỳ. Nếu phải dùng cho phụ nữ đã mang thai thì phải thông báo cho người bệnh biết nguy cơ đối với thai nhi. Phụ nữ phải dùng các biện pháp tránh thai trong thời gian điều trị bằng voriconazol.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc có thể qua sữa do có phân tử lượng nhỏ. Không dùng cho phụ nữ đang cho con bú. Nếu dùng phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR >10/100
Thần kinh trung ương: Ảo giác thính giác và/hoặc thị giác.
Mắt: Sợ ánh sáng, giảm hoặc tăng thị lực, nhìn mờ rối loạn nhìn màu.
Thận: Tăng creatinin huyết.
Thường gặp, 10/100 >ADR > 1/100
Tim: Nhịp nhanh
Thần kinh trung ương: Sốt, rét run, nhức đầu.
Da: Nổi mẩn.
Nội tiết - chuyển hóa: Giảm kali huyết.
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.
Gan: Tăng phosphatase kiềm, tăng AST, tăng ALT, vàng da ứ mật.
Mắt: Sợ ánh sáng.
Ít gặp, ADR < 1/100
Toàn thân: Dị ứng, hội chứng Stevens-Johnson, nổi ban, xanh tím, phù, phù ngoại biên, nhiễm khuẩn huyết, lupus ban đỏ dạng đĩa.
Tuần hoàn: Loạn nhịp nhĩ, rung nhĩ, blốc nhĩ - thất, nhịp đôi, blốc nhánh, ngừng tim, tim chậm, tim to, bệnh cơ tim, rung thất, ngoại tâm thu trên thất, nhịp nhanh thất, hạ huyết áp thế đứng, khoảng QT kéo dài, xanh tím, loạn nhịp xoang,viêm màng trong tim, mạch giãn, tắc tĩnh mạch sâu, suy tim ứ máu.
Mắt: Rối loạn nhìn màu, mù màu, mù, mất vận động nhãn cầu, teo dây thần kinh thị, viêm thần kinh thị, phù gai thị, xuất huyết võng mạc, viêm màng mạch nho.
Thần kinh: Thiếu máu não, xuất huyết não, bệnh về não, hội chứng ngoại tháp, phù não, hội chứng Guillain-Barré, co giật, dị cảm.
Xương: Hoại tử xương, nhuyễn xương, loãng xương.
Tâm thần: Sảng, loạn trí, rối loạn nhân cách, trầm cảm, hôn mê, ý tưởng tự sát.
Gan-mật: Viêm túi mật, sỏi mật, suy gan, viêm gan.
Lách: Lách to.
Thận: Bí tiểu tiện, thận ứ nước, viêm ống thận hoại tử cấp, suy thận cấp.
Tiêu hóa: Loét thủng tá tràng, xuất huyết tiêu hóa, thủng ruột, viêm phúc mạc, ỉa chảy, viêm đại tràng giả mạc.
Hô hấp: Khó thở, thiếu oxy, đau tức ngực, tắc mạch phổi, hội chứng suy hô hấp, tràn dịch màng phổi.
Nội tiết - chuyển hóa: Tăng đường huyết, đái đường, giảm dung nạp glucose, suy tuyến vỏ thượng thận.
Máu: Suy tủy xương, tăng cholesterol, tăng urê, đông máu nội mạch rải rác, bệnh Moschcowitz (còn gọi là microangiopathic hemolytic anemia hay thrombotic thrombocytopenic purpura).
Da: Rụng tóc, hoại tử thượng bì, hồng ban đa dạng, viêm da phồng rộp, ung thư tế bào sừng.
Tụy: Viêm tụy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng voriconazol khi có các biểu hiện mẫn cảm và tác dụng phụ. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Liều lượng và cách dùng

Voriconazol được dùng theo đường uống, truyền tĩnh mạch. Nếu uống thì phải uống thuốc 1 giờ trước hoặc 1 giờ sau bữa ăn. Nếu truyền tĩnh mạch phải truyền chậm trong 1 - 2 giờ (không quá 3 mg/kg/giờ) và phải dùng dây truyền riêng, không truyền cùng dây với các dịch truyền khác, kể cả dịch nuôi dưỡng.
Nếu quên uống thuốc thì phải uống ngay liều thuốc quên. Nhưng nếu thời gian bị quên là hơn 6 giờ thì uống theo giờ như cũ. Không uống chập 2 liều.
Điều trị nhiễm Aspergillus:
Liều ban đầu ở người lớn là 6 mg/kg, truyền tĩnh mạch 12 giờ một lần cho 2 liều đầu tiên; sau đó dùng liều duy trì 4 mg/kg truyền tĩnh mạch 12 giờ một lần cho đến khi người bệnh có thể chuyển sang dùng theo đường uống. Nếu người bệnh không dung nạp được liều này thì có thể giảm liều duy trì theo đường tĩnh mạch xuống 3 mg/kg, 12 giờ một lần. Sau phác đồ truyền tĩnh mạch ban đầu, liều voriconazol uống là 200 mg, 12 giờ một lần cho người bệnh cân nặng trên 40 kg và 100 mg, 12 giờ một lần cho người bệnh nặng dưới 40 kg. Nếu đáp ứng lâm sàng không đạt thì có thể tăng lên thành 300 mg, 12 giờ một lần cho người bệnh cân nặng trên 40 kg và thành 150 mg, 12 giờ một lần cho bệnh nhân nặng dưới 40 kg. Nếu người bệnh không dung nạp được liều này thì có thể giảm liều từng nấc 50 mg cho đến liều tối thiểu là 200 mg, 12 giờ một lần cho người nặng trên 40 kg hoặc 100 mg, 12 giờ một lần cho người nặng dưới 40 kg. Thời gian trị liệu theo đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch phải căn cứ vào mức độ nặng của bệnh sự phục hồi miễn dịch và đáp ứng với thuốc. Các chuyên gia khuyên trị liệu phải kéo dài ít nhất 6 - 12 tuần cho người bệnh bị thâm nhiễm *Aspergillus* ở phổi và tiếp tục qua suốt thời kỳ bị ức chế miễn dịch. Với người có HIV bị thâm nhiễm *Aspergillus*, liều ban đầu khuyên dùng là 6 mg/kg theo đường tĩnh mạch, ngày 2 lần trong ngày đầu tiên, sau đó dùng liều duy trì là 4 mg/kg truyền tĩnh mạch, ngày 2 lần. Chưa rõ thời gian trị liệu là bao nhiêu, nhưng cần điều trị nấm ít nhất cho đến khi lượng CD4 đạt tới 200/mm^3, chứng tỏ tác dụng của trị liệu ARV và có đáp ứng lâm sàng.
Liều ở trẻ em từ 2 đến 11 tuổi: Truyền tĩnh mạch 7 mg/kg, ngày 2 lần hoặc uống 200 mg, ngày 2 lần; không cần liều tấn công.
Với trẻ trên 12 tuổi: Liều tấn công truyền tĩnh mạch là 6 mg/kg, 12 giờ 1 lần cho 2 liều đầu; sau đó duy trì bằng truyền 4 mg/kg, 12 giờ một lần. Nếu không dung nạp được thì giảm liều còn 3 mg/kg, 12 giờ một lần. Với trẻ 12 tuổi trở lên và nặng dưới 40 kg, liều tấn công uống là 200 mg, 12 giờ một lần cho 2 liều đầu; sau đó dùng liều duy trì 100 mg, 12 giờ một lần; nếu đáp ứng chưa tốt thì có thể tăng liều lên 150 mg, 12 giờ một lần. Với trẻ trên 12 tuổi nặng trên 40 kg: Uống 400 mg, 12 giờ một lần cho 2 liều đầu, sau đó duy trì với liều 200 mg, 12 giờ một lần; có thể tăng lên 300 mg, 12 giờ một lần nếu chưa đáp ứng tốt.
Với vị thành niên có HIV: Liều tấn công là 6 mg/kg truyền tĩnh mạch chậm 2 lần trong ngày đầu, tiếp theo là duy trì với liều 4 mg/kg ngày 2 lần. Sau khi có tiến triển lâm sàng tốt thì uống 200 mg, ngày 2 lần. Trị liệu nấm phải tiếp tục cho đến khi lượng CD_4 đạt tới 200/mm^3.

Với trẻ nhỏ nhiễm HIV: Liều tấn công là 8 mg/kg (tối đa là 400 mg), uống ngày 2 lần trong ngày đầu; sau đó dùng liều duy trì 7 mg/kg (tối đa 200 mg) ngày 2 lần; hoặc: Dùng liều tấn công 6 - 8 mg/kg truyền tĩnh mạch 2 lần trong ngày đầu, sau đó 7 mg/kg (tối đa 200 mg) truyền tĩnh mạch 2 lần ngày. Trị liệu phải kéo dài ít nhất là 12 tuần; tuy nhiên thời gian trị liệu tùy theo từng trường hợp và dựa vào đáp ứng lâm sàng.

Điều trị nhiễm Candida huyết và nhiễm Candida lan tỏa: Liều ban đầu ở người lớn không bị giảm bạch cầu trung tính là 6 mg/kg truyền tĩnh mạch 12 giờ một lần trong ngày đầu; sau đó duy trì bằng liều 3 - 4 mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 2 lần cho đến khi người bệnh có thể chuyển sang dùng thuốc theo đường uống. Liều phải dựa trên tính chất và mức độ nhiễm. Nếu người bệnh không dung nạp được liều 4 mg/kg thì có thể giảm còn 3 mg/kg, 12 giờ một lần. Sau điều trị ban đầu truyền tĩnh mạch, liều uống ở người lớn nặng trên 40 kg không bị giảm bạch cầu trung tính là 200 mg, 12 giờ một lần; ở người nặng dưới 40 kg là 100 mg, 12 giờ một lần. Nếu chưa có đáp ứng tốt thì có thể tăng 300 mg, 12 giờ một lần (người nặng trên 40 kg) và 150 mg, 12 giờ một lần (người nặng dưới 40 mg). Nếu người bệnh dung nạp kém thì có thể giảm liều theo từng nấc 50 mg xuống liều tối thiểu 200 mg, 12 giờ một lần (người nặng trên 40 kg) hoặc 100 mg, 12 giờ một lần (người nặng dưới 40 kg). Liều khuyên dùng ở người lớn bị giảm bạch cầu trung tính là 6 mg/kg truyền tĩnh mạch 12 giờ một lần cho 2 liều đầu, sau đó dùng liều duy trì 3 mg/kg, 12 giờ truyền một lần. Trị liệu phải kéo dài thêm ít nhất 14 ngày sau khi đã hết các triệu chứng hoặc sau lần cấy máu đầu tiên có kết quả âm tính, tùy theo trường hợp nào kéo dài hơn.

Liều ở trẻ em: Với trẻ 2 - 11 tuổi, 7 mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 2 lần hoặc uống 200 mg, ngày 2 lần (không cần liều tấn công).

Trẻ từ 12 tuổi trở lên: Liều tấn công là 6 mg/kg, truyền tĩnh mạch 12 giờ một lần cho 2 liều đầu, sau đó truyền liều duy trì 4 mg/kg, 12 giờ một lần. Nếu không dung nạp được liều cao thì giảm liều duy trì xuống 3 mg/kg, 12 giờ một lần. Trẻ từ 12 tuổi trở lên, nặng dưới 40 kg, liều uống là 200 mg, ngày 2 lần cho 2 liều đầu, tiếp theo là liều duy trì 100 mg, 12 giờ một lần; nếu chưa đáp ứng thì có thể tăng liều lên 150 mg, 12 giờ một lần. Trẻ từ 12 tuổi trở lên, nặng hơn 40 kg: Uống 400 mg, 12 giờ một lần cho 2 liều đầu; sau đó uống liều duy trì 200 mg, 12 giờ một lần; nếu chưa đáp ứng thì tăng liều lên 300 mg, 12 giờ một lần. Trị liệu phải kéo dài ít nhất là 14 ngày sau khi đã hết các triệu chứng hoặc cấy máu lần cuối là âm tính tùy theo cái nào kéo dài hơn.

Điều trị nhiễm Candida miệng hầu: Liều người lớn là 200 mg, uống ngày 2 lần. Liều ở người lớn và vị thành niên có HIV bị nhiễm *Candida* kháng fluconazol là 200 mg uống hoặc truyền tĩnh mạch ngày 2 lần. Liều ở trẻ 2 - 11 tuổi: 7 mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 2 lần hoặc uống 200 mg, ngày 2 lần. Thời gian điều trị kéo dài từ 7 đến 14 ngày.

Điều trị nhiễm Candida thực quản: Liều cho người lớn nặng hơn 40 kg là 200 mg, 12 giờ một lần; cho người nặng dưới 40 kg: 100 mg, 12 giờ một lần. Nếu chưa có đáp ứng thì có thể tăng liều lên 300 mg, 12 giờ một lần (người nặng hơn 40 kg) hoặc 150 mg, 12 giờ một lần (người nặng dưới 40 kg). Nếu không dung nạp được liều trên thì có thể giảm liều theo nấc 50 mg cho đến liều tối thiểu là 200 mg, 12 giờ một lần (người nặng hơn 40 kg) hoặc 100 mg, 12 giờ một lần (người nặng dưới 40 kg). Liều ở người có HIV: 200 mg, uống hoặc truyền tĩnh mạch, ngày 2 lần.

Liều ở trẻ 2 - 11 tuổi: 7 mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 2 lần hoặc uống 200 mg, ngày 2 lần.

Liều ở trẻ từ 12 tuổi trở lên và nặng dưới 40 kg: Uống 100 mg, 12 giờ một lần. Trẻ nặng hơn 40 kg: Uống 200 mg, ngày 2 lần.

Liều cho vị thành niên có HIV: 200 mg, uống hoặc truyền tĩnh mạch ngày 2 lần. Trị liệu phải kéo dài ít nhất 14 ngày sau khi hết triệu chứng (14 - 21 ngày).

Điều trị nhiễm Fusarium và Scedosporium: Liều người lớn là 6 mg/kg truyền tĩnh mạch 12 giờ một lần cho 2 liều đầu; sau đó dùng liều duy trì 4 mg/kg truyền tĩnh mạch 12 giờ một lần cho đến khi người bệnh có thể chuyển dùng theo đường uống. Nếu người bệnh không dung nạp thì có thể giảm liều truyền tĩnh mạch xuống còn 3 mg/kg, 12 giờ một lần. Sau điều trị bằng truyền tĩnh mạch, liều uống thường dùng là 200 mg, 12 giờ một lần cho người nặng trên 40 kg; là 100 mg, 12 giờ một lần cho người nặng dưới 40 kg. Nếu không đáp ứng thì có thể tăng liều lên 300 mg, 12 giờ một lần cho người nặng hơn 40 kg, lên 150 mg, ngày 2 lần cho người nặng dưới 40 kg. Nếu người bệnh không dung nạp được liều này thì có thể giảm liều theo nấc 50 mg tới liều tối thiểu là 200 mg, 12 giờ một lần (người nặng trên 40 kg) hoặc 100 mg, 12 giờ một lần (người nặng dưới 40 kg). Thời gian điều trị căn cứ trên mức độ của bệnh chính, sự phục hồi miễn dịch và đáp ứng với thuốc.

Liều trẻ em 2 - 11 tuổi: 7 mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 2 lần hoặc uống 200 mg, ngày 2 lần. Trẻ từ 12 tuổi trở lên: Truyền tĩnh mạch 6 mg/kg, 12 giờ một lần cho 2 liều đầu; sau đó truyền liều duy trì 4 mg/kg, 12 giờ một lần; liều duy trì theo đường tĩnh mạch là 4 mg/kg, ngày 2 lần. Nếu người bệnh không dung nạp được liều duy trì này thì dùng liều 3 mg/kg, 12 giờ một lần. Trẻ từ 12 tuổi trở lên nặng dưới 40 kg: Uống liều tấn công 200 mg, 12 giờ một lần cho 2 liều đầu, sau đó duy trì với liều 100 mg, 12 giờ một lần. Nếu đáp ứng kém thì có thể tăng liều lên 150 mg/kg, 12 giờ một lần. Trẻ từ 12 tuổi trở lên nặng trên 40 kg: Uống 400 mg, 12 giờ một lần cho 2 liều đầu, sau đó uống liều duy trì 200 mg, 12 giờ một lần; nếu đáp ứng kém thì có thể tăng lên 300 mg, 12 giờ một lần. Thời gian điều trị căn cứ vào bệnh chính, phục hồi miễn dịch và đáp ứng với thuốc.

Chú ý:

Suy thận: Không dùng voriconazol theo đường tĩnh mạch cho người bệnh có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút. Chế phẩm voriconazol để truyền tĩnh mạch có chứa sulfobutyl ether β-cyclodextrin natri có thể bị tích lại ở người bệnh bị suy thận vừa hoặc nặng. Phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận; nếu thấy creatinin huyết tăng thì chuyển sang dùng thuốc theo đường uống

Suy gan: Chỉ dùng voriconazol cho người bệnh bị suy gan nặng nếu lợi ích lớn hơn nguy cơ và phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan.

Ở người bệnh bị xơ gan nhẹ hoặc vừa: Có thể dùng liều tấn công uống hoặc truyền tĩnh mạch nhưng phải giảm 50% liều duy trì uống hoặc truyền tĩnh mạch

Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời voriconazol với bất kỳ thuốc nào sau đây: Alfuzosin, artemether, các barbiturat, carbamazepin, cisaprid, conivaptan, crizotinib, darunavir, dofetilid, dronedaron, eplerenon, các dẫn xuất cựa lúa mạch, everolimus, fluconazol, fluticason (hít), halofantrin, lapatinib, lopinavir, lovastatin, lumefantrin, lurasidon, lolotinib, nisoldipin, pimozid, quetiapin, quinidin, quinin, ranolazin, rifamycin, rifampin, rifabutin, ritonavir, rivaroxaban, romidepsin, salmeterol, silodosin, simvastatin, sirolimus, cỏ St. John, tamsulosin, tetrabenazin, thioridazin, ticagrelor, tolvaptan, toremifen, vandetanib, veramurafenib, ziprasidon.

Voriconazol làm tăng nồng độ/tác dụng của: Alfetanil, alfuzosin, almotriptan, alosetron, các alcaloid chống ung thư (alcaloid vinca), aprepitant, benzodiazepin, boceprevir, bortezomib, bonsentan, brentuximab, brinzolamid, budesonid (theo đường mũi, toàn thân, hít theo đường miệng), buspiron, busulfan, thuốc chẹn kênh calci, carbamazepin, carvedilol, ciclesonid, cilostazol, cinacalcet,

cisaprid, colchicin, conivaptan, thuốc tránh thai (estrogen, progestin), các corticosteroid (hít theo đường miệng, toàn thân), crizotinib, cyclosporin, các cơ chất của CYP2C9, các cơ chất của CYP3A4, diclofenac (tại chỗ và toàn thân), dienogest, docetaxel, dofetilid, dronedaron, dutasterid, eletriptan, eplerenon, dẫn xuất cựa lúa mạch, erlotinib, eszopiclon, etravirin, everolimus, fentanyl, fesoterodin, fluticason (đường mũi, hít theo đường miệng), fosaprepitant, fosphenytoin, gefetinib, guanfacin, halofantrin, thuốc ức chế HMG-CoA reductase, ibuprofen, iloperodon, imatinib, irinotecan, ixabepilon, lapatinib, losartan, lovastatin, lumefantrin, lurasidon, các kháng sinh macrolid, maravioc, meloxicam, methadon, methylprednisolon, nilitinib, nisolpidin, oxycodon, paricalcitol, pazopanib, phenytoin, các thuốc ức chế phosphodiesterase, pimecrolimus, pimozid, các thuốc ức chế protease, các thuốc làm khoảng QT kéo dài, quinidin, quinin, ramelteon, ranolazin, repaglinid, thuốc không phải nucleosid ức chế reverse transcriptase, các dẫn xuất rifamycin, rivaroxaban, romidepsin, salmeterol, saxaglipin, sildenafil, silodosin, simvastatin, sirolimus, solifenacin, sorafenib, các sulfonyl urê, sunitilib, tacrolimus (toàn thân, tại chỗ), tadalafil, tamsulosin, telaprevir, tetrabenazin, thioridazin, venlafacin, vilazodon, các thuốc kháng vitamin K, ziprasidon, zolpidem.

Các thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của voriconazol: Alfulosin, arthemether, boceprevir, cloramphenicol, cloroquin, ciprofloxacin, thuốc tránh thai (estrogen, progestin), các thuốc ức chế CYP2C9, các thuốc ức chế CYP2C19, etravirin, fluconazol, gadobutrol, nước bưởi, lumefantrin, các kháng sinh macrolid, nilotinib, các thuốc ức chế protease, các thuốc ức chế bơm proton, quetiapin, quinin, telaprevir.

Voriconazol làm giảm nồng độ/tác dụng của: Amphotericin B, prasugrel, saccharomyces boulardii, ticagrelor.

Các thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của voriconazol: Các barbiturat, carbamazepin, các thuốc kích thích CYP2C19, các thuốc kích thích CYP2C9, darunavir, didanosin, etravirin, fosphenytoin, lopinavir, peginterferon alpha-2b, phenytoin, các thuốc không phải nucleosid ức chế reverse transcriptase, các dẫn xuất rifampicin, ritonavir, cỏ St. John *(Hypericum perforatum)*, sucralfat, telaprevir, tocilizumab.

Tương kỵ

Voriconazol tương kỵ với dịch nuôi dưỡng đường tĩnh mạch, các sản phẩm máu, natri bicarbonat, các dịch bồi phụ điện giải.

Không truyền cùng dây truyền voriconazol với các dịch trên.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nang ở 15 - 30 °C.

Bảo quản thuốc bột để pha dung dịch uống ở nhiệt độ 2 - 8 °C, tránh ánh sáng.

Dung dịch treo để uống ổn định 14 ngày ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Không bảo quản dung dịch treo để uống trong tủ lạnh hoặc tủ đông lạnh.

Thuốc tiêm: Bảo quản các lọ thuốc chưa pha ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Dung dịch 10 mg/ml để truyền tĩnh mạch phải được dùng ngay sau khi pha vì không chứa chất bảo quản. Nếu không được sử dụng ngay thì dung dịch này ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Dung dịch này có thể được pha loãng tiếp bằng dung dịch: natri clorid 0,9%, dextrose 5%, Ringer lactat, dextrose 5% và 20 mEq KCl/lít, dextrose 5% và Ringer lactat, dextrose 5% và 1/2 natri clorid 0,9%, dextrose 5% và natri clorid 0,9%.

Quá liều và xử trí

Chưa có dữ liệu về quá liều. Xử trí bao gồm: Ngừng thuốc, điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Rửa dạ dày, cho uống than hoạt. Nếu có co giật dùng barbiturat, benzodiazepin. Theo dõi các dấu hiệu thần kinh trung ương và cân bằng nước - điện giải, enzym gan.

Tên thương mại

Vorican-200.

WARFARIN

Tên chung quốc tế: Warfarin.

Mã ATC: B01AA03.

Loại thuốc: Thuốc chống đông máu loại kháng vitamin K.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1 mg; 2 mg; 2,5 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7,5 mg; 10 mg warfarin natri.

Bột đông khô warfarin natri, lọ 5 mg, hòa với 2,7 ml nước cất pha tiêm để có dung dịch chứa warfarin natri 2 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Warfarin natri là thuốc chống đông máu nhóm coumarin, tác dụng gián tiếp, dễ tan trong nước, do vậy có thể dùng tiêm hoặc uống.

Warfarin ngăn cản tổng hợp một số yếu tố đông máu ở gan gồm có yếu tố II (prothrombin), VII (proconvertin), IX (yếu tố Chrismas hoặc thành phần thromboplastin huyết tương) và X (yếu tố Stuart-Prower) bằng cách ức chế tái sinh vitamin K khử, chất này cần thiết để gamma-carboxyl hóa một số phần còn lại của acid glutamic trong protein tiền thân của các yếu tố đông máu đó. Không có vitamin K khử, carboxyl hóa các phần còn lại của acid glutamic ở các yếu tố đông máu II, VII, IX và X không thể tiến hành được và các protein này không thể trở thành được các yếu tố đông máu có hoạt tính.

Warfarin cũng ức chế các protein C và S chống đông máu. Không giống heparin, warfarin không có tác dụng chống đông máu *in vitro*.

Sau khi bắt đầu liệu pháp warfarin, nồng độ trong máu của yếu tố VII hoạt động (nửa đời huyết tương 4 - 7 giờ) bị ức chế đầu tiên, tiếp theo là yếu tố IX (nửa đời huyết tương 20 - 24 giờ) và X (nửa đời huyết tương 48 - 72 giờ) và cuối cùng là yếu tố II (nửa đời huyết tương 60 giờ hoặc lâu hơn). Khi ngừng liệu pháp warfarin hoặc cho vitamin K_1, nồng độ trong máu của các yếu tố đông máu hoạt động phụ thuộc vitamin K trở lại nồng độ trước khi điều trị.

Liệu pháp warfarin ngăn cản hình thành cục máu đông khi có ứ trệ và có thể ngăn cục máu đông lan rộng. Thuốc không có tác dụng trực tiếp trên cục máu đông đã hình thành và không có hoặc có rất ít tác dụng đến bệnh sinh của cục huyết khối động mạch do tương tác giữa tiểu cầu và thành mạch bất thường. Vì warfarin tác động đến tổng hợp các yếu tố đông máu liên quan đến cả hai hệ thống đông máu nội và ngoại sinh, nên thuốc đã kéo dài thời gian prothrombin (PT) và thời gian thromboplastin một phần được hoạt hóa (aPTT).

Dược động học

Hấp thu: Warfarin natri hấp thu nhanh và rất nhiều ở đường tiêu hóa, nhưng tỷ lệ hấp thu thay đổi rất nhiều giữa các cá thể. Hấp thu warfarin uống phụ thuộc vào tốc độ hòa tan. Tốc độ và mức độ hấp thu của thuốc có thể thay đổi giữa các viên nén bán trên thị trường. Thức ăn làm giảm tốc độ hấp thu, nhưng không làm giảm mức độ hấp thu. Warfarin cũng hấp thu qua da và nhiễm độc nặng đã xảy ra khi tiếp xúc nhiều lần với thuốc diệt chuột chứa warfarin.

Nồng độ đỉnh warfarin trong huyết tương đạt được trong vòng 4 giờ; ở người khỏe mạnh, nồng độ đỉnh đạt được 90 phút sau khi uống. Tuy nhiên, nồng độ warfarin trong huyết tương không nhất thiết liên quan đến tác dụng chống huyết khối và không giúp ích gì trong điều chỉnh liều lượng chống đông máu. Nếu tiêm tĩnh mạch, nồng độ đỉnh có thể đạt được sớm hơn khi uống. Tuy nhiên, tiêm

tĩnh mạch warfarin không làm tăng thêm tác dụng chống đông hoặc tác dụng sớm hơn. Sau khi uống đủ liều warfarin, thuốc tác dụng sớm đến tổng hợp các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K (trong vòng 24 giờ) làm giảm các yếu tố này trước khi thuốc có tác dụng điều trị rõ ràng. Tác dụng chống huyết khối có thể chưa có cho tới 2 - 7 ngày sau khi bắt đầu liệu pháp warfarin. Tương tự như vậy, khi ngừng warfarin, có một thời gian tiềm tàng cho tới khi nồng độ trong máu của các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K trở lại bình thường. Warfarin uống, tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch đều bắt đầu tác dụng chống huyết khối giống nhau. Liều warfarin cho vượt quá liều cần thiết để tác động đến tổng hợp yếu tố IX và X không làm tác dụng nhanh hơn nhưng có thể kéo dài thời gian tác dụng sau khi ngừng thuốc.

Phân bố: 99% warfarin gắn vào protein huyết tương, chủ yếu là albumin. Nghiên cứu trên động vật cho thấy ngoài gan, thuốc được phân bố vào phổi, lách và thận. Warfarin qua nhau thai và nồng độ thuốc trong huyết tương bào thai có thể bằng nồng độ thuốc trong huyết tương mẹ. Ở người, số liệu còn ít, cho thấy thuốc không vào sữa mẹ.

Đào thải: Nửa đời đào thải hữu hiệu khỏi huyết tương của warfarin trung bình khoảng 40 giờ nhưng thay đổi rất lớn giữa các cá thể (dao động: 20 - 60 giờ) và thường không phụ thuộc vào liều. Warfarin được dùng dưới dạng hỗn hợp racemic (triệt quang). *R*-và *S*- warfarin được chuyển hóa ở gan. *S*-warfarin tác dụng mạnh hơn và được chuyển hóa nhanh hơn *R*-warfarin chủ yếu thông qua CYP2C9 thành các chất chuyển hóa không hoạt tính hoặc có rất ít hoạt tính. CYP2C9 có tính đa dạng về di truyền. Các isoenzym CYP khác tham gia vào chuyển hóa gồm có CYP2C8, 2C18, 2C19, 1A2, và 3A4. Mức độ hoạt tính của CYP2C9 phụ thuộc vào di truyền và thay đổi tùy theo từng người. Người bệnh đồng hợp tử với alen CYP2C9*1 (khoảng 80% người da trắng) có hoạt tính enzym bình thường (nghĩa là người có chuyển hóa mạnh) và các phác đồ điều trị chuẩn phù hợp với loại người này. Khoảng 11 hoặc 7% người da trắng có alen CYP2C9*2 thuộc loại người có chuyển hóa trung gian hoặc có alen CYP2C9*3 thuộc loại người có chuyển hóa warfarin kém. Thanh thải của *S*-warfarin, một dạng thuốc có tác dụng mạnh, bị giảm ở các người này. Do đó, những người bệnh này có tăng nguy cơ chảy máu và chống đông máu quá mức (nghĩa là INR vượt 3) và đòi hỏi phải dùng warfarin liều thấp hơn, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Alen CYP2C9*2 và CYP2C9*3 làm giảm chuyển hóa của warfarin khoảng 30 - 50 và 90%, tương ứng.

Tới 92% liều uống tìm thấy trong nước tiểu. Rất ít warfarin không biến đổi được bài xuất trong nước tiểu mà chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa không hoặc rất ít hoạt tính. Warfarin qua nhau thai, vào sữa mẹ.

Chỉ định

Bệnh tim dễ gây nghẽn mạch: Dự phòng các biến chứng huyết khối nghẽn mạch do rung nhĩ (kéo dài hoặc kịch phát), bệnh van hai lá (kèm rung nhĩ), van nhân tạo (nhất là van nhân tạo thế hệ đầu hoặc van cơ học).

Nhồi máu cơ tim:

Dự phòng các biến chứng huyết khối nghẽn mạch do nhồi máu cơ tim biến chứng: Huyết khối nội tâm mạc, loạn năng thất trái nặng, loạn vận động thất trái gây tắc mạch, tiếp nối heparin.

Dự phòng nhồi máu cơ tim tái phát, trong trường hợp không dung nạp aspirin.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và nghẽn mạch phổi cũng như dự phòng tái phát, tiếp nối heparin.

Dự phòng huyết khối tĩnh mạch và nghẽn mạch phổi trong phẫu thuật khớp háng.

Dự phòng cục máu đông trong cathete.

Chống chỉ định

Mẫn cảm đã biết với warfarin hoặc với các dẫn chất khác của coumarin hoặc với một thành phần nào của thuốc.

Tình trạng dễ xuất huyết (như chảy máu ở đường tiêu hóa, hô hấp hoặc tiết niệu sinh dục; phình mạch; xuất huyết não; sau khi chọc tủy sống và các thủ thuật chuẩn đoán hoặc điều trị khác có khả năng gây chảy máu nặng; tiền sử tạng xuất huyết); mới phẫu thuật ở mắt hoặc hệ thần kinh trung ương; gây tê phong bế lớn ở vùng thắt lưng hoặc phẫu thuật lớn.

Tăng huyết áp ác tính hoặc chưa kiểm soát được.

Viêm màng ngoài tim, tràn dịch màng tim, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bán cấp.

Tiền sử bị hoại tử do warfarin.

Người bệnh không tuân thủ dùng thuốc.

Nghiện rượu.

Tiền sử dễ bị ngã, người bệnh cao tuổi, tâm thần, không kiểm soát được.

Tiền sản giật /sản giật; dọa sảy thai, mang thai (trừ mang van nhân tạo cơ học).

Suy gan nặng.

Thận trọng

Trước khi quyết định điều trị bằng warfarin, phải đặc biệt chú ý đến nhận thức của người bệnh vì có những ràng buộc phải thực hiện khi điều trị, như phải tuân thủ uống thuốc đều đặn, đúng giờ, không được quên; phải thực hiện đều đặn xét nghiệm về máu (INR), phải cảnh giác đối với các thuốc phối hợp có thể làm mất cân bằng điều trị. Phải có sổ theo dõi cho người bệnh.

Phải đặc biệt theo dõi những tháng đầu điều trị, nhất là thời gian mới xuất viện về nhà, vì nguy cơ chảy máu cao.

Trong khi đang điều trị thấy có chảy máu, cần loại trừ quá liều bằng cách làm INR.

Phải rất thận trọng đối với người cao tuổi vì thường có nhiều bệnh kết hợp nên thường dùng nhiều thuốc kết hợp, dễ ngã, dễ quên liều và uống nhầm liều. Nguy cơ quá liều, đặc biệt lúc đầu điều trị, phải đặc biệt theo dõi.

Trong trường hợp suy thận nặng, tránh dùng, nếu dùng, liều đầu tiên phải cho thấp hơn và theo dõi INR nhiều lần hơn. Liều cũng phải điều chỉnh phù hợp và tăng cường theo dõi khi bị suy gan, giảm protein huyết hoặc mắc thêm nhiễm khuẩn.

Trong trường hợp phẫu thuật hay làm thủ thuật, tùy theo nguy cơ của bản thân huyết khối và nguy cơ xuất huyết, cần cân nhắc vẫn tiếp tục dùng thuốc chống đông và duy trì INR trong vùng điều trị thường ngày (2 - 3) và cầm máu tại chỗ hoặc tạm ngừng thuốc chống đông 3 - 4 ngày trước can thiệp, kèm theo dõi INR. Can thiệp khi INR < 1,5 và sau đó cho điều trị lại warfarin trong thời kỳ hậu phẫu và có thể dùng heparin mỗi khi INR < 2

Trong trường hợp phải phẫu thuật bụng cấp cứu, ngay cả phẫu thuật chỉnh hình, hoặc INR mong muốn vẫn cao hơn 2 tối hôm trước khi can thiệp, cho một liều nhỏ vitamin K_1 (1 mg uống, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch) cho phép ngay ngày hôm sau có được INR < 1,8. Trong trường hợp cấp cứu cần phải can thiệp rất nhanh, dùng dung dịch đậm đặc yếu tố phụ thuộc vitamin K (Kaskadil).

Trong một số trường hợp có nguy cơ huyết khối cao, chẳng hạn trường hợp tai biến huyết khối dưới một tháng, cho ngừng warfarin và theo dõi INR và cho heparin tĩnh mạch hoặc dưới da ngay khi INR < 2. Can thiệp có thể thực hiện sau khi ngừng heparin. Sau can thiệp lại cho rất nhanh trở lại heparin tĩnh mạch và kéo dài cho tới khi dùng warfarin đạt được INR > 2.

Trong khi dùng warfarin, tránh tiêm bắp vì có nguy cơ tụ máu.

Trong trường hợp thiếu hụt bẩm sinh đã biết về protein C hoặc S, dùng warfarin bao giờ cũng phải dùng heparin hỗ trợ và trong trường hợp thiếu nhiều protein C (< 20%), truyền dung dịch đậm đặc protein C.

Cung cấp vitamin K trong chế độ ăn phải đều đặn để không làm rối loạn cân bằng của INR. Một số thức ăn giàu vitamin K: Cà chua, rau diếp, cải bắp, súp lơ.

Thời kỳ mang thai

Liệu pháp chống đông máu được dùng trong thời kỳ mang thai để phòng và điều trị huyết khối tắc tĩnh mạch hoặc ở người bệnh mang van tim nhân tạo cơ học, để phòng và điều trị nghẽn mạch toàn thân. Chống đông máu (bằng heparin hoặc một heparin trọng lượng phân tử thấp) cũng được dùng phối hợp với aspirin để dự phòng mất thai ở nữ có kháng thể kháng phospholipid và đã có tiền sử mất thai trước. Nếu cần phải dùng liệu pháp chống đông máu cho người mang thai, thường được khuyến cáo dùng heparin không phân đoạn hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp, vì các thuốc này không qua nhau thai. Tuy vậy, ít nhất có một heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin) có liên quan với tử vong mẹ và thai nhi ở một số người mang thai mang van tim nhân tạo được dự phòng huyết khối bằng heparin trọng lượng phân tử thấp này.

Warfarin thường chống chỉ định dùng khi mang thai. Warfarin và các chất chống đông máu thuộc nhóm coumarin qua được hàng rào nhau thai và gây loạn dưỡng sụn xương có chấm vôi, chảy máu và thai chết lưu. Warfarin còn làm tăng nguy cơ xuất huyết ở người mẹ trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

Có nhiều chứng cứ cho thấy warfarin chỉ gây bệnh cho phôi khi dùng giữa tuần 6 - 12 thai kỳ và thuốc có thể không gây bệnh cho phôi nếu tránh dùng warfarin trong 6 tuần đầu thai kỳ. Warfarin được khuyên tránh dùng trong các tuần 6 - 12 thai kỳ và gần thời gian đủ tháng (để tránh chống đông máu ở thai nhi). Người bệnh nữ phải cho thầy thuốc biết có dự định mang thai hay không. Nếu mang thai trong khi đang dùng warfarin, phải biết có nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi. Nếu phụ nữ uống thuốc chống đông máu lâu dài vẫn muốn có thai, có 2 lựa chọn: 1/ làm test có thai thường xuyên, nếu thấy có thai, thay thế bằng heparin không phân đoạn hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp. 2/ thay thế warfarin bằng heparin không phân đoạn hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp trước khi có thai. Lựa chọn thứ nhất thường được ưa dùng vì thuận tiện và cũng tỏ ra an toàn. Lựa chọn hai an toàn hơn đối với thai nhi nhưng người mẹ phải tăng thời gian tiếp xúc với heparin và do đó tăng nguy cơ bị loãng xương do heparin.

Thời kỳ cho con bú

Warfarin không bài tiết qua sữa mẹ nên dùng được cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Chảy máu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Da: Ban đỏ.

Bộ phận khác: Rụng tóc.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tuần hoàn: Viêm mạch.

Da: Hoại tử khu trú, có thể liên quan đế thiếu hụt bẩm sinh protein C hoặc S.

Gan: Tổn thương.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nguy cơ chính của liệu pháp warfarin là có thể gây chảy máu ở bất cứ nơi nào trên cơ thể. Để tránh dùng quá liều warfarin, nhất thiết phải theo dõi INR theo khuyến cáo. Nếu quá liều, phải xử trí (xem thêm mục xử trí quá liều). Nếu INR trên mức điều trị nhưng dưới 5, phải giảm liều hoặc ngừng cho tới khi INR trở về mức điều trị. Nếu INR bằng hoặc trên 5,0 nhưng dưới 9,0, phải ngừng warfarin. Nếu tăng nguy cơ chảy máu, có thể cho uống phytomenadion 1 - 2,5 mg hoặc có thể tới 5 mg. Nếu INR bằng hoặc lớn hơn 9,0 phải ngừng warfarin và cho uống phytomenadion 2,5 - 5 mg. Nếu có bất cứ chảy máu ồ ạt nào, phải ngừng warfarin và cho tiêm tĩnh mạch chậm phytomenadion cùng huyết tương tươi, dung dịch đậm đặc chứa yếu tố II, VII, IX và X, hoặc yếu tố tái tổ hợp VIIa. Nếu INR ở mức điều trị mà có xuất huyết, phải tìm nguyên nhân khác như bệnh ở thận hoặc đường tiêu hoá.

Hoại tử da và mô mềm tuy hiếm gặp nhưng rất nặng. Nguyên nhân có thể do huyết khối nhưng bệnh sinh còn chưa biết. Người bệnh thiếu hụt protein C có nguy cơ cao mắc chứng này. Phải ngừng liệu pháp coumarin khi thấy tổn thương ở da và phải cho vitamin K. Phải cho heparin để chống đông máu. Huyết tương tươi đông lạnh hoặc dung dịch đậm đặc protein C cũng có thể có tác dụng. Nếu có hoại tử, phải phẫu thuật.

Trước khi bắt đầu điều trị, bao giờ cũng phải loại trừ nguy cơ chảy máu thực thể, như loét, u ở đường tiêu hóa.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Có thể uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Khi không uống được thuốc (nôn sau phẫu thuật) thì tiêm tĩnh mạch. Liều uống và liều tiêm tĩnh mạch đều giống nhau. Phải tiêm chậm và liên tục trong 1 - 2 phút vào một tĩnh mạch ngoại biên. Pha thuốc trong lọ chứa 5 mg warfarin với 2,7 ml nước cất pha tiêm vô khuẩn để được một dung dịch chứa 2 mg warfarin/ml. Trước khi tiêm cần kiểm tra không được có vẩn đục, không biến màu. Sau khi pha, thuốc bền vững ở nhiệt độ phòng trong vòng 4 giờ. Bỏ thuốc đã pha dùng không hết.

Hàng ngày phải uống thuốc đúng giờ quy định, ngày uống một lần và nên uống vào buổi chiều để có thể thay đổi liều lượng càng sớm càng tốt sau khi có kết quả INR. Nếu quên uống, liều quên phải uống ngay trong cùng ngày, càng sớm càng tốt. Không được uống hai liều vào ngày hôm sau để bù cho liều quên.

Liều dùng:

Liều lượng warfarin phải được xác định cho từng người bệnh dựa vào INR (Tỷ số chuẩn hóa quốc tế) được khuyến cáo cho từng chỉ định điều trị gọi là liều cân bằng. Trong đa số trường hợp, INR đích cần tìm là 2,5 (nằm giữa 2 và 3).

Liều đầu tiên, bao giờ cũng là liều thăm dò, phải hết sức gần liều cần tìm dựa theo INR được khuyến cáo cho từng chỉ định điều trị. Liều bắt đầu thông thường là 5 mg, điều chỉnh theo kết quả INR. Không dùng liều tấn công. Đối với người đặc biệt có nguy cơ chảy máu (cân nặng dưới 50 kg, cao tuổi, suy gan), liều đầu tiên thông thường còn thấp hơn.

Trong khi điều trị bằng warfarin, nhất thiết phải theo dõi INR. Liều cân bằng được xác định bằng điều chỉnh liều ban đầu theo INR (xem Bảng 1). Mỗi lần điều chỉnh, tăng giảm 1 mg.

Người cao tuổi: Liều đầu tiên phải rất thấp. Liều cân bằng trung bình ở người cao tuổi thấp hơn liều cân bằng ở người trẻ tuổi, thường bằng 1/2 - 3/4 liều.

Trẻ em: Kinh nghiệm dùng thuốc uống chống đông máu ở trẻ em còn hạn chế. Nếu có thể, tránh dùng warfarin cho trẻ dưới 1 tháng tuổi. Phải được dùng do các thầy thuốc có kinh nghiệm. Liều cân bằng trung bình để có INR giữa 2 và 3 phụ thuộc vào cả tuổi lẫn cân nặng.

Ở trẻ em dưới 3 tuổi và nhất là trước 12 tháng tuổi, liều trung bình được dùng cao hơn và thay đổi nhiều từ trẻ này sang trẻ khác so với trẻ nhiều tuổi hơn. Liều ban đầu khuyến cáo sau đây để có INR giữa 2 và 3 chỉ có tính chất hướng dẫn:

Liều ban đầu: 0,20 mg/kg/ngày, trong 2 ngày đầu đối với trẻ < 12 tháng tuổi, 12 tháng tuổi - 10 tuổi và 11 tuổi - 18 tuổi.

Liều cân bằng trung bình: 0,32 mg/kg/ngày cho trẻ < 12 tháng tuổi;

từ 12 tháng tuổi - 10 tuổi: không có dữ liệu; 0,09 mg/kg/ngày, cho trẻ từ 11 tuổi - 18 tuổi.

Số lần dùng thuốc trong ngày (1 hoặc 2 lần mỗi ngày), theo dõi INR để điều chỉnh liều hàng ngày được thực hiện theo như người lớn. Một khi đã đạt được INR đích, khoảng cách giữa hai INR không được vượt quá 15 ngày. Ở trẻ em, những thay đổi trong chế độ ăn, tương tác thuốc, nhiễm khuẩn gian phát làm INR biến đổi rất nhiều. Ở trẻ dưới 3 tuổi, phải kể đến tính chất thay đổi nhiều của INR và những khó khăn khi dùng thuốc này (nôn chớ, trào ngược, kiểm tra dùng thuốc, lấy máu làm xét nghiệm nhiều lần).

Theo dõi INR và điều chỉnh liều:

Test sinh học được dùng là đo thời gian Quick biểu hiện bằng INR. Thời gian Quick cho phép thăm dò các yếu tố II, VII, X bị giảm do warfarin, còn yếu tố IX cũng bị giảm nhưng không thăm dò được. INR (International Normalized Ratio), tỷ số chuẩn hóa quốc tế, là một cách biểu hiện thời gian Quick có tính đến độ nhạy của chất thử (thromboplastin) được dùng để làm test. Cách biểu hiện này làm giảm các biến đổi giữa các phòng xét nghiệm và cho phép theo dõi điều trị tốt hơn là tỷ lệ prothrombin cũ.

INR của người bình thường chưa điều trị các thuốc kháng vitamin K là 1.

Trong đại đa số trường hợp, INR giữa 2 và 3 có trị số đích 2,5 được tìm, có nghĩa là :

INR lý tưởng phải hướng đến là 2,5.

INR dưới 2 phản ánh chống đông máu chưa đủ.

INR trên 3 có nghĩa là chống đông máu quá mức.

Trong tất cả các trường hợp, INR trên 5 có nguy cơ cao gây chảy máu mạnh.

Tần suất kiểm tra sinh học: Kiểm tra đầu tiên phải làm trong vòng 48 giờ +/- 12 sau liều đầu tiên warfarin để phát hiện mẫn cảm cá nhân: Một INR trên 2 báo hiệu quá liều cân bằng và phải giảm liều. Kiểm tra lần 2 thực hiện tùy theo kết quả của INR đầu tiên, để đánh giá hiệu quả chống đông máu (tùy theo trường hợp, giữa 3 và 6 ngày sau liều đầu tiên). Các kiểm tra sau phải thực hiện cách nhau 2 - 4 ngày cho tới khi INR ổn định, sau đó, khoảng cách xa dần, tối đa 1 tháng. Cân bằng điều trị đôi khi phải mất vài tuần. Sau mỗi lần thay đổi liều, kiểm tra đầu tiên phải tiến hành 2 - 4 ngày sau khi đổi liều. Cách 4 - 8 ngày phải kiểm tra lại cho tới khi ổn định.

INR có thể ghi vào sổ theo dõi điều trị của người bệnh.

Tiếp nối liệu pháp heparin: Do tác dụng của warfarin chậm, nên phải duy trì heparin với liều không thay đổi suốt thời kỳ cần thiết, nghĩa là cho tới khi INR nằm trong vùng điều trị tìm kiếm trong 2 ngày liền. Trong trường hợp giảm tiểu cầu do heparin, không nên cho sớm warfarin ngay sau khi ngừng heparin, vì có nguy cơ tăng đông máu do giảm sớm protein S (chống đông máu). Các thuốc kháng vitamin K chỉ chỉ định sau khi cho các kháng thrombin (danaparoid hoặc hirudin).

Bảng 1. INR khuyến cáo và thời gian điều trị đối với một số bệnh chính sau đây phù hợp với khuyến cáo hiện nay của quốc tế:

Chỉ định	INR khuyến cáo thời gian điều trị
Dự phòng biến chứng huyết khối nghẽn mạch do các bệnh tim gây nghẽn mạch trong các tình huống sau:	
Rung nhĩ khi tuổi < 65 tuổi với các yếu tố nguy cơ*. 65 - 75 tuổi và > 75 tuổi**.	Đích 2,5; INR 2 - 3; suốt đời hoặc hễ còn rung nhĩ.
Bệnh van 2 lá (đặc biệt hẹp van 2 lá) nếu có các yếu tố. Giãn nhĩ trái và/hoặc hình ảnh tương phản tự phát phát hiện khi làm siêu âm qua thực quản và/hoặc cục máu đông trong nhĩ trái khi chụp siêu âm tim.	Đích 3,7; INR 3- 4,5; suốt đời.
Van tim nhân tạo	
Cơ học ở vị trí van 2 lá	Đích 3,7 INR 3 - 4,5; suốt đời.
Cơ học ở vị trí động mạch chủ: Với yếu tố nguy cơ nghẽn mạch khác (loạn năng thất trái nặng, tiền sử huyết khối nghẽn mạch, rung nhĩ...) hoặc van thế hệ 1.	Đích 37; INR 3 - 4,5; suốt đời.
Không có yếu tố nguy cơ nào khác hoặc van thế hệ 2.	Đích 2,5; INR 2 - 3; suốt đời.
Cơ học ở vị trí van 3 lá	Đích 2,5; INR 2 - 3; suốt đời.
Sinh học	Đích 2,5; INR 2 - 3; 3 tháng.
Nhồi máu cơ tim	
*Dự phòng biến chứng huyết khối nghẽn mạch do nhồi máu cơ tim có biến chứng:*Cục máu đông trong nội tâm mạc, loạn năng thất trái nặng, loạn vận động gây nghẽn mạch.	Đích 2,5; INR 2 - 3; 1 - 3 tháng.
Dự phòng nhồi máu cơ tim tái phát trong trường hợp không dung nạp heparin	Đích 2,5; INR 2 - 3; suốt đời.
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và nghẽn mạch phổi cũng như dự phòng tái phát, tiếp nối heparin	Đích 2,5; INR 2 - 3; 3 - 6 tháng***.
Dự phòng huyết khối tĩnh mạch và nghẽn mạch phổi trong phẫu thuật khớp háng	Đích 2,5; INR 2 - 3; thời gian điều trị phụ thuộc vào nguy cơ huyết khối nghẽn mạch.
Dự phòng cục máu đông trong ống catheter (liều thấp)	INR không được thay đổi. Không cần kiểm tra, trừ đến ngày thứ 8 để loại trừ mẫn cảm.

Ghi chú: * Tiền sử tai biến thiếu máu não nhất thời hay vĩnh viễn, tăng huyết áp, suy tim, đái tháo đường, hẹp van 2 lá. Khi không có yếu tố nguy cơ trước 65 tuổi, khuyên nên dùng aspirin.

** Sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích trên nguy cơ.

*** Điều trị kéo dài nếu vẫn còn nguy cơ huyết khối nghẽn mạch (một số dị dạng thể chất hoặc mắc phải của đông máu, huyết khối tái phát ung thư tiến triển).

Tương tác thuốc

Các thuốc có khả năng tương tác với các thuốc kháng vitamin K rất nhiều. Nếu bắt đầu một điều trị khác hoặc thay đổi hoặc loại bỏ điều trị, cần thiết phải kiểm tra INR 3 - 4 ngày sau mỗi lần thay đổi

Chống chỉ định phối hợp:

Acid acetylsalicylic (aspirin liều cao) đường toàn thân: Tăng tác dụng thuốc chống đông máu uống và có nguy cơ chảy máu (ức chế kết tập tiểu cầu và với liều cao, đẩy thuốc uống chống đông máu ra khỏi mối liên kết với protein huyết tương).

Thuốc chống viêm không steroid pyrazol: Tăng nguy cơ chảy máu do thuốc uống chống đông máu (ức chế chức năng tiểu cầu và kích ứng niêm mạc dạ dày tá tràng do các thuốc chống viêm không steroid).

Miconazol (đường toàn thân và gel bôi miệng): Chảy máu không nhìn thấy đôi khi có thể trở thành nặng. Cơ chế: Tăng dạng tự do

lưu hành trong máu và ức chế chuyển hóa thuốc uống chống đông máu.

Millepertuis (đường uống, chất kích thích enzym) giảm nồng độ thuốc uống chống đông máu trong huyết tương, có nguy cơ giảm hiệu quả, thậm chí mất tác dụng, hậu quả đôi khi nặng (tai biến huyết khối). Trong trường hợp kết hợp tình cờ, không ngừng đột ngột millepertuis nhưng kiểm tra INR trước và sau khi ngừng millepertuis.

Tamoxifen: Nguy cơ tăng tác dụng chống đông máu và nguy cơ chảy máu.

Tác dụng của warfarin có thể tăng lên khi dùng với: Acetaminophen, allopurinol, amiodaron, amitriptylin/nortriptylin, androgen steroid làm đồng hóa, atanazavir, azapropazon, bezafibrat, cefamandol, cloral hydrat, cloramphenicol, cimetidin, clofibrat, co-trimoxazol, danazol, dextropropoxyphen, dextrothyroxin, dipyridamol, erythromycin, feprazon, glucagon, latamoxef, metronidazol, miconazol, neomycin, oxyphenbutazon, phenformin, phenylbutazon, phenyramidol, quinidin, salicylat, sulfonamid (ví dụ: Sulfaphenazol, sulfinpyrazon), tamoxifen, tolbutamid và triclofos, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, urokinase, vitamin E, vắc xin cúm.

Tác dụng của warfarin có thể tăng lên hoặc giảm đi bởi: Phenytoin, ACTH, corticoid.

Tác dụng của warfarin có thể giảm khi dùng với rượu (nghiện rượu), aminoglutethimid, barbiturat, carbamazepin, ethclorvynol, glutethimid, griseofulvin, dicloralphenazon, methaqualon, primidon, rifampicin, thuốc ngừa thai loại uống chứa oestrogen, spironolacton, sucralfat, vitamin K, darunavir, dicloxacilin, lopinavir, mercaptopurin, nafcillin, ritonavir.

Củ hành, tỏi, gingko biloba.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén trong bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C.

Bảo quản lọ bột pha tiêm ở nhiệt độ 15 - 30 ^{o}C, tránh ánh sáng. Sau khi đã hòa thành dung dịch tiêm, phải sử dụng trong vòng 4 giờ, không được để tủ lạnh và vứt bỏ dung dịch không sử dụng hết.

Khi hòa tan warfarin natri trong dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%, dung dịch có thể bị hấp thụ bởi polyvinyl clorid. Sự hấp thụ sẽ giảm khi chỉnh pH của dung dịch từ 6,7 lên 7,4.

Bình chứa bằng polyethylen hoặc thủy tinh không hấp thụ dung dịch warfarin.

Tương kỵ

Không thêm bất kỳ một chất nào vào dung dịch tiêm warfarin.

Dung dịch tiêm warfarin natri tương kỵ với adrenalin hydroclorid, amikacin sulfat, metaraminol tartrat, oxytocin, promazin hydroclorid, tetracyclin hydroclorid, vancomycin hydroclorid.

Quá liều và xử trí

Xử trí quá liều trong khi điều trị warfarin, phải dựa vào nửa đời của từng biệt dược, chỉ định (đặc biệt trường hợp van tim cơ học, tránh điều trị nhanh quá) và các đặc điểm riêng của người bệnh (tuổi, nguy cơ chảy máu…). Các biện pháp xử lý phải từ từ để tránh gây nguy cơ huyết khối.

Xử lý phụ thuộc vào INR và các dấu hiệu chảy máu nếu có:

Nếu INR trên vùng điều trị nhưng dưới 5 và nếu người bệnh không xuất huyết hoặc không cần phải can thiệp nhanh trước khi phẫu thuật: Bỏ liều sau. Ngay khi INR mong muốn đạt được, cho lại warfarin với liều thấp hơn. Nếu INR rất gần với INR mong muốn, giảm trực tiếp liều hàng ngày, không bỏ thuốc.

Nếu INR > 5 nhưng < 9 và người bệnh không có biểu hiện xuất huyết ngoài rất ít (chảy máu lợi, mũi do kích thích): Nếu không có yếu tố nguy cơ chảy máu, bỏ 1 hoặc 2 lần uống thuốc, đo nhiều lần hơn INR và cho uống lại với liều thấp hơn ngay khi đạt được INR mong nuốn. Nhưng nếu người bệnh có các nguy cơ xuất huyết khác, bỏ 1 lần thuốc và cho vitamin K: Hoặc uống 1 - 2,5 mg hoặc truyền tĩnh mạch chậm 0,5 - 1 mg trong 1 giờ.

Nếu INR > 9, không xuất huyết, bỏ 1 lần thuốc và cho vitamin K: hoặc cho uống 3 - 5 mg hoặc cho truyền tĩnh mạch chậm trong 1 giờ, như vậy cho phép làm giảm INR trong 24 - 48 giờ, sau đó cho lại warfarin với liều thấp hơn. Theo dõi thường xuyên INR và nếu cần cho lại vitamin K.

Nếu cần phải điều trị nhanh trong trường hợp xuất huyết nặng hoặc quá liều nặng warfarin (thí dụ INR > 20), tiêm tĩnh mạch chậm vitamin K một liều 10 mg, kết hợp tùy theo tính chất cấp cứu với huyết tương tươi đông lạnh hoặc với dung dịch đậm đặc yếu tố phụ thuộc vitamin K (kasskadil). Vitamin K có thể cho lặp lại cách nhau 12 giờ.

Sau điều trị bằng vitamin K liều cao, phải mất một thời gian để warfarin có tác dụng trở lại. Nếu phải điều trị warfarin lại, phải tính đến giai đoạn chuyển tiếp bằng heparin.

Nếu ngộ độc ngẫu nhiên ngoài điều trị warfarin, mức độ ngộ độc phải được đánh giá dựa vào mức INR và có biến chứng xuất huyết không. INR phải được thực hiện nhiều ngày liên tiếp (2 - 5 ngày), phải tính đến nửa đời kéo dài do warfarin được hấp thu. Ngay khi INR thay đổi, vitamin K có thể điều chỉnh tác dụng chống đông máu.

Thông tin qui chế

Warfarin natri có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

XANH METHYLEN

Tên chung quốc tế: Methylthioninium chloride (Methylene blue).

Mã ATC: V03AB17; V04CG05.

Loại thuốc: Thuốc giải độc, sát khuẩn nhẹ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 55 mg, 65 mg.

Thuốc tiêm 10 mg/ml (1 ml, 10 ml).

Dung dịch dùng ngoài 1%, hoặc dung dịch Milian gồm xanh methylen 1 g, tím gentian 1 g, rivanol 1 g, ethanol 70% 10 g, nước cất vừa đủ 100 g, thường dùng trong da liễu.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Xanh methylen được dùng trong điều trị methemoglobin huyết do thuốc hoặc không rõ nguyên nhân. Ở nồng độ thấp, xanh methylen làm tăng chuyển methemoglobin thành hemoglobin. Với nồng độ cao, thuốc có tác dụng ngược lại do xanh methylen oxy hóa ion sắt (II) của hemoglobin thành sắt (III), chuyển hemoglobin thành methemoglobin. Phản ứng này là cơ sở cho việc sử dụng thuốc trong điều trị ngộ độc cyanid. Trong trường hợp này, methemoglobin tạo bởi xanh methylen sẽ liên kết với cyanid tạo ra cyanmethemoglobin, có tác dụng ngăn chặn tương tác của cyanid với cytochrom là chất đóng vai trò trong hô hấp tế bào.

Thuốc được chỉ định trong điều trị triệu chứng methemoglobin huyết (khi nồng độ methemoglobin trên 20%).

Xanh methylen cũng có tác dụng sát khuẩn nhẹ và nhuộm màu các mô. Thuốc liên kết không phục hồi với acid nucleic của virus và phá vỡ phân tử virus khi tiếp xúc với ánh sáng.

Dược động học

Xanh methylen được hấp thu tốt từ đường tiêu hóa. Tại các mô, xanh methylen nhanh chóng bị khử thành xanh leukomethylen, bền

vững dưới dạng muối, dạng phức hoặc dưới dạng kết hợp trong nước tiểu, nhưng không bị khử trong máu.

Xanh methylen được thải trừ qua nước tiểu và mật. Khoảng 75% liều uống được thải trừ qua nước tiểu, hầu hết dưới dạng leukomethylen không màu ổn định. Khi tiếp xúc với không khí, nước tiểu chuyển sang màu xanh lá cây hoặc xanh da trời do sản phẩm oxy hóa là xanh methylen sulfon. Một phần thuốc không biến đổi cũng được thải trừ qua nước tiểu.

Chỉ định

Điều trị methemoglobin huyết mắc phải, hoặc không rõ nguyên nhân.

Giải độc cyanid, nitroprusiat và các chất gây methemoglobin huyết.

Sát khuẩn đường niệu sinh dục.

Dùng tại chỗ để điều trị nhiễm virus ngoài da như *Herpes simplex*. Điều trị chốc lở, viêm da mủ. Làm thuốc nhuộm các mô trong một số thao tác chẩn đoán (nhuộm vi khuẩn, xác định lỗ dò...).

Chống chỉ định

Người bệnh thiếu hụt glucose-6 phosphat dehydrogenase vì có thể gây tan máu cấp ở những người bệnh này.

Người bị suy thận.

Phụ nữ mang thai và cho con bú. Không tiêm trong ống cột sống.

Không điều trị methemoglobin huyết do ngộ độc clorat vì có thể biến đổi clorat thành hypoclorit có độ độc cao hơn.

Thận trọng

Giảm liều cho người bệnh có chức năng thận yếu. Dùng xanh methylen kéo dài có thể dẫn đến thiếu máu do tăng phá hủy hồng cầu. Xanh methylen gây tan máu, đặc biệt ở trẻ nhỏ và người bệnh thiếu glucose-6-phosphat dehydrogenase.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định hoặc chỉ dùng sau khi cân nhắc giữa lợi và hại do thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có bài tiết ra sữa mẹ không, nhưng cần tạm ngừng cho con bú khi bà mẹ phải điều trị với xanh methylen.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Xanh methylen thường đươc dùng trong thời gian ngắn. Thuốc có thể gây thiếu máu và một số triệu chứng ở đường tiêu hóa khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch liều cao.

Thường gặp, ADR > 1/100

Huyết học: Thiếu máu, tan máu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, đau đầu, sốt. Tim mạch: Tăng huyết áp, đau vùng trước tim. Tiết niệu: Kích ứng bàng quang.

Da: Da có màu xanh.

Liều lượng và cách dùng

Liều tiêm tĩnh mạch cho người lớn và trẻ em là: 1 - 2 mg/kg, tiêm chậm trong vài phút. Nếu cần, có thể dùng thêm liều sau 1 giờ.

Khi không khẩn cấp hoặc dùng kéo dài để điều trị methemoglobin huyết do di truyền, uống 3 - 6 mg/kg (150 - 300 mg/ngày cho người lớn) chia nhiều lần trong ngày, kèm uống 500 mg vitamin C mỗi ngày. Uống với cốc nước đầy để làm giảm rối loạn tiêu hóa và khó tiểu tiện.

Chú ý: Điều trị methemoglobin huyết do dùng liều cao những chất gây methemoglobin kéo dài hoặc liên tục (như dapson): Dùng xanh methylen tiêm truyền tĩnh mạch với tốc độ 0,1 - 0,15 mg/kg thể trọng/giờ, sau khi dùng liều khởi đầu 1 - 2 mg/kg. Khi tiêm xanh methylen phải tiêm chậm để tránh tạo nồng độ thuốc cao tại chỗ có thể gây tăng thêm methemoglobin huyết. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ methemoglobin trong quá trình điều trị.

Pha dung dịch tiêm

Dung dịch tiêm truyền cần pha với nước dung dịch tiêm natri clorid 0,9% để có nồng độ xanh methylen 0,05%.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 25 ºC, trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Xanh methylen tương kỵ với các chất kiềm, iodid, dicromat, các chất oxy hóa và chất khử.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Xanh methylen liều cao có thể oxy hóa hemoglobin thành methemoglobin huyết, do vậy càng làm tăng methemoglobin huyết. Một số tác dụng phụ không đặc hiệu khi dùng liều cao như: đau vùng trước tim, khó thở, bồn chồn, lo lắng, run và kích ứng đường tiết niệu. Có thể có tan máu nhẹ kèm tăng bilirubin huyết và thiếu máu nhẹ.

Xử trí:

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị hỗ trợ và loại bỏ chất độc là chính. Gây nôn hoặc rửa dạ dày, dùng than hoạt hoặc thuốc tẩy và thẩm tách máu nếu cần. Truyền máu và thậm chí (nếu có thể) cho truyền thay máu và thở oxygen.

Thông tin qui chế

Xanh methylen có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

XYLOMETAZOLIN

Tên chung quốc tế: Xylometazoline.

Mã ATC: R01AA07, R01AB06, S01GA03.

Loại thuốc: Chống sung huyết, chống ngạt mũi.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dùng dưới dạng xylometazolin hydroclorid.

Dung dịch nhỏ mũi 0,05%; 0,1%; thuốc xịt mũi 0,05%.

Dung dịch nhỏ mắt 0,05% (kết hợp với natazolin 0,5%); 0,1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Xylometazolin là một chất tác dụng giống thần kinh giao cảm, tương tự như naphazolin. Thuốc có tác dụng co mạch tại chỗ nhanh và kéo dài, giảm sưng và sung huyết. Xylometazolin tác dụng trực tiếp lên thụ thể α - adrenergic ở niêm mạc mũi, gây co mạch nên giảm lưu lượng máu qua mũi và giảm sung huyết. Tuy nhiên, tác dụng giảm sung huyết của thuốc chỉ có tính chất tạm thời, một số trường hợp có thể bị sung huyết trở lại.

Thuốc cũng có tác dụng giảm sung huyết ở kết mạc mắt khi nhỏ vào mắt.

Dược động học

Sau khi dùng tại chỗ dung dịch xylometazolin ở niêm mạc mũi hay kết mạc, thuốc có tác dụng trong vòng 5 - 10 phút và kéo dài tới 10 giờ. Đôi khi thuốc có thể hấp thu vào cơ thể và gây tác dụng toàn thân, hoặc tương tác với các thuốc khác.

Chỉ định

Dùng nhỏ hoặc xịt mũi để giảm tạm thời triệu chứng ngạt mũi và giảm sung huyết trong các trường hợp viêm mũi cấp hoặc mạn tính, viêm xoang, cảm lạnh, cảm cúm hoặc dị ứng đường hô hấp trên, đau đầu hoặc viêm tai giữa nặng kèm sung huyết mũi.

Dùng để giảm sưng, dễ quan sát niêm mạc mũi và họng trước khi

phẫu thuật hoặc thủ thuật chẩn đoán, làm thông lỗ vòi nhĩ bị tắc ở người bệnh viêm tai.
Nhỏ vào kết mạc mắt để giảm sung huyết màng tiếp hợp (kết mạc).

Chống chỉ định
Mẫn cảm với xylometazolin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
Trẻ sơ sinh.
Người bị bệnh glôcôm góc đóng.
Không dùng dung dịch xylometazolin 0,1% cho trẻ em dưới 12 tuổi.
Người có tiền sử mẫn cảm với các thuốc adrenergic.
Người đang dùng các thuốc chống trầm cảm 3 vòng.

Thận trọng
Thận trọng khi dùng cho những người bị cường giáp, bệnh tim, tăng huyết áp, xơ cứng động mạch, phì đại tuyến tiền liệt hoặc đái tháo đường, người đang dùng các chất ức chế monoaminoxydase.
Chỉ dùng các chế phẩm xylometazolin cho trẻ em dưới 6 tuổi khi có chỉ định và theo dõi của thầy thuốc cho điều trị sung huyết mũi nặng trong thời gian ngắn mà không đáp ứng với thuốc nhỏ mũi natri clorid hoặc xông hơi ẩm ấm.
Không nên dùng nhiều lần và liên tục để tránh sung huyết trở lại. Nếu tự ý dùng thuốc, không dùng quá 3 ngày. Khi dùng thuốc liên tục 3 ngày không thấy đỡ, cần ngừng thuốc và đi khám bác sĩ.

Thời kỳ mang thai
Chưa rõ ảnh hưởng của xylometazolin trên bào thai. Chỉ nên dùng thuốc này khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú
Chưa rõ xylometazolin có tiết vào sữa mẹ không. Thận trọng khi dùng thuốc cho người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)
ADR nghiêm trọng ít xảy ra khi dùng tại chỗ xylometazolin ở liều điều trị. Một số ADR thường gặp nhưng thoáng qua như kích ứng niêm mạc nơi tiếp xúc, khô niêm mạc mũi; phản ứng sung huyết trở lại có thể xảy ra khi dùng dài ngày. Một số phản ứng toàn thân xảy ra do thuốc nhỏ mũi thấm xuống họng gây nên tăng huyết áp, tim đập nhanh, loạn nhịp. Với trẻ em, gây mất cân bằng giấc ngủ, khó ngủ, ảo giác.
Thường gặp, ADR > 1/100
Kích ứng tại chỗ.
Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100
Cảm giác bỏng, rát, khô hoặc loét niêm mạc, hắt hơi; sung huyết trở lại khi dùng thường xuyên, dài ngày với biểu hiện đỏ, sưng và viêm mũi.
Hiếm gặp, ADR < 1/1000
Buồn nôn, đau đầu, chóng mặt, hồi hộp, đánh trống ngực, mạch chậm và loạn nhịp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Với các triệu chứng nhẹ, theo dõi và thường hết. Đặc biệt chú ý khi xảy ra phản ứng do hấp thu toàn thân, chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Tiêm tĩnh mạch phentolamin có thể có hiệu quả trong điều trị ADR nặng của thuốc.

Liều lượng và cách dùng
Sung huyết mũi (ngạt mũi):
Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên: Nhỏ 1 - 2 giọt hoặc xịt dung dịch 0,1% vào mỗi lỗ mũi, 2 - 3 lần mỗi ngày, tối đa trong 7 ngày.
Trẻ em từ 6 tuổi đến 12 tuổi: Nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch 0,05% vào mỗi lỗ mũi, 1 - 2 lần/ngày, tối đa trong 5 ngày.
Nên dùng dạng thuốc xịt vì có thể giảm nguy cơ nuốt thuốc qua đường miệng, hạn chế hấp thu toàn thân.
Sung huyết kết mạc mắt:
Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Dung dịch 0,05% (kết hợp với natazolin 0,5%): Nhỏ 2 - 3 lần/ngày. Tối đa trong 7 ngày.

Tương tác thuốc
Sử dụng các thuốc giống thần kinh giao cảm nói chung cũng như xylometazolin cho người bệnh đang dùng các thuốc ức chế monoaminoxydase, maprotilin hoặc các thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể gây phản ứng tăng huyết áp nặng.

Độ ổn định và bảo quản
Trong lọ kín, tránh ánh sáng, để ở nhiệt độ khoảng 15 - 30 ^{o}C. Không đựng thuốc vào lọ nhôm vì nhôm làm hỏng thuốc.

Tương kỵ
Nhôm.

Quá liều và xử trí
Khi dùng quá liều hoặc kéo dài hoặc quá nhiều lần có thể bị kích ứng niêm mạc mũi, phản ứng toàn thân, đặc biệt ở trẻ em. Quá liều ở trẻ em, chủ yếu gây ức chế hệ thần kinh trung ương, tụt huyết áp, hạ nhiệt, mạch nhanh, vã mồ hôi, hôn mê.
Xử trí chủ yếu là điều trị triệu chứng.

Thông tin qui chế
Xylometazolin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại
Biomist; Cavydin; Coldibaby; Eftinas; Fantilin; Farmazolin; Medimax - n; Omeli; Onlizin; Otdin; Otilin; Otrivin; Thekati; Nostravin.

ZIDOVUDIN

Tên chung quốc tế: Zidovudine.

Mã ATC: J05AF01.

Loại thuốc: Thuốc chống retrovirus; Thuốc chống HIV; Thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược.

Dạng thuốc và hàm lượng
Viên nén 300 mg;
Viên nang 100 mg, 250 mg;
Siro chứa 50 mg/5 ml (240 ml).
Dung dịch tiêm truyền: Chứa 10 mg zidovudin/ml, dung môi hòa tan là nước cất tiêm. Dung dịch được điều chỉnh đến pH 5,5 bằng acid hydrocloric hoặc natri hydroxyd (20 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng
Zidovudin (azidothymidin, AZT) là một thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược, có cấu trúc tương tự thymidin và sau khi được biến đổi thành chất chuyển hóa có hoạt tính sẽ có tác dụng ức chế *in vitro* sự sao chép của retrovirus, bao gồm cả virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) bằng cách ức chế enzym phiên mã ngược. Cơ chế tác dụng chưa được biết đầy đủ. Cũng giống như các thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược khác (như abacavir, didanosin, lamivudin,stavudin), tác dụng chống virus của zidovudin là do thuốc được chuyển đổi trong tế bào thành chất chuyển hóa triphosphat. Thuốc được chuyển thành zidovudin monophosphat bởi thymidin kinase của tế bào, kế tiếp được phosphoryl hóa thành zidovudin diphosphat thông qua dTMP kinase tế bào (thymidilat kinase) và sau cùng thành zidovudin triphosphat nhờ một số enzym khác của tế bào. Cả hai zidovudin và zidovudin monophosphat đều không có tác dụng *in vitro* chống

retrovirus. Cần nghiên cứu thêm xem zidovudin diphosphat có tác dụng chống retrovirus không. Do phosphoryl hóa zidovudin phụ thuộc vào các enzym tế bào hơn là vào enzym của virus nên zidovudin chuyển thành dạng triphosphat có hoạt tính xảy ra ở cả tế bào nhiễm và không nhiễm virus. Zidovudin triphosphat có cấu trúc tương tự như thymidin triphosphat, là cơ chất thông thường của enzym phiên mã ngược của virus. Tuy có thể còn có các cơ chế khác tham gia vào hoạt tính kháng retrovirus của thuốc, zidovudin triphosphat tỏ ra cạnh tranh với thymidin triphosphat để chiếm lấy enzym phiên mã ngược và sáp nhập vào DNA của virus; tổng hợp DNA kết thúc sớm vì nhóm 3'-azido của zidovudin ngăn cản các mối liên kết 5' vào 3' phosphodiester. Ngoài ra, zidovudin monophosphat ức chế cạnh tranh dTMP kinase, làm giảm tạo thành thymidin triphosphat. Như vậy, thuốc có thể làm giảm nồng độ cơ chất tự nhiên nói trên của enzym phiên mã ngược và tạo thuận lợi cho zidovudin gắn vào enzym này.

Zidovudin có tác dụng diệt một số vi khuẩn Gram âm, đặc biệt đối với nhiều *Enterobacteriacae*. Giống như tác dụng kháng virus của thuốc, tác dụng kháng khuẩn của zidovudin là do kết thúc sớm tổng hợp DNA vi khuẩn sau khi zidovudin đã phosphoryl hóa sáp nhập vào chuỗi DNA vi khuẩn. Không giống tác dụng kháng virus, tác dụng kháng khuẩn phụ thuộc vào sự chuyển zidovudin thành dạng phosphoryl hóa có hoạt tính thông qua các enzym của vi khuẩn hơn là các enzym của người bệnh. Zidovudin monophosphat, diphosphat và triphosphat đều có hoạt tính kháng khuẩn *in vitro* nhưng triphosphat có tác dụng mạnh nhất và monophosphat kém tác dụng nhất. Độ nhạy cảm của vi khuẩn với zidovudin phụ thuộc phần lớn vào thymidin kinase có trong vi khuẩn, một enzym cần thiết để phosphoryl hóa thuốc. Những vi khuẩn thiếu thymidin kinase (như *Mycobacterium avium, Pseudomonas aeruginosa*) đều kháng zidovudin.

Phổ tác dụng:

Retrovirus: Zidovudin có tác dụng *in vitro* đối với HIV typ 1 (HIV-1), HIV typ 2 (HIV-2) và HTLV-1. *In vitro*, trên cơ sở khối lượng, zidovudin có tác dụng hơn didanosin đối với HIV-1 nhạy cảm. Nồng độ zidovudin cần thiết để ức chế việc tái tạo virus 50% (EC_{50}) đối với HIV-1 là 0,01 - 0,49 microM. EC_{50} của thuốc đối với HIV lấy từ người bệnh trước đó chưa được chữa trị bao giờ dao động từ 0,005 - 0,11 micromol.

Virus khác: Zidovudin có một vài tác dụng đối với virus viêm gan B, Epstein - Barr virus, nhưng ý nghĩa lâm sàng chưa rõ. Zidovudin không tác dụng đối với các virus khác bao gồm herpes simplex virus typ 1 và 2, virus influenza, adenovirus, cytomegalovirus, virus hợp bào hô hấp, virus thủy đậu và đậu mùa.

Vi khuẩn: Zidovudin có một vài tác dụng *in vitro* đối với vi khuẩn gram âm. *In vitro,* nồng độ zidovudin 0,005 - 0,5 microgam/ml ức chế một số chủng *Citrobacter, Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella, Proteus vulgaris, Salmonella,* và *Shigella.* Cho tới nay, tầm quan trọng về mặt lâm sàng của tác dụng này chưa được xác định. Tuy nhiên đã thấy các vi khuẩn gram âm kháng thuốc nhanh.

Kháng thuốc: Các chủng HIV-1 kháng zidovudin in vitro đã thấy xuất hiện trong khi điều trị. Các chủng HIV-2 kháng zidovudin hiếm được báo cáo ở người bệnh dùng thuốc. Kháng zidovudin có vẻ phụ thuộc vào thời gian điều trị (chứ không phải liều), mức độ nặng của bệnh HIV và vào hiệu quả của toàn bộ phác đồ điều trị. Kháng thuốc phần lớn phát triển ở người nhiễm HIV giai đoạn cuối, có số lượng tuyệt đối ban đầu tế bào T hỗ trợ/cảm ứng thấp ($CD4^+$, $T4^+$) và ở người điều trị zidovudin kéo dài. Các nghiên cứu đầu tiên dùng zidovudin đơn trị cho người bệnh nhiễm HIV có triệu chứng cho thấy, kháng thuốc điển hình chỉ xuất hiện sau 6 - 9 tháng điều trị liên tục và đôi khi xuất hiện sớm hơn (trong vòng 2 tháng). Hầu như 50% virus kháng thuốc phân lập được từ người bệnh điều trị duy nhất bằng zidovudin trong 6 - 9 tháng và hầu hết người bệnh (93%) đều kháng thuốc trong khoảng 36 tháng điều trị. Cơ chế kháng thuốc cho tới nay chưa được xác định đầy đủ, nhưng đã thấy những đột biến của enzym phiên mã ngược HIV ở một số codon quan trọng kết hợp với kháng zidovudin. Ít nhất có 6 thay thế amino acid, bao gồm 5 codon đã được nhận dạng là phổ biến nhất. Tần số virus kháng zidovudin phân lập trong người dân chưa biết. Nhiễm tiên phát HIV-1 kháng zidovudin đã được báo cáo thấy ở người lớn chưa điều trị zidovudin bao giờ và ở trẻ nhỏ sinh ra từ bà mẹ nhiễm HIV.

Kháng chéo: Cần nghiên cứu thêm để đánh giá đầy đủ mức độ kháng chéo giữa các thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược. Kết quả một số nghiên cứu cho thấy HIV kháng zidovudin thường vẫn nhạy cảm với didanosin, zalcitabin và stavudin.. Tuy vậy, một số chủng kháng zidovudin cũng kháng chéo hoặc giảm nhạy với các thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược như didanosin, lamivudin, stavudin và/hoặc zalcitabin. HIV kháng zidovudin, zalcitabin, didanosin, lamivudin và stavudin đã phân lập được từ một số ít người bệnh dùng phác đồ 2 thuốc zidovudin và zalcitabin hoặc didanosin trong một năm hoặc lâu hơn. Kháng chéo giữa zidovudin và các thuốc ức chế protease HIV (như amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) có nhiều khả năng không xảy ra vì thuốc tác động vào các enzym đích khác nhau. Khả năng kháng chéo giữa zidovudin với các thuốc không phải nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (như delaverdin, efavirenz, nevirapin) thấp vì các thuốc này gắn vào các vị trí khác nhau trên enzym phiên mã ngược và có cơ chế tác dụng khác nhau.

Dược động học

Dược động học đã được nghiên cứu ở người lớn, trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ, trẻ em tới 12 tuổi, phụ nữ mang thai, người lớn suy thận nhiễm HIV. Dược động học ở trẻ trên 3 tháng tuổi tương tự như ở người lớn. Tuy vậy, dược động học zidovudin ở trẻ sơ sinh ít hơn 2 tuần tuổi, đặc biệt ở trẻ thiếu tháng rất khác dược động học ở người lớn. Dược động học ở người mang thai tương tự như ở người không mang thai.

Hấp thu: Sau khi uống, zidovudin hấp thu tốt, nhưng rất khác nhau giữa những người uống, dao động từ 42 - 95%. Thuốc qua chuyển hóa bước một. Ở người lớn, trẻ em và sơ sinh, khoảng 65% (dao động 50 - 89%) liều uống vào được tuần hoàn dưới dạng thuốc chưa chuyển hóa. Kết quả một số nghiên cứu cho thấy tốc độ hấp thu và nồng độ đỉnh zidovudin trong huyết tương có thể tăng đáng kể nếu thuốc được uống vào bữa ăn. Tuy vậy, nhà sản xuất cho rằng mức độ hấp thu zidovudin xác định bằng AUC không bị ảnh hưởng do thức ăn.

Người lớn: Zidovudin hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh thường đạt được trong vòng 0,4 - 1,5 giờ sau một liều uống. Sau khi truyền tĩnh mạch trong vòng 1 giờ 1 liều đơn 2,5 hoặc 5 mg/kg zidovudin cho người lớn nhiễm HIV, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt được ngay sau khi truyền xong từ 1,07 - 1,6 hoặc 1,6 - 2,7 microgam/ml, tương ứng. Sau khi tiêm tĩnh mạch với liều 2,5 mg/kg, cách 4 giờ 1 lần, nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái ổn định trung bình là 1,06 microgam/ml và nồng độ thấp nhất là 0,12 microgam/ml.

Trẻ em: Ở trẻ từ 3 tháng đến 12 tuổi, sau khi uống dung dịch zidovudin với liều dao động từ 90 - 240 mg/m^2, cách 6 giờ 1 lần, nồng độ thuốc trong huyết tương tăng phụ thuộc vào liều dùng. Ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 3 tháng tuổi có mẹ nhiễm HIV, zidovudin hấp thu tốt sau khi uống; tuy vậy, sinh khả dụng giảm sau 14 ngày tuổi. Sau khi uống liều từ 2 - 4 mg/kg, sinh khả dụng thuốc trung bình 89% ở trẻ 14 ngày tuổi hoặc ít hơn và 61% ở trẻ trên 14 ngày tuổi.

Phân bố: Zidovudin phân bố rộng trong cơ thể, tuy còn ít thông tin. Thể tích phân bố biểu kiến ở người nhiễm HIV: 1,4 - 1,6 lít/kg. Ở trẻ em 1 - 13 tuổi nhiễm HIV có triệu chứng: 22 - 64 lít/m^2. Zidovudin được phân bố vào dịch não tủy sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Tỷ lệ nồng độ thuốc dịch não tủy/huyết tương ở người lớn hoặc trẻ em nhiễm HIV đã uống hoặc tiêm tĩnh mạch zidovudin dao động từ 0,15 - 2,1. Tuy vậy, nồng độ thuốc trong dịch não tủy có thể không phải là dấu hiệu chỉ dẫn tốt phân bố thuốc vào nhu mô não. Nghiên cứu trên chuột cống cho thấy, tuy zidovudin phân bố vào ngay dịch não tủy, nhưng phân bố thuốc vào dịch kẽ của não có thể rất ít. Zidovudin cũng phân bố vào tinh dịch sau khi uống nhưng cho tới nay, chưa có chứng cứ nào cho thấy giảm nguy cơ lây truyền HIV. Tỷ lệ nồng độ thuốc tinh dịch/huyết thanh dao động từ 1,3 - 20,4 trong mẫu lấy lúc 0,75 - 4,5 giờ sau khi uống. Zidovudin gắn vào protein huyết tương dưới 38%. Zidovudin và chất chuyển hóa glucuronid qua nhau thai và được phân bố vào máu cuống rốn, nước ối, cũng như vào gan, cơ và mô hệ thần kinh trung ương của bào thai. Nồng độ của thuốc và chất chuyển hóa ở máu cuống nhau, huyết tương bào thai, nước ối và mô cơ bào thai tương tự hoặc vượt quá nồng độ trong huyết tương của bà mẹ; chỉ có một nồng độ thuốc rất thấp được phân bố vào mô hệ thần kinh trung ương. Tỷ lệ chất chuyển hóa glucuronid trên zidovudin cao hơn ở máu mẹ so với máu bào thai. Zidovudin phân bố vào sữa mẹ. Trong một nghiên cứu, nồng độ thuốc trong sữa tương tự như nồng độ thuốc trong huyết thanh khi định lượng cùng thời điểm.

Đào thải: Nửa đời zidovudin trong huyết tương ở người lớn trung bình khoảng 0,5 - 3 giờ sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Sau khi tiêm tĩnh mạch ở người lớn hoặc trẻ em, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm theo hai pha. Nửa đời ở người lớn có pha đầu dưới 10 phút, pha cuối 1 giờ. Nửa đời zidovudin trong huyết tương thường dài hơn ở trẻ sơ sinh so với trẻ lớn và người lớn. Nửa đời zidovudin trong huyết tương trung bình là 3,1 giờ ở trẻ ≤ 14 ngày tuổi và 1,9 giờ ở trẻ trên 14 ngày tuổi. Ở trẻ đẻ non (26 - 32 tuần thai, cân nặng 0,7 - 1,9 kg) nửa đời zidovudin trong huyết thanh trung bình 7,3 giờ khi tuổi trung bình sau khi sinh là 6,3 ngày và khoảng 4,4 giờ lúc tuổi trung bình sau khi sinh là 17,7 ngày. Zidovudin cũng được chuyển hóa ở gan, chủ yếu thành glucuronid không hoạt tính và được đào thải vào nước tiểu dưới dạng thuốc nguyên dạng và chất chuyển hóa.

Ở người suy thận, nồng độ zidovudin trong huyết tương có thể tăng và nửa đời kéo dài.

Ở người nhiễm HIV có hoặc không có bệnh gan, uống một liều đơn 250 mg zidovudin, nồng độ đỉnh zidovudin trong huyết tương đã đạt được trong vòng một giờ ở cả hai nhóm nhưng trung bình 8,3 microgam/ml ở nhóm có bệnh gan so với 1,5 microgam/ml ở nhóm không bị bệnh gan; nửa đời huyết tương là 1,8 giờ ở nhóm có bệnh gan so với 0,5 giờ ở nhóm không có bệnh gan. Do đó, có thể phải giảm liều khi có bệnh gan.

Thẩm phân máu và màng bụng ít có tác dụng loại bỏ zidovudin nhưng có thể làm tăng đào thải chất chuyển hóa. Nhà sản xuất khuyến cáo cho giảm liều khi người bệnh làm thẩm phân máu hoặc màng bụng

Chỉ định

Người lớn và trẻ em: Nhiễm HIV, phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác (phác đồ được khuyến cáo dùng ba thuốc).

Phụ nữ mang thai và trẻ sơ sinh: Hóa dự phòng cho người mang thai, có huyết thanh dương tính với HIV (uống thuốc từ tuần thai thứ 14) để dự phòng lây truyền HIV từ mẹ sang con và để dự phòng tiên phát nhiễm HIV cho trẻ sơ sinh.

Hóa dự phòng cho người phơi nhiễm với HIV do nghề nghiệp.

Chống chỉ định

Tiền sử mẫn cảm nặng với zidovudin đe dọa tính mạng (sốc phản vệ, hội chứng Stevens Johnson).

Rối loạn huyết học nặng (tỷ lệ hemoglobin < 7,5 g/dl nghĩa là 4,65 mmol/lít, hoặc tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính < 0,75 x 10^9/lít).

Trẻ sơ sinh có tăng bilirubin huyết cần phải điều trị ngoài ánh sáng liệu pháp hoặc có tỷ lệ transaminase cao hơn 5 lần giới hạn trên của mức bình thường

Thận trọng

Zidovudin thường gây độc cho máu, bao gồm giảm bạch cầu đa nhân trung tínhvà/hoặc thiếu máu nặng, đặc biệt đối với người bệnh HIV giai đoạn cuối. Số lượng tế bào máu và các chỉ số thiếu máu (như hemoglobin, thể tích trung bình hồng cầu) phải được thực hiện trước khi điều trị và sau đó phải theo dõi trong khi điều trị. Đối với người nhiễm HIV giai đoạn cuối, hoặc có số lượng tế bào máu và các chỉ số thiếu máu thấp ban đầu, phải giám sát thường xuyên (ít nhất 2 tuần 1 lần); giám sát định kỳ (mỗi tháng 1 lần trong 3 tháng đầu và sau đó, nếu ổn định, cách 3 tháng 1 lần) được khuyến cáo đối với người nhiễm HIV không triệu chứng hoặc có triệu chứng sớm. Nếu có thiếu máu và/hoặc có giảm bạch cầu trung tính, phải ngừng thuốc và/hoặc điều chỉnh liều nếu cần.

Thận trọng dùng zidovudin cho những người chức năng gan, thận bị tổn thương hoặc những người lưu lượng máu đến gan giảm do tăng nguy cơ độc của thuốc.

Phải thận trọng đối với người suy giảm chức năng tủy xương (nồng độ hemoglobin dưới 9,5 g/dl hoặc số lượng bạch cầu hạt dưới 1 000/mm^3.

Phải thận trọng khi dùng cho người có gan to, phụ nữ, béo phì, điều trị dài ngày với các thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (NRTI) bao gồm cả zidovudin vì có thể xảy ra nhiễm acid lactic và gan to nhiều kèm nhiễm mỡ đã có trường hợp gây tử vong. Phải nghĩ đến nhiễm acid lactic khi người bệnh đang dùng zidovudin thấy khó thở, thở nhanh không rõ nguyên nhân hoặc giảm nồng độ bicarbonat trong huyết thanh. Nếu thấy vậy, phải ngừng thuốc cho tới khi xác định được nguyên nhân. Phải theo dõi nồng độ transaminase huyết thanh, nếu thấy tăng nhanh và gan to dần, phải ngừng thuốc.

Phải theo dõi sát người bệnh dùng zidovurin cùng interferon alpha có phối hợp hoặc không với ribavirin để phát hiện nhiễm độc, đặc biệt chức năng gan mất bù, giảm bạch cầu trung tính, và thiếu máu.

Trong khi thăm khám thường lệ, thầy thuốc phải hỏi xem người bệnh có đau cơ, sụt cân, yếu cơ ở gốc chi. Nồng độ enzym cơ trong huyết thanh (như creatin kinase, LDH) có thể tăng vài tuần trước khi có triệu chứng bệnh cơ. Nồng độ creatin huyết thanh được khuyến cáo cách 3 tháng định lượng 1 lần cho người bệnh đã dùng zidovudin trong 6 - 12 tháng hoặc lâu hơn. Phụ thuộc vào mức độ nặng của biểu hiện cơ xương, cân nhắc ngừng thuốc hay giảm liều. Nếu biểu hiện bệnh cơ vẫn còn, có thể cho điều trị lại, vì bệnh cơ có thể do bệnh HIV.

Do zidovudin có nhiều tương tác với các thuốc khác, phải dặn người bệnh không được tự ý dùng thuốc.

Phải thận trọng khi bắt đầu điều trị bằng kết hợp nhiều thuốc kháng retrovirus cho người nhiễm HIV nặng, vì có thể xảy ra một phản ứng viêm đối với các nhiễm khuẩn cơ hội không có biểu hiện hoặc còn sót lại, có thể gây ra các biểu hiện lâm sàng nặng (viêm võng mạc do cytomegalovirus, nhiễm mycobacterium toàn thân, hoặc khu trú, viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci*). Các phản ứng này thường xảy ra vào vài tuần đầu hoặc tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị kết hợp (Hội chứng phục hồi miễn dịch).

Thời kỳ mang thai

Zidovudin cũng được chỉ định để dự phòng lây truyền HIV từ mẹ sang con. Độ an toàn của việc dùng zidovudin cho người mẹ và thai trong 3 tháng đầu của thai kỳ chưa được xác định. Tuy nhiên, nguy cơ lây truyền dọc HIV (từ mẹ sang con) cao tới mức được coi là quan trọng để cần điều trị cho người mang thai xét nghiệm dương tính HIV. Dựa trên các nghiên cứu về hiệu quả và trên kinh nghiệm rộng lớn, zidovudin là thuốc được ưa dùng trong các phác đồ điều trị HIV cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Phụ nữ bị nhiễm HIV không nên cho con bú để tránh lây truyền cho trẻ lúc đó có thể chưa bị nhiễm.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn nói chung giống nhau ở người lớn và trẻ em. Các ADR nặng nhất bao gồm thiếu máu (có thể phải truyền máu), giảm bạch cầu trung tính và giảm bạch cầu. Các ADR này thường do dùng liều cao (1 200 - 1 500 mg/ngày) và người bệnh ở giai đoạn muộn của bệnh (đặc biệt bị suy tủy trước khi điều trị), và đặc biệt khi người bệnh có số lượng lymphocyt CD4 dưới 100/mm^3. Có thể cần thiết phải giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Huyết học : Thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu

Hệ thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, khó chịu

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy và đau bụng.

Gan mật: Tăng các transaminase trong máu và tăng bilirubin-huyết.

Hệ cơ xương: đau cơ

Ít gặp: 1/100 > ADR > 1/1 000

Huyết học: Giảm toàn bộ huyết cầu kèm giảm sản tủy xương, giảm tiểu cầu.

Hô hấp: Khó thở.

Tiêu hóa: Đầy bụng.

Da: Phát ban, ngứa.

Cơ xương: Bệnh cơ

Rối loạn toàn thân: Mệt mỏi, sốt và đau khắp người.

Hiếm gặp: ADR < 1/1 000

Huyết học: Bất sản riêng hồng cầu; thiếu máu bất sản.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Nhiễm acid lactic khi không thiếu oxy huyết, chán ăn.

Tâm thần: Lo âu, trầm cảm.

Hệ thần kinh: Co giật, giảm sút trí tuệ, mất ngủ, dị cảm, ngủ gà.

Tim mạch: Bệnh cơ tim.

Hô hấp : Ho, đau ngực và hội chứng giả cúm, cơn rét run.

Tiêu hóa: Viêm tụy, nhiễm sắc tố ở niêm mạc miệng, thay đổi vị giác, khó tiêu.

Gan mật: Gan to kèm nhiễm mỡ.

Da: Nổi mày đay, nhiễm sắc tố ở da, móng tay, ra mồ hôi.

Tiết niệu sinh dục: Đái rắt, chứng vú to ở nam giới.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường xảy ra khi dùng zidovudin liều cao và ở người bệnh giai đoạn muộn, đặc biệt ở người có số lượng lymphocyt CD4 dưới 100/mm^3. Số lượng huyết cầu và chỉ số thiếu máu phải được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị và phải được theo dõi suốt thời gian điều trị. Nếu thấy thiếu máu và/hoặc giảm bạch cầu trung tính, phải ngừng zidovudin hoặc điều chỉnh liều. Nếu thiếu máu nhiều, có thể phải truyền máu. Phải ngừng zidovudin khi thấy nồng độ transaminase tăng nhanh trong huyết thanh, gan to dần. Phải theo dõi tình trạng khó thở , thở nhanh không do thiếu oxy huyết để phát hiện nhiễm acid lactic. Nếu có nhiễm acid lactic, phải ngừng thuốc. Phải theo dõi đau cơ để phân biệt bệnh cơ do thuốc hay do bệnh HIV để tiếp tục hay ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Zidovudin có thể uống, tiêm truyền tĩnh mạch liên tục hoặc gián đoạn. Liệu pháp uống phải thay thế liệu pháp tiêm mỗi khi có thể. Zidovudin không được tiêm nhanh hoặc cả liều ngay một lúc. Để tránh nguy cơ kích ứng thực quản gây loét, người bệnh uống viên nang phải ở tư thế đứng thẳng và với đủ lượng nước (ít nhất 120 ml nước). Tuy thức ăn có thể làm giảm nồng độ đỉnh zidovudin trong huyết tương nhưng không tác động đến diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) nên khi uống thuốc không cần chú ý đến bữa ăn. Dung dịch đậm đặc zidovudin để truyền tĩnh mạch chứa 10 mg/ml phải pha loãng trước khi truyền với dung dịch tiêm dextrose 5% để có một dung dịch chứa không quá 4 mg thuốc/ml. Truyền tĩnh mạch ngắt quãng thực hiện với tốc độ không đổi trong vòng 60 phút.

Liều lượng:

Điều trị nhiễm HIV:

Người lớn: Uống 600 mg/ngày chia làm 2 hoặc 3 lần. Truyền tĩnh mạch: Liều thông thường: 1 mg/kg/lần 5 - 6 lần mỗi ngày (5 - 6 mg/kg mỗi ngày).

Trẻ em từ 6 tuần đến 12 tuổi:

Uống: Liều có thể tính theo trọng lượng hoặc diện tích cơ thể. (Liều tính theo trọng lượng cơ thể có thể không giống liều tính theo diện tích cơ thể).

Liều tính theo diện tích cơ thể: 160 mg/m^2/liều, cách 8 giờ một liều hoặc 240 mg/m^2, cách 12 giờ một liều (tối đa 200 mg/liều, cách nhau 8 giờ một liều).

Liều dựa theo trọng lượng cơ thể:

4 kg tới dưới 9 kg: 12 mg/kg/liều, ngày uống 2 lần hoặc 8 mg/kg/liều, ngày uống 3 lần.

9 kg tới dưới 30 kg: 9 mg/kg/liều, ngày uống 2 lần hoặc 6 mg/kg/liều, ngày uống 3 lần.

Từ 30 kg trở lên: 300 mg ngày uống 2 lần hoặc 200 mg ngày uống 3 lần.

Truyền tĩnh mạch liên tục: 20 mg/m^2/giờ.

Truyền tĩnh mạch ngắt quãng: 120 mg/m^2/liều cách nhau 6 giờ một liều.

Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 6 tuần: Bắt đầu cho ngay thuốc sau khi sinh, nếu có thể, tốt nhất trong vòng 6 - 12 giờ sau khi sinh và tiếp tục cho thuốc trong 6 tuần đầu đời sống.

Uống: Trẻ sơ sinh đủ tháng: 2 mg/kg cách 6 giờ một lần. Nếu không uống được, truyền tĩnh mạch: 1,5 mg/kg cách 6 giờ một lần. Trẻ đẻ thiếu tháng: Uống liều ban đầu 2 mg/kg cách 12 giờ một lần. Nếu không uống được, truyền tĩnh mạch: 1,5 mg/kg cách 12 giờ một lần. Số lần uống hoặc tiêm có thể tăng lên cách 8 giờ một lần lúc 2 tuần tuổi đối với trẻ khi sinh ít nhất phải được 30 tuần tuổi thai, hoặc lúc 4 tuần tuổi đối với trẻ khi sinh dưới 30 tuần tuổi thai.

Dự phòng lây truyền HIV từ mẹ sang thai nhi:

Đối với tất cả các phụ nữ mang thai nhiễm HIV được khuyến cáo dự phòng trước khi sinh. Trong phác đồ chống retrovirus, phải có zidovudin, nếu có thể. Bà mẹ khi bắt đầu chuyển dạ đẻ, liệu pháp zidovudin tĩnh mạch phải thay thế cho liệu pháp uống zidovudin (hoặc phải được bắt đầu nếu zidovudin không có trong phác đồ trước sinh hoặc bà mẹ trước đó chưa được điều trị chống retrovirus); bà mẹ phải được truyền tĩnh mạch liên tục zidovudin một liều đơn 2 mg/kg trong 1 giờ, tiếp theo là 1 mg/kg/giờ truyền liên tục cho tới khi kẹp cuống rốn. Các thuốc kháng retrovirus khác cho uống. Trẻ mới sinh ra đủ tháng: Bắt đầu cho uống zidovudin ngay sau khi sinh nếu có thể (tốt nhất trong vòng 6 - 12 giờ sau khi sinh) và tiếp tục cho zidovudin suốt 6 tuần tuổi. Liều lượng (xem liều lượng cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 6 tuần ở phần Điều trị nhiễm HIV).

Theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS Bộ Y tế ban hành năm 2009, sửa đổi bổ sung năm 2011: Dự phòng lây truyền từ mẹ sang con:

Phác đồ ưu tiên zidovudin phối hợp liều đơn nevirapin, thực hiện cho các phụ nữ mang thai nhiễm HIV được quản lý trong thời gian trước sinh và có chỉ định dự phòng lây truyền từ mẹ sang con:

Mẹ: Khi mang thai, uống zidovudin 300 mg ngày 2 lần, uống hàng ngày từ tuần thai thứ 14 hoặc ngay khi phát hiện nhiễm HIV sau tuần thai thứ 14 cho đến khi chuyển dạ. Khi chuyển dạ: Uống nevirapin 200 mg + zidovudin 600 mg + lamivudin 150 mg; sau đó, cứ 12 giờ một lần uống zidovudin 300 mg + lamivudin 150 mg cho đến khi đẻ. Sau đẻ: Uống zidovudin 300 mg + lamivudin 150 mg ngày 2 lần trong 7 ngày.

Con: Ngay sau khi sinh, uống nevirapin liều đơn 6 mg một lần + zidovudin 4 mg/kg uống ngày 2 lần. Sau sinh: Tiếp tục zidovudin 4 mg/kg uống ngày 2 lần trong 4 tuần.

Phác đồ dự phòng lây truyền mẹ - con khi phụ nữ mang thai được phát hiện nhiễm HIV trong lúc chuyển dạ:

Mẹ: Khi bắt đầu chuyển dạ uống nevirapin 200 mg + zidovudin 600 mg + lamivudin 150 mg. Sau đó cứ 12 giờ một lần uống zidovudin 300 mg + lamivudin 150 mg cho đến lúc đẻ. Sau đẻ: Uống zidovudin 300 mg + lamivudin 150 mg cứ 12 giờ một lần trong 7 ngày.

Con: Uống nevirapin liều đơn 6 mg, uống một lần ngay sau khi sinh + zidovudin 4 mg/kg uống ngày 2 lần trong 4 tuần.

Dự phòng sau phơi nhiễm HIV do nghề nghiệp (thực sự có nguy cơ lây nhiễm): Uống zidovudin 300 mg ngày 2 lần hoặc 200 mg ngày uống 3 lần, phối hợp với các thuốc chống retrovirus khác. Zidovudin thường dùng kết hợp với lamivudin hoặc emtricitabin trong phác đồ cơ bản 2 thuốc; nếu có chỉ định dùng phác đồ mở rộng, có thể phối hợp thêm một thuốc ức chế protease HIV hoặc một thuốc không phải nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược. Dự phòng sau phơi nhiễm phải bắt đầu ngay sau khi phơi nhiễm nếu có thể (càng sớm càng tốt, tốt nhất trong vòng vài giờ) và tiếp tục trong 4 tuần, nếu dung nạp được.

Dự phòng sau phơi nhiễm HIV không do nghề nghiệp (thực sự có nguy cơ lây nhiễm HIV): Người lớn: Uống zidovudin 300 mg ngày uống 2 lần hoặc 200 mg ngày uống 3 lần, phối hợp ít nhất với 2 thuốc chống retrovirus khác. Dự phòng sau phơi nhiễm phải bắt đầu ngay sau khi phơi nhiễm không do nghề nghiệp khi có thể (càng sớm càng tốt, tốt nhất trong vòng 72 giờ) và tiếp tục trong 28 ngày.

Liều lượng trong suy thận và suy gan: Vì zidovudin đào thải chủ yếu qua thận sau khi chuyển hóa ở gan, nhà sản xuất cho rằng phải giảm liều khi người bệnh bị suy thận nặng. Nhà sản xuất gợi ý liều thích hợp có thể là 300 - 400 mg một ngày. Nếu người bệnh ở giai đoạn cuối suy thận, phải thẩm phân máu hoặc màng bụng, dùng liều uống zidovudin 100 mg cách 6 - 8 giờ hoặc truyền tĩnh mạch 1 mg/kg cách 6 - 8 giờ.

Đối với suy gan nhẹ và vừa, kinh nghiệm lâm sàng còn chưa đủ để khuyến cáo liều dùng; tuy nhiên, có thể cần thiết phải giảm liều và thường xuyên giám sát nhiễm độc huyết học

Các thông số cần theo dõi: Số lượng bạch cầu và tiểu cầu ít nhất cách 2 tuần một lần, chức năng gan, thể tích trung bình hồng cầu, creatinin kinase, định lượng số lượng virus trong máu và số lượng tế bào CD4, theo dõi các nhiễm khuẩn cơ hội.

Tương tác thuốc

Nhà sản xuất zidovudin và một số chuyên gia cho rằng, không được dùng zidovudin cùng ribavirin vì ribavirin có tác dụng đối kháng với tác dụng của zidovudin với HIV; làm tăng nguy cơ gây độc (như nhiễm acid lactic).

Tránh dùng phối hợp: Chưa thấy có tương tác nào được khuyến cáo tránh dùng phối hợp. Tuy vậy, nhà sản xuất khuyến cáo tránh phối hợp zidovudin với rifampicin hoặc với stavudin.

Tăng tác dụng/độc tính: Nồng độ/tác dụng của zidovudin có thể tăng khi phối hợp với: Acyclovir - valacyclovir; doxorubicin; doxorubicin (dạng liposom); fluconazol; ganciclovir-valganciclovir; interferon; methadon; NSAID (tăng nguy cơ độc tính cho máu); probenecid; ribavirin; acid valproic.

Giảm tác dụng: Zidovudin có thể làm giảm tác dụng của stavudin. Nồng độ /tác dụng của zidovudin có thể bị giảm do phối hợp với doxorubicin; doxorubicin dạng liposom; các thuốc ức chế protease; các dẫn xuất của rifamicin; tipranavir.

Độ ổn định và bảo quản

Tất cả các dạng bào chế sẵn có của zidovudin bảo quản ở 15 - 25 ^{o}C. Tránh ánh sáng.

Đối với dung dịch đậm đặc để tiêm, sau khi pha loãng, dung dịch tiêm truyền bền vững 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 48 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh 2 - 8 ^{o}C. Nhưng vì không chứa chất bảo quản, các dung dịch đã pha loãng nên dùng trong vòng 8 giờ nếu để ở 25 ^{o}C hoặc 24 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh 2 - 8 ^{o}C để giảm thiểu khả năng nhiễm khuẩn. Không dùng nếu dung dịch biến màu.

Tương kỵ

Không được trộn dung dịch tiêm zidovudin với các dịch sinh học hoặc dung dịch keo (thí dụ chế phẩm máu, dung dịch có chứa protein).

Quá liều và xử trí

Những trường hợp quá liều cấp cả ở trẻ em lẫn người lớn, đã được thông báo ở mức liều lên tới 50 g.

Triệu chứng: Buồn nôn, nôn. Thay đổi về máu thường là nhất thời và không nặng. Một số người bệnh có những triệu chứng thần kinh trung ương không đặc hiệu như nhức đầu, chóng mặt, ngủ lơ mơ, ngủ lịm và lú lẫn.

Xử trí: Rửa dạ dày trong vòng 1 giờ hoặc cho dùng than hoạt.

Điều trị hỗ trợ: Truyền máu, dùng vitamin B_{12} giúp dự phòng thiếu máu, có thể điều trị co giật bằng diazepam hoặc lorazepam.

Tăng thải trừ: Dùng nhiều liều than hoạt có thể có hiệu quả. Thẩm tách máu có thể loại được các chất chuyển hóa nhưng không có hiệu quả với zidovudin và nói chung không phải là cách thường dùng.

Thông tin qui chế

Zidovudin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Shrostar; Zido-H 300; Zidovudin 300-SPM.

ZOLPIDEM

Tên chung quốc tế: Zolpidem.

Mã ATC: N05CF02.

Loại thuốc: An thần gây ngủ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên bao phim 5 mg và 10 mg (zolpidem tartrat).

Viên giải phóng chậm 6,25 mg và 12,5 mg (zolpidem tartrat).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Zolpidem tartrat là một dẫn chất của imidazopyridin có tác dụng an thần mạnh gây ngủ. Tuy zolpidem có cấu trúc không liên quan đến benzodiazepin nhưng zolpidem có một vài tính chất dược lý của benzodiazepin và đã tương tác với phức hợp kênh Cl - thụ

thể GABA (acid gamma-aminobutyric) ở hệ TKTW tại các thụ thể benzodiazepin (BZ, omega). Không giống một số benzodiazepin tác động không chọn lọc vào các thụ thể týp 1 (BZ_1, $omega_1$), týp 2 (BZ_2, $omega_2$) ở hệ TKTW cũng như các thụ thể týp 3 (BZ_3, $omega_3$) ở ngoại vi, dẫn đến các tác dụng dược lý không đặc hiệu, zolpidem gắn chọn lọc vào các thụ thể BZ_1 với một tỷ lệ ái lực cao đối với đơn vị phụ $alpha_1$/$alpha_2$ nên zolpidem ít có tác dụng giãn cơ, giải lo âu và chống co giật so với benzodiazepin. Zolpizem cũng gây quên đôi chút. Zolpidem tác dụng nhanh và ngắn. Với liều thông thường gây ngủ ở người, zolpidem rút ngắn thời gian bắt đầu ngủ và kéo dài thời gian ngủ, duy trì giấc ngủ sâu (giai đoạn 3 và 4). Tính gắn chọn lọc của zolpidem vào thụ thể BZ_1 có thể làm giảm tiềm năng lạm dụng thuốc và làm giảm phát triển quen thuốc nhưng chưa được công nhận. Tính chọn lọc của zolpidem về dược lý học và về độc chất học có thể phụ thuộc vào liều và loài. Ngoài ra, những thay đổi trên điện não đồ lúc ngủ do zolpidem tương tự như khi dùng với benzodiazepin. Chứng cứ hiện nay cho thấy rất ít có nguy cơ buồn ngủ ban ngày và ảnh hưởng đến hoạt động tâm lý và tâm trí.

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy zolpidem có tác dụng gây ngủ lớn hơn giả dược và thường tương tự các benzodiazepin khi so sánh. Đã có báo cáo về lạm dụng thuốc. Về phương diện tác dụng còn dư lại ngày sau, hội chứng cai thuốc hoặc lệ thuộc thuốc, zolpidem không hơn so với các benzodiazepin tác dụng ngắn.

Nghiên cứu ở trẻ em và thiếu niên từ 6 - 17 tuổi bị mất ngủ kèm giảm chú ý/tăng hoạt động cho thấy tác dụng của zolpidem không tác dụng hơn giả dược, ngoài ra còn có một số ADR như chóng mặt, nhức đầu, ảo giác. Do đó, không nên dùng thuốc này cho trẻ em và thiếu niên.

Dược động học

Hấp thu: Zolpidem hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Thức ăn làm chậm và giảm hấp thu thuốc. Sau khi uống từ 30 phút đến 2 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương (sau 30 phút khi uống liều 20 mg zolpidem, nồng độ đỉnh trong máu đạt được khoảng 200 nanogam/ml). Zolpidem chuyển hóa bước đầu, sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 70%.

Phân bố: Thể tích phân bố khoảng 0,54 lít/kg. Zolpidem qua được sữa mẹ (3 giờ sau khi uống liều 20 mg, nồng độ trong sữa đạt từ 0,004 - 0,019%). Liên kết với protein huyết tương khoảng 92%. Chưa biết zolpidem có qua nhau thai không.

Thải trừ và chuyển hóa: Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan nhờ cytochrom P_{450} tạo chất chuyển hóa không còn hoạt tính. Những chất chuyển hóa không còn hoạt tính được thải trừ chủ yếu qua thận (48 - 67% đào thải qua nước tiểu) và phân (29 - 42%). Zolpidem có nửa đời thải trừ trung bình 2,5 giờ (từ 1,4 đến 4,5 giờ); nửa đời thải trừ của thuốc kéo dài ở người cao tuổi, kéo dài hơn ở người suy gan (9,9 giờ) và suy thận. Không loại zolpidem được bằng thẩm phân lọc máu.

Chỉ định

Điều trị ngắn ngày chứng mất ngủ không thường xuyên (như khi đi du lịch).

Điều trị ngắn chứng mất ngủ tạm thời (do stress).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Chứng ngừng thở khi ngủ. Suy hô hấp cấp. Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Chứng nhược cơ.

Suy gan, suy thận nặng.

Loạn thần.

Người mang thai và người cho con bú.

Thận trọng

Vì mất ngủ có thể là một biểu hiện của một bệnh thực thể và/hoặc một bệnh tâm thần, nên trước khi điều trị triệu chứng mất ngủ, phải thăm khám cẩn thận người bệnh. Nếu sau 7 - 10 ngày điều trị bằng zolpidem mà không đỡ, cần phải đánh giá lại, có thể do một bệnh tâm thần hoặc một bệnh nội khoa cần phải điều trị căn nguyên. Không nên dùng thuốc ngủ quá 2 - 3 tuần.

Các thuốc ngủ và an thần bao gồm cả zolpidem có khả năng làm thay đổi nghiêm trọng cách ứng xử và tâm trạng bất thường như lái xe khi ngủ (nghĩa là lái xe trong khi không hoàn toàn tỉnh sau khi uống thuốc an thần gây ngủ mà không nhớ sự kiện đã xảy ra). Khi dùng các thuốc này kết hợp với rượu hoặc các thuốc ức chế hệ TKTW khác, trầm cảm có thể xuất hiện hoặc nặng lên (ý tưởng tự tử), lo âu, hiện tượng quên. Do đó, khi thấy xuất hiện bất cứ ứng xử mới nào ở người đang dùng zolpidem cũng phải được thăm khám đánh giá lại. Vì một số tác dụng phụ xảy ra liên quan đến liều, nên điều quan trọng là cố gắng dùng liều thấp nhất có hiệu quả, đặc biệt đối với người cao tuổi.

Vì zolpidem tác dụng nhanh nên chỉ uống ngay trước khi đi ngủ. Cần phải cảnh báo cho người bệnh biết thuốc ảnh hưởng đến khả năng hoạt động đòi hỏi khéo léo, phối hợp như lái xe, vận hành máy móc. Người bệnh cũng không được dùng thuốc nếu không thể được ngủ đầy đủ suốt đêm liên tục trong nhiều giờ (7 - 8 giờ) và thuốc đào thải ra khỏi cơ thể trước khi trở lại hoạt động và làm việc vì có thể xảy ra giai đoạn quên.

Thận trọng khi kết hợp với các thuốc ức chế hệ TKTW và rượu vì có cộng hợp hoặc tăng tác dụng.

Tránh ngừng zolpidem đột ngột hoặc giảm liều quá nhanh ở người bệnh dùng thuốc kéo dài (như trên 1 - 2 tuần) vì có thể thúc đẩy các biểu hiện của triệu chứng cai thuốc. Triệu chứng này tương tự như khi kết hợp với các thuốc an thần gây ngủ khác. Triệu chứng cai thuốc kết hợp với các thuốc an thần gây ngủ đi từ trạng thái khó chịu mất ngủ đến hội chứng cai thuốc gồm có co cứng cơ và bụng, nôn, vã mồ hôi, run và co giật hoặc mệt mỏi, buồn nôn, bừng đỏ mặt, chóng mặt, khóc không kiềm chế, đau bụng, hoảng sợ xảy ra trong vòng 48 giờ sau liều cuối cùng.

Thuốc nên sử dụng thận trọng ở người bệnh suy giảm chức năng hô hấp do các thuốc an thần gây ngủ có khả năng ức chế hô hấp.

Phải ngừng thuốc khi có phản ứng dị ứng như phát ban ngứa mày đay, nhất là phù mạch.

Dùng thuốc thận trọng ở người trầm cảm, người có tiền sử nghiện thuốc, người bệnh bị tổn thương chức năng hô hấp, nghiện rượu, suy gan (trường hợp nặng không được dùng), suy thận và người cao tuổi.

Tránh dùng thuốc kéo dài. Cần giải thích rõ ràng thời gian dùng thuốc cho người bệnh, tùy theo loại mất ngủ. Khi dùng thuốc từ 1 - 2 tuần trở lên, phải giảm liều dần dần trước khi ngừng để tránh hội chứng cai thuốc.

Thời kỳ mang thai

Người mang thai không nên dùng zolpidem bất kỳ thời điểm nào.

Thời kỳ cho con bú

Zolpidem phân bố vào sữa mẹ một lượng nhỏ, ảnh hưởng của thuốc trên trẻ bú mẹ chưa rõ. Tuy nhiên, để tránh ADR đối với trẻ, trong thời kỳ cho con bú người mẹ không nên dùng thuốc này hoặc ngừng cho con bú khi đã cân nhắc lợi ích của việc dùng thuốc cho mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Zolpidem nói chung dung nạp tốt ở liều điều trị. ADR có xu hướng tăng theo liều dùng, thời gian dùng thuốc, đặc biệt với người cao tuổi. ADR chủ yếu liên quan đến TKTW và tiêu hóa như buồn ngủ, chóng mặt, tiêu chảy.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Buồn ngủ, ngủ lịm, nhức đầu, chóng mặt, suy nhược, lú lẫn, quên, lo âu, khó tập trung, mất vận động điều phối, toát mồ hôi.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn, nôn, khó tiêu, táo bón, đau bụng, chán ăn.

Cơ: Đau cơ, khớp.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Ức chế tâm thần, lo âu, hồi hộp, rối loạn giấc ngủ, dị cảm, đau nửa đầu, vô cảm, đau dây thần kinh, viêm thần kinh, bại não, giảm dục cảm, nhức nửa đầu, run, khó nói.

Ngoài ra có thể gặp: Khó nuốt, rối loạn vị giác, đầy hơi, ho, khó thở, chuột rút, viêm phế quản.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Ảo giác, kích thích, mất ngủ, khuynh hướng tự sát, co giật, đau dây thần kinh tọa.

Phản ứng dị ứng: Sốc phản vệ, dị ứng da và mẫn cảm với ánh sáng.

Khác: Tắc ruột, chảy máu trực tràng, chảy máu cam, co thắt phế quản, yếu cơ, viêm gân, thoái khớp, tăng enzym gan, hạ huyết áp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Do thuốc gây buồn ngủ, chóng mặt và giảm trí nhớ nên uống thuốc vào buổi tối khi đi ngủ; không nên uống trong khi làm việc, nhất là người lái tàu xe hoặc vận hành máy móc.

Mặc dầu các thử nghiệm lâm sàng đối với zolpidem không thấy rõ khả năng gây lệ thuộc thuốc nhưng có một số báo cáo về hội chứng cai thuốc của zolpidem. Vì vậy, sau khi dùng thuốc kéo dài hoặc liều cao cần giảm liều dần dần trước khi ngừng hẳn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Uống thuốc ngay trước khi đi ngủ. Viên giải phóng chậm phải nuốt toàn viên, không được nhai hoặc chia nhỏ.

Liều dùng:

Liều dùng thay đổi tùy từng người, phải dùng liều nhỏ nhất có hiệu quả (đặc biệt đối với người cao tuổi, người suy nhược, người có bệnh gan). Tránh điều trị kéo dài.

Người lớn: Liều thường dùng: Viên nén thông thường: 10 mg trước khi đi ngủ. Hoặc viên giải phóng kéo dài: 12,5 mg. Trong tất cả các trường hợp, không được vượt quá liều 10 mg mỗi ngày.

Người cao tuổi, người suy nhược: Liều khởi đầu 5 mg (viên nén thông thường) hoặc 6,25 mg (viên giải phóng kéo dài) trước khi đi ngủ; điều chỉnh liều nếu cần thiết.

Người suy gan: Liều khởi đầu 5 mg (viên nén thông thường) hoặc 6,25 mg (viên giải phóng kéo dài) trước khi đi ngủ; điều chỉnh liều nếu cần thiết.

Người suy thận: Ý kiến chưa thống nhất. Nhà sản xuất cho là không cần điều chỉnh nhưng phải giám sát chặt. Một số khác cho là cần phải giảm liều vì tốc độ đào thải zolpidem chậm hơn và có những thay đổi khác về dược động học ở người suy thận không thẩm phân máu và có thẩm phân máu.

Thời gian điều trị: Càng ngắn càng tốt, nếu có thể, từ vài ngày đến 4 tuần, kể cả thời gian giảm liều. Cần hướng dẫn thời gian điều trị cho người bệnh như mất ngủ không thường xuyên (thí dụ như đi du lịch): 2 - 5 ngày; mất ngủ tạm thời (stress tinh thần): 2 - 3 tuần. Nếu điều trị rất ngắn, không cần giảm dần liều. Nếu phải điều trị lâu dài, cần phải đánh giá nhiều lần và chính xác tình trạng của người bệnh. Cần giảm liều ở người bệnh có dùng đồng thời thuốc ức chế thần kinh trung ương khác do tăng khả năng tác dụng.

Liều cũng cần giảm ở người bệnh suy gan: Liều uống khởi đầu là 5 mg khi đi ngủ, liều có thể tăng lên 10 mg, nếu cần, ở người dưới 65 tuổi.

Sự an toàn và hiệu lực của thuốc với trẻ dưới 18 tuổi chưa được xác minh; không có khuyến cáo dùng thuốc này cho trẻ em.

Tương tác thuốc

Zolpidem được chuyển hóa chính bởi CYP3A4 và ở một mức độ ít hơn bởi CYP1A2 và CYP2D6.

Thuốc tác động đến enzym vi tiểu thể ở gan: Có tiềm năng tương tác về dược động học.

Các azol chống nấm (ketoconazol, fluconazol...) ức chế chuyển hóa, làm tăng nồng độ và tăng tác dụng của zolpidem. Vì vậy, khi dùng đồng thời với các azol chống nấm cần giảm liều zolpidem.

Rifampicin: Làm tăng chuyển hóa qua cytochrom P_{450} CYP3A4, làm giảm nồng độ trong huyết tương và giảm tác dụng của zolpidem. Vì vậy, khi dùng đồng thời với rifampicin cần tăng liều zolpidem.

Ritonavir và thuốc cùng nhóm: Ức chế chuyển hóa qua gan, làm tăng nồng độ của zolpidem dẫn đến gây tác dụng an thần mạnh và ức chế hô hấp. Vì vậy các nhà sản xuất khuyên không nên dùng đồng thời hai loại thuốc đó.

Thuốc ức chế hấp thu serotonin (fluoxetin, paroxetin…) ức chế chuyển hóa làm tăng tác dụng của zolpidem.

Flumazepin: Làm đảo ngược tác dụng an thần gây ngủ của zolpidem.

Độ ổn định và bảo quản

Trừ những chỉ dẫn khác của nhà sản xuất, thuốc bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 25 ^{o}C; trong bao bì kín.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Tính mạng có thể bị đe dọa, nhất là khi dùng nhiều thuốc bao gồm các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương (kể cả rượu). Nếu chỉ nhiễm độc duy nhất zolpidem, tiên lượng thường tốt với liều lên tới 400 mg. Các dấu hiệu quá liều (zolpidem duy nhất hay nhiều thuốc) chủ yếu là ức chế hệ TKTW đi từ buồn ngủ đến hôn mê, tùy theo lượng uống. Trường hợp nhẹ: Lú lẫn, ngủ li bì. Trường hợp nặng hơn: Mất điều phối động tác, giảm trương lực cơ, hạ huyết áp, suy thở, hãn hữu tử vong.

Xử trí: Nếu quá liều do uống trước 1 giờ, gây nôn nếu người bệnh tỉnh, nếu mê, tiến hành rửa dạ dày kèm bảo vệ đường hô hấp. Quá thời gian đó, cho than hoạt tính có thể làm giảm hấp thu. Phải đặc biệt theo dõi chức năng tim mạch hô hấp ở đơn vị chăm sóc tăng cường. Có thể dùng flumazenil để chẩn đoán và/hoặc điều trị quá liều do cố ý hoặc ngẫu nhiên các loại benzodiazepin. Tính đối kháng của flumazepin đối với tác dụng của benzodiazepin có thể làm xuất hiện các rối loạn thần kinh (co giật), chủ yếu ở người bị bệnh động kinh. Không thẩm phân được zolpidem.

Thông tin qui chế

Zolpidem có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Ambinox; Jonfa; Stilnox; Zoltsan.

CÁC PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1: XÁC ĐỊNH DIỆN TÍCH BỀ MẶT THÂN THỂ NGƯỜI TỪ CHIỀU CAO VÀ CÂN NẶNG

Do giữa kích thước và cân nặng của người bệnh có mối quan hệ phụ thuộc, việc xác định liều lượng thuốc trên cơ sở diện tích bề mặt thân thể người đôi khi lại tốt hơn theo cân nặng. Diện tích bề mặt thân thể bình thường trung bình của một người nam giới trưởng thành là 1,8 m^2. Bảng sau đây trình bày mối liên hệ giữa ba yếu tố: Chiều cao (centimet), cân nặng (kilogam) và diện tích bề mặt thân thể (centimet vuông). Giá trị được tính từ công thức của DuBois và DuBois (*Archsintern. Med. 1916,17: 863-71*)

$$S = W^{0,425} \times H^{0,725} \times 71,84$$

Trong đó:

S là diện tích bề mặt thân thể (cm^2).
W là khối lượng cơ thể (kg).
H là chiều cao cơ thể (cm).

BẢNG TÍNH DIỆN TÍCH BỀ MẶT THÂN THỂ NGƯỜI
(Biểu thị bằng m^2)

Chiều cao (cm)	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	170	180	185	190	195
Cân nặng (kg)																						
10	0,50	0,52	0,54	0,56																		
12,5	0,55	0,57	0,59	0,61	0,64																	
15	0,59	0,62	0,64	0,66	0,69	0,71	0,73															
17,5	0,63	0,66	0,68	0,71	0,73	0,76	0,78	0,80														
20	0,67	0,70	0,72	0,75	0,78	0,80	0,83	0,85	0,88	0,90												
22,5			0,76	0,79	0,82	0,84	0,87	0,89	0,92	0,95	0,97	1,00										
25				0,82	0,85	0,88	0,91	0,94	0,96	0,99	1,02	1,04	1,07									
27,5				0,86	0,89	0,92	0,95	0,97	1,00	1,03	1,06	1,08	1,11	1,14	1,16							
30					0,92	0,95	0,98	1,01	1,04	1,07	1,11	1,13	1,15	1,18	1,21	1,24						
32,5					0,95	0,98	1,02	1,05	1,08	1,11	1,14	1,16	1,19	1,22	1,25	1,28	1,31					
35						1,02	1,05	1,08	1,11	1,14	1,17	1,20	1,23	1,26	1,29	1,32	1,35					
37,5							1,08	1,11	1,14	1,17	1,21	1,24	1,27	1,30	1,33	1,36	1,39	1,42				
40								1,14	1,17	1,21	1,24	1,27	1,30	1,33	1,37	1,40	1,43	1,46				
42,5								1,17	1,21	1,24	1,27	1,30	1,34	1,37	1,40	1,43	1,46	1,50	1,53			
45									1,24	1,27	1,30	1,34	1,37	1,40	1,44	1,47	1,50	1,53	1,56			
47,5									1,26	1,30	1,33	1,37	1,40	1,44	1,47	1,50	1,53	1,57	1,60	1,63		
50									1,29	1,33	1,36	1,40	1,43	1,47	1,50	1,54	1,57	1,60	1,64	1,67	1,70	
52,5										1,36	1,39	1,43	1,46	1,50	1,53	1,57	1,60	1,64	1,67	1,70	1,74	1,77
55										1,38	1,42	1,46	1,49	1,53	1,56	1,60	1,63	1,67	1,70	1,74	1,77	1,80
57,5											1,45	1,48	1,52	1,56	1,59	1,63	1,66	1,70	1,74	1,77	1,80	1,84
60													1,47	1,51	1,55	1,59	1,62	1,66	1,70	1,73	1,77	1,80	1,84	1,87
62,5														1,54	1,58	1,61	1,65	1,69	1,72	1,76	1,78	1,83	1,87	1,91
65														1,56	1,60	1,64	1,68	1,72	1,75	1,79	1,82	1,86	1,90	1,94
67,5															1,63	1,67	1,71	1,74	1,78	1,82	1,86	1,90	1,93	1,97
70															1,65	1,69	1,73	1,77	1,81	1,85	1,89	1,92	1,96	2,00
72,5																1,72	1,76	1,80	1,84	1,88	1,91	1,95	1,99	2,03
75																1,74	1,78	1,82	1,86	1,90	1,94	1,98	2,02	2,06
77,5																	1,81	1,85	1,89	1,93	1,97	2,01	2,05	2,09
80																		1,83	1,87	1,92	1,96	2,00	2,04	2,08	2,12
82,5																			1,90	1,94	1,98	2,02	2,06	2,10	2,14
85																				1,96	2,01	2,05	2,09	2,13	2,17
87,5																				1,99	2,03	2,07	2,12	2,16	2,20
90																					2,06	2,10	2,14	2,18	2,22
92,5																					2,08	2,12	2,17	2,21	2,25
95																						2,15	2,19	2,23	2,28
97,5																						2,17	2,22	2,26	2,30
100																							2,24	2,28	2,33
102,5																							2,26	2,31	2,35
105																								2,33	2,38
107,5																									2,40

Đối chiếu hàng dọc là cân nặng với hàng ngang là chiều cao sẽ cho số liệu diện tích bề mặt thân thể tính ra m^2. Ví dụ: Một người có chiều cao 165 cm và cân nặng 60 kg sẽ có diện tích bề mặt thân thể là 1,66 m^2.

PHỤ LỤC 2: PHA THÊM THUỐC TIÊM VÀO DỊCH TRUYỀN TĨNH MẠCH

Pha thêm thuốc tiêm vào dịch truyền tĩnh mạch là việc thêm một lượng thuốc được đong đo chính xác vào một thể tích 50 ml hoặc lớn hơn của dịch truyền tĩnh mạch trong chai hoặc bịch.

Hoạt động pha thêm thuốc vào dịch truyền tĩnh mạch được đặt ra là để đáp ứng yêu cầu của y lệnh điều trị, phù hợp đặc tính sử dụng của thuốc, phù hợp với khả năng dung nạp thuốc của người bệnh, cũng có khi để tăng hiệu quả trị liệu của thuốc hoặc giảm tác dụng không mong muốn…Tuy nhiên việc đưa một lượng thuốc từ ngoài vào chai/bịch dịch truyền tĩnh mạch đã vô khuẩn có thể đưa đến những nguy cơ sau: Nhiễm khuẩn, ô nhiễm, tương kỵ làm giảm hoặc mất hiệu lực của thuốc, tăng độc tính… tất cả đưa đến nguy cơ gây hại cho sức khoẻ và tính mạng của người bệnh.

Pha thêm thuốc tiêm vào dịch truyền tĩnh mạch là công việc đòi hỏi kiến thức và kỹ năng chuyên môn của người thao tác, đồng thời đòi hỏi có trang thiết bị phù hợp và môi trường làm việc tiêu chuẩn. Để đảm bảo an toàn cho người bệnh, kiểm soát và bảo đảm chất lượng thuốc truyền cho người bệnh, hiện tại nhiều phòng hoặc trung tâm pha thêm thuốc tiêm vào dịch truyền tĩnh mạch đã được thiết lập để đáp ứng cho nhu cầu pha thêm thuốc vào dịch truyền tĩnh mạch của một hoặc một cụm bệnh viện.

1. Khái niệm dịch truyền tĩnh mạch

Một thể tích lớn (≥ 50 ml) dung dịch tiêm dùng để đưa vào cơ thể bằng đường truyền tĩnh mạch được gọi chung là dịch truyền tĩnh mạch. Dịch truyền tĩnh mạch có tác dụng thay thế hoặc duy trì thể tích dịch cơ thể, cũng như đóng vai trò làm tá dược lỏng để đưa thuốc vào cơ thể qua đường tĩnh mạch.

Dịch truyền tĩnh mạch được phân chia thành 03 nhóm gồm: Dung dịch cung cấp nước (dung dịch hydrat), dung dịch thay thế và các dung dịch đặc biệt.

Dung dịch hydrat được sử dụng cho các người bệnh cần bù dịch, hoặc sử dụng để kiểm tra và cải thiện chức năng thận trong trường hợp thiếu hụt dịch cơ thể. Dung dịch dextrose hoặc dextrose kết hợp muối thuộc về loại này. Dung dịch hydrat chứa dextrose cung cấp rất ít năng lượng (dung dịch dextrose 5% thể tích 1 000 ml chỉ cung cấp 170 calo), không thể sử dụng để duy trì sự sống cho người bệnh không ăn được.

Dung dịch thay thế được sử dụng để duy trì nhu cầu hàng ngày và bù lượng thiếu hụt về nước và chất điện giải cho người bệnh. Những dung dịch này thường sử dụng cho những người bệnh đã qua phẫu thuật và thành phần có chứa muối clorid của natri, kali và calci ở hàm lượng thay thế. Trong thành phần dung dịch thay thế còn có thể có các ion magnesi, lactat, acetat và gluconat. Vì có chứa thành phần điện giải nên các dung dịch thay thế rất phù hợp để thay thế cho lượng nước và chất điện giải bị mất do nôn, tiêu chảy, súc rửa dạ dày - ruột, mất dịch và vã mồ hôi bất thường.

Dung dịch đặc biệt bao gồm dịch ưu trương (ví dụ: Dung dịch natri clorid 3%), dịch dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch và các dịch đặc biệt khác.

Với mục đích làm tá dược để đưa thuốc vào cơ thể qua đường tĩnh mạch, đồng thời phải đảm bảo yêu cầu về sự tương hợp giữa thuốc pha vào dịch truyền tĩnh mạch với các thành phần của dịch truyền nên thực tế chỉ dùng dịch truyền tĩnh mạch dạng dung dịch trong nước và dung dịch thay thế được sử dụng làm tá dược để pha thêm thuốc.

2. Những nguyên tắc chung khi pha thêm thuốc vào dịch truyền tĩnh mạch

2.1. Thuốc tiêm chỉ được pha thêm vào chai dịch truyền tĩnh mạch khi cần có một nồng độ thuốc trong huyết tương hằng định, hoặc khi tiêm một thuốc có nồng độ cao hơn thì có hại.

2.2. Chỉ được pha thêm một loại thuốc tiêm vào chai dịch truyền khi các thành phần thuốc tương hợp với dịch truyền. Dịch mới pha xong phải dùng ngay.

Không được pha thêm bất kỳ thuốc nào vào các sản phẩm của máu, dịch truyền manitol hoặc dịch truyền natri hydrocarbonat.

Cần tránh thêm các chất vào nhũ dịch lipid vì như vậy có thể ảnh hưởng đến độ bền vững của nhũ dịch làm tăng nguy cơ tắc mạch.

2.3. Phải trộn cẩn thận bằng cách lắc kỹ dung dịch và trước khi dùng phải kiểm tra không được có các phần tử nhỏ.

2.4. Vấn đề bảo đảm vô khuẩn triệt để cần duy trì trong suốt quá trình pha chế và sử dụng; thông thường dịch truyền đã pha thêm thuốc không được để quá 24 giờ.

2.5. Chai dịch truyền đã pha thêm thuốc phải dán nhãn phụ có ghi họ tên người bệnh, tên và lượng thuốc đã pha thêm, ngày tháng và giờ pha thêm thuốc (và thời hạn sử dụng mới). Nhãn phụ nói trên không được che khuất các thông tin trên nhãn hợp lệ của nhà sản xuất. Cần phải lưu giữ các chai đựng thuốc đã dùng trong một thời gian, đề phòng trường hợp cần đến để kiểm tra.

2.6. Trong khi truyền, cần luôn luôn quan sát dịch truyền trong chai. Nếu thấy vẩn đục, kết tinh, đổi màu hoặc bất kỳ dấu hiệu nào của tương kỵ hay ô nhiễm cần phải ngừng truyền ngay.

3. Các vấn đề cần chú ý khi thực hành pha thêm thuốc vào dịch truyền tĩnh mạch

3.1. Ô nhiễm vi sinh vật:

Vì sản phẩm của quá trình pha chế thuốc vào dịch truyền tĩnh mạch được sử dụng để truyền trực tiếp vào hệ thống tuần hoàn của người bệnh nên cần phải được đảm bảo tuyệt đối vô khuẩn. Một sản phẩm truyền tĩnh mạch bị nhiễm khuẩn sẽ dẫn đến nguy cơ nhiễm khuẩn toàn thân đối với người bệnh, do vậy đảm bảo vô khuẩn là yêu cầu trước tiên đối với hoạt động pha chế thuốc vào dịch truyền tĩnh mạch.

Các biện pháp, kỹ thuật vệ sinh vô khuẩn đều phải được áp dụng để đảm bảo sản phẩm sau khi pha chế từ những hợp phần vô khuẩn phải được vô khuẩn. Việc pha thêm thuốc vào dịch truyền phải tuân thủ nghiêm ngặt các quy tắc vô khuẩn.

3.2. Tương hợp:

Tính tương hợp và ổn định của thuốc là cực kỳ quan trọng để dự báo về hiệu quả và an toàn của thuốc khi sử dụng cho người bệnh tại bệnh viện. Xem xét về tính tương hợp, nhận diện và tránh tương kỵ khi pha thêm thuốc vào dịch truyền là yêu cầu hàng đầu bên cạnh yêu cầu về đảm bảo vô khuẩn.

Trên 30% các thuốc sử dụng thường xuyên là không tương hợp hoặc không ổn định khi pha thêm vào dịch truyền tĩnh mạch. Sự không tương hợp có thể là không tương hợp trị liệu, do xuất hiện tương kỵ vật lý hoặc tương kỵ hoá học.

Không tương hợp trị liệu là do phản ứng tương tác thuốc, xuất hiện khi hai hoặc nhiều thuốc với đặc tính dược lý kiểu cộng đồng tác dụng (synergistic) hoặc đối kháng tác dụng (antagonistic) được kết hợp với nhau.

Nguyên tắc chung: Khi thêm/pha trộn một thuốc hoặc một dịch vào thuốc hoặc dịch khác mà chưa có tài liệu đề cập về tính tương hợp thì có thể sử dụng đặc tính hoá lý của thuốc để dự đoán về khả năng tương hợp và ổn định của sản phẩm.

3.3. Tương kỵ

Tương kỵ vật lý hay hóa học có thể xảy ra làm giảm hoặc mất hiệu lực, tăng độc tính hoặc tác dụng có hại khác của thuốc. Dung dịch có thể trở thành trắng đục, kết tủa, nhưng trong nhiều trường hợp không thể phát hiện tương kỵ bằng mắt. Tương kỵ có thể xảy ra bất kỳ lúc nào trong quá trình truyền dịch và khả năng gây tương kỵ tăng lên khi pha thêm nhiều thuốc vào dịch truyền.

Tương kỵ vật lý hay còn gọi là không tương hợp "nhìn thấy" vì rằng sự kết hợp giữa 2 thuốc hoặc thuốc với tá dược (chất mang) đưa đến làm thay đổi cảm quan của dung dịch như màu sắc, độ trong, tạo tủa, vẩn đục hoặc tạo khí. Tương kỵ vật lý có nguyên nhân do dự thay đổi về khả năng hoà tan, phản ứng với bao bì chứa và thay đổi về pH.

Tương kỵ hóa học là do phản ứng thuỷ phân, oxy hoá, khử hoá hoặc kết hợp giữa các loại phản ứng này.

Tương kỵ xảy ra khi pha thêm thuốc vào dịch truyền tĩnh mạch đưa đến làm giảm hoặc mất hiệu lực, tăng độc tính hoặc tác dụng có hại khác của thuốc. Khả năng gây tương kỵ tăng lên khi pha thêm nhiều thuốc vào dịch truyền.

Các tương kỵ thường gặp

Phản ứng kết tủa nhiều và đa dạng, có thể xảy ra do thay đổi pH, thay đổi nồng độ, tách muối, tạo phức hoặc thay đổi hóa học khác. Cần phải tránh tạo kết tủa hoặc các phần tử nhỏ, vì ngoài việc không kiểm soát được liều thuốc trong điều trị, còn có thể tạo ra hoặc làm trầm trọng thêm các tác dụng có hại. Đặc biệt quan trọng là trong trường hợp các thuốc gây viêm tĩnh mạch huyết khối (ví dụ: Diazepam, cefalotin...) hoặc bong tróc da hay hoại tử do thoát mạch (ví dụ: Natri hydrocarbonat và một số thuốc độc tế bào). Cũng đặc biệt quan trọng là việc tác động đến các thuốc dịch keo và việc tránh các kết tủa sau đó, để tránh phản ứng gây sốt (ví dụ: Amphotericin).

Không nên pha trộn các kháng sinh nhóm beta-lactam như các penicilin bán tổng hợp và các cephalosporin với các dịch truyền protein vì có thể tạo ra những sản phẩm kết hợp gây miễn dịch - dị ứng.

Một số thuốc bị mất hiệu lực đáng kể khi pha thêm hoặc phối hợp với một thể tích lớn dịch truyền.

Thí dụ: Ampicilin trong các dịch truyền chứa glucose và lactat, mustin hydroclorid trong dịch truyền natri clorid 0,9% và gentamycin phối hợp với carbenicilin. Các sản phẩm giáng hóa của dacarbazin liên quan với các tác dụng có hại.

Máu: Do có rất nhiều tương kỵ, nói chung không nên pha thêm các thuốc vào máu hay các sản phẩm của máu để truyền, thí dụ: Dịch truyền manitol ưu trương (tạo hồng cầu khía tai bèo không hồi phục), dextran (tạo trụ hồng cầu và giao thoa với thử nghiệm chéo), glucose (kết vón hồng cầu) và oxytoxin (bị bất hoạt).

Các nhũ dịch lipid tiêm truyền tĩnh mạch có thể bị hỏng bởi kết tụ các hạt chất béo và tách pha khi trộn thêm các kháng sinh hay các chất điện phân, làm tăng khả năng nghẽn mạch.

Các dịch truyền khác như các dịch truyền acid amin, dịch truyền manitol và dịch truyền natri hydrocarbonat, thường hay dẫn đến tăng tương kỵ.

Trong một số dung dịch tiêm có thể có các chất bảo quản như clorocresol (0,1%) hay phenylmercuric nitrat (0,001%). Thể tích cho phép của các dung dịch tiêm có chất bảo quản khi pha thêm vào dịch truyền không được vượt quá 15 ml.

3.4. Phơi nhiễm với người thao tác và ô nhiễm môi trường

Cần đặc biệt lưu ý vấn đề phơi nhiễm cho người thao tác và ô nhiễm môi trường khi pha chế các thuốc gây độc tế bào dùng cho hóa trị liệu trong ung thư vào dịch truyền.

Các thuốc gây độc tế bào đều có nguyên lý tác dụng là phá hủy tế bào, chúng có tác dụng trị liệu đối với người bệnh ung thư nhưng lại độc do phá huỷ tế bào ở người khoẻ mạnh. Đó chính là lý do khi pha chế thuốc vào dịch truyền tĩnh mạch, bên cạnh việc đảm bảo vô khuẩn, đảm bảo tính tương hợp để an toàn cho người bệnh phải hết sức chú ý không làm phơi nhiễm cho người thao tác pha chế và gây ô nhiễm môi trường.

Đa phần các thuốc gây độc tế bào đều được bào chế và đóng gói thương mại dưới dạng dung dịch đậm đặc nên khi sử dụng cho người bệnh đều phải pha vào dịch truyền.

Toàn bộ các bước pha chế thuốc gây độc tế bào vào dịch truyền phải được thiết lập thành quy trình thao tác chuẩn và đào tạo cho nhân viên kỹ càng trước khi tiến hành pha chế. Bên cạnh các hiểu biết và kỹ thuật để đảm bảo vô khuẩn, tránh hiện tượng không tương hợp khi pha chế, đối với các thuốc gây độc tế bào cần lưu ý đặc biệt về độc tính và cách thức phòng ngừa; xử lý dụng cụ pha chế đã qua sử dụng; xử lý bao bì thuốc đã dùng xong; xử lý trong trường hợp vấy nhiễm.

Các yêu cầu kỹ thuật để đảm bảo pha chế an toàn các thuốc gây độc tế bào vào dịch truyền: Người thao tác phải được đào tạo; khi thực hiện thao tác phải mang bảo hộ lao động phù hợp (quần áo bảo hộ, khẩu trang, găng tay 2 lần găng, kính bảo hộ); phòng pha chế đạt yêu cầu GMP; pha chế trong tủ pha áp lực âm, có lọc khí hấp phụ trước khi xả khí ra môi trường; dụng cụ pha chế sau khi dùng, bao bì thuốc đựng thuốc đã hết phải được thu gom và xử lý riêng theo yêu cầu xử lý chất thải nguy hại.

4. Các yếu tố cơ bản ảnh hưởng đến tương hợp, tương kỵ cần lưu ý khi pha thêm thuốc vào dịch truyền

4.1. pH

pH là yếu tố ảnh hưởng đầu tiên đến sự tương hợp, tương kỵ của thuốc. Chính môi trường acid-base này quyết định độ hòa tan và ổn định của thuốc. Tỷ lệ số phân tử thuốc tồn tại dưới dạng ion hóa tức là được hòa tan và dạng không ion hóa tức là không tan được quyết định bởi pH của môi trường. Một thuốc được hòa tan trong môi trường pH cao khi pH môi trường hạ xuống thấp thuốc sẽ bị kết tủa, ví dụ: Natri phenyltoin trong dung dịch dextrose 5%.

Các thuốc có bản chất amin như dobutamin, dopamin, epinephrin, morphin tan trong dung dịch có pH kiềm. Sự ổn định của dung dịch ampicilin phụ thuộc vào pH môi trường, ở pH trong khoảng 5 - 7 dung dịch ampicilin bền vững, khi pH dung dịch < 3 hoặc > 9 ampicilin bị phá hủy. Cùng lượng ampicilin được phối hợp vào trong dung dịch nước muối sinh lý (dung dịch natri clorid 0,9%) có pH 7,0 - 7,5 và dung dịch dextrose 5% có pH 3,5 - 6,5, nhận thấy sau 8 giờ bảo quản ampicilin trong nước muối sinh lý mất đi 10% hiệu lực tác dụng, trong khi chỉ 4 giờ trong dung dịch dextrose 5% ampicilin đã mất đi phần hiệu lực tác dụng tương tự.

4.2. Độ tan

Nước là tá dược lỏng phổ biến nhất để hòa tan thuốc. Các thuốc ít tan trong nước được hòa tan trong các tá dược lỏng không độc, không kích ứng như ethanol, propylen glycol, glycerin hoặc của hỗn hợp polyethylen glycol. Một dung dịch thuốc ổn định khi nồng độ thuốc trong dung dịch dưới nồng độ bão hòa. Ví dụ: Dung dịch tiêm diazepam có thành phần 40% propylen glycol, 10% ethanol, 1,5% benzyl alcohol, acid benzoic, natri benzoat và nước. Nếu phối hợp dung dịch tiêm diazepam này theo tỷ lệ 1:10 với nước, dextrose 5% hoặc nước muối sinh lý đều xuất hiện kết tủa vì sự pha loãng này làm giảm mức bão hòa của diazepam trong dung môi đi 10 lần.

Kết tủa cũng có thể xuất hiện do sự tương tác của các muối hòa tan trong dung dịch. Nếu dung dịch calci clorid hoặc gluconat được trộn với dung dịch natri bicarbonat thì sẽ tạo ra calci carbonat và xuất hiện tủa trong dung dịch.

Khả năng hòa tan của thuốc có bản chất acid yếu hoặc base yếu phụ thuộc vào pH dung dịch. Tổng khả năng hòa tan của một thuốc hoặc hỗn hợp các thuốc kết hợp có thể tính toán được căn cứ vào hệ số phân ly của mỗi thuốc.

4.3. Nồng độ

Sự tương hợp và ổn định của thuốc thay đổi phụ thuộc vào nồng độ thuốc trong sản phẩm cuối cùng đối với mỗi dung môi lựa chọn. Ví dụ phối hợp 5 ml của Bactrim (trimethoprim/sulfamethoxazol) với 75 ml dung dịch dextrose 5% trong nước chỉ có thể sử dụng trong vòng 2 giờ, trong khi phối hợp với 125 ml dung dịch dextrose 5% trong nước có thể sử dụng trong vòng 6 giờ.

5. Thực hành pha thêm thuốc vào dịch truyền tĩnh mạch

Nguyên tắc

Phải tiến hành pha thêm thuốc vào dịch truyền tĩnh mạch theo đúng quy trình thao tác chuẩn (SOP) đã được thiết lập.

Pha chế đúng thuốc cho đúng người bệnh, tuyệt đối không được nhầm lẫn.

Đảm bảo vô trùng cho sản phẩm pha chế.

Đảm bảo thuốc và dịch truyền dùng pha thuốc phải tương hợp.

Luôn kiểm tra, phát hiện sự bất thường của sản phẩm sau khi pha và trước khi sử dụng cho người bệnh.

Luôn tuân thủ qui tắc an toàn lao động, tránh làm ô nhiễm thuốc và ô nhiễm môi trường.

Một số lưu ý cụ thể

Dịch truyền đã pha thêm thuốc phải dùng ngay.

Kali clorid thường được pha thêm vào các dịch truyền natri clorid 0,9%, glucose 5% hay dịch truyền natri clorid và glucose và thường có nồng độ 20, 27 và 40 mmol/lít.

Lidocain hydroclorid thường có ở nồng độ 0,1% hay 0,2% trong dịch truyền tĩnh mạch glucose 5%.

Khi yêu cầu phải thêm thuốc ngay thì mọi hướng dẫn hoàn nguyên chế phẩm liên quan đến nồng độ, chất dẫn, cách trộn và các thận trọng trong thao tác cần phải tuân thủ chặt chẽ và sử dụng kỹ thuật vô khuẩn trong suốt quá trình.

Khi chế phẩm đã pha xong phải cho vào dịch truyền ngay để giảm thiểu nhiễm khuẩn và với một số chế phẩm để tránh phân hủy hoặc thay đổi công thức, ví dụ: Thuốc tiêm ampicilin đã pha phân hủy nhanh khi bảo quản và cũng có thể tạo thành các chất trùng hợp gây phản ứng mẫn cảm.

Trong một số trường hợp phải dùng những dịch truyền có pH nhất định (ví dụ: Thuốc tiêm furosemid phải pha loãng trong dịch truyền có pH lớn hơn 5,5).

Khi pha thêm thuốc cần trộn kỹ, không nên pha thuốc vào chai dịch truyền đã lắp bộ dây truyền dịch vì khó trộn thuốc. Nếu các dung dịch thuốc không được trộn kỹ thì thuốc pha thêm có thể tạo thành một lớp đậm đặc do có sự khác biệt về tỷ trọng. Đặc biệt kali clorid dễ có khả năng tạo lớp khi ta thêm vào dịch truyền đóng gói trong các túi mềm, khi truyền có thể có hại trầm trọng cho tim.

Để đảm bảo có hiệu lực và độ tương hợp thỏa đáng, cần phải quy định thời hạn từ lúc pha thêm thuốc tới lúc hoàn thành việc truyền dịch đã pha trộn thêm. Với các hỗn hợp thuốc tiêm và dịch truyền có phân hủy thuốc nhưng không tạo các chất độc thì thời hạn được chấp nhận là khi thuốc bị phân hủy 10%. Khi có tạo các chất độc thì phải đặt ra thời hạn nghiêm ngặt hơn.

Vì nguy cơ nhiễm khuẩn tại nơi không có các phòng tập trung pha thêm thuốc vào dịch truyền của các khoa Dược bệnh viện, dịch truyền chỉ được sử dụng tối đa trong vòng 12 giờ sau khi đã pha thêm. Đối với các cơ sở có phòng pha chế tập trung pha thêm thuốc vào dịch truyền thì sản phẩm sau khi pha, tốt nhất cũng nên sử dụng trong vòng 24 giờ.

Một số thuốc tiêm cần tránh ánh sáng trong khi truyền tĩnh mạch liên tục để giảm thiểu oxy hóa, ví dụ: Amphotericin, dacarbazin, natri nitroprusiat.

Các chế phẩm có yêu cầu theo dõi chặt chẽ việc sử dụng như heparin được pha trong một thể tích nhỏ chất dẫn thích hợp và nên dùng một bơm tiêm điện để truyền (ví dụ: Lượng heparin cần dùng được hòa tan trong 24 - 48 ml dịch truyền tĩnh mạch natri clorid 0,9%).

6. Các phương pháp đưa vào đường truyền tĩnh mạch

Có 3 phương pháp truyền dịch: Truyền liên tục; truyền không liên tục; truyền thuốc qua ống nhỏ giọt.

***Truyền liên tục**:* Đưa thuốc vào cơ thể qua tĩnh mạch bằng truyền liên tục cho phép ngăn ngừa hiện tượng dao động đáy đỉnh nồng độ thuốc trong máu. Các thuốc có khoảng điều trị hẹp như heparin, lidocain, aminophylin nên được truyền liên tục. Penicilin và các cephalosporin thường không dùng phương pháp truyền liên tục vì có vấn đề về độ ổn định và vì nồng độ thuốc trong huyết tương và trong các mô đạt mức tốt nhất trong phương pháp truyền không liên tục. Khi cần truyền liên tục các thuốc này, nên tham khảo tài liệu đầy đủ.

Thuốc tiêm pha thêm phải pha trong một thể tích dịch truyền lớn. Trung bình người lớn trong 01 ngày có thể tiếp nhận 2 - 3 lít dịch, trẻ em tiếp nhận trung bình 100 - 150 ml dịch/ngày tùy theo tuổi và tình trạng bệnh.

Khi đưa thuốc bằng truyền liên tục, tốc độ truyền có thể ảnh hưởng đến đáp ứng lâm sàng.

Truyền quá nhanh làm cho tim và thận phải làm việc quá mức và có thể đưa đến tổn thương. Kali gây kích ứng rất mạnh thành mạch, dùng kali phải pha vào dịch truyền tĩnh mạch, tuy nhiên nếu truyền quá nhanh gây hại cho tim. Dung dịch kali được truyền vào cơ thể thường với tốc độ 10 - 20 mEq/giờ và không vượt quá 80 mEq trong 01 lít dung dịch. Trường hợp thật khẩn cấp có thể truyền kali với tốc độ 40 mEq/giờ.

Truyền không liên tục: Các thuốc vừa tương hợp với nhau vừa phù hợp lâm sàng có thể truyền không liên tục với một thể tích tương đối nhỏ và trong một thời gian ngắn, ví dụ 100 ml trong 30 phút. Các kháng sinh, nhìn chung, được đưa vào cơ thể bằng phương pháp truyền không liên tục trong khoảng thời gian 30 - 60 phút. Các thuốc dùng theo kiểu truyền không liên tục được pha loãng trong thể tích nhỏ từ 50 - 100 ml.

Ưu việt của phương pháp truyền không liên tục là hạn chế được sự không tương hợp và có thể dùng ở liều cao hơn so với tiêm trực tiếp. Phương pháp này được dùng khi chế phẩm có tương kỵ và không ổn định trong thời gian cần thiết để truyền liên tục. Đồng thời, truyền không liên tục cũng được dùng nếu nồng độ thuốc trong huyết tương và trong tổ chức không đạt được khi truyền liên tục, như trong trường hợp các thuốc carbenicilin, dacarbazin, gentamycin hay ticarcilin.

Một ống đếm giọt lắp trong bộ dây truyền có thể dùng cho kỹ thuật truyền không liên tục để thực hiện việc điều chỉnh chặt chẽ thời gian và tốc độ truyền dịch, đặc biệt truyền cho trẻ nhỏ và ở các khoa điều trị tích cực.

Truyền không liên tục cũng có thể thực hiện khi dùng kỹ thuật

"piggy back". Trong phương pháp này thì thuốc pha thêm được cho vào một bình chứa nhỏ phụ nối với một ống chữ y ở vị trí tiêm của bộ dây truyền dịch. Dung dịch thứ hai này thông thường được truyền trong 30 phút.

Truyền không liên tục đưa đến hiện tượng đáy đỉnh về nồng độ thuốc trong máu, không được áp dụng phương pháp này đối với các thuốc có khoảng điều trị hẹp vì nồng độ đỉnh của thuốc trong máu có thể gây độc với cơ thể.

Truyền thuốc qua ống nhỏ giọt của bộ dây truyền: Được chỉ định cho nhiều thuốc độc tế bào với mục đích hạn chế việc thuốc thoát mạch. Chế phẩm được tiêm qua thành cao su của vị trí tiêm của một dịch truyền nhanh. Nói chung các thuốc cần có tác dụng mạnh nhanh thì nên tiêm vào một tĩnh mạch khác khi có thể được. Nếu không được thì có thể tiêm thuốc đó qua ống nhỏ giọt của bộ dây truyền nếu thuốc đó tương hợp với dịch truyền.

7. Các thuốc đưa vào bằng đường truyền tĩnh mạch

Nhìn chung, các dung dịch vô khuẩn truyền tĩnh mạch được sử dụng để làm dung môi pha thuốc đưa vào bằng đường tĩnh mạch là dịch truyền glucose (hoặc còn gọi là dextrose) 5%, dịch truyền natri clorid 0,9% (hay còn gọi dịch truyền nước muối sinh lý, dịch truyền nước muối 0,9%), dịch truyền dextrose 5% trong Ringer lactat, dịch truyền natri clorid 0,45%, dịch truyền dextrose 5% trong 0,22% hoặc 0,25% natri clorid, dịch truyền dextrose 5% trong 0,3% hoặc 0,33% natri clorid, dịch truyền Ringer và dịch truyền Ringer lactat.

Thường khi đã tương hợp với glucose 5% và với natri clorid 0,9% thì cũng tương hợp với dịch truyền glucose + natri clorid. Cần phải tránh truyền một thể tích lớn dịch truyền nhược trương, do vậy cần thận trọng mỗi khi dùng nước cất tiêm để làm dung môi pha chế thuốc đưa vào bằng đường truyền tĩnh mạch.

Sau đây là Danh mục một số thuốc (theo tên hoạt chất) yêu cầu đưa vào bằng đường tĩnh mạch thường hay gặp và các lưu ý về pha chế, sử dụng. Tuy vậy yêu cầu tham khảo tài liệu của nhà sản xuất trước khi tiến hành pha chế với mỗi thuốc cụ thể là bắt buộc và phải tuân thủ theo hướng dẫn pha chế của nhà sản xuất.

Acetylcystein, thuốc tiêm

Pha trong glucose 5%, truyền liên tục.

Aciclovir natri, thuốc tiêm

Pha trong natri clorid 0,9% hoặc dịch truyền natri clorid + glucose hoặc dịch truyền Ringer lactat. Truyền không tiên tục. Đầu tiên pha thuốc tiêm aciclovir tới nồng độ 25 mg/ml, sau đó hòa loãng (không quá 5 mg/ml) với dịch truyền. Thể tích tối thiểu 50 ml, truyền chậm trong một giờ. Một cách khác có thể truyền với nồng độ 25 mg/ml sử dụng một bơm truyền dịch thích hợp, thời gian truyền trong một giờ.

Acid fusidic (muối natri)

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Trước tiên pha với dung dịch đệm (kèm với thuốc) sau đó pha loãng tới 500 ml bằng dịch truyền. Truyền vào tĩnh mạch trung tâm, trong 2 giờ (nếu truyền vào tĩnh mạch ngoại vi phải trong 6 giờ).

Acid ethacrynic (muối natri)

Qua ống nhỏ giọt trong glucose 5% hay natri clorid 0,9%.

pH của dịch truyền glucose cần điều chỉnh đến pH > 5.

Acid tranexamic

Pha trong glucose 5%, hoặc natri clorid 0,9% hoặc Ringer. Truyền liên tục.

Aldesleukin

Truyền liên tục. Pha trong glucose 5%. Trước tiên hòa tan mỗi lọ với 1 - 2 ml nước cất pha tiêm (tránh lắc và tránh gây bọt), sau đó hòa tan hoàn toàn trong 500 ml dịch truyền glucose 5% có chứa 0,1% albumin (pha albumin vào glucose 5%, lắc kỹ rồi mới pha thêm dung dịch aldesleukin đã pha). Có thể dùng các bình đựng bằng thủy tinh, P.V.C, polypropylen, polyoleophin với các bộ dây truyền bằng P.V.C, hay polyethylen. Không nên dùng lọc của dây truyền.

Alfentanil hydroclorid

Truyền liên tục hoặc không liên tục. Pha trong glucose 5% hay Ringer lactat.

Amikacin sulfat

Truyền không liên tục trong 30 phút. Pha trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% hay Ringer lactat.

Aminophylin

Truyền liên tục. Pha trong glucose 5%, natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat.

Amiodaron hydroclorid

Truyền liên tục hoặc không liên tục. Pha trong glucose 5%. Khởi đầu truyền 250 ml trong 20 - 120 phút. Đối với truyền nhắc lại, tổng liều tối đa 1,2 g/24 giờ trong 500 ml. Không nên pha loãng dưới 600 microgam trong 1 ml. Không được pha vào dịch truyền natri clorid do tương kỵ.

Amoxycilin natri, thuốc tiêm

Truyền không liên tục. Pha trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Dung dịch pha xong phải dùng ngay, thể tích đề xuất là 100 ml, truyền trong 30 - 60 phút, qua ống nhỏ giọt của bộ dây truyền dịch glucose 5%, natri clorid 0,9%. Không khuyến cáo truyền liên tục.

Amphotericin natri deoxycholat

Truyền không liên tục. Pha trong glucose 5%. Pha mỗi lọ thuốc với 10 ml nước cất pha tiêm, lắc kỹ ngay được một dịch keo có hàm lượng 5 mg/ml, hòa loãng tiếp trong dịch truyền tới nồng độ 100 microgam/ml, pH của glucose không được thấp dưới 4,2 (cần kiểm tra pH từng bình, cần xem thêm tài liệu chi tiết về các dịch đệm) truyền trong khoảng 2 - 4 giờ hoặc lâu hơn nếu không chịu đựng được thuốc (liều thử ban đầu 1 mg trong 20 - 30 phút). Truyền ngay sau khi pha loãng thuốc và phải tránh ánh sáng.

Tương kỵ với dung dịch natri clorid, phải rửa sạch đường dây truyền tĩnh mạch hiện có bằng glucose 5% hoặc dùng dây truyền riêng biệt.

Ampicilin natri, thuốc tiêm

Truyền không liên tục. Pha trong glucose 5% hay natri clorid 0,9%. Dung dịch sau khi pha xong phải được truyền ngay, thể tích 100 ml, thời gian 30 - 60 phút, qua ống nhỏ giọt của bộ dây truyền dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Atenolol

Truyền không liên tục. Pha trong glucose 5% hay natri clorid 0,9%, thời gian khoảng 20 phút.

Atracurium besylat

Truyền liên tục. Pha trong glucose 5% hay natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat.

Độ ổn định thay đổi tùy theo dịch pha loãng.

Amifostin

Thuốc độc tế bào. Pha trong natri clorid 0,9% để truyền, nồng độ trong dịch cuối cùng để truyền 5 - 40 mg/ml, phù hợp với bao bì PVC. Ổn định 5 giờ sau khi pha ở nhiệt độ phòng, 24 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh.

Amoxicillin + acid clavunanic

Pha trong natri clorid 0,9% hoặc nước cất tiêm. Truyền không liên tục. Thể tích 50 - 100ml, truyền trong 30 - 40 phút và phải kết thúc trong vòng 4 giờ, tính từ lúc pha thuốc.

Asparaginase
Thuốc độc tế bào. Pha trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Ổn định 8 giờ sau khi pha khi bảo quản trong tủ lạnh (chỉ sử dụng khi dịch trong).

Azathioprin
Thuốc độc tế bào. Pha trong natri clorid 0,9% hoặc 0,18% natri clorid + 4% glucose để truyền. Dùng ngay sau khi pha xong.

Azlocilin natri
Truyền không liên tục. Pha trong glucose 5% và 10% hoặc natri clorid 0,9% hoặc dung dịch Ringer. Liều dùng để truyền không liên tục khoảng 2 g, truyền trong 20 - 30 phút.

Aztreonam
Truyền không liên tục. Pha trong glucose 5%, natri clorid 0,9%, Ringer hay Ringer lactat.
Đầu tiên hòa tan thuốc bằng nước cất tiêm (1 g trong 3 ml) sau đó hòa loãng tới nồng độ dưới 20 mg/ml, truyền trong 20 - 60 phút.

Benzylpenicilin natri
Truyền không liên tục. Pha trong glucose 5% hay natri clorid 0,9%, thể tích khoảng 100 ml. Truyền trong 30 - 60 phút.

Betamethason natri phosphat
Truyền liên tục hoặc gián đoạn qua ống nhỏ giọt, trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Bevacizumab
Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% để truyền. Không được pha loãng với dung dịch dextrose hoặc có chứa dextrose. Trước tiên hòa tan thành dung dịch có nồng độ 25 mg/ml, sau đó pha loãng vào dung dịch natri clorid 0,9%. Ổn định 8 giờ sau khi pha loãng ở nhiệt độ phòng. Tránh ánh sáng.

Bleomycin sulfat
Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% để truyền. Không được pha loãng với dung dịch dextrose hoặc có chứa dextrose. Ổn định 24 giờ sau khi pha loãng ở nhiệt độ phòng. Tránh ánh sáng.

Bumetanid
Truyền không liên tục. Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Thể tích 500 ml truyền trong 30 - 60 phút.

Calci gluconat
Truyền liên tục. Pha loãng trong glucose 5% hay natri clorid 0,9%.
Tránh bicarbonat, phosphat hay sulfat.

Calcitonin - Salcatonin
Pha loãng trong natri clorid 0,9%, pha xong phải truyền ngay. Thể tích sau khi pha 500 ml, truyền liên tục trong ít nhất là 6 giờ. Không nên dùng các bình đựng bằng thủy tinh hoặc chất dẻo cứng. Khoảng 20% hiệu lực tác dụng bị mất khi pha loãng (lưu ý khi tính liều).

Canrenoat kali
Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.
Pha loãng trong một thể tích lớn (250 ml), lắc thật kỹ để tránh tách lớp, đặc biệt trong các bình (túi) mềm. Truyền không liên tục ngay sau khi đã pha loãng.

Carboplastin
Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hoà tan thành dung dịch có nồng độ 10 mg/ml bằng nước cất pha tiêm, sau đó mới pha loãng.
Nồng độ cuối cùng sau khi pha loãng > 0,5 mg/ml. Ổn định 8 giờ sau khi pha loãng ở nhiệt độ phòng, 24 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh. Tránh ánh sáng, tránh tiếp xúc với nhôm. Truyền không liên tục từ 15 đến 60 phút.

Carmustin
Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hoà tan thành dung dịch 100 ml trong 30 ml bằng cách thêm vào 3 ml ethanol và 27 ml nước cất pha tiêm, sau đó mới pha loãng. Ổn định 8 giờ sau khi pha loãng ở nhiệt độ phòng, 24 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh. Tránh ánh sáng. Truyền không liên tục từ 1 - 2 giờ.

Cefamandol nafat
Pha loãng trong glucose 5% và 10% hay natri clorid 0,9%. Truyền không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt.

Cefazolin
Pha loãng trong glucose 5% và 10%, hay natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat. Ban đầu pha với nước cất tiêm. Sau đó pha loãng tới 50 - 100 ml bằng dịch truyền. Truyền không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt.

Cefotaxim natri
Pha loãng trong glucose 5%, natri clorid 0,9%, Ringer lactat hay nước cất tiêm. Thể tích 40 - 100 ml, truyền không liên tục trong 20 - 60 phút.

Cefoxitin natri
Pha loãng trong glucose 5% và 10% hoặc natri clorid 0,9%. Truyền không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt.

Cefradin
Pha loãng trong glucose 5% và 10%, natri clorid 0,9%, Ringer hoặc Ringer lactat. Truyền liên tục hoặc không liên tục.

Ceftazidim
Pha loãng trong glucose 5% và 10%, natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat. Truyền không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt trong khoảng 30 phút.

Ceftriaxon natri
Pha loãng trong glucose 5% và 10% hay natri clorid 0,9%. Truyền không liên tục hay qua ống nhỏ giọt trong ít nhất 30 phút (60 phút với trẻ sơ sinh). Không pha với các dịch truyền có calci. Tỷ lệ pha loãng 2 g trong 40 ml dịch truyền.

Cefuroxim natri
Pha loãng trong glucose 5%, natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat. Đầu tiên hòa tan trong nước cất pha tiêm (ít nhất 2 ml cho ống 250 mg, 15 ml cho ống 1,5 g), sau đó mới pha loãng. Truyền không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt, thể tích 50 - 100 ml truyền trong 30 phút.

Cetuximab
Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% để truyền. Không lắc dịch khi pha.
Ổn định 8 giờ sau khi pha loãng ở nhiệt độ phòng, 24 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh.

Cimetidin
Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Có thể truyền liên tục hoặc gián đoạn. Nếu truyền không liên tục, thể tích 100 ml truyền trong 30 đến 60 phút.

Ciclosporin
Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Nồng độ pha loãng 50 mg trong 20 - 100 ml truyền liên tục trong 2 - 4 giờ. Không sử dụng các phương tiện bằng PVC.

Cisplatin
Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% để truyền. Thể tích 2 000 ml truyền trong 6 đến 8 giờ. Ổn định 8 giờ sau khi pha loãng ở nhiệt độ phòng. Tránh ánh sáng.

Cladribin
Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hoà tan thành dung dịch có nồng độ 10 mg trong 10 ml, sau đó mới pha loãng. Không được pha loãng với dung dịch dextrose hoặc có chứa dextrose. Dung dịch pha xong phải sử dụng ngay nếu để ở nhiệt độ phòng hoặc sử dụng trong vòng 8 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh. Tránh ánh sáng.

Clarithromycin

Pha trong glucose 5%, natri clorid 0,9%, Ringer hoặc Ringer lactat để truyền.

Trước tiên hòa tan thuốc trong nước cất tiêm (500 mg trong 10 ml) sau đó hòa loãng tới nồng độ 2 mg/ml. Truyền không liên tục trong 60 phút.

Clindamycin phosphat

Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Có thể truyền liên tục hoặc không liên tục. Truyền không liên tục ít nhất trong 10 - 60 phút (thường 1,2 g trong ít nhất 60 phút). Truyền liên tục khi dùng với các liều cao hơn.

Clofarabin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hoà tan thành dung dịch có nồng độ 20 mg trong 20 ml bằng natri clorid, sau đó mới pha loãng. Ổn định 24 giờ sau khi pha loãng ở nhiệt độ phòng.

Cloramphenicol natri succinat

Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Truyền không liên tục hay qua ống nhỏ giọt.

Cloroquin sulfat

Pha loãng trong natri clorid 0,9%. Truyền liên tục.

Clomipramin hydroclorid

Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Truyền không liên tục, thể tích truyền 125 - 500 ml trong 45 - 180 phút.

Clonazepam

Pha loãng trong glucose 5%, 10% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Truyền không liên tục, thể tích 250 ml.

Colistin sulfomethat natri

Pha loãng trong glucose 5%, natri clorid 0,9% hoặc ringer để truyền. Có thể truyền liên tục hoặc không liên tục trong vòng 6 giờ sau khi pha loãng.

Co-trimoxazol

Pha loãng trong glucose 5%, 10% hoặc natri clorid 0,9% hay Ringer để truyền. Truyền không liên tục.

Pha loãng 1 ống (5 ml) thành 125 ml, 2 ống (10 ml) thành 250 ml hoặc 3 ống (15 ml) thành 500 ml. Thời gian truyền khoảng 90 phút (nhưng có thể điều chỉnh cho phù hợp với nhu cầu về dịch). Khi cần hạn chế lượng dịch, có thể pha loãng 1 ống với 75 ml glucose 5%.

Cyclophosphamid

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Ổn định trong 24 giờ sau khi pha. Truyền không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt, thể tích từ 50 - 100ml, thời gian truyền trong 5 - 15 phút.

Cytarabin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hoà tan thuốc với nước cất pha tiêm, sau đó pha loãng bằng dịch truyền. Có thể truyền liên tục hoặc không liên tục qua ống nhỏ giọt. Lưu ý kiểm tra xem có bị đục hoặc kết tủa trong quá trình truyền dịch.

Dacarbazin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hoà tan thuốc với nước cất pha tiêm ngay trước khi sử dụng, sau đó pha loãng bằng dịch truyền. Ổn định 8 giờ ở nhiệt độ phòng sau khi pha loãng, 24 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh. Tránh ánh sáng.

Dactinomycin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hoà tan thuốc với nước cất pha tiêm, sau đó pha loãng bằng dịch truyền. Tránh ánh sáng.

Daunorubicin

Thuốc độc tế bào. Pha lọ thuốc với 4 ml nước cất tiêm để có nồng độ 5 mg/ml. Pha loãng tiếp với dịch truyền với natri clorid 0,9%, căn cứ vào liều chỉ định, để có nồng độ 1 mg/ml. Truyền qua ống nhỏ giọt trong khoảng 20 phút.

Desmopressin

Pha loãng với 50 ml dịch truyền natri clorid 0,9%, truyền không liên tục trong 20 phút.

Dexamethason natri phosphat

Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Có thể truyền liên tục hoặc không liên tục hay qua ống nhỏ giọt. Với Dexamethason Organon có thể được truyền trong Ringer hoặc Ringer lactat.

Desferioxamin mesylat

Truyền liên tục hoặc không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Trước tiên hòa tan thuốc trong nước cất tiêm (500 mg/5 ml) sau đó pha loãng với dịch truyền.

Diazepam (dung dịch)

Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền.

Pha loãng tới nồng độ không quá 40 mg/500 ml. Truyền liên tục trong tối đa trong 6 giờ tính từ lúc pha thêm thuốc tới lúc truyền xong. Một phần thuốc bị hấp phụ bởi các chất dẻo của bộ truyền dịch.

Diclofenac natri

Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền.

Pha loãng 75 mg với 100 - 500 ml dịch truyền (đã được đệm bằng 0,5 ml dung dịch natri hydrocarbonat 8,4%, hoặc 1 ml dung dịch natri hydrocarbonat 4,2%). Truyền liên tục hoặc không liên tục, thời gian truyền không liên tục khoảng 30 - 120 phút.

Digoxin

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Truyền chậm.

Dinoproston

Truyền liên tục hoặc không liên tục trong glucose 5%, natri clorid 0,9%.

Dobutamin hydroclorid

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Hòa loãng tới nồng độ 0,5 mg - 1 mg/ml và truyền qua một thiết bị điều chỉnh truyền dịch. Khi truyền các dung dịch có nồng độ cao (tối đa 5 mg/ml) dùng bơm truyền.

Tương kỵ với natri hydrocarbonat.

Docetaxel

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Nồng độ thuốc cuối cùng trong dịch truyền < 0,74 mg/ml. Ổn định trong 4 giờ sau khi pha. Truyền không liên tục trong 1 giờ. Tránh tiếp xúc với vật liệu PVC.

Dopamin hydroclorid

Truyền liên tục trong glucose 5%, natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat.

Pha loãng tới nồng độ 1,6 mg/ml. Tương kỵ với dịch truyền natri hydrocarbonat.

Doxorubicin hydroclorid (Adriamycin)

Thuốc độc tế bào. Hoà tan thuốc bằng natri clorid 0,9% đến nồng độ 2 mg/ml, thêm dung dịch thuốc vào glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Truyền trong 2 - 5 phút.

Edetat trinatri

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Pha loãng tới nồng độ 10 mg/ml. Truyền từ 2 - 3 giờ.

Epirubicin hydroclorid

Thuốc độc tế bào. Thêm dung dịch thuốc vào glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Truyền trong 3 - 5 phút. Dung dịch thuốc yêu cầu bảo quản trong tủ lạnh, tránh ánh sáng.

Epoetin beta

Truyền không liên tục trong natri clorid 0,9%.

Pha với nước cất tiêm (kèm theo) và sau đó pha loãng với ít nhất 100 ml dịch truyền. Tránh thủy tinh, chỉ dùng các phương tiện tiêm truyền bằng chất dẻo.

Erythromycin lactobionat

Truyền liên tục hoặc không liên tục trong glucose 5% (trung hòa bằng natri hydrocarbonat hay natri clorid 0,9%).

Đầu tiên hòa tan trong nước cất tiêm (1 g trong 20 ml) sau đó pha loãng tới nồng độ 1 mg/ml để truyền liên tục và nồng độ 1 - 5 mg/ml để truyền không liên tục. Thời gian truyền không liên tục từ 20 - 30 phút.

Esmolol hydroclorid

Truyền liên tục hoặc không liên tục trong glucose 5% hay natri clorid 0,9%.

Pha loãng tới nồng độ 10 mg/ml. Để truyền liên tục dùng thiết bị điều chỉnh truyền dịch. Tương kỵ với natri hydrocarbonat.

Estramustin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% để truyền. Hoà tan thuốc bằng nước cất pha tiêm đến nồng độ 300 mg/8ml, sau đó pha loãng bằng glucose 5%. Không dùng dịch truyền natri clorid 0,9% hoặc dịch truyền chứa natri clorid để pha loãng estramustin. Ổn định 12 giờ sau khi pha ở nhiệt độ phòng, 24 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh.

Ethanol

Truyền liên tục trong glucose 5% hay natri clorid 0,9% hoặc Ringer hay Ringer lactat. Pha loãng tới nồng độ 5 - 10%.

Etidronat dinatri

Truyền liên tục trong natri clorid 0,9%. Pha loãng thuốc bằng một thể tích dịch truyền lớn, tối thiểu là 250 ml. Thời gian truyền tối thiểu là 2 giờ.

Etoposid

Thuốc độc tế bào. Pha loãng bằng glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% đến nồng độ cuối cùng < 0,4 mg/ml để truyền. Ổn định 24 giờ với dung dịch 0,4 mg/ml, 96 giờ với dung dịch 0,2 mg/ml ở nhiệt độ phòng. Phù hợp với chất liệu nhựa acrylic.

Etoposid phosphat

Thuốc độc tế bào. Pha loãng bằng glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% đến nồng độ cuối cùng > 0,1 mg/ml để truyền. Trước tiên hoà tan thuốc trong 5 hoặc 10 ml nước cất pha tiêm, glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%, sau đó mới pha loãng bằng dịch truyền. Ổn định trong vòng 24 giờ sau khi pha.

Filgrastim

Thuốc độc tế bào. Pha loãng bằng glucose 5% để truyền. Nồng độ cuối cùng sau khi pha loãng > 5 microgam/ml. Ổn định trong vòng 24 giờ sau khi pha loãng. Không được lắc.

Không được dùng natri clorid 0,9% hoặc các dịch truyền chứa natri clorid để pha loãng filgrastin.

Flecainid acetat

Truyền liên tục hoặc không liên tục trong glucose 5%, natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat. Thể tích dịch truyền chứa clorid tối thiểu là 500 ml.

Flucloxacilin natri

Truyền không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Truyền 100 ml trong 30 - 60 phút qua ống nhỏ giọt.

Fludarabin phosphat

Thuốc độc tế bào. Pha loãng bằng glucose 5% hoặc natri clorid để truyền. Trước tiên hòa tan 50 mg thuốc trong 2 ml nước cất pha tiêm, sau đó pha loãng bằng dịch truyền.

Flumazenil

Truyền liên tục trong glucose 5% hay natri clorid 0,9%.

Fluouracil natri

Thuốc độc tế bào. Pha loãng bằng glucose 5% để truyền. Trước tiên hòa tan 1 000 mg thuốc trong 20 ml dịch truyền, sau đó tiếp tục pha loãng. Tránh ánh sáng.

Truyền liên tục thể dịch là 500 ml trong 4 giờ.

Folinat calci

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% để truyền. Sử dụng ngay sau khi pha. Tránh ánh sáng.

Foscarnet natri

Truyền không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Pha loãng tới nồng độ 12 mg/ml, truyền vào tĩnh mạch ngoại biên. Dạng thuốc không pha loãng chỉ được truyền vào tĩnh mạch trung tâm. Truyền ít nhất trong 1 giờ.

Furosemid (muối natri)

Truyền liên tục trong natri clorid 0,9% hoặc Ringer. pH của dịch truyền phải trên 5,5 và tốc độ truyền không quá 4 mg/phút. Các dung dịch glucose không phù hợp.

Ganciclovir (muối natri)

Truyền không liên tục trong glucose 5%, natri clorid 0,9%, Ringer hoặc Ringer lactat.

Trước tiên pha thuốc trong nước cất pha tiêm (500 mg/10 ml) sau đó pha loãng tới nồng độ không quá 10 mg/ml với dịch truyền (thường 100 ml), truyền trên 1 giờ.

Gentamycin sulfat

Truyền không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt, trong glucose 5% hoặc trong natri clorid 0,9%. Truyền không liên tục 50 - 100 ml, trong 20 phút.

Gemcitabin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hòa tan 200 mg thuốc trong 5 ml dung dịch natri clorid 0,9%, sau đó mới tiếp tục pha loãng bằng dịch truyền đến nồng độ cuối cùng > 0,1 mg/ml. Pha xong để ở nhiệt độ phòng, không bảo quản trong tủ lạnh. Dùng trong 24 giờ.

Gemtuzumab

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% để truyền, không pha loãng bằng dextrose 5% hoặc dung dịch có chứa dextrose. Trước tiên hòa tan 5 mg thuốc trong 5 ml nước cất pha tiêm, sau đó mới tiếp tục pha loãng bằng dịch truyền. Pha xong phải bảo quản trong tủ lạnh, tránh ánh sáng, sử dụng tối đa trong vòng 20 giờ sau khi pha.

Glyceryl trinitrat

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Tương kỵ với bình đựng dịch truyền bằng polyvinyl clorid. Chỉ sử dụng các bình đựng dịch truyền bằng polyethylen hoặc thủy tinh hoặc đưa thuốc vào qua bơm tiêm điện có điều chỉnh lưu lượng.

Heparin natri

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc Ringer.

Nên truyền bằng bơm tự động.

Hydralazin hydroclorid

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc Ringer, thể tích truyền 500 ml.

Hydrocortison natri phosphat

Truyền liên tục hoặc không liên tục qua ống nhỏ giọt trong glucose 5% hay natri clorid 0,9%.

Hydrocortison natri succinat

Truyền liên tục hoặc không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt trong glucose 5% hay natri clorid 0,9%.

Idarubicin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để truyền. Tránh ánh sáng.

Ifosfamid

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để truyền. Trước tiên hòa tan 1 000 mg thuốc trong 25 ml nước cất pha tiêm, sau đó pha loãng bằng dịch truyền. Ổn định trong vòng 24 giờ sau khi pha.

Imipenem/cilastatin (muối natri)

Truyền không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Pha loãng tới nồng độ 5 mg/ml (tính theo imipenem). Truyền 250 - 500 mg (tính theo imipenem) trong 20 - 30 phút, 1 gam trong 40 - 60 phút. Không khuyến cáo truyền liên tục.

Insulin (dung dịch treo)

Truyền liên tục trong natri clorid 0,9% hoặc trong Ringer lactat.

Bị hấp phụ mức độ nào đó bởi các chất dẻo của bộ truyền dịch.

Interferon alfa-2a

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid để truyền. Trước tiên hòa tan thuốc trong 1 ml nước cất pha tiêm, sau đó mới pha loãng bằng dịch truyền đến hàm lượng > 10 triệu IU trong 100 ml. Tránh ánh sáng, pha xong dùng ngay.

Interleukin-2

Thuốc độc tế bào. Pha loãng glucose 5% để truyền. Trước tiên hòa tan 18 000 000 IU thuốc trong 1,2 ml nước cất pha tiêm, sau đó mới pha loãng bằng dịch truyền. Nồng độ thuốc trong dịch pha loãng cuối cùng 30 - 70 microgam/ml; nếu nồng độ thuốc < 30 microgam/ml cần phải bổ sung thêm 0,1% human albumin. Pha xong dùng ngay. Không được dùng bộ lọc khi truyền.

Irinotecan

Thuốc độc tế bào. Pha loãng glucose 5% để truyền. Nồng độ thuốc trong dịch pha loãng cuối cùng 0,12 - 2,8 mg/ml. Ổn định 6 giờ sau khi pha loãng nếu bảo quản ở nhiệt độ phòng, 24 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh. Tránh ánh sáng.

Isoprenalin hydroclorid

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid + glucose.

Pha loãng trong 1 thể tích lớn dịch truyền (tối thiểu 500 ml), pH của dịch truyền phải dưới 5.

Isosorbid dinitrat

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Bị hấp phụ ở mức độ nào đó bởi các bình đựng dịch truyền bằng polyvinyl clorid. Tốt nhất là dùng các bình thủy tinh hay polyethylen hoặc qua một bơm tiêm điện.

Kanamycin sulfat

Truyền không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Pha loãng tới 2,5 mg/ml và truyền với tốc độ 3 - 4 ml/phút.

Ketamin hydroclorid

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Pha loãng 1 mg/ml. Truyền nhỏ giọt để duy trì mê.

Labetalol hydroclorid

Truyền không liên tục trong glucose 5% hay natri clorid và glucose.

Pha loãng tới nồng độ 1 mg/ml. Thể tích 200 ml. Điều chỉnh tốc độ truyền bằng 1 buret trong bộ dây truyền.

Lenograstim

Truyền không liên tục trong natri clorid 0,9%.

Trước tiên pha thuốc với 1 ml nước để tiêm có sẵn (không nên lắc quá mạnh) rồi sau đó pha loãng với 50 ml dịch truyền (lọ Granocyte 13) hoặc với 100 ml dịch truyền (lọ Granocyte 34). Truyền trong 30 phút.

Magnesi sulfat

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Nồng độ 200 mg/ml.

Melphalan

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% để truyền. Không được pha loãng với glucose 5% hoặc dịch truyền có glucose.

Trước tiên hòa tan 50 mg thuốc trong 10 ml dung dịch pha thuốc đi kèm, sau đó mới pha loãng bằng dịch truyền. Dung dịch đậm đặc của thuốc pha xong dùng ngay, tránh sánh sáng, không để tủ lạnh.

Nồng độ thuốc trong dịch pha loãng cuối cùng ≤ 0,45 mg/ml. Truyền xong trong vòng 60 phút kể từ khi pha xong.

Mesna

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để truyền. Ổn định 24 giờ ở nhiệt độ phòng sau khi pha loãng.

Metaraminol tartrat

Truyền liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt trong glucose 5%, natri clorid 0,9%, Ringer hay Ringer lactat. Thể tích truyền 500 ml.

Methocarbamol

Truyền không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Pha loãng tới nồng độ không dưới 1 g/250 ml.

Methotrexat

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền.

Pha loãng với 1 thể tích lớn. Tính từ lúc pha thêm thuốc tới khi truyền xong tối đa là 24 giờ.

Methyldopa hydroclorid

Truyền không liên tục trong glucose 5%. Thể tích 100 ml, truyền trong 30 - 60 phút.

Methyl prednisolon natri succinat

Truyền liên tục hoặc không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Trước tiên pha với nước cất tiêm. Các liều cho tới 250 mg phải truyền ít nhất là 5 phút, các liều cao hơn phải truyền trong 30 phút.

Metoclopramid hydroclorid

Truyền liên tục hoặc không liên tục trong glucose 5%, natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat. Nên truyền liên tục pha loãng liều nạp với 50 - 100 ml và truyền trong 15 - 20 phút. Với liều duy trì, pha loãng với 500 ml, truyền trong 8 - 12 giờ. Truyền không liên tục: Pha loãng với ít nhất 50 ml và truyền trong ít nhất 15 phút.

Mexiletin hydroclorid

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Milrinon

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Pha loãng tới nồng độ 200 microgam/ml.

Mitomycin C

Thuốc độc tế bào. Pha loãng dịch truyền natri clorid 0,9% hoặc dung dịch natri lactat để truyền. Trước tiên hòa tan 20 mg thuốc vào trong 40 ml nước cất pha tiêm, sau đó pha loãng bằng dịch truyền. Dịch pha loãng trong natri clorid ổn định trong 12 giờ, trong natri lactat ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Bảo quản trong bóng tối.

Mitoxantron

Thuốc độc tế bào. Pha loãng natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để truyền. Không được trộn lẫn với heparin. Bảo quản dưới 25 ^{o}C, không để đông băng. Ổn định 48 giờ sau khi pha loãng.

Mivacurium clorid

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Pha loãng tới nồng độ 500 microgam/ml. Có thể tiêm không pha loãng.

Molgramostim

Truyền không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Pha lọ thuốc với 1 ml nước cất tiêm. Pha loãng với 25 - 100 ml dịch truyền tới nồng độ không thấp hơn 80 000 đơn vị/ml. Truyền trong 4 - 6 giờ. Khuyên nên dùng các bộ lọc dịch truyền ít liên kết với protein loại 0,2 hoặc 0,22 micron. Một số bộ truyền dịch (ví dụ Port - A - Cath) hấp phụ molgramostim, nên không được dùng.

Naloxon

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Pha loãng tới nồng độ 4 microgam/ml.

Natri nitroprusiat

Truyền liên tục trong glucose 5%. Pha 50 mg với 2 - 3 ml glucose 5%, sau đó pha loãng ngay với 250 - 1 000 ml dịch truyền. Tốt nhất truyền với thiết bị truyền dịch để điều chỉnh chính xác.

Bảo quản dịch truyền tránh ánh sáng.

Netilmicin sulfat

Truyền không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt, trong glucose 5% và 10% hoặc natri clorid 0,9%. Truyền không liên tục: Thể tích từ 50 - 200 ml, truyền trong 90 - 120 phút.

Nimodipin

Truyền qua ống nhỏ giọt trong glucose 5%, natri clorid 0,9% hoặc Ringer. Không pha thuốc vào bình dịch truyền. Nên dùng một bơm truyền dịch qua ống Y vào cathete trung tâm. Tương kỵ với các bộ truyền và bình dịch truyền bằng polyvinyl clorid. Cần bảo vệ dịch truyền tránh ánh sáng.

Nimustin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng với natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để truyền. Trước tiên hòa tan 50 mg thuốc trong 10 ml nước cất pha tiêm, sau đó pha loãng thuốc vào dịch truyền. Truyền ngay sau khi kết thúc pha loãng.

Nizatidin

Truyền liên tục hoặc không liên tục trong glucose 5%, natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat. Để truyền liên tục: Hòa tan 300 mg trong 150 ml, truyền với tốc độ 10 mg/giờ. Để truyền không liên tục pha loãng 100 mg trong 50 ml, truyền trong 15 phút.

Norepinephrin (adrenalin)

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid và glucose. Truyền qua thiết bị điều chỉnh dịch truyền. Để tiêm thuốc qua một bơm tiêm điện, hòa tan 4 mg norepinephrin acid tartrat với 48 ml dịch truyền. Để truyền qua ống nhỏ giọt hòa tan 40 mg (20 ml dung dịch thuốc) với 480 ml dịch truyền. Truyền thẳng vào cathete tĩnh mạch trung tâm. Tương kỵ với các chất kiềm.

Oxaliplatin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% để truyền. Không dùng các dịch truyền chứa ion clorid để hòa tan hoặc pha loãng oxaliplatin. Trước tiên hòa tan 50 mg thuốc trong 10 ml nước cất pha tiêm hoặc dung dịch glucose 5%, sau đó pha loãng bằng dịch truyền. Thuốc đã pha loãng ổn định 6 giờ ở nhiệt độ phòng, 24 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh.

Oxytocin

Truyền liên tục trong glucose 5%.

Tốt nhất là truyền thuốc ở nồng độ thích hợp nhờ qua 1 bơm truyền có tốc độ thay đổi. Nếu truyền nhỏ giọt để gây hoặc thúc đẻ pha loãng 5 đơn vị trong 500 ml dịch truyền. Để điều trị chảy máu tử cung sau đẻ, pha loãng 5 - 20 đơn vị trong 500 ml. Nếu dùng liều cao trong các trường hợp kéo dài (ví dụ: Thai chết lưu hoặc sảy thai không tránh được hoặc chảy máu sau khi đẻ) dùng thể tích nhỏ dịch truyền điện giải (không dùng glucose 5%) truyền với nồng độ cao hơn khi dùng gây hoặc thúc đẻ. Phải theo dõi chặt chẽ tình trạng nước và điện giải của người bệnh.

Paclitaxel

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Nồng độ thuốc trong dịch pha loãng cuối cùng 0,3 - 1,2mg/ml. Tránh ánh sáng, không bảo quản trong tủ lạnh. Không để dịch truyền tiếp xúc với PVC.

Pamidronat dinatri

Truyền liên tục trong natri clorid 0,9%. Trước tiên pha với nước cất tiêm (15 mg trong 5 ml, 30 - 90 mg trong 10 ml). Pha loãng với dịch truyền tới nồng độ không quá 60 mg trong 250 ml. Truyền với tốc độ theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Không được truyền với các dịch truyền chứa calci.

Pemetrexed

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% để truyền. Không được pha loãng với dịch truyền chứa ion Ca^{++}. Trước tiên hòa tan 500 mg thuốc trong 20 ml dung dịch natri clorid 0,9%, sau đó mới pha loãng tiếp. Dung dịch pha loãng ổn định trong 24 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh hoặc nhiệt độ phòng.

Pentamidin isethionat

Truyền không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Đầu tiên hòa tan trong nước cất pha tiêm (300 mg trong 3 - 5 ml) sau đó pha loãng trong 50 - 250 ml. Truyền ít nhất trong 60 phút.

Phenylephrin hydroclorid

Truyền không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Pha loãng 10 mg trong 500 mg dịch truyền.

Phytomenadion (chất dẫn hỗn hợp mixen)

Truyền không liên tục trong glucose 5%. Pha loãng với 55 ml. Có thể tiêm vào phần thấp nhất của bộ truyền dịch.

Piperacilin natri

Truyền không liên tục trong glucose 5%, natri clorid 0,9%, Ringer lactat hoặc nước cất pha tiêm.

Thể tích tối thiểu: 50 ml. Truyền từ 20 - 40 phút.

Piperacilin/tazobactam

Truyền không liên tục trong glucose 5%, natri clorid 0,9% hoặc nước cất pha tiêm. Pha với nước cất pha tiêm hoặc natri clorid 0,9% (2,25 g trong 10 ml, 4,5 g trong 20 ml) sau đó pha loãng ít nhất tới 50 ml với dịch truyền. Truyền trong khoảng 20 - 30 phút.

Procainamid hydroclorid

Truyền liên tục hoặc ngắt quãng trong glucose 5%. Để duy trì, pha loãng tới nồng độ 2 mg/ml và truyền với tốc độ 1 - 3 ml/phút hoặc 4 mg/ml và với tốc độ 0,5 - 1,5 ml/phút.

Propofol (nhũ dịch)

Đưa thuốc qua ống nhỏ giọt trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Tiêm thuốc qua ống chữ Y ở đoạn gần nơi tiêm.

Truyền liên tục trong glucose 5%. Pha loãng tới nồng độ không dưới 2 mg/ml. Dùng thiết bị thích hợp để theo dõi tốc độ truyền. Dùng các bình thủy tinh hoặc PVC (nếu dùng túi PVC thì cần phải đầy, rút bớt thể tích dịch truyền bằng thể tích propofol đưa vào. Truyền thuốc trong vòng 6 giờ tính từ lúc pha. Một cách khác, có thể truyền propofol không pha loãng, nhưng dùng một bơm truyền thích hợp.

Quinin dihydroclorid

Truyền liên tục trong natri clorid 0,9%. Truyền trong 4 giờ.

Ranitidin hydroclorid

Truyền không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat.

Rifampicin

Truyền không liên tục trong glucose 5% và 10%, natri clorid 0,9% hoặc Ringer. Pha với dung môi đi kèm, sau đó pha loãng với 250 ml hoặc 500 ml dịch truyền. Truyền trong 2 - 3 giờ.

Rituximab
Thuốc độc tế bào. Pha loãng với natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để truyền. Dịch pha loãng ổn định trong vòng 24 giờ sau khi pha ở nhiệt độ phòng hoặc bảo quản trong tủ lạnh.

Rocuronium bromid
Truyền liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Salbutamol sulfat
Truyền liên tục trong glucose 5%. Để làm giãn phế quản, pha loãng 5 mg với 500 ml glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Trong chuyển dạ sớm: Pha loãng với glucose 5% tới nồng độ không quá 500 microgam/ml (tốt nhất truyền thể tích nhỏ) có thiết bị theo dõi việc truyền dịch. Cần theo dõi chặt chẽ tình trạng nước và điện giải của người bệnh.

Sotalol hydroclorid
Truyền liên tục hoặc không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Pha loãng tới nồng độ từ 0,01 đến 2 mg/ml.

Streptokinase
Truyền liên tục hoặc không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Sulfadiazin natri
Truyền liên tục trong natri clorid 0,9%. Thể tích dịch truyền: 500 ml. Thuốc trong ống có pH trên 10.

Suxamethonium clorid
Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Teniposid
Thuốc độc tế bào. Pha loãng với glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Dung dịch thuốc ban đầu là dạng dung dịch trong dầu, chỉ dùng bao bì đựng, dụng cụ pha chế bằng thủy tinh hoặc chất dẻo polyolefin. Nồng độ thuốc cuối cùng trong dịch pha loãng 0,1 mg/ml. Ổn định 24 giờ ở nhiệt độ phòng sau khi pha loãng; không để trong tủ lạnh. Tránh để thuốc tiếp xúc với PVC trong khi truyền.

Terbutalin sulfat
Truyền liên tục trong glucose 5%. Để làm giãn phế quản: Pha loãng 1,5 - 2,5 mg với 500 ml glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% và truyền trong 8 đến 10 giờ. Trong chuyển dạ sớm, pha loãng trong glucose 5% và truyền qua thiết bị điều chỉnh dịch truyền, tốt nhất là dùng 1 bơm tiêm điện. Nếu có bơm tiêm điện, pha loãng tới nồng độ 100 microgam/ml. Nếu không có bơm tiêm điện pha loãng tới nồng độ 10 microgam/ml. Cần quan tâm theo dõi tình trạng nước và điện giải của người bệnh.

Thiotepa
Thuốc độc tế bào. Pha loãng với natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hòa tan thuốc vào trong 1,5 ml nước cất pha tiêm, sau đó pha loãng bằng dịch truyền. Sử dụng ngay sau khi pha loãng.

Ticarcilin natri/acid clavulanic
Truyền không liên tục trong glucose 5% hoặc nước cất tiêm. Thể tích glucose 5% từ 50 - 150 ml (phụ thuộc liều dùng) hoặc nước cất tiêm 25 - 100 ml. Truyền trong 30 đến 40 phút.

Tobramycin sulfat
Truyền không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Với người lớn truyền không liên tục 50 - 100 ml (trẻ em thể tích nhỏ hơn tương ứng). Truyền trong 20 đến 60 phút.

Topotecan
Thuốc độc tế bào. Pha loãng với natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hoàn nguyên 4 mg thuốc với 4 ml nước cất pha tiêm, sau đó mới pha loãng bằng dịch truyền đến nồng độ cuối cùng 0,1 mg/ml. Dịch pha loãng ổn định trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ phòng.

Trastuzumab
Thuốc độc tế bào. Pha loãng với natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hòa tan 440 mg thuốc trong 20 ml nước cất pha tiêm, sau đó pha loãng bằng dịch truyền (không được lắc), không dùng dịch truyền có chứa glucose để pha loãng. Ổn định 24 giờ sau khi pha loãng.

Trimethoprim lactat
Qua ống nhỏ giọt trong glucose 5%, natri clorid 0,9%, Ringer hoặc Ringer lactat.

Urokinase
Truyền liên tục trong natri clorid 0,9%.

Vancomycin hydroclorid
Truyền không liên tục trong glucose 5%, hoặc natri clorid 0,9%. Pha 500 mg với 10 ml nước cất tiêm và pha loãng tới 100 - 200 ml với dịch truyền. Truyền trong ít nhất 60 phút (không nên vượt quá 10 mg/phút khi dùng liều trên 500 mg thuốc). Chỉ truyền liên tục nếu khi không thể tiến hành truyền không liên tục.

Valproat natri
Truyền liên tục hoặc không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Pha với dung môi đi kèm sau đó pha loãng với dịch truyền.

Vasopressin
Truyền không liên tục trong glucose 5%. Pha với nồng độ 20 đơn vị/100 ml, truyền trong 15 phút.

Vecuronium bromid
Truyền liên tục trong glucose 5%, hoặc natri clorid 0,9% hoặc Ringer. Pha với dung môi đi kèm.

Vinblastin
Thuốc độc tế bào.
Pha thuốc với natri clorid 0,9% ngay trước khi sử dụng. Tiêm tĩnh mạch trực tiếp hoặc bơm vào dịch natri clorid 0,9% đang truyền. Thời gian đưa thuốc vào khoảng 1 phút.

Vincristin
Thuốc độc tế bào. Pha loãng với glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. pH của dịch truyền dùng pha loãng thuốc là 3,5 - 5,5. Tiêm tĩnh mạch trực tiếp hoặc bơm vào dịch natri clorid 0,9% hay glucose 5% đang truyền.

Vindesin
Thuốc độc tế bào. Pha loãng với glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hòa tan 5 mg thuốc trong 5 ml nước cất pha tiêm, sau đó pha loãng bằng dịch truyền. Ổn định trong 24 giờ sau khi pha loãng, tránh ánh sáng.

Vinorelbin
Thuốc độc tế bào. Pha loãng với glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Tương kỵ với dung dịch kiềm. Ổn định 24 giờ ở nhiệt độ phòng sau khi loãng, tránh ánh sáng. Đưa thuốc trong vòng 6 - 10 phút.

Vitamin B và C
Truyền không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Thuốc trong ống được hòa trộn, pha loãng và truyền ngay. Truyền trong 10 phút.

Vitamin (hỗn hợp)
Truyền không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Đầu tiên hòa tan trong 5 ml nước cất pha tiêm (hoặc dịch truyền), sau đó pha loãng với dịch truyền. Thể tích 500 - 1 000 ml, truyền trong 2 - 3 giờ.

Zidovudin
Truyền không liên tục trong glucose 5%. Pha loãng tới nồng độ 2 mg/ml hoặc 4 mg/ml và truyền trên 1 giờ.

PHỤ LỤC 3: PHÂN LOẠI THUỐC THEO MÃ GIẢI PHẪU - ĐIỀU TRỊ - HÓA HỌC (ANATOMICAL THERAPEUTIC CHEMICAL CODE) (MÃ ATC)

1. GIỚI THIỆU CHUNG

Từ năm 1981 Tổ chức y tế thế giới đã xây dựng hệ thống phân loại thuốc theo hệ thống Giải phẫu - Điều trị - Hoá học (gọi tắt là hệ thống phân loại theo mã ATC) cho những thuốc đã được Tổ chức Y tế thế giới công nhận và khuyến khích các nước trên thế giới cùng sử dụng.

Trong hệ thống phân loại theo mã ATC, thuốc được phân loại theo các nhóm khác nhau dựa trên các đặc trưng: Bộ phận cơ thể hoặc hệ thống cơ quan trong đó thuốc có tác dụng, đặc tính điều trị của thuốc và nhóm công thức hóa học của thuốc. Mã ATC giúp cho các bác sĩ, dược sĩ trước khi chỉ định hoặc phân phối thuốc hiểu một cách tổng quát tác dụng của thuốc tác động vào hệ thống cơ quan trong cơ thể, tác dụng điều trị và nhóm công thức hóa học của thuốc để định hướng việc sử dụng thuốc trong điều trị cho người bệnh, tăng cường hiệu quả và tránh nhầm lẫn.

Cấu trúc mã ATC

Mã ATC là một mã số đặt cho từng loại thuốc (theo tên chung quốc tế), được cấu tạo bởi 5 nhóm ký hiệu, ví dụ Paracetamol được mã hóa là N02BE01.

1. Nhóm ký hiệu đầu tiên (ký hiệu giải phẫu): Bao gồm các chữ cái tiếng Anh (viết hoa) để chỉ cơ quan trong cơ thể mà thuốc sẽ tác dụng, vì vậy gọi là mã giải phẫu. Có 14 nhóm ký hiệu giải phẫu như sau:

STT	Tên cơ quan giải phẫu	Ký hiệu
1	Đường tiêu hóa và chuyển hóa (Alimentary tract and metabolism)	A
2	Máu và cơ quan tạo máu (Blood and blood-forming organs)	B
3	Hệ tim mạch (Cardiovascular system)	C
4	Thuốc dùng trên da (Dermatologicals)	D
5	Hệ tiết niệu sinh dục và hormon sinh dục (Genito urinary system and sex hormones)	G
6	Các chế phẩm hormon dùng toàn thân ngoại trừ hormon sinh dục và insulin (Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins)	H
7	Thuốc kháng khuẩn dùng toàn thân (Antiinfectives for systemic use)	J
8	Thuốc chống ung thư và tác nhân điều hòa miễn dịch (Antineoplastic and immunomodulating agents)	L
9	Hệ cơ - xương (Musculo-skeletal system)	M
10	Hệ thần kinh (Nervous system)	N
11	Thuốc chống ký sinh trùng (Antiparasitic products, insecticides and repellents)	P
12	Hệ hô hấp (Respiratory system)	R
13	Giác quan (Sensory organs)	S
14	Các thuốc khác (Various)	V

2. Nhóm ký hiệu thứ hai: Là một nhóm hai chữ số, bắt đầu từ số 01 nhằm để chỉ chi tiết hơn về giải phẫu và định hướng một phần về điều trị. Như trong nhóm các thuốc tác động trên hệ thần kinh (N) thì N01 là các thuốc tê, mê, N02 là các thuốc giảm đau, N03 là các thuốc chống động kinh.
3. Nhóm ký hiệu thứ ba: Là một chữ cái bắt đầu từ chữ A, phân nhóm tác dụng điều trị/dược lý của thuốc. Ví dụ: Trong nhóm N01 thì N01A là thuốc gây mê, N01B là thuốc gây tê, N02A là các thuốc nhóm opioid.
4. Nhóm ký hiệu thứ tư: Là một chữ cái bắt đầu từ A, phân nhóm tác dụng điều trị/dược lý/hoá học của thuốc. Ví dụ: Trong N01A là thuốc gây mê, có N01AA là các thuốc gây mê thuộc nhóm ether, N01AB là các thuốc gây mê thuộc nhóm halogen, N01AF là các thuốc gây mê thuộc nhóm barbiturat.
5. Nhóm ký hiệu thứ năm: Là nhóm gồm hai chữ số bắt đầu từ 01, nhằm chỉ tên thuốc cụ thể ứng với công thức hóa học, tác dụng điều trị đối với hệ thống cơ quan cụ thể trong cơ thể. Ví dụ N02BE01 là paracetamol có công thức hóa học thuộc nhóm anilid, có tác dụng điều trị giảm đau, hạ nhiệt.

N02BE01 trong đó:

N là thuốc tác động lên hệ thần kinh.

02 là thuốc thuộc nhóm giảm đau.

B là thuốc thuộc nhóm giảm đau hạ nhiệt, không thuộc nhóm thuốc phiện.

E là thuốc có công thức hóa học thuộc nhóm anilid.

01 là thuốc có tên paracetamol.

Nguyên tắc phân loại

Các dược phẩm được phân loại dựa trên tác dụng điều trị chính của hoạt chất, trên nguyên tắc cơ bản là chỉ có một mã ATC cho mỗi công thức thuốc.

Vì mã ATC được xếp theo tác dụng điều trị và cơ quan thuốc tác động, nên một thuốc có thể có nhiều mã ATC nếu thuốc đó có nhiều chỉ định điều trị khác nhau, hoặc có các nồng độ, các công thức điều chế với những tác dụng điều trị khác nhau rõ. Ví dụ: Prednisolon có mã C (tim mạch), D (ngoài da), R (hệ hô hấp), S (giác quan).

Một thuốc phối hợp với một thuốc khác cũng có mã riêng. Ví dụ: Prednisolon kết hợp với kháng sinh để dùng ngoài da thì cũng có mã khác.

Thuốc được bào chế trong một hỗn hợp nhiều thành phần cũng có mã riêng. Điều đó giúp cho các thầy thuốc có định hướng chi tiết hơn khi sử dụng.

Những thuốc hỗn hợp nhiều thành phần được mã hóa theo tác dụng chủ yếu, nhưng mã thứ năm của thuốc thường xếp từ 50 trở đi.

Hướng dẫn tra cứu

Dưới đây là danh mục các thuốc gốc có trong Dược thư quốc gia Việt Nam lần xuất bản thứ 2 (DTQGVN 2) phân loại theo mã ATC.

2. DANH MỤC THUỐC PHÂN LOẠI THEO MÃ ATC

A ĐƯỜNG TIÊU HÓA VÀ CHUYỂN HÓA

A01 NHA KHOA

A01A **Nha khoa**

A01AB Thuốc chống nhiễm khuẩn và sát trùng để điều trị tại chỗ ở miệng

02 Hydrogen peroxid
03 Clorhexidin
04 Amphotericin
08 Neomycin
09 Miconazol
10 Natamycin
13 Tetracyclin
17 Metronidazol
18 Clotrimazol
22 Doxycyclin
23 Minocyclin

A01AC Các corticosteroid để điều trị tại chỗ ở miệng

01 Triamcinolon
02 Dexamethason
03 Hydrocortison

A01AD Các thuốc khác để điều trị tại chỗ ở miệng

01 Epinephrin (Adrenalin)
05 Acid acetylsalicylic

A02 THUỐC ĐIỀU TRỊ CÁC RỐI LOẠN LIÊN QUAN ĐẾN ACID

A02A **Kháng acid**

A02AA Các hợp chất của magnesi

01 Magnesi carbonat
02 Magnesi oxyd
04 Magnesi hydroxyd
05 Magnesi silicat

A02AB Các hợp chất của nhôm

01 Nhôm hydroxyd
03 Nhôm phosphat

A02B **Thuốc điều trị loét dạ dày - tá tràng và bệnh trào ngược dạ dày - thực quản**

A02BA Đối kháng thụ thể H_2

01 Cimetidin
02 Ranitidin
03 Famotidin
04 Nizatidin

A02BB Các prostaglandin

01 Misoprostol

A02BC Các thuốc ức chế bơm proton

01 Omeprazol
02 Pantoprazol
03 Lansoprazol
04 Rabeprazol
05 Esomeprazol

A02B X Các thuốc khác chống loét dạ dày - tá tràng và bệnh trào ngược dạ dày - thực quản

02 Sucralfat
05 Bismuth subcitrat

A03 THUỐC ĐIỀU TRỊ CÁC RỐI LOẠN CHỨC NĂNG DẠ DÀY - RUỘT

A03A **Thuốc điều trị rối loạn chức năng ruột**

A03AD Papaverin và dẫn chất

01 Papaverin

A03AX Thuốc khác điều trị rối loạn chức năng ruột

08 Alverin citrat

A03B **Benladon và dẫn chất, đơn thuần**

A03BA Alcaloid của benladon, các amin bậc 3

01 Atropin
03 Hyoscyamin

A03BB Các alcaloid bán tổng hợp của Benladon, hợp chất amoni bậc 4

01 Butylscopolamin

A03F **Thuốc thúc đẩy nhu động dạ dày - ruột**

A03FA Thuốc thúc đẩy nhu động dạ dày - ruột

01 Metoclopramid

02 Cisaprid

03 Domperidon

A04 THUỐC CHỐNG NÔN VÀ CHỐNG BUỒN NÔN

A04A **Thuốc chống nôn và chống buồn nôn**

A04AA Các chất đối kháng serotonin ($5HT_3$)

01 Ondansetron

A05 THUỐC ĐIỀU TRỊ MẬT VÀ GAN

A05A **Thuốc điều trị mật**

A05AA Chế phẩm acid mật

01 Acid chenodeoxycholic

A06 THUỐC NHUẬN TRÀNG

A06A **Thuốc nhuận tràng**

A06AA Thuốc làm mềm và làm trơn

01 Parafin lỏng

02 Docusat natri

A06AB Thuốc nhuận tràng tiếp xúc

02 Bisacodyl

08 Natri picosulfat

A06AD Thuốc nhuận tràng thẩm thấu

01 Magnesi carbonat

02 Magnesi oxyd

11 Lactulose

16 Manitol

A06AG Thuốc thụt

02 Bisacodyl

04 Glycerol

07 Sorbitol

A06AX Thuốc nhuận tràng khác

01 Glycerol

A07 THUỐC TRỊ TIÊU CHẢY, VIÊM/NHIỄM ĐƯỜNG RUỘT

A07A **Thuốc chống nhiễm khuẩn đường ruột**

A07AA Các thuốc kháng sinh

01 Neomycin

02 Nystatin

03 Natamycin

04 Streptomycin

05 Polymyxin B

07 Amphotericin

08 Kanamycin

09 Vancomycin

10 Colistin

A07A C Dẫn chất của imidazol

01 Miconazol

A07B **Chất hấp phụ đường ruột**

A07BA Than hoạt

01 Than y học

A07BC Những chất hấp phụ đường ruột khác

04 Atapulgit

A07D **Thuốc ức chế nhu động ruột**

A07DA Thuốc ức chế nhu động ruột

02 Thuốc phiện

03 Loperamid

A07E **Các thuốc chống viêm đường ruột**

A07EA Corticosteroid tác dụng tại chỗ

01 Prednisolon

02 Hydrocortison

04 Betamethason

05 Tixocortol pivalat

06 Budesonid

07 Beclometason

A07EC Acid aminosalicylic và các chất tương tự

01 Sulfasalazin

02 Mesalazin

A07F **Vi sinh vật chống ỉa chảy**

A07FA Vi sinh vật chống ỉa chảy

01 Lactobacillus acidophylus

A10 THUỐC CHỐNG ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

A10A **Insulin và các chất tương tự**

A10AB Insulin và các chất tương tự dùng đường tiêm, tác dụng nhanh

01 Insulin (người)

02 Insulin (bò)

03 Insulin (lợn)

04 Insulin lispro

A10AC Insulin và các chất tương tự dùng đường tiêm, tác dụng trung bình

01 Insulin (người)

02 Insulin (bò)

03 Insulin (lợn)

04 Insulin lispro

A10AD Insulin và các chất tương tự dùng đường tiêm, tác dụng trung bình kết hợp với tác dụng nhanh

01 Insulin (người)

02 Insulin (bò)

03 Insulin (lợn)

04 Insulin lispro

A10AE Insulin và các chất tương tự dùng đường tiêm, tác dụng kéo dài

01 Insulin (người)

02 Insulin (bò)

03 Insulin (lợn)

A10AF Insulin và các chất tương tự dùng đường hít

01 Insulin (người)

A10B **Thuốc giảm glucose huyết, trừ insulin**

A10BA Các biguanid

02 Metformin

A10BB Các sulfonamid, dẫn chất của urê

01 Glibenclamid

02 Clorpropamid

03 Tolbutamid
07 Glipizid
09 Gliclazid
12 Glimepirid

A10BF Chất ức chế alpha glucosidase
01 Acarbose

A10BG Các thiazolidinedion
02 Rosiglitazon

A10BH Các chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4)
01 Sitagliptin
03 Saxagliptin

A10BX Các thuốc giảm glucose huyết khác, trừ insulin
02 Repaglinid

A11 VITAMIN

A11C **Vitamin A và D, các dạng kết hợp vitamin A và D**

A11CA Vitamin A, đơn thuần
01 Retinol (vitamin A)

A11CC Vitamin D và các chất tương tự
01 Ergocalciferol
05 Colecalciferol
06 Calcifediol

A11D **Vitamin B_1 đơn thuần và dạng kết hợp với vitamin B_6 và B_{12}**

A11DA Vitamin B_1 đơn thuần
01 Thiamin (vitamin B_1)

A11G **Acid ascorbic (vitamin C), bao gồm cả dạng kết hợp**

A11GA Acid ascorbic (vitamin C) đơn thuần
01 Acid ascorbic (vitamin C)

A11H **Các vitamin đơn thuần khác**

A11HA Các vitamin đơn thuần khác
01 Nicotinamid (vitamin PP)
02 Pyridoxin (vitamin B_6)
03 Tocopherol (vitamin E)
04 Riboflavin (vitamin B_2)
05 Biotin
30 Dexpanthenol
31 Calci pantothenat

A12 THUỐC BỔ SUNG KHOÁNG CHẤT

A12A **Calci**

A12AA Calci
03 Calci gluconat
05 Calci lactat
07 Calci clorid

A12B **Kali**

A12BA Kali
01 Kali clorid

A12C **Thuốc bổ sung khoáng chất khác**

A12CA Natri
01 Natri clorid

B MÁU VÀ CƠ QUAN TẠO MÁU

B01 THUỐC CHỐNG HUYẾT KHỐI

B01A **Thuốc chống huyết khối**

B01AA Các chất đối kháng vitamin K
03 Warfarin
07 Acenocoumarol

B01AB Nhóm heparin
01 Heparin
04 Dalteparin
05 Enoxaparin natri
06 Nadroparin calci

B01AC Chất chống kết tập tiểu cầu trừ heparin
04 Clopidogrel
05 Ticlopidin
06 Acid acetylsalicylic
07 Dipyridamol
23 Cilostazol

B01AD Các enzym
01 Streptokinase
02 Alteplase
04 Urokinase

B02 THUỐC CẦM MÁU

B02A **Thuốc chống tiêu fibrin**

B02AA Các amino acid
01 Acid aminocaproic
02 Acid tranexamic

B02B **Vitamin K và các chất cầm máu khác**

B02BA Vitamin K
01 Phytomenadion

B02BC Các thuốc cầm máu tại chỗ
09 Epinephrin (Adrenalin)

B02BX Các thuốc cầm máu toàn thân khác
01 Etamsylat

B03 THUỐC CHỐNG THIẾU MÁU

B03A **Chế phẩm chứa sắt**

B03AA Sắt (II), các chế phẩm uống
07 Sắt (II) sulfat

B03AD Sắt kết hợp với acid folic
03 Sắt (II) sulfat

B03B **Vitamin B_{12} và acid folic**

B03BA Vitamin B_{12} (cyanocobalamin và các dẫn chất)
01 Cyanocobalamin
03 Hydroxocobalamin

B03BB Acid folic và các dẫn chất
01 Acid folic

B03X **Các thuốc chống thiếu máu khác**

B03XA Các thuốc chống thiếu máu khác
01 Erythropoietin

B05 CÁC CHẤT THAY THẾ MÁU VÀ DỊCH TRUYỀN

B05A **Máu và các sản phẩm liên quan**

B05AA Các chất thay thế máu và các thành phần protein huyết tương
01 Albumin
05 Dextran
06 Polygelin

B05B **Dịch truyền tĩnh mạch**
B05BC Các dung dịch lợi tiểu thẩm thấu
01 Manitol
02 Urê (Carbamid)
B05C **Các dung dịch tưới rửa**
B05CA Chống nhiễm khuẩn
02 Clorhexidin
09 Neomycin
B05CB Dung dịch muối
01 Natri clorid
04 Natri bicarbonat
B05CX Các dung dịch tưới rửa khác
01 Glucose
02 Sorbitol
03 Glycin
04 Manitol
B05X **Dịch truyền tĩnh mạch bổ sung**
B05X A Dịch truyền bổ sung chất điện giải
01 Kali clorid
02 Natri bicarbonat
03 Natri clorid
07 Calci clorid
B06 THUỐC KHÁC VỀ HUYẾT HỌC
B06A **Thuốc khác về huyết học**
B06AA Các enzym
03 Hyaluronidase
04 Chymotrypsin
C HỆ TIM MẠCH
C01 THUỐC ĐIỀU TRỊ TIM
C01A **Các glycosid tim**
C01AA Các digitalis glycosid
04 Digitoxin
05 Digoxin
C01B **Thuốc chống loạn nhịp nhóm I và III**
C01BA Chống loạn nhịp nhóm Ia
02 Procainamid
03 Disopyramid
C01BB Chống loạn nhịp nhóm Ib
01 Lidocain
02 Mexiletin
C01BC Chống loạn nhịp nhóm Ic
03 Propafenon
04 Flecainid
C01BD Thuốc chống loạn nhịp nhóm III
01 Amiodaron
C01C **Thuốc kích thích tim, trừ các glycosid tim**
C01CA Các chất adrenergic và dopaminergic
02 Isoprenalin
03 Norepinephrin
04 Dopamin
06 Phenylephrin hydroclorid
07 Dobutamin
24 Epinephrin (Adrenalin)
C01CE Các chất ức chế phosphodiesterase
02 Milrinon
C01D **Các chất giãn mạch dùng trong bệnh tim**
C01DA Các nitrat hữu cơ
02 Glyceryl trinitrat
08 Isosorbid dinitrat
C01DX Các chất giãn mạch khác dùng trong bệnh tim
16 Nicorandil
C01E **Các thuốc tim mạch khác**
C01EB Các thuốc tim mạch khác
03 Indometacin
10 Adenosin
15 Trimetazidin
16 Ibuprofen
C02 THUỐC CHỐNG TĂNG HUYẾT ÁP
C02A **Thuốc kháng adrenergic tác dụng trung ương**
C02AA Alcaloid của Dừa cạn
02 Reserpin
C02AB Methyldopa
01 Methyldopa (tả tuyền)
02 Methyldopa (racemic)
C02AC Các chất chủ vận thụ thể imidazolin
01 Clonidin
C02C **Thuốc kháng adrenergic, tác dụng ngoại vi**
C02CA Thuốc đối kháng thụ thể alpha-adrenergic
01 Prazosin
04 Doxazosin
C02CC Dẫn chất guanidin
02 Guanethidin
C02D **Các chất tác dụng trên cơ trơn tiểu động mạch**
C02DB Dẫn chất Hydrazinophthalazin
02 Hydralazin
C02DD Dẫn chất nitroferricyanid
01 Natri nitroprusiat
C03 THUỐC LỢI TIỂU
C03A **Thuốc lợi tiểu yếu, các thiazid**
C03AA Các thiazid, đơn thuần
03 Hydroclorothiazid
04 Clorothiazid
C03B **Thuốc lợi tiểu yếu, ngoài thiazid**
C03BA Các sulfonamid, đơn thuần
04 Clortalidon
11 Indapamid
C03C **Thuốc lợi tiểu mạnh**
C03CA Các sulfonamid, đơn thuần
01 Furosemid
C03CC Dẫn chất của acid aryloxyacetic
01 Acid ethacrynic (acid etacrynic)
C03D **Thuốc lợi tiểu giữ kali**
C03DA Thuốc đối kháng aldosteron
01 Spironolacton

C03DB Các thuốc lợi tiểu khác giữ kali
01 Amilorid
02 Triamteren
C04 THUỐC GIÃN MẠCH NGOẠI BIÊN
C04A **Thuốc giãn mạch ngoại biên**
C04AB Dẫn chất imidazolin
01 Phentolamin
02 Tolazolin hydroclorid
C04AD Dẫn chất purin
03 Pentoxifylin
C05 THUỐC BẢO VỆ THÀNH MẠCH
C05A **Thuốc điều trị trĩ và nứt hậu môn dùng tại chỗ**
C05AA Corticosteroid
01 Hydrocortison
04 Prednisolon
05 Betamethason
06 Fluorometholon
09 Dexamethason
10 Fluocinolon acetonid
C05AD Thuốc gây tê
01 Lidocain
02 tetracain
05 Procain
C05AX Các thuốc khác điều trị trĩ và nứt hậu môn dùng tại chỗ
04 Kẽm oxyd
C05B **Thuốc chống giãn tĩnh mạch**
C05BA Các heparin hoặc các heparinoid dùng tại chỗ
03 Heparin
C07 THUỐC CHẸN BETA
C07A **Thuốc chẹn beta**
C07AA Thuốc chẹn beta, không chọn lọc
05 Propranolol
06 Timolol
07 Sotalol
12 Nadolol
C07AB Thuốc chẹn beta, có chọn lọc
02 Metoprolol
03 Atenolol
05 Betaxolol
07 Bisoprolol
09 Esmolol
C07AG Thuốc chẹn alpha và beta
01 Labetalol
02 Carvedilol
C08 THUỐC CHẸN CALCI
C08C **Thuốc chẹn calci chọn lọc có tác dụng chính trên mạch**
C08CA Dẫn chất dihydropyridin
01 Amlodipin
02 Felodipin
03 Isradipin
04 Nicardipin
05 Nifedipin
06 Nimodipin
13 Lercanidipin
C08D **Thuốc chẹn calci chọn lọc có tác dụng trực tiếp lên tim**
C08DA Dẫn chất phenylalkylamin
01 Verapamil
C08DB Dẫn chất benzothiazepin
01 Diltiazem
C09 THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ RENIN - ANGIOTENSIN
C09A **Thuốc ức chế ACE, đơn thuần**
C09AA Các thuốc ức chế ACE, đơn thuần
01 Captopril
02 Enalapril
03 Lisinopril
04 Perindopril
05 Ramipril
06 Quinapril
07 Benazepril
16 Imidapril
C09C **Các chất đối kháng angiotensin II, đơn thuần**
C09CA Các chất đối kháng angiotensin II, đơn thuần
01 Losartan
03 Valsartan
04 Irbesartan
06 Candesartan cilexetil
07 Telmisartan
C10 THUỐC ĐIỀU CHỈNH LIPID
C10A **Thuốc điều chỉnh lipid, đơn thuần**
C10AA Thuốc ức chế HMG CoA reductase
01 Simvastatin
02 Lovastatin
03 Pravastatin
05 Atorvastatin
C10AB Các fibrat
01 Clofibrat
02 Bezafibrat
04 Gemfibrozil
05 Fenofibrat
08 Ciprofibrat
D DA LIỄU
D01 THUỐC KHÁNG NẤM DÙNG NGOÀI DA
D01A **Thuốc kháng nấm dùng tại chỗ**
D01AA Các kháng sinh
01 Nystatin
02 Natamycin
08 Griseofulvin
D01AC Các dẫn chất imidazol và triazol
01 Clotrimazol
02 Miconazol
03 Econazol

07 Tioconazol
08 Ketoconazol
15 Fluconazol

D01AE Các thuốc kháng nấm khác dùng tại chỗ
02 Tím gentian
12 Acid salicylic
13 Selen sulfid
15 Terbinafin hydroclorid
21 Flucytosin

D01B **Thuốc kháng nấm dùng toàn thân**

D01BA Các thuốc kháng nấm dùng tại chỗ
01 Griseofulvin
02 Terbinafin hydroclorid

D02 THUỐC LÀM TRƠN VÀ THUỐC BẢO VỆ DA

D02B **Thuốc bảo vệ chống tia tử ngoại**

D02BA Thuốc bảo vệ chống tia tử ngoại dùng tại chỗ
01 Acid para-aminobenzoic

D03 THUỐC ĐIỀU TRỊ VẾT THƯƠNG VÀ LOÉT DA

D03A **Thuốc làm sẹo**

D03AX Những thuốc làm sẹo khác
03 Dexpanthenol
04 Calci pantothenat

D04 THUỐC CHỐNG NGỨA, BAO GỒM KHÁNG HISTAMIN, GÂY TÊ ...

D04A **Thuốc chống ngứa, bao gồm kháng histamin, gây tê...**

D04AA Kháng histamin dùng tại chỗ
10 Promethazin
32 Diphenhydramin

D04AB Các thuốc gây tê dùng tại chỗ
01 Lidocain
06 Tetracain

D05 *THUỐC TRỊ VẢY NẾN*

D05A **Thuốc trị vảy nến dùng tại chỗ**

D05AC Dẫn chất antracen
01 Dithranol

D05AD Các proralen dùng tại chỗ
02 Methoxsalen

D05AX Thuốc trị vảy nến khác dùng tại chỗ
02 Calcipotriol

D05B **Thuốc trị vảy nến dùng toàn thân**

D05BA Các proralen dùng toàn thân
02 Methoxsalen

D05BB Các retinoid điều trị vảy nến
01 Etretinat
02 Acitretin

D06 THUỐC KHÁNG SINH VÀ HÓA TRỊ LIỆU DÙNG TRONG KHOA DA LIỄU

D06A **Thuốc kháng sinh dùng tại chỗ**

D06AA Tetracyclin và dẫn chất
03 Oxytetracyclin
04 Tetracyclin

D06AX Kháng sinh khác dùng tại chỗ
01 Acid fusidic
02 Cloramphenicol
04 Neomycin
05 Bacitracin
07 Gentamicin
09 Mupirocin
12 Amikacin

D06B **Hoá trị liệu dùng tại chỗ**

D06BA Các sulfonamid
01 Bạc sulfadiazin

D06BB Các thuốc kháng virus
01 Idoxuridin
03 Aciclovir
04 Podophyllotoxin (Nhựa podophylum)

D06BX Các hóa trị liệu khác
01 Metronidazol

D07 CÁC CORTICOSTEROID DÙNG TRONG DA LIỄU

D07A **Các corticosteroid, đơn thuần**

D07AA Các corticosteroid hoạt tính yếu (nhóm I)
01 Methylprednisolon
02 Hydrocortison
03 Prednisolon

D07AB Các corticosteroid hoạt tính trung bình (nhóm II)
09 Triamcinolon
19 Dexamethason

D07AC Các corticosteroid hoạt tính mạnh (nhóm III)
01 Betamethason
04 Fluocinolon acetonid
09 Budesonid
13 Mometason
15 Beclometason
17 Fluticason

D07AD Các corticosteroid hoạt tính rất mạnh (nhóm IV)
01 Clobetasol propionat

D07X **Corticosteroid, các dạng kết hợp khác**

D07XA Các corticosteroid hoạt tính yếu, những dạng kết hợp khác
01 Hydrocortison
02 Prednisolon

D07XB Các corticosteroid hoạt tính trung bình, những dạng kết hợp khác
02 Triamcinolon
04 Fluorometholon
05 Dexamethason

D07XC Các corticosteroid hoạt tính mạnh, những dạng kết hợp khác
01 Betamethason
03 Mometason

D08 THUỐC SÁT KHUẨN VÀ TẨY UẾ

D08A **Thuốc sát khuẩn và thuốc tẩy uế**

D08AC Các biguanid và các amidin
02 Clorhexidin

D08AG Các chế phẩm chứa iod
02 Povidon - iod
D08AH Các dẫn chất quinolin
30 Clioquinol
D08AX Các chất sát khuẩn và tẩy uế khác
01 Hydrogen peroxyd
D09 BĂNG THUỐC
D09A **Băng thuốc**
D09AA Băng thuốc có chứa chất sát khuẩn
02 Acid fusidic
09 Povidon-iod
10 Clioquinol
12 Clorhexidin
D10 THUỐC CHỮA TRỨNG CÁ
D10A **Thuốc chữa trứng cá dùng tại chỗ**
D10AA Các corticosteroid dùng kết hợp để chữa trứng cá
01 Fluorometholon
02 Methylprednisolon
03 Dexamethason
D10AD Các retinoid dùng tại chỗ để chữa trứng cá
01 Tretinoin
02 Retinol
D10AE Các peroxyd
01 Benzoyl peroxyd
D10AF Thuốc chống nhiễm khuẩn chữa trứng cá
01 Clindamycin
02 Erythromycin
03 Cloramphenicol
D10AX Thuốc chữa trứng cá khác dùng tại chỗ
05 Dapson
D11 CÁC THUỐC KHÁC DÙNG TRONG DA LIỄU
D11A **Các thuốc khác dùng trong da liễu**
D11AC Nước gội đầu có thuốc
06 Povidon - iod
D11AH Các thuốc dùng trong viêm da dị ứng, trừ corticosteroid
01 Tacrolimus
03 Cromolyn
D11AX Các thuốc da liễu khác
03 Calci gluconat
G HỆ SINH DỤC TIẾT NIỆU VÀ CÁC HORMON SINH DỤC
G01 THUỐC SÁT KHUẨN VÀ CHỐNG NHIỄM KHUẨN PHỤ KHOA
G01A **Thuốc sát khuẩn và chống nhiễm khuẩn phụ khoa không kết hợp corticosteroid**
G01AA Các kháng sinh
01 Nystatin
02 Natamycin
03 Amphotericin
05 Cloramphenicol
07 Oxytetracyclin
10 Clindamycin
G01AC Các dẫn chất quinolin
02 Clioquinol
G01AF Các dẫn chất imidazol
01 Metronidazol
02 Clotrimazol
04 Miconazol
05 Econazol
06 Ornidazol
08 Tioconazol
11 Ketoconazol
G01AX Các thuốc chống nhiễm khuẩn và sát khuẩn khác
09 Tím gentian
11 Povidon - iod
G01AD Các acid hữu cơ
03 Acid ascorbic
G02 CÁC THUỐC PHỤ KHOA KHÁC
G02A **Các thuốc trợ đẻ**
G02AB Các alcaloid nấm cựa gà
03 Ergometrin (ergonovin)
G02C **Các thuốc phụ khoa khác**
G02CA Thuốc giống thần kinh giao cảm, thuốc ức chế chuyển dạ
03 Fenoterol
G02CB Thuốc ức chế prolactin
01 Bromocriptin
G02CC Các thuốc chống viêm dùng đường âm đạo
01 Ibuprofen
02 Naproxen
G03 HORMON SINH DỤC VÀ CÁC CHẤT ĐIỀU CHỈNH HỆ SINH DỤC
G03A **Thuốc tránh thai hormon dùng toàn thân**
G03AC Các progestogen
01 Norethisteron
03 Levonorgestrel
05 Megestrol
06 Medroxyprogesteron
G03AD Thuốc tránh thai khẩn cấp
01 Levonorgestrel
G03B **Các androgen**
G03BA Dẫn chất 3-oxoandrosten (4)
03 Testosteron
G03C **Các estrogen**
G03CA Các estrogen tự nhiên và bán tổng hợp, đơn thuần
01 Ethinylestradiol
03 Estradiol
04 Estriol
07 Estron
57 Estrogen liên hợp
G03CC Các estrogen, dạng kết hợp với các thuốc khác
04 Estron
06 Estriol
G03D **Các progestogen**
G03DA Dẫn chất Pregnen (4)
02 Medroxyprogesteron

04 Progesteron

G03DB Dẫn chất pregnadien

02 Megestrol

G03DC Dẫn chất estren

02 Norethisteron

G03EK Androgen và các hormon sinh dục nữ kết hợp với các thuốc khác

01 Methyl testosteron

G03G **Gonadotropin và các chất kích thích phóng noãn khác**

G03GA Các gonadotropin

01 Chorionic gonadotropin
02 Human menopausal gonadotropin
03 Serum gonadotropin
04 Urofollitropin
05 Follitropin alfa
06 Follitropin beta

G03GB Thuốc tổng hợp kích thích phóng noãn

02 Clomifen

G03X **Các hormon sinh dục và chất điều chỉnh hệ sinh dục khác**

G03XA Các kháng gonadotropin và các chất tương tự

01 Danazol

G04 THUỐC ĐƯỜNG TIẾT NIỆU

G04B **Các thuốc đường tiết niệu khác bao gồm cả các thuốc chống co thắt**

G04BA Thuốc acid hóa

03 Calci clorid

G04BD Các thuốc chống co thắt đường niệu

02 Flavoxat
04 Oxybutynin hydroclorid

G04BE Thuốc trị loạn chức năng cương

02 Papaverin
03 Sildenafil

G04BX Các thuốc đường tiết niệu khác

01 Magnesi hydroxyd

G04C **Thuốc trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt**

G04CA Thuốc đối kháng alpha-adrenoreceptor

01 Alfuzosin hydroclorid
03 Terazosin

H CÁC HORMON DÙNG TOÀN THÂN, TRỪ HORMON SINH DỤC VÀ INSULIN

H01 HORMON TUYẾN YÊN VÀ VÙNG DƯỚI ĐỒI VÀ CÁC CHẤT TƯƠNG TỰ

H01A **Hormon thùy trước tuyến yên và các chất tương tự**

H01AA ACTH

02 Tetracosactid

H01B **Hormon thùy sau tuyến yên**

H01BA Vasopressin và chất tương tự

01 Vasopressin
02 Desmopressin

H01BB Oxytocin và chất tương tự

02 Oxytocin

H01C **Hormon dưới đồi**

H01CA Hormon giải phóng gonadotropin

01 Gonadorelin

H01CB Hormon chống tăng trưởng

02 Octreotid

H02 CÁC CORTICOSTEROID DÙNG TOÀN THÂN

H02A **Các corticosteroid dùng toàn thân, đơn thuần**

H02AA Các mineralocorticoid

02 Fludrocortison

H02AB Các glucocorticoid

01 Betamethason
02 Dexamethason
04 Methylprednisolon
06 Prednisolon
07 Prednison
08 Triamcinolon
09 Hydrocortison

H03 THUỐC ĐIỀU TRỊ TUYẾN GIÁP

H03A **Thuốc điều trị tuyến giáp**

H03AA Hormon tuyến giáp

01 Levothyroxin natri
02 Liothyronin natri

H03B **Thuốc kháng giáp**

H03BA Thiouracil

02 Propylthiouracil
03 Benzylthiouracil

H03BB Các dẫn chất imidazol có lưu huỳnh

01 Carbimazol
02 Thiamazol

H04 HORMON TUYẾN TỤY

H04A **Hormon phân giải glycogen**

H04AA Hormon phân giải glycogen

01 Glucagon

H05 HẰNG ĐỊNH NỘI MÔI CALCI

H05B **Thuốc kháng hormon cận giáp**

H05BA Các chế phẩm calcitonin

01 Calcitonin cá hồi (tổng hợp)
02 Calcitonin lợn (tự nhiên)
03 Calcitonin người (tổng hợp)

J THUỐC KHÁNG KHUẨN DÙNG TOÀN THÂN

J01 THUỐC KHÁNG KHUẨN DÙNG TOÀN THÂN

J01A **Các tetracyclin**

J01AA Các tetracyclin

02 Doxycyclin
06 Oxytetracyclin
07 Tetracyclin
08 Minocyclin

J01B **Các amphenicol**

J01BA Các amphenicol

01 Cloramphenicol

J01C **Thuốc kháng khuẩn nhóm beta-lactam, các penicilin**

J01CA Các penicilin phổ rộng
- 01 Ampicilin
- 04 Amoxicilin
- 12 Piperacilin
- 13 Ticarcilin
- 51 Ampicilin và sulbactam

J01CE Các penicilin nhạy cảm beta-lactamase
- 01 Benzylpenicilin
- 02 Phenoxymethylpenicilin
- 08 Benzathin benzylpenicilin
- 09 Procain penicilin
- 10 Benzathin phenoxymethylpenicilin

J01CF Các penicilin kháng beta-lactamase
- 02 Cloxacilin
- 04 Oxacilin
- 05 Flucloxacilin

J01CR Dạng kết hợp của penicilin, bao gồm thuốc ức chế beta-lactamase
- 01 Ampicilin và sulbactam
- 02 Amoxicilin và clavulanat

J01D **Thuốc kháng khuẩn beta-lactam khác**

J01DB Các cephalosporin thế hệ 1
- 01 Cefalexin
- 03 Cefalotin
- 04 Cefazolin
- 05 Cefadroxil
- 08 Cefapirin
- 09 Cefradin

J01DC Các cephalosporin thế hệ 2
- 02 Cefuroxim
- 03 Cefamandol
- 04 Cefaclor
- 07 Cefotiam

J01DD Các cephalosporin thế hệ 3
- 01 Cefotaxim
- 02 Ceftazidim
- 04 Ceftriaxon
- 08 Cefixim
- 12 Cefoperazon
- 13 Cefpodoxim
- 16 Cefditoren

J01DE Các cephalosporin thế hệ 4
- 01 Cefepim
- 02 Cefpirom

J01DF Các monobactam
- 01 Aztreonam

J01DH Các carbapenem
- 02 Meropenem
- 03 Ertapenem
- 04 Doripenem
- 51 Imipenem và thuốc ức chế enzym

J01E **Các sulfonamid và trimethoprim**

J01EA Trimethoprim và dẫn chất
- 01 Trimethoprim

J01EE Kết hợp các sulfonamid và trimethoprim, bao gồm cả các dẫn chất
- 01 Co-trimoxazol

J01F **Các macrolid, lincosamid và streptogramin**

J01FA Các macrolid
- 01 Erythromycin
- 02 Spiramycin
- 06 Roxithromycin
- 09 Clarithromycin
- 10 Azithromycin

J01FF Các lincosamid
- 01 Clindamycin
- 02 Lincomycin

J01FG Streptogramin
- 01 Pristinamycin

J01G **Thuốc kháng khuẩn nhóm aminoglycosid**

J01GA Các streptomycin
- 01 Streptomycin

J01GB Các aminoglycosid khác
- 01 Tobramycin
- 03 Gentamicin
- 04 Kanamycin
- 05 Neomycin
- 06 Amikacin
- 07 Netilmicin

J01M **Thuốc kháng khuẩn nhóm quinolon**

J01MA Các fluoroquinolon
- 01 Ofloxacin
- 02 Ciprofloxacin
- 03 Pefloxacin
- 06 Norfloxacin
- 12 Levofloxacin
- 14 Moxifloxacin hydroclorid
- 15 Gemifloxacin
- 16 Gatifloxacin

J01MB Các quinolon khác
- 02 Acid nalidixic

J01X **Các thuốc kháng khuẩn khác**

J01XA Thuốc kháng khuẩn nhóm glycopeptid
- 01 Vancomycin
- 02 Teicoplanin

J01XB Các polymyxin
- 01 Colistin
- 02 Polymyxin B

J01XC Thuốc kháng khuẩn steroid
- 01 Acid fusidic

J01XD Dẫn chất imidazol
- 01 Metronidazol
- 02 Tinidazol

03 Ornidazol

J01XE Dẫn chất nitrofuran

01 Nitrofurantoin

J01XX Các thuốc kháng khuẩn khác

01 Fosfomycin

04 Spectinomycin

J02 THUỐC KHÁNG NẤM DÙNG TOÀN THÂN

J02A **Thuốc kháng nấm dùng toàn thân**

J02AA Kháng sinh

01 Amphotericin B

J02AB Dẫn chất imidazol

01 Miconazol

02 Ketoconazol

J02AC Dẫn chất triazol

01 Fluconazol

02 Itraconazol

03 Voriconazol

J02AX Chất kháng nấm khác dùng toàn thân

01 Flucytosin

J04 THUỐC CHỐNG MYCOBACTERIA

J04A **Các thuốc điều trị lao**

J04AB Các kháng sinh

01 Cycloserin

02 Rifampicin

30 Capreomycin

J04AC Các hydrazid

01 Isoniazid

J04AD Dẫn chất thiocarbamid

03 Ethionamid

J04AK Các thuốc khác điều trị lao

01 Pyrazinamid

02 Ethambutol

J04B **Các thuốc điều trị phong**

J04BA Thuốc điều trị phong

01 Clofazimin

02 Dapson

J05 THUỐC CHỐNG VIRUS DÙNG TOÀN THÂN

J05A **Thuốc chống virus trực tiếp**

J05AB Nucleosid và nucleotid trừ các chất ức chế phiên mã ngược

01 Aciclovir

02 Idoxuridin

04 Ribavirin

06 Ganciclovir

09 Famciclovir

12 Cidofovir

J05AD Dẫn chất acid phosphonic

01 Foscarnet

J05AE Chất ức chế protease

01 Saquinavir

02 Indinavir

04 Nelfinavir

J05AF Các chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleosid và nucleotid

01 Zidovudin

02 Didanosin

04 Stavudin

05 Lamivudin

06 Abacarvir

07 Tenofovir

10 Entecavir

J05AG Các chất ức chế phiên mã ngược không nucleosid

01 Nevirapin

03 Efavirenz

J05AH Chất ức chế neuraminidase

02 Oseltamivir

J05AR Thuốc chống virus điều trị HIV, dạng kết hợp

10 Lopinavir và ritonavir

J06 HUYẾT THANH MIỄN DỊCH VÀ GLOBULIN MIỄN DỊCH

J06A **Huyết thanh miễn dịch**

J06AA Huyết thanh miễn dịch

01 Kháng độc tố bạch hầu

02 Huyết thanh chống uốn ván

03 Huyết thanh kháng nọc rắn

06 Huyết thanh kháng dại

J06B **Globulin miễn dịch**

J06BA Globulin miễn dịch của người

01 Globulin miễn dịch tiêm bắp

02 Globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch

J06BB Các globulin miễn dịch đặc hiệu

02 Globulin miễn dịch chống uốn ván

04 Globulin miễn dịch kháng viêm gan B

05 Globulin miễn dịch kháng dại

16 Palivizumab

J07 CÁC VẮC XIN

J07A **Vắc xin vi khuẩn**

J07AE Vắc xin tả

01 Vắc xin tả

J07AF Vắc xin bạch hầu

01 Vắc xin bạch hầu hấp phụ

J07AG Vắc xin Hemophilus influenzae B

01 Vắc xin *Haemophilus influenzae* B cộng hợp

J07AH Vắc xin não mô cầu

04 Vắc xin não mô cầu

J07AM Vắc xin uốn ván

01 Giải độc tố uốn ván hấp phụ

J07AN Vắc xin lao

01 Vắc xin BCG

J07AP Vắc xin thương hàn

01 Vắc xin thương hàn, uống, sống giảm độc lực

02 Vắc xin thương hàn, bất hoạt, toàn bộ tế bào

03 Vắc xin thương hàn, kháng nguyên polysacarid tinh chế

J07B **Vắc xin virus**

J07BA Các vắc xin viêm não

02 Vắc xin viêm não Nhật Bản (bất hoạt)

J07BC Vắc xin viêm gan

01 Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp

J07BD Vắc xin sởi

01 Vắc xin sởi (sống, giảm độc lực)

52 Vắc xin sởi - quai bị - rubella (sống, giảm độc lực)

J07BF Vắc xin bại liệt

01 Vắc xin bại liệt uống, 1 hóa trị, sống giảm độc lực

02 Vắc xin bại liệt uống, 3 hóa trị, sống giảm độc lực

03 Vắc xin bại liệt, 3 hóa trị, bất hoạt, toàn bộ virus

04 Vắc xin bại liệt uống, 2 hóa trị, sống giảm độc lực

J07BG Vắc xin dại

01 Vắc xin dại

J07BJ Vắc xin rubella

01 Vắc xin rubella (sống, giảm độc lực)

J07BL Vắc xin sốt vàng

01 Vắc xin sốt vàng

L CHỐNG UNG THƯ VÀ TÁC NHÂN ĐIỀU HÒA MIỄN DỊCH

L01 CHẤT CHỐNG UNG THƯ

L01A **Chất alkyl hóa**

L01AA Các chất tương tự mù tạc nitrogen

01 Cyclophosphamid

02 Clorambucil

03 Melphalan

05 Clormethin hydroclorid

06 Ifosfamid

L01AB Các alkyl sulfonat

01 Busulfan

L01AD Các nitrosourea

02 Lomustin

L01AX Các chất alkyl hóa khác

03 Temozolomid

04 Dacarbazin

L01B **Các chất chống chuyển hóa**

L01BA Các chất tương tự acid folic

01 Methotrexat

L01BB Các chất tương tự purin

02 Mercaptopurin

05 Fludarabin

L01BC Các chất tương tự pyrimidin

01 Cytarabin

02 Fluorouracil

Gemcitabin

06 Capecitabin

L01C **Các alcaloid thực vật và các sản phẩm tự nhiên khác**

L01CA Alcaloid dừa cạn và các chất tương tự

01 Vinblastin

02 Vincristin

04 Vinorelbin

L01CB Dẫn chất podophylotoxin

01 Etoposid

02 Teniposid

L01CD Các taxan

01 Paclitaxel

02 Docetaxel

L01D **Các kháng sinh độc tế bào và các chất liên quan**

L01DA Các actinomycin

01 Dactinomycin

L01DB Các anthracyclin và chất liên quan

01 Doxorubicin

02 Daunorubicin

06 Idarubicin

07 Mitoxantron

L01DC Các kháng sinh độc tế bào khác

01 Bleomycin

03 Mitomycin

L01X **Các chất chống ung thư khác**

L01XA Hợp chất platin

01 Cisplatin

02 Carboplatin

03 Oxaliplatin

L01XB Các methylhydrazin

01 Procarbazin

L01XC Các kháng thể đơn dòng

02 Rituximab

03 Trastuzumab

L01XE Các chất ức chế protein kinase

01 Imatinib

03 Erlotinib

L01XX Các chất chống ung thư khác

02 Asparaginase

05 Hydroxycarbamid

11 Estramustin

14 Tretinoin

19 Irinotecan

27 Arsenic trioxyd

L02 LIỆU PHÁP HORMON

L02A **Hormon và các chất liên quan**

L02AA Các estrogen

03 Ethinylestradiol

L02AB Các progestogen

01 Megestrol

02 Medroxyprogesteron

L02AE Các thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin

01 Buserelin

02 Leuprorelin

03 Goserelin

04 Triptorelin

05 Histrelin

L02B **Các thuốc đối kháng hormon và chất liên quan**
L02BA Các kháng estrogen
01 Tamoxifen
L02BB Các kháng androgen
01 Flutamid
L02BG Các chất ức chế enzym
03 Anastrozol
04 Letrozol
06 Exemestan
L03 CÁC CHẤT KÍCH THÍCH MIỄN DỊCH
L03A **Các chất kích thích miễn dịch**
L03AA Các yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt
02 Filgrastim
03 Molgramostin
L03AB Các interferon
01 Interferon alfa tự nhiên
04 Interferon alfa - 2a
05 Interferon alfa - 2b
06 Interferon alfa - n1
07 Interferon beta - 1a
08 Interferon beta - 1b
L03AC Các interleukin
01 Aldesleukin
L03AX Các chất kích thích miễn dịch khác
03 Vắc xin BCG
L04 TÁC NHÂN ỨC CHẾ MIỄN DỊCH
L04A **Thuốc ức chế miễn dịch**
L04AD Các thuốc ức chế calcineurin
01 Ciclosporin
02 Tacrolimus
L04AX Thuốc ức chế miễn dịch khác
01 Azathioprin
02 Thalidomid
M **HỆ CƠ - XƯƠNG**
M01 THUỐC CHỐNG VIÊM VÀ CHỐNG THẤP KHỚP
M01A **Thuốc chống viêm và chống thấp khớp, không steroid**
M01AB Các dẫn chất acid acetic và các chất liên quan
01 Indometacin
05 Diclofenac
15 Ketorolac
M01AC Các oxicam
01 Piroxicam
02 Tenoxicam
06 Meloxicam
M01AE Các dẫn chất acid propionic
01 Ibuprofen
02 Naproxen
03 Ketoprofen
M01AH Các coxib
01 Celecoxib
M01AX Thuốc chống viêm và chống thấp khớp khác, không steroid
17 Nimesulid
M01C **Thuốc chống thấp khớp đặc hiệu**
M01CC Penicilamin và các chất tương tự
01 Penicilamin
M02 THUỐC DÙNG TẠI CHỖ CHỮA ĐAU KHỚP VÀ CƠ
M02A **Thuốc dùng tại chỗ chữa đau khớp và cơ**
M02AA Các thuốc chống viêm không steroid dùng tại chỗ
07 Piroxicam
10 Ketoprofen
12 Naproxen
13 Ibuprofen
15 Diclofenac
23 Indometacin
M02AB *Capsaicin và các chất tương tự*
01 Capsaicin
M02AX Thuốc khác dùng tại chỗ chữa đau khớp và cơ
02 Tolazolin hydroclorid
M03 THUỐC GIÃN CƠ
M03A **Thuốc giãn cơ tác dụng ngoại vị**
M03AA Các alcaloid cura
01 Alcuronium
M03AB Dẫn chất của cholin
01 Suxamethonium
M03AC Hợp chất amoni bậc 4 khác
01 Pancuronium
02 Galamin
03 Vecuronium
04 Atracurium besilat
06 Pipecuronium bromid
09 Rocuronium bromid
M03B **Thuốc giãn cơ tác dụng trung ương**
M03BX Thuốc giãn cơ khác tác dụng trung ương
01 Baclofen
02 Tizanidin
06 Mephenesin
07 Tetrazepam
09 Eperison
M03C **Thuốc giãn cơ tác dụng trực tiếp**
M03CA Dantrolen và dẫn chất
01 Dantrolen
M04 THUỐC ĐIỀU TRỊ GÚT
M04A **Thuốc điều trị gút**
M04AA Thuốc ức chế sản xuất acid uric
01 Alopurinol
M04AC Thuốc điều trị gút không tác dụng lên chuyển hóa acid uric
01 Colchicin
M05 THUỐC ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH VỀ XƯƠNG
M05B **Thuốc ảnh hưởng đến cấu trúc xương và chuyển hóa chất khoáng**
M05BA Bisphosphonat
01 Acid etidronic
03 Acid pamidronic
04 Acid alendronic

08 Acid zoledronic

N HỆ THẦN KINH

N01 THUỐC MÊ, TÊ

N01A **Thuốc mê**

N01AA Các ether

01 Ether mê (diethyl ether)

N01AB Các hydrocarbon halogen hóa

01 Halothan

06 Isofluran

N01AF Các barbiturat đơn thuần

03 Thiopental

N01AH Thuốc mê opioid

01 Fentanyl

N01AX Các thuốc mê khác

03 Ketamin

10 Propofol

N01B **Thuốc tê**

N01BA Các ester của acid aminobenzoic

02 Procain

03 Tetracain

N01BB Các amid

01 Bupivacain

02 Lidocain

03 Mepivacain

N01BX Thuốc tê khác

04 Capsaicin

N02 THUỐC GIẢM ĐAU

N02A **Các opioid**

N02AA Alcaloid opi tự nhiên

01 Morphin

02 Thuốc phiện

N02AB Dẫn chất phenylpiperidin

02 Pethidin

03 Fentanyl

N02AC Dẫn chất diphenylpropylamin

04 Dextropropoxyphen

N02AE Dẫn chất oripavin

01 Buprenorphin

N02A X Các opioid khác

02 Tramadol

N02B **Thuốc giảm đau và hạ nhiệt khác**

N02BA Acid salicylic và dẫn chất

01 Acid acetylsalicylic

11 Diflunisal

N02BE Các anilid

01 Paracetamol

N02C **Các thuốc chống đau nửa đầu**

N02CA Các alcaloid nấm cựa gà

01 Dihydroergotamin

02 Ergotamin

N02CC Các thuốc chủ vận serotonin ($5HT_1$) chọn lọc

01 Sumatriptan

N02CX Các thuốc chống đau nửa đầu khác

02 Clonidin

N03 THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH

N03A **Thuốc chống động kinh**

N03AA Các barbiturat và dẫn chất

02 Phenobarbital

N03AB Các dẫn chất hydantoin

02 Phenytoin

N03AD Các dẫn chất sucinimid

01 Ethosuximid

N03AE Các dẫn chất benzodiazepin

01 Clonazepam

N03AF Các dẫn chất carboxamid

01 Carbamazepin

02 Oxcarbazepin

N03AG Các dẫn chất acid béo

01 Acid valproic

N03AX Cách thuốc chống động kinh khác

12 Gabapentin

14 Levetiracetam

16 Pregabalin

N04 THUỐC CHỐNG PARKINSON

N04A **Thuốc kháng cholinergic**

N04AA Amin bậc ba

01 Trihexyphenidyl

02 Biperiden

N04B **Các thuốc dopaminergic**

N04BA Dopa và dẫn chất của dopa

01 Levodopa

N04BB Dẫn chất adamantan

01 Amantadin

N04BC Các thuốc chủ vận dopamin

01 Bromocriptin

N04BD Chất ức chế monoamin oxidase typ B

01 Selegilin

N05 THUỐC CHỐNG LOẠN THẦN

N05A **Thuốc chống loạn thần (bệnh tâm thần)**

N05AA Các phenothiazin có chuỗi béo

01 Clorpromazin

02 Levomepromazin

N05AB Các phenothiazin có cấu trúc piperazin

02 Fluphenazin

N05AD Các dẫn chất butyrophenon

01 Haloperidol

N05AL Các benzamid

01 Sulpirid

N05AN Lithi

01 Lithi

N05AX Các thuốc chống loạn thần khác

08 Risperidon

N05B **Thuốc giải lo âu**

N05BA Các dẫn chất benzodiazepin

01 Diazepam

05 Clorazepat

06 Lorazepam

12 Alprazolam

N05BB Các dẫn chất diphenylmethan

01 Hydroxyzin

N05C **Thuốc gây ngủ và làm dịu**

N05CA Các barbiturat, đơn thuần

19 Thiopental

N05CC Các aldehyd và dẫn chất

01 Cloral hydrat

N05CD Các dẫn chất benzodiazepin

01 Flurazepam

08 Midazolam

N05C E Các dẫn chất piperidinedion

01 Glutethimid

N05C F Các thuốc quan đến benzodiazepin

02 Zolpidem

N06 THUỐC HƯNG THẦN

N06A **Thuốc chống trầm cảm**

N06AA Các thuốc ức chế tái thu nhập monoamin không chọn lọc

02 Imipramin

04 Clomipramin

09 Amitriptylin

12 Doxepin

N06AB Các thuốc ức chế tái thu nhập serotonin chọn lọc

03 Fluoxetin

05 Paroxetin

06 Sertralin

10 Escitalopram

N06AX Thuốc chống trầm cảm khác

16 Venlafaxin

N06B **Thuốc kích thần và hướng trí**

N06BX Thuốc kích thần và hướng trí khác

03 Piracetam

N06D **Thuốc chống sa sút trí nhớ**

N06DA Thuốc kháng cholinesterase

02 Donepezil

04 Galantamin

N07 THUỐC KHÁC VỀ HỆ THẦN KINH

N07A **Thuốc giống đối giao cảm**

N07AA Các thuốc kháng cholinesterase

01 Neostigmin

02 Pyridostigmin

N07AX Thuốc giống đối giao cảm khác

01 Pilocarpin

N07B **Thuốc điều trị nghiện**

N07BB Thuốc chống nghiện rượu

01 Disulfiram

04 Naltrexon

N07BC Thuốc chống nghiện opioid

01 Buprenorphin

02 Methadon

N07C **Thuốc chống chóng mặt**

N07CA Thuốc chống chóng mặt

02 Cinarizin

03 Flunarizin

P THUỐC CHỐNG KÝ SINH TRÙNG, DIỆT CÔN TRÙNG VÀ XUA ĐUỔI CÔN TRÙNG

P01 THUỐC CHỐNG NGUYÊN SINH ĐỘNG VẬT

P01A **Thuốc chữa amip và các bệnh do nguyên sinh động vật khác**

P01AA Các dẫn chất hydroxyquinolin

02 Clioquinol

P01AB Các dẫn chất nitroimidazol

01 Metronidazol

02 Tinidazol

03 Ornidazol

07 Secnidazol

P01AC Các dẫn chất dicloroacetamid

01 Diloxanid

P01B **Thuốc chống sốt rét**

P01BA Các aminoquinolin

01 Cloroquin

03 Primaquin

P01BB Các biguanid

01 Proguanil

P01BC Các methanolquinolin

01 Quinin

02 Mefloquin

P01BD Các diaminopyrimidin

01 Pyrimethamin

P01BE Artemisinin và các dẫn chất thông thường

01 Artemisinin

02 Artemether

P02 THUỐC CHỐNG GIUN SÁN

P02B **Thuốc chữa sán lá**

P02BA Dẫn chất quinolin và các chất liên quan

01 Praziquantel

02 Oxamniquin

P02BB Các hợp chất phospho hữu cơ

01 Metrifonat

P02C **Thuốc chữa giun tròn**

P02CA Các dẫn chất benzimidazol

01 Mebendazol

03 Albendazol

P02CB Piperazin và dẫn chất

01 Piperazin

02 Diethylcarbamazin

P02CC Dẫn chất tetrahydropyrimidin

01 Pyrantel

P02CF Các avermectin

01 Ivermectin

P02D **Thuốc chữa sán dây**

P02DA Dẫn chất của acid salicylic

01 Niclosamid

P03 THUỐC DIỆT KÝ SINH TRÙNG BÊN NGOÀI BAO GỒM THUỐC DIỆT GHẺ, DIỆT CÔN TRÙNG VÀ THUỐC XUA ĐUỔI CÔN TRÙNG

P03A **Thuốc diệt ký sinh trùng bên ngoài, bao gồm thuốc diệt ghẻ**

P03AA Các thuốc chứa lưu huỳnh

04 Disulfiram

P03AB Các thuốc có chứa clor

02 Lindan

P03AX Thuốc diệt ký sinh trùng bên ngoài và diệt ghẻ khác

01 Benzyl benzoat

R **HỆ HÔ HẤP**

R01 THUỐC MŨI

R01A **Thuốc chữa ngạt mũi và những thuốc mũi khác dùng tại chỗ**

R01AA Các thuốc tác dụng giống giao cảm, đơn thuần

02 Clioquinol
03 Ephedrin
04 Phenylephrin hydroclorid
05 Oxymetazolin
07 Xylometazolin
08 Naphazolin

R01AB Các thuốc tác dụng giống giao cảm, chế phẩm kết hợp không có corticosteroid

01 Phenylephrin
02 Naphazolin
05 Ephedrin
06 Xylometazolin
07 Oxymetazolin

R01AC Các thuốc chống dị ứng, trừ corticosteroid

01 Cromolyn

R01AD Các corticosteroid

01 Beclometason
02 Prednisolon
03 Dexamethason
05 Budesonid
06 Betamethason
07 Tixocortol pivalat
08 Fluticason
09 Mometason
11 Triamcinolon

R01AX Các thuốc mũi khác

02 Retinol (Vitamin A)
03 Ipratropium bromid
06 Mupirocin

R01B **Thuốc chống sung huyết mũi dùng toàn thân**

R01BA Các thuốc giống giao cảm

02 Pseudoephedrin
03 Phenylephrin

R02 THUỐC HỌNG

R02A **Thuốc họng**

R02AA Các thuốc sát khuẩn

05 Clorhexidin
15 Povidon - iod

R02AB Các thuốc kháng khuẩn

01 Neomycin
04 Bacitracin

R02AD Thuốc tê

02 Lidocain

R03 THUỐC CHỮA TẮC NGHẼN ĐƯỜNG THỞ

R03A **Các adrenergic dạng hít**

R03AA Các thuốc chủ vận thụ thể alpha và beta-adrenergic

01 Epinephrin

R03AB Thuốc chủ vận thụ thể beta-adrenergic không chọn lọc

02 Isoprenalin
03 Orciprenalin

R03AC Thuốc chủ vận thụ thể beta-2-adrenergic có chọn lọc

02 Salbutamol
03 Terbutalin sulfat
04 Fenoterol
13 Formoterol

R03B **Thuốc khác trị nghẽn đường thở, dạng hít**

R03BA Các glucocorticoid

01 Beclometason
02 Budesonid
04 Betamethason
05 Fluticason
06 Triamcinolon
07 Mometason

R03BB Thuốc kháng cholinergic

01 Ipratropium bromid
04 Tiotropium

R03BC Thuốc chống dị ứng, trừ các corticosteroid

01 Cromolyn

R03C **Thuốc adrenergic dùng toàn thân**

R03CA Thuốc chủ vận thụ thể alpha- và beta-adrenergic

02 Ephedrin

R03CB Thuốc chủ vận thụ thể beta-adrenergic không chọn lọc

01 Isoprenalin

R03CC Thuốc chủ vận thụ thể beta-2-adrenergic có chọn lọc

02 Salbutamol
04 Fenoterol

R03D **Thuốc khác trị tắc nghẽn đường thở, dùng toàn thân**

R03DA Các xanthin

04 Theophylin

R05 THUỐC CHỮA HO VÀ CẢM LẠNH

R05C **Thuốc long đờm, không bao gồm dạng kết hợp với thuốc giảm ho**

R05CA Thuốc long đờm

02 Kali iodid
03 Guaifenesin

R05CB Các thuốc làm loãng chất nhày

01 Acetylcystein
02 Bromhexin hydroclorid
05 Mesna
06 Ambroxol

16 Manitol

R05D **Thuốc giảm ho, không bao gồm dạng kết hợp với thuốc long đờm**

R05DA Alcaloid thuốc phiện và dẫn chất

04 Codein

09 Dextromethorphan

R06 THUỐC KHÁNG HISTAMIN DÙNG TOÀN THÂN

R06A **Thuốc kháng histamin dùng toàn thân**

R06AA Các aminoalkyl ether

02 Diphenhydramin

09 Doxylamin

R06AB Các alkylamin có nhóm thế

04 Clorphenamin

R06AD Dẫn chất phenothiazin

01 Alimemazin

02 Promethazin

R06AE Các dẫn chất piperazin

07 Cetirizin

R06AX Thuốc kháng histamin khác dùng toàn thân

07 Triprolidin hydroclorid

13 Loratadin

26 Fexofenadin hydroclorid

27 Desloratadin

S CÁC GIÁC QUAN

S01 THUỐC MẮT

S01A **Thuốc chống nhiễm khuẩn**

S01AA Các kháng sinh

01 Cloramphenicol

03 Neomycin

04 Oxytetracyclin

09 Tetracyclin

10 Natamycin

11 Gentamicin

12 Tobramycin

13 Acid fusidic

14 Benzylpenicilin

17 Erythromycin

18 Polymyxin B

19 Ampicilin

21 Amikacin

23 Netilmicin

24 Kanamycin

26 Azithromycin

27 Cefuroxim

S01AB Các sulfonamid

04 Sulfacetamid

S01AD Các thuốc kháng virus

01 Idoxuridin

02 Trifluridin

03 Aciclovir

07 Famciclovir

09 Ganciclovir

S01AE Các fluoroquinolon

01 Ofloxacin

02 Norfloxacin

03 Ciprofloxacin

05 Levofloxacin

06 Gatifloxacin

07 Moxifloxacin

S01A X Các thuốc chống nhiễm khuẩn khác

09 Clorhexidin

18 Povidon iod

S01B **Các thuốc chống viêm**

S01BA Các corticosteroid thông thường

01 Dexamethason

02 Hydrocortison

04 Prednisolon

05 Triamcinolon

06 Betamethason

S01BC Các thuốc chống viêm không steroid

01 Indometacin

03 Diclofenac

05 Ketorolac

06 Piroxicam

08 Acid salicylic

S01C **Thuốc chống viêm kết hợp thuốc chống nhiễm khuẩn**

S01CB Corticosteroid/thuốc chống nhiễm khuẩn/thuốc giãn đồng tử ở dạng kết hợp

01 Dexamethason

02 Prednisolon

03 Hydrocortison

04 Betamethason

05 Fluorometholon

S01E **Thuốc chống glôcôm và thuốc co đồng tử**

S01EA Các thuốc giống giao cảm trong điều trị glôcôm

01 Epinephrin (Adrenalin)

02 Dipivefrin

04 Clonidin

S01EB Các thuốc giống đối giao cảm

01 Pilocarpin

06 Neostigmin

S01EC Các thuốc ức chế carbonic anhydrase

01 Acetazolamid

S01ED Các thuốc chẹn beta

01 Timolol

02 Betaxolol

S01EX Các thuốc chữa glôcôm khác

01 Guanethidin

S01F **Thuốc giãn đồng tử và liệt cơ thể mi**

S01FA Các thuốc kháng cholinergic

01 Atropin

04 Cyclopentolat hydroclorid

05 Homatropin

06 Tropicamid

S01FB Thuốc giống giao cảm trừ các thuốc chữa glôcôm
01 Phenylephrin hydroclorid
02 Ephedrin
S01G **Thuốc chống sung huyết và chống dị ứng**
S01GA Thuốc giống giao cảm dùng chống sung huyết
01 Naphazolin
03 Xylometazolin
04 Oxymetazolin
05 Phenylephrin hydroclorid
S01GX Các thuốc chống dị ứng khác
01 Cromolyn
05 Lodoxamid tromethamin
S01H **Thuốc tê**
S01HA Thuốc tê
03 Tetracain
05 Procain
07 Lidocain
S01K **Các thuốc hỗ trợ phẫu thuật**
S01KX Các thuốc hỗ trợ phẫu thuật khác
01 Chymotrypsin
S01X **Các thuốc khác dùng trong chuyên khoa mắt**
S01XA Các thuốc khác dùng trong chuyên khoa mắt
02 Retinol
04 Kali iodid
08 Acetylcystein
13 Alteplase
14 Heparin
15 Acid ascorbic
18 Ciclosporin
S02 THUỐC TAI
S02A **Thuốc chống nhiễm khuẩn**
S02AA Các thuốc chống nhiễm khuẩn
01 Cloramphenicol
03 Acid boric
05 Clioquinol
06 Hydrogen peroxid
07 Neomycin
08 Tetracyclin
09 Clorhexidin
11 Polymyxin B
13 Miconazol
16 Ofloxacin
S02B **Các corticosteroid**
S02BA Các corticosteroid
01 Hydrocortison
03 Prednisolon
06 Dexamethason
07 Betamethason
S02D **Thuốc khác về tai**
S02DA Thuốc giảm đau và gây tê
01 Lidocain
S03 CÁC THUỐC KHÁC VỀ MẮT VÀ TAI
S03A **Các thuốc chống nhiễm khuẩn**
S03AA Các thuốc chống nhiễm khuẩn
01 Neomycin
02 Tetracyclin
03 Polymyxin B
04 Clorhexidin
06 Gentamicin
07 Ciprofloxacin
08 Cloramphenicol
S03B **Các corticosteroid**
S03BA Các corticosteroid
01 Dexamethason
02 Prednisolon
V CÁC THUỐC KHÁC
V03 CÁC THUỐC TRỊ LIỆU KHÁC
V03A **Các thuốc trị liệu khác**
V03AB Các thuốc giải độc
03 Các edetat
04 Pralidoxim
06 Thiosulfat
08 Natri nitrit
09 Dimercaprol
14 Protamin
15 Naloxon
17 Xanh methylen
21 Kali iodid
23 Acetylcystein
25 Flumazenil
26 Methionin
30 Naltrexon
33 Hydroxocobalamin
V03AC Tác nhân tạo phức với sắt
01 Deferoxamin
V03AF Các thuốc giải độc thuốc chữa ung thư
01 Mesna
03 Calci folinat
V04 THUỐC DÙNG ĐỂ CHẨN ĐOÁN
V04C **Các thuốc khác dùng để chẩn đoán**
V04CA Nghiệm pháp chẩn đoán đái tháo đường
01 Tolbutamid
02 Glucose
V04CC Nghiệm pháp kiểm tra tính thông đường dẫn mật
01 Sorbitol
V04CM Nghiệm pháp kiểm tra khả năng sinh sản
01 Gonadorelin
V06 CHẤT NUÔI DƯỠNG
V06D **Chất nuôi dưỡng khác**
V06DC Các carbohydrat
01 Glucose
V08 CHẤT CẢN QUANG
V08A **Chất cản quang chứa iod**
V08AA Các chất cản quang độ thẩm thấu cao, hướng thận, tan trong nước

01 Acid diatrizoic

03 Iodamid

V08AB Các chất cản quang độ thẩm thấu thấp, hướng thận, tan trong nước

02 Iohexol

03 Acid ioxaglic

V08AC Các chất cản quang hướng gan, tan trong nước

04 Adipiodon

06 Acid iopanoic

V08AD Các chất cản quang không tan trong nước

03 Propyliodon

V08B **Các chất cản quang không chứa iod**

V08BA Các chất cản quang chứa bari sulfat

01 Bari sulfat, dạng hỗn dịch

02 Bari sulfat, không phải dạng hỗn dịch.

MỤC LỤC TRA CỨU

A

ABAB - ***Paracetamol,*** 1118
Abacavir, 101
Abacavir - ***Abacavir,*** 101
Abacavir sulfate - ***Abacavir,*** 101
Abhayrab - ***Vắc xin dại,*** 1431
Abicin 250 - ***Amikacin,*** 176
Abiiogran - ***Lactobacillus acidophilus,*** 874
Abingem 200 - ***Gemcitabin hydroclorid,*** 716
Abl-Cefotaxime - ***Cefotaxim,*** 357
Abochlorphe - ***Clorpheniramin,*** 445
Abrocto - ***Ambroxol,*** 175
Abrose-100 - ***Acarbose,*** 103
Abrose-50 - ***Acarbose***, 103
Abydium - ***Loperamid,*** 918
Acalix - ***Mebendazol,*** 933
Acarbose, 103
Acarfar - ***Acarbose,*** 103
ACC - ***Acetylcystein,*** 111
ACC 200 - ***Acetylcystein,*** 111
Accupril - ***Quinapril,*** 1222
Accutob - ***Tobramycin,*** 1392
Ace Kid 325 - ***Paracetamol,*** 1118
Ace kid 80 - ***Paracetamol,*** 1118
Aceartin -50 - ***Losartan,*** 927
Aceblue 100 - ***Acetylcystein,*** 111
Aceblue 200 - ***Acetylcystein,*** 111
Acebutolol, 104
Ace-Cold - ***Acetylcystein,*** 111
Acecyst - ***Acetylcystein,*** 111
Acefalgan - ***Paracetamol,*** 1118
Acefalgan 150 - ***Paracetamol,*** 1118
Acefalgan 250 - ***Paracetamol,*** 1118
Acefdrox-250 - ***Cefadroxil,*** 332
Acehasan 100 - ***Acetylcystein,*** 111
Acehasan 200 - ***Acetylcystein,*** 111
Acemol - ***Paracetamol,*** 1118
Acemol 500 Effervescent - ***Paracetamol,*** 1118
Acemol enfant - ***Paracetamol,*** 1118
Acemuc - ***Acetylcystein,*** 111
Acenews - ***Acetylcystein,*** 111
Acenocoumarol, 107
Acenor 10 - ***Quinapril,*** 1222
Acenor 20 - ***Quinapril,*** 1222
Acepron - ***Paracetamol,*** 1118
Acepron 500 - ***Paracetamol,*** 1118
Acepron 650 - ***Paracetamol,*** 1118
Acetab 325 - ***Paracetamol,*** 1118
Acetab 500 - ***Paracetamol,*** 1118
Acetab 650 - ***Paracetamol,*** 1118
Acetaminophen - ***Paracetamol***, 1118
Acetate Ringer - ***Ringer lactat,*** 1247
Acetate ringer's - ***Ringer lactat,*** 1247
Acetazolamid, 109
Acetazolamide - ***Acetazolamid,*** 109
Acete 150 - ***Paracetamol,*** 1118
Acete 80 - ***Paracetamol,*** 1118
Acetydona - ***Acetylcystein***, 111
Acetyl cystein - ***Acetylcystein,*** 111
Acetylcystein, 111
Acetylcystein Boston 100 - ***Acetylcystein,*** 111
Acetylcystein SaVi - ***Acetylcystein,*** 111
Acetylcystein SaVi 200 - ***Acetylcystein,*** 111
Acetylcysteine - ***Acetylcystein,*** 111
Acetylsalicylic acid - ***Acid acetylsalicylic,*** 117
Acezin DHG - ***Alimemazin,*** 160
Acicef-100 - ***Cefixim***, 351
Acicef-200 - ***Cefixim,*** 351
Aciclovir, 114
Aciclovir 200 - ***Aciclovir,*** 114
Aciclovir 800 - ***Aciclovir,*** 114
Aciclovir Actavis - ***Aciclovir,*** 114
Aciclovir BP - ***Aciclovir,*** 114
Aciclovir Meyer - ***Aciclovir,*** 114
Aciclovir MKP - ***Aciclovir,*** 114
Aciclovir MKP 200 - ***Aciclovir,*** 114
Aciclovir MKP 800 - ***Aciclovir,*** 114
Aciclovir OPV - ***Aciclovir,*** 114
Acid acetylsalicylic, 117
Acid alendronic Farmoz - ***Alendronat natri,*** 157
Acid aminocaproic, 119
Acid ascorbic, 121
Acid boric, 123
Acid chenodeoxycholic, 124
Acid ethacrynic, 125
Acid folic, 128
Acid fusidic, 129
Acid iopanoic, 131
Acid ioxaglic, 132
Acid nalidixic, 134
Acid pantothenic, 136
Acid para-aminobenzoic, 137
Acid salicylic, 137
Acid tranexamic, 139
Acid valproic, 140
Acid zoledronic, 143

Aciherpin - ***Aciclovir***, 114
Acimip - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Acinet 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Acinet 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Acinmuxi - ***Acetylcystein***, 111
ACINMUXI 100 - ***Acetylcystein***, 111
Acinmuxi caps - ***Acetylcystein***, 111
Acipigrel - ***Clopidogrel***, 425
Acipta - ***Amlodipin***, 187
Acirax - ***Aciclovir***, 114
Acitaxime - ***Cefotaxim***, 357
Acitidine - ***Cimetidin***, 389
Acitral - ***Itraconazol***, 849
Acitretin, 145
Acitys - ***Acetylcystein***, 111
Acizit - ***Azithromycin***, 227
Aclasta - ***Acid zoledronic***, 143
Acle - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Aclocivis - ***Aciclovir***, 114
Aclovia - ***Aciclovir***, 114
AC-lyte - ***Acetylcystein***, 111
Acmices - ***Dactinomycin***, 482
Acneegel - ***Erythromycin***, 607
A-Cort Suspended Injection - ***Triamcinolon***, 1407
Acrovy - ***Aciclovir***, 114
ACS - Peni - ***Phenoxymethylpenicilin***, 1138
Actadol 150 - ***Paracetamol***, 1118
Actadol 500 - ***Paracetamol***, 1118
Actadol 80 - ***Paracetamol***, 1118
Actapulgite - ***Atapulgit***, *218*
ACT-HIB - ***Vắc xin Haemophilus influenzae typ B cộng hợp***, 1433
Actilyse - ***Alteplase***, 169
Activated charcoal - ***Than hoạt***, 1357
Activline Magnesium - xem *Magnesi carbonat* - ***Thuốc chống acid chứa magnesi***, 1369
Actixim - ***Cefuroxim***, 375
Actixim 125 - ***Cefuroxim***, 375
Actixim 250 - ***Cefuroxim***, 375
Actixim 500 - ***Cefuroxim***, 375
Actrapid HM - ***Insulin***, 810
Acular - ***Ketorolac***, 867
Acunil - ***Ketorolac***, 867
Acunil FC - ***Ketorolac***, 867
Acuvail - ***Ketorolac***, 867
Acyacy 800 - ***Aciclovir***, 114
Acyclovir 400 - ***Aciclovir***, 114
Acyclovir 800 - ***Aciclovir***, 114
Acyclovir Boston 200 - ***Aciclovir***, 114
Acyclovir Boston 800 - ***Aciclovir***, 114
Acyclovir Denk 200 - ***Aciclovir***, 114
Acyclovir Stada - ***Aciclovir***, 114
Acyclovir TW3 - ***Aciclovir***, 114
Acyclovir VPC 200 - ***Aciclovir***, 114
Acyclovir-AQP - ***Aciclovir***, 114
Acymess - ***Aciclovir***, 114
Acytomaxi - ***Aciclovir***, 114
Acyvir - ***Aciclovir***, 114
Adalat - ***Nifedipin***, 1056
Adalat 10 - ***Nifedipin***, 1056
Adalat LA - ***Nifedipin***, 1056
Adalat retard - ***Nifedipin***, 1056
Adasoft - ***Nifedipin***, 1056
Adatot-200 - ***Amiodaron***, 180
Adecard - ***Adenosin***, 147
Adenosin, 147
Adenosin "Ebewe" - ***Adenosin***, 147
Adenosine - ***Adenosin***, 147
Adep XL - ***Fluoxetin***, 684
Adigi - ***Arginin***, 205
Adiovir - ***Ambroxol***, 175
Adipin - ***Amlodipin***, 187
Adipin-5 - ***Amlodipin***, 187
Adipiodon, 149
Adipiodone - ***Adipiodon***, 149
A.D. Mycin inj. - ***Doxorubicin***, 571
Adoor LA - ***Nifedipin***, 1056
Adortine 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Adortine 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Adorucin - ***Doxorubicin***, 571
Adrenalin - ***Epinephrin***, 594
Adrenaline - ***Epinephrin***, 594
Adrim - ***Doxorubicin***, 571
Advifen 400 - ***Ibuprofen***, 786
Aegencefpo 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Aegencefpo 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Aegenklorcef 125 - ***Cefaclor***, 329
Aegenroxim 1500 - ***Cefuroxim***, 375
Aerius - ***Desloratadin***, 497
Aerius Reditabs - ***Desloratadin***, 497
Aerrane - ***Isofluran***, 839
Aeyerop inj. - ***Piracetam***, 1159
Afedox - ***Cefpirom***, 361
Afefixim - ***Cefotaxim***, 357
Afigrel - ***Clopidogrel***, 425

Afocical - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Afolmax Tab - ***Alendronat natri***, 157
Aforsatin 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Aforsatin 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Afulocin - ***Pefloxacin mesylat***,1124
Agcel - ***Celecoxib***, 379
Agenva-K - ***Metformin***, 955
Agi-Beta - ***Betamethason***, 252
Agi-Bromhexine - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Agicardi - ***Bisoprolol***, 264
Agicedol - ***Paracetamol***, 1118
Agicetam - ***Piracetam***, 1159
Agichymo - ***Chymotrypsin***, 382
Agicipro - ***Ciprofloxacin***, 394
Agiclari - ***Clarithromycin***, 404
Agiclari 125 - ***Clarithromycin***, 404
Agicloram - ***Cloramphenicol***, 431
Agiclovir - ***Aciclovir***, 114
Agidecotyl - ***Mephenesin***, 944
Agifamcin 300 - ***Rifampicin***, 1245
Agifovir - ***Tenofovir***, 1335
Agifuros - ***Furosemid***, 702
Agi-Lanso - ***Lansoprazol***, 879
Agilecox 100 - ***Celecoxib***, 379
Agilecox 200 - ***Celecoxib***, 379
Agi-linco - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Agilizid - ***Gliclazid***, 729
Agilosart 50 - ***Losartan***, 927
Agimepzol - ***Omeprazol***, 1080
Agimetpred 16 - ***Methylprednisolon***, 969
Agimetpred 4 - ***Methylprednisolon***, 969
Agimfast - ***Fexofenadin hydroclorid***, 657
Agimfast 120 - ***Fexofenadin hydroclorid***, 657
Agimfast 180 - ***Fexofenadin hydroclorid***, 657
Agimfor 500 - ***Metformin***, 955
Agimfor 850 - ***Metformin***, 955
Agimidin - ***Lamivudin***, 876
Agimlisin 10 - ***Lisinopril***, 910
Agimlisin 5 - ***Lisinopril***, 910
Agimol 150 - ***Paracetamol***, 1118
Agimol 325 - ***Paracetamol***, 1118
Agimol 80 - ***Paracetamol***, 1118
Aginalxic - ***Acid nalidixic***, 134
Aginaril - ***Enalapril***, 582
Agindopin - ***Amlodipin***, 187
Agine-B - ***Arginin***, 205
Aginmezin - ***Alimemazin***, 160
Aginolol 50 - ***Atenolol***, 219
Aginsulfen - ***Natri thiosulfat***, 1034
Agintidin - ***Cimetidin***, 389
Agintidin 400 - ***Cimetidin***, 389
Aginxicam - ***Tenoxicam***, 1336
Agipiro - ***Piroxicam***, 1160
Agirofen - ***Ibuprofen***, 786
Agiroxi - ***Roxithromycin***, 1260
Agisimva 10 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Agisimva 20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Agitec-F - ***Clorpheniramin***, 445
Agitro 100 - ***Azithromycin***, 227
Agitro 200 - ***Azithromycin***, 227
Agitro 250 - ***Azithromycin***, 227
Agitro 500 - ***Azithromycin***, 227
Agi-Tyfedol 325 - ***Paracetamol***, 1118
Agi-Tyfedol 500 - ***Paracetamol***, 1118
Agivitamin B1 - ***Thiamin***, 1363
Agludril - ***Glimepirid***, 731
Agoflox - ***Ofloxacin***, 1076
AG-Ome - ***Omeprazol***, 1080
Ahngook Cefotaxim - ***Cefotaxim***, 357
Airtaline - ***Loratadin***, 923
Air-X - ***Simeticon***, 1291
Air-X drops - ***Simeticon***, 1291
Air-X SF - ***Simeticon***, 1291
Air-X tab. - ***Simeticon***, 1291
Ajuzolin Inj - ***Cefazolin***, 343
Akatwo - ***Omeprazol***, 1080
Akavic - ***Alverin citrat***, 172
Akedim - ***Ceftazidim***, 368
Akicin inj. - ***Amikacin***, 176
Akidmol 150 - ***Paracetamol***, 1118
Akincef-100 - ***Cefixim***, 351
Akincef-200 - ***Cefixim***, 351
Alatrol - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Alaxime 1500 - ***Cefuroxim***, 375
Alaxime 750 - ***Cefuroxim***, 375
Albefar - ***Albendazol***, 150
Alben - ***Albendazol***, 150
Albenca 200 - ***Albendazol***, 150
Albendazol, 150
Albendazol 400 Glomed - ***Albendazol***, 150
Albendazol Stada - ***Albendazol***, 150
Albendazole - ***Albendazol***, 150
Albendazole - ABZ 400 - ***Albendazol***, 150
Albenzee - ***Albendazol***, 150

Albet 400 - ***Albendazol,*** 150
Albex-400 - ***Albendazol,*** 150
Albumin, 152
Albumin Inj.-GCC - ***Albumin,*** 152
Albuminar 25 - ***Albumin,*** 152
Albutein - ***Albumin,*** 152
Alchysin - ***Chymotrypsin,*** 382
Alclav - ***Amoxicilin và kali clavulanat,*** 192
Alclave - ***Amoxicilin và kali clavulanat,*** 192
Alcuronium chloride - ***Alcuronium clorid,*** 153
Alcuronium clorid, 153
Aldactone - ***Spironolacton,*** 1301
Aldalaf 10 - ***Nifedipin,*** 1056
Aldalaf 20 - ***Nifedipin,*** 1056
Aldan Tablets - ***Amlodipin,*** 187
Aldarone - ***Amiodaron***, 180
Aldesleukin, 154
Aldoric - ***Celecoxib***, 379
Aldoric fort - ***Celecoxib***, 379
Aldozen - ***Chymotrypsin,*** 382
Aldren 70 - ***Alendronat natri,*** 157
Aldromax - ***Alendronat natri,*** 157
Aleclo - ***Diclofenac,*** 515
Alegysal - ***Pemirolast,*** 1126
Alembic Azithral Liquid - ***Azithromycin,*** 227
Alembic Roxid Kidtab - ***Roxithromycin,*** 1260
Alembic Roxid Liquid - ***Roxithromycin,*** 1260
Alembic Roxid-150 - ***Roxithromycin,*** 1260
AlembicAzithral - ***Azithromycin,*** 227
Alenax 5 - ***Alendronat natri,*** 157
Alenax 70 - ***Alendronat natri,*** 157
Alenbe - ***Alendronat natri,*** 157
Alenbone - ***Alendronat natri,*** 157
Alendor - ***Alendronat natri,*** 157
Alendrate - ***Alendronat natri,*** 157
Alendronat natri, 157
Alendronate sodium - ***Alendronat natri,*** 157
Alenfosa - ***Alendronat natri,*** 157
Alenroste-10 - ***Alendronat natri,*** 157
Alenta - ***Alendronat natri,*** 157
Alentop - ***Alendronat natri,*** 157
Alerday-120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Alerpriv 10 - ***Loratadin,*** 923
Alertin - ***Loratadin,*** 923
Alex - ***Dextromethorphan,*** 508
Alexan - ***Cytarabin,*** 478
Alfacef - ***Ceftazidim,*** 368
Alfacef-Ar - ***Ceftazidim,*** 368
Alfachim - ***Chymotrypsin,*** 382
Alfazole Inj. - ***Cefazolin,*** 343
Alfolac Inj - ***Ketorolac,*** 867
Alfonia Tab. - ***Cefuroxim,*** 375
Alfuzosin hydrochloride - ***Alfuzosin hydroclorid,*** 158
Alfuzosin hydroclorid, 158
Aligic - ***Alimemazin,*** 160
Alimemazin, 160
Alimemazine - ***Alimemazin,*** 160
Alimpenam-C - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym,*** 800
Alipid - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase,*** 285
Alipid 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase,*** 285
Alithetalen - ***Cetirizin hydroclorid,*** 381
Alkoxime-250 - ***Cefuroxim,*** 375
Alkoxime-500 - ***Cefuroxim,*** 375
Alkoxime-750 - ***Cefuroxim,*** 375
Allegro Nasal Spray - ***Fluticason propionat,*** 691
Allerfar - ***Clorpheniramin,*** 445
Allermine - ***Clorpheniramin,*** 445
Allerphast - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Allerstat 120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Allerstat 180 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Allertyn - ***Loratadin,*** 923
Alloflam 100 - ***Alopurinol,*** 162
Alloflam 300 - ***Alopurinol,*** 162
Allopsel - ***Alopurinol,*** 162
Allopurinol - ***Alopurinol,*** 162
Allopurinol Stada - ***Alopurinol,*** 162
Allor syrup - ***Loratadin,*** 923
Allor-10 - ***Loratadin,*** 923
Allorin 100 - ***Alopurinol,*** 162
Allorin 300 - ***Alopurinol,*** 162
Almipha - ***Chymotrypsin,*** 382
Alobixe - ***Albendazol,*** 150
Alodip 5 - ***Amlodipin,*** 187
Alopia tab. - ***Piracetam,*** 1159
Alopurinol, 162
Alorax - ***Loratadin,*** 923
Alozilacto - ***Azithromycin,*** 227
Alpataxime - ***Ceftazidim,*** 368
Alpathin - ***Cefalotin***, 337
Alpazolin - ***Cefazolin,*** 343
Alpenam - ***Meropenem,*** 950
Alpha 42 - ***Chymotrypsin,*** 382
Alpha chymotrypsin - ***Chymotrypsin,*** 382
Alpha ofloxacin Tab - ***Ofloxacin,*** 1076
Alpha tocopherol, 165
Alpha Triamcinolone Tab. - ***Triamcinolon,*** 1407

Alphabiotic - ***Chymotrypsin,*** 382
Alphachymotrypsin - ***Chymotrypsin,*** 382
Alphachymotrypsin 21 - ***Chymotrypsin,*** 382
Alphachymotrypsin éloge - ***Chymotrypsin,*** 382
Alphachymotrypsin Glomed - ***Chymotrypsin,*** 382
Alphachymotrypsin tvp - ***Chymotrypsin,*** 382
Alphachymotrypsin-BVP - ***Chymotrypsin,*** 382
Alphachymotrypsine - ***Chymotrypsin,*** 382
Alphachymotrypsine Choay - ***Chymotrypsin,*** 382
Alphadaze - ***Chymotrypsin,*** 382
Alphadeka DK - ***Chymotrypsin,*** 382
Alphafoss Inj. - ***Fosfomycin,*** 700
Alpha-Ktal - ***Chymotrypsin,*** 382
Alphamed - ***Chymotrypsin,*** 382
Alphatocoferol, 165
Alphatrypa - ***Chymotrypsin,*** 382
Alpime - ***Cefepim,*** 348
Alpodox - ***Cefpodoxim proxetil,*** 363
Alpodox 100 - ***Cefpodoxim proxetil,*** 363
Alpodox 100 DT - ***Cefpodoxim proxetil,*** 363
Alpodox 200 - ***Cefpodoxim proxetil,*** 363
Alpodox 200 DT - ***Cefpodoxim proxetil,*** 363
Alpovic - ***Acid valproic,*** 140
Alprazolam, 167
Alsiful S.R. - ***Alfuzosin hydroclorid,*** 158
Alsoben - ***Misoprostol,*** 994
Alteplase, 169
Aluminium hydroxide - ***Nhôm hydroxyd***, 1047
Aluminium phosphat - ***Nhôm phosphat***, 1048
Aluminium phosphate - ***Nhôm phosphat***, 1048
Aluphagel - ***Nhôm phosphat***, 1048
Alurinol - ***Alopurinol***, 162
Aluvia - ***Lopinavir và ritonavir***, 919
Aluxone Inj - ***Netilmicin***, 1042
Alvasta 10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Alverin - ***Alverin citrat***, 172
Alverin - BVP - ***Alverin citrat***, 172
Alverin citrat, 172
Alverine citrate - ***Alverin citrat***, 172
Alzed - ***Albendazol***, 150
Alzocalm 0,5 - ***Clonazepam***, 421
Alzocalm 1,0 - ***Clonazepam***, 421
Alzocam 2,0 - ***Clonazepam***, 421
Alzyltex - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Ama - ***Piroxicam***, 1160
Amantadin, 173
Amantadine - ***Amantadin***, 173
Amapileo Tab - ***Glimepirid***, 731
Amapirid - ***Glimepirid***, 731
Amaryl - ***Glimepirid***, 731
Ambelin - ***Amlodipin***, 187
Ambinox - ***Zolpidem,*** 1493
Ambrocap - ***Ambroxol***, 175
Ambroco - ***Ambroxol***, 175
Ambroflam - ***Ambroxol***, 175
Ambron - ***Ambroxol***, 175
Ambrotor - ***Ambroxol***, 175
Ambroxol, 175
Ambroxol BOSTON - ***Ambroxol***, 175
Ambroxol-SK - ***Ambroxol***, 175
Amcardia-5 - ***Amlodipin***, 187
Amcefal - ***Cefamandol***, 339
Amcef-plus - ***Cefadroxil***, 332
Amcinol - Paste - ***Triamcinolon***, 1407
Amclav - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Amclovir - ***Aciclovir***, 114
Amclovir 200 - ***Aciclovir***, 114
Amclovir 800 - ***Aciclovir***, 114
Amdepin 5 - ***Amlodipin***, 187
Amdiaryl - ***Glimepirid***, 731
Amdicopin - ***Amlodipin***, 187
Amdicor 5 - ***Amlodipin***, 187
Amdipress - ***Amlodipin***, 187
Amdirel - ***Amlodipin***, 187
Amebismo - ***Bismuth subcitrat***, 263
Amedred - ***Methylprednisolon***, 969
Amemodium - ***Loperamid***, 918
Ameprazol 20 - ***Esomeprazol***, 619
Ameprazol 40 - ***Esomeprazol***, 619
Amerbic - ***Meloxicam***, 940
Amerizol - ***Cefoperazon natri***, 354
Amermycin - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Amesalbu - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Amesartil - ***Irbesartan***, 835
Ametamin 10 - ***Loratadin***, 923
Amfacin - ***Ciprofloxacin***, 394
Amfacort - ***Clobetasol propionat***, 411
Amfadol 500 - ***Paracetamol***, 1118
Amfadol 650 - ***Paracetamol***, 1118
Amfaneo - ***Chymotrypsin***, 382
Amfapime - ***Cefepim***, 348
Amfapraz 40 - ***Pantoprazol***, 1115
Amfarex 500 - ***Clarithromycin***, 404
Amfastat 10 - xem *Simvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Amfastat 20 - xem *Simvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Amfatim 160 - ***Valsartan***, 1453
Amfatim 80 - ***Valsartan***, 1453
Amfazol - ***Ketoconazol***, 861
Amfendin 120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Amfendin 60 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Amflox - ***Levofloxacin***, 890
Amfuncid - ***Clotrimazol***, 452
Amgyl - ***Metronidazol***, 979
Amiclor - ***Cefaclor***, 329
Amicod inj. - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Amidile-G - ***Amlodipin***, 187
Amidorol - ***Amiodaron***, 180
Amikabiotic - ***Amikacin***, 176
Amikacin, 176
Amikacin Stada - ***Amikacin***, 176
Amikacina - ***Amikacin***, 176
Amikaye - ***Amikacin***, 176
Amiktale - ***Amikacin***, 176
Amilavil - ***Amitriptylin***, 185
Amilorid hydroclorid, 179
Amiloride hydrochloride - ***Amilorid hydroclorid***, 179
Aminazin - ***Clorpromazin hydroclorid***, 446
Aminocaproic acid - ***Acid aminocaproic***, 119
Amiodaron, 180
Amiodarone - ***Amiodaron***, 180
Amiodarone Aguêttnt - ***Amiodaron***, 180
Amip 10 - ***Amlodipin***, 187
Amip 5 - ***Amlodipin***, 187
Amiride 2 - ***Glimepirid***, 731
Amiride 4 - ***Glimepirid***, 731
Amisine - ***Amikacin***, 176
Amitriptylin, 185
Amitriptyline - ***Amitriptylin***, 185
AMK 1000 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
AMK 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Amkey - ***Amikacin***, 176
Amlaxopin - ***Amlodipin***, 187
Amlevo 500 - ***Levofloxacin***, 890
Amlevo 750 - ***Levofloxacin***, 890
Amlibon - ***Amlodipin***, 187
Amlobest - ***Amlodipin***, 187
Amloboston 5 - ***Amlodipin***, 187
Amlocor-10 - ***Amlodipin***, 187
Amlocor-5 - ***Amlodipin***, 187
Amloda - ***Amlodipin***, 187
Amlodac 5 - ***Amlodipin***, 187
Amlo-Denk 10 - ***Amlodipin***, 187
Amlo-Denk 5 - ***Amlodipin***, 187
Amlodipin, 187
Amlodipin 10 Glomed - ***Amlodipin***, 187
Amlodipin 5 Glomed - ***Amlodipin***, 187
Amlodipin PMP - ***Amlodipin***, 187
Amlodipin Stada - ***Amlodipin***, 187
Amlodipin tvp - ***Amlodipin***, 187
Amlodipine - AM10 - ***Amlodipin***, 187
Amlodipine - AM5 - ***Amlodipin***, 187
Amlodipine - ***Amlodipin***, 187
Amlodipine Besilate - ***Amlodipin***, 187
Amloefti - ***Amlodipin***, 187
Amloget - ***Amlodipin***, 187
Amlomarksans 5 - ***Amlodipin***, 187
Amlong - ***Amlodipin***, 187
Amlopin - ***Amlodipin***, 187
Amlor - ***Amlodipin***, 187
Amlorus - ***Amlodipin***, 187
Amlosin - ***Amlodipin***, 187
Amlostar - ***Amlodipin***, 187
Amlosun 10 - ***Amlodipin***, 187
Amlosun 5 - ***Amlodipin***, 187
Amlotens - ***Amlodipin***, 187
Amlothepam - ***Amlodipin***, 187
Amlothope - ***Amlodipin***, 187
Amlotino - ***Amlodipin***, 187
Amlovas 10 - ***Amlodipin***, 187
Amlovas 5 - ***Amlodipin***, 187
Amloxcin - ***Ofloxacin***, 1076
Ammedroxi - ***Roxithromycin***, 1260
Ammuson - ***Ambroxol***, 175
Amnigrel - ***Clopidogrel***, 425
Amnopra - ***Omeprazol***, 1080
Amnorpyn - ***Amlodipin***, 187
Amocat 250/62,5 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Amocat 500/125 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Amocef-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Amoclal Winthrop - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
AmoDHG 250 - ***Amoxicilin***, 188
AmoDHG 500 - ***Amoxicilin***, 188
Amoksiklav Quick Tabs - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Amolic - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Amolic 375 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Amolic 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Amomid - ***Amoxicilin***, 188
Amomid 250 - ***Amoxicilin***, 188
Amomid 500 - ***Amoxicilin***, 188
Amonalic duo syrup - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Amonalic Syrup - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Amoxclo - ***Amoxicilin***, 188

Amoxfap - ***Amoxicilin***, 188
Amoxicilin, 188
Amoxicilin 250 - ***Amoxicilin***, 188
Amoxicilin 500 - ***Amoxicilin***, 188
Amoxicilin trihydrat - ***Amoxicilin***, 188
Amoxicilin và kali clavulanat, 192
Amoxicillin - ***Amoxicilin***, 188
Amoxicillin and potassium clavulanate - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Amoxicillin Clavulanate - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Amoxicillin MKP 500 - ***Amoxicilin***, 188
Amoxicillin Oral Suspension BP - ***Amoxicilin***, 188
Amoxicillin Sachet - ***Amoxicilin***, 188
Amoxicillin Sodium and Clavulanate Potassium - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Amoxicilline - ***Amoxicilin***, 188
Amoxico-500 - ***Amoxicilin***, 188
Amoxipen 250 - ***Amoxicilin***, 188
Amoxipen 500 - ***Amoxicilin***, 188
Amoxividi 250 - ***Amoxicilin***, 188
Amoxmarksans 250 - ***Amoxicilin***, 188
Amoxmarksans 500 - ***Amoxicilin***, 188
Amoxsam tab - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Amoxy - ***Amoxicilin***, 188
Amoxy 500 - ***Amoxicilin***, 188
Amoxybiotic 250 - ***Amoxicilin***, 188
Amoxybiotic 500 - ***Amoxicilin***, 188
Amoxycillin dry syrup - ***Amoxicilin***, 188
Amoxycillin Vanilla dry syrup - ***Amoxicilin***, 188
Ampdiline - ***Amlodipin***, 187
Ampecyclal - ***Adenosin***, 147
Amp-Ginine - ***Arginin***, 205
Amphacef 125 - ***Cefuroxim***, 375
Amphacef 250 - ***Cefuroxim***, 375
Amphacef 500 - ***Cefuroxim***, 375
Ampharco Omeprazole - ***Omeprazol***, 1080
Ampharin - ***Fenofibrat***, 652
Ampholip - ***Amphotericin B***, 196
Amphot - ***Amphotericin B***, 196
Amphotericin B, 196
Amphotret - ***Amphotericin B***, 196
Ampica - ***Ampicilin***, 199
Ampicilin, 199
Ampicilin và sulbactam, 201
Ampicillin - ***Ampicilin***, 199
Ampicillin and sulbactam - ***Ampicilin và sulbactam***, 201
Ampicillin Kabi - ***Ampicilin***, 199
Ampicillin trihydrate - ***Ampicilin***, 199
Ampodox-100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Ampodox-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Amponac - ***Diclofenac***, 515
Amsitor - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Amsolyn YY - ***Ambroxol***, 175
Amsufung - ***Fluconazol***, 666
Amsyn-5 - ***Amlodipin***, 187
Amtanolon - ***Triamcinolon***, 1407
Amtas-in 5 - ***Amlodipin***, 187
Amtexdol - ***Paracetamol***, 1118
Amtexvalcin - ***Spiramycin***, 1299
Amtim - ***Amlodipin***, 187
Amtopid - 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Amtopid - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Amucap - ***Ambroxol***, 175
Amufast - ***Loperamid***, 918
Amxoni Cap - ***Meloxicam***, 940
Amyxim - ***Cefixim***, 351
Amzedil-1000 - ***Ceftazidim***, 368
Anaesthetic ether - ***Ether mê***, 633
Analac - ***Ketorolac***, 867
Analmel 7.5 - ***Meloxicam***, 940
Anargil - ***Danazol***, 486
Anastrol - ***Anastrozol***, 204
Anastrozol, 204
Anastrozol Azevedos - ***Anastrozol***, 204
Anastrozole - ***Anastrozol***, 204
Anastrozole-Teva - ***Anastrozol***, 204
Anatin - ***Gabapentin***, 705
Anazo - ***Anastrozol***, 204
Anbido - ***Testosteron***, 1344
Ancicon - ***Sulpirid***, 1314
Ancolator - ***Ambroxol***, 175
Ancou - ***Dextromethorphan***, 508
Andiabet - ***Metformin***, 955
Andol blue - ***Paracetamol***, 1118
Andonmuc - ***Acetylcystein***, 111
Andriol Testocaps - ***Testosteron***, 1344
Androgel - ***Testosteron***, 1344
Anelipra 10 - ***Enalapril***, 582
Anelipra 5 - ***Enalapril***, 582
Anepol Inj. - ***Propofol***, 1201
Anesia - ***Propofol***, 1201
Anesvan - ***Propofol***, 1201
Anexate - ***Flumazenil***, 676
Angati 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Angintab - ***Paracetamol***, 1118
Angiodil - ***Losartan***, 927

Angioten - ***Losartan***, 927
Angitel 20 - ***Telmisartan***, 1328
Angitel 40 - ***Telmisartan***, 1328
Angizaar-25 - ***Losartan***, 927
Angizaar-50 - ***Losartan***, 927
Angonic - ***Enalapril***, 582
Anikef Sterile - ***Cefuroxim***, 375
Ankifox - ***Cefixim***, 351
Anogin - ***Paracetamol***, 1118
Anol - ***Atenolol***, 219
Anpectrivas tab. - ***Trimetazidin***, 1412
Anphamitasin - ***Chymotrypsin***, 382
Anphucpo 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Anphuvag 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Anrbe 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Anserol - ***Esomeprazol***, 619
Antalgine - ***Diclofenac***, 515
Antaloc - ***Pantoprazol***, 1115
Antanazol - ***Ketoconazol***, 861
Antapara - ***Paracetamol***, 1118
Antaspan 0.25 - ***Clonazepam***, 421
Antaspan 0.5 - ***Clonazepam***, 421
Antaspan 0.5 flash - ***Clonazepam***, 421
Antaspan 1 - ***Clonazepam***, 421
Antaspan 2 - ***Clonazepam***, 421
Antavas - ***Trimetazidin***, 1412
Anti - ***Chymotrypsin***, 382
Antibio Granules - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Antibio Tropical Granules - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Anticlor - ***Cefaclor***, 329
Anticlor 250 - ***Cefaclor***, 329
Anticlot - ***Heparin***, 767
Antifen - ***Tobramycin***, 1392
Antifix 100 - ***Cefixim***, 351
Antifix 200 - ***Cefixim***, 351
Antifoxim - ***Cefotaxim***, 357
Antifungal - ***Miconazol***, 984
Antiheb - ***Lamivudin***, 876
Antima - ***Cefixim***, 351
Antimezol - 40 - ***Omeprazol***, 1080
Antinat - ***Cefuroxim***, 375
Antinat 125 - ***Cefuroxim***, 375
Antinat 250 - ***Cefuroxim***, 375
Antinat 500 - ***Cefuroxim***, 375
Antirizin - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Antirova - ***Spiramycin***, 1299
Antizidin - ***Ceftazidim***, 368
Antolac - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Antoxcin - ***Betamethason***, 252
Antricar - ***Trimetazidin***, 1412
Anxipill - ***Mirtazapin***, 993
Anxita - ***Sulpirid***, 1314
Anzatax - ***Paclitaxel***, 1105
Anzatax Paclitaxel - ***Paclitaxel***, 1105
Aofen gel - ***Diclofenac***, 515
Apamtor - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Apanol fast - ***Paracetamol***, 1118
Apbezo - ***Rabeprazol***, 1228
APDrops - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Apfu - ***Fluconazol***, 666
Aphaneten - ***Clotrimazol***, 452
Apharmcetam - ***Piracetam***, 1159
Apharmincap - ***Arginin***, 205
Apharova - ***Spiramycin***, 1299
Apidra - ***Insulin***, 810
Apidra SoloStar - ***Insulin***, 810
Apitim 5 - ***Amlodipin***, 187
Apo-Allopurinol - ***Alopurinol***, 162
Apo-Amitriptyline - ***Amitriptylin***, 185
Apo-Dimenhydrinate - ***Dimenhydrinat***, 536
Apo-Haloperidol - ***Haloperidol***, 763
Apoin - 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Apoin- 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Apo-Indomethacin - ***Indomethacin***, 808
Apo-ISDN - ***Isosorbid dinitrat***, 846
Apo-Methyldopa - ***Methyldopa***, 967
Apo-Metoprolol-L - ***Metoprolol***, 976
Apo-Nitrofurantoin - ***Nitrofurantoin***, 1061
Apo-Propranolol - ***Propranolol***, 1203
Apotel - ***Paracetamol***, 1118
Apo-Trihex - ***Trihexyphenidyl***, 1411
Appeton Essentials Folic Acid - ***Acid folic***, 128
Apranax - ***Naproxen***, 1024
Apratam - ***Piracetam***, 1159
Apuric 100 - ***Alopurinol***, 162
Apuric 200 - ***Alopurinol***, 162
Aquicef - ***Cefotaxim***, 357
Arastad 20 - ***Leflunomid***, 881
Arbitol - ***Arginin***, 205
Arcadia 5 - ***Amlodipin***, 187
Arcalab - ***Acarbose***, 103
Arclenxyl - ***Loratadin***, 923
Ardimox 250 - ***Amoxicilin***, 188
Ardineclav 500/125 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Arduan - ***Pipecuronium bromid***, 1154
Aresonem - ***Meropenem***, 950
Arezol - ***Anastrozol***, 204

Arfosdin - ***Arginin***, 205
Argide - ***Arginin***, 205
Argimisan - ***Arginin***, 205
Arginin, 205
Arginin hydroclorid - ***Arginin***, 205
Arginin PMP - ***Arginin***, 205
Arginine - ***Arginin***, 205
Arginine power - ***Arginin***, 205
Arginine RVN - ***Arginin***, 205
Arginine Stada - ***Arginin***, 205
Arginine-Liqvo - ***Arginin***, 205
Arginin-Euvipharm - ***Arginin***, 205
Aricept - ***Donepezil hydroclorid***, 560
Aricept Evess - ***Donepezil hydroclorid***, 560
Arimidex - ***Anastrozol***, 204
Arioxina - ***Azithromycin***, 227
Aristin-C - ***Ciprofloxacin***, 394
Arisvanco - ***Vancomycin***, 1455
Aritada syrup - ***Loratadin***, 923
Aritofort - ***Loratadin***, 923
Armecocib - ***Celecoxib***, 379
Armefixime 100 - ***Cefixim***, 351
Armefixime 200 - ***Cefixim***, 351
Armeginin - ***Arginin***, 205
Armezoral - ***Ketoconazol***, 861
Arnetine - ***Ranitidin***, 1232
Aromasin - ***Exemestan***, 645
Aronatboston - ***Alendronat natri***, 157
Aropme - ***Amlodipin***, 187
Aroth - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Arpalgine - ***Arginin***, 205
Arpicet - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Arpizol - ***Omeprazol***, 1080
Arsenic trioxide - ***Arsenic trioxyd***, 208
Arsenic trioxyd, 208
Arshavin - ***Cefotaxim***, 357
Artaxim - ***Cefotaxim***, 357
Artemether, 211
Artemisinin, 213
Artenfed F - ***Pseudoephedrin***, 1211
Artenfed-MH - ***Pseudoephedrin***, 1211
Artesunat, 214
Artesunate - ***Artesunat***, 214
Arthamin - ***Meloxicam***, 940
Arthicam IM - ***Piroxicam***, 1160
Artipro - ***Meloxicam***, 940
Artose - ***Celecoxib***, 379
Arxirom - ***Meloxicam***, 940
Asadin - ***Arsenic trioxyd***, 208
Asbuline 0,5 - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Asbuline 5 - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Ascarantel 3 - ***Ivermectin***, 851
Ascarantel 6 - ***Ivermectin***, 851
Ascard-75 - ***Acid acetylsalicylic***, 117
Ascorbic acid - ***Acid ascorbic***, 121
Ascorneo Inj. - ***Acid ascorbic***, 121
Asectores - ***Celecoxib***, 379
Asiamox - ***Amoxicilin***, 188
Asiclacin - ***Azithromycin***, 227
Asiclacin 500 - ***Azithromycin***, 227
Asipandol - ***Paracetamol***, 1118
Askaben 200 - ***Albendazol***, 150
Askaben 400 - ***Albendazol***, 150
Askarvid - ***Ofloxacin***, 1076
Askyxon - ***Ceftriaxon***, 371
Asparaginase, 215
Aspegic - ***Acid acetylsalicylic***, 117
Aspilets EC - ***Acid acetylsalicylic***, 117
Aspirin - 100 - ***Acid acetylsalicylic***, 117
Aspirin - ***Acid acetylsalicylic***, 117
Aspirin MKP 81 - ***Acid acetylsalicylic***, 117
Aspirin pH8 - ***Acid acetylsalicylic***, 117
Asthalin Inhaler (CFC free) - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Asthalin respules - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Asthasal HFA - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Aszolzoly 10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Ataganin - ***Arginin***, 205
Atapulgit, 218
Atarax - ***Hydroxyzin (hydroclorid và pamoat)***, 784
Atasart - ***Candesartan cilexetil***, 304
Atasart-H - ***Candesartan cilexetil***, 304
Atazeny Caps - ***Acetylcystein***, 111
Atazeny Sachet - ***Acetylcystein***, 111
Atefulton - ***Atenolol***, 219
Atena - ***Atenolol***, 219
Atendex - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Atenolol 50 - ***Atenolol***, 219
Atenolol actavis - ***Atenolol***, 219
Atenolol Denk 50 - ***Atenolol***, 219
Atenolol Stada - ***Atenolol***, 219
Atenolol Synmosa - ***Atenolol***, 219
Atenolol tabs - ***Atenolol***, 219
Atenolol, 219
Atenonol-AQP - ***Atenolol***, 219
Atepadene - ***Adenosin,*** 147
Athenil - xem *Simvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atheren - ***Alimemazin***, 160

Athxin - ***Azithromycin***, 227

Aticef - ***Cefadroxil***, 332

Aticef 250 - ***Cefadroxil***, 332

Aticlear - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atigimin - ***Arginin***, 205

Atimecox - ***Meloxicam***, 940

Atimetrol - ***Metronidazol***, 979

Atimetrol 500 - ***Metronidazol***, 979

Atimezol - ***Omeprazol***, 1080

Atimos - xem ***Follitropin beta - Gonadotropin***, 756

Atindol - ***Paracetamol***, 1118

Atobaxl - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atobaxl-20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atocare-10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atocor 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atodet-10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atodet-20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atop 10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atop 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Ator VPC 10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Ator VPC 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atorchem - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atorchem-20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atorec-20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atorhasan 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atorin 10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atorin 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atoris - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atorlip 10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atorlip 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atorlog 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atormarksans 10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atormarksans 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atormed 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atormin 10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atormin 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atoronobi 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atoronobi 40 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atorota 10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atorvastatin - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atorvastatin 10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atorvastatin 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atorvastatin Savi - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atorvastatin Savi 40 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atorvastatin Winthrop - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atorvis 10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atorvis 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atostine - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atotas 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atotim-20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atovast 10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atovast 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

ATP - ***Adenosin***, 147

ATPDNA - ***Adenosin***, 147

Atproton - ***Rabeprazol***, 1228

Atracurium besylat, 221

Atracurium besylate - *Atracurium besylat,* 221

Atrin 10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase,*** 285

Atrin 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atroact-10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atroact-20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Atropin, 223

Atropine - ***Atropin***, 223
Atropine sulfate - ***Atropin***, 223
Atrovent N - ***Ipratropium bromid***, 833
Attagast - ***Atapulgit***, 218
Attapulgite - ***Atapulgit***, 218
Atticmin - ***Arginin***, 205
Aucabos - ***Acarbose***, 103
Auclanityl - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Auclanityl - ***Amoxicilin***, 188
Audocals - ***Desloratadin***, 497
Augbactam - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Augbactam 156,25 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Augbactam 281,25 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Augbactam 312,5 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Augbactam 562,5 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Augbactam 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Augbest - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Augbidil - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Augdim For I.V. - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Augentax - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Auglist - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Augmentin - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Augmentin SR - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Augmex - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Augmex Duo - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Augoken 200 - ***Cefixim***, 351
Augoken sachet - ***Cefixim***, 351
Augtipha - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Augxicine - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Auliplus - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
Auliplus 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
Auliral-A - ***Arginin***, 205
Aulox - ***Levofloxacin***, 890
Aumakin - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Aumakin 156,25 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Aumakin 281,25 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Aumakin 562,5 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Aumakin 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Aumax - ***Cefuroxim***, 375
Aumoxtine - ***Amoxicilin***, 188
Aumoxtine 250 - ***Amoxicilin***, 188
Aumoxtine 500 - ***Amoxicilin***, 188
Aumtax - ***Ceftriaxon***, 371
Aupisin - ***Ampicilin và sulbactam***, 201
Aurasert 100 - ***Sertralin***, 1283
Aurasert 50 - ***Sertralin***, 1283
Aurocartin - ***Clarithromycin***, 404
Aurocefa - ***Cefotaxim***, 357
Auroliza 10 - ***Lisinopril***, 910
Auroliza 20 - ***Lisinopril***, 910
Auroliza 30 - ***Lisinopril***, 910
Auroliza 5 - ***Lisinopril***, 910
Auropennz 1.5 - ***Ampicilin và sulbactam***, 201
Auropennz 3.0 - ***Ampicilin và sulbactam***, 201
Auropodox 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Auropodox 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Auropodox 40 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Auroxetil 125 - ***Cefuroxim***, 375
Auroxetil 250 - ***Cefuroxim***, 375
Auroxetil 500 - ***Cefuroxim***, 375
Aurozapine 15 - ***Mirtazapin***, 993
Aurozapine 30 - ***Mirtazapin***, 993
Aurozapine OD 15 - ***Mirtazapin***, 993
Aurozapine OD 30 - ***Mirtazapin***, 993
Aurozapine OD 45 - ***Mirtazapin***, 993
Auschicin - ***Colchicin***, 461
Ausdiaglu - ***Gliclazid***, 729
Ausdipine 2.5 - ***Amlodipin***, 187
Ausdipine 5 - ***Amlodipin***, 187
Ausdipine 10 - ***Amlodipin***, 187
Ausdroxil - ***Cefadroxil***, 332
Ausecox 500 - ***Cefuroxim***, 375
Ausmax - ***Azithromycin***, 227
Ausmezol - ***Omeprazol***, 1080
Ausmoxy - ***Amoxicilin***, 188
Auspril - ***Enalapril***, 582
Auspril 10 - ***Enalapril***, 582
Austen-S - ***Alpha tocopherol***, 165
AustrapharmMesone - ***Methylprednisolon***, 969
AustrapharmMesone 16 - ***Methylprednisolon***, 969
Austretide - ***Octreotid acetat***, 1072
Ausvair 150 - ***Pregabalin***, 1176
Ausvair 75 - ***Pregabalin***, 1176
Auvinat - ***Alpha tocopherol***, 165
Auxacilin - ***Oxacilin natri***, 1090
Auzion inj. - ***Piroxicam***, 1160
Avas-10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Avas-20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Avastor 10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Avastor 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Avastor 40 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Avelox - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011

Avensa LA - ***Nifedipin***, 1056

Averinal - ***Alverin citrat***, 172

Avimci 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363

Avimci 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363

Avir - ***Aciclovir***, 114

Aviranz - ***Efavirenz***, 578

Avircrem - ***Aciclovir***, 114

Avirtab - ***Aciclovir***, 114

Aviximе 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363

Avolam - ***Lamivudin***, 876

Axacef - ***Cefuroxim***, 375

Axcel Betamethasone cream - ***Betamethason***, 252

Axcel Cefuroxime - ***Cefuroxim***, 375

Axcel Chlorpheniramine-2 - ***Clorpheniramin***, 445

Axcel Chlorpheniramine-4 - ***Clorpheniramin***, 445

Axcel Dextromethorphan-15 Syrup - ***Dextromethorphan***, 508

Axcel Dextromethorphan-30 Syrup - ***Dextromethorphan***, 508

Axcel Erythromycin ES - ***Erythromycin***, 607

Axcel Erythromycin ES-200 - ***Erythromycin***, 607

Axcel Famotidine-20 - ***Famotidin***, 648

Axcel Fusidic - ***Acid fusidic***, 129

Axcel Hydrocortisone cream - ***Hydrocortison***, 779

Axcel Loratadine - ***Loratadin***, 923

Axcel Loratadine syrup - ***Loratadin***, 923

Axcel Miconazole - ***Miconazol***, 984

Axcel Paracetamol - 120 syrup (Cherry) - ***Paracetamol***, 1118

Axcel Paracetamol-250 - ***Paracetamol***, 1118

Axcel Promethzine-5 - ***Promethazin hydroclorid***, 1196

Axcel Urea - ***Urê,*** 1418

Axef - ***Cefuroxim,*** 375

Aximaron - ***Ceftriaxon,*** 371

Axiol - ***Metformin,*** 955

Axobat - ***Ceftriaxon,*** 371

Axocam 7.5 - ***Meloxicam,*** 940

Axocexib-100 - ***Celecoxib,*** 379

Axocexib-200 - ***Celecoxib,*** 379

Axocidine - ***Cimetidin,*** 389

Axodic-500 - ***Acid nalidixic,*** 134

Axodox - ***Doxycyclin***, 573

Axodrox - 250 - ***Cefadroxil,*** 332

Axodrox - 500 - ***Cefadroxil,*** 332

Axoflox-500 - ***Ciprofloxacin,*** 394

Axogrel - ***Clopidogrel,*** 425

Axolam-100 - ***Lamivudin,*** 876

Axolev - ***Levofloxacin,*** 890

Axolop - ***Loperamid,*** 918

Axomox - ***Amoxicilin,*** 188

Axomus - ***Ambroxol,*** 175

Axon O - ***Ofloxacin,*** 1076

Axore - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase,*** 285

Axorox-150 - ***Roxithromycin,*** 1260

Axota - ***Loratadin,*** 923

Axotac-300 - ***Ranitidin,*** 1232

Axotham-400 - ***Ethambutol,*** 631

Axotini-500 - ***Tinidazol,*** 1383

Axozine - ***Cetirizin hydroclorid,*** 381

Axren- 250 - ***Cefuroxim,*** 375

Axren-500 - ***Cefuroxim,*** 375

Axtoxem 100 - ***Cefpodoxim proxetil,*** 363

Axtoxem 200 - ***Cefpodoxim proxetil,*** 363

Axuka - ***Cefazolin,*** 343

Ayale - ***Loratadin,*** 923

Azalovir - ***Aciclovir,*** 114

Azaratex - ***Cetirizin hydroclorid,*** 381

Azaretin - ***Tretinoin (thuốc bôi),*** 1404

Azaroin Gel - ***Clindamycin,*** 407

Azathioprin, 225

Azathioprine - ***Azathioprin,*** 225

Azaton - ***Crotamiton***, 469

Azecifex - ***Cefixim***, 351

Azecifex Distab - ***Cefixim,*** 351

Azee Dry Syrup - ***Azithromycin,*** 227

Azee-500 - ***Azithromycin,*** 227

Azein - ***Aciclovir,*** 114

Azencin 250 - ***Azithromycin,*** 227

Azencin 500 - ***Azithromycin,*** 227

Azencin-200 - ***Azithromycin,*** 227

Azicap 250 - ***Azithromycin,*** 227

Azicin-DaeHan cap - ***Clindamycin,*** 407

Azicine - ***Azithromycin,*** 227

Aziclar - ***Clarithromycin,*** 404

Aziclar 250 - ***Clarithromycin,*** 404

Azidime - ***Ceftazidim,*** 368

Aziefranc - ***Azithromycin,*** 227

Aziefti - ***Azithromycin,*** 227

Azieurolife - ***Azithromycin,*** 227

Azifar 500 - ***Azithromycin,*** 227

Azifonten 250 - ***Azithromycin,*** 227
Azigene - ***Azithromycin,*** 227
Azikago - ***Azithromycin,*** 227
Azikid - ***Azithromycin,*** 227
Azilide-200 RediMed - ***Azithromycin,*** 227
Azilide-250 - ***Azithromycin,*** 227
Azilide-500 - ***Azithromycin,*** 227
Azimax 250 - ***Azithromycin,*** 227
Azindus 500 - ***Azithromycin,*** 227
Aziona - ***Risperidon,*** 1249
Aziplus - ***Azithromycin,*** 227
Azirode - ***Azithromycin,*** 227
Azirutec - ***Azithromycin,*** 227
Azismile Dry Syrup - ***Azithromycin,*** 227
Azissel - ***Azithromycin,*** 227
Azithfort - ***Azithromycin,*** 227
Azithrin-250 - ***Azithromycin,*** 227
Azithromycin, 227
Azithromycin-Teva - ***Azithromycin,*** 227
Azitino - ***Azithromycin***, 227
Azitnew - ***Azithromycin***, 227
Azitnew 250 - ***Azithromycin,*** 227
Azitocin 5 - ***Flunarizin,*** 678
Azitomex - ***Azithromycin,*** 227
Azitromicina Farmoz - ***Azithromycin,*** 227
Aziuromine - ***Azithromycin,*** 227
Aziwok - ***Azithromycin,*** 227
Aziwok-500 - ***Azithromycin,*** 227
Azizi - ***Azithromycin***, 227
Azocef - ***Cefoperazon natri***, 354
Azoget - ***Azithromycin***, 227
Azole - ***Albendazol,*** 150
Azole Suspension - ***Albendazol,*** 150
Azooba - ***Aciclovir,*** 114
Azooba-200 - ***Aciclovir,*** 114
Azotimax - ***Azithromycin,*** 227
Azstar 100 - ***Cefpodoxim proxetil,*** 363
Azstar 200 - ***Cefpodoxim proxetil,*** 363
Azstar DT - ***Cefpodoxim proxetil,*** 363
Azstar Kid - ***Cefpodoxim proxetil,*** 363
Aztor 10 - xem *Atorvastatin* **- *Các chất ức chế HMG - CoA reductase,*** 285
Aztor 20 - xem *Atorvastatin* **- *Các chất ức chế HMG - CoA reductase,*** 285
Aztreonam, 231
Azucefox - ***Cefpodoxim proxetil,*** 363
Azufox - ***Cefuroxim,*** 375
Azukon - ***Gliclazid,*** 729
Azukon MR - ***Gliclazid,*** 729
Azulix 1 - ***Glimepirid,*** 731
Azulix 2 - ***Glimepirid,*** 731
Azyter - ***Azithromycin,*** 227
Azythronat - ***Azithromycin,*** 227

B

B.B.Cin - ***Cefadroxil,*** 332
BABIchoco - ***Albendazol,*** 150
Babyflu Expectorant - ***Guaifenesin,*** 760
Babygaz - ***Simeticon***, 1291
Babylipgan 250 - ***Paracetamol,*** 1118
Babylipgan 80 - ***Paracetamol,*** 1118
Babypain - ***Ibuprofen,*** 786
Babysolvan - ***Ambroxol,*** 175
Babyzirmax - ***Azithromycin,*** 227
Bacforxime-1000 - ***Cefotaxim,*** 357
Bacitracin, 233
Bacivit - ***Lactobacillus acidophilus,*** 874
Bacivit H - ***Lactobacillus acidophilus,*** 874
Baclev 500 - ***Cefalexin,*** 334
Baclofen, 235
Baclosal - ***Baclofen,*** 235
Bacpen 250 - ***Clarithromycin,*** 404
Bacpen 500 - ***Clarithromycin,*** 404
Bacqure - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym,*** 800
Bactevo - ***Levofloxacin,*** 890
Bactirid - ***Cefixim,*** 351
Bactol - ***Cefpodoxim proxetil,*** 363
Bactol 100DT - ***Cefpodoxim proxetil,*** 363
Bactol 200DT - ***Cefpodoxim proxetil,*** 363
Bactoluse Cap. - ***Lactobacillus acidophilus,*** 874
Bactroban ointment - ***Mupirocin,*** 1013
Baczoline-1000 - ***Cefazolin,*** 343
Bạc sulfadiazin, 237
Bamandol - ***Cefotiam hydroclorid,*** 360
Bamifen - ***Baclofen***, 235
Banalcine - ***Paracetamol,*** 1118
Banif - ***Miconazol,*** 984
Bansinica - ***Cisaprid***, 399
Bapexim - ***Cefepim,*** 348
Baraclude - ***Entecavir,*** 589
Barcavir - ***Entecavir,*** 589
Bari sulfat, 238

Barihadopha - ***Bari sulfat,*** 238
Barihd - ***Bari sulfat***, 238
Barisvidi - ***Bari sulfat,*** 238
Barium sulfate - ***Bari sulfat,*** 238
Barivir - ***Ribavirin,*** 1240
Barole - ***Rabeprazol,*** 1228
Baromezole - ***Omeprazol,*** 1080
Barprod-250 - ***Levofloxacin,*** 890
Bartucen Oint. - ***Mupirocin,*** 1013
Basaterol - xem *Lovastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase,*** 285
Basori - ***Pyridostigmin bromid,*** 1216
Baspeo 250 - ***Clarithromycin,*** 404
Baspeo 500 - ***Clarithromycin,*** 404
Batigan - ***Tenofovir,*** 1335
Bavican Cap. - ***Ribavirin,*** 1240
Bavotin - ***Arginin,*** 205
Baxpel 500 - ***Clarithromycin,*** 404
BCG vaccine - ***Vắc xin BCG,*** 1428
Bcinnalgine - ***Paracetamol,*** 1118
Bé nóng - ***Paracetamol,*** 1118
Bearcef - ***Cefuroxim***, 375
Bearclor - ***Cefaclor,*** 329
Bearnir - ***Cefotaxim,*** 357
Bearoxyl - ***Cefadroxil,*** 332
Bebisot 150 - ***Paracetamol,*** 1118
Bebisot 250 - ***Paracetamol,*** 1118
Bebloc-5 - ***Amlodipin,*** 187
Becacipro - ***Ciprofloxacin,*** 394
Becaclary - ***Clarithromycin,*** 404
Becamlodin - ***Amlodipin,*** 187
Becaspira - ***Spiramycin,*** 1299
Becazithro - ***Azithromycin,*** 227
Beclometason, 239
Beclometasone - ***Beclometason,*** 239
Beclorax - ***Alverin citrat,*** 172
Beclozine 25 - ***Clozapin,*** 455
Beco-Arginine - ***Arginin,*** 205
Becobrol 30 - ***Ambroxol,*** 175
Becocef - ***Ofloxacin,*** 1076
Becoclari 250 - ***Clarithromycin,*** 404
Becoclari 500 - ***Clarithromycin,*** 404
Becocystein - ***Acetylcystein,*** 111
Becodixic - ***Acid nalidixic,*** 134
Becohista - ***Cetirizin hydroclorid,*** 381
Becolitor 10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Becolitor 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Becomer 500 - ***Metformin,*** 955
Becomer 850 - ***Metformin,*** 955
Becortmin - ***Clobetasol propionat,*** 411
Becosemid - ***Furosemid,*** 702
Becosmec - ***Diosmectit,*** 541
Becotarel - ***Trimetazidin,*** 1412
Becovacine - ***Spiramycin,*** 1299
Becraz - ***Cefotaxim,*** 357
Beeaxadin Cap - ***Nizatidin***, 1063
Beecamile Dry Sry - ***Cefaclor,*** 329
Beecef Inj - ***Ceftriaxon,*** 371
Beecerazon - ***Ceftriaxon,*** 371
Beecetam Inj. - ***Cefotaxim,*** 357
BeeCetrax - ***Ceftriaxon,*** 371
Beecezon - ***Cefazolin,*** 343
Beeflor Cap. - ***Fluoxetin,*** 684
Beefloxacin - ***Ofloxacin,*** 1076
Beeimipem - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Beejedroxil - ***Cefadroxil***, 332
Beejedroxil Cap - ***Cefadroxil***, 332
Beejelovir - ***Ribavirin***, 1240
Beejenac - ***Flunarizin***, 678
Beejetazim - ***Ceftazidim***, 368
Beekipocin - ***Ciprofloxacin***, 394
Beekipocin - ***Tobramycin***, 1392
Beemecin - ***Acetylcystein***, 111
Beeocuracin Tab. - ***Levofloxacin***, 890
Beetiam Inj - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Beevasmin - ***Vancomycin***, 1455
Beevirutal - ***Aciclovir***, 114
Beezan - ***Flunarizin***, 678
Befabrol - ***Ambroxol***, 175
Befadol 325 - ***Paracetamol***, 1118
Befadol 500 - ***Paracetamol***, 1118
Befadol plus - ***Paracetamol***, 1118
Befadol S - ***Paracetamol***, 1118
Befind - ***Iohexol***, 830
Begaba 300 - ***Gabapentin***, 705
Begacef - ***Cefradin***, 366
Bejetocin - ***Tobramycin***, 1392
Belocat - ***Metronidazol***, 979
Belod-5 - ***Amlodipin***, 187
Benazepril, 242
Benalapril 10 - ***Enalapril***, 582

Benalapril 5 - ***Enalapril***, 582
Benca - ***Mebendazol***, 933
Benda 500 - ***Mebendazol***, 933
Benetil-F - ***Flunarizin***, 678
Benifime - ***Cefixim***, 351
Benifime Suspension - ***Cefixim***, 351
Benthasone - ***Betamethason***, 252
Benzathin Penicilin G, 244
Benzathine benzylpenicillin - ***Benzathin penicilin G***, 244
Benzazolin hydroclorid - ***Tolazolin hydroclorid***, 1396
Benzazoline hydrochloride - ***Tolazolin hydroclorid***, 1396
Benzina 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Benzoyl peroxyd, 246
Benzoyl peroxide - ***Benzoyl peroxyd***, 246
Benzoyl peroxide, 246
Benzyl benzoat, 247
Benzyl benzoate - ***Benzyl benzoat***, 247
Benzylpenicilin, 247
Benzylpenicilin VCP - ***Benzylpenicilin***, 247
Benzylpenicillin - ***Benzylpenicilin***, 247
Benzylpenicillin sodium - ***Benzylpenicilin***, 247
Benzylthiouracil, 251
Bephardin - ***Lamivudin***, 876
Beprogel - ***Betamethason***, 252
Beramol - ***Paracetamol***, 1118
Berlthyrox - ***Levothyroxin***, 900
Bernodan - ***Ondansetron***, 1082
Beroxib - ***Celecoxib***, 379
Besamux - ***Acetylcystein***, 111
Besion - ***Betamethason***, 252
Besitabine - ***Ceftazidim***, 368
Besladin - ***Cefradin***, 366
Bestacefdine - ***Cefradin***, 366
Bestaprazole - ***Omeprazol***, 1080
Bestcelor 125 - ***Cefaclor***, 329
Bestcelor 250 - ***Cefaclor***, 329
Bestcelor 375 - ***Cefaclor***, 329
Bestcelor 500 - ***Cefaclor***, 329
Bestdocel 20 - ***Docetaxel***, 555
Bestdocel 80 - ***Docetaxel***, 555
Bestnats - ***Cefuroxim***, 375
Bestporal - ***Itraconazol***, 849
Bestpred 16 - ***Methylprednisolon***, 969
Bestpred 4 - ***Methylprednisolon***, 969
Bestrip - ***Dimenhydrinat***, 536
Betacard-50 - ***Atenolol***, 219
Betaclo - ***Clobetasol propionat***, 411
Betadine - ***Povidon iod***, 1166
Betadine Garge and Mouthwash - ***Povidon iod***, 1166
Betadine Vaginal Douche - ***Povidon iod***, 1166
Betaformin 500 - ***Metformin***, 955
Betaformin 850 - ***Metformin***, 955
Betaksim - ***Cefotaxim***, 357
Betaloc - ***Metoprolol***, 976
Betaloc Zok - ***Metoprolol***, 976
Betalol - ***Timolol (thuốc nhỏ mắt)***, 1382
Betamethason, 252
Betamethason Meyer - ***Betamethason***, 252
Betamethasone - ***Betamethason***, 252
Betamethasone BP - ***Betamethason***, 252
Betamethasone sodium phosphate - ***Betamethason***, 252
Betamethasone valerate - ***Betamethason***, 252
Betametlife - ***Betamethason***, 252
Beta-poetin - ***Erythropoietin***, 611
Betapride-1 - ***Glimepirid***, 731
Betapride-2 - ***Glimepirid***, 731
Betaxolol, 254
Betazidim - ***Ceftazidim***, 368
Betene - ***Betamethason***, 252
Bethyltax - ***Methyldopa***, 967
Betoptic S - ***Betaxolol***, 254
Bettam - ***Meloxicam***, 940
Bevichymo - ***Chymotrypsin***, 382
Bexaroten, 256
Bexarotene - ***Bexaroten***, 256
Bexis 15 - ***Meloxicam***, 940
Bexis 7.5 - ***Meloxicam***, 940
Bezafibrat, 258
Bezafibrate - ***Bezafibrat***, 258
Bicapain - ***Meloxicam***, 940
Bicapain 15 - ***Meloxicam***, 940
Bicaprol - ***Pentoxifylin***, 1129
Bicea-Q - ***Hyaluronidase***, 773
Bicebid 100 - ***Cefixim***, 351
Bicebid 200 - ***Cefixim***, 351
Bicefdox 500 - ***Cefadroxil***, 332
Bicefdroxil 500 - ***Cefadroxil***, 332
Biceflecin 500 - ***Cefalexin***, 334
Biceflexin - ***Cefalexin***, 334
Biceflexin 500 - ***Cefalexin***, 334
Bicefzidim - ***Ceftazidim***, 368

Bicele 100 - ***Celecoxib***, 379
Bicele 200 - ***Celecoxib***, 379
Bicelor - ***Cefaclor,*** 329
Bicelor 250 - ***Cefaclor,*** 329
Bicelor 500 - ***Cefaclor***, 329
Bicilin - ***Cefazolin***, 343
Biclary 250 - ***Clarithromycin***, 404
Biclary 500 - ***Clarithromycin***, 404
Bicodan Inj - ***Piroxicam***, 1160
Bicol-B - ***Oxymetazolin hydroclorid***, 1101
Bidiclor 250 - ***Cefaclor***, 329
Bididufamox - ***Amoxicilin***, 188
Bidihaemo 1B - ***Natri bicarbonat***, 1027
Bidilexin - ***Cefalexin***, 334
Bidilocef - ***Ceftazidim***, 368
Bidimoxy 500 - ***Amoxicilin***, 188
Bidinatec 10 - ***Enalapril***, 582
Bidinatec 5 - ***Enalapril***, 582
Bidipril - ***Captopril***, 314
Bifazo - ***Cefazolin***, 343
Bifolyo - ***Cefoperazon natri***, 354
Bifopezon - ***Cefoperazon natri***, 354
Bifotirin - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Bifoxit - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Bifradin - ***Cefradin***, 366
Bifumax - ***Cefuroxim***, 375
Bifumax 125 - ***Cefuroxim***, 375
Bifumax 250 - ***Cefuroxim***, 375
Bifumax 500 - ***Cefuroxim***, 375
Bigemax - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Bigemax 200 - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Bigentil 100 - ***Netilmicin***, 1042
Bigunat - ***Cefotaxim***, 357
Bigys - ***Clotrimazol***, 452
Bihasal 2.5 - ***Bisoprolol***, 264
Bihasal 5 - ***Bisoprolol***, 264
Bikozol - ***Ketoconazol***, 861
Bilavir - ***Lamivudin***, 876
Bilaxatif - ***Bisacodyl***, 262
Bilipa - ***Lamivudin***, 876
Biloxcin - ***Ofloxacin***, 1076
Biloxcin Eye - ***Ofloxacin***, 1076
Biloxim - ***Cefuroxim***, 375
Bimaz - ***Carbimazol***, 323
Bimelid - ***Meloxicam***, 940
Bimoclav 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Bimoxine - ***Amoxicilin***, 188
Binagen - ***Glimepirid***, 731
Binancef-250 DT - ***Cefadroxil***, 332
Binancef-500 DT - ***Cefadroxil***, 332
Bineurox - ***Gabapentin***, 705
Binexamorin - ***Glimepirid***, 731
Binexbilalus Granule - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Binexbi-Tocin - ***Tobramycin***, 1392
Binexcadil - ***Doxazosin***, 566
Binexcefxone - ***Ceftriaxon***, 371
BinexRofcin Tab. - ***Ciprofloxacin***, 394
Binexsum 40 - ***Esomeprazol***, 619
Binextomaxin inj. - ***Tobramycin***, 1392
Binoclar - ***Clarithromycin***, 404
Binozyt - ***Azithromycin***, 227
Binter - ***Terbinafin hydroclorid***, 1340
Binystar - ***Nystatin***, 1071
Bio-Ane - ***Tretinoin (thuốc bôi)***, 1404
Bio-Biso 5 - ***Bisoprolol***, 264
Bio-biso-10 - ***Bisoprolol***, 264
Biocalcium - ***Calci lactat***, 296
Biocam - ***Piroxicam***, 1160
Bio-Car 80 tablets - ***Telmisartan***, 1328
Biocip - ***Ciprofloxacin***, 394
Bio-Clopi - ***Clopidogrel***, 425
Bio-dacef - ***Cefuroxim***, 375
Biodacyna - ***Amikacin***, 176
Biodaron - ***Amiodaron***, 180
Biodroxil - ***Cefadroxil***, 332
Biofazolin - ***Cefazolin***, 343
Biofumoksym - ***Cefuroxim***, 375
Biogesic - ***Paracetamol***, 1118
Biolamezole - ***Omeprazol***, 1080
Biolus - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Bioment-Bid - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Bioment-Bid 200/28 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Bioment-Bid 400/57 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Biometfor 850 - ***Metformin***, 955
Biomist - ***Xylometazolin***, 1488
Biomist NS - ***Xylometazolin***, 1488
Biorich E - ***Alpha tocopherol***, 165
Biorindol 2 - ***Perindopril***, 1131
Biorindol 4 - ***Perindopril***, 1131
Biosdomin inj. - ***Ceftriaxon***, 371
Bioskymin - ***Lactobacillus acidophilus***, 874

Biosmicin - ***Netilmicin***, 1042
Biosride - ***Sulpirid***, 1314
Bioszime Inj - ***Ceftazidim***, 368
Bio-Taksym - ***Cefotaxim***, 357
Biotam - ***Oxacilin natri***, 1090
Biotin, 259
Biotin Stada - ***Biotin***, 259
Bi-otra - ***Ofloxacin***, 1076
Biovon - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Biperiden, 260
Biphacef - ***Cefadroxil***, 332
Bipisyn - ***Ampicilin và sulbactam***, 201
Bipro - ***Bisoprolol***, 264
Biprolol - ***Bisoprolol***, 264
Biracin-180 - ***Tobramycin***, 1392
Biracin-E - ***Tobramycin***, 1392
Biragan 150 - ***Paracetamol***, 1118
Biragan 300 - ***Paracetamol***, 1118
Biragan 325 - ***Paracetamol***, 1118
Biragan 500 - ***Paracetamol***, 1118
Biragan 650 - ***Paracetamol***, 1118
Biragan 80 - ***Paracetamol***, 1118
Biragan caps - ***Paracetamol***, 1118
Biragan Kids 325 - ***Paracetamol***, 1118
Biragan kids 80 - ***Paracetamol***, 1118
Birangan 100 - ***Paracetamol***, 1118
Biraxan - ***Ibuprofen***, 786
Biroxime - ***Clotrimazol***, 452
Biroxime-V - ***Clotrimazol***, 452
Bisacodyl, 262
BisacodylDHG - ***Bisacodyl***, 262
Bisalaxyl - ***Bisacodyl***, 262
Bisarolax - ***Bisacodyl***, 262
Bisaten 2.5 - ***Bisoprolol***, 264
Bisaten 5 - ***Bisoprolol***, 264
Biscapro 2,5 - ***Bisoprolol***, 264
Biscapro 5 - ***Bisoprolol***, 264
Biselect 10 - ***Bisoprolol***, 264
Bishepa - ***Arginin***, 205
Bisinthvon - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Bismuth subcitrat, 263
Bismuth subcitrate - ***Bismuth subcitrat***, 263
Bisnang - ***Levofloxacin***, 890
Bisocar-5 - ***Bisoprolol***, 264
Bisohexal - ***Bisoprolol***, 264
Bisolcor 5 - ***Bisoprolol***, 264
Bisoloc - ***Bisoprolol***, 264
Bisolota F.C. - ***Bisoprolol***, 264
Bisoltussin - ***Dextromethorphan***, 508
Bisolvon - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Bisolvon kids - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Bisomark 10 - ***Bisoprolol***, 264
Bisomark 5 - ***Bisoprolol***, 264
Bisopro 5 - ***Bisoprolol***, 264
Bisoprolol, 264
Bisoprolol OPV 2.5 - ***Bisoprolol***, 264
Bisoprolol OPV 5 - ***Bisoprolol***, 264
Bisoprolol Stada - ***Bisoprolol***, 264
Bisoprolol Synmosa - ***Bisoprolol***, 264
Bisotab - 2.5 - ***Bisoprolol***, 264
Bisotab-5 - ***Bisoprolol***, 264
Bitazid - ***Ceftazidim***, 368
Bito-cort - ***Triamcinolon***, 1407
Bivaltax - ***Loratadin***, 923
Bivazit 100 - ***Azithromycin***, 227
Bivazit 200 - ***Azithromycin***, 227
Bivazit 250 - ***Azithromycin***, 227
Bivazit 500 - ***Azithromycin***, 227
Bivicetyl - ***Acetylcystein***, 111
Bivicox - ***Celecoxib***, 379
Bivicox 200 - ***Celecoxib***, 379
Bivilans - ***Lansoprazol***, 879
Bivinadol - ***Paracetamol***, 1118
Bivinadol 80 - ***Paracetamol***, 1118
Bivinadol 150 - ***Paracetamol***, 1118
Bivinadol 250 - ***Paracetamol***, 1118
Bivinadol 325 - ***Paracetamol***, 1118
Bixicam - ***Meloxicam***, 940
Bixofen 180 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Bixofen 60 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Bixovom 4 - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Bixovom 8 - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Blauferon A - ***Interferon alfa***, 816
Blauferon B - ***Interferon alfa***, 816
Blaufol - ***Propofol***, 1201
Blautrim - ***Filgrastim***, 659
Blenamax - ***Bleomycin***, 267
Bleocip - ***Bleomycin***, 267
Bleomycin, 267
Blesta - ***Arginin***, 205
Bloci - ***Ciprofloxacin***, 394
Blomidex-1000 - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716

Bloza - ***Losartan***, 927
Bluecezin - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Bluenxy - ***Clopidogrel***, 425
Bluepine - ***Amlodipin***, 187
Bluesana - ***Rabeprazol***, 1228
Bluetec - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Bluetine - ***Paroxetin***, 1122
Bluti - ***Ticlopidin***, 1378
BMI Trimetazidine - ***Trimetazidin***, 1412
B-Nagen 100 - ***Celecoxib***, 379
B-Nagen 200 - ***Celecoxib***, 379
Bobotic - ***Simeticon***, 1291
Bogotizin - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Bolorate - ***Loratadin***, 923
Bonatil-5 - ***Bisoprolol***, 264
Bondaxil - ***Aciclovir***, 114
Bonlife - ***Alendronat natri***, 157
Bonsartine 25 - ***Losartan***, 927
Borambio - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Boric acid - ***Acid boric***, 123
Borymycin - ***Minocyclin***, 990
Bosgyno - ***Clotrimazol***, 452
Bosmect - ***Diosmectit***, 541
Bosrontin - ***Gabapentin***, 705
Bostadin - ***Loratadin***, 923
Bostaflam - ***Diclofenac***, 515
Bostanex - ***Desloratadin***, 497
Bostarel 20 - ***Trimetazidin***, 1412
Bostrypsin - ***Chymotrypsin***, 382
BQL 5 - ***Enalapril***, 582
Braficozol - ***Omeprazol***, 1080
Bralcib - ***Tobramycin***, 1392
Branfangan - ***Paracetamol***, 1118
Bratorex - ***Tobramycin***, 1392
Bravelle - xem *Urofollitropin* ***- Gonadotropin***, 756
Brawmicin - ***Cinarizin***, 391
Brek 70 - ***Alendronat natri***, 157
Brelmocef-250 - ***Cefuroxim***, 375
Brelmocef-500 - ***Cefuroxim***, 375
Bretam - ***Piracetam***, 1159
Bretam 800 - ***Piracetam***, 1159
Brexin - ***Piroxicam***, 1160
Bricanyl - ***Terbutalin sulfat***, 1341
Bricocalcin - ***Calcitonin***, 301
Briface-OPC - ***Metoclopramid***, 973
Brifecy 500 - ***Cefadroxil***, 332
Brinoce - ***Terbutalin sulfat***, 1341
Brocamyst - ***Terbutalin sulfat***, 1341
Brodexin - ***Dextromethorphan***, 508
Brodexin 10 - ***Dextromethorphan***, 508
Brodexin 15 - ***Dextromethorphan***, 508
Brodexin caps - ***Dextromethorphan***, 508
Bromfex - ***Ceftriaxon***, 371
Bromhexin - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Bromhexin 4 - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Bromhexin 4 Glomed - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Bromhexin 8 - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Bromhexin 8 Glomed - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Bromhexin hydroclorid, 269
Bromhexine - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Bromhexine hydrochloride - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Bromocriptin, 270
Bromocriptine - ***Bromocriptin***, 270
BromystSaVi 100 - ***Acetylcystein***, 111
BromystSaVi 200 - ***Acetylcystein***, 111
Broncemuc - ***Acetylcystein,***111
Broncemuc 100 - ***Acetylcystein,***111
Brontalin - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Brot Formin - ***Metformin***, 955
Brown & Burk Cefalexin - ***Cefalexin***, 334
Brown & Burk Ciprofloxacin - ***Ciprofloxacin***, 394
Brozil - ***Gemfibrozil***, 718
Brudic - ***Diclofenac***, 515
Bru-Dolo - ***Acid tranexamic***, 139
Brudoxil - ***Cefadroxil***, 332
Brufen - ***Ibuprofen***, 786
Brufen Forte - ***Ibuprofen***, 786
Brulamycin - ***Tobramycin***, 1392
Brumetidina 200 - ***Cimetidin***, 389
Brumetidina 400 - ***Cimetidin***, 389
Brunes - ***Ibuprofen***, 786
Brunes-200 - ***Ibuprofen***, 786
Brunes-400 - ***Ibuprofen***, 786
Brzidime Inj - ***Ceftazidim***, 368
Btogaron - ***Arginin***, 205
Btoinfaxin - ***Ofloxacin***, 1076
Bucarvin - ***Bupivacain hydroclorid***, 276
Buclar 250 - ***Amoxicilin***, 188
Budecassa - ***Budesonid***, 274
Budecassa HFA - ***Budesonid***, 274
Budecort - ***Budesonid***, 274

Budenase AQ - ***Budesonid***, 274
Budesonid, 274
Budesonide - ***Budesonid***, 274
Budesonide Teva - ***Budesonid***, 274
Budiair - ***Budesonid***, 274
Bueno - ***Albendazol***, 150
Buluofen - ***Ibuprofen***, 786
Bupitroy - ***Bupivacain hydroclorid***, 276
Bupitroy Heavy - ***Bupivacain hydroclorid***, 276
Bupivacain hydroclorid, 276
Bupivacaine hydrochloride - ***Bupivacain hydroclorid***, 276
Bupivacaine Spinal - ***Bupivacain hydroclorid***, 276
Bupivacaine WPW Spinal - ***Bupivacain hydroclorid***, 276
Buprenorphin, 278
Buprenorphine - ***Buprenorphin***, 278
Buprine 200 Hfa - ***Budesonid***, 274
Bushicle - ***Cefadroxil***, 332
Bustidin 20 - ***Trimetazidin***, 1412
Bustidin MR - ***Trimetazidin***, 1412
Busulfan, 280
Butavell - ***Dobutamin***, 553
Buticef 1000 - ***Cefoperazon natri***, 354
Buto-Asma - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Buto-Asma Inhaler - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Butylscopolamin, 284
Butylscopolamine - ***Butylscopolamin***, 284
Buvac Heavy - ***Bupivacain hydroclorid***, 276
Bvit 1 - ***Thiamin***, 1363
Bvpalin - ***Desloratadin***, 497

C

C 500 Glomed - ***Acid ascorbic***, 121
Caavirel - ***Entecavir***, 589
Cabasta Inj - ***Piracetam***, 1159
Cabemus - ***Ceftriaxon***, 371
Cabendaz - ***Mebendazol***, 933
Các chất ức chế HMG-CoA reductase, 285
Cacef-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cadalol 25 - ***Carvedilol***, 327
Cadalol-6.25 - ***Carvedilol***, 327
Cadglim 1 - ***Glimepirid***, 731
Cadglim 2 - ***Glimepirid***, 731
Cadglim 4 - ***Glimepirid***, 731
Cadiazith 250 - ***Azithromycin***, 227
Cadiazith 500 - ***Azithromycin***, 227
Cadibacillus - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Cadicefaclor - ***Cefaclor***, 329
Cadicefaclor 500 - ***Cefaclor***, 329
Cadicefpo 50 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cadicefpo 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cadicefpo 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cadicelox 100 - ***Celecoxib***, 379
Cadicelox 200 - ***Celecoxib***, 379
Cadiciprolox - ***Ciprofloxacin***, 394
Cadiclarin - ***Clarithromycin***, 404
Cadiconazol - ***Ketoconazol***, 861
Cadidexi - ***Dextromethorphan***, 508
Cadidox - ***Doxycyclin***, 573
Cadidroxyl - ***Cefadroxil***, 332
Cadidroxyl 250 - ***Cefadroxil***, 332
Cadieryth - ***Erythromycin***, 607
Cadifagyn - ***Metronidazol***, 979
Cadifamo - ***Famotidin***, 648
Cadifast - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Cadifast 180 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Cadifixim - ***Cefixim***, 351
Cadifixim 50 - ***Cefixim***, 351
Cadifluzol - ***Fluconazol***, 666
Cadifradin - ***Cefradin***, 366
Cadigesic - ***Paracetamol***, 1118
Cadilanso - ***Lansoprazol***, 879
Cadilinco - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Cadimelcox - ***Meloxicam***, 940
Cadimezol - ***Omeprazol***, 1080
Cadimusol - ***Acetylcystein***, 111
Cadinesin - ***Mephenesin***, 944
Cadiofax - ***Ofloxacin***, 1076
Cadipanto - ***Pantoprazol***, 1115
Cadipefcin - ***Pefloxacin mesylat***, 1124
Cadipira - ***Piracetam***, 1159
Cadipiride - ***Sulpirid***, 1314
Cadipredni - ***Prednisolon***, 1173
Cadipredson 4 - ***Methylprednisolon***, 969
Cadipredson 16 - ***Methylprednisolon***, 969
Cadirabe 10 - ***Rabeprazol***, 1228
Cadirabe 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Cadirovib - ***Aciclovir***, 114
Cadiroxim - ***Cefuroxim***, 375
Cadiroxim 125 - ***Cefuroxim***, 375
Cadiroxim 500 - ***Cefuroxim***, 375

Cadiroxol - ***Ambroxol***, 175
Cadisimvas - xem *Simvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Cadisorb - ***Sorbitol***, 1294
Cadispasmin - ***Alverin citrat***, 172
Caditadin - ***Loratadin***, 923
Cadivastal - ***Trimetazidin***, 1412
Cadovers - ***Perindopril***, 1131
Cadraten Inj - ***Ceftazidim***, 368
Caelyx - ***Doxorubicin***, **571**
Caflaamtil - ***Diclofenac***, 515
Caflaamtil Retard 75 - ***Diclofenac***, 515
Cafocid - ***Pantoprazol***, 1115
Cafunten - ***Clotrimazol***, 452
Cagenine - ***Clarithromycin***, 404
Calatec - ***Captopril***, 314
Calci clorid, 290
Calci EDTA - ***Dinatri calci edetat***, 539
Calci gluconat, 292
Calci lactat, 296
Calci lactat trihydrat - ***Calci lactat***, 296
Calcifediol, 298
Calcigard retard - ***Nifedipin***, 1056
Calcipotriol, 300
Calcitonin 100 Jelfa - ***Calcitonin***, 301
Calcitonin 50 Jelfa - ***Calcitonin***, 301
Calcitonin, 301
Calcium chloride - ***Calci clorid***, 290
Calcium disodium edetate - ***Dinatri calci edetat***, 539
Calcium EDTA - ***Dinatri calci edetat***, 539
Calcium Folinate - ***Folinat calci***, 694
Calcium gluconate - ***Calci gluconat***, 292
Calcium lactate - ***Calci lactat***, 296
Calco 50 I.U - ***Calcitonin***, 301
Calcrem - ***Clotrimazol***, 452
Calnif retard - ***Nifedipin***, 1056
Cal-wel - ***Calcitonin***, 301
Calzepin - ***Carbamazepin***, 316
Cammic - ***Acid tranexamic***, 139
Camoxxy - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Campto - ***Irinotecan***, 837
Camrox - ***Meloxicam***, 940
Camtax - ***Ceftazidim***, 368
Camxicam - ***Piroxicam***, 1160
Candelong-4 - ***Candesartan cilexetil***, 304
Candelong-8 - ***Candesartan cilexetil***, 304
Candesartan cilexetil, 304
Candesartan Stada 16 - ***Candesartan cilexetil***, 304
Candid - ***Clotrimazol***, 452
Candid Mouth Paint - ***Clotrimazol***, 452
Candid-V - ***Clotrimazol***, 452
Candid V1 - ***Clotrimazol***, 452
Candid V3 - ***Clotrimazol***, 452
CandidV6 - ***Clotrimazol***, 452
Canditral - ***Itraconazol***, 849
Canem - ***Meropenem***, 950
Canesten - ***Clotrimazol***, 452
Cangyno 100 - ***Clotrimazol***, 452
Cangyno 500 - ***Clotrimazol***, 452
Canpaxel 30 - ***Paclitaxel***, 1105
Canthalor - ***Loratadin***, 923
Cantrisol - ***Clotrimazol***, 452
Canxi SBK 100 - ***Calcitonin***, 301
Canxi SBK 50 - ***Calcitonin***, 301
Canzeal - ***Glimepirid***, 731
Canzocap 150 - ***Fluconazol***, 666
Cap.Hulopraz - ***Omeprazol***, 1080
Capdufort - ***Doxazosin***, 566
Capebina - ***Capecitabin***, 306
Capecitabin, 306
Capecitabine - ***Capecitabin***, 306
Capemax - ***Capecitabin***, 306
Capflam - ***Diclofenac***, 515
Capime - ***Cefepim***, 348
Capoluck - ***Folinat calci***, 694
Caporil - ***Captopril***, 314
Capreomycin, 311
Capsaicin, 313
Capsicin gel - ***Capsaicin***, 313
Captagim - ***Captopril***, 314
Captarsan 25 - ***Captopril***, 314
Captogen Tab. - ***Captopril***, 314
Captohexal 25 - ***Captopril***, 314
Captolin “Kojar” - ***Captopril***, 314
Captomed - ***Clarithromycin***, 404
Captomed 500 - ***Clarithromycin***, 404
Captopril, 314
Captopril Denk 25 - ***Captopril***, 314
Captopril Nic - ***Captopril***, 314
Captopril Stada - ***Captopril***, 314
Captopril Stada 12.5 - ***Captopril***, 314
Captopril Synmosa - ***Captopril***, 314

Captopril Tablet BP - ***Captopril***, 314
Captoril - ***Captopril***, 314
Caputox 500 - ***Cefadroxil***, 332
Capzith 250 - ***Azithromycin***, 227
Carbadac 200 - ***Carbamazepin***, 316
Carbamazepin, 316
Carbamazepine - ***Carbamazepin***, 316
Carbamide - ***Urê***, 1418
Carbatol-200 - ***Carbamazepin***, 316
Carberoid - ***Carbimazol***, 323
Carbidopa - Levodopa, 320
Carbimazol, 323
Carbimazol Vpc - ***Carbimazol***, 323
Carbimazole - ***Carbimazol***, 323
Carbimazole 5 - ***Carbimazol***, 323
Carbimazole Tablets BP - ***Carbimazol***, 323
Carbinom - ***Carbimazol***, 323
Carbinom 10 - ***Carbimazol***, 323
Carbomint - ***Than hoạt***, 1357
Carboplatin, 325
Carboplatin "Ebewe" - ***Carboplatin***, 325
Carboplatin Sindan - ***Carboplatin***, 325
Carbosin - ***Carboplatin***, 325
Carboxtie 150 - ***Carboplatin***, 325
Carboxtie 450 - ***Carboplatin***, 325
Carca - 6,25 - ***Carvedilol***, 327
Carca-12.5 - ***Carvedilol***, 327
Cardedes 4 - ***Candesartan cilexetil***, 304
Cardedes 8 - ***Candesartan cilexetil***, 304
Cardedes 16 - ***Candesartan cilexetil***, 304
Cardicare 5 - ***Enalapril***, 582
Cardicare 10 - ***Enalapril***, 582
Cardicare 20 - ***Enalapril***, 582
CardicorMekophar - ***Bisoprolol***, 264
Cardidose-5 - ***Amlodipin***, 187
Cardigix 10 - ***Enalapril***, 582
Cardigix 20 - ***Enalapril***, 582
Cardigix 5 - ***Enalapril***, 582
Cardiject - ***Dobutamin***, 553
Cardilopin - ***Amlodipin***, 187
Cardimax-20 - ***Trimetazidin***, 1412
Cardiper - ***Perindopril***, 1131
Cardival - ***Valsartan***, 1453
Cardivasor - ***Amlodipin***, 187
Cardogrel - ***Clopidogrel***, 425
Cardovers - ***Perindopril***, 1131
Carduran - ***Doxazosin***, 566
Carexime - ***Cefotaxim***, 357
Caricin - ***Clarithromycin***, 404
Carloten 25 - ***Carvedilol***, 327
Carloten 3.125 - ***Carvedilol***, 327
Carlozik-250 - ***Azithromycin***, 227
Carlozik-500 - ***Azithromycin***, 227
Carmero - ***Meropenem***, 950
Carmize - ***Glibenclamid***, 727
Carocicam - ***Piroxicam***, 1160
Carsantin - ***Carvedilol***, 327
Carudxan - ***Doxazosin***, 566
Carvas 12.5 - ***Carvedilol***, 327
Carvas 6.25 - ***Carvedilol***, 327
Carvedilol, 327
Carvedilol-Teva - ***Carvedilol***, 327
Carvedol 12.5 - ***Carvedilol***, 327
Carvedol 6.25 - ***Carvedilol***, 327
Carvestad 12,5 - ***Carvedilol***, 327
Carvesyl - ***Carvedilol***, 327
Carvialob - ***Carvedilol***, 327
Carvil 12.5 - ***Carvedilol***, 327
Carvisan-MR - ***Trimetazidin***, 1412
Carzepin - ***Roxithromycin***, 1260
Cataflam 25 - ***Diclofenac***, 515
Cataflam 50 - ***Diclofenac***, 515
Catoprine - ***Mercaptopurin***, 947
Cavedil - ***Carvedilol***, 327
Cavelol - ***Carvedilol***, 327
Cavumox - ***Cefuroxim***, 375
Cavydin - ***Xylometazolin***, 1488
Cazerol - ***Carbamazepin***, 316
CBIantigrain - ***Ketorolac***, 867
Cbibenzol 5 - ***Meropenem***, 950
Cbimigraine - ***Flunarizin***, 678
Cbinesfol - ***Cefotaxim***, 357
Cbipenem - ***Meropenem***, 950
Cbipred Inj - ***Methylprednisolon***, 969
Cbipreson - ***Prednisolon***, 1173
Cbipromizen inj. - ***Cefazolin***, 343
Cbirocuten inj. - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Cbizentrax Tab - ***Albendazol***, 150
Ccmuphamol 650 - ***Paracetamol***, 1118
Cebapan - ***Cefepim***, 348
Cebarc - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cebarc 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363

Cebarc 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cebopim-BCPP - ***Cefepim***, 348
Ceclor - ***Cefaclor***, 329
Cecopha 500 - ***Cefuroxim***, 375
Cecovic 100 - ***Celecoxib***, 379
Cecovic 200 - ***Celecoxib***, 379
Cecoxibe - ***Celecoxib***, 379
Cedine 500 - ***Cefradin***, 366
Cedodime - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cedolcef - ***Cefamandol***, 339
CedroDHG 250 - ***Cefadroxil***, 332
CedroDHG 500 - ***Cefadroxil***, 332
02-Cef - Ceftriaxon, 371
Cefabact - ***Cefotaxim***, 357
Cefacle capsule - ***Cefaclor***, 329
Cefaclor, 329
Cefaclor 125 - ***Cefaclor***, 329
Cefaclor 125 - CGP - ***Cefaclor***, 329
Cefaclor 250 - ***Cefaclor***, 329
Cefaclor 250 - CGP - ***Cefaclor***, 329
Cefaclor 125 Glomed - ***Cefaclor***, 329
Cefaclor 250 Glomed - ***Cefaclor***, 329
Cefaclor 500 Glomed - ***Cefaclor***, 329
Cefaclor Glomed - ***Cefaclor***, 329
Cefaclor Stada - ***Cefaclor***, 329
Cefaclor TVP - ***Cefaclor***, 329
Cefaclor-125 - ***Cefaclor***, 329
Cefaclorvid 125 - ***Cefaclor***, 329
Cefaclorvid 250 - ***Cefaclor***, 329
Cefact 125 - ***Cefaclor***, 329
Cefacyxim - ***Cefotaxim***, 357
Cefadoril 500 - ***Cefadroxil***, 332
Cefadromark-500 - ***Cefadroxil***, 332
Cefadroxil, 332
Cefadroxil - éloge 500 - ***Cefadroxil***, 332
Cefadroxil 500 -CGP - ***Cefadroxil***, 332
Cefadroxil 500 Glomed - ***Cefadroxil***, 332
Cefadroxil Capsules IP - ***Cefadroxil***, 332
Cefadroxil Capsules USP - ***Cefadroxil***, 332
Cefadroxil oral suspension BP - ***Cefadroxil***, 332
Cefadroxil PD - ***Cefadroxil***, 332
Cefadroxil PL - ***Cefadroxil***, 332
Cefadroxil pp - ***Cefadroxil***, 332
Cefadroxil TVP - ***Cefadroxil***, 332
Cefadur 125 rediuse - ***Cefadroxil***, 332
Cefadur 250 rediuse - ***Cefadroxil***, 332
Cefadur 250 Sachet - ***Cefadroxil***, 332
Cefadur Rediuse Drops - ***Cefadroxil***, 332
Cefago - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefaheal - ***Cefalexin***, 334
Cefalemid - ***Cefamandol***, 339
Cefalexin, 334
Cefalexin capsules BP - ***Cefalexin***, 334
Cefalexin TVP - ***Cefalexin***, 334
Cefalexin tvp - ***Cefalexin***, 334
Cefalotin, 337
Cefalox 100 - ***Celecoxib***, 379
Cefalox 200 - ***Celecoxib***, 379
Cefalvidi 250 - ***Cefadroxil***, 332
Cefalvidi 500 - ***Cefadroxil***, 332
Cefam - ***Cefamandol***, 339
Cefamandol, 339
Cefamandole - ***Cefamandol***, 339
Cefamet-250 - ***Cefuroxim***, 375
Cefamini Cefalexin - ***Cefalexin***, 334
Cefanew - ***Cefotaxim***, 357
Cefantral - ***Cefotaxim***, 357
Cefapezone - ***Cefoperazon natri***, 354
Cefapirin natri, 341
Cefapirin sodium - ***Cefapirin natri***, 341
Cefaplus-C - ***Cefadroxil***, 332
Cefapor - ***Cefoperazon natri***, 354
Cefar - ***Cefaclor***, 329
Cefatal - ***Cefoperazon natri***, 354
Cefatasun - ***Ceftazidim***, 368
Cefaxil - ***Cefuroxim***, 375
Cefaziporin Injection - ***Ceftazidim***, 368
Cefazolin, 343
Cefazolin 1g inj. - ***Cefazolin***, 343
Cefazolin ACS Dobfar - ***Cefazolin***, 343
Cefazolin Actavis - ***Cefazolin***, 343
Cefazolin for Injection USP - ***Cefazolin***, 343
Cefazolin kabi - ***Cefazolin***, 343
Cefazolin Stada - ***Cefazolin***, 343
Cefazolin VCP - ***Cefazolin***, 343
Cefazoline Panpharma - ***Cefazolin***, 343
Cefcare 125 sachet - ***Cefaclor***, 329
Cefcare-125 - ***Cefaclor***, 329
Cefcare-250 - ***Cefaclor***, 329
Cefcin - ***Ceftriaxon***, 371
Cefco 100 - ***Cefixim***, 351
Cefco 200 - ***Cefixim***, 351

Cefdan Inj. - ***Cefradin***, 366
Cefdifort cap - ***Cefradin***, 366
Cefdim - ***Ceftazidim***, 368
Cefdim inj. - ***Ceftazidim***, 368
Cefditoren pivoxil, 346
Cefdivale injection - ***Cefazolin***, 343
Cefdolexe - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefdolin - ***Cefadroxil***, 332
Cefdolin-125 DT - ***Cefadroxil***, 332
Cefdolin-250 DT - ***Cefadroxil***, 332
Cefdoxone - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefebure 100 - ***Cefixim***, 351
Cefebure 200 - ***Cefixim***, 351
Cefedim - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefepibiotic - ***Cefepim***, 348
Cefepim, 348
Cefepim Glomed - ***Cefepim***, 348
Cefepim Stada - ***Cefepim***, 348
Cefepima Libra - ***Cefepim***, 348
Cefepimark - ***Cefepim***, 348
Cefepime - ***Cefepim***, 348
Ceferaxim 125 - ***Cefuroxim***, 375
Cefetil-100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefetil-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefibiotic 100 - ***Cefixim***, 351
Cefibiotic 200 - ***Cefixim***, 351
Ceficad 1000 - ***Cefepim***, 348
Cefichem - ***Cefixim***, 351
Cefichem-200 - ***Cefixim***, 351
CefiDHG 50 - ***Cefixim***, 351
CefiDHG 100 - ***Cefixim***, 351
CefiDHG 200 - ***Cefixim***, 351
Cefiget - ***Cefixim***, 351
Cefiget DS - ***Cefixim***, 351
Cefihommax - ***Cefixim***, 351
Cefilife - ***Cefixim***, 351
Cefimark 100 - ***Cefixim***, 351
Cefimark 200 - ***Cefixim***, 351
Cefimbrand 100 - ***Cefixim***, 351
Cefimed - ***Cefixim***, 351
Cefimen K - ***Cefepim***, 348
Cefimvid 100 - ***Cefixim***, 351
Cefimvid 200 - ***Cefixim***, 351
Cefin for I.V injection “Panbiotic” - ***Ceftriaxon***, 371
Cefinroxe - ***Cefoperazon natri***, 354
Cefipron sachet - ***Cefixim***, 351
Cefire - ***Cefpirom***, 361
Cefirota 500 - ***Cefuroxim***, 375
Cefistar 1000 - ***Cefepim***, 348
Cefitab-100 - ***Cefixim***, 351
Cefitab-200 - ***Cefixim***, 351
Cefitop 1000 - ***Cefpirom***, 361
Cefitoxim - ***Cefuroxim***, 375
Cefix Vpc 100 - ***Cefixim***, 351
Cefixim, 351
Cefixim 100 - ***Cefixim***, 351
Cefixim 100 - CGP - ***Cefixim***, 351
Cefixim 100 Glomed - ***Cefixim***, 351
Cefixim 100 suspension - ***Cefixim***, 351
Cefixim 200 - ***Cefixim***, 351
Cefixim 200 Glomed - ***Cefixim***, 351
Cefixim 400 - CGP - ***Cefixim***, 351
Cefixim Capsule - ***Cefixim***, 351
Cefixim MKP 100 - ***Cefixim***, 351
Cefixim MKP 200 - ***Cefixim***, 351
Cefixim Stada Kid - ***Cefixim***, 351
Cefixim Uphace 100 - ***Cefixim***, 351
Cefixim Uphace 50 - ***Cefixim***, 351
Cefixime - ***Cefixim***, 351
Cefixime 100 - ***Cefixim***, 351
Cefixime 200 - ***Cefixim***, 351
Cefixime Caps - ***Cefixim***, 351
Cefixime dispersible - ***Cefixim***, 351
Cefixime DT 100 - ***Cefixim***, 351
Cefixime DT 200 - ***Cefixim***, 351
Cefixime TK 50 - ***Cefixim***, 351
Cefixime TK 100 - ***Cefixim***, 351
Cefixime tvp - ***Cefixim***, 351
Cefixure - ***Cefixim***, 351
Cefixure 200 - ***Cefixim***, 351
Cefixure 400 - ***Cefixim***, 351
CefixVPC 100 - ***Cefixim***, 351
CefixVPC 200 - ***Cefixim***, 351
Cefjiro-500 Tablet - ***Cefuroxim***, 375
Ceflarial - ***Ceftriaxon***, 371
Ceflim-100 - ***Cefixim***, 351
Ceflim-200 - ***Cefixim***, 351
Ceflim-400 - ***Cefixim***, 351
Ceflodin 125 - ***Cefaclor***, 329
Ceflodin 250 - ***Cefaclor***, 329
Ceflox-500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Cefmac - ***Cefixim***, 351

Cefmycin - ***Cefixim***, 351
Cefnew - ***Ceftriaxon***, 371
Cefoam - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Cefobamid - ***Cefoperazon natri***, 354
Cefobid - ***Cefoperazon natri***, 354
Cefocent - ***Cefotaxim***, 357
Cefodimex - ***Ceftazidim***, 368
Cefodomid - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefodomid 50 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefodomid 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefofast - ***Cefotaxim***, 357
Cefoflam 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefoflam 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefofoss Inj. - ***Cefotaxim***, 357
Cefogen 750 - ***Cefuroxim***, 375
Cefoject - ***Cefoperazon natri***, 354
Cefoject Inj. - ***Cefotaxim***, 357
Cefokem - ***Cefotaxim***, 357
Cefokop-1000 - ***Ceftriaxon***, 371
Cefolife - ***Cefotaxim***, 357
Cefomaxe - ***Cefotaxim***, 357
Cefomic - ***Cefotaxim***, 357
Cefonen - ***Ceftriaxon***, 371
Cefoniz Injection - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Cefonova 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefonova 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefoperazon natri, 354
Cefoperazon Stada - ***Cefoperazon natri***, 354
Cefoperazon VCP - ***Cefoperazon natri***, 354
Cefoperazone - ***Cefoperazon natri***, 354
Cefoperazone sodium - ***Cefoperazon natri***, 354
Cefopess - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Cefoporin - ***Cefotaxim***, 357
Cefoprim 750 - ***Cefuroxim***, 375
Cefoprim 1500 - ***Cefuroxim***, 375
Ceforan - ***Cefotaxim***, 357
Cefort - ***Ceftriaxon***, 371
Cefosafe - ***Cefotaxim***, 357
Cefosin - ***Cefotaxim***, 357
Cefotalis - ***Cefotaxim***, 357
Cefotamid - ***Cefotaxim***, 357
Cefotaxim, 357
Cefotaxim ACS Dobfar - ***Cefotaxim***, 357
Cefotaxim Kabi - ***Cefotaxim***, 357
Cefotaxim Stada - ***Cefotaxim***, 357
Cefotaxima Normon - ***Cefotaxim***, 357
Cefotaximark - ***Cefotaxim***, 357
Cefotaxime - ***Cefotaxim***, 357
Cefotaxime Panpharma - ***Cefotaxim***, 357
Cefotaxone - ***Cefotaxim***, 357
Cefotiam hydroclorid, 360
Cefotiam - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Cefotiam hexitil hydrochloride - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Cefotiam hexitil hydroclorid - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Cefotiam hydrochloride - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Cefovidi - ***Cefotaxim***, 357
Cefozile - ***Cefoperazon natri***, 354
Cefozyo - ***Cefoperazon natri***, 354
Cefpin - ***Cefepim***, 348
Cefpirom, 361
Cefpirome - ***Cefpirom***, 361
Cefpitum - ***Cefepim***, 348
Cefpixone Inj. - ***Ceftriaxon***, 371
Cefpobiotic 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpobiotic 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpodoxim proxetil, 363
Cefpodoxim - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpodoxim 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpodoxim 100 Glomed - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpodoxim 100-CGP - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpodoxim 200 Glomed - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpodoxim 50 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpodoxime - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpodoxime 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpodoxime 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpodoxime proxetil - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpodoxime Proxetil Tablets USP - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpodoxime-MKP 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpodoxime-MKP 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpoluck 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpoluck 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpoluck 50 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpomed-100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpomed-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpoquick - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpotriv - ***Cefpirom***, 361
Cefpova 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpova 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpova RTC 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpova RTC 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefpozole - ***Ceftriaxon***, 371

Cefradin, 366
Cefradin 250 Glomed - ***Cefradin***, 366
Cefradin 500 Glomed - ***Cefradin***, 366
Cefradin tvp - ***Cefradin***, 366
Cefradin VCP - ***Cefradin***, 366
Cefradine - ***Cefradin***, 366
Cefradine for injection - ***Cefradin***, 366
Cefren - ***Azithromycin***, 227
Cefrin-100 - ***Cefixim***, 351
Cefrin-200 - ***Cefixim***, 351
Cefrin-400 - ***Cefixim***, 351
Cefritil 250 - ***Cefuroxim***, 375
Ceftacef 50 - ***Cefixim***, 351
Ceftaject - ***Ceftazidim***, 368
Ceftamedil inj - ***Ceftazidim***, 368
Ceftax - ***Cefotaxim***, 357
Ceftazidim, 368
Ceftazidim Kabi - ***Ceftazidim***, 368
Ceftazidim Stada - ***Ceftazidim***, 368
Ceftazidim Stragen - ***Ceftazidim***, 368
Ceftazidime - ***Ceftazidim***, 368
Ceftazidime Kabi - ***Ceftazidim***, 368
Ceftazidime MKP - ***Ceftazidim***, 368
Ceftazidime-Akos - ***Ceftazidim***, 368
Ceftazidime-Dobfar - ***Ceftazidim***, 368
Ceftazimark - ***Ceftazidim***, 368
Ceftazisam - ***Ceftazidim***, 368
Ceftazivit - ***Ceftazidim***, 368
Ceftidin - ***Ceftazidim***, 368
Ceftioloxe - ***Ceftriaxon***, 371
Ceftobac-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Ceftopix 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Ceftopix 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Ceftopix 50 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Ceftram 1g - ***Ceftazidim***, 368
Ceftresana - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Ceftriaci - ***Ceftriaxon***, 371
Ceftriale - ***Ceftriaxon***, 371
Ceftrialife - ***Ceftriaxon***, 371
Ceftriamid - ***Ceftriaxon***, 371
Ceftriaxon, 371
Ceftriaxon - KMP - ***Ceftriaxon***, 371
Ceftriaxon Glomed - ***Ceftriaxon***, 371
Ceftriaxon Kabi - ***Ceftriaxon***, 371
Ceftriaxon Normon - ***Ceftriaxon***, 371
Ceftriaxon Stada - ***Ceftriaxon***, 371
Ceftriaxon Stragen - ***Ceftriaxon***, 371
Ceftriaxone - ***Ceftriaxon***, 371
Ceftriaxone ACS Dobfar - ***Ceftriaxon***, 371
Ceftriaxone Farmapex - ***Ceftriaxon***, 371
Ceftriaxone Panpharma - ***Ceftriaxon***, 371
Ceftriaxone-LDP - ***Ceftriaxon***, 371
Ceftriject inj - ***Ceftriaxon***, 371
Ceftrimini - ***Cefixim***, 351
Ceftrione 1G - ***Ceftriaxon***, 371
Ceftrisu - ***Ceftriaxon***, 371
Ceftritina - ***Ceftriaxon***, 371
Ceftrividi - ***Ceftriaxon***, 371
Ceftrizic - ***Ceftriaxon***, 371
Ceftum - ***Ceftazidim***, 368
Ceftume 125 - ***Cefuroxim***, 375
Ceftume 250 - ***Cefuroxim***, 375
Ceftume 500 - ***Cefuroxim***, 375
Ceftume 750 - ***Cefuroxim***, 375
Cefucap - ***Cefuroxim***, 375
Cefucap 500 - ***Cefuroxim***, 375
Cefucefal - ***Cefadroxil***, 332
Cefucefal 250 - ***Cefadroxil***, 332
Cefucom 250 - ***Amoxicilin***, 188
Cefudex-250 - ***Cefuroxim***, 375
Cefudex-500 - ***Cefuroxim***, 375
CefuDHG 125 - ***Cefuroxim***, 375
CefuDHG 250 - ***Cefuroxim***, 375
Cefuind - ***Cefuroxim***, 375
Cefuject - ***Cefuroxim***, 375
Cefules - ***Cefuroxim***, 375
Cefules 250 - ***Cefuroxim***, 375
Cefules 500 - ***Cefuroxim***, 375
Cefules DT - ***Cefuroxim***, 375
Cefulife - ***Cefuroxim***, 375
Cefurich 500 - ***Cefuroxim***, 375
Cefuro-B 250 - ***Cefuroxim***, 375
Cefuro-B 500 - ***Cefuroxim***, 375
Cefurobiotic - ***Cefuroxim***, 375
Cefurofast 1500 - ***Cefuroxim***, 375
Cefurofast 250 - ***Cefuroxim***, 375
Cefurofast 750 - ***Cefuroxim***, 375
Cefuromid 125 - ***Cefuroxim***, 375
Cefuromid 250 - ***Cefuroxim***, 375
Cefuromid 500 - ***Cefuroxim***, 375
Cefurosu - ***Cefuroxim***, 375
Cefurosu 0,75g - ***Cefuroxim***, 375

Cefurovid - ***Cefuroxim***, 375
Cefurox 500 - ***Cefuroxim***, 375
Cefurox-250 - ***Cefuroxim***, 375
Cefuroxim, 375
Cefuroxim 125 - ***Cefuroxim***, 375
Cefuroxim 250 - ***Cefuroxim***, 375
Cefuroxim 250 - CGP - ***Cefuroxim***, 375
Cefuroxim 250 Glomed - ***Cefuroxim***, 375
Cefuroxim 500 - ***Cefuroxim***, 375
Cefuroxim 500 - CGP - ***Cefuroxim***, 375
Cefuroxim 500 Glomed - ***Cefuroxim***, 375
Cefuroxim kabi - ***Cefuroxim***, 375
Cefuroxim Sodium for inj - ***Cefuroxim***, 375
Cefuroxim Stada - ***Cefuroxim***, 375
Cefuroxim VCP - ***Cefuroxim***, 375
Cefuroxime - ***Cefuroxim***, 375
Cefuroxime 250 - ***Cefuroxim***, 375
Cefuroxime Actavis - ***Cefuroxim***, 375
Cefuroxime Axetil - ***Cefuroxim***, 375
Cefuroxime MJ 0.75 - ***Cefuroxim***, 375
Cefuroxime Panpharma - ***Cefuroxim***, 375
Cefuroxime TVP - ***Cefuroxim***, 375
Cefuroxxime 500 - ***Cefuroxim***, 375
Cefurxime Inj - ***Cefuroxim***, 375
Cefusan 250 - ***Cefuroxim***, 375
Cefusan 500 - ***Cefuroxim***, 375
Cefustad - ***Cefuroxim***, 375
Cefustad kid - ***Cefuroxim***, 375
Cefuzix - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefuzix-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefvalis - ***Cefradin***, 366
Cefwin 250 - ***Cefradin***, 366
Cefwin 500 - ***Cefradin***, 366
Cefxamox Inj. - ***Cefotaxim***, 357
Cefxinstandard - ***Cefuroxim***, 375
Cefxl - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
CefXL sachet - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefxl-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefxl-50 DT - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cefxon Inj - ***Ceftriaxon***, 371
Cefzid - ***Ceftazidim***, 368
Cefziota Inj. - ***Ceftazidim***, 368
Cefzis-Max - ***Ceftazidim***, 368
Cefzitam Inj - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Cehan Cap. - ***Cefixim***, 351
Cein - ***Cefadroxil***, 332
Cejoho Inj. - ***Ceftazidim***, 368
Cekadym - ***Ceftazidim***, 368
Cekids Plus - ***Cefaclor***, 329
Celcicam - ***Meloxicam***, 940
Celcoxx - ***Celecoxib***, 379
Celebid-100 - ***Celecoxib***, 379
Celebid-200 - ***Celecoxib***, 379
Celebrex - ***Celecoxib***, 379
Celecoxib, 379
Celecoxib 100 Meyer - ***Celecoxib***, 379
Celecoxib 100-HV - ***Celecoxib***, 379
Celecoxib 200 Meyer - ***Celecoxib***, 379
Celecoxib 200-HV - ***Celecoxib***, 379
Celecoxib SaVi - ***Celecoxib***, 379
Celedol-100 - ***Celecoxib***, 379
Celedol-200 - ***Celecoxib***, 379
Celenal - ***Nimodipin***, 1060
Celenova-100 - ***Celecoxib***, 379
Celenova-200 - ***Celecoxib***, 379
Celeroxone - ***Ceftriaxon***, 371
Celerzin - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Celesta - 200 - ***Celecoxib***, 379
Celesta-100 - ***Celecoxib***, 379
Celestone - ***Betamethason***, 252
Celetop 100 - ***Celecoxib***, 379
Celetop 200 - ***Celecoxib***, 379
Celfuzine - ***Cefoperazon natri***, 354
Celicox 100 - ***Celecoxib***, 379
Celix 200 - ***Celecoxib***, 379
Celix-100 - ***Celecoxib***, 379
Celltriaxone - ***Ceftriaxon***, 371
Celogot - ***Colchicin***, 461
Celomox - ***Cefalexin***, 334
CelorDHG 250 - ***Cefaclor***, 329
CelorDHG 375 - ***Cefaclor***, 329
CelorDHG 500 - ***Cefaclor***, 329
Celorstad - ***Cefaclor***, 329
Celorstad kid - ***Cefaclor***, 329
Celosti 100 - ***Celecoxib***, 379
Celosti 200 - ***Celecoxib***, 379
Celovan - ***Vancomycin***, 1455
Celtalex - ***Desloratadin***, 497
Celxobest - ***Ceftriaxon***, 371
Cemate - ***Cimetidin***, 389
Cemax - ***Cefixim***, 351
Cemax Powder - ***Cefixim***, 351

Cemediz - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Cemiolor - ***Cefaclor***, 329
Cemofar 150 - ***Paracetamol***, 1118
Cemofar 325 - ***Paracetamol***, 1118
Cemofar 500 - ***Paracetamol***, 1118
Cemofar EF - ***Paracetamol***, 1118
Cemofat - ***Paracetamol***, 1118
Cemoxi Inj - ***Cefepim***, 348
Cemustine - ***Cefaclor***, 329
Cendos-10 - ***Alendronat natri***, 157
Cendromid 50 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cendromid 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cendromid 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cenesthen - ***Clotrimazol***, 452
Cenfena - ***Paracetamol***, 1118
Cenfy 100 - ***Cefixim***, 351
Cenfy 200 - ***Cefixim***, 351
Cenicorex - ***Celecoxib***, 379
Cenitipin Inj - ***Ceftriaxon***, 371
Cenkizac - ***Cefotaxim***, 357
Cenlatyl - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Cenmopen - ***Celecoxib***, 379
Cenofxin - ***Ofloxacin***, 1076
Cenoxib 100 - ***Celecoxib***, 379
Cenoxib 200 - ***Celecoxib***, 379
Cenpadol - ***Paracetamol***, 1118
Cenpro - ***Ciprofloxacin***, 394
Cenrez 10 - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Centaurcip - ***Ciprofloxacin***, 394
Ceoparole Capsule - ***Cefadroxil***, 332
Ceotizime - ***Ceftazidim***, 368
Cepbacter - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Cepemid 1 g - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Cepemid 250 - ***Cefadroxil***, 332
Cepemid 250 mg/5 ml - ***Cefadroxil***, 332
Cepemid 500 - ***Cefadroxil***, 332
Cephazomid - ***Cefazolin***, 343
Cephran - ***Ceftriaxon***, 371
Cephxone - ***Ceftriaxon***, 371
Cepimstad - ***Cefepim***, 348
Ceplo - ***Ceftazidim***, 368
Ceplorvpc 125 - ***Cefaclor***, 329
CeplorVPC 250 - ***Cefaclor***, 329
Ceplorvpc 375 - ***Cefaclor***, 329
Ceplorvpc 500 - ***Cefaclor***, 329
Cepmox - ***Amoxicilin***, 188
Cepodox - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cepofort 100 - ***Celecoxib***, 379
Cepofort 200 - ***Celecoxib***, 379
Cepotab 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cepox 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cepox 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cepoxitil 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cepoxitil 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Ceraapix - ***Cefoperazon natri***, 354
Ceracyxime cap. - ***Cefixim***, 351
Ceraenade - ***Clopidogrel***, 425
Cerahead - ***Piracetam***, 1159
Cerat - ***Cefixim***, 351
Ceratax - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Ceratex - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Ceratir Tab. - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Ceravile - ***Folinat calci***, 694
Cerefort - ***Piracetam***, 1159
Cerepax - ***Levetiracetam***, 887
Cerepril 5 - ***Enalapril***, 582
Cerepril 10 - ***Enalapril***, 582
Ceretrop - ***Piracetam***, 1159
Ceretrop 800 - ***Piracetam***, 1159
Cerixon - ***Ceftriaxon***, 371
Cerlergic - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Cerloby 200 - ***Cefixim***, 351
Cerlocil-100 - ***Cefixim***, 351
Cerlocil-200 - ***Cefixim***, 351
Cerorain - ***Cefuroxim***, 375
Cetaju Tab. - ***Amlodipin***, 187
Cetam Caps - ***Piracetam***, 1159
Cetamin - ***Piracetam***, 1159
Cetasone - ***Betamethason***, 252
Cetazin - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Ceteco Amlocen - ***Amlodipin***, 187
Ceteco cenpred - ***Prednisolon***, 1173
Ceteco ceticent 10 - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Ceteco Ciprocent 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Ceteco Leflox 250 - ***Levofloxacin***, 890
Ceteco Leflox 500 - ***Levofloxacin***, 890
Ceteco Prednisolon - ***Prednisolon***, 1173
Cetecocenclar 250 - ***Clarithromycin***, 404
Cetecocenclar 500 - ***Clarithromycin***, 404
Cetecocenfast 120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Cetecocenfast 60 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Cetecocenpred - ***Prednisolon***, 1173

Cetecoduxen - ***Diazepam***, 513
Cetecrin inj - ***Acid tranexamic***, 139
Ceteze syrup - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Cethista - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Cetiam Inj. - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Cetirizin - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Cetirizin 10 - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Cetirizin CZ10 - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Cetirizin hydroclorid, 381
Cetirizine Ampharco - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Cetirizine hydrochloride - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Cetirizine Stada - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Cetirizine Tablets - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Cetirzen tablet - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Cetisod - ***Ceftriaxon***, 371
Cetrazone - ***Ceftriaxon***, 371
Cetrigy - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Cetrimaz - ***Ceftriaxon***, 371
Cetrimini - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Cetrisoft - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Cetrison - ***Ceftriaxon***, 371
Cetrisyn - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Cetrizine 10 - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Cetxetil - ***Cefradin***, 366
Cetzin 50 - ***Sertralin***, 1283
Cetzin 100 - ***Sertralin***, 1283
Ceuromed - 250 - ***Cefuroxim***, 375
Ceuromed - 500 - ***Cefuroxim***, 375
Cevinale - ***Cefradin***, 366
Cevirflo - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Cevucef 750 - ***Cefuroxim***, 375
Cexifu-500 - ***Cefuroxim***, 375
Cexod Tab. - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cexodo - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cezil - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Cezil Fast - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Cezil kid - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Cezimeinj Injection - ***Ceftazidim***, 368
Cezinefast - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Cezirnate - ***Cefuroxim***, 375
Cezmeta - ***Diosmectit***, 541
Cezol-20 - ***Omeprazol***, 1080
CFD-500 - ***Cefadroxil***, 332
Charcoal - ***Than hoạt***, 1357
Cheklip 10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
Cheklip 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
Chemacin - ***Amikacin***, 176
Chemodox - ***Doxorubicin***, 571
Chempod - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Chempod-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Chemrab - ***Rabeprazol***, 1228
Chemrab-20 - ***Rabeprazol***, 1228
Chemros - ***Rosiglitazon***, 1258
Chemros-4 - ***Rosiglitazon***, 1258
Chemstat - ***Losartan***, 927
Chemstat-50 - ***Losartan***, 927
Chenodeoxycholic acid - ***Acid chenodeoxycholic***, 124
Chenodiol - ***Acid chenodeoxycholic***, 124
Chertin - ***Fluoxetin***, 684
Chiacef - ***Cefadroxil***, 332
Chimal - ***Alfuzosin hydroclorid***, 158
Chimitol - ***Clotrimazol***, 452
Chloral hydrate - ***Cloral hydrat***, 428
Chlorambucil - ***Clorambucil***, 429
Chloramphenicol - ***Cloramphenicol***, 431
Chlorhexidine - ***Clorhexidin***, 436
Chlorhydrate De Procaine Lavoisier - ***Procain hydroclorid***, 1183
Chlormethine hydrochloride - ***Clormethin hydroclorid***, 438
Chloroquine - ***Cloroquin***, 440
Chlorothiazide - ***Clorothiazid***, 442
Chlorphenamine - ***Clorpheniramin***, 445
Chlorpheniramin maleat - ***Clorpheniramin***, 445
Chlorpheniramine - ***Clorpheniramin***, 445
Chlorpromazine hydrochloride - ***Clorpromazin hydroclorid***, 446
Chlorpropamide - ***Clorpropamid***, 449
Chlortalidone - ***Clortalidon***, 450
Cholacid 250 - ***Clarithromycin***, 404
Cholacid 500 - ***Clarithromycin***, 404
Cholera vaccine - ***Vắc xin tả***, 1443
Cholesarte - ***Glimepirid***, 731
Cholstatin - xem *Lovastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Cholter 10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
Cholter 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
Chomisin - ***Chymotrypsin***, 382
Choncylox - ***Levofloxacin***, 890
Choongwae Cefuroxime - ***Cefuroxim***, 375

Choongwae Normal saline injection - ***Natri clorid***, 1030
Choongwae Prepenem - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Choongwae Tobramycin sulfate - ***Tobramycin***, 1392
ChoongwaePAM A - ***Pralidoxim***, 1167
Choragon 5000 - xem *Chorionic gonadotropin* - ***Gonadotropin***, 756
Chorionic gonadotropin - ***Gonadotropin***, 756
Chorsamine-20 - ***Trimetazidin***, 1412
Chunggei Amikacin sulfate inj - ***Amikacin***, 176
Chunggei Piracetam - ***Piracetam***, 1159
Chymase Lyophilized - ***Chymotrypsin***, 382
Chymobest - ***Chymotrypsin***, 382
Chymogreen - ***Chymotrypsin***, 382
Chymomedi - ***Chymotrypsin***, 382
Chymotrypsin, 382
Chymotrypsin Stada - ***Chymotrypsin***, 382
Ciclosporin, 383
Cidilor - ***Cefaclor***, 329
Cidilor Distab - ***Cefaclor***, 329
Cidofovir, 385
Cifataze DT 100 - ***Cefixim***, 351
Cifataze DT 200 - ***Cefixim***, 351
Cifga - ***Ciprofloxacin***, 394
Cifin 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Cifin 750 - ***Ciprofloxacin***, 394
Cifomed 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Cifzy - ***Ciprofloxacin***, 394
Cilapenem - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Cilavef - ***Celecoxib***, 379
Cilexid - ***Celecoxib***, 379
Cilost - ***Cilostazol***, 388
Cilostazol, 388
Cilox RVN - ***Ciprofloxacin***, 394
Ciloxan - ***Ciprofloxacin***, 394
Cilzec 20 - ***Telmisartan***, 1328
Cilzec 40 - ***Telmisartan***, 1328
Cilzec 80 - ***Telmisartan***, 1328
Cimazo inj. - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Cimetidin, 389
Cimetidin 200 - ***Cimetidin***, 389
Cimetidin 300 - ***Cimetidin***, 389
Cimetidin 400 - ***Cimetidin***, 389
Cimetidin Kabi 300 - ***Cimetidin***, 389
Cimetidin Stada - ***Cimetidin***, 389
Cimetidine - ***Cimetidin***, 389
Cimetidine 400 - ***Cimetidin***, 389
Cimetidine MKP - ***Cimetidin***, 389
Cinarex 5 - ***Flunarizin***, 678
Cinarizin, 391
Cinarosip - ***Ciprofloxacin***, 394
Cinaz - ***Cinarizin***, 391
Cinemax - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cinemax 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cinemax 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cinfax - ***Ciprofloxacin***, 394
Cinitidine - ***Ranitidin***, 1232
Cinnarizine - ***Cinarizin***, 391
Cipad 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Cipamtec - ***Ciprofloxacin***, 394
Ciplaxel - ***Paclitaxel***, 1105
Ciplife - ***Ciprofloxacin***, 394
Ciplox - ***Ciprofloxacin***, 394
Ciploxe - ***Ciprofloxacin***, 394
Cipmedic - ***Ciprofloxacin***, 394
Cipmyan 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Cipolon - ***Ciprofloxacin***, 394
Ciprinol - ***Ciprofloxacin***, 394
Ciprobay 200 - ***Ciprofloxacin***, 394
Ciprobay 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Ciprofibrat, 392
Ciprofibrate - ***Ciprofibrat***, 392
Ciprofloxacin, 394
Ciprofloxacin 200 Soluflex - ***Ciprofloxacin***, 394
Ciprofloxacin 250 - ***Ciprofloxacin***, 394
Ciprofloxacin 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Ciprofloxacin DNA - ***Ciprofloxacin***, 394
Ciprofloxacin Lactate - ***Ciprofloxacin***, 394
Ciprofloxacin Lactate - Teva - ***Ciprofloxacin***, 394
Ciprofloxacin SK - ***Ciprofloxacin***, 394
Ciprofloxacine Aguettant - ***Ciprofloxacin***, 394
Ciprofloxacin-Teva - ***Ciprofloxacin***, 394
Ciprofot - ***Ciprofloxacin***, 394
Ciproglobe - ***Ciprofloxacin***, 394
Ciproheal - ***Ciprofloxacin***, 394
Ciprolet 250 - ***Ciprofloxacin***, 394
Ciprolet 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Ciprolotil - ***Ciprofloxacin***, 394
Cipromarksans - ***Ciprofloxacin***, 394
Cipronex-500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Cipthasone - ***Ciprofloxacin***, 394
Cirab - ***Rabeprazol***, 1228
Cirbrain inj - ***Piracetam***, 1159

Cisaprid, 399
Cisapride - ***Cisaprid***, 399
Cispa-50 - ***Cisplatin***, 400
Cisplatin, 400
Cisplaton - ***Cisplatin***, 400
Citakey - ***Cilostazol***, 388
Citidipin 10 - ***Amlodipin***, 187
Citidipin 5 - ***Amlodipin***, 187
Citifeno 100 - ***Fenofibrat***, 652
Citifeno 200 - ***Fenofibrat***, 652
Cititadin - ***Desloratadin***, 497
Citivas 10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
Citivas 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
Citizol - ***Secnidazol***, 1277
Citocap 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Citopcin - ***Ciprofloxacin***, 394
Citrio - ***Ciprofloxacin***, 394
Citrito - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Civox - ***Ciprofloxacin***, 394
Cixalof - ***Ciprofloxacin***, 394
Cixapro - ***Ciprofloxacin***, 394
Cixtor - ***Acid ascorbic***, 121
Cizorite - ***Cefuroxim***, 375
Cizorite-500 - ***Cefuroxim***, 375
CKD Ca-mex cap - ***Cefadroxil***, 332
CKD Cefuroxime - ***Cefuroxim***, 375
Clabact 250 - ***Clarithromycin***, 404
Clabact 500 - ***Clarithromycin***, 404
Claben - ***Glibenclamid***, 727
Clacef - ***Cefotaxim***, 357
Clacelor - ***Cefaclor***, 329
Clacelor 125 - ***Cefaclor***, 329
Cladace 250 DT - ***Cefadroxil***, 332
Cladace 500 - ***Cefadroxil***, 332
Cladimax-250 - ***Clarithromycin***, 404
Claject Inj. - ***Cefotaxim***, 357
Clamax 1000 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Clamax 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Clamax IV - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Clamisel - ***Clarithromycin***, 404
Clamoxyl - ***Amoxicilin***, 188
Clamycef capsule - ***Clindamycin***, 407
Clanoz - ***Loratadin***, 923
Clar - ***Clarithromycin***, 404
Clarbact-250 - ***Clarithromycin***, 404
Clarbact-500 - ***Clarithromycin***, 404
ClariDHG 250 - ***Clarithromycin***, 404
ClariDHG 500 - ***Clarithromycin***, 404
Clarigen 250 - ***Clarithromycin***, 404
Clarigen 500 - ***Clarithromycin***, 404
Clarikop-250 - ***Clarithromycin***, 404
Clarikop-500 - ***Clarithromycin***, 404
Clarilide - ***Clarithromycin***, 404
Clarimom - ***Esomeprazol***, 619
Clarimycin-250 - ***Clarithromycin***, 404
Clarineo - ***Clarithromycin***, 404
Clarisol-500 - ***Clarithromycin***, 404
Claritab 250 - ***Clarithromycin***, 404
Claritab 500 - ***Clarithromycin***, 404
Claritek - ***Clarithromycin***, 404
Claritek drop - ***Clarithromycin***, 404
Clarithro 250 - ***Clarithromycin***, 404
Clarithro 500 - ***Clarithromycin***, 404
Clarithromycin, 404
Clarithromycin 125 Glomed - ***Clarithromycin***, 404
Clarithromycin 250 - ***Clarithromycin***, 404
Clarithromycin 250 Glomed - ***Clarithromycin***, 404
Clarithromycin 500 - ***Clarithromycin***, 404
Clarithromycin 500 Glomed - ***Clarithromycin***, 404
Clarithromycin DNPharm 250 - ***Clarithromycin***, 404
Clarithromycin DNPharm 500 - ***Clarithromycin***, 404
Clarithromycin Savi 250 - ***Clarithromycin***, 404
Clarithromycin Savi 500 - ***Clarithromycin***, 404
Clarithromycin Stada - ***Clarithromycin***, 404
Clarithromycin TW 3 - ***Clarithromycin***, 404
Clarithromycin-OPC - ***Clarithromycin***, 404
Claritra - ***Clarithromycin***, 404
Claritron - ***Clarithromycin***, 404
Clarityne - ***Loratadin***, 923
Clarityne Syrup - ***Loratadin***, 923
Clarividi 250 - ***Clarithromycin***, 404
Clarividi 500 - ***Clarithromycin***, 404
Clariwin-125 Dry syrup - ***Clarithromycin***, 404
Clarixten - ***Clarithromycin***, 404
Clarmark 250 - ***Clarithromycin***, 404
Clarmark 500 - ***Clarithromycin***, 404
Clarocin 250 - ***Clarithromycin***, 404
Clarocin 500 - ***Clarithromycin***, 404
Claroma - ***Clarithromycin***, 404
Claromycin - ***Clarithromycin***, 404
Clartas-250 - ***Clarithromycin***, 404

Clasanvyl sachet - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Clatexyl - ***Amoxicilin***, 188
Clatexyl 500 mg - ***Amoxicilin***, 188
Clathrimax - ***Clarithromycin***, 404
Clathrimax 250 - ***Clarithromycin***, 404
Clathycin - ***Clarithromycin***, 404
Clatinestandard - ***Loratadin***, 923
Clatomé - ***Omeprazol***, 1080
Clavatrox - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Clavatrox 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Clavmarksans 1000 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Clavmarksans 375 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Clavmarksans 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Clavmarksans DS - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Clavophynamox 1000 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Clavophynamox 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Clavsun - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Clavurol - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Clavutin 250 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Clavutin 500 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Clavutin 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Clavuxel - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Claxivon - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Claxyl - ***Clindamycin***, 407
Clazaline-150 - ***Oxcarbazepin***, 1096
Clazaline-300 - ***Oxcarbazepin***, 1096
Clazexin sachet - ***Clarithromycin***, 404
Clazic SR - ***Gliclazid***, 729
Clazidynie - ***Loratadin***, 923
Cleancef - ***Cefaclor***, 329
Cleangum - ***Clorhexidin***, 436
Cleazol 20 - ***Omeprazol***, 1080
Cledomox 1000 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Cledomox 228.5 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Cledomox 375 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Cledomox 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Cledwyn 1000 - ***Cefepim***, 348
Cledwyn 2000 - ***Cefepim***, 348
Clefiren - ***Cefotaxim***, 357
Clemanz 1000 - ***Ceftriaxon***, 371
Clemanz 500 - ***Ceftriaxon***, 371
Clerix - ***Methylprednisolon***, 969
Cleron 250 - ***Clarithromycin***, 404
Cleron 500 - ***Clarithromycin***, 404
Clesspirom - ***Cefpirom***, 361
Clesspra - ***Tobramycin***, 1392
Clestazim - ***Ceftazidim***, 368
Clinda - ***Clindamycin***, 407
Clindacine - ***Clindamycin***, 407
Clindacine 300 - ***Clindamycin***, 407
Clindacine 600 - ***Clindamycin***, 407
Clindamark 150 - ***Clindamycin***, 407
Clindamark 300 - ***Clindamycin***, 407
Clindamycin, 407
Clindamycin 300 - ***Clindamycin***, 407
Clindamycin hydrochloride 150mg cap Y.Y - ***Clindamycin***, 407
Clindamycin Palmitate hydrochloride Granules - ***Clindamycin***, 407
Clindamycin Stada - ***Clindamycin***, 407
Clindamycin-Hameln - ***Clindamycin***, 407
Clindaneu - ***Clindamycin***, 407
Clindastad 150 - ***Clindamycin***, 407
Clindathepharm - ***Clindamycin***, 407
Clindathepharm capsule - ***Clindamycin***, 407
Clindesse - ***Clindamycin***, 407
Clinecid - ***Clindamycin***, 407
Clintaxin - ***Clindamycin***, 407
Clinwas Gel Topico - ***Clindamycin***, 407
Clinzaxim 150 - ***Clindamycin***, 407
Clinzaxim 300 - ***Clindamycin***, 407
Clioquinol, 410
Cl-Nac - ***Diclofenac***, 515
Clobap - ***Clobetasol propionat***, 411
Clobetasol propionat, 411
Clobetasol propionate - ***Clobetasol propionat***, 411
Clobunil - ***Ambroxol***, 175
Clocan - ***Clotrimazol***, 452
Clocardigel - ***Clopidogrel***, 425
Clodobam - ***Clopidogrel***, 425
Clofazimin, 413
Clofazimine - ***Clofazimin***, 413
Clofedi Inj. - ***Dopamin***, 562
Clofibrat, 414
Clofibrate - ***Clofibrat***, 414
Clofocef - ***Cefaclor***, 329
Clofocef 375 - ***Cefaclor***, 329
Clofocef-125 DT - ***Cefaclor***, 329
Clofocef-250 DT - ***Cefaclor***, 329
Clofonex 50 - ***Diclofenac***, 515
Clogynaz - ***Clotrimazol***, 452
Cloleo - ***Clobetasol propionat***, 411

Clomacid - ***Clotrimazol***, 452
Clomaz - ***Clotrimazol***, 452
Clomaz-forte - ***Clotrimazol***, 452
ClomHexal 50 - ***Clomiphen***, 416
Clomid - ***Clomiphen***, 416
Clomidep - ***Clomipramin hydroclorid***, 417
Clomiphen, 416
Clomifen - ***Clomiphen***, 416
Clomifene - ***Clomiphen***, 416
Clomiphene - ***Clomiphen***, 416
Clomipramin hydroclorid, 417
Clomipramine hydrochloride - ***Clomipramin hydroclorid***, 417
Clonazepam, 421
Clonidin, 423
Clonidine - ***Clonidin***, 423
Clopalvix - ***Clopidogrel***, 425
Clopencil - ***Oxacilin natri***, 1090
Clophehadi - ***Clorpheniramin***, 445
Clopid - ***Clopidogrel***, 425
Clopida - ***Clopidogrel***, 425
Clopidogrel, 425
Clopigold - ***Clopidogrel***, 425
Clopigrel - ***Clopidogrel***, 425
Clopikip - ***Clopidogrel***, 425
Clopimed - ***Clopidogrel***, 425
Clopistad - ***Clopidogrel***, 425
Clopisun - ***Clopidogrel***, 425
Clopivaz - ***Clopidogrel***, 425
Clopivir - ***Clopidogrel***, 425
Cloplat - ***Clopidogrel***, 425
Clopmir - ***Clopidogrel***, 425
Cloptaz - ***Clopidogrel***, 425
Cloral hydrat, 428
Clorambucil, 429
Cloramed - ***Cloramphenicol***, 431
Cloramphenicol, 431
Cloraxin - ***Cloramphenicol***, 431
Clorazepat, 434
Clorazepate - ***Clorazepat***, 434
Clorbiotic 250 - ***Cefaclor***, 329
Clorfast - ***Cefaclor***, 329
Clorfast 250 - ***Cefaclor***, 329
Clorhexidin, 436
Clorifort - ***Clotrimazol***, 452
Clormethin hydroclorid, 438
Clornicol - ***Cloramphenicol***, 431
Clornicol 250 - ***Cloramphenicol***, 431
Clorocid - ***Cloramphenicol***, 431
Cloromycetin - ***Cloramphenicol***, 431
Cloroquin, 440
Clorothiazid, 442
Clorphenamin - ***Clorpheniramin***, 445
Clorpheniramin 4 - ***Clorpheniramin***, 445
Clorpheniramin, 445
Clorpromazin hydroclorid, 446
Clorpropamid, 449
Clortalidon, 450
Clostilbegyt - ***Clomiphen***, 416
Cloteks - ***Carbidopa - levodopa***, 320
Clotrid-V - ***Clotrimazol***, 452
Clotrikam-V - ***Clotrimazol***, 452
Clotrikam-V 200 - ***Clotrimazol***, 452
Clotrimark - ***Clotrimazol***, 452
Clotrimazol, 452
Clotrimazole - ***Clotrimazol***, 452
Clougit - ***Clotrimazol***, 452
Clovagine - ***Clotrimazol***, 452
Clovamark - ***Clotrimazol***, 452
Clovaszol - ***Clotrimazol***, 452
Clovir - ***Aciclovir***, 114
Clovir 400 - ***Aciclovir***, 114
Cloviracinob 200 - ***Aciclovir***, 114
Cloviracinob 400 - ***Aciclovir***, 114
Cloxacilin, 453
Cloxacillin - ***Cloxacilin***, 453
Clozapin, 455
Clozapine - ***Clozapin***, 455
Clozapyl 100 - ***Clozapin***, 455
Clozapyl 25 - ***Clozapin***, 455
Clozipex 25 - ***Clozapin***, 455
Clyodas - ***Clindamycin***, 407
C-Mark 100 - ***Cefixim***, 351
C-Marksans 100 DT - ***Cefixim***, 351
C-Marksans 200 - ***Cefixim***, 351
Cobxid - NIC 200 - ***Celecoxib***, 379
Cobxid -NIC - ***Celecoxib***, 379
Cocilone - ***Colchicin***, 461
Codamox - ***Amoxicilin***, 188
Codaxime - ***Cefotaxim***, 357
Codein 30 - ***Codein phosphat***, 459

Codein 60 - ***Codein phosphat***, 459
Codein phosphat, 459
Codeine phosphate - ***Codein phosphat***, 459
Codofril - ***Clorpheniramin***, 445
Coducefa 500 - ***Cefalexin***, 334
Coducipro 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Coducystin 200 - ***Acetylcystein***, 111
Codudexon 0,5 - ***Dexamethason***, **500**
Codufenac 50 - ***Diclofenac***, 515
Codufenac 75 - ***Diclofenac***, 515
Codulinco 500 - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Codumelox 7,5 - ***Meloxicam***, 940
Codupha - Paracetamol - ***Paracetamol***, 1118
Codupha-amoxcillin 250 - ***Amoxicilin***, 188
Codupha-Amoxcillin 500 - ***Amoxicilin***, 188
Coduroxyl 500 - ***Cefadroxil***, 332
Codu-Tetra Cap - ***Tetracyclin***, 1349
Codutropyl - ***Piracetam***, 1159
Codu-Vitamin B1 250 - ***Thiamin***, 1363
Codu-vitamin C 250 - ***Acid ascorbic***, 121
Codzidime - ***Ceftazidim***, 368
Codzurox - ***Cefuroxim***, 375
Cofidec - ***Celecoxib***, 379
Coflun - ***Fluconazol***, 666
Coftaxim Inj. - ***Cefotaxim***, 357
Cofucef - ***Cefuroxim***, 375
Cognitiv - ***Selegilin***, 1278
Colaezol 20 - ***Esomeprazol***, 619
Colaezol 40 - ***Esomeprazol***, 619
Colchicin, 461
Colchicin 1 - ***Colchicin***, 461
Colchicine - ***Colchicin***, 461
Colchicine ARTH - ***Colchicin***, 461
Colchicine BP - ***Colchicin***, 461
Colchicine Capel - ***Colchicin***, 461
Colchicine Galien - ***Colchicin***, 461
Colchicine RVN - ***Colchicin***, 461
Colchicine Stada - ***Colchicin***, 461
Colchicine Vinacare - ***Colchicin***, 461
Colchicin-éloge - ***Colchicin***, 461
Colchifar - ***Colchicin***, 461
Colchin-gut - ***Colchicin***, 461
Colcine Tablets "Honten" - ***Colchicin***, 461
Coldi - B - ***Oxymetazolin hydroclorid***, 1101
Coldibaby - ***Xylometazolin***, 1488
Coldrine - ***Clorpheniramin***, 445
Colestor 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase,*** 285
Colestrim - ***Fenofibrat***, 652
Colflox - ***Ofloxacin***, 1076
Colistin, 462
Colivas 10 - xem *Simvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Colivas 20 - *xem Simvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Colmyblu - ***Diclofenac***, 515
Colocin - ***Colchicin***, 461
Colocol 500 - ***Paracetamol***, 1118
Colocol suppo 80 - ***Paracetamol***, 1118
Colocol suppo 150 - ***Paracetamol***, 1118
Colocol suppo 300 - ***Paracetamol***, 1118
Coloxvis - ***Colchicin***, 461
Coloxvis-Fort - ***Colchicin***, 461
Coltoux - ***Dextromethorphan***, 508
Comadine - ***Clotrimazol***, 452
Combutol 400 - ***Ethambutol***, 631
Comedy - ***Fluconazol***, 666
Comepar - ***Lansoprazol***, 879
Comozel - ***Ketoconazol***, 861
Conazonin - ***Itraconazol***, 849
Conchol-10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase,*** 285
Concor - ***Bisoprolol***, 264
Concor cor - ***Bisoprolol***, 264
Conjugated estrogens - ***Estrogen liên hợp***, 627
Conoges 100 - ***Celecoxib***, 379
Conoges 200 - ***Celecoxib***, 379
Conpac - ***Dalteparin***, 484
Conpres 12.5 - ***Carvedilol***, 327
Conpres 6.25 - ***Carvedilol***, 327
Conxime - ***Cefuroxim***, 375
Conzole-150 - ***Fluconazol***, 666
Coolinol - ***Paracetamol***, 1118
Copegrel - ***Clopidogrel***, 425
Copegus - ***Ribavirin***, 1240
Cophacef - ***Cefaclor***, 329
Cophacip - ***Ciprofloxacin***, 394
Cophadol - ***Paracetamol***, 1118
Cophadroxil 500 - ***Cefadroxil***, 332
Cophaflam 75 - ***Diclofenac***, 515
Cophalen - ***Cefaclor***, 329
Cophalgan 325 - ***Paracetamol***, 1118
Cophalgan 500 - ***Paracetamol***, 1118

Cophatazel - ***Trimetazidin***, 1412
Cophavita B1 - ***Thiamin***, 1363
Cophavixim - ***Cefixim***, 351
Corbis Tablet - ***Bisoprolol***, 264
Corbloc 10 - ***Bisoprolol***, 264
Corbloc 5 - ***Bisoprolol***, 264
Cordaflex - ***Nifedipin***, 1056
Cordarone - ***Amiodaron***, 180
Cordicef - ***Ceftriaxon***, 371
Cordomine - ***Amiodaron***, 180
Cor-F - ***Dexamethason***, 500
Corityne - ***Loratadin***, 923
Cormiron - ***Amiodaron***, 180
Corneil - ***Bisoprolol***, 264
Cortadia - ***Pioglitazon***, 1151
Cortrium - ***Methylprednisolon***, 969
Coryol - ***Carvedilol***, 327
Cosaraz - ***Losartan***, 927
Cosaten - ***Perindopril***, 1131
Cosipril - ***Perindopril***, 1131
Cosmofer - ***Sắt dextran***, 1273
Cotilam - ***Diclofenac***, 515
Cotixil - ***Tenoxicam***, 1336
Cotrimoxazol, 465
Co-trimoxazole - ***Cotrimoxazol***, 465
Covance - ***Losartan***, 927
Covaprile 4 - ***Perindopril***, 1131
Covenbu - ***Perindopril***, 1131
Covergim - ***Perindopril***, 1131
Coversyl - ***Perindopril***, 1131
Coxerin - ***Cycloserin***, 476
Coxib-100 - ***Celecoxib***, 379
Coxib-200 - ***Celecoxib***, 379
Coxicam - ***Meloxicam***, 940
Coxicam 15 - ***Meloxicam***, 940
Coxirich 200 - ***Celecoxib***, 379
Coxlec - ***Celecoxib***, 379
Coxnis - ***Meloxicam***, 940
Coxnis-100 - ***Celecoxib***, 379
Coxnis-200 - ***Celecoxib***, 379
Coxtumelo - ***Meloxicam***, 940
Coxwin 100 - ***Celecoxib***, 379
Coxwin 200 - ***Celecoxib***, 379
Cozaar - ***Losartan***, 927
Cozz Expec - ***Ambroxol***, 175
CP - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
CP 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
CP 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
C-Pac - ***Ciprofloxacin***, 394
C-Pril - ***Captopril***, 314
Crafus Tab - ***Levofloxacin***, 890
Crapio - ***Ceftriaxon***, 371
Cravit I.V. - ***Levofloxacin***, 890
Cravit tab 250 - ***Levofloxacin***, 890
Cravit Tab 500 - ***Levofloxacin***, 890
Crazestine - ***Loratadin***, 923
Cream Ikovir - ***Aciclovir***, 114
Crfara Inj. - ***Cefotaxim***, 357
Crinone - ***Progesteron***, 1192
Crisapla 100 - ***Oxaliplatin***, 1092
Crisapla 50 - ***Oxaliplatin***, 1092
Crocin - ***Cefixim***, 351
Crocin Capsule - ***Clindamycin***, 407
Crocin kid-100 - ***Cefixim***, 351
Cromal - ***Cromolyn***, 468
Cromazin 100 - ***Azithromycin***, 227
Cromazin 200 - ***Azithromycin***, 227
Cromazin 250 - ***Azithromycin***, 227
Cromazin 500 - ***Azithromycin***, 227
Cromezin - ***Ceftriaxon***, 371
Cromoglicic acid - ***Cromolyn***, 468
Cromolyn, 468
Crotamiton, 469
Crotamiton Stada - ***Crotamiton***, 469
Cruzin - ***Meloxicam***, 940
CSTAT - ***Ciprofloxacin***, 394
CTZ Tab - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Curam - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Curam Quick Tabs - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Curan Inj. - ***Ranitidin***, 1232
Curazole - ***Cefazolin***, 343
Curecefix 100 - ***Cefixim***, 351
Curecetam 400 - ***Piracetam***, 1159
Curelexi 500 - ***Cefalexin***, 334
Curxim - ***Cefuroxim***, 375
Cyanocobalamin and hydroxocobalamin - ***Cyanocobalamin và hydroxocobalamin***, 470
Cyanocobalamin và hydroxocobalamin, 470
Cybutol 200 - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Cyclindox - ***Doxycyclin***, 573
Cyclolife - ***Aciclovir***, 114
Cyclonamine - ***Etamsylat***, 630

Cyclopentolat hydroclorid, 472
Cyclopentolate hydrochloride - ***Cyclopentolat hydroclorid***, 472
Cyclophosphamid, 473
Cyclophosphamide - ***Cyclophosphamid***, 473
Cyclo-Progynova - ***Estradiol***, 622
Cyclorin - ***Cycloserin***, 476
Cycloserin, 476
Cycloserine - ***Cycloserin***, 476
Cyclosporin - ***Ciclosporin***, 383
Cyclosporin A - ***Ciclosporin***, 383
Cyclotinum - ***Piroxicam***, 1160
Cyclovent - ***Ipratropium bromid***, 833
Cycortide - ***Budesonid***, 274
Cycram For inj - ***Cyclophosphamid***, 473
Cyladim Powder - ***Ceftazidim***, 368
Cymevene - ***Ganciclovir***, 711
Cymodo - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cymodo-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cypomic inj. - ***Tobramycin***, 1392
Cytarabin, 478
Cytarabine - ***Cytarabin***, 478
Czartan-50 - ***Losartan***, 927

D

DAB - ***Tretinoin (thuốc bôi)***, 1404
Dacarbazin, 481
Dacarbazine - ***Dacarbazin***, 481
Daclarit - ***Clindamycin***, 407
Dactinomycin, 482
Dadroxil - ***Cefadroxil***, 332
Daecef - ***Piracetam***, 1159
Daedox - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Daehandakacin - ***Amikacin***, 176
Daehanmodifin inj. - ***Nimodipin***, 1060
Daehanpama inj. - ***Pralidoxim***, 1167
Daehwa Acyclovir - ***Aciclovir***, 114
Daehwa Albendazole - ***Albendazol***, 150
Daehwakebanon - ***Ketoprofen***, 865
Daewon Dexamethasone Inj - ***Dexamethason***, 500
Daewon Ofloxacin - ***Ofloxacin,*** 1076
Daewon Tapain - ***Diclofenac,*** 515
Daewonlefloxin - ***Levofloxacin,*** 890
Daewoong Beartec - ***Enalapril,*** 582
Daewoong Tobramycin - ***Tobramycin,*** 1392
Daezim Tablet - ***Cefpodoxim proxetil,*** 363
Dafcef - ***Ceftriaxon,*** 371
Dafrazol - ***Omeprazol,*** 1080
Dafxime cap. - ***Cefadroxil,*** 332
Daganine - ***Arginin,*** 205
Dahaclor SR 500mg tab - ***Cefaclor,*** 329
Dahaxim Cap. - ***Cefixim***, 351
Dailycool - ***Diphenhydramin***, 542
Daimit - ***Metformin***, 955
Dainakol - ***Diphenhydramin,*** 542
Daitos Inj. - ***Ketorolac,*** 867
Daivonex - ***Calcipotriol,*** 300
Daivonex scalp - ***Calcipotriol,*** 300
Dakina - ***Clindamycin,*** 407
Daklin-300 - ***Clindamycin,*** 407
Daktarin - ***Miconazol***, 984
Dalacin C - ***Clindamycin,*** 407
Dalacin T - ***Clindamycin,*** 407
Dalipim - ***Cefepim***, 348
Dalitazi - ***Ceftazidim,*** 368
Dalmal-250 - ***Cefadroxil,*** 332
Dalmal-500 - ***Cefadroxil,*** 332
Dalopin - ***Amlodipin,*** 187
Dalteparin, 484
Damez Oral - ***Mebendazol,*** 933
D-Amin - ***Gliclazid***, 729
Damoce - ***Cefixim,*** 351
Danalax - ***Bisacodyl,*** 262
Danapha-Natrex 50 - ***Naltrexon***, 1020
Danapha-Telfadin - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Danapha-Telfadin 180 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Danapha-Trihex 2 - ***Trihexyphenidyl,*** 1411
Danarem 200 - ***Danazol,*** 486
Danaroxime - ***Cefuroxim,*** 375
Danatobra - ***Tobramycin,*** 1392
Danazol, 486
Dancitaz - ***Cilostazol,*** 388
Daneron 15 - ***Mirtazapin,*** 993
Daneron 30 - ***Mirtazapin,*** 993
Danizax - ***Triamcinolon,*** 1407
Danotan - ***Phenobarbital***, 1135
Dansetron 4 - ***Ondansetron,*** 1082
Dansetron 8 - ***Ondansetron,*** 1082
Dantoral - ***Miconazol,*** 984
Dantrolen natri, 488
Dantrolene sodium - ***Dantrolen natri,*** 488

Dapson, 490
Dapsone - ***Dapson,*** 490
Dardum - ***Cefoperazon natri,*** 354
Darinol 300 - ***Alopurinol,*** 162
Darius 1 - ***Acenocoumarol,*** 107
Darius 4 - ***Acenocoumarol,*** 107
Dark - ***Tenofovir,*** 1335
Darktarin - ***Miconazol,*** 984
Dasagold - Nic - ***Paracetamol,*** 1118
Dasagold - ***Paracetamol,*** 1118
Dasamax - ***Paracetamol,*** 1118
Dasamax-Nic - ***Paracetamol,*** 1118
Dasamex - ***Paracetamol,*** 1118
Dasarab - ***Clopidogrel,*** 425
Daspa - ***Arginin,*** 205
Dasrocef 200 - ***Cefpodoxim proxetil,*** 363
Dasrocef-100 - ***Cefpodoxim proxetil,*** 363
Datisoc - ***Methylprednisolon,*** 969
Daunocin - ***Daunorubicin,*** 492
Daunomycin - ***Daunorubicin***, 492
Daunorubicin, 492
Davilite- 15 - ***Pioglitazon,*** 1151
Davilite-30 - ***Pioglitazon***, 1151
Davixon - ***Cefaclor***, 329
Davore-500 - ***Levofloxacin***, 890
Davyca - ***Pregabalin***, 1176
Davylox - ***Ciprofloxacin***, 394
Daxame - ***Cefixim***, 351
Daxotel - ***Docetaxel***, 555
Daytrix - ***Ceftriaxon***, 371
Dazunim - ***Esomeprazol***, 619
DBL Carboplatin - ***Carboplatin***, 325
DBL Cisplatin - ***Cisplatin***, 400
DBL Fentanyl - ***Fentanyl***, 655
DBL Gemcitabine - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
DBL Irinotecan - ***Irinotecan***, 837
DBL Meropenem - ***Meropenem***, 950
DBL Octreodtide - ***Octreotid acetat***, 1072
DBL Oxaliplatin - ***Oxaliplatin***, 1092
DBL Pethidine Hydrochloride - ***Pethidin hydroclorid***, 1133
D-Clot - ***Clopidogrel***, 425
D-coatyl - ***Mephenesin***, 944
D-Contresin 500 - ***Mephenesin***, 944
D-Contresine - ***Mephenesin***, 944
D-Cotatyl 500 - ***Mephenesin***, 944
Decinfort OPH - ***Ofloxacin***, 1076
Decintear OPH - ***Ciprofloxacin***, 394
Declonac - ***Diclofenac***, 515
Declovir - ***Aciclovir***, 114
Decmiron - ***Gliclazid***, 729
Decomtylnew - ***Mephenesin***, 944
Deconex 100 - ***Celecoxib***, 379
Deconex 200 - ***Celecoxib***, 379
Decontractyl - ***Mephenesin***, 944
Decozaxtyl - ***Mephenesin***, 944
Dectancyl - ***Dexamethason***, 500
Dectixal - ***Cefuroxim***, 375
Defechol 100 - ***Fenofibrat***, 652
Defechol 200 - ***Fenofibrat***, 652
Defechol 300 - ***Fenofibrat***, 652
Deferoxamin, 494
Deferoxamine - ***Deferoxamin***, 494
Deflam - ***Diclofenac***, 515
Defnac - ***Diclofenac***, 515
Defocef - ***Cefoperazon natri***, 354
Dehatacil - ***Dexamethason***, 500
Dehydroemetin, 496
Dehydroemetine - ***Dehydroemetin***, 496
Delerget - ***Desloratadin***, 497
Delevon-5 - ***Desloratadin***, 497
Deliramol - ***Paracetamol***, 1118
Deloliz - ***Desloratadin***, 497
Delopedil - ***Desloratadin***, 497
Delta Perindoril Erbumine - ***Perindopril***, 1131
Deltagard 20 - ***Trimetazidin***, 1412
Deltal-Amtex - ***Prednisolon***, 1173
Deltalip 200 - ***Fenofibrat***, 652
Deltapril 2.5 - ***Ramipril***, 1230
Deltapril 5 - ***Ramipril***, 1230
Deltasim 10 **-** xem *Simvastatin* **- *Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Deltasolone - ***Prednisolon***, 1173
Deltazime - ***Ceftazidim***, 368
Demasone aloe - ***Hydrocortison***, 779
Demosec - ***Omeprazol***, 1080
Demotini - ***Ciprofloxacin***, 394
Denazox - ***Diltiazem***, 533
Denkacef - ***Cefuroxim***, 375
Denkaxym - ***Cefazolin***, 343
Denkazon - ***Cefoperazon natri***, 354
Denosin - ***Adenosin***, 147

Dentafar - ***Cefaclor***, 329
Deonas - ***Eperison hydroclorid***, 592
Depade - ***Naltrexon***, 1020
Depectin - ***Dextromethorphan***, 508
Deplaque - ***Clopidogrel***, 425
Deplatt - ***Clopidogrel***, 425
Depocortin - ***Methylprednisolon***, 969
Depola - ***Desloratadin***, 497
Depo-medrol - ***Methylprednisolon***, 969
Depo-Pred - ***Methylprednisolon***, 969
Depoteron - ***Medroxyprogesteron acetat***, 934
Derinide 100 Inhaler - ***Budesonid***, 274
Derinide 200 Inhaler - ***Budesonid***, 274
Derlaxim - ***Cefuroxim***, 375
Dermaderm - ***Tretinoin (thuốc bôi)***, 1404
Dermazole Shampoo - ***Ketoconazol***, 861
Dermovate - ***Clobetasol propionat***, 411
Deruff - ***Galantamin***, 708
Des OD - ***Desloratadin***, 497
Descallerg - ***Desloratadin***, 497
Desfonak - ***Deferoxamin***, 494
Desick - ***Dimenhydrinat***, 536
Desler - ***Desloratadin***, 497
Desloget - ***Desloratadin***, 497
Deslora - ***Desloratadin***, 497
Deslorad - ***Desloratadin***, 497
Desloratadin, 497
Desloratadin Stada - ***Desloratadin***, 497
Desloratadine - ***Desloratadin***, 497
Deslornine - ***Desloratadin***, 497
Deslotid - ***Desloratadin***, 497
Desmopressin acetat, 498
Desmopressin acetate - ***Desmopressin acetat***, 498
Desratel - ***Desloratadin***, 497
Destacure - ***Desloratadin***, 497
Destor - ***Desloratadin***, 497
Detracyl 250 - ***Mephenesin***, 944
Detrontyl - ***Mephenesin***, 944
Detyltatyl - ***Mephenesin***, 944
Deuric - ***Alopurinol***, 162
Deuric 100 - ***Alopurinol***, 162
Devicef - ***Cefotaxim***, 357
Devicine Inj. - ***Cefazolin***, 343
DEVIRNIC - ***Ketoprofen***, 865
Devitoc - ***Celecoxib***, 379
Devodil 50 - ***Sulpirid***, 1314
Devomir - ***Cinarizin***, 391
DevudinSPM - ***Lamivudin***, 876
Dexa - ***Dexamethason***, 500
Dexacare - ***Dexamethason***, 500
Dexalbiotic Injection "Panbiotic" - ***Dexamethason***, 500
Dexalife - ***Dexamethason***, 500
Dexamethason, 500
Dexamethasone - ***Dexamethason***, 500
Dexamethasone Injection YY - ***Dexamethason***, 500
Dexamethasone Natri Phosphate Inj. - ***Dexamethason***, 500
Dexamethasone Phosphate - ***Dexamethason***, 500
Dexamethasone Sodium Phosphate - ***Dexamethason***, 500
Dexamethasone Sodium Phosphate inj - ***Dexamethason***, 500
Dexamethasone sodium phosphate Injection USP - ***Dexamethason***, 500
Dexamethasone Stada - ***Dexamethason***, 500
Dexanecef Inj - ***Ceftriaxon***, 371
Dexa-NIC - ***Dexamethason***, 500
Dexapos - ***Dexamethason***, 500
Dexcain - ***Bupivacain hydroclorid***, 276
Dexcir - ***Clindamycin***, 407
Dexcon - ***Dextromethorphan***, 508
Dexdobu - ***Dobutamin***, 553
Dexipharm - ***Dextromethorphan***, 508
Dexipharm 15 - ***Dextromethorphan***, 508
Dexlaxyl - ***Betamethason***, 252
Dexone - ***Dexamethason***, 500
Dexone - S - ***Dexamethason***, 500
Dexpension - ***Dexamethason***, 500
Dextanice - ***Dextromethorphan***, 508
Dextazyne - ***Dexamethason***, 500
Dexthason - ***Dexamethason***, 500
Dextran 1, 504
Dextran 40, 504
Dextran 70, 506
Dextroboston 10 - ***Dextromethorphan***, 508
Dextroboston 15 - ***Dextromethorphan***, 508
Dextromethorphan, 508
Dextromethorphan 10 - ***Dextromethorphan***, 508
Dextromethorphan 15 - ***Dextromethorphan***, 508
Dextromethorphan- BVP - ***Dextromethorphan***, 508
Dextropropoxyphen, 509
Dextropropoxyphene - ***Dextropropoxyphen***, 509
Dextrose - ***Glucose***, 748
Dexycron - ***Dextromethorphan***, 508

Dezendin Inj - ***Acid tranexamic***, 139
Dezor - ***Ketoconazol***, 861
Dezor Shampoo - ***Ketoconazol***, 861
DH - Metglu 500 - ***Metformin***, 955
DH - Metglu 850 - ***Metformin***, 955
Dhabifen - ***Ibuprofen***, 786
Dhaformet - ***Metformin***, 955
Dharoxin - ***Amoxicilin***, 188
Dhasolone - ***Prednisolon***, 1173
DH-Captohasan 25 - ***Captopril***, 314
DHLLD - ***Hyaluronidase***, 773
DHNPATP Tab. - ***Adenosin***, 147
DHPRESON - ***Methylprednisolon***, 969
Diabeat 100 - ***Acarbose***, 103
Diabeat 50 - ***Acarbose***, 103
Diaberim 500 - ***Metformin***, 955
Diabesel 500 - ***Metformin***, 955
Diabesel 850 - ***Metformin***, 955
Diabifar - ***Glibenclamid***, 727
Diacronbet - ***Gliclazid***, 729
Diafase 500 - ***Metformin***, 955
Diafase 850 - ***Metformin***, 955
Diaglucon 4 - ***Rosiglitazon***, 1258
Dializid - ***Gliclazid***, 729
Diametil 850 - ***Metformin***, 955
Diamicron - ***Gliclazid***, 729
Diamicron MR - ***Gliclazid***, 729
Dianetmin - ***Metformin***, 955
Dianetmin Retard - ***Metformin***, 955
Dianflox Tab. - ***Levofloxacin***, 890
Dianragan 500 - ***Paracetamol***, 1118
Diantha 1000 - ***Cefotaxim***, 357
Diantha 500 - ***Cefotaxim***, 357
Diaprid - ***Glimepirid***, 731
Diarlomid - F - ***Loperamid***, 918
Diarrest - ***Atapulgit***, 218
Diasolic - ***Arginin***, 205
Diatrizoat, 511
Diatrizoate - ***Diatrizoat***, 511
Diazepam, 513
Diazepam-hameln - ***Diazepam***, 513
Diazide 80 - ***Gliclazid***, 729
Dicerixin - ***Levomepromazin***, 893
Dicifepim - ***Cefepim***, 348
Dicloberl 50 - ***Diclofenac***, 515
Diclocare - ***Diclofenac***, 515
Diclo-Denk 50 - ***Diclofenac***, 515
Diclofen - ***Diclofenac***, 515
Diclofenac, 515
Diclofenac 25 Glomed - ***Diclofenac***, 515
Diclofenac 50 - ***Diclofenac***, 515
Diclofenac 50 Glomed - ***Diclofenac***, 515
Diclofenac 75 - ***Diclofenac***, 515
Diclofenac Boston 50 - ***Diclofenac***, 515
Diclofenac galien - ***Diclofenac***, 515
Diclofenac kali - ***Diclofenac***, 515
Diclofenac Meyer - ***Diclofenac***, 515
Diclofenac sodium - ***Diclofenac***, 515
Diclofenac Stada - ***Diclofenac***, 515
Diclofenac Stada Gel - ***Diclofenac***, 515
Diclofokal - ***Diclofenac***, 515
Dicloglobe - ***Diclofenac***, 515
Diclokey - ***Diclofenac***, 515
Dicloran - ***Diclofenac***, 515
Diclotabs-50 - ***Diclofenac***, 515
Diclothepharm - ***Diclofenac***, 515
Diclovat - ***Diclofenac***, 515
Dicomax - ***Diclofenac***, 515
Dicopad - ***Diclofenac***, 515
Dicophaxin 500 - ***Cefradin***, 366
Dicopril - ***Perindopril***, 1131
Dicynone - ***Etamsylat***, 630
Didalbendazole - ***Albendazol***, 150
Didanosin, 518
Didanosine - ***Didanosin***, 518
Didanosine Stada - ***Didanosin***, 518
Di-Emtelgic - ***Piroxicam***, 1160
Diethylcarbamazin, 522
Diethylcarbamazine - ***Diethylcarbamazin***, 522
Diethylether - ***Ether mê***, 633
Diezar - ***Amlodipin***, 187
Diflazone - ***Fluconazol***, 666
Diflox - ***Ciprofloxacin***, 394
Diflucan - ***Fluconazol***, 666
Diflunisal, 523
Difung - ***Terbinafin hydroclorid***, 1340
Difuzit - ***Fluconazol***, 666
Digitoxin, 525
Digoxin, 527
DigoxineQualy - ***Digoxin***, 527
Di-Hydan - ***Phenytoin***, 1145
Dihydroergotamin, 530

Dihydroergotamine - ***Dihydroergotamin***, 530
Dikren - ***Diclofenac***, 515
Dilarem 150 - ***Fluconazol***, 666
Dilatrend - ***Carvedilol***, 327
Dilefenac - ***Diclofenac***, 515
Dilofo - ***Diclofenac***, 515
Dilorop Eye Drops - ***Diclofenac***, 515
Diloxanid, 532
Diloxanide - ***Diloxanid***, 532
Diltiazem, 533
Diltiazem Stada - ***Diltiazem***, 533
Dimacefa - ***Ceftazidim***, 368
Dimedrol - ***Diphenhydramin***, 542
Dimenhydrinat, 536
Dimenhydrinate - ***Dimenhydrinat***, 536
Dimercaprol, 538
Dimetex - ***Diphenhydramin***, 542
Dimicox - ***Meloxicam***, 940
Dimpotab-100 DT - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Dinac-C - ***Omeprazol***, 1080
Dinatri calci edetat, 539
Dinax Inj - ***Diclofenac***, 515
Dinbutevic - ***Piroxicam***, 1160
Dineren - ***Diclofenac***, 515
Dinitrosorbid 10 - ***Isosorbid dinitrat***, 846
Dinpocef 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Dinpocef 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Dio-Imicil - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Dionem - ***Doripenem***, 564
Dioridin - ***Clopidogrel***, 425
Diorophyl - ***Piracetam***, 1159
Diosmectit, 541
Diosmectite - ***Diosmectit***, 541
Diosta - ***Diosmectit***, 541
Diouf - ***Escitalopram***, 614
Diovan 40 - ***Valsartan***, 1453
Diovan 80 - ***Valsartan***, 1453
Diovan 160 - ***Valsartan***, 1453
Dipafen inj - ***Dexamethason***, 500
Dipalgan - ***Paracetamol,*** 1118
Dipalgan - Nic - ***Paracetamol***, 1118
Dipalgan 325 - ***Paracetamol,*** 1118
Dipclo - ***Cefaclor,*** 329
Diphenhydramin, 542
Diphenhydramine - ***Diphenhydramin***, 542
Diphereline - xem *Triptorelin* **- *Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin***, 1372
Diphereline P.R. - xem *Triptorelin* **- *Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin***, 1372
Diphtheria antitoxin - ***Kháng độc tố bạch hầu***, 870
Diphtheria, tetanus and pertussis vaccine, adsorbed - ***Vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván hấp phụ***, 1423
Diphtheriae vaccine, adsorbed - ***Vắc xin bạch hầu hấp phụ***, 1422
Dipivefrin, 544
Dipivefrine - ***Dipivefrin***, 544
Diplin 5 - ***Amlodipin***, 187
Diprivan - ***Propofol***, 1201
Dipsope-5 - ***Amlodipin***, 187
Dipsope-10 - ***Amlodipin***, 187
Dipyridamol, 545
Dipyridamole - ***Dipyridamol***, 545
Diretif - ***Furosemid***, 702
Diropam - ***Meloxicam***, 940
Disolvan - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Disopyramid, 548
Disopyramide - ***Disopyramid***, 548
Distocide - ***Praziquantel***, 1169
Disulfiram, 551
Ditazidim - ***Ceftazidim***, 368
Dithranol, 552
Dithrecol - ***Vitamin D và các thuốc tương tự***, 1475
Diulactone - ***Spironolacton***, 1301
Diuren - ***Hydroclorothiazid***, 777
Diuresin SR - ***Indapamid***, 804
Divara - ***Tenofovir***, 1335
Divascol - ***Tolazolin hydroclorid***, 1396
Dixapim - ***Cefepim***, 348
Dizantan - ***Valsartan***, 1453
Dị ứng thuốc, 85
Dk Lincomycin 500 - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
DL - ***Desloratadin***, 497
Dloe 4 - ***Ondansetron***, 1082
Dloe 8 - ***Ondansetron***, 1082
ÉlogeCipro - ***Ciprofloxacin***, 394
ÉlogeEry - ***Erythromycin***, 607
Éloge-Piracetam - ***Piracetam***, 1159
D-lor - ***Desloratadin***, 497
Dnastomat - ***Omeprazol***, 1080
DNT - ***Dextromethorphan***, 508
Doalchyzen - ***Chymotrypsin***, 382
Dobamedron - ***Methylprednisolon***, 969
Dobixil - ***Cefadroxil***, 332

Dobixime - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Dobucin - ***Dobutamin***, 553
Dobusafe - ***Dobutamin***, 553
Dobutamex - ***Dobutamin***, 553
Dobutamin, 553
Dobutamina - ***Dobutamin***, 553
Dobutamine - ***Dobutamin***, 553
Dobutamine Aguettant - ***Dobutamin***, 553
Dobutamine injection USP - ***Dobutamin***, 553
Dobutamine Panpharma - ***Dobutamin***, 553
Dobutamine-hameln - ***Dobutamin***, 553
Dobutane - ***Diclofenac***, 515
Dobutil 2 - ***Perindopril***, 1131
Dobutil 4 - ***Perindopril***, 1131
Dobutil 8 - ***Perindopril***, 1131
Docento 2 - ***Risperidon***, 1249
Docetaxel, 555
Docetaxel Teva - ***Docetaxel***, 555
Docetere 20 - ***Docetaxel***, 555
Docetere 80 - ***Docetaxel***, 555
Dochicin - ***Colchicin***, 461
Docifix - ***Cefixim***, 351
Docnotine - ***Sulpirid***, 1314
Docolin - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Docusat, 558
Docusate - ***Docusat***, 558
Docyclos - ***Lamivudin***, 876
Dodalat-Domesco - ***Nifedipin***, 1056
Dodapril - ***Loperamid***, 918
Doetori - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*****,** 285
Dofaxim - ***Clindamycin***, 407
Dofexo - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Dofixim - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Dofluzol - ***Flunarizin***, 678
Dofopam - ***Alverin citrat***, 172
Dogastrol - ***Pantoprazol***, 1115
Dogatina - ***Sulpirid***, 1314
Doginatil - ***Sulpirid***, 1314
Doginine - ***Arginin***, 205
Dogmatil - ***Sulpirid***, 1314
Dognefin - ***Sulpirid***, 1314
Dogorilin - ***Sulpirid***, 1314
Dogracil - ***Sulpirid***, 1314
Dogrel - ***Clopidogrel***, 425
Dogrel SaVi - ***Clopidogrel***, 425
Dogtapine - ***Sulpirid***, 1314
Dogweisu Supide - ***Sulpirid***, 1314
Dohistin - ***Loratadin***, 923
Dohumic - ***Dopamin***, 562
Dokali-SR - ***Kali clorid***, 853
Dokiran Cap - ***Fluconazol***, 666
Dol - ***Paracetamol***, 1118
Dolargan - ***Pethidin hydroclorid***, 1133
Dolcel 200 - ***Celecoxib***, 379
Dolcelox-100 - ***Celecoxib***, 379
Dolcelox-200 - ***Celecoxib***, 379
Dolcetin 150 - ***Paracetamol***, 1118
Dolcetin 250 - ***Paracetamol***, 1118
Dolcetin 80 - ***Paracetamol***, 1118
Dolcontral - ***Pethidin hydroclorid***, 1133
Dolfast - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Dolforin - ***Fentanyl***, 655
Doliprane - ***Paracetamol***, 1118
Dolnapan - ***Paracetamol***, 1118
Dolo - ***Paracetamol***, 1118
Dolocep - ***Ofloxacin***, 1076
Dolopina - xem *Lovastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Dolotin - xem *Lovastatin* **- *Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Dolpirid - ***Sulpirid***, 1314
Dolumixib - ***Celecoxib***, 379
Dolumixib 200 - ***Celecoxib***, 379
Domecor - ***Bisoprolol***, 264
Domelox - ***Meloxicam***, 940
Domenol - ***Methylprednisolon***, 969
Domepiride - ***Glimepirid***, 731
Dometin - ***Desloratadin***, 497
Domever - ***Spironolacton***, 1301
Domfox - ***Cefotaxim***, 357
Domiject - ***Piracetam***, 1159
Dompenyl-M - ***Domperidon***, 559
Domperidon, 559
Domperidon Stada - ***Domperidon***, 559
Domperidon-BVP - ***Domperidon***, 559
Domperidone - ***Domperidon***, 559
Dompidone - ***Domperidon***, 559
Dompil-10 - ***Domperidon***, 559
Domridon - ***Domperidon***, 559
Donaintra - ***Diphenhydramin***, 542
Donalium - ***Domperidon***, 559
Donapu - ***Paracetamol***, 1118

Donarizine-5 - ***Flunarizin***, 678
Donepezil hydrochloride - ***Donepezil hydroclorid***, 560
Donepezil hydroclorid, 560
Donerkol - ***Diphenhydramin***, 542
Dongceftri - ***Ceftriaxon***, 371
Dongcetap - ***Cefotaxim***, 357
Dongkwang Triamcinolone - ***Triamcinolon***, 1407
Dongsung Cefadroxil - ***Cefadroxil***, 332
Dongsung Ofloxacin - ***Ofloxacin***, 1076
Dongsung Tab - ***Captopril***, 314
Donitine - ***Cefotaxim***, 357
Donolol - ***Atenolol***, 219
Donyd - ***Enalapril***, 582
Donzime - ***Cefepim***, 348
Dopagan - ***Paracetamol***, 1118
Dopagan 80 Effervescent - ***Paracetamol***, 1118
Dopagan 150 Effervescent - ***Paracetamol***, 1118
Dopagan 250 Effervescent - ***Paracetamol***, 1118
Dopagan 650 mg - ***Paracetamol***, 1118
Dopagan-Effervescent - ***Paracetamol***, 1118
Dopalogan - ***Paracetamol***, 1118
Dopamin, 562
Dopamin Hydrochloride USP - ***Dopamin***, 562
Dopamine - ***Dopamin***, 562
Dopamine hydrochloride - ***Dopamin***, 562
Dopamine larjan - ***Dopamin***, 562
Doparexib - ***Celecoxib***, 379
Doparexib 100 - ***Celecoxib***, 379
Dopaso Tab - xem *Simvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Dopathyl - ***Fenofibrat***, 652
Dopavas - ***Dopamin***, 562
Dopect - ***Repaglinid***, 1234
Dopegyt - ***Methyldopa***, 967
Dopiane - ***Paracetamol***, 1118
Dopili - ***Pioglitazon***, 1151
Doposacon - ***Clopidogrel***, 425
Dopramol - ***Paracetamol***, 1118
Doprile - ***Lisinopril***, 910
Doraval - ***Valsartan***, 1453
Doresyl - ***Celecoxib***, 379
Doribax - ***Doripenem***, 564
Doripenem, 564
Dorixina-100 - ***Cefixim***, 351
Dormatix - ***Sulpirid***, 1314
Dormicum - ***Midazolam***, 986
Dornipine - ***Nifedipin***, 1056
Dorobay - ***Acarbose***, 103
Dorocardyl - ***Propranolol***, 1203
Dorocetam - ***Piracetam***, 1159
Dorociplo - ***Ciprofloxacin***, 394
Doroclor - ***Cefaclor***, 329
Dorocor - ***Cefaclor***, 329
Dorocron - ***Gliclazid***, 729
Dorocron - MR - ***Gliclazid***, 729
Dorodipin - ***Amlodipin***, 187
Dorolid - ***Roxithromycin***, 1260
Doromax - ***Azithromycin***, 227
Doromox - ***Amoxicilin***, 188
Doropycin - ***Spiramycin***, 1299
Dorosyl - ***Chymotrypsin***, 382
Dorotec - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Dorotor - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*****,** 285
Dorotril - ***Lisinopril***, 910
Dorotyl - ***Mephenesin***, 944
Doroxim - ***Cefuroxim***, 375
Dorsiflex - ***Celecoxib***, 379
Dosen - ***Cefalexin***, 334
Dosimvas - xem *Simvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Dospasmin - ***Alverin citrat***, 172
Dostavu 30 - ***Stavudin***, 1303
Dostavu 40 - ***Stavudin***, 1303
Dostrep - ***Pyridostigmin bromid***, 1216
Dosulvon - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Dotanac Inj. - ***Diclofenac***, 515
Dotaxim - ***Cefotaxim***, 357
Dotenox - ***Tenoxicam***, 1336
Doterco 50 - ***Eperison hydroclorid***, 592
Dotinoin - ***Methylprednisolon***, 969
Dotium - ***Domperidon***, 559
Dotorin - ***Captopril***, 314
Dotrixon - ***Ceftriaxon***, 371
Dotrome - ***Omeprazol***, 1080
Dovergo - ***Diphenhydramin***, 542
Doveril - ***Perindopril***, 1131
Dovirex - ***Aciclovir***, 114
Dovocin - ***Levofloxacin***, 890
Dowanine - ***Glibenclamid***, 727
Doxat 100 - ***Doxycyclin***, 573
Doxazosin, 566
Doxef 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363

Doxef 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Doxekal - ***Docetaxel***, 555
Doxemac - ***Alendronat natri***, 157
Doxepin hydrochloride - ***Doxepin hydroclorid***, 568
Doxepin hydroclorid, 568
Doxferxime - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Doxferxime 100DT - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Doxferxime 200DT - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Doxicap - ***Doxycyclin***, 573
Doxicef 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Doxicef 100DT - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Doxicef 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Doxizavon - ***Doxazosin***, 566
Doxopeg - ***Doxorubicin***, 571
Doxorubicin, 571
Doxorubin - ***Doxorubicin,*** 571
Doxotiz - ***Doxorubicin,*** 571
Doxycyclin, 573
Doxycyclin Stada - ***Doxycyclin***, 573
Doxycyclin TW3 - ***Doxycyclin***, 573
Doxycycline - ***Doxycyclin***, 573
Doxyglobe - ***Doxycyclin***, 573
Doxyklear - ***Doxycyclin***, 573
Doxylamin succinat, 576
Doxylamine succinate - ***Doxylamin succinat***, 576
Doxymark-100 - ***Doxycyclin***, 573
Doxythepharm - ***Doxycyclin***, 573
Dozanavir - ***Desloratadin***, 497
DP-Anastrozole - ***Anastrozol***, 204
DPT vaccine - ***Vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván hấp phụ***, 1423
Drafez - ***Cefadroxil***, 332
Dramotion - ***Diphenhydramin***, 542
Draopha fort Eye Drops - ***Levofloxacin***, 890
Drate - ***Alendronat natri***, 157
DrocefVPC 250 - ***Cefadroxil***, 332
DrocefVPC 500 - ***Cefadroxil***, 332
Drofaxin 250 - ***Cefadroxil***, 332
Drofaxin 500 - ***Cefadroxil***, 332
Drofime - ***Celecoxib***, 379
Drofime 100 - ***Celecoxib***, 379
Drolenic 10 - ***Alendronat natri***, 157
Drolenic 70 - ***Alendronat natri***, 157
Dropancyl - ***Cefadroxil***, 332
Droplie 250 - ***Amoxicilin***, 188
Droplie 500 - ***Amoxicilin***, 188
Droxicef - ***Cefadroxil***, 332
Droxiderm - ***Hydrocortison***, 779
Droxikid - ***Cefadroxil***, 332
Droxilic 500 - ***Cefadroxil***, 332
Droxindus 250 - ***Cefadroxil***, 332
Droxistad 250 - ***Cefadroxil***, 332
Droxistad 500 - ***Cefadroxil***, 332
Droxistad kid - ***Cefadroxil***, 332
Droxule - ***Cefadroxil***, 332
DS-Pro Tab - ***Enalapril***, 582
Duclucky - ***Ketorolac***, 867
Ducpro 10 - ***Alendronat natri***, 157
Ducpro 35 - ***Alendronat natri***, 157
Ducpro 70 - ***Alendronat natri***, 157
Dudencer - ***Omeprazol***, 1080
Dudine - ***Ranitidin***, 1232
Duinum - ***Clomiphen***, 416
Dulcolax - ***Bisacodyl***, 262
Dumin - ***Dobutamin***, 553
Duo Hexin - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Duo Predni Tab. - ***Prednisolon***, 1173
Duogab - ***Gabapentin***, 705
Duomag - ***Nhôm phosphat***, 1048
Duomeprin - ***Pantoprazol***, 1115
Duomoxyl 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Duonasa 500 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Duoxime 200 - ***Cefixim***, 351
Duoxime 400 - ***Cefixim***, 351
Duphalac - ***Lactulose***, 875
Duphataxime - ***Cefotaxim***, 357
Dupraz 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Durativ - ***Ribavirin***, 1240
Durogesic - ***Fentanyl***, 655
Durosec - ***Omeprazol***, 1080
Dutalpha - ***Chymotrypsin***, 382
Dutifuxim - ***Cefuroxim***, 375
Dutixicam - ***Meloxicam***, 940
Dutixim 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Dược động học và các thông số chính, 93
Dybis - ***Metformin***, 955
Dybis 500 mg - ***Metformin***, 955
Dyldes - ***Desloratadin***, 497
Dymazol 100 - ***Celecoxib***, 379
Dymazol 200 - ***Celecoxib***, 379
Dynapar EC - ***Diclofenac***, 515
Dypacil - ***Cefotaxim***, 357

E

Eacoped - ***Methylprednisolon***, 969

Ebnax 400 - ***Albendazol***, 150

E-Care 400 Natural - ***Alpha tocopherol***, 165

Ecazola - ***Fluconazol***, 666

ECee2 - ***Levonorgestrel***, 898

Ecepim - ***Cefepim***, 348

Ecip - ***Ciprofloxacin***, 394

Eclaran 5 - ***Benzoyl peroxid***, 246

Ecoflox 500 - ***Ciprofloxacin***, 394

Ecogyn - ***Roxithromycin***, 1260

Econazol, 577

Econazole - ***Econazol***, 577

Econazole nitrate - ***Econazol***, 577

Econazole OPV - ***Econazol***, 577

Ecosam 10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Ecosam 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Ecosip Ketoprofen - ***Ketoprofen***, 865

Ecozole - ***Econazol***, 577

Ecwin-15 - ***Meloxicam***, 940

Ecwin-7.5 - ***Meloxicam***, 940

Edar - ***Tenofovir***, 1335

Edirum 15 - ***Meloxicam***, 940

Edirum 7,5 - ***Meloxicam***, 940

Ednyt - ***Enalapril***, 582

Edocom B 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363

Edopain - ***Ketorolac***, 867

Efavirenz, 578

Efavirenz 200-SPM - ***Efavirenz***, 578

Efavirenz Stada - ***Efavirenz***, 578

Efavula 100 - ***Efavirenz***, 578

Efavula 50 - ***Efavirenz***, 578

Efcilgan - ***Paracetamol***, 1118

Efexor XR - ***Vancomycin***, 1455

Effalgin - ***Paracetamol***, 1118

Effebaby - ***Paracetamol***, 1118

Effebaby 150 - ***Paracetamol***, 1118

Effebaby 250 - ***Paracetamol***, 1118

Effebaby 300 - ***Paracetamol***, 1118

Effebaby 80 - ***Paracetamol***, 1118

Effemax - ***Paracetamol***, 1118

Effemax 650 - ***Paracetamol***, 1118

Effemigano - ***Paracetamol***, 1118

Effe-Nic 150 - ***Paracetamol***, 1118

Effepaine - ***Paracetamol***, 1118

Effer Paralmax - ***Paracetamol***, 1118

Efferalgan - ***Paracetamol***, 1118

Efferalgan Paediatric - ***Paracetamol***, 1118

Efferhasan - ***Paracetamol***, 1118

Effer-paralmax 150 - ***Paracetamol***, 1118

Effer-paralmax 250 - ***Paracetamol***, 1118

Effer-paralmax 500 - ***Paracetamol***, 1118

Effer-paralmax 80 - ***Paracetamol***, 1118

Effer-paralmax extra - ***Paracetamol***, 1118

Effetalvic 150 - ***Paracetamol***, 1118

Effetalvic 250 - ***Paracetamol***, 1118

Effixent - ***Cefixim***, 351

Efime-100 - ***Cefixim***, 351

Efime-200 - ***Cefixim***, 351

Efindom - ***Cefpodoxim proxetil***, 363

Efindom DT 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363

Efixime 100DT - ***Cefixim***, 351

Efixime 200DT - ***Cefixim***, 351

Efixime-100 - ***Cefixim***, 351

Efnem - ***Meropenem***, 950

Efodyl - ***Cefuroxim***, 375

Eformoterol fumarat - ***Formoterol fumarat***, 696

Efpotil - ***Imidapril***, 797

Efrobis - ***Bisoprolol***, 264

Efticef 100 - ***Cefixim***, 351

Efticef 200 - ***Cefixim***, 351

Efticele - ***Celecoxib***, 379

Efticele 200 - ***Celecoxib***, 379

Efticol - ***Natri clorid***, 1030

Eftifarene - ***Trimetazidin***, 1412

Eftigati - ***Gatifloxacin***, 713

Eftilora - ***Loratadin***, 923

Eftilugel - ***Nhôm phosphat***, 1048

Eftimoxin - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011

Eftinas - ***Xylometazolin***, 1488

Eftipine - ***Nimodipin***, 1060

Eftispasmin - ***Alverin citrat***, 172

Eftisucral - ***Sucralfat***, 1310

Efulep - ***Pefloxacin mesylat***, 1124

Eganeen - ***Arginin***, 205

Eganin - ***Arginin***, 205

Egilok - ***Metoprolol***, 976

Egitromb - ***Clopidogrel***, 425

Egopirel - ***Clopidogrel***, 425

Egopoxime 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363

Egopoxime 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Egrepirel - ***Clopidogrel***, 425
Eighteengel - ***Erythromycin***, 607
Ekxine - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Elaria - ***Diclofenac***, 515
Elcocef Fort - ***Arginin***, 205
Elitan - ***Metoclopramid***, 973
Elmaz 1000 - ***Cefazolin***, 343
Elmaz 500 - ***Cefazolin***, 343
Elnizol - ***Metronidazol***, 979
élogeClary - ***Clarithromycin***, 404
éloge-Diclofenac - ***Diclofenac***, 515
élogeMetro - ***Metronidazol***, 979
Elomet Cream - ***Mometason furoat***, 1003
Eloxatin - ***Oxaliplatin***, 1092
Elozanoc - ***Fluconazol***, 666
Elrygel Gel - ***Erythromycin***, 607
EMB-Fatol - ***Ethambutol***, 631
Emcefox-O - ***Cefixim***, 351
Emerazol - ***Esomeprazol***, 619
Emerop - ***Meropenem***, 950
Emeset - ***Ondansetron*** , 1082
Emetrime - ***Cefepim***, 348
Emidexa 16 - ***Methylprednisolon***, 969
Emidexa 4 - ***Methylprednisolon***, 969
Eminil - ***Metoclopramid***, 973
Emipexim - ***Cefepim***, 348
Emixorat - ***Cefuroxim***, 375
Emixorat 750 - ***Cefuroxim***, 375
Emla - ***Lidocain***, 903
Emlip-5 - ***Amlodipin***, 187
Emlocin 5 - ***Amlodipin***, 187
Emodum - ***Ranitidin***, 1232
Emotaxin - ***Cefotaxim***, 357
Emperide-2 - ***Glimepirid***, 731
Emperide-4 - ***Glimepirid***, 731
Empixil Inj - ***Cefepim***, 348
Empred - ***Methylprednisolon***, 969
Empy - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Emtaxol - ***Betamethason***, 252
Emthexate PF - ***Methotrexat***, 962
Emycin DHG - ***Erythromycin***, 607
E-mycit 250 - ***Erythromycin***, 607
Emzypine - ***Olanzapin***, 1077
ENA+HCT-Denk - ***Enalapril***, 582
Ena-Denk 10 - ***Enalapril***, 582
Ena-Denk 20 - ***Enalapril***, 582
Enafran 10 - ***Enalapril***, 582
Enafran 5 - ***Enalapril***, 582
EnaHexal - ***Enalapril***, 582
Enalapril, 582
Enalapril 10 Glomed - ***Enalapril***, 582
Enalapril 5 - ***Enalapril***, 582
Enalapril 5 Glomed - ***Enalapril***, 582
Enalapril Maleate - ***Enalapril***, 582
Enalapril Maleate Tabs - ***Enalapril***, 582
Enalapril Savi 10 - ***Enalapril***, 582
Enalapril Savi 5 - ***Enalapril***, 582
Enalapril Stada - ***Enalapril***, 582
Enalapril TVP - ***Enalapril***, 582
Enalapril VPC - ***Enalapril***, 582
Enalapril Winthrop - ***Enalapril***, 582
Enalapril-5 - ***Enalapril***, 582
Enalaprin Savi 20 - ***Enalapril***, 582
Enalatec - ***Enalapril***, 582
Enam - ***Enalapril***, 582
Enamigal - ***Enalapril***, 582
Enap Tablets - ***Enalapril***, 582
Enapanil Tab. - ***Enalapril***, 582
Enarenal - ***Enalapril***, 582
Enaril 10 - ***Enalapril***, 582
Enaril 5 - ***Enalapril***, 582
Enaritab - ***Enalapril***, 582
Enassel - ***Enalapril***, 582
Enat 100 - ***Alpha tocopherol***, 165
Enat 400 - ***Alpha tocopherol***, 165
Encardil 10 - ***Enalapril***, 582
Encardil 5 - ***Enalapril***, 582
Encetam-1000 - ***Ceftazidim***, 368
Endoxan - ***Cyclophosphamid***, 473
Endrin - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Enfelo 5 - ***Felodipin***, 650
Enfexia - ***Cefuroxim***, 375
ENGERIX B - ***Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp***, 1449
Engipril - ***Enalapril***, 582
Engyst - ***Enalapril***, 582
Enhancin - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Enhancin - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
E-NIC 400 - ***Alpha tocopherol***, 165
Enidazol 500 - ***Tinidazol***, 1383
Enlisin 5 - ***Lisinopril***, 910
Enoti - ***Hydrocortison***, 779

Enoxaparin natri, 586
Enoxaparin sodium - ***Enoxaparin natri***, 586
Enoxaplen-40 - ***Enoxaparin natri***, 586
Enoxaplen-60 - ***Enoxaparin natri***, 586
Enphityl 10 - ***Enalapril***, 582
Enphityl 5 - ***Enalapril***, 582
Enpir-800 - ***Piracetam***, 1159
Entecavir, 589
Entecavir Stada - ***Entecavir***, 589
Entefast - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Entinam - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Entizol - ***Metronidazol***, 979
E-OPC 400 Vitamin E thiên nhiên - ***Alpha tocopherol***, 165
4-Epeedo-50 - ***Epirubicin hydroclorid***, 597
Epelax - ***Eperison hydroclorid***, 592
Epepim - ***Cefepim***, 348
Eperison hydroclorid, 592
Eperisone hydrochloride - ***Eperison hydroclorid***, 592
Epexone Tab. - ***Prednisolon***, 1173
Epezan - ***Eperison hydroclorid***, 592
Ephedrin, 592
Ephedrin hydroclorid - ***Ephedrin***, 592
Ephedrine - ***Ephedrin***, 592
Ephedrine Aguettant - ***Ephedrin***, 592
Epibra - ***Epirubicin hydroclorid***, 597
Epigaba 300 - ***Gabapentin***, 705
Epilanz-10 - ***Olanzapin***, 1077
Epinephrin, 594
Epinephrine - ***Epinephrin***, 594
Epirubicin - Teva - ***Epirubicin hydroclorid***, 597
Epirubicin "Ebewe" - ***Epirubicin hydroclorid***, 597
Epirubicin hydrochloride - ***Epirubicin hydroclorid***, 597
Epirubicin hydroclorid, 597
Episindan - ***Epirubicin hydroclorid***, 597
Epivir - ***Lamivudin***, 876
Epizolone-Depot - ***Methylprednisolon***, 969
Epodox 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Epodox 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Epokine Prefilled - ***Erythropoietin***, 611
Eporapycine - ***Spiramycin***, 1299
Epo-rocine - ***Cefadroxil***, 332
Eporon - ***Fluorometholon***, 680
Eposin - ***Etoposid***, 643
Epotril - ***Captopril***, 314
Eprixime - ***Capreomycin***, 311
Erabru - ***Cefazolin***, 343
Ercefpo-100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Ercefpo-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Ergometrin, 599
Ergonovine - ***Ergometrin***, 599
Ergotamin tartrat, 601
Ergotamine tartrate - ***Ergotamin tartrat***, 601
Erihem - ***Erythropoietin***, 611
Erihos - ***Erythropoietin***, 611
Erilcar 10 - ***Enalapril***, 582
Erilcar 5 - ***Enalapril***, 582
Eripotin inj - ***Erythropoietin***, 611
Erisk - ***Eperison hydroclorid***, 592
Erlotinib hydroclorid, 603
Erlotinib hydrochloride - ***Erlotinib hydroclorid***, 603
Eroamlo - ***Amlodipin***, 187
Erolin - ***Loratadin***, 923
E'rossan trị mụn - ***Erythromycin***, 607
Erovan - ***Ceftazidim***, 368
Ertapenem natri, 605
Ertapenem sodium - ***Ertapenem natri***, 605
Ery Children - ***Erythromycin***, 607
Eryacne - ***Erythromycin***, 607
Erybiotic 250 - ***Erythromycin***, 607
Erybon-500 - ***Erythromycin***, 607
Erycaf - ***Erythromycin***, 607
Eryderm - ***Erythromycin***, 607
Eryfar - ***Erythromycin***, 607
Eryfluid - ***Erythromycin***, 607
EryMarom - ***Erythromycin***, 607
Erymekophar - ***Erythromycin***, 607
Erythom - ***Erythromycin***, 607
Erythromycin, 607
Erythromycin 250 - ***Erythromycin***, 607
Erythromycin 500 - ***Erythromycin***, 607
Erythromycin DNA - ***Erythromycin***, 607
Erythromycin Stada - ***Erythromycin***, 607
Erythromycine - ***Erythromycin***, 607
Erythropoietin, 611
Esalep - ***Esomeprazol***, 619
Esapbe 20 - ***Esomeprazol***, 619
Esapbe 40 - ***Esomeprazol***, 619
Escitalopram, 614
Eselan - ***Omeprazol***, 1080
Eskacefpomax - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Eskar - ***Natri clorid***, 1030

Eslorin-5 - ***Desloratadin***, 497
Esmeron - ***Rocuronium bromid***, 1256
Esmolol hydrochloride - ***Esmolol hydroclorid***, 617
Esmolol hydroclorid, 617
Esocon 20 - ***Esomeprazol***, 619
Esocon 40 - ***Esomeprazol***, 619
Esofirst - ***Esomeprazol***, 619
Esolat - ***Docetaxel***, 555
Esomarksans - ***Esomeprazol***, 619
Esomeprazol, 619
Esomeprazol Stada - ***Esomeprazol***, 619
Esomeprazole - ***Esomeprazol***, 619
Esomeprazole SaVi 40 - ***Esomeprazol***, 619
Esomez - ***Acetylcystein***, 111
Esomir - ***Esomeprazol***, 619
Esomy - ***Esomeprazol***, 619
Esonix - ***Esomeprazol***, 619
Esoxium caps 20 - ***Esomeprazol***, 619
Esoxium caps 40 - ***Esomeprazol***, 619
Esoxium inj - ***Esomeprazol***, 619
Espasevit - ***Ondansetron***, 1082
Espoan 20 - ***Esomeprazol***, 619
Espoan 40 - ***Esomeprazol***, 619
Espumisan L - ***Simeticon***, 1291
Essecalcin 50 - ***Calcitonin***, 301
Essenxim 200 - ***Cefixim***, 351
Essezon - ***Cefoperazon natri***, 354
Essividine - ***Pregabalin***, 1176
Estradiol, 622
Estramustin phosphat, 624
Estramustine phosphate - ***Estramustin phosphat***, 624
Estramustine sodium phosphate - ***Estramustin phosphat***, 624
Estriol, 626
Estrogen liên hợp, 627
Estron, 629
Estrone - ***Estron***, 629
Esxilrup - ***Cefadroxil***, 332
Etamsylat, 630
Etamsylate - ***Etamsylat***, 630
Eteclor dry syrup - ***Cefaclor***, 329
Etexaroxi cap. - ***Cefadroxil***, 332
Etexatri - ***Adenosin***, 147
Etexcerox Inj. - ***Cefotaxim***, 357
Etexcfz Injection - ***Ceftazidim***, 368
Etexforazone Inj. - ***Cefoperazon natri***, 354
Etexfraxime - ***Cefuroxim***, 375
Etextroxen Inj. - ***Ceftriaxon***, 371
Ethacrynic acid - ***Acid ethacrynic***, 125
Ethambutol, 631
Ethambutol 400 - ***Ethambutol***, 631
Ethambutol 400-SPM - ***Ethambutol***, 631
Ethambutol 800 - ***Ethambutol***, 631
Ethambutol hydrochloride - ***Ethambutol***, 631
Ethambutol PD - ***Ethambutol***, 631
Ether - ***Ether mê***, 633
Ether mê, 633
Ethinylestradiol, 634
Ethiomagic Dry syrup - ***Cefaclor***, 329
Ethionamid, 636
Ethionamide - ***Ethionamid***, 636
Ethosuximid, 637
Ethosuximide - ***Ethosuximid***, 637
Etidronat dinatri, 639
Etidronate disodium - ***Etidronat dinatri***, 639
Etnadin - ***Flunarizin***, 678
Etobs - ***Tobramycin***, 1392
Etoket - ***Ketorolac***, 867
Etolib - ***Etoposid***, 643
Etomidat, 641
Etomidate - ***Etomidat***, 641
Etomidate Lipuro - ***Etomidat***, 641
Etomol - ***Albendazol***, 150
Etonxy - ***Amoxicilin***, 188
Etoposid, 643
Etoposid Bidiphar - ***Etoposid***, 643
Etoposide - ***Etoposid***, 643
Etoposide “Ebewe” - ***Etoposid***, 643
Etoral - ***Ketoconazol***, 861
E-Tot - ***Alpha tocopherol***, 165
Etovit - 400 - ***Alpha tocopherol***, 165
Etradio - ***Estradiol***, 622
Eubutol - ***Ethambutol***, 631
Euceclor 250 - ***Cefaclor***, 329
Eucifex - ***Cefixim***, 351
Eucifex dry - ***Cefixim***, 351
Euformin - ***Arginin***, 205
Euglim 2 - ***Glimepirid***, 731
Eulosan 50 - ***Losartan***, 927
Eulosig - ***Rabeprazol***, 1228
Eumoxin 250 - ***Amoxicilin***, 188
Eumoxin 500 - ***Amoxicilin***, 188

Euphoric - ***Cefixim***, 351
Euphoric ACI-RIC - ***Ranitidin***, 1232
Euphoric- Azoric - ***Azithromycin***, 227
Euprisone - ***Eperison hydroclorid***, 592
Euprocin - ***Ciprofloxacin***, 394
Euprocin 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Eurax - ***Crotamiton***, 469
Eurbic - ***Meloxicam***, 940
Eurdogel - ***Nhôm phosphat***, 1048
Eurepa-0,5 - ***Repaglinid***, 1234
Eurepa-1 - ***Repaglinid***, 1234
Eurfix - ***Cefixim***, 351
Eurig 1000 - ***Ceftazidim***, 368
Eurig 500 - ***Ceftazidim***, 368
Euroalba - ***Albendazol***, 150
Eurocam - ***Meloxicam***, 940
Eurocapro - ***Ciprofloxacin***, 394
Euro-Cee - ***Acid ascorbic***, 121
Eurocet - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Eurodesa - ***Desloratadin***, 497
Eurodora - ***Desloratadin***, 497
Eurolivo-500 - ***Levofloxacin***, 890
Eurolocin - ***Levofloxacin***, 890
Eurometac - ***Omeprazol***, 1080
Euroseafox - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Eurosefro-500 - ***Cefradin***, 366
Eurosim - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Eurostamp-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Eurostat-A - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
Eurostat-A20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
Eurotracon - ***Itraconazol***, 849
Eurovita - E400 - ***Alpha tocopherol***, 165
Euroxil 250 - ***Cefadroxil***, 332
Euroxil 500 - ***Cefadroxil***, 332
Eurozidim Injection Combipack - ***Ceftazidim***, 368
Eurozitum - ***Diltiazem***, 533
Eurozol - ***Ketoconazol***, 861
Eurycin - ***Erythromycin***, 607
Euscefi 100 - ***Cefixim***, 351
Euscefi 200 - ***Cefixim***, 351
Eusoftyl - ***Urê***, 1418
Eusystine 100 - ***Acarbose***, 103
Eusystine 50 - ***Acarbose***, 103
Eutamol - ***Paracetamol***, 1118
Euvantal 40 - ***Valsartan***, 1453
Euviclor - ***Cefaclor***, 329
Euviclor 250 - ***Cefaclor***, 329
Euvifast 60 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Euvifast 120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Euvifast 180 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Euviflam 25 - ***Diclofenac***, 515
Euvilen - ***Alimemazin***, 160
Euvi-Mentin - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Euvi-Mentin 500 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Euvinex - ***Naphazolin***, 1023
Euvixim 50 - ***Cefixim***, 351
Euvixim 100 - ***Cefixim***, 351
Euvixim 200 - ***Cefixim***, 351
Euxamus 100 - ***Acetylcystein***, 111
Euxamus 200 - ***Acetylcystein***, 111
Euzidroxin - ***Cefadroxil***, 332
Euzimnat 250 - ***Cefuroxim***, 375
Euzimnat 500 - ***Cefuroxim***, 375
Evacef - ***Cefadroxil***, 332
Evacef - ***Cefuroxim***, 375
Evantax - ***Cefotaxim***, 357
Evatos - ***Enalapril***, 582
Everest Lanpo - ***Lansoprazol***, 879
Evodoxim - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Evofix - ***Cefixim***, 351
Evopride - ***Glimepirid***, 731
Evorin - ***Ribavirin***, 1240
Evozid injection - ***Ceftazidim***, 368
Exad - ***Nizatidin***, 1063
Examin - ***Acid tranexamic***, 139
Exemestan, 645
Exemestane - ***Exemestan***, 645
Exifine - ***Terbinafin hydroclorid***, 1340
Exirol - ***Acid tranexamic***, 139
Exitop Soft - ***Loperamid***, 918
Exomuc - ***Acetylcystein***, 111
Exormin Tab - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Expecto - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Eyecipro - ***Ciprofloxacin***, 394
Eyedin - ***Tobramycin***, 1392
Eyeflur - ***Ofloxacin***, 1076
Eyeluk - ***Prednisolon***, 1173
Eyethepharm - ***Natri clorid***, 1030
Eyetobra - ***Tobramycin***, 1392
Eyewise - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011

Eyflox - ***Ofloxacin***, 1076
Eyracin - ***Tobramycin***, 1392
Eytanac Ophthalmic Solution - ***Diclofenac***, 515
Ezavit - ***Alpha tocopherol***, 165
Ezeegas - ***Simeticon***, 1291
Ezelex 200 - ***Celecoxib***, 379
Ezelex-100 - ***Celecoxib***, 379
Ezvasten - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*****,** 285

F

Fabaclinc - ***Clindamycin***, 407
Fabadroxil - ***Cefadroxil***, 332
Fabafixim 50 - ***Cefixim***, 351
Fabafixim 100 - ***Cefixim***, 351
Fabafixim 200 - ***Cefixim***, 351
Fabafixim 400 - ***Cefixim***, 351
Fabamox 250 - ***Amoxicilin***, 188
Fabamox 500 - ***Amoxicilin***, 188
Fabapoxim - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Fabapoxim 50 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Fabapoxim 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Fabapoxim 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Fabazixin - ***Azithromycin***, 227
Fabmina - ***Clorpromazin hydroclorid***, 446
Fabzicocin - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Facidintas-20 - ***Famotidin***, 648
Faclor ACS - ***Cefaclor***, 329
Facros - ***Cefaclor***, 329
Faditac - ***Famotidin***, 648
Fahado - ***Paracetamol***, 1118
Faldixon - ***Ceftriaxon***, 371
Faldobiz - ***Cefamandol***, 339
Faluzol - ***Fluconazol***, 666
Famciclovir, 646
Famcino - ***Famciclovir***, 646
Famcivir 250 - ***Famciclovir***, 646
Famcivir 750 - ***Famciclovir***, 646
Famoflam - ***Cimetidin***, 389
Famogast - ***Famotidin***, 648
Famomed - ***Famotidin***, 648
Famotidin, 648
Famotidine - ***Famotidin***, 648
Famotidine Tabs - ***Famotidin***, 648
Fanlazyl - ***Metronidazol***, 979
Fanozo - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fantilin - ***Xylometazolin***, 1488
Fapozone - ***Cefoperazon natri***, 354
Farcozol - ***Flunarizin***, 678
Fardopril - ***Perindopril***, 1131
Faredinal Tab. - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Fargel - ***Clopidogrel***, 425
Farica 400 - ***Albendazol***, 150
Farinceft-125 - ***Cefuroxim***, 375
Farinceft-250 - ***Cefuroxim***, 375
Farinceft-500 - ***Cefuroxim***, 375
Farixime - ***Cefuroxim***, 375
Farlita 15 - ***Pioglitazon***, 1151
Farlita 30 - ***Pioglitazon***, 1151
Farmadol - ***Paracetamol***, 1118
Farmazolin - ***Xylometazolin***, 1488
Farmiz - ***Cefamandol***, 339
Farmorubicina - ***Epirubicin hydroclorid***, 597
Faromen - ***Meropenem***, 950
Faromen 500 - ***Meropenem***, 950
Farzone - ***Cefoperazon natri***, 354
Fascapin-20 - ***Nifedipin***, 1056
Fasgel Allergy - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Faskit 40 - ***Omeprazol***, 1080
Fasran inj 300 - ***Iohexol***, 830
Fasran inj 350 - ***Iohexol***, 830
Fastcort - ***Methylprednisolon***, 969
Fastum - ***Ketoprofen***, 865
Fastum Gel - ***Ketoprofen***, 865
Fatimip Inj - ***Meropenem***, 950
Fatinoly - ***Famotidin***, 648
Favorite - ***Clotrimazol***, 452
Fawagyl - ***Metronidazol***, 979
Fazitef - ***Ceftazidim***, 368
Fazocar - ***Mebendazol***, 933
FEB C37 - ***Paracetamol***, 1118
Febira - ***Flunarizin***, 678
Fecimfort 100 - ***Cefixim***, 351
Fecimfort 200 - ***Cefixim***, 351
Fedein - ***Piroxicam***, 1160
Feelnor - ***Trimetazidin***, 1412
Fefasdin - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fefasdin 180 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fefasdin 60 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fegra - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fegra 180 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Feldene - ***Piroxicam***, 1160

Feldene - ***Piroxicam***, 1160
Felodil ER - ***Felodipin***, 650
Felodipin, 650
Felodipin Stada retard - ***Felodipin***, 650
Felodipine - ***Felodipin***, 650
Felpitil - ***Piroxicam***, 1160
Felutam - ***Felodipin***, 650
Felxicam 20 - ***Piroxicam***, 1160
Femara - ***Letrozol***, 885
Femecare - ***Povidon iod***, 1166
Femicap - ***Cefadroxil***, 332
Femizet - ***Anastrozol***, 204
Femoprazole - ***Rabeprazol***, 1228
Fenactada - ***Diclofenac***, 515
Fenafex - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fenaflam - ***Diclofenac***, 515
Fenagi - ***Diclofenac***, 515
Fenakid - ***Paracetamol***, 1118
Fenbrat - ***Fenofibrat***, 652
Fenbrat 100 - ***Fenofibrat***, 652
Fenbrat 200M - ***Fenofibrat***, 652
Fendexi - ***Acid fusidic***, 129
Fenidel - ***Piroxicam***, 1160
Fenidofex - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fenidofex 30 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fenilham - ***Fentanyl***, 655
Fenocor 100 - ***Fenofibrat***, 652
Fenocor 200 - ***Fenofibrat***, 652
Fenocor 300 - ***Fenofibrat***, 652
Fenofib 100 - ***Fenofibrat***, 652
Fenofib 160 - ***Fenofibrat***, 652
Fenofib 200 - ***Fenofibrat***, 652
Fenofib 300 - ***Fenofibrat***, 652
Fenofibrat 100 - ***Fenofibrat***, 652
Fenofibrat 100 meyer - ***Fenofibrat***, 652
Fenofibrat 200 - ***Fenofibrat***, 652
Fenofibrat 300 - ***Fenofibrat***, 652
Fenofibrat 300 meyer - ***Fenofibrat***, 652
Fenofibrat, 652
Fenofibrate - ***Fenofibrat***, 652
Fenoflex - ***Fenofibrat***, 652
Fenogetz - ***Fenofibrat***, 652
Fenohexal - ***Fenofibrat***, 652
Fenohexal 100 - ***Fenofibrat***, 652
Fenohexal 200 - ***Fenofibrat***, 652
Fenohexal 300 - ***Fenofibrat***, 652
Fenorate 300 - ***Fenofibrat***, 652
Fenostad 200 - ***Fenofibrat***, 652
Fenosup Lidose - ***Fenofibrat***, 652
Fenoterol, 653
Fentanyl, 655
Fentanyl - Rotexmedica - ***Fentanyl***, 655
Fentanyl- Hameln - ***Fentanyl***, 655
Fentanyl MAT - ***Fentanyl***, 655
Fentanyl-Hexal TTS 100mcg/h Membranpflaster - ***Fentanyl***, 655
Fentanyl-Hexal TTS 25mcg/h Membranpflaster - ***Fentanyl***, 655
Fentanyl-Hexal TTS 50mcg/h Membranpflaster - ***Fentanyl***, 655
Fentanyl-Hexal TTS 75mcg/h Membranpflaster - ***Fentanyl***, 655
Fenxicam - ***Piroxicam***, 1160
Fenxicam- M - ***Meloxicam***, 940
Feomin - ***Ceftriaxon***, 371
Fepinram - ***Piracetam***, 1159
Fepinram 400 - ***Piracetam***, 1159
Fepinram 800 - ***Piracetam***, 1159
Fernolid - ***Fenofibrat***, 652
Ferripirom - ***Cefpirom***, 361
Ferronyl - ***Sắt (II) sulfat***, 1271
Ferrous dextran - ***Sắt dextran***, 1273
Ferrous sulfate - ***Sắt (II) sulfat***, 1271
Fexalar - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexalar-120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexalar-180 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexenafast - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexet - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexihist - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexikon-60 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexikon-120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexmebi - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexnad - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexo 180 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexo-120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexofast 60 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexofast 180 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexofenadin - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexofenadin 60 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexofenadin 120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexofenadin hydroclorid, 657
Fexofenadine hydrochloride - ***Fexofenadin hydroclorid***, 657
Fexogra - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657

Fexolergic - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexon-120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexonadin TW3 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexostad 60 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexostad 120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexostad 180 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexotamine 120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexotamine 180 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexotil 120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fexotil 180 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fiafenax - ***Cefotaxim***, 357
Fibrovas - ***Fenofibrat***, 652
Fibsol 5 - ***Lisinopril***, 910
Fibsol 10 - ***Lisinopril***, 910
Fibsol 20 - ***Lisinopril***, 910
Ficaoxime - ***Cefotaxim***, 357
Ficocyte - ***Filgrastim***, 659
Ficyc - ***Aciclovir***, 114
Ficyc 200 - ***Aciclovir***, 114
Fidorel - ***Clopidogrel***, 425
Filgrastim, 659
Fimabute - ***Cefixim***, 351
Fimabute-100 - ***Cefixim***, 351
Fimabute-200 - ***Cefixim***, 351
Fimadro-500 - ***Cefadroxil***, 332
Finabrat 100 - ***Fenofibrat***, 652
Finabrat 300 - ***Fenofibrat***, 652
Finarine - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Finascar-500 - ***Metformin***, 955
Finascar-850 - ***Metformin***, 955
Fine life Natural E 400 - ***Alpha tocopherol***, 165
Fine Life Vit-E 400 - ***Alpha tocopherol***, 165
Finix - ***Rabeprazol***, 1228
Fiorela - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Fiosaxim-100 - ***Cefixim***, 351
Fiosaxim-200 - ***Cefixim***, 351
Fioter - ***Fenofibrat***, 652
Fiox 500 - ***Cefuroxim***, 375
Fipam - ***Cefepim***, 348
Fipencolin - ***Thiopental***, 1366
Fipmoxo - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Firesin - ***Cefuroxim***, 375
Firstcef - ***Ceftriaxon***, 371
Fisalamin - ***Mesalazin***, 952
Fisalamine - ***Mesalazin***, 952
Fisec 100 - ***Cefixim***, 351
Fistazol - ***Clotrimazol***, 452
Fithixime - ***Cefixim***, 351
Fitneal - ***Terbinafin hydroclorid***, 1340
Fivoflu - ***Fluorouracil***, 682
Fixbest - ***Piroxicam***, 1160
Fixcap - ***Cefixim***, 351
Fixdep-180 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Fixim-200 - ***Cefixim***, 351
Fixime Inj - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Fiximstad 100 - ***Cefixim***, 351
Fiximstad 200 - ***Cefixim***, 351
Fixiwin-100 - ***Cefixim***, 351
Fixiwin-200 - ***Cefixim***, 351
Fixkem-200 - ***Cefixim***, 351
Fixkids - ***Cefixim***, 351
Fixma 200 - ***Cefixim***, 351
Fixma Dispersible - ***Cefixim***, 351
Fixma sachet - ***Cefixim***, 351
Fixomina - ***Ofloxacin***, 1076
Fixtin - ***Cefixim***, 351
Fixx-100 - ***Cefixim***, 351
Fixx-200 - ***Cefixim***, 351
Fizanate - ***Cefixim***, 351
Fizixide DT 100 - ***Cefixim***, 351
Fizixide DT 200 - ***Cefixim***, 351
Fizzol - ***Paracetamol***, 1118
Flabivi - ***Simeticon***, 1291
Flacoxto-100 - ***Celecoxib***, 379
Flacoxto-200 - ***Celecoxib***, 379
Fladox - ***Clopidogrel***, 425
Flagyl - ***Metronidazol***, 979
Flametro - ***Metronidazol***, 979
Flamiclinda 150 - ***Clindamycin***, 407
Flamiclinda 300 - ***Clindamycin***, 407
Flamipime - ***Cefepim***, 348
Flamocin - ***Ofloxacin***, 1076
Flamodip 5 - ***Amlodipin***, 187
Flamodip 10 - ***Amlodipin***, 187
Flamogrel 75 - ***Clopidogrel***, 425
Flamolyte - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Flamosar - ***Losartan***, 927
Flarex - ***Fluorometholon***, 680
Flatovic - ***Clopidogrel***, 425
Flavoxat hydroclorid, 661
Flavoxate hydrochloride - ***Flavoxat hydroclorid***, 661
Flawject Inj. - ***Ceftazidim***, 368
Flazole 400 - ***Ribavirin***, 1240
Flazole 500 - ***Ribavirin***, 1240
Flecainid, 662
Flecainide - ***Flecainid***, 662
Flector - ***Diclofenac***, 515
Flector Tissugel EP - ***Diclofenac***, 515

Flemex-AC - ***Acetylcystein***, 111
Fleming - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Flexen - ***Ketoprofen***, 865
Flikof 200 - ***Ofloxacin***, 1076
Flikof-400 - ***Ofloxacin***, 1076
Flixonase - ***Fluticason propionat***, 691
Flixotide Evohaler - ***Fluticason propionat***, 691
Flixotide Nebules - ***Fluticason propionat***, 691
Flocept 20 - ***Fluoxetin***, 684
Flocinix - ***Ofloxacin***, 1076
Flodicar MR - ***Felodipin***, 650
Flodilan - ***Glimepirid***, 731
Flodilan - 2 - ***Glimepirid***, 731
Flodilan 4 - ***Glimepirid***, 731
Flogenxin - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Flojocin - ***Ofloxacin***, 1076
Flokinox - ***Ciprofloxacin***, 394
Flomet 500 - ***Metformin***, 955
Flomet 850 - ***Metformin***, 955
Flomoxad - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Florido - ***Ofloxacin***, 1076
Flotaxime Tab. - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Flotral - ***Alfuzosin hydroclorid***, 158
Flovanis - ***Levofloxacin***, 890
Flowmet 100 - ***Cefixim***, 351
Flowmet 200 - ***Cefixim***, 351
Floxcin-200 - ***Ofloxacin***, 1076
Floxmed 200 - ***Ofloxacin***, 1076
Floxur - 200 - ***Ofloxacin***, 1076
Floxur - 400 - ***Ofloxacin***, 1076
Flubetan - ***Rosiglitazon***, 1258
Flubium - ***Flunarizin***, 678
Flucloxacilin, 664
Flucloxacillin - ***Flucloxacilin***, 664
Flucodus 150 - ***Fluconazol***, 666
Flucofast - ***Fluconazol***, 666
Flucomedil - ***Fluconazol***, 666
Fluconazol Stada - ***Fluconazol***, 666
Fluconazol, 666
Fluconazole - ***Fluconazol***, 666
Fluconazole 150 - ***Fluconazol***, 666
Fluconazole Polfarmex - ***Fluconazol***, 666
Fluconazole-APQ - ***Fluconazol***, 666
Flucort - ***Fluocinolon acetonid,*** 679
Flucosan - ***Fluconazol***, 666
Flucoted - ***Fluconazol***, 666
Flucozal 150 - ***Fluconazol***, 666
Flucozyd 150 - ***Fluconazol***, 666
Flucozyd 50 - ***Fluconazol***, 666
Flucytosin, 669
Flucytosine - ***Flucytosin***, 669
Fludalym - ***Fludarabin phosphat***, 671
Fludara - ***Fludarabin phosphat***, 671
Fludarabin "Ebewe" - ***Fludarabin phosphat***, 671
Fludarabin phosphat, 671
Fludarabine phosphate - ***Fludarabin phosphat***, 671
Fludrocortison, 675
Fludrocortisone - ***Fludrocortison***, 675
Flugen - ***Fluconazol***, 666
Fluidasa - ***Acetylcystein***, 111
Flumazenil, 676
Flumazenil Kabi - ***Flumazenil***, 676
Flumazenil-hameln - ***Flumazenil***, 676
Flumetholon 0,02 - ***Fluorometholon***, 680
Flumetholon 0,1 - ***Fluorometholon***, 680
Flumid - ***Flutamid***, 690
Flumod - ***Fluoxetin***, 684
Flunarizin, 678
Flunarizine - ***Flunarizin***, 678
Flunavertig - ***Flunarizin***, 678
Flunex AQ - ***Fluticason propionat***, 691
Flunol - ***Itraconazol***, 849
Fluocinolon - ***Fluocinolon acetonid,*** 679
Fluocinolon acetonid, 679
Fluocinolone acetonide - ***Fluocinolon acetonid***, 679
Fluopas - ***Fluocinolon acetonid***, 679
Fluorometholon, 680
Fluorometholone - ***Fluorometholon***, 680
5- Fluorouracil "Ebewe" - ***Fluorouracil***, 682
Fluorouracil, 682
Fluotin 20 - ***Fluoxetin***, 684
Fluoxecap - ***Fluoxetin***, 684
Fluoxetin, 684
Fluoxetine - ***Fluoxetin***, 684
Fluozac - ***Fluoxetin***, 684
Fluphenazin, 686
Fluphenazine - ***Fluphenazin***, 686
Fluphenazine decanoate injection USP - ***Fluphenazin***, 686
Flurazepam, 688
Flusterix - ***Acid fusidic***, 129
Flutamid, 690
Flutamide - ***Flutamid***, 690
Fluticason propionat, 691
Fluticasone propionate - ***Fluticason propionat***, 691
Fluticasone Propionate nasal spray - ***Fluticason propionat***, 691

Flutonin 10 - ***Fluoxetin***, 684

Flutonin 20 - ***Fluoxetin***, 684

Fluvastatin - xem ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase***, 285

Fluvitar - ***Fluocinolon acetonid,*** 679

Fluzantin - ***Fluconazol***, 666

Fluzine - ***Flunarizin***, 678

Fluzinstad - ***Flunarizin***, 678

Fluzole-150 - ***Fluconazol***, 666

Flypit 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase***, 285

Flypit 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase***, 285

FLZ-150 - ***Fluconazol***, 666

FML Liquifilm - ***Fluorometholon***, 680

Foban - ***Acid fusidic***, 129

Foceam - ***Cefotiam hydroclorid***, 360

Focimic - ***Cefpodoxim proxetil***, 363

Focimic 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363

Fogum - ***Levofloxacin***, 890

Folacef Cap. - ***Cefaclor***, 329

Folic acid - ***Acid folic***, 128

Folinat calci, 694

Folinato - ***Folinat calci***, 694

Folinoral - ***Fosfomycin***, 700

Folliculin - ***Estron***, 629

Follitropin alpha - ***Gonadotropin***, 756

Follitropin beta - ***Gonadotropin***, 756

Foloup - ***Amlodipin***, 187

Folsadron Tab - ***Cimetidin***, 389

Fomintab Tab. - ***Metformin***, 955

Fonalocin - ***Ofloxacin***, 1076

Fonat E - ***Alpha tocopherol***, 165

Foncipro - ***Cefpodoxim proxetil***, 363

Foncipro 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363

Foncipro 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363

Fonclar - ***Clarithromycin***, 404

Fonexti - ***Ceftriaxon***, 371

Fonroxil - ***Cefadroxil***, 332

Fonroxil 250 - ***Cefadroxil***, 332

Fonxadin - ***Cefotaxim***, 357

Fonzepin 10 - ***Olanzapin***, 1077

Fonzepin 2.5 - ***Olanzapin***, 1077

Fonzepin 5 - ***Olanzapin***, 1077

Fonzidime - ***Ceftazidim***, 368

Forane - ***Isofluran***, 839

Forasm 10 - ***Ephedrin***, 592

Forcan 150 - ***Fluconazol***, 666

Fordamet - ***Cefoperazon natri***, 354

Fordia - ***Metformin***, 955

Formet - ***Metformin***, 955

Formet 500 - ***Metformin***, 955

Forminal-850 - ***Metformin***, 955

Formoterol fumarat, 696

Formoterol fumarate - ***Formoterol fumarat***, 696

Forpar - ***Cefepim***, 348

Forpin - ***Ceftriaxon***, 371

Forrocine - ***Ofloxacin***, 1076

Forsancort - ***Hydrocortison***, 779

Fortaacef - ***Cefotaxim***, 357

Fortam Inj - ***Ceftazidim***, 368

Fortancefe - ***Triamcinolon***, 1407

Fortin Inj - ***Cefotaxim***, 357

Fortum - ***Ceftazidim***, 368

Forvastin 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase,*** 285

Forvirqueen - ***Clopidogrel***, 425

Forzid - ***Clindamycin***, 407

Fosaden - ***Alendronat natri***, 157

Fosamax - ***Alendronat natri***, 157

Foscarnet natri, 697

Foscarnet sodium - ***Foscarnet natri***, 697

Fosfomycin, 700

Fositine GPL - ***Fluoxetin***, 684

Fosmicin - ***Fosfomycin***, 700

Fosmicin for I.V.Use - ***Fosfomycin***, 700

Fosmicin tablets 500 - ***Fosfomycin***, 700

Fosmicin-S for Otic - ***Fosfomycin***, 700

Fossapower - ***Alendronat natri***, 157

Fostimon - xem *Urofollitropin* - ***Gonadotropin***, 756

Fosty - ***Cefuroxim***, 375

Fosty 125 - ***Cefuroxim***, 375

Fosty 250 - ***Cefuroxim***, 375

Fosty 750 - ***Cefuroxim***, 375

Fotalcix - ***Cefotaxim***, 357

Fotax - ***Cefotaxim***, 357

Fouratin 20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Fovirpoxil - ***Tenofovir***, 1335

Franbio - ***Lactobacillus acidophilus***, 874

Frandexa - ***Dexamethason***, 500

Frandipin - ***Amlodipin***, 187

Franfaclor 125 - ***Cefaclor***, 329

Franfaclor 250 - ***Cefaclor***, 329

Franfaclor 500 - ***Cefaclor***, 329
Franlinco - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Franmoxil 250 - ***Cefadroxil***, 332
Franmoxy 250 - ***Amoxicilin***, 188
Franmoxy 500 - ***Amoxicilin***, 188
Franpicin 500 - ***Ampicilin***, 199
Franrova - ***Spiramycin***, 1299
Franroxil 500 - ***Cefadroxil***, 332
Frantamol - ***Paracetamol***, 1118
Frantamol Trẻ em - ***Paracetamol***, 1118
Franvit B1 - ***Thiamin***, 1363
Fraxiparine - ***Nadroparin calci***, 1016
Frazine Inj. - ***Ceftriaxon***, 371
Frazix - ***Azithromycin***, 227
Freeclo - ***Clopidogrel***, 425
Frego - ***Flunarizin***, 678
Fresma - ***Fluocinolon acetonid,*** 679
Fresofol - ***Propofol***, 1201
Frezefev - ***Paracetamol***, 1118
Frixitas - ***Alprazolam***, 167
Fromilid - ***Clarithromycin***, 404
Frotenmid - ***Ketoprofen***, 865
Fuacep - ***Cefaclor***, 329
Fubenzon - ***Mebendazol***, 933
Fucaris - ***Albendazol***, 150
Fucavina - ***Mebendazol***, 933
Fucepron - ***Fluoxetin***, 684
Fucidin - ***Acid fusidic***, 129
Fucothepharm - ***Fluconazol***, 666
Fudamor - ***Cefaclor***, 329
Fudaste - ***Cefadroxil***, 332
Fudcefu - ***Cefuroxim***, 375
Fudcime - ***Cefixim***, 351
Fudcipro - ***Ciprofloxacin***, 394
Fudfradin - ***Cefradin***, 366
Fudhexa - ***Arginin***, 205
Fudlezin - ***Flunarizin***, 678
Fudmeflo - ***Mebendazol***, 933
Fudmycin - ***Clarithromycin***, 404
Fudmypo - ***Haloperidol***, 763
Fudnodyn - ***Cefadroxil***, 332
Fudnoin - ***Olanzapin***, 1077
Fudnostra - ***Perindopril***, 1131
Fudoflox - ***Ofloxacin***, 1076
Fudophar - ***Arginin***, 205
Fudophos - ***Sucralfat***, 1310
Fudphar - ***Cefixim***, 351
Fudpluria - ***Cefradin***, 366
Fudreti - ***Cefixim***, 351
Fudsera - ***Cefaclor***, 329
Fudsolu - ***Trihexyphenidyl***, 1411
Fudtanol - ***Paracetamol***, 1118
Fudteno - ***Tenofovir***, 1335
Fudtidas - ***Cefuroxim***, 375
Fugacar - ***Mebendazol***, 933
Fugentin - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Fujiject - ***Cefepim***, 348
Fukanzol - ***Clindamycin***, 407
Fulatus - ***Cefuroxim***, 375
Fulhad 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Fulhad 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Fulleyelone - ***Fluorometholon***, 680
Fulsed - ***Midazolam***, 986
Fulspec - ***Meropenem***, 950
Fumaxsec 125 - ***Cefuroxim***, 375
Funcan - ***Fluconazol***, 666
Funesten 100 - ***Clotrimazol***, 452
Funesten 500 - ***Clotrimazol***, 452
Fungata - ***Fluconazol***, 666
Fungicon-150 - ***Fluconazol***, 666
Fungicon-50 - ***Fluconazol***, 666
Fungiderm - ***Clotrimazol***, 452
Fungnil - ***Fluconazol***, 666
Fungotex - ***Itraconazol***, 849
Funleo - ***Itraconazol***, 849
Fupin - ***Atropin***, 223
Furacin 125 - ***Cefuroxim***, 375
Furacin 250 - ***Cefuroxim***, 375
Furacin 500 - ***Cefuroxim***, 375
Furect I.V - ***Ciprofloxacin***, 394
Furocap 250 - ***Cefuroxim***, 375
Furocap 500 - ***Cefuroxim***, 375
Furocemid - ***Furosemid***, 702
Furoject - ***Furosemid***, 702
Furomarksans 250 - ***Cefuroxim***, 375
Furomarksans 500 - ***Cefuroxim***, 375
Furomarksans 750 - ***Cefuroxim***, 375
Furomide - ***Furosemid***, 702
Furomide 20 - ***Furosemid***, 702
Furonat - ***Cefuroxim***, 375
Furosemid, 702
Furosemid DNA - ***Furosemid***, 702

Furosemide - ***Furosemid***, 702
Furosemide 20mg/2ml Lavoisier - ***Furosemid***, 702
Furosemide injection BP - ***Furosemid***, 702
Furosemide Salf - ***Furosemid***, 702
Furosemide Stada - ***Furosemid***, 702
Furosemide Tablets BP - ***Furosemid***, 702
Furosol - ***Furosemid***, 702
Furostyl 40 - ***Furosemid***, 702
Furoxim 750 - ***Cefuroxim***, 375
Furunas - ***Flunarizin***, 678
Furunas cap - ***Flunarizin***, 678
Fusidic - ***Acid fusidic***, 129
Fusidic acid - ***Acid fusidic***, 129
Futanol - ***Omeprazol***, 1080
Futaton - ***Mirtazapin***, 993
Futipus - ***Cefixim***, 351
Fuxacetam - ***Piracetam***, 1159
Fuxemuny - ***Cefuroxim***, 375
Fuxicure - ***Celecoxib***, 379
Fuximreta - ***Cefuroxim***, 375
Fuxito-250 - ***Cefuroxim***, 375
Fuyuan Dextromethorphan - ***Dextromethorphan***, 508
Fuyuan Loperamid - ***Loperamid***, 918
Fuyuan Triamcinolon - ***Triamcinolon***, 1407
Fuzolsel - ***Fluconazol***, 666
Fymezim 400 - ***Cefixim***, 351
Fynkdavox - ***Cefadroxil***, 332
Fyranco - ***Teicoplanin***, 1326

G

G5 Damamox 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Gabacare 300 - ***Gabapentin***, 705
Gabafix - ***Gabapentin***, 705
Gabahasan 300 - ***Gabapentin***, 705
Gabalept - 300 - ***Gabapentin***, 705
Gabanad 300 - ***Gabapentin***, 705
Gabantin 300 - ***Gabapentin***, 705
Gabapentin, 705
Gabapentina Gabamox - ***Gabapentin***, 705
Gabasun - ***Gabapentin***, 705
Gabator 300 - ***Gabapentin***, 705
Gabena 10 - ***Olanzapin***, 1077
Gaberon - ***Gabapentin***, 705
Gabex-100 - ***Gabapentin***, 705
Gabica - ***Pregabalin***, 1176
Gabica Capsule 100 - ***Pregabalin***, 1176
Gabin - ***Gabapentin***, 705
Gablin - ***Pregabalin***, 1176
Gabril - ***Gabapentin***, 705
Gacnero - ***Gabapentin***, 705
Gadean - ***Ranitidin***, 1232
Galamin, 707
Galantamin, 708
Galantamine - ***Galantamin***, 708
Galapele 4 - ***Galantamin***, 708
Gali nitrat, 710
Gallamine - ***Galamin***, 707
Gallium nitrate - ***Gali nitrat***, 710
Gamincef sachet - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Ganciclovir, 711
Ganexime-100 DT - ***Cefixim***, 351
Ganexime-200 DT - ***Cefixim***, 351
Ganinhepa - ***Arginin***, 205
Ganopan-G - ***Simeticon***, 1291
Ganpotec - ***Arginin***, 205
Ganusa - ***Loratadin***, 923
Gapentin - ***Gabapentin***, 705
Gapivell - ***Gabapentin***, 705
Garbapia - ***Gabapentin***, 705
Gardenal - ***Phenobarbital***, 1135
GardutinSPM - ***Gabapentin***, 705
Gargalex - ***Acetylcystein***, 111
Garnotal - ***Phenobarbital***, 1135
Gasgood - ***Esomeprazol***, 619
Gasgood 20 - ***Esomeprazol***, 619
Gasgood 40 - ***Esomeprazol***, 619
Gasless - ***Simeticon***, 1291
Gastroprazon - ***Omeprazol***, 1080
Gastroprotect - ***Cimetidin***, 389
Gastrozole 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Gastufa - ***Cefazolin***, 343
Gatfatit - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase***, 285
Gatfatit 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase***, 285
Gatifloxacin, 713
Gavix - ***Clopidogrel***, 425
Gazore - ***Arginin***, 205
Gecitabine - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Gefdur - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Gel Atmonlax - ***Sorbitol***, 1294
Gel Capsaic - ***Capsaicin***, 313

Gel Dobutane - ***Diclofenac***, 515
Gelacmeigel - ***Metronidazol***, 979
Gelganin - ***Arginin***, 205
Gellux - ***Sucralfat***, 1310
Gelxim Tablets - ***Cefixim***, 351
Gembo - ***Gemfibrozil***, 718
Gemcired 200 - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Gemcired 1000 - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Gemcitabin "Ebewe" - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Gemcitabin hydroclorid, 716
Gemcitabine HCl - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Gemcitabine Hydrochloride - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Gemcitabine Hydrochloride for Injection - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Gemcitabine Teva - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Gemcitac - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Gemcitapar 1000 - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Gemcitapar 200 - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Gemfar - ***Gemfibrozil***, 718
Gemfibrozil, 718
Gemfibstad 300 - ***Gemfibrozil***, 718
Gemfibstad 600 - ***Gemfibrozil***, 718
Gemfix - ***Eperison hydroclorid***, 592
Gemibine 200 - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Gemibine 1000 - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Gemifloxacin, 720
Gemifloxacin mesylate - ***Gemifloxacin***, 720
Gemita - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Gemmis - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Gemnil - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Gemnpid - ***Gemfibrozil***, 718
Gemzar - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Genaflox - ***Flucloxacilin***, 664
Gendobu - ***Dobutamin***, 553
Gene-HBvax - ***Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp***, 1449
Genepaxel Crem Less - ***Paclitaxel***, 1105
Genfix - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Genixime - ***Ribavirin***, 1240
Genmisil - ***Gentamicin***, 722
Genoepo - ***Erythropoietin***, 611
Genotaxime - ***Cefotaxim***, 357
Genperazone - ***Cefoperazon natri***, 354
Genpoxim - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Gentacain - ***Gentamicin***, 722
Gentamicin 40 - ***Gentamicin***, 722
Gentamicin 80 - ***Gentamicin***, 722
Gentamicin Stada - ***Gentamicin***, 722
Gentamicin, 722
Gentamycin B.P. - ***Gentamicin***, 722
Gentamycin inj. - ***Gentamicin***, 722
Gentamycin Injection "Oriental" - ***Gentamicin***, 722
Gentamycin Sulfate - ***Gentamicin***, 722
Gentef 5 - ***Interferon alfa***, 816
Gentian violet - ***Tím gentian***, 1381
Gentinex - ***Gentamicin***, 722
Gentixl - ***Gabapentin***, 705
Gentorvas - xem *Atorvastatin* **- *Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*,** 285
Gentreks - ***Gentamicin***, 722
Genurin - ***Flavoxat hydroclorid***, 661
Genzapin 10 - ***Olanzapin***, 1077
Genzosin - ***Doxazosin***, 566
Geof-Cefaclor suspension - ***Cefaclor***, 329
Geof-Cefixime 100 - ***Cefixim***, 351
Geof-Cefixime 200 - ***Cefixim***, 351
Geofleco 200 - ***Celecoxib***, 379
Geofman-Ethambutol - ***Ethambutol***, 631
Geofoxf 120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Geofoxf 180 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Geofsimva - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Geofsimva 20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Geopraz 20 - ***Esomeprazol***, 619
Geopraz 40 - ***Esomeprazol***, 619
Geosefta Injection - ***Ceftazidim***, 368
Geozif - ***Azithromycin***, 227
Geozif-500 - ***Azithromycin***, 227
Gepfprol Infusion - ***Ciprofloxacin***, 394
Geride 2 - ***Glimepirid***, 731
Germacid - ***Acid fusidic***, 129
Germarginin - ***Arginin***, 205
Gesicox - ***Meloxicam***, 940
Gesicox Suppo - ***Meloxicam***, 940
Gesnixe - ***Desloratadin***, 497
Getcipro - ***Ciprofloxacin***, 394
Getcoran - ***Nicorandil***, 1053
Getimox 156 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Getimox 228 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Getimox 375 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Getimox 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Getimox 1000 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Getino-B - ***Tenofovir***, 1335

Getmoxy - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Getoxl - ***Ciprofloxacin***, 394
Getzacin - ***Ofloxacin***, 1076
Getzglim - ***Glimepirid***, 731
Getzlox - ***Levofloxacin***, 890
Getzome - ***Omeprazol***, 1080
Getzzid-MR - ***Gliclazid***, 729
G-Flo-200 - ***Ofloxacin***, 1076
Ghi-niax - ***Naphazolin***, 1023
Giadrox 500 - ***Cefadroxil***, 332
Giải độc tố uốn ván hấp phụ, 725
Gidahan - ***Paracetamol***, 1118
Gifizide - ***Gliclazid***, 729
Gifloxin - ***Ofloxacin***, 1076
Gifuldin 250 - ***Griseofulvin***, 758
Gifuldin 500 - ***Griseofulvin***, 758
Gilatavis - ***Gliclazid***, 729
Gilidam - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Ginanalgrine - ***Paracetamol***, 1118
Ginkolissa - ***Gliclazid***, 729
Ginoderm Gel - ***Estradiol***, 622
Ginoxen - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Gitazot - ***Omeprazol***, 1080
Gitrabin - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Glanax - ***Cefuroxim***, 375
Glanax 250 - ***Cefuroxim***, 375
Glanax 500 - ***Cefuroxim***, 375
Glanax 750 - ***Cefuroxim***, 375
Glaritus - ***Insulin***, 810
Glazi 250 - ***Azithromycin***, 227
Glazi 500 - ***Azithromycin***, 227
Glemaz - ***Glimepirid***, 731
Glemep - ***Glimepirid***, 731
Glenamate-5 - ***Enalapril***, 582
Glennixe - ***Glimepirid***, 731
Glevonix 500 - ***Levofloxacin***, 890
Glevonix I.V. - ***Levofloxacin***, 890
Glexil 250 - ***Cefalexin***, 334
Glexil 500 - ***Cefalexin***, 334
Glibenclamid, 727
Glibenclamid SK - ***Glibenclamid***, 727
Glibenclamide - ***Glibenclamid***, 727
Glibenclamide BP - ***Glibenclamid***, 727
Glibenclamide Stada - ***Glibenclamid***, 727
Glibenclamide tablets BP - ***Glibenclamid***, 727
Glibendarem 5 - ***Glibenclamid***, 727
Gliberid - ***Glimepirid***, 731
Glica 80 - ***Gliclazid***, 729
Gliclamark 80 - ***Gliclazid***, 729
Gliclazid, 729
Gliclazid 80 - ***Gliclazid***, 729
Gliclazid 80 Glomed - ***Gliclazid***, 729
Gliclazid Nic - ***Gliclazid***, 729
Gliclazide - ***Gliclazid***, 729
Gliclazide Stada - ***Gliclazid***, 729
Gliclazide Synmosa - ***Gliclazid***, 729
Gliclazide Winthrop - ***Gliclazid***, 729
Glicompid - ***Glimepirid***, 731
Glicron 80 - ***Gliclazid***, 729
Glidamont - ***Glibenclamid***, 727
Glidin - ***Gliclazid***, 729
Glihexal - ***Glibenclamid***, 727
Glihexal 3.5 - ***Glibenclamid***, 727
Glilazic 80 - ***Gliclazid***, 729
Glilucol - ***Glibenclamid***, 727
Glimaron - ***Gliclazid***, 729
Glimatib - ***Imatinib***, 794
Glimauno-2 - ***Glimepirid***, 731
Glimauno-4 - ***Glimepirid***, 731
Glimegim - ***Glimepirid***, 731
Glimel - ***Glibenclamid***, 727
Glimepirid, 731
Glimepirid 1A - ***Glimepirid***, 731
Glimepirid Nic - ***Glimepirid***, 731
Glimepirid Vpc 2 - ***Glimepirid***, 731
Glimepiride - ***Glimepirid***, 731
Glimepiride SaVi 4 - ***Glimepirid***, 731
Glimepiride Stada - ***Glimepirid***, 731
Glimerin-2 - ***Glimepirid***, 731
Glimeryl-4 - ***Glimepirid***, 731
Glimetoz-2 - ***Glimepirid***, 731
Glimicron - ***Gliclazid***, 729
Glimid 2 - ***Glimepirid***, 731
Glimid 4 - ***Glimepirid***, 731
Glimino Tab. - ***Glimepirid***, 731
Glimulin-2 - ***Glimepirid***, 731
Glimvaz 2 - ***Glimepirid***, 731
Glimvaz 4 - ***Glimepirid***, 731
Glimxl - ***Glimepirid***, 731
Glimxl 4 - ***Glimepirid***, 731
Glipiren - ***Glimepirid***, 731
Glipiron - ***Glimepirid***, 731

Glipizid, 733
Glipizide - ***Glipizid***, 733
Glipizide-AQP - ***Glipizid***, 733
Gliprim-1 - ***Glimepirid***, 731
Gliprim-2 - ***Glimepirid***, 731
Gliprim-4 - ***Glimepirid***, 731
Glisan 30 MR - ***Gliclazid***, 729
Glito-15 - ***Pioglitazon***, 1151
Glito - 30 - ***Pioglitazon***, 1151
Glitrid - ***Glimepirid***, 731
Glivec - ***Imatinib***, 794
Glizacid - ***Gliclazid***, 729
Glizadinax 80 - ***Gliclazid***, 729
Glizamin 80 - ***Gliclazid***, 729
Glizat - ***Pioglitazon***, 1151
Glizat 30 - ***Pioglitazon***, 1151
Glizym-80 - ***Gliclazid***, 729
Globital - ***Ketorolac***, 867
Globulin miễn dịch chống uốn ván và huyết thanh chống uốn ván (ngựa), 736
Globulin miễn dịch kháng dại và huyết thanh kháng dại , 737
Globulin miễn dịch kháng viêm gan B, 739
Globulin miễn dịch tiêm bắp, 742
Globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch, 744
Glocar - ***Mebendazol***, 933
Glocip 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Glocor 2,5 - ***Bisoprolol***, 264
Glocor 5 - ***Bisoprolol***, 264
Glodas 120 - *F**exofenadin hydroclorid,*** 657
Glodas 60 - *F**exofenadin hydroclorid,*** 657
Glomelid - ***Acid nalidixic***, 134
Glomezol - ***Omeprazol***, 1080
Glomoti-M - ***Domperidon***, 559
Glomoti-M 2.5 sachet - ***Domperidon***, 559
Glomoti-M 5 sachet - ***Domperidon***, 559
Glonacin - ***Spiramycin***, 1299
Glonazol - ***Ketoconazol***, 861
Glopidogrel - ***Clopidogrel***, 425
Glopixin - ***Spiramycin***, 1299
Glora - ***Loratadin***, 923
Glora tablet - ***Loratadin***, 923
Glorimed - ***Cefoperazon natri***, 354
Glostazon - ***Glimepirid***, 731
Glotadol 80 - ***Paracetamol***, 1118
Glotadol 150 - ***Paracetamol***, 1118
Glotadol 250 - ***Paracetamol***, 1118
Glotadol 325 - ***Paracetamol***, 1118
Glotadol 500 - ***Paracetamol***, 1118
Glotadol 650 - ***Paracetamol***, 1118
Glotadol 1000 - ***Paracetamol***, 1118
Glotal - ***Mephenesin***, 944
Glotal 500 - ***Mephenesin***, 944
Glotamuc - ***Acetylcystein***, 111
Glotaren 20 - ***Trimetazidin***, 1412
Glotyl 100 - ***Fenofibrat***, 652
Glotyl 200M - ***Fenofibrat***, 652
Glotyl 300 - ***Fenofibrat***, 652
Glovalox - ***Rabeprazol***, 1228
Glovate gel - ***Clobetasol propionat***, 411
Gloverin - ***Alverin citrat***, 172
Gloversin 4 - ***Perindopril***, 1131
Gloversin 8 - ***Perindopril***, 1131
Glovin Cream - ***Griseofulvin***, 758
Glovitor 10 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*****,** 285
Glovitor 20 - xem *Atorvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*****,** 285
Gloxin 250 - ***Cefalexin***, 334
Gloxin 500 - ***Cefalexin***, 334
Glucagon, 746
Glucarbose - ***Acarbose***, 103
Glucigon 2 - ***Glimepirid***, 731
Glucigon 4 - ***Glimepirid***, 731
Glucobay 50 - ***Acarbose***, 103
Glucobay 100 - ***Acarbose***, 103
Glucodex - ***Gliclazid***, 729
Glucodown OR - ***Metformin***, 955
Glucofar - ***Metformin***, 955
Glucofast 500 - ***Metformin***, 955
Glucofast 850 - ***Metformin***, 955
Glucofea - ***Metformin***, 955
Glucofine - ***Metformin***, 955
Glucoform 500 - ***Metformin***, 955
Glucoform 850 - ***Metformin***, 955
Glucolife - ***Glucose,*** 748
Glucomtop - ***Glimepirid***, 731
Glucophage - ***Metformin***, 955
Glucophage XR - ***Metformin***, 955
Glucose, 748
Glucose Intravenous Infusion B.P. - ***Glucose,*** 748
Glucose Intravenous infusion BP (5%w/v)-Nir-5D - ***Glucose,*** 748
Glucose Kabi - ***Glucose,*** 748

Glucose Lavoisier - ***Glucose,*** 748
Glucosix 500 - ***Metformin***, 955
Glucosix 850 - ***Metformin***, 955
Glucostat - ***Gliclazid***, 729
Gludepatic 500 - ***Metformin***, 955
Gludipha 500 - ***Metformin***, 955
Gludipha 850 - ***Metformin***, 955
Glufort 850 - ***Metformin***, 955
Gluless - ***Glimepirid***, 731
Glumeben - ***Glibenclamid***, 727
Glumeca 50 - ***Acarbose***, 103
Glumeca 100 - ***Acarbose***, 103
Glumeform 500 - ***Metformin***, 955
Glumeform 850 - ***Metformin***, 955
Glumerif 2 - ***Glimepirid***, 731
Glumerif 4 - ***Glimepirid***, 731
Glumeron 80 - ***Gliclazid***, 729
Glumevan 2 - ***Glimepirid***, 731
Glumevan-4 - ***Glimepirid***, 731
Glumezol - ***Pioglitazon***, 1151
Glumin - ***Metformin***, 955
Glumiten 500 - ***Metformin***, 955
Glupin - ***Glipizid***, 733
Glutethimid, 749
Glutethimide - ***Glutethimid***, 749
Glutrin-15 - ***Pioglitazon***, 1151
Glyburid - ***Glibenclamid***, 727
Glycerol, 750
Glyceryl trinitrat, 751
Glyceryl trinitrate - ***Glyceryl trinitrat***, 751
Glyceryl Trinitrate - Hameln - ***Glyceryl trinitrat***, 751
Glycin, 754
Glycine - ***Glycin***, 754
Glycinorm-80 - ***Gliclazid***, 729
Glyclamic - ***Glibenclamid***, 727
Glycolax - ***Glycerol***, 750
Glycos - ***Gliclazid***, 729
Glycos MR - ***Gliclazid***, 729
Glycosur - ***Glimepirid***, 731
Glydiaside - ***Gliclazid***, 729
Glymepia - ***Glimepirid***, 731
Glymeryl-2 - ***Glimepirid***, 731
Glyper - ***Glimepirid***, 731
Glypio - ***Pioglitazon***, 1151
Glyree-1 - ***Glimepirid***, 731
Glyree-2 - ***Glimepirid***, 731
Glyree-3 - ***Glimepirid***, 731
Glyree-4 - ***Glimepirid***, 731
Gobbifol - ***Propofol***, 1201
Godsaves - ***Clopidogrel***, 425
Gofen 400 clearcap - ***Ibuprofen***, 786
Goldbracin - ***Tobramycin***, 1392
Goldclor 250 - ***Cefaclor***, 329
Goldensam - ***Piracetam***, 1159
Gold-max - ***Cefotaxim***, 357
Goldpacetam - ***Piracetam***, 1159
Gom Gom - ***Ciprofloxacin***, 394
Gomatop 5 - ***Carbimazol***, 323
Gomatop-10 - ***Carbimazol***, 323
Gomatop-20 - ***Carbimazol***, 323
Gombic - ***Clopidogrel***, 425
Gomes - ***Methylprednisolon***, 969
Gompenem - ***Meropenem***, 950
Gompini - ***Cefotaxim***, 357
Gomtazime - ***Ceftazidim***, 368
Gomtiam - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Gomzat - ***Alfuzosin hydroclorid***, 158
Gonadorelin, 754
Gonadotropin, 756
Gonal-f - xem *Follitropin alpha* **- *Gonadotropin***, 756
Gonapeptyl - xem *Triptorelin* - ***Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin***, 1372
Gonnaz - ***Gabapentin***, 705
Gonnaz 300 - ***Gabapentin***, 705
Goodfera - ***Cefoperazon natri***, 354
Goodzadim Injection - ***Ceftazidim***, 368
Gopid 75 - ***Clopidogrel***, 425
Gored - ***Eperison hydroclorid***, 592
Goserelin - ***Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin***, 1372
Gotodan - ***Fosfomycin***, 700
GP-2 - ***Glimepirid***, 731
Gpril-25 - ***Captopril***, 314
Gpril-50 - ***Captopril***, 314
Grabulcure - ***Fluconazol***, 666
Graceftil - ***Alendronat natri***, 157
Gracox - ***Celecoxib***, 379
Grafeel - ***Filgrastim***, 659
Gramocef-O 200DT - ***Cefixim***, 351
Gramotax - ***Cefotaxim***, 357
Gramtob - ***Tobramycin***, 1392
Gran - ***Filgrastim***, 659
Grasarta - ***Losartan***, 927

Grasulp - ***Sulpirid***, 1314
Graxidcure - ***Acid nalidixic***, 134
Greencefdin - ***Cefradin***, 366
Greenfalgan - ***Paracetamol***, 1118
Greenfixime 100 - ***Cefixim***, 351
Greenfixime 200 - ***Cefixim***, 351
Greenpio - ***Pioglitazon***, 1151
Greenzolin - ***Cefazolin***, 343
Grepid - ***Clopidogrel***, 425
Grepiflox - ***Levofloxacin***, 890
Griacron - ***Gliclazid***, 729
Gricophase 500 - ***Metformin***, 955
Gricophase 850 - ***Metformin***, 955
Griseofulvin, 758
Griseofulvin 250 - ***Griseofulvin***, 758
Grodoxin - ***Doxycyclin***, 573
Grovababy - ***Spiramycin***, 1299
Grovatab 1.5 - ***Spiramycin***, 1299
Grovatab 3 - ***Spiramycin***, 1299
Growpone - ***Calci gluconat***, 292
Gticophar - ***Metformin***, 955
Guaifenesin, 761
Guanethidin, 761
Guanethidine - ***Guanethidin***, 761
Gucabo Inj. - ***Cefuroxim***, 375
G-Xtil-250 - ***Cefuroxim***, 375
G-Xtil-500 - ***Cefuroxim***, 375
Gygaril 5 - ***Enalapril***, 582
Gygaril-10 - ***Enalapril***, 582
Gynaemed - ***Clotrimazol***, 452
Gynmerus - ***Diclofenac***, 515
Gynodine - ***Povidon iod***, 1166
Gynopazaryl Depot - ***Econazol***, 577
Gyno-pevaryl depot - ***Econazol***, 577
Gyrablock - ***Norfloxacin***, 1069
Gzikut 40 - ***Gliclazid***, 729
Gzikut 80 - ***Gliclazid***, 729

H

H2K Ciprofloxacin infusion - ***Ciprofloxacin***, 394
H2K Levofloxacin Infusion - ***Levofloxacin***, 890
Habeta - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Habez - ***Rabeprazol***, 1228
Habucefix Cap - ***Cefixim***, 351
Hacefo - ***Cefotaxim***, 357
Hacefxone - ***Ceftriaxon***, 371
Hacimux - ***Acetylcystein***, 111
Hacip - ***Celecoxib***, 379
Hadicrone - ***Gliclazid***, 729
Hadikramox - ***Amoxicilin***, 188
Hadipro - ***Ciprofloxacin***, 394
Hadirtaxim - ***Cefotaxim***, 357
Hadolmax - ***Ciprofloxacin***, 394
Hadomox - ***Amoxicilin***, 188
Hadubaris - ***Bari sulfat***, 238
Haefaclor - ***Cefaclor***, 329
Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine - ***Vắc xin Haemophilus influenzae typ b cộng hợp***, 1433
Haemostop - ***Acid tranexamic***, 139
Haepril - ***Lisinopril***, 910
Haetamox - ***Amoxicilin***, 188
Hafenthyl 100 - ***Fenofibrat***, 652
Hafenthyl 200 - ***Fenofibrat***, 652
Hafenthyl 300 - ***Fenofibrat***, 652
Hafenthyl Supra - ***Fenofibrat***, 652
Hafixim 50 - ***Cefixim***, 351
Hafixim 100 - ***Cefixim***, 351
Hafixim 200 - ***Cefixim***, 351
Hagifen - ***Ibuprofen***, 786
Hagimox 250 - ***Amoxicilin***, 188
Hagimox HT - ***Amoxicilin***, 188
Hagimox NC - ***Amoxicilin***, 188
Hagimox nhai - ***Amoxicilin***, 188
Haginat - ***Cefuroxim***, 375
Haginat 125 - ***Cefuroxim***, 375
Haginat 250 - ***Cefuroxim***, 375
Haginat 500 - ***Cefuroxim***, 375
Hagizin - ***Flunarizin***, 678
Haiblok - ***Bisoprolol***, 264
Halacimox - ***Amoxicilin***, 188
Halapalus - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Halatamol - ***Paracetamol***, 1118
Halinet Inj. - ***Heparin***, 767
Halixol - ***Ambroxol***, 175
Halofar - ***Haloperidol***, 763
Haloperidol, 763
Halothan, 765
Halothane - ***Halothan,*** 765
Halothane BP 250 - ***Halothan***, 765
Haloxim - ***Cefotaxim***, 357
Hamett - ***Diosmectit***, 541

Hamilion-500 - ***Azithromycin***, 227
Hamistyl - ***Loratadin***, 923
Hamutol-400 - ***Ethambutol***, 631
Hanaatra inj. - ***Atracurium besylat***, 221
Hanacefezon - ***Cefoperazon natri***, 354
Hanall Glimepiride - ***Glimepirid***, 731
Hanall Lansoprazole - ***Lansoprazol***, 879
HanAll Ranitidine HCl Inj - ***Ranitidin***, 1232
Hanatrizidine tab. - ***Trimetazidin***, 1412
Hanavizin - ***Ribavirin***, 1240
Hanbecil - ***Benzathin penicilin G***, 244
Hanbeeceftron - ***Ceftriaxon***, 371
Hancefix - ***Cefixim***, 351
Hancepo tab - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Hancezin - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Hancidine - ***Clindamycin***, 407
Hanfadro - ***Cefadroxil***, 332
Hankook biotop - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Hanlimdesona Nasal - ***Budesonid***, 274
Hanlimfumeron - ***Fluorometholon***, 680
Hanluro - ***Fluorometholon***, 680
Hanobaek - ***Alpha tocopherol***, 165
Hanodimenal - ***Dimenhydrinat***, 536
Hanotrypsin - ***Chymotrypsin***, 382
Hanpezon Inj. - ***Cefoperazon natri***, 354
Hanpromox - ***Amoxicilin***, 188
Hanproxy - ***Amoxicilin***, 188
Hansazol 40MG - ***Pantoprazol***, 1115
Hantaxim - ***Ceftriaxon***, 371
Hanvidon - ***Povidon iod***, 1166
Hanxicam - ***Meloxicam***, 940
Hanxi-drol Inj. - ***Methylprednisolon***, 969
Hapacol - ***Paracetamol***, 1118
Hapacol 80 - ***Paracetamol***, 1118
Hapacol 150 - ***Paracetamol***, 1118
Hapacol 250 - ***Paracetamol***, 1118
Hapacol 325 - ***Paracetamol***, 1118
Hapacol 500 - ***Paracetamol***, 1118
Hapacol 650 - ***Paracetamol***, 1118
Hapacol Blue - ***Paracetamol***, 1118
Hapacol EZ - ***Paracetamol***, 1118
Hapacol XL - ***Paracetamol***, 1118
Hapacol XN - ***Paracetamol***, 1118
Happi - ***Rabeprazol***, 1228
Harbitaxime - ***Cefotaxim***, 357
Harcepime - ***Cefepim***, 348
Harine - ***Alverin citrat***, 172
Hartame - ***Cefotaxim***, 357
Harzime - ***Ceftazidim***, 368
Harzong Injection - ***Cefazolin***, 343
Hasalbu - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Hasalfast - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Hasancetam 400 - ***Piracetam***, 1159
Hasancetam 800 - ***Piracetam***, 1159
Hasancip 250 - ***Ciprofloxacin***, 394
Hasancip 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Hasanclar MR - ***Clarithromycin***, 404
Hasanloc 40 - ***Pantoprazol***, 1115
Hasanlor 5 - ***Amlodipin***, 187
Hasitec 10 - ***Enalapril***, 582
Hasitec 5 - ***Enalapril***, 582
Hasopid 15 - ***Pioglitazon***, 1151
Hasopid 30 - ***Pioglitazon***, 1151
Hatabtrypsin - ***Chymotrypsin,*** 382
Hatafluna - ***Fluocinolon acetonid,*** 679
Hatalbena - ***Albendazol***, 150
Hatamintox - ***Pyrantel***, 1213
Hatasten - ***Clotrimazol***, 452
Hataszel - ***Trimetazidin***, 1412
Hatrenol 5 - ***Flunarizin***, 678
Hatrizol - ***Ceftriaxon***, 371
Hawoncoxicam - ***Meloxicam***, 940
Hawonerixon - ***Eperison hydroclorid***, 592
HawonFetormin - ***Metformin***, 955
Hawonglize - ***Gliclazid***, 729
Hawonneopenem - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Hawontriaxone - ***Ceftriaxon***, 371
Hazidol - ***Haloperidol***, 763
Hazin 125 - ***Cefuroxim***, 375
Hazin 250 - ***Cefuroxim***, 375
Hazin 500 - ***Cefuroxim***, 375
Heabene - ***Flunarizin***, 678
Heacipro - ***Ciprofloxacin***, 394
Healmoxy - ***Amoxicilin***, 188
Hearef tab - ***Captopril***, 314
Heberbiovac HB - ***Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp***, 1449
Hecavas 10 - ***Enalapril***, 582
Hecavas 5 - ***Enalapril***, 582
Hefunar - ***Flunarizin***, 678
Helcrosin - ***Amoxicilin***, 188
Helinzole - ***Omeprazol***, 1080

Helirab-10 - ***Rabeprazol***, 1228
Helirab-20 - ***Rabeprazol***, 1228
Helisec - ***Pantoprazol***, 1115
Helmintox - ***Pyrantel***, 1213
Helmzole Chewalbe - ***Albendazol***, 150
Hemapo - ***Erythropoietin***, 611
Hemasite - ***Bupivacain hydroclorid***, 276
Hemax - ***Erythropoietin***, 611
Hemfibrat - ***Fenofibrat***, 652
Hemoprep - ***Phenylephrin hydroclorid***, 1142
Hemoprevent - ***Phenylephrin hydroclorid***, 1142
Henseki - ***Cefuroxim***, 375
Heparin, 767
Hepariv - ***Entecavir***, 589
Heparma - ***Arginin***, 205
Hepasig 400 - ***Ribavirin***, 1240
Hepasig 500 - ***Ribavirin***, 1240
Hepasyzin - ***Arginin***, 205
Hepathin - ***Methionin***, 962
Hepatitis B immune globulin - ***Globulin miễn dịch kháng viêm gan B***, 739
Hepatymo - ***Tenofovir***, 1335
Hepavax-Gene - ***Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp***, 1449
Hepavudin - ***Lamivudin***, 876
Hepazol - ***Tenofovir***, 1335
Hepotil 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Heptamax - ***Azithromycin***, 227
Heptavir - ***Lamivudin***, 876
Herbesser - ***Diltiazem***, 533
Herbesser 60 - ***Diltiazem***, 533
Herbesser R100 - ***Diltiazem***, 533
Herbesser R200 - ***Diltiazem***, 533
Herceptin - ***Trastuzumab***, 1402
Herperax - ***Aciclovir***, 114
Herpevir - ***Aciclovir***, 114
Herxam Cap. - ***Acid tranexamic***, 139
Hesorin - ***Heparin***, 767
Heterocef 100 - ***Cefixim***, 351
Heterocef 200 DT - ***Cefixim***, 351
Hexicof Capsule - ***Cefadroxil***, 332
Hexidoxime - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Hexidoxime-100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Hexidoxime-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Hi - Glucose 50 - ***Acarbose***, 103
Hiamirow - ***Gliclazid***, 729
Hiberix - ***Vắc xin Haemophilus influenzae typ B cộng hợp***, 1433
Hiconcil - ***Amoxicilin***, 188
Higas - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*****,** 285
Highcera - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
High-Pril - ***Enalapril***, 582
Hiloft - ***Sertralin***, 1283
Hiloxin - ***Ceftriaxon***, 371
Hipen 500 - ***Amoxicilin***, 188
Hipoflox - ***Ofloxacin***, 1076
Hipolixan - ***Gemfibrozil***, 718
Hiquin - ***Clopidogrel***, 425
Hismedan - ***Trimetazidin***, 1412
Hisradincelsius - ***Loratadin***, 923
Histac Evt - ***Ranitidin***, 1232
Histaloc 120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Histaloc 60 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Histamed - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Histofen 60 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Histofen 120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Histofen 180 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Histotoc - ***Clorpheniramin***, 445
Histrelin - ***Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin***, 1372
Hi-Trol - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Hivent - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Hivir - ***Lamivudin***, 876
Hivuladin - ***Lamivudin***, 876
Hixonal - ***Folinat calci***, 694
Hobacflox - ***Ofloxacin***, 1076
HoeBeprosone - ***Betamethason***, 252
Hoecandazole - ***Clotrimazol***, 452
HoeCloderm - ***Clobetasol propionat***, 411
HoeTramsone - ***Triamcinolon***, 1407
Holacin Tab. - ***Levofloxacin***, 890
Holdacef - ***Cefadroxil***, 332
Holdacef 500 - ***Cefadroxil***, 332
Holdacid 30 - ***Lansoprazol***, 879
Holdafix - ***Cefixim***, 351
Holdafix 100 - ***Cefixim***, 351
Holdafix 200 - ***Cefixim***, 351
Holoxan - ***Ifosfamid***, 792
Homatropin hydrobromid, 770
Homatropine hydrobromide - ***Homatropin hydrobromid***, 770
Homtamin Beauty - ***Alpha tocopherol***, 165
Hỗn dịch Bivaltax - ***Loratadin***, 923
Honfur - ***Cefuroxim***, 375

Hormedi 40 - ***Methylprednisolon***, 969
Hoselium - ***Flunarizin***, 678
Hoseolac - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Hospira Docetaxel - ***Docetaxel***, 555
Hospizoll - ***Midazolam***, 986
Hotanol - ***Paracetamol***, 1118
Hotemin - ***Piroxicam***, 1160
Hovid Ricam-10 - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
H-Peran - ***Metoclopramid***, 973
HP-Prednisolon - ***Prednisolon***, 1173
H-Rodon - ***Risperidon***, 1249
HTP-Encémin - ***Nimodipin***, 1060
Huaten - ***Netilmicin***, 1042
Hubic inj. - ***Acid tranexamic***, 139
Hucebo - ***Netilmicin***, 1042
Huceti - ***Ciprofloxacin***, 394
HuCLARI 500 - ***Clarithromycin***, 404
Hudizim Inj. - ***Ceftazidim***, 368
Huforatame - ***Cefoperazon natri***, 354
Huforazone - ***Cefoperazon natri***, 354
Hufotaxime - ***Cefotaxim***, 357
Huftil Inj. - ***Netilmicin***, 1042
Huhajo - ***Hydrocortison***, 779
Huhylase - ***Hyaluronidase***, 773
Hulevo 750 - ***Levofloxacin***, 890
Human Albumin Baxter - ***Albumin***, 152
Human Albumin Behring, muối thấp - ***Albumin***, 152
Human Albumin Biotest - ***Albumin***, 152
Human Albumin Grifols - ***Albumin***, 152
Human Albumin Octapharma - ***Albumin***, 152
Human menopausal gonadotropin - ***Gonadotropin***, 756
Humiceta - ***Piracetam***, 1159
Huminjung Tabs. - ***Clarithromycin***, 404
Hunidine - ***Ranitidin***, 1232
Huobi Granule - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Huons Dexamethasone Disodium Phosphate - ***Dexamethason***, 500
Huonsfradin Injection - ***Cefradin***, 366
Huonsfuroxime Injection - ***Cefuroxim***, 375
Huonsmiracxon - ***Ceftriaxon***, 371
Huonsmycine - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Huonsnovax - ***Cefotaxim***, 357
Huonstide - ***Ceftazidim***, 368
Huotasim - xem *Simvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Huotob - ***Tobramycin***, 1392
Huoxime - ***Cefuroxim***, 375
Hupiem Inj. - ***Cefotaxim***, 357
Hurmat - ***Captopril***, 314
Hutaxon - ***Ceftriaxon***, 371
Hutecspharmlacstinal - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Huteladin - ***Sulpirid***, 1314
Hutevir - ***Aciclovir***, 114
Hutiam - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Hutocin - ***Acid tranexamic***, 139
Hutrapain - ***Tramadol hydroclorid***, 1400
Huyết thanh kháng nọc rắn, 771
Hướng dẫn sử dụng Dược thư quốc gia Việt Nam, 39
Hvcefu - ***Cefuroxim***, 375
Hwaclor Cap. - ***Cefaclor***, 329
Hwadox Inj - ***Cefepim***, 348
Hwafix - ***Cefixim***, 351
Hwaxil Capsules - ***Cefadroxil***, 332
Hwaxim Inj. - ***Cefuroxim***, 375
Hwazim Inj - ***Ceftazidim***, 368
Hwazon Inj. - ***Cefoperazon natri***, 354
Hyadase - ***Hyaluronidase***, 773
Hyadase 6200 - ***Hyaluronidase***, 773
Hyaluronidase, 773
Hyaron 400 - ***Albendazol***, 150
Hycid-20 - ***Omeprazol***, 1080
Hydralazin, 775
Hydralazine - ***Hydralazin***, 775
Hydrochlorothiazide - ***Hydroclorothiazid***, 777
Hydroclorothiazid, 777
Hydrocolacyl - ***Prednisolon***, 1173
Hydrocortison, 779
Hydrocortisone - ***Hydrocortison***, 779
Hydrocortisone - Teva - ***Hydrocortison***, 779
Hydrocortisone sodium succinate - ***Hydrocortison***, 779
Hydrocortison-Richter - ***Hydrocortison***, 779
Hydrogen peroxyd, 781
Hydrogen peroxide - ***Hydrogen peroxyd***, 781
Hydromark 100 - ***Hydrocortison***, 779
Hydroxycarbamid, 782
Hydroxycarbamide - ***Hydroxycarbamid***, 782
Hydroxyurea - ***Hydroxycarbamid***, 782
Hydroxyzin (hydroclorid và pamoat), 784
Hydroxyzine (hydrochloride and pamoate) - ***Hydroxyzin (hydroclorid và pamoat)***, 784
Hylase “Dessau” 150 I.U. - ***Hyaluronidase***, 773
Hylos - ***Losartan***, 927
Hyperzeprin 10 - ***Benazepril***, 242

Hyperzeprin 20 - ***Benazepril***, 242
Hyperzeprin 5 - ***Benazepril***, 242
Hypezin - ***Erythromycin***, 607
Hypnovel - ***Midazolam***, 986
Hypolip-10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*****,** 285
Hypolip-20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*****,** 285
Hypolluric - ***Alopurinol***, 162
Hypotex Tab. - ***Captopril***, 314
Hysart - ***Candesartan cilexetil***, 304
Hysdin - ***Loratadin***, 923
Hytenol - ***Carvedilol***, 327

I

Ibadaline - ***Clindamycin***, 407
Iba-Mentin - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Ibartain - ***Irbesartan***, 835
Ibatavic - ***Ibuprofen***, 786
Ibrafen - ***Ibuprofen***, 786
Ibrafen 200 - ***Ibuprofen***, 786
Ibrafen 400 - ***Ibuprofen***, 786
Ibrafen 600 - ***Ibuprofen***, 786
Ibuactive - ***Ibuprofen***, 786
Ibucare - ***Ibuprofen***, 786
Ibucin - ***Ibuprofen***, 786
Ibucine 400 - ***Ibuprofen***, 786
Ibucine 600 - ***Ibuprofen***, 786
Ibudolor - ***Ibuprofen***, 786
Ibufen D - ***Ibuprofen***, 786
Ibufene choay - ***Ibuprofen***, 786
Ibuflam-400 - ***Ibuprofen***, 786
Ibumed 200 - ***Ibuprofen***, 786
Ibumed 400 - ***Ibuprofen***, 786
Ibumed 600 - ***Ibuprofen***, 786
Ibupental - ***Ibuprofen***, 786
Ibuprofen, 786
Ibuprofen 200 - ***Ibuprofen***, 786
Ibuprofen 400 - ***Ibuprofen***, 786
Ibuprofen 600 - ***Ibuprofen***, 786
Ibuprofen Stada - ***Ibuprofen***, 786
Ibusof 200 - ***Ibuprofen***, 786
Ibusof 400 - ***Ibuprofen***, 786
Icozole - ***Itraconazol***, 849
Ictit - ***Desloratadin***, 497
Idarubicin hydrochloride - ***Idarubicin hydroclorid***, 789
Idarubicin hydroclorid, 789
Idatril - ***Imidapril***, 797
Idium - ***Loperamid***, 918
Idoxuridin, 790
Idoxuridine - ***Idoxuridin***, 790
Ifetab - ***Ibuprofen***, 786
Ifex - ***Cefixim***, 351
Ifex Cap. - ***Cefixim***, 351
Ificef-1000 - ***Ceftriaxon***, 371
Ifimol - ***Paracetamol***, 1118
Ifimycin-250 - ***Clarithromycin***, 404
Ifimycin-500 - ***Clarithromycin***, 404
Ifistatin 10 - xem *Simvastatin* ***- Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Ifixime - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Ifosfamid, 792
Ifosfamide - ***Ifosfamid***, 792
Ifoslib - ***Ifosfamid***, 792
I-Gesic - ***Diclofenac***, 515
Iklind-150 - ***Clindamycin***, 407
Iklind-300 - ***Clindamycin***, 407
Ikobig-1000 - ***Metformin***, 955
Ikobig-500 - ***Metformin***, 955
Ikobig-850 - ***Metformin***, 955
Ikocef-100 DT - ***Cefixim***, 351
Ikocif-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Ikocox-100 - ***Celecoxib***, 379
Ikodrax - ***Cefadroxil***, 332
Ikofate - ***Sucralfat***, 1310
Ikolam - ***Lamivudin***, 876
Ikologic - ***Gliclazid***, 729
Ikolos-25 - ***Losartan***, 927
Ikolos-50 - ***Losartan***, 927
Ikomel - ***Meloxicam***, 940
Ikopir-800 - ***Piracetam***, 1159
Ikoquin-500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Ikorib-500 - ***Ribavirin***, 1240
Ikorin - 300 - ***Ranitidin***, 1232
Ikorox-150 - ***Roxithromycin***, 1260
Ikotiz 2 - ***Tizanidin hydroclorid***, 1390
Ikotiz 4 - ***Tizanidin hydroclorid***, 1390
Ikovir-200 - ***Aciclovir***, 114
Ikovir-400 - ***Aciclovir***, 114
Ikoxib-100 - ***Celecoxib***, 379
Ikoxib-200 - ***Celecoxib***, 379
Ilaming - ***Cefuroxim***, 375

Ilanelo - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Ilascin - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Ilclor - ***Cefaclor***, 329
Ildonglostatin tab - xem *Lovastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Ileffexime - ***Ofloxacin***, 1076
Ileffexime Otic - ***Ofloxacin***, 1076
Ilhiclor - ***Cefaclor***, 329
Iljincefuroxime - ***Cefuroxim***, 375
Illcexime - ***Ofloxacin***, 1076
Illixime - ***Ofloxacin***, 1076
Ilpobio - ***Aciclovir***, 114
Ilratam - ***Piroxicam***, 1160
Ilsolu - ***Piracetam***, 1159
Imarex - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Imatinib, 794
Im-Cil - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Imecapto - ***Captopril***, 314
Imecystine - ***Acetylcystein***, 111
Imedipin - ***Amlodipin***, 187
Imedoman - ***Cefamandol***, 339
Imedoxim 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Imedoxim 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Imeflox - ***Levofloxacin***, 890
Imefocef - ***Cefoperazon natri***, 354
Imefradin - ***Cefradin***, 366
Imefradin 125 - ***Cefradin***, 366
Imefradin 250 - ***Cefradin***, 366
Imefradin 500 - ***Cefradin***, 366
Imenoopyl - ***Piracetam***, 1159
Imepime - ***Cefepim***, 348
Imetiam - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Imetoxim - ***Cefotaxim***, 357
Imetriazon - ***Ceftriaxon***, 371
Imexime 100 - ***Cefixim***, 351
Imexime 200 - ***Cefixim***, 351
Imexime 50 - ***Cefixim***, 351
Imexofen - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Imezidim - ***Ceftazidim***, 368
Imezin - ***Cefazolin***, 343
Imidagi 10 - ***Imidapril***, 797
Imidagi 5 - ***Imidapril***, 797
Imidapril, 797
Iminam - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Iminen - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Imipenem and Cilastatin - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Imipenem and enzyme inhibitor - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Imipenem Glomed I.V - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Imipenem và thuốc ức chế enzym, 800
Imipramin, 802
Imipramine - ***Imipramin***, 802
Imisun - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Immune globulin, IM - ***Globulin miễn dịch tiêm bắp***, 742
Immune globulin, IV - ***Globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch***, 744
Imoboston - ***Loperamid***, 918
Imodium - ***Loperamid***, 918
Imovax Polio - ***Vắc xin bại liệt bất hoạt***, 1425
Imtinix - ***Ceftriaxon***, 371
Imutac - ***Tacrolimus***, 1321
Inakin - ***Amikacin***, 176
Inatzid - ***Isoniazid***, 841
Inbionetcefozim - ***Ceftazidim***, 368
Inbionetceftil - ***Cefuroxim***, 375
Inbionetceroxil Capsule - ***Cefadroxil***, 332
Inbionetincef Capsule - ***Cefradin***, 366
Inbionetinfixim - ***Cefixim***, 351
Inbionettora - ***Tobramycin***, 1392
Incarxol - ***Norfloxacin***, 1069
Incef-200 - ***Cefixim***, 351
Incenat 250 - ***Cefuroxim***, 375
Incenat 500 - ***Cefuroxim***, 375
Incerex 100 - ***Celecoxib***, 379
Incerex 200 - ***Celecoxib***, 379
Incevirin - ***Ribavirin***, 1240
Incexif 200 - ***Cefixim***, 351
Incexif sachet - ***Cefixim***, 351
Inclar 250 - ***Clarithromycin***, 404
Inclar DS 125 - ***Clarithromycin***, 404
Inclar OD - ***Clarithromycin***, 404
Indapa SR - ***Indapamid***, 804
Indapamid, 804
Indapamide - ***Indapamid***, 804
Indapen - ***Indapamid***, 804
Indatab SR - ***Indapamid***, 804
Indcefta - ***Ceftazidim***, 368
Indclav 375 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Indclav 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Indform 500 - ***Metformin***, 955
Indform 850 - ***Metformin***, 955

Indinavir Stada - ***Indinavir sulfat***, 806
Indinavir sulfat, 806
Indinavir sulfate - ***Indinavir sulfat***, 806
Indivir- 400 - ***Indinavir sulfat***, 806
Indizrac - ***Ibuprofen***, 786
Indocollyre - ***Indomethacin***, 808
Indoflam - ***Indomethacin***, 808
Indogrel 75 - ***Clopidogrel***, 425
Indometacin - ***Indomethacin***, 808
Indomethacin, 808
Indopril 10 - ***Imidapril***, 797
Indopril 5 - ***Imidapril***, 797
Indsar 8 - ***Candesartan cilexetil***, 304
Infa - Ralgan - ***Paracetamol***, 1118
Infartan 75 - ***Clopidogrel***, 425
Infecin - ***Spiramycin***, 1299
Infizone - ***Ceftriaxon***, 371
Inflex Kid - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Infud - ***Terbinafin hydroclorid***, 1340
Inimod - ***Nimodipin***, 1060
Injectam - S - ***Piracetam***, 1159
Injectam-S12 - ***Piracetam***, 1159
Inmelox-7.5 - ***Meloxicam***, 940
Inmelox-15 - ***Meloxicam***, 940
Inno-Tax - ***Cefotaxim***, 357
Inno-Zidime - ***Ceftazidim***, 368
Inoject - ***Dobutamin***, 553
Inolanfra - ***Lansoprazol***, 879
Inomsec - ***Omeprazol***, 1080
Inopan - ***Dopamin***, 562
Inopantine - ***Arginin***, 205
Inosert-50 - ***Sertralin***, 1283
Inosert-100 - ***Sertralin***, 1283
Inoxel Inj. - ***Paclitaxel***, 1105
Inpalix - ***Indapamid***, 804
Inpinem Inj. - ***Meropenem***, 950
Inpizide - ***Glipizid***, 733
Insugen-30/70 (Biphasic) - ***Insulin***, 810
Insugen-N (NPH) - ***Insulin***, 810
Insugen-R (Regular) - ***Insulin***, 810
Insulatard FlexPen - ***Insulin***, 810
Insulatard HM - ***Insulin***, 810
Insulidd 30:70 - ***Insulin***, 810
Insulidd N - ***Insulin***, 810
Insulin, 810
Insunova-30/70 (Biphasic) - ***Insulin***, 810
Insunova-N (NPH) - ***Insulin***, 810
Insunova-R (Regular) - ***Insulin***, 810
Insutazone - ***Pioglitazon***, 1151
Inta-GB 600 - ***Gabapentin***, 705
Inta-GB 800 - ***Gabapentin***, 705
Intalopram 10 - ***Escitalopram***, 614
Intas Cytax 100 - ***Paclitaxel***, 1105
Intas Cytax 30 - ***Paclitaxel***, 1105
Intas FCN 150 - ***Fluconazol***, 666
Intas Flunil-20 - ***Fluoxetin***, 684
Intas Lan- 30 - ***Lansoprazol***, 879
Intas Rabium 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Intas Ranloc- 150 - ***Ranitidin***, 1232
Intas Roxitas 150 - ***Roxithromycin***, 1260
Intas Simtas-10 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Intas Simtas-20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Intasclamo - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Intasexim - ***Cefalexin***, 334
Intasmerex-500 - ***Methotrexat***, 962
Intasmox - ***Amoxicilin***, 188
Inta-TS 100 - ***Sumatriptan***, 1316
Intaxel - ***Paclitaxel***, 1105
Interamox - ***Amoxicilin***, 188
Interferon alfa, 816
Interferol alfa - 2a - ***Interferon alfa***, 816
Interferon alfa natural - ***Interferon alfa***, 816
Interferon beta, 821
Interferon beta - 1a - ***Interferon beta***, 821
Interferon beta - 1b - ***Interferon beta***, 821
Interferon beta natural - ***Interferon beta***, 821
Interfixim 100 - ***Cefixim***, 351
Interfixim 200 - ***Cefixim***, 351
Interleukin-2 tái tổ hợp - ***Aldesleukin***, 154
Intermedic Nalidixic Acid - ***Acid nalidixic***, 134
Interzincie - ***Ceftazidim***, 368
Intes - ***Acetylcystein***, 111
Intesatron - ***Ondansetron***, 1082
Intestaid - ***Nhôm phosphat***, 1048
Intolacin - ***Tobramycin***, 1392
Intralipid, 824
Intrazoline - ***Cefazolin***, 343
IntronA - ***Interferon alfa***, 816
Invanz - ***Ertapenem natri***, 605
Invirase - ***Saquinavir***, 1268
Invoril - ***Enalapril***, 582
Iobet - ***Betaxolol***, 254

Iobitridol, 825
Iodamid meglumin, 827
Iohexol, 830
Iopanoic acid - ***Acid iopanoic***, 131
Ioxaglic acid - ***Acid ioxaglic***, 132
Ioxol - ***Iohexol***, 830
I-pain - ***Ibuprofen***, 786
I-pain forte - ***Ibuprofen***, 786
Ipcatenolon-50 - ***Atenolol***, 219
Ipcazifast-250 - ***Azithromycin***, 227
Ipcazifast-500 - ***Azithromycin***, 227
Ipentol Controlled-release F.C. Tab - ***Pentoxifylin***, 1129
Ipratropium bromid, 833
Ipratropium bromide - ***Ipratropium bromid***, 833
Ipravent - ***Ipratropium bromid***, 833
Iba-mentin - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
I.P. Zinab - ***Cefuroxim,*** 375
Iratac - ***Ibuprofen***, 786
Irbesartan, 835
Irbesartan 150 - ***Irbesartan***, 835
Irbesartan 300 - ***Irbesartan***, 835
Irbesartan 75 - ***Irbesartan***, 835
Irbesartan OPV - ***Irbesartan***, 835
Irbesartan Stada - ***Irbesartan***, 835
Irbetan 150 - ***Irbesartan***, 835
Irbevel 150 - ***Irbesartan***, 835
Irino - ***Irinotecan***, 837
Irinogen - ***Irinotecan***, 837
Irinotecan, 837
Irinotecan "Ebewe" - ***Irinotecan***, 837
Irinotecan Teva - ***Irinotecan***, 837
Irinotel - ***Irinotecan***, 837
Iritecin - ***Irinotecan***, 837
Irnocam 100 - ***Irinotecan***, 837
Irnocam 40 - ***Irinotecan***, 837
Irsatim 150 - ***Irbesartan***, 835
Irsatim 300 - ***Irbesartan***, 835
Irsatim 75 - ***Irbesartan***, 835
Isobid - ***Isosorbid dinitrat***, 846
Isofluran, 839
Isoflurane - ***Isofluran***, 839
Isoflurane-USP - ***Isofluran***, 839
Isoin - ***Acid valproic***, 140
Isoniazid, **841**
Isoniazid 150 - ***Isoniazid***, 841
Isoniazid Nic - ***Isoniazid***, 841
Isoniazid PD - ***Isoniazid***, 841
Isoniazid Tablets BP - ***Isoniazid***, 841
Isoprenalin, 844
Isoprenaline - ***Isoprenalin***, 844
Isoproterenol - ***Isoprenalin***, 844
Isosorbid dinitrat, 846
Isosorbid, **845**
Isosorbide - ***Isosorbid***, 845
Isosorbide dinitrate - ***Isosorbid dinitrat***, 846
Isosorbide Dinitrate Tabs - ***Isosorbid dinitrat***, 846
Isotic Moxicin - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Isotic quiflocin - ***Ciprofloxacin***, 394
Isradipin, 847
Isradipine - ***Isradipin***, 847
Isrip - ***Risperidon***, 1249
Istrax - ***Itraconazol***, 849
Itacona - ***Irinotecan***, 837
Itadixic - ***Acid nalidixic***, 134
Itamekacin - ***Amikacin***, 176
Itaspor - ***Itraconazol***, 849
Itcure - ***Itraconazol***, 849
Ithevic - ***Piroxicam***, 1160
Itracap - ***Itraconazol***, 849
Itracole - ***Itraconazol***, 849
Itraconazol, 849
Itraconazole - ***Itraconazol***, 849
Itramir - ***Itraconazol***, 849
Itranox - ***Itraconazol***, 849
Itranstad - ***Itraconazol***, 849
Itratil - ***Itraconazol***, 849
Itraxcop - ***Itraconazol***, 849
Itrazol - ***Itraconazol***, 849
Itrex - ***Itraconazol***, 849
Ivepred 1000 - ***Methylprednisolon***, 969
Ivepred 500 - ***Methylprednisolon***, 969
Ivermectin, 851
Ivermectin Nic - ***Ivermectin***, 851
IVF-C - xem *Chorionic gonadotropin* **- *Gonadotropin***, 756
Ivis Cloram - ***Cloramphenicol***, 431
Ivis Levofloxacin - ***Levofloxacin***, 890
Ivis Oflo - ***Ofloxacin***, 1076
Ivis oflo - ***Ofloxacin***, 1076
Ivis Salty - ***Natri clorid***, 1030
Ixifast -200 - ***Cefixim***, 351
Izirnate - ***Cefuroxim***, 375
Izol - Fungi - ***Itraconazol***, 849
Izolmarksans - ***Itraconazol***, 849

J

Jacky 20 - ***Esomeprazol***, 619

Jadox 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363

Jadox 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363

Jait - ***Clobetasol propionat***, 411

Januvia - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Japanese encephalitis vaccine, inactivated - ***Vắc xin viêm não Nhật Bản bất hoạt***, 1451

Japanese Encephalitis Vaccine-GCC (J.E.V-GCC) - ***Vắc xin viêm não Nhật Bản bất hoạt***, 1451

Jayson -Cefadroxil - ***Cefadroxil***, 332

Jebevax - ***Vắc xin viêm não Nhật Bản bất hoạt***, 1451

Jefrexomin Tab. - ***Cefuroxim***, 375

Jeil P-Cetam - ***Piracetam***, 1159

Jekukfixim - ***Cefixim***, 351

Jekuktaxim Inj. - ***Cefotaxim***, 357

Jekuktrax Inj. - ***Ceftriaxon***, 371

Jekukvalco Inj - ***Vancomycin***, 1455

Jenimax - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192

Jetronacin inj - ***Tobramycin***, 1392

JEVAX - ***Vắc xin viêm não Nhật Bản bất hoạt***, 1451

Jewell - ***Mirtazapin***, 993

Jin Yang Clivix Tablets - ***Clopidogrel***, 425

Jincyte - ***Filgrastim***, 659

Jinsino - ***Lisinopril***, 910

Jintes 500mg Tab. - ***Metformin***, 955

Jintrotide - ***Octreotid acetat***, 1072

Jinvasta - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

JinyangRaktol - ***Lactobacillus acidophilus***, 874

Joeton - ***Cefuroxim***, 375

Jonfa - ***Zolpidem,*** 1493

Jonghepa - ***Arginin***, 205

Jordapol - ***Paracetamol***, 1118

Judgen - ***Nizatidin***, 1063

Jufax inj 300 - ***Iohexol***, 830

Jufax inj 350 - ***Iohexol***, 830

Juvecox 200 - ***Celecoxib***, 379

K

Kaccefo - ***Cefotaxim***, 357

Kaccetri - ***Ceftriaxon***, 371

Kacerin - ***Cetirizin hydroclorid***, 381

Kacetam - ***Piracetam***, 1159

Kaciflox - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011

Kacina - ***Amikacin***, 176

Kacipro - ***Ciprofloxacin***, 394

Kacystein - ***Acetylcystein***, 111

Kaderox-250 - ***Cefuroxim***, 375

Kaduzol 200mg cap - ***Norfloxacin***, 1069

Kaduzol 400mg Tab - ***Norfloxacin***, 1069

Kafencort - ***Triamcinolon***, 1407

Kaflovo - ***Levofloxacin***, 890

Kafotax-1000 - ***Cefotaxim***, 357

Kagasdine - ***Omeprazol***, 1080

Kahepa - ***Arginin***, 205

Kalbezar - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716

Kalcogen - ***Filgrastim***, 659

Kalecin - ***Clarithromycin***, 404

Kalecin 250 - ***Clarithromycin***, 404

Kalecin 500 - ***Clarithromycin***, 404

Kaletra - ***Lopinavir và ritonavir***, 919

Kali clorid, 853

Kali iodid, 855

Kalidren - ***Diclofenac***, 515

Kaloxacin - ***Ofloxacin***, 1076

Kalxetin - ***Fluoxetin***, 684

Kamcilin - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192

Kamelox - ***Meloxicam***, 940

Kamox DS Amoxicillin - ***Amoxicilin***, 188

Kanamycin, 856

Kanamycin acid sulphate for injection BP - ***Kanamycin***, 856

Kanamycin Sulfate - ***Kanamycin***, 856

Kanamycin-Pos - ***Kanamycin***, 856

Kanamycin sulphate - ***Kanamycin***, 856

Kananeo Inj. - ***Kanamycin***, 856

Kangfixim - ***Cefixim***, 351

Kanocid - ***Piroxicam***, 1160

Kanpo - ***Sulpirid***, 1314

Kantacid - ***Ranitidin***, 1232

Kaperamid - ***Loperamid***, 918

Kapodez - ***Diclofenac***, 515

Kaprocin - ***Ciprofloxacin***, 394

Kardak 10 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Kardak 20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Kardak 40 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Kardak 5 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Kasparin - ***Alverin citrat***, 172

Katecid - ***Tenoxicam***, 1336
Katrozax - ***Azithromycin***, 227
Katrypsin - ***Chymotrypsin***, 382
Kavifort - ***Gabapentin***, 705
Kaxacin - ***Norfloxacin***, 1069
Kazaston Caps. - ***Azithromycin***, 227
Kazmeto - ***Rabeprazol***, 1228
Kazolin - ***Cefazolin***, 343
Kaztexim - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Kbcetiam injection - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Kbclor - ***Cefaclor***, 329
Kbdime Injection - ***Ceftazidim***, 368
Kbfroxime - ***Cefuroxim***, 375
Kbtafuzone - ***Cefoperazon natri***, 354
Kbtaxime - ***Cefotaxim***, 357
Kbtriaxone - ***Ceftriaxon***, 371
Kcepim - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
K-Cort - ***Triamcinolon***, 1407
Kdxene - ***Cefuroxim***, 375
Kecam - ***Piroxicam***, 1160
Kefcin 125 - ***Cefaclor***, 329
Kefcin 250 - ***Cefaclor***, 329
Kefcin 375 - ***Cefaclor***, 329
Kefcin 500 - ***Cefaclor***, 329
Kefentech - ***Ketoprofen***, 865
Keflor - ***Cefaclor***, 329
Kefloxin - ***Cefadroxil***, 332
Kefodoc-100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Kefodox 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Kefodox-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Kefotax - ***Cefotaxim***, 357
Kefstar - ***Cefuroxim***, 375
Keftazim - ***Ceftazidim***, 368
Keftizox-100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Keftizox-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Keftizox-50 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Kefugil - ***Ketoconazol***, 861
Kefurox 250 - ***Cefuroxim***, 375
Kefuroxil 250 - ***Cefuroxim***, 375
Kelac - ***Ketoconazol***, 861
Kem bôi da AVI-O5 - ***Retinol***, 1238
Kem Trozimed - ***Calcipotriol***, 300
Kem Zonaarme - ***Aciclovir***, 114
Kemal - ***Naloxon***, 1018
Kemivir - ***Aciclovir***, 114
Kemocarb - ***Carboplatin***, 325
Kenec Inj - ***Cefotaxim***, 357
Kensivit - ***Alpha tocopherol***, 165
Kentax - ***Ketoconazol***, 861
Kepain inj - ***Ketoprofen***, 865
Kephazon - ***Cefoperazon natri***, 354
Keppra - ***Levetiracetam***, 887
Kerifax - ***Ketoconazol***, 861
Kerola - ***Ketorolac***, 867
Kerola Inj. - ***Ketorolac***, 867
Keronbe - ***Ketoprofen***, 865
Ketamin, 859
Ketamin Inresa - ***Ketamin***, 859
Ketamine - ***Ketamin***, 859
Ketamine - ***Ketamin***, 859
Ketamine Hydrochloride injection USP - ***Ketamin***, 859
Ketoconazol, 861
Ketoconazole - ***Ketoconazol***, 861
Ketodetsu - ***Ketorolac***, 867
Ketogesic - ***Ketorolac***, 867
Ketohealth - ***Ketorolac***, 867
Ketonaz - ***Methylprednisolon***, 969
Ketoprofen, 865
Ketorac - ***Ketorolac***, 867
Ketorol - ***Ketorolac***, 867
Ketorolac, 867
Ketorolac Larjan - ***Ketorolac***, 867
Ketovazol - ***Ketoconazol***, 861
Ketoxnic - ***Ketoconazol***, 861
Kevizole - ***Ketoconazol***, 861
Kevomed 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Kevomed 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Kélog - ***Ketoconazol***, 861
Kẽm oxyd, 859
Kê đơn thuốc, 40
Kfepime - ***Cefepim***, 348
Kfur - ***Cefuroxim***, 375
Kháng độc tố bạch hầu, 870
Kiaso Inj. - ***Amikacin***, 176
Kidfix - ***Cefixim***, 351
Kidfix 200 - ***Cefixim***, 351
Kidofadine - ***Ceftazidim***, 368
Kidz kream - ***Kẽm oxyd***, 859
Kidz kream-46 - ***Kẽm oxyd***, 859
Kiisin - ***Chymotrypsin***, 382
Kilazo - ***Cefalotin***, 337
Kilcort - ***Triamcinolon***, 1407

Kilnem - ***Meropenem***, 950
Kilrab - ***Rabeprazol***, 1228
Kimalu - ***Clopidogrel***, 425
Kimer - ***Clopidogrel***, 425
Kimporim - ***Methylprednisolon***, 969
Kimstatin tabs - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***,
Kinga - ***Metformin***, 955
Kingxol - ***Paclitaxel***, 1105
Kinolinon - ***Ciprofloxacin***, 394
Kinpodin - ***Cefradin***, 366
Kinzocef - ***Propylthiouracil***, 1208
Kitnemna - ***Mebendazol***, 933
Kivacef 200 - ***Cefixim***, 351
Kivacef sachet - ***Cefixim***, 351
Klacid - ***Clarithromycin***, 404
Klacid Forte - ***Clarithromycin***, 404
Klacid MR - ***Clarithromycin***, 404
Klamentin 250 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Klamentin 500 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Klamentin 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Klamex - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Klamex 250 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Klamex 500 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Klaromax - 250 - ***Clarithromycin***, 404
Klaromax-500 - ***Clarithromycin***, 404
Klatrimox - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Klatrimox 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Klavunamox - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Klavunamox Bid - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Klavunamox Fort - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Klavunamox Pediatric - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Klerimed - ***Clarithromycin***, 404
Klocedim - ***Ceftazidim***, 368
Klocefu - ***Cefuroxim***, 375
Klomeprax - ***Omeprazol***, 1080
Klopenem - ***Meropenem***, 950
Klotacef - ***Ceftriaxon***, 371
Kmoxilin - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
KMS Ciprofloxacin HCl Tab - ***Ciprofloxacin***, 394
KMS Losartan Potassium Tab. - ***Losartan***, 927
Knowful - ***Piracetam***, 1159
Koact 1.2 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Koact 156.25 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Koact 312.50 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Koact 375 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Koceam Inj. - ***Cefotaxim***, 357
Koceim Inj. - ***Ceftazidim***, 368
Kocepo Inj. - ***Cefoperazon natri***, 354
Kocezone - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Kodocxe Capsules - ***Cefadroxil***, 332
Kofixir - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Kofixir 120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Koftazide - ***Ceftazidim***, 368
Kojarcefxil - ***Cefadroxil***, 332
Kojarclinda - ***Clindamycin***, 407
Kolbino - ***Oxaliplatin***, 1092
Kombitropil - ***Piracetam***, 1159
Komkomin - ***Omeprazol***, 1080
Konpim inj. - ***Cefepim***, 348
Kontaxim Inj. - ***Cefotaxim***, 357
Kontiam Inj. - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Kopridoxil - ***Cefadroxil***, 332
Koprixacin Inj - ***Amikacin***, 176
Korando - ***Paracetamol***, 1118
Korando 325 - ***Paracetamol***, 1118
Korantrec 10 - ***Enalapril***, 582
Korantrec 5 - ***Enalapril***, 582
Kordroxil Caps. - ***Cefadroxil***, 332
Korea united allopurinol - ***Alopurinol***, 162
Korea United Vancomycin HCl - ***Vancomycin***, 1455
Korea United Vancomycin HCl for Inj. - ***Vancomycin***, 1455
Koridone - ***Prednisolon***, 1173
Korixone Inj. - ***Ceftriaxon***, 371
Koruan - ***Eperison hydroclorid***, 592
Korucin Tab. - ***Ofloxacin***, 1076
Koruclor cap. - ***Cefaclor***, 329
Korudim Inj. - ***Ceftazidim***, 368
Korus Albendazole Tab - ***Albendazol***, 150
Korus Captopril - ***Captopril***, 314
Korus Prednisolone - ***Prednisolon***, 1173
Kozoxime Inj. - ***Cefuroxim***, 375
Kpim - ***Cefepim***, 348
K-Pime - ***Cefepim***, 348
Kra.cock - ***Triamcinolon***, 1407
Ksart - ***Losartan***, 927
Kuhnplex Tab. - ***Enalapril***, 582
Kukje Axyvax Tab. - ***Aciclovir***, 114
Kukje Lincomycin Inj. - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Kukje Prednisolone Tab. - ***Prednisolon***, 1173
Kukje-Cimetidine - ***Cimetidin***, 389

Kukjekemocin - ***Cefaclor***, 329
Kukjekemocin Dry Syrup - ***Cefaclor***, 329
Kukjemefen - ***Meloxicam***, 940
Kukjetrilcef - ***Cefradin***, 366
Kukjetrona - ***Tobramycin***, 1392
Kuktrim - ***Spectinomycin***, 1298
Kuniclav - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Kunoxy Plus - ***Ofloxacin***, 1076
Kunrolac - ***Ketorolac***, 867
Kupcefin For Inj - ***Ceftriaxon***, 371
Kupcolkin - ***Colchicin***, 461
Kupdina - ***Danazol***, 486
Kupfloxanal - ***Ofloxacin***, 1076
Kupitral - ***Itraconazol***, 849
Kuplinko - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Kupramickin - ***Amikacin***, 176
Kuptoral - ***Fluorouracil***, 682
Kuptrisone - ***Terbinafin hydroclorid***, 1340
Kupuniclor - ***Cefaclor***, 329
Kupunistin - ***Cisplatin***, 400
Kutab 10 - ***Olanzapin***, 1077
Kwang Myung Piracetam - ***Piracetam***, 1159
Kwangmyungcefix - ***Cefixim***, 351
Kydheamo - 1B - ***Natri bicarbonat***, 1027
Kyongbo Cefaclor Cap. - ***Cefaclor***, 329
Kyongbo Cefuroxime Inj. - ***Cefuroxim***, 375
Kyseroxin - ***Cefuroxim***, 375
K-Zidime Injection - ***Ceftazidim***, 368

L

Labapraz - ***Lansoprazol***, 879
Labetalol hydroclorid, 872
Labetalol hydrochloride - ***Labetalol hydroclorid***, 872
Labomin - ***Levofloxacin***, 890
Laborat - ***Risperidon***, 1249
Laboya - ***Meropenem***, 950
Lacbio Pro - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Lacepril - ***Lisinopril***, 910
Lacepril 5 - ***Lisinopril***, 910
Laclomez - ***Clarithromycin***, 404
Lacovir - ***Aciclovir***, 114
Lactat Ringer & Glucose - ***Ringer lactat***, 1247
Lactate Ringer - ***Ringer lactat***, 1247
Lactated ringer - ***Ringer lactat***, 1247
Lactated Ringer' s injection - ***Ringer lactat***, 1247
Lactated ringer's and dextrose - ***Ringer lactat***, 1247
Lactated Ringer's Injection "Sintong" - ***Ringer lactat***, 1247
Lactated Ringers solution for Intravenuous Infusion - ***Ringer lactat***, 1247
Lacticare-HC - ***Hydrocortison***, 779
Lactobacillus acidophilus, 874
Lactoluse Cap - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Lactosorbit - ***Sorbitol***, 1294
Lactulose, 875
Lactulose Stada - ***Lactulose***, 875
Ladexnin - ***Desloratadin***, 497
Ladinex - ***Lamivudin***, 876
Ladivir - ***Lamivudin***, 876
Ladolugel - ***Nhôm phosphat***, 1048
Laevolac - ***Lactulose***, 875
Lafoncef - ***Ceftriaxon***, 371
Lafusidex - ***Acid fusidic***, 129
Lamicetam - ***Piracetam***, 1159
Lamidac 100 - ***Lamivudin***, 876
Lamiffix 100 - ***Lamivudin***, 876
Lamijas - ***Lamivudin***, 876
Laminova 100 - ***Lamivudin***, 876
Lamisil - ***Terbinafin hydroclorid***, 1340
Lamisil Dermgel - ***Terbinafin hydroclorid***, 1340
Lamisil once - ***Terbinafin hydroclorid***, 1340
Lamitick - ***Lamivudin***, 876
Lamivase - ***Lamivudin***, 876
Lamivudin, 876
Lamivudin 100 - ***Lamivudin***, 876
Lamivudin 100 Glomed - ***Lamivudin***, 876
Lamivudin 100 ICA - ***Lamivudin***, 876
Lamivudin 150 - ***Lamivudin***, 876
Lamivudin 150 ICA - ***Lamivudin***, 876
Lamivudin Boston 100 - ***Lamivudin***, 876
Lamivudin-Domesco - ***Lamivudin***, 876
Lamivudin Hasan 100 - ***Lamivudin***, 876
Lamivudin Stada - ***Lamivudin***, 876
Lamivudine - ***Lamivudin***, 876
Lamivudine 150-SPM - ***Lamivudin***, 876
Lamovin - ***Lamivudin***, 876
Lamozile-30 - ***Lansoprazol***, 879
Lamtra - ***Methylprednisolon***, 969
Lanacid-30 - ***Lansoprazol***, 879
Lanazol - ***Lansoprazol***, 879
Lanchek-30 - ***Lansoprazol***, 879
Langamax - ***Lansoprazol***, 879

Langast - ***Lansoprazol***, 879
Langbiacin - ***Kanamycin***, 856
Lanidin Sol. IV. INF - ***Ciprofloxacin***, 394
Lanikson - ***Lansoprazol***, 879
Lanithina - ***Ranitidin***, 1232
Lanizol 30 - ***Lansoprazol***, 879
Lan-Lan - ***Levofloxacin***, 890
Lanlife - 30 - ***Lansoprazol***, 879
Lanmebi - ***Lansoprazol***, 879
Lanola - ***Glimepirid***, 731
Lanprasol 15 - ***Lansoprazol***, 879
Lanprasol 30 - ***Lansoprazol***, 879
Lans OD 15 - ***Lansoprazol***, 879
Lansec 30 - ***Lansoprazol***, 879
Lansina - ***Lansoprazol***, 879
Lansindus - ***Lansoprazol***, 879
Lansofast - ***Lansoprazol***, 879
Lansolek 30 - ***Lansoprazol***, 879
Lansoliv - ***Lansoprazol***, 879
Lansomax - ***Lansoprazol***, 879
Lansoprazol, 879
Lansoprazol Cinfa - ***Lansoprazol***, 879
Lansoprazol Stada - ***Lansoprazol***, 879
Lansoprazol tvp - ***Lansoprazol***, 879
Lansoprazole - ***Lansoprazol***, 879
Lansoprazole Stada - ***Lansoprazol***, 879
Lansopril-30 - ***Lansoprazol***, 879
Lansotop - ***Lansoprazol***, 879
Lansotrent - ***Lansoprazol***, 879
Lansovie - ***Lansoprazol***, 879
Lanspro-30 - ***Lansoprazol***, 879
Lantazolin - ***Lansoprazol***, 879
Lantota - ***Lansoprazol***, 879
Lantus - ***Insulin***, 810
Lantus SoloStar - ***Insulin***, 810
Lanzadon - ***Lansoprazol***, 879
Lanzee-30 - ***Lansoprazol***, 879
Lanzmarksans - ***Lansoprazol***, 879
Lanzonium - ***Lansoprazol***, 879
Lapoce - ***Bezafibrat***, 258
Lapryl - ***Lansoprazol***, 879
Lapuvir-100 - ***Lamivudin***, 876
Lapuvir-150 - ***Lamivudin***, 876
Larevir 150 - ***Lamivudin***, 876
Larevir 300 - ***Lamivudin***, 876
Larykid - ***Clarithromycin***, 404
Larzole 400 - ***Albendazol***, 150
Lasoprol 30 - ***Lansoprazol***, 879
Lasovac - ***Lansoprazol***, 879
Lastidyl 2 - ***Glimepirid***, 731
Lastidyl 4 - ***Glimepirid***, 731
Lastinem - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Latoxol - ***Ambroxol***, 175
Latyz - ***Lamivudin***, 876
Laviz 100 - ***Lamivudin***, 876
Lavusafe - ***Lamivudin***, 876
Lazifovir 300 - ***Tenofovir***, 1335
Lazilipi 100 - ***Fenofibrat***, 652
Lazilipi 200 - ***Fenofibrat***, 652
Lazocolic - ***Lansoprazol***, 879
Lazzy - ***Lamivudin***, 876
L-Bio - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
L-Cid - ***Lansoprazol***, 879
L-Cin 250 - ***Levofloxacin***, 890
L-cin 500 - ***Levofloxacin***, 890
Leadercef - ***Cefotaxim***, 357
Lecefti sachet - ***Cefixim***, 351
Lecefti-200 - ***Cefixim***, 351
Lecinflox OPH - ***Levofloxacin***, 890
Lecoject - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Lefelo - ***Levofloxacin***, 890
Lefidim - ***Ceftazidim***, 368
Lefloinfusion - ***Levofloxacin***, 890
Lefloxa 250 - ***Levofloxacin***, 890
Lefloxa 500 - ***Levofloxacin***, 890
Leflumax - ***Levofloxacin***, 890
Leflunomid, 881
Leflunomide - ***Leflunomid***, 881
Lefquin - ***Levofloxacin***, 890
Lefra-20 - ***Leflunomid***, 881
Lefrocix - ***Levofloxacin***, 890
Lefvox - ***Levofloxacin***, 890
Lefvox-250 - ***Levofloxacin***, 890
Lefxacin - ***Levofloxacin***, 890
Lefzomed - ***Cefazolin***, 343
Leginin 500 Inj. - ***Levofloxacin***, 890
Legomux - ***Ambroxol***, 175
Leivis - ***Ketoconazol***, 861
Lelocin 5 - ***Flunarizin***, 678
Lemibet IV - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Lemidina - ***Lamivudin***, 876
Leninarto 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*****,** 285

Leninarto 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*****,** 285

Leninrazol 20 - ***Esomeprazol***, 619

Leninrazol 40 - ***Esomeprazol***, 619

Lenvoxae - ***Levofloxacin***, 890

Lepigin 100 - ***Clozapin***, 455

Lepigin 25 - ***Clozapin***, 455

Leponex - ***Clozapin***, 455

Lequinic - ***Levofloxacin***, 890

Lercanidipin, 884

Lercanidipine - ***Lercanidipin***, 884

Lercanidipine meyer - ***Lercanidipin***, 884

Lergitec tablet - ***Cetirizin hydroclorid***, 381

Lerivu - ***Cefotaxim***, 357

Lerphat - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657

Lescol XL - xem *Fluvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase***, 285

Lessenol - ***Paracetamol***, 1118

Lessenol 325 - ***Paracetamol***, 1118

Lesulpin - ***Sulpirid***, 1314

Letram - ***Levetiracetam***, 887

Letristan 250 - ***Levofloxacin***, 890

Letristan 500 - ***Levofloxacin***, 890

Letrozol, 885

Letrozole - ***Letrozol***, 885

Letspo - ***Terbinafin hydroclorid***, 1340

Leucostim - ***Filgrastim***, 659

Leukokine - ***Filgrastim***, 659

Leuprorelin - ***Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin***, 1372

Levagim - ***Levofloxacin***, 890

Levatam - ***Levetiracetam***, 887

Levazid - ***Gliclazid***, 729

Levecetam - ***Levetiracetam***, 887

Levepsy-250 - ***Levetiracetam***, 887

Levepsy-500 - ***Levetiracetam***, 887

Levetiracetam, 887

Levetral - ***Levetiracetam***, 887

Levibact-250 - ***Levofloxacin***, 890

Levin Tablets 250 - ***Levofloxacin***, 890

Levin tablets 500 - ***Levofloxacin***, 890

Levioloxe - ***Levofloxacin***, 890

Leviron - ***Piracetam***, 1159

Levisdon - ***Risperidon***, 1249

Levobac - ***Levofloxacin***, 890

Levobact - ***Levofloxacin***, 890

Levocef 250 - ***Levofloxacin***, 890

Levocef 500 - ***Levofloxacin***, 890

Levochem - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase***, 285

Levochem-20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase***, 285

Levocide 500 - ***Levofloxacin***, 890

Levocide-250 - ***Levofloxacin***, 890

Levocil - ***Levofloxacin***, 890

Levocil IV - ***Levofloxacin***, 890

Levoday 250 - ***Levofloxacin***, 890

Levodopa, 888

Levoeye Eye drops - ***Levofloxacin***, 890

Levof - ***Levofloxacin***, 890

Levofast Inj. - ***Levofloxacin***, 890

Levofexin - ***Levofloxacin***, 890

Levoflex - ***Levofloxacin***, 890

Levoflomarksans - ***Levofloxacin***, 890

Levoflox 500 - ***Levofloxacin***, 890

Levofloxacin, 890

Levofloxacin 250 - ***Levofloxacin***, 890

Levofloxacin 250 Glomed - ***Levofloxacin***, 890

Levofloxacin 500 - ***Levofloxacin***, 890

Levofloxacin 500 Glomed - ***Levofloxacin***, 890

Levofloxacin Stada - ***Levofloxacin***, 890

Levofloxacina Basi - ***Levofloxacin***, 890

Levofloxacina Farmoz - ***Levofloxacin***, 890

Levofloxacino G.E.S. - ***Levofloxacin***, 890

Levofresh Inj. - ***Levofloxacin***, 890

Levojack-500 - ***Levofloxacin***, 890

Levoking - ***Levofloxacin***, 890

Levoleo 250 - ***Levofloxacin***, 890

Levoleo 500 - ***Levofloxacin***, 890

Levolon 500 - ***Levofloxacin***, 890

Levomepromazin, 893

Levomepromazine - ***Levomepromazin***, 893

Levonia - ***Levonorgestrel***, 898

Levonia alpha - ***Levonorgestrel***, 898

Levonis-250 - ***Levofloxacin***, 890

Levonis-500 - ***Levofloxacin***, 890

Levonor - ***Noradrenalin***, 1065

Levonorgestrel (dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel), 895

Levonorgestrel (intra-uterine implants) - ***Levonorgestrel (Dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel)***, 895

Levonorgestrel (oral tablets) - ***Levonorgestrel (viên uống)***, 898

Levonorgestrel (subcutaneous implants) - ***Levonorgestrel (viên cấy dưới da)***, 897

Levonorgestrel (viên cấy dưới da), 897
Levonorgestrel (viên uống), 898
Levoquin - ***Levofloxacin***, 890
Levoquin 250 - ***Levofloxacin***, 890
Levoquin 500 - ***Levofloxacin***, 890
Levostar 500 - ***Levofloxacin***, 890
Levosum - ***Levothyroxin***, 900
Levotamaxe - ***Levofloxacin***, 890
Levothyrox - ***Levothyroxin***, 900
Levothyroxin, 900
Levothyroxin 50 - ***Levothyroxin***, 900
Levothyroxin 100 - ***Levothyroxin***, 900
Levothyroxine - ***Levothyroxin***, 900
Levotop - ***Levofloxacin***, 890
Levotop-250 - ***Levofloxacin***, 890
Levotop-500 - ***Levofloxacin***, 890
Levzal-500 - ***Levofloxacin***, 890
Lexibcure-250 - ***Cefuroxim***, 375
Lexibcure-500 - ***Cefuroxim***, 375
Lexicure - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Lexicure 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Leximarksans 250 - ***Cefalexin***, 334
Leximarksans 500 - ***Cefalexin***, 334
Lexin 250 - ***Cefalexin***, 334
Lexin 500 - ***Cefalexin***, 334
Lexinmingo 250 - ***Cefalexin***, 334
Lexinmingo 500 - ***Cefalexin***, 334
Lexyl-OD - ***Levofloxacin***, 890
Lezovar - ***Lansoprazol***, 879
Liapom - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*****,** 285
Libefid - ***Arginin***, 205
Libestor 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*****,** 285
Libradim - ***Ceftazidim***, 368
Licotam - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Lidenthyl 200 - ***Fenofibrat***, 652
Lidocain, 903
Lidocain 40 - ***Lidocain***, 903
Lidocain hydroclorid - ***Lidocain***, 903
Lidocain Kabi - ***Lidocain***, 903
Lidocaine - ***Lidocain***, 903
Lidocaine Hydrochloride - ***Lidocain***, 903
Lidoinject 40 - ***Lidocain***, 903
Lifcin-500 - ***Levofloxacin***, 890
Lifecef 100 DT - ***Cefixim***, 351
Lifecef 200 DT - ***Cefixim***, 351
Lifedroxin Capsule - ***Cefadroxil***, 332
Lifemore - ***Fenofibrat***, 652
Lifenac - ***Diclofenac***, 515
Lifezar - ***Losartan***, 927
Lifibrat 200 - ***Fenofibrat***, 652
Lifibrat 300 - ***Fenofibrat***, 652
Likacin - ***Amikacin***, 176
Likiep 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*****,** 285
Lilonton - ***Piracetam***, 1159
Lilonton F.C. - ***Piracetam***, 1159
Limatex - 100 - ***Lamivudin***, 876
Limdopa - ***Dopamin***, 562
Limhepa - ***Heparin***, 767
Limper 1 - ***Glimepirid***, 731
Limper 2 - ***Glimepirid***, 731
Limpet-2 - ***Glimepirid***, 731
Lincar B - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Lincincef - ***Lamivudin***, 876
Lincodazin - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Lincoharbin - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Lincoinject 600 - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Lincolife - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Lincomycin 500 - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Lincomycin capsules BP - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Lincomycin hydrochloride - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Lincomycin Hydrochloride Inj - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Lincomycin hydroclorid, 905
Lincopi Inj - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Lincostad 500 - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Lindacap - ***Clindamycin***, 407
Lindan, 906
Lindane - ***Lindan***, 906
Linmycine - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Linmycine 500 - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Linorip - ***Lisinopril***, 910
Lionel - ***Arginin***, 205
Liothyronin, 908
Liothyronine - ***Liothyronin***, 908
Lipagim 160 - ***Fenofibrat***, 652
Lipagim 200 - ***Fenofibrat***, 652
Lipagim 300 - ***Fenofibrat***, 652
Lipanthyl - ***Fenofibrat***, 652
Lipanthyl 200M - ***Fenofibrat***, 652
Lipanthyl Supra - ***Fenofibrat***, 652

Lipanthyl Supra NT - ***Fenofibrat***, 652

Lipcor 10 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipcor 20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipdin 100 - ***Fenofibrat***, 652

Lipdin 200 - ***Fenofibrat***, 652

Lipenthyl 100 - ***Fenofibrat***, 652

Lipewin - ***Losartan***, 927

Lipewin 100 - ***Losartan***, 927

Lipibest 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*****,** 285

Lipicard - ***Fenofibrat***, 652

Lipicard-160 - ***Fenofibrat***, 652

Lipidcare - ***Fenofibrat***, 652

Lipidcare 100 - ***Fenofibrat***, 652

Lipiden Caps. - ***Gemfibrozil***, 718

Lipiget - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipirate - ***Fenofibrat***, 652

Lipirate 160 - ***Fenofibrat***, 652

Lipirate 300 - ***Fenofibrat***, 652

Lipirus - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipi-safe - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipisim 10 - *xem Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipisim 20 - *xem Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipistad 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipistad 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipistad 80 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipitaksin - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipitin A-10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipitin A-20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipitor - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipitra 40 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipivastin 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipivastin 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Liplatin 100 - ***Oxaliplatin***, 1092

Liplatin 50 - ***Oxaliplatin***, 1092

Lipofix 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipofor 600 - ***Gemfibrozil***, 718

Liponil - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipotab-10 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipotab-20 - *xem Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipotatin - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipotrim - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase***, 285

Lipovas - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase***, 285

Liprilex - ***Lisinopril***, 910

Lipstins 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Liptin-10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Liptin-20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipvar 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lipvar 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Liquid paraffin - ***Parafin lỏng***, 1121

Liritoss - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lirnac - ***Perindopril***, 1131

Lironem - ***Meropenem***, 950

Lisace - ***Levofloxacin***, 890

Lisanolona - ***Triamcinolon***, 1407

Lisazin 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lisazin 40 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lisinopril, 910

Lisinopril 1A - ***Lisinopril***, 910

Lisinopril Antibiotice - ***Lisinopril***, 910

Lisinopril stada - ***Lisinopril***, 910

Lisoflox - ***Levofloxacin***, 890

Lisopress - ***Lisinopril***, 910

Lisoril-5 - ***Lisinopril***, 910

Listate 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Listate 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Listril 10 - ***Lisinopril***, 910

Listril 5 - ***Lisinopril***, 910

Litapitam Granules - ***Piracetam***, 1159

Lithi carbonat, 912

Lithium carbonate - ***Lithi carbonat***, 912

Livastan - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Liveraid - ***Ribavirin***, 1240

Liverese - ***Arginin***, 205

Livervudin - ***Lamivudin***, 876

Livoluk - ***Lactulose***, 875

Livoxee - ***Levofloxacin***, 890

Livran-500 - ***Levofloxacin***, 890

Lizidor - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lobitzo - ***Levofloxacin***, 890

Lobonxol - ***Ambroxol***, 175

Locacid - ***Tretinoin (thuốc bôi)***, 1404

Lochol - xem *Lovastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Locimez 20 - ***Omeprazol***, 1080

Locobile 100 - ***Celecoxib***, 379

Locobile 200 - ***Celecoxib***, 379

Locol 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lodimax - ***Amlodipin***, 187

Lodipine-C - ***Amlodipin***, 187

Lodium - ***Loperamid***, 918

Lodnets 500 - ***Levofloxacin***, 890

Lodovax - ***Clopidogrel***, 425

Lodoxamid tromethamin, 915

Lodoxamide tromethamine - ***Lodoxamid tromethamin***, 915

Lofin 15 - ***Pioglitazon***, 1151

Lofin 30 - ***Pioglitazon***, 1151

Lofnac 100 - ***Diclofenac***, 515

Lofrinex - ***Timolol (thuốc nhỏ mắt)***, 1382

Logmaz- NIC - ***Omeprazol***, 1080

Loguar - ***Glimepirid***, 731

Lohatidin - ***Loratadin***, 923

Lokcomin - ***Losartan***, 927

Lolergy - ***Loratadin***, 923

Lomac 20 - ***Omeprazol***, 1080

Lomac IV - ***Omeprazol***, 1080

Lomatel - ***Loratadin***, 923

Lomedium - ***Loperamid***, 918

Lomekan - ***Loperamid***, 918

Lomifin - ***Terbinafin hydroclorid***, 1340

Lomindus - ***Omeprazol***, 1080

Lomustin, 916

Lomustine - ***Lomustin***, 916

Londu 100 - ***Albendazol***, 150

Londu 200 - ***Albendazol***, 150

Londu 200mg tab. - ***Albendazol***, 150

Longtime - ***Lidocain***, 903

Lo-Niac - ***Omeprazol***, 1080

Lonlor - ***Loratadin***, 923

Lopefort - ***Loratadin***, 923

Lopegoric - ***Loperamid***, 918

Loperaglobe - ***Loperamid***, 918

Loperamark 2 - ***Loperamid***, 918

Loperamid, 918

Loperamid - BVP - ***Loperamid***, 918

Loperamid Stada - ***Loperamid***, 918

Loperamide - ***Loperamid***, 918

Loperamide Hexal - ***Loperamid***, 918

Loperamide Hydrochloride - ***Loperamid***, 918

LoperamidSPM - ***Loperamid***, 918

Lopetab - ***Loperamid***, 918

Lopid - ***Gemfibrozil***, 718

Lopigim 300 - ***Gemfibrozil***, 718

Lopigim 600 - ***Gemfibrozil***, 718

Lopinavir and ritonavir - ***Lopinavir và ritonavir***, 919

Lopinavir và ritonavir, 919

Lopioz - ***Omeprazol***, 1080

Lopirator - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Lopytix - ***Loperamid***, 918

Lorad - ***Loratadin***, 923

Loradityl - ***Loratadin***, 923

Lorafar - ***Loratadin***, 923

Lorafast - ***Loratadin***, 923

Lorakiz - ***Loratadin***, 923

Loramark - ***Loratadin***, 923

Loramide - ***Lamivudin***, 876

Loranic - ***Desloratadin***, 497

Lorastad - ***Loratadin***, 923

Lorastad D - ***Desloratadin***, 497

Lorasweet - ***Loratadin***, 923

Loratadin, 923

Loratadin 10 - ***Loratadin***, 923

Loratadin Stada - ***Loratadin***, 923

Loratadine - ***Loratadin***, 923

Loratadine 10 - ***Loratadin***, 923

Loratadine-AQP - ***Loratadin***, 923

Loratin 10 - ***Loratadin***, 923

Loravidi - ***Loratadin***, 923

Lorazepam, **925**

Lordivas - ***Amlodipin***, 187

Loreta 10 - ***Loratadin***, 923
Lorfast - ***Loratadin***, 923
Loriday - ***Desloratadin***, 497
Loridin Rapitab - ***Loratadin***, 923
Lorinet - ***Loratadin***, 923
Loriquick 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Loriquick 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Lorista - ***Losartan***, 927
Lormide - ***Loperamid***, 918
Lornine - ***Loratadin***, 923
Lortalesvi - ***Loratadin***, 923
Lorucet-10 - ***Loratadin***, 923
Lorvas - ***Indapamid***, 804
Lorytec 10 - ***Loratadin***, 923
Losacar-25 - ***Losartan***, 927
Losacar-50 - ***Losartan***, 927
Losagen-25 - ***Losartan***, 927
Losagen-50 - ***Losartan***, 927
Losamark 25 - ***Losartan***, 927
Losamark 50 - ***Losartan***, 927
Losap 25 - ***Losartan***, 927
Losap 50 - ***Losartan***, 927
Losapin 100 - ***Losartan***, 927
Losapin 50 - ***Losartan***, 927
Losardil-25 - ***Losartan***, 927
Losarlife - ***Losartan***, 927
Losartan, 927
Losartan 25 Glomed - ***Losartan***, 927
Losartan 50 - ***Losartan***, 927
Losartan 50 Glomed - ***Losartan***, 927
Losartan Boston 50 - ***Losartan***, 927
Losartan Potassium - ***Losartan***, 927
Losartan -Sandoz - ***Losartan***, 927
Losartan Stada - ***Losartan***, 927
Losartan-Teva - ***Losartan***, 927
Losartas-25 - ***Losartan***, 927
Losartas-50 - ***Losartan***, 927
Losatrust-25 - ***Losartan***, 927
Losatrust-50 - ***Losartan***, 927
Losec - ***Omeprazol***, 1080
Losiral - ***Letrozol***, 885
Losium 50 - ***Losartan***, 927
Losposi - ***Losartan***, 927
Lostad 25 - ***Losartan***, 927
Lotalgesic - ***Meloxicam***, 940
Lotas-25 - ***Losartan***, 927
Lotas-50 - ***Losartan***, 927
Lotemp - ***Paracetamol***, 1118
Lothisil - ***Propylthiouracil***, 1208
Lotufast - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Lovacin - ***Ofloxacin***, 1076
Lovacol - xem *Lovastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Lovasatil - xem *Lovastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Lovastatin - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Love-Days - ***Levonorgestrel***, 898
Lovir - ***Aciclovir***, 114
Loviza 500 - ***Levofloxacin***, 890
Loviza 750 - ***Levofloxacin***, 890
Lovoxine - ***Levofloxacin***, 890
Lowlip-20 - ***Telmisartan***, 1328
Lowlip-40 - ***Telmisartan***, 1328
Lowlip-80 - ***Telmisartan***, 1328
Lowpain - ***Meloxicam***, 940
Lowsta - xem *Lovastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Lowxib-200 - ***Celecoxib***, 379
Loximat - ***Levofloxacin***, 890
Loxof 500 - ***Levofloxacin***, 890
Loxone - ***Norfloxacin***, 1069
Loxozole - ***Omeprazol***, 1080
Loxwin-200 - ***Ofloxacin***, 1076
L-Thyroxin - ***Levothyroxin***, 900
Lucass - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Lucass 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Lucass 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Lucip - ***Lansoprazol***, 879
Luckminesin - ***Mephenesin***, 944
Lucrin PDS Depot - xem *Leuprorelin* - ***Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin***, 1372
Lucyxone - ***Ambroxol***, 175
Ludin - ***Roxithromycin***, 1260
Ludox 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Ludox 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Ludox 50 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Lufi-500 - ***Levofloxacin***, 890
Lufixime 100 - ***Cefixim***, 351
Lufixime 200 - ***Cefixim***, 351
Lufocin - ***Ciprofloxacin***, 394
Lufogel - ***Lactulose***, 875
Lumidone Inj - ***Phenobarbital***, 1135
Luphere - xem *Leuprorelin* - ***Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin***, 1372

Lupimox - ***Amoxicilin***, 188
Lusazym - ***Trimetazidin***, 1412
LVZ Zifam 500 - ***Levofloxacin***, 890
Lycocin - ***Capreomycin***, 311
Lycoplan - ***Teicoplanin***, 1326
Lydoxim - ***Cefuroxim***, 375
Lydozim - ***Ceftazidim***, 368
Lyhepadin - ***Lamivudin***, 876
Lyhynax - ***Econazol***, 577
Lykalyfaxone - ***Ceftriaxon***, 371
Lykamox 250 - ***Amoxicilin***, 188
Lykamox 500 - ***Amoxicilin***, 188
Lykapiper - ***Meropenem***, 950
Lykaspetin - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Lymezol - ***Omeprazol***, 1080
Lyoxatin 100 - ***Oxaliplatin***, 1092
Lyoxatin 50 - ***Oxaliplatin***, 1092
Lypime - ***Cefepim***, 348
Lyrasil - ***Tobramycin***, 1392
Lyrasil 0,3% - ***Tobramycin***, 1392
Lyrica - ***Pregabalin***, 1176
Lyssavac N - ***Vắc xin dại***, 1431

M

Mabthera - ***Rituximab***, 1254
Macfec 7.5 - ***Meloxicam***, 940
Maclevo 500 - ***Levofloxacin***, 890
Maclevo-250 - ***Levofloxacin***, 890
Macnexa 250 - ***Acid tranexamic***, 139
Macnir - ***Eperison hydroclorid***, 592
Macorel - ***Nifedipin***, 1056
Macoxy-100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Macoxy-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Macpower - ***Arginin***, 205
Macrebid - ***Cefixim***, 351
Macriate 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Macrocef - ***Cefixim***, 351
Macrolacin 250 - ***Clarithromycin***, 404
Macrolacin 500 - ***Clarithromycin***, 404
Macrolon 250 - ***Clarithromycin***, 404
Macromax - ***Azithromycin***, 227
Macromax 500 - ***Azithromycin***, 227
Macromax sachet - ***Azithromycin***, 227
Macsure DT 100 - ***Azithromycin***, 227
Macsure-200 - ***Azithromycin***, 227
Mactadom 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Mactadom DT 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Mactaxim 100 DT - ***Cefixim***, 351
Mactaxim 200 - ***Cefixim***, 351
Mactidin - ***Ranitidin***, 1232
Maczith-250 - ***Azithromycin***, 227
Madodipin 10 - ***Amlodipin***, 187
Madodipin 5 - ***Amlodipin***, 187
Madolora - ***Desloratadin***, 497
Madotevir 300 - ***Tenofovir***, 1335
Maflam 15 - ***Meloxicam***, 940
Mafucon - ***Miconazol***, 984
Mafuxacin - ***Cefuroxim***, 375
Magna - ***Glimepirid***, 731
Magnesi carbonat, 1369 - ***Thuốc chống acid chứa magnesi***, 1369
Magnesi sulfat, 928
Magnesi sulfate Kabi - ***Magnesi sulfat***, 928
Magnesium carbonate - ***Thuốc chống acid chứa magnesi***, 1369
Magnesium hydroxide - ***Thuốc chống acid chứa magnesi***, 1369
Magnesium oxide - ***Thuốc chống acid chứa magnesi***, 1369
Magnesium silicate - ***Thuốc chống acid chứa magnesi***, 1369
Magnesium sulfate - ***Magnesi sulfat***, 928
Magrilan - ***Fluoxetin***, 684
Mahicep - ***Clarithromycin***, 404
Maiicaphami - ***Acid boric***, 123
Makrodex - ***Roxithromycin***, 1260
Malafree - ***Primaquin***, 1178
Malag-60 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Mamagest 100 - ***Progesteron***, 1192
Maninil 3,5 - ***Glibenclamid***, 727
Maninil 5 - ***Glibenclamid***, 727
Manitol, 931
Mannitol - ***Manitol***, 931
Manpos - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Manzura-5 - ***Olanzapin***, 1077
Marcaine Spinal - ***Bupivacain hydroclorid***, 276
Marcaine Spinal Heavy - ***Bupivacain hydroclorid***, 276
Marin Plus Granule - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Markaz 250 - ***Azithromycin***, 227
Markime 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Markime 100 DT - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Markime 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Markime 50 DS - ***Cefpodoxim proxetil***, 363

Markoxib 100 - ***Celecoxib***, 379
Markoxib 200 - ***Celecoxib***, 379
Marksanscef - ***Ceftriaxon***, 371
Markvil 400 - ***Ibuprofen***, 786
Martin dow Cefpodoxime - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Masena inj - ***Methylprednisolon***, 969
Masoro - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Matoni - ***Methylprednisolon***, 969
Mawel - ***Fluoxetin***, 684
Maxapin - ***Cefepim***, 348
Maxazith - ***Azithromycin***, 227
Maxcefu - ***Cefuroxim***, 375
Maxcid 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Maxcino - ***Baclofen***, 235
Maxdotyl - ***Sulpirid***, 1314
Maxetil-250 - ***Cefuroxim***, 375
Max-Fexim - ***Cefixim***, 351
Maxidex - ***Dexamethason***, 500
Maxinate 250 - ***Cefuroxim***, 375
Maxipime - ***Cefepim***, 348
Maxipril-10 - ***Enalapril***, 582
Maxipril-5 - ***Enalapril***, 582
Maxlen-70 - ***Alendronat natri***, 157
Maxnocin - ***Ranitidin***, 1232
Maxovan - ***Vancomycin***, 1455
Maxpan - ***Cefixim***, 351
Maxpan-200 - ***Cefixim***, 351
Maxpan-400 - ***Cefixim***, 351
Maxpenem - ***Meropenem***, 950
Maxsetron - ***Ondansetron***, 1082
Maxtecine - ***Epirubicin hydroclorid***, 597
Mayemac 10 - ***Nifedipin***, 1056
Mbrinflam F.C. - ***Diclofenac***, 515
M-Cam - ***Meloxicam***, 940
Measles virus vaccine, live - ***Vắc xin sởi***, 1438
Measles, mumps and Rubella vaccine, live - ***Vắc xin sởi - quai bị - rubella***, 1444
Mebathon - ***Alendronat natri***, 157
Mebendazol, 933
Mebendazol 500 - ***Mebendazol***, 933
Mebendazole - ***Mebendazol***, 933
Mebi Pamidol - ***Paracetamol***, 1118
Mebilax 15 - ***Meloxicam***, 940
Mebilax 7,5 - ***Meloxicam***, 940
Mebipharavudin - ***Lamivudin***, 876
Mebixim - ***Cefixim***, 351
Mebixim-100 - ***Cefixim***, 351
Mecam 15 - ***Meloxicam***, 940
Mecam 7,5 - ***Meloxicam***, 940
Mecasel 15 - ***Meloxicam***, 940
Mecasel 7,5 - ***Meloxicam***, 940
Mecefix-B.E - ***Cefixim***, 351
Mecefti - ***Cefaclor***, 329
Mecelxib 100 - ***Celecoxib***, 379
Mecelxib 200 - ***Celecoxib***, 379
Mecemuc - ***Acetylcystein***, 111
Meceta - ***Cefalexin***, 334
Meceta 250 - ***Clarithromycin***, 404
Meceta 500 - ***Clarithromycin***, 404
Mecfoc - ***Metformin***, 955
Mechomuk - ***Acetylcystein***, 111
Mecifexime - ***Cefixim***, 351
Mecitil - ***Flunarizin***, 678
Meclorethamin hydroclorid - ***Clormethin hydroclorid***, 438
Meclorethamine hydrochloride - ***Clormethin hydroclorid***, 438
Mectathepharm - ***Diosmectit***, 541
Medamben - ***Cefadroxil***, 332
Medamol - ***Paracetamol***, 1118
Medaxetine - ***Cefuroxim***, 375
Medaxone - ***Ceftriaxon***, 371
Medazolin - ***Ceftriaxon***, 371
Medbactin - ***Tinidazol***, 1383
Medbose 100 - ***Acarbose***, 103
Medbose 50 - ***Acarbose***, 103
Medcaflam - ***Diclofenac***, 515
Medcardil 10 - ***Enalapril***, 582
Medcardil 5 - ***Enalapril***, 582
Medex Cefpodoxime 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Medex Cefpodoxime 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Medexa - ***Methylprednisolon***, 969
Medflocin eye Drops - ***Levofloxacin***, 890
Medfurin - ***Cefazolin***, 343
Medi - Trypsin - ***Chymotrypsin***, 382
Medi Etfikol Eye - ***Natri clorid***, 1030
Mediacetam - ***Piracetam***, 1159
Medica Netilmicin - ***Netilmicin***, 1042
Medicef - ***Cefuroxim***, 375
Medicefa - ***Cefadroxil***, 332
Medicipro - ***Ciprofloxacin***, 394
Mediclary - ***Loratadin***, 923
Medicleye - ***Diclofenac***, 515

Mediclion - ***Metronidazol***, 979
Mediclovir - ***Aciclovir***, 114
Medi-Free - ***Methylprednisolon***, 969
Medigyno - ***Metronidazol***, 979
Medilspas - ***Alverin citrat***, 172
Medimax-n - ***Xylometazolin***, 1488
Mediplex - ***Aciclovir***, 114
Medipraz 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Mediralgan - ***Paracetamol***, 1118
Medirel - ***Trimetazidin***, 1412
Mediriam - ***Mefloquin***, 936
Medisamin - ***Acid tranexamic***, 139
Medisolone - ***Methylprednisolon***, 969
Medisolu - ***Methylprednisolon***, 969
Meditazen - ***Trimetazidin***, 1412
Meditefast - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Meditriam - ***Triamcinolon***, 1407
Meditrypsin - ***Chymotrypsin***, 382
Medixam - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Medixam DT 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Medixam DT 50 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Medliflox 200 - ***Ofloxacin***, 1076
Medo 21 - ***Chymotrypsin***, 382
Medo 42 - ***Chymotrypsin***, 382
Medobisa - ***Bisacodyl***, 262
Medocef - ***Cefoperazon natri***, 354
Medocephine - ***Ceftriaxon***, 371
Medocetinax - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Medoclav - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Medoclav Forte - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Medoclor - ***Cefaclor***, 329
Medodermone - ***Clobetasol propionat***, 411
Medofadin - ***Famotidin***, 648
Medofalexin 250 - ***Cefalexin***, 334
Medofalexin 500 - ***Cefalexin***, 334
Medonor - ***Levonorgestrel***, 898
Medoome 40 - ***Omeprazol***, 1080
Medoprazole - ***Omeprazol***, 1080
Medoride - ***Glimepirid***, 731
Medotam 400 - ***Piracetam***, 1159
Medotaxime - ***Cefotaxim***, 357
Medotor-10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase,*** 285
Medovastatin 20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Medovastin 10 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Medox tab. - ***Meloxicam***, 940
Medoxicam - ***Meloxicam***, 940
Medozidim - ***Ceftazidim***, 368
Medozopen - ***Meropenem***, 950
Medphatobra 40 - ***Tobramycin***, 1392
Medphatobra 80 - ***Tobramycin***, 1392
Medrol - ***Methylprednisolon***, 969
Medroxyprogesteron acetat, 934
Medroxyprogesterone acetate - ***Medroxyprogesteron acetat***, 934
Medsamic - ***Acid tranexamic***, 139
Medsim - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Medskin Acyclovir - ***Aciclovir***, 114
Medskin Acyclovir 400 - ***Aciclovir***, 114
Medskin Acyclovir 800 - ***Aciclovir***, 114
Medskin Clovir - ***Aciclovir***, 114
Medskin Mico - ***Miconazol***, 984
Medsolu - ***Methylprednisolon***, 969
Medtol - ***Cefpirom***, 361
Medxacin - ***Ciprofloxacin***, 394
Medxil 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Medxil 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Medxil 50 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Mefecid - ***Meropenem***, 950
Mefim - ***Metformin***, 955
Mefloquin, 936
Mefloquine - ***Mefloquin***, 936
Meflux - ***Metronidazol***, 979
Mefucef - ***Cefuroxim***, 375
Megadrox 250 - ***Cefadroxil***, 332
Megadrox 250 sachet - ***Cefadroxil***, 332
Megaflazin - ***Carboplatin***, 325
Megamox - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Megatif - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Megazith Soft - ***Azithromycin***, 227
Megestrol acetat, 938
Megestrol acetate - ***Megestrol acetat***, 938
Meghapod 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Megion - ***Ceftriaxon***, 371
Meglucon 1000 - ***Metformin***, 955
Meglucon 500 - ***Metformin***, 955
Meglucon 850 - ***Metformin***, 955
Meglumine iodamide - ***Iodamid meglumin***, 827
Meiact - ***Cefditoren pivoxil*** , 346
Meibic-7.5 - ***Meloxicam***, 940
Meirara - ***Letrozol***, 885

Meko INH 150 - ***Isoniazid***, 841
Mekoaryl - ***Glimepirid***, 731
Mekocefaclor - ***Cefaclor***, 329
Mekocefaclor 375 - ***Cefaclor***, 329
Mekocefaclor 500 - ***Cefaclor***, 329
Mekocefal - ***Cefadroxil***, 332
Mekocefal 250 - ***Cefadroxil***, 332
Mekocetin - ***Betamethason***, 252
Mekociprox - ***Ciprofloxacin***, 394
Mekofenac - ***Diclofenac***, 515
Mekofloquin 250 - ***Mefloquin***, 936
Mekoluxen - ***Diazepam***, 513
Mekomoxin - ***Amoxicilin***, 188
Mekomucosol - ***Acetylcystein***, 111
Mekoperin 4 - ***Perindopril***, 1131
Mekoquinin - ***Quinin***, 1225
Mekorox 150 - ***Roxithromycin***, 1260
Mekotropyl 400 - ***Piracetam***, 1159
Mekotropyl 800 - ***Piracetam***, 1159
Mekozetel - ***Albendazol***, 150
Mekozetel 400 - ***Albendazol***, 150
Mekozincef - ***Ceftriaxon***, 371
Mekozitex 10 - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Melamno - ***Meloxicam***, 940
Melanic - ***Meloxicam***, 940
Melcom - ***Meloxicam***, 940
Melevox - ***Levofloxacin***, 890
Melgez - ***Meloxicam***, 940
Melic - ***Meloxicam***, 940
Melic 15 - ***Meloxicam***, 940
Meliformin 1000 - ***Metformin***, 955
Mellhapo - ***Meloxicam***, 940
Melobic - ***Meloxicam***, 940
Melodet - ***Meloxicam***, 940
Meloflam - ***Meloxicam***, 940
Melo-fort 15 - ***Meloxicam***, 940
Melo-fort 7.5 - ***Meloxicam***, 940
Melogesic - ***Meloxicam***, 940
Melogesic 15 - ***Meloxicam***, 940
Melogesic 7,5 - ***Meloxicam***, 940
Melomax 7,5 - ***Meloxicam***, 940
Melonex - 15 - ***Meloxicam***, 940
Melonex-7.5 - ***Meloxicam***, 940
Melorich - ***Meloxicam***, 940
Melosafe-7.5 - ***Meloxicam***, 940
Melotam - ***Meloxicam***, 940
Melotil 2.5 - ***Bisoprolol***, 264
Melotil 5 - ***Bisoprolol***, 264
Melotop - ***Meloxicam***, 940
Melovard 7.5 - ***Meloxicam***, 940
Melox - Boston 7.5 - ***Meloxicam***, 940
Meloxicam, 940
Meloxicam - HT - ***Meloxicam***, 940
Meloxicam 15 - ***Meloxicam***, 940
Meloxicam SaVi 15 - ***Meloxicam***, 940
Meloxicam SaVi 7,5 - ***Meloxicam***, 940
Meloxicam Stada - ***Meloxicam***, 940
Meloxicam Synmosa - ***Meloxicam***, 940
Meloxicam Winthrop - ***Meloxicam***, 940
Melphalan, 942
Melstar-15 - ***Meloxicam***, 940
Melstar-7.5 - ***Meloxicam***, 940
Melximed - ***Meloxicam***, 940
Melyroxil 125-DT - ***Cefadroxil***, 332
Melyroxil 250 Rediuse - ***Cefadroxil***, 332
Melyroxil 250-DT - ***Cefadroxil***, 332
Melyroxil 500 - ***Cefadroxil***, 332
Melyrozip 5 - ***Olanzapin***, 1077
Melyrozip-10 - ***Olanzapin***, 1077
Memoril - ***Piracetam***, 1159
Memotropil - ***Piracetam***, 1159
Menazin - ***Ofloxacin***, 1076
Menelat - ***Mirtazapin***, 993
Menida - ***Glimepirid***, 731
Meningococcal Polysaccharide vaccine - ***Vắc xin não mô cầu***, 1435
Menison - ***Methylprednisolon***, 969
Menison inj. - ***Methylprednisolon***, 969
Menston - ***Alopurinol***, 162
Menthom Keto - ***Ketoprofen***, 865
Mepantop - ***Pantoprazol***, 1115
Mepecef - ***Ceftriaxon***, 371
Mepedo Cap - ***Meloxicam***, 940
Meperidin hydroclorid - ***Pethidin hydroclorid***, 1133
Meperidine hydrochloride - ***Pethidin hydroclorid***, 1133
Mepheboston 250 - ***Mephenesin***, 944
Mepheboston 500 - ***Mephenesin***, 944
Mephenesin, 944
Mephenesin 500 - ***Mephenesin***, 944
Mephespa - ***Mephenesin***, 944
Mephespa Forte - ***Mephenesin***, 944
Mepilori 20 - ***Esomeprazol***, 619
Mepilori 40 - ***Esomeprazol***, 619
Mepivacain, 945
Mepivacaine - ***Mepivacain***, 945
Mepivacaine-hamelm - ***Mepivacain***, 945
Mepodex 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Mepodex 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363

Mepodex 50 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Meprafort - ***Omeprazol***, 1080
Mepred 4 - ***Methylprednisolon***, 969
Mepred-16 - ***Methylprednisolon***, 969
Mepreson - ***Methylprednisolon***, 969
Meprostat - ***Clopidogrel***, 425
Merabe-10 - ***Rabeprazol***, 1228
Merabe-20 - ***Rabeprazol***, 1228
Merausin - ***Ceftriaxon***, 371
Mercaptopurin, 947
Mercaptopurine - ***Mercaptopurin***, 947
Meremed - ***Meropenem***, 950
Mericle Tab - ***Glimepirid***, 731
Merifast-10 - ***Rabeprazol***, 1228
Merifast-20 - ***Rabeprazol***, 1228
Meritaxi - ***Cefotaxim***, 357
Merixil - ***Cefadroxil***, 332
Merixil cap - ***Cefadroxil***, 332
Merixone - ***Ceftriaxon***, 371
Merocam - ***Meloxicam***, 940
Merocam inj. - ***Meloxicam***, 940
Merofar - ***Meropenem***, 950
Merofar 500 - ***Meropenem***, 950
Merofen 0.5 - ***Meropenem***, 950
Merofen 1 - ***Meropenem***, 950
Meromarksans - ***Meropenem***, 950
Meromir - ***Meropenem***, 950
Meronem - ***Meropenem***, 950
Meropenem, 950
Meropenem 1000 Glomed - ***Meropenem***, 950
Meropenem for Injection - ***Meropenem***, 950
Meropenem for Injection USP - ***Meropenem***, 950
Meropenem GSK - ***Meropenem***, 950
Meroprem - ***Meropenem***, 950
Meroprem 500 - ***Meropenem***, 950
Merosun - ***Meropenem***, 950
Merosun 500 - ***Meropenem***, 950
Meroxil 250 - ***Cefadroxil***, 332
Meroxil 500 - ***Cefadroxil***, 332
Merpein inj. - ***Meropenem***, 950
Merusil - ***Econazol***, 577
Mesalamin - ***Mesalazin***, 952
Mesalamine - ***Mesalazin***, 952
Mesalazin, 952
Mesalazine - ***Mesalazin***, 952
Meseptic - ***Metronidazol***, 979
Meshanon - ***Pyridostigmin bromid***, 1216
Mesna, 954
Messi - 10 - ***Alendronat natri***, 157
Messi-70 - ***Alendronat natri***, 157
Mestinon S.C. - ***Pyridostigmin bromid***, 1216
Mesulpine Tab. - ***Rabeprazol***, 1228
Mesulpine Tab. - ***Rabeprazol***, 1228
Metacort - ***Betamethason***, 252
Metacxim Inj - ***Cefotaxim***, 357
Metalam - ***Diclofenac***, 515
Metaproterenol sulfat - ***Orciprenalin sulfat***, 1084
Metaproterenol sulfate - ***Orciprenalin sulfat***, 1084
Metasin - ***Betamethason***, 252
Metasone - ***Betamethason***, 252
Metazecdine - ***Trimetazidin***, 1412
Metazon - ***Dexamethason***, 500
Metazrel - ***Trimetazidin***, 1412
Metazydyna - ***Trimetazidin***, 1412
Metfamin 850 - ***Metformin***, 955
Metfamin 1000 - ***Metformin***, 955
Metformax 500 - ***Metformin***, 955
Metformax 850 - ***Metformin***, 955
Metformin, 955
Metformin 1A - ***Metformin***, 955
Metformin 500 - ***Metformin***, 955
Metformin 850 - ***Metformin***, 955
Metformin BOSTON 500 - ***Metformin***, 955
Metformin BOSTON 850 - ***Metformin***, 955
Metformin Denk 500 - ***Metformin***, 955
Metformin Denk 850 - ***Metformin***, 955
Metformin Hydrochloride Tablets BP - ***Metformin***, 955
Metformin SaVi 1000 - ***Metformin***, 955
Metformin Savi 500 - ***Metformin***, 955
Metformin SaVi 850 - ***Metformin***, 955
Metformin Stada - ***Metformin***, 955
Metformin Tablet BP - ***Metformin***, 955
Metformin winthrop - ***Metformin***, 955
Metformin-AQP - ***Metformin***, 955
Methadon hydroclorid, 957
Methadone hydrochloride - ***Methadon hydroclorid***, 957
Methionin Boston - ***Methionin***, 962
Methionin, 962
Methionine - ***Methionin***, 962
Methorfar - ***Dextromethorphan***, 508
Methorfar 15 - ***Dextromethorphan***, 508
Methotrexat, 962
Methotrexat “Ebewe” - ***Methotrexat***, 962
Methotrexate - ***Methotrexat***, 962
Methotrimeprazin - ***Levomepromazin***, 893

Methoxsalen, 966
Methyldopa, 967
Methyldopate hydrochloride - ***Methyldopa***, 967
Methylene blue - ***Xanh methylen***, 1487
Methylnol - ***Methylprednisolon***, 969
Methylpred - ***Methylprednisolon***, 969
Methylprednisolon, 969
Methylprednisolon 16 - ***Methylprednisolon***, 969
MethylPrednisolon 4 - ***Methylprednisolon***, 969
Methylprednisolon-BVP - ***Methylprednisolon***, 969
Methylprednisolone - ***Methylprednisolon***, 969
Methylprednisolone MKP - ***Methylprednisolon***, 969
Methylprednisolone sodium succinate - ***Methylprednisolon***, 969
Methylprednisolone sodium succinate for Injection USP - ***Methylprednisolon***, 969
Methylprednisolone-Teva - ***Methylprednisolon***, 969
Methylrosanilin clorid - ***Tím gentian***, 1381
Methylrosaniline chloride - ***Tím gentian***, 1381
Methylsolon - ***Methylprednisolon***, 969
Methyltestosteron, 971
Methyltestosterone - ***Methyltestosteron***, 971
Methylthioninium chlorid - ***Xanh methylen***, 1487
Metid - ***Alpha tocopherol***, 165
Metilone - ***Methylprednisolon***, 969
Metinim 500 - ***Metformin***, 955
Metinim 850 - ***Metformin***, 955
Metiny - ***Cefixim***, 351
Metiny Powder - ***Cefixim***, 351
Metipred - ***Methylprednisolon***, 969
Metizol - ***Thiamazol***, 1361
Metkem 500 - ***Metformin***, 955
Metmen - ***Metformin***, 955
Metmin-500 - ***Metformin***, 955
Metoblock - ***Metoprolol***, 976
Metobra - ***Tobramycin***, 1392
Metoclopramid, 973
Metoclopramide - ***Metoclopramid***, 973
Metof - ***Metoclopramid***, 973
Metohexal 100 - ***Metoprolol***, 976
Metomin-500 - ***Metformin***, 955
Metomol - ***Flunarizin***, 678
Metonid - ***Metronidazol***, 979
Metophage 850 - ***Metformin***, 955
Metoprolol, 976
Metravilon - ***Methylprednisolon***, 969
Metrex - ***Methotrexat***, 962
Metrifonat, 979
Metrifonate - ***Metrifonat***, 979
Metrima - ***Clotrimazol***, 452
Metrima 500 - ***Clotrimazol***, 452
Metrima100 - ***Clotrimazol***, 452
Metrix - ***Glimepirid***, 731
Metrogyl Gel - ***Metronidazol***, 979
Metrogyl-250 - ***Metronidazol***, 979
Metronidazol, 979
Metronidazol 250 - ***Metronidazol***, 979
Metronidazol Stada - ***Metronidazol***, 979
Metronidazole - ***Metronidazol***, 979
Metronidazole-AKOS - ***Metronidazol***, 979
Metronidazole Injection USP - ***Metronidazol***, 979
Metronidazole Intravenous Infusion B.P - ***Metronidazol***, 979
Metronidazole Intravenous Infusion BB-Nirmet - ***Metronidazol***, 979
Metronidazole Rivero 500 - ***Metronidazol***, 979
Metronidazole Stada - ***Metronidazol***, 979
Metronidazole Tablets BP - ***Metronidazol***, 979
MetronidazolSPM - ***Metronidazol***, 979
Metrozol - ***Metronidazol***, 979
Metyldron - ***Methylprednisolon***, 969
Metylmed-16 - ***Methylprednisolon***, 969
Metylmed-4 - ***Methylprednisolon***, 969
MetylPredni-16 - ***Methylprednisolon***, 969
MetylPredni-8 - ***Methylprednisolon***, 969
Metysol Inj - ***Methylprednisolon***, 969
Metzolife - ***Metronidazol***, 979
Mevolren - ***Diclofenac***, 515
Mevudine - ***Lamivudin***, 876
Mexalon Nasal - ***Oxymetazolin hydroclorid***, 1101
Mexcold 100 - ***Paracetamol***, 1118
Mexcold 150 - ***Paracetamol***, 1118
Mexcold 200 - ***Paracetamol***, 1118
Mexcold 325 - ***Paracetamol***, 1118
Mexcold 500 - ***Paracetamol***, 1118
Mexcold 80 - ***Paracetamol***, 1118
Mexicam - ***Meloxicam***, 940
Mexid 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Mexif - ***Meloxicam***, 940
Mexiletin hydroclorid, 983
Mexiletine hydrochloride - ***Mexiletin hydroclorid***, 983
MexopemGP - ***Meropenem***, 950
Mextil 500 - ***Cefuroxim***, 375
Mextil-250 - ***Cefuroxim***, 375

Meyer Omeprazole - ***Omeprazol***, 1080
Meyeralene - ***Alimemazin***, 160
Meyeralgan - ***Paracetamol***, 1118
Meyerator 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*****,** 285
Meyerator 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
Meyerazol - ***Omeprazol***, 1080
Meyerbroxol - ***Ambroxol***, 175
Meyerceti - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Meyercipro - ***Ciprofloxacin***, 394
Meyerclari - ***Clarithromycin***, 404
Meyerclari 500 - ***Clarithromycin***, 404
Meyerdecontyl - ***Mephenesin***, 944
Meyerdex - ***Dexamethason***, 500
Meyerdipin 5 - ***Amlodipin***, 187
Meyerdogtil - ***Sulpirid***, 1314
Meyerflam - ***Diclofenac***, 515
Meyergoric - ***Loperamid***, 918
Meyerhexin - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Meyerifa - ***Rifampicin***, 1245
Meyerlapril 5 - ***Enalapril***, 582
Meyerlapril 10 - ***Enalapril***, 582
Meyernife SR - ***Nifedipin***, 1056
Meyerpanzol - ***Pantoprazol***, 1115
Meyerpulgit - ***Atapulgit***, 218
Meyersucral - ***Sucralfat***, 1310
Meyertadin - ***Loratadin***, 923
Meyertidin - ***Cimetidin***, 389
Meyervastin 10 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Meyervastin 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
Meyerverin - ***Glimepirid***, 731
Mezathion - ***Spironolacton***, 1301
Mezicef - ***Cefotaxim***, 357
Mezidtan - ***Methylprednisolon***, 969
MGP Axinex-1000 - ***Ceftriaxon***, 371
MGP Moxinase-625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Miacalcic - ***Calcitonin***, 301
Mianifax - ***Nimodipin***, 1060
Miaryl - ***Glimepirid***, 731
Miazidin - ***Trimetazidin***, 1412
Mibecerex - ***Celecoxib***, 379
Mibelexin - ***Cefalexin***, 334
Mibeproxil - ***Tenofovir***, 1335
Mibeviru - ***Aciclovir***, 114
Micardis - ***Telmisartan***, 1328
Micipro - ***Ciprofloxacin***, 394
Micomedil - ***Miconazol***, 984
Miconazol, 984
Miconazole - ***Miconazol***, 984
Micotrin - ***Tioconazol***, 1386
Micrex-250 - ***Cefuroxim***, 375
Micrex-500 - ***Cefuroxim***, 375
Micro Celecoxib-100 - ***Celecoxib***, 379
Micro Celecoxib-200 - ***Celecoxib***, 379
Microcetam - ***Piracetam***, 1159
Microleptin - ***Gabapentin***, 705
Micropime - ***Cefepim***, 348
Microstun - ***Metronidazol***, 979
Midaclo 125 - ***Cefaclor***, 329
Midaclo 250 - ***Cefaclor***, 329
Midaclo 500 - ***Cefaclor***, 329
Midactam - ***Ampicilin và sulbactam***, 201
Midafaclo - ***Cefazolin***, 343
Midafra - ***Cefradin***, 366
Midafra 500 - ***Cefradin***, 366
Midagentin 250/31,25 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Midagentin 250/62,5 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Midagentin 500/125 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Midakacin 250 - ***Amikacin***, 176
Midakacin 500 - ***Amikacin***, 176
Midamox 250 - ***Amoxicilin***, 188
Midamox 500 - ***Amoxicilin***, 188
Midampi - ***Ampicilin***, 199
Midancef - ***Cefuroxim***, 375
Midancef 125 - ***Cefuroxim***, 375
Midancef 250 - ***Cefuroxim***, 375
Midancef 500 - ***Cefuroxim***, 375
Midanium - ***Midazolam***, 986
Midantin 250/62,5 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Midantin 300/75 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Midantin 500/62,5 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Midantin 500/125 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Midantin 600/150 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Midataxim - ***Cefotaxim***, 357
Midazolam, 986
Midazolam-hameln - ***Midazolam***, 986
Midazolam Rotexmedica - ***Midazolam***, 986
Midazolam-Teva - ***Midazolam***, 986
Midcon - ***Lincomycin hydroclorid***, 905

Midefix 10 - ***Cefixim***, 351
Midefix 100 - ***Cefixim***, 351
Midefix 200 - ***Cefixim***, 351
Midefix 50 - ***Cefixim***, 351
Midiltec - ***Loratadin***, 923
Midoxime - ***Cefepim***, 348
Midoxime 100 - ***Cefixim***, 351
Midoxime 200 - ***Cefixim***, 351
Midoxime 50 - ***Cefixim***, 351
Mifanicol - ***Cloramphenicol***, 431
Miganil 5 - ***Flunarizin***, 678
Migariz-5 - ***Flunarizin***, 678
Migazine-5 - ***Flunarizin***, 678
Migocap 10 - ***Flunarizin***, 678
Migranol - ***Sumatriptan***, 1316
Mikacin - ***Amikacin***, 176
Mikalogis - ***Amikacin***, 176
Miko-Penotran - ***Miconazol***, 984
Milanem Inj - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Milanmac - ***Lansoprazol***, 879
Milcerof Inj. - ***Ceftriaxon***, 371
Mildocap - ***Captopril***, 314
Mildotab - ***Amlodipin***, 187
Mildotab-10 - ***Amlodipin***, 187
Mildotac - ***Ketorolac***, 867
Mileat Tab. - ***Triamcinolon***, 1407
Milflox - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Milrinon, 988
Milrinone - ***Milrinon***, 988
Milurit - ***Alopurinol***, 162
Mimvas-10 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Mimvas-20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Mincom - ***Levofloxacin***, 890
Minicef 100 - ***Cefixim***, 351
Minicef 200 - ***Cefixim***, 351
Mininif - ***Nifedipin***, 1056
Minipir - ***Piracetam***, 1159
Minocyclin, 990
Minocycline - ***Minocyclin***, 990
Minolox-100 - ***Minocyclin***, 990
Minolox-50 - ***Minocyclin***, 990
Minovir - ***Tenofovir***, 1335
Mioxen 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Mipanti - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Mipartor - ***Fenofibrat***, 652
Miracef 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Miracef 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Miracef 50 OS - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Miracin - ***Levofloxacin***, 890
Miraclav 1000 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Miraclav 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Miradone - ***Amiodaron***, 180
Mirafo prefilled - ***Erythropoietin***, 611
Mirafo prefilled inj - ***Erythropoietin***, 611
Mirapime - ***Cefepim***, 348
Mirastad 15 - ***Mirtazapin***, 993
Mirastad 30 - ***Mirtazapin***, 993
Miratan 25 - ***Losartan***, 927
Miratan 50 - ***Losartan***, 927
Miratel 40 - ***Telmisartan***, 1328
Miratel 80 - ***Telmisartan***, 1328
Miratex susp - ***Sucralfat***, 1310
Mirazep-15 - ***Mirtazapin***, 993
Mirazep-30 - ***Mirtazapin***, 993
Mirazole - ***Lansoprazol***, 879
Mirgy - ***Gabapentin***, 705
Mirtaz 15 - ***Mirtazapin***, 993
Mirtaz 30 - ***Mirtazapin***, 993
Mirtazapin, 993
Mirtazapine - ***Mirtazapin***, 993
Mirteva - ***Mirtazapin***, 993
Misadin Tab. - ***Doxazosin***, 566
Misanlugel - ***Nhôm phosphat***, 1048
Misoclear - ***Misoprostol***, 994
Misoplus - ***Methylprednisolon***, 969
Misoprostol, 994
Misoprostol Stada - ***Misoprostol***, 994
Misugal - ***Paracetamol***, 1118
Mitafix 100 - ***Cefixim***, 351
Miten-400 - ***Albendazol***, 150
Mithoease - ***Misoprostol***, 994
Mitomycin, 997
Mitotax - ***Paclitaxel***, 1105
Mitotax 100 - ***Paclitaxel***, 1105
Mitotax 250 - ***Paclitaxel***, 1105
Mitoxantron "Ebewe" - ***Mitoxantron hydroclorid***, 999
Mitoxantron hydroclorid, 999
Mitoxantrone hydrochloride - ***Mitoxantron hydroclorid***, 999
Mitoxgen - ***Mitoxantron hydroclorid***, 999
Mitrazin - ***Mirtazapin***, 993
Mitricort - ***Miconazol***, 984

Mitricort 200 - ***Miconazol***, 984
Mitux - ***Acetylcystein***, 111
Mitux E - ***Acetylcystein***, 111
Mixtard 30 - ***Insulin***, 810
Mixtard 30 FlexPen - ***Insulin***, 810
Mixylin - ***Doxycyclin***, 573
Mizatin cap - ***Nizatidin***, 1063
MMR -II - ***Vắc xin sởi - quai bị - rubella***, 1444
MMR vắc xin - ***Vắc xin sởi - quai bị - rubella***, 1444
MMR vaccine - ***Vắc xin sởi - quai bị - rubella***, 1444
Mobic - ***Meloxicam***, 940
Mobilat S - ***Indomethacin***, 808
Mobimed - ***Meloxicam***, 940
Mobimed 7,5 - ***Meloxicam***, 940
Mobimed 15 - ***Meloxicam***, 940
Mobitena - ***Meloxicam***, 940
Mocecil - ***Amoxicilin***, 188
Modalim - ***Ciprofibrat***, 392
Modlip-10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Modlip-20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Mofen-400 - ***Ibuprofen***, 786
Mofirum - ***Domperidon***, 559
Moflox - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Moktin - ***Ranitidin***, 1232
Molgramostim, 1002
Molid 300 - ***Gemfibrozil***, 718
Molocam - ***Meloxicam***, 940
Momate - ***Mometason furoat***, 1003
Mome-Air - ***Mometason furoat***, 1003
Momesone - ***Mometason furoat***, 1003
Mometason furoat, 1003
Mometasone furoate - ***Mometason furoat***, 1003
Momvina - ***Dimenhydrinat***, 536
Mon Parin - ***Heparin***, 767
Monalis - ***Cefepim***, 348
Monan-MJ - ***Meropenem***, 950
Monbig - ***Meloxicam***, 940
Monizol - ***Metronidazol***, 979
Monocan 150 - ***Fluconazol***, 666
Monocef - O100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Monocef - O200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Monoclarium - ***Clarithromycin***, 404
Monovas - ***Amlodipin***, 187
Moov 7.5 - ***Meloxicam***, 940
Moov 15 - ***Meloxicam***, 940
Mopalic - ***Meloxicam***, 940
Moprazol - ***Omeprazol***, 1080
Moquin - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Moquin tab - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Moratam - ***Piracetam***, 1159
Morcvax - ***Vắc xin tả***, 1443
Morecare Tablet - ***Metformin***, 955
Morecef 100 - ***Cefixim***, 351
Morecef 200 - ***Cefixim***, 351
Morganin - ***Arginin***, 205
Morif - ***Meloxicam***, 940
Morphin - ***Morphin sulfat***, 1005
Morphin sulfat, 1005
Morphine sulfate - ***Morphin sulfat***, 1005
Motalv - ***Alverin citrat***, 172
Motamse - ***Amlodipin***, 187
Motaneal - ***Mometason furoat***, 1003
Motidram - ***Cinarizin***, 391
Motiridon - ***Domperidon***, 559
Motisin inj. - ***Chymotrypsin***, 382
Mouthpaste - ***Triamcinolon***, 1407
Movapycin - ***Spiramycin***, 1299
Movepain - ***Ketorolac***, 867
Moxacin - ***Amoxicilin***, 188
Moxflo - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Moxibac - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Moxibact-400 - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Moxi-Bio - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Moxicle - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Moxicle Duo - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Moxifloxacin hydrochloride - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Moxifloxacin hydroclorid, 1011
Moxilen - ***Amoxicilin***, 188
Moxipex 400 - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Moz-Bite - ***Crotamiton***, 469
MPClor - ***Cefaclor***, 329
Mucapten - ***Paracetamol***, 1118
Mucobrima Granule - ***Acetylcystein***, 111
Mucocet - ***Acetylcystein***, 111
Mucokapp - ***Acetylcystein***, 111
Mucorid Granules - ***Acetylcystein***, 111
Mucoserine - ***Acetylcystein***, 111
Mucosolvan - ***Ambroxol***, 175
Mudis - ***Terbinafin hydroclorid***, 1340
Mufmix - ***Esomeprazol***, 619
Mulasmin-500 - ***Azithromycin***, 227

Multisef - ***Cefuroxim***, 375
Multuc 200 - ***Acetylcystein***, 111
Mumtaz - ***Meloxicam***, 940
Muối dinatri của acid etidromic - ***Etidronat dinatri***, 639
Mupirocin, 1013
Muscetam - ***Piracetam***, 1159
Musidin - ***Tizanidin hydroclorid***, 1390
Musily - ***Natri clorid***, 1030
Mussan - ***Ambroxol***, 175
Mustret 500 - ***Mephenesin***, 944
Mutastyl - ***Acetylcystein***, 111
Muxco - ***Acetylcystein***, 111
Muxenon - ***Acetylcystein***, 111
Muxol - ***Ambroxol***, 175
Muxystine - ***Acetylcystein***, 111
MVVAC - ***Vắc xin sởi***, 1438
M-Xime - ***Cefixim***, 351
Mybio - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Mybrucin - ***Azithromycin***, 227
Mycomucc - ***Acetylcystein***, 111
Mycorozal - ***Ketoconazol***, 861
Mycosyst - ***Fluconazol***, 666
Mydriacyl - ***Tropicamid***, 1417
Myercough - ***Acetylcystein***, 111
Myeromax 500 - ***Azithromycin***, 227
Mykezol - ***Ketoconazol***, 861
Myllancid 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Mylom drops - ***Simeticon***, 1291
Myocur - ***Mephenesin***, 944
Myocur Forte - ***Mephenesin***, 944
Myolaxyl - ***Mephenesin***, 944
Myoless Tab - ***Eperison hydroclorid***, 592
Myonal - ***Eperison hydroclorid***, 592
Myotab tab. - ***Eperison hydroclorid***, 592
Mypara - ***Paracetamol***, 1118
Mypara 100 - ***Paracetamol***, 1118
Mypara 150 - ***Paracetamol***, 1118
Mypara 325 - ***Paracetamol***, 1118
Mypara 500 - ***Paracetamol***, 1118
Mypara 650 - ***Paracetamol***, 1118
Mypara ER - ***Paracetamol***, 1118
Mysoven Granules - ***Acetylcystein***, 111
Mysoven Granules 200 - ***Acetylcystein***, 111
Mystrep - ***Streptomycin***, 1308
Mytob - ***Tobramycin***, 1392
Myung In Rifampicin cap. - ***Rifampicin***, 1245

N

Naatrapyl - ***Piracetam***, 1159
Nabifar - ***Natri bicarbonat***, 1027
Nabro - ***Ambroxol***, 175
Naceptil - ***Piracetam***, 1159
Nacofar - ***Natri clorid***, 1030
Nacova Dry Syrup - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Nacova DT - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Nacova-625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Nadecin - ***Isosorbid dinitrat***, 846
Nadeper - ***Dexamethason***, 500
Naderan - ***Diclofenac***, 515
Nadixlife - ***Acid nalidixic***, 134
Nadogrel - ***Clopidogrel***, 425
Nadolol, 1014
Nadroparin calci, 1016
Nadroparin calcium - ***Nadroparin calci***, 1016
Nady-Anbe'tiq 850 - ***Metformin***, 955
Nadylanzol - ***Lansoprazol***, 879
Nadymax 500 - ***Azithromycin***, 227
NadyOflox - ***Ofloxacin***, 1076
Nafacipro - ***Ciprofloxacin***, 394
Nafarelin - xem ***Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin***, 1372
Nafisil - ***Terbinafin hydroclorid***, 1340
Nafixone - ***Naloxon***, 1018
Naformin - ***Metformin***, 955
Nagozole - ***Fluconazol***, 666
Nairet - ***Terbutalin sulfat***, 1341
Najuson Tabs. - ***Loratadin***, 923
Nakai - ***Clindamycin***, 407
Nakinase Inj - ***Urokinase***, 1419
Nakonol - ***Tinidazol***, 1383
Nalapran - ***Enalapril***, 582
Nalibigra 500 - ***Acid nalidixic***, 134
Nalicid - ***Acid nalidixic***, 134
Nalidixic - ***Acid nalidixic***, 134
Nalidixic acid - ***Acid nalidixic***, 134
Nalidixic Acid Tablet IP - ***Acid nalidixic***, 134
Naligram - ***Acid nalidixic***, 134
Nalocif - ***Cefepim***, 348
Nalordia - ***Metformin***, 955
Naloxon, 1018
Naloxone - ***Naloxon***, 1018
Naloxone-hameln - ***Naloxon***, 1018
Naltre-50 - ***Naltrexon***, 1020
Naltrexon, 1020

Naltrexone - ***Naltrexon***, 1020
Naluzole - ***Fluconazol***, 666
Naofaramin - ***Diphenhydramin***, 542
Napain - ***Acid nalidixic***, 134
Napecolin - ***Clindamycin***, 407
Naphadocin - ***Doxycyclin***, 573
Naphalevo - ***Levonorgestrel***, 898
Naphanor - ***Levonorgestrel***, 898
Napharangan - ***Paracetamol***, 1118
Napharthyrox - ***Levothyroxin***, 900
Naphazolin, 1023
Naphazolin MKP - ***Naphazolin***, 1023
Naphazoline - ***Naphazolin***, 1023
Napincure-10 - ***Nifedipin***, 1056
Napincure-20 - ***Nifedipin***, 1056
Napocef - ***Ofloxacin***, 1076
Naporexil-275 - ***Naproxen***, 1024
Naprofar - ***Naproxen***, 1024
Naproxen, 1024
Naptogast 20 - ***Pantoprazol***, 1115
Naptogast 40 - ***Pantoprazol***, 1115
Narcutin - ***Gabapentin***, 705
Narigi-250 - ***Naproxen***, 1024
Narigi-500 - ***Naproxen***, 1024
Narita - ***Budesonid***, 274
Nariz 5 - ***Flunarizin***, 678
Narofil - ***Meropenem***, 950
Naroxol - ***Ambroxol***, 175
Nasiflu-GW - ***Clopidogrel***, 425
Naslim - ***Calcitonin***, 301
Nasonex - ***Mometason furoat***, 1003
Natacare - ***Natamycin***, 1026
Natacina - ***Natamycin***, 1026
Natafree - ***Piracetam***, 1159
Natamocin - ***Natamycin***, 1026
Natamycin, 1026
Natasan - ***Natamycin***, 1026
Nat-D - ***Vitamin D và các thuốc tương tự***, 1475
Natopherol - ***Alpha tocopherol***, 165
Natri bicarbonat, 1027
Natri clorid F.T - ***Natri clorid***, 1030
Natri clorid, 1030
Natri nitrit, 1031
Natri nitroprusiat, 1031
Natri picosulfat, 1033
Natri thiosulfat, 1034
Natural Vitamin E400 TR-G - ***Alpha tocopherol***, 165
Naturimine 50 - ***Dimenhydrinat***, 536
Nautamine - ***Diphenhydramin***, 542
Navacarzol - ***Carbimazol***, 323
Navadiab - ***Gliclazid***, 729
Navamin 500 - ***Metformin***, 955
Navamin 1000 - ***Metformin***, 955
Navedro Eye Drops - ***Levofloxacin***, 890
Navelbine - ***Vinorelbin tartrat***, 1472
Nawazit - ***Azithromycin***, 227
Nawotax - ***Cefotaxim***, 357
Nawtenim - ***Diphenhydramin***, 542
Naxenfen - ***Naproxen***, 1024
Nazoster - ***Mometason furoat***, 1003
Nccep - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
NDC - Aciclovir 200 - ***Aciclovir***, 114
NDC - Allopurinol 300 - ***Alopurinol***, 162
NDC-Alverin - ***Alverin citrat***, 172
NDC-Amlodipin 5 - ***Amlodipin***, 187
NDC-Atenolol 50 - ***Atenolol***, 219
NDC-Atorvastatin 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
NDC-Atorvastatin 40 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
NDC - Clarithromycin - ***Clarithromycin***, 404
NDC - Clindamycin 150 - ***Clindamycin***, 407
NDC-Ciprofloxacin - ***Ciprofloxacin***, 394
NDC-Diclofenac 50 - ***Diclofenac***, 515
NDC-Enalapril 5 - ***Enalapril***, 582
NDC-Enalapril 10 - ***Enalapril***, 582
NDC-Erythromycin 250 - ***Erythromycin***, 607
NDC-Gliclazid 80 - ***Gliclazid***, 729
NDC-Loperamid - ***Loperamid***, 918
NDC-Meloxicam 15 - ***Meloxicam***, 940
NDC-Metformin 500 - ***Metformin***, 955
NDC-Metronidazol 250 - ***Metronidazol***, 979
NDC-Piroxicam 20 - ***Piroxicam***, 1160
NDC-Propranolol - ***Propranolol***, 1203
NDC-Tinidazol - ***Tinidazol***, 1383
Neazi - ***Azithromycin***, 227
Nebido - ***Testosteron***, 1344
Nebra - ***Tobramycin***, 1392
Necaral-2 - ***Glimepirid***, 731
Necpime - ***Cefepim***, 348
Nectram - ***Ceftriaxon***, 371
Nedomir-25 - ***Sertralin***, 1283
Nedomir-50 - ***Sertralin***, 1283
Nedomir-100 - ***Sertralin***, 1283
Nefazan - ***Clopidogrel***, 425

Nefian - ***Lansoprazol***, 879
Nefiaso - ***Ceftriaxon***, 371
Nefiprazol - ***Rabeprazol***, 1228
Nefitaz - ***Ceftazidim***, 368
Nefithio - ***Ethionamid***, 636
Nefizoline - ***Cefazolin***, 343
Nefsan 10 - ***Nifedipin***, 1056
Nefsan 5 - ***Nifedipin***, 1056
Negacef - ***Cefuroxim***, 375
Negacef 250 - ***Cefuroxim***, 375
Negacef 500 - ***Cefuroxim***, 375
Negaflox - ***Norfloxacin***, 1069
Negatidazol - ***Tinidazol***, 1383
Negradixid - ***Acid nalidixic***, 134
Negrative - ***Acid nalidixic***, 134
Neklitro-500 - ***Clarithromycin***, 404
Nelabocin - ***Cefuroxim***, 375
Nelfinavir mesilat, 1035
Nelfinavir mesilate - ***Nelfinavir mesilat***, 1035
Nelidevi - ***Methylprednisolon***, 969
Nelticine Inj - ***Netilmicin***, 1042
Neltistil Inj. - ***Netilmicin***, 1042
Nenvofam - ***Famotidin***, 648
Neo-Allerfar - ***Diphenhydramin***, 542
Neocam - ***Meloxicam***, 940
Neocexone - ***Ceftriaxon***, 371
Neocin - ***Neomycin***, 1038
Neoforazone - ***Cefoperazon natri***, 354
Neofoxime - ***Cefotaxim***, 357
Neomycin, 1038
Neomycin - Euvipharm - ***Neomycin***, 1038
Neo-Pyrazon - ***Diclofenac***, 515
Neopyrin AM/AM - ***Paracetamol***, 1118
Neopyrin GR/GR - ***Paracetamol***, 1118
Neopyrin PK/PK - ***Paracetamol***, 1118
Neopyrin WH/AM - ***Paracetamol***, 1118
Neopyrin WH/GR - ***Paracetamol***, 1118
Neordac 100 - ***Celecoxib***, 379
Neordac 200 - ***Celecoxib***, 379
Neoroxime - ***Cefuroxim***, 375
Neostigmin, 1039
Neostigmine - ***Neostigmin***, 1039
Neostigmine-hameln - ***Neostigmin***, 1039
Neostoguard - ***Sulpirid***, 1314
Neotabine Inj - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Neotabine Inj - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Neotazin - ***Trimetazidin***, 1412
Neotazin MR - ***Trimetazidin***, 1412
Neounixan Inj. - ***Ceftazidim***, 368
Neovastin - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Neozith 250 - ***Azithromycin***, 227
Nepar- 10 - ***Alendronat natri***, 157
Nepatic - ***Gabapentin***, 705
Nepotel-100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Nepotel-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Neprox-100 - ***Cefixim***, 351
Neprox-200 - ***Cefixim***, 351
Nerbavex - ***Gabapentin***, 705
Nergamdicin - ***Acid nalidixic***, 134
Neriman - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Nertrobiine - ***Piracetam***, 1159
Nervetam - ***Piracetam***, 1159
Nesamid inj. - ***Acid tranexamic***, 139
Nescine-400 - ***Cimetidin***, 389
Nesfulvin-250 - ***Griseofulvin***, 758
Nesfulvin-500 - ***Griseofulvin***, 758
Nesmet - ***Metformin***, 955
Nesmox - ***Amoxicilin***, 188
Nesmox-250 - ***Amoxicilin***, 188
Nesmox-500 - ***Amoxicilin***, 188
Nestoflox - ***Ofloxacin***, 1076
Nestromycin-250 - ***Erythromycin***, 607
Netilmicin, 1042
Netlisan - ***Netilmicin***, 1042
Netromycin tiêm - ***Netilmicin***, 1042
Neubatel - ***Gabapentin***, 705
Neumomicid - ***Spiramycin***, 1299
Neupencap - ***Gabapentin***, 705
Neupogen - ***Filgrastim***, 659
Neuprolox - ***Ciprofloxacin***, 394
Neurica-100 - ***Pregabalin***, 1176
Neurica-75 - ***Pregabalin***, 1176
NeuroBPlus-B1 - ***Thiamin***, 1363
Neurobrain 300 - ***Gabapentin***, 705
Neurocetam-400 - ***Piracetam***, 1159
Neurocetam-800 - ***Piracetam***, 1159
Neurofit - ***Piracetam***, 1159
Neurofit Forte - ***Piracetam***, 1159
Neurogesic 300 - ***Gabapentin***, 705
Neurogopen - ***Gabapentin***, 705
Neurohadine - ***Gabapentin***, 705
Neuronstad - ***Gabapentin***, 705
Neurontin - ***Gabapentin***, 705
Neuropentin - ***Gabapentin***, 705

Neuropyl - ***Piracetam***, 1159
Neuropyl 400 - ***Piracetam***, 1159
Neuropyl 800 - ***Piracetam***, 1159
Neu-Stam - ***Piracetam***, 1159
Neu-Stam 800 - ***Piracetam***, 1159
Neutasol - ***Clobetasol propionat***, 411
Neutracet - ***Piracetam***, 1159
Neutrofil 30 - ***Filgrastim***, 659
Neutrofil 48 - ***Filgrastim***, 659
Neutromax - ***Filgrastim***, 659
Nevakson - ***Ceftriaxon***, 371
Nevicure - ***Nevirapin***, 1045
Nevirapin, 1045
Nevirapine - ***Nevirapin***, 1045
Nevirapine 200-SPM - ***Nevirapin***, 1045
Nevirapine Stada - ***Nevirapin***, 1045
Nevula 200 - ***Nevirapin***, 1045
New F - ***Fluocinolon acetonid,*** 679
New Oral - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Newaltidin - ***Loratadin***, 923
Newbivo - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Newcamex - ***Cefadroxil***, 332
Newcefix - ***Cefixim***, 351
Newcepim - ***Cefepim***, 348
Newcepime - ***Cefepim***, 348
Newcerixone Inj. - ***Ceftriaxon***, 371
Newcetoxime Inj - ***Cefotaxim***, 357
Newcimax - ***Amoxicilin***, 188
Newclen - ***Flunarizin***, 678
Newclor cap - ***Cefaclor***, 329
New-Diatabs - ***Atapulgit***, 218
Newfazidim Inj. - ***Ceftazidim***, 368
Newfenac - ***Diclofenac***, 515
Newfobizon Inj - ***Cefoperazon natri***, 354
Newfozexim Inj. - ***Cefuroxim***, 375
Newfuxin Inj. - ***Cefotaxim***, 357
Newgala - ***Galantamin***, 708
Newgenacyclovir - ***Aciclovir***, 114
Newgengenetil - ***Netilmicin***, 1042
Newgenlincotacin - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Newgenneolacincap - ***Clarithromycin***, 404
Newgi 5 - ***Benzoyl peroxid***, 246
Newgifar - ***Ketoconazol***, 861
Newgifar - ***Ketoconazol***, 861
Newitock tabs - ***Formoterol fumarat***, 696
Newketocin Inj. - ***Ketorolac***, 867
Newlotin - ***Cefradin***, 366
Newmetforn Inj. - ***Meropenem***, 950
Neworadox caps - ***Cefadroxil***, 332
Newpenem - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Newpudox inj. - ***Pralidoxim***, 1167
Newsetam - ***Piracetam***, 1159
Newsintem Inj - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Newtiam - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Newtiroxim Inj - ***Cefuroxim***, 375
Newtobi Inj. - ***Tobramycin***, 1392
Newtop 200 - ***Cefixim***, 351
Newtop Sachet - ***Cefixim***, 351
Newunita - ***Methylprednisolon***, 969
Newvent - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Newxalotil Tab. - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Newzim - ***Ceftazidim***, 368
Nexium - ***Esomeprazol***, 619
Nextin - ***Netilmicin***, 1042
Nextin 150 - ***Netilmicin***, 1042
Ngộ độc và thuốc giải độc, 90
Nhôm hydroxyd, **1047**
Nhôm phosphat, **1048**
Nhựa podophylum, 1049
NIC Besolvin 4 - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
NIC Besolvin 8 - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
NIC- Dextalcin - ***Betamethason***, 252
Nicardipin, 1051
Nicardipine - ***Nicardipin***, 1051
Nicardipine Aguettant - ***Nicardipin***, 1051
NIC-CLARI - ***Clarithromycin***, 404
Nicee - ***Alpha tocopherol***, 165
Niceftam - ***Ceftazidim***, 368
Nicevir - ***Ribavirin***, 1240
Niclosamid, **1052**
Niclosamide - ***Niclosamid***, 1052
Nicnotaxgin - ***Paracetamol***, 1118
Nicobion 500 - ***Nicotinamid,*** 1054
Nicofort - ***Nicotinamid,*** 1054
Nicomen - ***Nicorandil***, 1053
Nicorandil, 1053
Nicotinamid, 1054
Nicotinamide - ***Nicotinamid***, 1054
Nicpostinew - ***Levonorgestrel***, 898
Nicspa - ***Alverin citrat***, 172
NIC-SPA - ***Alverin citrat***, 172
Nicsun - ***Tetracyclin***, 1349
Nic-Zoral - ***Ketoconazol***, 861
Nidal Day - ***Ketoprofen***, 865

Nidal Fort - ***Ketoprofen***, 865
Nidason - ***Clotrimazol***, 452
Nidason Gyco - ***Clotrimazol***, 452
Nidem - ***Gliclazid***, 729
Nidopin - ***Nimodipin***, 1060
Nife-Boston 10 - ***Nifedipin***, 1056
Nifedi-Denk 10 Retard - ***Nifedipin***, 1056
Nifedin - ***Nifedipin***, 1056
Nifedipin, 1056
Nifedipin 20 Retard - ***Nifedipin***, 1056
Nifedipin Hasan 20 retard - ***Nifedipin***, 1056
Nifedipin Stada - ***Nifedipin***, 1056
Nifedipin T20 Stada retard - ***Nifedipin***, 1056
Nifedipin T20 Stada retard - ***Nifedipin***, 1056
Nifedipine - ***Nifedipin***, 1056
NifeHexal 30 LA - ***Nifedipin***, 1056
Nifehexal retard - ***Nifedipin***, 1056
Nifeital - ***Nifedipin***, 1056
Nifephabaco - ***Nifedipin***, 1056
Niflox 250 - ***Levofloxacin***, 890
Niflox 500 - ***Levofloxacin***, 890
Niftclar DT-100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Nikoran IV 2 - ***Nicorandil***, 1053
Nikoran-10 - ***Nicorandil***, 1053
Nilgar 15 - ***Pioglitazon***, 1151
Nilgar 30 - ***Pioglitazon***, 1151
Nilibac 250 - ***Cefuroxim***, 375
Nilibac 500 - ***Cefuroxim***, 375
Nilkey - ***Fluoxetin***, 684
Nilofact - ***Piracetam***, 1159
Nilsu - ***Flunarizin***, 678
Nimemax 100 - ***Cefixim***, 351
Nimemax 200 - ***Cefixim***, 351
Nimesulid, 1058
Nimesulide - ***Nimesulid***, 1058
Nimodi - ***Nimodipin***, 1060
Nimodipin, 1060
Nimodipine - ***Nimodipin***, 1060
Nimotop - ***Nimodipin***, 1060
Nimotop I.V - ***Nimodipin***, 1060
Nimovac-V - ***Nimodipin***, 1060
Ninzats - ***Cefuroxim***, 375
Ninzats 250 - ***Cefuroxim***, 375
Ninzats 500 - ***Cefuroxim***, 375
Niozacef - ***Cefazolin***, 343
Nisxil-500 - ***Cefadroxil***, 332
Nitrofurantoin, 1061
Nitroglycerin - ***Glyceryl trinitrat***, 751
Nivirxone - ***Acid nalidixic***, 134
Nixki-20 - ***Omeprazol***, 1080
Nizatidin, 1063
Nizatidine - ***Nizatidin***, 1063
Nizoral - ***Ketoconazol***, 861
Nizoral cream - ***Ketoconazol***, 861
Nizoral shampoo - ***Ketoconazol***, 861
Noatanmine - ***Diphenhydramin***, 542
Nobesit 850 - ***Metformin***, 955
Noblud - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Noblud 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Nocalzem - ***Diltiazem***, 533
Noclog - ***Clopidogrel***, 425
Noclot 75 - ***Clopidogrel***, 425
Nodict - ***Naltrexon***, 1020
Nodizine - ***Arginin***, 205
Nofabri - ***Paracetamol***, 1118
Nofung - ***Fluconazol***, 666
Noklot - ***Clopidogrel***, 425
No-Lapin - ***Loratadin***, 923
Nolibic - ***Meloxicam***, 940
Nolipit-10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Nolvadex - ***Tamoxifen***, 1325
Nolvadex-D - ***Tamoxifen***, 1325
Nomigrain - ***Flunarizin***, 678
Nontamin-Extra - ***Diphenhydramin***, 542
Nontamin-Fort - ***Diphenhydramin***, 542
Noopi Piracetam - ***Piracetam***, 1159
Nooptropyl - ***Piracetam***, 1159
Nootripam 400 - ***Piracetam***, 1159
Nootripam 800 - ***Piracetam***, 1159
Nootropil - ***Piracetam***, 1159
Nootropyl - ***Piracetam***, 1159
Nopera - ***Cefoperazon natri***, 354
Nopetigo - ***Acid fusidic***, 129
Noradrenalin, 1065
Noradrenaline - ***Noradrenalin***, 1065
Noradrenaline Base Aguettant - ***Noradrenalin***, 1065
Noramoxical - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Noramtec - ***Norfloxacin***, 1069
Noraquick 300 - ***Gabapentin***, 705
Norbiotic - ***Norfloxacin***, 1069
Norcuron - ***Vancomycin***, 1455
Norepinephrin - ***Noradrenalin***, 1065
Norepinephrine - ***Noradrenalin***, 1065

Norethindron và Norethindron acetat - ***Norethisteron và norethisteron acetat***, 1068

Norethisteron và norethisteron acetat, 1068

Norethisterone and norethisterone acetate - ***Norethisteron và norethisteron acetat***, 1068

Norfloxacin, 1069

Norfloxacin Tablets BP - ***Norfloxacin***, 1069

Norfloxacin Tablets USP - ***Norfloxacin***, 1069

Norgiecin - ***Norfloxacin***, 1069

Norlife - ***Norfloxacin***, 1069

Norlinco Caps - ***Lincomycin hydroclorid***, 905

Normacetam - ***Piracetam***, 1159

Normacetam 800 - ***Piracetam***, 1159

Normelip 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285

Normodipine - ***Amlodipin***, 187

Normostat - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285

Normostat - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285

Noruxime 250 - ***Cefuroxim***, 375

Noruxime 500 - ***Cefuroxim***, 375

Norvir - ***Ritonavir***, 1251

Nostravin - ***Xylometazolin***, 1488

Notalium-UP - ***Domperidon***, 559

Notexon tab - ***Naltrexon***, 1020

Notrixum - ***Atracurium besylat***, 221

Novadril - ***Cefadroxil***, 332

Novadril-250 dry syrup - ***Cefadroxil***, 332

Novahist - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657

Novalud - ***Tizanidin hydroclorid***, 1390

Novamet - ***Metronidazol***, 979

Novapime - ***Cefepim***, 348

Novapril 25 - ***Captopril***, 314

Novazef - ***Cefazolin***, 343

Novazine - ***Paracetamol***, 1118

Noverry - ***Levonorgestrel***, 898

Novibutil - ***Terbutalin sulfat***, 1341

Novicefta 1000 - ***Ceftazidim***, 368

Novilix 1500 - ***Cefuroxim***, 375

Novitraxon - ***Ceftriaxon***, 371

Novocain - ***Procain hydroclorid***, 1183

Novocress - ***Levofloxacin***, 890

Novofen - ***Tamoxifen***, 1325

NovoMix 30 Flexpen - ***Insulin***, 810

Novotec-10 - ***Alendronat natri***, 157

Novotec-70 - ***Alendronat natri***, 157

Novoxim-500 - ***Amoxicilin***, 188

Noxibel 30 - ***Mirtazapin***, 993

Nudipyl - ***Piracetam***, 1159

Nudipyl 400 - ***Piracetam***, 1159

Nudipyl 800 - ***Piracetam***, 1159

Nufotin - ***Fluoxetin***, 684

Nugrel - ***Clopidogrel***, 425

Numed - ***Sulpirid***, 1314

Nupentin - ***Gabapentin***, 705

Nuradre 300 - ***Gabapentin***, 705

Nuradre 400 - ***Gabapentin***, 705

Nuril-5 - ***Enalapril***, 582

Nuril-10 - ***Enalapril***, 582

Nurodif - ***Cimetidin***, 389

Nurofen - ***Ibuprofen***, 786

Nurofen for children - ***Ibuprofen***, 786

Nusar-50 - ***Losartan***, 927

Nyolol - ***Timolol (thuốc nhỏ mắt)***, 1382

Nysa - ***Piroxicam***, 1160

Nyst Thuốc rơ miệng - ***Nystatin***, 1071

Nystafar - ***Nystatin***, 1071

Nystatab - ***Nystatin***, 1071

Nystatin, 1071

Nystatin - BKP - ***Nystatin***, 1071

Nystatin 100 - ***Nystatin***, 1071

O

Obenasin Tab. - ***Ofloxacin***, 1076

Occumol - ***Timolol (thuốc nhỏ mắt)***, 1382

Ocefacef 250 - ***Cefadroxil***, 332

Ocefacef 500 - ***Cefadroxil***, 332

Ocefib 300 - ***Fenofibrat***, 652

Ocfo - ***Ofloxacin***, 1076

Ocid - ***Omeprazol***, 1080

Ocid I.V - ***Omeprazol***, 1080

Ocina Powder - ***Oxacilin natri***, 1090

Ocineye - ***Ofloxacin***, 1076

Octacin - ***Ofloxacin***, 1076

Octavic - ***Ofloxacin***, 1076

Octremon - ***Octreotid acetat***, 1072

Octreotid acetat, 1072

Octreotide acetate - ***Octreotid acetat***, 1072

Octresendos - ***Octreotid acetat***, 1072

Octride 100 - ***Octreotid acetat***, 1072

Oculotect Fluid - ***Povidon iod***, 1166

Ocutop - ***Tobramycin***, 1392

Odaft-150 - ***Fluconazol***, 666

Odazipin - ***Cefixim***, 351

Odazipin-DT - ***Cefixim***, 351

Oestrogel - ***Estradiol***, 622
Of-200 - ***Ofloxacin***, 1076
Ofbeat-200 - ***Ofloxacin***, 1076
Ofbexim 100 - ***Cefixim***, 351
Ofbexim 200 - ***Cefixim***, 351
Ofbexim 400 - ***Cefixim***, 351
Ofcin - ***Ofloxacin***, 1076
Oferdin-50 - ***Ranitidin***, 1232
Ofialin - ***Ofloxacin***, 1076
Ofiss - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Ofiss 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Ofiss 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
OF-IV - ***Ofloxacin***, 1076
Oflacin - ***Ofloxacin***, 1076
Oflazex - ***Ofloxacin***, 1076
Ofleye - ***Ofloxacin***, 1076
Ofleye Drop - ***Ofloxacin***, 1076
Oflicine - ***Ofloxacin***, 1076
Oflid - ***Ofloxacin***, 1076
Oflid 200 - ***Ofloxacin***, 1076
Oflife - ***Ofloxacin***, 1076
OflloDHG - ***Ofloxacin***, 1076
Oflo Boston - ***Ofloxacin***, 1076
Oflomax - ***Ofloxacin***, 1076
Oflosun - ***Ofloxacin***, 1076
Oflotab - ***Ofloxacin***, 1076
Oflovid - ***Ofloxacin***, 1076
Ofloxacin, **1076**
Ofloxacin DNA - ***Ofloxacin***, 1076
Ofloxacin SK - ***Ofloxacin***, 1076
Ofloxacin Stada - ***Ofloxacin***, 1076
Ofloxamarksans - ***Ofloxacin***, 1076
Ofmantine-Domesco - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Ofnel Tab. - ***Gliclazid***, 729
Ofost - ***Oxytocin***, 1104
Ofoxin 200 - ***Ofloxacin***, 1076
Oframax - ***Ceftriaxon***, 371
Oftabra - ***Tobramycin***, 1392
Oftan Timolol - ***Timolol (thuốc nhỏ mắt)***, 1382
Oftofacin 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
Ofus - ***Ofloxacin***, 1076
Ofxaquin - ***Ofloxacin***, 1076
Oganofolin - ***Ethinylestradiol***, 634
Ogecort Suspended Injection YY - ***Triamcinolon***, 1407
Okciximе 100 - ***Cefixim***, 351
Okciximе 200 - ***Cefixim***, 351
Okenxime - ***Cefixim***, 351
Okenxime 100 - ***Cefixim***, 351
Okenxime 200 - ***Cefixim***, 351
Oketo - ***Ketoprofen***, 865
Olafast 5 - ***Olanzapin***, 1077
Olafast 10 - ***Olanzapin***, 1077
Olandin - ***Olanzapin***, 1077
Olangim - ***Olanzapin***, 1077
Olanpin - ***Olanzapin***, 1077
Olanstad 5 - ***Olanzapin***, 1077
Olanstad 10 - ***Olanzapin***, 1077
Olanvipin-10 - ***Olanzapin***, 1077
Olanxol - ***Olanzapin***, 1077
Olanzapin, 1077
Olanzapine - ***Olanzapin***, 1077
Olanzapine OD - ***Olanzapin***, 1077
Olanzapro - ***Olanzapin***, 1077
Olcin - ***Levofloxacin***, 890
Oleanz - ***Olanzapin***, 1077
Oleanzrapitab 10 - ***Olanzapin***, 1077
Oleanzrapitab 5 - ***Olanzapin***, 1077
Olenz-10 - ***Olanzapin***, 1077
Olesom - ***Ambroxol***, 175
Oliza- 5 - ***Olanzapin***, 1077
Oliza- 10 - ***Olanzapin***, 1077
Olmed - ***Olanzapin***, 1077
Oltha 10 - ***Olanzapin***, 1077
Omag - 20 - ***Omeprazol***, 1080
Omapin Forte - ***Omeprazol***, 1080
Omazolta - ***Omeprazol***, 1080
Omecid - ***Omeprazol***, 1080
Omecom - ***Omeprazol***, 1080
Omefar 40 - ***Omeprazol***, 1080
Omegit - ***Omeprazol***, 1080
Omegut - ***Omeprazol***, 1080
Omeli - ***Xylometazolin***, 1488
Omemac-20 - ***Omeprazol***, 1080
Omemarksans - ***Omeprazol***, 1080
OmepDHG - ***Omeprazol***, 1080
Omepraglobe - ***Omeprazol***, 1080
Omeprazol, 1080
Omeprazol 20 - ***Omeprazol***, 1080
Omeprazol G.E.S. - ***Omeprazol***, 1080
Omeprazol Stada - ***Omeprazol***, 1080
Omeprazol tvp - ***Omeprazol***, 1080
Omeprazole - ***Omeprazol***, 1080
Omeprazole - OM 20 - ***Omeprazol***, 1080

Omeprazole Sodium - ***Omeprazol***, 1080
Omeprazole Stada - ***Omeprazol***, 1080
Omeprem 20 - ***Omeprazol***, 1080
Omesel - ***Omeprazol***, 1080
Omesun 40 - ***Omeprazol***, 1080
Omethepharm - ***Omeprazol***, 1080
Ometift - ***Omeprazol***, 1080
Omevingt - ***Omeprazol***, 1080
Omez - ***Omeprazol***, 1080
Omezon - ***Omeprazol***, 1080
Omgenix-20 - ***Omeprazol***, 1080
Omicap - 20 - ***Omeprazol***, 1080
Omicet - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Omlek-20 - ***Omeprazol***, 1080
Omnihexol Inj. 300 - ***Iohexol***, 830
Omnipaque - ***Iohexol***, 830
Ompral - ***Omeprazol***, 1080
Onandis - ***Thiamazol***, 1361
Onbrain Inj. - ***Piracetam***, 1159
Onchofin 250 - ***Terbinafin hydroclorid***, 1340
Oncodocel - ***Docetaxel***, 555
Ondansetron, 1082
Ondansetron Injection USP - ***Ondansetron***, 1082
Ondansetron-hameln - ***Ondansetron***, 1082
Ondavell - ***Ondansetron***, 1082
Ondem - ***Ondansetron***, 1082
Ondenset 4 - ***Ondansetron***, 1082
Ondenset 8 - ***Ondansetron***, 1082
Onegpazin 10 - ***Olanzapin***, 1077
Onfran - ***Ondansetron*** , 1082
Onglyza - ***Saxagliptin***, 1276
Onlizin - ***Xylometazolin***, 1488
Onszel - ***Ofloxacin***, 1076
Ooz-5 - ***Olanzapin***, 1077
Ooz-10 - ***Olanzapin***, 1077
OP. Carytin - ***Loratadin***, 923
Op. Viran - ***Aciclovir***, 114
OP.Chol - ***Paracetamol***, 1118
OP.Razol - ***Omeprazol***, 1080
Opeaka - ***Ketoconazol***, 861
Opeasprin - ***Acid acetylsalicylic***, 117
Opeatrop 250 - ***Azithromycin***, 227
Opeatrop 500 - ***Azithromycin***, 227
Opeazitro - ***Azithromycin***, 227
Opeazitro 250 - ***Azithromycin***, 227
Opeazitro 500 - ***Azithromycin***, 227
Opebroncho 100 - ***Acetylcystein***, 111
Opebroncho 200 - ***Acetylcystein***, 111
Opecartrim - ***Trimetazidin***, 1412
Opecipro 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Opeclari - ***Clarithromycin***, 404
Opeclari 500 - ***Clarithromycin***, 404
Opeclor - ***Cefaclor***, 329
Opeclozid - ***Hydroclorothiazid***, 777
Opecolic - ***Metoclopramid***, 973
Opeconazol - ***Tioconazol***, 1386
Opecosyl 2 - ***Perindopril***, 1131
Opecosyl 4 - ***Perindopril***, 1131
Opecosyl 8 - ***Perindopril***, 1131
Opedolac - ***Ketorolac***, 867
Opedom - ***Domperidon***, 559
Opefloxim 400 - ***Norfloxacin***, 1069
Opelan-5 - ***Olanzapin***, 1077
Opelan-10 - ***Olanzapin***, 1077
Opelevox 500 - ***Levofloxacin***, 890
Opelodil - ***Loratadin***, 923
Opelomin 3 - ***Ivermectin***, 851
Opelomin 6 - ***Ivermectin***, 851
Opelovax - ***Aciclovir***, 114
Opelovax 200 - ***Aciclovir***, 114
Opelovax 400 - ***Aciclovir***, 114
Opemeflox - ***Pefloxacin mesylat***, 1124
Opemicozol - ***Miconazol***, 984
Opemicozol 200 - ***Miconazol***, 984
Opemoxif - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Opepanto - ***Pantoprazol***, 1115
Operidone - ***Domperidon***, 559
Operoxolid 50 - ***Roxithromycin***, 1260
Opesartan - ***Losartan***, 927
Opesimeta 10 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Opesimeta 20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Opesopril 5 - ***Bisoprolol***, 264
Opesopril 2.5 - ***Bisoprolol***, 264
Opesorbit - ***Sorbitol***, 1294
Opespira - ***Spiramycin***, 1299
Opesuma - ***Sucralfat***, 1310
Opetrypsin - ***Chymotrypsin***, 382
Opevalsart 80 - ***Valsartan***, 1453
Opezepam 0,5 - ***Clonazepam***, 421
Opezepam 1,0 - ***Clonazepam***, 421
Opezepam 2,0 - ***Clonazepam***, 421
Opfibrat - ***Fenofibrat***, 652
Ophrazol Cap - ***Cefradin***, 366
Ophstar - ***Natri clorid***, 1030

Opicef 125 - ***Cefadroxil***, 332
Opirasol - ***Omeprazol***, 1080
Opispas - ***Papaverin hydroclorid***, 1117
Opium - opiate - opioid - ***Thuốc phiện - opiat - opioid***, 1371
Opox-100DT - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Opox-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Oprazec - ***Omeprazol***, 1080
Opsama - ***Ceftriaxon***, 371
Opsame - ***Cefoperazon natri***, 354
Opsmecto - ***Diosmectit***, 541
Optamedic - ***Acid boric***, 123
Optamix - ***Natri clorid***, 1030
Optiacid - ***Famotidin***, 648
Optihata - ***Natri clorid***, 1030
Optilip-20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase***, 285
Optiroxim - ***Cefuroxim***, 375
Oracap 20 - ***Omeprazol***, 1080
Oracipon - ***Ciprofloxacin***, 394
Oracortia - ***Triamcinolon***, 1407
Oradef - ***Cefradin***, 366
Orafect - ***Cefixim***, 351
Orafixim 100 - ***Cefixim***, 351
Orafort 200 - ***Ofloxacin***, 1076
Oral rehydration salts - ***Thuốc uống bù nước và điện giải***, 1374
Oraldroxine - ***Cefadroxil***, 332
Oraldroxine 500 - ***Cefadroxil***, 332
Oralfuxim 250 - ***Cefuroxim***, 375
Oralfuxim 500 - ***Cefuroxim***, 375
Oralme - ***Omeprazol***, 1080
Oralzicin 250 - ***Azithromycin***, 227
Oralzicin 500 - ***Azithromycin***, 227
Oramedi - ***Triamcinolon***, 1407
Oramep - ***Glimepirid***, 731
Orandil 5 - ***Nicorandil***, 1053
Oraptic - ***Omeprazol***, 1080
Oratid - ***Cefaclor***, 329
Oratid 375 - ***Cefaclor***, 329
Oratid-125DT - ***Cefaclor***, 329
Oratid-250 DT - ***Cefaclor***, 329
Oratid-500 - ***Cefaclor***, 329
Orbidex - ***Dexamethason***, 500
Orcadex - ***Enalapril***, 582
Orcadex-10 - ***Enalapril***, 582
Orcefta - ***Cefaclor***, 329
Orciprenalin sulfat, 1084
Orciprenaline sulfate - ***Orciprenalin sulfat***, 1084
Orelox - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Orenko - ***Cefixim***, 351
Orenter - ***Losartan***, 927
Oresol - ***Thuốc uống bù nước và điện giải***, 1374
Oresol 245 - ***Thuốc uống bù nước và điện giải***, 1374
Oresol hương cam - ***Thuốc uống bù nước và điện giải***, 1374
Oresol new - ***Thuốc uống bù nước và điện giải***, 1374
Orextra - ***Clopidogrel***, 425
Orfalore - ***Cefaclor***, 329
Orfalore-S - ***Cefaclor***, 329
Orgrinin - ***Arginin***, 205
Orgynax - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Orialis - ***Cefradin***, 366
Oribier - ***Acetylcystein***, 111
Oribron - ***Clozapin***, 455
Ori-decamin - ***Dexamethason***, 500
Oridoxime - ***Pralidoxim***, 1167
Orientfe - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Orientmax - ***Esomeprazol***, 619
Orifix 250 - ***Cefuroxim***, 375
Orifixim - ***Cefixim***, 351
Orifuro - ***Cefuroxim***, 375
Orihepa - ***Tenofovir***, 1335
Orilope - ***Piracetam***, 1159
Orinase - ***Glimepirid***, 731
Oriphex - ***Cefalexin***, 334
Oriphospha - ***Nhôm phosphat***, 1048
Oripicin - ***Colchicin***, 461
Orirocin - ***Cefixim***, 351
Oritadin - ***Ribavirin***, 1240
Oritaren Injection "Oriental" - ***Diclofenac***, 515
Orlat - ***Triamcinolon***, 1407
Ormet- 200 - ***Cefixim***, 351
Ormet-100 - ***Cefixim***, 351
Ormyco - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Ornidazol, 1086
Ornidazole - ***Ornidazol***, 1086
Ornisid - ***Ornidazol***, 1086
Orokin 250 - ***Clarithromycin***, 404
Orokin 500 - ***Clarithromycin***, 404
Orovalat - ***Bacitracin***, 233
Orpase - ***Cefixim***, 351
Orprax - ***Cefadroxil***, 332
Orprole Tab. - ***Captopril***, 314
Orrepaste - ***Triamcinolon***, 1407

ORS - ***Thuốc uống bù nước và điện giải***, 1374
Orthomacs 7.5 - ***Meloxicam***, 940
Ortigan - ***Alendronat natri***, 157
Osacadi 100 - ***Atenolol***, 219
Osacadi 50 - ***Atenolol***, 219
Osafovir - ***Aciclovir***, 114
Osagoute - ***Colchicin***, 461
Osaka-Cefuroxime 125 - ***Cefuroxim***, 375
Osalium - ***Flunarizin***, 678
Osaphine - ***Morphin sulfat***, 1005
Osaphine C10 - ***Morphin sulfat***, 1005
Osaphine C30 - ***Morphin sulfat***, 1005
Osaphine T10 - ***Morphin sulfat***, 1005
Osarinol - ***Alopurinol***, 162
Osarox Dry - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Osarox-100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Osavix 1,2G - ***Amoxicilin***, 188
Osavix dry powder - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Osazit oral - ***Azithromycin***, 227
Oscamicin - ***Vancomycin***, 1455
Oscilin-F - ***Phenoxymethylpenicilin***, 1138
Oselle - ***Omeprazol***, 1080
Oseltamivir, 1088
Osetron - ***Ondansetron***, 1082
Osetron - ***Ondansetron***, 1082
Osiafra - ***Cefepim***, 348
Osla - ***Natri clorid***, 1030
Osla baby - ***Natri clorid***, 1030
Osmadol - ***Tramadol hydroclorid***, 1400
Osmadol C50 - ***Tramadol hydroclorid***, 1400
Ospamox - ***Amoxicilin***, 188
Ospen 1000 - ***Phenoxymethylpenicilin***, 1138
Ospolot 250 - ***Etamsylat***, 630
Ospolot 500 - ***Etamsylat***, 630
Oss - ***Alendronat natri***, 157
Ossomaxe Tab - ***Alendronat natri***, 157
Ossoneo - ***Alendronat natri***, 157
Ostecox - ***Celecoxib***, 379
Ostemax 70 comfort - ***Alendronat natri***, 157
Osteopor 70 - ***Alendronat natri***, 157
Osteotis 5 - ***Alendronat natri***, 157
Osteotis 10 - ***Alendronat natri***, 157
Osteotis 70 - ***Alendronat natri***, 157
Ostomir - ***Alendronat natri***, 157
Oszole - ***Rabeprazol***, 1228
Otamid - ***Cefuroxim***, 375
Otdin - ***Xylometazolin***, 1488
Otiden 10 - ***Epirubicin hydroclorid***, 597
Otiden 50 - ***Epirubicin hydroclorid***, 597
Otilin - ***Xylometazolin***, 1488
Otrivin - ***Xylometazolin***, 1488
Otuna - ***Selen sulfid***, 1282
Ovaba - ***Gabapentin***, 705
Ovadiol - ***Estradiol***, 622
Ovalax - ***Bisacodyl***, 262
Ovenka - ***Ambroxol***, 175
Overval 40 - ***Valsartan***, 1453
Ovestin - ***Estriol***, 626
Ovestin Pessaries - ***Estriol***, 626
Ovibar Tab - ***Ofloxacin***, 1076
Ovitrelle - xem *Chorionic gonadotropin* - ***Gonadotropin***, 756
Ovophene - ***Clomiphen***, 416
Ovuclon - ***Clomiphen***, 416
Oxacilin - ***Oxacilin natri***, 1090
Oxacilin natri, 1090
Oxacillin - ***Oxacilin natri***, 1090
Oxacillin sodium - ***Oxacilin natri***, 1090
Oxafar - ***Ofloxacin***, 1076
Oxafok - ***Ofloxacin***, 1076
Oxalepsy - ***Oxcarbazepin***, 1096
Oxalip - ***Oxaliplatin***, 1092
Oxalipen - ***Oxacilin natri***, 1090
Oxaliplatin - ***Oxaliplatin***, 1092
Oxaliplatin "Ebewe" - ***Oxaliplatin***, 1092
Oxaliplatin Hospira - ***Oxaliplatin***, 1092
Oxaliplatin, 1092
Oxaltie 50 - ***Oxaliplatin***, 1092
Oxaltie 100 - ***Oxaliplatin***, 1092
Oxamark 500 - ***Oxacilin natri***, 1090
Oxamik Inj - ***Octreotid acetat***, 1072
Oxamniquin, **1095**
Oxamniquine - ***Oxamniquin***, 1095
Oxannak - ***Tobramycin***, 1392
Oxaplat - ***Oxaliplatin***, 1092
Oxarich - ***Oxaliplatin***, 1092
Oxatalis - ***Oxacilin natri***, 1090
Oxcarbazepin, 1096
Oxcarbazepine - ***Oxcarbazepin***, 1096
Oxciu - ***Ofloxacin***, 1076
Oxedep - ***Fluoxetin***, 684
Oxeflu Cap - ***Fluoxetin***, 684
Oxicin 150 - ***Roxithromycin***, 1260
Oxifide 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Oxigreen - ***Fluoxetin***, 684

Oxnas - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Oxnas duo - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Oxtapin - ***Oxaliplatin***, 1092
Oxxol - ***Natri clorid***, 1030
Oxy 5 - ***Benzoyl peroxid***, 246
Oxy 10 - ***Benzoyl peroxid***, 246
Oxy cover - ***Benzoyl peroxid***, 246
Oxybenzon, 1098
Oxybenzone - ***Oxybenzon***, 1098
Oxybutynin hydroclorid, 1099
Oxybutynin hydrochloride - ***Oxybutynin hydroclorid***, 1099
Oxylpan - ***Oxytocin***, 1104
Oxymetazolin hydroclorid, 1101
Oxymetazoline hydrochloride - ***Oxymetazolin hydroclorid***, 1101
Oxytetracyclin, 1102
Oxytetracycline - ***Oxytetracyclin***, 1102
Oxytocin, 1104
Oxytocine-Mez - ***Oxytocin***, 1104
Ozadep - ***Clozapin***, 455
Ozaloc - ***Omeprazol***, 1080
Ozapine 10 - ***Olanzapin***, 1077
Ozia Canazol vaginal tab. - ***Clotrimazol***, 452
Oziatidin - ***Loratadin***, 923
Ozip-5 - ***Olanzapin***, 1077
Ozirmox 500 - ***Amoxicilin***, 188
Ozurdex - ***Dexamethason***, 500

P

Pacegan - ***Paracetamol***, 1118
Pacific Ketoprofen - ***Ketoprofen***, 865
Paciflam - ***Midazolam***, 986
Pacimol 150 - ***Paracetamol***, 1118
Paclirich - ***Paclitaxel***, 1105
Paclitaxel, 1105
Paclitaxel "Ebewe" - ***Paclitaxel***, 1105
Paclitaxel Servycal 100 - ***Paclitaxel***, 1105
Paclitaxel Servycal 30 - ***Paclitaxel***, 1105
Paclitaxel Stragen - ***Paclitaxel***, 1105
Paclitaxelum Actavis - ***Paclitaxel***, 1105
Paclitaxin - ***Paclitaxel***, 1105
Pactose tab. - ***Pioglitazon***, 1151
Padexol - ***Paclitaxel***, 1105
Padib Tab. - ***Metformin***, 955
Padiozin - ***Ceftazidim***, 368
Pafusion - ***Paracetamol***, 1118
Pagalin - ***Pregabalin***, 1176
Pagalin 150 - ***Pregabalin***, 1176
Paglined - ***Pioglitazon***, 1151
Painfree - ***Ibuprofen***, 786
Painlac - ***Ketorolac***, 867
Painlac F.C. - ***Ketorolac***, 867
Painles - ***Ketorolac***, 867
Pajion - ***Betamethason***, 252
Palexus - ***Imidapril***, 797
Palivizumab, 1108
Pamatase inj. - ***Methylprednisolon***, 969
Pamidronat, 1109
Pamidronat disodium - ***Pamidronat***, 1109
Pamidronate - ***Pamidronat***, 1109
Pamidronate Acetate - ***Pamidronat***, 1109
Pamidronate disodium - ***Pamidronat***, 1109
Pamidstad 2,5 - ***Indapamid***, 804
Pamlonor - ***Amlodipin***, 187
Pamoldon Extra - ***Paracetamol***, 1118
Pampara - ***Pralidoxim***, 1167
Panactol - ***Paracetamol***, 1118
Panactol 650 - ***Paracetamol***, 1118
Panadol - ***Paracetamol***, 1118
Panadol Children - ***Paracetamol***, 1118
Panaflex - ***Diclofenac***, 515
Panaflex Gel - ***Diclofenac***, 515
Panalcox-100 - ***Celecoxib***, 379
Panalcox-200 - ***Celecoxib***, 379
Panalganeffer - ***Paracetamol***, 1118
Panalganeffer 500 - ***Paracetamol***, 1118
Panataxel - ***Paclitaxel***, 1105
Panatel-125 - ***Pyrantel***, 1213
Panbicort - ***Triamcinolon***, 1407
Pancidol - ***Paracetamol***, 1118
Pancrelipase, 1112
Pancuronium, 1113
Pandatox - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Pandatox 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Pandonam - ***Pantoprazol***, 1115
Panewic - ***Loperamid***, 918
Panfor SR-1000 - ***Metformin***, 955
Panfor SR-500 - ***Metformin***, 955
Panlase 10 - ***Nifedipin***, 1056
PanOxyl - ***Benzoyl peroxid***, 246
Panrin - ***Famotidin***, 648
Pantagi - ***Pantoprazol***, 1115
Pantonew - ***Pantoprazol***, 1115
Pantopil - ***Pantoprazol***, 1115
Pantoprazol, 1115
Pantoprazole - ***Pantoprazol***, 1115
Pantoprazole Stada - ***Pantoprazol***, 1115
Pantostad 20 - ***Pantoprazol***, 1115

Pantostad 40 - ***Pantoprazol***, 1115
Pantothenic acid - ***Acid pantothenic***, 136
Pantozed 40 - ***Pantoprazol***, 1115
Panzecep - ***Ceftazidim***, 368
Paolorin - ***Ciclosporin***, 383
Paparin - ***Papaverin hydroclorid***, 1117
Papaverin 40 - ***Papaverin hydroclorid***, 1117
Papaverin hydroclorid, 1117
Papaverine hydrochloride - ***Papaverin hydroclorid***, 1117
Para - OPC - ***Paracetamol***, 1118
Para - Opc - ***Paracetamol***, 1118
Para-aminobenzoic acid - ***Acid para-aminobenzoic***, 137
Paracetamol - SK - ***Paracetamol***, 1118
Paracetamol, 1118
Paracetamol 100 - ***Paracetamol***, 1118
Paracetamol 325 - ***Paracetamol***, 1118
Paracetamol 500 - ***Paracetamol***, 1118
Paracetamol 1000 - ***Paracetamol***, 1118
Paracetamol Boston 500 - ***Paracetamol***, 1118
Paracetamol-Bivid - ***Paracetamol***, 1118
Paracetamol-BVP - ***Paracetamol***, 1118
Paracetamol DNPharm - ***Paracetamol***, 1118
Paracetamol G.E.S. - ***Paracetamol***, 1118
Paracetamol galien - ***Paracetamol***, 1118
Paracetamol Kabi 1000 - ***Paracetamol***, 1118
Paracetamol meyer -BPC - ***Paracetamol***, 1118
Paracetamol SaVi 150 - ***Paracetamol***, 1118
Paracetamol SaVi 250 - ***Paracetamol***, 1118
Paracetamol SaVi 500 - ***Paracetamol***, 1118
Paracetamol SaVi 80 - ***Paracetamol***, 1118
Paracetamol Stada - ***Paracetamol***, 1118
Paracetamol Tabs - ***Paracetamol***, 1118
Paracetamol TW3 - ***Paracetamol***, 1118
Paracetamol Winthrop - ***Paracetamol***, 1118
Paracetamolo Ecobi - ***Paracetamol***, 1118
Paracol - ***Paracetamol***, 1118
Paracold 250 - ***Paracetamol***, 1118
Paracold 500 Effer Vescent - ***Paracetamol***, 1118
Paracold Infants - ***Paracetamol***, 1118
Paracold Infants F - ***Paracetamol***, 1118
Paracold-MKP - ***Paracetamol***, 1118
Paracold-MKP/650 - ***Paracetamol***, 1118
Paradau - ***Paracetamol***, 1118
Para-Denk 250 suppos - ***Paracetamol***, 1118
Paradetsu - ***Paracetamol***, 1118
Parafin lỏng, **1121**
Paralgan Effer - ***Paracetamol***, 1118
Paralmax 500 caps. - ***Paracetamol***, 1118
Paralmax 500 tabs. - ***Paracetamol***, 1118
Paralmax 650 - ***Paracetamol***, 1118
Paralong 80 - ***Paracetamol***, 1118
Paralong 120 - ***Paracetamol***, 1118
Paralong 325 - ***Paracetamol***, 1118
Paralys - ***Galantamin***, 708
Paramed - ***Paracetamol***, 1118
Paramox - ***Paracetamol***, 1118
Parasorb - ***Paracetamol***, 1118
Paratriam - ***Acetylcystein***, 111
Parazacol - ***Paracetamol***, 1118
Parazacol 500 - ***Paracetamol***, 1118
Parazacol 1000 - ***Paracetamol***, 1118
Parecom - ***Loperamid***, 918
Parepemic - ***Loperamid***, 918
Paretoc 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Pariben - ***Rabeprazol***, 1228
Pariet - ***Rabeprazol***, 1228
Paringold - ***Heparin***, 767
Parogic - ***Loperamid***, 918
Parokey - ***Paroxetin***, 1122
Paroladin - ***Ceftriaxon***, 371
Paroxetin, 1122
Paroxetine - ***Paroxetin***, 1122
Parpirom - ***Cefpirom***, 361
Parsavon - ***Clindamycin***, 407
Partamol - ***Paracetamol***, 1118
Partamol 80 - ***Paracetamol***, 1118
Partamol 150 - ***Paracetamol***, 1118
Partamol 325 - ***Paracetamol***, 1118
Partamol 500 - ***Paracetamol***, 1118
Parzidim - ***Ceftazidim***, 368
Pasafe-N - ***Paracetamol***, 1118
Pasafe-N 500 - ***Paracetamol***, 1118
Pasapil - ***Enalapril***, 582
Pasert - ***Sertralin***, 1283
Pasert 100 - ***Sertralin***, 1283
Pasoxime - ***Cefotaxim***, 357
Pastaxel - ***Paclitaxel***, 1105
Pataxel - ***Paclitaxel***, 1105
Pate a leau - ***Kẽm oxyd***, 859
Patest - ***Mephenesin***, 944
Patylcrem - ***Clotrimazol***, 452
Pauzin-500 - ***Acid tranexamic***, 139
Pavas - ***Paroxetin***, 1122
Paven - ***Paracetamol***, 1118
Paven 500 - ***Paracetamol***, 1118
Paven caps - ***Paracetamol***, 1118
Paverid - ***Papaverin hydroclorid***, 1117
Pawentik - ***Rabeprazol***, 1228
Paxine-20 - ***Paroxetin***, 1122
Paxine-40 - ***Paroxetin***, 1122

Paxirasol - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
Paxus - ***Paclitaxel***, 1105
Paxus PM - ***Paclitaxel***, 1105
Payaram - ***Piroxicam***, 1160
Pazaro - ***Doxazosin***, 566
P-Cet 800 - ***Piracetam***, 1159
Pdsolone - ***Methylprednisolon***, 969
Pecolin - ***Piroxicam***, 1160
Pedcefix - ***Cefixim***, 351
Pedfotaz - ***Cefotaxim***, 357
Pediaflu - ***Guaifenesin***, 760
Pedoril - ***Perindopril***, 1131
Peflacine - ***Pefloxacin mesylat***, 1124
Peflacine Monodose - ***Pefloxacin mesylat***, 1124
Pefloxacin - ***Pefloxacin mesylat***, 1124
Pefloxacin mesylat, 1124
Pefloxacin mesylate - ***Pefloxacin mesylat***, 1124
Pefloxacin Stada - ***Pefloxacin mesylat***, 1124
Pefloxaxin SK - ***Pefloxacin mesylat***, 1124
Pelearto 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
Pelearto 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Peletinat - ***Cefuroxim***, 375
Pelovime - ***Pefloxacin mesylat***, 1124
Pemazin - ***Alimemazin***, 160
Pemirolast, **1126**
Penceftin 1000 - ***Ceftriaxon***, 371
Pencid-100 - ***Cefixim***, 351
Pencid-200 - ***Cefixim***, 351
Pencimox 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Penemi - ***Paracetamol***, 1118
Penfepim 1000 - ***Cefepim***, 348
Penfiva 178 - ***Paracetamol***, 1118
Penfixil 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Penfixil 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Penfocin Inj - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Penfortin 1000 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Penfortin 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Penicilamin, **1127**
Penicilin V kali - ***Phenoxymethylpenicilin***, 1138
Penicillamine - ***Penicilamin***, 1127
Peniforce - ***Phenoxymethylpenicilin***, 1138
Penimid - ***Phenoxymethylpenicilin***, 1138
Penmoxy 250 - ***Amoxicilin***, 188
Penneutin - ***Gabapentin***, 705
Penral - ***Gabapentin***, 705
Pentacillin - ***Ampicilin và sulbactam***, 201
Pentaclor 125 - ***Cefaclor***, 329
Pentaclor 250 - ***Cefaclor***, 329
Pentadrox 250 - ***Cefadroxil***, 332
Pentadrox 500 - ***Cefadroxil***, 332
Pentafex 100 - ***Cefixim***, 351
Pentafex 200 - ***Cefixim***, 351
Pentafex 50 - ***Cefixim***, 351
Pentasa - ***Mesalazin***, 952
Pentazidin 1000 - ***Ceftazidim***, 368
Pentinox - ***Albendazol***, 150
Pentirom 1000 - ***Cefpirom***, 361
Pentoxib 100 - ***Celecoxib***, 379
Pentoxib 200 - ***Celecoxib***, 379
Pentoxifylin, 1129
Pentoxifylline - ***Pentoxifylin***, 1129
Penturox 250 - ***Cefuroxim***, 375
Pepevit - ***Nicotinamid,*** 1054
Peptimedi - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Perabact-1000 - ***Cefoperazon natri***, 354
Perazlife - ***Cefoperazon natri***, 354
Perfalgan - ***Paracetamol***, 1118
Perglim 1 - ***Glimepirid***, 731
Perglim 2 - ***Glimepirid***, 731
Perglim 3 - ***Glimepirid***, 731
Perglim 4 - ***Glimepirid***, 731
Peridal - ***Danazol***, 486
Perigard-2 - ***Perindopril***, 1131
Perigard-4 - ***Perindopril***, 1131
Perikacin - ***Ceftazidim***, 368
Perilac 30 - ***Ketorolac***, 867
Perilac Tab - ***Ketorolac***, 867
Periloz - ***Perindopril***, 1131
Perimirane - ***Metoclopramid***, 973
Perindac - ***Omeprazol***, 1080
Perindastad 2 - ***Perindopril***, 1131
Perindastad 4 - ***Perindopril***, 1131
Perindastad 8 - ***Perindopril***, 1131
Perindopril, **1131**
Perindopril 4 - ***Perindopril***, 1131
Perindopril Erbumine - ***Perindopril***, 1131
Perixl - ***Perindopril***, 1131
Perixl-8 - ***Perindopril***, 1131
Peruzi-6,25 - ***Carvedilol***, 327
Peruzi-12,5 - ***Carvedilol***, 327
Pethidin hydroclorid, 1133
Pethidin Stada - ***Pethidin hydroclorid***, 1133
Pethidine hydrochloride - ***Pethidin hydroclorid***, 1133
Pethidine-hameln - ***Pethidin hydroclorid***, 1133
Pevitax - ***Arginin***, 205
Pexifen - ***Piroxicam***, 1160
Pgone - ***Misoprostol***, 994
Pha thêm thuốc tiêm vào dịch truyền tĩnh mạch, 1498
Phaanedol - ***Paracetamol***, 1118

Phaanedol 650 - ***Paracetamol***, 1118
Phacoparecaps - ***Loperamid***, 918
Phaphaca - ***Mebendazol***, 933
Pharbacol - ***Paracetamol***, 1118
Phardazone - ***Mebendazol***, 933
Pharmabay - ***Ciprofloxacin***, 394
Pharmaclofen - ***Baclofen***, 235
Pharmacort - ***Triamcinolon***, 1407
Pharmadronate - ***Alendronat natri***, 157
Pharmadronate FC - ***Alendronat natri***, 157
Pharmaniaga - ***Clarithromycin***, 404
Pharmaniaga Atenolol - ***Atenolol***, 219
Pharmaniaga Cefadroxil - ***Cefadroxil***, 332
Pharmaniaga Cetirizine - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Pharmaniaga Fluconazole - ***Fluconazol***, 666
Pharmaniaga Loratadine - ***Loratadin***, 923
Pharmaniaga Simvastatin - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Pharmapar - ***Paroxetin***, 1122
Pharmaproracil - ***Propylthiouracil***, 1208
Pharmasone - ***Dexamethason***, 500
Pharmatadin - ***Desloratadin***, 497
Pharmitrole - ***Itraconazol***, 849
Pharmox SA - ***Amoxicilin***, 188
Pharxacin - ***Ofloxacin***, 1076
Phasorol Tab - ***Famotidin***, 648
Phataumine - ***Dimenhydrinat***, 536
Phazinat 125 - ***Cefuroxim***, 375
Phazinat 250 - ***Cefuroxim***, 375
Phazinat 500 - ***Cefuroxim***, 375
Phân loại thuốc theo mã giải phẫu - điều trị - hóa học (mã ATC), 1508
Phenergan - ***Promethazin hydroclorid***, 1196
Phenobarbital, **1135**
Pheno-M - ***Medroxyprogesteron acetat***, 934
Phenoxymethylpenicilin, **1138**
Phenoxymethylpenicillin - ***Phenoxymethylpenicilin***, 1138
Phentinil - ***Phenytoin***, 1145
Phentolamin, 1140
Phentolamine - ***Phentolamin***, 1140
Phenylephrin hydroclorid, 1142
Phenylephrine hydrochloride - ***Phenylephrin hydroclorid***, 1142
Phenytoin, 1145
Pheridin - ***Ceftazidim***, 368
Phezam - ***Piracetam***, 1159
Philbactam - ***Cefixim***, 351
Philbisrol-SR Cap - ***Fenofibrat***, 652
Philcazone Inj - ***Cefoperazon natri***, 354
Philcebi Inj. - ***Cefotaxim***, 357
Philcefin - ***Ceftriaxon***, 371
Philcefobacter - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Philceofin - ***Cefotaxim***, 357
Philclobate - ***Clobetasol propionat***, 411
Philclobate Oint. - ***Clobetasol propionat***, 411
Philcomozel - ***Ketoconazol***, 861
Phileo - ***Levofloxacin***, 890
Phileo Tab - ***Levofloxacin***, 890
Philexon - ***Ceftriaxon***, 371
Philfazolin - ***Cefazolin***, 343
Philformin - ***Metformin***, 955
Philfuroxim - ***Cefuroxim***, 375
Philhydarax tab. - ***Hydroxyzin (hydroclorid và pamoat)***, 784
Philhydrolid - ***Roxithromycin***, 1260
Philhyrolid - ***Roxithromycin***, 1260
Philkedox - ***Cefaclor***, 329
Philkwontac - ***Ranitidin***, 1232
Philmedsin - ***Mephenesin***, 944
Philmidin - ***Loratadin***, 923
Philocle - ***Tobramycin***, 1392
Philotus - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Philoxim - ***Cefotaxim***, 357
Philpacef-In Inj. - ***Ceftriaxon***, 371
Philpezon - ***Cefoperazon natri***, 354
Philpirapyl Inj. - ***Piracetam***, 1159
Philpodox - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Philproeye Eye Drops - ***Ciprofloxacin***, 394
Philsetam - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Philsodam Inj - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Philtelabit - ***Ofloxacin***, 1076
Philtelabit Tab - ***Ofloxacin***, 1076
Philtenafin - ***Terbinafin hydroclorid***, 1340
Philtenafin - ***Terbinafin hydroclorid***, 1340
Philtobax - ***Tobramycin***, 1392
Philtoberan - ***Tobramycin***, 1392
Philtolon - ***Fluorometholon***, 680
Philzaditac inj. - ***Ranitidin***, 1232
Philzidim - ***Ceftazidim***, 368
Phocodex - ***Enalapril***, 582
Phonexin - ***Indomethacin***, 808
Phosfalruzil - ***Nhôm phosphat***, 1048
Photeda - ***Cefoperazon natri***, 354
Phòng bệnh viêm gan B và sử dụng hợp lý thuốc điều trị viêm gan B mạn tính, 80
Phòng ngừa và xử trí phản ứng có hại của thuốc, 83
Phudcexim - ***Cefixim***, 351
Phudchymo - ***Chymotrypsin***, 382
Phudstad - ***Tenofovir***, 1335
Phytomenadion, 1147
Phytomenadione - ***Phytomenadion***, 1147
Picargel - ***Clopidogrel***, 425

Picaroxin - ***Ciprofloxacin***, 394
Picencap - ***Piracetam***, 1159
Picenrox Cap. - ***Ribavirin***, 1240
Picentab - ***Piracetam***, 1159
Picentam - ***Piracetam***, 1159
Picilox 200mg inj - ***Ciprofloxacin***, 394
Picymuc - ***Acetylcystein***, 111
Pidione - ***Ketoprofen***, 865
Pidocar - ***Clopidogrel***, 425
Pidogrel - ***Clopidogrel***, 425
Pidolap - ***Clopidogrel***, 425
Pietram - ***Piracetam***, 1159
Pifodia - ***Pioglitazon***, 1151
Pilafix - ***Lamivudin***, 876
Pilifase 15 - ***Pioglitazon***, 1151
Pilocarpin, 1149
Pilocarpine - ***Pilocarpin***, 1149
Pilocarpine hydrochloride - ***Pilocarpin***, 1149
Pilrab 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Pilstat-10 - xem ***Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
Pimenem - ***Meropenem***, 950
Pimeran - ***Metoclopramid***, 973
Pimicin - ***Spiramycin***, 1299
Pimoint - ***Piroxicam***, 1160
Pinadine Inj - ***Neostigmin***, 1039
Pintomen - ***Flunarizin***, 678
Pioglitazon, 1151
Pioglitazone - ***Pioglitazon***, 1151
Pioglitazone Stada - ***Pioglitazon***, 1151
Pioglite - ***Pioglitazon***, 1151
Piolazin 15 - ***Pioglitazon***, 1151
Piolazin 30 - ***Pioglitazon***, 1151
Piolet-15 - ***Pioglitazon***, 1151
Piolet-30 - ***Pioglitazon***, 1151
Piolitan 15 - ***Pioglitazon***, 1151
Piolitan 30 - ***Pioglitazon***, 1151
Piopod 15 - ***Pioglitazon***, 1151
Piopod 30 - ***Pioglitazon***, 1151
Piopod 45 - ***Pioglitazon***, 1151
Piotaz 15 - ***Pioglitazon***, 1151
Piotaz 30 - ***Pioglitazon***, 1151
PIOZ - 15 - ***Pioglitazon***, 1151
Pioz 30 - ***Pioglitazon***, 1151
Piozulin 15 - ***Pioglitazon***, 1151
Piozulin 30 - ***Pioglitazon***, 1151
Pip Acid - ***Omeprazol***, 1080
Pipanzin - ***Pantoprazol***, 1115
Pipanzin Caps - ***Pantoprazol***, 1115
Pipanzin Inj - ***Pantoprazol***, 1115
Pipecuronium bromid, 1154
Pipecuronium bromide - ***Pipecuronium bromid***, 1154
Piperacilin VCP - ***Piperacilin***, 1155
Piperacilin, 1155
Piperazin, **1158**
Piperazine - ***Piperazin***, 1158
Pipolphen - ***Promethazin hydroclorid***, 1196
Piracefti - ***Piracetam***, 1159
Piracefti 400 - ***Piracetam***, 1159
Piracetam, 1159
Piracetam 1200 Glomed - ***Piracetam***, 1159
Piracetam 400 - ***Piracetam***, 1159
Piracetam 400 Glomed - ***Piracetam***, 1159
Piracetam 800 Glomed - ***Piracetam***, 1159
Piracetam Cap. - ***Piracetam***, 1159
Piracetam Meyer - ***Piracetam***, 1159
Piracetam Stada - ***Piracetam***, 1159
Piracetam-Egis - ***Piracetam***, 1159
Piracetam-Egis - ***Piracetam***, 1159
Piractim - ***Piracetam***, 1159
Piranject Inj - ***Piracetam***, 1159
Pirapon - ***Piracetam***, 1159
Pirasul - ***Sulpirid***, 1314
Piratab - ***Piracetam***, 1159
Piraxis - ***Piracetam***, 1159
Pirazem Cap. - ***Piracetam***, 1159
PirideSaVi 2 - ***Glimepirid***, 731
Pirimas Inj. - ***Piracetam***, 1159
Piromax - ***Piroxicam***, 1160
Pirorheum 20 Tabs - ***Piroxicam***, 1160
Pirovacin - ***Spiramycin***, 1299
Pirovacin sachet - ***Spiramycin***, 1299
Piroxicam, 1160
Piroxicam capsules USP - ***Piroxicam***, 1160
Piroxicam MKP - ***Piroxicam***, 1160
Piroxicam Stada - ***Piroxicam***, 1160
Pisul - ***Sulpirid***, 1314
Pitamcap - ***Piracetam***, 1159
Pitocin - ***Oxytocin***, 1104
Pitucel - ***Propylthiouracil***, 1208
Pivalone - ***Tixocortol pivalat***, 1389
Pivesyl 4 - ***Perindopril***, 1131
Pivesyl 8 - ***Perindopril***, 1131
Pivesyl plus - ***Perindopril***, 1131
Pizar - ***Ivermectin***, 851
Pizar-3 - ***Ivermectin***, 851
Pizar-6 - ***Ivermectin***, 851
Pizulen - ***Meropenem***, 950
PL Flocix - ***Levofloxacin***, 890
Placarbo - ***Carboplatin***, 325

Plafirin - ***Clopidogrel***, 425
Plagentyl - ***Secnidazol***, 1277
Plagril - ***Clopidogrel***, 425
Plahasan - ***Clopidogrel***, 425
Planovir - ***Tenofovir***, 1335
Plariche - ***Glibenclamid***, 727
Plaslloid - ***Acid aminocaproic***, 119
Platfree - ***Clopidogrel***, 425
Platilog - ***Clopidogrel***, 425
Platosin - ***Cisplatin***, 400
Plavix - ***Clopidogrel***, 425
Plaxel 100 - ***Paclitaxel***, 1105
Plaxel 30 - ***Paclitaxel***, 1105
Pleamod-10 - ***Amlodipin***, 187
Pleamod-5 - ***Amlodipin***, 187
Plearvaz-10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
Plearvaz-20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
Plendil - ***Felodipin***, 650
Plenmoxi - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Pletaal - ***Cilostazol***, 388
Pletin - ***Paracetamol***, 1118
Pletinark-150 - ***Ranitidin***, 1232
Pletrox - ***Ceftriaxon***, 371
Plofed - ***Propofol***, 1201
Plogrel - ***Clopidogrel***, 425
Plono 40 - ***Methylprednisolon***, 969
P-Mol - ***Paracetamol***, 1118
pms-Ofloxacin - ***Ofloxacin***, 1076
Pms-Atorvastatin - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
pms-Azimax - ***Azithromycin***, 227
pms-Bvit1 - ***Thiamin***, 1363
pms-Cefadroxil - ***Cefadroxil***, 332
pms-Cetirizine 10 - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
pms-Chlorpheniramin - ***Clorpheniramin***, 445
pms-Ciprofloxacin - ***Ciprofloxacin***, 394
Pms-Claminat - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
pms-Clarithromycin - ***Clarithromycin***, 404
pms-Dexipharm - ***Dextromethorphan***, 508
pms-Dexipharm 15 - ***Dextromethorphan***, 508
pms-Doxyclin - ***Doxycyclin***, 573
PMS-Fluoxetine - ***Fluoxetin***, 684
pms-Imeclor - ***Cefaclor***, 329
pms-Imedroxil - ***Cefadroxil***, 332
pms-Imelazide - ***Gliclazid***, 729
pms-Imephase - ***Metformin***, 955
pms-Indapamide - ***Indapamid***, 804
pms-Lansoprazol 30 - ***Lansoprazol***, 879
pms-Lipisans 200 - ***Fenofibrat***, 652
pms-Lipisans 300 - ***Fenofibrat***, 652
pms-Lopradium - ***Loperamid***, 918
pms-Loratadin - ***Loratadin***, 923
pms-Mexcold - ***Paracetamol***, 1118
pms-Mexcold 150 - ***Paracetamol***, 1118
pms-Mexcold 200 - ***Paracetamol***, 1118
pms-Mexcold 500 - ***Paracetamol***, 1118
pms-Mexcold 650 - ***Paracetamol***, 1118
pms-Moprazol - ***Omeprazol***, 1080
pms-Nalox 500 - ***Acid nalidixic***, 134
pms-Nifedipin - ***Nifedipin***, 1056
pms-Pharmox - ***Amoxicilin***, 188
pms-Piropharm - ***Piroxicam***, 1160
pms-Probio - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
pms-Ranitidin 150 - ***Ranitidin***, 1232
pms-Risperidone - ***Risperidon***, 1249
pms-Roxithromycin - ***Roxithromycin***, 1260
PMS-Simvastatine - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
pms-Sorbitol - ***Sorbitol***, 1294
pms-Sparenil - ***Alverin citrat***, 172
pms-Spiramycin - ***Spiramycin***, 1299
pms-vitamin E 400 IU - ***Alpha tocopherol***, 165
pms-Zanimex - ***Cefuroxim***, 375
Pmtiam - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
P-Myclox - ***Cefotaxim***, 357
Pocos 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Pocos 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Pocos DT 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Podocef - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Podomit - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Podomit 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Podomit 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Podophyllum resin - ***Nhựa podophylum***, 1049
Podoprox-100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Podoprox-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Podoxi 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Podoxi 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Podoxime 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Podoxime 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Pokencef - ***Ceftriaxon***, 371
Polfillin - ***Pentoxifylin***, 1129
Poliomyelitis vaccine, inactivated - ***Vắc xin bại liệt bất hoạt***, 1425
Poliomyelitis vaccine, live (oral) - ***Vắc xin bại liệt (uống)***, 1427
Polipharm-Roxithromycin - ***Roxithromycin***, 1260
Polipirox - ***Piroxicam***, 1160
Polkab - ***Povidon iod***, 1166
Polono 125 - ***Methylprednisolon***, 969
Poltini - ***Tinidazol***, 1383

Poltram 50 - ***Tramadol hydroclorid***, 1400
Poltram 100 - ***Tramadol hydroclorid***, 1400
Polyclox - ***Amoxicilin***, 188
Polygelin, 1162
Polygeline - ***Polygelin***, 1162
Polymex-20 - ***Omeprazol***, 1080
Polymyxin B, 1164
Polysaccharide meningococcal A+C - ***Vắc xin não mô cầu***, 1435
Polzapin - ***Olanzapin***, 1077
Polzin - ***Pioglitazon***, 1151
Pomenviol - ***Testosteron***, 1344
Ponaicef - ***Ofloxacin***, 1076
Popofo - ***Propofol***, 1201
Porarac capsules - ***Omeprazol***, 1080
Porison inj. - ***Ceftriaxon***, 371
Pornislon - ***Prednisolon***, 1173
Portome - ***Omeprazol***, 1080
Posthappy - ***Levonorgestrel***, 898
Postinor-2 - ***Levonorgestrel***, 898
Postorose - ***Levonorgestrel***, 898
Potassium chloride - ***Kali clorid***, 853
Potassium iodide - ***Kali iodid***, 855
Povidine - ***Povidon iod***, 1166
Povidon - ***Povidon iod***, 1166
Povidon iod, **1166**
Povidon iodin - ***Povidon iod***, 1166
Povidone Iodine - ***Povidon iod***, 1166
Povidone iodine - ***Povidon iod***, 1166
Povidone iodine OPV - ***Povidon iod***, 1166
Povidon-Iod HD - ***Povidon iod***, 1166
Powercef - ***Ceftriaxon***, 371
Poxid - ***Ofloxacin***, 1076
Pozineg 1000 - ***Cefepim***, 348
Pozineg 2000 - ***Cefepim***, 348
PP 500 - ***Nicotinamid,*** 1054
PQAlevo - ***Levofloxacin***, 890
Prabezol 10 - ***Rabeprazol***, 1228
Prabezol 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Pracan-150 - ***Fluconazol***, 666
Pracet - ***Piracetam***, 1159
Pracetam 800 - ***Piracetam***, 1159
Pracetamol - ***Paracetamol***, 1118
Prachick - ***Paracetamol***, 1118
Pralidoxim, 1167
Pralidoxime - ***Pralidoxim***, 1167
Pramebig - ***Esomeprazol***, 619
Pranstad 1 - ***Repaglinid***, 1234
Praril - ***Ramipril***, 1230
Prascal - ***Ceftazidim***, 368
Prasobest - ***Rabeprazol***, 1228
Prasocare - ***Esomeprazol***, 619
Prasocare 20 - ***Esomeprazol***, 619
Prasocare 40 - ***Esomeprazol***, 619
Prasogem 40 - ***Esomeprazol***, 619
Pravacor 10 - xem *Pravastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Pravacor 20 - xem *Pravastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Pravastatin - ***Các chất ức chế HMG-CoA reductase***, 285
Praverix - ***Amoxicilin***, 188
Praxandol - ***Paracetamol***, 1118
Praxinstad - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Praycide 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Prazav - ***Omeprazol***, 1080
Prazex - ***Lansoprazol***, 879
Prazintel - ***Praziquantel***, 1169
Praziquantel, **1169**
Prazogood - ***Esomeprazol***, 619
Prazosin, 1171
Prebufen - ***Ibuprofen***, 786
Prebufen - F - ***Ibuprofen***, 786
Preconin - ***Prednisolon***, 1173
Pred Forte - ***Prednisolon***, 1173
Predegyl - ***Econazol***, 577
Predian - ***Gliclazid***, 729
Predicort - ***Prednisolon***, 1173
Predmex - ***Dexamethason***, 500
Predmex Caps - ***Dexamethason***, 500
Predmex-Nic - ***Dexamethason***, 500
Prednichem - ***Methylprednisolon***, 969
Prednicor-F - ***Dexamethason***, 500
Prednifar - ***Prednisolon***, 1173
Prednilone - ***Prednisolon***, 1173
Prednisolon, 1173
Prednisolon - Delta - ***Prednisolon***, 1173
Prednisolon Boston 5 - ***Prednisolon***, 1173
Prednisolon F - ***Dexamethason***, 500
Prednisolon F-Nic - ***Dexamethason***, 500
Prednisolon Fort - ***Prednisolon***, 1173
Prednisolone - ***Prednisolon***, 1173
Prednisolone - ***Prednisolon***, 1173
Prednisolone acetate - ***Prednisolon***, 1173
Prednisolone disperible - ***Prednisolon***, 1173
Prednisolone Stada - ***Prednisolon***, 1173
Predsanthyl - ***Methylprednisolon***, 969
Predsantyl - ***Methylprednisolon***, 969
Predu XL - ***Trimetazidin***, 1412
Prega- 75 - ***Pregabalin***, 1176
Prega-100 - ***Pregabalin***, 1176
Prega-150 - ***Pregabalin***, 1176

Pregabalin, 1176
Pregabaline - ***Pregabalin***, 1176
Pregasafe 75 - ***Pregabalin***, 1176
Pregobin - ***Pregabalin***, 1176
Prelimax - ***Prednisolon***, 1173
Premilin - ***Pregabalin***, 1176
Presartan-25 - ***Losartan***, 927
Presartan-50 - ***Losartan***, 927
Presdilon - ***Dexamethason***, 500
Presolon - ***Methylprednisolon***, 969
Presotax 1000 - ***Cefotaxim***, 357
Prevantan - ***Methylprednisolon***, 969
Prezinton 8 - ***Ondansetron***, 1082
Priazone - ***Ceftriaxon***, 371
Prijotac - ***Ranitidin***, 1232
Primaquin, 1178
Primaquine - ***Primaquin***, 1178
Prime Apesone - ***Eperison hydroclorid***, 592
Prime-Pirocam - ***Piroxicam***, 1160
Primezane - ***Metoclopramid***, 973
Primocef 250 - ***Cefalexin***, 334
Primodil-5 - ***Amlodipin***, 187
Primperan - ***Metoclopramid***, 973
Prindax - ***Baclofen***, 235
Prinject - ***Methylprednisolon***, 969
PRIORIX - ***Vắc xin tam liên sởi - quai bị - rubella***, 1444
Prioxime-100 Cap - ***Cefixim***, 351
Prioxime-200 Cap - ***Cefixim***, 351
Pristinamycin, 1180
Privagin - ***Tramadol hydroclorid***, 1400
Prizidime injection - ***Ceftazidim***, 368
Pro Bactil - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Probenecid, 1181
Probio - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Procain hydroclorid, 1183
Procain penicilin G, 1185
Procainamid hydroclorid, 1187
Procainamide hydrochloride - ***Procainamid hydroclorid***, 1187
Procaine benzylpenicillin - ***Procain penicilin G***, 1185
Procaine hydrochloride - ***Procain hydroclorid***, 1183
Procaps Vitamin E - ***Alpha tocopherol***, 165
Procarbazin, 1190
Procarbazine - ***Procarbazin***, 1190
Proctin cap - ***Fluoxetin***, 684
Proexen - ***Ofloxacin***, 1076
Profenid - ***Ketoprofen***, 865
Profenid gel - ***Ketoprofen***, 865
Profertil - ***Clomiphen***, 416
Profol - ***Propofol***, 1201
Progesteron, 1192
Progesterone - ***Progesteron***, 1192
Progestogel - ***Progesteron***, 1192
Progifen - ***Progesteron***, 1192
Prograf - ***Tacrolimus***, 1321
Proguanil, 1194
Progynova - ***Estradiol***, 622
Prohibit - ***Pantoprazol***, 1115
Proklot - ***Acid tranexamic***, 139
Prolaxi Eye Drops - ***Ciprofloxacin***, 394
Proloc - ***Omeprazol***, 1080
Prolol SaVi 10 - ***Bisoprolol***, 264
Prolol SaVi 2,5 - ***Bisoprolol***, 264
Prolol SaVi 5,0 - ***Bisoprolol***, 264
Prome-Nic - ***Promethazin hydroclorid***, 1196
Promethazin hydroclorid, 1196
Promethazine hydrochloride - ***Promethazin hydroclorid***, 1196
Promid - ***Acetylcystein***, 111
Promilex 100 - ***Misoprostol***, 994
Promilex 200 - ***Misoprostol***, 994
Promilex forte - ***Misoprostol***, 994
Promla-100DT - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Promla-200DT - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Promoxy - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Pronivel - ***Erythropoietin***, 611
Propafenon, 1199
Propafenone - ***Propafenon***, 1199
Propain - ***Naproxen***, 1024
Propido - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Propilan 30 - ***Lansoprazol***, 879
Propofol, 1201
Propofol 1% Fresenius - ***Propofol***, 1201
Propofol-Lipuro - ***Propofol***, 1201
Propranolol, 1203
Propyliodon, 1207
Propyliodone - ***Propyliodon***, 1207
Propylthiouracil, 1208
Prosake-F - ***Tenoxicam***, 1336
Prosia - ***Paracetamol***, 1118
Pro-Statin 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Pro-Statin 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Protamin sulfat, 1210
Protamine sulfate - ***Protamin sulfat***, 1210
Protevir - ***Tenofovir***, 1335
Protodil - ***Omeprazol***, 1080
Protoflam 200 - ***Aciclovir***, 114
Protopic - ***Tacrolimus***, 1321
Protorib - ***Rabeprazol***, 1228

Protoriff - ***Levofloxacin***, 890
Protovan - ***Propofol***, 1201
Provace-2.5 - ***Ramipril***, 1230
Provace-5 - ***Ramipril***, 1230
Provedic - ***Medroxyprogesteron acetat***, 934
Provinace - ***Perindopril***, 1131
Proxacin - ***Ciprofloxacin***, 394
Proxed-100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Prozilin 10 - ***Lisinopril***, 910
Pseudoephedrin, 1211
Pseudoephedrine - ***Pseudoephedrin***, 1211
Pseudofed - ***Pseudoephedrin***, 1211
Psotriol - ***Calcipotriol***, 300
Psudon 250 - ***Amikacin***, 176
Psudon 500 - ***Amikacin***, 176
Psycholanz-5 - ***Olanzapin***, 1077
Psycholanz-10 - ***Olanzapin***, 1077
P-Tam - ***Piracetam***, 1159
PTU Thepharm - ***Propylthiouracil***, 1208
Pukas - ***Trimetazidin***, 1412
Pulmicort - ***Budesonid***, 274
Pulmicort Respules - ***Budesonid***, 274
Pulmoxy-250 dry syrup - ***Amoxicilin***, 188
Pulmoxyl Dry syrup - ***Amoxicilin***, 188
Pulracef - 500 - ***Cefuroxim***, 375
Pulracef - CV 500 - ***Cefuroxim***, 375
Puraxim - ***Cefixim***, 351
Purecare - ***Erythromycin***, 607
Puregon - xem *Follitropin beta* - ***Gonadotropin*****,** 756
Puril - ***Clopidogrel***, 425
Puritan - ***Tobramycin***, 1392
Puzicil - ***Azithromycin***, 227
PVP Iodine - ***Povidon iod***, 1166
Pvrison - ***Eperison hydroclorid***, 592
Pycaptin - ***Captopril***, 314
Pycetol - ***Paracetamol***, 1118
Pycetol-F - ***Paracetamol***, 1118
Pycip - ***Ciprofloxacin***, 394
Pycityl - ***Tenoxicam***, 1336
Pyclin 150 - ***Clindamycin***, 407
Pyclin 300 - ***Clindamycin***, 407
Pyclin-300 - ***Clindamycin***, 407
Pyclin 600 - ***Clindamycin***, 407
Pydrocef 500 - ***Cefadroxil***, 332
Pyfaclor - ***Cefaclor***, 329
Pyfaclor Kid - ***Cefaclor***, 329
Pyfadrox 500 - ***Cefadroxil***, 332
Pyfloxat - ***Ofloxacin***, 1076
Pyme - Ibu - ***Ibuprofen***, 786
Pyme Am5 caps - ***Amlodipin***, 187
Pyme Diapro - ***Gliclazid***, 729
Pyme Diapro MR - ***Gliclazid***, 729
Pyme Fucan - ***Fluconazol***, 666
Pyme FUCAN - ***Fluconazol***, 666
Pyme M-Predni - ***Methylprednisolon***, 969
Pyme OM40 - ***Omeprazol***, 1080
Pyme Sezipam - ***Diazepam***, 513
PymeAlong 5 - ***Amlodipin***, 187
PymeAzi 250 - ***Azithromycin***, 227
PymeAzi 500 - ***Azithromycin***, 227
Pymeclarocil 250 - ***Clarithromycin***, 404
Pymeclarocil 500 - ***Clarithromycin***, 404
Pymenife 10 - ***Nifedipin***, 1056
PymeNife retard - ***Nifedipin***, 1056
PymeRoxitil - ***Roxithromycin***, 1260
Pymetphage 1000 - ***Metformin***, 955
Pymetphage_500 - ***Metformin***, 955
Pymetphage_850 - ***Metformin***, 955
Pyomsec 20 - ***Omeprazol***, 1080
Pyrabru - ***Pyrazinamid***, 1214
Pyracil - ***Propylthiouracil***, 1208
Pyrafat - ***Pyrazinamid***, 1214
Pyrantel, 1213
Pyrantelum Madana - ***Pyrantel***, 1213
Pyrazinamid, 1214
Pyrazinamid 500 - ***Pyrazinamid***, 1214
Pyrazinamide - ***Pyrazinamid***, 1214
Pyrazinamide tablets USP - ***Pyrazinamid***, 1214
Pyrexicam 7,5 - ***Meloxicam***, 940
Pyrexicam 15 - ***Meloxicam***, 940
Pyridostigmin bromid, 1216
Pyridostigmine bromide - ***Pyridostigmin bromid***, 1216
Pyridoxin hydroclorid, 1217
Pyridoxine hydrochloride - ***Pyridoxin hydrocorid***, 1217
Pyrimethamin, 1219
Pyrimethamine - ***Pyrimethamin***, 1219
Pyrolox - ***Piroxicam***, 1160
Pyroxil - ***Cefadroxil***, 332
Pythinam - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Pytonadion - ***Phytomenadion***, 1147
Pyzacar 25 - ***Losartan***, 927
Pyzacar 50 - ***Losartan***, 927
PZA 500 - ***Pyrazinamid***, 1214

Q

Qaderlo - ***Desloratadin***, 497
Qamasol - ***Ambroxol***, 175
Qanazin - ***Flunarizin***, 678
QBI-Phadol - ***Paracetamol***, 1118
Qbipharine - ***Alverin citrat***, 172

Q-Tax P - ***Cefixim***, 351
Q-Tax-T - ***Cefixim***, 351
Q-Tax-T 200 - ***Cefixim***, 351
Quacimol - ***Clotrimazol***, 452
Quafa-Azi 250 - ***Azithromycin***, 227
Quafacip - ***Ciprofloxacin***, 394
Quafamox - ***Amoxicilin***, 188
Qualif - ***Paracetamol***, 1118
Quamatel - ***Famotidin***, 648
Queencap - ***Candesartan cilexetil***, 304
Queenlife E - ***Alpha tocopherol***, 165
Quibay - ***Piracetam***, 1159
Quidonan - ***Trimetazidin***, 1412
Quimi-Hib - ***Vắc xin Haemophilus influenzae typ B cộng hợp***, 1433
Quinapril, 1222
Quinapril 20 - ***Quinapril***, 1222
Quinapril 5 - ***Quinapril***, 1222
Quincef 125 - ***Cefuroxim***, 375
Quincef 250 - ***Cefuroxim***, 375
Quincef 500 - ***Cefuroxim***, 375
Quindrops - ***Ciprofloxacin***, 394
Quinin, 1225
Quinine - ***Quinin***, 1225
Quinine Sulphate - ***Quinin***, 1225
Quinine Sulphate Tablets BP - ***Quinin***, 1225
Quinobact - ***Ciprofloxacin***, 394
Quinoneg 500 - ***Acid nalidixic***, 134
Quinospastyl - ***Alverin citrat***, 172
Quinotab 250 - ***Levofloxacin***, 890
Quinotab 500 - ***Levofloxacin***, 890
Quinovid - ***Ofloxacin***, 1076
Quinoxo Brookes - ***Ofloxacin***, 1076
Quinrox - ***Ciprofloxacin***, 394
Quinvonic - ***Levofloxacin***, 890
Quivocin - ***Levofloxacin***, 890
Quivonic 100 - ***Levofloxacin***, 890
Quivonic 250 - ***Levofloxacin***, 890
Quivonic 500 - ***Levofloxacin***, 890
Quixime - ***Cefotaxim***, 357
Qunflox-500 - ***Levofloxacin***, 890
Qupron - ***Ciprofloxacin***, 394

R

Rabe - G - ***Rabeprazol***, 1228
Rabefast-10 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabefast-20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabeflex - ***Rabeprazol***, 1228
Rabefresh 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabegard-20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabegil 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabeloc 10 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabeloc 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabeloc IV - ***Rabeprazol***, 1228
Rabemac 10 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabemac 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabemark 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabemed 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabemir 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabeolone - ***Triamcinolon***, 1407
Rabepagi - ***Rabeprazol***, 1228
Rabeprazol, 1228
Rabeprazole - ***Rabeprazol***, 1228
Rabeprazole Stada - ***Rabeprazol***, 1228
Rabeprazole-Teva - ***Rabeprazol***, 1228
Rabera - ***Rabeprazol***, 1228
Rabestad 10 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabestad 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabetac 10 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabetac 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabewell-20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabezol 10 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabezol 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabfess - ***Rabeprazol***, 1228
Rabicad 10 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabicad 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabicad I.V. - ***Rabeprazol***, 1228
Rabidus 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabies immunoglobulin - ***Globulin miễn dịch kháng dại và huyết thanh kháng dại***, 737
Rabies immunoglobulin and rabies serum - ***Globulin miễn dịch kháng dại và huyết thanh kháng dại***, 737
Rabies serum - ***Globulin miễn dịch kháng dại và huyết thanh kháng dại***, 737
Rabies vaccine - ***Vắc xin dại***, 1431
Rabiliv-20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabipam - ***Rabeprazol***, 1228
Rabipril - 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabipril-10 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabipur - ***Vắc xin dại***, 1431
Rabirol 10 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabirol 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabodex 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabofar-20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabosec-20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabotil 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabozol 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabsun-20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rab-ulcer - ***Rabeprazol***, 1228
Rabupin 10 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabupin 20 - ***Rabeprazol***, 1228

Rabzix 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Rabzole-20 - ***Rabeprazol***, 1228
Raciper - ***Esomeprazol***, 619
Radin Cap. - ***Cefradin***, 366
Radincef - ***Cefradin***, 366
Rafin SR - ***Indapamid***, 804
Rainbrucin - ***Ampicilin***, 199
Ramezole - ***Rabeprazol***, 1228
Ramidil 2.5 - ***Ramipril***, 1230
Ramidil 5 - ***Ramipril***, 1230
Ramigold 2.5 - ***Ramipril***, 1230
Ramilo-5 - ***Amlodipin***, 187
Ramipace - ***Ramipril***, 1230
Ramipril, 1230
Ramipril-1A - ***Ramipril***, 1230
Ramogard 20 - ***Trimetazidin***, 1412
Ramol syrup - ***Ambroxol***, 175
Ramprozole - ***Rabeprazol***, 1228
Ran fac - ***Ranitidin***, 1232
Ranbeforte - ***Rabeprazol***, 1228
Ranclor - ***Cefaclor***, 329
Raneasin Tab. - ***Aciclovir***, 114
Ranicid - ***Ranitidin***, 1232
Raniprotect - ***Ranitidin***, 1232
Ranison - ***Ranitidin***, 1232
Ranistin - ***Ranitidin***, 1232
Ranitan 150 - ***Ranitidin***, 1232
Ranitan 300 - ***Ranitidin***, 1232
Ranitidin, 1232
Ranitidin 150 Glomed - ***Ranitidin***, 1232
Ranitidin 300 Glomed - ***Ranitidin***, 1232
Ranitidin BOSTON 150 - ***Ranitidin***, 1232
Ranitidin BOSTON 300 - ***Ranitidin***, 1232
Ranitidin DNPharm - ***Ranitidin***, 1232
Ranitidin DNPharm 150 - ***Ranitidin***, 1232
Ranitidine - ***Ranitidin***, 1232
Ranitidine "Dexa" - ***Ranitidin***, 1232
Ranitidine 150 - ***Ranitidin***, 1232
Ranitidine 300 - ***Ranitidin***, 1232
Ranitidine Hydrochloride IP - ***Ranitidin***, 1232
Ranocid 150 - ***Ranitidin***, 1232
Rantac - ***Ranitidin***, 1232
Rapcizen - ***Cefuroxim***, 375
Rapdotin - ***Losartan***, 927
Rapiclav - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Rapiclav-375 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Rapzole - ***Rosiglitazon***, 1258
Raroxime - ***Cefotaxim***, 357
Rascopi Inj. - ***Piroxicam***, 1160
Raset - ***Itraconazol***, 849
Rasoltan - ***Losartan***, 927
Rasonix 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Raspam - ***Cefotaxim***, 357
Ratacid 150 - ***Ranitidin***, 1232
Ratacid 300 - ***Ranitidin***, 1232
Ratadil Tab - ***Loratadin***, 923
Raterel - ***Trimetazidin***, 1412
Ratidin F - ***Ranitidin***, 1232
Raul 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Raul 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Ravelo - ***Ceftazidim***, 368
Rawbeonal - ***Rabeprazol***, 1228
Rawximcin - ***Celecoxib***, 379
Raxadin - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Razirax - ***Ribavirin***, 1240
Razo 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Razolax - ***Lactulose***, 875
Razopral - ***Pantoprazol***, 1115
Razoxcid-20 - ***Rabeprazol***, 1228
R-Cin 150 - ***Rifampicin***, 1245
R-Cin 300 - ***Rifampicin***, 1245
Realdiron Tab. - ***Clopidogrel***, 425
Rebetol - ***Ribavirin***, 1240
Rebure-10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Rebure-20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Recamicina - ***Levofloxacin***, 890
Recipro 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Recipro 750 - ***Ciprofloxacin***, 394
Reclav 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Reclav 1000 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Reclide - ***Gliclazid***, 729
Reclide MR 30 - ***Gliclazid***, 729
Recognile Injection - ***Cefamandol***, 339
Recohepa Soft Cap. - ***Arginin***, 205
Recombinant hepatitis B vaccine - ***Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp***, 1449
Recosan 100 - ***Celecoxib***, 379
Recosan 200 - ***Celecoxib***, 379
Rectilax - ***Sorbitol***, 1294
Rectiofar - ***Glycerol***, 750
Redcef-DT-100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Redpentin 100 - ***Gabapentin***, 705
Redpentin 300 - ***Gabapentin***, 705
Redsamax - ***Alendronat natri***, 157
Reducid 300 - ***Ranitidin***, 1232
Reetac Combipack - ***Cefuroxim***, 375
Reetac-R - ***Ranitidin***, 1232
Reetac-R 300 - ***Ranitidin***, 1232
Refamtyl - ***Fluoxetin***, 684

Refixime - ***Cefixim***, 351
Refixime100 - ***Cefixim***, 351
Reformin 500 - ***Metformin***, 955
Reformin 850 - ***Metformin***, 955
Regadrin B - ***Bezafibrat***, 258
Regulacid - ***Omeprazol***, 1080
Reinal - ***Flunarizin***, 678
Relab - ***Albumin***, 152
Relcodin 30 - ***Codein phosphat***, 459
Relcodin 60 - ***Codein phosphat***, 459
Reldicef - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Reldicef 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Reldicef 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Relinide Tablets 1mg "Standard" - ***Repaglinid***, 1234
Relivan - ***Terbutalin sulfat***, 1341
Relotabin - ***Capecitabin***, 306
Remact-400 - ***Piracetam***, 1159
Remact-800 - ***Piracetam***, 1159
Remebentin 100 - ***Gabapentin***, 705
Remebentin 300 - ***Gabapentin***, 705
Remebentin 400 - ***Gabapentin***, 705
Remecilox 200 - ***Ofloxacin***, 1076
Remeclar 250 - ***Clarithromycin***, 404
Remeclar 500 - ***Clarithromycin***, 404
Remedipin - ***Amlodipin***, 187
Remeron 30 - ***Mirtazapin***, 993
Remeron SolTab - ***Mirtazapin***, 993
Reminyl - ***Galantamin***, 708
Remitat - ***Gabapentin***, 705
Renapime - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Renapril - ***Enalapril***, 582
Renatab 10 - ***Enalapril***, 582
Renatab 5 - ***Enalapril***, 582
Reniate - ***Enalapril***, 582
Renifort - ***Prednisolon***, 1173
Renitec - ***Enalapril***, 582
Repadone-2 - ***Risperidon***, 1249
Repaglinid, 1234
Repaglinide - ***Repaglinid***, 1234
Repamax P - ***Paracetamol***, 1118
Repraz-20 - ***Rabeprazol***, 1228
Resbate - ***Clopidogrel***, 425
Rescuvolin - ***Folinat calci***, 694
Resdep - ***Risperidon***, 1249
Reserpin, 1237
Reserpine - ***Reserpin***, 1237
Resilo 25 - ***Losartan***, 927
Resilo 50 - ***Losartan***, 927
Resines - ***Amlodipin***, 187
Respidon-2 - ***Risperidon***, 1249
Retento 400 - ***Piracetam***, 1159
Retiminate Tab. - ***Roxithromycin***, 1260
Retinol, 1238
Retrocytin - ***Lamivudin***, 876
Retrocytin 150 - ***Lamivudin***, 876
Reumokam - ***Meloxicam***, 940
Revibra - ***Celecoxib***, 379
Rexlar - ***Clarithromycin***, 404
Rexlar suspension - ***Clarithromycin***, 404
Reyoung Streptomycin - ***Streptomycin***, 1308
Rezocip - ***Ciprofloxacin***, 394
Rezocip 750 - ***Ciprofloxacin***, 394
Rezoclav - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Rezol 20 - ***Rabeprazol***, 1228
r-HBvax - ***Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp***, 1449
Rhetanol ACE - ***Paracetamol***, 1118
Rhetanol fort - ***Paracetamol***, 1118
Rheumac - ***Celecoxib***, 379
Rheumac 200 - ***Celecoxib***, 379
Rhinex - ***Naphazolin***, 1023
Rhinocort Aqua - ***Budesonid***, 274
Rhinovent Nasal Spray - ***Ipratropium bromid***, 833
Rhinxl 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Rhomatic 75 - ***Diclofenac***, 515
Rhumagel - ***Piroxicam***, 1160
Rhydlosart-50 - ***Losartan***, 927
Rhynixsol - ***Naphazolin***, 1023
Rhyof - ***Ofloxacin***, 1076
Riafen - ***Diclofenac***, 515
Rialcef - ***Cefixim***, 351
Rialcef 200 - ***Cefixim***, 351
Rialcef 400 - ***Cefixim***, 351
Ribabutin 200 - ***Ribavirin***, 1240
Ribabutin 400 - ***Ribavirin***, 1240
Ribamac - ***Ribavirin***, 1240
Ribanic 400 - ***Ribavirin***, 1240
Ribanic 500 - ***Ribavirin***, 1240
Ribasren - ***Ribavirin***, 1240
Ribatagin - ***Ribavirin***, 1240
Ribavin 200 - ***Ribavirin***, 1240
Ribavirin, 1240
Ribazid 400 - ***Ribavirin***, 1240
Ribazid 500 - ***Ribavirin***, 1240
Ribazid 600 - ***Ribavirin***, 1240
Ribazole - ***Ribavirin***, 1240
Riboflavin, 1244
Riboflex Tab - ***Levofloxacin***, 890
Ribotacin - ***Cefuroxim***, 375
Riclapen - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Ricovir - ***Tenofovir***, 1335

Ridaflex 180 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Ridaflex 60 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Ridal - ***Risperidon***, 1249
Ridalfex 120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Ridecor - ***Budesonid***, 274
Ridep-2 - ***Risperidon***, 1249
Ridep-4 - ***Risperidon***, 1249
Ridertin 10 - ***Loratadin***, 923
Ridhay - ***Gentamicin***, 722
Ridlor - ***Clopidogrel***, 425
Ridonate - ***Cefuroxim***, 375
Ridulin Dobutamine Injection USP - ***Dobutamin***, 553
Rieserstat - ***Propylthiouracil***, 1208
Rifamlife - ***Rifampicin***, 1245
Rifampicin, 1245
Rifampicin 150 - ***Rifampicin***, 1245
Rifampicin 150-SPM - ***Rifampicin***, 1245
Rifampicin 300 - ***Rifampicin***, 1245
Rifampicin 300-SPM - ***Rifampicin***, 1245
Rifampicin Capsule BP - ***Rifampicin***, 1245
Rifampicin PD - ***Rifampicin***, 1245
Rifasynt - ***Rifampicin***, 1245
Rifaxon - ***Paracetamol***, 1118
Rifurox 250 - ***Cefuroxim***, 375
Rigaton - ***Arginin***, 205
Rigaton-S - ***Arginin***, 205
Rigocef - ***Cefuroxim***, 375
Rigofin - ***Ceftriaxon***, 371
Rigotax - ***Cefotaxim***, 357
Rigozidim - ***Ceftazidim***, 368
Rileptid - ***Risperidon***, 1249
Rinalix-Xepa - ***Indapamid***, 804
Rinconad - ***Loratadin***, 923
Ringer lactat, 1247
Ringer lactate - ***Ringer lactat***, 1247
Ringer Lactate Intravenous Infusion - ***Ringer lactat***, 1247
Ringer Lactate Lavoisier - ***Ringer lactat***, 1247
Ringerfundin - ***Ringer lactat***, 1247
Rinofil - ***Desloratadin***, 497
Rioplaril - ***Enalapril***, 582
Ripar - ***Repaglinid***, 1234
Risabin - ***Amikacin***, 176
Riscord 2 - ***Risperidon***, 1249
Risdomibe - ***Risperidon***, 1249
Risdontab 2 - ***Risperidon***, 1249
Risenate - ***Alendronat natri***, 157
Risperdal - ***Risperidon***, 1249
Risperidon, 1249
Risperidon 2 - ***Risperidon***, 1249
Risperidon Vpc 2 - ***Risperidon***, 1249
Risperidone - ***Risperidon***, 1249
Risperinob-2 - ***Risperidon***, 1249
Risperinob-4 - ***Risperidon***, 1249
Risperon - ***Risperidon***, 1249
Risperstad 1 - ***Risperidon***, 1249
Risperstad 2 - ***Risperidon***, 1249
Rispertab - ***Risperidon***, 1249
Risponz 1 - ***Risperidon***, 1249
Risponz 2 - ***Risperidon***, 1249
Risponz 3 - ***Risperidon***, 1249
Ritectin - ***Flunarizin***, 678
Rite-O-Cef 100 - ***Cefixim***, 351
Rite-O-Cef 200 - ***Cefixim***, 351
Rite-O-Cef dry syrup - ***Cefixim***, 351
Ritocom - ***Lopinavir và ritonavir***, 919
Ritonavir, 1251
Ritozol - ***Esomeprazol***, 619
Rituximab, 1254
Rivarus - ***Ribavirin***, 1240
Rivepime - ***Cefepim***, 348
Rivex 150 - ***Roxithromycin***, 1260
Rivex 300 - ***Roxithromycin***, 1260
Rob Vitamin E - ***Alpha tocopherol***, 165
Robalpha - ***Chymotrypsin***, 382
Robcenat - ***Cefuroxim***, 375
Robcenat 250 - ***Cefuroxim***, 375
Robcetirizin - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Robcipro - ***Ciprofloxacin***, 394
Robfexo - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Robfixim - ***Cefixim***, 351
Robfixim 400 - ***Cefixim***, 351
Robmedril 4 - ***Methylprednisolon***, 969
Robmedril 16 - ***Methylprednisolon***, 969
Robmelox - ***Meloxicam***, 940
Robnadol - ***Paracetamol***, 1118
Robome - ***Omeprazol***, 1080
Robsel - ***Acarbose***, 103
Robspilid - ***Spiramycin***, 1299
Rocacef - ***Cefoperazon natri***, 354
Rocalcic 50 - ***Calcitonin***, 301
Rocalcic 100 - ***Calcitonin***, 301
Rocamid - ***Loperamid***, 918
Rocefxon inj - ***Ceftriaxon***, 371
Rocephin - ***Ceftriaxon***, 371
Roceta - ***Paracetamol***, 1118
Roceta Extra - ***Paracetamol***, 1118
Rocexim - ***Cefotaxim***, 357
Rocimus - ***Tacrolimus***, 1321
Rocine - ***Spiramycin***, 1299
Rocinva - ***Spiramycin***, 1299

Rocinva 3M - ***Spiramycin***, 1299
Rocsasyne - ***Roxithromycin***, 1260
Rocuronium bromid, 1256
Rocuronium bromide - ***Rocuronium bromid***, 1256
Rocuronium Kabi - ***Rocuronium bromid***, 1256
Rocuronium-hameln - ***Rocuronium bromid***, 1256
Rocxol - ***Paracetamol***, 1118
Rodanis - ***Furosemid***, 702
Rodeslor - ***Desloratadin***, 497
Rodilar - ***Dextromethorphan***, 508
Rofba - ***Perindopril***, 1131
Roferon-A - ***Interferon alfa***, 816
Rofine - ***Ceftriaxon***, 371
Rofizin - ***Arginin***, 205
Rofucef-500 - ***Cefuroxim***, 375
Rofuoxime - ***Cefuroxim***, 375
Rogam Inj - ***Cefuroxim***, 375
Roglita - ***Rosiglitazon***, 1258
Rokzy-150 - ***Roxithromycin***, 1260
Rolip - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Roluxe - ***Roxithromycin***, 1260
Roluxe 150 - ***Roxithromycin***, 1260
Rolxexim - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Rom-150 - ***Roxithromycin***, 1260
Romapen - ***Meropenem***, 950
Romaprolol - ***Bisoprolol***, 264
Romefok - ***Cefotaxim***, 357
Romelcox - ***Meloxicam***, 940
Romenam - ***Meropenem***, 950
Romiroxin Tab. - ***Roxithromycin***, 1260
Romofine - ***Gabapentin***, 705
Romylid - ***Roxithromycin***, 1260
Romylita - ***Rosiglitazon***, 1258
Ronadium - ***Alendronat natri***, 157
Ronaeso 20 - ***Esomeprazol***, 619
Ronaeso 40 - ***Esomeprazol***, 619
Ronasdo 20 - ***Esomeprazol***, 619
Ronasdo 40 - ***Esomeprazol***, 619
Ronem - ***Meropenem***, 950
Ronlla - ***Ceftriaxon***, 371
Ropenem - ***Meropenem***, 950
Ropiro - ***Cefepim***, 348
Roranime - ***Clomiphen***, 416
Roscef - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Rosiglitazon, 1258
Rosiglitazone - ***Rosiglitazon***, 1258
Rosnacin - ***Spiramycin***, 1299
Rospatin 300 - ***Gabapentin***, 705
Rospycin - ***Spiramycin***, 1299
Rosuvastatin - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase***, 285
Rotacor - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase***, 285
Rotafaz - ***Cefotaxim***, 357
Rotapime - ***Cefepim***, 348
Rotifom - ***Levofloxacin***, 890
Rotracin - ***Roxithromycin***, 1260
Rotrixon Inj - ***Piroxicam***, 1160
Rotrizin - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Roustadin - ***Loratadin***, 923
ROUVAX - ***Vắc xin sởi***, 1438
Rovabiotic - ***Spiramycin***, 1299
Rovabiotic 3.0 - ***Spiramycin***, 1299
Rovacent - ***Spiramycin***, 1299
Rovagi - ***Spiramycin***, 1299
Rovahadin - ***Spiramycin***, 1299
Rovajec - ***Ceftriaxon***, 371
Rovalid - ***Spiramycin***, 1299
Rovalid 3 M.I.U - ***Spiramycin***, 1299
Rovamycin - ***Spiramycin***, 1299
Rovamycine - ***Spiramycin***, 1299
Rova-NIC - ***Spiramycin***, 1299
Rovanten - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Rovanten Pediatric drops - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Rovas - ***Spiramycin***, 1299
Rowject Inj. - ***Ceftriaxon***, 371
Roxaid tab - ***Roxithromycin***, 1260
Roxantin - ***Spiramycin***, 1299
Roximol - ***Roxithromycin***, 1260
Roximreta - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Roxincef - ***Cefuroxim***, 375
Roxiphar - ***Roxithromycin***, 1260
Roxitel - ***Roxithromycin***, 1260
Roxithin - ***Roxithromycin***, 1260
Roxithin-150 - ***Roxithromycin***, 1260
Roxithromycin, 1260
Roxithromycin 150 - ***Roxithromycin***, 1260
Roxithromycin 50 - ***Roxithromycin***, 1260
Roxitis-150 - ***Roxithromycin***, 1260
Roxitis-50 - ***Roxithromycin***, 1260
Roxl-150 - ***Roxithromycin***, 1260
Roxley 150 - ***Roxithromycin***, 1260
Roxnic - ***Acid nalidixic***, 134
Roxpor - ***Roxithromycin***, 1260
Roxy-150 - ***Roxithromycin***, 1260
Roxylife - ***Roxithromycin***, 1260
RoxyRVN - ***Roxithromycin***, 1260
Rozcime - ***Roxithromycin***, 1260
Rozimicin - ***Roxithromycin***, 1260
Rozit- 4 - ***Rosiglitazon***, 1258
RS.JEV - ***Vắc xin viêm não Nhật Bản bất hoạt***, 1451

RTflox - ***Levofloxacin***, 890
Rubella virus vaccine, live - ***Vắc xin rubella***, 1437
Rubina 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Rubina 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Rucefdol 250 - ***Cefuroxim***, 375
Rucefdol 500 - ***Cefuroxim***, 375
Rucefdol 750 - ***Cefuroxim***, 375
Rumocef - ***Cefadroxil***, 332
Rumycoz - ***Itraconazol***, 849
Rusartin - ***Valsartan***, 1453
Ruxict - ***Roxithromycin***, 1260
Ry-Ril - ***Azithromycin***, 227
Rytmonorm - ***Propafenon***, 1199
Ryxon-Brookes - ***Ceftriaxon***, 371
Ryzonal - ***Eperison hydroclorid***, 592

S

SABS - ***Metronidazol***, 979
Sabumax - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Sacboudii - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Sacendol E - ***Paracetamol***, 1118
Sachenyst - ***Nystatin***, 1071
Sachlard - ***Levofloxacin***, 890
Sadaclin - ***Clindamycin***, 407
Sadapron 100 - ***Alopurinol***, 162
Sadapron 300 - ***Alopurinol***, 162
Safepim-1000 - ***Cefepim***, 348
Safetelmi 40 - ***Telmisartan***, 1328
Safetelmi 80 - ***Telmisartan***, 1328
Saffecine - ***Cefotaxim***, 357
Safix 100 - ***Cefixim***, 351
Safix 200 - ***Cefixim***, 351
Saflux 20 - ***Fluoxetin***, 684
Safrox 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Sagacoxib 100 - ***Celecoxib***, 379
Sagacoxib 200 - ***Celecoxib***, 379
Sagafixim 100 - ***Cefixim***, 351
Sagafixim 100 DT - ***Cefixim***, 351
Sagafixim 200 - ***Cefixim***, 351
Sagafosa-10 - ***Alendronat natri***, 157
Sagafosa-70 - ***Alendronat natri***, 157
Sagamome - ***Mometason furoat***, 1003
Sagaome - ***Omeprazol***, 1080
Sagarab 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Sagasartan-V 160 - ***Valsartan***, 1453
Sagofene - ***Natri thiosulfat***, 1034
Sagolium-M - ***Domperidon***, 559
Sakuzyal - ***Oxcarbazepin***, 1096
Salbid-2 - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Salbucare - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Salbufar - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Salbules - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Salbutamol (dùng trong hô hấp), 1262
Salbutamol (dùng trong sản khoa), 1264
Salbutamol (used in obstetrics) - ***Salbutamol (dùng trong sản khoa)***, 1264
Salbutamol (used in pneumology) - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Salbutamol galien - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Salbutamol Kabi - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Salbutamol Renaudin - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Salbutamol sulphate - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Salbuthepharm - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Salbuthepharm Tab - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Salbutral - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Salgad - ***Fluconazol***, 666
Salicylic acid - ***Acid salicylic***, 137
Salmeterol, 1266
Salmocalcin - ***Calcitonin***, 301
Salsacam - ***Meloxicam***, 940
Salvent - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Samaxon - ***Ceftriaxon***, 371
Samchundangcipmax eye drops - ***Ciprofloxacin***, 394
Samchundangroxime - ***Cefuroxim***, 375
Samchundangroxime Inj - ***Cefuroxim***, 375
Samchundangtoracin - ***Tobramycin***, 1392
Samchungdangdipro - ***Gliclazid***, 729
Samfixime sachet - ***Cefixim***, 351
Samgrel - ***Clopidogrel***, 425
Saminlac - ***Diclofenac***, 515
Samjin Trizon - ***Ceftriaxon***, 371
Samlo-5 - ***Amlodipin***, 187
Sampine - ***Amlodipin***, 187
Samtoxim - ***Cefotaxim***, 357
Samtron - ***Ondansetron*** , 1082
Samzin - ***Ceftazidim***, 368
Sanaperol 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Sanbeclaneksi - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Sanbelevocin - ***Levofloxacin***, 890
Sanbemerosan - ***Meropenem***, 950
Sanbemerosan 0.5 - ***Meropenem***, 950
Sanbepelastin - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Sanbeproanes - ***Propofol***, 1201
Sanbesanexon - ***Methylprednisolon***, 969
Sancefur - ***Cefuroxim***, 375
Sancher - ***Ribavirin***, 1240

Sancinor - ***Cefepim***, 348
Sanclary - ***Clarithromycin***, 404
Sandimmun - ***Ciclosporin***, 383
Sandimmun Neoral - ***Ciclosporin***, 383
Sandostatin - ***Octreotid acetat***, 1072
Sandroxil - ***Cefadroxil***, 332
Sanfetil 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Sanfetil 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Sanfetil sachet - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Sanflox - ***Levofloxacin***, 890
Sanfocef 500 - ***Cefuroxim***, 375
Sanfocef sachet - ***Cefuroxim***, 375
Sanlitor 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Sanlitor-20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Sanmero - ***Meropenem***, 950
Sanmica - ***Amikacin***, 176
Sanosat Inj. - ***Metronidazol***, 979
Sanoxetil-250 - ***Cefuroxim***, 375
Sanoxetil-500 - ***Cefuroxim***, 375
Sansforan - ***Cefotaxim***, 357
Santax - ***Cefotaxim***, 357
Santazid - ***Ceftazidim***, 368
Santazid Plus - ***Ceftazidim***, 368
Santifex-100 - ***Cefixim***, 351
Santifex100 Sachet - ***Cefixim***, 351
Santifex-200 - ***Cefixim***, 351
Santifex-50 - ***Cefixim***, 351
Santovir - ***Aciclovir***, 114
Santoxon-1000 - ***Ceftriaxon***, 371
Sanuflox - ***Levofloxacin***, 890
Sanuzo - ***Itraconazol***, 849
Sanxif - ***Ceftriaxon***, 371
Sapdox 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Sapdox 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Saquinavir, 1268
Sara - ***Paracetamol***, 1118
Sara for children - ***Paracetamol***, 1118
Sararizi - ***Flunarizin***, 678
Sarinex - ***Celecoxib***, 379
Sarocef Dry Syrup - ***Cefaclor***, 329
Sartanim - ***Losartan***, 927
Sartanpo - ***Losartan***, 927
Sartinlo-25 - ***Losartan***, 927
Sarufone - ***Sucralfat***, 1310
Sa-Ryum - ***Flunarizin***, 678
Sastan 25 - ***Losartan***, 927
Sastan 50 - ***Losartan***, 927
Sắt (II) sulfat, 1271
Sắt dextran, 1273
Satrov-10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase*,** 285
Satrov-20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
SaVi Acarbose 25 - ***Acarbose***, 103
SaVi Acetylcystein 200 - ***Acetylcystein***, 111
SaVi Albendazol 200 - ***Albendazol***, 150
Savi Alendronate - ***Alendronat natri***, 157
SAVI Amlod - ***Amlodipin***, 187
Savi Amlod 5 - ***Amlodipin***, 187
Savi Atorvastatin 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
SAVI Atovastatin - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
SaVi Azit - ***Azithromycin***, 227
SaVi Betaxolol 10 - ***Betaxolol***, 254
SaVi Betaxolol 20 - ***Betaxolol***, 254
SaVi Carvedilol 12.5 - ***Carvedilol***, 327
SaVi Carvedilol 3.125 - ***Carvedilol***, 327
Savi Celecoxib - ***Celecoxib***, 379
SaVi Colchicine 1 - ***Colchicin***, 461
SaVi Dogrel - ***Clopidogrel***, 425
SaVi Donepezil 3 - ***Donepezil hydroclorid***, 560
SaVi Donepezil 5 - ***Donepezil hydroclorid***, 560
SaVi Donepezil 10 - ***Donepezil hydroclorid***, 560
SaVi Famotidine 10 - ***Famotidin***, 648
Savi Fenofibrat 100M - ***Fenofibrat***, 652
Savi Fenofibrat 200M - ***Fenofibrat***, 652
Savi Fenofibrat 300M - ***Fenofibrat***, 652
SaVi Fluvastatin 80 - xem *Fluvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
SaVi Gemfibrozil 600 - ***Gemfibrozil***, 718
SaVi Glipizide - ***Glipizid***, 733
SaVi Irbesartan 75 - ***Irbesartan***, 835
SaVi Irbesartan 150 - ***Irbesartan***, 835
SaVi Lamivudine 100 - ***Lamivudin***, 876
SaVi Lamivudine 150 - ***Lamivudin***, 876
SAVI Lansoprazole 30 - ***Lansoprazol***, 879
Savi Laprol 10 - ***Enalapril***, 582
Savi Laprol 20 - ***Enalapril***, 582
Savi Laprol 5 - ***Enalapril***, 582
SaVi Lisinopril 10 - ***Lisinopril***, 910
SaVi Lora 10 - ***Loratadin***, 923
SaVi Losartan 50 - ***Losartan***, 927
SaVi Losartan 100 - ***Losartan***, 927
SaVi Mesalazine 500 - ***Mesalazin***, 952
Savi metformin 1000 - ***Metformin***, 955
SaVi Metformin 500 - ***Metformin***, 955
Savi metformin 850 - ***Metformin***, 955
SaVi Metoclopramide 10 - ***Metoclopramid***, 973
SaVi Moxifloxacin 400 - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
SaVi Olanzapine 10 - ***Olanzapin***, 1077

SaVi Olanzapine 5 - ***Olanzapin***, 1077
SaVi Para 500 - ***Paracetamol***, 1118
SAVI Paracetamol 80 - ***Paracetamol***, 1118
Savi Paracetamol 150 - ***Paracetamol***, 1118
SAVI Paracetamol 500 - ***Paracetamol***, 1118
Savi Paracetamol 650 - ***Paracetamol***, 1118
SaVi Pioglitazone 45 - ***Pioglitazon***, 1151
Savi prolol 2,5 - ***Bisoprolol***, 264
Savi prolol 5,0 - ***Bisoprolol***, 264
Savi Prolol 10 - ***Bisoprolol***, 264
SaVi Rabeprazole 20 - ***Rabeprazol***, 1228
SaVi Ranitidine 300 - ***Ranitidin***, 1232
Savi Secnidazol 500 - ***Secnidazol***, 1277
SaVi Tenofovir 150 - ***Tenofovir***, 1335
SaVi Tenofovir 300 - ***Tenofovir***, 1335
SAVI Trimetazidine - ***Trimetazidin***, 1412
SaVi Trimetazidine 20 - ***Trimetazidin***, 1412
SaVi Trimetazidine 35 MR - ***Trimetazidin***, 1412
SaVi Valsartan 160 - ***Valsartan***, 1453
SaVi Zolpidem 10 - ***Zolpidem***, 1493
SaViBromyst - ***Acetylcystein***, 111
SAVIBroxol 30 - ***Ambroxol***, 175
SaViCertiryl - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
SaViCipro - ***Ciprofloxacin***, 394
SaViDeslo - ***Desloratadin***, 497
Savidome - ***Domperidon***, 559
Savidopril 2 - ***Perindopril***, 1131
Savidopril 4 - ***Perindopril***, 1131
Savidopril 8 - ***Perindopril***, 1131
SaViDronat - ***Desloratadin***, 497
SaViFexo 60 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Savilaprol 5 - ***Enalapril***, 582
SaViLevo - ***Levofloxacin***, 890
Savilope - ***Loperamid***, 918
SaViLope 2 - ***Loperamid***, 918
Saviloxic - ***Meloxicam***, 940
Saviloxic 15 - ***Meloxicam***, 940
SaViPara 1000 - ***Paracetamol***, 1118
SAVIPiride 2 - ***Glimepirid***, 731
Savipiride 4 - ***Glimepirid***, 731
Saviroxim 250 - ***Cefuroxim***, 375
Saviroxim 500 - ***Cefuroxim***, 375
Savisang - ***Alverin citrat***, 172
Savitor 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
SaViZentac - ***Ranitidin***, 1232
Saxagliptin, 1276
Saxtel - ***Cefotaxim***, 357
Sazith-250 - ***Azithromycin***, 227
Sbob - ***Loperamid***, 918
Scanax 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Scandonest 3% Plain - ***Mepivacain***, 945
SCD Cefaclor - ***Cefaclor***, 329
SCD Cefradine - ***Cefradin***, 366
SCD Ciprofloxacin - ***Ciprofloxacin***, 394
Schazoo Fluticasone - ***Fluticason propionat***, 691
Schtazol injection - ***Cefazolin***, 343
Schucasid - ***Cefradin***, 366
SCI-B-VAC - ***Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp***, 1449
Scocef - ***Cefuroxim***, 375
Scodazol - ***Metronidazol***, 979
Scodilol - ***Carvedilol***, 327
Scomik - ***Amikacin***, 176
Scoroxim - ***Cefuroxim***, 375
Scotrasix - ***Itraconazol***, 849
Scratsuspension "Standard" - ***Sucralfat***, 1310
Seachirox - ***Levothyroxin***, 900
Sebast - 20 - ***Omeprazol***, 1080
Secef - ***Cefixim***, 351
Secgentin 500 - ***Secnidazol***, 1277
Secgentin 1000 - ***Secnidazol***, 1277
Secnidaz - ***Secnidazol***, 1277
Secnidazol, 1277
Secnidazole - ***Secnidazol***, 1277
Secnipro - ***Celecoxib***, 379
Secnipro 200 - ***Celecoxib***, 379
Secnol - ***Secnidazol***, 1277
Sectral - ***Acebutolol***, 104
Seczolin - ***Secnidazol***, 1277
Sedacid - ***Lansoprazol***, 879
Sedno - ***Desloratadin***, 497
Sedtyl - ***Desloratadin***, 497
Sedupam - ***Diazepam***, 513
Seduxen - ***Diazepam***, 513
Sefmal - ***Tramadol hydroclorid***, 1400
Sefmeloc 50 - ***Atenolol***, 219
Sefmeloc 100 - ***Atenolol***, 219
Sefonramid - ***Ceftazidim***, 368
Selbako 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Selbako 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Selecap 200 - ***Celecoxib***, 379
Selegilin, 1278
Selegiline - ***Selegilin***, 1278
Selemycin - ***Amikacin***, 176
Selen sulfid, 1282
Selenium sulfide - ***Selen sulfid***, 1282
Selk-C Inj - ***Acid tranexamic***, 139
Sencef Injection - ***Cefuroxim***, 375
Senitram - ***Ampicilin và sulbactam***, 201
Sensinil - ***Lidocain***, 903
Sensoderm - ***Clobetasol propionat***, 411

Sentipec - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Sentor - ***Losartan***, 927
Seoba - ***Piracetam***, 1159
Seofen Inj - ***Ceftriaxon***, 371
Seoka Cap. - ***Cefixim***, 351
Seonar - ***Flunarizin***, 678
Seonar cap. - ***Flunarizin***, 678
Seonelxime Inj - ***Cefotaxim***, 357
Seotina Tab - ***Captopril***, 314
Seozec - ***Ciprofloxacin***, 394
Seozital - ***Ceftazidim***, 368
Seozym Cap. - ***Cefixim***, 351
Sepdom - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Sepratis - ***Ciprofloxacin***, 394
Septomux 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Septomux 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Sepy-O-100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Sepy-O-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Seracop - ***Ceftazidim***, 368
Serapid capsule - ***Flunarizin***, 678
Serenata-100 - ***Sertralin***, 1283
Sernal - ***Risperidon***, 1249
Sernal - 4 - ***Risperidon***, 1249
Serofur Inj. - ***Cefuroxim***, 375
Serophene - ***Clomiphen***, 416
Sertil 25 - ***Sertralin***, 1283
Sertil 50 - ***Sertralin***, 1283
Sertralin, 1283
Sertraline - ***Sertralin***, 1283
Sertraline hydrochloride - ***Sertralin***, 1283
Serum gonadotropin - ***Gonadotropin***, 756
Servamox - ***Amoxicilin***, 188
Servicillin - ***Ampicilin***, 199
Serviflox 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Servigesic - ***Paracetamol***, 1118
Servitamol - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Setra - ***Sertralin***, 1283
Setrionac Inj. - ***Ceftriaxon***, 371
Setronax - ***Ondansetron*** , 1082
Seuraf Injection - ***Ceftazidim***, 368
Sevofluran, 1287
Sevoflurane - ***Sevofluran***, 1287
Sevorane - ***Sevofluran***, 1287
Shadipine-10 - ***Amlodipin***, 187
Shadipine-5 - ***Amlodipin***, 187
Shakes - ***Mirtazapin***, 993
Sharolev - ***Levofloxacin***, 890
Shimen Granules - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Shinacin - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Shinapril - ***Enalapril***, 582
Shinbac - ***Ampicilin và sulbactam***, 201
Shincef - ***Cefuroxim***, 375
Shinclop - ***Clopidogrel***, 425
Shindocef - ***Cefamandol***, 339
Shinfemax - ***Cefepim***, 348
Shinfepim - ***Cefepim***, 348
Shinoxol - ***Ambroxol***, 175
Shinpoong Cefadin - ***Cefradin***, 366
Shinpoong Cefaxone - ***Ceftriaxon***, 371
Shinpoong Clofen - ***Diclofenac***, 515
Shinpoong Cristan - ***Clotrimazol***, 452
Shinpoong Fugacin - ***Ofloxacin***, 1076
Shinpoong Rosiden - ***Piroxicam***, 1160
Shinpoong Rosiden S - ***Piroxicam***, 1160
Shinpoong Shintaxime - ***Cefotaxim***, 357
Shintovas - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Shinzolin - ***Cefazolin***, 343
Shrostar - ***Zidovudin***, 1489
Shu su - ***Paclitaxel***, 1105
Shunopan inj - ***Cefotaxim***, 357
Shutifen Injection - ***Cefuroxim***, 375
Siam-Amikacin - ***Amikacin***, 176
Siamazid - ***Ceftazidim***, 368
Siaxim (1.0) - ***Cefotaxim***, 357
Siaxon - ***Ceftriaxon***, 371
Sibelium - ***Flunarizin***, 678
Siberizin - ***Flunarizin***, 678
Sibetab - ***Flunarizin***, 678
Sibethepharm - ***Flunarizin***, 678
Sibetinic - ***Flunarizin***, 678
Sibetinic Caps - ***Flunarizin***, 678
Sibetinic Soft - ***Flunarizin***, 678
Sibutra - ***Sulfasalazin***, 1312
Sicongast - ***Simeticon***, 1291
Sifachymo - ***Chymotrypsin***, 382
Sifaropen - ***Meropenem***, 950
Sifasolone - ***Methylprednisolon***, 969
Sigbantin 400 - ***Gabapentin***, 705
Sigformin 1000 - ***Metformin***, 955
Sigmaryl 2 - ***Glimepirid***, 731
Sigmaryl 4 - ***Glimepirid***, 731
Sildenafil citrat, 1289
Sildenafil citrate - ***Sildenafil citrat***, 1289
Silfo - ***Ciprofloxacin***, 394
Siliverine - ***Bạc sulfadiazin***, 237
Silver sulfadiazine - ***Bạc sulfadiazin***, 237
Silytrol - ***Lamivudin***, 876
Simarta - ***Diosmectit***, 541
Simavas 10 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simavas 20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simbidan - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simcor - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simdo - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simegaz - ***Simeticon***, 1291

Simethicon Stada - ***Simeticon***, 1291

Simethicone - ***Simeticon***, 1291

Simeticon, 1291

Simeticone - ***Simeticon***, 1291

Simgozen-10 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simgozen-20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

SimHasan 10 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

SimHasan 20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simka F.C. Tablets "Panbiotic" - ***xem Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simlo-10 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simlo-20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simorchid-20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simpla - ***Acid zoledronic***, 143

Simrok inj. - ***Cefuroxim***, 375

Simtanin - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simterol - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simtive 10 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simtive 20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simtor Vpc 10 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simtor VPC 20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simvacor - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simva-Denk 20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simva-Denk 40 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simvafar - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simvaget - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simvahexal - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

SimvaHexal - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simvasel - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simvaseo - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simvasnic - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simvastar - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simvastatin - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, ***285***

Simvastatin 10 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simvastatin 10 Glomed - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simvastatin 20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simvastatin 20 Glomed - *xem Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simvastatin Savi 20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simvastatin Savi 40 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simvastatin Stada - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simvastatin winthrop - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simvatin 10 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simvatin 20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simvazz 10 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

SimvEP - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Simvin 10 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Sinatuss - ***Oxymetazolin hydroclorid***, 1101

Sindazol - ***Tinidazol***, 1383

Sindoxplatin - ***Oxaliplatin***, 1092

Sindroxocin - ***Doxorubicin***, **571**

Sinflucy - ***Fluconazol***, 666

Sinil Betamethasone Tab - ***Betamethason***, 252

Sinnifi - ***Captopril***, 314

Sinraci Inj. - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800

Sinrodan - ***Ketorolac***, 867

Sintiplex - ***Clopidogrel***, 425

Sintopozid - ***Etoposid***, 643

Sinvaz - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

Siocap - ***Captopril***, 314

Siofor 1000 - ***Metformin***, 955

Siofor 500 - ***Metformin***, 955

Siofor 850 - ***Metformin***, 955

Sipidrole - ***Methylprednisolon***, 969

Sipi-Metro - ***Metronidazol***, 979

Sipimycin - ***Spectinomycin***, 1298

Siptrogyl - ***Metronidazol***, 979

Siratam - ***Levofloxacin***, 890

Sirdalud - ***Tizanidin hydroclorid***, 1390

Siro promethazin - ***Promethazin hydroclorid***, 1196
Sirona Inj. - ***Netilmicin***, 1042
Sirvasc - ***Tizanidin hydroclorid***, 1390
Sismyodine - ***Eperison hydroclorid***, 592
Sisocin - ***Azithromycin***, 227
Sitacef - ***Ceftazidim***, 368
Sitagliptin, 1292
Sitaz-10 - ***Rabeprazol***, 1228
Sitaz-20 - ***Rabeprazol***, 1228
Siuguandexaron injection - ***Dexamethason***, 500
Siulora - ***Loratadin***, 923
Siutamid - ***Metoclopramid***, 973
Sivanstant - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Sivkort Retard - ***Triamcinolon***, 1407
Sivoxim - ***Cefotaxim***, 357
Sizoca-5 - ***Olanzapin***, 1077
Sizoca-10 - ***Olanzapin***, 1077
Sizodon 1 - ***Risperidon***, 1249
Sizodon 2 - ***Risperidon***, 1249
SK Albumin - ***Albumin***, 152
Skdol baby - ***Paracetamol***, 1118
Skdol Plus - ***Paracetamol***, 1118
Skdol Plus Orange - ***Paracetamol***, 1118
Skecalin - ***Calcitonin***, 301
Skeson - ***Eperison hydroclorid***, 592
Sketixe - ***Desloratadin***, 497
Skyclamos - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Slanzole Tab. - ***Rabeprazol***, 1228
Slemfort - ***Clotrimazol***, 452
Smanetta - ***Diosmectit***, 541
Smeclife - ***Diosmectit***, 541
Smec-Meyer - ***Diosmectit***, 541
Smecta - ***Diosmectit***, 541
Smectaneo - ***Diosmectit***, 541
Snake antivenom serum - ***Huyết thanh kháng nọc rắn***, 771
Snake venom antiserum - ***Huyết thanh kháng nọc rắn***, 771
Snelcough Cap. - ***Acetylcystein***, 111
Snelzol Inj. - ***Cefuroxim***, 375
Snerid Tab - ***Hydrocortison***, 779
Sodicef - ***Ceftriaxon***, 371
Sodip 5 - ***Amlodipin***, 187
Sodip 10 - ***Amlodipin***, 187
Sodium bicarbonate - ***Natri bicarbonat***, 1027
Sodium chloride - ***Natri clorid***, 1030
Sodium Chloride intravenous infusion BP - ***Natri clorid***, 1030
Sodium Lactate Ringer Injection - ***Ringer lactat***, 1247
Sodium nitrite - ***Natri nitrit***, 1031
Sodium nitroprusside - ***Natri nitroprusiat***, 1031
Sodium picosulfate - ***Natri picosulfat***, 1033
Sodium thiosulfate - ***Natri thiosulfat***, 1034
Softerin Oint - ***Urê***, 1418
Softlam - ***Diclofenac***, 515
Softprazol - ***Esomeprazol***, 619
Softprazol 20 - ***Esomeprazol***, 619
Softprazol 40 - ***Esomeprazol***, 619
Solan 5 - ***Olanzapin***, 1077
Solan-10 - ***Olanzapin***, 1077
Solarol - ***Lansoprazol***, 879
Solcer - ***Omeprazol***, 1080
Soli-Medon 125 - ***Methylprednisolon***, 969
Soli-Medon 16 - ***Methylprednisolon***, 969
Soli-Medon 4 - ***Methylprednisolon***, 969
Soli-medon 40 - ***Methylprednisolon***, 969
Solmiran - ***Amikacin***, 176
Solmucol - ***Acetylcystein***, 111
Solomet - ***Methylprednisolon***, 969
Solonic - ***Prednisolon***, 1173
Solonic Caps - ***Prednisolon***, 1173
Solril - ***Bisacodyl***, 262
Solu-Life - ***Methylprednisolon***, 969
Solu-Medrol - ***Methylprednisolon***, 969
Soluthepharm 4 - ***Methylprednisolon***, 969
Soluthepharm 16 - ***Methylprednisolon***, 969
Somelux 20 - ***Esomeprazol***, 619
Somelux 40 - ***Esomeprazol***, 619
Somidex - ***Methylprednisolon***, 969
Sona-Tium Tab - ***Alendronat natri***, 157
Sondra - ***Promethazin hydroclorid***, 1196
Sonertiz - ***Levofloxacin***, 890
Sonlexim 500 - ***Levofloxacin***, 890
Soonmelt - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Sorbidin - ***Isosorbid dinitrat***, 846
Sorbiket - ***Isosorbid dinitrat***, 846
Sorbitol, 1294
Sorbitol 5 - ***Sorbitol***, 1294
Sorbitol Bidiphar - ***Sorbitol***, 1294
Sorbitol delalande - ***Sorbitol***, 1294
Sorbitol Glomed - ***Sorbitol***, 1294
Sorbitol Stada - ***Sorbitol***, 1294
Sos Mectin-3 - ***Ivermectin***, 851
Soscort - ***Clobetasol propionat***, 411
Sosdol - ***Diclofenac***, 515
Sosdol Fort - ***Diclofenac***, 515
Sosfever - ***Ibuprofen***, 786
Sosfever Fort - ***Ibuprofen***, 786
Sossleep - ***Diphenhydramin***, 542
Sossleep Fort - ***Diphenhydramin***, 542
Sosvomit 4 - ***Ondansetron*** , 1082

Sosvomit 8 - ***Ondansetron*** , 1082
Sosworm - ***Albendazol***, 150
SotaHexal - ***Sorbitol***, 1294
Sotalol, 1294
Sotaxin Inj - ***Cefotaxim***, 357
Sotragan - ***Paracetamol***, 1118
Sotraphar Notalzin - ***Paracetamol***, 1118
Sotstop - ***Ibuprofen***, 786
Soultam - ***Piracetam***, 1159
Souzal - ***Rabeprazol***, 1228
Soxicam - ***Meloxicam***, 940
SP Ambroxol - ***Ambroxol***, 175
SP Captopril - ***Captopril***, 314
SP. Cefazolin - ***Cefazolin***, 343
SP. Cefoperazone - ***Cefoperazon natri***, 354
SP. Cefradine - ***Cefradin***, 366
SP Ceftazidime - ***Ceftazidim***, 368
SP Cefuroxime - ***Cefuroxim***, 375
SP Enalapril - ***Enalapril***, 582
SP Glimepiride - ***Glimepirid***, 731
SP. Meloxicam - ***Meloxicam***, 940
SP. Metformin - ***Metformin***, 955
SP Ofloxacin - ***Ofloxacin***, 1076
SP. Piroxicam - ***Piroxicam***, 1160
SP Predni - ***Prednisolon***, 1173
SP Sulpiride - ***Sulpirid***, 1314
Spacmarizine - ***Alverin citrat***, 172
Spalaxin - ***Alverin citrat***, 172
Spalung - ***Acetylcystein***, 111
Spas-Agi - ***Alverin citrat***, 172
Spasdipyrin - ***Alverin citrat***, 172
Spasmaboston - ***Alverin citrat***, 172
Spasmapyline - ***Alverin citrat***, 172
Spasmaverine - ***Alverin citrat***, 172
Spasmavidi - ***Alverin citrat***, 172
Spasmcil - ***Alverin citrat***, 172
Spasmcil tab. - ***Alverin citrat***, 172
Spasmebi - ***Alverin citrat***, 172
Spasmedil - ***Alverin citrat***, 172
Spas-Meyer - ***Alverin citrat***, 172
Spasovanin - ***Alverin citrat***, 172
Spaspyzin - ***Alverin citrat***, 172
Spasrincaps - ***Alverin citrat***, 172
Spassinad - ***Mephenesin***, 944
Spasvina - ***Alverin citrat***, 172
SP-Dom - ***Domperidon***, 559
Specin for Injection 2gm “Panbiotic” - ***Spectinomycin***, 1298
Speclif - ***Spectinomycin***, 1298
Spectimed - ***Spectinomycin***, 1298
Spectinomycin, 1298
Spectinomycine - ***Spectinomycin***, 1298
Spectrax - ***Cefepim***, 348
Spenem - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Sperifar - ***Risperidon***, 1249
Spetcefy-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Spibiotic - ***Spiramycin***, 1299
Spidextan - ***Alimemazin***, 160
Spifuca - ***Spironolacton***, 1301
Spinolac - ***Spironolacton***, 1301
SpiraDHG - ***Spiramycin***, 1299
SpiraDHG 3 M - ***Spiramycin***, 1299
Spiramycin, 1299
Spiramycin 3,0 - CGP - ***Spiramycin***, 1299
Spiramycin 3.0 - ***Spiramycin***, 1299
Spiramycin DNPharm - ***Spiramycin***, 1299
Spiramycin TW3 - ***Spiramycin***, 1299
Spirastad - ***Spiramycin***, 1299
Spirem 100 - ***Spironolacton***, 1301
Spirem 25 - ***Spironolacton***, 1301
Spirilix - ***Sulpirid***, 1314
Spiriva - ***Tiotropium bromid***, 1388
Spiriva Respimat - ***Tiotropium bromid***, 1388
Spironolacton, 1301
Spironolactone - ***Spironolacton***, 1301
Spitro - ***Alendronat natri***, 157
Spizef - ***Cefuroxim***, 375
SPLozarsin - ***Losartan***, 927
Spobavas - ***Spiramycin***, 1299
Spobet - ***Itraconazol***, 849
Spokit - ***Cefepim***, 348
SP-Omez - ***Omeprazol***, 1080
Sporacid - ***Itraconazol***, 849
Sporal - ***Itraconazol***, 849
Sporanox IV - ***Itraconazol***, 849
Spramycin - ***Spiramycin***, 1299
Sprealin - ***Cefazolin***, 343
Spreapim - ***Cefepim***, 348
SP-Tamol - ***Paracetamol***, 1118
SP-Zentab - ***Albendazol***, 150
Squalid Dry Syrup - ***Acid nalidixic***, 134
SRT 100 - ***Sertralin***, 1283
Staclazide - ***Gliclazid***, 729
Staclazide 30 MR - ***Gliclazid***, 729
Stacort - ***Hydrocortison***, 779
Stadasone 16 - ***Methylprednisolon***, 969
Stadmazol - ***Clotrimazol***, 452
Stadovas 10 - ***Amlodipin***, 187
Stadovas 5 - ***Amlodipin***, 187
Staflox - ***Ofloxacin***, 1076
Stafos gel - ***Nhôm phosphat***, 1048

Stag-15 - ***Stavudin***, 1303
Stag-20 - ***Stavudin***, 1303
Stag-30 - ***Stavudin***, 1303
Stag-40 - ***Stavudin***, 1303
Stalevo 100/25/200 - ***Carbidopa - levodopa***, 320
Stalevo 150/37,5/200 - ***Carbidopa - levodopa***, 320
Stamectin - ***Diosmectit***, 541
Stamlo 10 - ***Amlodipin***, 187
Stamlo 5 - ***Amlodipin***, 187
Standacillin - ***Ampicilin***, 199
Star lemon - ***Acid ascorbic***, 121
Staragan - ***Paracetamol***, 1118
Staraxim - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Starhal - ***Haloperidol***, 763
Starhep 1000 - ***Heparin***, 767
Statilip - ***Fenofibrat***, 652
Statinagi 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Statinagi 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Statinol - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Stavudin, 1303
Stavudin 30 ICA - ***Stavudin***, 1303
Stavudine - ***Stavudin***, 1303
Stavudine 30-SPM - ***Stavudin***, 1303
Stavudine Capsules USP - ***Stavudin***, 1303
Stavudine Stada - ***Stavudin***, 1303
Stazol Vag. Supp. - ***Econazol***, 577
Stenac Effervescent - ***Acetylcystein***, 111
Sterile ciprofloxacin - ***Ciprofloxacin***, 394
Sterile Vancomycin Hydrochloride, USP - ***Vancomycin***, 1455
Stiemycin - ***Erythromycin***, 607
Stilnox - ***Zolpidem,*** 1493
Stiloz-50 - ***Cilostazol***, 388
Stiloz-100 - ***Cilostazol***, 388
Stimind - ***Piracetam***, 1159
Stiprol - ***Glycerol***, 750
Stoguard - ***Sulpirid***, 1314
Stomagold 20 - ***Esomeprazol***, 619
Stomagold 40 - ***Esomeprazol***, 619
Stomalugel P - ***Nhôm phosphat***, 1048
Stomamedin - ***Omeprazol***, 1080
Stopress - ***Perindopril***, 1131
Storclor - ***Cefaclor***, 329
Storvas - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
ST-Pase - ***Streptokinase***, 1305
Strabas 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Strabas 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Strabas sachet - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Streptase - ***Streptokinase***, 1305
Strepto-Fatol - ***Streptomycin***, 1308
Streptoken - ***Streptokinase***, 1305
Streptokinase, 1305
Streptomycin, 1308
Streptomycin Sulfate - ***Streptomycin***, 1308
Streptomycin Sulphate for injection BP - ***Streptomycin***, 1308
Striped - ***Methylprednisolon***, 969
Stugeron - ***Cinarizin***, 391
Stugon-pharimex - ***Cinarizin***, 391
Stumax - ***Cinarizin***, 391
Stunarizin - ***Dimenhydrinat***, 536
Sử dụng an toàn thuốc giảm đau, 48
Sử dụng hợp lý các thuốc điều trị bệnh hen phế quản, 51
Sử dụng hợp lý thuốc kháng động kinh, 55
Sử dụng hợp lý thuốc kháng HIV cho người bệnh HIV/AIDS, 61
Sử dụng hợp lý thuốc kháng sinh cephalosporin, 72
Sử dụng hợp lý thuốc kháng sinh, 70
Sử dụng thuốc ở người cao tuổi, 41
Sử dụng thuốc ở người suy giảm chức năng gan, thận, 43
Sử dụng thuốc ở trẻ em, 45
Sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai và cho con bú, 47
Sucartil - ***Meloxicam***, 940
Succalox - ***Suxamethonium clorid***, 1319
Succipres - ***Metoprolol***, 976
Sucinylcholin clorid - ***Suxamethonium clorid***, 1319
Sucotin Inj. - ***Hydrocortison***, 779
Sucrafar - ***Sucralfat***, 1310
Sucrahasan - ***Sucralfat***, 1310
Sucralfat, 1310
Sucralfate - ***Sucralfat***, 1310
Sucramed - ***Sucralfat***, 1310
Sucrate gel - ***Sucralfat***, 1310
Su-drol - ***Methylprednisolon***, 969
Suhanir - ***Alendronat natri***, 157
Sukanlov - ***Azithromycin***, 227
Sulacilin - ***Ampicilin và sulbactam***, 201
Sulamcin - ***Ampicilin và sulbactam***, 201
Sulbaci - ***Ampicilin và sulbactam***, 201
Suletamin - ***Ondansetron***, 1082
Sulfacetamid natri, 1312
Sulfacetamide sodium - ***Sulfacetamid natri***, 1312
Sulfadiazin bạc - ***Bạc sulfadiazin***, 237
Sulfamethoxazol - trimethoprim - ***Cotrimoxazol***, 465
Sulfamethoxazol và Trimethoprim - ***Cotrimoxazol***, 465
Sulfa-Minh Hải - ***Sulfacetamid natri***, 1312
Sulfasalazin, 1312
Sulfasalazine - ***Sulfasalazin***, 1312

Sulmolife - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Sulo-Fadrol - ***Methylprednisolon***, 969
Sulperole - ***Cefuroxim***, 375
Sulpirid, 1314
Sulpirid 50 - ***Sulpirid***, 1314
Sulpirid Hexal - ***Sulpirid***, 1314
Sulpiride - ***Sulpirid***, 1314
Sulpiride DNP - ***Sulpirid***, 1314
Sulpiride GPL - ***Sulpirid***, 1314
Sulpiride Stada - ***Sulpirid***, 1314
Sulpiride tvp - ***Sulpirid***, 1314
Sulpragi - ***Sulpirid***, 1314
Sultacil - ***Ampicilin và sulbactam***, 201
Sultampi - ***Ampicilin và sulbactam***, 201
Sultasin - ***Ampicilin và sulbactam***, 201
Sultinet - ***Netilmicin***, 1042
Sumamigren 50 - ***Sumatriptan***, 1316
Sumatic - ***Sucralfat***, 1310
Sumatriptan, 1316
Sumig - ***Sumatriptan***, 1316
Sunapred - ***Prednisolon***, 1173
Suncardivas 12.5 - ***Carvedilol***, 327
Suncardivas 6.25 - ***Carvedilol***, 327
Suncexim-200 - ***Cefixim***, 351
Suncip - ***Sulpirid***, 1314
Sunclopilet - ***Clopidogrel***, 425
Sung Won Adcock Triamcinolone Tab. - ***Triamcinolon***, 1407
Sungafy - ***Metformin***, 955
Sungemtaz - ***Gemcitabin hydroclorid***, 716
Sungwon Adcock - ***Ciprofloxacin***, 394
Sungwon Adcock Cefixime Cap. - ***Cefixim***, 351
Sungwon Adcock Clindamycin - ***Clindamycin***, 407
Sungwon Adcock Lincomycin - ***Lincomycin hydroclorid***, 905
Sungwon Adcock Roxithromycin - ***Roxithromycin***, 1260
Sungwon Adcock Uricef Cap. - ***Cefadroxil***, 332
Sunketlur - ***Ketorolac***, 867
Sunoxitol 150 - ***Oxcarbazepin***, 1096
Sunoxitol 300 - ***Oxcarbazepin***, 1096
Sunpredmet - ***Prednisolon***, 1173
Sunprolomet 50 - ***Metoprolol***, 976
Sunprolomet 100 - ***Metoprolol***, 976
Sunrox 750 - ***Cefuroxim***, 375
Sunsizopin 25 - ***Clozapin***, 455
Sunsizopin 100 - ***Clozapin***, 455
Sunsusten 100 - ***Progesteron***, 1192
Sunsusten 200 - ***Progesteron***, 1192
Sunsusten 400 - ***Progesteron***, 1192
Suntropicamet - ***Tropicamid***, 1417
Suntropicamet - xem *Triptorelin* - ***Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin***, 1372
Sunvachi - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Sunxime-100 - ***Cefixim***, 351
Suopinchon - ***Furosemid***, 702
Superangal - ***Paracetamol***, 1118
Supercap - ***Ceftazidim***, 368
Supercef - ***Cefepim***, 348
Superfix - ***Cefixim***, 351
Superhepa - ***Arginin***, 205
Superiba 400 - ***Ribavirin***, 1240
Superiba 500 - ***Ribavirin***, 1240
Superstat 2 - ***Glimepirid***, 731
Supevastin - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Supirocin - ***Mupirocin***, 1013
Supobac - ***Povidon iod***, 1166
Supofun - ***Nystatin***, 1071
Supolox 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Supraflam - ***Cefadroxil***, 332
Suprapime - ***Cefepim***, 348
Suresh - ***Acetylcystein***, 111
Suritil - ***Ramipril***, 1230
Survec - ***Vancomycin***, 1455
Suthonium - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Suticin - ***Netilmicin***, 1042
Sutra - ***Sucralfat***, 1310
Suvenim - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Suwellin - ***Cimetidin***, 389
Suxal - ***Suxamethonium clorid***, 1319
Suxamethonium chloride - ***Suxamethonium clorid***, 1319
Suxamethonium clorid, 1319
Suyea Y.Y - ***Captopril***, 314
Suzet - ***Loratadin***, 923
Swamlo-5 - ***Amlodipin***, 187
Sweta-clarit 250 - ***Clarithromycin***, 404
Sweta-clarit 500 - ***Clarithromycin***, 404
Sweta-Olanzep - ***Olanzapin***, 1077
Swizone - ***Ceftriaxon***, 371
Sydexim-100 DT - ***Cefixim***, 351
Sydracxin - ***Ciprofloxacin***, 394
Synadine - ***Tizanidin hydroclorid***, 1390
Synapain - ***Pregabalin***, 1176
Synator - 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Synazithral 250 - ***Azithromycin***, 227
Synazithral 500 - ***Azithromycin***, 227
Synazithral Dry Syrup - ***Azithromycin***, 227
Syncake - ***Alendronat natri***, 157
Syndaron - ***Amiodaron***, 180
Syndopa 275 - ***Carbidopa - levodopa***, 320

Synedilerempharma - ***Sulpirid***, 1314
Synenal - ***Enalapril***, 582
Synergex - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Synerzith 250 - ***Azithromycin***, 227
Synerzith 500 - ***Azithromycin***, 227
Synerzith Dry Syrup - ***Azithromycin***, 227
Synfluz-200 - ***Fluconazol***, 666
Synfovir - ***Tenofovir***, 1335
Synpid - ***Fenofibrat***, 652
Synpraz 30 - ***Lansoprazol***, 879
Synrox - ***Roxithromycin***, 1260
Synrox-150 - ***Roxithromycin***, 1260
Synstigmine - ***Neostigmin***, 1039
Syntam F.C. - ***Piracetam***, 1159
Syntervir-400 - ***Ribavirin***, 1240
Syntervir-500 - ***Ribavirin***, 1240
Syntrend - ***Carvedilol***, 327
Syratid-10 - ***Loratadin***, 923
Syscan 150 - ***Fluconazol***, 666

T

T3 Actin - ***Tretinoin (thuốc bôi)***, 1404
Tab. Citemlo 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
Tab. Luzalpine - ***Olanzapin***, 1077
Tab. Robijack - ***Rabeprazol***, 1228
Tab. Robijack 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Tabarex - ***Valsartan***, 1453
Tabide - ***Ofloxacin***, 1076
Tabronem - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
TabvitaminB1 - ***Thiamin***, 1363
Tabvudin - ***Lamivudin***, 876
Tacalzem - ***Diltiazem***, 533
Tacrolimus, 1321
Tacroz Forte - ***Tacrolimus***, 1321
Tadagyl - ***Metronidazol***, 979
Tadaritin - ***Desloratadin***, 497
Tadaxan - ***Dexamethason***, 500
Tadime 1g - ***Ceftazidim***, 368
Tadocel - ***Docetaxel***, 555
Taericon - ***Cefaclor***, 329
Tafodim - ***Ceftazidim***, 368
Taforoxim - ***Cefuroxim***, 375
Tafotaxim - ***Cefotaxim***, 357
Tafovas - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Tafoxone - ***Ceftriaxon***, 371
Tafozin - ***Cefazolin***, 343
Tafurex inj. - ***Cefuroxim***, 375
Tag-1g - ***Cefotaxim***, 357
Tagaluck - ***Galantamin***, 708
Tagimex 200 - ***Cimetidin***, 389
Tagimex 400 - ***Cimetidin***, 389
Tagimex 800 - ***Cimetidin***, 389
Tagocin - ***Teicoplanin***, 1326
Tagraf 0.5 - ***Tacrolimus***, 1321
Tagraf 1.0 - ***Tacrolimus***, 1321
Taguar 12.5 - ***Captopril***, 314
Taguar 25 - ***Captopril***, 314
Takzole - ***Lansoprazol***, 879
Taleva - ***Itraconazol***, 849
Talimus - ***Tacrolimus***, 1321
Talispenem - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Talliton - ***Carvedilol***, 327
T-Alpha - ***Chymotrypsin***, 382
Tam Bac 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Tam Bac 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Tam Bac 50 Suspension - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Tamceton - ***Triamcinolon***, 1407
Tamdrop - ***Tobramycin***, 1392
Tamecef-250 - ***Cefuroxim***, 375
Tamecef-500 - ***Cefuroxim***, 375
Tamerlane - ***Alimemazin***, 160
Tamiacin - ***Vancomycin***, 1455
Tamicedroxil 500 - ***Cefadroxil***, 332
Tamidan - ***Levothyroxin***, 900
Tamifacxim 125 - ***Cefaclor***, 329
Tamifacxim 250 - ***Cefaclor***, 329
Tamifacxim 375 - ***Cefaclor***, 329
Tamifine - ***Tamoxifen***, 1325
Tamifixim 100 - ***Cefixim***, 351
Tamifixim 200 - ***Cefixim***, 351
Tamiflu - ***Oseltamivir***, 1088
Tamifuxim 125 - ***Cefuroxim***, 375
Tamifuxim 250 - ***Cefuroxim***, 375
Tamifuxim 500 - ***Cefuroxim***, 375
Tamigin - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Tamoxifen, 1325
Tanadeslor - ***Desloratadin***, 497
Tanafadol - ***Paracetamol***, 1118
Tanafadol 325 - ***Paracetamol***, 1118
Tanafadol 500 - ***Paracetamol***, 1118
Tanaflatyl - ***Metronidazol***, 979
Tanagimax - ***Arginin***, 205
Tanaldecoltyl - ***Mephenesin***, 944
Tanametrol - ***Methylprednisolon***, 969
Tanaoptazdon - ***Paracetamol***, 1118
Tanarazol - ***Tinidazol***, 1383
Tanasolene - ***Alimemazin***, 160
Tanatril - ***Imidapril***, 797

Tanavir - ***Tenofovir***, 1335
Tanolox - ***Itraconazol***, 849
Tanox - ***Niclosamid***, 1052
Tanpum - ***Cefaclor***, 329
Tanvari - ***Clotrimazol***, 452
Tapezone - ***Cefoperazon natri***, 354
Tapocin - ***Teicoplanin***, 1326
Tapzill - ***Quinapril***, 1222
Tarcefandol - ***Cefamandol***, 339
Tarcefoksym - ***Cefotaxim***, 357
Tarceva - ***Erlotinib hydroclorid***, 603
Tarden - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Tardyferon 80 - ***Sắt (II) sulfat***, 1271
Targinos 200 - ***Arginin***, 205
Targinos 400 - ***Arginin***, 205
Targocid - ***Teicoplanin***, 1326
Tarimox forte - ***Amoxicilin***, 188
Tarocol - ***Tobramycin***, 1392
Tarsime - ***Cefuroxim***, 375
Tartriakson - ***Ceftriaxon***, 371
Tarvicendin - ***Cefradin***, 366
Tarvicetam - ***Piracetam***, 1159
Tarvicide - ***Ceftazidim***, 368
Tarvicipro - ***Ciprofloxacin***, 394
Tarvidro-500 - ***Cefadroxil***, 332
Tarvizone - ***Metronidazol***, 979
Tasimtec Inj. - ***Cefotaxim***, 357
Tasmoxil inj. - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Tataca - ***Mebendazol***, 933
Tatanol - ***Paracetamol***, 1118
Tatanol Active Fast - ***Paracetamol***, 1118
Tatanol caps - ***Paracetamol***, 1118
Tatumcef Powder for Injection "CCPC" - ***Ceftazidim***, 368
Tauxiz - ***Azithromycin***, 227
Tavanic - ***Levofloxacin***, 890
Tavelor - ***Loratadin***, 923
Taver - ***Carbamazepin***, 316
Taviha injection - ***Ceftazidim***, 368
Taxamic - ***Acid tranexamic***, 139
Taxefon - ***Cefotaxim***, 357
Taxetil - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Taxetil-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Taxewell-20 - ***Docetaxel***, 555
Taxewell-80 - ***Docetaxel***, 555
Taxewell-120 - ***Docetaxel***, 555
Taximcef - ***Cefotaxim***, 357
Taximmed - ***Cefotaxim***, 357
Taxirid - ***Cefotaxim***, 357
Taxotere - ***Docetaxel***, 555
Tazamax Dry - ***Azithromycin***, 227
Tazenase - ***Chymotrypsin***, 382
Tazet 10 - ***Tamoxifen***, 1325
Tazet 20 - ***Tamoxifen***, 1325
Tazicef - ***Ceftazidim***, 368
Tazimed - ***Mirtazapin***, 993
Tazimin - ***Ceftazidim***, 368
Tazocla Cap. - ***Cefaclor***, 329
TCL-R 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Tearidone - ***Povidon iod***, 1166
Tebantin - ***Gabapentin***, 705
Tecarved - ***Carvedilol***, 327
Teconin - ***Teicoplanin***, 1326
Tecristin - ***Gabapentin***, 705
Tedoxy - ***Doxycyclin***, 573
Tefostad 300 - ***Tenofovir***, 1335
Tefovex - ***Tenofovir***, 1335
Teginol 50 - ***Atenolol***, 219
Tegretol 200 - ***Carbamazepin***, 316
Tegretol CR 200 - ***Carbamazepin***, 316
Tehymen - ***Irinotecan***, 837
Teicon - ***Teicoplanin***, 1326
Teicoplanin, 1326
Teikilin - ***Teicoplanin***, 1326
Tekeden - ***Cefuroxim***, 375
Tekeden 500 - ***Cefuroxim***, 375
Telanhis - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Telanin for Injection - ***Teicoplanin***, 1326
Telart 20mg Tablets - ***Telmisartan***, 1328
Telart 40mg Tablets - ***Telmisartan***, 1328
Telart 80mg Tablets - ***Telmisartan***, 1328
Telcardis 20 - ***Telmisartan***, 1328
Telcardis 40 - ***Telmisartan***, 1328
Telcardis 80 - ***Telmisartan***, 1328
Telfar 40 - ***Telmisartan***, 1328
Telfar 80 - ***Telmisartan***, 1328
Telfast BD - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Telfast HD - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Telfor - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Telfor 120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Telfor 180 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Telgate - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Telgate 120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Telgate 30 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Telgate 60 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Tel-gest - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Telma-20 - ***Telmisartan***, 1328
Telma-40 - ***Telmisartan***, 1328
Telmilife 40 - ***Telmisartan***, 1328
Telmilife 80 - ***Telmisartan***, 1328
Telmimarksans 40 - ***Telmisartan***, 1328

Telmimarksans 80 - ***Telmisartan***, 1328
Telmisartan, 1328
Telmisartan 40 - ***Telmisartan***, 1328
Telmisartan 80 - ***Telmisartan***, 1328
Telmisartan Stada - ***Telmisartan***, 1328
Telmox - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Telopin Tab. - ***Amlodipin***, 187
Telroto 40 - ***Telmisartan***, 1328
Telsar Tablets 40 - ***Telmisartan***, 1328
Telsar Tablets 80 - ***Telmisartan***, 1328
Telvasil 40 - ***Telmisartan***, 1328
Telvasil 80 - ***Telmisartan***, 1328
Telyniol - ***Paracetamol***, 1118
Tembevat - ***Betamethason***, 252
Temclocort - ***Clobetasol propionat***, 411
Temobela - ***Temozolomid***, 1330
Temodal - ***Temozolomid***, 1330
Temol - ***Paracetamol***, 1118
Temorax - ***Tamoxifen***, 1325
Temoside 100 - ***Temozolomid***, 1330
Temozolomid, 1330
Temozolomide - ***Temozolomid***, 1330
Tempovate - ***Clobetasol propionat***, 411
Tenacfcite 60 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Tenaclor 250 - ***Cefaclor***, 329
Tenadroxil 500 - ***Cefadroxil***, 332
Tename Powder for IV Injection "Panbiotic" - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Tenamyd actadol 500 - ***Paracetamol***, 1118
Tenamyd-cefuroxim 750 - ***Cefuroxim***, 375
Tenamyd-Cefuroxime 1500 - ***Cefuroxim***, 375
Tenamydgel - ***Nhôm phosphat***, 1048
Tencefin-100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Tencefin-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Tendipoxim 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Tendipoxim 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Tendisorbitol - ***Sorbitol***, 1294
Tenficef - ***Cefixim***, 351
Tenficef 200 - ***Cefixim***, 351
Tenfovix - ***Tenofovir***, 1335
Tenifo - ***Tenofovir***, 1335
Teniposid, 1333
Teniposide - ***Teniposid***, 1333
Tenlin - ***Mebendazol***, 933
Tenocar - ***Atenolol***, 219
Tenofovir, 1335
Tenofovir Disoproxil Fumarate - ***Tenofovir***, 1335
Tenofovir Nic - ***Tenofovir***, 1335
Tenofovir SaVi 300 - ***Tenofovir***, 1335
Tenofovir Stada - ***Tenofovir***, 1335
Tenolan - ***Atenolol***, 219
Tenolan 100 - ***Atenolol***, 219
Tenormin - ***Atenolol***, 219
Tenotil - ***Tenoxicam***, 1336
Tenovid - ***Loratadin***, 923
Tenox - ***Amlodipin***, 187
Tenoxicam, 1336
Tenoxicam Boston - ***Tenoxicam***, 1336
Tenoxicam Stada - ***Tenoxicam***, 1336
Tenoxicam-GPL - ***Tenoxicam***, 1336
Tensiomin - ***Captopril***, 314
Teonam Inj. - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Tepirace - ***Clonidin***, 423
Teravox-250 - ***Levofloxacin***, 890
Teravox-500 - ***Levofloxacin***, 890
Teravu inj. - ***Cefepim***, 348
Terazosin hydroclorid, 1338
Terazosin hydrochloride - ***Terazosin hydroclorid***, 1338
Terbifine - ***Terbinafin hydroclorid***, 1340
Terbinafin hydroclorid, 1340
Terbinafin Stada - ***Terbinafin hydroclorid***, 1340
Terbinafine hydrochloride - ***Terbinafin hydroclorid***, 1340
Terbinazol - ***Terbinafin hydroclorid***, 1340
Terbisil - ***Terbinafin hydroclorid***, 1340
Terbutalin sulfat, 1341
Terbutaline sulfate - ***Terbutalin sulfat***, 1341
Teremazin - ***Alimemazin***, 160
Terena - ***Vancomycin***, 1455
Teretect A - ***Acid tranexamic***, 139
Terexol 20 - ***Docetaxel***, 555
Terexol 80 - ***Docetaxel***, 555
Terlev-250 - ***Levofloxacin***, 890
Terlev-500 - ***Levofloxacin***, 890
Ternafast 60 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Tesartan 40 - ***Telmisartan***, 1328
Tesartan 80 - ***Telmisartan***, 1328
Tesco-2 - ***Risperidon***, 1249
Tesmon Injection "Tai Yu" - ***Testosteron***, 1344
Tesrax - ***Tenofovir***, 1335
Tess 200 - ***Ofloxacin***, 1076
Testosteron, 1344
Testosterone - ***Testosteron***, 1344
Testosterone Enanthate - ***Testosteron***, 1344
Tetanus antitoxin - ***Globulin miễn dịch chống uốn ván và huyết thanh chống uốn ván (ngựa)***, 736
Tetanus immunoglobulin - ***Globulin miễn dịch chống uốn ván và huyết thanh chống uốn ván (ngựa)***, 736
Tetanus immunoglobulin and tetanus antitoxin - ***Globulin miễn dịch chống uốn ván và huyết thanh chống uốn ván (ngựa)***, 736
Tetanus toxoid - ***Giải độc tố uốn ván hấp phụ***, 725
Tetanus vaccine - ***Giải độc tố uốn ván hấp phụ***, 725

Tetracain, 1346
Tetracaine - ***Tetracain***, 1346
Tetracosactid, 1347
Tetracosactide - ***Tetracosactid***, 1347
Tetracyclin, 1349
Tetracycline - ***Tetracyclin***, 1349
Tetrazepam, 1351
Teva Fluticason - ***Fluticason propionat***, 691
Teva Salbutamol - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Tevaformin - ***Metformin***, 955
Tevagrel - ***Clopidogrel***, 425
Tevalis - ***Lisinopril***, 910
Tevanolol - ***Atenolol***, 219
Tevaprolol - ***Bisoprolol***, 264
Tevatadin - ***Loratadin***, 923
Tevatova - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
Tevatrizine - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Tevaxone - ***Ceftriaxon***, 371
Tevir 300 - ***Tenofovir***, 1335
Tevoral Tab. - ***Clopidogrel***, 425
Texofen-60 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Texroxil 250 - ***Cefadroxil***, 332
Texroxil 500 - ***Cefadroxil***, 332
T - Fexim - ***Cefixim***, 351
T - Fexim 100 - ***Cefixim***, 351
T - Fexim 200 - ***Cefixim***, 351
Thalidomid, 1353
Thalidomide - ***Thalidomid***, 1353
Thalix-100 - ***Thalidomid***, 1353
Thalix-50 - ***Thalidomid***, 1353
Than hoạt, 1357
Thebymon - ***Paracetamol***, 1118
Thecetam - ***Piracetam***, 1159
Thegalin - ***Alimemazin***, 160
Thekacin - ***Amikacin***, 176
Thekati - ***Xylometazolin***, 1488
Thekyflox - ***Ofloxacin***, 1076
Thelargen - ***Alimemazin***, 160
Thelergil - ***Alimemazin***, 160
Thelizin - ***Alimemazin***, 160
Thémaxtene - ***Alimemazin***, 160
Themogene - ***Alimemazin***, 160
Thenadin - ***Alimemazin***, 160
Thendacin - ***Clindamycin***, 407
Theophylin, 1358
Theophylin 200 - ***Theophylin***, 1358
Theophylline - ***Theophylin***, 1358
Thepharm - ***Chymotrypsin***, 382
Theralene - ***Alimemazin***, 160
Theratussine - ***Alimemazin***, 160
Thermodol - ***Paracetamol***, 1118
Therykid - ***Erythromycin***, 607
Thetocin - ***Tobramycin***, 1392
Thexamix - ***Acid tranexamic***, 139
Thezyung - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Thiajects 100 - ***Thiamin***, 1363
Thiamazol, 1361
Thiamazole - ***Thiamazol***, 1361
Thiamin, 1363
Thiamin B1 - ***Thiamin***, 1363
Thiazifar - ***Hydroclorothiazid***, 777
Thioguanin, 1366
Thioguanine - ***Thioguanin***, 1366
Thiopental, 1366
Thiopental Injection BP - ***Thiopental***, 1366
Thiopental Sodium for Injection BP - ***Thiopental***, 1366
Thioridazin, 1367
Thioridazine - ***Thioridazin***, 1367
Thiorizil - ***Thiopental***, 1366
Thromax - ***Azithromycin***, 227
Thrombid - ***Clopidogrel***, 425
Thromiz-500 - ***Azithromycin***, 227
Throxi Tab. - ***Roxithromycin***, 1260
Thuốc chống acid chứa magnesi, 1369
Thuốc chống loạn thần, xử trí các tác dụng không mong muốn, 75
Thuốc chống loạn thần, xử trí các tác dụng không mong muốn, 75
Thuốc phiện - opiat - opioid, 1371
Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin, 1372
Thuốc uống bù nước và điện giải, 1374
Thycar - ***Carbimazol***, 323
Thylmedi - ***Methylprednisolon***, 969
Thylnisone - ***Methylprednisolon***, 969
Thyos cap - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Thyrostad 100 - ***Levothyroxin***, 900
Thyrostad 50 - ***Levothyroxin***, 900
Thyrozol - ***Thiamazol***, 1361
Tiafo - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Tiamcefo - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Tiamoxicilin 250 - ***Amoxicilin***, 188
Tibon Weekly Tablets - ***Alendronat natri***, 157
Tibucef - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Ticarcilin, 1376
Ticarcilin VCP - ***Ticarcilin***, 1376
Ticarcillin - ***Ticarcilin***, 1376
Ticevis - ***Loratadin***, 923
Ticlopidin, 1378
Ticlopidine - ***Ticlopidin***, 1378

Ticpidtab - ***Ticlopidin***, 1378
Tidomet forte - ***Carbidopa - levodopa***, 320
Tienam - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Tifaxcin - ***Cefixim***, 351
Tifaxcin - 100 DT - ***Cefixim***, 351
Tifaxcin 200 - ***Cefixim***, 351
Tigercef - ***Cefotaxim***, 357
Tigeron - ***Levofloxacin***, 890
Tilatep - ***Teicoplanin***, 1326
Tilcotil - ***Tenoxicam***, 1336
Tildiem - ***Diltiazem***, 533
Tilfur - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Tilfur 180 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Tilfur 60 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Tilfur120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Tilhasan 60 - ***Diltiazem***, 533
Tilhazem 60 - ***Diltiazem***, 533
Tiloxen 5 - ***Flunarizin***, 678
Tím gentian, 1381
Timestic - ***Diosmectit***, 541
Timetac 400 - ***Cimetidin***, 389
Timifan - ***Ofloxacin***, 1076
Timivudin - ***Lamivudin***, 876
Timizet 40 - ***Telmisartan***, 1328
Timizet 80 - ***Telmisartan***, 1328
Timmak - ***Dihydroergotamin***, 530
Timoeye - ***Timolol (thuốc nhỏ mắt)***, 1382
Timoférol - ***Sắt (II) sulfat***, 1271
Timol Neo - ***Amlodipin***, 187
Timolol (eye drops) - ***Timolol (thuốc nhỏ mắt)***, 1382
Timolol (thuốc nhỏ mắt), 1382
Timolol Chauvin - ***Timolol (thuốc nhỏ mắt)***, 1382
Timolol Maleate - ***Timolol (thuốc nhỏ mắt)***, 1382
Timolol-E - ***Timolol (thuốc nhỏ mắt)***, 1382
Tinadro - ***Cefuroxim***, 375
Tinaflam - ***Diclofenac***, 515
Tincocam - ***Tenoxicam***, 1336
Tình hình bệnh lao, lao kháng thuốc và sử dụng hợp lý thuốc chống lao, 77
Tiniba 500 - ***Tinidazol***, 1383
Tinibulk - ***Tinidazol***, 1383
Tinidazol, 1383
Tinidazol HT - ***Tinidazol***, 1383
Tinidazol Kabi - ***Tinidazol***, 1383
Tinidazol NDP - ***Tinidazol***, 1383
Tinidazole - ***Tinidazol***, 1383
Tinisyn - ***Tinidazol***, 1383
Tinropen - ***Meropenem***, 950
Tioconazol, 1386
Tioconazole - ***Tioconazol***, 1386
Tiopame Inj. - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Tiotic - ***Natri clorid***, 1030
Tiotrazole - ***Tioconazol***, 1386
Tiotropium bromid, 1388
Tiotropium bromide - ***Tiotropium bromid***, 1388
Tiphacetam - ***Piracetam***, 1159
Tiphacetam 400 - ***Piracetam***, 1159
Tiphacipro 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Tiphadeltacil - ***Dexamethason***, 500
Tiphadol 325 - ***Paracetamol***, 1118
Tiphadol 500 - ***Paracetamol***, 1118
Tiphadol 650 - ***Paracetamol***, 1118
Tiphadol 80 - ***Paracetamol***, 1118
Tiphafast - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Tiphallerdin - ***Loratadin***, 923
Tipharel - ***Trimetazidin***, 1412
Tipharmlor - ***Amlodipin***, 187
Tiphenesin - ***Mephenesin***, 944
Tirastam 250 - ***Levetiracetam***, 887
Tirastam 500 - ***Levetiracetam***, 887
Tirastam 750 - ***Levetiracetam***, 887
Tirazin - ***Tinidazol***, 1383
Tirizex 10 - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Tirizex 5 - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Tirotax - ***Cefotaxim***, 357
Tirozet - ***Metformin***, 955
Tisartan - ***Telmisartan***, 1328
Tisartan 80 - ***Telmisartan***, 1328
Tisercin - ***Levomepromazin***, 893
Tixeparin - ***Heparin***, 767
Tixocortol pivalat, 1389
Tixocortol pivalate - ***Tixocortol pivalat***, 1389
Tizacure 100 - ***Lamivudin***, 876
Tizacure 150 - ***Lamivudin***, 876
Tizalon 2 - ***Tizanidin hydroclorid***, 1390
Tizalon 4 - ***Tizanidin hydroclorid***, 1390
Tizanad - ***Tizanidin hydroclorid***, 1390
Tizanidin hydroclorid, 1390
Tizanidine hydrochloride - ***Tizanidin hydroclorid***, 1390
Tizarex - ***Tizanidin hydroclorid***, 1390
Tizoxim 50 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Tizoxim-100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Tizoxim-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
TK-Alphachymotrypsine - ***Chymotrypsin***, 382
T-Lophe - ***Clorpheniramin***, 445
T3 Mycin - ***Clindamycin***, 407
Tobacin - ***Tobramycin***, 1392
Tobaject - ***Erythropoietin***, 611
Tobaso - ***Tobramycin***, 1392
Tobcimax - ***Tobramycin***, 1392
Tobcol - ***Tobramycin***, 1392

Tobitil - ***Tenoxicam***, 1336
Tobpit - ***Azithromycin***, 227
Tobrabac - ***Tobramycin***, 1392
Tobracol - ***Tobramycin***, 1392
Tobradico - ***Tobramycin***, 1392
Tobrafar - ***Tobramycin***, 1392
Tobralcin - ***Tobramycin***, 1392
Tobralyr - ***Tobramycin***, 1392
Tobramicina IBI - ***Tobramycin***, 1392
Tobramin - ***Tobramycin***, 1392
Tobramycin, 1392
Tobramycin Actavis - ***Tobramycin***, 1392
Tobramycin stada - ***Tobramycin***, 1392
Tobraneg - ***Tobramycin***, 1392
Tobrex - ***Tobramycin***, 1392
Tobrin - ***Tobramycin***, 1392
Tobroxine - ***Tobramycin***, 1392
Tocetam 100 - ***Celecoxib***, 379
Tocetam 200 - ***Celecoxib***, 379
Tocimat - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Tocinpro - ***Ciprofloxacin***, 394
Tocopin - ***Teicoplanin***, 1326
Todencine - ***Tobramycin***, 1392
Toeyecin - ***Tobramycin***, 1392
Tofdim Inj. - ***Ceftazidim***, 368
Tofluxine - ***Dextromethorphan***, 508
Toganin - ***Arginin***, 205
Tokmex 20mg/ml Injection (Piroxicam) "Panbiotic" - ***Piroxicam***, 1160
Tolazolin hydroclorid, 1396
Tolbutamid, 1398
Tolbutamide - ***Tolbutamid***, 1398
Tolmasa - ***Clotrimazol***, 452
Tomethrol - ***Methylprednisolon***, 969
Tonact 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Tonact 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase***, 285
Ton-Dine F.C. Tab. "Standard" - ***Eperison hydroclorid***, 592
Tono Cefal-250 - ***Cefaclor***, 329
Top - Pirex - ***Tobramycin***, 1392
Topamtex - ***Tobramycin***, 1392
Topcef - 100 DT - ***Cefixim***, 351
Topcef - 200 - ***Cefixim***, 351
Topclar 500 - ***Clarithromycin***, 404
Topenti 20 - ***Esomeprazol***, 619
Topenti 40 - ***Esomeprazol***, 619
Topflam - ***Diclofenac***, 515
Topifix - ***Gemfibrozil***, 718
Topium Nasal Spray - ***Ipratropium bromid***, 833
Topoxime - ***Cefuroxim***, 375
Topsea 500 - ***Paracetamol***, 1118
Topsil cough - ***Dextromethorphan***, 508
Toptrixone Inj - ***Ceftriaxon***, 371
Toptropin - ***Piracetam***, 1159
Toraass 25 - ***Losartan***, 927
Toraass 50 - ***Losartan***, 927
Torafix-100 - ***Cefixim***, 351
Toranax 0.25 - ***Alprazolam***, 167
Toravell - ***Tramadol hydroclorid***, 1400
Tordol - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Torfast 120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Torfexim-200 - ***Cefixim***, 351
Toricam - ***Piroxicam***, 1160
Toritab 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Torlaxime - ***Cefotaxim***, 357
Torleva 250 - ***Levetiracetam***, 887
Torleva 500 - ***Levetiracetam***, 887
Torleva 1000 - ***Levetiracetam***, 887
Tornex - ***Tobramycin***, 1392
Torocef-1 - ***Ceftriaxon***, 371
Torodroxyl - ***Cefadroxil***, 332
Torodroxyl 250 DT - ***Cefadroxil***, 332
Torodroxyl 500 - ***Cefadroxil***, 332
Torolan 5 - ***Olanzapin***, 1077
Torpace-2.5 - ***Ramipril***, 1230
Torpace-5 - ***Ramipril***, 1230
Toruxin - ***Piracetam***, 1159
Toruxin-800 - ***Piracetam***, 1159
Torvalipin - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Tosuy - ***Omeprazol***, 1080
Tottizim - ***Ceftazidim***, 368
Tovalgan - 150 - ***Paracetamol***, 1118
Tovalgan - ***Paracetamol***, 1118
Tovalgan Ef - ***Paracetamol***, 1118
Tovalgan Ef 150 - ***Paracetamol***, 1118
Tovalgan Ef 80 - ***Paracetamol***, 1118
Tovecor - ***Perindopril***, 1131
Toversin - ***Perindopril***, 1131
Tovix - ***Tobramycin***, 1392
Toxaxine Inj - ***Acid tranexamic***, 139
Tozef 250 - ***Cefuroxim***, 375
Tozep - ***Cefuroxim***, 375
Tpenatec - ***Enalapril***, 582
Trabiotin - ***Biotin***, 259
Tracemic - ***Atenolol***, 219
Traclor 125 - ***Cefaclor***, 329
Traclor 375 - ***Cefaclor***, 329
Tracrium - ***Atracurium besylat***, 221
Trafedin - ***Nifedipin***, 1056

Traflocin - ***Ofloxacin***, 1076
Traforan - ***Cefotaxim***, 357
Trafuxim - ***Cefuroxim***, 375
Tramacap - ***Tramadol hydroclorid***, 1400
Tramadol - ***Tramadol hydroclorid***, 1400
Tramadol 100mg-Rotexmedica solution for injection - ***Tramadol hydroclorid***, 1400
Tramadol Capsules BP - ***Tramadol hydroclorid***, 1400
Tramadol hydroclorid, 1400
Tramadol hydrochloride - ***Tramadol hydroclorid***, 1400
Tramadol Stada - ***Tramadol hydroclorid***, 1400
Tramadol-hameln - ***Tramadol hydroclorid***, 1400
Tramafast - ***Tramadol hydroclorid***, 1400
Tramain-100 - ***Tramadol hydroclorid***, 1400
Tramazac - ***Tramadol hydroclorid***, 1400
Tranex - ***Acid tranexamic***, 139
Tranexamic - ***Acid tranexamic***, 139
Tranexamic acid - ***Acid tranexamic***, 139
Tranfaximox - ***Amoxicilin***, 188
Tranmix - ***Acid tranexamic***, 139
Tranoxel - ***Acid tranexamic***, 139
Transamin - ***Acid tranexamic***, 139
Tranxene - ***Clorazepat***, 434
Tranzil - ***Acid tranexamic***, 139
Traphalucin - ***Fluocinolon acetonid***, 679
Trasorbid - ***Isosorbid dinitrat***, 846
Trastu - ***Cinarizin***, 391
Trastuzumab, 1402
Tratim Inj - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Travicol - ***Paracetamol***, 1118
Travicol PM - ***Paracetamol***, 1118
Travicol WB - ***Paracetamol***, 1118
Travilan DR. PD. Inj - ***Ceftriaxon***, 371
Travimuc - ***Acetylcystein***, 111
Travinat - ***Cefuroxim***, 375
Treatan - ***Candesartan cilexetil***, 304
Trentilin Ampoule - ***Pentoxifylin***, 1129
Trepmycin - ***Streptomycin***, 1308
Tretinacne - ***Erythromycin***, 607
Tretinex - ***Tretinoin (thuốc bôi)***, 1404
Tretinoin (oral) - ***Tretinoin (uống)***, 1405
Tretinoin *(thuốc bôi)*, 1404
Tretinoin *(thuốc uống)*, 1405
Tretinoin (topical) - ***Tretinoin (thuốc bôi)***, 1404
Trexatil - ***Cefuroxim***, 375
Trexofin - ***Ceftriaxon***, 371
Trexon - ***Ceftriaxon***, 371
Triafax - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Triafax 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Triafax 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Triafax DT - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Tria-Flox - ***Ofloxacin***, 1076
Triambul - ***Triamcinolon***, 1407
Triamcinod - ***Triamcinolon***, 1407
Triamcinolon, 1407
Triamcinolon DNP - ***Triamcinolon***, 1407
Triamcinolone - ***Triamcinolon***, 1407
Triamcinolone Acetonide USP - ***Triamcinolon***, 1407
Triamcinolone tablets B.P - ***Triamcinolon***, 1407
Triamcinolone Tablets USP - ***Triamcinolon***, 1407
Triamed - ***Trimetazidin***, 1412
Triamgol - ***Triamcinolon***, 1407
Triamlife - ***Triamcinolon***, 1407
Triamteren, 1409
Triamterene - ***Triamteren***, 1409
Triamvirgri - ***Triamcinolon***, 1407
Triatec - ***Ramipril***, 1230
Triaxo-B - ***Ceftriaxon***, 371
Triaxs Inj - ***Ceftriaxon***, 371
Tricef 50 - ***Cefixim***, 351
Tricef 100 - ***Cefixim***, 351
Tricef 200 - ***Cefixim***, 351
Tricef 400 - ***Cefixim***, 351
Tricefin - ***Ceftriaxon***, 371
Trichogyl - ***Metronidazol***, 979
Trichopol - ***Metronidazol***, 979
Tricima 250 - ***Levofloxacin***, 890
Tridagem - ***Metronidazol***, 979
Trifix - ***Cefixim***, 351
Triflox - ***Levofloxacin***, 890
Trifluridin, 1410
Trifluridine - ***Trifluridin***, 1410
Trifungi - ***Itraconazol***, 849
Tri-Genol - ***Terbinafin hydroclorid***, 1340
Triglo - ***Fenofibrat***, 652
Trihexyphenidyl, 1411
Trihexyphenidyl hydrocholoride - ***Trihexyphenidyl***, 1411
Trikapezon - ***Cefoperazon natri***, 354
Trikaxon - ***Ceftriaxon***, 371
Trikaxon IM - ***Ceftriaxon***, 371
Trikazim - ***Ceftazidim***, 368
Trileptal - ***Oxcarbazepin***, 1096
Trimetazidin, 1412
Trimetazidin 20 - ***Trimetazidin***, 1412
Trimetazidin hydrochlorid - ***Trimetazidin***, 1412
Trimetazidine - ***Trimetazidin***, 1412
Trimetazidine SaVi 20 - ***Trimetazidin***, 1412
Trimetazidine Stada 35 mg MR - ***Trimetazidin***, 1412
Trimetazidine winthrop - ***Trimetazidin***, 1412
Trimethoprim, 1414
Trimetin Inj. - ***Netilmicin***, 1042

Trimetro - ***Metronidazol***, 979
Trimovax Merieux (R.O.R) - ***Vắc xin tam liên sởi - quai bị - rubella***, 1444
Trinazin - ***Flunarizin***, 678
Tripenem 1 - ***Meropenem***, 950
Triprolidin hydroclorid, 1416
Triprolidine hydrochloride - ***Triprolidin hydroclorid***, 1416
Triptazidin - ***Trimetazidin***, 1412
Triptazidin 20 - ***Trimetazidin***, 1412
Triptocef - ***Cefepim***, 348
Triptorelin - xem ***Thuốc tương tự hormom giải phóng gonadotropin***, 1374
Trisova Tab - ***Trimetazidin***, 1412
Tritasdine Tab. - ***Trimetazidin***, 1412
Trivivac - ***Vắc xin tam liên sởi - quai bị - rubella***, 1444
Trixone - ***Ceftriaxon***, 371
Trixonex - ***Ceftriaxon***, 371
Trizad - ***Trimetazidin***, 1412
Trizidim - ***Ceftazidim***, 368
Trizox - ***Ceftriaxon***, 371
Troken - ***Clopidogrel***, 425
Trom 250 - ***Azithromycin***, 227
Tronanmycin Inj. - ***Tobramycin***, 1392
Tronasel - ***Teicoplanin***, 1326
Tropicamid, 1417
Tropicamide - ***Tropicamid***, 1417
Trotaxone - ***Ceftriaxon***, 371
Trova 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
Trovem - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
Troyfos 10 - ***Alendronat natri***, 157
Troyfos 70 - ***Alendronat natri***, 157
Troynoxa-60 - ***Enoxaparin natri***, 586
Troyplatt - ***Clopidogrel***, 425
Troypofol - ***Propofol***, 1201
Troysar 25 - ***Losartan***, 927
Troysar 50 - ***Losartan***, 927
Troytor 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*****,** 285
Troytor 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase*****,** 285
Trozal - ***Amoxicilin***, 188
Truefovir - ***Tenofovir***, 1335
Trupril - ***Lisinopril***, 910
Tryesil - ***Chymotrypsin***, 382
Trymo - ***Bismuth subcitrat***, 263
Tryox - ***Chymotrypsin***, 382
Trypsinmed - ***Chymotrypsin***, 382
Tsar Cefotaxim - ***Cefotaxim***, 357
Tsar Diclofenac - ***Diclofenac***, 515
Tsar Piracetam - ***Piracetam***, 1159
Tsar Streptomycin - ***Streptomycin***, 1308
Tubenarine - ***Cycloserin***, 476
Tuffcef - ***Ceftriaxon***, 371
Tuflu - ***Tobramycin***, 1392
Tufsine 100 - ***Acetylcystein***, 111
Tufsine 200 - ***Acetylcystein***, 111
Tuhara - ***Piracetam***, 1159
Tulextam - ***Triamcinolon***, 1407
Tunapentin - ***Gabapentin***, 705
Tunicapril-2.5 - ***Ramipril***, 1230
Tunicapril-5 - ***Ramipril***, 1230
Tupod Dry - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Tusalene - ***Alimemazin***, 160
Tuspi - ***Paracetamol***, 1118
Tuspi 100 - ***Paracetamol***, 1118
Tuspi 325 - ***Paracetamol***, 1118
Tusstadt - ***Diphenhydramin***, 542
Tuxsinal - ***Alimemazin***, 160
Tương tác thuốc, 95
TV.Amlodipin - ***Amlodipin***, 187
TV.Cefalexin - ***Cefalexin***, 334
TV-Ceftri - ***Ceftriaxon***, 371
TV.Cefuroxime - ***Cefuroxim***, 375
TV.Enalapril 10 - ***Enalapril***, 582
TV.Fenofibrat - ***Fenofibrat***, 652
TV.Ladine - ***Lamivudin***, 876
TV.Lansoprazol - ***Lansoprazol***, 879
TV.Mephenesin - ***Mephenesin***, 944
TV.Sulpiride - ***Sulpirid***, 1314
TV.Zantidine - ***Ranitidin***, 1232
TV-Cefradin - ***Cefradin***, 366
TV-Droxil - ***Cefadroxil***, 332
TV-Enalapril - ***Enalapril***, 582
TV-Omeprazol - ***Omeprazol***, 1080
TV-Pantoprazol - ***Pantoprazol***, 1115
TV-Perazol - ***Cefoperazon natri***, 354
TV-Zidim - ***Ceftazidim***, 368
TVS 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
TVS-20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Twice-cef injection - ***Cefotaxim***, 357
Tydol 150 - ***Paracetamol***, 1118
Tydol 650 - ***Paracetamol***, 1118
Tydol 80 - ***Paracetamol***, 1118
Tykacin Inj. - ***Bupivacain hydroclorid***, 276
Tylcyst-100 - ***Acetylcystein***, 111
Tylcyst-200 - ***Acetylcystein***, 111
Tylenol 8 Hour - ***Paracetamol***, 1118
Tymolpain - ***Flunarizin***, 678
Typhim Vi - ***Vắc xin thương hàn***, 1446

Typhoid vaccine - ***Vắc xin thương hàn***, 1446
Tytdroxil 250 - ***Cefadroxil***, 332
Tytdroxil 500 - ***Cefadroxil***, 332
Tytrix-10 - ***Lisinopril***, 910
Tytrix-5 - ***Lisinopril***, 910
Tytxym 100 - ***Cefixim***, 351
Tytxym 200 - ***Cefixim***, 351
Tzap-15 - ***Mirtazapin***, 993
Tzap-30 - ***Mirtazapin***, 993

U

Uberlacid - ***Clarithromycin***, 404
Ucetaxime 1000 - ***Cefotaxim***, 357
"U-Chu" Loratadine - ***Loratadin***, 923
Ucphin - ***Ceftazidim***, 368
Ucyrin - ***Clopidogrel***, 425
Ufal - Clor - ***Cefaclor***, 329
Ufal - Clor 125 - ***Cefaclor***, 329
Ufamezol - ***Omeprazol***, 1080
Uferoxil-500 - ***Cefadroxil***, 332
Uhol - ***Fluconazol***, 666
Ukcef - ***Ceftriaxon***, 371
Ukcin - ***Ampicilin và sulbactam***, 201
Ukfix - ***Cefixim***, 351
Ukfix cap. - ***Cefixim***, 351
Ukisen - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Ukxone - ***Ceftriaxon***, 371
Ulcemo - ***Triamcinolon***, 1407
Ulcersep - ***Bismuth subcitrat***, 263
Ulcertil 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Ulcinorm 150 - ***Ranitidin***, 1232
Ulcinorm 300 - ***Ranitidin***, 1232
Ulcozol 40 - ***Omeprazol***, 1080
Ulemac-40 - ***Esomeprazol***, 619
Ul-Fate - ***Sucralfat***, 1310
Ulperaz 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Ulrika - ***Sucralfat***, 1310
Ulsek-40 - ***Esomeprazol***, 619
Ultara - ***Nizatidin***, 1063
Ultazidim - ***Ceftazidim***, 368
Ulticef - ***Cefepim***, 348
Ultigra 120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Ultimed-10 - ***Metoclopramid***, 973
Umecard-5 - ***Amlodipin***, 187
Umecefa-500 - ***Cefalexin***, 334
Umed-Etham 400 - ***Ethambutol***, 631
Umefuotin-20 - ***Fluoxetin***, 684
Umeran 75 - ***Diclofenac***, 515
Umeran-potas 50 - ***Diclofenac***, 515
Umetac - 150 - ***Ranitidin***, 1232
Umetac - 300 - ***Ranitidin***, 1232
Umexim-200 - ***Cefixim***, 351
Umidox-100 - ***Doxycyclin***, 573
Umitol-200 - ***Carbamazepin***, 316
Unaben - ***Albendazol***, 150
Unapiran inj. - ***Piracetam***, 1159
Unasyn - ***Ampicilin và sulbactam***, 201
Unexon - ***Cefuroxim***, 375
Unibraxol Tab - ***Ambroxol***, 175
Unicavir - ***Tenofovir***, 1335
Unicefaxin - ***Cefadroxil***, 332
Uniceffa - ***Ceftazidim***, 368
Unicefphaloz - ***Ceftriaxon***, 371
Uniceme - ***Cefepim***, 348
Unicox - ***Meloxicam***, 940
Uniderm - ***Clobetasol propionat***, 411
Uniderm - ***Miconazol***, 984
Unidikan - ***Amikacin***, 176
Unidopa - ***Dopamin***, 562
Unifenac Inj. - ***Diclofenac***, 515
Unifix-100 - ***Cefixim***, 351
Unifix-200 - ***Cefixim***, 351
Uniflurone - ***Fluorometholon***, 680
Unigle Tablet - ***Misoprostol***, 994
Unilanso - ***Lansoprazol***, 879
Unilexacin - ***Levofloxacin***, 890
Unilimadin - ***Clindamycin***, 407
Uniloxin - ***Levofloxacin***, 890
Uniloxin Inj. - ***Levofloxacin***, 890
Unimelo - ***Meloxicam***, 940
Uninetil - ***Netilmicin***, 1042
Union Amikacin Inj. - ***Amikacin***, 176
Union Cefradine - ***Cefradin***, 366
Union Dexamethasone - ***Dexamethason***, 500
Union Vancomycin Inj. - ***Vancomycin***, 1455
Unioncerox Inj. - ***Cefotaxim***, 357
Uniontopracin inj - ***Tobramycin***, 1392
Unipiren - ***Cefpirom***, 361
Unironteen - ***Gabapentin***, 705
Unisofuxime Inj. - ***Cefuroxim***, 375
Unitadin - ***Loratadin***, 923
Unitaxime Inj. - ***Cefotaxim***, 357
Unitidime Inj - ***Ceftazidim***, 368
Unitoba - ***Tobramycin***, 1392
Univixin - ***Clopidogrel***, 425
Unixicam Inj. - ***Piroxicam***, 1160
Unocef - ***Ceftriaxon***, 371
Unopime - ***Cefepim***, 348
Unsolik Inj - ***Ondansetron*** , 1082
Upaforu - ***Flunarizin***, 678

Upanmox 500 - ***Amoxicilin***, 188
Uparomax - ***Amoxicilin***, 188
Upha - Lexin - ***Cefalexin***, 334
Uphabio - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Uphatac 150 - ***Ranitidin***, 1232
Uphatac 300 - ***Ranitidin***, 1232
Uphatin - ***Natri picosulfat***, 1033
Uphaxime - ***Cefixim***, 351
UPSA-C - ***Acid ascorbic***, 121
Uptaflam - ***Diclofenac***, 515
Uranaltine - ***Ranitidin***, 1232
Urea - ***Urê***, 1418
Urê, 1418
Urofollitropin - ***Gonadotropin***, 756
Urokinase, 1419
Urokinase-Green Cross Inj. - ***Urokinase***, 1419
Uromitexan - ***Mesna***, 954
Uroneg - ***Acid nalidixic***, 134
Uroxime-750 - ***Cefuroxim***, 375
Urselon - ***Methylprednisolon***, 969
Usabic 15 - ***Meloxicam***, 940
Usabic 7,5 - ***Meloxicam***, 940
Usacefix 100 - ***Cefixim***, 351
Usacefix 200 - ***Cefixim***, 351
Usapira - ***Piracetam***, 1159
Usatonic-Natural Vitamin E - ***Alpha tocopherol***, 165
Usatrypsin - ***Chymotrypsin***, 382
Uscadidroxyl 250 - ***Cefadroxil***, 332
Usccefaclor 125 - ***Cefaclor***, 329
Uscmusol - ***Acetylcystein***, 111
Uscpherol 400 - ***Alpha tocopherol***, 165
Utabon Adults - ***Oxymetazolin hydroclorid***, 1101
Utabon Pediatric - ***Oxymetazolin hydroclorid***, 1101
Utoxol 2 - ***Doxazosin***, 566
Utralene-100 - ***Sertralin***, 1283
Utralene-50 - ***Sertralin***, 1283
Utrazo 10 - ***Rabeprazol***, 1228
Utrixone-1000 - ***Ceftriaxon***, 371
Utrogestan - ***Progesteron***, 1192
Utrogestan 100 - ***Progesteron***, 1192
Utrupin 400 - ***Piracetam***, 1159
Utrupin 800 - ***Piracetam***, 1159
Uzalk - ***Povidon iod***, 1166
Uzix - ***Amikacin***, 176
Uznar 100 - ***Celecoxib***, 379
Uznar 200 - ***Celecoxib***, 379

V

V Babylac - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
V.C.S - ***Vincristin***, 1470
Vabiotech-Albumin - ***Albumin***, 152
Vắc xin bạch hầu hấp phụ, 1422
Vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván hấp phụ , 1423
Vắc xin bại liệt (uống), 1427
Vắc xin bại liệt bất hoạt, 1425
Vắc xin BCG, 1428
Vắc xin dại, 1431
Vắc xin DPT - ***Vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván hấp phụ***, 1423
Vắc xin Haemophilus influenzae typ B cộng hợp, 1433
Vắc xin não mô cầu, 1435
Vắc xin rubella, 1437
Vắc xin sởi, 1438
Vắc xin sởi - quai bị - rubella, 1444
Vắc xin sốt vàng, 1440
Vắc xin tả, 1443
Vắc xin thương hàn, 1446
Vắc xin uốn ván hấp phụ - ***Giải độc tố uốn ván hấp phụ***, 725
Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp, 1449
Vắc xin viêm não Nhật Bản bất hoạt, 1451
Vacetam 400 - ***Piracetam***, 1159
Vacetam 800 - ***Piracetam***, 1159
Vacidox - ***Estriol***, 626
Vaciradin - ***Cefradin***, 366
Vaco Loratadine - ***Loratadin***, 923
Vaco Loratadine S - ***Desloratadin***, 497
VacoCipdex - ***Ciprofloxacin***, 394
Vacocipdex 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Vacodedian - ***Gliclazid***, 729
Vacoflox - ***Ofloxacin***, 1076
Vacoflox L - ***Levofloxacin***, 890
Vacolaren - ***Trimetazidin***, 1412
Vacomuc - ***Acetylcystein***, 111
Vacomuc 200 - ***Acetylcystein***, 111
Vacontil - ***Loperamid***, 918
Vacoomez - ***Omeprazol***, 1080
Vacoomez 40 - ***Omeprazol***, 1080
Vacosulfene SC - ***Natri thiosulfat***, 1034
Vacoverin - ***Alverin citrat***, 172
Vadavir - ***Lamivudin***, 876
Vadol 100 - ***Paracetamol***, 1118
Vadol 325 - ***Paracetamol***, 1118
Vadol 325 caps - ***Paracetamol***, 1118
Vadol 5 - ***Paracetamol***, 1118
Vadol 650 - ***Paracetamol***, 1118
Vadol A325 - ***Paracetamol***, 1118
Vadol caplet - ***Paracetamol***, 1118
Vadol caps - ***Paracetamol***, 1118
Vafocin - ***Levofloxacin***, 890
Vageston 200 - ***Progesteron***, 1192

Vageston-100 - ***Progesteron***, 1192
Vagonxin - ***Vancomycin***, 1455
Vaironat 250 - ***Cefuroxim***, 375
Vaironat 500 - ***Cefuroxim***, 375
Vaklonal - ***Vancomycin***, 1455
Valdes - ***Desloratadin***, 497
Valemy - ***Ceftriaxon***, 371
Valiera - ***Estradiol***, 622
Valium - ***Diazepam***, 513
Valizyg Eczema - ***Betamethason***, 252
Valmarrine - ***Trimetazidin***, 1412
Valproic acid - ***Acid valproic***, 140
Valsarfast 160 - ***Valsartan***, 1453
Valsarfast 80 - ***Valsartan***, 1453
Valsar-H - ***Valsartan***, 1453
Valsartan, 1453
Valsartan Stada - ***Valsartan***, 1453
Valsita - ***Valsartan***, 1453
Valzaar-160 - ***Valsartan***, 1453
Valzaar-40 - ***Valsartan***, 1453
Valzaar-80 - ***Valsartan***, 1453
Vammybivid's - ***Vancomycin***, 1455
Vamtrel - ***Trimetazidin***, 1412
Vancocef Inj - ***Vancomycin***, 1455
Vanco-Lyomark - ***Vancomycin***, 1455
Vancom - ***Vancomycin***, 1455
Vancomycin, 1455
Vancomycin 1g Teva - ***Vancomycin***, 1455
Vancomycin 500mg Teva - ***Vancomycin***, 1455
Vancomycin for injection EP - ***Vancomycin***, 1455
Vancomycin GSK - ***Vancomycin***, 1455
Vancomycin Normon - ***Vancomycin***, 1455
Vancorin - ***Vancomycin***, 1455
Vancostad - ***Vancomycin***, 1455
Vancotex - ***Vancomycin***, 1455
Vanmenol - ***Cefuroxim***, 375
Vanmocla - ***Clarithromycin***, 404
Vanmycos-CP - ***Vancomycin***, 1455
Vanoran - ***Itraconazol***, 849
Vanotecan - ***Irinotecan***, 837
Vantamox 500 - ***Amoxicilin***, 188
Vantef - ***Glipizid***, 733
Vanzocis - ***Vancomycin***, 1455
Vardcetin - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Varosc Tab. - ***Amlodipin***, 187
Varsarley - ***Valsartan***, 1453
Vartel - ***Trimetazidin***, 1412
Vasartim 40 - ***Valsartan***, 1453
Vasartim 80 - ***Valsartan***, 1453
Vasartim 160 - ***Valsartan***, 1453
Vascam - ***Amlodipin***, 187
Vasfar Injection - ***Ceftazidim***, 368
Vashasan 20 - ***Trimetazidin***, 1412
Vashasan MR - ***Trimetazidin***, 1412
Vasitin 20 - xem *Lovastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Vasitor 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Vaslasell - ***Trimetazidin***, 1412
Vaslor 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Vaslor-20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Vasodinitrat 10 - ***Isosorbid dinitrat***, 846
Vasogard 20 - ***Trimetazidin***, 1412
Vasomet-20 - ***Trimetazidin***, 1412
Vasopressin, 1459
Vasopressins - ***Vasopressin***, 1459
Vasotense-5 - ***Flunarizin***, 678
Vasotense-10 - ***Flunarizin***, 678
Vasox - ***Ceftazidim***, 368
Vaspycar - ***Trimetazidin***, 1412
Vaspycar MR - ***Trimetazidin***, 1412
Vasranta - ***Trimetazidin***, 1412
Vastalax-10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Vastalax-20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Vastanic 10 - xem *Lovastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Vastanic 20 - xem *Lovastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Vastarel - ***Trimetazidin***, 1412
Vastarel MR - ***Trimetazidin***, 1412
Vastazidin - ***Trimetazidin***, 1412
Vastec - ***Trimetazidin***, 1412
Vastinxepa - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Vastrim - ***Trimetazidin***, 1412
Vastyrin 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Vastyrin 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Vatalizel - ***Trimetazidin***, 1412
Vatirino Paediatric - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Vatzatel - ***Trimetazidin***, 1412
Vaxcel - ***Heparin***, 767
Vaxcel Ceftazidime - ***Ceftazidim***, 368
Vaxcel Ceftriaxone - ***Ceftriaxon***, 371
Vaxcilora ointment - ***Aciclovir***, 114
Vaxidin Caps - ***Nizatidin***, 1063
Vazortan-25 - ***Losartan***, 927
Vazortan-50 - ***Losartan***, 927
V-Bloc - ***Carvedilol***, 327

Vecalol - ***Carvedilol***, 327
Vecalol Tablets - ***Carvedilol***, 327
Vecmid - ***Vancomycin***, 1455
Vecuronium, 1460
Vedicard 12,5 - ***Carvedilol***, 327
Vedicard 25 - ***Carvedilol***, 327
Vedicard 3,125 - ***Carvedilol***, 327
Vedicard 6,25 - ***Carvedilol***, 327
Vedilma - ***Carbidopa - levodopa***, 320
Veganime - ***Clotrimazol***, 452
Vell - ***Ibuprofen***, 786
Veloxin - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Veloz 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Venlafaxin, 1463
Venlafaxine - ***Venlafaxin***, 1463
Venlafaxine Stada - ***Vancomycin***, 1455
Venlixor 37,5 - ***Vancomycin***, 1455
Venlixor 75 - ***Vancomycin***, 1455
Ventamol - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Ventinat - ***Sucralfat***, 1310
Ventolin - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Ventolin Nebules - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Ventolin Rotacaps - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Ventran-1000 - ***Acid tranexamic***, 139
Ventran-500 - ***Acid tranexamic***, 139
Venutel - ***Temozolomid***, 1330
Verapamil, 1465
Verapime - ***Cefepim***, 348
Verarem 40 - ***Verapamil***, 1465
Verarem 80 - ***Verapamil***, 1465
Verben - ***Albendazol***, 150
Vercef - ***Cefaclor***, 329
Vermexin - ***Albendazol***, 150
Verniking - ***Arginin***, 205
Veronco - ***Alpha tocopherol***, 165
Verorab - ***Vắc xin dại***, 1431
Verospiron - ***Spironolacton***, 1301
Verospirone - ***Spironolacton***, 1301
Versanoid - ***Tretinoin (thuốc uống)***, 1405
Vertiflam - ***Cinarizin***, 391
Vertizon - ***Cinarizin***, 391
Vespratab 20 - ***Esomeprazol***, 619
Vespratab 40 - ***Esomeprazol***, 619
Vetocin - ***Paracetamol***, 1118
Vettocilin - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Vhpenem - ***Meropenem***, 950
Viababyfixime - ***Cefixim***, 351
Viadacef - ***Ceftriaxon***, 371
Vialexin 250 - ***Cefalexin***, 334
Viamazin - ***Metronidazol***, 979
Viamomentin - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Via-Roxime - ***Cefuroxim***, 375
Viasarginin - ***Arginin***, 205
Vibrate 300 - ***Fenofibrat***, 652
Vicalen - ***Alendronat natri***, 157
Viciaxon - ***Ceftriaxon***, 371
Vicimadol - ***Cefamandol***, 339
Viciperan - ***Piperacilin***, 1155
Viciperazol - ***Cefoperazon natri***, 354
Viciroxim - ***Cefuroxim***, 375
Vicitarcin - ***Ticarcilin***, 1376
Vicizolin - ***Cefazolin***, 343
Vicoxib 100 - ***Celecoxib***, 379
Vicoxib 200 - ***Celecoxib***, 379
Victacid 30 - ***Lansoprazol***, 879
Victans - ***Anastrozol***, 204
Victocep - ***Ofloxacin***, 1076
Victolid - ***Clarithromycin***, 404
Victolon - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Victoz - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Victron - ***Lamivudin***, 876
Vida up - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Vidaloxin - ***Amoxicilin***, 188
Vidaloxin 250 - ***Amoxicilin***, 188
Vidaloxin 500 - ***Amoxicilin***, 188
VIDFU - ***Cefuroxim***, 375
Vidlezine-B 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Vidlezine-B 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Vidoca - ***Albendazol***, 150
Vidtadin - ***Oxacilin natri***, 1090
Vidtria - ***Ceftriaxon***, 371
Vidutamol - ***Paracetamol***, 1118
Viduximox - ***Amoxicilin***, 188
Viên Ceteco Cenpira - ***Piracetam***, 1159
Viên nang Headache - ***Flunarizin***, 678
Viên nang Wincocef-500 - ***Cefadroxil***, 332
Viên nén 2 lớp Dexa - ***Dexamethason***, 500
Viên nén Daewonrizine - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Viên nén Teranex - ***Terazosin hydroclorid***, 1338
Vietcef - ***Ceftriaxon***, 371
Vietra - ***Alpha tocopherol***, 165
Vifalari - ***Clarithromycin***, 404
Vifalari 500 mg - ***Clarithromycin***, 404
Vifamox 250 - ***Amoxicilin***, 188
Vifamox 500 - ***Amoxicilin***, 188
Vifamox-F1000 - ***Amoxicilin***, 188
Vifaren - ***Diclofenac***, 515
Vifenac - ***Diclofenac***, 515
Vifepime - ***Cefepim***, 348

Vifix - ***Lamivudin***, 876
Vifloxacol - ***Ofloxacin***, 1076
Vifortiam - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Vifticol - ***Glycerol***, 750
Vigamox - ***Moxifloxacin hydroclorid***, 1011
Vigasid - 20mg - ***Omeprazol***, 1080
Vigirmazone - ***Clotrimazol***, 452
Vikasfaren 20 - ***Trimetazidin***, 1412
Villex-250 - ***Levofloxacin***, 890
Villex 500 - ***Levofloxacin***, 890
Vilogrel 75 - ***Clopidogrel***, 425
Vilosporin 25 - ***Ciclosporin***, 383
Vilosporin 100 - ***Ciclosporin***, 383
Vimbalus - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Vimecime - ***Cefixim***, 351
Vimecime 100 - ***Cefixim***, 351
Vimecime 200 - ***Cefixim***, 351
Vimethy - ***Methylprednisolon***, 969
Vinaceftin - ***Cefalotin***, 337
Vinacla - ***Clarithromycin***, 404
Vinaflam 250 - ***Cefuroxim***, 375
Vinaflam 500 - ***Cefuroxim***, 375
Vinakion - ***Metronidazol***, 979
Vinaralgin - ***Paracetamol***, 1118
Vinaralgin 325 - ***Paracetamol***, 1118
Vinaralgin-Nic - ***Paracetamol***, 1118
Vinberi - ***Thiamin***, 1363
Vinblastin, 1467
Vinblastine - ***Vinblastin***, 1467
Vinbrex - ***Tobramycin***, 1392
Vincezin - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Vincosine - ***Adenosin***, 147
Vincotine - ***Biotin***, 259
Vincran - ***Vincristin***, 1470
Vincristin, 1470
Vincristine - ***Vincristin***, 1470
Vincystin - ***Acetylcystein***, 111
Vinecef-500 - ***Cefuroxim***, 375
Vinfixxim - ***Cefixim***, 351
Vinfixxim dry syrup - ***Cefixim***, 351
Vinfuca - ***Albendazol***, 150
Vinka - ***Ambroxol***, 175
Vinlaril - ***Enalapril***, 582
Vinocam - ***Tenoxicam***, 1336
Vinorelbin tartrat, 1472
Vinorelbine "Ebewe" - ***Vinorelbin tartrat***, 1472
Vinorelbine tartrate - ***Vinorelbin tartrat***, 1472
Vinorelsin - ***Vinorelbin tartrat***, 1472
Vinpecine - ***Pefloxacin mesylat***, 1124
Vinphacetam - ***Piracetam***, 1159
Vinphacine - ***Amikacin***, 176
Vinphacol - ***Tolazolin hydroclorid***, 1396
Vinphatoxin - ***Oxytocin***, 1104
Vinphaxicam - ***Meloxicam***, 940
Vinpocetine-Akos - ***Piracetam***, 1159
Vinrocef-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Vinrolac - ***Ketorolac***, 867
Vinsalmol - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Vinsolon - ***Methylprednisolon***, 969
Vintacyl - ***Prednisolon***, 1173
Vinterlin - ***Terbutalin sulfat***, 1341
Vintolox - ***Pantoprazol***, 1115
Vintrypsine - ***Chymotrypsin***, 382
Vinzix - ***Furosemid***, 702
Vioclin 600 - ***Clindamycin***, 407
Vipimax - ***Cefepim***, 348
Vipocef 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Vipocef 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Viprazo - ***Omeprazol***, 1080
Vipredni - ***Methylprednisolon***, 969
Viprolox 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Viracept - ***Nelfinavir mesilat***, 1035
Viramol 300 - ***Paracetamol***, 1118
Viramol 500 - ***Paracetamol***, 1118
Viramol 1000 - ***Paracetamol***, 1118
Viramune - ***Nevirapin***, 1045
Viramune XR - ***Nevirapin***, 1045
Viread - ***Tenofovir***, 1335
Virilam 100 - ***Lamivudin***, 876
Viritin - ***Perindopril***, 1131
Virkil - ***Tenofovir***, 1335
Virlaf - ***Lamivudin***, 876
Virless - ***Aciclovir***, 114
Virtum - ***Ceftazidim***, 368
Virupos - ***Aciclovir***, 114
Visganin - ***Arginin***, 205
Visteno - ***Tenofovir***, 1335
Visulin - ***Ampicilin và sulbactam***, 201
Vitabon B1 - ***Thiamin***, 1363
Vitafxim - ***Cefotaxim***, 357
Vitamin A - ***Retinol***, 1238
Vitamin B1 - ***Thiamin***, 1363
Vitamin B1 250 - ***Thiamin***, 1363
Vitamin B1-HT - ***Thiamin***, 1363
Vitamin B1 PMP - ***Thiamin***, 1363
Vitamin B_2 - ***Riboflavin***, 1244
Vitamin B_6 - ***Pyridoxin hydrocorid***, 1217
Vitamin B6 100 - ***Pyridoxin hydroclorid***, 1217
Vitamin C - ***Acid ascorbic***, 121
Vitamin C Kabi - ***Acid ascorbic***, 121

Vitamin C Larjan - ***Acid ascorbic***, 121
Vitamin D and analogues - ***Vitamin D và các thuốc tương tự***, 1475
Vitamin D và các thuốc tương tự, 1475
Vitamin E - ***Alpha tocopherol***, 165
Vitamin E thiên nhiên - ***Alpha tocopherol***, 165
Vitamin K_1 - ***Phytomenadion***, 1147
Vitamin PP - ***Nicotinamid***, 1054
Vitamin PP 50 - ***Nicotinamid,*** 1054
Vitamin PP 500 - ***Nicotinamid,*** 1054
Vitaroxima - ***Cefuroxim***, 375
Vitazidim - ***Ceftazidim***, 368
VitCfort - ***Acid ascorbic***, 121
Vitobra - ***Tobramycin***, 1392
Vitorex OPH - ***Tobramycin***, 1392
Vitpp - ***Nicotinamid,*** 1054
Vitraclor - ***Cefaclor***, 329
Vixbarin - ***Ribavirin***, 1240
Vixcar - ***Clopidogrel***, 425
Vixzol - ***Ribavirin***, 1240
Vizicin 125 - ***Azithromycin***, 227
Vofluxi - ***Ofloxacin***, 1076
Vogyno - ***Econazol***, 577
Volcalci - ***Calcitonin***, 301
Volden Fort - ***Diclofenac***, 515
Volderfen emulgel - ***Diclofenac***, 515
Voledex - ***Levofloxacin***, 890
Volexin 100 - ***Levofloxacin***, 890
Volexin 250 - ***Levofloxacin***, 890
Volexin 500 - ***Levofloxacin***, 890
Volfenax - ***Diclofenac***, 515
Volgasrene - ***Diclofenac***, 515
Volgasrene 50 - ***Diclofenac***, 515
Volgesic 50 - ***Diclofenac***, 515
Volgesic 75 - ***Diclofenac***, 515
Volhasan 75 - ***Diclofenac***, 515
Volnarel K25 - ***Diclofenac***, 515
Volnarel K100 - ***Diclofenac***, 515
Volnarel K50 - ***Diclofenac***, 515
Voltaren - ***Diclofenac***, 515
Voltaren 25 - ***Diclofenac***, 515
Voltaren 50 - ***Diclofenac***, 515
Voltaren Dolo - ***Diclofenac***, 515
Voltaren Emulgel - ***Diclofenac***, 515
Voltaren Ophtha - ***Diclofenac***, 515
Voltex Kool - ***Diclofenac***, 515
Voltfast - ***Diclofenac***, 515
Voltimax 50 - ***Diclofenac***, 515
Vometidin 60 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Vomina 50 - ***Dimenhydrinat***, 536
Vomisetron - ***Ondansetron***, 1082
Vonland - ***Alendronat natri***, 157
Voren Enteric - ***Diclofenac***, 515
Vorican-200 - ***Voriconazol***, 1480
Voriconazol, 1480
Voriconazole - ***Voriconazol***, 1480
Vormino - ***Fluconazol***, 666
Vosfarel - Domesco - ***Trimetazidin***, 1412
Vosfarel MR - Domesco - ***Trimetazidin***, 1412
Votrel - ***Levonorgestrel***, 898
Vpclary - ***Clarithromycin***, 404
Vpcoxcef - ***Celecoxib***, 379
VP-Gen - ***Etoposid***, 643
VTCefal - ***Cefadroxil***, 332
Vtlevo 500 - ***Levofloxacin***, 890
VTSones - ***Betamethason***, 252
Vudu- Clorpheniramin - ***Clorpheniramin***, 445
Vudu-Cefixim 100 - ***Cefixim***, 351
Vudu-Cefixim 200 - ***Cefixim***, 351
Vudu-cefuroxim 250 - ***Cefuroxim***, 375
Vudu-Cefuroxim 500 - ***Cefuroxim***, 375
Vudu-cetirizin - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Vudu-Erythromycin - ***Erythromycin***, 607
Vupu 250 - ***Cefuroxim***, 375
Vupu 500 - ***Cefuroxim***, 375
Vuri 100 - ***Cefixim***, 351
Vuri 200 - ***Cefixim***, 351
Vustin - ***Ceftriaxon***, 371
Vycadil 3.125 - ***Carvedilol***, 327
Vynat 125 - ***Cefuroxim***, 375
Vynat 250 - ***Cefuroxim***, 375

W

Waisan - ***Eperison hydroclorid***, 592
Warfarin, 1483
Wedes - ***Azathioprin***, 225
Weierya - ***Candesartan cilexetil***, 304
Welles - ***Fluconazol***, 666
Welles Soft - ***Fluconazol***, 666
Wellparin - ***Heparin***, 767
Wendica - ***Carbidopa - levodopa***, 320
Wepox 4000 - ***Erythropoietin***, 611
Wicky - ***Paroxetin***, 1122
Wida RL (Ringer Lactate BP) - ***Ringer lactat***, 1247
Widecef - ***Ceftriaxon***, 371
Widrox-200 - ***Ofloxacin***, 1076
Widxim - ***Cefuroxim***, 375
Wimaty - ***Betamethason***, 252
Winbostin 5 - ***Biotin***, 259
Wincocef-125 DT - ***Cefadroxil***, 332
Wincocef-250 - ***Cefadroxil***, 332

Wincocef-250 DT - ***Cefadroxil***, 332
Winnam - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Winonyn - ***Acid nalidixic***, 134
Winsatan 50 - ***Losartan***, 927
Wintofen - ***Clopidogrel***, 425
Wirobar Tab. - ***Carvedilol***, 327
Withus Clindamycin - ***Clindamycin***, 407
Wobenzym N - ***Chymotrypsin***, 382
Wokadine - ***Povidon iod***, 1166
Women-Easy No Panx - ***Diclofenac***, 515
Wonfixime - ***Cefixim***, 351
Wonfotiam Injection - ***Cefotiam hydroclorid***, 360
Wonfuroxime - ***Cefuroxim***, 375
Wonlicla - ***Gliclazid***, 729
Wonramidine inj - ***Ranitidin***, 1232
Wonsaltan - ***Losartan***, 927
Wontaxime - ***Cefotaxim***, 357
Wontazidim Inj - ***Ceftazidim***, 368
Wontazime - ***Ceftazidim***, 368
Wontiaxone Inj - ***Ceftriaxon***, 371
Wonxime - ***Cefotaxim***, 357
Wonzolin Inj - ***Cefazolin***, 343
Wooridul Acyclovir - ***Aciclovir***, 114
Wooridul Cefaclor - ***Cefaclor***, 329
Wooridul Ceftriaxone Sodium - ***Ceftriaxon***, 371
Wooridul eperison - ***Eperison hydroclorid***, 592
Wooridul Ofloxacin - ***Ofloxacin***, 1076
Wooridul Ranitidine - ***Ranitidin***, 1232
Woorieverdin - ***Amlodipin***, 187
Woorilosa - ***Losartan***, 927
Wosulin 30/70 - ***Insulin***, 810
Wosulin-N - ***Insulin***, 810
Wosulin-R - ***Insulin***, 810

X

Xacimax - ***Cloxacilin***, 453
Xaflin - ***Ofloxacin***, 1076
Xalexa 30 - ***Paroxetin***, 1122
Xalipla inj - ***Oxaliplatin***, 1092
Xamdemil 500 - ***Cefadroxil***, 332
Xanh methylen, 1487
Xatral SR - ***Alfuzosin hydroclorid***, 158
Xác định diện tích bề mặt thân thể người từ chiều cao và cân nặng, 1497
Xatral XL - ***Alfuzosin hydroclorid***, 158
Xefatrex - ***Ceftriaxon***, 371
Xeloda - ***Capecitabin***, 306
Xelsepsin - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Xeltic - ***Glibenclamid***, 727
Xemino - ***Dexamethason***, 500
Xenetic 350 - ***Iobitridol***, 825
Xicavina - ***Piroxicam***, 1160
Xiclav - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Ximeprox - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Ximeprox Tab - ***Dextromethorphan***, 508
Ximfix - ***Cefotaxim***, 357
Ximloma - ***Cefuroxim***, 375
Xitoran - ***Cefadroxil***, 332
Xival - ***Cefixim***, 351
Xivedox - ***Cefadroxil***, 332
Xivumic - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
XLCam - ***Meloxicam***, 940
XLCefuz - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Xolibrox - ***Ambroxol***, 175
Xonatrix - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Xonatrix 120 - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Xonatrix Forte - ***Fexofenadin hydroclorid,*** 657
Xoniox - ***Cefadroxil***, 332
Xopawo - ***Piracetam***, 1159
Xorim - ***Cefuroxim***, 375
Xorimax - ***Cefuroxim***, 375
Xorunwell - ***Doxorubicin,*** 571
Xpoxime-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Xumocolat - ***Acetylcystein***, 111
Xuronic inj - ***Acid tranexamic***, 139
Xuzulex Nasal - ***Xylometazolin***, 1488
Xylo - Fran - ***Xylometazolin***, 1488
Xylobalan Nasal - ***Xylometazolin***, 1488
Xylocaine Jelly - ***Lidocain***, 903
Xylofar - ***Xylometazolin***, 1488
Xylometazolin, 1488
Xylometazolin - DK - ***Xylometazolin***, 1488
Xylometazoline - ***Xylometazolin***, 1488
Xynopine - ***Amlodipin***, 187

Y

Y F Amoxycillin Cap - ***Amoxicilin***, 188
Y.P.Acyclovir Tab - ***Aciclovir***, 114
Yahosi - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Yashsilver-S - ***Bạc sulfadiazin***, 237
Ybio - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Yellow fever vaccine - ***Vắc xin sốt vàng***, 1440
Yeltu - ***Meloxicam***, 940
Yesom-20 - ***Esomeprazol***, 619
YKPCertec Tab. - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Young Il Captopril - ***Captopril***, 314
Young Il Ciprofloxacin - ***Ciprofloxacin***, 394
Young Il Sulpiride - ***Sulpirid***, 1314
Young Il Volexin Tablet - ***Levofloxacin***, 890
Young Poong Cefadroxil cap. - ***Cefadroxil***, 332
Youngilprizine - ***Flunarizin***, 678

YoungIlSulris - ***Sulpirid***, 1314
Young-Poong Cefaclor cap. - ***Cefaclor***, 329
YP Nalidixic acid tab. - ***Acid nalidixic***, 134
Yspapuzin - ***Captopril***, 314
YSPLactul - ***Lactulose***, 875
YSPLovastin - xem *Lovastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
YSPNospan - ***Dextromethorphan***, 508
YSPPoro - ***Paracetamol***, 1118
YSPPulin - ***Metoclopramid***, 973
YSPTidact - ***Clindamycin***, 407
YSPTretinon - ***Tretinoin (thuốc uống)***, 1405
Yspuripax - ***Flavoxat hydroclorid***, 661
Yteconcyl - ***Mephenesin***, 944
Yucezone - ***Cefoperazon natri***, 354
Yufotax Inj. - ***Cefotaxim***, 357
Yuhan Cefazolin - ***Cefazolin***, 343
Yuhandexacom inj - ***Dexamethason***, 500
Yuhanoxaliplatin - ***Oxaliplatin***, 1092
Yungpenem - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Yunic Tab - ***Alendronat natri***, 157
Yutazim Inj - ***Ceftazidim***, 368
Yutidcef Injection - ***Cefradin***, 366
Yuxon Inj. - ***Ceftriaxon***, 371
Yuyugrel - ***Clopidogrel***, 425
Yuyuxim - ***Cefuroxim***, 375
Yuzidim Inj. - ***Ceftazidim***, 368
YY Cefaclor Cap - ***Cefaclor***, 329
YY Diltiazem Tab. - ***Diltiazem***, 533
YY Vancomycin HCl Inj. - ***Vancomycin***, 1455
Ylofen - ***Baclofen***, 235

Z

Zabesta - ***Bisoprolol***, 264
Zabesta-2.5 - ***Bisoprolol***, 264
Zade 40 - ***Gliclazid***, 729
Zade 80 - ***Gliclazid***, 729
Zafular - ***Bezafibrat***, 258
Zagoraf - ***Metformin***, 955
Zaha - ***Azithromycin***, 227
Zalenka - ***Minocyclin***, 990
Zalilova 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Zaloe - ***Kẽm oxyd***, 859
Zalrinat 125 - ***Cefuroxim***, 375
Zalrinat 250 - ***Cefuroxim***, 375
Zalrinat 500 - ***Cefuroxim***, 375
Zalrinol - ***Alopurinol***, 162
Zamotix-250 - ***Cefuroxim***, 375
Zamotix-500 - ***Cefuroxim***, 375
Zanastad - ***Tizanidin hydroclorid***, 1390
Zancetam - ***Piracetam***, 1159
Zanedip - ***Lercanidipin***, 884
Zaniat 125 - ***Cefuroxim***, 375
Zaniat 250 - ***Cefuroxim***, 375
Zanimex - ***Cefuroxim***, 375
Zanimex 500 - ***Cefuroxim***, 375
Zanimex-Dobfar - ***Cefuroxim***, 375
Zanmite - ***Cefuroxim***, 375
Zanobapine - ***Olanzapin***, 1077
Zanocin - ***Ofloxacin***, 1076
Zantac - ***Ranitidin***, 1232
Zanycrone - ***Gliclazid***, 729
Zapilep - ***Clozapin***, 455
Zapnex-10 - ***Olanzapin***, 1077
Zapnex-5 - ***Olanzapin***, 1077
Zapra - ***Lansoprazol***, 879
Zasinat - ***Cefuroxim***, 375
Zasinat 125 - ***Cefuroxim***, 375
Zasinat 250 - ***Cefuroxim***, 375
Zasinat 500 - ***Cefuroxim***, 375
Zasinat 750 - ***Cefuroxim***, 375
Zechin Enteric Coated - ***Rabeprazol***, 1228
Zecipox - ***Ciprofloxacin***, 394
Zeclax - ***Clindamycin***, 407
Zecnyl 125 - ***Clarithromycin***, 404
Zecnyl 250 - ***Clarithromycin***, 404
Zecnyl 500 - ***Clarithromycin***, 404
Zeefora Inj - ***Cefoperazon natri***, 354
Zefdavir 100 - ***Lamivudin***, 876
Zefdavir 150 - ***Lamivudin***, 876
Zefdure - ***Cefixim***, 351
Zefeta Inj - ***Ceftazidim***, 368
Zeffix - ***Lamivudin***, 876
Zefone-1000 - ***Ceftriaxon***, 371
Zefpocin - ***Cefotaxim***, 357
Zenalb 20 - ***Albumin***, 152
Zenatop - ***Cefuroxim***, 375
Zenatop 250 - ***Cefuroxim***, 375
Zenbendal 400 - ***Albendazol***, 150
Zencef - ***Cefuroxim***, 375
Zencocif - ***Cefadroxil***, 332
Zencon-150 - ***Fluconazol***, 666
Zency 40 - ***Gentamicin***, 722
Zency 80 - ***Gentamicin***, 722
Zenodem - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Zensalbu - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Zentoalpha CPC1 - ***Chymotrypsin***, 382
Zentocefix 100 - ***Cefixim***, 351
Zentocefix 200 - ***Cefixim***, 351
Zentoeril - ***Perindopril***, 1131
Zentolizid - ***Gliclazid***, 729
Zentolox - ***Pefloxacin mesylat***, 1124

Zentomentin CPC1 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
Zentomoxy CPC - ***Amoxicilin***, 188
Zentomoxy CPC1 - ***Amoxicilin***, 188
Zentomyst 100 - ***Acetylcystein***, 111
Zentomyst 200 - ***Acetylcystein***, 111
Zentonacef 250 - ***Cefuroxim***, 375
Zentonacef 500 - ***Cefuroxim***, 375
Zentopeni CPC1 - ***Benzylpenicilin***, 247
Zentopeni CPC1 400 - ***Phenoxymethylpenicilin***, 1138
Zentopicil CPC1 - ***Ampicilin***, 199
Zentoprednol - ***Methylprednisolon***, 969
Zentotacxim CPC1 - ***Cefotaxim***, 357
Zentozidime CPC1 - ***Ceftazidim***, 368
Zentro - ***Cefotaxim***, 357
Zepilen - ***Cefazolin***, 343
Zerclor - ***Cefaclor***, 329
Zerclor 500 - ***Cefaclor***, 329
Zestril - ***Lisinopril***, 910
Zetaxim - ***Cefotaxim***, 357
Zetedine Inj - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
Zevid - ***Ofloxacin***, 1076
Zexif 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Zexif 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Zexif Sachet - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Ziagen - ***Abacavir***, 101
Zibut 250 - ***Cefuroxim***, 375
Zibut 500 - ***Cefuroxim***, 375
Zicoraxil - ***Cefadroxil***, 332
Zidenol - ***Gliclazid***, 729
Zidimcef - ***Ceftazidim***, 368
Zidimet - ***Trimetazidin***, 1412
Zidocat 125 - ***Cefuroxim***, 375
Zidocat 250 - ***Cefuroxim***, 375
Zidocat 500 - ***Cefuroxim***, 375
Zido-H 300 - ***Zidovudin***, 1489
Zidovudin, 1489
Zidovudin 300-SPM - ***Zidovudin***, 1489
Zidovudine - ***Zidovudin***, 1489
Zidunat 125 - ***Cefuroxim***, 375
Zidunat 250 - ***Cefuroxim***, 375
Zidunat 500 - ***Cefuroxim***, 375
Ziegler - ***Arginin***, 205
Zifex Dry Syrup - ***Cefixim***, 351
Zifex-100 - ***Cefixim***, 351
Zifex-200 - ***Cefixim***, 351
Zifxime-100DT - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Zifxime-200DT - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Zikiss - ***Azithromycin***, 227
Zil mate 250 - ***Cefuroxim***, 375
Zil mate 500 - ***Cefuroxim***, 375
Zilamac-100 - ***Cilostazol***, 388
Zilamac-50 - ***Cilostazol***, 388
Zilee 250 - ***Levofloxacin***, 890
Zilee 500 - ***Levofloxacin***, 890
Zilertal Tablet - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Zilevo 250 - ***Levofloxacin***, 890
Zilevo 500 - ***Levofloxacin***, 890
Zimexef dry syrup - ***Cefixim***, 351
Zinacef - ***Cefuroxim***, 375
Zinc oxide - ***Kẽm oxyd***, 859
Zincap - ***Cefuroxim***, 375
Zinceftil - ***Cefuroxim***, 375
Zinecox 200 - ***Cefditoren pivoxil***, 346
Zinecox RTC 400 - ***Cefditoren pivoxil***, 346
Zinetex - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Zinetex-5 - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Zinextra - ***Cefadroxil***, 332
Zinextra 250 - ***Cefuroxim***, 375
Zinextra 500 - ***Cefuroxim***, 375
Zinfast 250 - ***Cefuroxim***, 375
Zinfast 500 - ***Cefuroxim***, 375
Zinfoxim Inj - ***Netilmicin***, 1042
Zinmax-Domesco - ***Cefuroxim***, 375
Zinnat - ***Cefuroxim***, 375
Zinpadine - ***Cefradin***, 366
Zinqua - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Zinrofort - ***Cefixim***, 351
Zinrytec tablet - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Zintatine 10 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Zintatine 20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Zinxime - ***Arginin***, 205
Zipda - ***Clotrimazol***, 452
Zipencin - ***Phenoxymethylpenicilin***, 1138
Zisnaxime - ***Cefuroxim***, 375
Zisnaxime 250 - ***Cefuroxim***, 375
Zitazonium - ***Tamoxifen***, 1325
Zithin 10 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Zithin 20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Zithronam - ***Azithromycin***, 227
Zitrex 500 - ***Azithromycin***, 227
Zitrocin-OPC - ***Azithromycin***, 227
Zitrolid - ***Azithromycin***, 227
Zitromax - ***Azithromycin***, 227
Zival - ***Meloxicam***, 940
Zixocam - ***Meloxicam***, 940
Zizu 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Zizu 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Zmcintim-1000 - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800

Zoacide - ***Metronidazol***, 979
Zoamco - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Zoamco-A - ***Amlodipin***, 187
Zocin-250 - ***Clarithromycin***, 404
Zocor - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Zodalan 10 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Zodalan 20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Zodox- 10 - ***Doxorubicin,*** 571
Zodox- 50 - ***Doxorubicin,*** 571
Zofex - ***Ofloxacin***, 1076
Zofredal - ***Risperidon***, 1249
Zokazol - ***Tinidazol***, 1383
Zoladex - xem *Goserelin* - ***Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin***, 1372
Zolastyn - ***Desloratadin***, 497
Zolaxa - ***Olanzapin***, 1077
Zoldria - ***Acid zoledronic***, 143
Zoledronic acid - ***Acid zoledronic***, 143
Zolenate - ***Acid zoledronic***, 143
Zolevox -500 - ***Levofloxacin***, 890
Zolfastel - ***Flunarizin***, 678
Zoliicef - ***Cefazolin***, 343
Zolinbac - ***Cefazolin***, 343
Zolinicef - ***Cefazolin***, 343
Zolinova-20 - ***Rabeprazol***, 1228
Zolival - ***Cefazolin***, 343
Zolmycin 150 - ***Clindamycin***, 407
Zoloft - ***Sertralin***, 1283
Zolpidem, 1493
Zolpidon 5 - ***Amlodipin***, 187
Zoltsan - ***Zolpidem***, 1493
Zometa - ***Acid zoledronic***, 143
Zonaxson - ***Eperison hydroclorid***, 592
Zontrape - ***Cefoperazon natri***, 354
Zorab - ***Rabeprazol***, 1228
Zoragan - ***Paracetamol***, 1118
Zoryl-1 - ***Glimepirid***, 731
Zoryl-2 - ***Glimepirid***, 731
Zoryl-3 - ***Glimepirid***, 731
Zoryl-4 - ***Glimepirid***, 731
Zosert 100 - ***Sertralin***, 1283
Zosert 25 - ***Sertralin***, 1283
Zosert 50 - ***Sertralin***, 1283
Zosim-20 - xem *Simvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Zosu - ***Cefuroxim***, 375
Zotinat 100 - ***Cefixim***, 351
Zotinat 200 - ***Cefixim***, 351
Zotinat-F100 - ***Cefixim***, 351
Zovincef - ***Cefazolin***, 343
Zovirax - ***Aciclovir***, 114
Zovirin - ***Ribavirin***, 1240
Zovitit - ***Aciclovir***, 114
Zoxtil-250 - ***Cefuroxim***, 375
Zoxtil-500 - ***Cefuroxim***, 375
Zoylin - ***Aciclovir***, 114
Zoylin Tabs - ***Aciclovir***, 114
Zumtil - ***Albendazol***, 150
Zuperon inj. - ***Metronidazol***, 979
Zurer-300 - ***Clindamycin***, 407
Zuryk - ***Alopurinol***, 162
Zvezdochka Nasal Drop - ***Xylometazolin***, 1488
Zvezdochka Nasal Spray - ***Xylometazolin***, 1488
Zyatin - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Zyatin 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Zybid 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
Zybitrip - ***Azithromycin***, 227
Zycefim 1000 - ***Cefotaxim***, 357
Zycel 100 - ***Celecoxib***, 379
Zycel 200 - ***Celecoxib***, 379
Zycin DT - ***Azithromycin***, 227
Zycks - ***Oxymetazolin hydroclorid***, 1101
Zydantax - ***Cefotaxim***, 357
Zydarone 100 - ***Amiodaron***, 180
Zydarone 200 - ***Amiodaron***, 180
Zydusatorva 10 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Zydusatorva 20 - xem *Atorvastatin* - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
Zyfitax - ***Ceftriaxon***, 371
Zyglit 15 - ***Pioglitazon***, 1151
Zyglit 30 - ***Pioglitazon***, 1151
Zylyte 100 DT - ***Azithromycin***, 227
Zymmex - ***Lamivudin***, 876
Zymycin - ***Azithromycin***, 227
Zymycin 500 - ***Azithromycin***, 227
Zynonym-150 - ***Clindamycin***, 407
Zynonym-300 - ***Clindamycin***, 407
Zynootrop - ***Piracetam***, 1159
Zyom - ***Omeprazol***, 1080
Zypraz - ***Alprazolam***, 167
Zyresp-1 - ***Risperidon***, 1249
Zyresp-2 - ***Risperidon***, 1249
Zyroxime 750 - ***Cefuroxim***, 375
Zyrrigin - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Zyrtec - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
Zytaz-1000 - ***Ceftazidim***, 368
Zytimar - ***Gatifloxacin***, 713
Zyzocete - ***Cetirizin hydroclorid***, 381

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Địa chỉ: Số 352 - Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội
Email: xuatbanyhoc@fpt.vn; xbyh@xuatbanyhoc.vn
Website: www.xuatbanyhoc.vn
Số điện thoại: 024.37625934 - Fax: 024.37625923

DƯỢC THƯ QUỐC GIA VIỆT NAM

(*Vietnamese National Drug Formulary)*

Lần xuất bản thứ hai

Chịu trách nhiệm xuất bản
TỔNG GIÁM ĐỐC
Chu Hùng Cường

Chịu trách nhiệm nội dung
BSCKI. Nguyễn Tiến Dũng

Biên tập:	**BS. Đặng Thị Cẩm Thúy**
Sửa bản in:	**Đặng Thị Cẩm Thúy**
Trình bày bìa:	**Nguyệt Thu**
Kt vi tính:	**Mai Kim Anh**

In 1.000 cuốn, khổ 21 x 29.5 cm tại Công ty TNHH một thành viên Nhà xuất bản Y học.
Địa chỉ: Số 352 Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội.
Số xác nhận đăng ký xuất bản: 1853 - 2018/CXBIPH/1 - 120/YH.
Quyết định xuất bản số: 133/QĐ - XBYH ngày 06 tháng 6 năm 2018.
In xong và nộp lưu chiểu năm 2018.
Mã số sách chuẩn quốc tế - ISBN: 978-604-66-3251-1